

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



TRABZON



KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ORCID : - - -

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünce

Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : / /

Tezin Savunma Tarihi : / /

Tez Danışmanı :

ORCID : - - -

Trabzon

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Anabilim Dalı Anorganik Kimya Bilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Bu tez çalışması 116Z364 nolu TÜBİTAK 1001 projesi kapsamında gerçekleştirilmiş olup, verdiği desteklerden dolayı Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na teşekkür ederiz.

Lisansüstü çalışmalarına başladığımdan bu güne kadar, bütün laboratuvar imkanlarını bana sağlayan, bilimsel bilgi ve deneyimleri ile çalışmalarımı yönlendiren, maddi ve manevi her türlü desteği şahsımdan esirgemeyen, değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Zekeriya BIYIKLIOĞLU'na sonsuz teşekkür eder şükranlarımı sunarım.

Üniversite hayatına başladığım günden beri üzerimizden desteğini hiç çekmeyen, aynı zamanda tez izleme jüri üyeliğini kabul eden, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Halit KANTEKİN'e teşekkür eder şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmalarımın bir bölümünü birlikte gerçekleştirdiğimiz ve aynı zamanda tez izleme jüri üyeliğini kabul eden değerli hocam Sayın Doç. Dr. Arzu ÖZEL ve Sayın Doç. Dr. Burak BARUT'a teşekkür ederim.

Lisansüstü hayatım süresince maddi manevi desteklerini gördüğüm değerli arkadaşlarım Sayın Dr. Turgay KAR, Öğretim Görevlisi Sayın Dr. Ergün GÜLTEKİN ve Öğretim Görevlisi Sayın Turgut KELEŞ'e teşekkür ederim.

Hayatım boyunca beni destekleyen aileme ve maddi manevi her daim yanımda olan eşim Sare Şeyma'ya sonsuz teşekkür eder şükranlarımı sunarım.

Hüseyin BAŞ

Trabzon 2023

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Doktora Tezi olarak sunduğum “Suda Çözünebilen Yeni Silisyum Ftalosiyanınların Sentezi ve Meme, Melanoma, Prostat, Karaciğer, Akciğer Kanseri Hücre Hatları Üzerine Antikanser İlaç Potansiyellerinin Araştırılması” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Zekeriya BIYIKLIOĞLU'nun sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı/yaptırdığımı, 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. 25/05/2023

Hüseyin BAŞ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
ÖZET	VIII
SUMMARY	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ.....	XV
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XVI
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş	1
1.2. Ftalosiyanınlar	1
1.2.1. Ftalosiyanınların Keşfi ve Tarihçesi	1
1.2.2. Ftalosiyanınların Yapısı ve Adlandırılması	3
1.2.3. Ftalosiyanınların Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	6
1.2.4. Ftalosiyanınların Çözünürlük Özellikleri	7
1.2.5. Ftalosiyanınların Agregasyon Özellikleri	7
1.2.6. Ftalosiyanınların Spektroskopik Özellikleri	9
1.2.6.1. Ftalosiyanınların IR Spektrumları	9
1.2.6.2. Ftalosiyanınların ¹ H-NMR Spektrumları.....	10
1.2.6.3. Ftalosiyanınların UV-Vis Spektrumları.....	10
1.2.7. Ftalosiyanın Çeşitleri	11
1.2.7.1. Subftalosiyanınlar (SubPc)	12
1.2.7.2. Tetra ve Okta Sübstitüe Ftalosiyanınlar	13
1.2.7.3. Naftalosiyanınlar (NPc)	15
1.2.7.4. Asimetrik Ftalosiyanınlar	16
1.2.7.5. Süper Ftalosiyanınlar (Süper Pc)	17
1.2.8. Ftalosiyanınların Sentez Yöntemleri	18
1.2.8.1. Sübstitüe Olmamış Ftalosiyanınların Sentez Yöntemleri.....	19
1.2.8.1.1. Metalsiz (H ₂ Pc) Ftalosiyanınların Sentez Yöntemleri.....	19
1.2.8.1.2. Metalli (MPc) Ftalosiyanınların Sentez Yöntemleri.....	20

1.2.8.2.	Sübstitüe Ftalosiyeninlerin Sentez Yöntemleri	21
1.2.8.2.1.	Tetra Sübstitüe Ftalosiyeninlerin Sentez Yöntemleri	21
1.2.8.2.2.	Okta Sübstitüe Ftalosiyeninlerin Sentez Yöntemleri.....	22
1.2.8.2.3.	Asimetrik Ftalosiyanimlerin Sentez Yöntemleri	22
1.2.9.	Ftalosiyeninlerin Uygulama Alanları	23
1.2.10.	Silisyum Ftalosiyeninler	28
1.2.11.	Silisyum Ftalosiyeninlerin Sentezleri	29
1.2.11.1.	Dikloro Silisyum Ftalosiyenin Sentezi (SiPcCl ₂).....	29
1.2.11.2.	Bis-Hidroksil Silisyum Ftalosiyenin Sentezi (SiPc(OH) ₂).....	31
1.2.11.3.	Simetrik Aksiyal Sübstitüe Silisyum Ftalosiyenin Sentezi (Si-O-R)	32
1.2.11.4.	Asimetrik Aksiyal Sübstitüe Silisyum Ftalosiyenin Sentezi (Si-O-R).....	33
1.2.11.5.	Ftalosiyenin Halka Sübstitüsyonu ile SiPc Sentezi	34
1.2.12.	Silisyum Ftalosiyeninlerin Kullanım Alanları.....	35
1.2.12.1.	Silisyum Ftalosiyeninlerin Tıbbi Kimya Uygulamaları	35
1.2.12.2.	Silisyum Ftalosiyeninlerin Organik Fotovoltaik Güneş Pillerindeki Uygulamaları.....	37
1.2.12.3.	Silisyum Ftalosiyeninlerin Fotokataliz Uygulamaları	38
1.2.13.	DNA.....	39
1.2.14.	Topoizomeraz Enzimleri	40
1.2.15.	Kanser	41
2.	YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	44
2.1.	Kullanılan Aletler	44
2.2.	Kullanılan Kimyasal Madde ve Malzemeler	44
2.3.	Başlangıç Maddelerinin Sentezi	45
2.4.	Özgün Maddelerin Sentezi	45
2.4.1.	(3,5-Bis{3-[3-(dimetilamino)fenoksi]propoksi}fenil)metanol (2) Sentezi	45
2.4.2.	{3,5-Bis[3-(4-asetilpiperazin-1-il)propoksi]fenil}metanol (10) Sentezi	46
2.4.3.	Silisyum Ftalosiyenin (SiPc) (3) Sentezi.....	47
2.4.4.	Silisyum Ftalosiyenin (SiPc) (11) Sentezi.....	49
2.4.5.	Suda Çözünebilen Silisyum Ftalosiyenin (3a) Sentezi.....	50
2.4.6.	Suda Çözünebilen Silisyum Ftalosiyenin (11a) Sentezi.....	52
2.5.	Agregasyon Çalışmaları.....	53
2.6.	DNA Bağlanma, DNA Kesim ve Topoizomeraz I, II İnhibisyon Çalışmaları. 54	

2.6.1.	DNA Bağlanma Deneyleri.....	54
2.6.1.1.	UV-Vis Absorpsiyon Titrasyon alışmaları	54
2.6.1.2.	UV ile Yarışmalı EB Bağlanması alışmaları	55
2.6.1.3.	DNA Erime Sıcaklığının Belirlenmesi	55
2.6.2.	DNA Nükleaz Aktivitesi.....	55
2.6.2.1.	pBR322 Plazmid DNA’sının Hidrolitik Nükleaz Aktivitesi	56
2.6.2.2.	pBR322 Plazmid DNA’sının Işıkla İndüklenmiş Nükleaz Aktivitesi	56
2.6.2.3.	pBR322 Plazmid DNA’nın Oksidatif Nükleaz Aktivitesi.....	57
2.6.2.4.	pBR322 Plazmid DNA’sının Oksidatif Nükleaz Aktivitesinde Rol Oynayan Reaktif Oksijen Türlerinin Belirlenmesi.....	57
2.6.3.	Topoizomeraz I ve II İnhibisyonu	57
2.6.3.1.	Topoizomeraz I İnhibisyonu.....	57
2.6.3.2.	Topoizomeraz II İnhibisyonu	58
2.7.	Sitotoksisite alışmaları	58
2.8.	Hücre Siklusu Analiz alışmaları	59
3.	BULGULAR.....	60
4.	SONUÇLAR VE TARTIşMA	68
4.1.	Sentez ve Karakterizasyon.....	68
4.2.	Agregasyon alışmaları.....	70
4.3.	DNA Bağlanma, DNA Kesim ve Topoizomeraz I, II İnhibisyon alışmaları .	74
4.3.1.	DNA Bağlanma alışmaları	75
4.3.2.	DNA Kesim alışmaları.....	78
4.3.4.	DNA Topoizomeraz I ve II İnhibisyon alışmaları	85
4.4.	Sitotoksisite alışmaları	89
4.5.	Hücre Siklusu Analizi alışmaları	92
5.	ÖNERİLER.....	95
6.	KAYNAKLAR	97
7.	EKLER	105
ZGEMİş		

Doktora Tezi

ÖZET

SUDA ÇÖZÜNEBİLEN YENİ SİLİSYUM FTALOSİYANİNLERİN SENTEZİ VE
MEME, MELANOMA, PROSTAT, KARACİĞER, AKCİĞER KANSER HÜCRE
HATLARI ÜZERİNE ANTİKANSER İLAÇ POTANSİYELLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Hüseyin BAŞ

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Zekeriya BIYIKLIOĞLU
2023, 104 Sayfa, 26 Sayfa Ek

Bu tez çalışması kapsamında aksiyal pozisyonda ligand olarak dimetilamino ve asetil piperazin grupları içeren suda çözünebilen ve agregasyon göstermeyen yeni silisyum ftalosiyanınler sentezlenmiş ve DNA bağlanma, DNA kesme, topoizomeraz I ve topoizomeraz II aktivitesi ve bazı insan kanser türlerine (meme, melanoma, prostat, karaciğer ve akciğer) karşı sitotoksik aktiviteleri belirlenmiştir. Elde edilen tüm sonuçlar bileşiklerin kuvvetli DNA bağlanma, etkili DNA kesim ve topoizomeraz ve yüksek sitotoksik aktivite göstermelerinden dolayı meme, melanoma, prostat, karaciğer ve akciğer kanserlerine karşı umut verici ajanlar olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Ftalosiyanın, sudaki çözünürlük, aksiyal süstitüsyon, DNA etkileşimi, topoizomeraz inhibisyonu, sitotoksisite.

PhD. Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF NEW WATER SOLUBLE SILICON PHthalOCYANINES AND INVESTIGATION OF THEIR ANTI-CANCER DRUG POTENTIALS ON BREAST, MELANOMA, PROSTATE, LIVER, LUNG CANCER CELL LINES

Hüseyin BAŞ

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Supervisor: Prof. Dr. Zekeriya BIYIKLIOĞLU
2023, 104 Pages, 26 Appendix

Within the scope of this thesis, water soluble and non-aggregated silicon phthalocyanines bearing dimethylamino and acetyl piperazine groups at axial positions were synthesized and determined their DNA binding, DNA cleavage, topoisomerase I activities and cytotoxicity against some human cancer (breast, melanoma, prostate, liver and lung) cells. All of obtained results demonstrated that tested compounds had lead agents toward breast, melanoma, prostate, liver and lung cancer due to their strong DNA binding, efficient DNA cleavage, topoisomerase inhibitory and cytotoxic effects.

Key words: Phthalocyanine, water solubility, axial substitution, DNA interaction, topoisomerase inhibition, cytotoxicity.

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Ftalimitten metalsiz ftalosiyanin eldesi.....	2
Şekil 2. o-dibromobenzenden bakır ftalosiyanin eldesi.....	2
Şekil 3. Metalli ve metalsiz ftalosiyanin	3
Şekil 4. Porfirin ve ftalosiyanin molekülleri arasındaki benzerlik	4
Şekil 5. Metalli ftalosiyanin moleküllerinin olası geometrileri a) 4 koordinasyonlu kare düzlem geometri b) 5 koordinasyonlu kare piramit geometri c) 6 koordinasyonlu oktahedral geometri d) 8 koordinasyonlu sandviç geometri	5
Şekil 6. Ftalosiyaninlerin IUPAC adlandırılması.....	6
Şekil 7. a) Agregasyon göstermeyen b) agregasyon gösteren ftalosiyaninlerin UV-Vis spektrumları.....	8
Şekil 8. Ftalosiyaninlerde H ve J tipi agregasyon türleri.....	8
Şekil 9. Metalli ve metalsiz ftalosiyaninlerin UV-Vis spektrumları	11
Şekil 10. Metalli ve metalsiz ftalosiyaninlerin Q bantlarının şematik gösterimi	11
Şekil 11. Subftalosiyanin bileşiği	12
Şekil 12. (a) Periferel tetra sübstitüe metalli ftalosiyanin (b) non-periferel tetra sübstitüe metalli ftalosiyanin (c) periferel okta sübstitüe metalli ftalosiyanin (d) non-periferel okta sübstitüe metalli ftalosiyanin	13
Şekil 13. Tetrasübstitüe ftalosiyaninlerin izomerleri.....	14
Şekil 14. Organik çözücülerde çözünen (4,5,6) ve suda çözünen (4a,5a,6a) ftalosiyanin molekülleri.....	15
Şekil 15. Naftalosiyanin bileşikleri	16
Şekil 16. Asimetrik ftalosiyanin molekülü.....	17
Şekil 17. Süper ftalosiyanin (SüperPc) molekülleri	18
Şekil 18. Ftalosiyanin eldesinde kullanılan farklı çıkış maddeleri.....	19
Şekil 19. Sübstitüe olmamış metalsiz ftalosiyaninlerin (H ₂ Pc) farklı sentez yöntemleri....	20
Şekil 20. Sübstitüe olmamış metalli ftalosiyaninlerin (MPc) farklı sentez yöntemleri.....	20
Şekil 21. Periferel ve non-periferel tetra sübstitüe ftalosiyaninlerin sentez şeması	21
Şekil 22. Periferel ve non-periferel okta sübstitüe ftalosiyaninler	22
Şekil 23. Asimetrik ftalosiyaninlerin izomerleri	22
Şekil 24. Ftalosiyaninlerin bazı uygulama alanları	23
Şekil 25. DSSC’lerde kullanılan ZnPc molekülleri.....	27

Şekil 26. Silisyum ftalosiyanın (SiPc).....	29
Şekil 27. SiPcCl ₂ 'nin sentez yöntemi.....	30
Şekil 28. SiPcCl ₂ 'nin sentez yöntemi.....	31
Şekil 29. SiPc(OH) ₂ 'nin sentez yöntemi	32
Şekil 30. Simetrik aksiyal sübstitüe SiPc molekülü	32
Şekil 31. Asimetrik aksiyal sübstitüe SiPc sentezi.....	33
Şekil 32. Asimetrik aksiyal sübstitüe SiPc	34
Şekil 33. Ftalosiyanın halka sübstitüsyonu ile SiPc sentezi	35
Şekil 34. La Jolla Blue ticari isimli SiPc molekülü.....	36
Şekil 35. PDT'de kullanılan Pc4 [®] adlı SiPc molekülü.....	36
Şekil 36. PIT'de kullanılan IR700 adlı SiPc molekülü	37
Şekil 37. Güneş pillerinde kullanılan SiPc molekülü.....	38
Şekil 38. DNA'nın kimyasal yapısı	39
Şekil 39. Dünya kanser istatistikleri.....	42
Şekil 40. Türkiye kanser istatistikleri.....	43
Şekil 41. (2) Nolu bileşiğin sentez reaksiyonu	46
Şekil 42. (10) Nolu bileşiğin sentez reaksiyonu.....	47
Şekil 43. (3) Nolu silisyum ftalosiyanın bileşiğinin sentezi.....	48
Şekil 44. (11) Nolu silisyum ftalosiyanın bileşiğinin sentezi.....	50
Şekil 45. (3a) Nolu suda çözünebilen silisyum ftalosiyanın bileşiğinin sentezi	51
Şekil 46. (11a) Nolu suda çözünebilen silisyum ftalosiyanın bileşiğinin sentezi	53
Şekil 47. a) SiPc (3) Bileşiğinin farklı çözücülerde çözülerek alınan UV-Vis spektrumu b) SiPc (11) Bileşiğinin farklı çözücülerde çözülerek alınan UV-Vis spektrumu.....	71
Şekil 48. a) (3a) Bileşiğinin farklı çözücülerde çözülerek alınan UV-Vis spektrumu b) (11a) Bileşiğinin farklı çözücülerde çözülerek alınan UV-Vis spektrumu.....	72
Şekil 49. a) SiPc (3) Bileşiğinin b) SiPc (11) bileşiğinin DMSO çözücüsü içerisinde farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu.....	72
Şekil 50. a) (3a) Bileşiğinin b) (11a) bileşiğinin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu.....	73
Şekil 51. (3a) Bileşiğinin DNA yokluğunda ve artan DNA konsantrasyonu varlığında absorpsiyon spektrumları.....	75
Şekil 52. (11a) Bileşiğinin DNA yokluğunda ve artan DNA konsantrasyonu varlığında absorpsiyon spektrumları.....	76
Şekil 53. (3a) ve (11a) Bileşiklerinin yarışmalı EB bağlanması çalışmaları	77

- Şekil 54. **(3a)** bileşiğinin süpersarmal pBR322 plasmid DNA hidrolitik ve foto nükleaz aktivitesi. Bant 1, DNA kontrol; bant 2, DNA + **3a** (12.5 µM); bant 3, DNA + **3a** (25 µM); bant 4, DNA + **3a** (50 µM); bant 5, DNA + **3a** (100 µM); bant 6, DNA kontrol + uyarma; bant 7, DNA + **3a** (12.5 µM) + uyarma; bant 8, DNA + **3a** (25 µM) + uyarma; bant 9, DNA + **3a** (50 µM) + uyarma; bant 10, DNA + **3a** (100 µM) + uyarma..... 79
- Şekil 55. **(11a)** Bileşiğinin süpersarmal pBR322 plasmid DNA hidrolitik ve foto nükleaz aktivitesi. Bant 1, DNA kontrol; bant 2, DNA + **11a** (6.25 µM); bant 3, DNA + **11a** (12.5 µM); bant 4, DNA + **11a** (25 µM); bant 5, DNA + **11a** (50 µM); bant 6, DNA kontrol + uyarma; bant 7, DNA + **11a** (6.25 µM) + uyarma; bant 8, DNA + **11a** (12.5 µM) + uyarma; bant 9, DNA + **11a** (25 µM) + uyarma; bant 10, DNA + **11a** (50 µM) + uyarma.....79
- Şekil 56. H₂O₂, AA ve ME varlığında oksidatif nükleaz aktivitesi (negatif kontrol). Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + H₂O₂ (0.4 M); bant 3: DNA + AA (0.25 mM); bant 4: DNA + ME(0.4m).....80
- Şekil 57. **(3a)** Bileşiğinin karanlıkta oksidatif nükleaz aktivitesi. Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + **3a** (12.5 µM) + H₂O₂ (0.4 M); bant 3: DNA + **3a** (25 µM) + H₂O₂ (0.4 M); bant 4: DNA + **3a** (50 µM) + H₂O₂ (0.4 M); bant 5: DNA + **3a** (12.5 µM) + AA (0.25 mM); bant 6: DNA + **3a** (25 µM) + AA (0.25 mM); bant 7: DNA + **3a** (50 µM) + AA (0.25 mM); bant 8: DNA + **3a** (12.5 µM) + ME (0.4 M); bant 9: DNA + **3a** 25 µM) + ME (0.4 M); bant 10: DNA + **3a** (50 µM) + ME (0.4 M) 80
- Şekil 58. **(11a)** Bileşiğinin karanlıkta oksidatif nükleaz aktivitesi. Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + **11a** (6.25 µM) + H₂O₂ (0.4 M); bant 3: DNA + **11a** (12.5 µM) + H₂O₂ (0.4 M); bant 4: DNA + **11a** (25 µM) + H₂O₂ (0.4 M); bant 5: DNA + **11a** (6.25 µM) + AA (0.25 mM); bant 6: DNA + **11a** (12.5 µM) + AA (0.25 mM); bant 7: DNA + **11a** (25 µM) + AA (0.25 mM); bant 8: DNA + **11a** (6.25 µM) + ME (0.4 M); bant 9: DNA + **11a** (12.5 µM) + ME (0.4 M); bant 10: DNA + **11a** (25 µM) + ME (0.4 M)..... 80
- Şekil 59. H₂O₂, AA ve ME varlığında oksidatif fotonükleaz aktivitesi (negatif kontrol). Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + H₂O₂ (0.4 M); bant 3: DNA + AA (0.25 mM);bant4: DNA+ME (0.4 M).....81
- Şekil 60. **(3a)** Bileşiğinin oksidatif fotonükleaz aktivitesi. Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + **3a** (12.5 µM) + H₂O₂ (0.4 M); bant 3: DNA + **3a** (25 µM) + H₂O₂ (0.4 M); bant 4: DNA + **3a** (50 µM) + H₂O₂ (0.4 M); bant 5: DNA + **3a** (12.5 µM) + AA (0.25 mM); bant 6: DNA + **3a** (25 µM) + AA (0.25 mM); bant 7: DNA + **3a** (50 µM) + AA (0.25 mM); bant 8: DNA + **3a** (12.5 µM) + ME (0.4 M); bant 9: DNA + **3a** (25 µM) + ME (0.4 M); bant 10: DNA + **3a** (50 µM) + ME (0.4M).....81
- Şekil 61. **(11a)** Bileşiğinin oksidatif fotonükleaz aktivitesi. Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + **11a** (6.25 µM) + H₂O₂ (0.4 M); bant 3: DNA + **11a** (12.5 µM) + H₂O₂ (0.4 M); bant 4: DNA + **11a** (25 µM) + H₂O₂ (0.4 M); bant 5: DNA + **11a** (6.25 µM) + AA (0.25 mM); bant 6: DNA + **11a** (12.5 µM) + AA (0.25 mM); bant 7: DNA + **11a** (25 µM) + AA (0.25 mM); bant 8: DNA + **11a** (6.25 µM) + ME (0.4 M); bant 9: DNA + **11a** (12.5 µM) + ME (0.4 M); bant 10: DNA + **11a** (25 µM) + ME (0.4 M).....82

- Şekil 62. Reaktif oksijen türlerin belirlenmesinde kullanılan kimyasalların süpersarmal pBR322 plazmid DNA'nın fotonükleaz aktivitesinin belirlenmesi (negatif kontrol). Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + etanol (0.4 mM); bant 3: DNA + metanol (0.4 mM); bant 4: DNA + DMSO (0.4 mM); bant 5: DNA + NaN_3 (0.4 mM); bant 6: DNA + L-Histidin (0.4 mM); bant 7: DNA + SOD (0.4 mM); bant 8: DNA + Katalaz (0.4 mM); bant 9: DNA + EDTA (0.4 mM).....82
- Şekil 63. **(3a)** Bileşiğinin süpersarmal pBR322 plazmid DNA'nın fotonükleaz aktivitesinde rol oynayan reaktif oksijen türlerinin belirlenmesi. Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + **3a** (50 μM) + etanol; bant 3: DNA + **3a** (50 μM) + metanol; bant 4: DNA + **3a** (50 μM) + DMSO; bant 5: DNA + **3a** (50 μM) + NaN_3 ; bant 6: DNA + **3a** (50 μM) + L-Histidin; bant 7: DNA + **3a** (50 μM) + SOD; bant 8: DNA + **3a** (50 μM) + Katalaz; bant 9: DNA + **3a** (50 μM) + EDTA..... 83
- Şekil 64. **(11a)** Bileşiğinin süpersarmal pBR322 plazmid DNA'nın fotonükleaz aktivitesinde rol oynayan reaktif oksijen türlerinin belirlenmesi. Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + **11a** (25 μM) + etanol; bant 3: DNA + **11a** (25 μM) + metanol; bant 4: DNA + **11a** (25 μM) + DMSO; bant 5: DNA + **11a** (25 μM) + NaN_3 ; bant 6: DNA + **11a** (25 μM) + L-Histidin; bant 7: DNA + **11a** (25 μM) + SOD; bant 8: DNA + **11a** (25 μM) + Katalaz; bant 9: DNA + **11a** (25 μM) + EDTA..... 83
- Şekil 65. **(3a)** Bileşiğinin topoizomeraz I inhibisyon etkisi. Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + 1 Ünite topoizomeraz; bant 3: DNA + 1 Ünite topoizomeraz + **3a** (6.25 μM); bant 4: DNA + 1 Ünite topoizomeraz + **3a** (12.5 μM); bant 5: DNA + 1 Ünite topoizomeraz + **3a** (25 μM).....86
- Şekil 66. **(11a)** Bileşiğinin topoizomeraz I inhibisyon etkisi. Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + 1 Ünite topoizomeraz; bant 3: DNA + 1 Ünite topoizomeraz + **11a** (12.5 μM); bant 4: DNA + 1 Ünite topoizomeraz + **11a** (25 μM); bant 5: DNA + 1 Ünite topoizomeraz + **11a** (50 μM).....86
- Şekil 67. **İrinotekan** bileşiğinin topoizomeraz I inhibisyon etkisi (pozitif kontrol). Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + 1 Ünite topoizomeraz; bant 3: DNA + 1 Ünite topoizomeraz + irinotekan (6.25 μM); bant 4: DNA + 1 Ünite topoizomeraz + irinotekan (12.5 μM); bant 5: DNA + 1 Ünite topoizomeraz + irinotekan (25 μM); bant 6: DNA + 1 Ünite topoizomeraz + irinotekan (50 μM).....87
- Şekil 68. **(3a)** Bileşiğinin topoizomeraz II inhibisyon etkisi. Bant 1: DNA kontrol (Tris-HCl pH:7 tampon); bant 2: DNA kontrol (topoizomeraz II tampon); bant 3: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II; bant 4: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II + **3a** (6.25 μM); bant 5: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II + **3a** (12.5 μM); bant 6: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II + **3a** (25 μM) 87
- Şekil 69. **(11a)** Bileşiğinin topoizomeraz II inhibisyon etkisi. Bant 1: DNA kontrol (Tris-HCl pH:7 tampon); bant 2: DNA kontrol (topoizomeraz II tampon); bant 3: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II; bant 4: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II + **11a** (12.5 μM); bant 5: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II + **11a** (25 μM); bant 6: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II + **11a** (50 μM).....88
- Şekil 70. **Doksorubisin** bileşiğinin topoizomeraz II inhibisyon etkisi (pozitif kontrol).

Bant 1: DNA kontrol (Tris-HCl pH:7 tampon); bant 2: DNA kontrol (topoizomeraz II tampon); bant 3: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II; bant 4: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II + doksorubisin (12.5 µM); bant 5: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II + doksorubisin (25 µM); bant 6: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II + doksorubisin (37.5 µM); bant 7: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II+ doksorubisin (50 µM).....	88
Şekil 71. A549 hücrelerinin hücre siklüsü dağılımı	92
Şekil 72. (3a) Bileşiği (5 µM) muamelesinde A549 hücrelerinin hücre siklüsü dağılımı ..	93
Şekil 73. (11a) Bileşiği(10 µM) muamelesinde A549 hücrelerinin hücre siklüsü dağılımı.	93



TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Sentezlenen özgün bileşiklerin IR spektrum değerleri (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$	61
Tablo 2. Sentezlenen özgün bileşiklerin verim ve kütle spektrum değerleri (m/z).....	61
Tablo 3. Sentezlenen özgün bileşiklerin ^1H -NMR spektral değerleri (δ :ppm)	62
Tablo 4. Sentezlenen özgün bileşiklerin ^{13}C -NMR spektral değerleri (δ :ppm)	63
Tablo 5. Sentezlenen özgün bileşiklerin UV-Vis spektral değerleri	63
Tablo 6. Suda çözünür silisyum (IV) ftalosiyanın bileşiklerinin CT-DNA ile bağlanma sonuçları	64
Tablo 7. Sentezlenen silisyum (IV) ftalosiyanın bileşiklerinin A549 hücre hattına karşı CC_{50} (μM) değerleri	64
Tablo 8. Sentezlenen silisyum (IV) ftalosiyanın bileşiklerinin BT20 hücre hattına karşı CC_{50} (μM) değerleri	65
Tablo 9. Sentezlenen silisyum (IV) ftalosiyanın bileşiklerinin SNU-398 hücre hattına karşı CC_{50} (μM) değerleri.....	65
Tablo 10. Sentezlenen silisyum (IV) ftalosiyanın bileşiklerinin DU145 hücre hattına karşı CC_{50} (μM) değerleri.....	66
Tablo 11. Sentezlenen silisyum (IV) ftalosiyanın bileşiklerinin SK-MEL128 hücre hattına karşı CC_{50} (μM) değerleri.....	66
Tablo 12. Suda çözünür silisyum (IV) ftalosiyanın bileşiklerinin hücre siklusü analiz sonuçları	67

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Absorbans
A °	: Angstrom
AA	: Askorbik Asit
Al ₂ O ₃	: Alüminyum Oksit
BSA	: Bovine Serum Albumin
°C	: Derece Celsius
CDCl ₃	: Dötero Kloroform
CHCl ₃	: Kloroform
CH ₃ OH	: Metanol
DBN	: 1,8-diazabisiklo[4.3.0]non-5-en
DBU	: 1,8-Diaza-bisiklo[5.4.0]undek-7-en
DCM	: Diklorometan
DMAE	: N,N-dimetilaminoetanol
DMF	: N,N-dimetilformamid
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EB	: Etidyum Bromür
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
E.N	: Erime Noktası
EtOAc	: Etil Asetat
g	: Gram
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
H ₂ Pc	: Metalsiz Ftalosiyenin
H ₂ SO ₄	: Sülfürik Asit
HCl	: Hidrojen Klorür
HOMO	: En Yüksek Enerjili Dolu Molekül Orbitali
HPLC	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
IR	: Infrared Spektroskopisi
K ₂ CO ₃	: Potasyum Karbonat
LUMO	: En Düşük Enerjili Boş Molekül Orbitali

M	: Molarite
ME	: Merkaptoetanol
MgSO ₄	: Magnezyum Sülfat
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
MPc	: Metalli Ftalosiyenin
MS	: Kütle Spektroskopisi
N ₂	: Azot
Nc	: Naftalosiyenin
NLO	: Non-Linear Optik
NaH	: Sodyum Hidrür
Na ₂ CO ₃	: Sodyum Karbonat
NaOH	: Sodyum Hidroksit
NaBH ₄	: Sodyum Borhidrür
NaCl	: Sodyum Klorür
NH ₄ OH	: Amonyum Hiroksit
NH ₃	: Amonyak
nm	: Nanometre
Pc	: Ftalosiyenin
PDT	: Fotodinamik Terapi
PIT	: Fotoimmünoterapi
PS	: Fotosensitizör
SiCl ₄	: Tetraklorosilan
Si ₂ Cl ₆	: Disilisyumhegzaklorür
Si(Cl ₂)Pc	: Silisyum Ftalosiyenin Diklorür
SiPc	: Silisyum Ftalosiyenin
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SubPc	: Subftalosiyenin
Süper Pc	: Süperftalosiyanim
TEA	: Trietilamin
THF	: Tetrahidrofuran
TLC	: İnce Tabaka Kromatografisi
TMS	: Tetrametilsilan

TiO ₂	: Titanyum (IV) oksit
UV-Vis	: Ultraviyole-Görünür Bölge
UO ₂ Cl ₂	: Uranil Klorür
μM	: Mikro Molar
cm ⁻¹	: Dalga Sayısı
δ _{ppm}	: Kimyasal Kayma Değeri
¹³ C-NMR	: Karbon-13- Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
¹ H-NMR	: Proton Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
[M] ⁺	: Moleküler İyon Piki
[M+H] ⁺	: Proton Yakalamış Moleküle Ait Moleküler İyon



1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Ftalosiyeninler birçok bilim insanının ilgisini çeken renkli makrosiklik bileşiklerdir. Yüzyılı aşkın bir geçmişe sahip olan bu renkli metalsiz ve metalli ftalosiyeninler endüstriyel alanlarda önemli bir rol oynamaktadır [1]. Ftalosiyeninler porfirin moleküllerine benzemelerine karşın Vitamin B₁₂, hemoglobin ve klorofil A gibi doğada doğal olarak bulunmamakta ve tamamen sentetik yollarla elde edilmektedirler [2].

Tetrazabenzotetraazaporfirinler olarak da bilinen ftalosiyeninler, Yunancada kaya yağı olarak bilinen "nafta" ve koyu mavi anlamına gelen "siyanin" kelimelerinden oluşmaktadır [3]. 18- π elektron sistemine sahip olan ftalosiyeninler, $(4n+2)$ Hückel kuralına uyan 8 karbon ve 8 azot atomuna sahip 16 üyeli makrosiklik aromatik yapılardır. Makrosiklik halkanın merkezine bir metal iyonu ya da iki proton bağlanmasıyla nötrallik sağlanmaktadır [4].

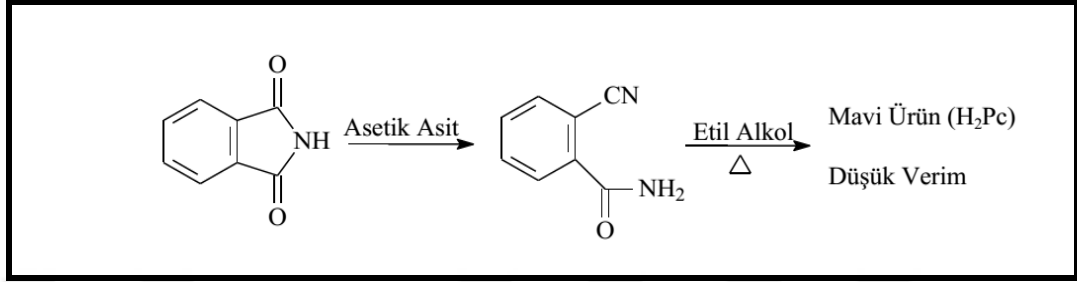
Günümüzde ftalosiyenin molekülünün kavitesine 70'ten fazla metal iyonu koordine olabilmektedir [5]. Bu sayede ftalosiyeninlere bağlanan metal iyonu template etki yaratmakta ve ürün verimi artmaktadır [6]. Makrohalkanın periferel, non-periferel veya merkez metalin aksiyal konumlarına farklı grupların bağlanmasıyla bu moleküllerin suda ve yaygın organik çözücülerdeki çözünürlük problemleri aşılmaktadır. Zengin koordinasyon kimyasına sahip bu renkli moleküller çözünürlüklerinin artmasıyla pek çok uygulama alanlarında kullanılmak amacıyla araştırmacıların ilgisini her geçen gün daha da çekmektedir. Yüksek teknolojiye sağlık uygulamalarına, boyar maddeden tekstil endüstrisine kadar pek çok alanda kullanımı her geçen gün artmaktadır [7].

1.2. Ftalosiyeninler

1.2.1. Ftalosiyeninlerin Keşfi ve Tarihçesi

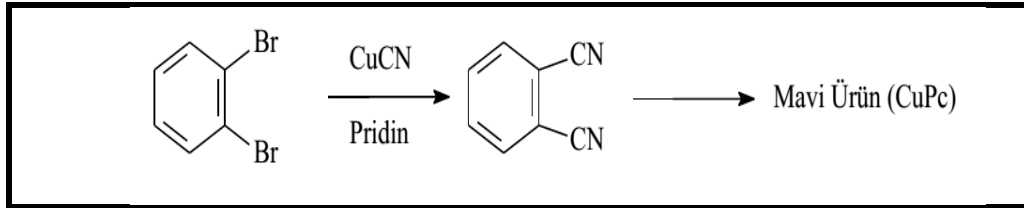
Ftalosiyeninler, porfirinlerin sentetik analogları olup, dört izoindol ünitesinden oluşan, delokalize 18- π elektron sistemine sahip düzlemsel aromatik makrosikliklerdir [8].

A.V. Braun ve J. Tcherniac 1907 yılında Londra'daki South Metropolitan Gas Company şirketinde, daha sonra metalsiz ftalosiyanın olarak adlandırılan, ftalimid ve asetik anhidritten ortosiyanobenzamidin hazırlanmasının bir yan ürünü olarak çözünmeyen mavi renkli bir bileşiği izole ettiklerini bildirmişlerdir [9].



Şekil 1. Ftalimitten metalsiz ftalosiyanın eldesi

Yirmi yıl sonra H. de Diesbach ve E. von der Weid 1927 yılında orto-dibromobenzen, bakır siyanür ve piridini kapalı bir tüpte ısıtarak ftalonitril hazırlamaya çalışırken oldukça kararlı çözünmeyen mavi renkli bakır ftalosiyanın molekülünü elde etmişlerdir [10].



Şekil 2. o-dibromobenzenden bakır ftalosiyanın eldesi

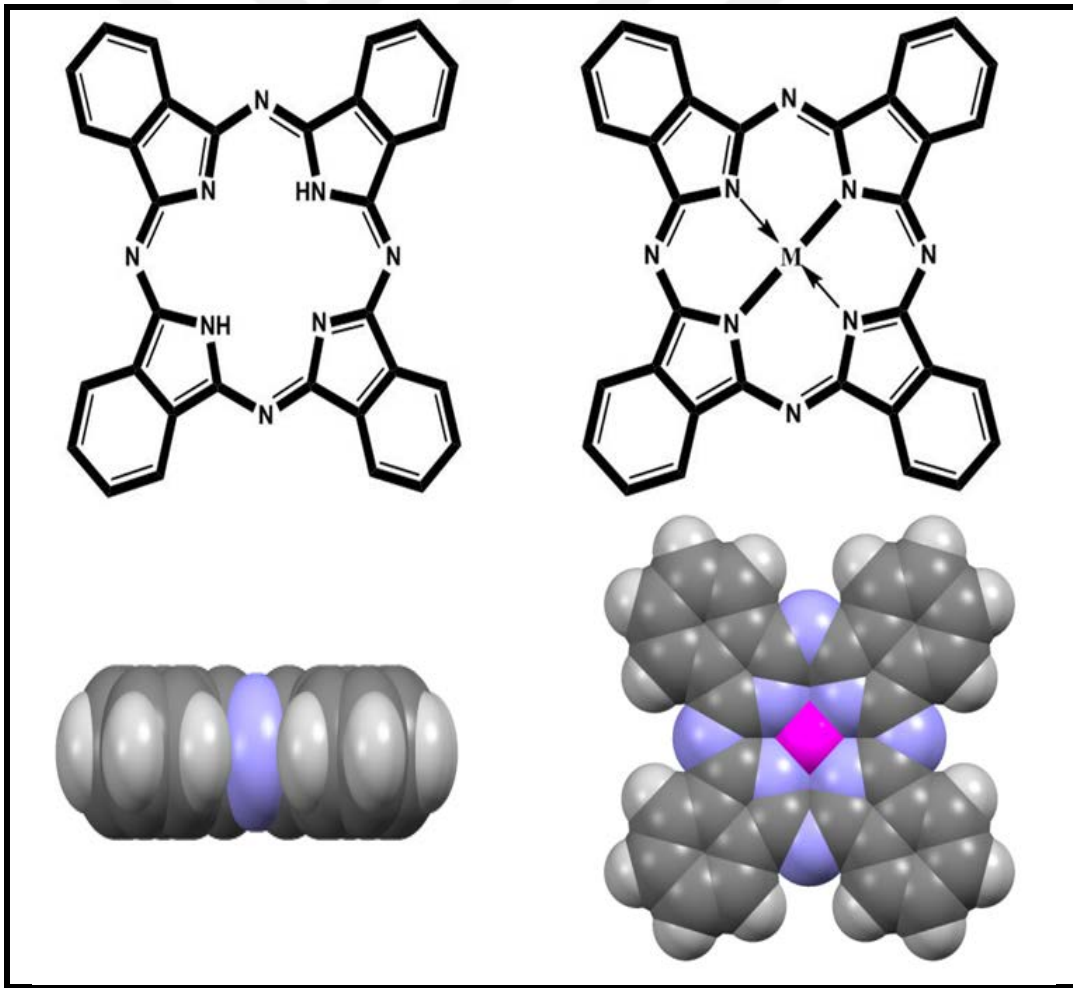
Bir yıl sonra 1928 yılında Scottish Dyes Ltd. şirketinin İskoçya'daki Grangemounth fabrikasında cam kaplı bir metal reaktörde hazırlanan amonyak ve ftalik anhidritten ftalimid sentezi esnasında cam kaptaki meydana gelen çatlak sonucu demir ftalosiyanın oluşmuştur. Demir yerine diğer metallerin bağlanabilmesi için yapılan deneylerden ve sentezlenen moleküllerin ticari değerinin anlaşılması üzerine bakır ftalosiyanın için Scottish Dyes Ltd. şirketi 1929 yılında patent almıştır [9].

Ftalosiyanınlar için patent alınıp boyar madde olarak ticarileştirilmesine rağmen yapıları 1933 yılına kadar aydınlatılamamıştır. Uluslararası bir kuruluş olan Imperial

Chemical Industries tarafından desteklenen Prof. Reginal P. Linstead ve çalışma ekibi 1929'dan 1933 yılına kadar süren yoğun çalışmaları sayesinde 25 yıl sonra ftalosiyanın yapıları aydınlatılmıştır [11].

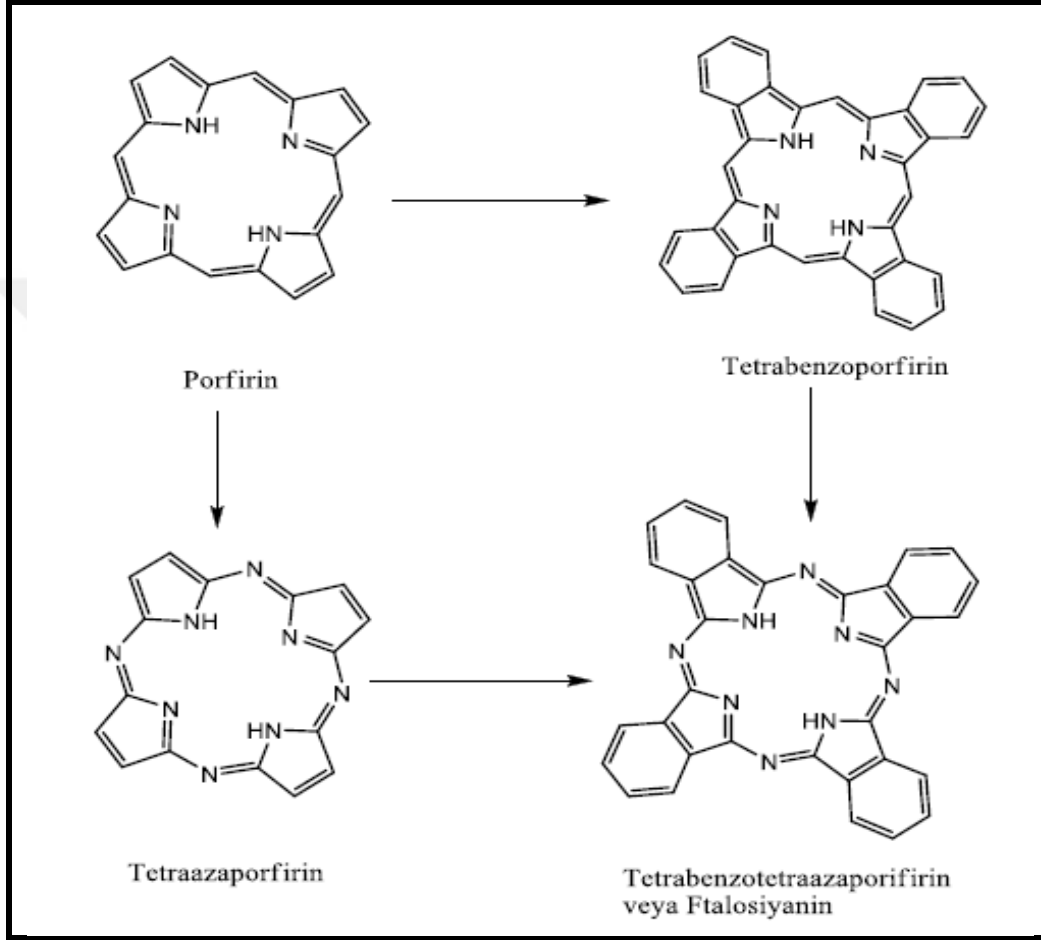
1.2.2. Ftalosiyanın Yapısı ve Adlandırılması

Ftalsiyanınler (Pc) dört izoindol ünitesinin azot atomları ile birbirine bağlanmasıyla oluşan, $(C_8H_4N_2)_4H_2$ formülüne ve $18-\pi$ elektron sistemine sahip aromatik maksiklik organik moleküllerdir. Yapısında sekiz azot ve sekiz karbon atomu bulunduran onaltı üyeli düzlemsel makrohalkadan oluşan ftalosiyanınler, metalli ve metallsız olarak ikiye ayrılırlar [12].



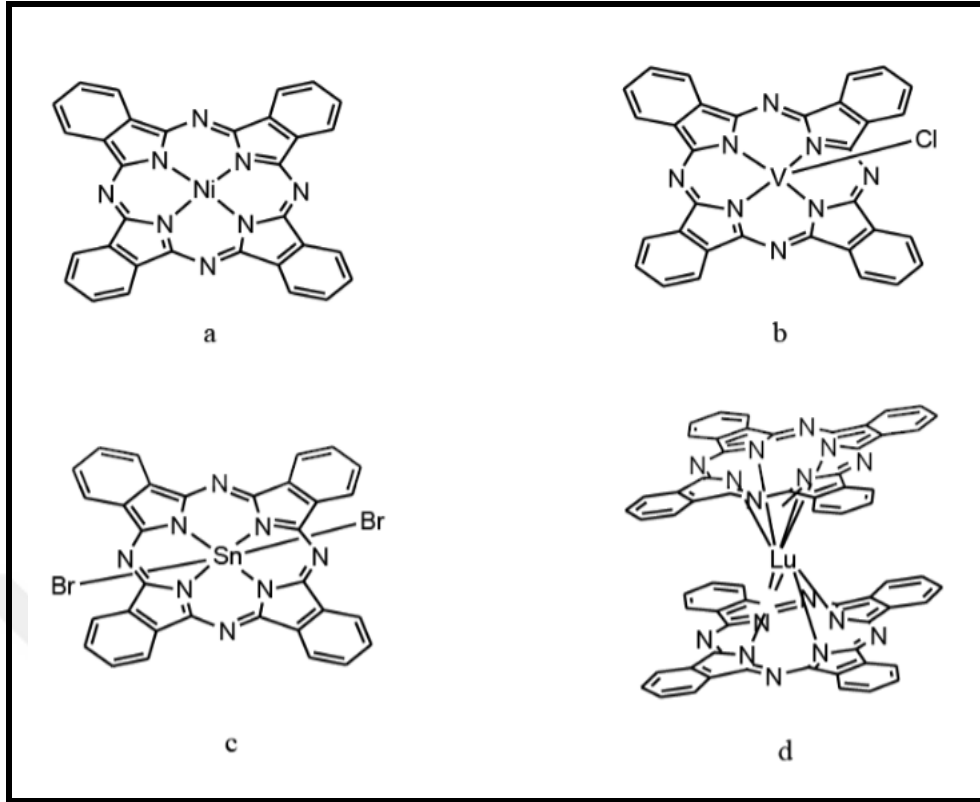
Şekil 3. Metalli ve metallsız ftalosiyanın

Doğada doğal olarak bulunabilen porfirinlerin halka sistemine benzeyen ftalosiyaninler, dört benzo alt birimi ve mezo konumlarında dört azot atomu bulundurmalarıyla porfirin moleküllerinden farklıdır. Şekil 4'te porfirin moleküllerinin halka yapısı ile ftalosiyanin halkası arasındaki benzerlik gösterilmiştir [13].



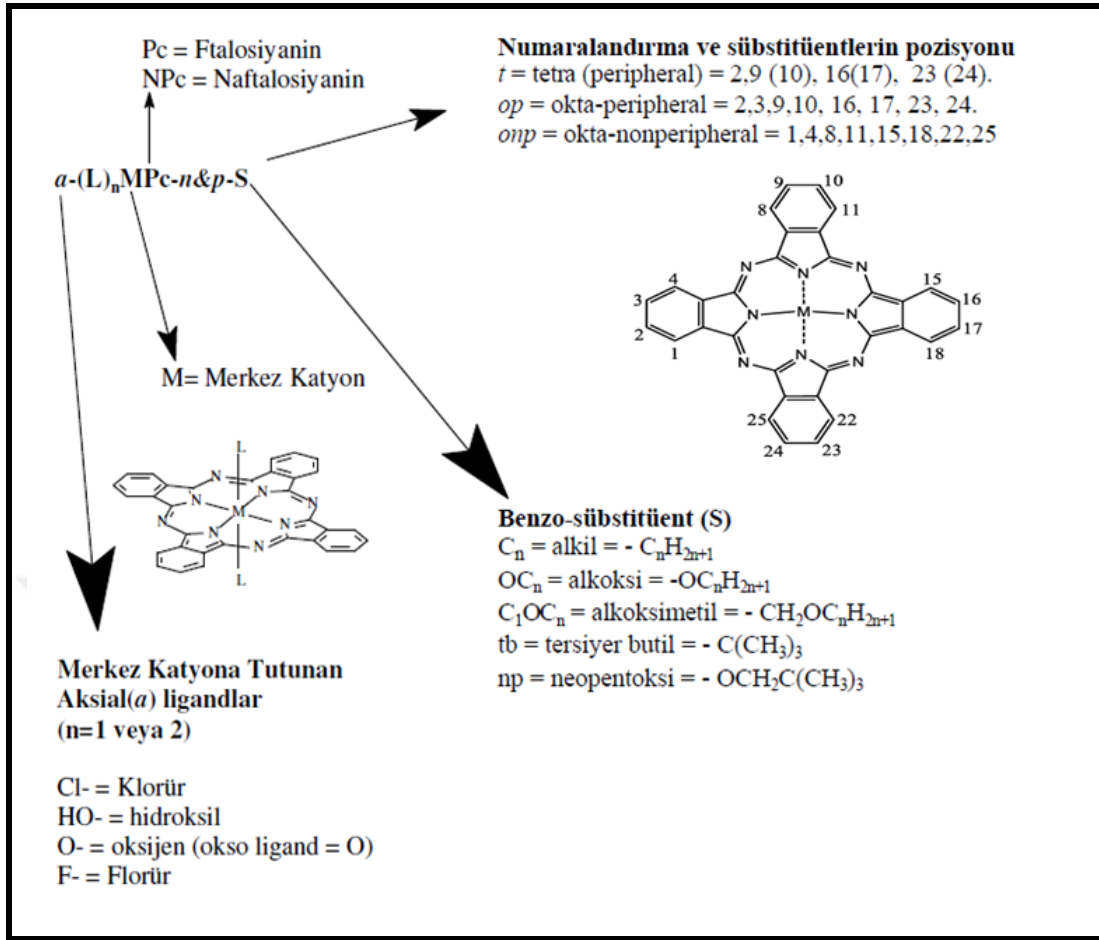
Şekil 4. Porphirin ve ftalosiyanin molekülleri arasındaki benzerlik

Yapılarının aydınlatılmasıyla yoğun bir şekilde çalışılan ftalosiyaninler bu gün periyodik tablodaki hemen hemen her metal ve bazı metaloitler de dahil olmak üzere 70'ten fazla element ile koordine olabilmektedir. Merkez kavitesine koordine kovalent ve elektrostatik etkileşim ile bağlanan metalli ftalosiyanin moleküllerinin geometrisi genelde kare düzlemdir. Bunun yanı sıra daha yüksek sayıda koordinasyon sayısı yapabilen metaller ile kare piramit veya oktahedral kompleksler de oluşturabilmektedirler [14].



Şekil 5. Metalli ftalosiyanin moleküllerinin olası geometrileri a) 4 koordinasyonlu kare düzlem geometri b) 5 koordinasyonlu kare piramit geometri c) 6 koordinasyonlu oktahedral geometri d) 8 koordinasyonlu sandviç geometri

Ftalolosiyaninler $(C_8H_4N_2)_4H_2$ formülüne sahip büyük moleküller olmalarından dolayı IUPAC'ın belirlediği adlandırma sistemi kullanılmaktadır. Bu büyük moleküllerin adlandırılması yapılırken, halka sistemini periferel ve nonperiferel konum olmak üzere ikiye ayırmak mümkündür. Bu iki farklı konumda toplamda 16 farklı bağlanma pozisyonu mevcuttur. Şayet bağlanacak olan ligantlar 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24 numaralı karbon atomlarından bağlanırsa periferel (p), fakat 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25 numaralı karbon atomlarından bağlanırsa nonperiferel substütisyon (np) gerçekleşmiş olur. IUPAC'ın belirlediği adlandırma sisteminde a-(L)_nMPC-n,p-S; merkez metaline aksiyal konumdan bağlanan ligantların sayısını a-(L)_n ile, merkez metalini M, ftalosiyanin halkasını Pc, ftalosiyanin halkasına bağlanan sübstitüentleri S, ftalosiyanin halka sistemine bağlı grupların sayısı ve pozisyonu ise n,p ile gösterilmektedir [15]. Şekil 6'da ftalosiyaninlerin adlandırılması şematik olarak verilmiştir.



Şekil 6. Ftalosiyeninlerin IUPAC adlandırılması

1.2.3. Ftalosiyeninlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Ftalosiyeninler 18- π elektron sistemi ile $(4n+2)\pi$ Hückel kuralına uyan aromatik makrosiklik moleküllerdir. Bu moleküllerin en belirgin fiziksel özellikleri koyu yeşilden maviye kadar farklı renklerde olabilmeleridir. Bu moleküllerin farklı renkler oluşturmalarına sebep olan başlıca unsurlar ise ftalosiyenin halkasına bağlanan grupların kimyasal özellikleri ve ftalosiyenin kompleksinin kristal yapısıdır. Belirli bir erime noktalarının olmaması, yüksek kimyasal ve termal kararlılığa sahip olmalarıdır. Ancak bazı ftalosiyeninler 500 °C'de yüksek vakum altında süblimleşirken bazıları 900 °C'de dahi karardır. Ftalosiyeninlerin kimyasal özelliklerinin belirlenmesinde halka kavitesine yerleşecek olan metal önemli bir rol oynamaktadır. Merkez kaviteye yerleşecek olan metal iyonu ile ftalosiyenin halkasının uyum içinde olması yapının kararlılık kazanmasında oldukça önemlidir. Halkaya bağlanan metal iyonu ftalosiyeninlerin organik çözücülerdeki

çözünürlüğünü etkilemektedir. Ftalosiyanin halkasının kavite çapı 1.35 Å'dur. Halkaya bağlanacak olan metal iyonu eğer bu değerden büyük ya da küçük ise ftalosiyanin halkasından kolaylıkla ayrılabilir [4,16].

1.2.4. Ftalosiyaninlerin Çözünürlük Özellikleri

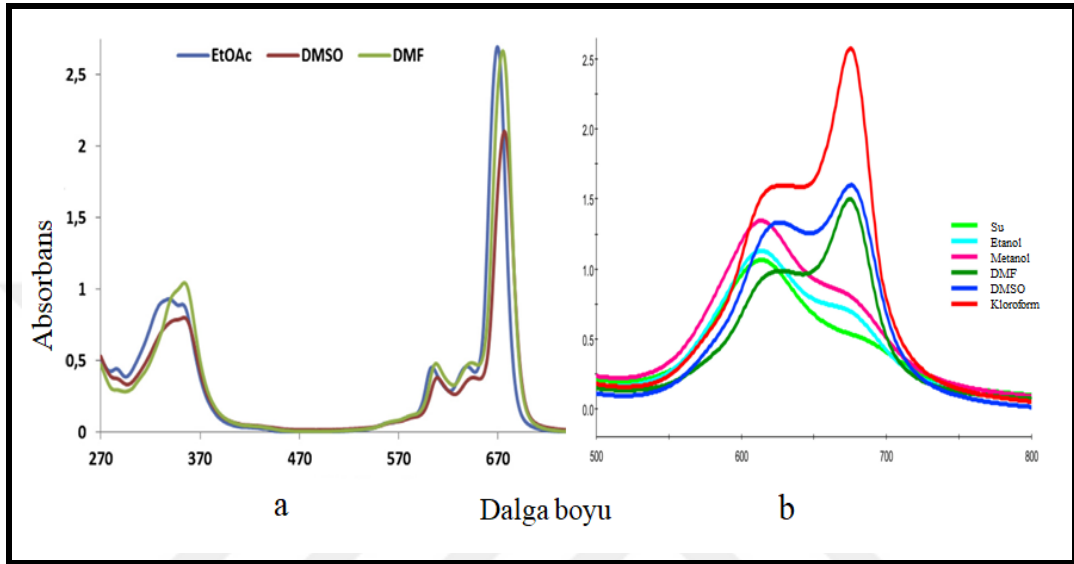
Ftalosiyaninler 20. yüzyılın başında tesadüfi sentezlerinden bu yana malzeme biliminden sağlık alanına, çevre biliminden tekstil endüstrisine kadar önemli uygulama alanlarına sahip olmuştur. Geniş uygulama alanlarına sahip olmalarına rağmen bu büyük moleküllerin bazı dezavantajları da mevcuttur. Bu dezavantajların başında, bu moleküllerin güçlü π -etkileşimi (π -çakışması olayı) yapmalarıdır. Güçlü π -etkileşimi yapmaları bu moleküllerin suda ve yaygın organik çözücülerdeki çözünürlüğünü düşüren en önemli olaydır. Ftalosiyaninlerin düşük çözünürlük göstermeleri yeni uygulama alanlarını da sınırlandırmaktadır. Bu nedenle bu moleküllerin π -etkileşimi engellendikçe suda ve yaygın organik çözücülerdeki çözünürlüğü de artırılmış olur [17].

Çözünür ftalosiyanin hazırlamanın yaygın bir yolu ftalosiyanin halkasının çevresel (periferal, nonperiferal) ve eksenel (aksiyal) konumlarına tersiyerbütıl grupları, amid grupları, karboksilik asit grupları, taç eter grupları ve azo grupları gibi fonksiyonel gruplar eklemektir. Ftalosiyanin halkasına bu tür geniş hacimli grupların bağlanmasıyla suda ve yaygın organik çözücülerdeki çözünürlüğü artırılmış olur. Bu sayede yeni uygulama alanlarında karşılaşılan çözünürlük problemleri de aşılmış olur [18,19].

1.2.5. Ftalosiyaninlerin Agregasyon Özellikleri

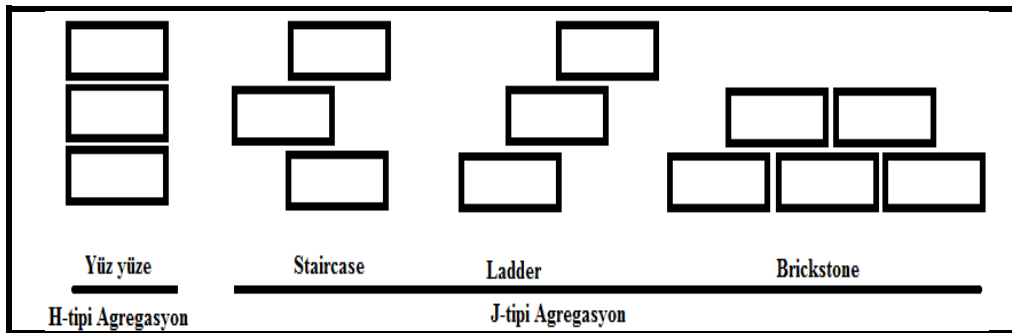
Ftalosiyaninlerde agregasyon, düzlemsel halkanın van der Waals etkileşimlerinin etkisiyle monomeri dimere ya da daha yüksek sayıda istiflenmelere dönüşmesidir [13]. Ftalosiyaninler düzlemsel aromatik yapıları nedeniyle çözünmeyen agregatlar oluşturmaya büyük bir eğilim gösterirler. Bu temel özellik çoğu durumda ftalosiyaninlerin moleküler düzeyde sunduğu özellikleri engeller. Bu moleküllerin düzlemsel hidrofobik aromatik yüzeyi π - π^* istiflenme etkileşimleri nedeniyle hem çözeltide hem de katı halde komplekslerin toplanmasına neden olur. Ayrıca agregasyon bu moleküllerin saflaştırılmasında ve karakterizasyonunda zorluklara neden olmaktadır.

Ftalosiyaninlerde agregasyon, J tipi olarak adlandırılan kırmızıya kayma ya da H tipi olarak adlandırılan maviye kayma nedeniyle UV-Vis spektrumlarında Q bandının yarılmasına ya da yayvanlaşmasına neden olur. Şekil 7'de agregasyon göstermeyen ve agregasyon gösteren ftalosiyaninlerin UV-Vis spektrumları verilmiştir.



Şekil 7. a) Agregasyon göstermeyen b) agregasyon gösteren ftalosiyaninlerin UV-Vis spektrumları

J tipi agregasyon ftalosiyanin moleküllerinin yan yana kümelenmesiyle meydana gelirken, H tipi agregasyon ise bu moleküllerin üst üste kümelenmesiyle meydana gelir. Bu agregasyonların oluşmasında çeşitli faktörler etkili olmaktadır. Bunların başında konsantrasyon, çözücü, sıcaklık, merkez metal iyonu ve bağlanan grupların konumu etkili olmaktadır.



Şekil 8. Ftalosiyaninlerde H ve J tipi agregasyon türleri

Ftalosiyaninlerin düzlemsel hidrofobik aromatik yüzeyi $\pi-\pi^*$ istiflenme etkileşimleri nedeniyle hem çözeltide hem de katı halde komplekslerin toplanmasına neden olur. Bu özellikler, 18 π konjugasyonunun daha da genişlemesinden kaynaklanır ve büyük ölçüde çözünürlüklerini ve agregasyon durumlarını etkilemektedir. Bu nedenle, ftalosiyaninlerin çözünürlüğünün artırılması ve agregasyon davranışının araştırılması, ftalosiyaninlerin birçok uygulama için kullanımını önemli derecede sınırlandırılması nedeniyle, Pc kimyası araştırmacıları için çok önemli bir husustur. Ftalosiyanin halkasına bağlanan gruplar, yalnızca Pc'lerin çözünürlüğü açısından değil, aynı zamanda çözeltideki kümelenme durumları bağlamında, fiziksel ve fotofiziksel özellikleri açısından da önemlidir. Ftalosiyanin halkasını periferik ve non-periferik konumlarına hacimli sübstitüentlerin bağlanması, düzlemsel Pc halkası arasında $\pi-\pi^*$ istiflenmesini engeller, agregasyonu azaltır ve yaygın organik çözücülerdeki çözünürlüklerini artırır. Ftalosiyanin agregatlarının oluşumunu önlemek için kullanılan stratejilerden biri de, aksiyal konumlara uzun alkil grupları, amino grupları, taç eterler gibi hacimli gruplar ilave edilerek bu sorunun üstesinden gelinebilmektedir [20, 21, 22].

1.2.6. Ftalosiyaninlerin Spektroskopik Özellikleri

1.2.6.1. Ftalosiyaninlerin IR Spektrumları

Kızılötesi (IR) absorpsiyon tekniği ftalosiyaninlerin yapısının aydınlatılmasında kullanılabilmektedir. Çünkü ftalosiyaninlerin IR absorpsiyon tekniği ile tanımlanabilen farklı polifomlara sahip olduğu bilinmektedir [23]. Özellikle, ftalosiyanin halkasına bir metali eklenmesi veya farklı grupların bağlanması makrosiklik halkanın konfigürasyonunda değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişiklikler IR spektrumu ile belirlenebilmektedir. Metalli ftalosiyaninlerin IR spektrumları ile bir referans rolü oynayan metal içermeyen bir başlangıç makrosiklik spektrumu ile karşılaştırılarak değerlendirilmektedir. Bu bakımdan metalsiz ftalosiyaninlerde 3290 cm^{-1} de gözlemlenen N-H gerilim titreşiminin, metalli ftalosiyaninlerde halkaya bağlanan metalden dolayı kaybolması, metalli ve metalsiz ftalosiyaninleri IR yönünden ayıran en önemli faktördür [24].

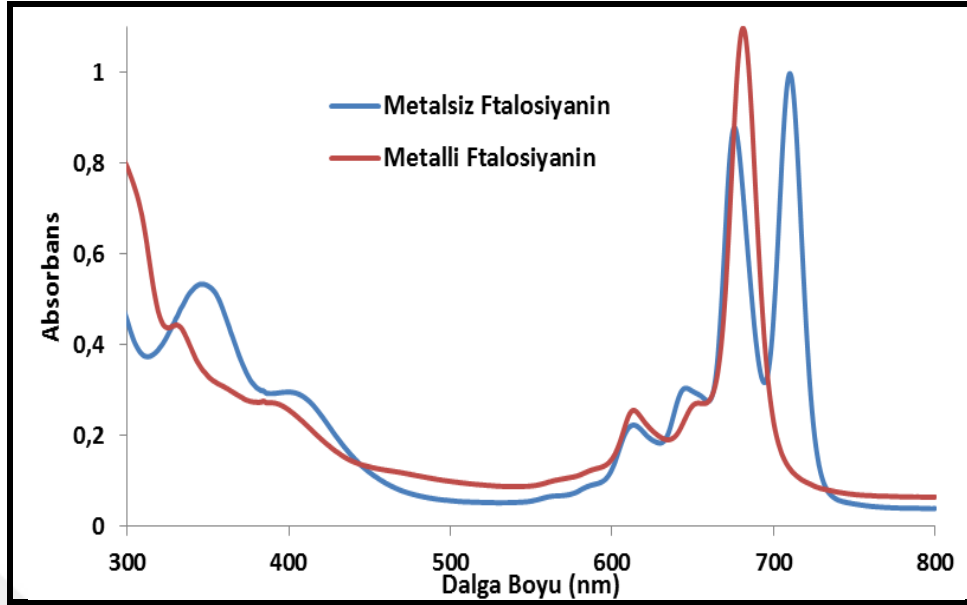
1.2.6.2. Ftalosiyaninlerin ^1H -NMR Spektrumları

Süstitüe olmamış ftalosiyaninler yaygın organik çözücülerde çözünmemeleri ve agregasyona uğramaları nedeniyle NMR spektroskopisinden yeterince faydalanılamamaktadır. Buna karşın ftalosiyanin halka kavitesine bağlanan metal veya ilave edilen yan gruplar molekülün çözünürlüğünü artırıp, agregasyonu düşürdüğünden NMR spektrumlarının alınmasına olanak sağlamaktadır. Ancak halka kavitesine bağlanan metalin türü de burada önem arz etmektedir. Eğer bağlanan metal Co^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{3+} gibi paramanyetik bir metal ise ftalosiyaninlerin NMR spektrumu alınamamaktadır [7].

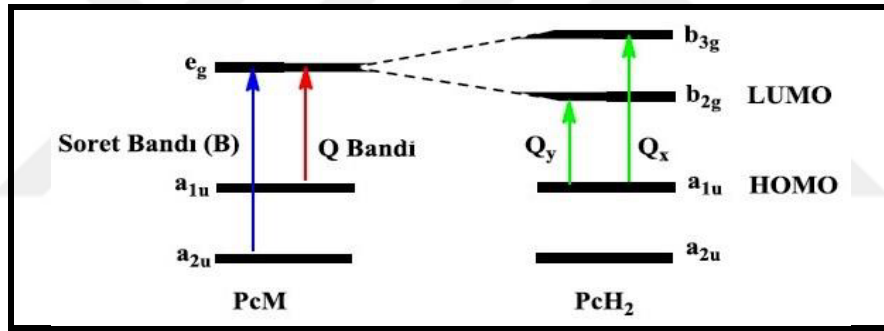
1.2.6.3. Ftalosiyaninlerin UV-Vis Spektrumları

Ftalosiyaninler oldukça geniş uygulama alanına sahip moleküllerdir. Bu uygulamalarının çoğu Pc'lerin benzersiz optik özelliklerinden faydalanır. Bu nedenle UV-Vis spektroskopi tekniğinden ftalosiyaninlerin karakterizasyonunda geniş ölçüde faydalanılmaktadır.

Ftalosiyaninler UV-Vis spektrumunda 650-800 nm arasında keskin Q bandı ve 350 nm civarında B (soret) bandı olmak üzere iki adet karakteristik band verirler. Burada Q bandı metalli ve metalsiz Pc'leri ayırt etmede kullanılan absorpsiyon bandıdır. Eğer Q bandı neredeyse birbirine eşit iki bant şeklinde olursa metalsiz ftalosiyanin fakat tek ve keskin bir bant ile bu bandın % 10'u kadar bir omuz bandı verirse metalli ftalosiyanin olduğunu gösterir. Metalli ve metalsiz ftalosiyaninlerin UV-Vis spektrumları Şekil 9'da gösterilmiştir. Bu farklılığın nedeni molekül simetrisinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Metalli Pc'lerde metal iyonu ftalosiyanin halkasında bulunan dört azot atomu ile bağ yaptığından molekül D_{4h} simetrisine sahip olur. Buda HOMO→LUMO geçişlerine karşılık gelen tek bir Q bandı olarak gözlenir. Metalsiz Pc'lerde ise halkada bulunan dört azot atomunun iki tanesi NH azot atomu olduğundan molekülün simetrisi D_{2h} olur. Bundan dolayı molekülün LUMO orbitalinde bozulma meydana gelir ve neredeyse birbirine eşit iki adet Q bandı görülür [25, 27]. Metalli ve metalsiz ftalosiyaninlerin Q bantlarının yarılmasının şematik gösterimi Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Metalli ve metallsiz ftalosiyeninlerin UV-Vis spektrumları



Şekil 10. Metalli ve metallsiz ftalosiyeninlerin Q bantlarının şematik gösterimi

1.2.7. Ftalosiyenin Çeşitleri

Düzlemsel aromatik $18-\pi$ elektron sistemine sahip ftalosiyeninler N atomu içeren konjuge moleküllerdir ve özellikle görünür ve yakın kızılötesi bölgede güçlü absorpsiyona sahiptirler. Bu nedenle biyolojiden malzeme bilimine kadar uzanan uygulama alanı bulmaları nedeniyle yoğun ilgi görmektedirler. Örneğin fotodinamik terapide, moleküler elektronikte, güneş pillerinde sensör olarak yoğun bir şekilde kullanılmaktadırlar. Öne çıkan bu fotofiziksel özellikleri ve üstün kararlılıkları nedeniyle aromatik Pc'ler çeşitli araştırma alanlarında kullanılmaya devam etmektedir.

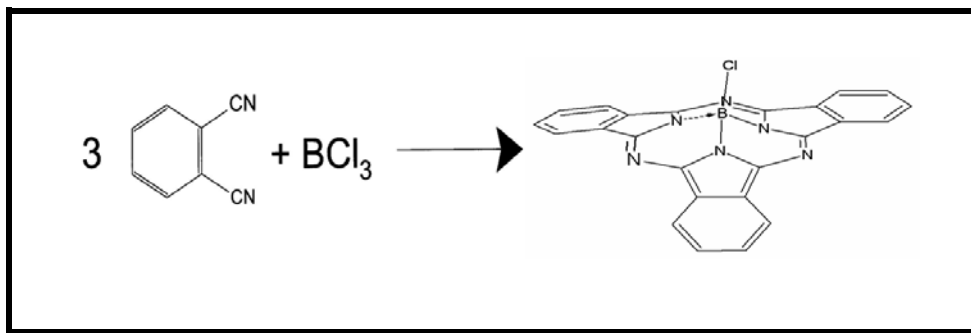
Ftalosiyenin kimyası alanında Pc'lerin elektronik yapısının farklı uygulamalarda farklı gereksinimleri karşılayacak şekilde ayarlanması aktif olarak sürdürülmektedir. Bu

hedefe ulaşmak için çok sayıda ftalosiyanin türevi tasarlanmakta ve sentezlenmeye devam edilmektedir [28].

1.2.7.1. Subftalosiyaninler (SubPc)

İlk subftalosiyanin (SubPc), Meller ve Ossok tarafından 1972 yılında ftalonitril ile haloboranları reaksiyona sokarak merkez metali bor içeren ftalosiyanin türevi hazırlamaya çalışırken tesadüfen subftalosiyanin sentezlendiğini bildirdiler. Daha sonra devam eden çalışmalar neticesinde 1974 yılında subftalosiyaninlerin kristal yapısı aydınlatılmıştır [29].

Metalli ftalosiyaninler dört izoindol ve bir merkez metaline sahip moleküllerdir. Ancak subftalosiyaninler, üç izoindol birimine sahip ftalosiyaninlerin en düşük homologlarıdır. Düzlemsel 18- π elektron sistemine sahip ftalosiyaninlerin aksine supftalosiyaninler üç izoindol biriminden oluşan 14- π elektron sistemine sahiptirler. C_{3v} simetrisinde koni şeklinde olan subftalosiyaninler UV-Vis spektrumunda 305 ve 565 nm’de Q bandına benzeyen güçlü absorpsiyon bantları vermeleriyle karakterize edilirler. Sübstitüe olmayan ftalosiyaninler yaygın organik çözücülerde düşük çözünürlük göstermelerine karşın, subftalosiyaninler düzlemsel olmayan kristal yapıları nedeniyle yaygın organik çözücülerdeki çözünürlüğü oldukça yüksek ve agregasyon eğilimi ise düşüktür [30].

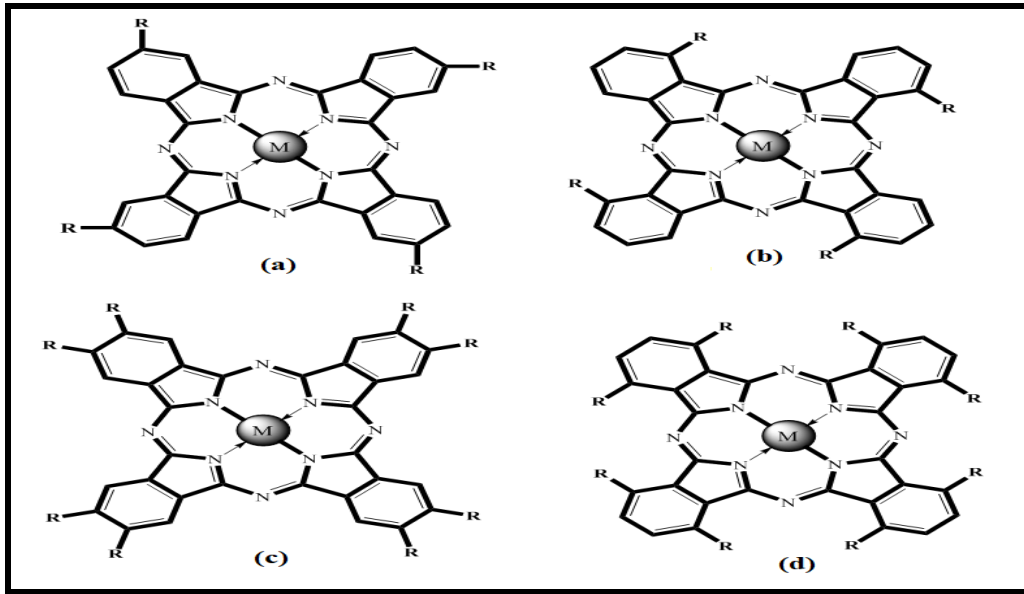


Şekil 11. Subftalosiyanin bileşiği

1.2.7.2. Tetra ve Okta Sübstitüe Ftalosiyeninler

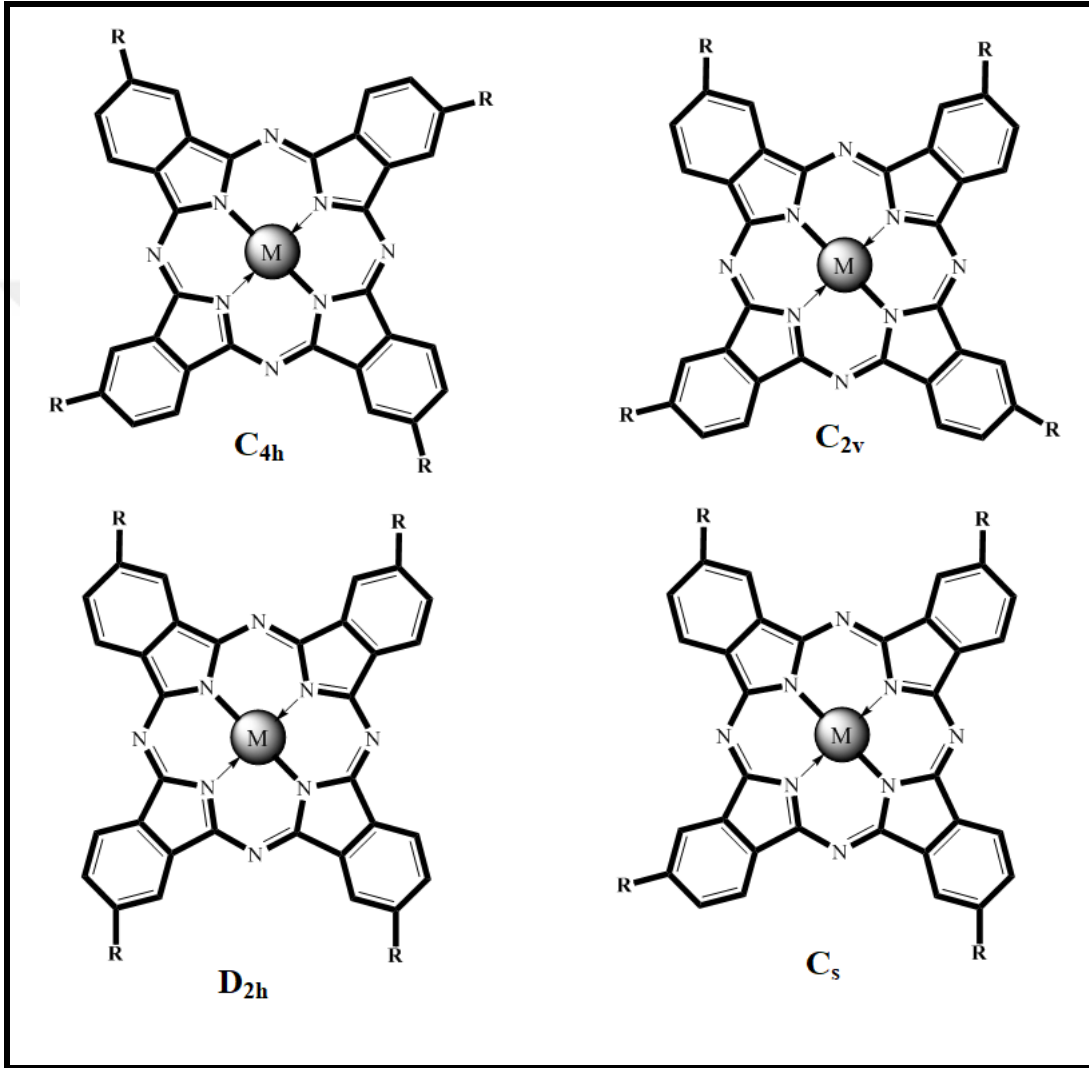
Ftalosiyeninlerin yaygın çözücülerdeki çözünürlüklerinin düşük olması, bu kararlı moleküllerin en büyük dezavantajıdır. Bu durum ftalosiyeninlerin uygulama alanlarını kısıtlayan en büyük sorunların başında gelmektedir. Bu sorunun üstesinden gelmek için ftalosiyenin kimyası alanında çalışan araştırmacılar ftalosiyenin halkasına farklı konumlardan çeşitli ligandlar bağlayarak bu moleküllerin çözünürlüğünü artırmak için yoğun bir şekilde çalışmaktadır.

Bu doğrultuda en sık rastlanılan ftalosiyenin çeşitleri tetra ve okta sübstitüe ftalosiyeninlerdir. Eğer ftalosiyenin halkasına dört ligant bağlanırsa tetra, şayet sekiz ligant bağlanırsa okta sübstitüe metalli veya metallsiz ftalosiyenin elde edilmiş olur. Ftalosiyenin halkasına bağlanan bu ligandlar bağlanma konumlarına göre adlandırma yapılır. Dört ligant periferel (2 veya 3) konumlarından birinden bağlandığı ftalosiyeninler, periferel tetra sübstitüe metalli veya metallsiz ftalosiyenin, şayet non-periferel (1 veya 4) konumlarından birinden bağlandığı ftalosiyeninler non-periferel tetra sübstitüe ftalosiyenin olarak adlandırılırlar. Benzer şekilde ligandlar periferel (2 ve 3) konumlarından bağlı ise periferel okta, non-periferel (1 ve 4) konumlarından bağlı ise non-periferel okta sübstitüe ftalosiyenin olarak adlandırılırlar [31].



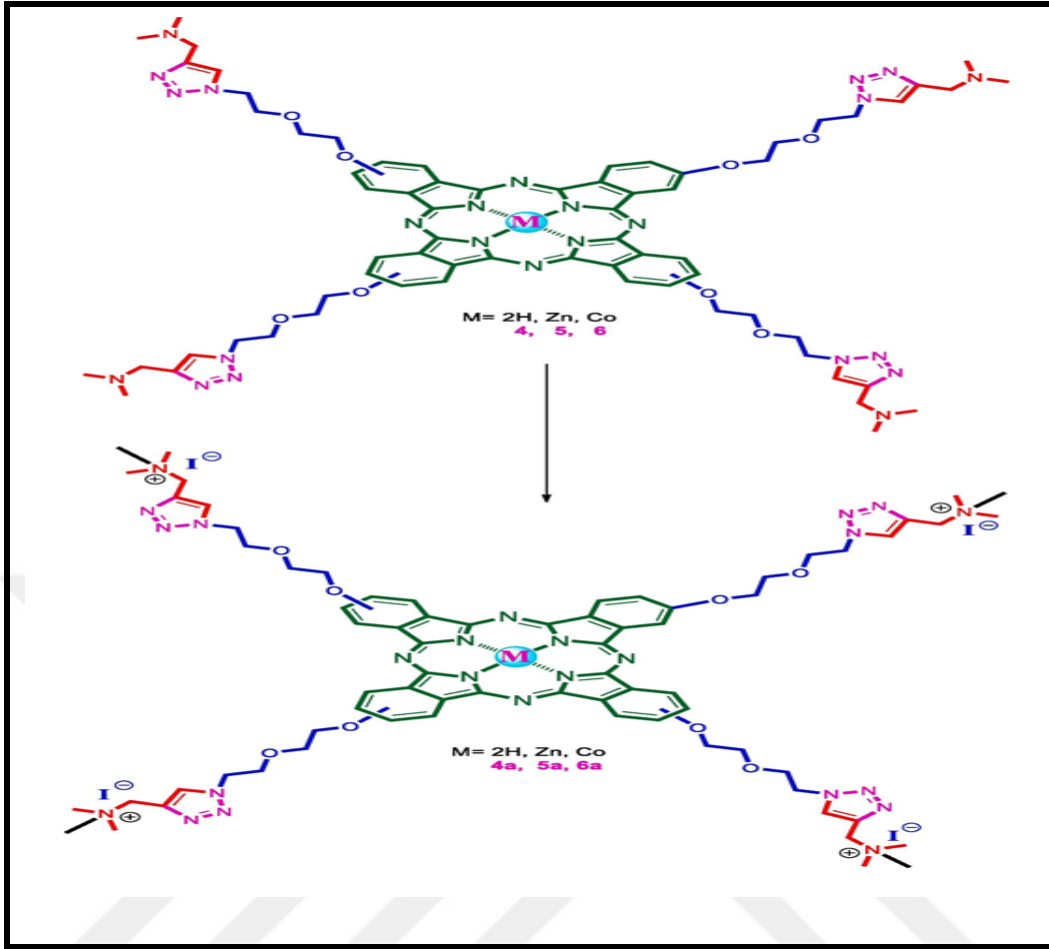
Şekil 12. (a) Periferel tetra sübstitüe metalli ftalosiyenin, (b) non-periferel tetra sübstitüe metalli ftalosiyenin (c) periferel okta sübstitüe metalli ftalosiyenin, (d) non-periferel okta sübstitüe metalli ftalosiyenin

Tetra sübstütie ftalosiyaninler okta sübstütie ftalosiyaninlere kıyasla daha fazla çözünlüğe sahiptir. Bu durumun temel nedeni tetra sübstütie ftalosiyaninler dört izomerinin karışımı halinde bulunmasıdır. Bu sayede yaygın organik çözücülerde ve su içerisinde agregasyon eğilimleri düşmekte ve çözünlükleri artmaktadır.



Şekil 13. Tetrasübstütie ftalosiyaninlerin izomerleri

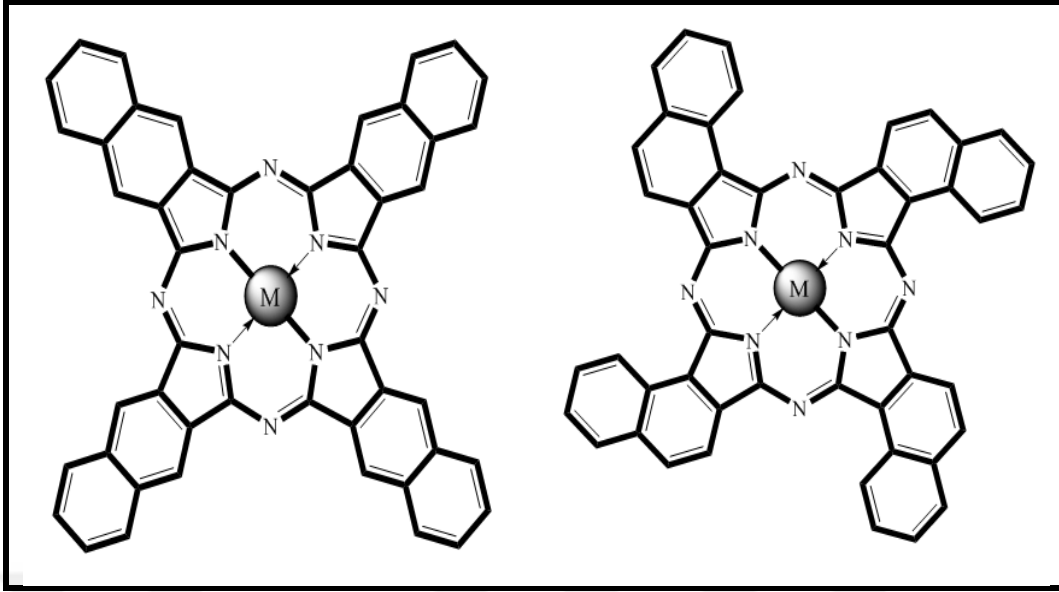
Periferal sübstütie ftalosiyaninler ise non-periferal sübstütie ftalosiyanin türevlerine kıyasla suda ve organik çözücülerde daha az çözünmektedir. Periferal sübstütie ftalosiyaninlerin sudaki çözünlüğünü artırmak için bu konumlardan karboksilatlar, sülfonatlar, kuaternize amonyum grupları bağlanarak çözünlükleri artırılmaktadır [32].



Şekil 14. Organik çözücülerde çözünen (4,5,6) ve suda çözünen (4a,5a,6a) ftalosiyanın molekülleri [33].

1.2.7.3. Naftalosiyanınlar (NPc)

Naftalosiyanınlar, ftalosiyanın türevidir. Ftalosiyanınlardan farklı olarak makro halkanın çevresine ekstra dört benzen halkasına sahiptirler. Çevresinde ilave benzen halkası olması, ftalosiyanın bileşiklerine kıyasla daha uzun bir π elektron delokalizasyonuna yol açar. Bu sayede daha uzun dalga boylarında (750-900 nm) çok güçlü absorpsiyon sağlamış olurlar. Metal içeren naftalosiyanın bileşikleri fotovoltaik hücreler, fotokopi makineleri ve yazıcılar, fotodedektörler ve sensörler, alan etkili transistörler gibi birçok uygulamada kullanılmaktadırlar. Ayrıca daha uzun dalga boylarında absorbans vermeleri sayesinde fotodinamik terapi gibi tıbbi alan uygulamalarında ve farmakokinetik için fotosensitizörlerde ve doku dağılımında kullanılmaktadırlar [34,35].

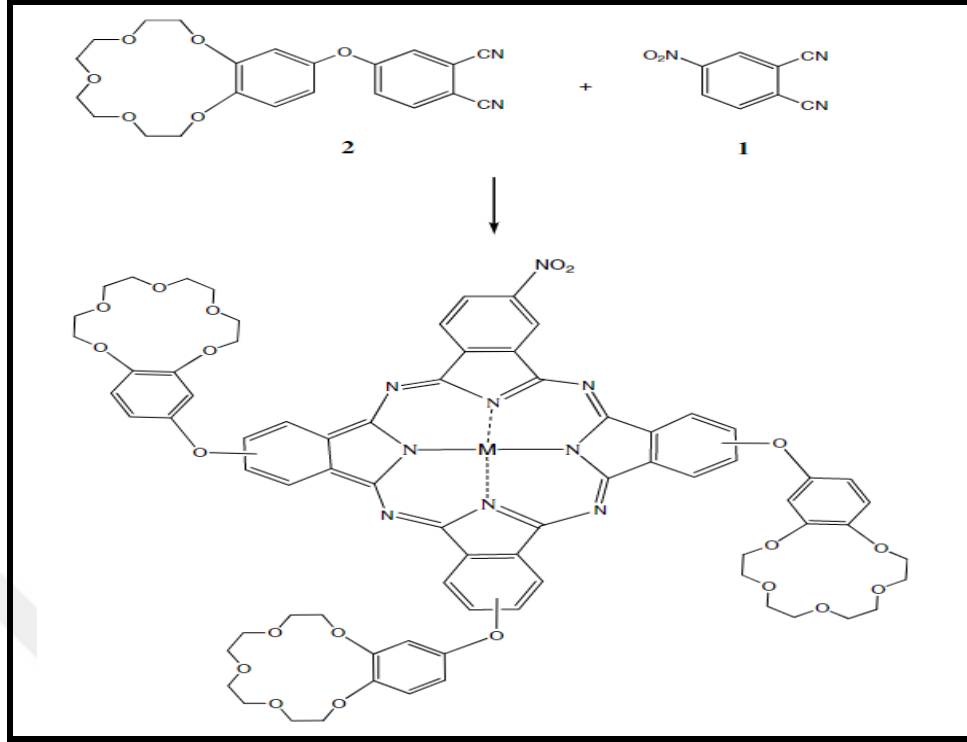


Şekil 15. Naftalosiyenin bileşikleri

1.2.7.4. Asimetrik Ftalosiyaninler

Simetrik olarak sübtitüe edilmiş ftalosiyaninler geniş ölçüde delokalize olmuş $18-\pi$ elektron sistemine ve merkezinde farklı metal atomları taşıyan, periferel veya non-periferel konumlardan farklı gruplar ilave edilmesiyle elektronik dağılımlarını kolay bir şekilde değıştirme olanağına sahip moleküllerdir. Bu nedenle üçüncü dereceden doğrusal olmayan optik uygulamalara yönelik yeni hedef moleküller olarak ortaya çıkmıştır. Fakat simetrik olmayan sübtitüe ftalosiyaninler ikinci nesil olarak kabul görmüşlerdir. Ancak bugüne kadar bu alanda çok az çalışma yapılmıştır. Bunun en temel nedeni bu tür ftalosiyanin sistemlerinin hazırlanması ve saflaştırılmasındaki zorluklardır.

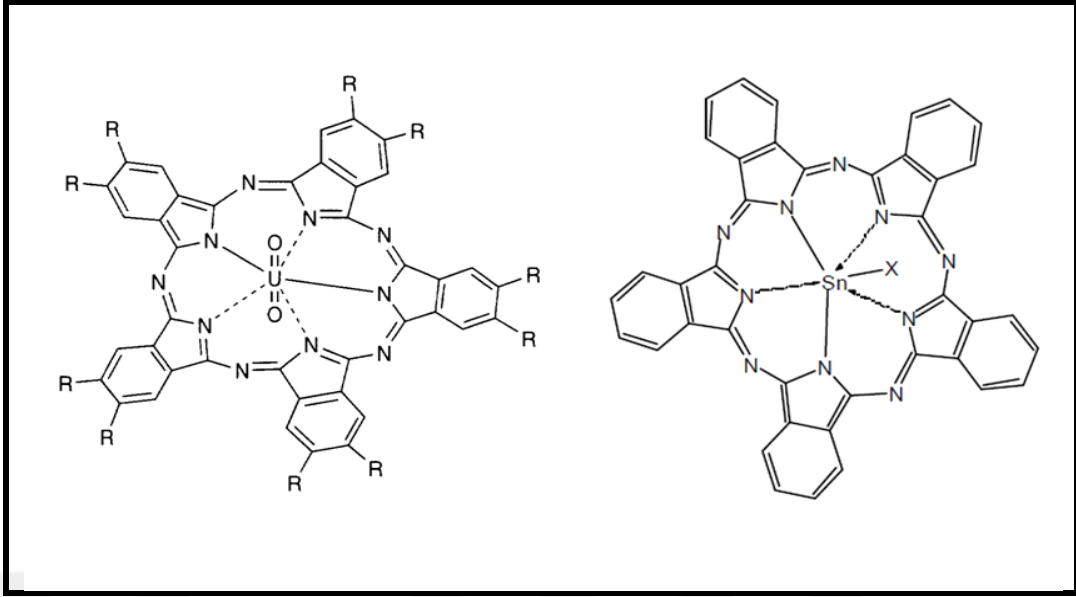
Asimetrik ftalosiyaninleri sentezlemek için farklı yöntemler olsa da en yaygın olanı, farklı sübtitüenler bağlanmış iki farklı ftalonitril türevi veya diiminoizoindolin arasındaki istatistiksel kondenzasyon reaksiyonlarıdır. Bu yöntemin dezavantajı ise her zaman bir ürün karışımının oluşmasıdır. Böyle bir karışımından istenen ürünün saflaştırılması kapsamlı bir kolon veya HPLC ile gerçekleştirilebilir [36].



Şekil 16. Asimetrik ftalosiyanin molekülü

1.2.7.5. Süper Ftalosiyaninler (Süper Pc)

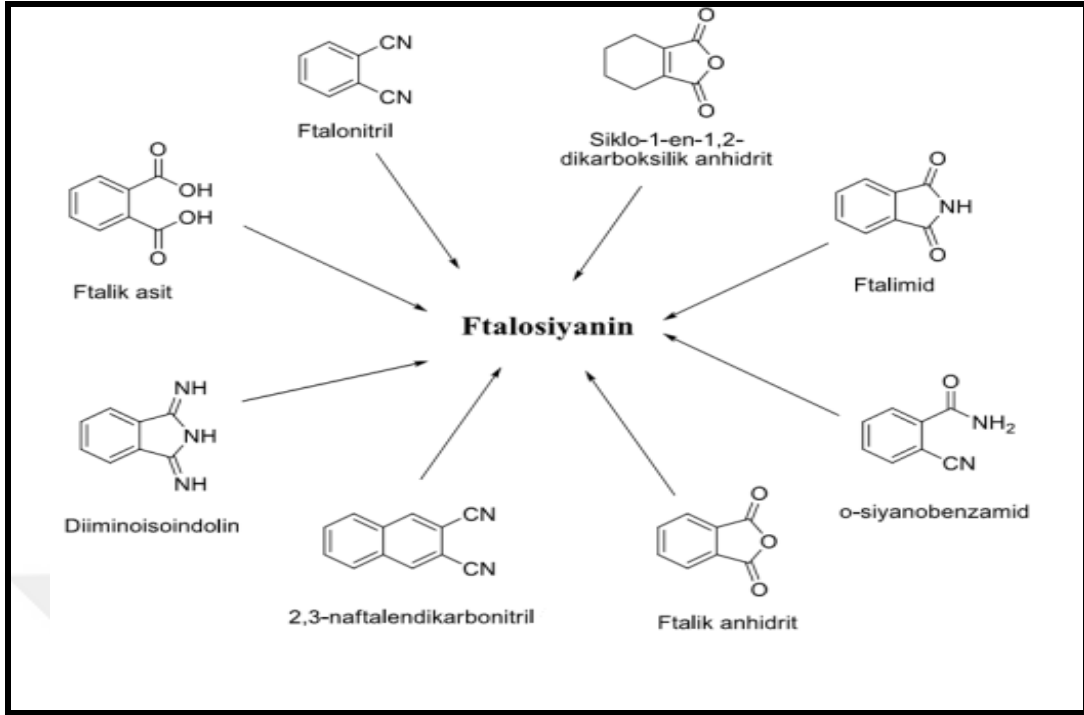
Şimdiye kadar, ftalosiyanin moleküllerinde, merkez atom olarak 70’i aşkın farklı metal kullanılmıştır. Hemen hemen her metal, ayrıca bor, silisyum, germanyum ve arsenik gibi metaloitler ftalosiyaninler ile koordine olabilmektedir. Kare düzlem ftalosiyaninlerin koordinasyon sayısı 4’ tür. Daha yüksek sayıda koordinasyon yapabilen metaller ile kombinasyon halinde kare piramit, tetrahedral veya oktahedral geometrili yapılarda oluşabilmektedir. Diğer olağandışı ftalosiyaninlerin yapısında beş izoindol birimi ve merkezinde uranyum bulunduran süper ftalosiyanin (SüperPc) dir [37]. Öteyandan Sn^{4+} katyonu kullanılması durumunda, dört yerine beş iminoizoindolin birimli ftalosiyanin kompleksleri vererek süper ftalosiyanin (SüperPc) oluşur [1]. Bu moleküllerin UV-Vis spektrumunda 910 nm civarında bir Q bandı ve 420 nm civarında bir absorpsiyon bandı gözlemlenir.



Şekil 17. Süper ftalosiyanin (SüperPc) molekülleri

1.2.8. Ftalosiyaninlerin Sentez Yöntemleri

Metalsiz ve metalli ftalosiyaninler benzersiz optik ve elektrokimyasal özelliklerinin yanı sıra çok çeşitli metal iyonlarını koordine etme yetenekleri nedeniyle iyi bilinen fonksiyonel moleküllerdir. Metalli ve metalsiz ftalosiyaninler genellikle ftalonitril, 1,3-diiminoizoidolin, veya ftalik asit türevlerinin (anhidritler, imidler, amidler ve nitriller) yüksek sıcaklıkta (yaklaşık 160-240 °C), n-pentanol, kinolin, N,N-dimetilaminoetanol gibi çözücülerin içerisinde veya çözücüsüz (kuru kuruya) ortamda siklotetromerizasyonu ile minimum 30 dakika ısıtılmasıyla elde edilirler. Bu reaksiyonlarda metal iyonunun template etkisi ve DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene) ve kuru NH₃ gibi bazik katalizörlerin kullanımı reaksiyon verimlerini etkili bir şekilde artırır. Ftalosiyaninlerin sentezi için kullanılan reaksiyon koşulları, bağlanan metal iyonunun ve kullanılan katalizörlerin yanı sıra, makrosiklik halkaya ikame edilen sübstitüentlere de bağlıdır. Ayrıca mikrodalga ve UV ışığı kullanılan yöntemler de literatürde mevcuttur [38].

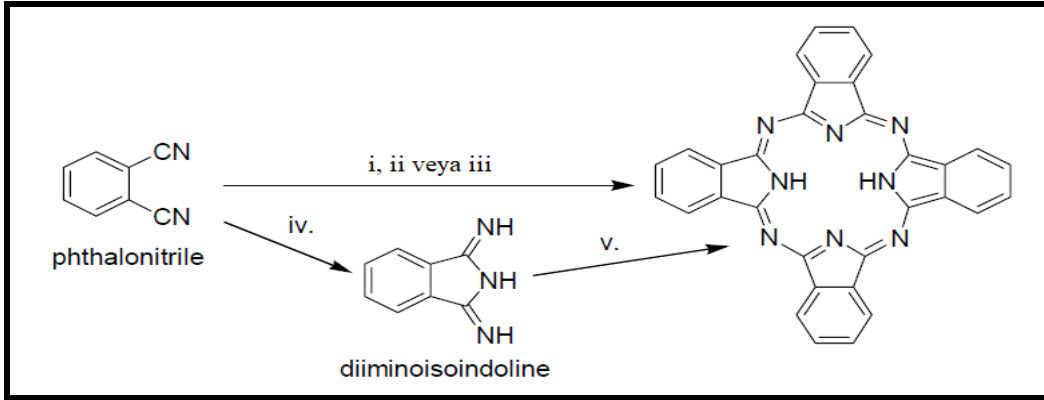


Şekil 18. Ftalosiyanin eldesinde kullanılan farklı çıkış maddeleri

1.2.8.1. Sübstitüe Olmamış Ftalosiyaninlerin Sentez Yöntemleri

1.2.8.1.1. Metalsiz (H_2Pc) Ftalosiyaninlerin Sentez Yöntemleri

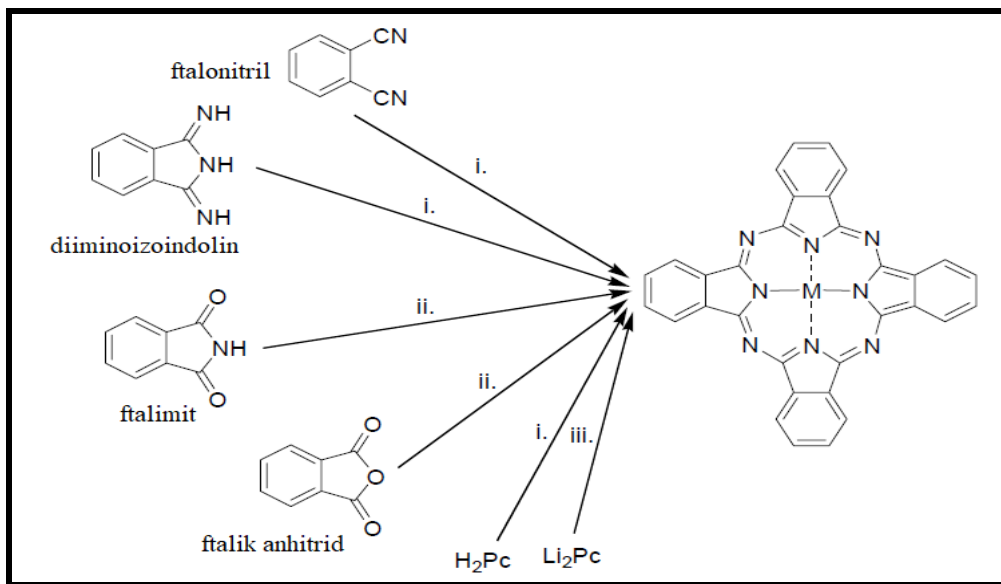
Sübstitüe olmamış fталosiyaninler (H_2Pc) farklı şekillerde hazırlanabilir. Bunun en yaygın yolu, fталonitril ve orto-disübstitüe benzen türevlerinin siklotetromerizasyonudur. Genellikle bir lityum pentaoksit çözeltisi içinde fталonitrilden sentezlenir. Ardından hafif asidik koşullar altında lityumun çıkarılmasıyla H_2Pc elde edilir. Diğer bir yöntem ise, safsızlıkların oluşumunu engelleme avantajına sahip indirgeyici ajan olarak hidrokinon içerisinde fталonitrilin çözünmesiyle uygun reaksiyon şartları altında H_2Pc elde edilir. Ayrıca fталonitrilin amonyak ile diiminoizoindolin oluşturmak üzere reaksiyona sokulur ve nispeten hafif koşullar altında siklotetramerizasyona uğrayarak H_2Pc oluşturur. Çözünmeyen H_2Pc bir sokslet ekstraktörü ve çeşitli çözücüler ile yıkanarak saflaştırılarak H_2Pc elde edilir [39].



Şekil 19. Sübstitüe olmamış metallsiz ftalosiyanınların (H_2Pc) farklı sentez yöntemleri

1.2.8.1.2. Metalli (MPc) Ftalosiyanınların Sentez Yöntemleri

Metalli ftalosiyanınlar (MPc) çoğu durumda ftalonitril veya diiminoizindolinin uygun bir çözücü ortamında metal iyonu veya metal tuzunun template etkisinden faydalanılarak elde edilir. Ayrıca ftalimid veya ftalik anhidritin, bir metal tuzu ve azot kaynağı olarak üre varlığında, siklotetramerizasyon sonucu elde edilebilir. Bir diğer yöntem ise H_2Pc veya Li_2Pc 'ye uygun bir metal iyonunun doğrudan eklenmesiyle elde edilebilir. MPc'ler kolon kromatografisi veya preparatif ince tabaka kromatografisi gibi farklı saflaştırma teknikleriyle saflaştırılabilir [39].

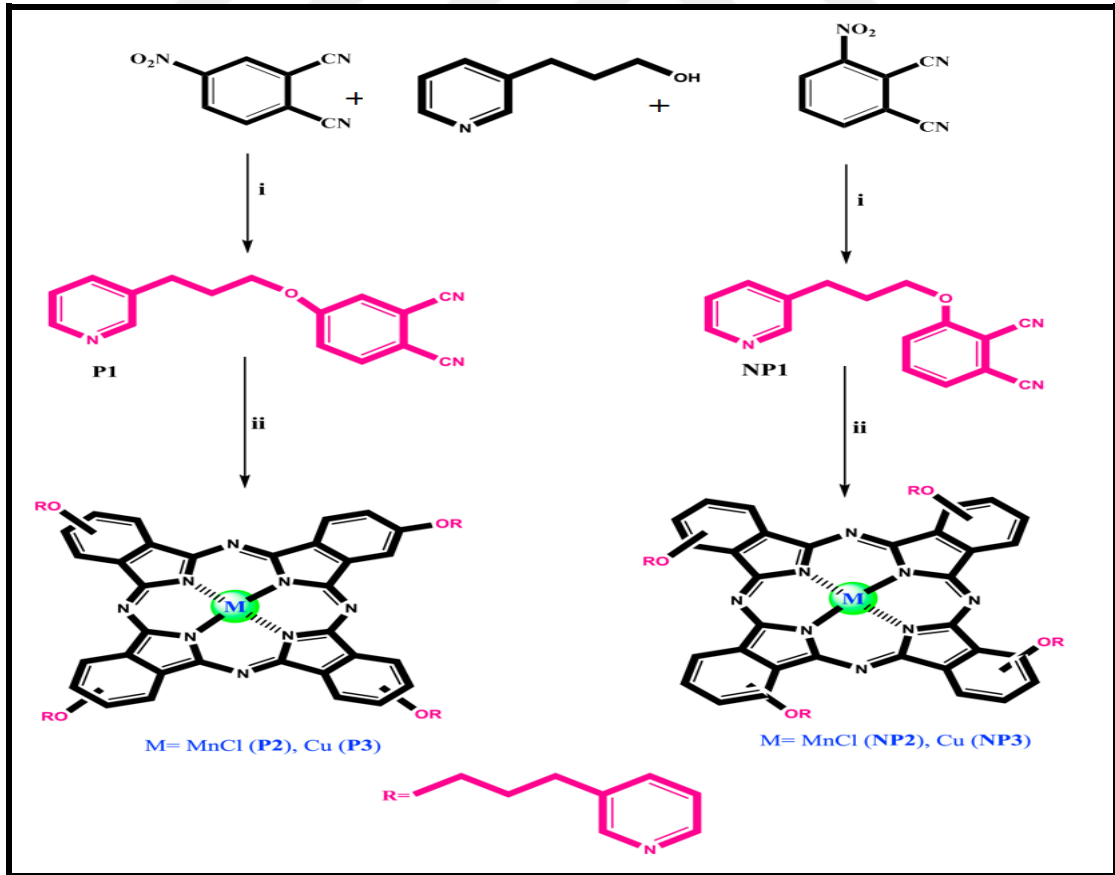


Şekil 20. Sübstitüe olmamış metalli ftalosiyanınların (MPc) farklı sentez yöntemleri

1.2.8.2. Sübstitüe Ftalosiyeninlerin Sentez Yöntemleri

1.2.8.2.1. Tetra Sübstitüe Ftalosiyeninlerin Sentez Yöntemleri

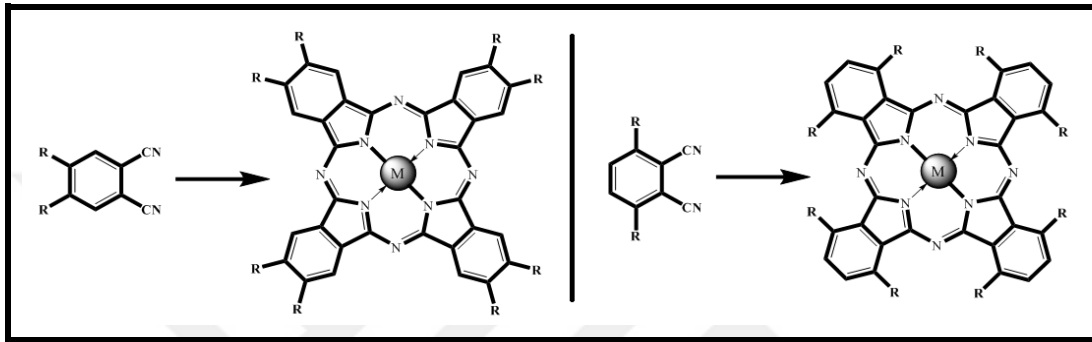
Tetra sübstitüe ftalosiyeninler, ftalik anhidrit veya ftalonitril moleküllerine belirli konumlardan bağlanan grupların doğrudan siklotetramerizasyonu ile sentezlenebilmektedir. Çok yaygın olarak kullanılan yöntem, ticari olarak temin edilebilen 4-nitroftalonitril veya 3-nitroftalonitril moleküllerine ikame edilecek grupların, kuru DMF veya DMSO gibi çözücüler içerisinde, kuru K_2CO_3 , veya Na_2CO_3 gibi bir baz yardımıyla gerçekleşen aromatik nükleofilik sübstitüsyon sonucu 4-nitroftalonitril veya 3-nitroftalonitril türevi moleküller sentezlenir. Elde edilen bu ftalonitril türevi moleküller n-pentanol gibi yüksek kaynama noktalı çözücüler içerisinde, metal tuzu ve DBU gibi bir katalizör eşliğinde siklotetramerizasyon sonucu periferel veya non-periferel tetra sübstitüe ftalosiyeninler sentezlenmiş olur [40].



Şekil 21. Periferel ve non-periferel tetra sübstitüe ftalosiyeninlerin sentez şeması

1.2.8.2.2. Okta Sübstitüe Ftalosiyeninlerin Sentez Yöntemleri

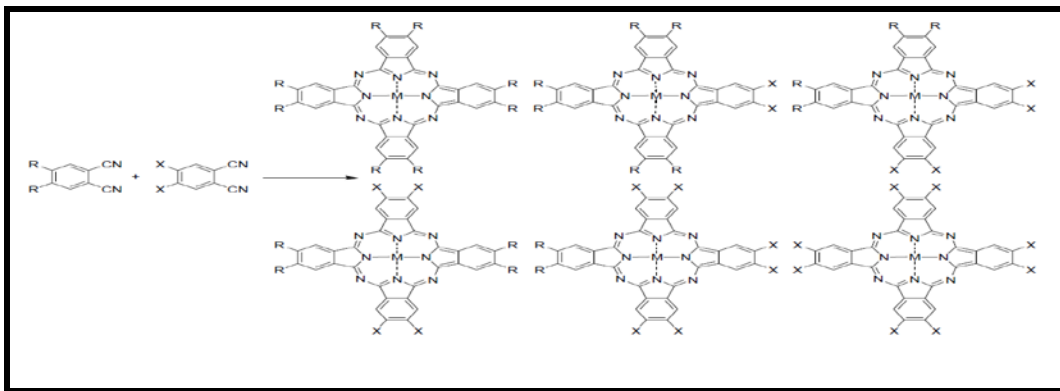
Tetra sübstitüe ftalosiyeninlerin aksine, okta sübstitüe ftalosiyeninlerin tek izomeri mevcuttur. Periferal okta sübstitüe ftalosiyeninler 4,5-disübstitüe ftalonitril türevlerinden, non-periferal okta sübstitüe ftalosiyeninler ise 3,6-disübstitüe ftalonitril türevlerinden, tetra sübstitüe ftalosiyeninlerin sentezinde kullanılan yöntemler ile sentezlenebilir [39].



Şekil 22. Periferal ve non-periferal okta sübstitüe ftalosiyeninler

1.2.8.2.3. Asimetrik Ftalosiyenimlerin Sentez Yöntemleri

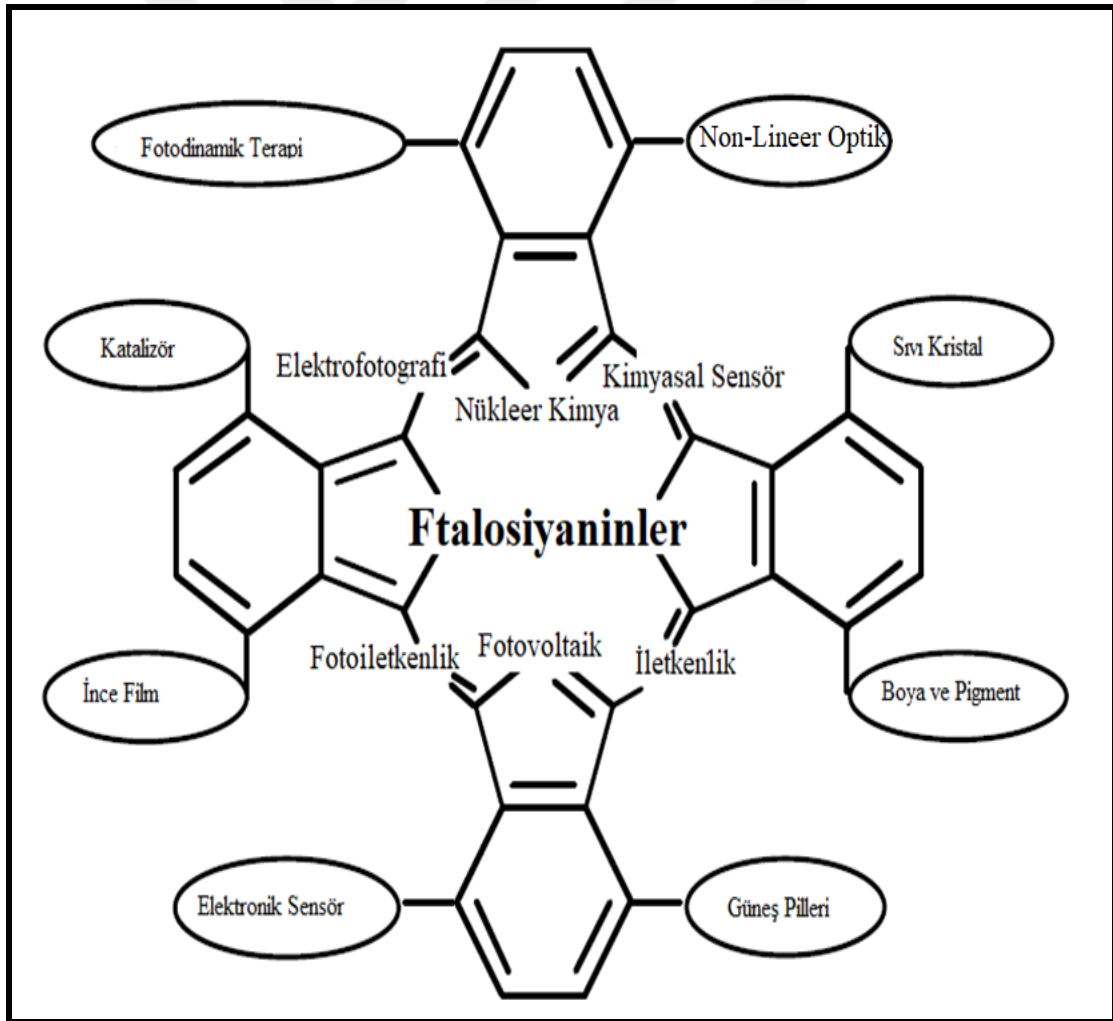
Asimetrik ftalosiyeninler farklı ftalonitril türevlerinin uygun reaksiyon şartlarında karıştırılmasıyla elde edilebilir. İki farklı ftalonitril türevinin siklotetramerizasyonu teorik olarak altı farklı olası ürün ile sonuçlanır. Bir dereceye kadar istenilen asimetrik ftalosiyenin oluşumu, iki öncünün oranının kontrol edilerek elde edilebilir. Ancak her zaman kromatografik saflaştırma gerektiren bir karışım elde edilir [39].



Şekil 23. Asimetrik ftalosiyeninlerin izomerleri

1.2.9. Ftalosiyeninlerin Uygulama Alanları

Ftalosiyeninler yaklaşık bir asırdır toplumda kullanılmaktadır ve 21. Yüzyılda makale ve patent sayısı yıllık 2000'i geçmiştir. İlk sentezlendiği yıllarda boya maddesi olarak kullanılan ftalosiyeninlerin, günümüzde bilimin de ilerlemesi ile uygulama alanlarının sayısı her geçen gün artmaktadır [41]. Ftalosiyeninlerin, porfirine benzer yapıya sahip olmaları onların birçok alanda önemli fonksiyonel materyallerde kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Ftalosiyeninlerin bu kullanışlı özellikleri, onların etkili elektron transfer yeteneklerine bağlıdır. Bu sayede moleküler elektronik, katalizör, optik diskler, güneş pilleri, elektronik sensör, sıvı kristaller, sentetik metaller, fotodinamik terapi gibi birçok alanda kullanılmaktadırlar [42].



Şekil 24. Ftalosiyeninlerin bazı uygulama alanları

Non-Linear Optik Malzemeler (NLO): Doğrusal olmayan optik malzemeler (NLO), özellikle güçlü doğrusal olmayan özelliklere sahip organik malzemeler, modern optik teknolojilerdeki önemlerinden dolayı büyük ilgi görmüştür. Doğrusal olmayan optik özelliklere dayalı birçok optik cihaz, ftalosiyanınlar (Pc) gibi π -elektronlarla konjuge olmuş organik malzemelere dayanmaktadır. Pc, 18 π elektronlu aromatik sistemlerdir. Bu gün 70 den fazla metal atomu ftalosiyanın merkez boşluğuna bağlanabilmekte ve makrosiklik halkaya periferik konumlardan gruplar eklenerek Pc türevleri oluşturulabilmektedir. Bu özellikleri sayesinde Pc ve türevlerinin doğrusal olmayan optik özellikleri, delokalize π -elektron konjuge yapıları ile ilgili olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmaya devam edilmektedir [43]. Özellikle son yıllarda, girişimölçer (interferometri) için yavaş-hızlı ışık, radar lazer sistemleri, telekom için ısı değiştirici (rejeneratörler) gibi çok sayıda çalışma yapılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir [25].

Pigment ve Boyar Madde: Ftalosiyanınlar yapılarının aydınlatılmasıyla pigment ve boya olarak ticari öneme sahip kromoforlardır. Pc, parlak mavi veya yeşil renkler vermek üzere görünür spektrumun düşük enerjili bölgesinde güçlü bir şekilde ışığı emdiği için, renklendirici ve pigment olarak kullanılırlar. Yüksek dayanıklılık, üstün renklendirme ve oldukça düşük maliyetli olmaları nedeniyle, açık ve orta tonlarda baskı mürekkepleri, cilalar, kauçuk, duvar kağıdı ve plastik borular gibi birçok malzemenin renklendirilmesinde yaygın olarak kullanılırlar [44].

Katalizör: Dünya nüfusunun hızlı büyümesi ile geleneksel enerji kaynaklarının azalması ve çevre kirliliği sorunlarının artması giderek daha ciddi hale gelmiştir. İnsanlık, geleneksel fosil enerjinin yerini almak için acilen temiz, yenilenebilir enerjiye ihtiyaç duymaktadır. Hidrojen şu anda en yeşil ve temiz yenilenebilir enerji kaynaklarından biri olduğundan, gelecek nesil enerji için ideal bir aday olarak kabul edilmektedir. Fotokatalitik hidrojen gelişimi teknolojisinin, küresel enerji krizini ve çevre kirliliğini etkin bir şekilde çözebileceği düşünülmekte, bu nedenle geniş çapta çalışılmaktadır. Metal ftalosiyanınlar (MPc), bir tür konjuge makro döngü olarak, görünür ışığı ve yakın kızılötesi ışığı güçlü absorpsiyonlarından dolayı fotokataliz ve elektrokataliz alanlarında yoğun ilgi görmüştür. Ayrıca ftalosiyanın'ın aromatik heterosiklik sistemi, daha yüksek elektron transfer kabiliyetine sahip olmasını sağlamaktadır [45].

Son yıllarda, endüstrilerden atık su salınımı zor bir çevre kirliliği sorununu ortaya çıkarmıştır. Özellikle tekstil endüstrilerinden salınan atık sular, çoğunlukla insan sağlığına zararlı organik boyalar içermektedir. Bu nedenle, zararlı organik boyalar sucul ortamlardan

uzaklaştırılması çok önemli, ancak bu kolay bir iş değildir. Bu nedenle, endüstride bu sorunu çözmek için etkili ve ucuz bir sistem veya yöntem gerekmektedir. Bu zararlı kimyasalları çevre dostu malzemelere ayrıştırmak için biyolojik bozunma, fiziksel adsorpsiyon ve kimyasal oksidasyon yöntemleri gibi birçok teknolojik yöntemlerin kullanıldığı yaygın olarak bilinmektedir. Kirli suyu arıtmak için pıhtılaşma, mikrobiyal bozunma, aktif karbon üzerinde absorpsiyon, filtrasyon ve çökeltme gibi geleneksel yöntemler kullanılmıştır. Bununla birlikte, bu yöntemler, ürünler tarafından eksik olarak bozulmuş ürünlerin üretilmesiyle sonuçlanabilir. Son zamanlarda, en umut verici yöntemlerden biri olan fotokatalitik bozunma, basitliği, yumuşak reaksiyon koşulları, düşük enerji tüketimi nedeniyle bu tür uygulamalarda (su arıtma) bolca uygulanmaktadır. Daha da önemlisi boyaları tamamen bozundurmak ve zararsız bileşiklere dönüştürmek için verimli bir yöntemdir. Ftalosiyanın bileşikleri, kapasitif davranışa yol açan redoks reaksiyonlarından metal merkezlerinin yanı sıra, azot aktif bölgeleri sorumlu olduğundan umut verici adaylar haline gelmiştir. M-N₄ aktif merkezi olan bir geçiş metali kompleks katalizörleri olan kobalt ve bakır ftalosiyanın (CoPc ve CuPc), yüksek seçiciliği ve oksidasyon proseslerinin aktivitesi nedeniyle bu görev için en umut verici katalizörlerden biridir [46].

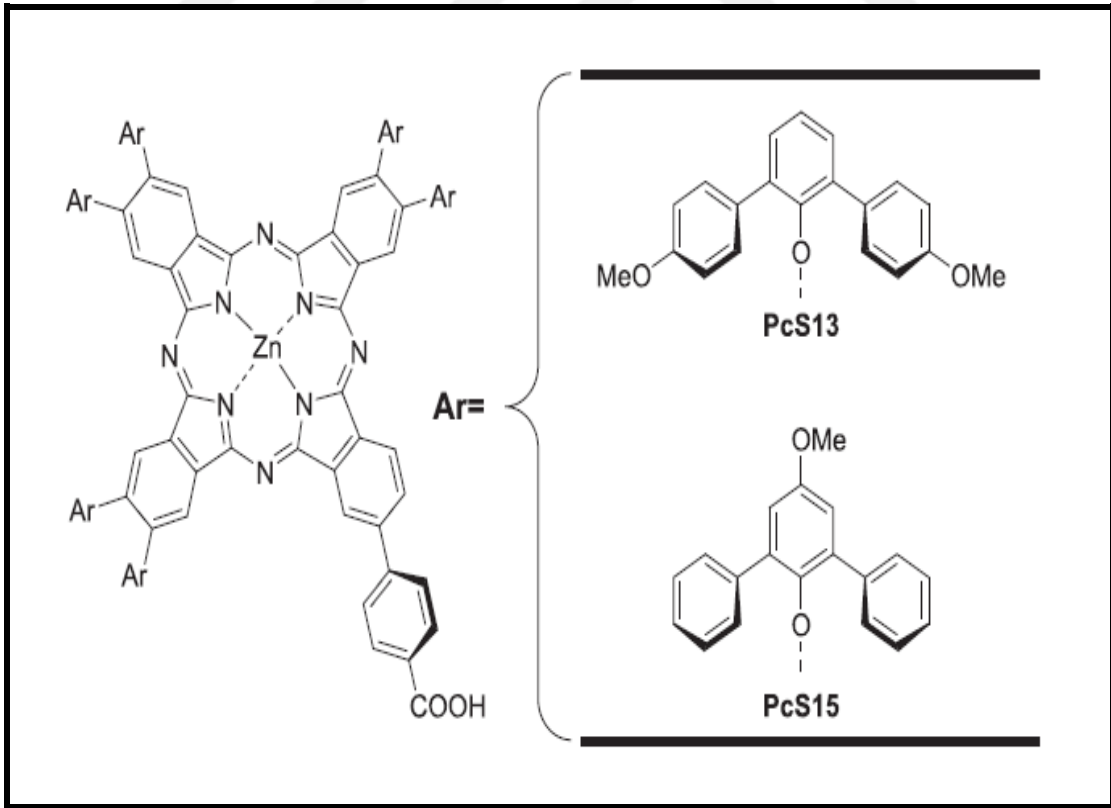
Fotodinamik Terapi: Fotodinamik Terapi (PDT), ışık ve fototerapi kombinasyonundan oluşan, ilk defa 1903 yılında Herman Von Tappeiner tarafından eozin (asidik bir boya) ve ışık kullanılarak cilt tümörlerinin tedavisinde kullanılan, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilk tekniktir. Şu anda FDA, deri, baş ve boyun, yemek borusu, akciğer, pankreas, meme kanseri gibi farklı bölgelerdeki kanserlerin klinik tedavisi için PDT kullanımını onaylamaktadır. Bunların dışında PDT, mantar ve bakteriyel enfeksiyonlar gibi kötü huylu olmayan hastalıkların tedavisinde 30 yıldan fazla bir süredir yaygın olarak kullanılmaktadır. PDT, kavramsal olarak seçici bir yöntemdir, çünkü sonuçlarına ulaşmak için üç bileşenin eşzamanlı varlığı gereklidir. Bunlar görünür ışık, minimum düzeyde toksik olan fotoalgılayıcı (fotosensitizör) ve moleküler oksijendir. PDT genellikle iki aşamalı bir prosedür içerir. Birinci adımda, fotoalgılayıcı ilgili hücreye doğrudan damar yoluyla veya ilgili hücreye yakın bir bölgeden (lokal olarak) verilir. İkinci adımda, ilaç-ışık aralığı olarak adlandırılan bir zaman periyodunu takiben, hedeflenen doku belirli bir dalga boyundaki ışığa maruz bırakılır, bu da fotoalgılayıcının bir fotonu emmesini ve temel durumundan (S₀) uyarılmış bir singlet elektronik geçişe neden olmasını sağlar (S₁). Kısa ömürlü S₁ durumu, daha sonra ya floresan emisyonu ya

da termal bozunma ile veya daha düşük enerjili uyarılmış bir triplet durum (T_1) oluşturmak için sistemler arası geçiş yoluyla devre dışı bırakılır. Daha uzun ömürlü fotoalgılatıcı T_1 durumu, daha sonra tip I ve tip II yollar olarak bilinen iki mekanizmadan biri veya her ikisi yoluyla reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu teşvik eder. PDT, yayılmacı olmayan doğası da dahil olmak üzere, geleneksel yaklaşımlara göre çeşitli avantajlara sahiptir. Bunlar, ışık ışıması bölgesinde aktive olması nedeniyle alan seçiciliği, düşük toksisite, tekrarlanan tedavi için kullanılabilme ve hızlı iyileşmedir.

İkinci nesil fotoalgılayıcı olan ftalosiyanınlar, uzun dalga boyunda (670 nm) maksimum absorpsiyon yapmaları ve yüksek sönüm katsayıları nedeniyle PDT uygulamalarında birçok avantaja sahiptir. Fototerapötik açıdan güçlü absorpsiyonlarına ek olarak, Pc'ler güneş ışığı yoğunluğunun en yüksek olduğu 400-600 nm'de düşük veya hiç absorpsiyon göstermezler. Ayrıca, Pc'lerin kimyasal yapıları, merkezi metalleri ve aksiyal, periferel ve non-periferel konumlardan yan grupların eklenmesiyle kolayca değiştirilir. Bu değişiklikler, Pc'lerin kolayca ayarlanabilen fiziksel ve kimyasal özelliklere, farmakokinetiklere ve biyolojik dağılımlara sahip olmasını sağlar. İlk kez 1907'de keşfedilmelerine rağmen yeni ftalosiyanınların sentezlenmesi ve fotodinamik terapi araştırmalarının geniş ilgi görmeye devam etmesinin ana nedeni budur [47].

Güneş Pilleri: Günümüzde temel enerji ihtiyacımızın % 80'den fazlası kömür, petrol ve doğalgaz gibi fosil yakıtlardan sağlanmaktadır. Ancak bu yakıtların rezervleri sınırlı olmasının yanında bu yakıtlar kullanıldığında küresel ısınmaya ve iklim değişikliğine neden olan karbondioksit gibi sera gazları atmosfere salınmaktadır. Gelecek 50 yılda dünya enerji ihtiyacının neredeyse %100 artacağı tahmin edilmektedir. 200 yıl içinde fosil yakıt rezervlerinin neredeyse tamamen tükeneceği düşünüldüğünde, temiz ve yenilenebilir enerji kaynaklarının bu enerji eksikliğini kapatamadığı taktirde, dünya üzerinde ciddi bir enerji krizinin çıkması kaçınılmaz olacaktır. Güneş enerjisi tükenmeyen ve israfı olmayan en önemli enerji kaynaklarından biridir. Güneşten dünya üzerine alınan yıllık enerjisi miktarı 3×10^{24} J'dür, bunun % 5'i UV, % 43' ü görünür ve % 52' si IR ışığıdır. Dünya yüzeyinin sadece % 0,1'in güneş veya fotovoltaiik (PV) panellerle kaplanması durumunda ihtiyaç duyulan tüm enerjinin karşılanabileceği tahmin edilmektedir. Günümüzde ticari PV panellerinin çoğu silisyum tabanlıdır. Bu panellerin ortalama enerji dönüşümü % 25 olmasına rağmen, hem üretim maliyeti hem de toksik kimyasalların kullanımı, silisyum bazlı PV panellerin yaygın kullanımını sınırlandırmaktadır. Silisyum bazlı panellere alternatif olarak, boyaya duyarlı güneş pilleri (DSSC'ler) ilk olarak 1991'de Gratzel

tarafından geliştirilmiştir. Nanogözenekli TiO_2 kullanan DSSC'ler elektrot, silisyum bazlı fotovoltaiik cihazlara kıyasla düşük maliyetleri nedeniyle çok dikkat çekmiştir. Bununla birlikte, rutenyum bazlı boyaların kırmızı / yakın kızılötesi bölgede emilim eksikliği, yüksek maliyetleri ve metalin nadirliği gibi dezavantajları vardır. Ftalosiyeninler, UV ve kırmızı/yakın kızılötesi bölgedeki ışık emilimleri, yüksek sönüm katsayıları, fotokimyasal ve termal kararlılıkları nedeniyle DSSC'ler için çok uygun duyarlaştırıcılardır. Bu nedenle, DSSC'de duyarlaştırıcı olarak birçok ftalosiyenin kullanılmış veya test edilmiştir, ancak ftalosiyeninlerin organik çözücülerde agregasyona uğraması ve çözünürlük problemi nedeniyle düşük Güç Dönüşüm Verimi (PCE) göstermişlerdir. Bu tür sorunları önlemek için, hacimli alifatik veya aromatik donör grupları taşıyan ftalosiyeninler, TiO_2 üzerine adsorbe edilmiş ve DSSC'lerde kullanılmıştır. Ragoussi ve arkadaşları tarafından 2012 yılında bildirilen 2,6-difenilfenoksi donör grupları içeren ftalosiyenin türevleri, ftalosiyenin boyalarının kullandığı DSSC'ler arasında en yüksek güç dönüşüm verimliliğine (% 4,6) sahiptir [48,49].

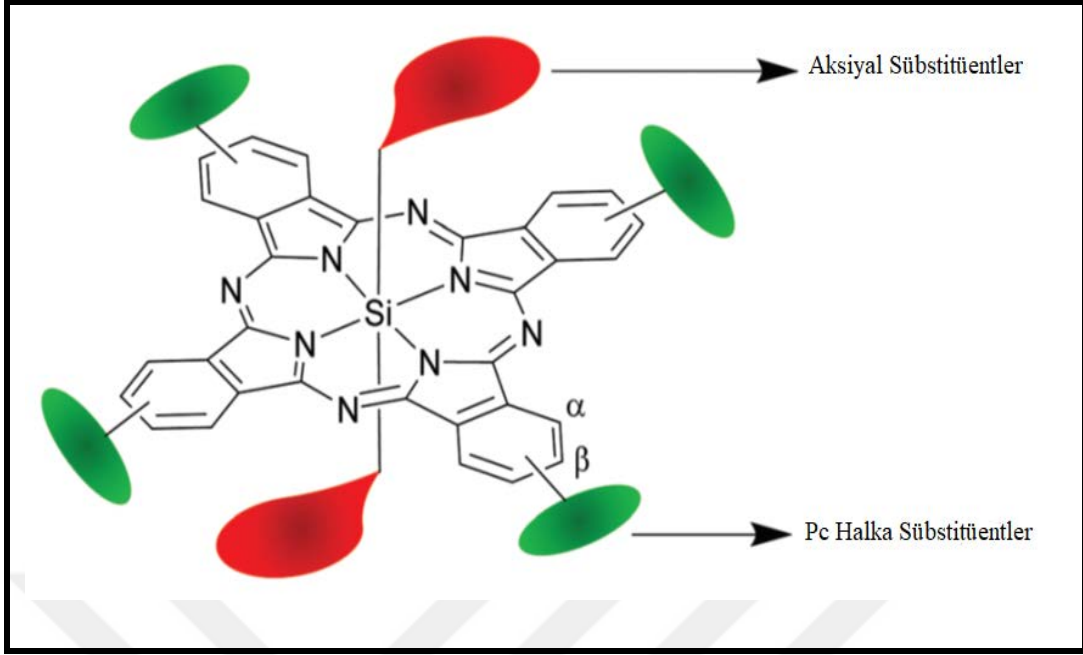


Şekil 25. DSSC’lerde kullanılan ZnPc molekülleri

1.2.10. Silisyum Ftalosiyeninler

Yirminci yüzyılın ortalarında, ftalosiyeninlerin çekirdeğine farklı elementler ekleyerek yeni makro heterosiklik bileşik sınıfları geliştirme konusunda, araştırmacılar arasında yeni bir heyecana neden olmuştur. Ftalosiyeninler, ~700 nm'de (Q-bandı) yoğun absorpsiyon sergiler ve bu nedenle uzak kırmızı ışığı absorbe eden organik bileşiklerin elit sınıflarından biri olarak nitelendirilirler. Benzenlerin, çevresel halkalar olarak naftalinlerle değiştirilmesi sonucu daha fazla modifikasyona sahip naftalosiyeninler elde edilir. Naftalosiyeninlerin π -delokalizasyonundaki artışı nedeniyle, Q-bantları Pc'ye kıyasla ~100 nm kırmızıya kayar ve bu nedenle yakın kızılötesi (NIR) emici boyalar olarak sınıflandırılırlar. Görünür, kırmızı ve NIR bölgesindeki ilginç optik özelliklerine rağmen, bu hidrofobik düzlemsel moleküllerin uygulamaları, zayıf çözünürlükleri ve agrega oluşturma eğilimleri nedeniyle tam olarak gerçekleştirilememiştir. Düzlemsellik ve hidrofobiklik derecesini azaltmak için uygun aromatik süstituentlerin veya merkez kaviteye yeni bir metalin bağlanması gibi yapısal varyasyonlar aranmıştır. Bu girişimler, çözünürlüğü artırmak, agregasyonu azaltmak, ilginç fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklere sahip yeni nesil Pc için kolay sentetik yolların geliştirilmesini sağlamıştır.

Literatürde periferel ve/veya non-periferel konumlarda çeşitli süstituentler ve merkez atomlara sahip çok sayıda ftalosiyenin molekülü mevcuttur. Metalli ftalosiyeninler arasında silisyum ftalosiyeninler olağandışı altı koordinatlı silisyum(IV) ve Si-N bağlarının belirgin kimyasal kararlılığı nedeniyle oldukça dikkat çekmiştir. Seçilen ligandlarla kolayca işlevselleştirilebilen iki benzersiz aksiyal pozisyonun varlığı, onu ftalosiyenin moleülleri arasından benzersiz kılmıştır. Bu sayede silisyum ftalosiyeninler, diğer metal türlerine göre daha yüksek kuantum verimleri daha uzun floresans ömürleri ve düşük agregasyon özellikleri de dahil olmak üzere mükemmel fotofiziksel özellikler sergilerler. Bu sayede aynı yapıda hem dört değerlikli hem de altı değerlikli silisyum içeren simetrik ve simetrik olmayan SiPc'lerin hazırlanması için kapsamlı sentetik yöntemler geliştirilmiştir. Dikkat çekici bir şekilde, aksiyal Si-O ve Si-C bağları, fotodinamik terapide kullanılmasının yanında, SiPc'in tıbbi biyolojide yeni uygulamalarını oluşturmasını sağlamıştır. Ucuz sentez maliyeti ve düşük toksisite ile birleşen bu benzersiz özellikler, kanser fototerapisi, NIR görüntüleme, organik fotovoltaiik, organik elektronik ve fotokataliz dahil olmak üzere başlıca araştırma alanlarında SiPc'nin büyüleyici uygulamalarıyla sonuçlanmıştır [50].



Şekil 26. Silisyum ftalosiyanin (SiPc)

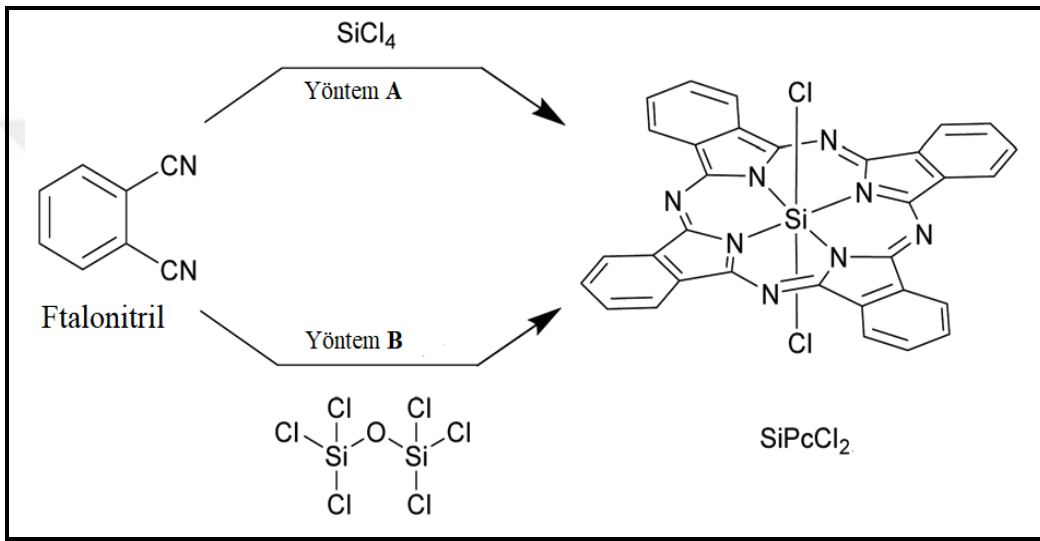
1.2.11. Silisyum Ftalosiyaninlerin Sentezleri

Tehlikesiz ve kolay erişilebilen başlangıç maddelerinden oluşan basit, kısa ve yüksek verimli yöntemler herhangi bir malzemenin varolan tüm potansiyel özelliklerini gerçekleştirmek için en temel bir ön koşuldur. SiPc'in yapısal etkinliğini artırmak için çeşitli sentetik yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bu yaklaşımlar, istendiği gibi fiziko-kimyasal özelliklerin kolay modülasyonunu sağlar ve çeşitli işlevselliklere ve uygulamalara sahip geniş bir SiPc türevleri kitaplığının (havuzunun, literatürünün) hızlı bir şekilde oluşturulmasına yardımcı olur. Örneğin, SiPc'lerin biyolojik alanlarda başarılı uygulamaları, suda çözünür veya biyoyumlu grupların bağlanmasıyla elde edilebilir. Aynı şekilde, SiPc yapısında elektrofilik veya nükleofilik reaktiflerin mevcudiyeti, çok yönlü uygulamalar için istenilen grupların bağlanmasına izin verebilecektir [50].

1.2.11.1. Dikloro Silisyum Ftalosiyanin Sentezi (SiPcCl₂)

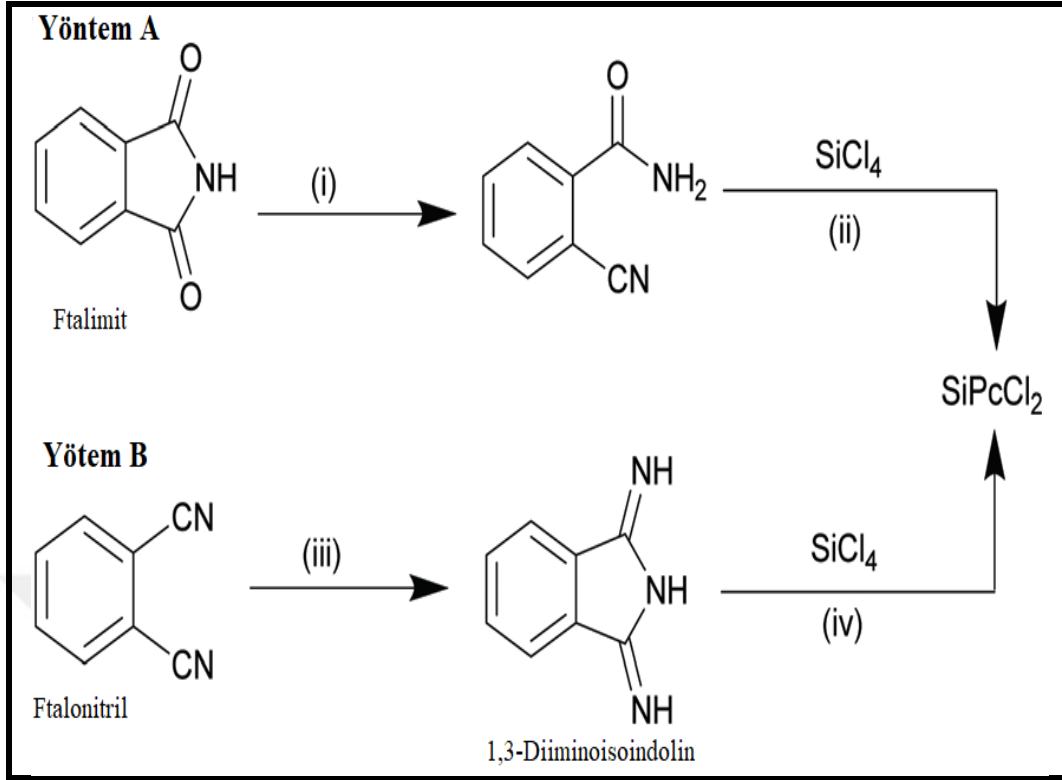
Linstead ve çalışma arkadaşları Pc'nin, silisyum tetraklorür (SiCl₄) ile doğrudan reaksiyonunu kullanarak SiPc'yi sentezlemeye çalıştılar ancak başarısız oldular. Daha sonra yayınlanan bir çalışmada Joyner ve Kenney, başlangıç maddesi olarak metal

içermeyen bir Pc yerine 1,2-disiyanobenzen veya ftalonitril kullanarak farklı bir sentez yolu elde ettiler. Ftalonitril'i çözücü olarak kuru kinolin içerisinde SiCl_4 varlığında 200 °C'nin üzerinde 2 saat süreyle kaynatıldılar. Vakum saflaştırma teknikleri kullanılarak, istenilen dikloro SiPc analogu (SiPcCl_2) olduğu düşünülen mavi-yeşil kristalleri elde etmeyi başardılar (Şekil 27 Yöntem A). Aynı koşullar altında silisyum kaynağı olarak SiCl_4 yerine hegzaklorodisiloksan kullanılması ve soxhlet ekstraksiyonu ile saflaştırılması sonucu SiPcCl_2 'nin verimi artırılmıştır (Şekil 27 Yöntem B).



Şekil 27. SiPcCl_2 'nin sentez yöntemi

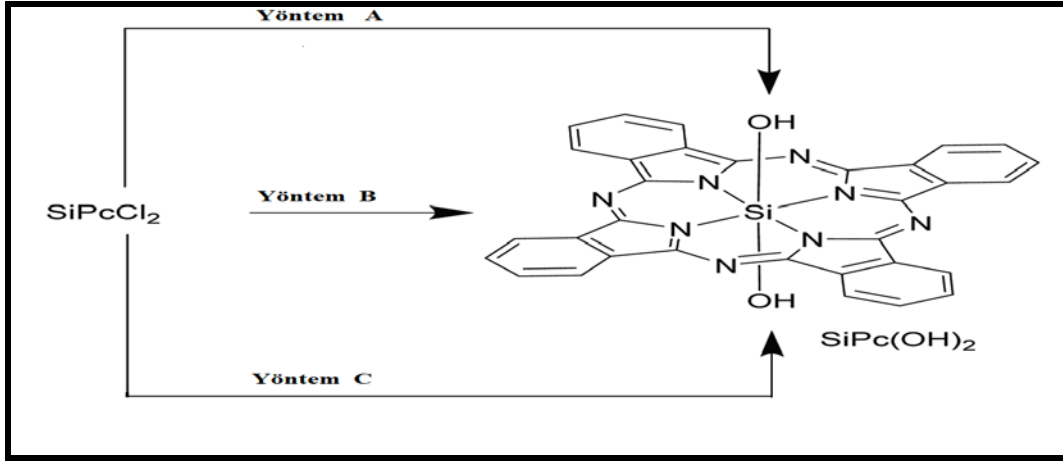
Kenney ve çalışma arkadaşları bu olağanüstü bileşik sınıfını başarılı bir şekilde izole etseler de, başlangıçtaki sentetik yollar, düşük verimler ve zahmetli saflaştırma yöntemleri nedeniyle deneysel olarak elverişsizdi. Bu durum, alternatif başlangıç maddeleri ve ek reaksiyon adımlarının dahil edilmesi ve saflaştırma adımlarının basitleştirilmesini gerektiriyordu. Bu düşünceyle 2-siyanobenzamidin kinolin içinde SiCl_4 varlığında yüksek sıcaklıklardaki (~205 °C) reaksiyonu, mavi bir katı ürün oluşumuyla sonuçlandı. Ham ürün, kinolin, benzen, piridin, asetik asit, etanol ve eter ile yıkanarak saf SiPcCl_2 % 35 verim ile elde edildi (Şekil 30, yöntem A). Başka bir yöntemde, metanol ve sodyum metoksit içinde ftalonitrilin amonolizinden (hidrolize benzer bir amonyak reaksiyonu) 1,3-diiminoizoidolinin elde edilmesi ve ardından bu bileşiğin kinolin içinde SiCl_4 varlığında geri soğutucu kullanılarak kaynatılması neticesinde SiPcCl_2 % 71 verimle elde edilmiştir (Şekil 28, yöntem B) [50].



Şekil 28. SiPcCl_2 'nin sentez yöntemi

1.2.11.2. Bis-Hidroksil Silisyum Ftalosiyanın Sentezi (SiPc(OH)_2)

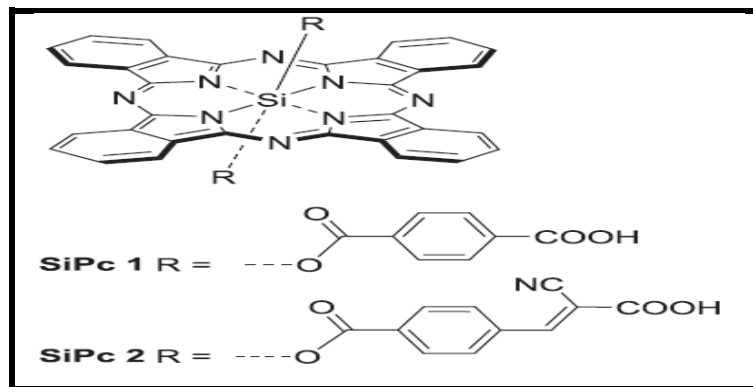
SiPcCl_2 , eşit oranlarda piridin ve sulu amonyak karışımından oluşan çözücü içerisinde geri soğutucu altında 10 saat karıştırılması sonucu veya oda sıcaklığında aşırı miktarda konsantre sülfürik asit ile muamele edilmesinin ardından saf su ile yıkanarak % 80 verimle SiPc(OH)_2 elde edilmiştir (Şekil 29 Yöntem A-B). Alternatif olarak SiPcCl_2 'nin, % 5'lik sulu etanol içindeki sodyum metoksit ile geri soğutucu altında hidrolizlenmesi sonucu, nispeten daha güvenli bir yöntemle % 83 verimle elde edilmiştir (Şekil 29 Yöntem C) [50].



Şekil 29. SiPc(OH)₂'nin sentez yöntemi

1.2.11.3. Simetrik Aksiyal Sübstitüe Silisyum Ftalosiyanın Sentezi (Si-O-R)

SiPcCl₂ ve SiPc(OH)₂ bileşiklerinin kloro ve hidroksil grupları alkoller, fenoller, silanoller, klorosilanlar ve karboksilik asitler ile reaksiyonları sonucunda aksiyal sübstitüe silisyum ftalosiyanınlar elde edilebilir. SiPcCl₂ bileşiğinin, gerekli miktarlarda ROH (R=Alkil, aril grupları) ile toluen veya diklorobenzen gibi kuru çözücüler içinde yaklaşık 120 °C' de 24-96 saat kaynatılması sonucunda aksiyal sübstitüe silisyum ftalosiyanınlar elde edilir. Bu reaksiyonlar azot veya argon gibi inert ortamlarda sodyum hidrür veya kuru piridin gibi bir bazın fazlasının kullanılmasıyla gerçekleştirilir. Genel olarak, mavi renkli bis-alkoksi SiPc ürünlerinin çökmesini hızlandırmak için küçük hacimlerde çözücüler kullanılır. Bu reaksiyonların verimleri, R gruplarının doğasına bağlı olarak % 20-40 arasında gerçekleşir [50].

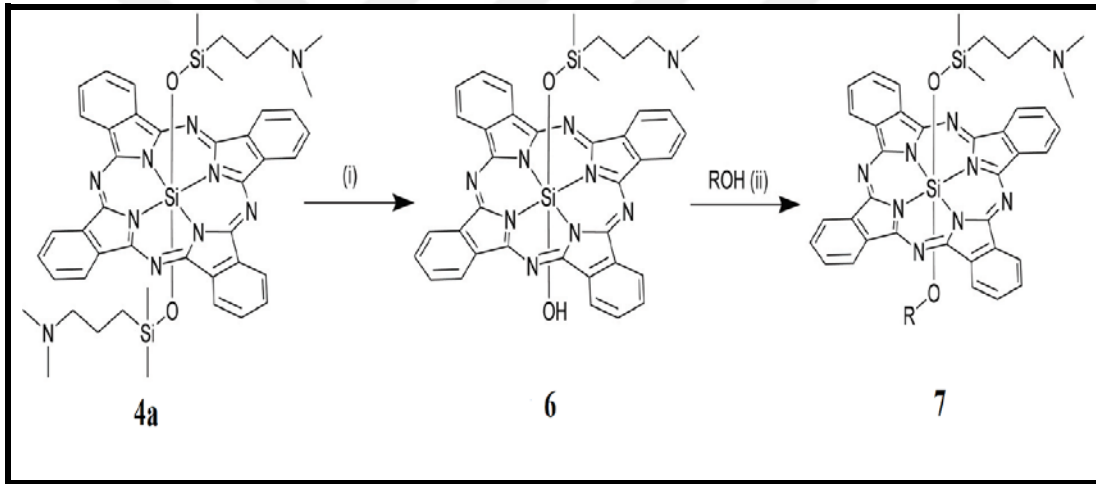


Şekil 30. Simetrik aksiyal sübstitüe SiPc molekülü

1.2.11.4. Asimetrik Aksiyal Sübstitüe Silisyum Ftalosiyanın Sentezi (Si-O-R)

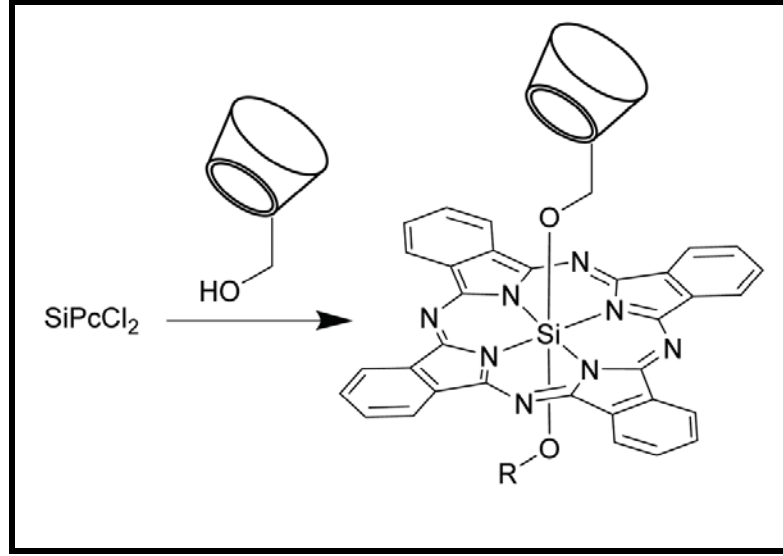
Bir önceki bölümde simetrik olarak sentezlenen aksiyal sübstitüe SiPc moleküllerinden bahsedilmiştir. Ancak simetrik analoglarına kıyasla, bugüne kadar simetrik olmayan Si-O bağlarına sahip yalnızca birkaç SiPc türevidir sentezlenmiştir.

Kenney ve çalışma ekibi, aşağıda (Şekil 31) gösterilen aksiyal sübstitüe SiPc (4a) molekülünün diklorometan içerisinde trikloroasetik asit ile oda sıcaklığında 5 saat karıştırılması sonucunda Si-O-Si bağından yalnızca birinin kopması sonucu Pc-4 olarak adlandırılan asimetrik aksiyal sübstitüe SiPc (6) molekülünü elde etmişlerdir. Daha sonra Pc-4 olarak adlandırılan asimetrik silisyum SiPc (6) molekülü kuru piridin içerisinde metanol ile reaksiyona sokularak simetrik olmayan SiPc (7) % 80 verimle elde edilmiştir.



Şekil 31. Asimetrik aksiyal sübstitüe SiPc sentezi

Başka bir çalışmada, Dennis K. P. Ng ve çalışma ekibi farklı bir yöntemle asimetrik aksiyal sübstitüe SiPc sentezlediler. SiPcCl₂ başlangıçta şeker veya diamino grupları taşıyan çeşitli alkil alkollerle kuru toluen içerisinde sodyum hidrür varlığında reflaks edildi. Bir saatlik reaksiyondan sonra karışıma mono-6-hidroksi permetile β-siklodekstrin ve sodyum hidrür ilave edilerek reaksiyon 48 saat daha sürdürüldü. Bu reaksiyonlarda simetrik aksiyal sübstitüe SiPc oluşumunu önlemek için, SiPcCl₂ miktarı alkollerinkinden 1,5 kat fazla ilave edilmiştir. Bununla birlikte reaksiyon verimleri nispeten düşük olmuştur [50]

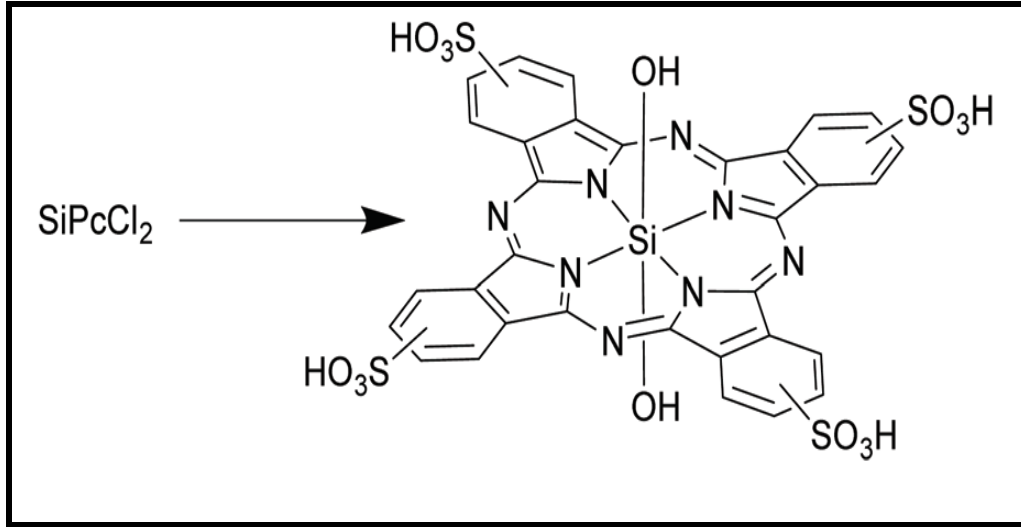


Şekil 32. Asimetrik aksiyal süstitüe SiPc

1.2.11.5. Ftalosiyanın Halka Süstitüsyonu ile SiPc Sentezi

Aksiyal süstitüsyonlar gibi, SiPc komplekslerinin halka düzlemselliğini bozmak, agregasyonu düşürmek ve hidrofilliği artırmak için ftalosiyanın halkasının çevresel konumlarına reaktif gruplar ilave edilebilir. Periferel veya non-periferel pozisyonlarda halojenürler, alkil, alkoksi, fenoksi, feniltio, sülfonat, glikoller ve vinil gruplarının dahil edilmesi için çeşitli sentetik stratejiler geliştirilmiş ve genellikle tetra- veya okta-ikamelı SiPc'ler elde edilmiştir.

SiPcCl₂ klorosülfonik asitin (ClSO₃H) aşırısı ile 130 °C'de ısıtılır ve ardından 85 °C'ye soğutulur. Oluşan çözeltiye tiyonil klorürün aşırısı yavaşça ilave edilerek 4 saat daha karıştırılması ile sülfonil klorür SiPc elde edilmiştir. Elde edilen sülfonil klorür SiPc metanol-su (1:5) karışımı içinde 3 saat boyunca geri soğutucu altında hidrolize edilerek tetrasülfonatlanmış SiPc yüksek reaksiyon verimi ile elde edilmiştir [50].



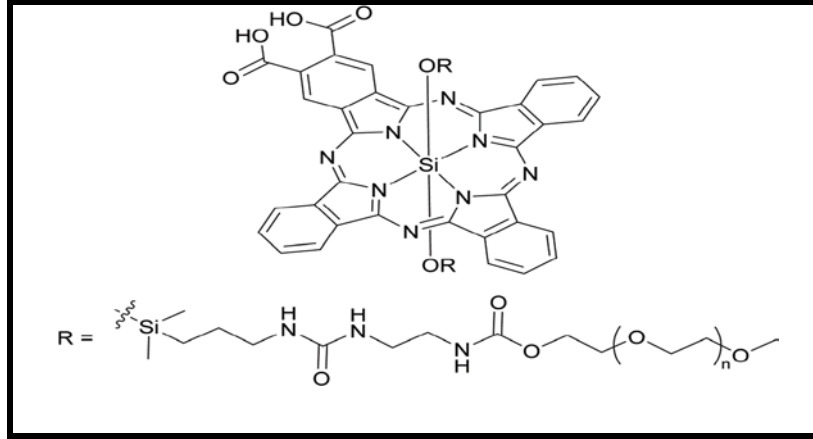
Şekil 33. Ftalosiyenin halka süstitüsünu ile SiPc sentezi

1.2.12. Silisyum Ftalosiyeninlerin Kullanım Alanları

SiPc türevleri ilginç optik, redoks, elektronik özellikler ve yüksek termal kararlılık gösteren moleküllerdir. Çözünürlük, optik ve redoks özellikleri, biyoyumluluk, biyoaktivite veya katı hal yapısal düzenlemelerinin kolay modülasyonu, hem aksiyal hem de çevresel konumların dekore edilmesiyle elde edilmiştir. Bu sayede, belirli uygulamalar için taleplere göre hazırlanmış çok sayıda SiPc türevinin sentezlenmesine neden olmuştur. Özellikle geçtiğimiz on yılda, tıbbi kimya, fotovoltaiik, optoelektronik ve fotokataliz alanlarında SiPc'nin yeni uygulamalarında önemli ölçüde artış yaşanmasını sağladı.

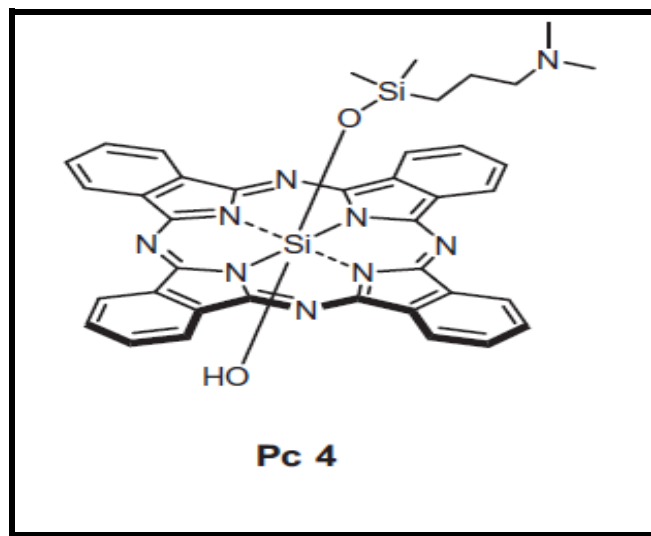
1.2.12.1. Silisyum Ftalosiyeninlerin Tıbbi Kimya Uygulamaları

Silisyum ftalosiyeninler, başta antikanser, antibakteriyel ve antifungal ajanlar olmak üzere ışık bazlı tıbbi uygulamalarda yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Güçlü NIR emisyonu sayesinde, SiPc'ler potansiyel olarak in vitro ve in vivo biyogörüntüleme için uygun moleküllerdir. İki floresan SiPc türevi, La Jolla Blue® ve IRD700DX®, molekülleri, biyomoleküller için etiketleme ajanları olarak piyasada mevcuttur [50].



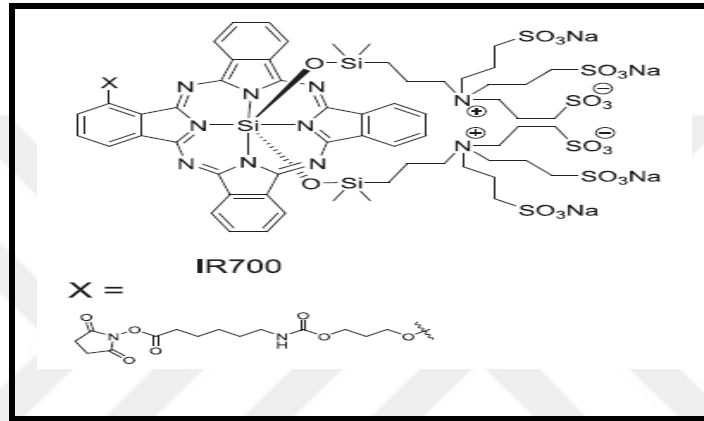
Şekil 34. La Jolla Blue ticari isimli SiPc molekülü

PDT'deki uygulama için, arzu edilen özelliklere sahip olan ftalosiyeninler, gelecek vaat eden ışığa duyarlılaştırıcılarıdır. Kırmızı görünür bölgede (670-700 nm) güçlü absorpsiyon sergilerler ve bu da derin dokulara nüfuz etmesine, iyi bir floresans emisyon dengesine ve bu sayede PDT'yi kolaylaştırabilecek singlet oksijen oluşumuna ve yüksek fotostabiliteye olanak tanımaktadır. Bu bileşikler ayrıca kimyasal ve fiziksel olarak kolayca değiştirilebilirler. Ftalosiyenin bazı ışığa duyarlı moleküller olarak, Kenney ve çalışma arkadaşlarının öncü çalışmalarından biri olan Pc-4'ün umut verici terapötik etkinliğini gösteren çalışması olmuştur. O zamandan beri, bu uygulama için çok sayıda ftalosiyenin türevi moleküller sentezlenip literatüre kazandırılmıştır [51].



Şekil 35. PDT'de kullanılan Pc4[®] adlı SiPc molekülü

Kobayashi ve çalışma arkadaşları, yeni bir moleküler hedefli kanser yöntemi olan fotoimmünoterapide (PIT) monoklonal antikör SiPc konjugatları (mAb-IR700) kullanarak PDT ve immünoterapiyi birleştirdiler. Konjugatlar, insan epidermal büyüme faktörü reseptörlerini hedef alan monoklonal antikörlere kovalent olarak bağlanan, hücre geçirimsiz, hidrofilik, NIR emici bir SiPc ışığa duyarlılaştırıcıdan oluşmaktadır. IR700' ün konjuge edildiği böyle bir SiPc türevinin yakın zamanda Japon hükümeti tarafından baş ve boyun kanserlerinin tedavisi için ilaç onayı almıştır [52].

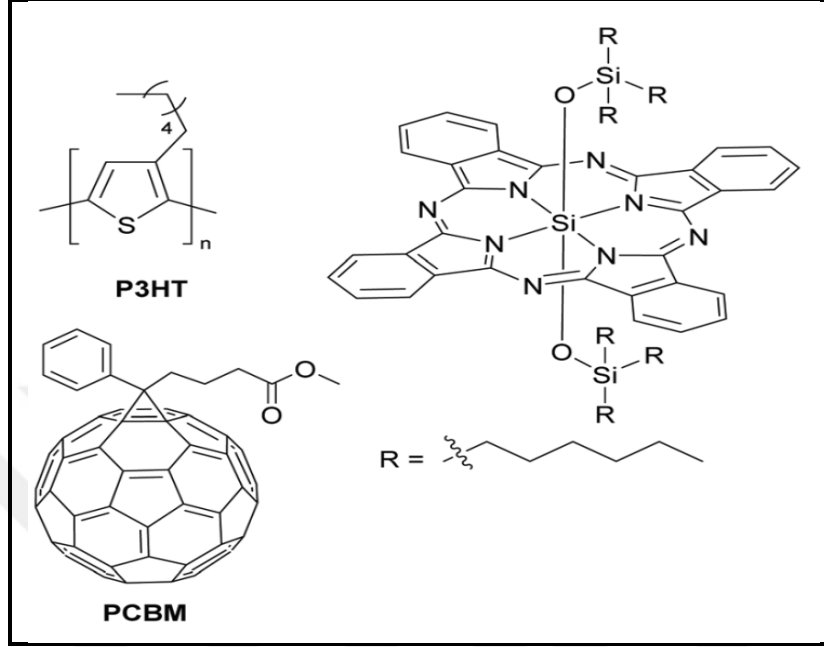


Şekil 36. PIT’de kullanılan IR700 adlı SiPc molekülü

1.2.12.2. Silisyum Ftalosiyeninlerin Organik Fotovoltaik Güneş Pillerindeki Uygulamaları

Silisyum ftalosiyeninler, özellikle son zamanlarda katkı maddeleri donörler, akseptörler ve çapraz bağlama bileşenleri olarak, boya duyarlı hale getirilmiş güneş pillerinde (DSSC) çok yönlü uygulamalar için ilgi uyandırmıştır. Kırmızı ve uzak kırmızı spektral bölgede kimyasal ve termal olarak dayanıklı SiPc’lerin yoğun absorpsiyonu, ışık toplama kapasitesini artırmak ve genel fotodönüşüm verimliliğini (PCE) artırmak için kullanılmaktadırlar. Sonuç olarak, düşük toksisite seviyeleri ve silisyumun doğadaki element bolluğu, özellikle organik fotovoltaik ve optoelektronik kullanılabilecek aday moleküller olmuştur. Honda ve çalışma ekibi bir P3HT/PCMB [(poli(3-heksiltiyofen))/(fenil-C61-bütirik asit metil ester)] güneş pilinde üçlü bir katkı maddesi olarak, bis(tri-n-heksilsilil oksit) bağlı SiPc türevinin kullanılmasına öncülük etmiştir. Kısa devre akımı (JSC), açık devre gerilimi (VOC) ve doldurma faktörü (FF) için sırasıyla 10,3 mA cm⁻²,

0,57 V ve 0,69 değerleri, ağırlıkça % 4,8 SiPc optimize edilmiş yükleme içeriğinde elde edilmiştir. Boyanın varlığı fotodönüşüm verimliliğini (PCE) 4.1'e yükseltmiştir [50].



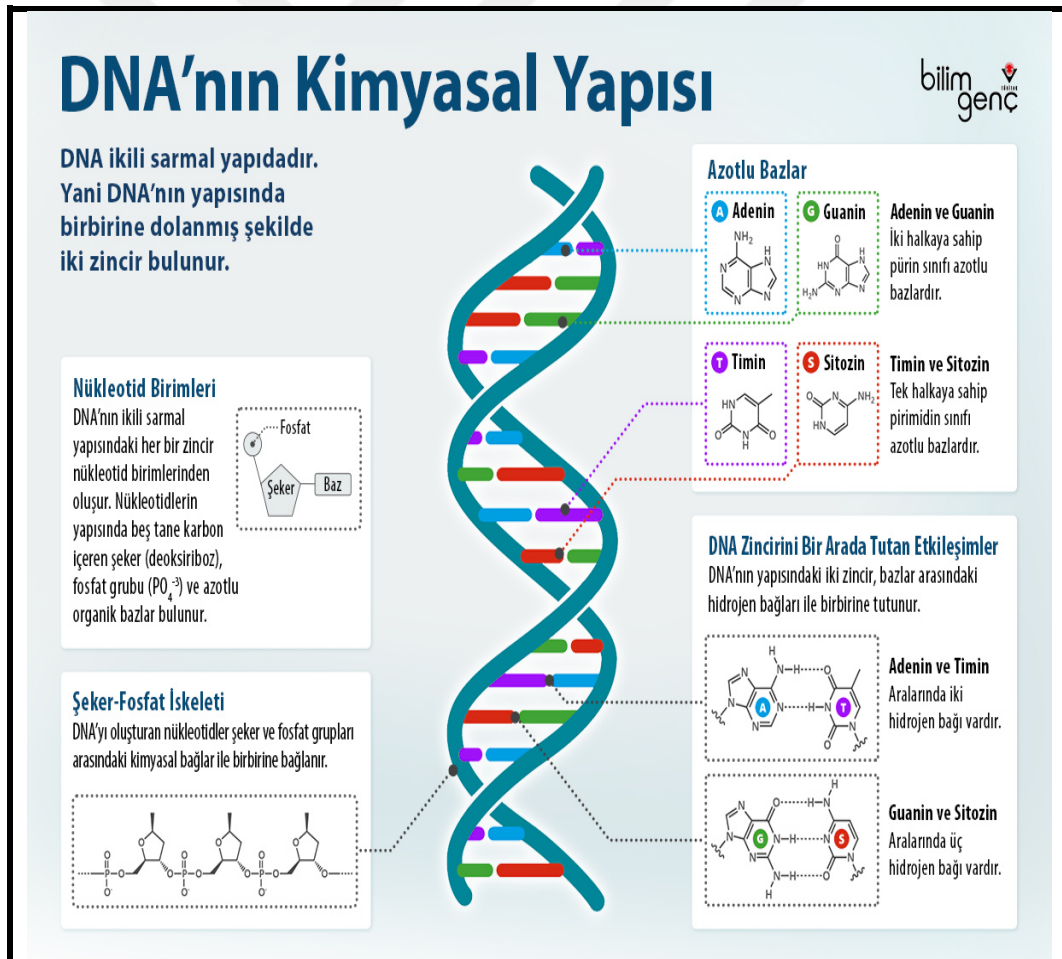
Şekil 37. Güneş pillerinde kullanılan SiPc molekülü

1.2.12.3. Silisyum Ftalosiyanınların Fotokataliz Uygulamaları

Tetrapirel komplekslerinin tasarımı ve fotokatalitik davranışlarının araştırılması, fotosentezde doğal olarak oluşan tetrapirel komplekslerinin (örneğin klorofil) oynadığı kilit rollerden kaynaklanmaktadır. Silisyum ftalosiyanınlar, düşük enerji uyarımlarına, uzun triplet ömürlerine ve singlet oksijen oluşturma yeteneklerine rağmen fotokatalizörler olarak uzun bir süre göz ardı edilmiştir. Silisyum ftalosiyanınlar, aksiyal konumlardaki süstituentlerin çözünürlüklerini, kararlılıklarını ve fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklerini değiştirebildiği nötr bileşiklerdir. Silisyum ftalosiyanınların bir dizi çözücü içinde çözünür olduğunu ve mevcut organik fotokataliz ile rekabet edebilecek redoks potansiyellerine sahip olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Bu katalizörler, SiPc'lerin rekabetçi olduğu veya benzer koşullar altında orijinal organik fotokatalizörlerden daha iyi performans gösterdiği bir enerji transfer reaksiyonunda ve redoks reaksiyonunda başarıyla kullanılmıştır [53].

1.2.13. DNA

DNA tam adıyla deoksiribonükleik asit, canlılar dünyasındaki baskın genetik materyaldir. Tüm canlı organizmaların canlılık faaliyetleri ve biyolojik işlevleri için gerekli olan genetik bilginin taşınmasından sorumlu olan moleküldür. DNA adenin (A), guanin (G) pürinleri ve timin (T), sitozin (S) pirimidinlerinden oluşan dört çeşit baz taşır. Kimyasal açıdan bakıldığında DNA, iki uzun polimerden oluşan, nükleotit olarak isimlendirilen basit birimlerden meydana gelmektedir. Bu polimerlerin omurgaları ise, şeker ve fosfat gruplarının ester bağlarıyla birbirine bağlanması sonucu meydana gelmektedir. DNA'yı meydana getiren her iki iplik ise birbirlerine ters yönde uzanır yapıya sahiptirler. Bu yapıya “double helix” yapısı denir [54].



Şekil 38. DNA'nın kimyasal yapısı [55].

İsviçreli bir biyolog olan Johann Friedrich Miescher 1869 yılında taze cerrahi bandajlardaki irinlerden DNA'yı ilk defa saflaştıran bilim insanı olmuştur. James Watson ve Francis Crick 25 Nisan 1953 yılında Nature dergisinde DNA'nın yapısını ortaya koyan bir makale yayınladılar. Bu makalede molekülün iki temel özelliğini vurguladılar. Bu temel özellikler molekülün iki şerit üzerindeki baz dizilerinin tamamlayıcılığı ve polimerin çift sarmal yapıda oluşu idi. En önemlisi, DNA baz dizisindeki bilginin, tamamlayıcılık sayesinde, iki özdeş kopyaya kopyalanma yeteneğine sahip olabileceğini ima ediyor olmasıydı. Günümüzde ise DNA'nın molekülü tanımlayan özelliği, iki sarmalın sağ elin bir çift sarmal şeklinde iç içe geçmesidir. DNA araştırmaları tarihindeki en son buluş, 2001'de insan genomunun neredeyse eksiksiz dizisinin yayınlanması olmuştur. DNA'nın genetik materyal olarak kabul edilmesi, moleküler genetik araştırmalarının muazzam ilerleyişinin temelini oluşturmuş ve yarım yüzyıldan fazla bir süredir, bu alanda yapılan bilimsel çalışmaların dönüm noktasını oluşturmuştur [54].

DNA farklı maddeler ile etkileşim yapabilme yeteneğine sahiptir. Bu etkileşimler kovalent bağ ya da kovalent olmayan etkileşimlerdir. DNA bu etkileşimler sayesinde kompleks yapılar oluşturabilmektedir. Bu bilgiler ışığında bilim insanları çok çeşitli moleküller sentezleyerek DNA ile oluşan etkileşimleri sonucu birçok hastalığa çare olabilecek ilaçlar elde edebilmektedir. Kanseri veya bulaşıcı hastalıkları tedavi etmede kullanılan ilaç etken maddelerinin geliştirilmesi, hastalıkların tedavi edilmesinde kilit rol oynamaktadır. Bir kimyasal maddenin DNA ile etkileşime girmesinin ardından en az düzeyde yan etki yapması, kanser veya kronik hastalıkların tedavi edilmesinde kişiye özgü ilaçların geliştirilmesinin de önünü açmaktadır [56].

1.2.14. Topoizomeraz Enzimleri

DNA, yaklaşık 10^{-17} m^3 hacme sahip bir hücre çekirdeğinde yer alan tek bir hücrenin 2 metre uzunluğundaki bir polimeridir. Bu kadar uzun bir DNA molekülünü hücre çekirdeğinin içine yerleştirmek için yüksek sıkıştırma gereklidir. Bu sıkıştırmayı gerçekleştirmek için, DNA aşırı kıvrılır ve katlanır. DNA'nın nükleer matrise aşırı sarılması ve bağlanması nedeniyle DNA sarmallarının dönüşü ve ayrılması çok zordur. Çeşitli metabolik aktiviteler için (replikasyon, transkripsiyon, rekombinasyon, onarım ve kromozomal dekatasyon gibi), DNA dubleksinin iplikçiklerinin şablon görevi görmesi için ayrılması gerekir. Bu nedenle, replikasyon ve transkripsiyon sırasında, sarmal

ayrılması nedeniyle DNA süper sarmalları üretilir. Bu topolojik problemleri çözmek için, DNA topoizomerazları DNA'yı pozitif veya negatif süpersarmal'dan gevşetir. Bu her yerde bulunan enzimler, hücresel DNA'nın dinamik yapısının korunmasında çok önemli bir rol oynar.

Topoizomerazlar, DNA'nın topolojik durumunu ve diğer birçok işlevini (yani transkripsiyon ve replikasyon) düzenlemede yer alan her yerde bulunan enzimlerdir. DNA topoizomerazları genel olarak iki kategoriye ayrılır: her ikisi de hücresel DNA topolojisinin sürdürülmesi için özel rolleri paylaşan tip I ve tip II topoizomerazlardır. Tip I olarak da adlandırılan topoizomeraz I enzimi DNA'nın tek zincirini keserken, tip II olarak adlandırılan topoizomeraz II her iki zinciri de kesebilmektedir. Topoizomeraz enzimleri DNA'nın replikasyonunda ve hücre bölünmesinde kilit rol oynayan enzimlerdir [57].

Klinik kullanıma uygun yeni bir antikanser ilacının geliştirilmesinde aranan en önemli özellikler, toksik ve farmakolojik etkiler arasında daha iyi bir denge ve tümöre karşı birincil veya kazanılmış direnç sorununun üstesinden gelme yeteneğidir. Antikanser ilaçların çoğu, antikanser etkilerini göstermek için topoizomeraz I ve topoizomeraz II'yi veya her ikisini birden hedefler. Bu nedenle antikanser ilaç arayışları halen Tıbbi Kimya'nın ana hedeflerinden biridir. Topoizomeraz aktivitesine müdahale etme yeteneği, kanser tedavisi için etkili bir stratejidir; gerçekten de çeşitli DNA topoizomeraz türleri, onlarca yıldır pazarlanan ilaçların hedefi olmuştur [58].

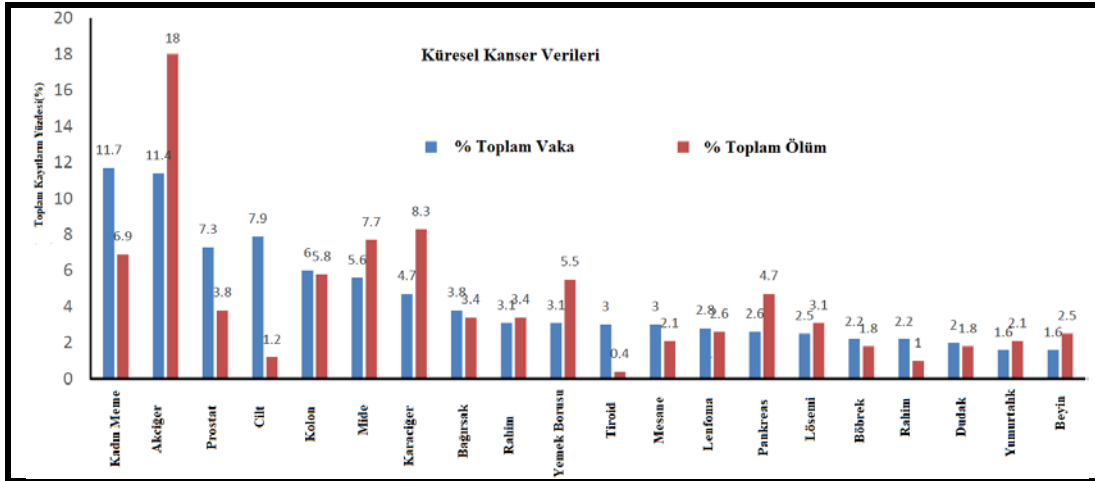
1.2.15. Kanser

Kanser, hücre bölünmesinin doğal sürecindeki patofizyolojik değişikliklerin meydana gelmesiyle ortaya çıkan ve her yıl dünya çapında milyonlarca insanın ölümünden sorumlu olan bir hastalık türüdür. Kanser oluşumu çevresel etkiler, iç stres veya kalıtım gibi birçok faktöre bağlı olarak değişebilmektedir. Yaşam ve beslenme tarzının yanı sıra sanayileşme nedeniyle çevrede ve iklimde meydana gelen değişiklikler, artan sayıda kanser vakası için birincil endişe olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü' nün (WHO) bildirdiği verilere göre, 2020'de dünya çapında 19,3 milyon yeni kanser vakası tespit edilmiş ve maalesef 10 milyona yakın kansere bağlı ölüm vakası gerçekleşmiştir. Bu ölüm sayısının 2030 yılına kadar 13 milyonu aşmasından endişe edilmektedir.

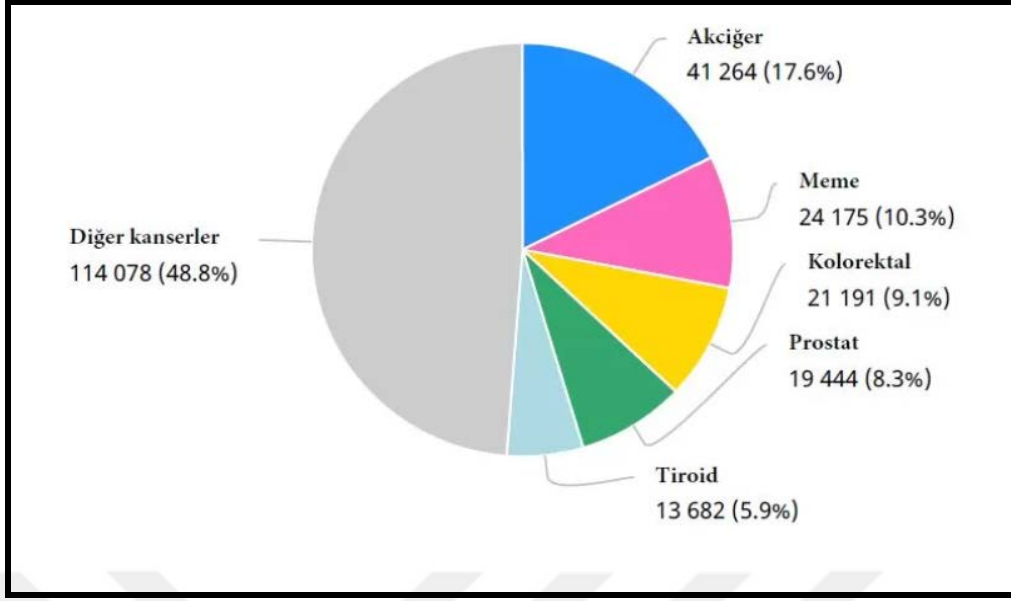
Belirli bir bölgenin sosyo-ekonomik durumu, tıbbi tesislerin ve daha etkili pahalı ilaçların mevcudiyetini etkileyen çevresel faktörlerin bir parçasıdır. Ayrıca, pestisitlerin

yanlış kullanımı, endüstriyel atık bertaraf uygulamaları ve kirlilik kontrol politikaları dolaylı olarak sağlıklı yaşam kalitesini etkilemektedir. Bu bilgiler ışığında, dünyadaki her ülke bir ve ya daha fazla kanser türünden farklı oranlarda etkilenmektedir [59].

GLOBOCAN 2020 verilerine göre, küresel olarak, kansere bağlı tahmini 19,3 milyon olay ve 10 milyon yakın ölüm rapor edilmiştir. Bu sayı, 84.339.067 nüfusa sahip olan ülkemizde 233.834 kanser vakası ve 126.335 kansere bağlı ölüm olarak bildirilmiştir. Bu toplam vakalardan, dünya çapında yaygın olarak teşhis edilen kanser vaka türlerinin en yaygın olanları sırasıyla kadın meme (2,26 milyon vaka, % 11,7), akciğer (2,21 milyon, % 11,4) ve prostat kanserleridir (1,41 milyon, % 7,3). Ülkemizde en yaygın kanser türleri ise, akciğer (41.264 vaka, % 17,6), meme (24.175 vaka, % 10,3), kolorektal (21.191 vaka, % 9,1), prostat (19.494 vaka, % 8,3), tiroid (13.682 vaka, % 5,9) ve diğerleri (114.078 vaka, % 48,8) olarak bildirilmiştir. Dünyada en çok can kaybına neden olan kanser türleri sırasıyla akciğer kanseri (% 18), kolorektal kanser (% 9,4), karaciğer kanseri (% 8,3), mide kanseri (% 7,7) ve kadın meme kanseri (% 6,9) dir. Ülkemizde ise, akciğer kanseri (% 29,3) birinci sırada yer alırken, onu sırasıyla mide kanseri (% 8,5), pankreas kanseri (% 6,5), meme kanseri (% 5,7) ve kolon kanseri (% 5,2) takip etmektedir [59,60].



Şekil 39. Dünya kanser istatistikleri



Şekil 40. Türkiye kanser istatistikleri

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Kullanılan Aletler

Infrared Spektrofotometresi : Perkin Elmer 1600 FT-IR Spektrofotometre (K.T.Ü. Kimya Bölümü-Trabzon)

NMR Spektrofotometresi : Bruker Avance III 400 MHz Spektrofotometre (Giresun Üniversitesi-Giresun)

UV-Vis Spektrofotometresi : Perkin Elmer Lambda 25 Spektrofotometre (K.T.Ü. Kimya Bölümü-Trabzon)

Kütle Spektrometresi : Bruker microflex LT MALDI-TOF MS (Gebze Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü)

DNA elektroforezi : Biorad Wide Mini-Sub Cell GT SystemBiorad (K.T.Ü. Eczacılık Fakültesi-Trabzon)

Akış Sitometre : EMD Millipore Guava EasyCyte (Yeditepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümü)

2.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve Malzemeler

[3-(3-Kloropropoksi)fenil]dimetilamin, 3,5-dihidroksibenzilalkol, 18-crown-6, K_2CO_3 , aseton, saf su, 1-asetil-4-(3-kloropropil)piperazin, kloroform, $MgSO_4$, alüminyum oksit, silisyum ftalosiyanın diklorür ($SiPcCl_2$), NaH, toluen, metil iyodür, dietil eter, CS_2CO_3 , metanol, DMSO, DMF, THF, asetik asit, agaroz, askorbik asit (AA), adenozin trifosfat disodyum hidrat (ATP), bovine serum albümin (BSA), bromofenol mavisi, cis-platin, ditiyoeritrol (DTT), etilendiamintetraasetat (EDTA), etidyum bromür (EB), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroklorik asit (HCl), gliserol, ksilen siyanol, magnezyum klorür hegzahidrat ($MgCl_2.6H_2O$), β -merkaptöetanol (ME), sodyumdodesil sülfat (SDS), spermidin, trisma-HCl (Tris-HCl), süpersarmal pBR322 plazmid DNA, Topoizomeraz I, Topoizomeraz II, Calf thymus-DNA (CT-DNA)

2.3. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

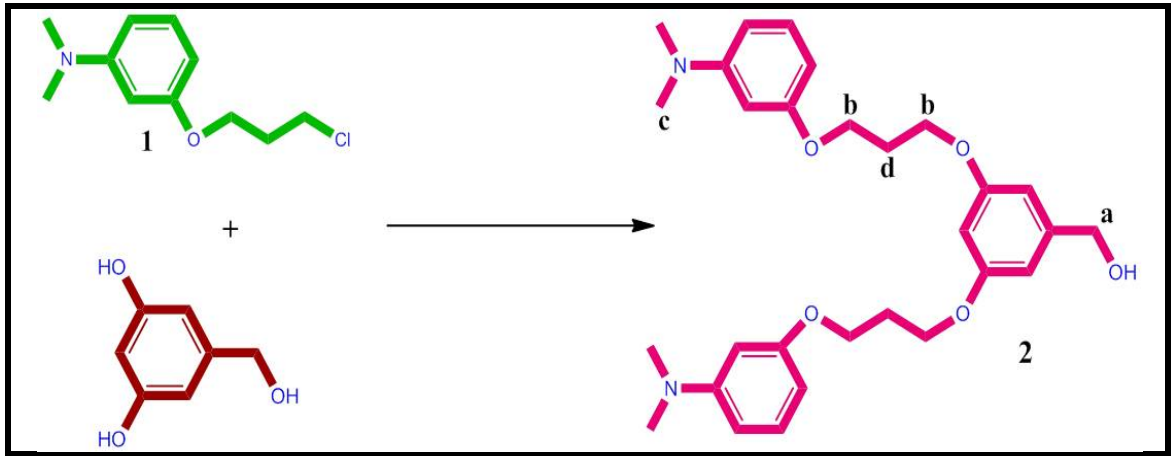
Bu tez çalışmasında başlangıç bileşikleri olan [3-(3-kloropropoksi)fenil]dimetilamin **(1)** % 57.5 verimle [61] ve 1-Asetil-4-(3-kloropropil)piperazin **(9)** % 71 verimle [62] literatürde var olan yöntemle göre sentezlenip kullanılmıştır.

2.4. Özgün Maddelerin Sentezi

2.4.1. (3,5-Bis{3-[3-(dimetilamino)fenoksi]propoksi}fenil)metanol **(2)** Sentezi

250 mL'lik tek boyun şilifli bir balona 1.18 g (8.42 mmol) 3,5-dihidroksibenzilalkol ve 7.92 g (57.43 mmol) kuru K_2CO_3 100 mL asetonda çözülerek ilave edildi. Bu karışımın üzerine 3.43 g (16.08 mmol) [3-(3-kloropropoksi)fenil]dimetilamin ve 1.72 g (6.51 mmol) 18-crown-6 ilave edildi. Reaksiyon karışımı degaz edilerek azot gazı atmosferinde 70 °C' de silikon banyosunda 2 gün karıştırıldı. Süre sonunda balon içeriği oda sıcaklığına soğutularak çözücüsü tamamen evapore edildi. Elde edilen ham ürün 45 mL kloroform ile çözülerek 3 defa 25 mL saf su ile yıkanarak ekstrakte edildi. Organik faz $MgSO_4$ ile kurutularak siyah bant süzgeç kağıdından süzüldü. Kloroform tamamen evapore edilerek desikatörde kurutuldu. Elde edilen ürün alüminyum oksit dolgu maddesi kullanılarak kolon kromatografisi ile kloroform çözücüsü kullanılarak saflaştırıldı. Verim: 2.03 g (% 49).

IR (ATR), ν/cm^{-1}	: 3391 (OH), 3092 (Ar-H), 2971-2880 (Alif. C-H), 1699, 1597, 1501, 1450, 1356, 1297, 1236, 1149, 1060, 997, 913, 829, 750, 686.
1H -NMR (DMSO- d_6), (δ :ppm)	: 7.06 (t, 2H, Ar-H), 6.51 (d, 2H, Ar-H), 6.39 (s, 1H, Ar-H), 6.30 (d, 2H, Ar-H), 6.25 (d, 2H, Ar-H), 6.22 (m, 2H, Ar-H), 5.17 (t, 1H, OH), 4.43 (d, 2H, Ar-CH ₂ -O) _a , 4.09 (m, 8H, CH ₂ -O) _b , 2.85 (s, 12H, CH ₃) _c , 2.13 (m, 4H, -CH ₂ -) _d .
^{13}C -NMR (DMSO- d_6), (δ :ppm)	:160.03, 159.97, 152.22, 145.68, 130.03, 105.91, 105.13, 102.38, 99.89, 99.54, 64.66, 64.25, 63.28, 40.57, 29.26.
MALDI-TOF-MS m/z	: 494 [M] ⁺ .



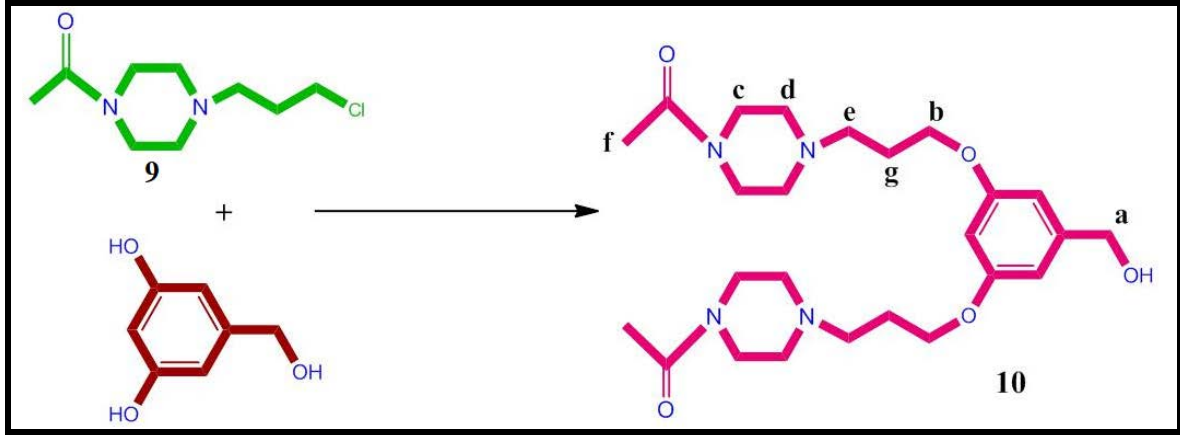
Şekil 41. (2) Nolu bileşiğin sentez reaksiyonu

2.4.2. {3,5-Bis[3-(4-asetilpiperazin-1-il)propoksi]fenil}metanol (10) Sentezi

250 mL'lik tek boyun şilifli bir balona 0.8 g (5.6 mmol) 3,5-dihidroksibenzilalkol ve 13 g (40 mmol) kuru Cs_2CO_3 50 mL asetonda çözülerek ilave edildi. Bu karışımın üzerine 2.3 g (11.2 mmol) 1-asetil-4-(3-kloropropil)piperazin ve 1.42 g (4.48 mmol) 18-crown-6 ilave edildi. Reaksiyon karışımı degaz edilerek azot gazı atmosferinde 70°C ' de silikon banyosunda 2 gün karıştırıldı. Süre sonunda balon içeriği oda sıcaklığına soğutularak çözücüsü tamamen evapore edildi. Elde edilen ham ürün 80 mL kloroform ile çözülerek 3 defa 40 mL saf su ile yıkanarak ekstrakte edildi. Organik faz MgSO_4 ile kurutularak siyah bant süzgeç kağıdından süzüldü. Kloroform tamamen evapore edilerek desikatörde kurutuldu. Elde edilen ürün alüminyum oksit dolgu maddesi kullanılarak kolon kromatografisi ile $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (100:3) çözücü karışımı kullanılarak saflaştırıldı. Verim: 1.41 g (% 52).

IR (ATR), v/cm^{-1}	: 3377 (OH), 3008 (Ar-H), 2927-2872 (Alif. C-H), 1621, 1594, 1428, 1383, 1353, 1289, 1252, 1153, 1053, 996, 831, 750.
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), (δ :ppm)	: 6.46 (s, 2H, Ar-H), 6.32 (s, 1H, Ar-H), 5.16 (t, 1H, OH), 4.42 (d, 2H, Ar- CH_2 -O) _a , 3.98 (t, 4H, CH_2 -O) _b , 3.41 (m, 8H, CH_2 -N) _c , 2.42 (m, 8H, CH_2 -N) _d .

	2.32 (m, 4H, CH ₂ -N) _e , 1.98 (s, 6H, CH ₃) _f , 1.86 (t, 4H, -CH ₂ -) _g .
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆), (δ:ppm)	: 168.55, 160.11, 145.56, 104.97, 99.95, 66.12, 63.30, 54.77, 46.08, 41.26, 26.55, 21.62.
MALDI-TOF-MS m/z	: 476 [M] ⁺ .



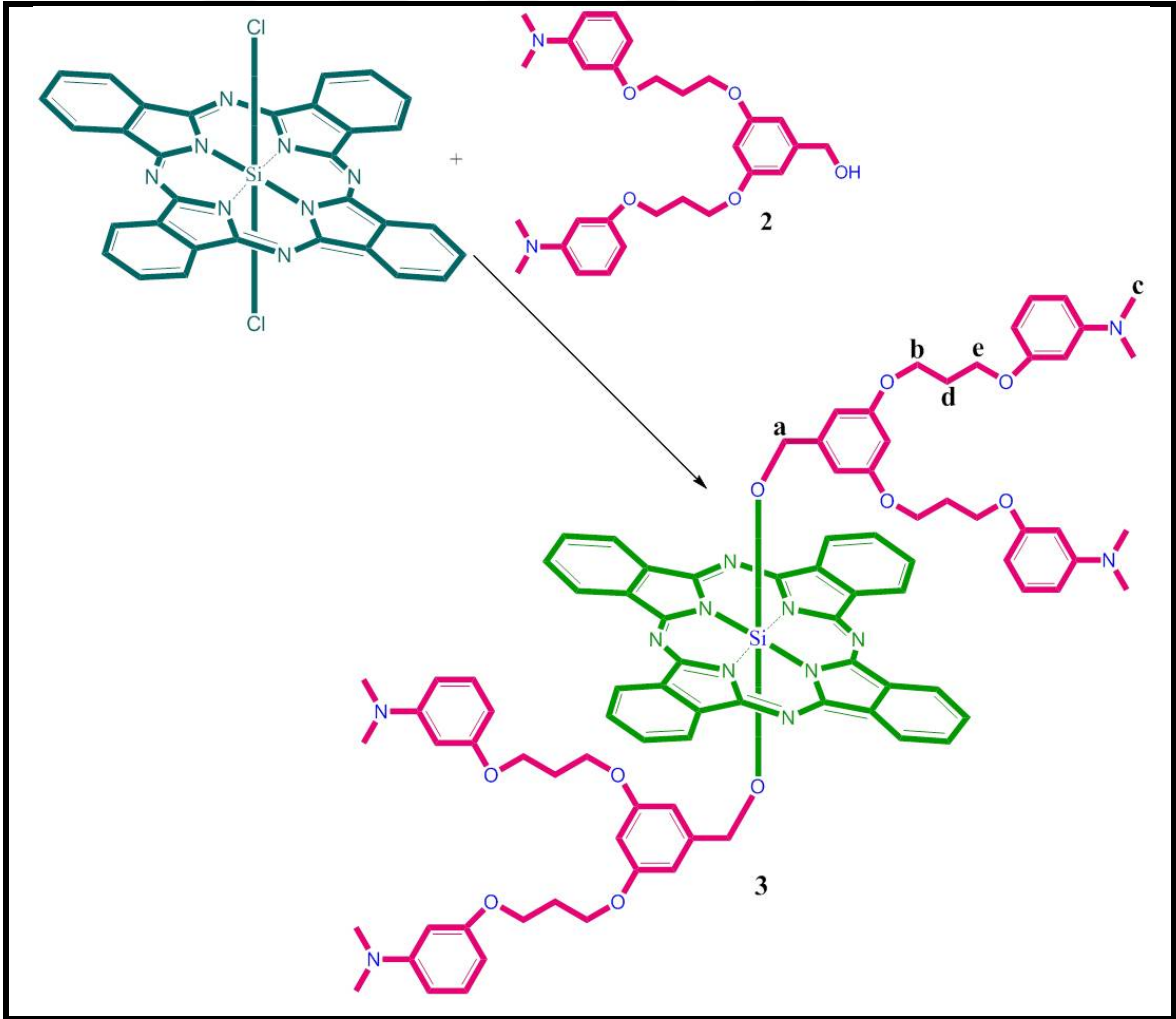
Şekil 42. (10) Nolu bileşiğin sentez reaksiyonu

2.4.3. Silisyum Ftalosiyanın (SiPc) (3) Sentezi

Tek boyunlu 50 mL'lik bir balonda 125 mg (0.2 mmol) silisyum ftalosiyanın diklorür (SiPcCl₂) ve 202 mg (0.4 mmol) (3,5-bis{3-[3-(dimetilamino)fenoksi]propoksi}fenil)metanol (2), 10 mL kuru toluende çözüldü ve oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldı. Daha sonra bu karışıma hızlı bir şekilde 9.6 mg (0.4 mmol) NaH ilave edildi. Reaksiyon ortamı degaz edilerek azot atmosferinde 120 °C'de geri soğutucu altında bir gün karıştırıldı. Süre sonunda balon içeriği oda sıcaklığına soğutularak çözücüsü evapore edildi. Elde edilen ürün alüminyum oksit dolgu maddesi kullanılarak kolon kromatografisi ile kloroform çözücüsü kullanılarak saflaştırıldı. Verim: 134 mg, (% 43) , E.n: >250 °C.

IR (ATR), ν/cm ⁻¹	: 3061 (Ar-H), 2918-2849 (Alif. C-H), 1606, 1594, 1573, 1519, 1447, 1427, 1333, 1235, 1149, 1120, 1077, 1059, 1000, 909, 867, 805, 734, 683.
------------------------------	--

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), (δ :ppm) : 9.61-9.59 (m, 8H, Pc-H $_{\alpha}$), 8.31-8.29 (m, 8H, Pc-H $_{\beta}$), 7.19 (t, 6H, Ar-H), 6.42 (d, 6H, Ar-H), 6.34-6.29 (m, 8H, Ar-H), 5.55 (s, 2H, Ar-H), 3.92 (t, 8H, CH $_2$ -O) $_{\text{e}}$, 3.22 (t, 8H, CH $_2$ -O) $_{\text{b}}$, 2.96 (s, 24H, CH $_3$) $_{\text{c}}$, 1.89 (m, 8H, -CH $_2$ -) $_{\text{d}}$, -0.66 (s, 4H, Si-O-CH $_2$) $_{\text{a}}$.
- $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3), (δ :ppm) : 159.99, 158.35, 152.05, 149.42, 141.42, 136.04, 130.81, 129.74, 123.58, 105.79, 102.19, 101.31, 99.72, 99.22, 64.31, 63.59, 58.27, 40.65, 29.17.
- UV-Vis (DMSO), λ_{maks} (log ϵ) nm : 681 (5.32), 650 (4.51), 613 (4.57), 354 (4.83).
- MALDI-TOF-MS m/z : 1566 [M+K] $^{+}$.

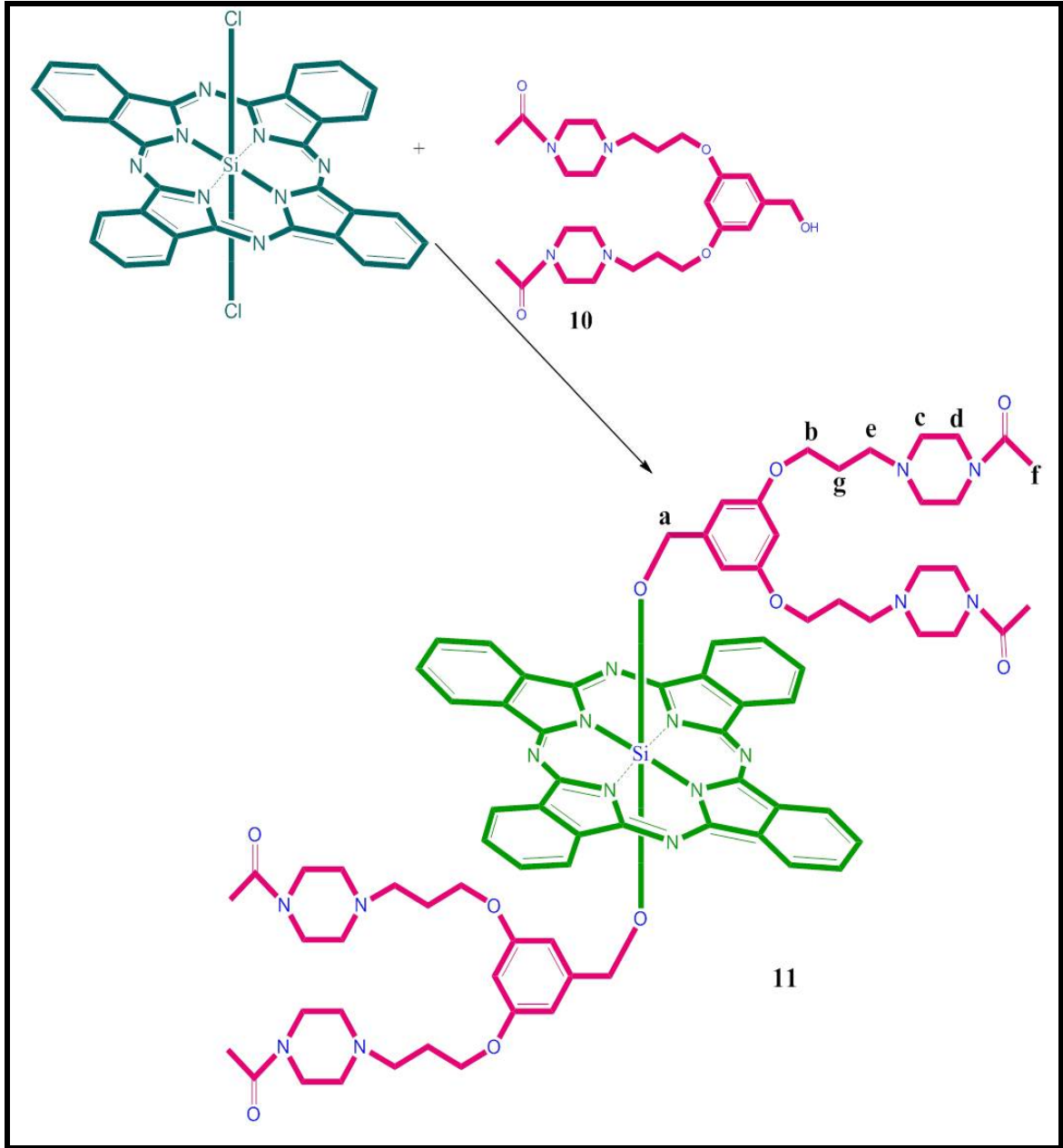


Şekil 43. (3) Nolu silisyum ftalosiyanın bileşiğinin sentezi

2.4.4. Silisyum Ftalosiyanın (SiPc) (11) Sentezi

Tek boyunlu 50 ml'lik şilifli bir balona 100 mg (0.16 mmol) silisyum ftalosiyanın diklorür (SiPcCl_2) ve 152 mg (0.32 mmol), {3,5-bis[3-(4-asetilpiperazin-1-il)propoksi]fenil}metanol (10), 10 mL kuru toluende çözülerek ilave edildi. Daha sonra bu karışıma hızlı bir şekilde 7.6 mg (0.32 mmol) NaH ilave edildi. Reaksiyon ortamı degaz edilerek azot atmosferinde 120°C 'de geri soğutucu altında bir gün karıştırıldı. Süre sonunda balon içeriği oda sıcaklığına soğutulurak çözücüsü evapore edildi. Elde edilen ürün alüminyum oksit dolgu maddesi kullanılarak kolon kromatografisi ile $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (100:1) çözücü karışımı kullanılarak saflaştırıldı. Verim: 122 mg, (% 50) , E.n: $>250^\circ\text{C}$.

IR (ATR), v/cm^{-1}	: 3066 (Ar-H), 2927-2868 (Alif. C-H), 1610, 1595, 1520, 1427, 1353, 1334, 1290, 1253, 1150, 1121, 1079, 997, 910, 832, 758, 737.
^1H -NMR (CDCl_3), (δ :ppm)	: 9.61-9.59 (m 8H, Pc-H_α), 8.36-8.34 (m, 8H, Pc-H_β), 6.52 (m, 4H, Ar-H), 5.50 (s, 2H, Ar-H), 3.40 (m, 16H, $\text{CH}_2\text{-N}$) _b , 2.98 (t, 8H, $\text{CH}_2\text{-N}$) _c , 2.33 (m, 16H, $\text{CH}_2\text{-N}$) _d , 2.20 (m, 8H, $-\text{CH}_2-$) _e , 2.09 (s, 12H, $-\text{CH}_3$) _f , 1.53 (t, 8H, $-\text{CH}_2\text{-O}$) _g , -0.74 (s, 4H, Si-O-CH_2) _a .
^{13}C -NMR (CDCl_3), (δ :ppm)	: 168.93, 158.39, 149.38, 141.45, 136.02, 130.83, 123.58, 101.05, 99.28, 70.55, 64.84, 54.81, 46.16, 41.32, 26.30, 21.31.
UV-Vis (DMSO), λ_{maks} (log ϵ) nm	: 679 (4.96), 647 (4.19), 611 (4.25), 353 (4.51).
MALDI-TOF-MS m/z	: 1491 $[\text{M}]^+$.

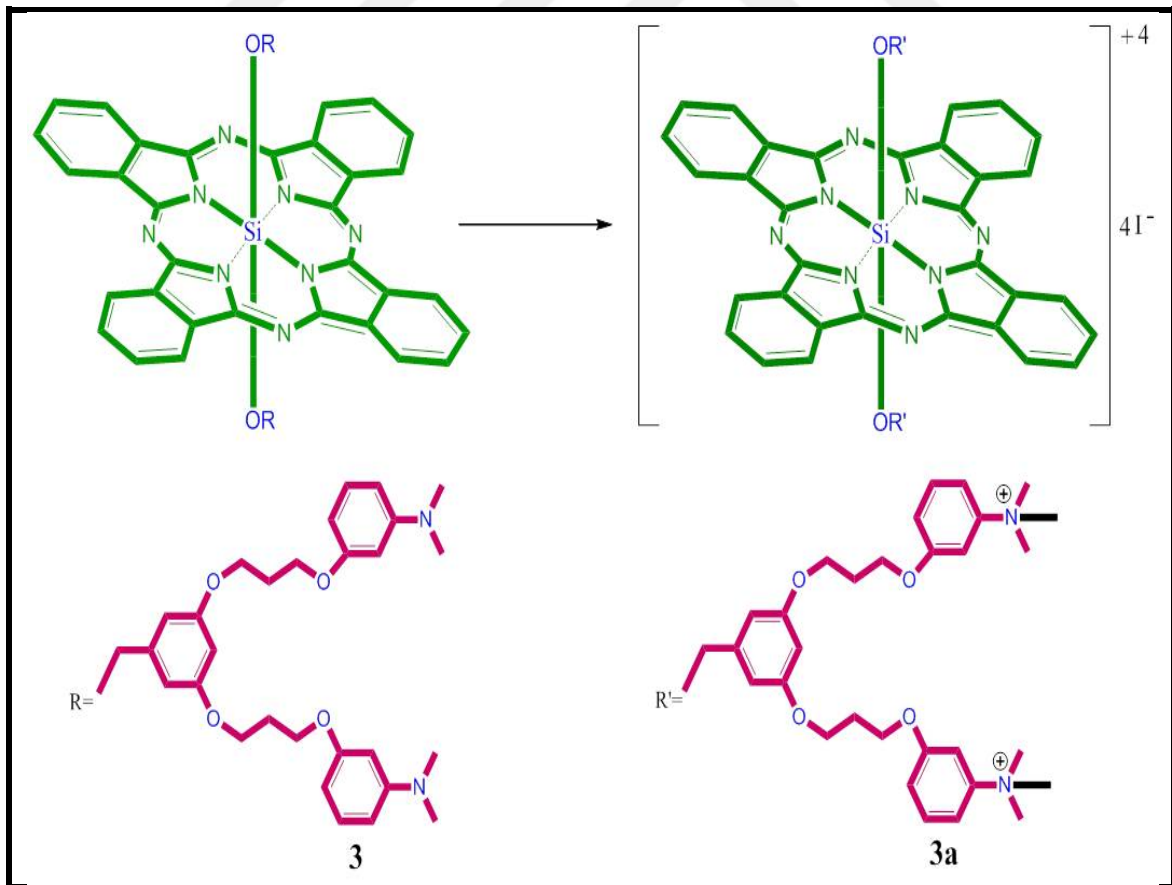


Şekil 44. (11) Nolu silisyum ftalosiyanın bileşiğinin sentezi

2.4.5. Suda Çözünebilen Silisyum Ftalosiyanın (3a) Sentezi

Tek boyunlu 50 ml'lik bir balona 40 mg (0.026 mmol) silisyum ftalosiyanın (3) konularak 4 mL kloroform içinde çözüldü. Üzerine 5 mL metil iyodür (CH_3I) ilave edilerek balon bir stoper ile kapatıldı. Oda sıcaklığında ışık almayacak şekilde 4 gün karıştırıldı. Balon içinde çöken ürün cam krozedden süzüldü. Katı ürün kloroform, aseton ve dietil eter ile yıkanarak desikatörde kurutuldu. Verim: 49 mg (% 90), E. N > 300 °C.

IR (ATR), ν/cm^{-1}	: 3008 (Ar-H), 2936-2879 (Alif. C-H), 1607, 1593, 1520, 1456, 1427, 1334, 1249, 1160, 1120, 1059, 983, 910, 788, 759, 739, 685.
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6), (δ :ppm)	: 9.63-9.62 (m, 8H, Pc- H_α), 8.49-8.48 (m, 8H, Pc- H_β), 7.54-7.49 (m, 12H, Ar-H), 7.39 (s, 4H, Ar-H), 7.11 (d, 4H, Ar-H), 5.50 (s, 2H, Ar-H), 3.91 (bs, 8H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.59 (bs, 8H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.35 (s, 36H, CH_3) _c , 1.77 (m, 8H, $-\text{CH}_2-$), -0.85 (s, 4H, Si-O- CH_2).
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6), (δ :ppm)	: 159.58, 158.34, 149.36, 148.74, 141.61, 135.48, 132.35, 131.43, 124.03, 115.90, 112.65, 108.10, 101.31, 99.37, 65.24, 63.42, 56.83, 28.64.
UV-Vis (DMSO), λ_{maks} (log ϵ) nm	: 680 (5.09), 649 (4.28), 612 (4.34), 354 (4.60).
MALDI-TOF-MS m/z	: 1588 $[\text{M-4I+H}]^+$.

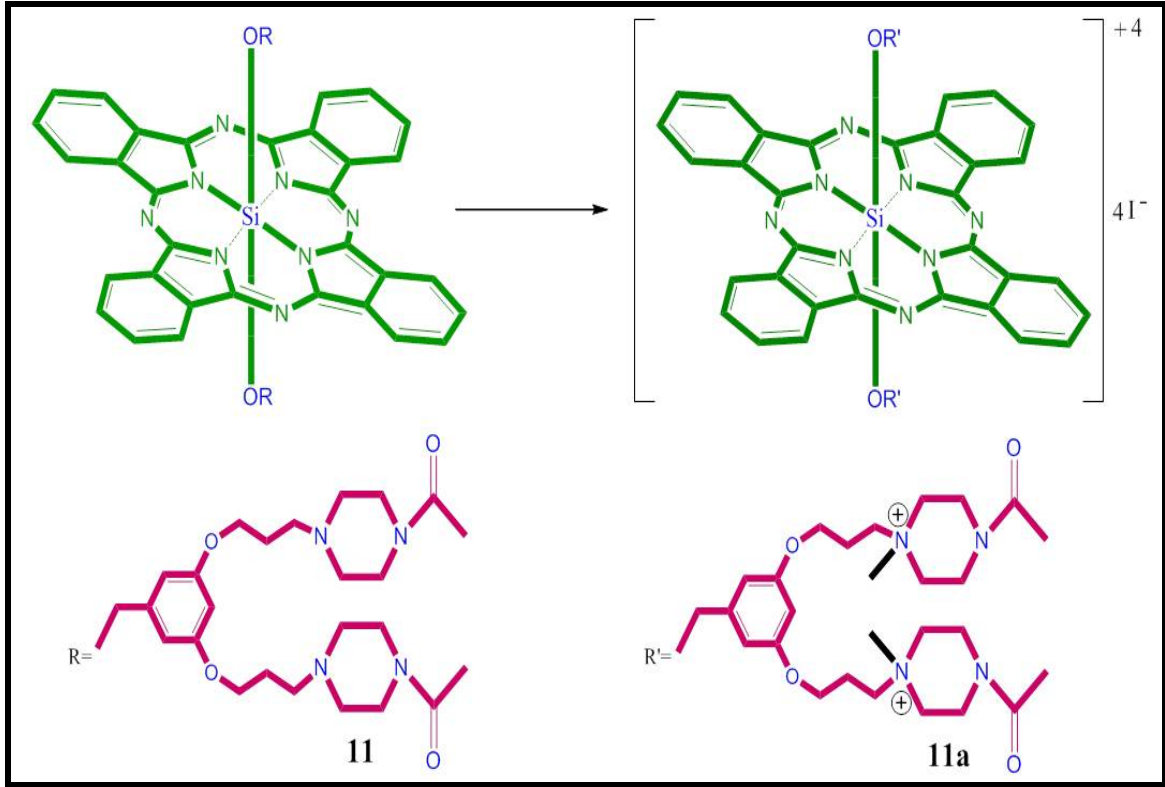


Şekil 45. (**3a**) Nolu suda çözünebilen silisyum ftalosiyanın bileşiğinin sentezi

2.4.6. Suda Çözünebilen Silisyum Ftalosiyanın (11a) Sentezi

Tek boyunlu 50 mL'lik bir balona 30 mg (0.02 mmol) silisyum ftalosiyanın (**11**) konularak 3 mL kloroform içerisinde çözüldü. Üzerine 2.5 mL metil iyodür (CH₃I) ilave edilerek balon bir stoper ile kapatıldı. Oda sıcaklığında ışıık almayacak şekilde 4 gün karıştırıldı. Balon içinde çöken ürün cam krozedden süzöldü. Katı ürün kloroform, aseton ve dietil eter ile yıkanarak desikatörde kurutuldu. Verim: 35 mg (% 85), E. N > 300 °C.

IR (ATR), ν/cm^{-1}	: 3016 (Ar-H), 2918-2849 (Alif. C-H), 1635, 1610, 1594, 1519, 1449, 1427, 1334, 1290, 1261, 1162, 1119, 1065, 997, 910, 836, 758, 730.
¹ H-NMR (DMSO-d ₆), (δ :ppm)	: 9.68-9.67 (m, 8H, Pc-H _a), 8.58-8.56 (m, 8H, Pc-H _β), 6.54 (m, 4H, Ar-H), 6.39 (s, 2H, Ar-H), 4.45 (m, 16H, CH ₂ -N), 4.04 (m, 8H, CH ₂ -N), 3.77 (m, 16H, CH ₂ -N), 3.16 (s, 12H, -CH ₃), 2.19 (m, 8H, -CH ₂ -), 2.07 (s, 12H, -CH ₃), 1.56 (m, 8H, -CH ₂ -O), -0.92 (m, 4H, Si-O-CH ₂).
¹³ C-NMR (DMSO-d ₆), (δ :ppm)	: 169.25, 162.07, 158.15, 145.07, 135.64, 132.19, 128.01, 105.41, 104.33, 65.02, 61.07, 59.43, 59.20, 46.57, 35.17, 29.82, 21.61.
UV-Vis (DMSO), λ_{maks} (log ϵ) nm	: 676 (4.76), 643 (4.21), 611 (4.23), 355 (4.47).
MALDI-TOF-MS m/z	: 1551 [M-4I] ⁺ .



Şekil 46. (11a) Nolu suda çözünabilen silisyum ftalosiyanın bileşiğinin sentezi

2.5. Agregasyon Çalışmaları

Bu tez çalışmasında sentezi ve karakterizasyonu yapılan silisyum ftalosiyanın **(3)** ve **(11)** ile bunların suda çözünebilen türevleri olan silisyum ftalosiyanın **(3a)** ve **(11a)**'nın farklı çözücü ve konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanarak UV-Vis spektrumları alınmıştır. Bu sayede hem çözücünün hem de konsantrasyonun agregasyon üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Silisyum ftalosiyanın **(3)** ve **(11)**'in farklı çözücülerde (DMSO, DMF, CHCl₃, CH₂Cl₂, THF) 1×10^{-5} M'lık çözeltileri hazırlanmıştır. Daha sonra Perkin Elmer Lambda 25 Spektrofotometre cihazı kullanılarak UV-Vis spektrumları alınmış ve çözücünün agregasyona olan etkisi araştırılmıştır. Benzer şekilde suda çözünebilen silisyum ftalosiyanın **(3a)** ve **(11a)**'nın farklı çözücüler içerisinde (DMSO, DMF, Etanol, Su) 1×10^{-5} M'lık çözeltileri hazırlanmıştır. Yine Perkin Elmer Lambda 25 Spektrofotometre cihazı kullanılarak UV-Vis spektrumları alınmış ve çözücünün agregasyona olan etkisi araştırılmıştır. Daha sonra SiPc **(3)**, SiPc **(11)** ve bu bileşiklerin suda çözünebilen türevleri olan SiPc **(3a)** ve **(11a)**'nın DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda (12×10^{-6} , 10×10^{-6} , 8×10^{-6} , 6×10^{-6} , 4×10^{-6} ve 2×10^{-6} M)'lık

çözeltileri hazırlanmıştır. Perkin Elmer Lambda 25 Spektrofotometre cihazı kullanılarak UV-Vis spektrumları alınmış bu defa konsantrasyonun agregasyon üzerine olan etkisi araştırılmıştır.

2.6. DNA Bağlanma, DNA Kesim ve Topoizomeraz I, II İnhibisyon Çalışmaları

Bu tez çalışmasının amacı doğrultusunda sentezi gerçekleştirilen suda çözünebilen dimetilamino ve asetil piperazin grupları içeren silisyum ftalosiyanın türevi bileşiklerin DNA bağlanma, DNA kesim ve topoizomeraz I, II inhibisyon çalışmaları Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi Doç. Dr. Arzu ÖZEL ve Doç. Dr. Burak BARUT tarafından gerçekleştirilmiştir.

2.6.1. DNA Bağlanma Deneyleri

2.6.1.1. UV-Vis Absorpsiyon Titrasyon Çalışmaları

UV-Vis absorpsiyon titrasyonları metodu, DNA-bileşik etkileşimlerinin modunun belirlenmesinde en etkili yollardan birisidir.

Bileşiklerinin stok çözeltileri suda çözünerek hazırlandı ve oda sıcaklığında karanlıkta saklandı. CT-DNA'nın stok çözeltisi 50 mM NaCl içeren pH'sı 7.2 olan 5 mM Tris-HCl tampounu içerisinde hazırlandı ve 3 gün boyunca 4 °C'de saklandı. Bu süre sonunda DNA'nın safsızlık oranını belirleyebilmek amacıyla 260 ve 280 nm'lerdeki absorbans oranları hesaplandı. Bu oranın 1.8-1.9 arasında olması DNA'nın safsızlığını göstermektedir. DNA'nın konsantrasyonu, molar ekstasyon katsayısı (ϵ) $6600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ kullanılarak 260 nm'de ölçüldü ve hesaplandı. Bileşiklerin CT-DNA ile olan etkileşimlerini içeren bütün çalışmalar, suda hazırlanan stok çözeltilerin konsantrasyonları sabit tutularak ve CT-DNA konsantrasyonu belli oranlarda değiştirilerek, 5 mM Tris-HCl/50 mM NaCl (pH 7.2) içinde gerçekleştirildi. Bu amaç doğrultusunda ilk olarak bileşiklerin spektrumu ölçülerek kaydedildi. Ardından ilk CT-DNA ilavesi yapılmış ve 10 dakikalık inkübasyona bırakıldı. Bu süre sonunda belirtilen dalga boyu aralığında absorpsiyon spektrumu kaydedildi. Bu işlem gerçekleştirilirken, CT-DNA'nın absorbansını elimine için kör çözelti üzerine de eşit miktarda CT-DNA ilave edildi.

Elde edilen sonuçlardan aşağıdaki formülle bağlanma sabiti (K_b) hesaplanmıştır. DNA konsantrasyonuna ($[DNA]$) karşı $[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f)$ değerleri grafiğe geçirilmiştir. Grafikten elde edilen doğrunun eğimi $1/(\epsilon_b - \epsilon_f)$ 'yi, kesim noktası ise $1/K_b(\epsilon_b - \epsilon_f)$ olarak bulunmuştur ve iki değer birbirine oranlanarak bağlanma sabitleri K_b hesaplanmıştır (Formül 1.1.). Bu eşitlikte ϵ_f , serbest haldeki bileşiğin sönüm katsayısını, ϵ_b tam bağlı bileşiğin sönüm katsayısını, ϵ_a ise $A/[M]$ 'yi ifade eder.

$$[DNA]/(\epsilon_a - \epsilon_f) = [DNA]/(\epsilon_b - \epsilon_f) + 1/K_b(\epsilon_b - \epsilon_f) \quad (\text{Formül 1. 1.})$$

2.6.1.2. UV ile Yarışmalı EB Bağlanması Çalışmaları

Bileşiklerin yarışmalı EB bağlanması çalışmaları, pH 7.2 olacak şekilde 5 mM Tris-HCl/50 mM NaCl tamponu içerisinde gerçekleştirildi. İlk önce EB'nin konsantrasyonu sabit tutularak maksimum absorbans verdiği, ardından aynı konsantrasyonda CT-DNA ilave edilmesiyle ve son olarak kompleksin farklı konsantrasyonları aynı anda ilavesiyle dalga boyunun ve absorbansının ne yönde değişeceği incelenmiştir.

2.6.1.3. DNA Erime Sıcaklığının Belirlenmesi

Varian Cary Temperature Controller birimine sahip Cary 100 Bio UV-Visible Spektrofotometre cihazı DNA erime sıcaklığının belirlenmesi için kullanılmıştır. Termal erime programı kullanılarak küvetin içinde olduğu hücrenin sıcaklığı dakikada 1°C artacak şekilde $60-90^\circ\text{C}$ aralığında her 0.5°C 'de 260 nm'de absorbans ölçüldü. Bileşik varlığında ve yokluğunda CT-DNA'nın 260 nm'deki absorbansına bağlı olarak çizilen $t(^\circ\text{C})$ -Absorbans eğrisinden T_m değerleri Cary 100 Bio UV-Visible Spektrofotometre cihazı tarafından otomatik olarak hesaplandı.

2.6.2. DNA Nükleaz Aktivitesi

Yukarıda DNA bağlanma deneylerinin ardından bileşiklerin DNA kesim reaksiyonları süpersarmal pBR322 plazmid DNA'sı kullanılarak gerçekleştirildi. Agaroz jel elektroforez tekniği ile bileşiklerin süpersarmal pBR322 plazmid DNA'sının kesim reaksiyonları incelendi. Elektroforeze maruz bırakılan dairesel süpersarmal pBR322

plazmid DNA, süpersarmal form (form I)'un en hızlı göç ettiği gözlenmektedir. Tek bir zincirde kesim olması halinde, süpersarmal form en yavaş ilerleyen kırık form (form II)'u oluşturmaktadır. Şayet her iki zincirin de kesildiği durumlarda form I ve form II'nin arasında ilerleyen çizgisel form (form III) oluşmaktadır.

2.6.2.1. pBR322 Plazmid DNA'sının Hidrolitik Nükleaz Aktivitesi

Süpersarmal pBR322 plazmid DNA'sının hidrolitik kesim aktivitesinin kuyu içerikleri 10 µL olacak şekilde, pBR322 plazmid DNA, tampon çözelti (50 mM Tris-HCl (pH 7)), son hacmi farklı konsantrasyon olan bileşiklerden oluşturuldu. Kuyucuk içeriği % 0.8'lik agaroz jeli (0.25 µg/mL EB içeren) yüklenmesi sırasında jel yükleme boyası ilave edilerek jeli yüklendi. Yürütme tamponunun eklenmesinden sonra 90 dakika boyunca 100 Voltluk akım geçirildi ve elektroforeze maruz bırakıldı. Elektroforez işleminin sona ermesiyle jel, UV ışığı altında görüntülendi ve fotoğrafı kaydedildi.

2.6.2.2. pBR322 Plazmid DNA'sının Işıkla İndüklenmiş Nükleaz Aktivitesi

Bileşiklerin PDT'de kullanılabilme olasılıklarını değerlendirmek amacıyla süpersarmal pBR322 plazmid DNA'sının bileşikler tarafından kesimini gözlemleyebilmek amacıyla, 300 Watt'lık General Electric quartz lamba ve uygun dalga boyunda ışık vermek için ise bileşiklerin absorbansına uygun olarak optik filtreler kullanılmıştır. Bu çalışmada da kuyu içerikleri 10 µL olacak şekilde, pBR322 plazmid DNA, tampon çözelti (50 mM Tris-HCl (pH 7)), farklı konsantrasyon olan bileşiklerden oluşturuldu. Daha sonra kuyu içerikleri 15 dk süreyle ışığa maruz bırakıldı. Bu sürenin sonunda karışımlar 1 saat boyunca 37°C'de karanlıkta inkübasyona bırakıldı. Daha sonra yukarıda takip edilen metodlarla reaksiyonlar sonlandırıldı ve kesim ürünleri agaroz jel üzerinde UV ışığı altında incelendi.

2.6.2.3. pBR322 Plazmid DNA'nın Oksidatif Nükleaz Aktivitesi

Bileşiklerin oksidatif kesim aktivitelerinin incelenmesi amacıyla yardımcı reaktifler H_2O_2 , AA, ME ortama ilave edilmektedir. Bu çalışmada kuyu içerikleri 10 μ L olacak şekilde, pBR322 plazmid DNA, tampon çözelti (50 mM Tris-HCl (pH 7)), yardımcı reaktif, farklı konsantrasyonlarda olan bileşiklerden oluşturuldu. Bu işlem ışık varlığında ve yokluğunda gerçekleştirildi. Bu sürenin sonunda karışımlar 1 saat boyunca 37 °C'de karanlıkta inkübasyona bırakıldı. Daha sonra yukarıda metodlarla reaksiyonlar sonlandırıldı ve kesim ürünleri agaroz jel üzerinde UV ışığı altında incelendi.

2.6.2.4. pBR322 Plazmid DNA'sının Oksidatif Nükleaz Aktivitesinde Rol Oynayan Reaktif Oksijen Türlerinin Belirlenmesi

Komplekslerin pBR322 plazmid DNA'sı üzerindeki ışık varlığında kesiminde etkili olan aktif oksijen türlerinin belirlenmesi için standart radikal süpürücüler varlığında inhibisyon denemeleri gerçekleştirildi. Bu amaçla hidroksil radikali süpürücüsü olarak etanol (EtOH), metanol (MeOH) ve dimetil sülfoksit (DMSO); singlet oksijen süpürücü olarak sodyum azid ve L-histidin; süperoksit radikali süpürücü olarak SOD, şelat oluşturan ajan olarak EDTA ve hidrojen peroksit tutucu olarak katalaz kullanıldı. Aynı tür radikali süpüren farklı türler kullanılarak elde edilen sonuçların birbirini destekleyip desteklemediği de incelendi. Çalışma, 50 mM Tris-HCl tamponu içerisinde pBR322 plazmid DNA'sı, etkin konsantrasyonda kompleks ve yukarıda sayılan standart radikal süpürücülerden herhangi birinin değişen konsantrasyonlarda ilave edilmesiyle oluşturulan farklı reaksiyon karışımlarının 1 saatlik süreyle 37°C'de inkübasyonunun ardından reaksiyon ürünlerinin incelenmesi ve görüntülenmesi işlemlerini içermektedir.

2.6.3. Topoizomerez I ve II İnhibisyonu

2.6.3.1. Topoizomerez I İnhibisyonu

Bileşiklerin topoizomerez I inhibisyonu için, pBR322 plazmid DNA uygun koşullar altında tampon çözelti [Tris-HCl (pH 8.0), KCl, $MgCl_2$, DTT, spermidin, BSA], 1 ünite topoizomerez I enzimi ve farklı konsantrasyonlarda olan bileşiklerinden oluşturuldu ve 37

$^{\circ}\text{C}$ 'de yarım saat süreyle inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında, % 0.8 'lik olarak ayarlanan agaroz jeline yüklenen numuneler, yürütme tamponu içerisinde elektroforeze maruz bırakıldı ve 3 saat boyunca 40 Volt akım geçirildi. Meydana gelen bantlar agaroz jel'de UV ışığı altında görüntülendi. Pozitif kontrol olarak irinotekan kullanıldı.

2.6.3.2. Topoizomeraz II İnhibisyonu

Bileşiklerin topoizomeraz II inhibisyonu için, pBR322 plazmid DNA uygun koşullar altında tampon çözelti [Tris-HCl (pH 8.0), ATP, KCl, MgCl_2 , DTT, spermidin, BSA], 1 ünite topoizomeraz II enzimi ve farklı konsantrasyonlarda olan bileşiklerinden oluşturuldu ve 37°C 'de yarım saat süreyle inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında, % 0.8 'lik olarak ayarlanan agaroz jeline yüklenen numuneler, yürütme tamponu içerisinde elektroforeze maruz bırakıldı ve 3 saat boyunca 40 Volt akım geçirildi. Meydana gelen bantlar agaroz jel'de UV ışığı altında görüntülendi. Pozitif kontrol olarak doksorubisin kullanıldı.

2.7. Sitotoksik Çalışmaları

Sentezleri gerçekleştirilen silisyum ftalosiyanınların (**3,11**) ve suda çözünen türevlerinin (**3a**, **11a**) sitotoksik etkileri insan meme (BT-20), melanoma (SK-Mel 128), prostat (DU-145), karaciğer (SNU-398) ve akciğer (A549) kanser hücre hatları kullanılarak test edildi. Test maddelerinin sağlıklı normal hücreler üzerine olan toksik etkisi ise insan fibroblast hücreleri (HFC) üzerinde çalışıldı.

Test için 96-kuyucuklu hücre kültür kaplara % 10 FDS (Fetal Dana Serum), penisilin/streptomisin ve fungizon içeren alfa-MEM ile hazırlanan hücre süspansiyonundan her bir kuyucuğa 5×10^3 hücre gelecek şekilde dağıtıldı. 24 saat süre ile 37°C , % 5 CO_2 ve nemli ortamda bekletildikten sonra test maddeleri ve anti-neoplastik kontrol ilaç olarak Cis-platin'in % 10 FDS penisilin/streptomisin ve fungizon içeren alfa-MEM vasatı içerisinde $600 \mu\text{g/ml}$ olarak hazırlanan solüsyonları 3 kat seri sulandırma yapılarak kuyucuklara dağıtıldı. Hücreler, son yoğunlukları $200-0.09 \mu\text{g/ml}$ olan test maddesi varlığında 48 saat süre ile 37°C , % 5 CO_2 ve nemli ortamda bekletildi. İnkübasyon süresi sonunda hücre üreme yoğunluğunu belirlemek için kuyucuklara 5 mg/mL yoğunlukta hazırlanan MTT solüsyonundan (3-[4,5-dimetiltioazol-2,5-difeniltetrazolium bromid)

herbir kuyucuğa 10 µL eklendi. Kültür kapları 37°C, %5 CO₂ ve nemli ortamda 2 saat bekletildikten sonra içerik boşaltılıp hücre içi formazan kristallerini çözündürmek üzere hücreler üzerine 100 µl/kuyucuk olacak şekilde dimetil sülfoksit (DMSO) ilave edildi. 30 dakika inkübasyondan sonra renk yoğunluğu ELISA Microplate Reader (Tecan, Sunrise) ile 570/620 nm dalga boyunda ölçüldü.

Test maddelerinin her bir yoğunlukta hücreler üzerinde oluşturduğu toksik etki % canlılık (Test Optik Dansite/Kontrol Optik Dansite ×100) formülüne göre ayrı ayrı hesaplanacak; % 50 sitotoksite oluşturan test madde konsantrasyonu (cell cytotoxicity50, CC₅₀) GraphPad yazılım programı kullanılarak doğrusal olmayan doz-yanıt eğrisi ile hesaplandı.

Test maddelerinin kanser hücrelerine yönelik seçici toksik etkisi (selektif toksisite indeksi=SI) test maddesinin normal insan hücresine (insan fibroblast hücresi=HFC) olan toksik etkisi (CC₅₀) ile karşılaştırılarak (SI= Normal hücre toksik etki/Kanser hücresi toksik etki) belirlendi.

2.8. Hücre Siklusu Analiz Çalışmaları

A549 hücreleri 15000 hücre/kuyu olacak şekilde 24 kuyulu hücre kaplarına ekildi ve 24 saat 37 °C ve % 5 CO₂ ortamında yüzeye oturmaları için inkübe edildi. 24 saat sonunda hücrelerin içerisinde bulunduğu besiyeri (DMEM F12 Ham) üzerinden çekilerek malzemeler eklendi ve 24 saat hücreler malzemeler ile muamele edildi. 24 saatin sonunda hücrelerin üzerindeki malzemeler çekildi, fosfat tamponu ile yıkandı ve hücreler tripsin ile kuyulardan kaldırıldı. Kuyulardan kaldırılan hücreler tüplere toplandıktan sonra 2500 rpm 5 dk +4 °C'de santrifüjlenerek üzerlerindeki besiyeri atıldı ve % 70 etanol eklendi. Hücreler % 70 etanolde -20 °C'de bir gün tutularak fikse edildi. Fikse edilen hücrelerin üzerinden etanol santrifüj ile uzaklaştırıldı ve 500 µL Triton-X ortamında oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi. Triton-X tekrar santrifüj ile ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra hücreler 200 µL RNase ortamında 37 °C'de 30 dakika bekletildi. RNase santrifüj ile uzaklaştırıldıktan sonra hücreler propidium iodide ile oda sıcaklığında 5 dakika boyandıktan sonra akış sitometresi cihazında analiz gerçekleştirildi.

3. BULGULAR

Bu tez çalışması kapsamında [3-(3-kloropropoksi)fenil]dimetilamin (**1**) ve 1-Asetil-4-(3-kloropropil)piperazin (**9**) başlangıç maddeleri sentezlenmiştir. Ardından Dimetilamino ve asetil piperazin grupları içeren (**2**) ve (**10**) nolu özgün bileşikler, 3,5-dihidroksibenzil alkolün sırası ile [3-(3-kloropropoksi)fenil]dimetilamin (**1**) ve 1-asetil-4-(3 kloropropil)piperazin (**9**) bileşikleri ile 18-crown-6 varlığında sırasıyla kuru K₂CO₃ ve Cs₂CO₃ kullanılarak aseton içerisinde 70 °C’de 24 saat boyunca azot atmosferinde kaynatılmasıyla sentezlendi. Silisyum ftalosiyanın diklorür bileşiği sırasıyla (**2**) ve (**10**) nolu bileşikler ile kuru toluen çözücüsü içerisinde NaH ilavesiyle 120 °C de 24 saat süreyle azot atmosferinde kaynatılmasıyla aksiyal olarak dimetilamino ve asetil piperazin grupları içeren (**3**) ve (**11**) nolu silisyum ftalosiyanın bileşikleri sentezlendi. Suda çözünebilen (**3a**) ve (**11a**) nolu silisyum ftalosiyanın bileşikleri, (**3**) ve (**11**) nolu SiPc bileşiklerinin kloroform çözücüsü içerisinde metil iyodür ilavesi ile oda sıcaklığında karıştırılmasıyla sentezlendi. Sentezi gerçekleştirilen bu altı özgün bileşiğin karakterizasyonu, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, UV-Vis (silisyum ftalosiyanınlar ve suda çözünebilen türevleri için) ve kütle spektroskopik yöntemler ile yapılmıştır.

Aksiyal pozisyonda ligand olarak dimetilamino ve asetil piperazin grupları içeren suda çözünebilen ve agregasyon göstermeyen yeni silisyum ftalosiyanınların DNA bağlanma, DNA kesme, topoizomerez I ve topoizomerez II aktivitesi ve bazı insan kanser türlerine (meme, melanoma, prostat, karaciğer ve akciğer) karşı sitotoksik aktiviteleri belirlendi. Elde edilen tüm sonuçlar aşağıda tablolar halinde verilmiştir.

Tablo 1. Sentezlenen özgün bileşiklerin IR spektrum değerleri (ATR) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$

Bileşik	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{Ar-H})$	$\nu(\text{Alif. C-H})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{C-O-C})$
(2)	3391	3092	2971-2880	1699-1597	1297-1236, 1149-1060
(10)	3377	3008	2927-2872	1621-1594	1289-1252, 1153-1053
(3)	-	3061	2918-2849	1606-1573	1235-1120, 1077-1059
(11)	-	3066	2927-2868	1610-1520	1290-1150, 1121-1079
(3a)	-	3008	2936-2879	1607-1520	1249-1160, 1120-1059
(11a)	-	3016	2918-2849	1635-1519	1290-1261, 1162-1065

Tablo 2. Sentezlenen özgün bileşiklerin verim ve kütle spektrum değerleri (m/z)

Bileşik	Spektrum Değerleri	Reaksiyon Verimi
(2)	494 $[\text{M}]^+$	% 49
(10)	476 $[\text{M}]^+$	% 52
(3)	1566 $[\text{M}+\text{K}]^+$	% 43
(11)	1491 $[\text{M}]^+$	% 50
(3a)	1588 $[\text{M}-4\text{I}+\text{H}]^+$	% 90
(11a)	1551 $[\text{M}-4\text{I}]^+$	% 85

Tablo 3. Sentezlenen özgün bileşiklerin ¹H-NMR spektral değerleri (δ:ppm)

Bileşik	Çözücü	Ar-H	OH	Ar-CH ₂ -O	CH ₂ -O	CH ₃	-CH ₂ -	CH ₂ -N	Si-O-CH ₂	Pc-H _α	Pc-H _β
(2)	(DMSO-d ₆)	7.06 (2H) 6.51 (2H) 6.39 (1H) 6.30 (2H) 6.25 (2H) 6.22 (2H)	5.17 (1H)	4.43 (2H)	4.09 (8H)	2.85 (12H)	2.13 (4H)	-	-	-	-
(10)	(DMSO-d ₆)	6.46 (2H) 6.32 (1H)	5.16 (1H)	4.42 (2H)	3.98 (4H)	1.98 (6H)	1.86 (4H)	3.41 (8H) 2.42 (8H) 2.32 (4H)	-	-	-
(3)	(CDCl ₃)	7.19 (6H) 6.42 (6H) 6.34-6.29 (8H) 5.55 (2H)	-	-	3.92 (8H) 3.22 (8H)	2.96 (24H)	1.89 (8H)	-	-0.66 (4H)	9.61-9.59 (8H)	8.31-8.29 (8H)
(11)	(CDCl ₃)	6.52 (4H) 5.50 (2H)	-	-	1.53 (8H)	2.09 (12H)	2.20 (8H)	3.40 (16H) 2.98 (8H) 2.33 (16H)	-0.74 (4H)	9.61-9.59 (8H)	8.36-8.34 (8H)
(3a)	(DMSO-d ₆)	7.54-7.45 (12H) 7.39 (4H) 7.11 (4H) 5.50 (2H)	-	-	3.91 (8H) 3.59 (8H)	3.35 (36H)	1.77 (8H)	-	-0.85 (4H)	9.63-9.62 (8H)	8.49-8.48 (8H)
(11a)	(DMSO-d ₆)	6.54 (4H) 6.39 (2H)	-	-	1.56 (8H)	3.16 (12H) 2.07 (12H)	2.19 (8H)	4.45 (16H) 4.04 (8H) 3.77 (16H)	-0.92 (4H)	9.68-9.67 (8H)	8.58-8.56 (8H)

Tablo 4. Sentezlenen özgün bileşiklerin ^{13}C -NMR spektral değerleri (δ :ppm)

Bileşik	Çözücü	Ar-C	Alif-C
(2)	(DMSO- d_6)	160.03, 159.97, 152.22, 145.68, 130.03, 105.91, 105.13, 102.38, 99.89, 99.54	64.66, 64.25, 63.28, 40.57, 29.26
(10)	(DMSO- d_6)	168.55, 160.11, 145.56, 104.97, 99.95	66.12, 63.30, 54.77, 46.08, 41.26, 26.55, 21.62
(3)	(CDCl ₃)	159.99, 158.35, 152.05, 149.42, 141.42, 136.04, 130.81, 129.74, 123.58, 105.79, 102.19, 101.31, 99.72, 99.22	64.31, 63.59, 58.27, 40.65, 29.17
(11)	(CDCl ₃)	168.93, 158.39, 149.38, 141.45, 136.02, 130.83, 123.58, 101.05, 99.28	70.55, 64.84, 54.81, 46.16, 41.32, 26.30, 21.31
(3a)	(DMSO- d_6)	159.58, 158.34, 149.36, 148.74, 141.61, 135.48, 132.35, 131.43, 124.03, 115.90, 112.65, 108.10, 101.31, 99.37	65.24, 63.42, 56.83, 28.64
(11a)	(DMSO- d_6)	169.25, 162.07, 158.15, 145.07, 135.64, 132.19, 128.01, 105.41, 104.33	65.02, 61.07, 59.43, 59.20, 46.57, 35.17, 29.82, 21.61

Tablo 5. Sentezlenen özgün bileşiklerin UV-Vis spektral değerleri

Bileşik	λ_{max} , nm (log ϵ)
(3)	681 (5.32), 650 (4.51), 613 (4.57), 354 (4.83)
(11)	679 (4.96), 647 (4.19), 611 (4.25), 353 (4.51)
(3a)	680 (5.09), 649 (4.28), 612 (4.34), 354 (4.60).
(11a)	676 (4.76), 643 (4.21), 611 (4.23), 355 (4.47)

Tablo 6. Suda çözünür silisyum (IV) ftalosiyanın bileşiklerinin CT-DNA ile bağlanma sonuçları

Bileşik	λ (nm)	Absorbans Değişim	Kırmızı Kayma (nm)	K_b	%H	ΔT_m
(3a)	687	Hipokromizm	6	$2.97 \pm (0.50) \times 10^6$	25.40	6.25
(11a)	688	Hipokromizm	1	$1.25 \pm 0.01 \times 10^4$	50.03	4.25

Tablo 7. Sentezlenen silisyum (IV) ftalosiyanın bileşiklerinin A549 hücre hattına karşı CC_{50} (μM) değerleri

Bileşik	HFC	A549	
	CC_{50}	CC_{50}	SI
(3)	8.12	47.48	0.17
(11)	5.29	8.65	0.61
(3a)	0.76	2.24	0.33
(11a)	3.05	5.97	0.51
Cis-Platin	21.66	9.66	2.24

Tablo 8. Sentezlenen silisyum (IV) ftalosiyenin bileşiklerinin BT20 hücre hattına karşı CC_{50} (μM) değerleri

Bileşik	HFC	BT20	
	CC_{50}	CC_{50}	SI
(3)	8.12	55.66	0.15
(11)	5.29	42.52	0.12
(3a)	0.76	3.96	0.19
(11a)	3.05	14.3	0.21
Cis-Platin	21.66	21.99	0.98

Tablo 9. Sentezlenen silisyum (IV) ftalosiyenin bileşiklerinin SNU-398 hücre hattına karşı CC_{50} (μM) değerleri

Bileşik	HFC	SNU-398	
	CC_{50}	CC_{50}	SI
(3)	8.12	51.93	0.16
(11)	5.29	6.37	0.83
(3a)	0.76	0.86	0.88
(11a)	3.05	29.52	0.10
Cis-Platin	21.66	4.33	5.00

Tablo 10. Sentezlenen silisyum (IV) ftalosiyanin bileşiklerinin DU145 hücre hattına karşı CC_{50} (μM) değerleri

Bileşik	HFC	DU145	
	CC_{50}	CC_{50}	SI
(3)	8.12	47.74	0.17
(11)	5.29	11.80	0.44
(3a)	0.76	4.63	0.16
(11a)	3.05	32.9	0.09
Cis-Platin	21.66	1.66	13.04

Tablo 11. Sentezlenen silisyum (IV) ftalosiyanin bileşiklerinin SK-MEL128 hücre hattına karşı CC_{50} (μM) değerleri

Bileşik	HFC	SK-MEL128	
	CC_{50}	CC_{50}	SI
(3)	8.12	15.91	0.51
(11)	5.29	12.94	0.41
(3a)	0.76	1.47	0.51
(11a)	3.05	4.37	0.69
Cis-Platin	21.66	13.99	1.54

Tablo 12. Suda çözünür silisyum (IV) ftalosiyanın bileşiklerinin hücre siklusu analiz sonuçları

	G_0/G_1	S	G_2/M
Kontrol	46.47 ± 2.97	20.01 ± 5.41	33.50 ± 2.78
(3a)	51.73 ± 0.13	17.31 ± 0.82	30.96 ± 0.95
(11a)	57.04 ± 2.40	22.00 ± 2.06	22.43 ± 2.37

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. Sentez ve Karakterizasyon

Bu tez çalışmasında başlangıç bileşikler olan [3-(3-kloropropoksi)fenil]dimetilamin [61] ve 1-asetil-4-(3-kloropropil)piperazin [62] literatüre göre sentezlenip kullanılmıştır. Dimetilamino ve asetil piperazin grupları içeren (2) ve (10) nolu özgün bileşikler 3,5-dihidroksibenzil alkolün sırası ile [3-(3-kloropropoksi)fenil]dimetilamin ve 1-asetil-4-(3-kloropropil)piperazin bileşikler ile 18-crown-6 varlığında kuru K_2CO_3 kullanılarak aseton içerisinde 70 °C’de 24 saat boyunca azot atmosferinde kaynatılmasıyla sentezlendi [63]. Sentezlenen (2) nolu (3,5-bis{3-[3-(dimetilamino)fenoksi]propoksi}fenil)metanol bileşiğinin alınan IR spektrumunda alifatik O-H gerilim titreşiminin 3391 cm^{-1} de gözlemlenmesi, sentezlenen bu bileşiğin yapısını IR spektrumu açısından doğrulamaktadır (Ek Şekil 1). Sentezlenen (2) nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda O-H grubuna ait pikinin 5.17 ppm de gözlemlenmesi sentezlenen (2) bileşiğini $^1\text{H-NMR}$ spektrumu yönünden doğrulamaktadır (Ek Şekil 2). $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda aromatik halkalara ait karbon sinyallerinin (160.03-99.54) ppm aralığında gözlemlenmesi, alifatik gruplardaki karbon sinyallerinin ise (64.66-29.26) ppm aralığında gözlemlenmesi sentezlenen (2) nolu bileşiğin yapısını $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu yönünden doğrulamaktadır (Ek Şekil 3). MALDI-TOF tekniği ile gerçekleştirilen kütle spektrumunda ise 494 [M]^+ de varolan moleküler iyon pikinin, hesaplanan teorik değer ile uyum içinde olması yeni bileşiğin yapısını doğrulamaktadır (Ek Şekil 4).

Sentezlenen (10) nolu {3,5-bis[3-(4-asetilpiperazin-1-il)propoksi]fenil}metanol bileşiğinin IR spektrumunda alifatik O-H gerilim titreşiminin 3377 cm^{-1} de gözlemlenmesi, sentezlenen (10) nolu bileşiğin yapısını IR spektrumu yönünden doğrulamaktadır (Ek Şekil 5). Sentezlenen (10) nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda O-H grubuna ait piklerin 5.16 ppm de gözlemlenmesi sentezlenen bileşiğin yapısını $^1\text{H-NMR}$ spektrumu yönünden doğrulamaktadır (Ek Şekil 6). $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumunda aromatik halkalara ait karbon sinyallerinin (168.55-99.95) ppm aralığında gözlemlenmesi, alifatik gruplardaki karbon sinyallerinin ise (66.12-21.62) ppm aralığında gözlemlenmesi sentezlenen (10) nolu bileşiğin yapısını $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu yönünden doğrulamaktadır (Ek Şekil 7). MALDI-TOF tekniği ile gerçekleştirilen kütle spektrumunda ise 476 [M]^+ da varolan moleküler iyon

pikinin hesaplanan teorik değerle uyum içinde olması yeni bileşiğin yapısını kütle spektrumu yönünden doğrulamaktadır (Ek Şekil 8).

Kanser dünyada en ölümcül hastalıkların başında gelmektedir. 2020 itibariyle 19.3 milyon kanser vakası ve 10 milyona yakın kansere dayalı ölüm gerçekleşmiştir. Dünyanın farklı bölgelerindeki hastalık varyasyonları, mevcut tıbbi tesislerin etkisi ve diğer sosyo-ekonomik faktörler, bu hastalığın uygun şekilde yönetilmesini etkilemiştir. Dünya devletleri bu hastalığı yönetmek için gelecekteki ilaç geliştirmeye yönelik çalışmalara destek vermektedir [59]. Dünyada 100'den fazla kanser türü mevcuttur. Literatürde dimetilamino ve piperazin grupları taşıyan silisyum ftalosiyanın kanserli hücrelere karşı antikanser aktivitelerinin incelendiği çalışmalar mevcuttur [64,65]. Bu tez çalışması kapsamında beş farklı kanser türüne karşı etkili olabilecek dimetilamino ve asetil piperazin grupları taşıyan silisyum ftalosiyanın (**3**), silisyum ftalosiyanın (**11**) ve bunların suda çözünebilen türevleri olan (**3a**) ve (**11a**) sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir.

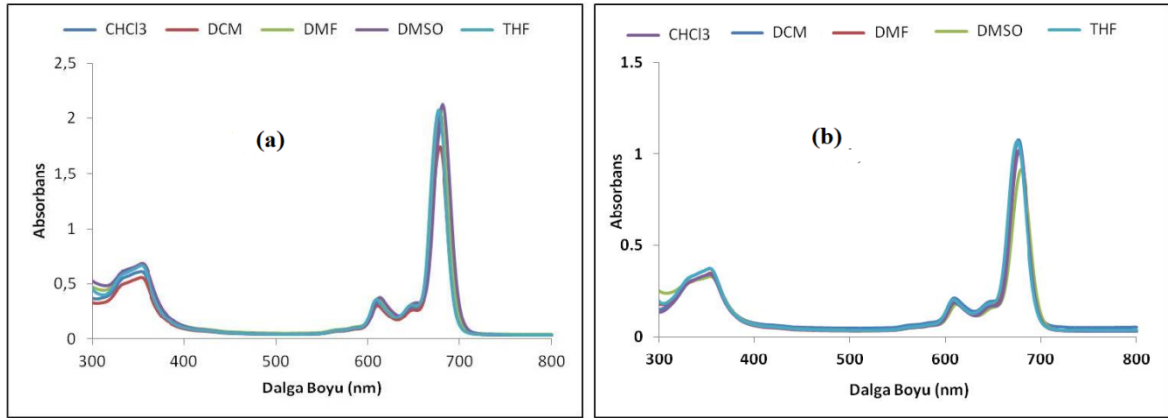
Dimetilamino ve asetil piperazin grupları taşıyan aksiyal sübstitüe SiPc (**3**) ve SiPc (**11**), SiPcCl₂'nin kuru toluende çözülerek sırası ile (**2**) ve (**10**) nolu bileşiklerin ilave edilmesinin ardından NaH varlığında 120 °C de 24 saat süreyle azot atmosferinde reaksiyona sokulmasıyla elde edilmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde başlangıç bileşiklerinde (**2** ve **10**) var olan O-H grubu gerilim titreşimlerinin (3391, 3377) kaybolması, sentezlenen bu bileşikler IR spektrumu yönünden doğrulamaktadır (Ek Şekil 9, 10). Aksiyal sübstitüe SiPc (**3**) ve SiPc (**11**) bileşiklerinin ¹H-NMR spektrumlarında başlangıç bileşiklerine (**2** ve **10**) ait O-H grubu piklerinin kaybolması ve silisyum ftalosiyanın halkasının sahip olduğu manyetik anizotropi özelliği nedeniyle [64] SiPc (**3**) ve SiPc (**11**) bileşikler için sırası ile Si-O-CH₂ grubuna ait kimyasal kayma değerlerinin -0.66, -0.74 ppm'de gözlemlenmesi bu moleküllerin yapısını ¹H-NMR spektrumu yönünden doğrulamaktadır (Ek Şekil 11, 12). Aksiyal sübstitüe SiPc (**3**) ve SiPc (**11**) bileşiklerinin ¹³C-NMR spektrumlarında sırası ile 159.99-29.17, 168.93-21.31 ppm aralıklarında beklenen aromatik ve alifatik karbon sinyallerinin gözlemlenmesi bu bileşiklerin yapılarını ¹³C-NMR spektrumu yönünden doğrulamaktadır (Ek Şekil 13, 14). Sentezlenen SiPc (**3**) ve SiPc (**11**) bileşiklerinin kütle spektrumları MALDI-TOF tekniği ile alınmıştır. Aksiyal sübstitüe SiPc (**3**) ve SiPc (**11**) bileşiklerinin kütle spektrumlarında sırası ile 1566 [M+K]⁺ ve 1491 [M]⁺ moleküler iyon piklerinin gözlemlenmesi bu bileşiklerin yapılarını kütle spektrumu yönünden de doğrulamaktadır (Ek Şekil 15, 16).

Suda çözünebilen aksiyal süstitüe silisyum ftalosiyanın (**3a**) ve (**11a**) bileşikleri, SiPc (**3**) ve SiPc (**11**) bileşiklerinin kloroform çözücüsü içerisinde metil iyodür varlığında oda sıcaklığında karıştırılmasıyla sentezlenmiştir. Sentezteni gerçekleştirilen silisyum ftalosiyanın (**3a**) ve (**11a**) bileşiklerinin IR spektrumları (Ek Şekil 17, 18) incelendiğinde, sentezlenen silisyum ftalosiyanın (**3**, **11**) ile benzer oldukları gözlenmiştir. Suda çözünebilen (**3a**) ve (**11a**) nolu aksiyal olarak süstitüe edilmiş silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında (Ek Şekil 19, 20) silisyum ftalosiyanın halkalarının sahip olduğu manyetik anizotropi özelliğinden nedeniyle (**3a**) ve (**11a**) nolu bileşikler için sırası ile Si-O-CH₂ grubuna ait kimyasal kayma değerlerinin -0.85 ve -0.92, ppm'de gözlemlenmesi aksiyal olarak süstitüe edilmiş silisyum ftalosiyanın yapılarını $^1\text{H-NMR}$ spektrumu yönünden doğrulamaktadır. Sentezlenen (**3a**) ve (**11a**) bileşiklerin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları (Ek Şekil 21, 22) incelendiğinde ise sırası ile 159.58-28.64, 169.25-21.61 ppm aralıklarında beklenen aromatik ve alifatik karbon sinyallerinin gözlemlenmesi sentezlenen bu bileşiklerin yapılarını $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu yönünden doğrulamaktadır. Suda çözünebilen (**3a**) ve (**11a**) nolu aksiyal olarak süstitüe edilmiş silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin MALDI-TOF tekniği ile alınan kütle spektrumlarında (Ek Şekil 23, 24) sırası ile 1588 [M-4I+H]⁺ ve 1551 [M-4I]⁺ moleküler iyon piklerinin gözlemlenmesi bu bileşiklerin yapıların kütle spektrumu yönünden de doğrulamaktadır.

4.2. Agregasyon Çalışmaları

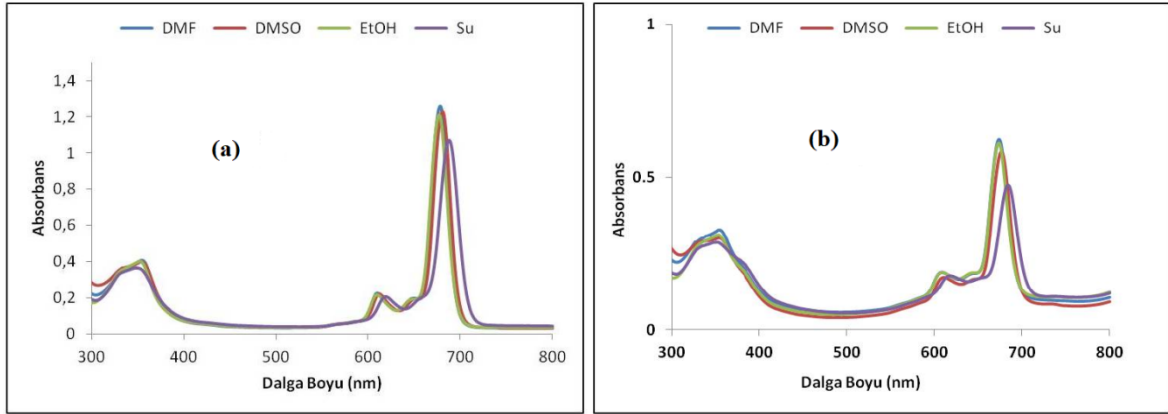
Ftalosiyanınlar konjuge aromatik kromoforik sistemlerinden dolayı absorpsiyon spektrumlarında yoğun bantlar oluşturur. Ftalosiyanınların en güçlü ve genellikle iyi çözümlenmiş absorpsiyon bandı, 620 ile 800 nm dalga boylarında görünür bölgede yer alan Q-bandıdır [66]. Q- bandı, 18- π elektron sistemine sahip ftalosiyanın bileşiklerinde, temel durum HOMO (en yüksek dolu moleküler orbital) enerji seviyesi ile uyarılmış LUMO (en düşük boş moleküler orbital) enerji seviyesi arasındaki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişinden dolayı meydana gelen ve aynı zamanda metalli ve metallsiz ftalosiyanınların ayırt edilmesini sağlayan karakteristik bir banttır [67]. Q bandı, metal boyutunun, koordinasyonun ve oksidasyon durumunun bir fonksiyonu olarak 100 nm (620 ve 720 nm arasında) aralığında kaymalar gösterebilmektedir. Bu Q bandının yaklaşık $10^{-5} \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 'lik yüksek molar absorptivitesi, ftalosiyanın bileşiklerinin saflığının, renginin keskinliğinin ve agregasyona uğramadığının bir ölçüsüdür [66].

Sentezi gerçekleştirilen aksiyal süstitüe SiPc (**3**) ve SiPc (**11**) bileşiklerin UV-Vis spektrumları oda sıcaklığında dimetil sülfoksit (DMSO) çözücüsünde çözülerek alınmıştır. SiPc (**3**) ve SiPc (**11**) bileşiklerinin UV-Vis spektrumlarında Q bantları singlet olarak sırası ile 681 ve 679 nm’de gözlemlenmiştir. Ayrıca SiPc (**3**) ve SiPc (**11**) bileşiklerinin UV-Vis spektrumlarındaki varolan B bantları ise sırası ile 354 ve 353 nm’de gözlemlenmiştir. Suda çözünebilen silisyum ftalosiyanın (**3a**) ve (**11a**) nolu bileşiklerinin UV-Vis spektrumlarında Q bantları singlet olarak sırası ile 680 ve 676 nm’de gözlemlenmiştir. Yine suda çözünebilen (**3a**) ve (**11a**) nolu aksiyal olarak süstitüe edilmiş silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin UV-Vis spektrumlarında varolan B bantları ise sırası ile 354 ve 355 nm’de gözlemlenmiştir.



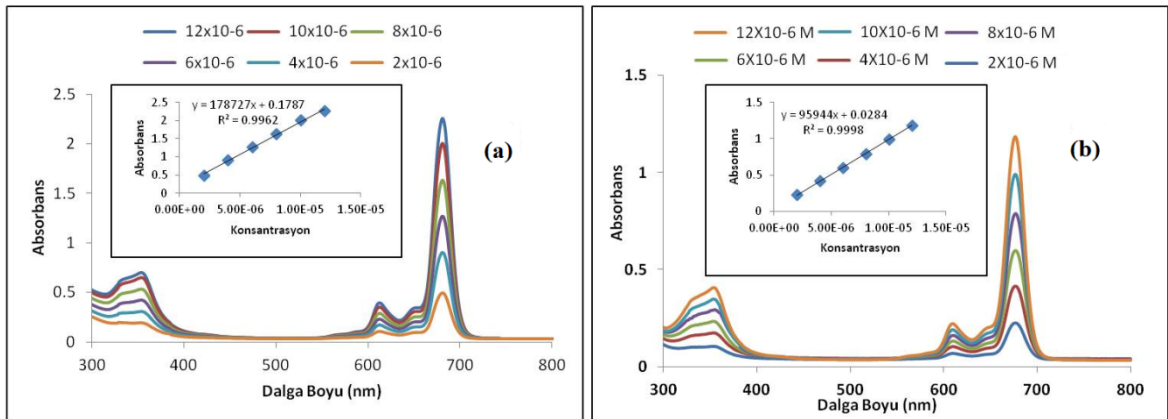
Şekil 47. a) SiPc (**3**) Bileşiğinin farklı çözücülerde çözülerek alınan UV-Vis spektrumu b) SiPc (**11**) Bileşiğinin farklı çözücülerde çözülerek alınan UV-Vis spektrumu

Çözücünün agregasyon üzerine olan etkisi, CHCl_3 , CH_2Cl_2 , DMF, DMSO ve THF içerisinde silisyum ftalosiyanınların 1×10^{-5} M’lık çözeltileri hazırlanarak UV-Vis spektrumları 300-800 nm arasında alınarak incelenmiştir. Şekil 47’de görüldüğü üzere SiPc (**3**) ve SiPc (**11**) bileşikler bütün çözücüler içerisinde keskin Q bantları vermiştir. CHCl_3 , CH_2Cl_2 , DMF, DMSO ve THF çözücülerinde çözünen SiPc (**3**) ve SiPc (**11**) bileşiklerinin keskin Q bandı vermeleri SiPc (**3**) ve SiPc (**11**) bileşiklerinin bu beş çözücü içerisinde herhangi bir agregasyona uğramadığını göstermektedir.



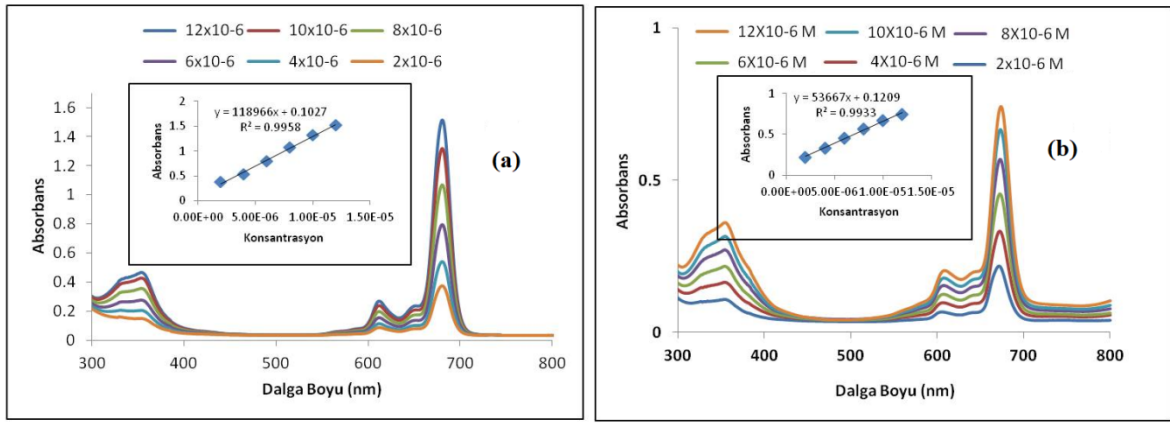
Şekil 48. a) **(3a)** Bileşiğinin farklı çözücülerde çözülerek alınan UV-Vis spektrumu b) **(11a)** Bileşiğinin farklı çözücülerde çözülerek alınan UV-Vis spektrumu

Yine çözücünün agregasyon üzerine etkisi, DMF, DMSO, etanol ve su içerisinde suda çözünebilir silisyum ftalosiyanınların 1×10^{-5} M'lık çözeltileri hazırlanıp UV-Vis spektrumları 300-800 nm arasında alınarak incelenmiştir. Şekil 48'de görüldüğü üzere **(3a)** ve **(11a)** nolu suda çözünebilir silisyum ftalosiyanın bileşikler bütünü çözücüler içerisinde keskin Q bantları vermiştir. DMF, DMSO, etanol ve su çözücülerinde çözünen **(3a)** ve **(11a)** nolu suda çözünebilir silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin keskin Q bandı vermeleri, **(3a)** ve **(11a)** nolu suda çözünebilir silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin bu dört çözücü içerisinde herhangi bir şekilde agregate olmadığını göstermektedir.



Şekil 49. a) SiPc **(3)** Bileşiğinin b) SiPc **(11)** bileşiğinin DMSO çözücüsü içerisinde farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu

Sentezlenen SiPc (**3**) ve SiPc (**11**) bileşiklerinde konsantrasyonun agregasyon üzerine olan etkisi bu bileşiklerin DMSO çözücüsü içerisinde farklı konsantrasyonlardaki (12×10^{-6} , 10×10^{-6} , 8×10^{-6} , 6×10^{-6} , 4×10^{-6} , 2×10^{-6} M) çözeltileri hazırlanıp UV-Vis spektrumları alınarak araştırılmıştır. Şekil 49' da görüldüğü üzere SiPc (**3**) ve SiPc (**11**) bileşiklerinin UV-Vis spektrumları incelendiğinde, konsantrasyonun düşürülmesiyle Q bandının absorpsiyon şiddetinin düştüğü ve yeni bandların meydana gelmediğinin gözlemlenmesi bu bileşiklerin DMSO çözücüsü içerisinde farklı konsantrasyonlarda (12×10^{-6} , 10×10^{-6} , 8×10^{-6} , 6×10^{-6} , 4×10^{-6} , 2×10^{-6} M) herhangi bir şekilde agregasyona uğramadığını açıkça göstermektedir.



Şekil 50. a) (**3a**) Bileşiğinin b) (**11a**) bileşiğinin DMSO içerisinde farklı konsantrasyonlarda alınan UV-Vis spektrumu

Aynı şekilde (**3a**) ve (**11a**) nolu suda çözünebilen silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin de, konsantrasyonun agregasyon üzerine olan etkisi bu bileşiklerin DMSO çözücüsü içerisinde farklı konsantrasyonlardaki (12×10^{-6} , 10×10^{-6} , 8×10^{-6} , 6×10^{-6} , 4×10^{-6} , 2×10^{-6} M) çözeltileri hazırlanıp UV-Vis spektrumları alınarak araştırılmıştır. Şekil 50' de görüldüğü üzere (**3a**) ve (**11a**) bileşiklerinin UV-Vis spektrumları incelendiğinde, konsantrasyonun düşürülmesiyle Q bandının absorpsiyon şiddetinin düştüğü ve yeni bandların meydana gelmediğinin gözlemlenmesi bu bileşiklerin DMSO çözücüsü içerisinde farklı konsantrasyonlarda (12×10^{-6} , 10×10^{-6} , 8×10^{-6} , 6×10^{-6} , 4×10^{-6} , 2×10^{-6} M) herhangi bir şekilde agregasyona uğramadığını açıkça göstermektedir.

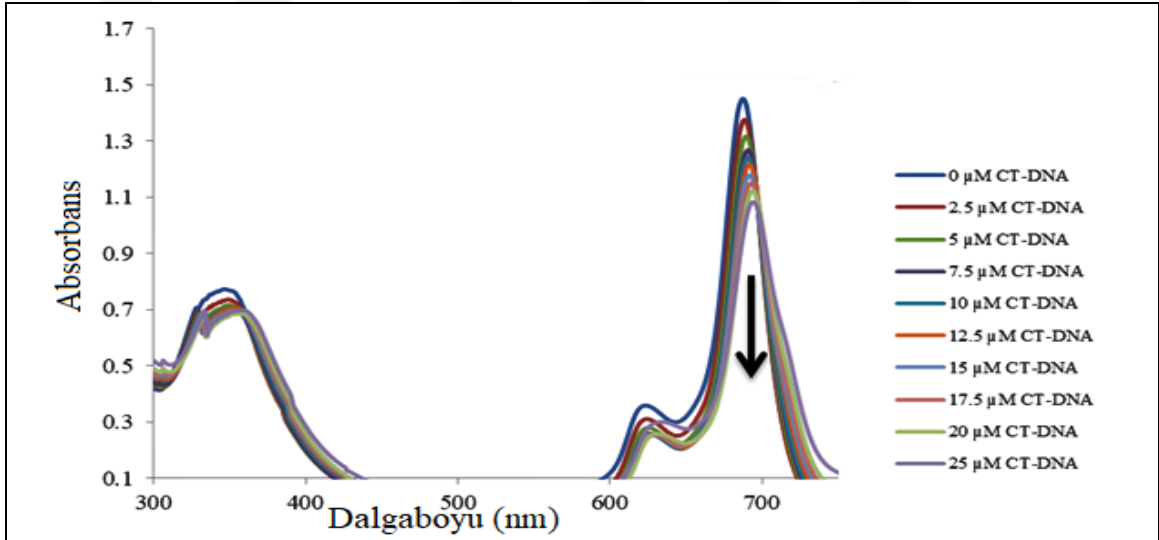
4.3. DNA Bağlanma, DNA Kesim ve Topoizomeraz I, II İnhibisyon Çalışmaları

Ftalosiyaninler, ilginç biyolojik özellikler ortaya koyan, düzlemsel, aromatik, konjuge 18- π elektron sistemine sahip, makrosiklik sistemin önemli bir sınıfıdır. Ftalosiyaninlerin, hücre görüntüleme ajanları, fotodinamik terapide (PDT) ışığa duyarlılaştırıcı ve tıbbi/farmasötik bileşenler olarak potansiyel uygulamaları araştırılmaya devam etmektedir. Biyolojik olarak ilgili optik aralıkta güçlü absorpsiyon ve emisyon (600–900 nm), yüksek molar sönme katsayısı (ϵ , $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), kimyasal-fotokimyasal stabilite, singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretme verimliliği, düşük sitotoksosite, hedefe göre yapısal modifikasyonda esneklik gibi biyoanaliz reaktifleri olarak ftalosiyaninlere olan talebi artırmıştır [68].

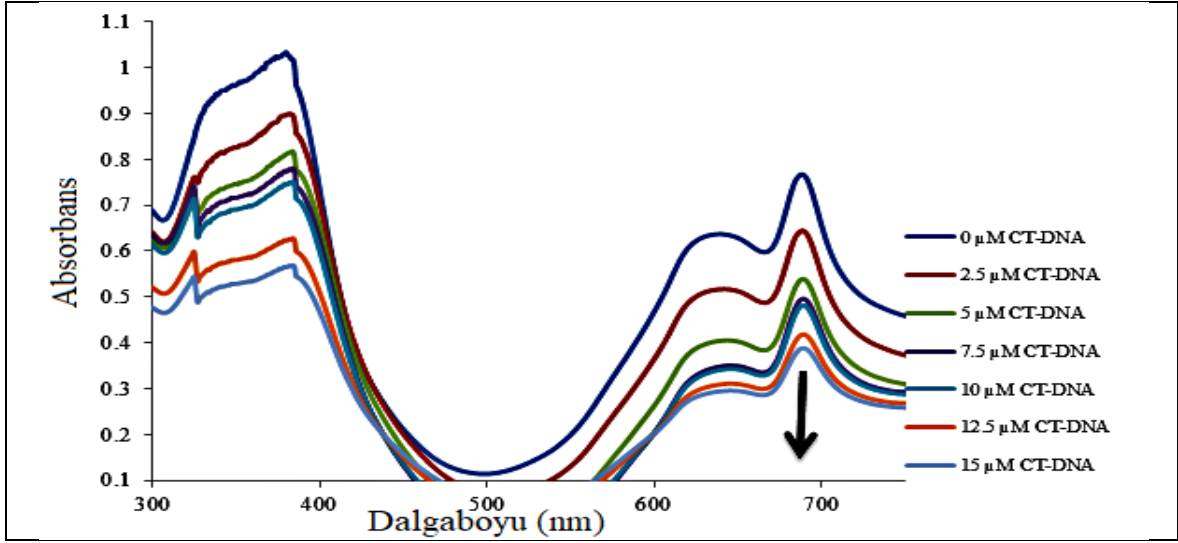
Silisyum ftalosiyanin kompleksleri sergiledikleri sıra dışı spektral özellikleri, artan çözünürlükleri, düşük agregasyon eğilimleri oldukça ilgi uyandırmaktadır. Makrohalkanın altına ve üstüne süstitüentler ilave edilerek daha fazla fonksiyonlandırılabilen ve bu sayede kimyasal olarak daha kararlı moleküller haline gelmektedirler. SiPc'ler, aksiyal konumlardan süstitüsyon yapılabilmeleri, bu moleküllerin makrosiklik π sisteminden kaynaklanan agregasyonu engellemesi, moleküller arası etkileşimi azaltması, çözünürlüğü artırması, cazip fotofiziksel özellikler sergilemesi nedeniyle diğer metal ftalosiyanin türevleri ile karşılaştırıldıklarında, DNA ile daha fazla etkileşime girebilmektedirler [69]. DNA, hücresel işlevler için tüm genetik bilgilerin deposunu içerdiğinden, antikanser ilaç sentezinde önemli bir rol oynamaktadır. İlaçların DNA bağlama etkinlikleri ve mekanizmaları hakkında bilgi, kanser tedavisinde tümör inhibisyonlarının boyutunu tahmin etmemize yardımcı olabilir. Metal ftalosiyanin makromolekülleri, düzlemsel yapıları ve genişletilmiş π sistemleri nedeniyle DNA'larla etkileşime girebilir. Ftalosiyaninlerin çeşitli uygulamalarda kullanımı, yaygın olarak kullanılan organik çözücüler veya sulu ortamlarda çözünürlüklerinin düşük olması nedeniyle genellikle engellenir. Ancak ftalosiyaninlere periferik, non-periferik ve aksiyal konumlarda süstitüentlerin ilave edilmesi genellikle bu sorunun önlenmesine yardımcı olur. Bu genellikle karboksilik veya sülfonik asit gibi anyonik grupların ve/veya kuaternize amino grupları gibi katyonik grupların ftalosiyaninlere ikame edilmesiyle elde edilir. Katyonik ftalosiyaninler için DNA bağlanma ve DNA kesim etkisinin, anyonik veya nötr ftalosiyaninlere göre daha yüksek olduğu varsayılmaktadır [68].

4.3.1. DNA Bağlanma Çalışmaları

Sentezi gerçekleştirilen suda çözünebilen silisyum ftalosiyanın (**3a**) ve silisyum ftalosiyanın (**11a**) bileşiklerinin CT-DNA varlığında ve yokluğunda absorpsiyon spektrumu ile bileşiklerin bağlanma sabitleri ve bağlanma yüzdeleri hesaplanmıştır. Bu tez çalışmasında incelenen bileşiklerin CT-DNA'ya bağlanması UV/Vis absorpsiyon spektrumları alınarak belirlenmiştir. Şekil 51 ve 52'de görüldüğü gibi sabit konsantrasyon da tutulan bileşiklerin çözeltisi üzerine konsantrasyonu arttırılan CT-DNA çözeltisi ilave edildi ve absorpsiyon spektrumlarındaki değişiklikler kaydedildi. Bileşiklerin CT-DNA'ya bağlanma sonuçları bulgular bölümünde Tablo 6'da verilmiştir.



Şekil 51. (**3a**) Bileşiğinin DNA yokluğunda ve artan DNA konsantrasyonu varlığında absorpsiyon spektrumları



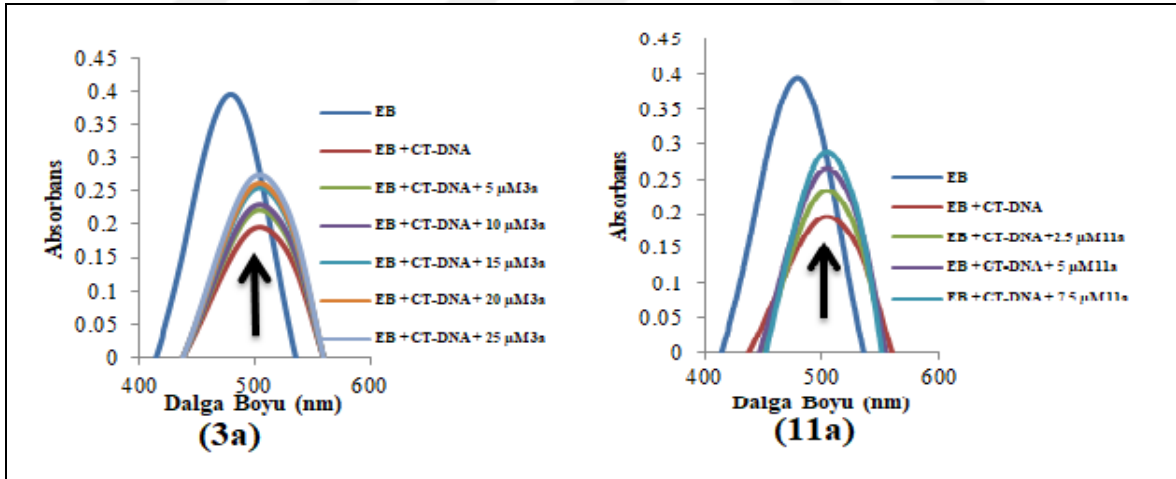
Şekil 52. **(11a)** Bileşiğinin DNA yokluğunda ve artan DNA konsantrasyonu varlığında absorpsiyon spektrumları

Çalışılan bileşiklerin absorpsiyon spektrumlarında artan CT-DNA ilavesi sonucu meydana gelen spektral değişiklikler incelenmiş ve sonuçlar Şekil 51 ve 52’de verilmiştir. Şekil 51-52’de de görüldüğü gibi bileşiklerde hipokromizm (absorbans azalması) ve kırmızıya kaymalar gözlenmiştir. **(3a)** bileşiğinin K_b değeri $2.97 \pm (0.50) \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ bulunurken, 6 nm (λ_{max} 687 $\rightarrow$ 693) kırmızıya kayma gözlenmiştir. **(11a)** bileşiğinin K_b değeri $1.25 \pm (0.01) \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ olarak bulunmuş ve hipokromizm oranı %50.03 olarak belirlenmiştir.

DNA bağlanma çalışmaları, birçok antitümör bileşiğin başlangıç farmakolojik hedefini oluşturduğu bilinmektedir. DNA ve metal kompleksleri arasındaki etkileşim, mekanizmanın anlaşılmasında önemlidir. Aromatik bir bileşik ve CT-DNA baz çiftleri arasındaki güçlü istifleme süperpozisyonu nedeniyle, bileşik ve CT-DNA arasındaki interkalasyon bağlanması, belirgin bir kırmızı kayma ile hipokromatik bir etkiye neden olurken, oluk bağlama, mavi kayma ile birlikte bir hiperkromizm göstermektedir [70]. Sentezi gerçekleştirilen suda çözünebilir silisyum ftalosiyanın bileşiklerinde hipokromizm ve kırmızıya kaymalar gözlenmiştir. Günümüzde akciğer, meme, tiroit gibi bazı kanser türlerine karşı kanser ilacı olarak kullanılan doksorubisin bağlanma sabiti $2.04 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$, irinotekan $5.80 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ ve dacarbazine $7.89 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ dır [71, 72]. Bu bileşikler ile karşılaştırıldığında sentezlenen **(3a)** bileşiği daha büyük bağlanma sabiti yaptığı görülmektedir. Ayrıca Zhang ve arkadaşları gerçekleştirdiği bir çalışmada pirazol grubu içeren metal kompleksleri sentezlemiş ve DNA etkileşimlerini incelemişlerdir. Yine bu

bileşikler ile kıyaslandıklarında **(3a)** bileşiğinin daha güçlü bağlanma sabiti gerçekleştirmiştir [70]. Özel ve arkadaşları gerçekleştirdiği bir çalışmada suda çözünebilen titanyum (IV) ftalosiyanın bileşiklerinin interkalatif olmayan bağlanma moduyla bağlandıklarını bildirmişlerdir. Çalışılan bu Pc1, Pc2 ve Pc3 bileşiklerin bağlanma sabitleri sırasıyla 3.75×10^4 , 2.3×10^4 , $4.57 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ dir [73]. Bu bileşikler ile kıyaslandığında **(11a)** bileşiği daha düşük bir bağlanma sabiti gerçekleştirmiştir.

UV-Vis absorpsiyon titrasyonları sonucunda elde edilen bilgiler doğrultusunda bileşiklerinin DNA ile interkalasyon yoluyla etkileştikleri, interkalatif ajan olduğu bilinen EB'ün kullanılmasıyla gerçekleştirilen yarışmalı bağlanma çalışmaları ile desteklenmeye çalışılmıştır [74]. Gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda literatürde varolan bilgilerle aynı doğrultuda olacak şekilde, EB'ün CT-DNA ile etkileşimi sonucu absorbansının düşmeyle beraber kırmızıya doğru kaydığı gözlenmiştir. Şekil 53'de de görüldüğü üzere, **(3a)** ve **(11a)** bileşiklerinin ilave edilmesinin ardından bu maddelerin CT-DNA'ya bağlanmak için EB ile yarıştığını gösterecek şekilde absorpsiyon şiddetinde farklı oranlarda artış gözlenmiştir.



Şekil 53. **(3a)** ve **(11a)** Bileşiklerinin yarışmalı EB bağlanması çalışmaları

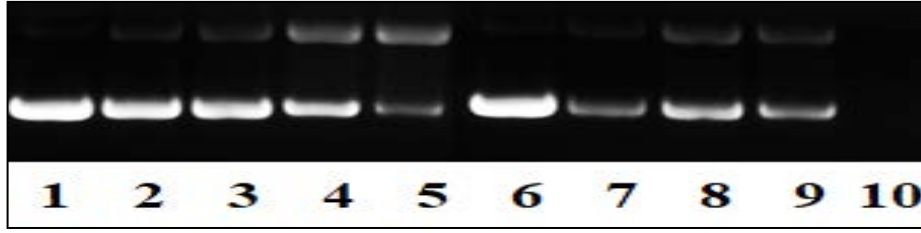
DNA bağlanma çalışmalarında sık kullanılan tekniklerden biri de yarışmalı EB bağlanma çalışmalarıdır. İnterkatif ajan olan EB kullanılarak, suda çözünebilen silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin CT-DNA varlığında UV-Vis spektrumlarındaki değişiklikleri kaydedilmiştir. Yarışmalı EB çalışmalarında, EB'ün absorbansının CT-DNA (1:1) oranında ile etkileşimi sonucu düşmeyle birlikte yaklaşık 7 nm kırmızıya doğru kaydığı

gözlenmiştir. Şekil 53’de de gösterildiği üzere, **(3a)** ve **(11a)** bileşiklerinin farklı konsantrasyonlarda ilave edilmesinin ardında bu maddelerin CT-DNA’ya bağlanmak için EB ile yarıştığını gösterecek şekilde absorpsiyon şiddetinde farklı oranlarda artış gözlenmiştir. DNA erime sıcaklığının artması ya da azalması DNA’nın bağlanma modu hakkında bilgi vermektedir. Literatürden elde edilen bilgiler ışığında erime sıcaklığındaki artış DNA ile interkalasyon yaptığına işaret ederken, azalması ya da değişimlerin olmaması ise oluğa bağlanmayı işaret etmektedir [75]. Bu çalışmada bileşiklerin erime sıcaklığındaki artış değerleri Tablo 6’da verilmiştir. **(3a)** Bileşiğinin ΔT_m değeri 6.25 °C, **(11a)** bileşiğinin ise 4.25 °C olarak bulunmuştur. Etidyum bromür, birçok moleküler biyoloji çalışmasında DNA’nın izlenmesinde kullanılan iyi bilinen bir interkalatif reaktiftir. **(3a)** bileşiğinin bağlanma sabiti klasik interkalatör olan bu reaktifin bağlanma sabiti $K_b 1.93 \pm (0.07) \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ ’den daha büyük olması interkalasyon türünde etkileşim yaptığını göstermektedir. **(11a)** Bileşiğinin ise daha düşük bağlanma sabitine sahip olması interkalasyon türünde etkileşim yapmadığını göstermektedir [76].

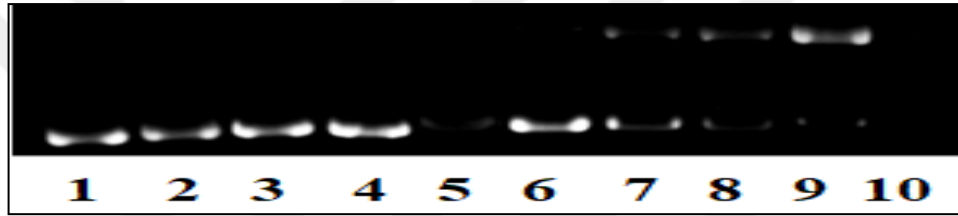
4.3.2. DNA Kesim Çalışmaları

Çalışmada kullanılan bileşiklerinin DNA kesim aktiviteleri agaroz jel elektroforezi ile ortaya konulmuştur. Bileşiklerin nükleaz aktivitesi DNA’nın Form I (süpersarmal form)’den Form II (kırık dairesel form) veya Form III (lineer form)’e dönüşümüyle tespit edilmiştir [73].

Bileşiklerin DNA’yı fosfodiester bağlarının hidrolizi yoluyla nükleaz etkinliğini belirlemek amacıyla hidrolitik; ışık varlığında ürettikleri reaktif oksijen türler ile nükleaz etkinliğini değerlendirmek için foto kesim denemesi yapılmıştır. Farklı konsantrasyonlarda bileşiklerin hidrolitik ve foto nükleaz aktivitelerinin görüntüleri Şekil 54-55’de verilmiştir.

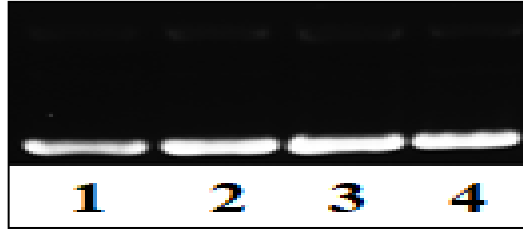


Şekil 54. **(3a)** Bileşiğinin süpersarmal pBR322 plasmid DNA hidrolitik ve foto nükleaz aktivitesi. Bant 1, DNA kontrol; bant 2, DNA + **3a** (12.5 µM); bant 3, DNA + **3a** (25 µM); bant 4, DNA + **3a** (50 µM); bant 5, DNA + **3a** (100 µM); bant 6, DNA kontrol + uyarma; bant 7, DNA + **3a** (12.5 µM) + uyarma; bant 8, DNA + **3a** (25 µM) + uyarma; bant 9, DNA + **3a** (50 µM) + uyarma; bant 10, DNA + **3a** (100 µM) + uyarma

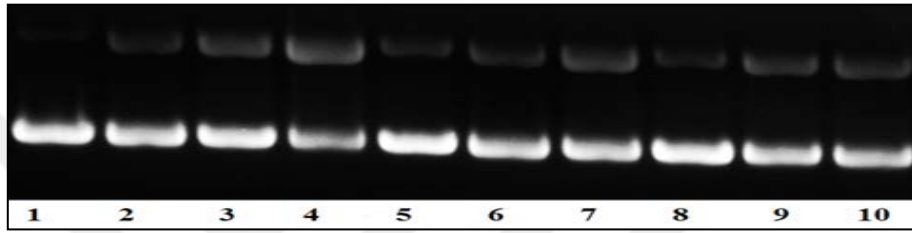


Şekil 55. **(11a)** Bileşiğinin süpersarmal pBR322 plasmid DNA hidrolitik ve foto nükleaz aktivitesi. Bant 1, DNA kontrol; bant 2, DNA + **11a** (6.25µM); bant 3, DNA + **11a** (12.5 µM); bant 4, DNA + **11a** (25 µM); bant 5, DNA + **11a** (50 µM); bant 6, DNA kontrol + uyarma; bant 7, DNA + **11a** (6.25 µM) + uyarma; bant 8, DNA + **11a** (12.5 µM) + uyarma; bant 9, DNA + **11a** (25 µM) + uyarma; bant 10, DNA + **11a** (50 µM) + uyarma

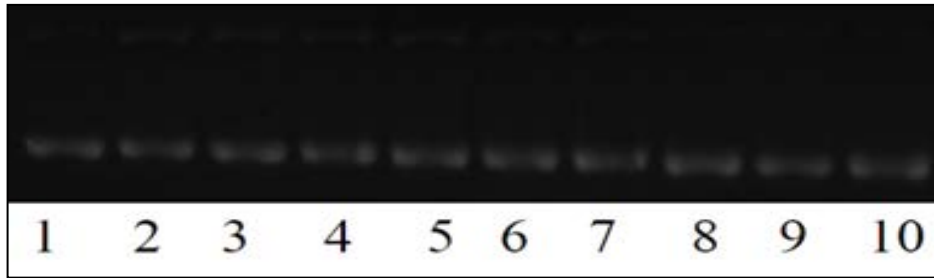
Bileşiklerin hidrolitik nükleaz aktivitelerinin belirlenmesinden sonra oksidatif kesim kabiliyetlerini araştırmak için kesim reaksiyonları hidrojen peroksit (H₂O₂) (0.4 M), askorbik asit (AA) (2.5 mM) ve merkaptetanol (ME) (0.4 M) ajanların ilavesiyle gerçekleştirildi ve sonuçlar Şekil 56-58’de verilmiştir.



Şekil 56. H_2O_2 , AA ve ME varlığında oksidatif nükleaz aktivitesi (negatif kontrol). Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + H_2O_2 (0.4 M); bant 3: DNA + AA (0.25 mM); bant 4: DNA + ME (0.4M)

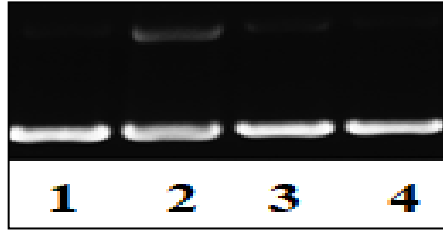


Şekil 57. **(3a)** Bileşiğinin karanlıkta oksidatif nükleaz aktivitesi. Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + **3a** (12.5 μ M) + H_2O_2 (0.4 M); bant 3: DNA + **3a** (25 μ M) + H_2O_2 (0.4 M); bant 4: DNA + **3a** (50 μ M) + H_2O_2 (0.4 M); bant 5: DNA + **3a** (12.5 μ M) + AA (0.25 mM); bant 6: DNA + **3a** (25 μ M) + AA (0.25 mM); bant 7: DNA + **3a** (50 μ M) + AA (0.25 mM); bant 8: DNA + **3a** (12.5 μ M) + ME (0.4 M); bant 9: DNA + **3a** (25 μ M) + ME (0.4 M); bant 10: DNA + **3a** (50 μ M) + ME (0.4 M)

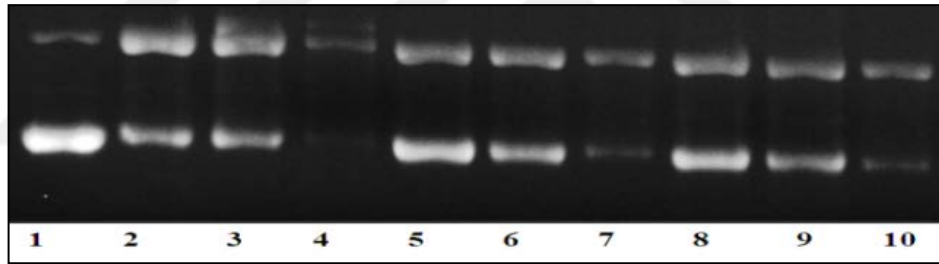


Şekil 58. **(11a)** Bileşiğinin karanlıkta oksidatif nükleaz aktivitesi. Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + **11a** (6.25 μ M) + H_2O_2 (0.4 M); bant 3: DNA + **11a** (12.5 μ M) + H_2O_2 (0.4 M); bant 4: DNA + **11a** (25 μ M) + H_2O_2 (0.4 M); bant 5: DNA + **11a** (6.25 μ M) + AA (0.25 mM); bant 6: DNA + **11a** (12.5 μ M) + AA (0.25 mM); bant 7: DNA + **11a** (25 μ M) + AA (0.25 mM); bant 8: DNA + **11a** (6.25 μ M) + ME (0.4 M); bant 9: DNA + **11a** (12.5 μ M) + ME (0.4 M); bant 10: DNA + **11a** (25 μ M) + ME (0.4 M)

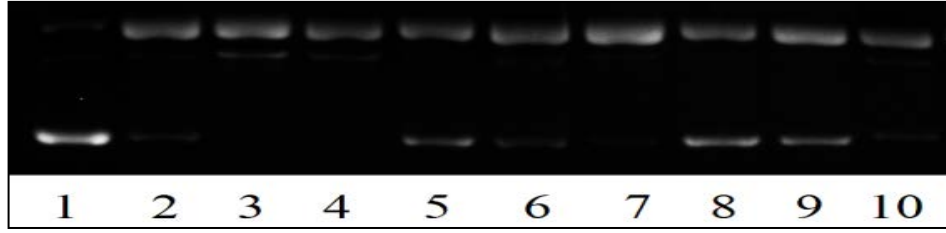
Bileşiklerin hidrolitik nükleaz aktivitelerinin belirlenmesinin sonra ışık varlığında oksidatif kesim kabiliyetlerinin araştırılması için kesim reaksiyonları hidrojen peroksit (H_2O_2) (0.4 M), askorbik asit (AA) (2.5 mM) ve merkaptoetanol (ME) (0.4 M) ajanların ilavesiyle gerçekleştirildi ve sonuçlar Şekil 59-61’de verilmiştir.



Şekil 59. H_2O_2 , AA ve ME varlığında oksidatif fotonükleaz aktivitesi (negatif kontrol). Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + H_2O_2 (0.4 M); bant 3: DNA + AA (0.25 mM); bant 4: DNA + ME (0.4 M)

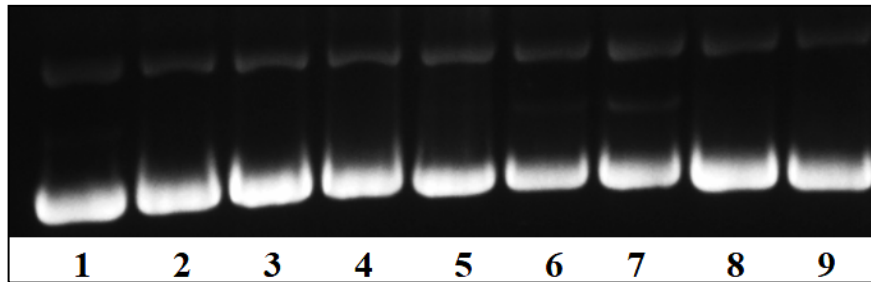


Şekil 60. (**3a**) Bileşiğinin oksidatif fotonükleaz aktivitesi. Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + **3a** (12.5 μ M) + H_2O_2 (0.4 M); bant 3: DNA + **3a** (25 μ M) + H_2O_2 (0.4 M); bant 4: DNA + **3a** (50 μ M) + H_2O_2 (0.4 M); bant 5: DNA + **3a** (12.5 μ M) + AA (0.25 mM); bant 6: DNA + **3a** (25 μ M) + AA (0.25 mM); bant 7: DNA + **3a** (50 μ M) + AA (0.25 mM); bant 8: DNA + **3a** (12.5 μ M) + ME (0.4 M); bant 9: DNA + **3a** (25 μ M) + ME (0.4 M); bant 10: DNA + **3a** (50 μ M) + ME (0.4 M)

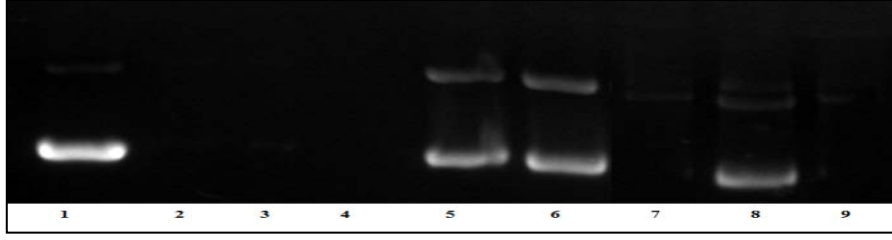


Şekil 61. **(11a)** Bileşiğinin oksidatif fotonükleaz aktivitesi. Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + **11a** (6.25 μ M) + H₂O₂ (0.4 M); bant 3: DNA + **11a** (12.5 μ M) + H₂O₂ (0.4 M); bant 4: DNA + **11a** (25 μ M) + H₂O₂ (0.4 M); bant 5: DNA + **11a** (6.25 μ M) + AA (0.25 mM); bant 6: DNA + **11a** (12.5 μ M) + AA (0.25 mM); bant 7: DNA + **11a** (25 μ M) + AA (0.25 mM); bant 8: DNA + **11a** (6.25 μ M) + ME (0.4 M); bant 9: DNA + **11a** (12.5 μ M) + ME (0.4 M); bant 10: DNA + **11a** (25 μ M) + ME (0.4 M)

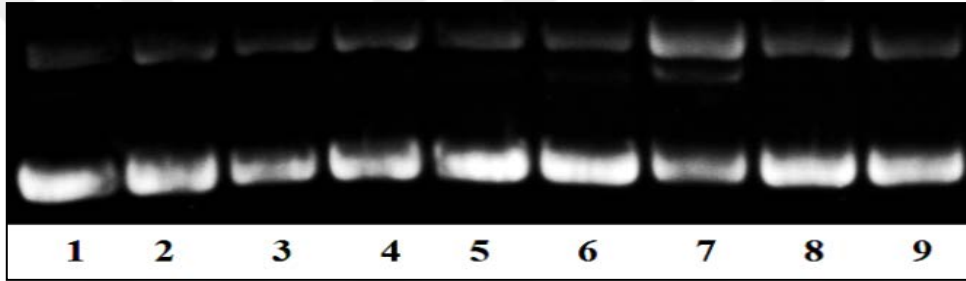
Bileşiklerin ışıqla uyarılmasıyla DNA nükleaz aktivitesinin olası mekanizmasını araştırmak amacıyla reaksiyonlar, hidroksil radikali süpürücüleri (EtOH, MeOH ve DMSO), singlet oksijen temizleyicileri (NaN₃ ve L-Histidin), süperoksit radikali süpürücü (SOD), hidrojen peroksit tutucusu (katalaz) ve şelatlayıcı ajan (EDTA) varlığında hidrolitik kesim aktivitesinin tespit edildiği koşullarda gerçekleştirildi. Sonuçlar Şekil 62-64'de verilmiştir.



Şekil 62. Reaktif oksijen türlerin belirlenmesinde kullanılan kimyasalların süpersarmal pBR322 plazmid DNA'nın fotonükleaz aktivitesinin belirlenmesi (negatif kontrol). Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + etanol (0.4 mM); bant 3: DNA + metanol (0.4 mM); bant 4: DNA + DMSO (0.4 mM); bant 5: DNA + NaN₃ (0.4 mM); bant 6: DNA + L-Histidin (0.4 mM); bant 7: DNA + SOD (0.4 mM); bant 8: DNA + Katalaz (0.4 mM); bant 9: DNA + EDTA (0.4 mM)



Şekil 63. **(3a)** Bileşiğinin süpersarmal pBR322 plazmid DNA'nın fotonükleaz aktivitesinde rol oynayan reaktif oksijen türlerinin belirlenmesi. Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + **3a** (50 µM) + etanol; bant 3: DNA + **3a** (50 µM) + metanol; bant 4: DNA + **3a** (50 µM) + DMSO; bant 5: DNA + **3a** (50 µM) + NaN₃; bant 6: DNA + **3a** (50 µM) + L-Histidin; bant 7: DNA + **3a** (50 µM) + SOD; bant 8: DNA + **3a** (50 µM) + Katalaz; bant 9: DNA + **3a** (50 µM) + EDTA



Şekil 64. **(11a)** Bileşiğinin süpersarmal pBR322 plazmid DNA'nın fotonükleaz aktivitesinde rol oynayan reaktif oksijen türlerinin belirlenmesi. Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + **11a** (25 µM) + etanol; bant 3: DNA + **11a** (25 µM) + metanol; bant 4: DNA + **11a** (25 µM) + DMSO; bant 5: DNA + **11a** (25 µM) + NaN₃; bant 6: DNA + **11a** (25 µM) + L-Histidin; bant 7: DNA + **11a** (25 µM) + SOD; bant 8: DNA + **11a** (25 µM) + Katalaz; bant 9: DNA + **11a** (25 µM) + EDTA

DNA, tüm hücrel verilerin genetik deposu olması nedeniyle kanserde hayati bir rol oynar. DNA'nın metal kompleksler tarafından bölünmesi, önemli bir tıbbi biyoinorganik kimyasal reaksiyon olarak dikkat çekmiştir. DNA bölünme özellikleri, kanser tedavisi için tümörlerin inhibisyonunu tahmin etmek için en önemli mekanizmadır. Moleküllerin nükleaz aktivitelerini ortaya koymada kullanılan en etkin yöntem agaroz jel elektroforez tekniğidir. Bu teknikte moleküllerin izolasyonu bir jel aracılığıyla elektrik alan etkisi altında hareketlerinin kısmi hızına bağlı olarak gerçekleşmektedir. Negatif yüklü olan DNA elektrik alana yerleştiğinde anota doğru hareket eder. DNA'nın bu hareketine elektrik alanın gücü, tampon ve agaroz jelinin yoğunluğu ile DNA'nın büyüklüğü etki eder. DNA yarıma özellikleri, aşırı sarmal DNA'nın (Form I), lineer DNA'ya (Form III) ve

kırık dairesel formlara (Form II) dönüştürülmesiyle ölçülmektedir. Dairesel DNA elektroforeze maruz kaldığında, en hızlı göç eden formun süper sargılı Form (Form I) olduğu bilinmektedir. Bir iplikçikte ayrılma meydana geldiğinde, Form I daha yavaş işleyen açık dairesel bir form (Form II) oluşturmak için döner. İki şeritte ayrılma meydana geldiğinde, diğer iki form arasında uzanan doğrusal bir form (Form III) oluşur. Böylece agaroz jel elektroforez metodu ile ayrı ayrı görüntülenme sağlanmış olur [77]. Bu çalışmanın amaçlarından biri incelenen silisyum (IV) ftalosiyanın bileşiklerinin DNA hasarı yaratıp yaratmadıklarının belirlenmesi olarak belirlenmiştir. Antikanser ilaçların DNA'nın yapısına zarar verme ve fonksiyonunu bozma özellikleriyle yakın şekilde ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

Bu açıklamalar neticesinde ilk olarak bileşiklerin hidrolitik ve foto nükleaz etkinliği incelenmiş ve sonuçlar Şekil 54-55'de görülmektedir. **(3a)** bileşiğinin süpersarmal DNA'yı form I'den form II'ye döndürdüğü Şekil 54'de görülmektedir. **(3a)** bileşiği 50 μM konsantrasyonda süpersarmal DNA'yı % 53.74 (form I) ve % 22.86 (form II)'ye dönüştürmektedir. Aynı konsantrasyonda ışık varlığında ise % 42.48 (form I) oluşmaktadır. **(11a)** bileşiği de Şekil 55'de ışık varlığında yüksek kesim aktivitesi göstermiştir. Bu sonuçlar bileşikler yüksek derecede foto nükleaz aktivitesi gösterdiğine işaret etmektedir. Ftalosiyanın bileşiklerinin yapılarından dolayı fotoduyarlastırıcı madde olmaları bu sonucu desteklemektedir. Bu bileşiklerin antikanser ilaç olma potansiyellerinin yanı sıra fotodinamik terapi de kullanılma potansiyellerinin de olduğu tespit edilmiştir.

Bileşiklerin kesim aktivitelerine bazı oksidatif ajanların etkisini belirlemek amacıyla H_2O_2 , AA ve ME kullanılarak bu bileşiklerin aktivatör etkileri incelendi. Bu çalışmalar hem karanlık ortamda hem de ışık varlığında gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar Şekil 56-58'de verilmiştir. İlk olarak süpersarmal DNA ile aktivatör bileşiklerin kesim aktivitesi incelendi ve tek başına bu bileşiklerin DNA'yı kesmediği görülmektedir (Şekil 56). Bundan sonra bileşiklerin varlığında aktivatör bileşiklerin DNA kesim aktivitesine artırıcı etki gösterdiği belirlendi. **(3a)** bileşiğinin 12.5, 25 ve 50 μM konsantrasyonlarda H_2O_2 varlığında süpersarmal DNA'yı % 8.52, % 13.49 ve % 33.49 oranlarında form II'ye dönüştürdüğü belirlenmiştir. Yine aynı bileşik aynı konsantrasyonlarda ME varlığında form I % 93.02, % 77.05 ve % 75.97'e dönüşmüştür (Şekil 57). **(11a)** bileşiğinin 6.25, 12.5 ve 25 μM konsantrasyonlarda oksidatif ajanlar varlığında 1 saatlik inkübasyon süresinde yapılan denemelerde süpersarmal DNA üzerinde dikkate değer değişimler görülmemiştir (Şekil 58).

Bu çalışma sonrasında bileşiklerin foto nükleaz aktivitesi bilindiğinden dolayı, oksidatif foto nükleaz aktiviteleri gerçekleştirilmiş ve sonuçlar Şekil 59-61’de verilmiştir. Şekil 60’de görüldüğü gibi **(3a)** bileşiği etkili oksidatif foto nükleaz aktivite göstermiştir. 12.5 µM konsantrasyonda H₂O₂ varlığında % 36.00 form I ve % 64.00 form II oluşmuştur. **(3a)** bileşiğinde konsantrasyona H₂O₂, ME ve AA varlığına bağlı olarak kesim aktivitelerinde artma gözlenmiştir. **(11a)** bileşiği tüm konsantrasyonlarda oldukça etkili fotonükleaz aktivite gösterdiği görülmektedir. Tüm konsantrasyonlarda form I’in yoğunluğu azalırken, form II ve form III’ün arttığı gözlenmektedir (Şekil 61).

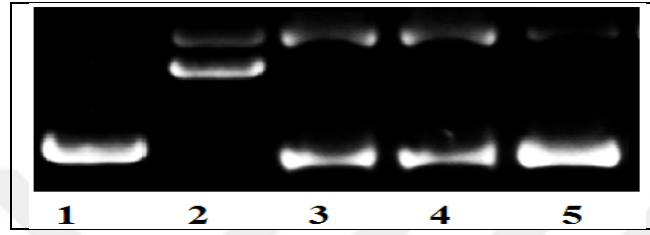
Bileşiklerin fotonükleaz aktivitesinin mekanizmasının belirlenmesi amacıyla reaktif oksijen türlerin belirlenmesi deneyi agaroz jel elektroforez tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar Şekil 62-64’de verilmiştir. Bileşiklerin süpersarmal DNA üzerindeki ışık varlığında kesiminde etkili olan aktif oksijen türlerinin belirlenmesi için standart radikal süpürücüler varlığında inhibisyon denemeleri gerçekleştirildi. Bu amaçla hidroksil radikali süpürücüsü olarak EtOH, MeOH ve DMSO; singlet oksijen süpürücü olarak sodyum azid ve L-histidin; süperoksit radikal süpürücü olarak SOD, şelat oluşturan ajan olarak EDTA ve hidrojen peroksit tutucu olarak katalaz kullanıldı. İlk olarak bu kimyasalların süpersarmal DNA ile etkileşimleri sonucu DNA üzerinde herhangi bir etki edip etmediğini incelemek amacıyla negatif kontrol grubu oluşturuldu (Şekil 62). Bu çalışma sonunda DNA üzerinde dikkate değer bir hasar bırakmadıkları belirlenmiştir. Daha sonra bileşiklerin uygun konsantrasyonları seçilerek ışık altında reaktif oksijen türlerin belirlenmesi için uygun ajanlarla maruziyet bırakıldı. Sonuçlar sonunda bileşiklerin sodyum azid ve L-histidin varlığında DNA üzerinde hasar bırakmadığı tespit edilmiştir. Bu durum bize bileşiklerin ışık varlığında singlet oksijen üreterek DNA hasarı yarattığı konusunda fikir vermiştir. Ftalosiyanın bileşiklerinin fotoduyarlastırıcı madde olmaları bu fikri daha da desteklemektedir [64]. Böylece bileşiklerimizin singlet oksijen üreterek DNA hasarı yarattığı tespit edilmiştir.

4.3.4. DNA Topoizomeraz I ve II İnhibisyon Çalışmaları

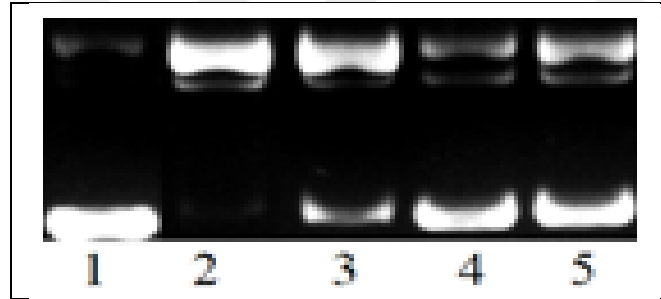
DNA topoizomerazları, DNA topolojisindeki değişiklikleri katalize eden enzimlerdir. Topoizomerazlar gevşemiş ve süper kıvrımlı formları birbirine dönüştürebilirler. Bu enzimler tüm hücre tiplerinde bulunur ve hayatta kalmak için gereklidirler. Temel yapıları ve etki mekanizmaları nedeniyle, topoizomerazlar hem antibakteriyel hem de antikanser

kemoterapi için temel ilaç hedefleri haline gelmiştir [78]. Bu çalışmada kullanılan suda çözünebilen silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin topoizomeraz I ve II enzim inhibisyon etkileri agaroz jel elektroforez yöntemi kullanılarak incelenmiştir.

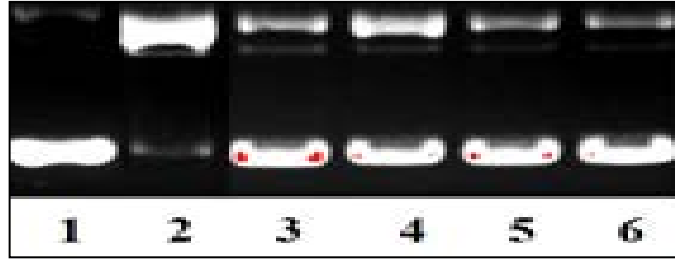
Bileşiklerin topoizomeraz I enzimine karşı etkisi pBR322 plazmid DNA'nın relaksasyon yöntemine göre incelenmiştir ve sonuçlar Şekil 65 -67'de verilmiştir. Pozitif kontrol olarak klinikte topoizomeraz inhibitörü olarak kullanılan irinotekan kullanılmıştır.



Şekil 65. **(3a)** Bileşiğinin topoizomeraz I inhibisyon etkisi. Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + 1 Ünite topoizomeraz; bant 3: DNA + 1 Ünite topoizomeraz + **3a** (6.25 µM); bant 4: DNA + 1 Ünite topoizomeraz + **3a** (12.5 µM); bant 5: DNA + 1 Ünite topoizomeraz + **3a** (25 µM)

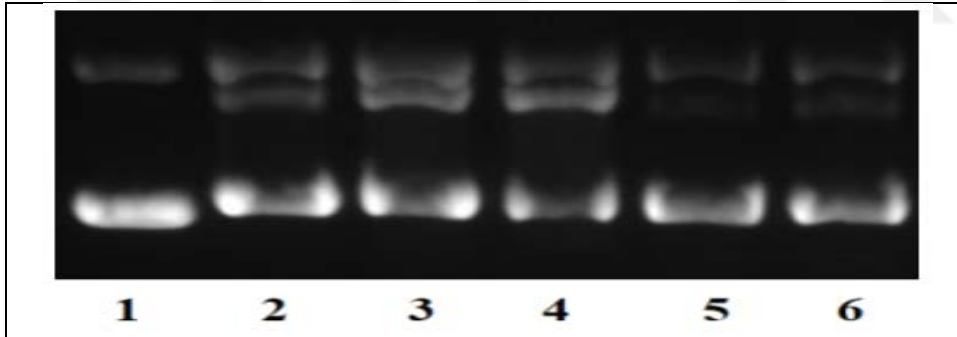


Şekil 66. **(11a)** Bileşiğinin topoizomeraz I inhibisyon etkisi. Bant 1:DNA kontrol; bant 2: DNA + 1 Ünite topoizomeraz; bant 3: DNA + 1 Ünite topoizomeraz + **11a** (12.5 µM); bant 4: DNA + 1 Ünite topoizomeraz + **11a** (25 µM); bant 5: DNA + 1 Ünite topoizomeraz + **11a** (50 µM)

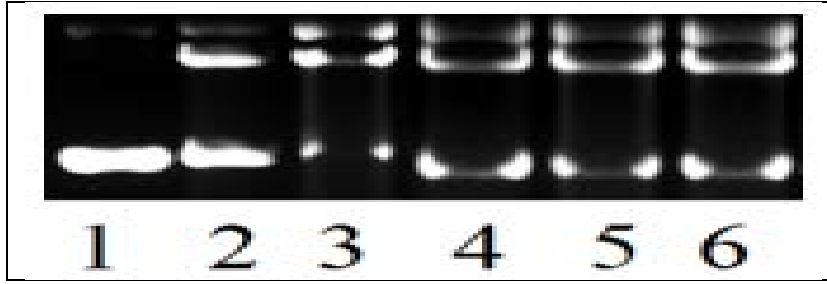


Şekil 67. **İrinotekan** bileşiğinin topoizomerez I inhibisyon etkisi (pozitif kontrol). Bant 1: DNA kontrol; bant 2: DNA + 1 Ünite topoizomerez; bant 3: DNA + 1 Ünite topoizomerez + irinotekan (6.25 μ M); bant 4: DNA + 1 Ünite topoizomerez + irinotekan (12.5 μ M); bant 5: DNA + 1 Ünite topoizomerez + irinotekan (25 μ M); bant 6: DNA + 1 Ünite topoizomerez + irinotekan (50 μ M).

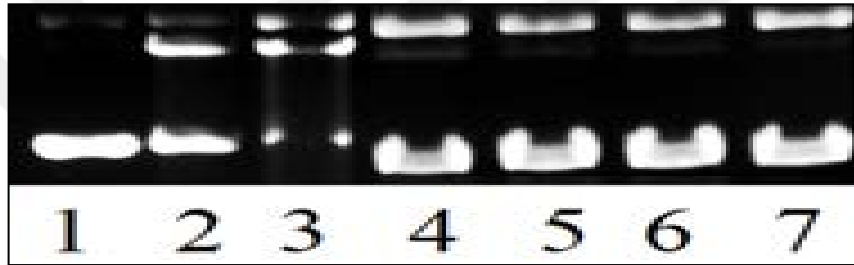
Bileşiklerin topoizomerez II enzimine karşı etkisi pBR322 plazmid DNA'nın relaksasyon yöntemine göre incelenmiştir ve sonuçlar Şekil 68-70'de verilmiştir. Pozitif kontrol olarak klinikte topoizomerez inhibitörü olarak kullanılan doksorubisin kullanılmıştır.



Şekil 68. **(3a)** Bileşiğinin topoizomerez II inhibisyon etkisi. Bant 1: DNA kontrol (Tris-HCl pH:7 tampon); bant 2: DNA kontrol (topoizomerez II tampon); bant 3: DNA + 1 Ünite topoizomerez II; bant 4: DNA + 1 Ünite topoizomerez II + **3a** (6.25 μ M); bant 5: DNA + 1 Ünite topoizomerez II + **3a** (12.5 μ M); bant 6: DNA + 1 Ünite topoizomerez II + **3a** (25 μ M)



Şekil 69. **(11a)** Bileşiğinin topoizomeraz II inhibisyon etkisi. Bant 1: DNA kontrol (Tris-HCl pH:7 tampon); bant 2: DNA kontrol (topoizomeraz II tampon); bant 3: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II; bant 4: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II + **11a** (12.5 µM); bant 5: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II + **11a** (25 µM); bant 6: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II + **11a** (50 µM)



Şekil 70. **Doksorubisin** bileşiğinin topoizomeraz II inhibisyon etkisi (pozitif kontrol). Bant 1: DNA kontrol (Tris-HCl pH:7 tampon); bant 2: DNA kontrol (topoizomeraz II tampon); bant 3: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II; bant 4: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II + doksorubisin (12.5 µM); bant 5: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II + doksorubisin (25 µM); bant 6: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II + doksorubisin (37.5 µM); bant 7: DNA + 1 Ünite topoizomeraz II + doksorubisin (50 µM)

Topoizomerazlar, geçici tek (tip I) veya çift sarmallı DNA kırılmaları (tip II) yaparak DNA topolojisini düzenleyen ve her canlıda bulunan temel enzimlerdir. Topoizomerazlar, süper sarmal DNA'yı gevşetir ve DNA transkripsiyonunun ve replikasyonunun gerçekleşmesine izin vermek için DNA'yı keser. Normalde geçici olan bu kırılmaları stabilize eden bileşikler, hem kanser kemoterapisinde hem de anti-bakteriyel olarak kullanılan etkili terapötiklerdir [79]. Bu bilgiler doğrultusunda silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin topoizomeraz I ve II enzimi inhibisyonu çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Pozitif kontrol olarak irinotekan kullanılmıştır. Sonuçlar Şekil 65-67 arasında verilmiştir. Şekil 65'de görüldüğü gibi **(3a)** bileşiğinin topoizomeraz I inhibisyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Topoizomeraz I enziminin relaksasyonu sonrasında süpersarmal DNA,

kırık ve lineer DNA'ya dönüşürken, **(3a)** bileşiğinin varlığı ile birlikte süpersarmal DNA yeniden oluşmuş görülmektedir. **(11a)** bileşiğinde 12.5, 25 ve 50 μM konsantrasyonlarda konsantrasyona bağlı topoizomerez I inhibisyonu gözlenmektedir. 50 μM konsantrasyonda süpersarmal DNA oranı % 62.20 olarak bulunmuştur. Şekil 67'de görüldüğü gibi, irinotekan varlığında konsantrasyona bağlı inhibisyon gözlenirken, 25 ve 50 μM konsantrasyonlarda lineer form neredeyse tamamen kaybolmaktadır. Tüm bu sonuçlar pozitif kontrol olarak kullanılan irinotekan ile kıyaslandığında bileşiklerin etkili topoizomerez I inhibisyonu gösterdiği söylenebilmektedir [80].

Bileşiklerin topoizomerez II inhibisyon çalışmaları pozitif kontrol olarak doksorubisin kullanılarak gerçekleştirilmiş sonuçlar Şekil 68-70'de verilmiştir. Topoizomerez II varlığında süpersarmal DNA'nın relaksasyona uğradığı ve kırık form ve lineer formun daha yüksek oranda oluştuğu görülmektedir. Bileşiklerimizin topoizomerez etki göstermesi, bu oranları azaltıp süpersarmal DNA'nın oranının artmasına sebep olacaktır. Şekil 68'de **(3a)** bileşiğinin topoizomerez II inhibisyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Sonuçlarda da görüldüğü gibi **(3a)** bileşiğinde 6.25 μM konsantrasyonda topoizomerez II inhibisyonu gözlenmezken, 12.5 ve 25 μM konsantrasyonlarda inhibisyon etkisi gözlenmiştir. Şekil 69-70 incelendiğinde **(11a)** bileşiğinin varlığında form III azalırken, form I artmaktadır. Bu durum topoizomerez II etkisinin var olduğunu işaret etmektedir ancak pozitif kontrol olarak kullanılan doksorubisin ile kıyaslandığında orta derecede bir inhibisyon olduğu görülmektedir. Doksorubisin varlığında konsantrasyona bağlı olarak form III tamamen kaybolurken, form I'in yoğunluğu oldukça artmaktadır [81].

4.4. Sitotoksikite Çalışmaları

Bileşiklerin sitotoksik etkileri insan akciğer (A549), meme (BT-20), karaciğer (SNU-398), prostat (DU-145), ve melanoma (SK-Mel 128) kanser hücre hatları kullanılarak test edilmiştir. İnsan fibroblast hücreleri (HFC) kullanılarak, bileşiklerin sağlıklı normal hücreler üzerine olan toksik etkisi çalışılmıştır. Bileşiklerin her bir yoğunlukta hücreler üzerinde oluşturduğu toksik etki % canlılık (Test Optik Dansite/Kontrol Optik Dansite $\times$ 100) formülüne göre ayrı ayrı hesaplanarak; % 50 sitotoksikite oluşturan test madde konsantrasyonu (cell cytotoxicity₅₀, CC₅₀) GraphPad yazılım programı kullanılarak

doğrusal olmayan doz-yanıt eğrisi ile hesaplanmıştır. Bileşiklerin kanser hücrelerine yönelik seçici toksik etkisi (selektif toksisite indeksi=SI) test maddesinin normal insan hücresine (insan fibroblast hücresi=HFC) olan toksik etkisi (CC_{50}) ile karşılaştırılarak ($SI = \text{Normal hücre toksik etki} / \text{Kanser hücresi toksik etki}$) belirlenmiştir. Sonuçlar bulgular bölümünde Tablo 7-11’de verilmiştir.

Bileşiklerin A549 hücre hattına karşı etkileri Tablo 7’de verilmiştir. Düşük CC_{50} değerine sahip olunması, yüksek etki gösterdiğini belirtmektedir. Bileşiklerin A549 hücre hattına karşı 2.24-47.48 μM arasında CC_{50} değeri gösterdiği belirlenmiştir. **(3)** ve **(11)** numaralı silisyum ftalosiyanın bileşikler sırasıyla 47.48 ve 8.65 μM değer gösterirken, kuarternize yapılarının ise 2.24 ve 5.97 μM CC_{50} değeri gösterdiği belirlenmiştir. A549 hücre hattında kuarternize yapıdaki bileşiklerin **(3a)** ve **(11a)** daha yüksek sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir.

Bileşiklerin BT20 hücre hattına karşı etkileri Tablo 8’de verilmiştir. Bileşiklerin BT20 hücre hattına karşı 3.96-55.66 μM arasında CC_{50} değeri gösterdiği belirlenmiştir. **(3a)** bileşiği 3.96 μM CC_{50} değeri göstererek test edilen bileşikler içerisinde en yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Kuarternize olmayan bileşikler 25 μM ’dan yüksek CC_{50} değerleri göstermiştir. BT20 hücre hattında kuarternize yapıdaki bileşiklerin daha yüksek sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir.

Bileşiklerin SNU398 hücre hattına karşı etkileri Tablo 9’da verilmiştir. Bileşiklerin SNU398 hücre hattına karşı 0.86-51.93 μM arasında CC_{50} değeri gösterdiği belirlenmiştir. **(3a)** bileşiği 0.86 μM değerleriyle en yüksek etkiye sahiptir. **(11)** bileşiği **(11a)** bileşiğinden yaklaşık 5 kat daha yüksek aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

Bileşiklerin DU145 hücre hattına karşı etkileri Tablo 10’da verilmiştir. Bileşiklerin DU145 hücre hattına karşı 4.63-47.74 μM arasında CC_{50} değeri gösterdiği belirlenmiştir. **(3a)** bileşiği 4.63 μM CC_{50} değeri göstererek test edilen bileşikler içerisinde en yüksek aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. **(11)** bileşiği **(11a)** bileşiğinden yaklaşık 3 kat daha yüksek aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

Bileşiklerin SK-MEL 128 hücre hattına karşı etkileri Tablo 11’de verilmiştir. Bileşiklerin SK-MEL 128 hücre hattına karşı 1.47-15.91 μM arasında CC_{50} değeri gösterdiği belirlenmiştir. **(3a)** bileşiği ise 1.47 μM CC_{50} değeri göstererek test edilen bileşikler içerisinde en yüksek aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. **(11a)** 4.47 μM CC_{50}

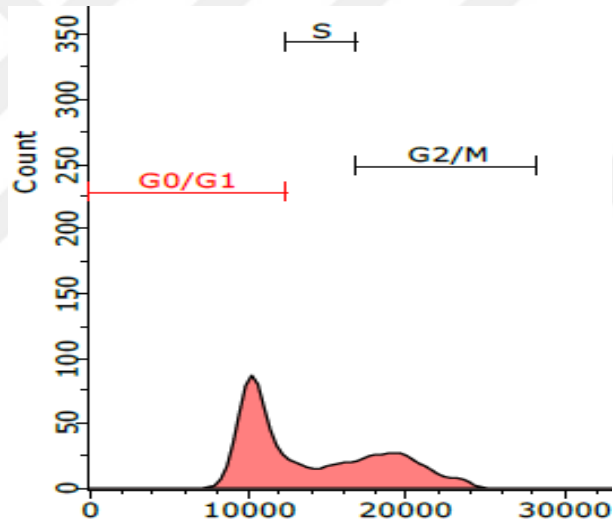
değeri ile **(11)** bileşiğinden yaklaşık 3 kat daha fazla etki değeri göstermiştir. **(3)** bileşiği ise bu bileşikler içerisinde en düşük etki değerine sahiptir.

Zhao ve çalışma arkadaşları para-toluen sülfonamid grupları taşıyan silisyum ftalosiyanimler sentezlemiş ve epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) endoplazmik retikulumu (ER) üzerinde kötü huylu hücreler üzerinde seçici olarak hareket edecek şekilde modüle etmek amacıyla çalışmışlardır. Ayrıca anti-kanser potansiyellerini fotosensitizer olarak değerlendirmişlerdir. Sentetik moleküllerin EGFR ekspresyonu seçici lokalizasyonu, A549 hücreleri ve HELF hücreleri dahil edilerek incelenmiş ve güçlü antikanser ajan olduğunu ve sitotoksitesinin yalnızca malign hücrelerle sınırlı olduğunu doğrulamıştır [82]. Yalçın ve çalışma arkadaşları dimetilamino ve dietilamino grupları taşıyan silisyum ftalosiyanimler sentezlemiş ve in vitro PDT etkileri, HCT-116, A549 ve SH-SY5Y hücre hatlarına karşı MTT hücre canlılığı testi kullanılarak araştırmışlardır. MTT hücre canlılığı tahlili, Si-3a'nın düşük konsantrasyonlarda HCT-116 hücre hattı üzerinde sitotoksik ve fototoksik aktiviteler göstermediğini belirtmişlerdir. Si-4a aynı hücre hattı için konsantrasyona bağlı olarak sitotoksik etki göstermiş ancak fototoksikite açısından istatistiksel bir fark göstermemiştir. Öte yandan Si-3a ve Si-4a, A549 ve SH-SY5Y'ye karşı sitotoksik etkilerle karşılaştırıldığında önemli fototoksik etkilere sahipti. Bu sonuçlar, Si-3a ve Si-4a'nın SH-SY5Y'ye karşı diğer hücre hatlarına göre daha iyi hücre ölümü gösterdiğini belirtmişlerdir [83]. Bir başka çalışmada Yurt ve çalışma arkadaşları PDT maddesi olarak ve kolon kanserinin nükleer görüntülemesinde/terapisinde kullanılmak üzere uygun bir madde olarak iki adet aksiyal disüstitüe silisyum ftalosiyanim sentezlemişlerdir. Radyoaktif işaretlenmiş bu iki molekül in vitro stabilite testi ve serum stabilite testi sonuçları, her iki bileşiğin de kayda değer radyoaktif işaretleme etkinliğine sahip olduğunu göstermiştir. In vitro çalışmalar yürütmek için HT-29 tümör hücrelerini ve WI-38 sağlıklı hücre hatlarını seçmişlerdi. Sitotoksikite çalışması MTT testi ile yapıldı ve sonuçlar IC50 değerleri cinsinden sunuldu. Her iki bileşik de WI-38 hücrelerine karşı daha az sitotoksikti. Fototoksikite çalışması sonuçları, her iki bileşiğin de ışınlama olmadığında önemsiz miktarda HT-29 ve WI-38 hücre hatlarına karşı fototoksikiteye sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Sonuçlar her iki bileşiğinde WI-38 hücrelerine karşı daha az toksisite sergilediğini göstermiştir [82]. Kim ve çalışma arkadaşları glisiretinik asitle modifiye edilmiş bir SiPc molekülü sentezlemiş ve karaciğer kanserine karşı anti-kanser potansiyellerini daha fazla değerlendirmiştir. NIH3T3 ve Chang (her ikisi de normal hücre dizileri) ve HepG2, Huh7 (her ikisi de karaciğer kanseri hücre dizileri) üzerindeki

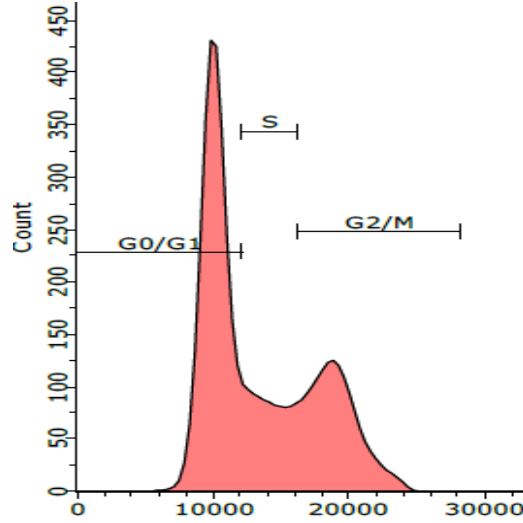
sitotoksosite çalışması sonuçları, bu molekülün tüm hücre tiplerinde konsantrasyona ve zamana bağlı bir şekilde sitotoksosite ürettiğini, ancak HepG2, Huh7 hücreleri üzerindeki etkinin daha yoğun olduğunu bildirmişlerdir [82]. Literatürden elde edilen bu bilgiler neticesinde aksiyal süstitüe silisyum ftalosiyeninler sitotoksi çalışmalarında yüksek derecede etki gösterdiğini doğrulamaktadır.

4.5. Hücre Siklusu Analizi Çalışmaları

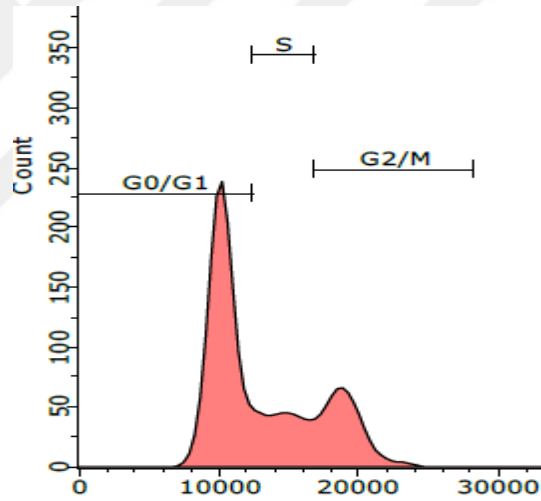
(3a) ve (11a) bileşiklerinin hücre siklusu çalışmaları A549 hücre hattında akış sitometre cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Pozitif kontrol olarak kolşisin kullanılmıştır. Sonuçlar bulgular bölümünde Tablo 12’de ve Şekil 71-73 ’de verilmiştir.



Şekil 71. A549 hücrelerinin hücre siklusu dağılımı



Şekil 72. **(3a)** Bileşiği (5 µM) muamelesinde A549 hücrelerinin hücre siklusu dağılımı



Şekil 73. **(11a)** Bileşiği (10 µM) muamelesinde A549 hücrelerinin hücre siklusu dağılımı

Hücre siklusu analizi hücresel büyüme ve bölünme ile ilişkili bir analiz yöntemidir. G_0 ve G_1 fazı, S fazı, G_2 ve mitozis fazı olmak üzere 3 temel fazda gerçekleşmektedir. G_0/G_1 fazında hücreler DNA'nın çoğalması için hazırlık yapmaktadır. DNA replikasyonu S fazında gerçekleşirken, sitoplazmik bölünme G_2 fazında gerçekleşir ve mitoz bölünme meydana gelmektedir. Bu çalışmada bileşiklerin en yüksek aktivite gösterdiği A549 hücre hattı seçilmiştir. Bileşiklerin A549 hücre hattı ile muamelesi sonrasında G_0/G_1 fazında artış gözlenmiştir. A549 hücre hattının G_0/G_1 fazına bakıldığında $\% 46.47 \pm 2.97$ olarak bulunmuştur. Bileşiklerin muamelesi sonucunda G_0/G_1 fazının artması DNA'nın kontrol

noktalarından olduğundan DNA hasarının oluştuğuna işaret olarak kabul edilmektedir. **(3a)** bileşiğiyle muamale sonucunda A549 hücre hattının G_0/G_1 fazı $\% 51.73 \pm 0.13$ olarak bulunmuştur. Bu durum bizim **(3a)** bileşiğimizin DNA'ya ulaşp hasar yarattığının işareti olarak kabul edilmektedir.



5. ÖNERİLER

Bu tez çalışması kapsamında aksiyal pozisyonda ligand olarak dimetilamino ve asetil piperazin grupları içeren suda çözünebilen ve agregasyon göstermeyen yeni silisyum ftalosiyanın bileşikleri sentezlenerek, bu bileşiklerin DNA bağlanma, DNA kesme, topoizomerez I ve topoizomerez II aktivitesi ve bazı kanser türlerine karşı sitotoksisitesinin incelenmesi hedeflenmiştir. DNA bağlanma çalışmalarına göre sentezi gerçekleştirilen silisyum (IV) ftalosiyanın bileşiklerinin yüksek bağlanmaya sahip olduğu ortaya konmuştur. DNA kesim çalışmalarına göre bileşikler yüksek derecede foto nükleaz aktivitesi gösterdiğine işaret etmektedir. Ftalosiyanın bileşikleri yapılarından dolayı fotoduyarlaştırıcı madde olmaları bu sonucu desteklemektedir. Ayrıca bileşiklerin sodyum azid ve L-histidin varlığında DNA üzerinde hasar bırakmadığı tespit edilmiştir. Bu durum bize bileşiklerin ışık varlığında singlet oksijen üreterek DNA hasarı yarattığı konusunda fikir vermiştir. Ftalosiyanın bileşiklerinin fotoduyarlaştırıcı madde olmaları bu fikri daha da desteklemektedir. Böylece bileşiklerimizin singlet oksijen üreterek DNA hasarı yarattığı tespit edilmiştir. Topoizomerez I enzim inhibisyon çalışma sonuçlarına göre pozitif kontrol olarak kullanılan irinotekan ile kıyaslandığında bileşiklerin etkili topoizomerez I inhibisyonu gösterdiği söylenebilmektedir. Topoizomerez II enzim inhibisyon çalışma sonuçlarına göre bileşiklerin topoizomerez II etkisinin var olduğunu işaret etmektedir ancak pozitif kontrol olarak kullanılan doksorubisin ile kıyaslandığında orta derecede bir inhibisyon olduğu görülmektedir. Sitotoksite çalışmalarına göre 5 farklı insan kanser hücre hattında [akciğer (A549), meme (BT-20), karaciğer (SNU-398), prostat (DU-145), ve melanoma (SK-Mel 128)] 4 madde ile gerçekleştirilen çalışmalar incelendiğinde (3a) bileşiğinin oldukça düşük CC₅₀ değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir. Literatür bilgileri ışığında, aksiyal süstitüe silisyum (IV) ftalosiyanın bileşiklerine ait *in vivo* ve *in vitro* antikanser çalışmalar gerçekleştirildiği bilinmektedir. Zheng ve çalışma ekibi bir dizi silisyum (IV) ftalosiyanın sentezlemiş, HT-29 insan kolon karsinomu hücrelerine ve MCF-7 insan meme adenokarsinomu hücrelerine karşı *in vitro* etkinliklerini araştırmışlardır. Elde edilen sonuçlar neticesinde H22 tümörü taşıyan fareler üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalarında tümör dokusunda tercihen birikebilir olduğunu ve %75 tümör büyümesi inhibisyonu ile sonuçlanan önemli bir PDT etkisi gösterdiğini bildirmişlerdir [84]. Başka bir çalışmada ise Li ve çalışma ekibi suda çözünebilen ve agregasyon göstermeyen

silisyum (IV) ftalosiyanın bileşiğinin *in vivo* ve fotodinamik etkinliğini araştırdılar. *In vitro* çalışmaları neticesinde bileşiğin biyotin reseptörü (BR) yoluyla hücre içine girerek Hela hücrelerinde spesifik olarak birikebildiğini kanıtladı. *In vivo* görüntüleme ve doku dağılımı çalışmaları, tümör taşıyan farelerin diğer organlarında bulunan tolere edilebilir sinyallerle birlikte, bileşiğin tümör dokusunda seçici olarak biriktiğini bildirmişlerdir [85].

Sonuç olarak, ftalosiyanın bileşiklerinin fotodinamik terapide kullanılabilme potansiyelleri bilinmektedir. Çalışmada ışın varlığında DNA kesim aktivitelerinin yüksek olması bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin fotodinamik terapi için uygun ajan olabilme potansiyellerinin olduğunu ve sitotoksisite sonuçlarının da iyi çıkması antikanser ilaç olma potansiyellerinin olduğunu kanıtlamıştır. Bu tez çalışmasında özgün bileşiklerin sentezlenmesi, DNA ile etkileşimleri, topoizomeraaz inhibitör etkileri ve farklı kanser türlerinde sitotoksik aktiviteleri incelenmiştir. Bir sonraki çalışmada ise bu bileşiklerin hücre ölüm mekanizmaları caspas-3, mitokondriyal membran potansiyel, anneksin gibi çeşitli testler kullanılarak ayrıntılı çalışılması planlanmaktadır. Daha sonra bileşiklerin vucüt içerisindeki dağılımı ve biyoyararlanımı artırmak amacıyla lipozom ve nanopartikül ilaç taşıyıcı sistemler gerçekleştirilip, aktiviteleri belirlenebilir. En yüksek aktivite gösteren formülasyonlar kullanılarak deney hayvanları üzerinde kanser modeli oluşturulup *in vivo* çalışmalar yapılması düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Slaven, J., Mesomorphism and Optical Properties of Peripherally Substituted Phthalocyanines: Influence of Chain Length, Linking Group and Central Metal Ion, Phd Thesis, Katholieke Universiteit Leuven., Fculiteit Der Vetenschappen Departement Scheikunde Afdeling Coördinatiechemie, 2002.
2. Sarıgül, H., Sol-Jel Yöntemiyle Hazırlanan Metal Ftalosiyanin Katkılı TiO₂ Filmlerin Optik ve Yapısal Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Hatay, 2021.
3. Kelley, J.J., The Synthesis And Characterization of Imidazolium Lithium Phthalocyanines, Master's Thesis, Wright State University, School Of Graduate Studies, Dayton, 2008.
4. Bıyıklıoğlu, Z., Makrosiklik Grup İhtiva Eden Yeniçözünür Ftalosiyaninlerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Elektrokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2009.
5. Çakır, D., Suda Çözünebilen Yeni Çinko Ftalosiyaninlerin Sentezi ve Fotodinamik Terapi Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2015.
6. Yalazan, H., Yeni Süstitüe Grup İçeren Ftalosiyaninlerin Sentezi, Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2018.
7. Aktaş, Kamiloğlu, A., Flor Fonksiyon Grupları İçeren Periferel Tetra Süstitüe Kobalt Ftalosiyaninlerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Katalitik Aktiviteleri, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2016.
8. de la Torre, G., Claessens, C. G. ve Torres, T., Phthalocyanines: Old Dyes, New Materials. Putting Color İn Nanotechnology, Chem. Commun., (2007) 2000–2015.
9. Lomax, S. Q., Phthalocyanine and Quinacridone Pigments: Their History, Properties and Use, Studies in Conservation, (2005), 50:sup1, 19-29, DOI: 10.1179/sic.2005.50.Supplement-1.19.
10. Bekaroğlu, Ö., History, Development, and a New Concept of Phthalocyanines in Turkey, Turkish Journal of Chemistry., 38 (2014) 903-922.
11. Çakır, V., Tetra Süstitüe Ftalosiyaninlerin Sentezi ve Elektropolimerizasyon Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2014.

12. Verma, C., Ebenso, E.E., Quraishi, M.A. ve Rhee, K.Y., Phthalocyanine, Naphthalocyanine and Their Derivatives as Corrosion Inhibitors: A review, Journal of Molecular Liquids, 334 (2021) 116441.
13. Demirbaş, Ü., Substitüe Benzoitiazol Grubu İçeren Yeni Ftalosiyanin Bileşiklerinin Sentezi, Fotofiziksel Ve Fotokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2017.
14. Keshipour, S. ve Asghari, A., A Review on Hydrogen Generation by Phthalocyanines, International Journal of Hydrogen Energy, 47 (2022) 12865-12881.
15. Nemykin, V.N. ve Lukyanets, E.A., Synthesis of Substituted Phthalocyanines, Arkivoc, (2010) (İ) 136-208.
16. Samsunlu, T., PDT İçin Hedefe Yönelik Ftalosiyaninlerin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul, 2021.
17. Bıyıklıoğlu, Z., Yıldız, S.Z. ve Kantekin, H., Metal-free and Metallophthalocyanines Appending with Eight 12-crown-4 ethers, Journal of Organometallic Chemistry, 695 (2010) 1729-1733.
18. Saka., E.T., Yalazan, H., Bıyıklıoğlu, Z., Kantekin, H. ve Tekintaş, K., Synthesis, Aggregation, Photocatalytical and Electrochemical Properties of Axially 1 Benzylpiperidin-4-oxy units Substituted Silicon Phthalocyanine, Journal of Molecular Structure, 1199 (2020) 126994.
19. Sarkı, G., Kantekin, H., Yalazan, H., Kahriman, N., Bıyıklıoğlu, Z. ve Serdaroğlu, V., Synthesis, Characterization and Electrochemical Studies of Metal-Free and Metallophthalocyanines Containing Two Different Chalcone Units Substituted on Peripherally Positions, Journal of Molecular Structure, 1196 (2019) 592-603.
20. Göksel, M., Bıyıklıoğlu, Z. ve Durmuş, M., The Water Soluble Axially Disubstituted Silicon Phthalocyanines: Photophysicochemical Properties and In Vitro Studies, J Biol Inorg Chem., 22 (2017) 953–967.
21. Özçeşmeci, M., Özkan E. ve Hamuryudan, E., Synthesis, Characterization, and Aggregation Properties of Functionalized Polyfluorinated Metallo-Phthalocyanines, J. Porphyrins Phthalocyanines, 17 (2013) 972–979.
22. Bıyıklıoğlu, Z., Electrochemical and Aggregation Properties of Newly Synthesized Dendritic Axially Morpholine-Disubstituted Silicon Phthalocyanine, Mono-Substituted Subphthalocyanine and Their Quaternized Derivatives, Inorganic Chemistry Communications, 55 (2015) 60–64.
23. El-Nahass, M.M., Abd-El-Rahman, K.F., Al-Ghamdi, A.A. ve Asiri, A.M., Optical Properties of Thermally Evaporated Tin-Phthalocyanine Dichloride Thin Films, SnPcCl₂, Physica B, 344 (2004) 398–406.

24. Ziminov, A. V., Ramsh, S. M., Terukov, E. I., Trapeznikova, I. N., Shamanin, V. V. ve Yurre, T. A., Correlation Dependences in Infrared Spectra of Metal Phthalocyanines, Electronic and Optical Properties of Semiconductors, 2006, Vol. 40, No. 10, pp. 1131–1136.
25. Yahya, M., Nural, Y. ve Seferoğlu, Z., Recent Advances in The Nonlinear Optical (NLO) Properties of Phthalocyanines: A Review, Dyes And Pigments, 198 (2022) 109960.
26. Yildiz, S. Z., Colak, S. ve Tuna, M., Non-ionic Peripherally Substituted Soluble Phthalocyanines: Synthesis Characterization and Investigation of Their Solution Properties, Journal of Molecular Liquids, 195 (2014) 22–29.
27. Van Staden, J. (K). F., Application Ofphthalocyaninesin Flow-Andsequential-Injection Analysis and Microfluidics Systems:A review, Talanta, 139 (2015) 75–88.
28. Zheng, W., Zhao, Y., Zhuang, W. H., Wu, J.J., Wang, F.Z., Li, C.H. ve Zuo, J.L., Phthalorubines: Fused-Ring Compounds Synthesized from Phthalonitrile, Angew. Chem. Int. Ed., 57 (2018) 15384 –15389.
29. Jones, A.J., An Investigation Into The Ring-Enlargement Reactions of Boron Subphthalocyanine and Boron Subnaphthalocyanine, Master's Theses and Doctoral Dissertations, Eastern Michigan University, Michigan, 2005.
30. Baş, H. ve Bıyıklıoğlu, Z., Synthesis And Electropolymerization Properties Of New Axially Substituted Subphthalocyanines Bearing Polymerizable 2-[4-((1E)-[4-(Dimethylamino,Diethylamino)Phenyl]Methylene}Amino)Phenyl]Ethoxy Groups, Inorganica Chimica Acta, 467 (2017) 56–61.
31. Nyokong, T., Effects of Substituents on The Photochemical and Photophysical Properties of Main Group Metal Phthalocyanines, Coordination Chemistry Reviews, 251 (2007) 1707–1722.
32. Valli, L., Phthalocyanine-Based Langmuir–Blodgett Films ss Chemical Sensors, Advances in Colloid and Interface Science, 116 (2005) 13 – 44.
33. Arslan, T., Çakır, N., Keleş, T., Bıyıklıoğlu, Z. ve Şentürk, M., Triazole Substituted Metal-Free, Metallo-Phthalocyanines and Their Water Soluble Derivatives as Potential Cholinesterases Inhibitors: Design, Synthesis and In Vitro İnhibition Study, Bioorganic Chemistry, 90 (2019) 103100.
34. Hamam, K. J., AC Conductivity and Dielectric Response of Bulk Vanadyl 2,3-Naphthalocyanine, Physica B: Condensed Matter, 570 (2019) 301–307.
35. Luan, L., Ding, L., Zhang, W., Shi, J., Yu, X. Ve Liu, W., A Naphthalocyanine Based Near Infrared Photosensitizer: Synthesis and In Vitro Photodynamic Activities, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 23 (2013) 3775–3779.

36. de la Torre, G., Vazquez, P., Agullo-Lopez, F. ve Torres, T., Phthalocyanines and Related Compounds: Organic Targets for Nonlinear Optical Applications, J. Mater. Chem., 8(8) (1998) 1671–1683.
37. Altenbach, H. J., Boyd, G. V., Glasenapp-Breiling, M., Hanack, M., Heckmann, H., Himmeldirk, K., Kusch, D., Möller, M., Montforts, F. P., Poley, R., Schaumann, E., Smalley, R. K., Tochtermann, W. ve Angerer, S., Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Schaumann, Ernst., E 9 d., 4 th, 717-741, Edition Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio, 1997.
38. Yamamoto, S., Dudkin, S.V., Kimura, M. Ve Kobayashi, N., Handbook of Porphyrin Science: With Applications to Chemistry, Physics, Materials Science, Engineering, Biology and Medicine-Phthalocyanine Synthesis and Computational Design of Functional Tetrapyrroles, Karl M. Kadish, Kevin M. Smith, Roger Guilard, Volume 45:, World Scientific Publishing Co.Pte.Ltd., Singapore, 2019.
39. Loosli, C., Towards Multifunctional Materials: The Design and Synthesis of Novel Phthalocyanine Systems, PhD Thesis, Inauguraldissertation der Philosophisch naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Bern, Bern, 2005.
40. Keleş, T., Barut, B., Bıyıklıoğlu, Z. ve Özel, A., A Comparative Study on DNA/BSA Binding, DNA Photocleavage and Antioxidant Activities of Water Soluble Peripherally and Non-Peripherally Tetra-3-Pyridin-3-ylpropoxy-Substituted Mn(III), Cu(II) Phthalocyanines, Dyes and Pigments, 139 (2017) 575-586.
41. Hoshi, T. ve Kobayashi, N., Spectroscopic and Structural Properties of Phthalocyanines Deduced from Their Frontier Molecular Orbitals (MOs) and MO Calculations, Coordination Chemistry Reviews, 345 (2017) 31–41.
42. Sakamoto, K. ve Ohno-Okumura, E., Syntheses and Functional Properties of Phthalocyanines, Materials, 2 (2009) 1127-1179.
43. Alawainati, F.A., Manaa, H., F. Z. Henari, F. Z., Biyiklioglu, Z., Arslan,T. ve Jaafara, A., Nonlinear Optical Properties of Novel Metallophthalocyanines, Journal of Applied Spectroscopy, 88, 5 (2021) 717–723.
44. Dahlen, M. A., A New Class of Synthetic Pigments and Dyes, ACS Puplicaton, vol 31 no 7 (1939) 839–847.
45. Zhang, W., Zhou, X., Huang, J., Zhang, S. ve Xu, X., Noble Metal-Free Core-Shell Cds/Iron Phthalocyanine Z-Scheme Photocatalyst for Enhancing Photocatalytic Hydrogen Evolution, Journal of Materials Science & Technology, 115 (2022) 199–207.
46. Saka, E. T. ve Tekintaş, K., Light Driven Photodegradation of 4-Nitrophenol With Novel Co and Cu Phthalocyanine in Aqueous Media, Journal of Molecular Structure, 1215 (2020) 128189.

47. Li, X., Zheng, B. D., Peng, X. H., Li, S. Z., Jia-Wen Ying, J. W., Zhao, Y., Huang, J. D. ve Yoon, J., Phthalocyanines as Medicinal Photosensitizers: Developments in The Last Five Years, Coordination Chemistry Reviews, 379 (2019) 147–160.
48. Arslan, B. S., Ülüş, S. N., Gezgin, M., Arkan, B., Güzel, E., Avcı, D., Nebioğlu, M. ve Şişman, İ., Insight into the Effects of the Donors and Pi-Spacers on the Photovoltaic Performance of Quinoline and Pyridocarbazole Based DSSCs, Optical Materials, 106 (2020) 109974.
49. Yıldız, B., Arslan, B. S., Güzel, E., Mehmet Nebioğlu, M., Menges, N., Şişman, İ. ve Şener, M. K., Non-Aggregating Zinc Phthalocyanine Sensitizer with Bulky Diphenylphenoxy Donor Groups and Pyrazole-3-Carboxylic Acid Anchoring Group for Coadsorbent-Free Dye-Sensitized Solar Cells, Solar Energy, 226 (2021) 173–179.
50. Mitra, K. ve Hartman, M. C. T., Silicon Phthalocyanines: Synthesis and Resurgent Applications, Org. Biomol. Chem., 19 (2021) 1168–1190.
51. Wong, R. C. H., Lo, P. C. ve Ng, D. K. P., Stimuli Responsive Phthalocyanine-based Fluorescent Probes and Photosensitizers, Coordination Chemistry Reviews, 379 (2019) 30–46.
52. Takakura, H., Matsuhiro, S., Kobayashi, M., Goto, Y., Harada, M., Taketsugu, T. ve Ogawa, M., Axial-ligand-cleavable Silicon Phthalocyanines Triggered by Near-Infrared Light Toward Design of Photosensitizers for Photoimmunotherapy, Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry, 426 (2022) 113749.
53. Dickerson, S. D., Ayare, P. J., Vannucci, A. K. ve Wiskur, S. W., Exploration of Silicon Phthalocyanines as Viable Photocatalysts for Organic Transformations, Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry, 422 (2022) 113547.
54. Travers, A. ve Muskhelishvili, G., DNA Structure and Function, FEBS Journal, 282 (2015) 2279–2295.
55. Okutan, A. ve Balıkçı, E., <https://bilimgenc.tubitak.gov.tr/makale/dnanin-kimyasal-yapisi>, 27 Aralık 2022.
56. Aydoğdu Tığ, G., Zeybek, B. ve Pekyardımcı, Ş., Electrochemical DNA Biosensor Based on Poly(2,6-Pyridinedicarboxylic Acid) Modified Glassy Carbon Electrode for the Determination of Anticancer Drug Gemcitabine, Talanta, 154 (2016) 312–321.
57. Lamba, S. ve Roy, A., DNA Topoisomerases in The Unicellular Protozoan Parasites: Unwinding The Mystery, Biochemical Pharmacology, 203 (2022) 115158.
58. Baglini, E., Salerno, S., Barresi, E., Robello, M., Da Settimo, F., Taliani, S. ve Marini, A. M., Multiple Topoisomerase I (TopoI), Topoisomerase II (TopoII) and Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase (TDP) Inhibitors in The Development of Anticancer Drugs, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 156 (2021) 105594.

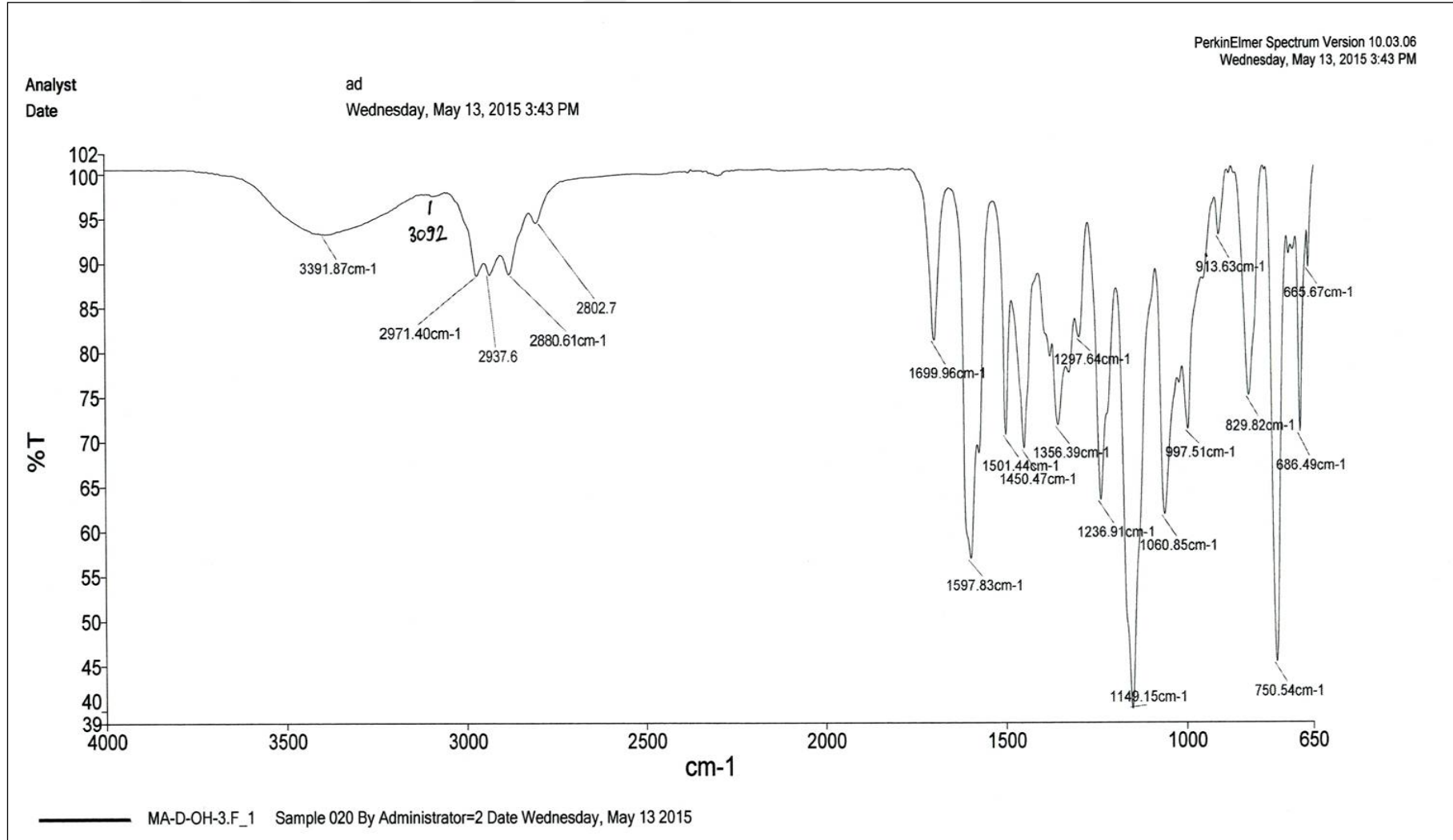
59. Chhikara, B. S. ve Parang, G., Global Cancer Statistics 2022: The Trends Projection Analysis, Chem. Biol. Lett., 10 (1) 2023 451.
60. Özdoğan, M., Türkiye Kanser İstatistikleri 2020. <https://www.drozdogan.com/turkiye-kanser-istatistikleri-2020/>, 01 Ocak 2023.
61. Dull, G.M., Wagner, J. M., Hadimani, S. B. ve Consilvio, M. B. 2001. "Preparation of Alkyl (Pyridyloxy)Alkylamines and Phenoxyalkylamines as Receptors for Treatment of Central Nervous System Disorders", U.S. Pat. Appl. Publ. US20010014691, A1 20010816.
62. Zhu, S. J., Ying, H. Z., Wu, Y., Qiu, N., Liu, T., Yang, B., Dong, X. W. Vehu, Y. Z., Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Podophyllotoxin Derivatives Bearing 4β-Disulfide/Trisulfide Bond as Cytotoxic Agents, RSC Advances, 5, (2015) 103172-103183.
63. Baş, H. ve Bıyıklıoğlu, Z., Synthesis and Electropolymerization Properties of Axially Disubstituted Silicon Phthalocyanines Bearing Carbazole Units, Inorganica Chimica Acta, 483 (2018) 79–86.
64. Barut, B., Bıyıklıoğlu, Z., Yalçın, C. Ö. ve Abudayyak, M., Non-Aggregated Axially Disubstituted Silicon Phthalocyanines: Synthesis, DNA Cleavage and In Vitro Cytotoxic/Phototoxic Anticancer Activities Against SH-SY5Y Cell Line, Dyes and Pigments, 172 (2020) 107794.
65. Nalçoğlu, A., Sarı, C., Değirmencioğlu, İ. ve Celep Eyüpoğlu, F., Novel Piperazine-Substituted Silicon Phthalocyanines Exert Anti-Cancer Effects Against Breast Cancer Cells, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 37 (2022) 102734.
66. Claessens, C. G., Hahn, U. ve Torres, T., Phthalocyanines: from Outstanding Electronic Properties to Emerging Applications, The Chemical Record, Vol. 8, (2008) 75–97.
67. Değirmencioğlu, İ., İren, K., Yalçın, İ., Göl, C. ve Durmuş, M., Synthesis of Axially Disubstituted Silicon(IV) Phthalocyanines and Investigation of Their Photophysical and Photochemical Properties, Journal of Molecular Structure, 1249 (2022) 131599
68. Amitha, G. S. ve Vasudevan, S., DNA Binding and Cleavage Studies of Novel Betti Base Substituted Quaternary Cu(II) And Zn(II) Phthalocyanines, Polyhedron, 190 (2020) 114773.
69. Keleş, T., Barut, B., Özel, A. ve Bıyıklıoğlu, Z., Synthesis of Water Soluble Silicon Phthalocyanine, Naphthalocyanine Bearing Pyridine Groups and Investigation of Their DNA Interaction, Topoisomerase Inhibition, Cytotoxic Effects and Cell Cycle Arrest Properties, Dyes and Pigments, 164 (2019) 372–383.

70. Zhang, N., Liu, X., Zhao, S. ve Yang, Z., Interactions of Novel Pyrazole Ligand and Its Transition Metal Complexes With CT-DNA and BSA: A Combination of Experimental and Computational Studies, Polyhedron, 231 (2023) 116273.
71. Nadysev, G. Y., Tikhomirov, A. S., Lin, M. H., Yang, Y. T., Dezhenkova, L. G., Chen, H. Y., Kaluzhny, D. N., Schols, D., Shtil, A. A., Shchekotikhin, A. E. ve Chueh, P. J., Aminomethylation of Heliomycin: Preparation and Anticancer Characterization of The First Series of Semi-Synthetic Derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 143 (2018) 1553e1562.
72. Ahmad, I. ve Ahmad, M., Dacarbazine as A Minor Groove Binder of DNA: Spectroscopic, Biophysical and Molecular Docking Studies, International Journal of Biological Macromolecules, 79 (2015) 193–200.
73. Özel, A., Barut, B., Demirbaş, Ü. Ve Bıyıklıoğlu, Z., Investigation of DNA Binding, DNA Photocleavage, Topoisomerase I Inhibition and Antioxidant Activities of Water Soluble Titanium(IV) Phthalocyanine Compounds, Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology, 157 (2016) 32–38.
74. Baran, A., Çol, S., Karakılıç, E. ve Özen, F., Photophysical, Photochemical and DNA Binding Studies of Prepared Phthalocyanines, Polyhedron, 175 (2020) 114205.
75. Uslan, C. ve Sesalan, B. S., The Synthesis, Photochemical and Biological Properties of New Silicon Phthalocyanines, Inorganica Chimica Acta, 394 (2013) 353–362.
76. Barut, B., Yeni BODIPY Bileşiklerinin Fotodinamik Terapi Amaçlı *In Vitro* Etkinliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2020.
77. Ağırtaş, M. S., Cabir, B., Gonca, S. ve Özdemir, S., Antioxidant, Antimicrobial, DNA Cleavage, Fluorescence Properties and Synthesis of 4- (3,4,5-Trimethoxybenzyloxy) Phenoxy) Substituted Zinc Phthalocyanine, Polycyclic Aromatic Compounds, 42:8 (2022) 5029–5043.
78. Collin, F., Karkare, S. ve Maxwell, A., Exploiting Bacterial DNA Gyrase as a Drug Target: Current State and Perspectives, Appl Microbiol Biotechnol, 92 (2011) 479–497.
79. Bax, B. D., Murshudov, G., Maxwell, A. ve Germe, T., DNA Topoisomerase Inhibitors: Trapping a DNA Cleaving Machine in Motion, Journal of Molecular Biology, 431 (2019) 3427–3449.
80. Talukdar, A., Kundu, B., Sarkar, D., Goon, S. ve Mondal, M. A., Topoisomerase I Inhibitors: Challenges, Progress and The Road Ahead, European Journal of Medicinal Chemistry, 236 (2022) 114304.
81. Gaikwad, M., Konkimalla, V. B. ve Salunke-Gawali, S., Metal Complexes as Topoisomerase Inhibitors, Inorganica Chimica Acta, 542 (2022) 121089.

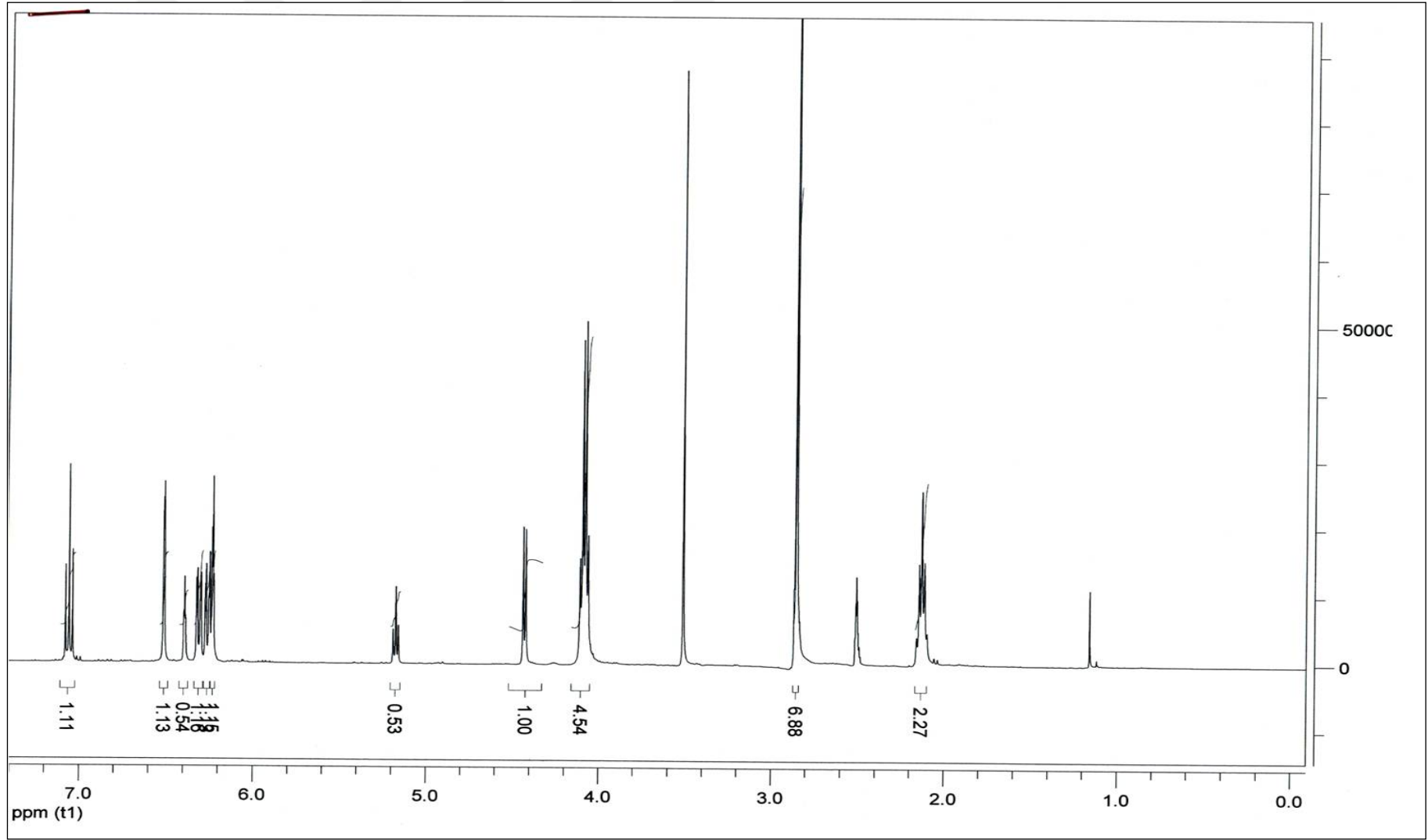
82. Saha, P., Das, S., Indurthi, H. K. ve Sharma, D. K., Advancement in Use of Silicon Phthalocyanine Derivatives for Cancer Treatment, Dyes and Pigments, 206 (2022) 110608.
83. Yalçın, C. Ö., Baş, H., Barut, B., Özel, A. ve Bıyıklıoğlu, Z., Synthesis of Axially Disubstituted Quaternized Silicon Phthalocyanines as a Promising Photosensitizer for The Photodynamic Treatment of HCT-116, A549 and SH-SY5Y Cancer Cell Lines, Dalton Trans., 49 (2020) 4927–4934.
84. Zheng, B. Y., Yang, X. Q., Zhao, Y., Zheng, Q. F., Ke, M. R., Lin, T., Chen, R. X., Ho, K. K. K., Kumar, N. ve Huang, J. D., Synthesis and Photodynamic Activities of Integrin-targeting Silicon(IV) Phthalocyanine-cRGD Conjugates, European Journal of Medicinal Chemistry, 155 (2018) 24e33.
85. Li, K., Dong, V., Liu, Q., Lv, G., Xie, M., Sun, X. ve Qiu, L., A Biotin Receptor Targeted Silicon(IV) Phthalocyanine for in vivo Tumor Imaging and Photodynamic Therapy, Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology, 190 (2019) 1–7.

7. EKLER

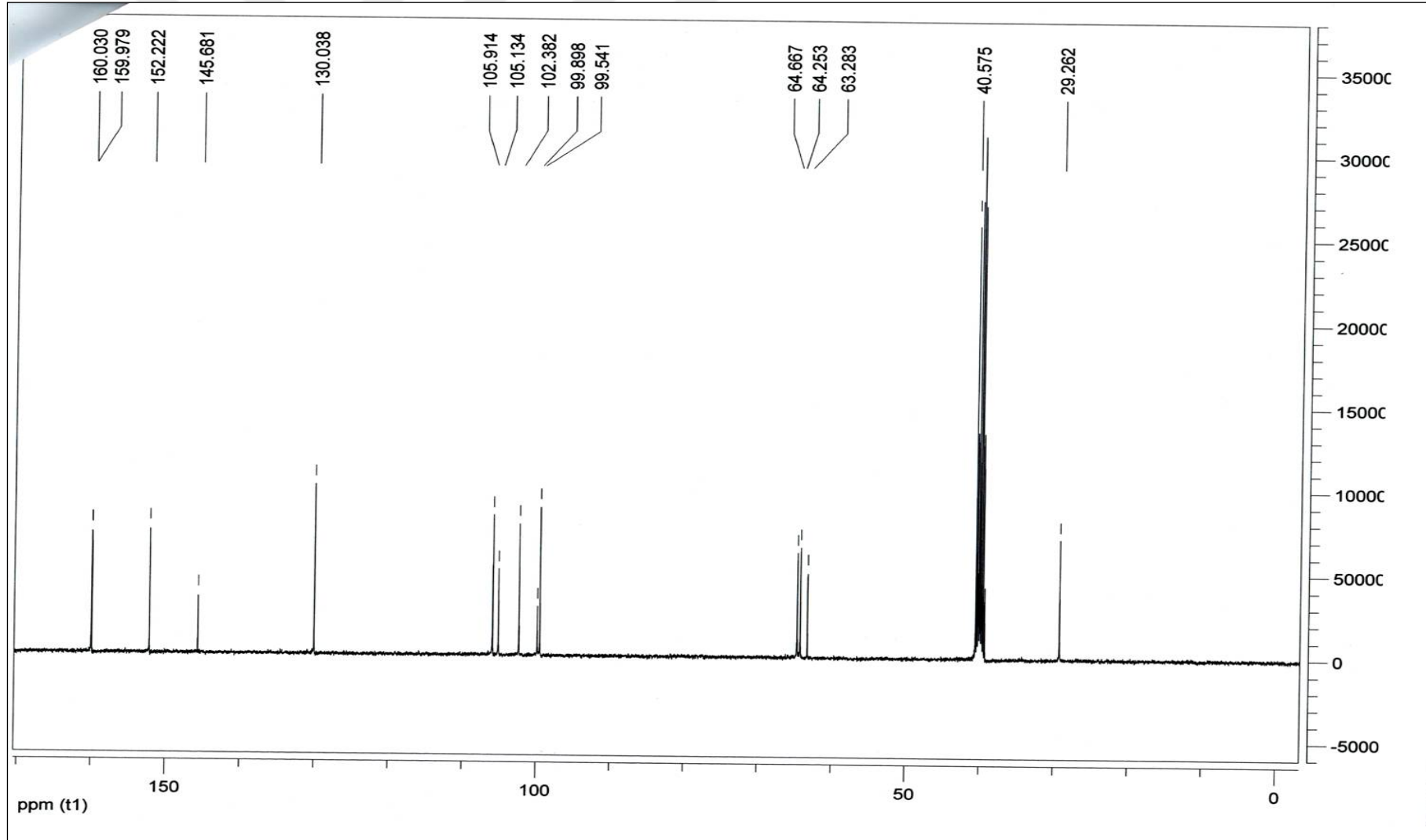




Ek Şekil 1. (2) Nolu bileşiğin IR spektrumu

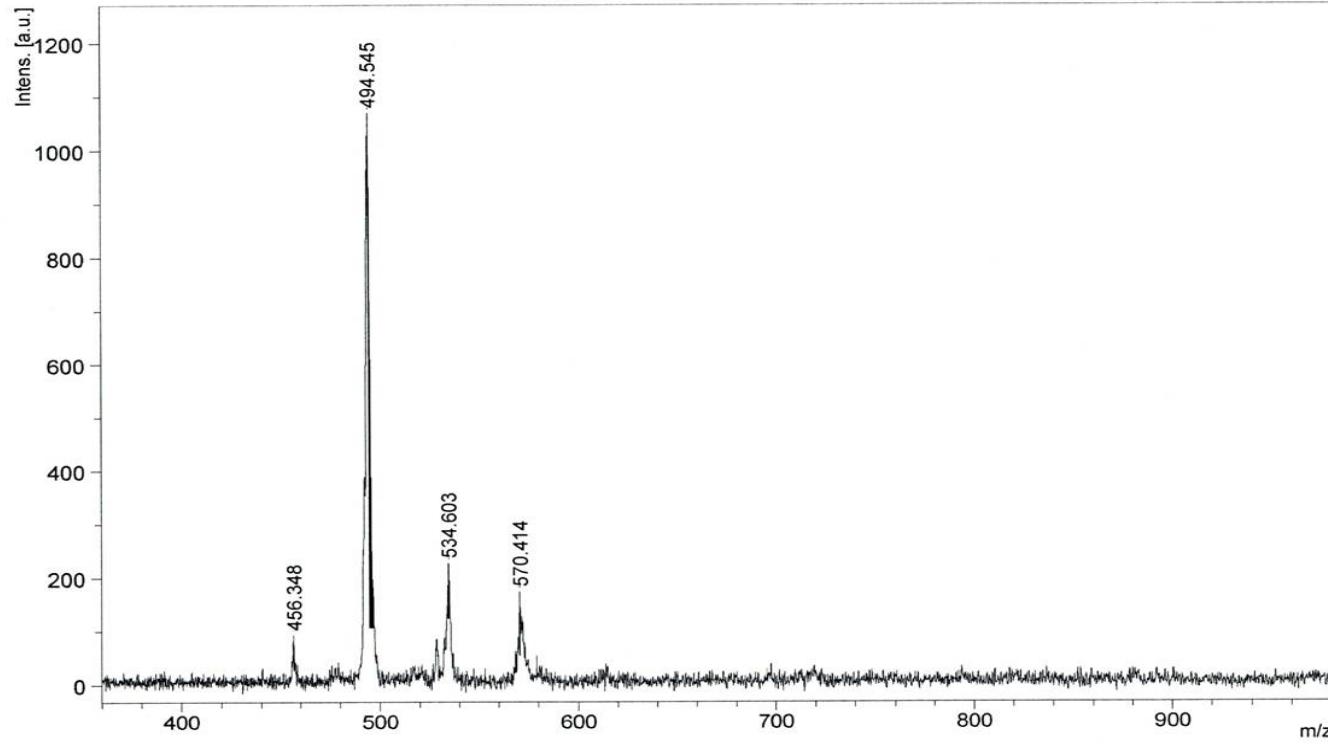


Ek Şekil 2. (2) Nolu bileşiğin (DMSO-d_6) çözücüsü içinde alınmış ^1H -NMR spektrumu



Ek Şekil 3. (2) Nolu bileşiğin (DMSO-d₆) çözücüsü içinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu

AB-1_DIT



m/z	SN	Q u a l i t y F a c.	Res.	Intens.	Area
456.348	4.0		1095	92.76	60
494.545	43.0		576	1069.68	1229
508.325	6.3		1078	159.76	113
534.603	8.6		854	226.79	234
570.414	6.5		1845	174.42	83
672.052	3.1		1792	76.01	43

Date of Acquisition 2017-01-11T11:16:37.000

File Name D:\Data\bcosut\AB-1_DIT\0_A2\1

Performed by

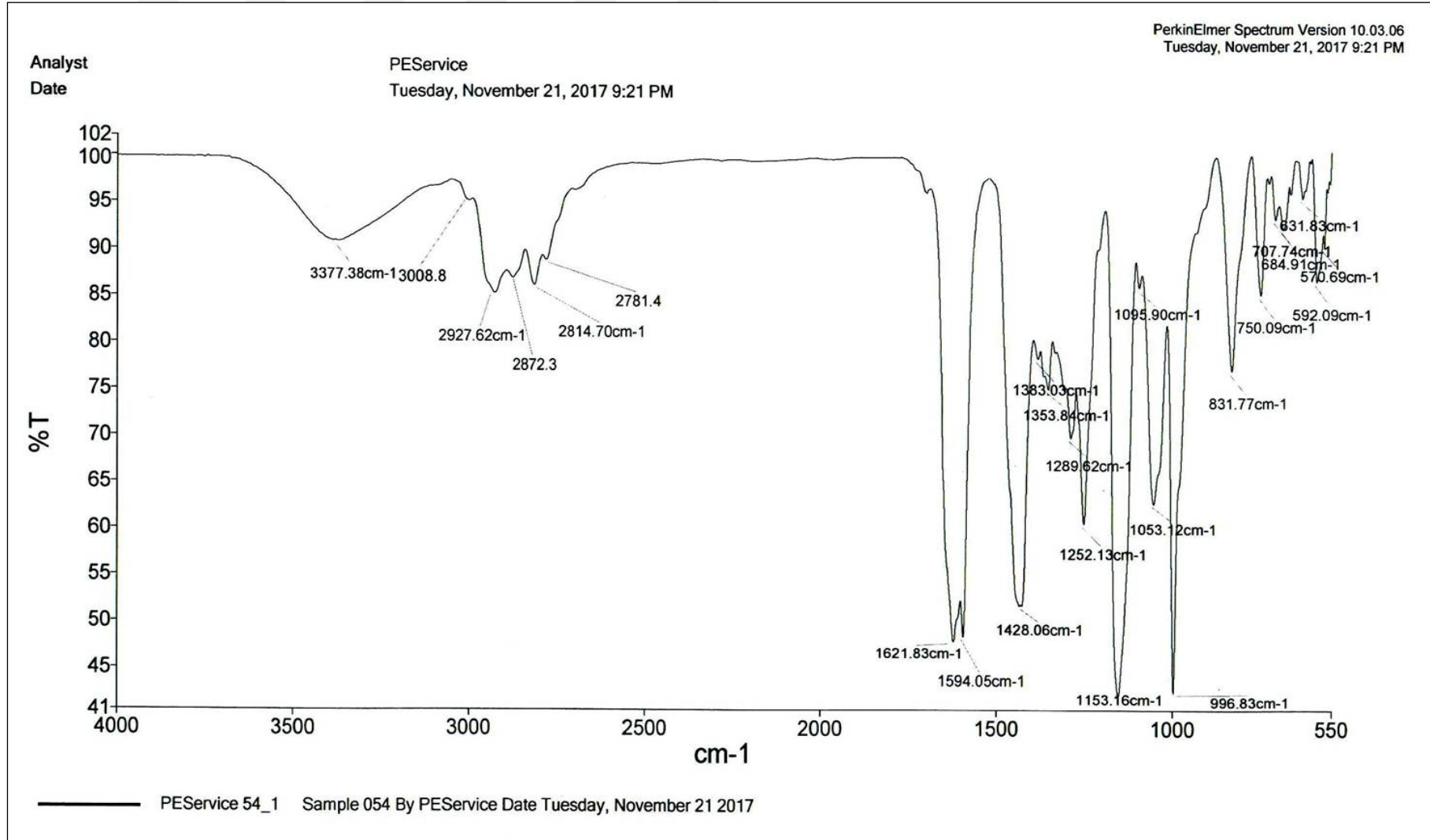
Date / Sign

Viewed by

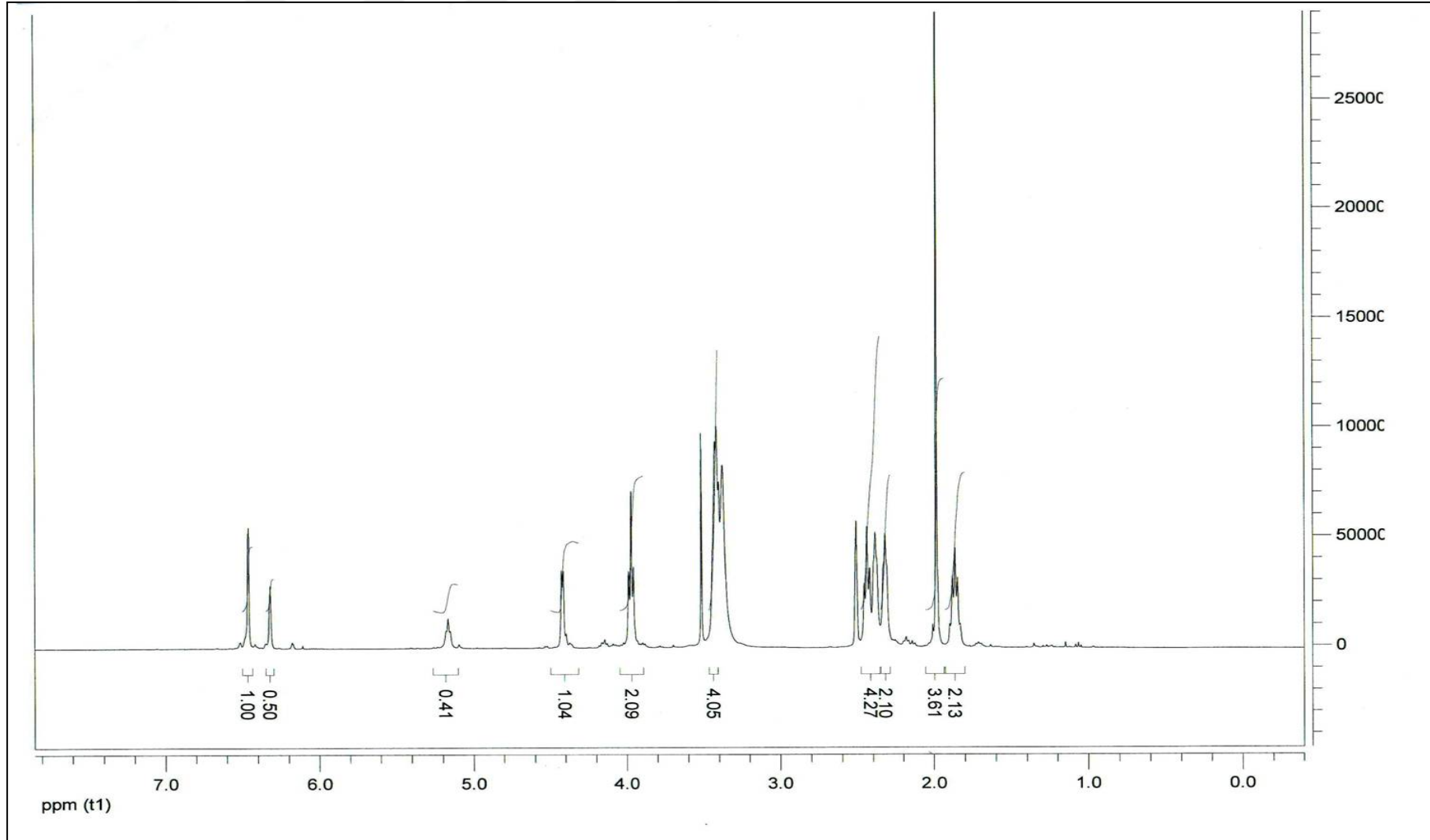
Date / Sign

BRUKER
DALTONICS®
printed: 1/11/2017 11:17:04 AM

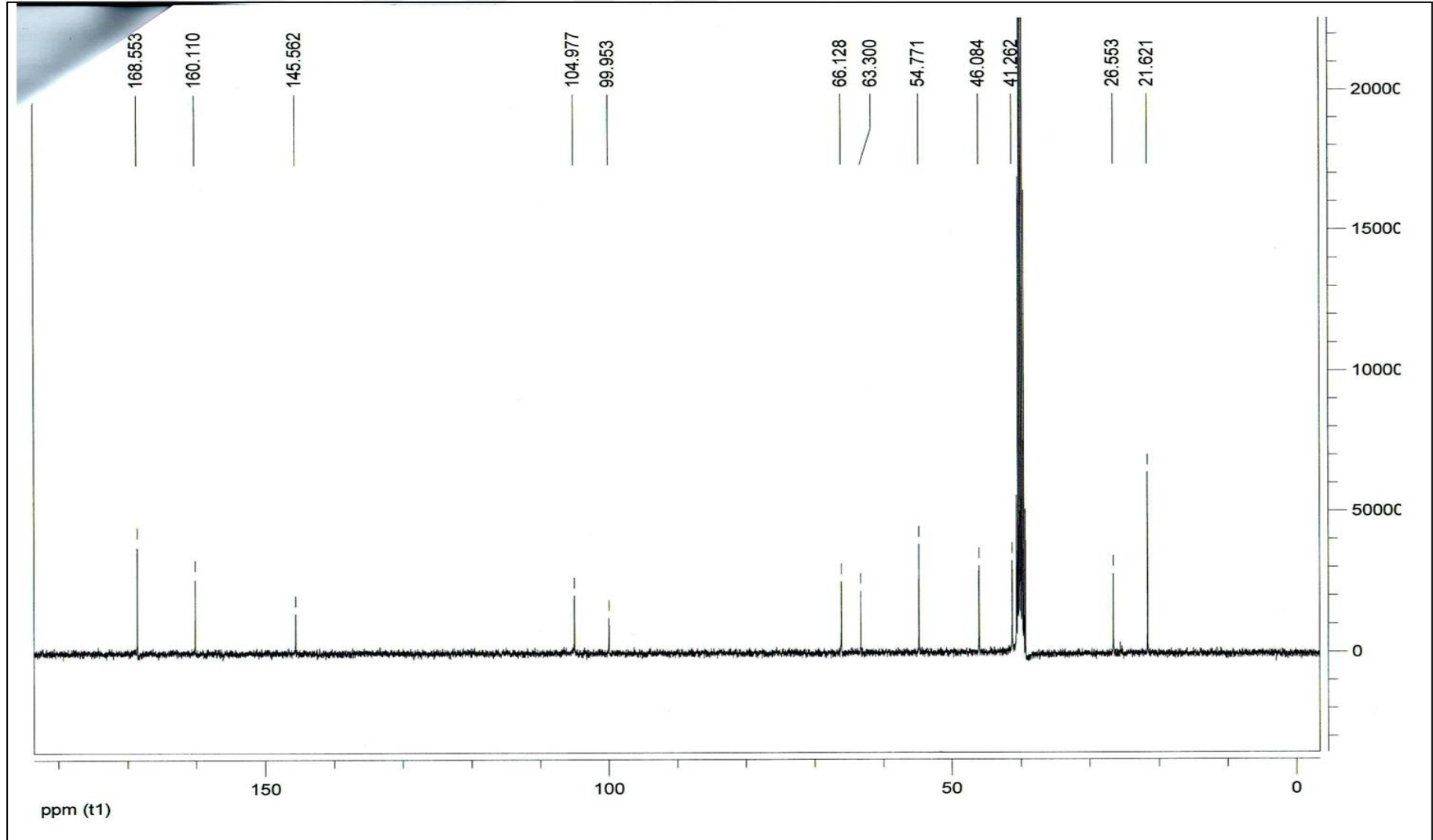
Ek Şekil 4. (2) Nolu bileşiğin kütle spektrumu



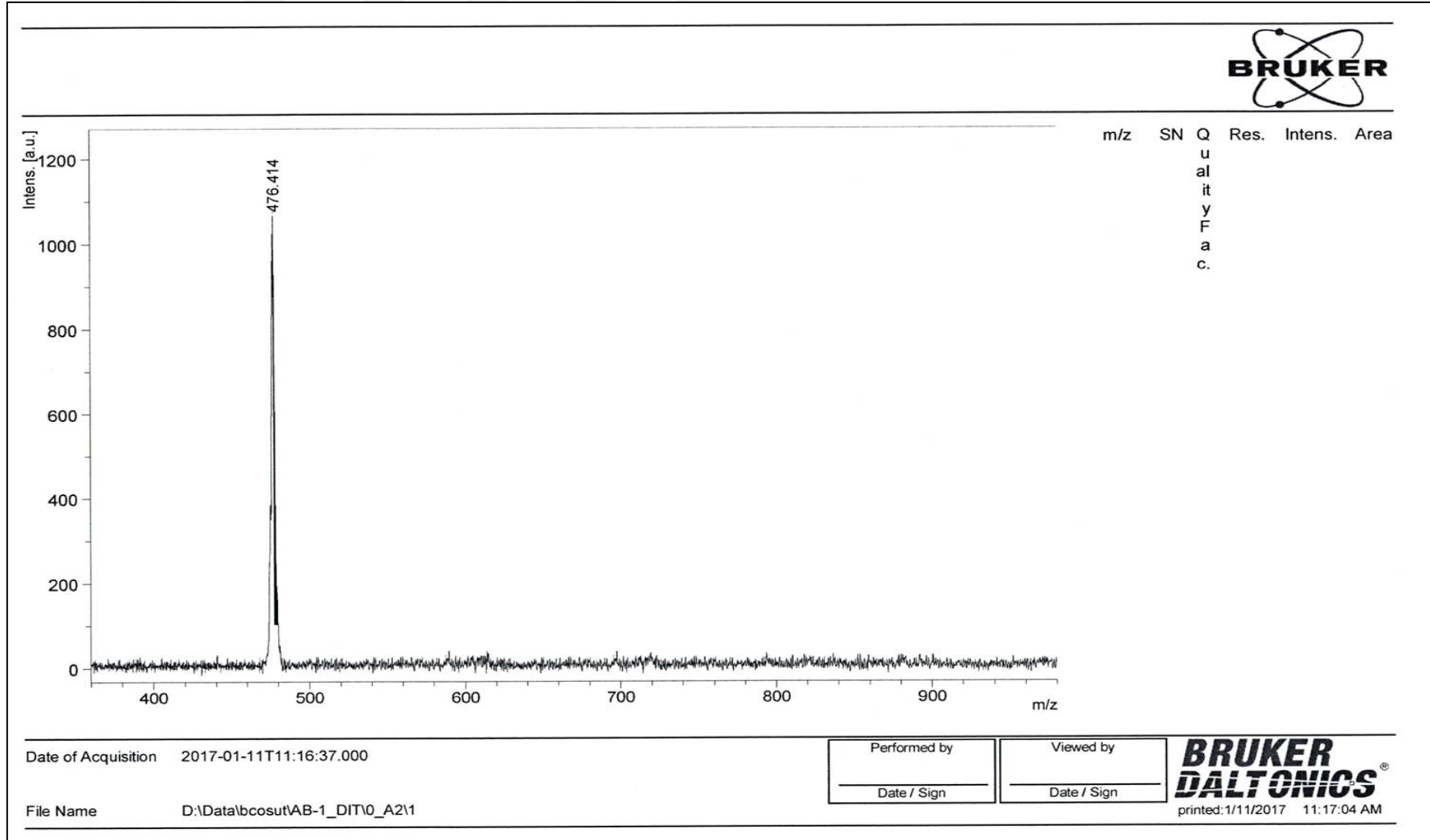
Ek Şekil 5. (10) Nolu bileşiğin IR spektrumu



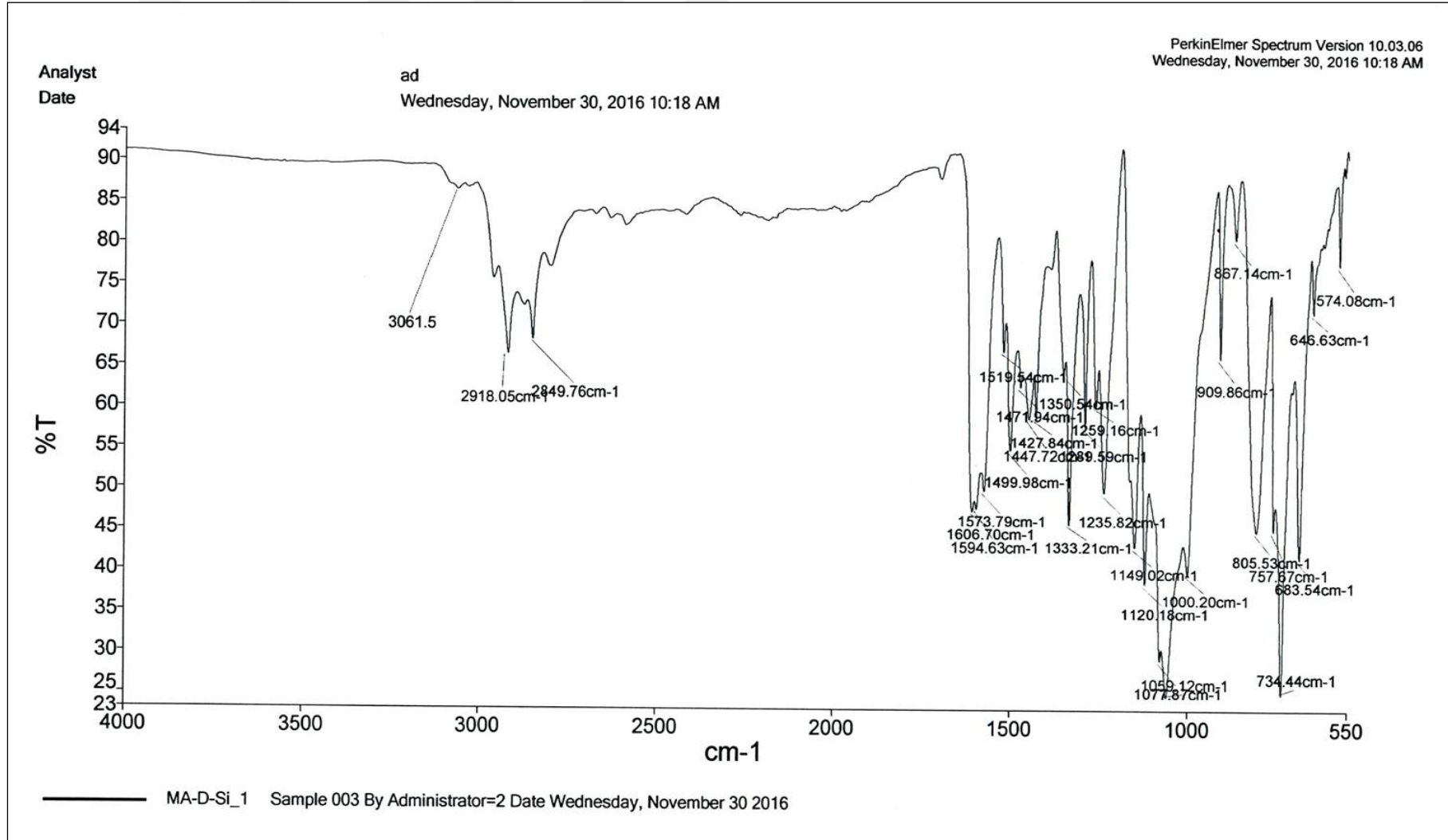
Ek Şekil 6. (10) Nolu bileşiğin (DMSO-d_6) çözücüsü içinde alınmış ^1H -NMR spektrumu



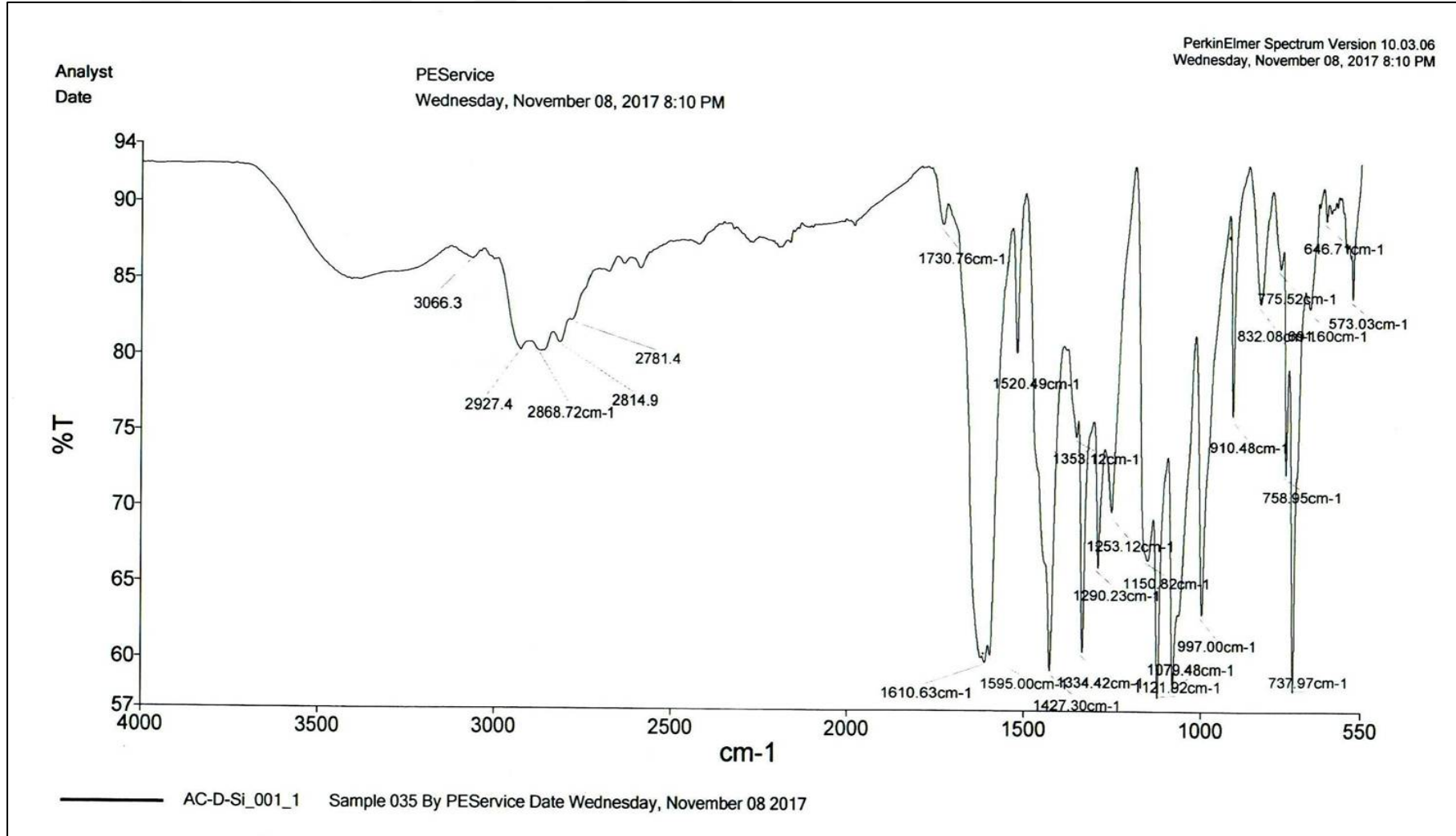
Ek Şekil 7. (10) Nolu bileşiğin (DMSO-d₆) çözücüsü içinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu



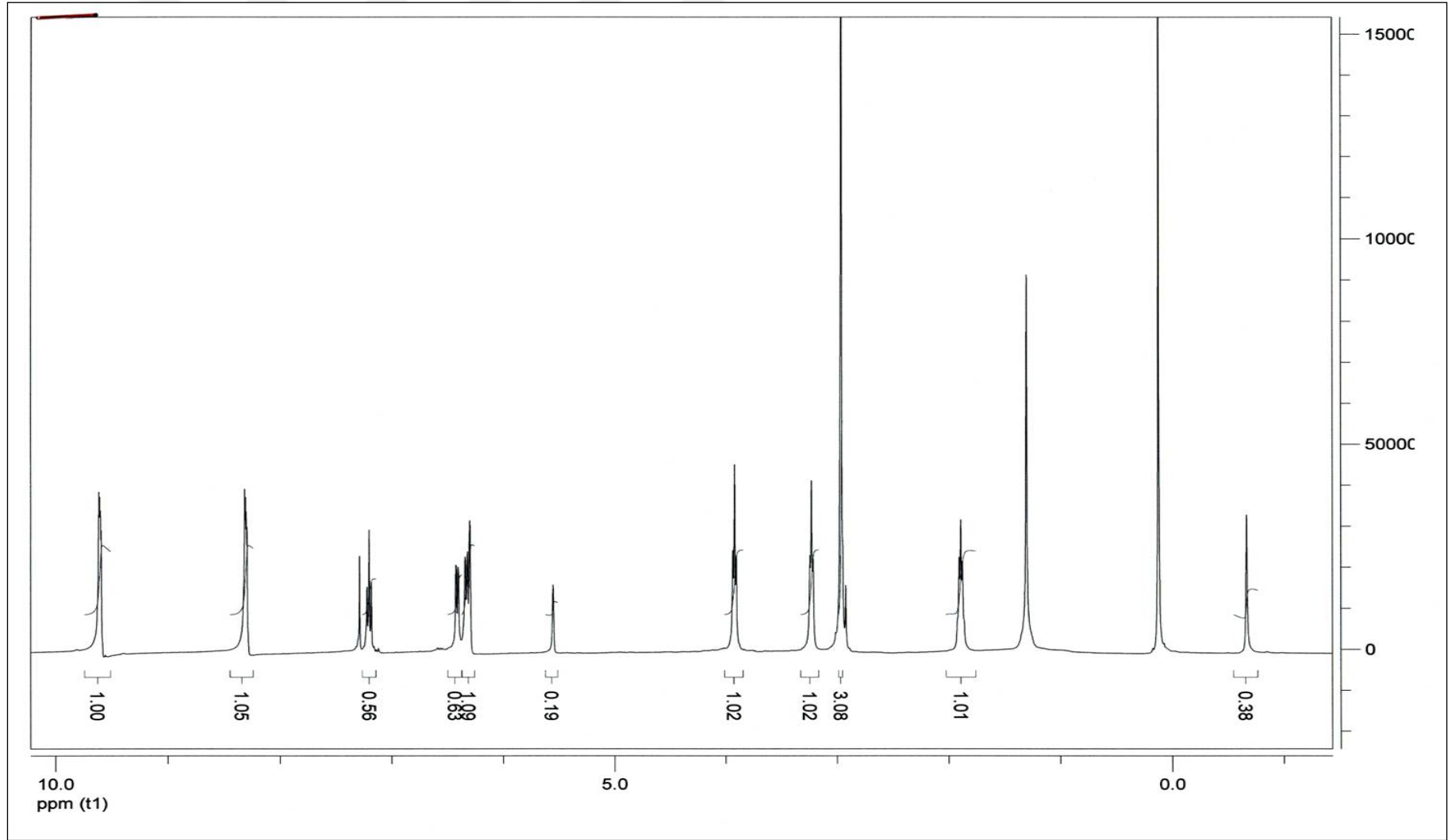
Ek Şekil 8. (10) Nolu bileşiğin kütle spektrumu



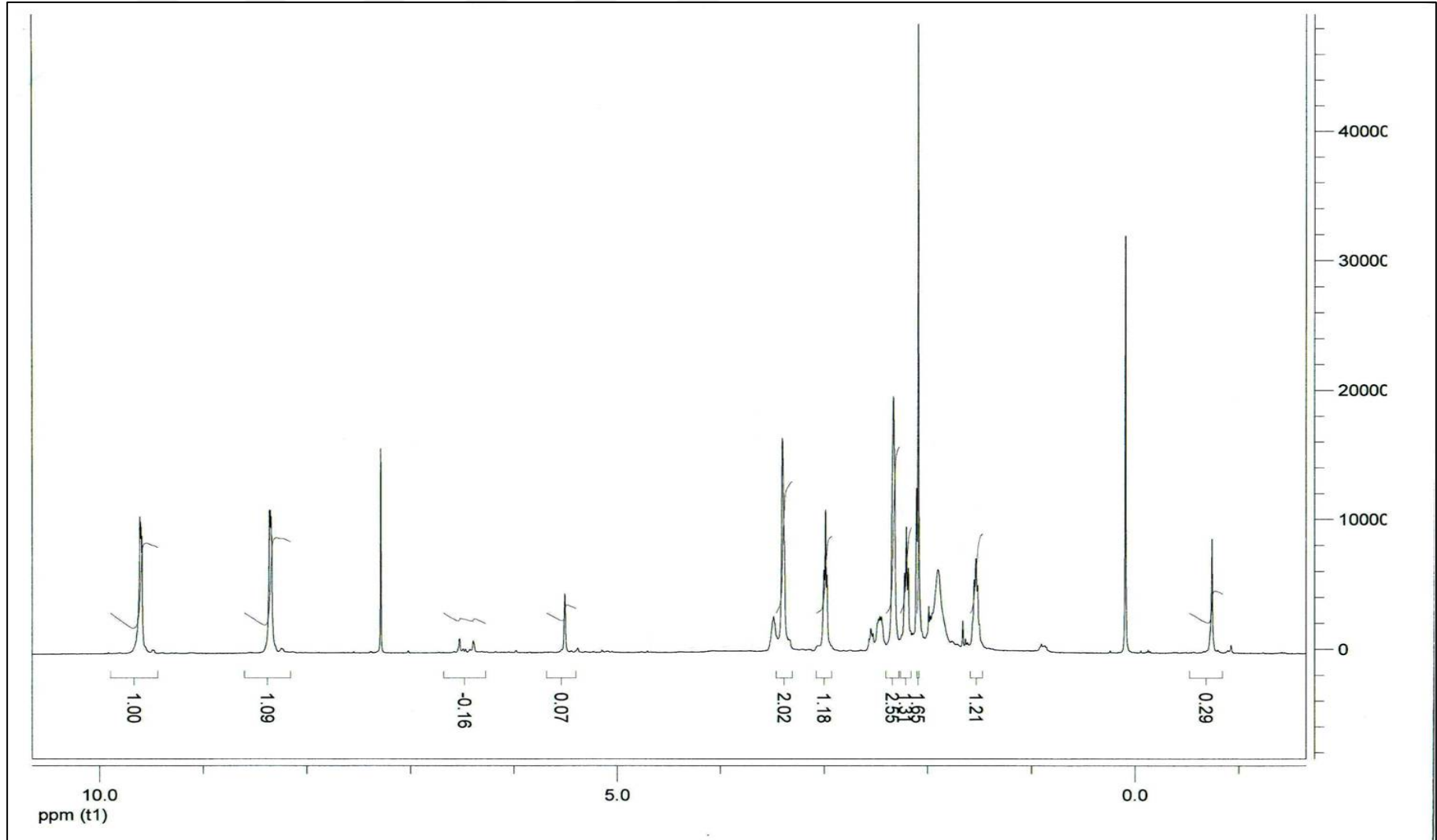
Ek Şekil 9. (3) Nolu bileşiğin IR spektrumu



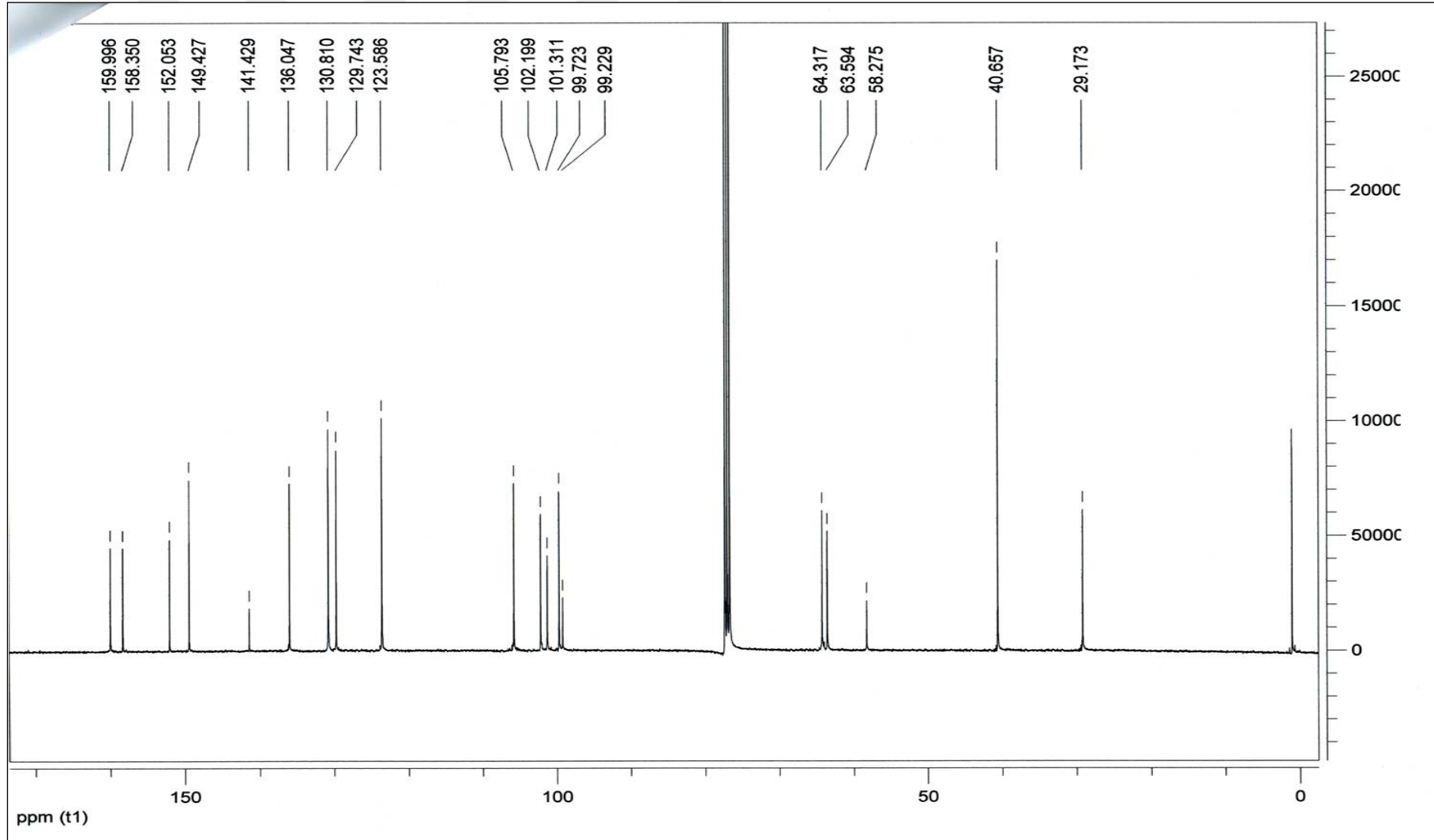
Ek Şekil 10. (11) Nolu bileşiğin IR spektrumu.



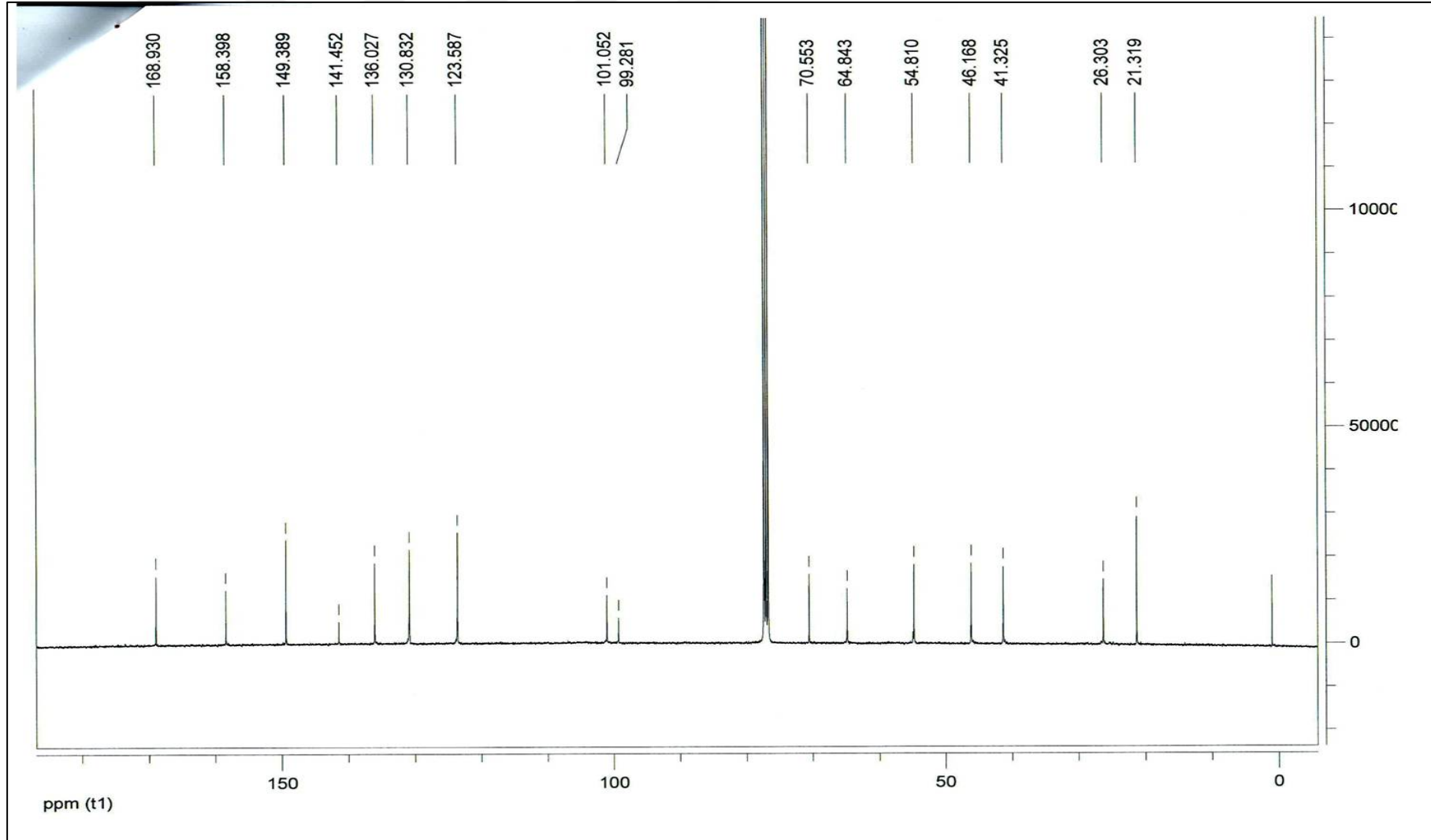
Ek Şekil 11.(3) Nolu bileşiğin (CDCl_3) çözücüsü içinde alınmış ^1H -NMR spektrumu



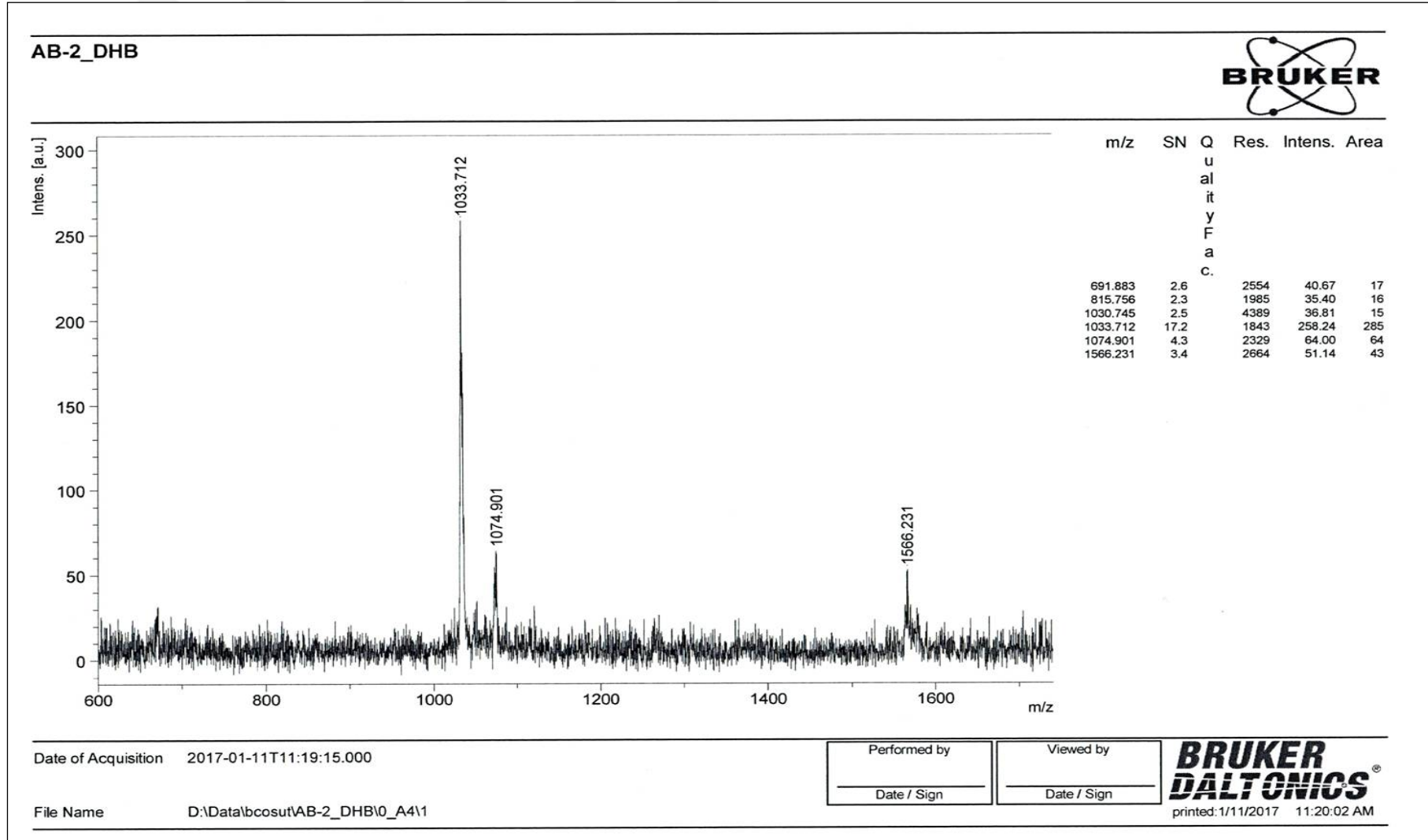
Ek Şekil 12. (11) Nolu bileşiğin (CDCl_3) çözücüsü içinde alınmış ^1H -NMR spektrumu



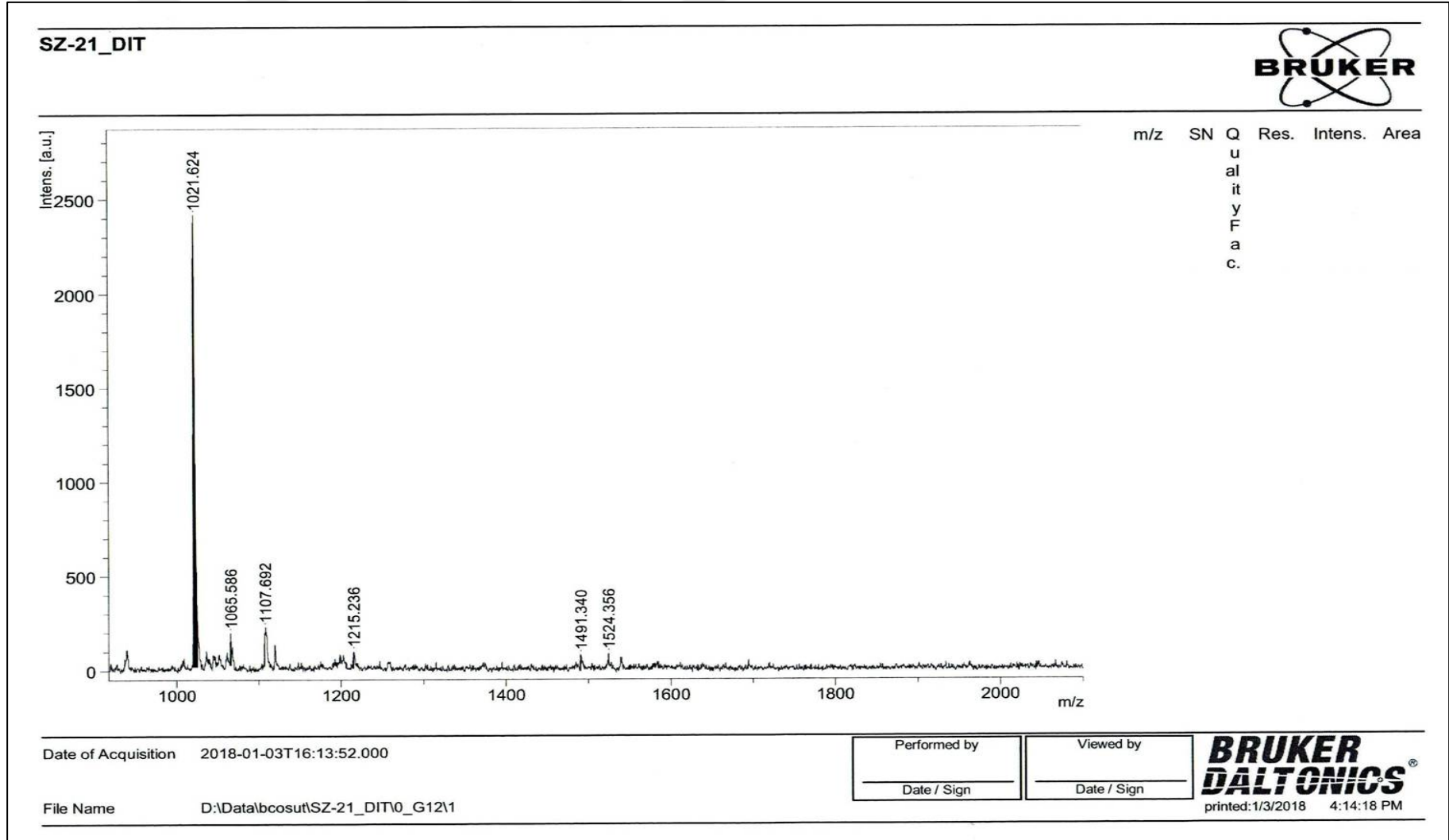
Ek Şekil 13. (3) Nolu bileşiğin (CDCl₃) çözücüsü içinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu



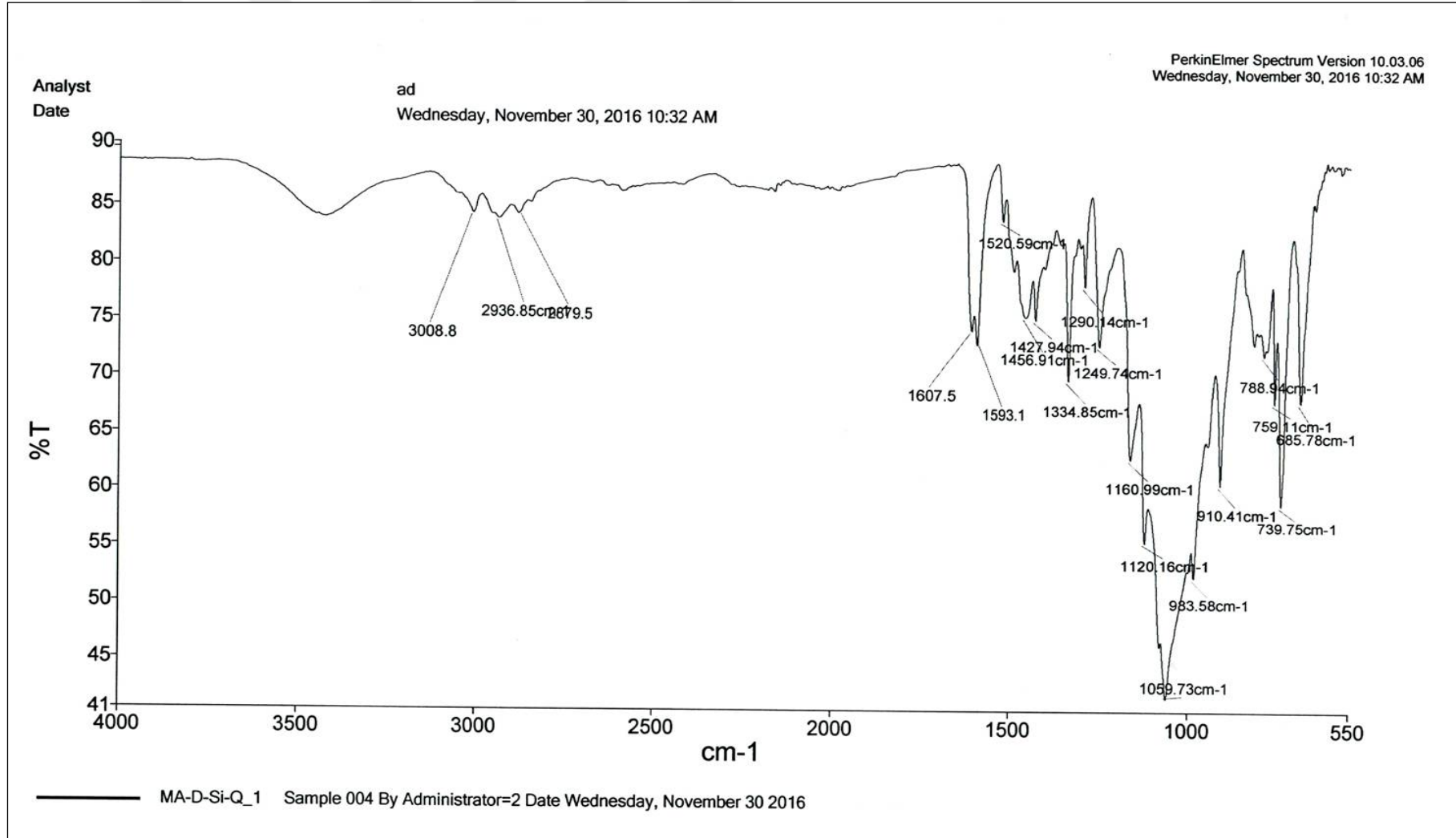
Ek Şekil 14. (11) Nolu bileşiğin (CDCl₃) çözücüsü içinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu



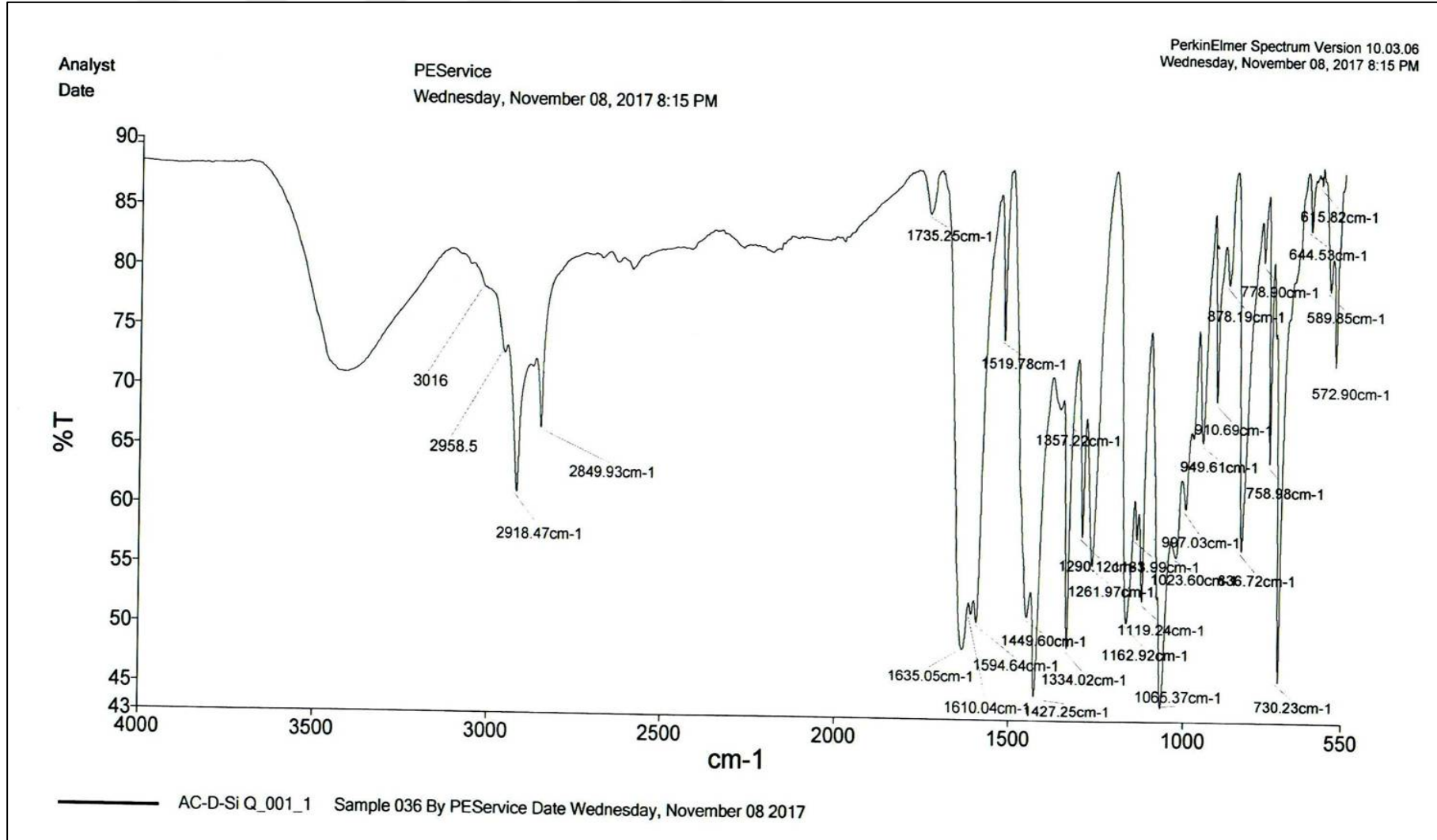
Ek Şekil 15. (3) Nolu bileşiğin kütle spektrumu



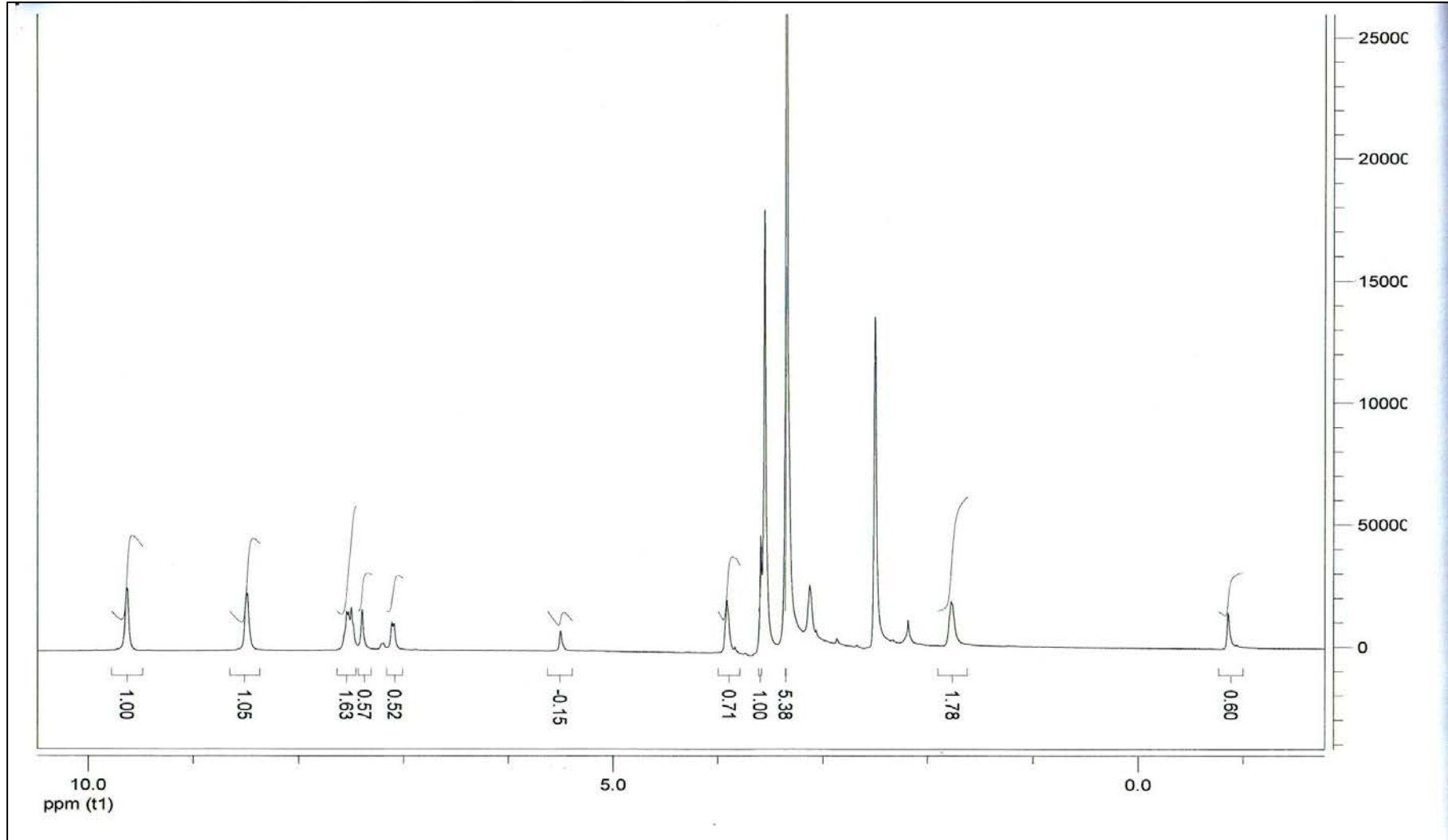
Ek Şekil 16. (11) Nolu bileşiğin kütle spektrumu



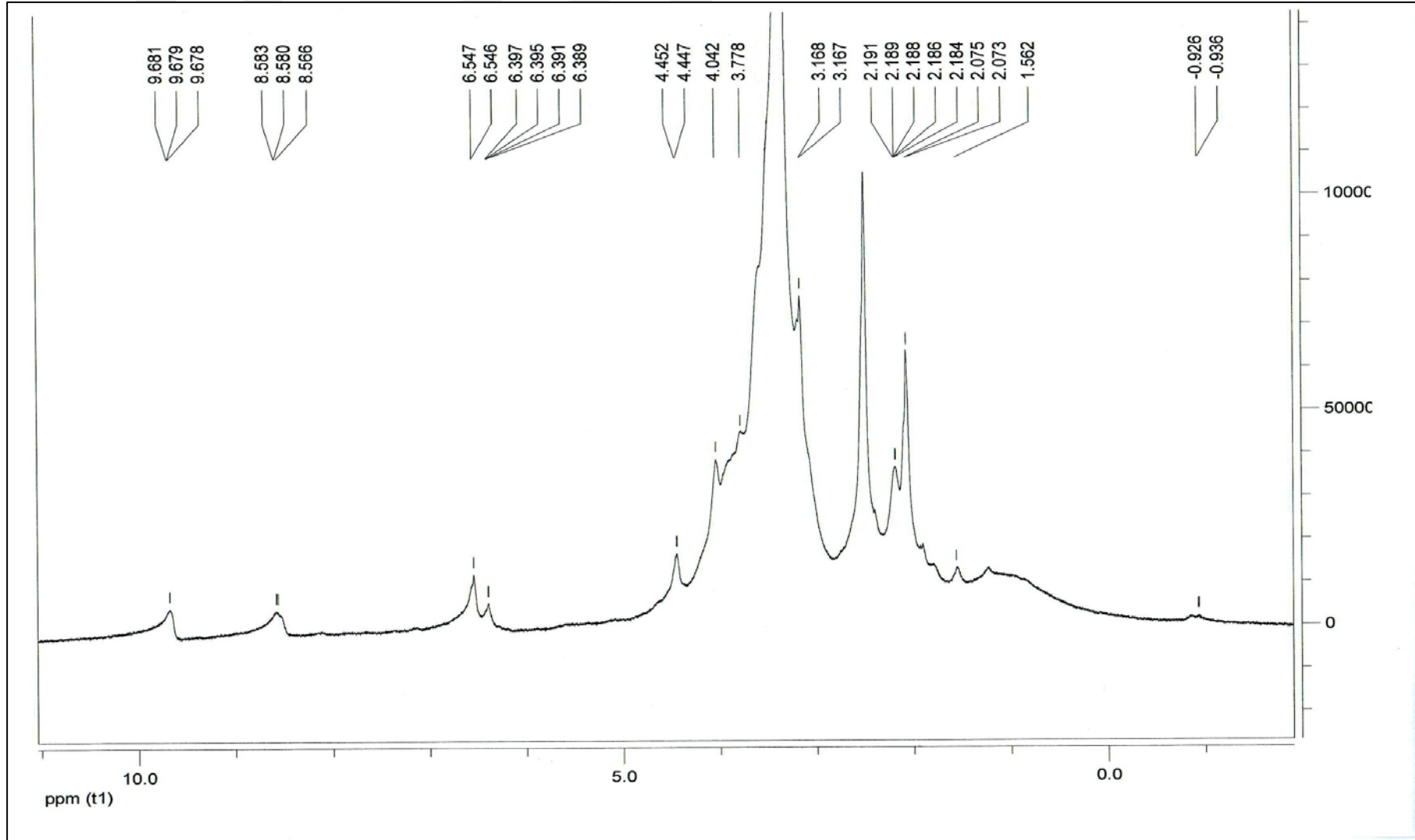
Ek Şekil 17. (3a) Nolu bileşiğin IR spektrumu



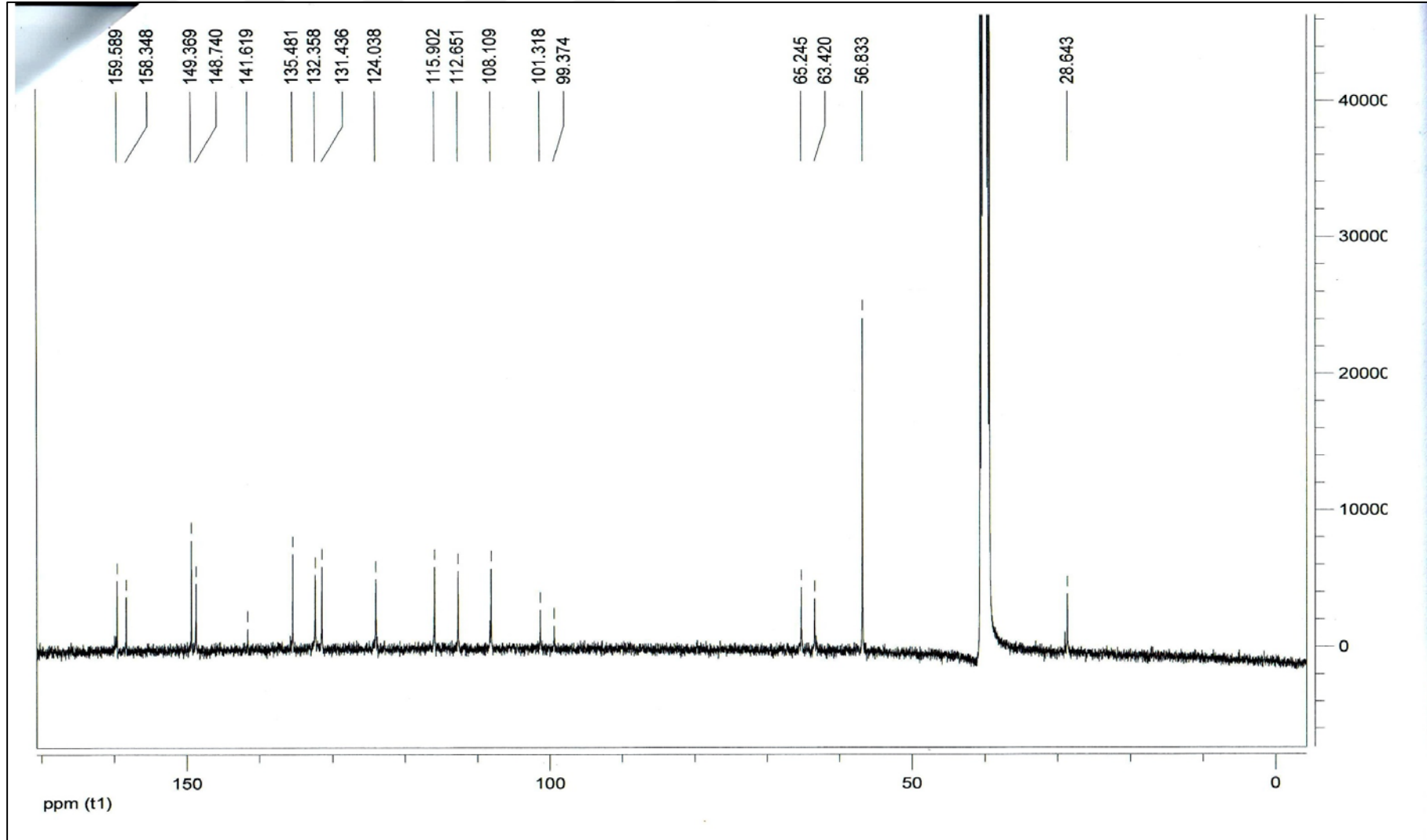
Ek Şekil 18. (11a) Nolu bileşiğin IR spektrumu



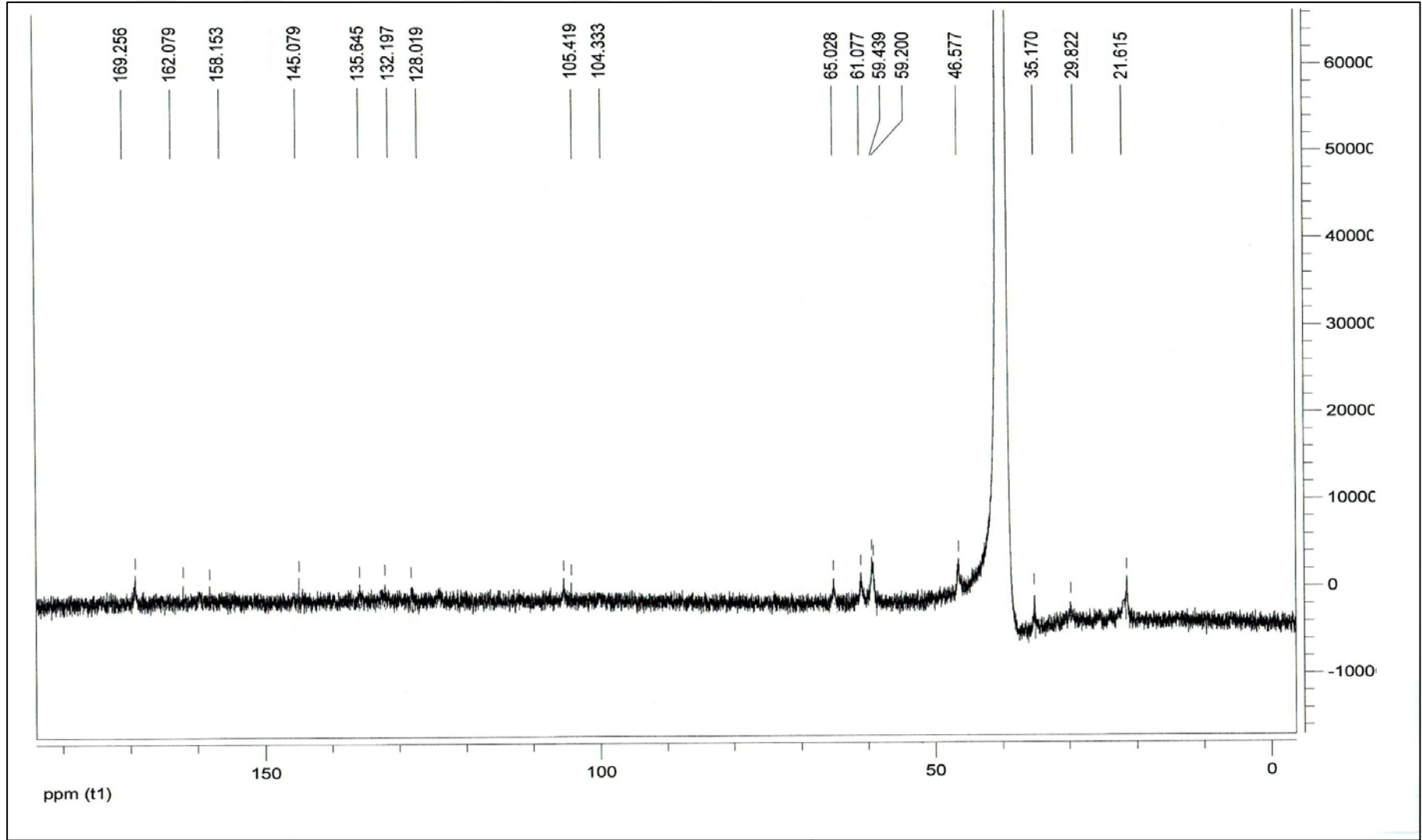
Ek Şekil 19. (3a) Nolu bileşiğin (DMSO-d_6) çözücüsü içinde alınmış ^1H -NMR spektrumu



Ek Şekil 20. (11a) Nolu bileşiğin (DMSO-d₆) çözücüsü içinde alınmış ¹H-NMR spektrumu

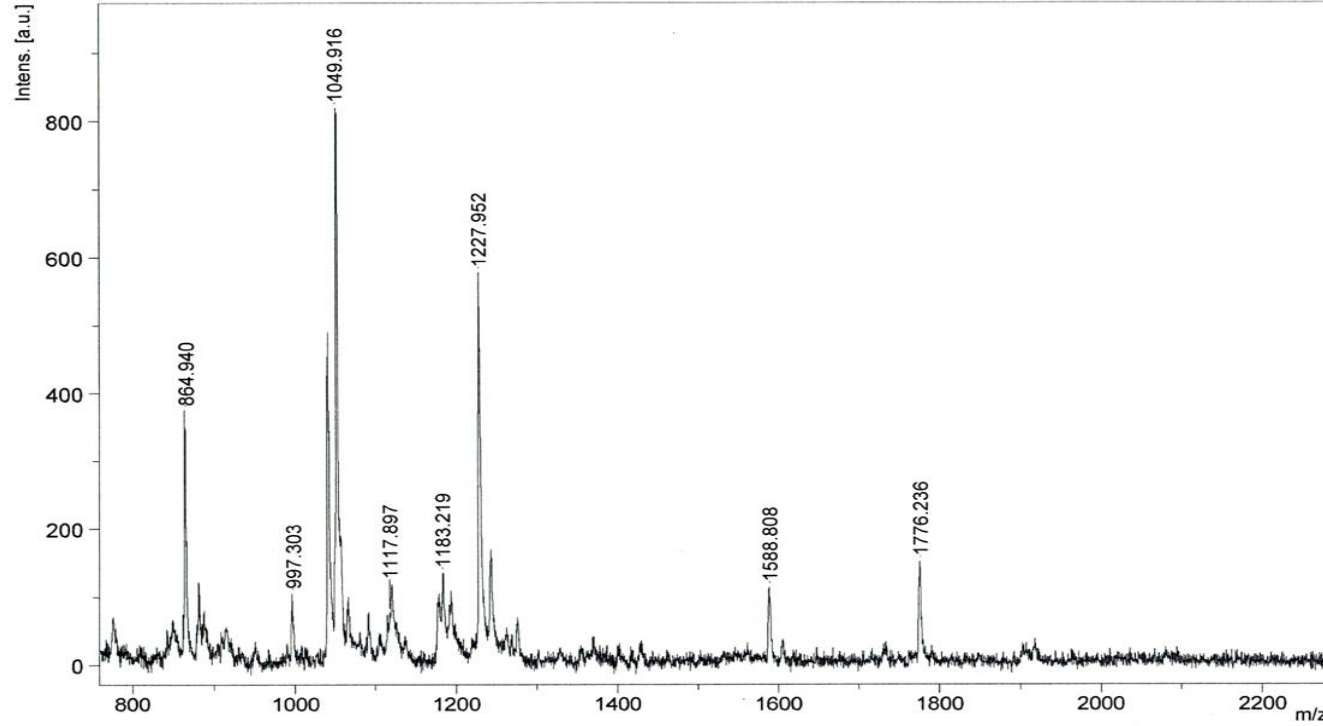


Ek Şekil 21. (3a) Nolu bileşiğin (DMSO-d₆) çözücüsü içinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu



Ek Şekil 22. (11a) Nolu bileşiğin (DMSO-d₆) çözücüsü içinde alınmış ¹³C-NMR spektrumu

ak-10_chca



m/z	SN	Quality Factor	Res.	Intensity	Area
864.940				346.36	
997.303				72.33	
1049.916				223.90	
1117.897				77.29	
1183.219				135.48	
1227.952				578.81	
1588.808				107.62	
1776.236				124.29	

Date of Acquisition 2015-07-30T23:06:07.000

File Name D:\Data\bcosutlak-10_chca\0_H9\1

Performed by

Date / Sign

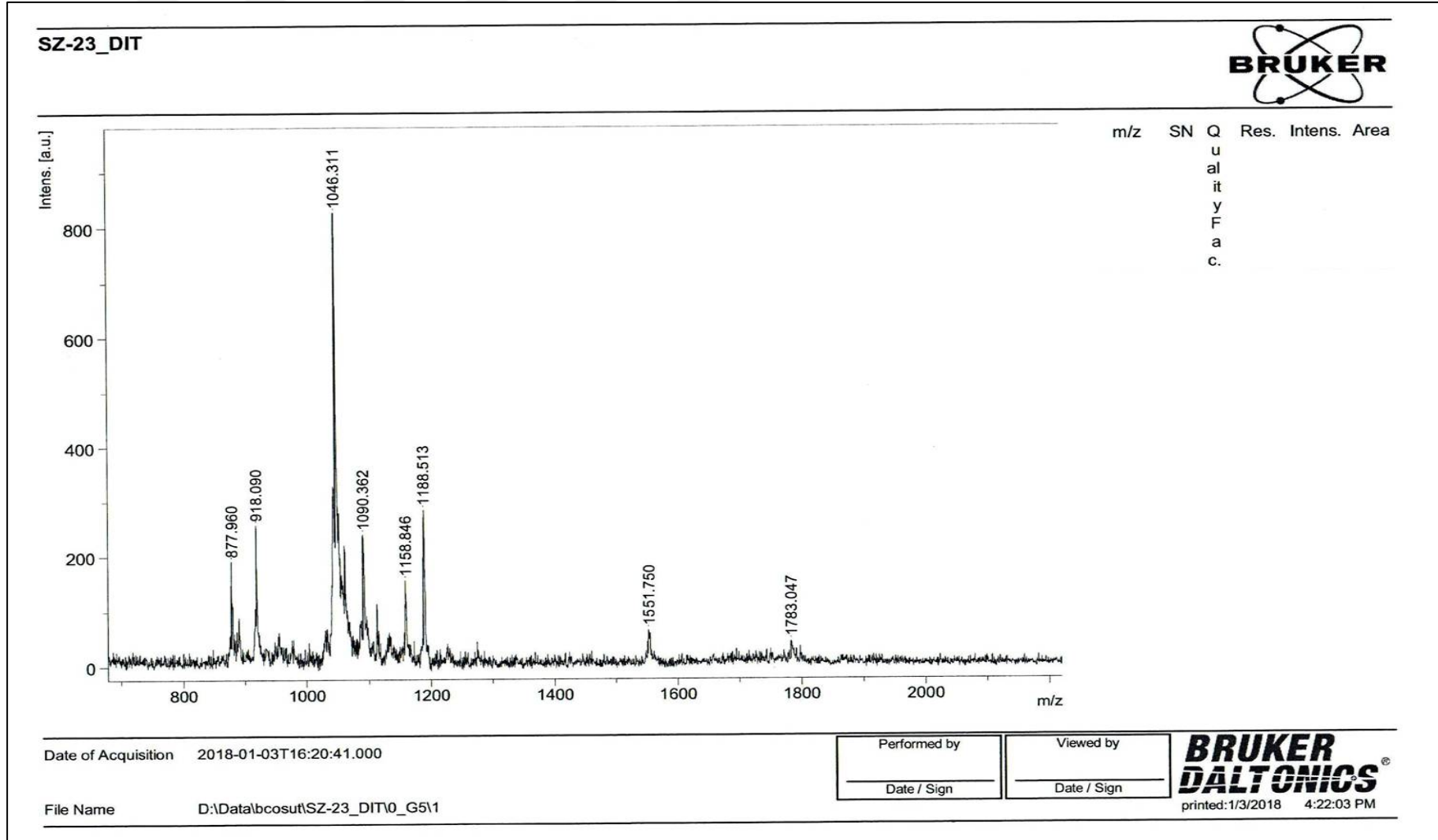
Viewed by

Date / Sign

**BRUKER
DALTONICS**

printed: 7/30/2015 11:07:11 PM

Ek Şekil 23. (3a) Nolu bileşiğin kütle spektrumu



Ek Şekil 24. (11a) Nolu bileşiğin kütle spektrumu

TEZDEN ELDE EDİLEN ÇIKTILAR

Hüseyin Baş, Burak Barut, Zekeriya Bıyıklıoğlu, Arzu Özel, Synthesis, DNA interaction, topoisomerase I, II inhibitory and cytotoxic effects of water soluble silicon (IV) phthalocyanine and naphthalocyaninebearing 1-acetylpiperazine units, *Dyes and Pigments*, 160 (2019) 136–144. (Q1 sınıfı, İF=4.88)

Zekeriya Bıyıklıoğlu, **Hüseyin Baş**, Arzu Özel, Burak Barut, “DNA İle Etkileşebilen Topoizomeraz İnhibisyonu Gösteren ve Antikanser Etkili Suda Çözünebilen Agregasyon Göstermeyen Yeni Bir Silisyum Ftalosiyanın Bileşiği Ve Sentez Yöntemi” **Türk Patent ve Marka Kurumu**, Ulusal İncelemeli Patent, Tescil Tarihi: 01.21.2021, Tescil Numarası: 201814010.

ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise eğitimini Of' da tamamladıktan sonra 2008 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandı. 2013 yılı Haziran ayında bu bölümden mezun oldu. 2013 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen bilimleri Enstitüsü'nde başladığı Yüksek Lisansını 2016 yılında tamamladı. 2016-2017 yılları arasında vatani görevini yerine getirdi. Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde Kimya Anabilim Dalında Eylül 2017'de doktora çalışmalarına başladı. Yabancı dili İngilizce'dir.

