



**T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**2,3-DİHİDROFTALAZİN-1,4-DİON ÜNİTESİNİN ORGANİK
FLORESANS BOYALARIN TERAPÖTİK ÖZELLİKLERİNE
ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ

Ömer SONKAYA

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Fatih ALGI**

AKSARAY, 2022

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 172322402 numaralı Doktora öğrencisi Ömer SONKAYA tarafından hazırlanan “**2,3-DİHİDROFTALAZİN-1,4-DİON ÜNİTESİNİN ORGANİK FLORESANS BOYALARIN TERAPÖTİK ÖZELLİKLERİNE ETKİLERİ**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Kimya Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Fatih ALGI

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.....

Üye: Prof. Dr. Mehmet ODABAŞI

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.....

Üye: Prof. Dr. Nuran IŞIKLAN

Kırıkkale Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.....

Üye: Doç. Dr. Betül KARATAŞ

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.....

Üye: Doç. Dr. Muhsin KARAARSLAN

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.....

Tez Savunma Tarihi: 04/07/2022

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Doktora Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Doç. Dr. Mehmet Ali HINIS

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, akademik kurallara ve bilimsel etik, ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yol ve yardıma başvurmaksızın yazdığımı, yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu, çalışmamda kullandığım verilerin orijinallliğini ve her türlü intihalden uzak olduğunu beyan ederim.

Enstitü tarafından belli bir zamana bağlı olmaksızın, tezimle ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

Ömer SONKAYA

TEŞEKKÜR

Doktora çalışmam boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve bana her türlü desteği veren çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Fatih ALGI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Laboratuvarında desteklerini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Melek PAMUK ALGI'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez İzleme Komitemde yer alan tecrübeleriyle ve engin bilgileriyle bana destek olan Sayın Doç. Dr. Betül KARATAŞ'a ve Doç. Dr. Muhsin KARAARSLAN'a sonsuz saygı ve hürmetlerimi sunarım.

Tez Savunması Komitemde yer alan desteklerini her zaman hissetmiş olduğum Sayın Prof. Dr. Mehmet ODABAŞI ve Prof. Dr. Nuran IŞIKLAN'a sonsuz saygı ve hürmetlerimi sunarım.

Maddi ve manevi desteklerini esirgemeyerek bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan sevgili SONKAYA ve ERBAY ailesine, beni sabırla anlayan ve beni destekleyen eşim Sinem SONKAYA'ya ve oğlum Başar Doruk SONKAYA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hücre kültürü çalışmalarında yardımlarından dolayı Caner SOYLUKAN'a Alihan TOKSOY'a, Dönay ÇUNGUR'a ve Gülnur ŞAHİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvarında bana yardımcı olan desteklerini esirgemeyen Emre ÜNLÜ, Simge PEKCAN, Rumeysa SARIGÖL, Şeyma OCAKÇI, Hatice Esma SOYLUKAN, Hacer YAMANDAĞ ve Dilek Sadife ERKAN'a teşekkür ederim.

Analizlerdeki yardımlarından dolayı Aksaray Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Uygulama ve Araştırma Merkezi (ASÜBTAM) çalışma arkadaşlarım İsmail BİLİCAN, Sena ÖZBAY, Emrah DİKİCİ ve Zeynep ÖZCAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte bana sağlanan burs için Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK, Proje No: 120Z152, Proje No: 118Z293) ayrıca teşekkür ederim.

Ömer SONKAYA
AKSARAY, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
1.1 Işıma (Lüminesans, L).....	3
1.2 Kimyasal ışıma (Kemilüminesans, KL)	4
1.3 Fotodinamik Terapi (FDT)	4
1.4 Fototermal Terapi (FTT)	7
1.5 Organik Floresans Boyalar	8
2. KAYNAK ÖZETLERİ	14
2.1 Organik Floresans Boyalar	14
2.2 Dihidroftalazindion Tabanlı Kemilüminesans Malzemeler	27
3. MATERYAL VE YÖNTEM	30
3.1 Malzeme	30
3.2 Sentez	30
3.3 Bileşik (56) sentezi	30
3.4 Bileşik BODIPY 1 sentezi	31
3.5 3,3-Dimetil-2-metilenindolin-5-karboksilik asit (59) sentezi	32
3.6 Prop-2-in-1-il 2,3,3-trimetil-3H-indol-5-karboksilat (61) sentezi	33
3.7 Bileşik (62) sentezi	33
3.8 Bileşik Sq 1 Sentezi	34
3.9 Bileşik Cy1 sentezi	34
3.10 3-bromo-4-(prop-2-yn-1-yloksy) benzaldehit (66) sentezi	35
3.11 Bileşik (68) sentezi	35
3.12 Bileşik (69) sentezi	36
3.13 Aza-BODIPY 1 sentezi	37
3.14 Bileşik (72) sentezi	37
3.15 Bileşik (73) sentezi	38
3.16 Bileşik Sq 2 sentezi	38
3.17 Bileşik Cy 2 sentezi	39
3.18 Bileşik Aza-BODIPY 2 sentezi	40
4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	41
4.1 Hedef Bileşik BODIPY 1 Yapısının Sentezi	44
4.2 Hedef yapı Sq1'in Sentezi	50
4.3 Hedef yapı Cy1'in Sentezi	58
4.4 Hedef yapı Aza-BODIPY 1'in Sentezi	62
4.5 Dihidroftalazindion Tabanlı Kemilüminesans Malzemenin (73) Sentezi	68
4.6 Hedef yapı Sq2'in Sentezi	70
4.7 Hedef yapı Cy2'nin Sentezi	75
4.8 Hedef yapı Aza-BODIPY 2'nin Sentezi	80
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	86
KAYNAKLAR	90
6. EKLER	100
EK A. Şekiller için alınan izinler	100
ÖZGEÇMİŞ	108

DOKTORA TEZİ

2,3-DİHİDROFTALAZİN-1,4-DİON ÜNİTESİNİN ORGANİK FLORESANS BOYALARIN TERAPÖTİK ÖZELLİKLERİNE ETKİLERİ

Ömer SONKAYA

**Aksaray Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı**

Danışman: Prof. Dr. Fatih ALGI

ÖZET

Kanser, vücudun diğer kısımlarına yayılabilen ve hemen hemen tüm organlarını etkileyebilen bir hastalık grubudur. O nedenle kanser çok ciddi bir sağlık problemi olup tüm dünyada toplumlara sosyal ve ekonomik olarak ağır yükler getirmektedir. Üstelik hali hazırda kullanılan ameliyat, kemoterapi, radyoterapi, immün terapi gibi klinik yöntemlerin birçoğunun etkinliği bu yöntemlere özgü dezavantajlar nedeniyle arzu edilen düzeyde değildir. O nedenle kanser tedavisinde kullanılabilecek etkili yöntem ve ilaçların geliştirilmesi için dünya çapında araştırmalar yapılmaktadır. Araştırmalar özellikle teranostik olarak işlev görebilecek ve kombine tedaviler için elverişli yeni nesil malzemelerin geliştirilmesi üzerine odaklanmıştır.

Bu tez çalışmasında kanser tedavisine imkân verecek organik bileşiklerin rasyonel tasarımı sentezi ve karakterizasyonu üzerinde durulmuştur. Tasarımda bir yanda reaktif oksijen türlerine karşı duyarlılık gösterecek bir ünite; diğer yanda ise üstün özellikleri ile biyogörüntüleme, fotodinamik terapi, ve/veya fototermal terapi için elverişli floresans boyaları aynı anda bünyesinde bulunduran yeni bileşikler elde edilmiştir. Sentezlenen floresans malzemelerin yapıları spektroskopik yöntemler ile aydınlatılmış ve fotoduyarlastırıcı ajanlar olarak potansiyelleri belirlenmiştir. Elde edilen veriler, burada tasarlanan yapıların teranostik ajan olarak işlev görebileceğini ve kombine tedaviler için elverişli yeni nesil malzemeler olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Organik floresans boya, Fotodinamik Terapi, Fototermal Terapi, Teranostik, Kemilüminesans.

Temmuz, 2022; 109 sayfa

PhD. THESIS

EFFECTS OF 2,3-DIHYDROPHthalazine-1,4-DION UNIT ON THERAPEUTIC PROPERTIES OF ORGANIC FLUORESCENT DYES

Ömer SONKAYA

**Aksaray University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry**

Supervisor: Prof. Dr. Fatih ALGI

ABSTRACT

Cancer is a group of diseases that can spread to other parts of the body and affect almost all organs. Therefore, it is a very serious health problem and brings heavy social and economic burdens to societies all over the world. Moreover, the effectiveness of many of the current clinical methods, such as surgery, chemotherapy, radiotherapy, and immune therapy, are not at the desired level due to the specific disadvantages of each method. Consequently, enormous effort has been devoted to develop effective methods and drugs that can be used in cancer treatment worldwide. In particular, research has focused on the development of next-generation materials that can function as theranostics and are suitable for combinatorial therapies.

In this thesis, rational design, synthesis and characterization of organic compounds that will enable cancer treatment are described. The design was rationalized by combination of two distinct units. The first unit is sensitive to reactive oxygen species whereas the second one consists of fluorescent organic dyes which are suitable for bioimaging, photodynamic therapy, and/or photothermal therapy with their superior properties. The structures of the synthesized fluorescent materials were elucidated by spectroscopic methods and their potential as photosensitizers was determined. The obtained data show that the designed structures can function as theranostic agents and can be used as new generation materials suitable for combinatorial therapies.

Keywords: Organic fluorescence dye, Photodynamic Therapy, Photothermal Therapy, Theranostic, Chemiluminescence.

July, 2022; 109 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. 2020 yılında Türkiye’deki kanser vaka sayısı.	1
Şekil 1.2. Biyolojik tabanlı olmayan kemilüminesans bileşikler.....	4
Şekil 1.3. Fotodinamik terapi Tip1-Tip2 mekanizması.	5
Şekil 1.4. Fototerapötik pencere.	6
Şekil 1.5. Bazı FDT ajanı olarak kullanılan ilaçlar.....	7
Şekil 1.6. Fototermal terapi şematik gösterimi.	8
Şekil 1.7..BODIPY boyasının genel yapısı.....	9
Şekil 1.8. Skuarin boyasının genel yapısı.	9
Şekil 1.9. Siyanin şematik gösterimi ve C=C bağ sayısına bağlı dalga boyu spektrumu.	10
Şekil 1.10. Siyanin boyasının genel yapısı.	11
Şekil 1.11. Aza-BODIPY boyasının genel yapısı.....	12
Şekil 2.1. Bileşik 1’in moleküler yapısı.....	14
Şekil 2.2. Bileşik 2’nin moleküler yapısı.....	14
Şekil 2.3. Bileşik 3’ün moleküler yapısı.....	15
Şekil 2.4. Bileşik 4’ün moleküler yapısı.....	15
Şekil 2.5. Bileşik 5’in moleküler yapısı.....	15
Şekil 2.6. Bileşik 6,7 ve 8’in moleküler yapısı.....	16
Şekil 2.7. Bileşik 9’un moleküler yapısı.....	16
Şekil 2.8. Bileşik 10’un moleküler yapısı.....	17
Şekil 2.9. Bileşik 11’in moleküler yapısı.....	17
Şekil 2.10. Bileşik 12’nin moleküler yapısı.....	18
Şekil 2.11. Bileşik 13 ve 14’ün moleküler yapısı.....	18
Şekil 2.12. Bileşik 15’in moleküler yapısı.....	18
Şekil 2.13. Bileşik 16’nın moleküler yapısı.....	19
Şekil 2.14. Bileşik 17 ve 18’in moleküler yapısı.....	19
Şekil 2.15. Bileşik 19’un moleküler yapısı.....	19
Şekil 2.16. Bileşik 20’nin moleküler yapısı.....	20
Şekil 2.17. Bileşik 21’in moleküler yapısı.....	20
Şekil 2.18. Bileşik 22’nin moleküler yapısı.....	20
Şekil 2.19. Bileşik 23’ün moleküler yapısı.....	21
Şekil 2.20. Bileşik 24’ün moleküler yapısı.....	21
Şekil 2.21. Bileşik 25’in moleküler yapısı.....	21
Şekil 2.22. Bileşik 26’nın moleküler yapısı.....	22
Şekil 2.23. Bileşik 27’nin moleküler yapısı.....	22
Şekil 2.24. Bileşik 28’in moleküler yapısı.....	23
Şekil 2.25. Bileşik 29’un moleküler yapısı.....	23
Şekil 2.26. Bileşik 30 ve 31’in moleküler yapısı.....	24
Şekil 2.27. Bileşik 32 ve 33’ün moleküler yapısı.....	24
Şekil 2.28. Bileşik 34 ve 35’in moleküler yapısı.....	25
Şekil 2.29. Aza-BODIPY bazlı HClO ve H ₂ O ₂ problemleri.	25
Şekil 2.30. Bileşik 40’in moleküler yapısı.....	26
Şekil 2.31. Bileşik 41’nin moleküler yapısı.....	26
Şekil 2.32. Bileşik 42’nin moleküler yapısı.....	27
Şekil 2.33. Luminolün kimyasal ışığının tepkimesi.	28
Şekil 2.34. Bileşik 43-51’in moleküler yapısı.....	28
Şekil 2.35. Tez kapsamında sentezlenen teranostik ajanlar.	29
Şekil 3.1. Bileşik 56’nın sentezi.	30

Şekil 3.2. Bileşik BODPIY 1 'in sentezi.	31
Şekil 3.3. Bileşik 59 'un sentezi.	32
Şekil 3.4. Bileşik 61 'in sentezi.	33
Şekil 3.5. Bileşik 62 'nin sentezi.	33
Şekil 3.6. Bileşik Sq 1 'in sentezi.	34
Şekil 3.7. Bileşik Cy 1 'in sentezi.	34
Şekil 3.8. Bileşik 66 'nın sentezi.	35
Şekil 3.9. Bileşik 68 'in sentezi.	35
Şekil 3.10. Bileşik 69 'un sentezi.	36
Şekil 3.11. Bileşik Aza-BODIPY 1 'in sentezi.	37
Şekil 3.12. Bileşik 72 'nin sentezi.	37
Şekil 3.13. Bileşik 73 'ün sentezi.	38
Şekil 3.14. Bileşik Sq 2 'nin sentez şeması.	38
Şekil 3.15. Bileşik Cy 2 'nin sentez şeması.	39
Şekil 3.16. Bileşik Aza-BODIPY 2 'nin sentez şeması.	40
Şekil 4.1. Bileşik BODIPY 1 'in genel sentez şeması.	41
Şekil 4.2. Bileşik Sq 1 'in genel sentez şeması.	42
Şekil 4.3. Bileşik Cy 1 'in genel sentez şeması.	42
Şekil 4.4. Bileşik Aza-BODIPY 1 'in genel sentez şeması.	43
Şekil 4.5. Bileşik 73 'ün sentez şeması.	43
Şekil 4.6. Bileşik Sq 2 'nin sentez şeması.	43
Şekil 4.7. Bileşik Cy 2 'nin sentez şeması.	44
Şekil 4.8. Bileşik Aza-BODIPY 2 'nin sentez şeması.	44
Şekil 4.9. Bileşik 56 'nın sentezi.	45
Şekil 4.10. Bileşik 56 için ^1H NMR spektrumu.	45
Şekil 4.11. Bileşik 56 için ^{13}C NMR spektrumu.	46
Şekil 4.12. Bileşik BODIPY 1 'in moleküler yapısı.	46
Şekil 4.13. Bileşik BODIPY 1 için ^1H NMR spektrumu.	47
Şekil 4.14. Bileşik BODIPY 1 için ^{13}C NMR spektrumu.	47
Şekil 4.15. BODIPY 1 'in soğurma spektrumu.	48
Şekil 4.16. BODIPY 1 'in emisyon spektrumu.	48
Şekil 4.17.a) ROT ve analitlerin varlığında BODIPY 1 'in kemilüminesans yoğunluğu; b) ROT ve çeşitli analitlerin (OH^- , OtBu^- , F^- , Br^- , I^- , HCO_3^{3-} , CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , BF_4^- , S^{2-} , SO_4^{2-} , HSO_4^- , ClO_4^- , PO_4^{3-} , IO_3^{3-} , N^{3-} , OAc^- , SH^- , Sitrat, CN^- , OH^- , NO_3^- , NO_2^- , H_2PO_4^- , ClO_4^- , PF_6^- ($4.5 \times 10^{-4} \text{ M}$)) varlığında BODIPY 1 'in ($1.0 \times 10^{-2} \text{ M}$) alkali ortam içeren sulu solüsyonda (%0.3, v/v, $\lambda_{\text{exc}}=425 \text{ nm}$) kemilüminesans spektrumu c) Farklı derişimlerde ($0.3 \times 10^{-4} \text{ M}$ ile $2.7 \times 10^{-4} \text{ M}$) H_2O_2 eklenmesi sonucu kemilüminesans spektrumu.	49
Şekil 4.18. PBS (pH 7,40) içerisinde 640 nm ışık ile uyarılma süresince 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) soğurmasında meydana gelen değişimler.	50
Şekil 4.19. Hep-2 hücrelerinin floresans görüntüleri. a) mavi renkli DAPI ile boyanmış hücre çekirdekleri; b) BODIPY 1 boyalı hücre görüntüleri c) DAPI ve BODIPY 1 boyalı hücre görüntüleri.	50
Şekil 4.20. Bileşik Sq 1 genel sentez şeması.	51
Şekil 4.21. Bileşik 59 için ^1H -NMR Spektrumu.	51
Şekil 4.22. Bileşik 59 için ^{13}C -NMR-Spektrumu.	52
Şekil 4.23. Bileşik 61 için ^1H -NMR Spektrumu.	52
Şekil 4.24. Bileşik 61 için ^{13}C -NMR-Spektrumu.	53

Şekil 4.25. Bileşik 61 için LC-MS spektrumu.....	53
Şekil 4.26. Bileşik 62 için ¹ H-NMR Spektrumu.....	54
Şekil 4.27. Bileşik 62 için ¹³ C-NMR-Spektrumu.....	54
Şekil 4.28. Bileşik 62 için LC-MS spektrumu.....	55
Şekil 4.29. Bileşik Sq1 için ¹ H-NMR Spektrumu.....	55
Şekil 4.30. Bileşik Sq1 için LC-MS spektrumu.	56
Şekil 4.31. Sq 1 için soğurma spektrumu.	56
Şekil 4.32. Bileşik Sq 1 için emisyon spektrumu.....	57
Şekil 4.33. Organik ortam (THF) içerisinde 640 nm ışık ile 45 dk uyarılma süresince 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) soğurmasında meydana gelen değişimler.	57
Şekil 4.34. Bileşik Cy 1 genel sentez şeması.	58
Şekil 4.35. Bileşik Cy1 için ¹ H-NMR Spektrumu.....	59
Şekil 4.36. Bileşik Cy 1 için ¹³ C-NMR-Spektrumu.....	59
Şekil 4.37. Bileşik Cy 1 için LC-MS spektrumu.....	60
Şekil 4.38. Bileşik Cy 1 için soğurma spektrumu	60
Şekil 4.39. Bileşik Cy 1 için emisyon spektrumu.....	61
Şekil 4.40. Organik ortam (MeOH) içerisinde 640 nm ışık ile 30 dk uyarılma süresince 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) soğurmasında meydana gelen değişimler.	61
Şekil 4.41. Bileşik Aza-BODIPY 1 genel sentez şeması.....	62
Şekil 4.42. Bileşik 66 için ¹ H-NMR Spektrumu.....	63
Şekil 4.43. Bileşik 66 için ¹³ C-NMR-Spektrumu.....	63
Şekil 4.44. Bileşik 68 için ¹ H-NMR Spektrumu.....	64
Şekil 4.45. Bileşik 68 için ¹³ C-NMR-Spektrumu.....	64
Şekil 4.46. Bileşik 68 için LC-MS spektrumu.....	65
Şekil 4.47. Bileşik 69 için ¹ H-NMR Spektrumu.....	65
Şekil 4.48. Bileşik 69 için ¹³ C-NMR-Spektrumu	66
Şekil 4.49. Bileşik Aza-BODIPY 1 için ¹ H-NMR Spektrumu	66
Şekil 4.50. Bileşik Aza-BODIPY 1 için ¹³ C-NMR-Spektrumu	67
Şekil 4.51. Bileşik Aza-BODIPY 1 için soğurma spektrumu.....	67
Şekil 4.52. PBS (pH 6) içerisinde 640 nm ışık ile 30 dk uyarılma süresince 1,3- Difenilizobenzofuran (DPBF) soğurmasında meydana gelen değişimler.	68
Şekil 4.53. Bileşik 73 için ¹ H-NMR Spektrumu.....	68
Şekil 4.54. Bileşik 73 için ¹³ C-NMR-Spektrumu	69
Şekil 4.55. Bileşik 73 için LC-MS spektrumu.....	69
Şekil 4.56. Bileşik 73 için FT-IR spektrumu.....	70
Şekil 4.57. Bileşik Sq 2'nin sentezi.....	70
Şekil 4.58. Bileşik Sq 2 için ¹ H-NMR Spektrumu.....	71
Şekil 4.59. Bileşik Sq 2 için HRMS spektrumu.	71
Şekil 4.60. Bileşik Sq 2 için %10 DMSO-PBS içerisinde soğurma spektrumu.	72
Şekil 4.61. Bileşik Sq 2 için %10 DMSO-PBS içerisinde emisyon spektrumu.	72
Şekil 4.62. Bileşik Sq 2 için a) pH 10 b) pH 8 ortamında kemilüminesans spektrumu c) Diğer analitler varlığında hassas kemilüminesans duyarlılığı.	73
Şekil 4.63. %10 DMSO-PBS (pH 7,40) içerisinde 640 nm ışık ile 30 dk uyarılma süresince 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) soğurmasında meydana gelen değişimler.	74
Şekil 4.64. Sq 2 boyalı Hep-2 hücrelerinin floresans görüntüleri.	74

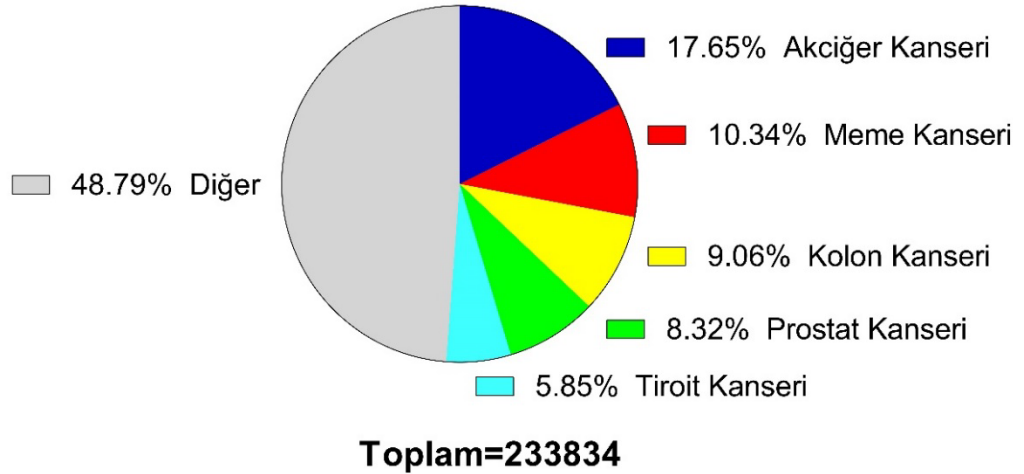
Şekil 4.65. Sq 2' nin Hep2 hücrelerinin in vitro fotodinamik tedavisi: kırmızı ışıkla (>590 nm) ışınlama olmadan ve ışınlama (10 uM).	75
Şekil 4.66. Bileşik Cy 2'nin sentezi.....	75
Şekil 4.67. Bileşik Cy 2 için ¹ H-NMR Spektrumu.....	76
Şekil 4.68. Bileşik Cy 2 için LC-MS spektrumu.....	76
Şekil 4.69. Bileşik Cy 2 için %10 DMSO-PBS içerisinde soğurma spektrumu.	77
Şekil 4.70. Bileşik Cy 2 için %10 DMSO-PBS içerisinde emisyon spektrumu.....	77
Şekil 4.71. a) Bileşik Cy 2 için kemilüminesans spektrumu b) Diğer analitler varlığında kemilüminesans duyarlılığı.	78
Şekil 4.72. DMSO içerisinde 640 nm ışık ile 30 dk uyarılma süresince 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) soğurmasında meydana gelen değişimler.	79
Şekil 4.73. Bileşik Cy 2 için PBS (pH 7,40) içerisinde 808 nm lazer ile sıcaklığındaki değişim.....	79
Şekil 4.74. Hep-2 hücrelerinin floresan görüntüleri. a) DAPI ile boyanmış hücre hücre çekirdekleri; b) CY 2 boyalı hücre görüntüleri. c) DAPI ve Cy 2 boyalı hücre görüntüleri.	80
Şekil 4.75. Cy 2'nin Hep-2 kanser hattında in vitro FDT aktivitesi.....	80
Şekil 4.76. Bileşik Aza-BODIPY 2 sentez şeması.	81
Şekil 4.77. Bileşik Aza-BODIPY 2 için ¹ H-NMR spektrumu.	81
Şekil 4.78. Bileşik Aza-BODIPY 2 için HRMS spektrumu.	82
Şekil 4.79. Bileşik Aza-BODIPY 2 için %10 DMSO-PBS içerisinde soğurma spektrumu.	82
Şekil 4.80. a) Bileşik Aza-BODIPY 2 için kemilüminesans spektrumu b) Farklı analitler varlığında kemilüminesans duyarlılığı.....	83
Şekil 4.81. DMSO-Uni-Buffer (pH 6,00) içerisinde 640 nm ışık ile 30 dk uyarılma süresince 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) soğurmasında meydana gelen değişimler.	84
Şekil 4.82. Bileşik Aza-BODIPY 2 için PBS pH 7,40 içerisinde 808 nm lazer ile sıcaklığındaki değişim.....	84
Şekil 4.83. Aza-BODIPY boyalı Hep-2 hücrelerinin floresans görüntüleri.	85
Şekil 5.1. Sentezlenen bileşiklerinin soğurma spektrumları ve Fototerapötik pencere gösterimi	86
Şekil 5.2. Tez kapsamında sentezlenen floresans boyalar.	87
Şekil 5.3. Sentezlenen floresans bileşiklerin soğurma, emisyon, FDT, FTT, Floresans kuantum verimi ve Singlet oksijen kuantum verimleri.....	88

SİMGELER VE KISALTMALAR

DCC	N,N'-Disikloheksilkarbodiimid
DI	Deiyonize
DMAP	4-Dimetilaminopiridin
DPBF	1,3-Difenilizobenzofuran
FD	Foto Duyarlaştırıcı
FDT	Fotodinamik Terapi
FTT	Fototermal Terapi
HEPES	4-(2-Hidroksietil)-1-Piperazineetansulfonik Asit
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
L	Luminesans
LC MS/MS	Sıvı Kromatografisi-Kütle-Kütle Spektrometresi
PBS	Fosfat Tampon Çözeltilisi
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
SEM	Taramalı Elektron Mikroskopu Analizi
UV-VIS	Morötesi ve Görünür Işık Soğurma Spektroskopisi
¹³C NMR	Karbon Çekirdek Manyetik Rezonans Spektroskopisi
¹H NMR	Hidrojen Çekirdek Manyetik Rezonans Spektroskopisi
¹O₂	Singlet oksijen
°C	Santigrat Derece
λ	Dalga boyu
λ_{max}	Maksimum soğurma dalga boyu
λ_{exc}	Uyarma dalga boyu

1. GİRİŞ

Kanser, anormal şekilde büyüyen normal sınırlarını aşarak vücudun diğer kısımlarını istila edebilen ve/veya diğer organlara yayılabilen geniş bir hastalık grubudur. Kanser oluşmaya başladığı organ ve mikroskop altındaki görünüşüne göre sınıflandırılır. Erkeklerde kansere yakalanma oranları göz önüne alındığında; akciğer, prostat, kolon, mide ve karaciğer kanserlerinin ilk sırada geldiği görülmektedir. Kadınlarda ise sırasıyla meme, kolon, akciğer, rahim ağzı ve tiroit kanserleri en çok görülenlerdir. Can kaybına en çok neden olan türlere bakıldığında ise erkeklerde: akciğer, karaciğer, mide, kolon ve prostat; kadınlarda ise meme, akciğer, kolon, rahim ağzı ve mide kanseri başta gelmektedir (Bray vd., 2018). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 2020 yılında dünya genelinde 10 milyon ölümün yaklaşık 6'da 1'i kanser nedeniyle gerçekleşmiştir. Türkiye'de 2020 yılında 233.834 kişi (Şekil 1.1) kansere yakalanmış ve 126.335 kişi hayatını kaybetmiştir.



Şekil 1.1. 2020 yılında Türkiye'deki kanser vaka sayısı.

Kanser tedavisinde çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Ameliyat tümörlerin çıkarılmasında çok etkilidir. Ancak bunlar düşük evredeki tümörlerle sınırlıdır ve yüksek evredeki tümörlere yeterince uygulanamaz. Erken evre tümörlerin çoğu potansiyel olarak ameliyat ile tedavi edilebilirken, yüksek evreli tümörler kemoterapi gerektirir. Bununla birlikte, kemoterapi ile bile iyileşme garantisi yoktur. Uygulanan tedavi yöntemlerinin avantajları ve dezavantajlarının olması yanında, kanserin kişiye özgü bir hastalık olması, tedavilerin kişiden kişiye farklılık gösterebilmesi iyileşme

sürecini etkilemektedir. Bu nedenle, kötü huylu tümörler için nihai tedavi, antikanser etkinliğini en üst düzeye çıkarmak için yeni ilaçların ve kombine tedavileri gerektirir. Yeni hedef bazlı antikanser ilaçlarının tasarımı, kanserli hücrelerin seçici olarak hedeflenmesine ve tamamen yok edilmesine izin verir. Ancak tümör hücrelerini yok eden stratejilerin çoğu kemoterapi sırasında normal hücreleri de olumsuz etkiler. Bu nedenle, yeni nesil kanser tedavisi sadece tümör hücrelerini hedeflememeli, aynı zamanda tümör olmayan hücrelere zarar veren kanser fonksiyonlarını da etkisiz hale getirmelidir (Kim ve Khang, 2020).

Tümör biyolojisini daha iyi anlamamızı sağlayan ve yeni nesil hedefli ilaçların tasarlanmasına yol açan temel araştırmalardaki ilerlemeye rağmen, bazı dikkate değer istisnalar dışında kansere yönelik klinik deneylerde, tedavi sonuçlarında yalnızca küçük farklılıklar tespit edebildi. Ayrıca, klinik olarak onaylanmış yeni ilaçların sayısı hayal kırıklığı yaratacak kadar düşük olması, daha fazla ilerleme kaydetmek için terapötik yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır (Agostinis vd., 2011).

Fotodinamik terapi (FDT), geçmişten günümüze birçok hastalığın tedavisi için kullanılan başarılı ve klinik olarak onaylanmış bir tedavi yöntemidir (Agostinis vd., 2011). FDT, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilk ilaç-cihaz kombinasyonuydu, fakat buna rağmen klinik olarak yeterince kullanılmamaktadır (Agostinis vd., 2011). FDT’de kullanılan, FDA onaylı ilaçların mevcut olmasına rağmen istenilen düzeyde değildir ve son zamanlarda yeni FDT ajanları ilgi artmaktadır.

Fototermal terapi (FTT), bilim camiasında ilgi çeken bir başka tedavi yöntemidir. Fototermal terapi; terapötik etkinliği, düşük toksisitesi, yüksek hedeflemesi olan uygulanabilirliği iyi invaziv bir tekniktir. Fototermal terapi, mükemmel tümör dokusu temizleme kabiliyeti ve basit dokulara neredeyse hiç zarar vermemesi nedeniyle önemlidir. Fototermal terapide, Fotodinamik terapide olduğu gibi oksijene ihtiyaç yoktur (Zhi vd., 2020).

Son zamanlarda belirli organellerin ve organların floresans Biyomedikal Lüminesans Görüntüleme ajanları tarafından görselleştirilmesi, yüksek duyarlılıkları, düşük maliyetleri ve yüksek özgüllükleri nedeniyle yapılan araştırmaların merkezi olmuştur (Dahal vd., 2019). Lüminesans görüntüleme, canlı sistemlerde spesifik biyobelirteçleri veya fizyolojik süreçleri tespit etmek veya görüntülemek için önemli bir teknik olarak

ortaya çıkmıştır (Li vd., 2022). Lüminesans, antik çağlardan beri bilimsel literatürde yansıtılmakta olup, doğada uzun süredir bilinmektedir. Ateş böcekleri, ışık saçan bakteriler, mantarlar, balıklar veya böcekler gibi ışık yayan canlı organizmalarda gözlemlenmektedir. Lüminesans; görünür, ultra viyole veya kızılötesi ışınlar şeklinde gözlemlenebilir. Floresans problemlerin çoğu, görünür bölgede ışıma yapar. Yakın kızılötesi floresans problemleri, daha derin doku penetrasyonunu sağlayabildiklerinden, biyolojik görüntüleme uygulamaları için kullanışlıdır. Yakın kızılötesi boyalar 600-1500 nm aralığında ışığı emer. Bu aralık içinde, birinci ve ikinci terapötik pencereler bulunur, bu da saçılmanın yanı sıra biyomoleküllerden absorpsiyon ve otofloresansın in vivo görüntüleme ve terapötik uygulamalar için yakın kızılötesi ışığının daha fazla nüfuz etmesine izin vererek en aza indirgenir. BODIPY, Rodamin, Skuarin boya ları, Siyanin boya ları, ftalosiyaninler, porfirinler ve AZA-BODIPY dahil olmak üzere kolayca sentezlenebilen ya da kolayca temin edilebilen nispeten az sayıda yakın kızılötesi terapötik ajan vardır.

1.1 Işıma (Lüminesans, L)

Dışarıdan bir uyarıcı verilmek suretiyle uyarılan atom veya molekül temel enerji düzeyine dönerken üzerindeki enerjinin bir kısmını ısı ve/veya ışık olarak dış çevreye yayılması olayına genel olarak lüminesans denir. Lüminesans kelimesinin ilk kullanımı, 1888'de bu terimi sıcaklıktaki bir artışın sonucu olmayan ışık yayılımını tanımlamak için kullanan Eilhardt Wiedemann'a (1852–1928) aittir (Adcock vd., 2019). Lüminesans olaylarını, uyarılma şekline göre altı farklı türde sınıflandırdı. Işığın absorpsiyonunun neden olduğu fotolüminesans, bir elektrik boşalmasıyla gazlarda üretilen elektrolüminesans, hafif ısıtma ile üretilen termolüminesans, sürtünme sonucu tribolüminesans, bunun sonucunda kristallolüminesans, kimyasal reaksiyonun neden olduğu uyarılmış bir ara ürün veya ürün verdiği nde gözlemlenen ışıma kemilüminesans (KL) olarak tanımlanır. Benzer şekilde kemilüminojenik reaksiyon enzimatik olduğunda ve/veya yaşayan bir organizmada meydana geldiğinde biyolüminesans adı verilir (García-Campaña ve Baeyens, 2000).

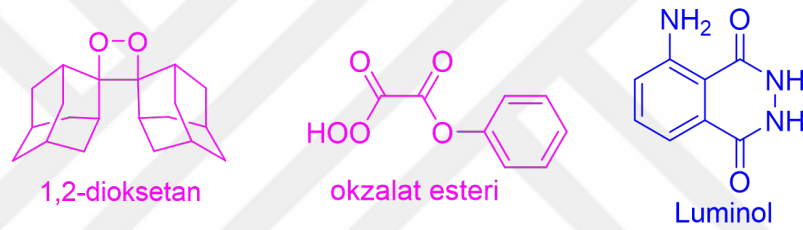
Derişimin bir fonksiyonu olarak ışımanın kısmi yoğunluğunu izleyerek, çok çeşitli inorganik ve organik analitleri nicel olarak (genellikle eser seviyelerde) belirlemek mümkündür. Lüminesans, absorpsiyon spektrometrisi ile elde edilen ölçümlere kıyasla

genellikle üstün seçicilik, saptanabilirlik ve lineer kalibrasyon aralığı sunar (García-Campaña ve Baeyens, 2000).

1.2 Kimyasal ısı-ışınım (Kemilüminesans, KL)

Herhangi bir kimyasal tepkime sonucu meydana gelen ışıma kemilüminesans olarak adlandırılır. Kemilüminesans genellikle yakın morötesinden yakın kızılötesine kadar olan dalga boylarında gözlenir.

1,2-dioksetan, okzalot esterleri veya dihidroftalazindion organik kemilüminesans özelliğe sahip bileşiklere örnek olarak verilebilir (Şekil 1.3). Kemilüminesans özellikteki bileşikler, analitik uygulamalar (Williams vd., 1976), klinik testler (Lewis vd., 1993), metal analizleri (Klopf ve Nieman, 1983), peroksit analizleri (Patrovsky 1976), ve gen analizleri (Bronstein vd., 1994) alanında kendine yer bulmuştur.



Şekil 1.2. Biyolojik tabanlı olmayan kemilüminesans bileşikler.

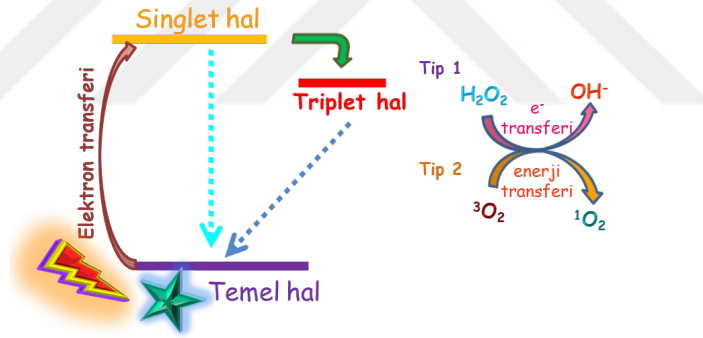
1.3 Fotodinamik Terapi (FDT)

Standart kanser tedavilere göre avantajlar sunan geleneksel olmayan bir tedavi yöntemi fotodinamik tedavidir (FDT). 1975'te FDT'deki ilk önemli dönüm noktası Buffalo'daki Roswell Park Kanser Enstitüsünde gerçekleşti. T.J. Dougherty ve diğerleri FDT kullanarak hayvan örneklerinde ilk başarılı tam tümör tedavisini bildirdi ve bu teknik için yeni bir çağın habercisi oldu (Algorri vd., 2021).

Fotodinamik terapi üç ana unsura dayanır: bir fotoduyarlılaştırıcı (FS), ışık ve moleküler oksijen. Tipik süreç, sistemik olarak enjekte edilen FS alımı ile başlar. Çoğu durumda, bir süre sonra genişletilmiş geçirgenlik ve alkonma (EPR) etkisi ile FS tümörde maksimum konsantrasyona ulaşır. Tümörde sağlıklı dokuya göre maksimum FS konsantrasyonuna ulaştığında ışık uygulanma zamanı gelmiştir. Fotoduyarlılaştırıcılar genellikle bazı belirli ışık dalga boylarında maksimum

absorpsiyon tepe noktalarına sahiptir. Işık FS ile etkileşime girdiğinde, uyarılmış haldeki enerjisini ya doku substratına ya da çevreleyen oksijene aktarabilir. Bu enerji transferi sayesinde reaktif oksijen türleri (ROS) üretilir. İki tip reaksiyon meydana gelebilir ve bunlar, tümör hücrelerini doğrudan hücre ölümü (nekroz veya apoptoz), vasküler hasar (doku iskemisine yol açar), immün modülasyon veya bunların bir kombinasyonu ile öldüren süperoksit anyon radikalleri ve reaktif singlet oksijen molekülleri üretir. Bu mekanizmaların etkinliği, FS tipi, hücre, genel ışık dozu ve tümör oksijenasyon durumu gibi birçok faktöre bağlıdır. Bu avantajlı özellikler, FDT'yi tek başına veya mevcut standart tedavilerin tamamlayıcısı (öncesi veya sonrası) olarak kullanmak için uygun bir seçenek haline getirir. FDT'nin ameliyat veya radyoterapiye kabul edilebilir bir alternatif olabilecektir. Ayrıca, klinik alanda, tedavilerin tekrarlanabilirliği ve "değişebilirliği" çok takdir edilen özelliklerdir (Algorri vd., 2021).

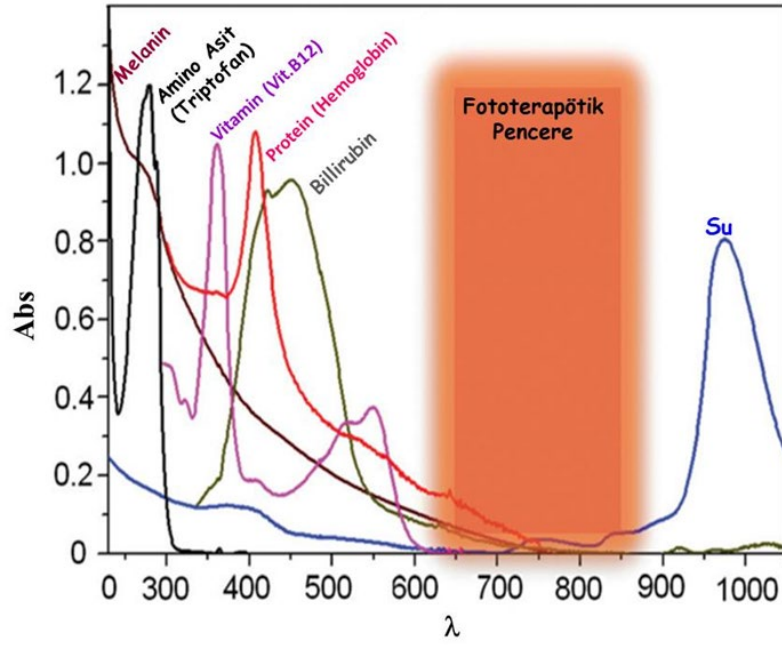
Fotodinamik terapi; fotoduyarlayıcı ve ışık arasında ki etkileşim ile reaktif oksijen üretilmesi Jablonski diyagramı ile açıklanmaktadır (Şekil 1.4) (Awuah ve You, 2012).



Şekil 1.3. Fotodinamik terapi Tip1-Tip2 mekanizması.

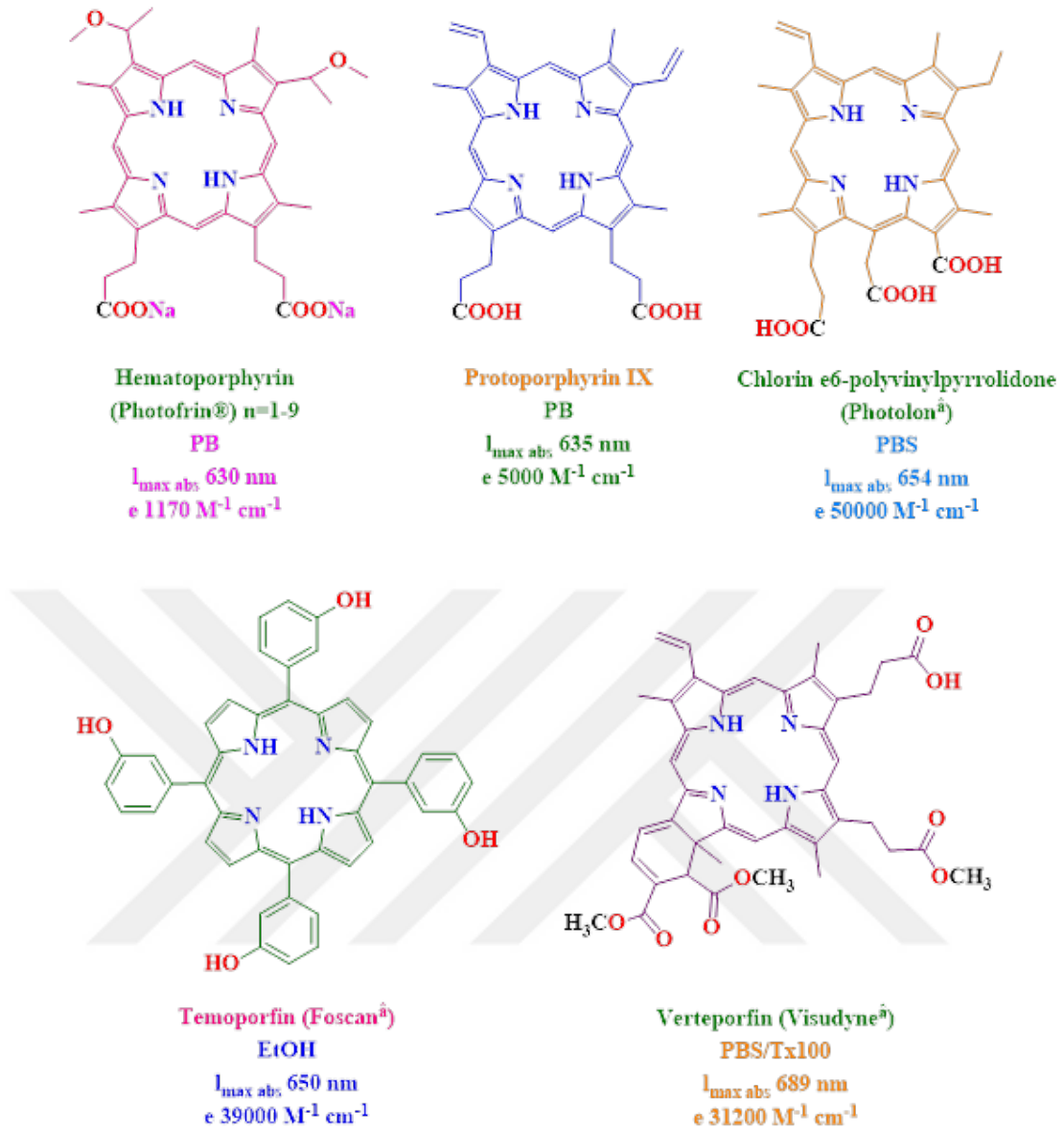
Fotoduyarlayıcı, karanlıkta düşük toksisite, EPR etkisi veya bir hedefleyici ile tümör dokusunda birikmeli ve sağlıklı dokudan en kısa sürede atılmalı, kararlı olmalı, $^1\text{O}_2$ kuantum verimi yüksek olmalıdır (Kamkaew vd., 2013).

Fototerapötik pencerede, fotoduyarlayıcının en iyi soğurma yapabileceği aralık biyolojik moleküllerin ve suyun soğurmasının olmadığı 650-850 nm dalga boylarıdır (Dąbrowski ve Arnaut, 2015, Kim ve Darafsheh, 2020).



Şekil 1.4. Fototerapötik pencere (Dąbrowski ve Arnaut, 2015).

FDA onaylı; hemataporfirin (λ_{abs} 630nm), proroporfirin IX (λ_{abs} 635nm), klorin e6 (λ_{abs} 654 nm), temoporfirin (λ_{abs} 650nm) ve verteporfirin (λ_{abs} 689nm) ilaçların bazılarıdır. Bu ilaçların birçok dezavantajları olması sebebi ile FDT ajanlar geliştirilmektedir (Allison vd., 2004, Allison ve Sibata, 2010).

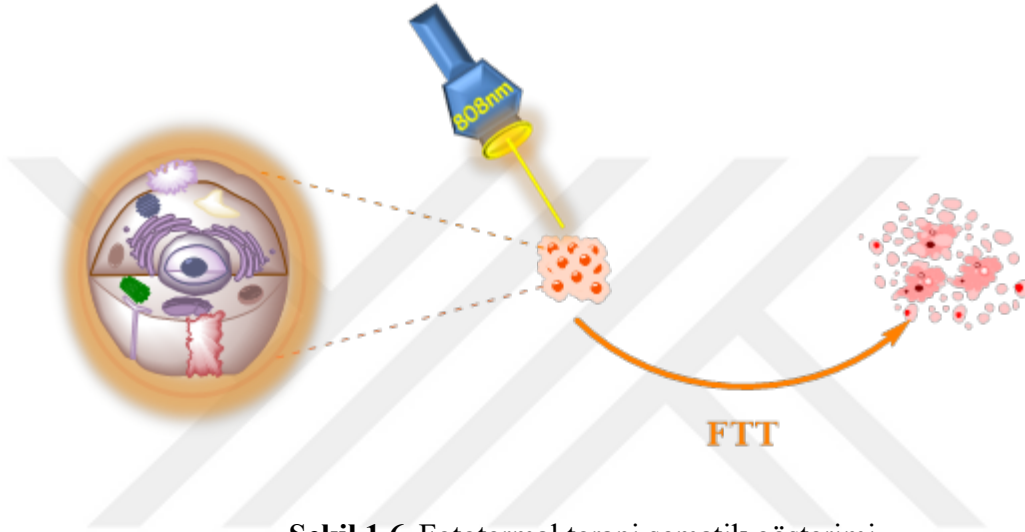


Şekil 1.5. Bazı FDT ajanı olarak kullanılan ilaçlar.

1.4 Fototermal Terapi (FTT)

Gelişmekte olan kanser tedavileri arasında, fototermal tedavi (FTT), fototermal ajanların fototermal etkisini kullanır; bu, absorbe edilen ışık enerjisini ısıya dönüştürerek tümör üzerinde termal yanıklara neden olur. FTT, basit bir operasyon olması, kısa tedavi süresi ve hızlı iyileşme nedeniyle yüksek araştırma değerine sahiptir. Daha da önemlisi, FTT, çeşitli kanser türlerini ortadan kaldırabilen oldukça etkili ve invaziv olmayan bir tedavidir. Kanser tedavisinin nihai amacının, normal hücrelere zarar vermeden kanser hücrelerini öldürmek olduğu iyi bilinmektedir.

Araştırmacılar giderek artan bir şekilde FTT'de tümör hücrelerinin seçici olarak öldürülmesinin avantajlarını fark ettiler ve FTT ile seçici öldürmeyi başarmak için çeşitli stratejiler geliştirdiler, örneğin tümör bölgesindeki fotofuyarlastırıcı ajanların konsantrasyonunu artırmak, fototermal dönüşüm yeteneği ve fotoduyarlastırıcı ajanlara kendi kendini düzenleyen bir özellik ile sıcaklık artışını sağlayarak kanser hücresinin yok edilmesini sağlamak. Normal doku ve tümör dokusu arasındaki konsantrasyon farkı oluşturulabilir ve tümör bölgesinin sıcaklığı seçici olarak artırılabilir. İdeal çözüm, fotoduyarlastırıcı ajanlara kendi kendini düzenleyen bir fototermal dönüşüm yeteneği vermektir.



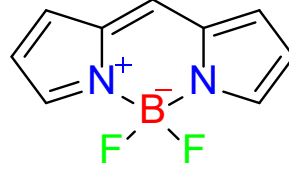
Şekil 1.6. Fototermal terapi şematik gösterimi.

Teorik olarak, tümör bölgesinin sıcaklığı, normal hücrelere minimum zarar vererek veya hiç zarar vermeden seçici olarak artırılarak tedavi edilmesidir.

1.5 Organik Floresans Boyalar

4,4-difloro-4-borata-3a-azonia-4a-aza-s-indasen (BODIPY) bileşikleri (Şekil 1.8) sahip oldukları floresans özellikleri sebebiyle biyomoleküllerin vücut içerisinde görüntülenmesinde son yıllarda ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır. Treibs ve Kreuzer tarafından 1968 yılında sentezlemesine rağmen ilk zamanlar ilgi görmemiştir (Treibs ve Häberle, 1968). Bu bileşiklerin çözünürlük, kimyasal kararlılık yüksek olması ve fotofiziksel özellikleri ilginin son zamanlarda artmasına sebep olmuştur. Ayrıca, BODIPY bileşiğinin türevlendirilmesi ile absorpsiyon ve emisyon özellikleri değiştirilebilir. Bu tür molekül üzerinde yapılmış olan değişiklikler BODIPY

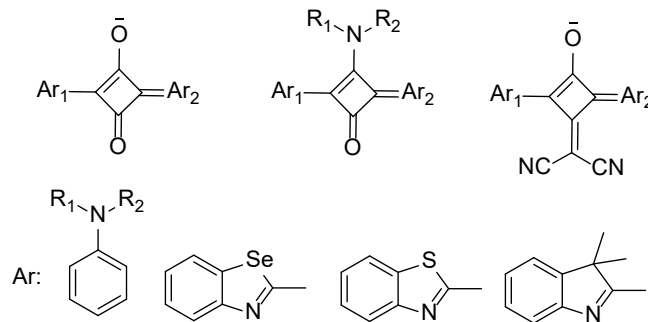
bileşiklerinin floresans görüntüleme ajanı ve fotoduyarlastırıcı olarak FDT uygulamaları için kullanımları sağlanmıştır.



Şekil 1.7. BODIPY boyasının genel yapısı.

BODIPY bileşikleri farklı tepkimeler sonucu simetrik ve asimetrik olarak elde edilirler. Simetrik yapılar pirollerin aldehit, anhidrit veya açıl klorürlerle reaksiyonu sonucu oluşurken, asimetrik yapılar ketopirollere reaksiyonları sonucu elde edilmektedir. Başlangıç maddesi olarak pirol ve aldehitlerin reaksiyonu sonucu en yüksek verim ile elde edildiği için en çok kullanılan sentez yöntemidir. BODIPY bileşiklerinin üstün fotofiziksel özellikleri sebebi ile pH sensörü (Kollmannsberger vd., 1997, Werner vd., 1997), Anyon ve Katyon sensörü (Coskun vd., 2005), biyomolekül problemleri (Li vd., 2006) gibi birçok uygulama alanına sahiptir.

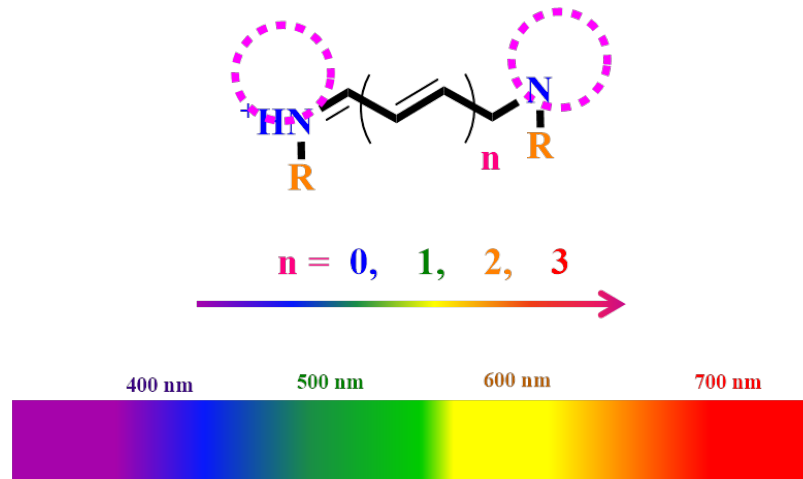
İlk kez 1965 yılında Treibs ve Jacob tarafından keşfedilen skuarin boyaları, rezonans stabilize edilmiş zwitter iyonik yapıda ve elektron eksikliği olan merkezi dört üyeli bir halkaya sahip organik boya sınıfını oluşturur. Skuarin boyalarının genel yapısı, Şekil 1.9'da verilmiştir; elektron bakımından zengin anilinler veya trimetilindolenin, benzotiyazoller ve benzoselenazoller gibi heterosiklik halkalar uç üniteler olarak yer alabilir. Ayrıca, skuarin çekirdeği, aminoskuarain ve disiyanometilen skuarin boyalarının oluşumuna yol açan nükleofilik yer değiştirme ile modifiye edilebilir.



Şekil 1.8. Skuarin boyasının genel yapısı.

Skuarilyum boyaları olarak da adlandırılan skuarinler, organik boyaların önemli bir sınıfını oluşturur. Skuarinler, elektronca zengin moleküllerin skuarik asitle dikondenzasyon ürünleri olup rezonans ile kararlı kılınan dipolar iyonik yapıda boyalardır.¹ Ar1 ve Ar2 genelde elektronca zengin anilinler veya trimetilindolenin, benzotiyazol ve benzoselenazol gibi heterosiklik yapılardan oluşmaktadır. Merkezdeki skuarik ünite nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri üzerinden aminoskuarin ve/ya disiyanometilen skuarinlere çevrilebilmektedir. Skuarik asitle kondenzasyon tepkimelerinde çok farklı türde aromatik ve heterosiklik yapılar kullanılabilir. O nedenle skuarinler yapılarına bağlı olarak görünür bölgeden yakın kızıl ötesi (NIR) bölgeye kadar değişen güçlü soğurma ve emisyon yapabilmektedir. Skuarinler üstün özellikleri nedeniyle fotodinamik terapi (FDT) ajanları, biyogörüntüleme ve etiketleme ajanları, kemosensörler, nonlinear optik malzemeler, fotovoltaiik malzemeler, düşük bant aralıklı polimerler gibi oldukça geniş bir uygulama sahasında kullanılabilir.

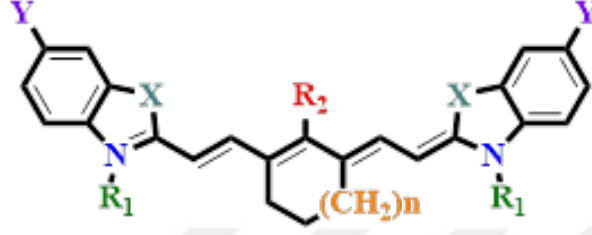
Siyanin boyaları, iki nitrojen merkezi ile ayırt edilen bir organik fonksiyonel boya sınıfıdır. Boyaların genel yapısı Şekil 1.11'de gösterilmiştir. Siyanin boyaları, bir zincirde değişen tek ve çift bağlarla temsil edilen konjuge sistemlere sahiptir. Zincir, konjuge bir bağ oluşturan sp^2 hibritlenmiş karbon atomlarından oluşur. Gruplar arasındaki konjugasyon, π elektronlarının yer değiştirmesine ve nitrojen atomu üzerindeki pozitif yüke neden olur.



Şekil 1.9. Siyanin şematik gösterimi ve C=C bağ sayısına bağlı dalga boyu spektrumu.

Karbon zinciri, siyanin boyalarını benzersiz kılar ve onlara bilinen diğer boyalardan daha kapsamlı bir absorpsiyon dalga boyu verir. Zincirdeki her bir kovalent bağın eklenmesiyle boyanın absorpsiyonu yaklaşık 100 nm artar. Sonuç olarak, siyanin

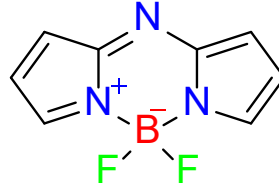
boyaları görünürden kızılötesine kadar elektromanyetik spektrum aralığında absorpsiyon ve floresans gösterebilir (Şekil 1.10). Çeşitli dalga boylarında ışığın güçlü absorpsiyonu, siyanin moleküllerinin çözeltilerinin parlak renkli olmasına neden olur. Absorpsiyon ne kadar güçlü olursa, molekülün çeşitli araştırma alanlarındaki uygulamalara yönelik etkisi o kadar yüksek olacaktır. Bu boyalar ayrıca toplanma eğilimi gösterir ve bu da daha dar bir ışık absorpsiyonuna yol açar.



Şekil 1.10. Siyanin boyasının genel yapısı.

Aza-boron-dipirrometen (Aza-BODIPY, Şekil 1.12)) boyalarının ilk örneği 1943'te Rogers tarafından renklendirici olarak rapor edilmiştir (Rogers 1943). Daha sonra, Sathyamoorthi ve diğerleri tarafından Aza-BODIPY'lerin spektroskopik ve kalıcı özelliklerini bildirmiştir (Sathyamoorthi vd., 1993, Allik vd., 1994). Bununla birlikte, Aza-BODIPY'ler, erişilebilirliklerindeki zorluklar ve kolay sentetik yolların olmaması nedeniyle yakın zamana kadar iyi tanınmamıştır. Bu nedenle, Aza-BODIPY'ler, 2000'li yılların başında sentetik yöntemler keşfedilene kadar fazla ilgi görmedi. O'Shea'nın laboratuvarı, simetrik Aza-BODIPY'lerin sentezi için çok kullanışlı bir sentetik yöntem geliştirdi (Killoran vd., 2002, Gorman vd., 2004, McDonnell vd., 2005). Bu yöntemde, Aldol kondenzasyon reaksiyonu yoluyla kalkon elde etmek için başlangıç malzemeleri olarak asetofenonlar ve aldehitler kullandılar. Nitrometanin kalkonlarla reaksiyonu, ardından NH_4OAc ile muamele, Aza-BODIPY verecek şekilde BF_3OEt_2 ile şelatlanan aza-dipirrometenleri üretti. 2006'da Carreira, aril-piroller kullanan konformasyonel olarak kısıtlanmış Aza-BODIPY'lerin sentezini bildirdi (Zhao ve Carreira, 2006). Ayrıca, Lukyanets ve çalışma arkadaşları, ftalonitrillerin Grignard reaktifleri ile işlenmesinin fenil ile kaynaşmış Aza-BODIPY'ler sağlayabileceğini gösterdi (Donyagina vd., 2008). Sentetik yöntemlerin keşfinden sonra, Aza-BODIPY'ler ileri biyolojik ve teknolojik uygulamalar için çok

yönlü bileşikler olarak ortaya çıkmış ve şu ana kadar literatürde birçok çalışmaya konu olmuştur.



Şekil 1.11. Aza-BODIPY boyasının genel yapısı.

Aza-BODIPY'lerin absorpsiyon spektrumlarının, BODIPY, porfirin, klorin ve ftalosiyenin türevlerine kıyasla daha düşük enerji (yakın kızılötesi, NIR) bölgesine kaydırıldığına dikkat edilmelidir. Görünür ışığa kıyasla daha yüksek doku penetrasyon derinliği sağlayan NIR absorpsiyonu, birçok biyomedikal uygulama için gereklidir. Önemli ölçüde azalmış doku otofloresansı ve ışığın NIR bölgesinde saçılması hayati önem taşır. Ek olarak, sentez ve türevlendirme kolaylığı, yüksek molar absorpsiyon katsayıları, Aza-BODIPY'lere benzersiz optik ve elektronik özellikler kazandırır. Ayrıca, skuarin ve siyaninlere kıyasla nispeten daha yüksek fizyolojik ve foto stabiliteleri vardır. Çok yönlü sentetik stratejiler sayesinde Aza-BODIPY'ler istenen uygulamalar için özel olarak uyarlanabilir (Shi vd., 2020). Bu uygulamalar biyogörüntüleme, kemosensörler, güneş enerjisi malzemeleri, fotokataliz, lazerler ve optoelektroniktir (Mueller vd., 2012, Ge ve O'Shea, 2016, Bodio vd., 2019, Avellanal-Zaballa vd., 2020, Shi vd., 2020). Ayrıca, Aza-BODIPY'ler triplet hale hızlı erişim sağlar. Bu, singlet oksijenin ($^1\text{O}_2$) üretilmesine izin verir ve FDT'nin yolunu etkin bir şekilde açar (Chen vd., 2020, D'Alessandro ve Priefer, 2020, Swamy vd., 2020). Örneğin çalışmalar, Aza-BODIPY iskeletine bağlı grupların tipi ve konumu değiştirilerek FDT aktivitesinin ayarlanabileceğini göstermektedir (McDonnell vd., 2005). FDT'nin etkinliğinin, yapıya ağır atomların (Br, I gibi) katılmasıyla artırılabilmesine dikkat edilmelidir (Gorman vd., 2004, Yu vd., 2020). Aza-BODIPY türevlerinin en çarpıcı yönlerinden biri, dağılımlarının ve vücuttaki atılım süreçleri floresan görüntüleme ile izlenebilir (Pliquett vd., 2019, Zhang vd., 2020). Aza-BODIPY'lerin FTT etkinliği yakın zamana kadar bilinmiyordu. 2018'de iki bağımsız çalışma, Aza-BODIPY bazlı FTT ajanlarının sentezini bildirdi (Liu vd., 2018, Xu. vd., 2018). 2019'da Dong ve Shao'nun grubundan Aza-BODIPY bazlı FTT ajanlarının gerçek bir uzantısı da geldi (Wu vd., 2019). Bu ajanların fotoakustik veya floresans

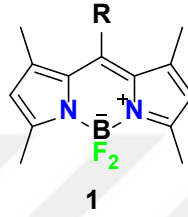
görüntüleme kılavuzlu FTT'de kullanılabilmesi dikkat çekicidir. Ayrıca Aza-BODIPY'lerin FDT ve FTT dahil sinerjik fototerapilerde kullanılabileceği keşfedildi. Son araştırmalar, sinerjik PDT ve PTT yapabilen olağanüstü Aza-BODIPY'lerin olduğunu göstermektedir (Chen vd., 2020).



2. KAYNAK ÖZETLERİ

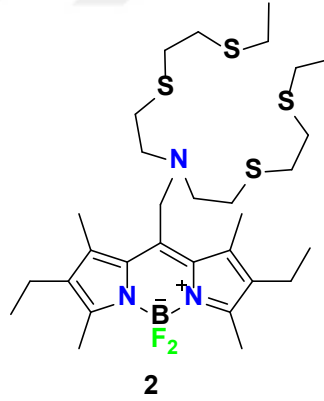
2.1 Organik Floresans Boyalar

BODIPY bileşikleri iyon ve/veya molekülleri çok küçük konsantrasyonlardaki analitlere karşı oldukça duyarlı ve/veya seçici sensörlerdir. Akkaya ve diğerleri tarafından tasarlanan ve sentezi gerçekleştirilen boradiaza-s-indasen (BODIPY, **1**(Şekil 2.1)) insan sağlığı için önem arz eden Hg^{2+} , Ag^+ , H^+ , OH^- , Zn^{2+} iyonları tespit edebildiklerini rapor etmişlerdir (Coskun ve Akkaya, 2005, 2006).



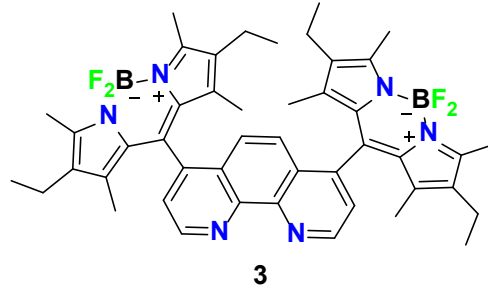
Şekil 2.1. Bileşik 1'in moleküler yapısı.

Chang ve diğerleri, 2016 yılında fotolüminesans yoluyla canlı hücrelerde Cu^+ tayini yapabilen bileşik **2** rapor etmişlerdir (Şekil 2.2) (Zeng vd., 2006).



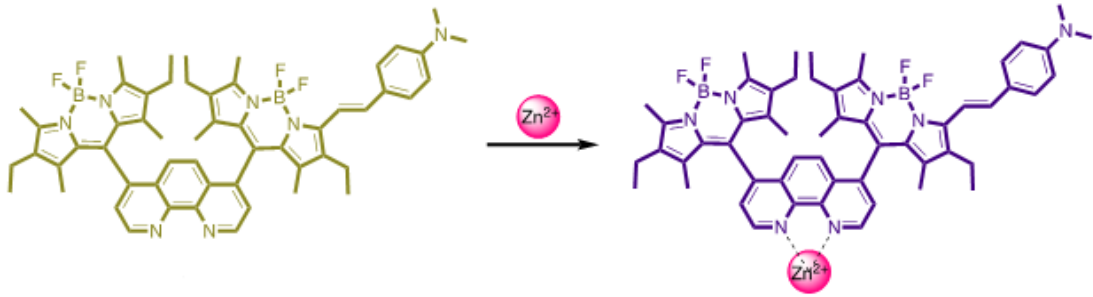
Şekil 2.2. Bileşik 2'nin moleküler yapısı.

Araştırma grubumuz 2012 yılında yapmış olduğu çalışmada, sulu ortamda Cd^{2+} iyonlarına karşı etkin bir floresans algılayıcı olan bileşik **3** (Şekil 2.3) rapor edilmiştir (Pamuk ve Algi, 2012).



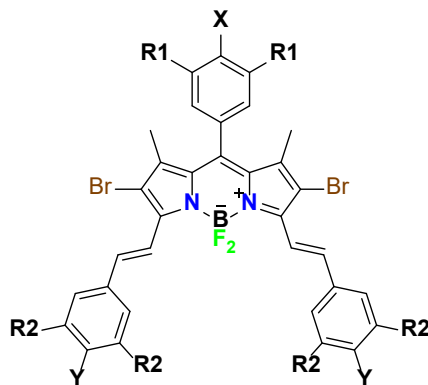
Şekil 2.3. Bileşik 3'ün moleküler yapısı.

Ayrıca 2014 yılında grubumuz tarafından yapılan başka bir çalışmada bu yapının modifiye edilmesi sureti ile Zn(II) iyonlarını tespit edebilen yeni bir belirtecin 4 (Şekil 2.4) elde edilebileceğini rapor etmiştir (Karakaya ve Algi, 2014).



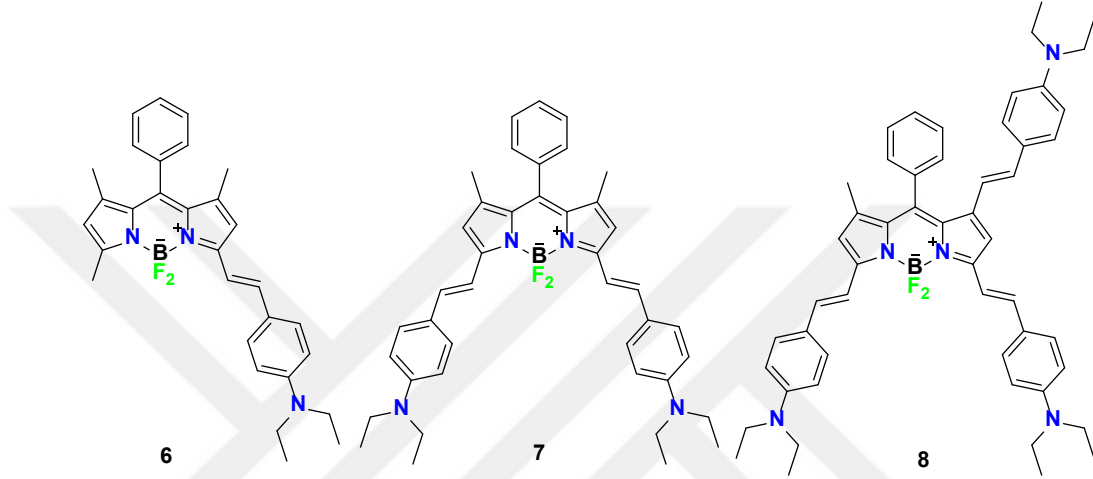
Şekil 2.4. Bileşik 4'ün moleküler yapısı.

Akkaya ve grubu 2006 yılında yapmış oldukları başka bir çalışmada bileşik 5'in sentezini gerçekleştirmiş (Şekil 2.5) ve reaktif oksijen türleri oluşturarak kanserin bazı türlerinin FDT ile tedavi edilebileceğini rapor etmişlerdir (Atilgan vd., 2006). Aynı grup farklı bir çalışmada FDT ajanı olan BODIPY tabanlı kalix[4]aren bileşiğini de rapor etmiştir (Cakmak vd., 2014).



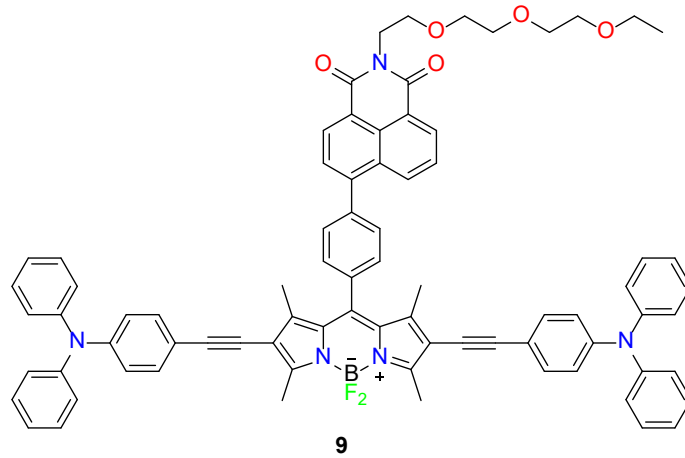
Şekil 2.5. Bileşik 5'in moleküler yapısı.

Dong ve diğerkleri 2019 yılında yapılan çalışmada BODIPY çekirdeğine eklenen farklı sayıda dietilaminofenil gruplarına sahip (BODIPY) bileşikleri **6**, **7** ve **8**'i tasarlamış ve kondenzasyon reaksiyonu ile sentezlemiştir (Şekil 2.6). Bu tasarlanmış fotoduyarlastırıcıdaki dietilamino grupları, fotodinamik ve fototermal tedavinin etkinliğini artırabilen, pH tarafından tetiklenen proton alıcıları olarak hizmet edebilmekte ve ayrıca sinerjik PDT/PTT için moleküler tasarım yoluyla fototerapiyi genişletmek ve geliştirmek için yeni bir strateji sunmaktadır (Zou vd., 2019).



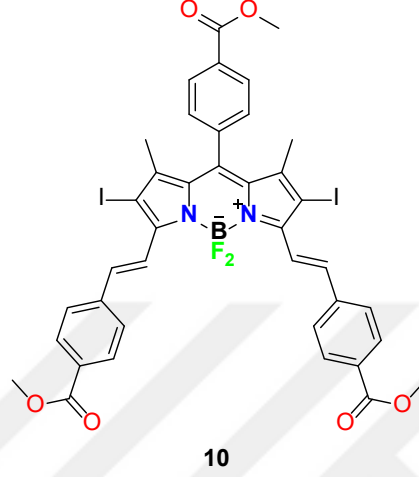
Şekil 2.6. Bileşik 6,7 ve 8'in moleküler yapısı.

Deng ve diğerkleri BODIPY ve trifenilamin (TPA) konjugasyonu ile bir donör-alıcı-verici (D-A-D) yapısı yeni bir organik molekülün tasarımını ve sentezini rapor etmiştir (Şekil 2.7). Tasarlanan molekülün floresans görüntüleme yapabilen ve aynı zamanda PDT/PTT sinerjik tümör tedavisi için büyük potansiyele sahip olduğu belirtilmiştir (Deng vd., 2021, Yang vd., 2021).



Şekil 2.7. Bileşik 9'un moleküler yapısı.

Wang ve çalışma grubu 2022 yılında, PDT etkisini arttırmada üre uygulamasını araştırmak için, iyi fototerapötik etkiye sahip yeni bir fotoduyarlılaştırıcı **10**'u sentezlemişlerdir (Şekil 2.8). Sentezlemiş oldukları bu fotoduyarlılaştırıcı HeLa hücrelerinde üre ile inkübe edildiğinde, ürenin sadece açıkça ROT üretimini arttırmakla kalmayıp, aynı zamanda HeLa hücrelerinin apoptozunu da arttırdığını rapor etmişlerdir (Wang vd., 2022).

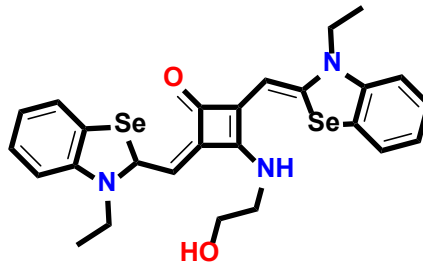


Şekil 2.8. Bileşik **10**'un moleküler yapısı.

Chen ve diğerleri yapmış olduğu çalışmada PDT ve PTT yapabilen konjuge (BODIPY)-Hyaluronik asit bileşiğin sentezini gerçekleştirmişlerdir. BODIPY-HA floresans emisyonu ve reaktif oksijen türleri (ROT) üretimi, sinerjik kanser tedavisi için umut verici olabileceğini göstermiştir. (Chen vd., 2021).

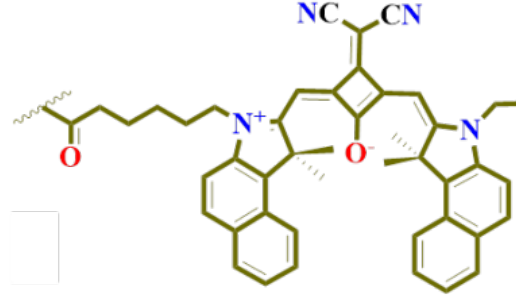
Yapılan çalışmalarda da gösterildiği gibi fotodinamik terapi (FDT) ve fototermal terapi (FTT) dahil olmak üzere fototerapiler, minimal invazivlikleri, düşük yan etkileri ve yüksek terapötik seçicilik ve etkinlikleri nedeniyle kanser tedavisinde büyük umut vadetmektedir

2016 yılında fotodinamik terapi ajanı olabilecek bileşik **11** Ferreira ve diğerleri tarafından rapor edilmiştir (Ferreira vd., 2016).



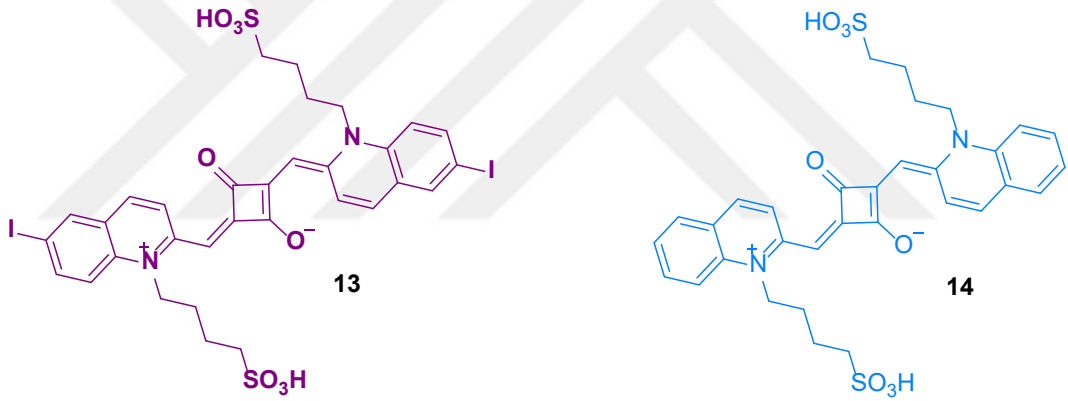
Şekil 2.9. Bileşik **11**'in moleküler yapısı.

2017 yılında kanserin teşhis ve tedavisine kullanılabilecek skuarine boyası **12**'yi Wu ve diğerleri tarafından rapor edilmiştir (Şekil 2.10) (Wu vd., 2017).



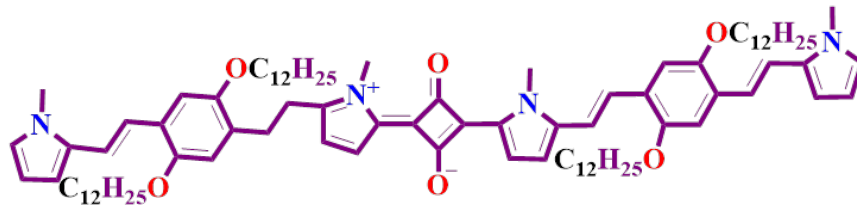
Şekil 2.10. Bileşik 12'nin moleküler yapısı.

2018 yılında NIR bölgede soğurma ve emisyon yapabilen bileşikler **13-14** Sujai ve diğerleri tarafından rapor edilmiştir (Şekil 2.11) (Sujai. vd., 2018).



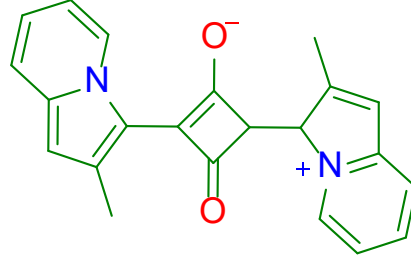
Şekil 2.11. Bileşik 13 ve 14'ün moleküler yapısı.

2018 yılında kanser tedavisinde fototermal terapi ajanı olarak kullanılabilecek bileşik **15** Sun ve diğerleri tarafından rapor edilmiştir (Şekil 2.12) (Sun vd., 2018).



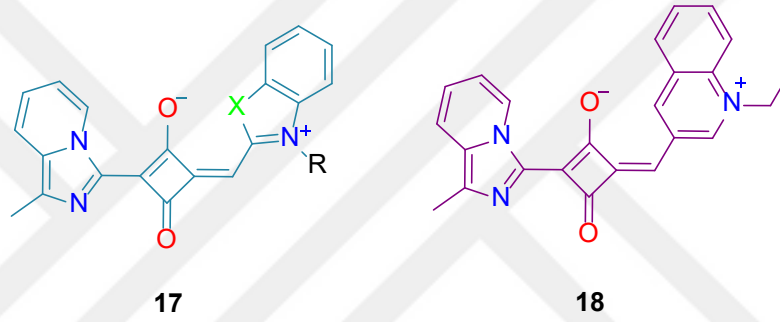
Şekil 2.12. Bileşik 15'in moleküler yapısı (Sun vd., 2018).

2018 yılında fotodinamik terapide kullanılabilecek bileşik **16** Beverina ve diğerleri tarafından rapor edilmiştir (Şekil 2.13).



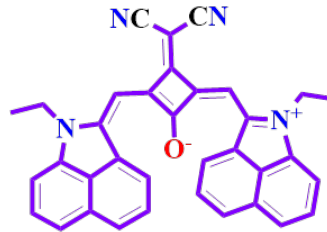
Şekil 2.13. Bileşik 16'nın moleküler yapısı.

Aynı grup bileşik **17-18** farklı bir çalışma da rapor etmiştir (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Bileşik 17 ve 18'in moleküler yapısı.

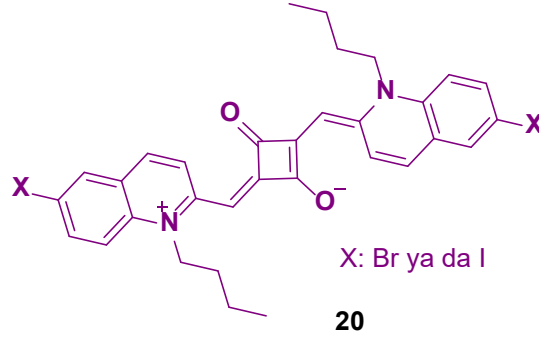
2020 yılında kanser teşhis ve tedavisinde fototermal terapi ve fototermal görüntüleme ajanı olarak kullanılabilecek bileşik **19** Yao ve diğerleri tarafından rapor edilmiştir (Şekil 2.15). (Yao vd., 2020).



Şekil 2.15. Bileşik 19'un moleküler yapısı.

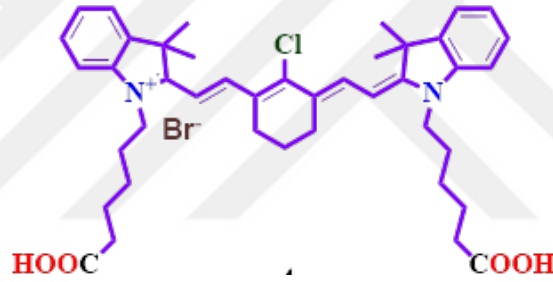
Butnarasu ve grubu 2021 yılında yapmış olduğu çalışmada, ROT oluşturan bazı polimetin boya serilerini sentezlenmiştir. Özellikle **20** numaralı skuarinlerin PDT için

potansiyel fotoduyarlılaştırıcılar olduğu gösterilmiştir (Şekil 2.16) (Butnarasu vd., 2021).



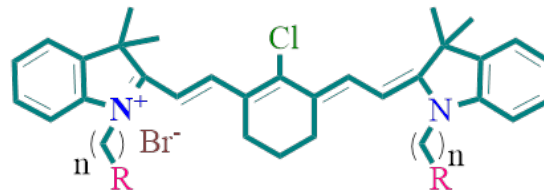
Şekil 2.16. Bileşik 20'nin moleküler yapısı.

2012 yılında fotodinamik terapi ve görüntüleme yapabilen bileşik 21 Tan ve diğerleri tarafından tasarımı ve sentezi rapor edilmiştir. (Tan vd., 2012).



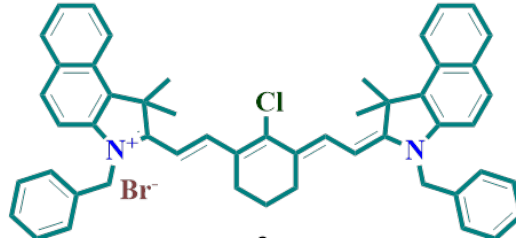
Şekil 2.17. Bileşik 21'in moleküler yapısı.

2016 yılında bileşik 22 fotodinamik terapi, fototermal terapi ve floresans görüntüleme yapabilecek teranostik bir yapının tasarımı ve sentezini Luo ve diğerleri, tarafından rapor edilmiştir. (Luo vd., 2016).



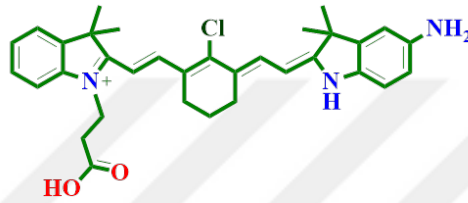
Şekil 2.18. Bileşik 22'nin moleküler yapısı.

2017 yılında fototermal terapi ve görüntüleme ajanı olarak kullanılabilecek bileşik 23 Pan ve diğerleri tarafından rapor edilmiştir (Pan vd., 2017).



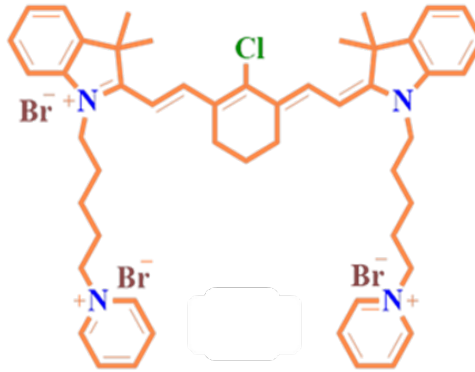
Şekil 2.19. Bileşik 23'ün moleküler yapısı.

2017 yılında teranostik bileşikler 24 Zhao ve diğerleri tarafından tasarımı ve sentezi gerçekleştirilmiştir. (Zhao vd., 2017).



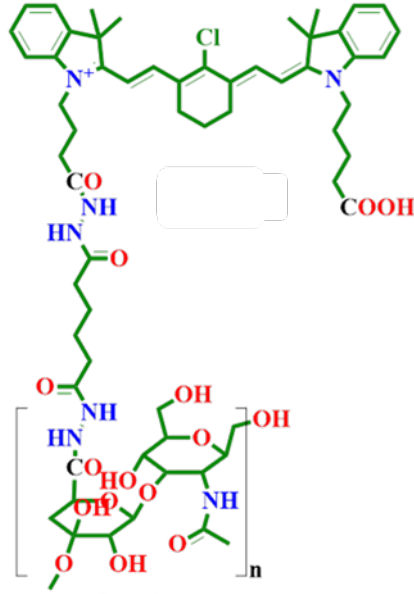
Şekil 2.20. Bileşik 24'ün moleküler yapısı.

2017 yılında reaktif oksijen üretme ve fotodinamik terapi ajanı olarak kullanılabilecek bileşik 25 Thomas ve diğerleri tarafından sentezlenmiştir (Şekil 2.21) (Thomas. vd., 2017).



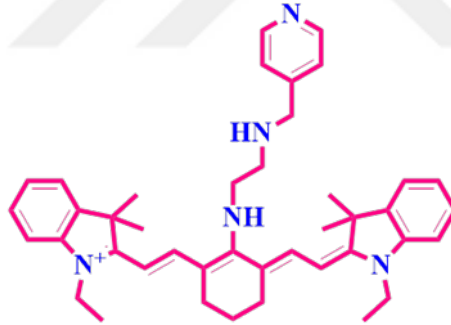
Şekil 2.21. Bileşik 25'in moleküler yapısı.

2017 yılında Li ve diğerleri teranostik bir bileşik olan 26'nın tasarımı ve sentezini yapmış oldukları çalışmalarda göstermişlerdir (Li vd., 2017).



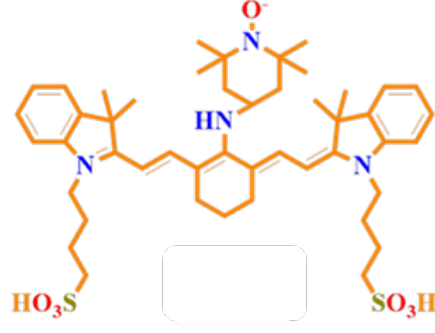
Şekil 2.22. Bileşik 26'nın moleküler yapısı.

2017 yılında Fototermal terapi ve görüntüleme yapabilen teranostik bir bileşik olan **27** Meng ve diğerleri tarafından sentezi gerçekleştirilmiştir (Meng vd., 2017).



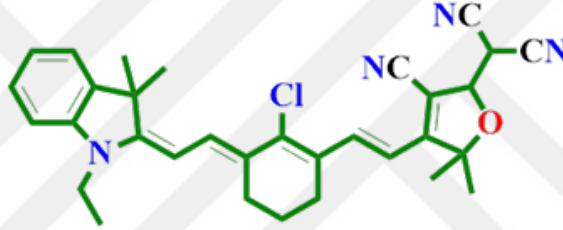
Şekil 2.23. Bileşik 27'nin moleküler yapısı.

2020 yılında potansiyel fotodinamik terapi ajanı olarak kullanılabilecek heptametin siyanin boyası bileşik **28** Yang ve diğerleri tarafından tasarımı ve sentezi gerçekleştirilmiştir. (Şekil 2.7) (Yang vd., 2020).



Şekil 2.24. Bileşik 28'in moleküler yapısı.

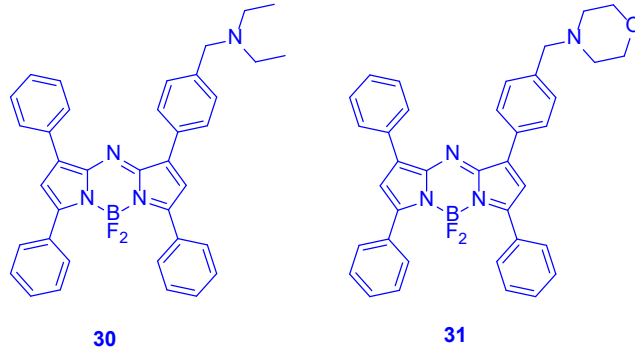
2020 yılında görüntüleme ve fototermal terapi ajanı olarak kullanılabilecek bileşik 29 Mu ve diğerlerinin yapmış olduğu çalışmada rapor edilmiştir. (Mu. vd., 2020).



Şekil 2.25. Bileşik 29'un moleküler yapısı.

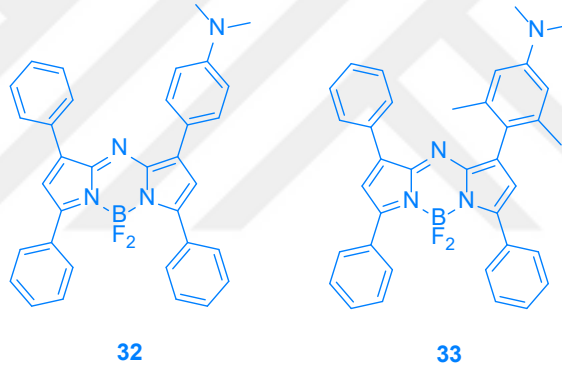
Bugüne kadar pH'a duyarlı Aza-BODIPY birçok örneği rapor edilmiştir. pH'a duyarlı Aza-BODIPY'ler, kanserli ve sağlıklı dokular arasındaki pH farkı nedeniyle farklı tipteki tümörlerin hedeflenmesine, saptanmasına ve görüntülenmesine olanak tanır (Sonkaya vd., 2022).

Aza-BODIPY tabanlı sensörlerin ilk örneklerinin O'Shea'nın grubu tarafından tasarlanmış olması şaşırtıcı değildir. Florofor-aralayıcı-alıcı mimarisinin kullanıldığı iki farklı Aza-BODIPY **30-31** sentezlemişlerdir (Şekil 2.26). Benzilamin sübstitüentleri, ortamın pH ve polaritesinin algılanmasını sağladı (Hall vd., 2006).



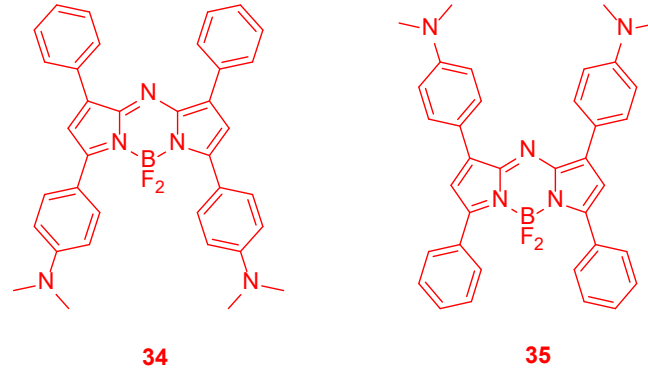
Şekil 2.26. Bileşik **30** ve **31**'in moleküler yapısı.

Aynı grup, entegre veya sanal ayırıcı tasarımına dayalı olarak pH sensörleri olarak dimetil amino ikameli Aza-BODIPY **32-33** bildirdi (Killoran ve O'Shea, 2006). Yapılan çalışmada **32** ve **33**'ün sulu çözeltileri incelendiğinde pH'ın tanınmasını kontrol edebildiğini bulmuşlardır (Şekil 2.27). Aza-BODIPYs **32-33**'ün protonlanmamış formlarının floresansının tamamen söndüğü kaydedildi.



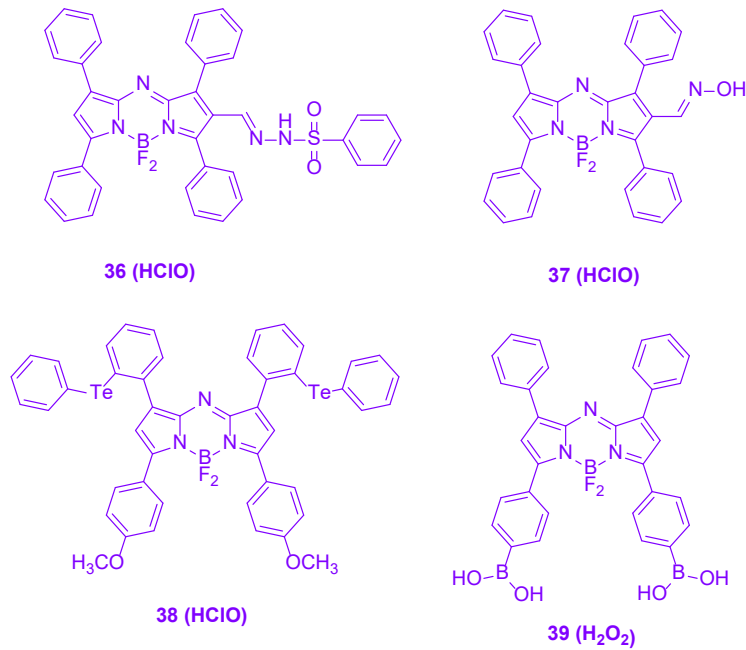
Şekil 2.27. Bileşik **32** ve **33**'ün moleküler yapısı.

O'Shea'nın grubu, Aza-BODIPY tabanlı kemosensörler tasarlama konusundaki uzmanlığını sürdürdü. pH için Aza-BODIPY ile donatılmış kolorimetrik ve floresan sensör **34** üzerine amin ikame edicilerinin makul bir şekilde yerleştirildiğini açıkladılar (McDonnell ve O'Shea, 2006). 650-850 nm spektral aralıkta çalışan bir çift pH sensörü **35** elde etmek için benzer bir tasarım formatı da uygulandı (Şekil 2. 28) (Killoran vd., 2008).



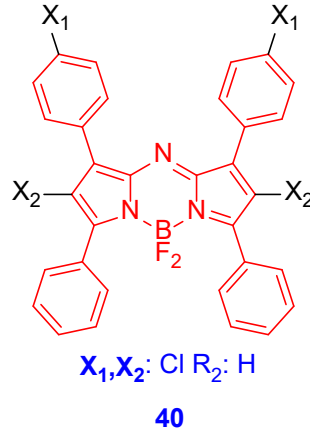
Şekil 2.28. Bileşik 34 ve 35'in moleküler yapısı.

Reaktif oksijen türlerinin (ROT) fizyolojik süreçlerde çok çeşitli rolleri olduğu artık iyi bilinmektedir (Zhao vd., 2021). ROT genellikle uyarıcılara yanıt olarak hücrel metabolizma tarafından üretilir. Çevredeki moleküllerle hemen reaksiyona girebilirler. Bu türlerin konsantrasyonu yükselirse, homeostazın redoks durumunda dengesizliğe neden olacak patolojik artrit (Peiró Cadahía vd., 2018), kanser (Zhao vd., 2021), Alzheimer (Wu vd., 2019) ve kardiyovasküler hastalıklara (Zhao vd., 2013, Peiró Cadahía vd., 2018) yol açacaktır. Bu nedenle, bu reaktif ara ürünlerin algılanması ve tespiti, bilim camiasından büyük ilgi görmektedir. ROT için geliştirilmiş Aza-BODIPY tabanlı kemosenörler ve problemleri için tasarım stratejileri Şekil 2.29'da verilmiştir (Liu vd., 2015, Gao vd., 2019, Shi vd., 2021).



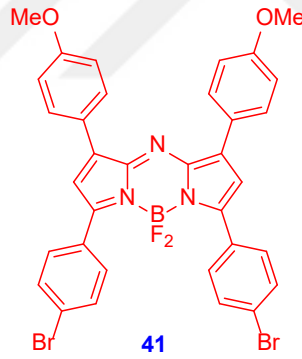
Şekil 2.29. Aza-BODIPY bazlı HClO ve H₂O₂ problemleri.

2004 yılında yapılan çalışmada fotodinamik terapi ajanı olarak kullanılabilecek bileşik 40 rapor edilmiştir. (Şekil 2.30) (Gorman vd., 2004)



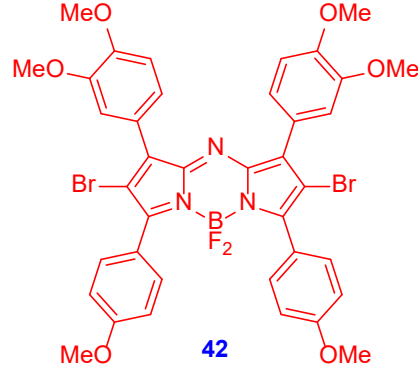
Şekil 2.30. Bileşik 40'nin moleküler yapısı.

2017 yılında fototermal görüntülemenin yanı sıra fotoakustik görüntüleme de yapabilen bileşik 41 Tang ve diğerleri tarafından tasarımı ve sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.31) (Tang vd., 2017).



Şekil 2.31. Bileşik 41'nin moleküler yapısı.

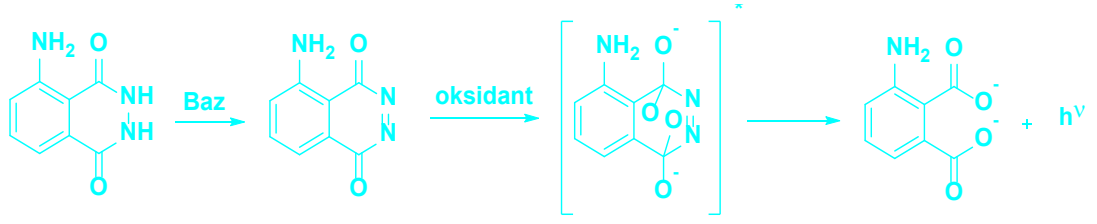
2018 yılında suda çözülebilen ve fototerapi ajanı olarak kullanılabilecek bileşik 42 Chen ve diğerleri tarafından tasarımı ve sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.32) (Chen vd., 2018).



Şekil 2.32. Bileşik 42'nin moleküler yapısı.

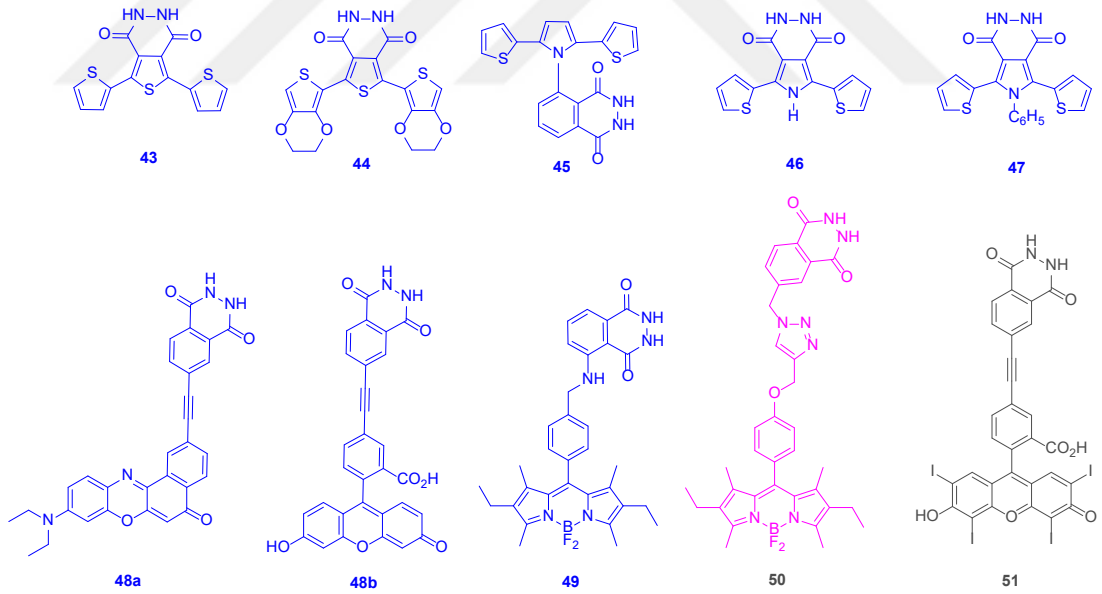
2.2 Dihidroftalazindion Tabanlı Kemilüminesans Malzemeler

Kemilüminesans organik bileşiklere; 1,2-dioksetan, okzalat esteri ve dihidroftalazindion biyolojik tabanlı olmayan yapılar olarak verilebilir. Isı ve ışığa karşı duyarlı olmadıkları için 1,2-dioksetan ve okzalat esteri çok kullanışlı değildir. Diğer taraftan dihidroftalazindion tabanlı yapılar oldukça kararlı yapılar olması sebebiyle çeşitli analitlerin kemilüminesans özelliği sayesinde tayin ve tespit etmede oldukça başarılıdır. Fakat dihidroftalazindion tabanlı bileşiklerin tasarımı ve sentezine yönelik çalışmalar kısıtlıdır. Sadece bir kaç luminol türevi bileşiğin kimyasal ışımının gözlenip gözlenmeyeceği üzerinde durulmuştur. Örneğin, dihidroftalazindion halkası peroksit sensörü olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir (Sassolas vd., 2008). Luminol, hayati öneme sahip bileşiklerin tespit ve/ya analizinde kullanılabilmektedir (Panoutsou ve Economou, 2005, Erbao ve Bingchun, 2006, Zhao vd., 2006). Ayrıca luminol yaygın olarak adli bilimlerde kan bulgusu testlerinde kullanılmaktadır (Mayer ve Neuenhofer, 1994, Quickenden ve Cooper, 2001). Luminol için kimyasal ışıma tepkime basamakları aşağıdaki gibidir. (Şekil 2.33). Tepkime bazik hidrojen peroksit ortamında çeşitli metal iyonları (Cu^{2+} , Cr^{3+} , Co^{2+} , Fe^{3+}), hemin veya peroksidaz katalizörü varlığında gerçekleşebilmektedir (Lee ve Seliger, 1965, Rauhut vd., 1966, Roswell ve White, 1978).



Şekil 2.33. Luminolün kimyasal ışımalarının tepkimesi.

2009 yılında lüminesans özellik gösteren bileşik **43** Cihaner ve grubu tarafından tasarımı ve sentezi gerçekleştirilmiştir.(Asil vd., 2009). Araştırma grubumuz, organik ve bazik sulu ortamda çözünebilen luminesans bileşik **44** sentezi gerçekleştirilmiştir(Atılğan vd., 2009). Ayrıca luminol ünitesi içeren süperoksit radikal anyonuna (SRA) duyarlı bileşik **45** tasarlanmıştır (Asil vd., 2010). Bir diğer çalışmada grubumuz, kimyasal ışıma yapabilen bileşikler repertuarının atomistik yaklaşımlar kullanılarak genişletilebileceğini göstermiştir (Algi vd., 2017). Bu yaklaşımla elde edilen pirol-piridazin tabanlı bileşiklerin **46** ve **47** etkin bir şekilde kimyasal ışıma yapabildiği gösterilmiştir.

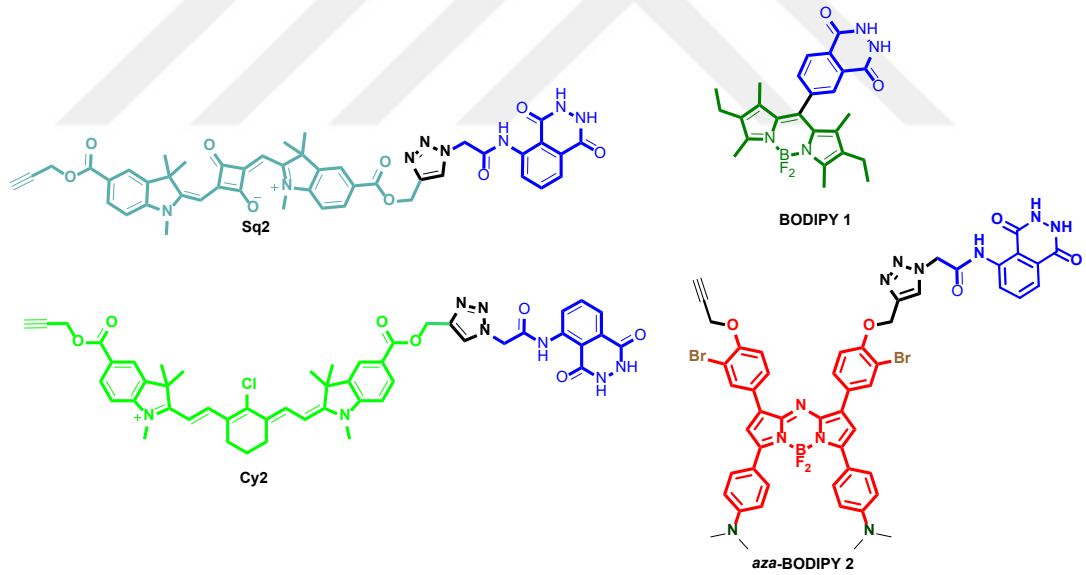


Şekil 2.34. Bileşik 43-51'in moleküler yapısı.

Burgess ve grubu ise sentezledikleri bileşiklerin **48** ışıma ve enerji transfer etkinliklerini incelemişlerdir (Han vd., 2007). Bag ve diğerlerinin sentezledikleri bileşiğin **49** süper oksit ile kimyasal ışıması ve enerji transfer etkinliği üzerinde durmuşlardır (Bag vd., 2015). Grubumuz tarafından yapılan bir çalışmada ise

dihidroftalazindion ve BODIPY ikilisinin elde edilen yeni bir bileşiğin **50** tasarımı sentezi, floresans ve kemilüminesans enerji transfer (FRET ve CRET) etkinliği rapor edilmiştir (Degirmenci ve Algi, 2017). Akkaya ve grubu daha önce sentezlenmiş **48b** yapısına iyot atomları yerleştirmek suretiyle eritrosini **51** elde etmişlerdir. (Yesilgul vd., 2017) Eritrosinin **51** iyotlar nedeniyle floresans olmadığı ancak DMSO ortamında FDT yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca yapının **51** karanlıkta H_2O_2 ve $Cu(II)$ varlığında DPBF absorbansını kısmen azalttığı belirtilerek kemodinamik terapi (KDT) yapabildiği vurgulanmıştır. Ancak çözünürlük sorunları nedeniyle KDT'nin DMSO ortamında yapıldığı belirtilmelidir.

Bu tez çalışmasında, teranostik kanser tedavisine imkân verecek yeni BODIPY, Skuarin, Siyanin ve AZA-BODIPY bileşiklerinin sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirildi. (Şekil 2.35). Tasarımda bir yanda reaktif oksijen türleri (ROT)'ne karşı duyarlılık gösteren kemilüminesans bir ünite; diğer yanda ise üstün özellikleri ile biyogörüntüleme, FDT ve/veya FTT olarak veren terapötik ajanları aynı anda bünyesinde bulunduran dört yeni bileşik sentezlendi.



Şekil 2.35. Tez kapsamında sentezlenen teranostik ajanlar.

Yapısını spektroskopik yöntemlerle karakterize etmiş olduğumuz kemilüminojenik teranostik ajanların dihidroftalazindion ünitesi ile birlikte FDT ve FTT etkinliklerindeki değişimler incelenmiştir. Literatürde bu tez kapsamında sentezlenen bileşiklerden; floresans, kemilüminesans, (biyo)görüntüleme, FDT ve FTT gibi kabiliyetleri bünyesinde barındıran teranostikler bilinmemektedir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Malzeme

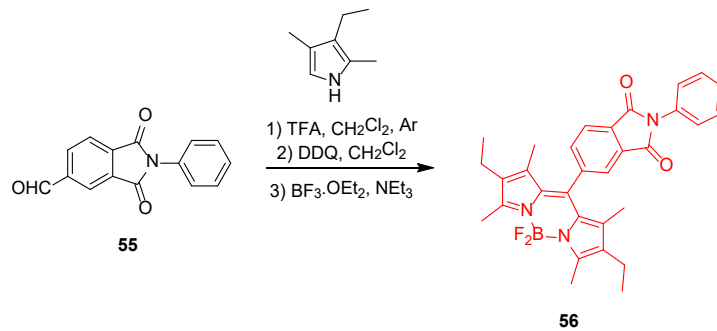
Bütün kimyasal malzeme ve çözücüler Aldrich ve Merck firmalarından temin edilmiştir ve genellikle çözücüler literatürde bilinen yöntemlerle saflaştırılmıştır (Furniss, B.S., 2004).

Kolon kromatografisi, silika jel (Merck, 60-200 mesh) kullanılarak yapılmıştır. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Merck 0,2 mm silika jel 60 F254 Analitik Alüminyum Plakalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, kapiler tüpler kullanılarak Schorpp marka MPM-H2 model erime noktası cihazı ile tayin edildi. FT-IR (ATR) spektrumları Perkin Elmer marka Spectrum 100 model spektrofotometreler ile kaydedilmiştir. Soğurma spektrumları Varian Cary 50 model UV-Vis ve emisyon ölçümleri ise Varian Cary Eclipse Fluorescence spektrofotometre cihazlarıyla kaydedilmiştir. ¹H NMR (400 veya 300 MHz) ve ¹³C NMR (100 veya 75 MHz) spektrumları Bruker marka FT-NMR cihazları ile kaydedildi. Sıvı Kromatografisi Kütle Spektrometresi (LC-MS), ThermoScientific marka TSQ Quantum Access Max model cihaz ile kütle analizleri kaydedilmiştir. Termal kamera marka FLIR modeli FLIR İ60 kullanılmıştır.

3.2 Sentez

Bileşiklerin genel sentez şemaları aşağıda verilmiştir. Bileşik **53** (Sasamoto ve OHKURA, 1991), **54** (Ishida vd., 1995) ve **55** (Ishida vd., 1995) literatürde verilen yöntemlere göre sentezlenmiştir.

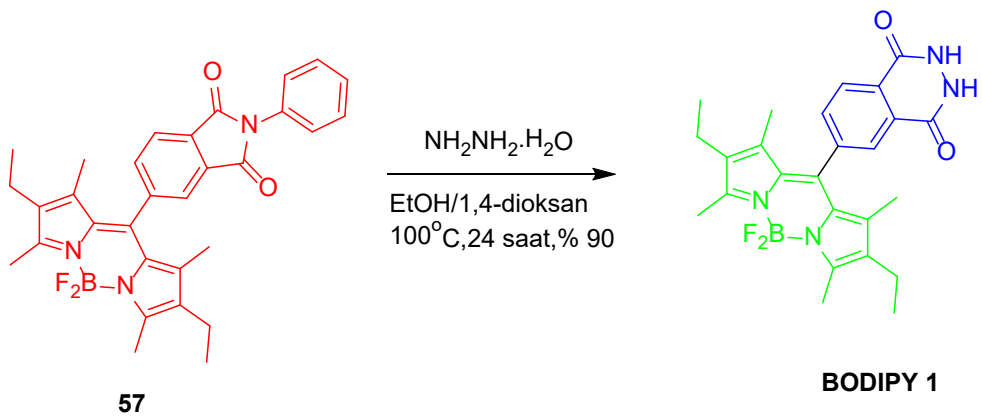
3.3 Bileşik (56) sentezi



Şekil 3.1. Bileşik **56**'nın sentezi.

4-formil-N-metil-N-fenilftalimid **55** (251 mg, 1,0 mmol) ve 2,4-dimetil-3-etil pirol (246 mg, 0,3 ml, 2,0 mmol) susuz CH₂Cl₂ ile çözüldü ve argon gazı ile inert ortam sağlandı. Aşırı miktarda trifloroasetik asit (TFA) eklendi ve reaksiyon şişesi ışıktan korumak için alüminyum folyo ile kaplandı. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Daha sonra tetrakloro-1,4-benzokinon (DDQ) (340 mg, 1,50 mmol) eklendi ve karışım oda sıcaklığında 45 dakika karıştırıldı. Son olarak trietilamin (1 ml) ve boron triflorür dietil eterat (BF₃.Et₂O) (1,42 g, 1,5 ml, 10 mmol) sırayla ilave edildi. Reaksiyon karışımı, oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımından çözücü döner buharlaştırıcı yoluyla uzaklaştırıldı. Daha sonra ham ürün, diklorometan (50 ml) içinde çözündürüldü ve su (3 x 20 ml) ile ekstrakte edildi. Organik katman, Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve solvent, basınç altında uzaklaştırıldı. Ham ürün, silika jel kolon kromatografisi (%5 benzen:etil asetat) ile saflaştırıldı. 150 mg, %32 verim, kırmızı katı, E.N: 200 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 8,09 (d, J = 7,57 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (dd, J₁ = 1,01 J₂ = 7,58 Hz, 1H), 7,56-7,42 (m, 5H), 2,56 (s, 6H), 2,32 (q, J = 7,52 Hz, 4H), 1,31 (s, 6H), 1,0 (t, J = 7,51 Hz, 6H). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) ppm: 166,7; 166,5; 155,2; 142,9; 137,6; 136,7; 134,9; 133,6; 132,4; 131,9; 131,5; 130,2; 129,2; 128,4; 126,5; 124,5; 124,3; 17,1; 16,6; 12,7; 12,4; FT-IR (cm⁻¹): 1775, 1719, 1537; MALDI-TOF m/z: C₃₁H₃₀BF₂N₃O₂ hesaplanan; 525, 24; bulunan 526,916 [M⁺H]⁺.

3.4 Bileşik BODIPY 1 sentezi

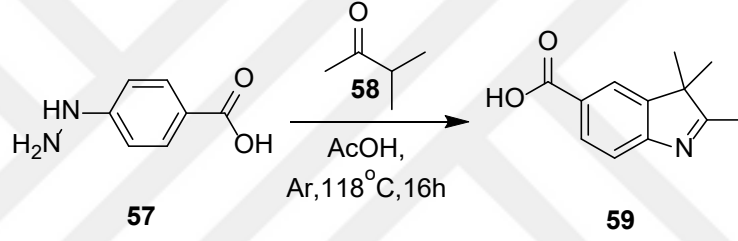


Şekil 3.2. Bileşik BODPIY 1'in sentezi.

Bileşik **57**'nin (125 mg, 0,24 mmol) etanol-1,4-dioksan (4 ml, v/v) karışımı ile çözüldü. İçerisine hidrazin hidrat (0,4 ml, 0,21 mmol) ilave edildi. Karışım 100 °C'de

24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımı, vakumlu döner buharlaştırıcı ile çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün, CHCl₃ (40 ml) içerisinde çözüldürüldü. Doymuş NaHCO₃ solüsyonu (3 x 20 ml) ve su (3 x 20 ml) ile ekstrakte edildi. Organik katman MgSO₄ ile kurutuldu. Ürün kırmızı katı olarak elde edildi: 100 mg, % 90 verim, E.N: 200 °C (bozulma). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) σ/ppm: 8,4 (d, J = 8,09 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,23 (q, J = 7,68 Hz, 4H), 1,13 (s, 6H), 0,92 (t, J = 7,39 Hz, 6H); ¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃) σ/ppm: 156,9; 154,8; 149,9; 141,5; 137,7; 133,7; 133,4; 130,3; 129,4; 128,0; 127,1; 126,2; 118,5; 17,0; 14,6; 12,7; 12,2. FT-IR (cm⁻¹): 2965, 1588, 1504, 1447, 1414; MALDI-TOF m/z: C₂₅H₂₇BF₂N₄O₂ Hesaplanan; 464,22 bulunan; 464,76.

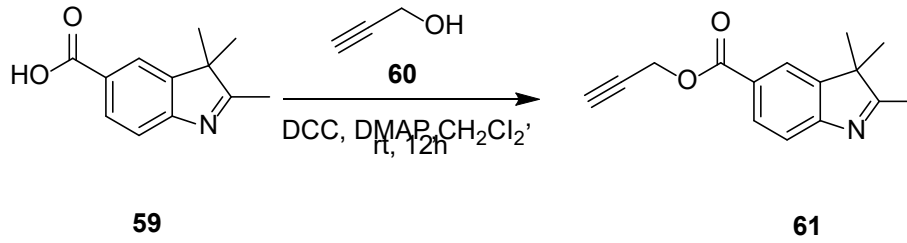
3.5 3,3-Dimetil-2-metilenindolin-5-karboksilik asit (59) sentezi



Şekil 3.3. Bileşik 59'un sentezi.

4-Hidrazinobenzoik asit (1,0 g, 6,5 mmol) ve metil izopropil keton (0,78 ml, 7,2 mmol) susuz asetik asit (15 ml) içerisinde çözüldü ve 16 saat boyunca reflux edildi. Kahverengi renk oluşunca oda sıcaklığına gelinceye kadar soğutuldu sonra çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalan kısım CH₂Cl₂ (50 ml) ile çözüldü. Doymun NaHCO₃ (25 ml) çözeltisi ile yıkanan organik kısımdan çözücü uzaklaştırıldıktan sonra kahverengi katı ürün elde edildi: %43, e.n. 210°C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 11,65 (s, 1H); 8,15 (dd, J = 8,1; 0,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,36 (s, 6H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 192,52; 170,81; 156,63; 145,15; 130,61; 127,50; 123,31; 119,13; 53,28; 22,66; 15,39; 1,3 g, % 97 verim, E.N: 210 °C (lit: 208-210 °C). ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD, Me₄Si): δ 1,37 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 7,50 (s, 1H) and 8,00 (m, 2H).(Pham vd., 2003)

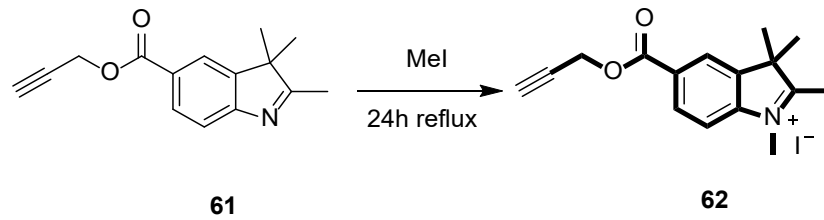
3.6 Prop-2-in-1-il 2,3,3-trimetil-3H-indol-5-karboksilat (61) sentezi



Şekil 3.4. Bileşik 61'in sentezi.

50 ml bir balona sentezlemiş olduğumuz **59** (1015 mg, 5 mmol), DCC (1030 mg, 5 mmol), DMAP (610mg, 5 mmol) ve propargil alkol (420mg, 6 mmol) alındı ve kuru CH₂Cl₂ (20 ml) ile çözüldü. Karışım 12 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Silikajel üzerinden hekzan:etil asetat (3:1) ile yapılan kolon kromatografisi neticesinde saf ürün elde edildi: 800 mg, % 62 verim. E.N: 127 °C. ESIMS: m/z = 256.1347 [M]⁺ (Hesaplanan C₁₆H₁₇NO₂ = 255.3170); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.34 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 192.01, 165.99, 158.13, 145.82, 130.46, 126.10, 122.92, 119.75, 95.68, 74.93, 53.92, 52.40, 22.86, 15.74.(Tang vd., 2017)

3.7 Bileşik (62) sentezi

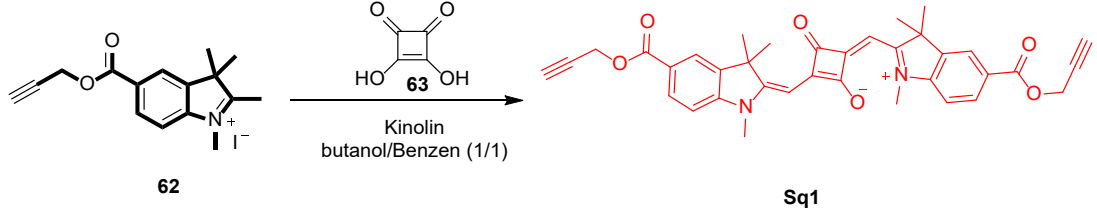


Şekil 3.5. Bileşik 62'nin sentezi.

Sentezi gerçekleştirilen bileşik **61** (100 mg, 0,414 mmol) iyodomethan (4,14 mmol, 2,57 ml) ile 50 °C'ye reaksiyona sokularak bileşik **62** krem rengi katı elde edildi; % 80 verim, E.N: 218 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.75 (6H, s), 2.55 (1H, s), 3,20 (3H, s), 4,30 (3H, s), 5,01 (2H, s), 7.75 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,35 (1H, d). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164,21; 145,29; 141,60; 131,69; 131,30; 124,55; 115,37; 77,23;

75,76; 55,08; 53,32; 37,56; 23,14; 17,60. ESI-MS (M^+) $C_{16}H_{18}NO_2^+$; m/z (hesaplanan): 256.13, m/z (ölçülen): 255.95

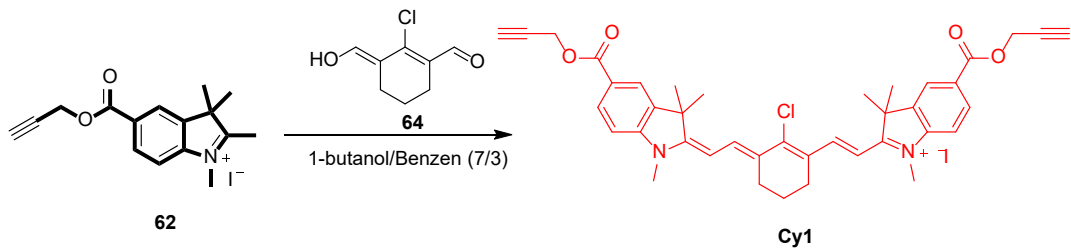
3.8 Bileşik Sq 1 Sentezi



Şekil 3.6. Bileşik Sq 1'in sentezi.

Bileşik **62** 112 mg, 0,8 mmol, Skuarik asit (25 mg, 0,4 mmol) ve kinolin 50 ml balona alındı ve 20 ml hazırlanan (1:1) bütanol, benzen çözücü karışımı ile çözülmesi sağlandıktan sonra Dean-Stark aparatı ile 15 saat boyunca Ar atmosferinde geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon bittikten sonra döner buharlaştırıcı ile çözücü uzaklaştırıldı ve katı kısım etilasetat ile yıkandı. Yeşil katı süzülerek alındı. % 27 verim, E.N: 230°C bozulma meydana geldi. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 8,15 (s, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 5,80 (s, 1H); 4,90 (s, 2H); 2,55 (m, 12H); 1,75 (s, 4H); ESI-MS: m/z = 589,10 $[M]^+$

3.9 Bileşik Cy1 sentezi

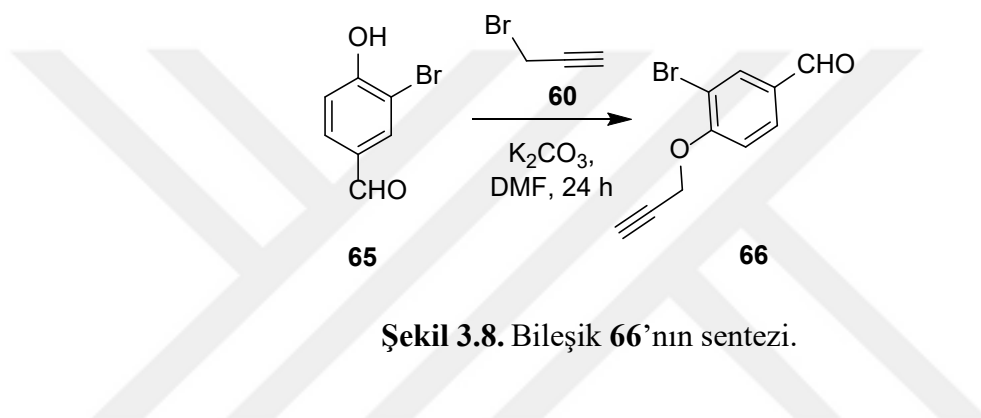


Şekil 3.7. Bileşik Cy 1'in sentezi.

1,2,3,3-tetrametil-5-((prop-2-yn-1-yloks)karbonil)-3H-indol-1-ium iyodit (148 mg, 1,2 mmol) ve (E)-2-chloro-3-(hidroksimetilen)sikloheks-1-enekarbaldehit (50 mg, 0,6 mmol) 25 ml balona alındı ve 15 ml hazırlanan (7:3) bütanol, benzen çözücü karışımı ile çözülmesi sağlandıktan sonra Dean-Stark aparatı ile on saat boyunca Ar atmosferinde geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon ince tabaka kromatografisi ve soğurma spektrumu ile takip edildi. Reaksiyon bittikten sonra döner buharlaştırıcı

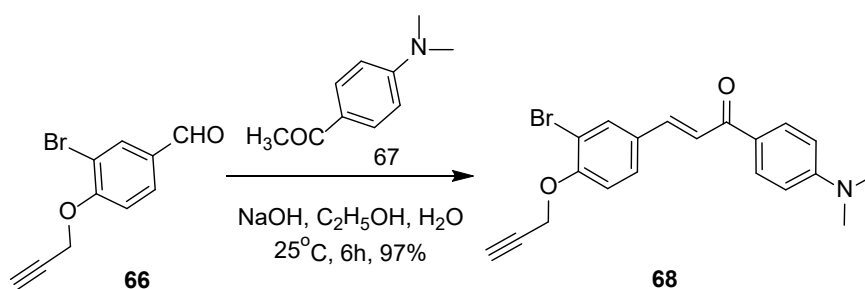
ile çözücü uzaklaştırıldı ve katı kısım dietil eter ile çöktürüldü. Yeşil katı süzülerek alındı. %80 verim E.N: 241°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H); 8,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 8,04 (s, 2H); 7,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 6,41 (d, *J* = 14,1 Hz, 2H); 4,96 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H); 3,82 (s, 6H); 2,83 (s, 4H); 2,55 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H); 1,76 (s, 12H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 173,44; 165,05; 151,72; 146,82; 144,99; 141,04; 131,58; 130,05; 125,96; 123,63; 110,44; 103,54; 75,24, 52,70, 48,95; 32,99; 28,10; 26,93; 20,59.ESI-MS (M⁺) C₄₀H₄₀ClN₂O₄; m/z (hesaplanan): 647.27, m/z (ölçülen): 647.11

3.10 3-bromo-4-(prop-2-yn-1-yloksy) benzaldehit (66) sentezi



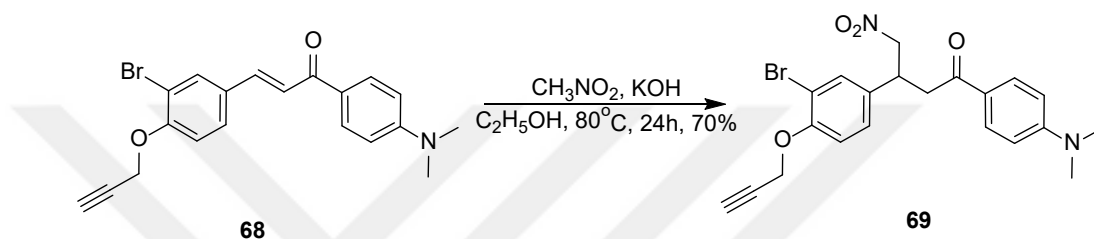
Bromo-hidroksibenzaldehit (6 mmol) ve K₂CO₃ (3,3 g, 24 mmol) DMF içerisinde çözüldü. Üzerine propargil bromür (0,63 ml, 6,6 mmol; 80 wt % in toluene) ilave edildi. Oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. İçerisine buz ilave edilerek süzüldü. Krem renkli katı madde elde edildi. % 80 verim E.N.: 78-80 °C ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9,86 (s, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 4,87 (s, 2H); 2,59 (s, 1H). (Weiss vd., 2017)

3.11 Bileşik (68) sentezi



4-dimetilaminoasetofenon (68 mg, 0,41 mmol) 20.0 ml C₂H₅OH içerisinde çözüldü. Bu karışım üzerine 3-bromo-4-(prop-2-yn-1-yloksi) benzaldehit (100 mg, 0,41 mmol) ve NaOH (55 mg, 0,65 mmol) ilave edildi. Karışım 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Soğuk 1 N HCl ile çöktürüldü. Oluşan katı süzüldü. renk. sarı, verim: 53 mg (% 25), E.N.: 188 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8,00 (d, 2H); 7,89 (s, 1H); 7,67 (d, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,08 (d, 1H); 6,70 (d, 2H); 4,82 (s, 2H); 3,09 (s, 6H); 1,56 (s, 1H). ESI-MS: m/z (Bulunan): = 383,96 m/z (hesaplanan): = 383,05

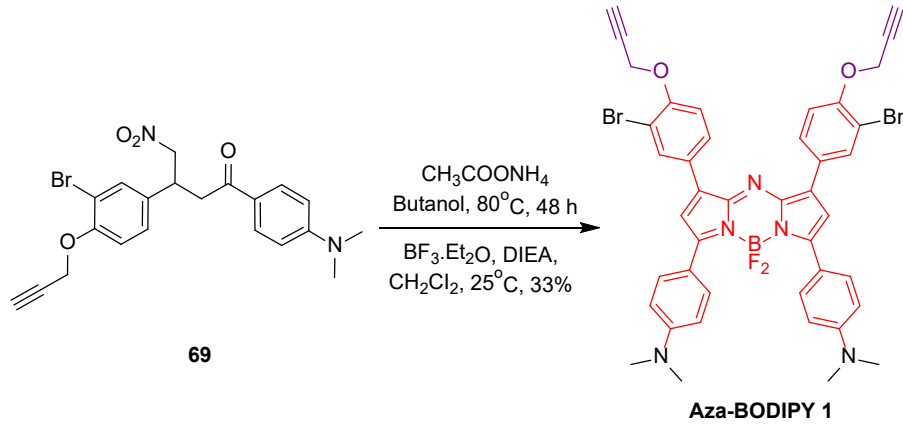
3.12 Bileşik (69) sentezi



Şekil 3.10. Bileşik 69'un sentezi.

100 mg (E)-3-(3-bromo-4-(prop-2-yn-1-yloksi)fenil)-1-(4-(dimetilamino)fenil)prop-2-en-1-one (11) 20 ml C₂H₅OH içerisinde çözüldü. Üzerine 95 mg KOH ve 1 ml nitrometan ilave edildi. Karışım 12 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda karışım oda sıcaklığına soğutuldu. Çözücüsü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Etilasetat ve saf su ile ekstraksiyon yapıldı. Organik kısım döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Hekzan ile kahverengi katı madde elde edildi verim: % 25, E.N: 183 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7,82 (d, 2H); 7,78(s, 1H); 7,21 (d, 1H); 7,00 (d, 1H); 6,62 (d, 2H); 4,81 (m, 1H); 4,73 (s, 2H); 4,62 (m, 1H); 4,13 (m, 1H); 3,29 (m, 2H); 3,06 (s, 6H); 2,53 (s, 1H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 194,14; 153,66; 134,24; 132,30; 130,28; 127,74; 124,07; 114,15; 112,68; 110,65; 79,57; 77,79; 76,36; 56,83; 40,62; 40,04; 38,57.

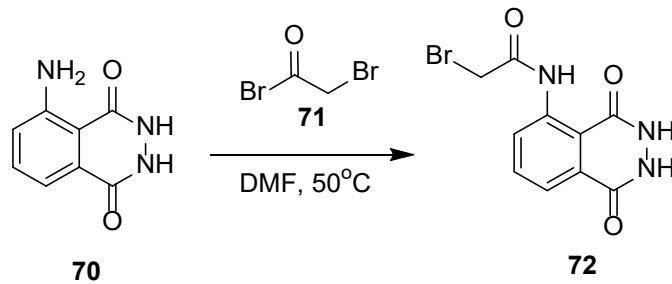
3.13 Aza-BODIPY 1 sentezi



Şekil 3.11. Bileşik Aza-BODIPY 1'in sentezi.

3-(3-bromo-4-(prop-2-yn-1-yloksy)fenil)-1-(4-(dimetilamino)fenil)-4-nitrobütan-1-one (12) (100 mg, 0,23 mmol) bir balon içerisinde C₄H₉OH (5 ml) ile çözüldü. Üzerine NH₄CH₃CO₂ (370 mg 4,8 mmol) eklendi. Karışım 24 saat refluks edildi. Karışım filtreden geçilip EtOH ile yıkandı. Yeşil katı Aza-dipi elde edildi. Alınan Azadipi Dry DCM de çözüldü ve argon geçirildi. Üzerine 0,54 ml N-Diisopropylethylamine ilave edildi ve 10 dk oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra Bor triflorür dietil eterat ilave edildi. Oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldı ardından yağimsı madde CHCl₃ ve 3x50 ml su ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ ilave edildi ve çözücü uzaklaştırıldı. Hekzan ve dietileter ile çöktürüldü. Verim: % 35, E.N: 138 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8,26 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,80 (d, 2H); 7,45 (s, 1H); 7,26 (s, 1H); 6,86 (d, 2H); 4,96 (s, 2H); 3,68 (s, 1H); 3,04 (s, 6H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 194,18; 153,55; 134,29; 132,46; 130,21; 127,84; 124,03; 114,17; 110,79; 79,42; 77,78; 77,75; 66,15; 57,15; 41,41; 40,36 ve 38,41.

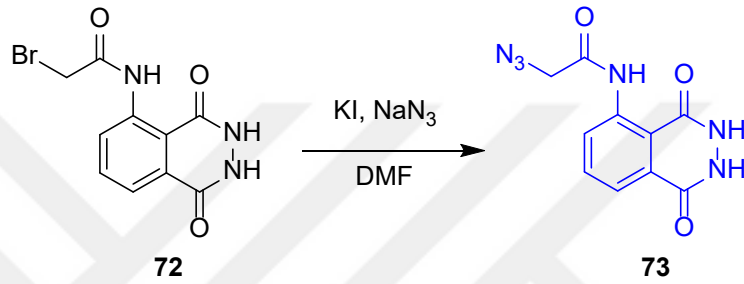
3.14 Bileşik (72) sentezi



Şekil 3.12. Bileşik 72'nin sentezi.

100 ml balon içerisine 1 g luminol 25 ml DMF içerisinde çözülür. Üzerine bromoasetilbromid çözünmüş halde ilave edilir ve 5 dk manyetik balık ile karıştırılır. Reaksiyon karışımı 4 saat 50 °C de karıştırılır. Daha sonra soğuk su ilave edilir filtre edilip toplanır. Soğuk su ile yıkanır ve kurutulur. Açık sarı renk katı elde edilir. %87 verim, ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 12,94, (s, 1H); 12,90 (s, 1H); 8,89 (d, 1H); 7,98 (t, 1H); 7,63 (d, 1H); 4,30 (s, 2H); 3.43 (s, 1H).

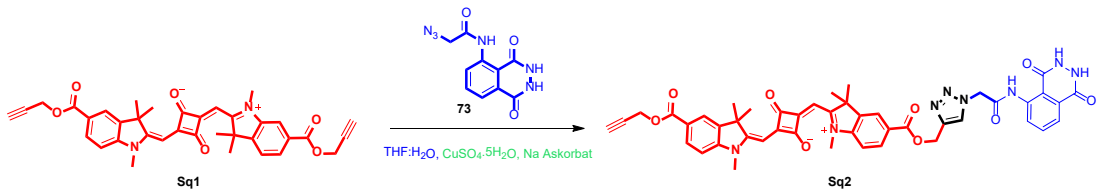
3.15 Bileşik (73) sentezi



Şekil 3.13. Bileşik 73'ün sentezi.

100 ml balon içerisine 1 g bileşik 72 25 ml DMF içerisinde çözülür. Üzerine NaN₃ ve KI çözünmüş halde ilave edilir. Reaksiyon karışımı 24 saat 25°C de karıştırılır. Daha sonra CH₂Cl₂: Su ile ekstraksiyon yapılır. Organik kısım döner buharlaştırıcıdan uzaklaştırılır. Krem renk katı elde edilir. % 85 verim, E.N: 220°C bozulma meydana geldi. ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): 13,24, (s, 1H); 12,02 (s, 1H); 11,68 (s, 1H); 8,86 (s, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 4,27 (s, 2H); 2,87 (s, 1H); 2,71 (s, 1H).

3.16 Bileşik Sq 2 sentezi

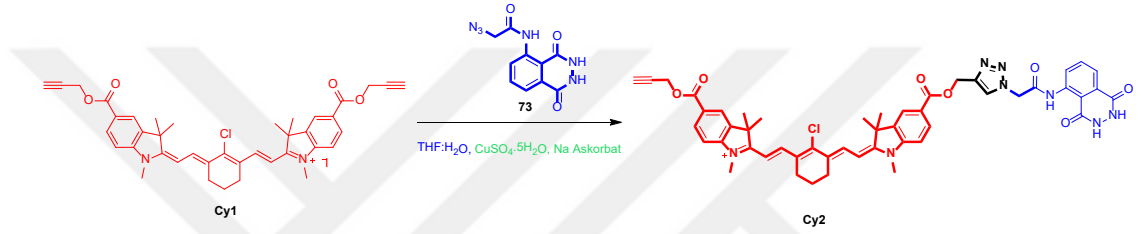


Şekil 3.14. Bileşik Sq 2'nin sentez şeması.

55 mg (E)-3-okso-4-((1,3,3-trimetil-5-((prop-2-yn-1-yloksy)karbonil)-3H-indol-1-ium-2-yl)metilen)-2-(((E)-1,3,3-trimetil-5-((prop-2-yn-1-yloksy)karbonil)indolin-2-ylidene)metil)siklobut-1-en-1-olate iyodit (**Sq1**) THF:H₂O ile çözüldü. Daha sonra 2-

azido-N-(1,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidroftalazin-5-yl)asetamit (**73**) 24mg DMF içerisinde çözöldü. İçerisine suda çözülmüş CuSO₄.5H₂O ilave edildi. Ardından üzerine Sodyum askorbat ilave edildi. 3 gün Ar atmosferinde reflux edildi. Reaksiyon sonunda çözücü uzaklaştırıldı. CH₂Cl₂: MeOH (3:1) ile kolon kromatografi yöntemi ile saflaştırıldı. Verim: %45. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): 11,99 (s, 1H); 9,90 (s, 1H); 9,04 (s, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,34 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,11 (s, 1H); 6,97 (d, 1H); 6,66 (s, 1H); 6,61 (s, 1H); 3,99 (s, 1H); 3,58 (s, 2H); 2,50 (s, 12H); 2,16 (s, 3H); 1,74 (s, 3H); ESI-MS: m/z (Bulunan) = 848,69, m/z (Hesaplanan) = 848,29

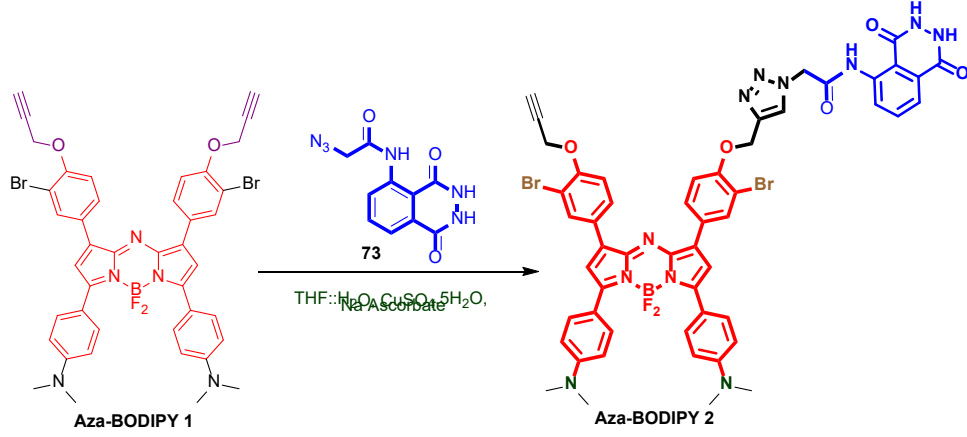
3.17 Bileşik Cy 2 sentezi



Şekil 3.15. Bileşik Cy 2'nin sentez şeması.

51 mg Cy1 THF ile çözüldü. Daha sonra 2-azido-N-(1,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidroftalazin-5-yl)asetamit (**73**) 20 mg DMF içerisinde çözöldü. İçerisine suda çözülmüş CuSO₄.5H₂O ilave edildi. Ardından üzerine Sodyum askorbat ilave edildi. 3 gün Ar atmosferinde reflux edildi. Reaksiyon sonunda çözücü uzaklaştırıldı. CH₂Cl₂: H₂O ile ekstraksiyon yapıldı. Kolon kromatografi ile saflaştırıldı. Verim: 42%. ¹H NMR (600 MHz, DMSO, ppm) 13,10 (s, 1H); 12,09 (s, 1H); 11,71 (s, 1H); 8,79 (d, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,53 (d, 1H); 6,37 d, 1H); 5,54 (s, 1H); 5,46 (s, 2H); 3,69 (s, 2H); 2,67 (s, 2H); 1,67 (s, 12H). ESI-MS: m/z (Bulunan): 906.97, (Hesaplanan): 906.05

3.18 Bileşik Aza-BODIPY 2 sentezi



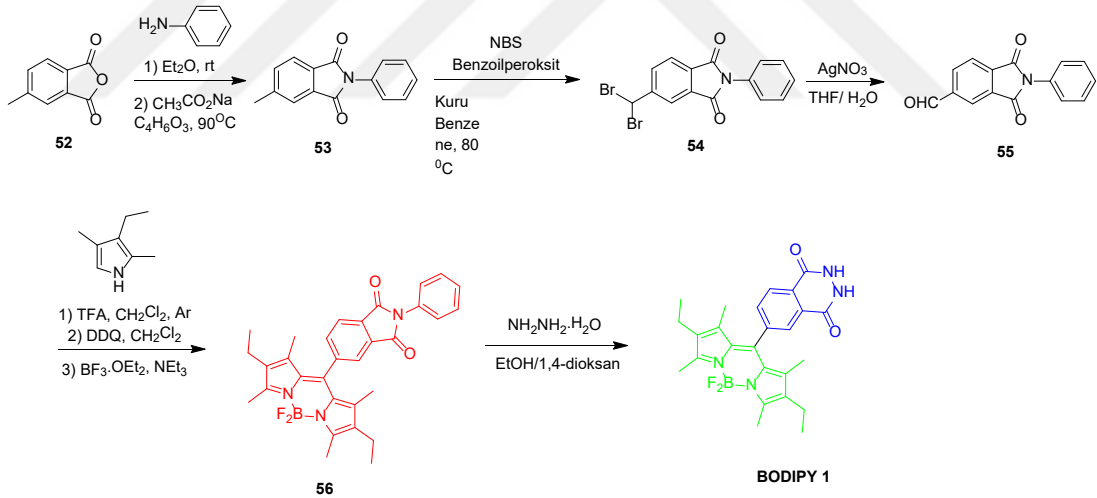
Şekil 3.16. Bileşik Aza-BODIPY 2'nin sentez şeması.

51 mg (**Aza-BODIPY 1**) THF ile çözüldü. Daha sonra 2-azido-N-(1,4-diokso-1,2,3,4-tetrahidroftalazin-5-yl)asetamit (**73**) 20 mg DMF içerisinde çözüldü. İçerisine suda çözülmüş $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ilave edildi. Ardından üzerine Sodyum askorbat ilave edildi. 3 gün Ar atmosferinde geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon sonunda çözücü uzaklaştırıldı. CH_2Cl_2 : H_2O ile ekstraksiyon yapıldı. Verim: % 53. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 13,08 (s, 1H); 12,05 (s, 1H); 11,66 (s, 1H); 8,81 (s, 1H); 8,76 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,23 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,34 (s, 1H); 84 (s, 2H); 5,54 (s, 2H); 5,40 (s, 1H); 5,00 (s, 1H); 3,67 (s, 1H); 3,09 (s, 6H); 2,87 (s, 3H); 2,71 (s, 3H). ESI-MS: $m/z = 1109$

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

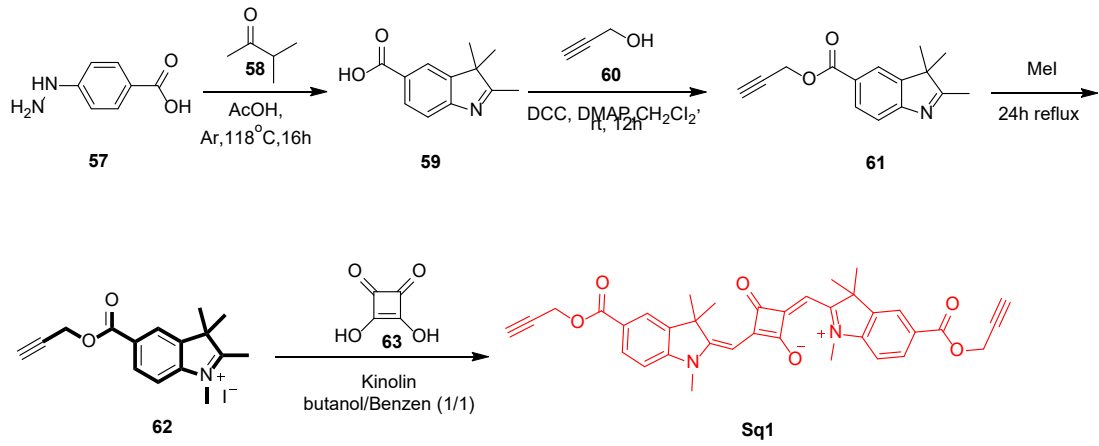
Bu çalışmada teranostik kanser tedavisine imkân verecek yeni BODIPY, Skuarin, Siyanin ve AZA-BODIPY bileşiklerinin sentezi ve karakterizasyonu hedeflenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler soğurma ve emisyon yapabilen fotoduyarlastırıcı ajanlardır. Tasarımda bir yanda reaktif oksijen türlerine (ROT)’a karşı duyarlılık gösteren kemilüminesans bir ünite; diğer yanda ise biyogörüntüleme, FDT, ve/veya FTT’ye olanak veren terapötik ajanları aynı anda bünyesinde bulunduran dört yeni bileşik sentezlendi.

BODIPY 1 bileşiğinin sentezi beş basamakta gerçekleştirildi. İlk olarak 4-metil ftalik anhidrit ile anilinin reaksiyonundan bileşik **53**, bileşik **53**’ün N-Bromo süksinimit ile reaksiyonundan **54**, bileşik **54**’ün AgNO₃ ile reaksiyonundan **55**, Bileşik **55**’in 2,4-dimetil-3-etil pirol ile belirli oranlarda reaksiyonundan bileşik **56** ve bileşik **56**’nın hidrazin hidrat ile reaksiyonundan nihai bileşik **BODIPY 1** sentezi (Şekil 4.1) gerçekleştirilmiştir.



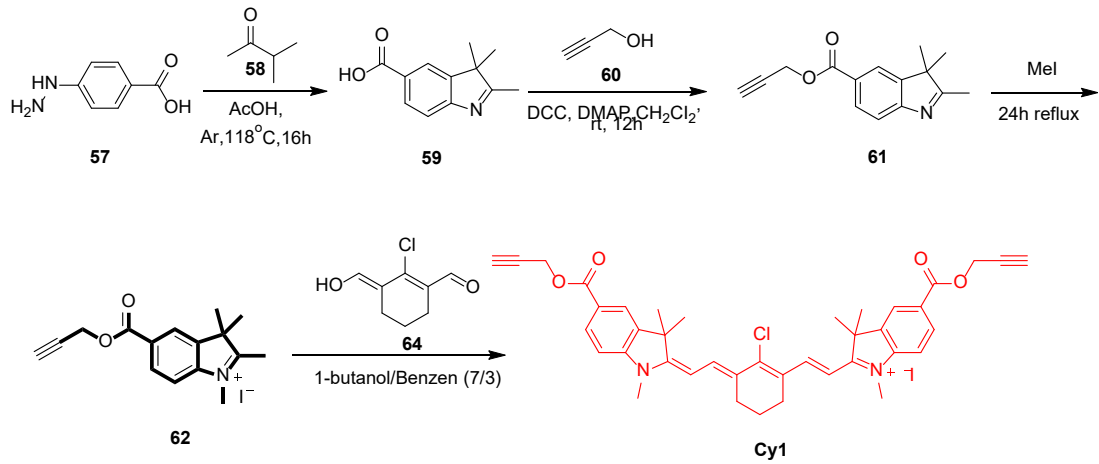
Şekil 4.1. Bileşik **BODIPY 1**’in genel sentez şeması.

Sq1 sentezi dört kademelik bir dizi tepkime üzerinden elde edilmiştir. 4-Hidrazinobenzoik asit ve metil izopropil keton bileşiklerinin belirli oranlarda asetik asit ile reaksiyonundan bileşik **59** sentezlenmiştir. Bileşik **59**’ un proparjil alkol ile esterleşme reaksiyonundan bileşik **61** sentezlenmiştir. Bileşik **61**’in iyodometan ile metilleme reaksiyonu sonucu bileşik **62** sentezlenmiştir. Daha sonra bileşik **62**’in skuarik asit ile reaksiyonundan **Sq1** elde edilmiştir (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Bileşik Sq 1'in genel sentez şeması.

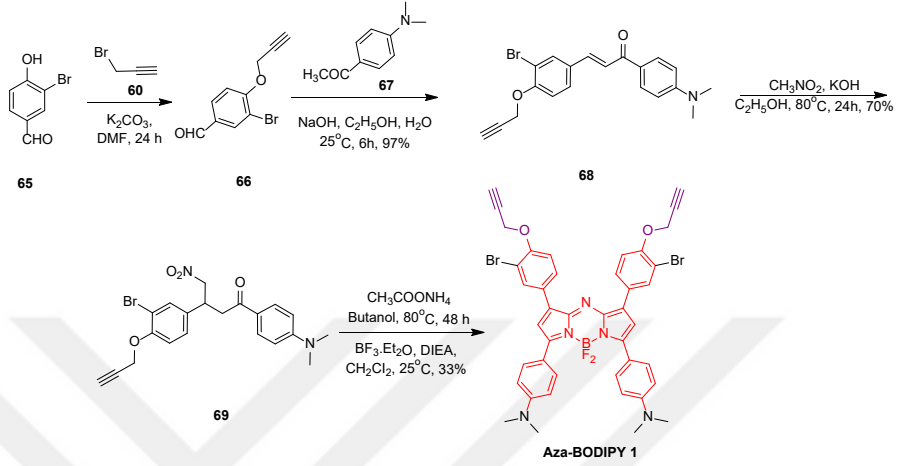
Cy1 sentezi dört kademelik bir dizi tepkime üzerinden elde edilmiştir. 4-Hidrazinobenzoik asit ve metil izopropil keton bileşiklerinin belirli oranlarda asetik asit ile reaksiyonundan bileşik 59 sentezlenmiştir. Bileşik 59'un propargil alkol ile esterleşme reaksiyonundan bileşik 61 sentezlenmiştir. Bileşik 61'in iyodometan ile metilleme reaksiyonu sonucu bileşik 62 sentezlenmiştir. Daha sonra bileşik 62'in (E)-2-chloro-3-(hidroksimetilen)sikloheks-1-enekarbaldehit ile reaksiyonundan Cy1 elde edilmiştir (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Bileşik Cy 1'in genel sentez şeması.

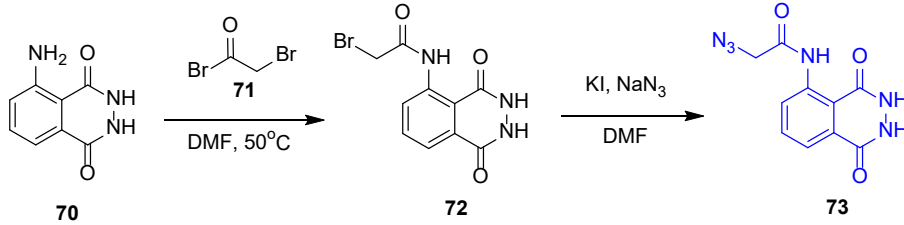
Aza-BODIPY 1 bileşiğinin sentezi dört basamakta gerçekleştirilmiştir. İlk olarak 3-bromo-4-hidroksi benzaldehit ile propargil bromürün reaksiyonundan bileşik 66 sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiğin 4-dimetilaminoasetofenon kondensasyonu sonucu 68 kalkan bileşiği sentezlendi. Bileşik 68 ile nitrometan katılma reaksiyonu sonucu bileşik 69 sentezlendi. Daha sonra sentezlenen bileşik 69 amonyum asetat ile

geri soğutucu düzenek altında kaynatıldı. Reaksiyon UV spektrofotometre ile kontrol edilerek 24 saat sonunda koyu mavi renkli katı elde edildi ve etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. aza-dipirometen bileşiklerine diizopropiletilamin (DIEA) ve BF_3OEt_2 muamele edilmesi sonucunda **Aza-BODIPY 1** elde edildi (Şekil 4.4). Elde edilen bileşikler spektroskopik yöntemlerle karakterize edildi.



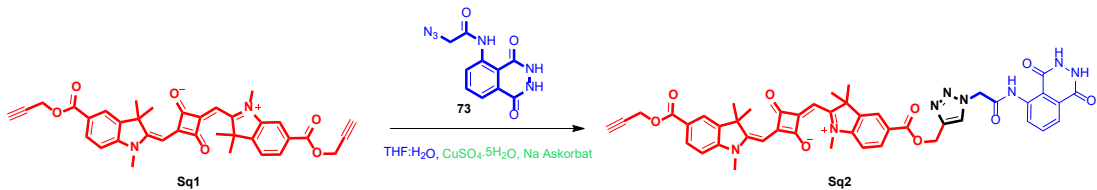
Şekil 4.4. Bileşik Aza-BODIPY 1'in genel sentez şeması.

İlk olarak ticari olarak alınan Luminol bileşiği ile bromoasetilbromür ile reaksiyonlarından bileşik **72** elde edildi. Daha sonra bileşik **72**'ün NaN_3 ile reaksiyonundan bileşik **73** sentezlendi (Şekil 4.5).



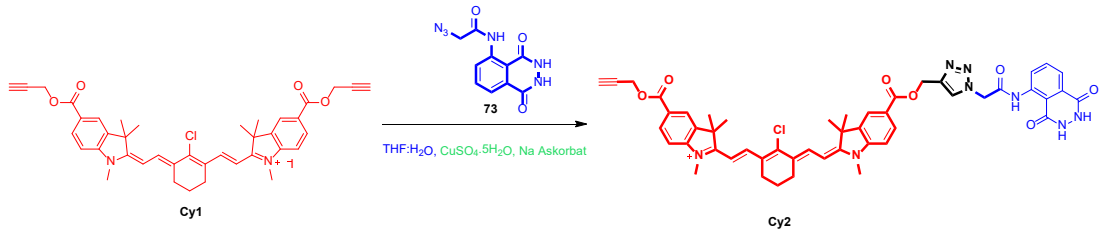
Şekil 4.5. Bileşik **73**'ün sentez şeması.

Hedef yapı **Sq 2**'nin sentezi, **Sq1** ile dihidroftalazindion tabanlı kemilüminesans malzeme olan **73**'ün reaksiyonu sonucunda elde edildi (Şekil 4.6).



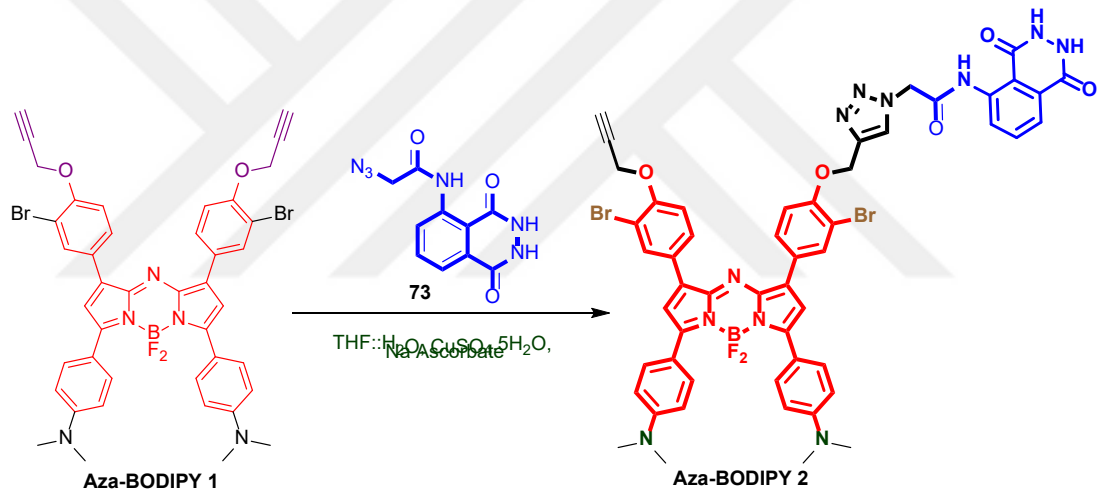
Şekil 4.6. Bileşik **Sq 2**'nin sentez şeması.

Hedef yapı **Cy 2'** nin sentezi, **Cy1** ile dihidroftalazindion tabanlı kemilüminesans malzeme olan **73**'ün reaksiyonu sonucunda elde edildi (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Bileşik **Cy 2'** nin sentez şeması.

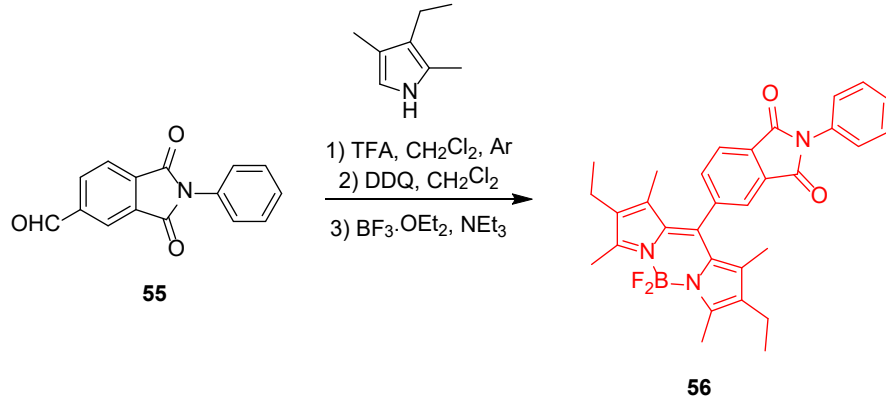
Hedef yapı **Aza-BODIPY 2'** nin sentezi, **Aza-BODIPY 1** ile dihidroftalazindion tabanlı kemilüminesans malzeme olan **73**'ün reaksiyonu sonucunda elde edildi (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Bileşik **Aza-BODIPY 2'** nin sentez şeması.

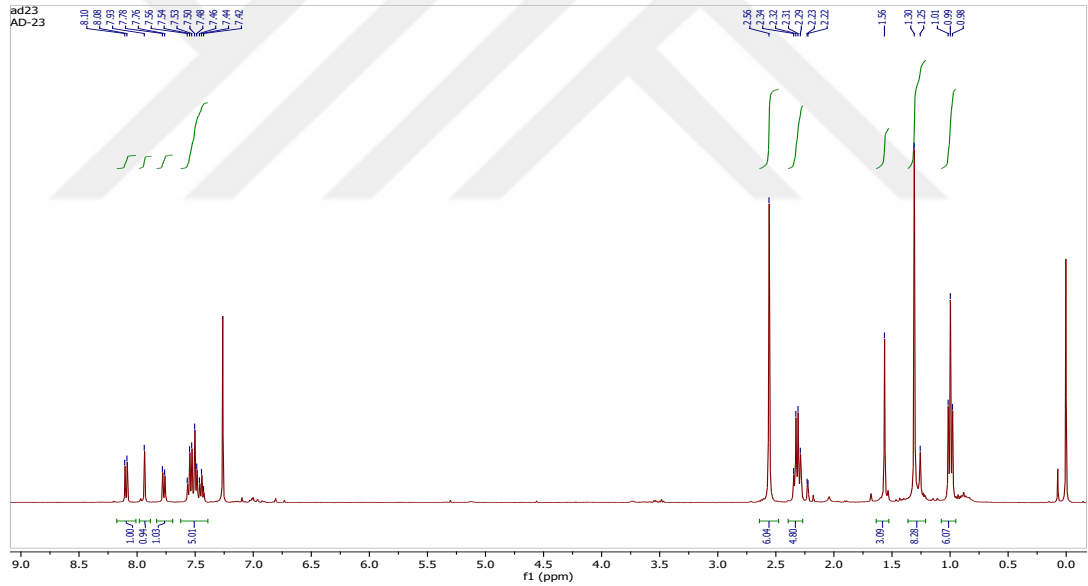
4.1 Hedef Bileşik BODIPY 1 Yapısının Sentezi

Hedeflenen **BODIPY 1** beş aşamada sentezlendi. İlk olarak bileşik **54** (Sasamoto ve OHKURA, 1991), **55** (Ishida vd., 1995) ve **56** (Ishida vd., 1995) literatürde verilen yöntemlere göre sentezlendi. Bu amaçla elde edilen 4-formil-N-metil-N-fenilftalimid **56** ile 2,4-dimetil-3-etil pirol 1:2 mol oranında reaksiyonu sonucunda bileşik **57** sentezlendi ve spektroskopik yöntemlerle karakterize edildi.



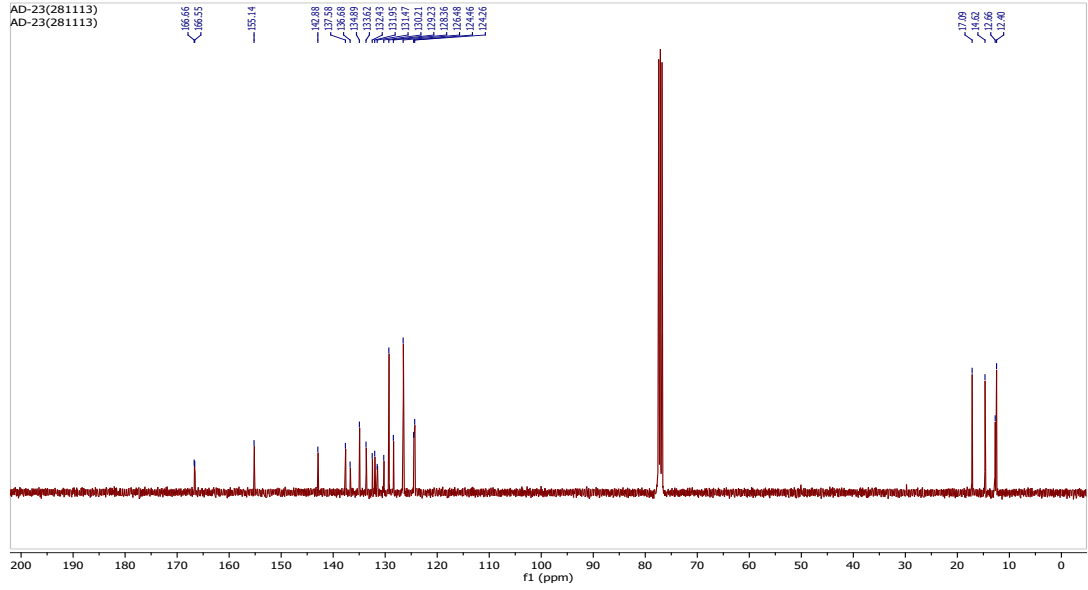
Şekil 4.9. Bileşik **56**'nın sentezi.

Bileşik **56** ^1H NMR spektrumu Şekil 4.2 incelendiğinde, protonlara ait sinyaller 8.09 (d, $J = 7.57$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (dd, $J_1 = 1.01$ $J_2 = 7.58$ Hz, 1H), 7.56-7.42 (m, 5H) 2.56 (s, 6H), 2.32 (q, $J = 7.52$ Hz, 4H), 1.31 (s, 6H) ve 1.0 (t, $J = 7.51$ Hz, 6H) ppm'de gözlemlendi. ^1H NMR yapıyı doğrulamaktadır.



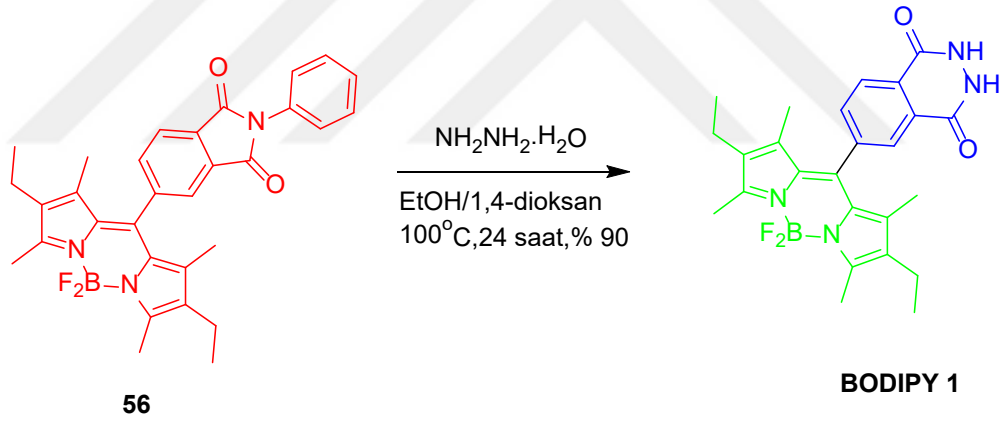
Şekil 4.10. Bileşik **56** için ^1H NMR spektrumu (CDCl_3 , 400 MHz).

^{13}C NMR spektrumu (Şekil 4.3) ile karbon sinyalleri 166.7, 166.5, 155.2, 142.9, 137.6, 136.7, 134.9, 133.6, 132.4, 131.9, 131.5, 130.2, 129.2, 128.4, 126.5, 124.5, 124.3, 17.1, 16.6, 12.7, 12.4 yapıyı desteklemektedir. Bileşik **56** için MALDI-TOF m/z: $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 525.24 için hesaplanan; 526.916 $[\text{M}^+\text{H}]^+$ olarak bulundu.



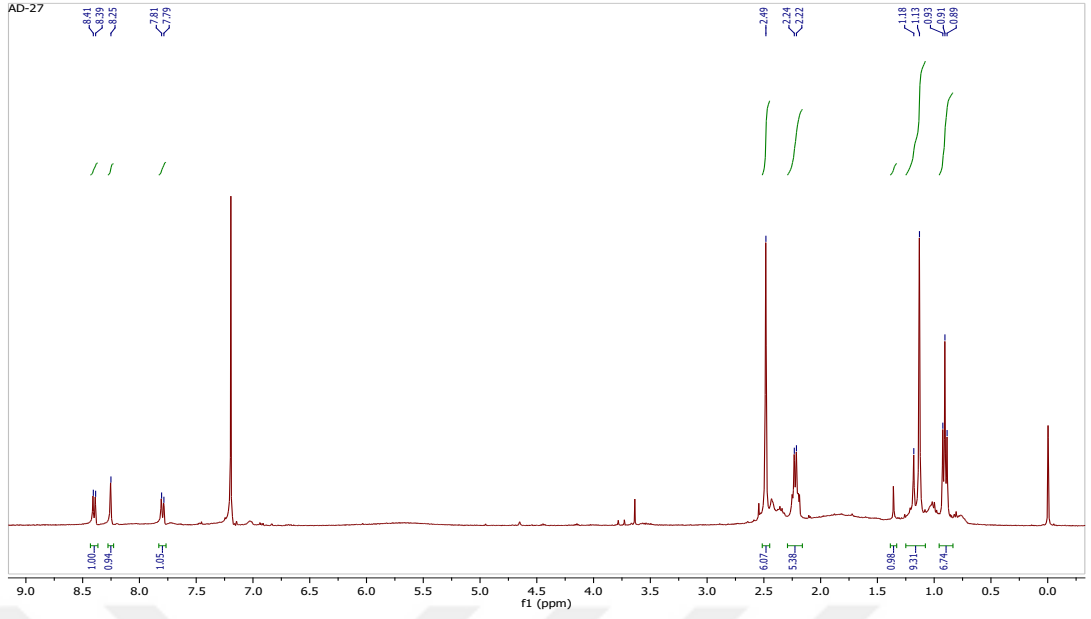
Şekil 4.11. Bileşik **56** için ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 , 100 MHz).

Bileşik **56** hidrazin hidrat ile muamele edilerek **BODIPY 1** bileşiği elde edildi.



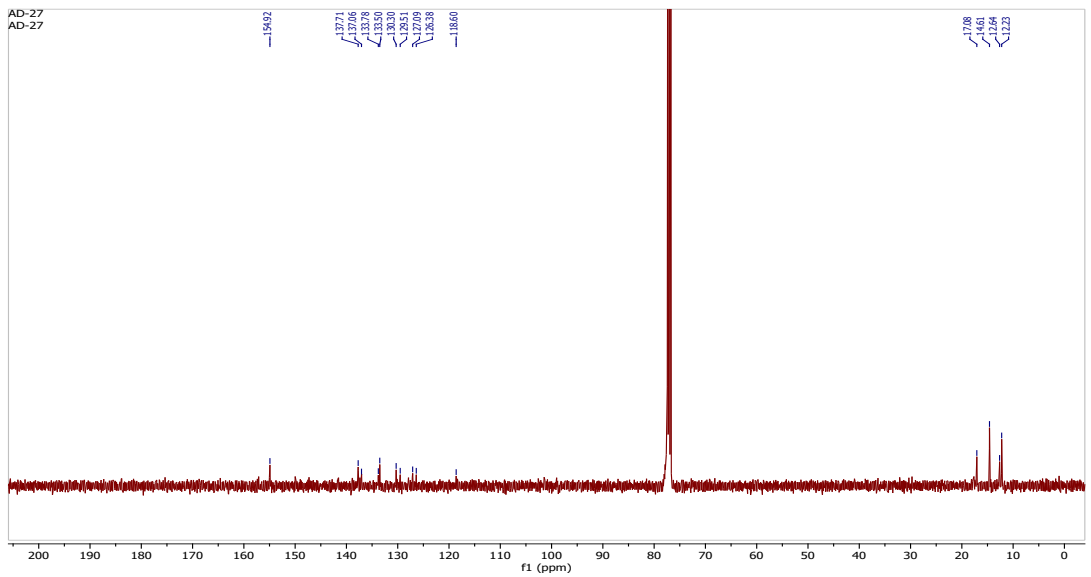
Şekil 4.12. Bileşik **BODIPY 1**'in moleküler yapısı.

BODIPY 1 için ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.13) 8.40 (d, $J = 8.09$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.23 (q, $J = 7.68$ Hz, 4H), 1.13 (s, 6H) ve 0.92 (t, $J = 7.39$ Hz, 6H) ppm'de proton sinyalleri tespit edildi.



Şekil 4.13. Bileşik **BODIPY 1** için ^1H NMR spektrumu (CDCl_3 , 300 MHz).

^{13}C NMR spektrumunda 156.9, 154.8, 149.9, 141.5, 137.7, 133.7, 133.4, 130.3, 129.4, 128.0, 127.1, 126.2, 118.5, 17.0, 14.6, 12.7, 12.2 ppm'de karbon pikleri gözlenmiştir (Şekil 4.6). Aynı zamanda MALDI-TOF ile yapılan ölçümde kütle/ yük oranı m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BF}_2\text{N}_4\text{O}_2$ 464.22 olarak bulunmuştur. Hesaplanan kütle/yük oranı 464.76 değeri ile yapıyı doğrular niteliktedir.

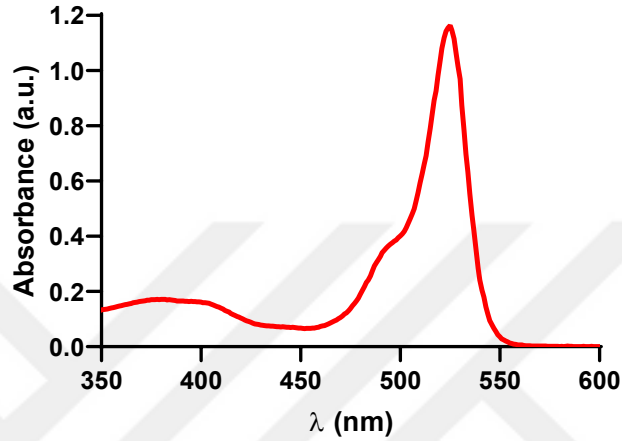


Şekil 4.14. Bileşik **BODIPY 1** için ^{13}C NMR spektrumu (CDCl_3 , 75 MHz).

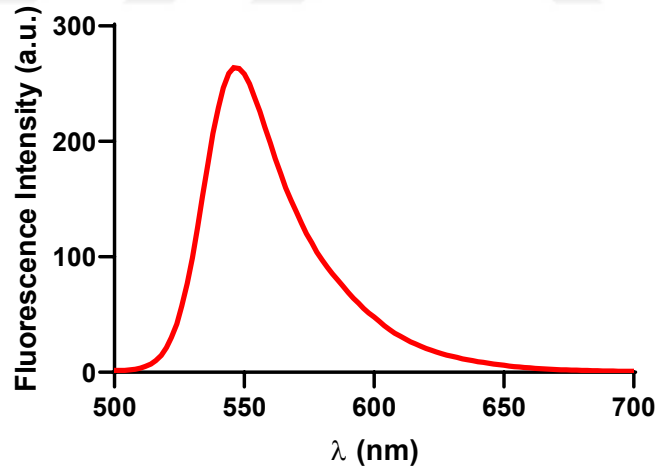
Hedef yapı **BODIPY 1**'in sentezlenmesinin ardından fotofiziksel olarak soğurma, emisyonu, kemilüminesans ve fotoduyarlayıcı olarak etkinliği incelenmiştir.

Bileşiğin soğurma ve floresans spektrumları Şekil 4.15 ve Şekil 4.16'da verilmiştir.

BODIPY 1'in organik çözücü içerisinde soğurması $\lambda_{\max}$ 535 nm iken emisyonunun $\lambda_{\max}$ 550 nm olduğu gözlemlenmiştir.

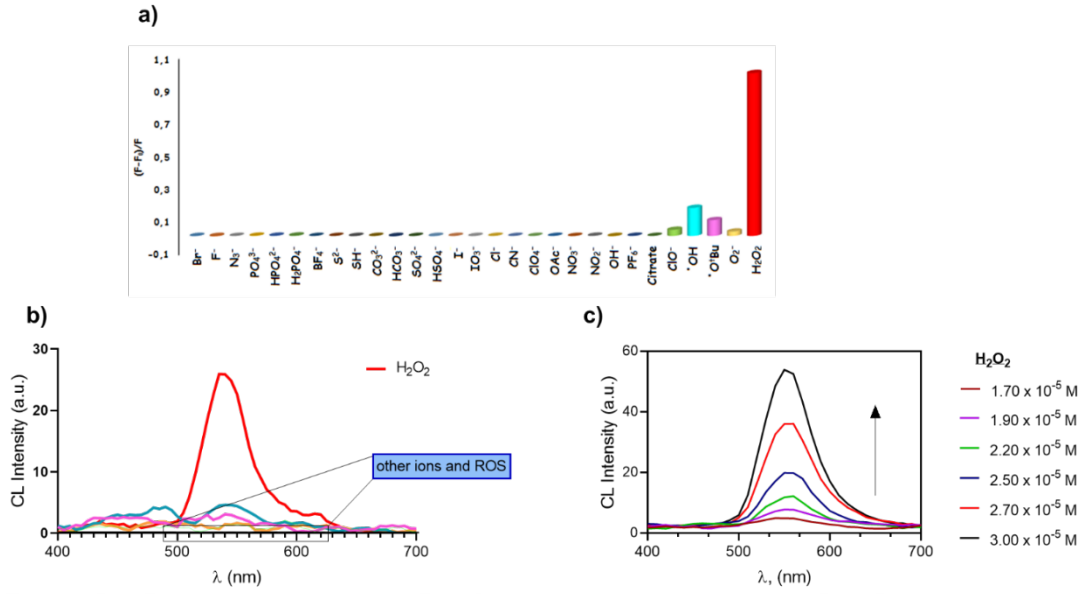


Şekil 4.15. **BODIPY 1**'in ($1,6 \times 10^{-5}$ M, $\lambda_{\max}$ 535nm, DMSO) soğurma spektrumu



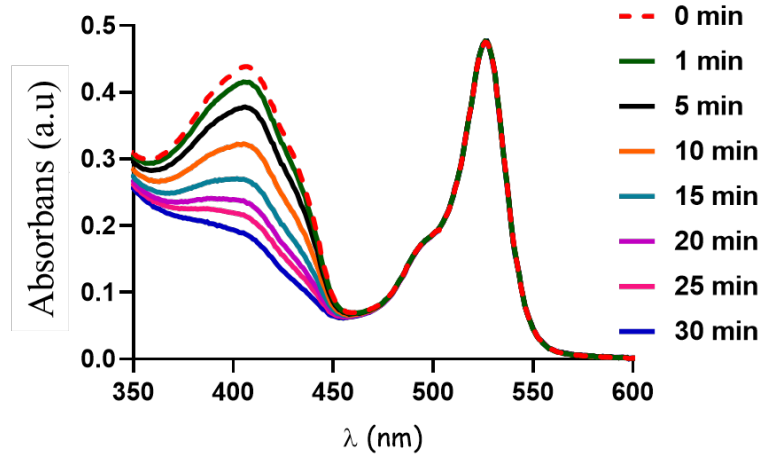
Şekil 4.16. **BODIPY 1**'in ($3,3 \times 10^{-8}$ M, $\lambda_{\max}$ 550nm, DMSO; λ_{ex} = 490 nm) emisyon spektrumu.

BODIPY 1'in alkali ortam içeren sulu solüsyon içerisinde kemilüminesans ölçümleri gerçekleştirildi. Bileşiğin diğer analitlerin varlığında H_2O_2 'ye karşı duyarlı olduğu tespit edildi.



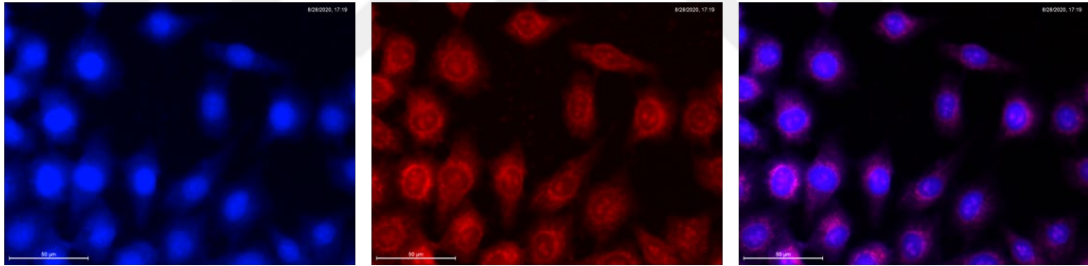
Şekil 4.17.a) ROT ve analitlerin varlığında **BODIPY 1**'in kemilüminesans yoğunluğu; **b)** ROT ve çeşitli analitlerin (OH^- , $OtBu$, F^- , Br^- , I^- , HCO_3^{2-} , CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , BF_4^- , S^{2-} , SO_4^{2-} , HSO_4^- , ClO^- , PO_4^{3-} , IO_3^- , N_3^- , OAc^- , SH^- , Sitrat, CN^- , OH^- , NO_3^- , NO_2^- , $H_2PO_4^-$, ClO_4^- , PF_6^- ($4.5 \times 10^{-4} M$)) varlığında **BODIPY 1**'in ($1.0 \times 10^{-2} M$) alkali ortam içeren sulu solüsyonda (%0.3, v/v, $\lambda_{exc}=425 nm$) kemilüminesans spektrumu **c)** Farklı derişimlerde ($0.3 \times 10^{-4} M$ ile $2.7 \times 10^{-4} M$) H_2O_2 eklenmesi sonucu kemilüminesans spektrumu.

BODIPY 1'in PDT etkinliğı 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) molekölü kullanılarak incelenmiştir. **BODIPY 1**'in yarım saat boyunca 640 nm ışık ile ışınlanması sonucunda 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) soğurmasındaki değışim kaydedilmiştir. 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) meydana gelen azalma ROT üretildiğini göstermektedir.



Şekil 4.18. PBS (pH 7,40) içerisinde 640 nm ışık ile uyarılma süresince 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) soğurmasında meydana gelen değişimler. (**BODIPY 1** $3,32 \times 10^{-6}$ M, $\lambda_{\max}$ 535 nm, DPBF $6,6 \times 10^{-6}$ M $\lambda_{\max}$ 410 nm).

BODIPY 1'in Hep-2 hücre hattında in vitro ortamda floresans görüntüleme yeteneği incelenmiştir. **BODIPY 1**' in etkili bir şekilde görüntüleme yaptığı tespit edilmiştir.

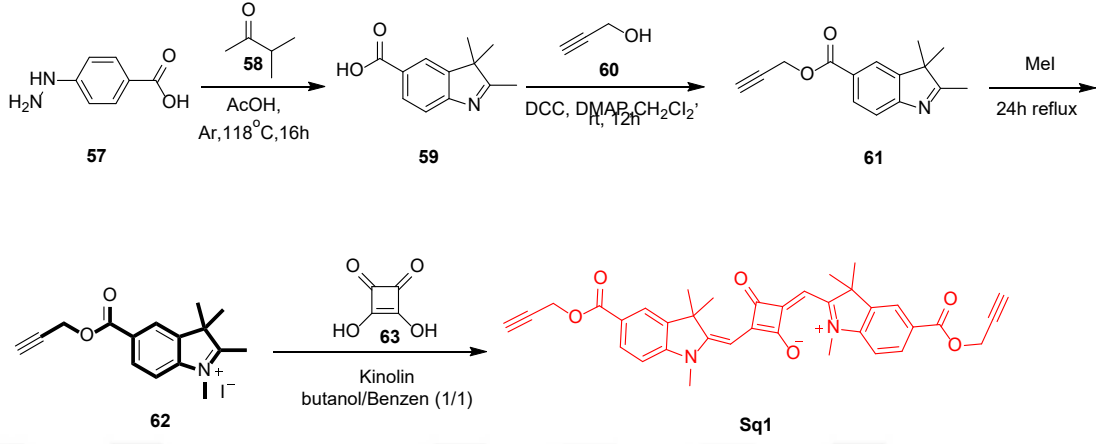


Şekil 4.19. Hep-2 hücrelerinin floresans görüntüleri. **a)** mavi renkli DAPI ile boyanmış hücre çekirdekleri; **b)** **BODIPY 1** boyalı hücre görüntüleri. **c)** DAPI ve **BODIPY 1** boyalı hücre görüntüleri.

4.2 Hedef yapı Sq1'in Sentezi

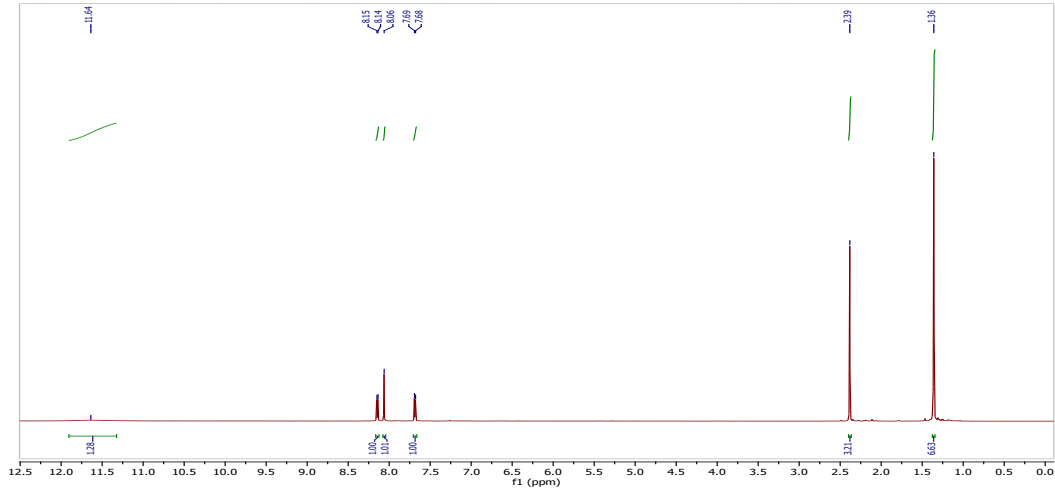
İlk aşamada dört kademelik bir dizi tepkime üzerinden **Sq1** elde edilmiştir. 4-Hidrazinobenzoik asit ve metil izopropil keton bileşiklerinin belirli oranlarda asetik asit ile reaksiyonundan bileşik **59** sentezlenmiştir. Bileşik **59**' un proparjil alkol ile esterleşme reaksiyonundan bileşik **61** sentezlenmiştir. Bileşik **61**'in iyodometan ile metilleme reaksiyonu sonucu bileşik **62** sentezlenmiştir. Daha sonra bileşik **62**'in

skuarik asit ile reaksiyonundan **Sq1** elde edilmiştir Yapılar **59**, **61**, **62** ve **Sq1** spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmiştir.



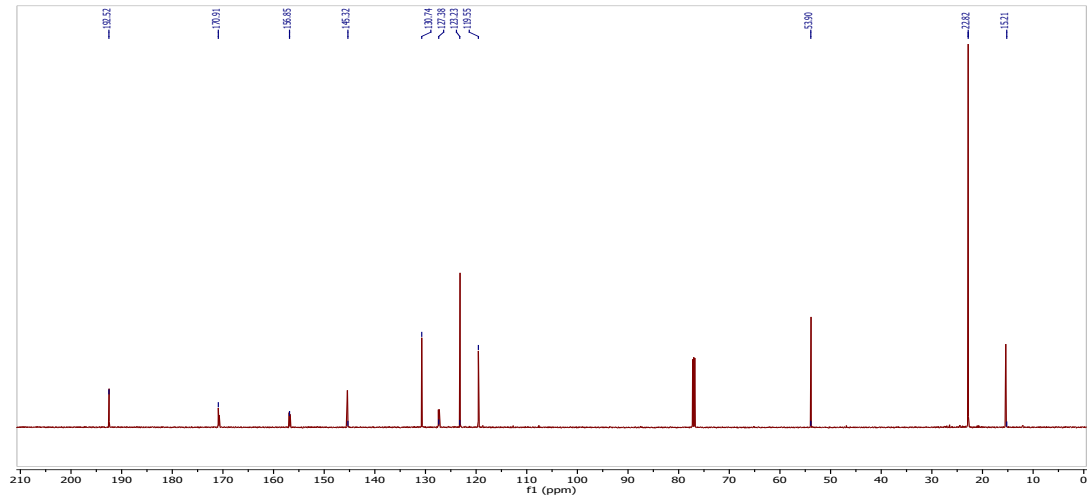
Şekil 4.20. Bileşik **Sq 1** genel sentez şeması.

Bileşik **59**, ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.21) aromatik protonlar 7.68 ikili, 8.06 tekli ve 8.15 ppm'de verdiği ikili sinyallerin yanı sıra, karboksilik asit grubuna bağlı proton 11,64 ppm'de verdiği tekli sinyal, indol grubuna bağlı metil protonlarının ($1\times\text{CH}_3$) 2.39 ppm'de ve ($2\times\text{CH}_3$) 1,36 ppm'de verdiği tekli sinyal yapıyı desteklemektedir.



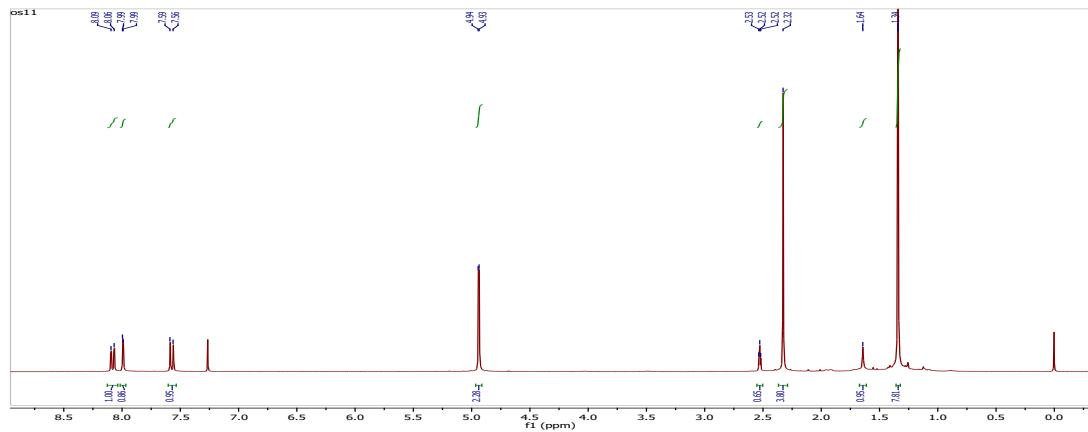
Şekil 4.21. Bileşik **59** için ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).

Diğer yandan **59** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil 4.22) aromatik halkanın doymamış karbonlarına ait sinyaller (192.52, 170.91, 156.85, 145.32, 130.74, 127.38, 123.23, 119.55 ppm) ve doymuş karbonlara ait (53.90, 22.82, 15.21 ppm) sinyaller yapıyı doğrulamaktadır.



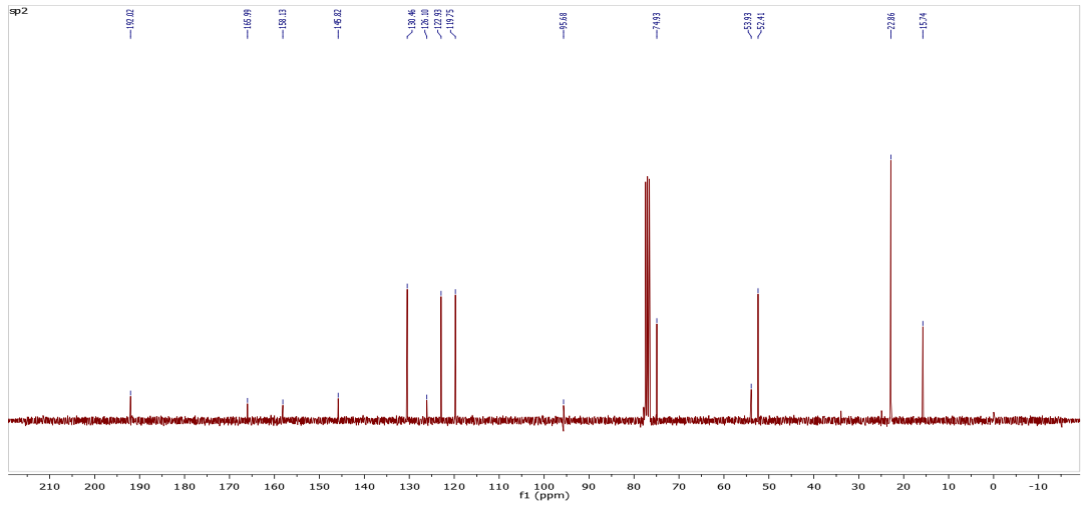
Şekil 4.22. Bileşik **59** için ^{13}C -NMR-Spektrumu (CDCl_3).

Bileşik **61**'in, ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.23) aromatik protonlar 7.58 ikili, 7.99 tekli ve 8.08 ppm'de verdiği ikili sinyallerin yanı sıra, alkin grubuna bağlı proton 4.94 ppm'de verdiği tekli sinyal ve 2.52 ppm'de verdiği üçlü sinyal, indol grubuna bağlı metil protonlarının ($1\times\text{CH}_3$) 2.32 ppm'de ve ($2\times\text{CH}_3$) 1.34 ppm'de verdiği tekli sinyal yapı ile uyumludur.



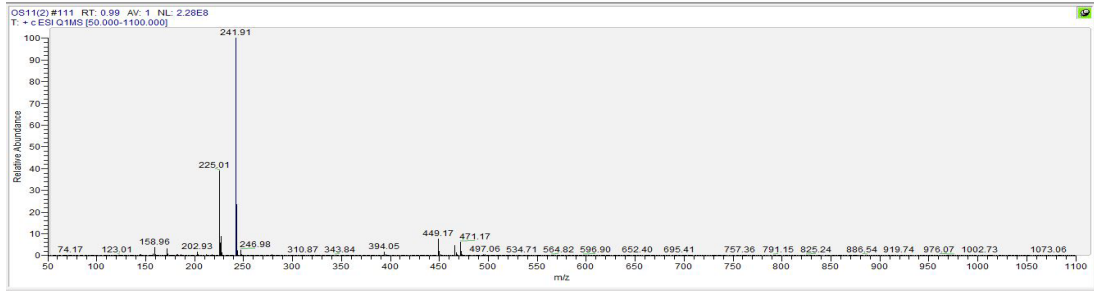
Şekil 4.23. Bileşik **61** için ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).

^{13}C NMR spektrumunda (Şekil 4.24) aromatik halkaların doymamış karbonlarına ait sinyaller (192.02, 165.99, 158.13, 145.82, 130.46, 126.10, 122.93, 119.75, 95.68ppm) ve doymuş karbonlara ait (74.93, 53.93, 52.41, 22.86 ve 15.74 ppm) sinyallerin yapıyı doğrular nitelikte olduğu tespit edilmiştir.



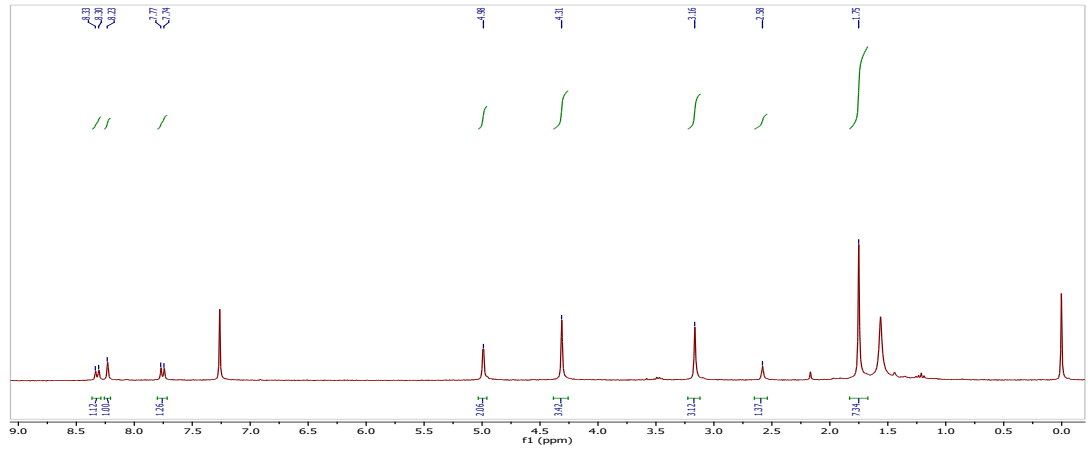
Şekil 4.24. Bileşik 61 için ^{13}C -NMR-Spektrumu (CDCl_3).

Ayrıca Bileşik 61'e ait LC-MS kütle spektrumu (Şekil 4.25) (hesaplanan m/z 241,11 ile bulunan m/z 241,91) değerleri yapıyı doğrulamaktadır.



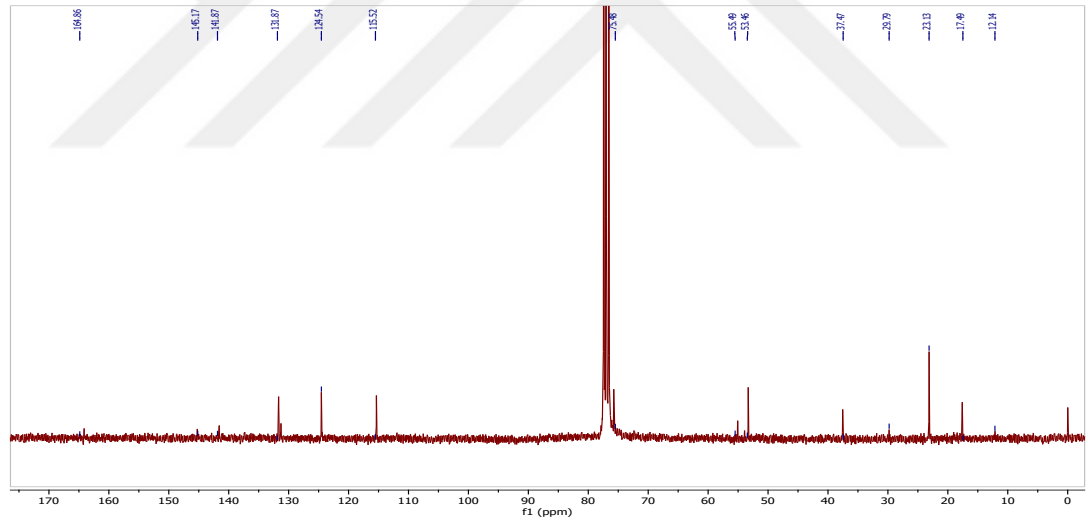
Şekil 4.25. Bileşik 61 için LC-MS spektrumu.

Bileşik 62, ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.26) aromatik protonlar 7.75 ikili, 8.25 tekli ve 8.35 ppm'de verdiği ikili sinyallerin yanı sıra, alkin grubuna bağlı proton 5.01 ppm'de verdiği tekli sinyal ve 2.58 ppm'de verdiği tekli sinyal, indol grubuna bağlı metil protonlarının ($1\times\text{CH}_3$) 3.16 ppm'de, ($2\times\text{CH}_3$) 1,35 ppm'de verdiği tekli sinyal ve azot atomuna bağlı 4.31 ppm'de metil grubuna ait sinyaller yapıyı desteklemektedir.



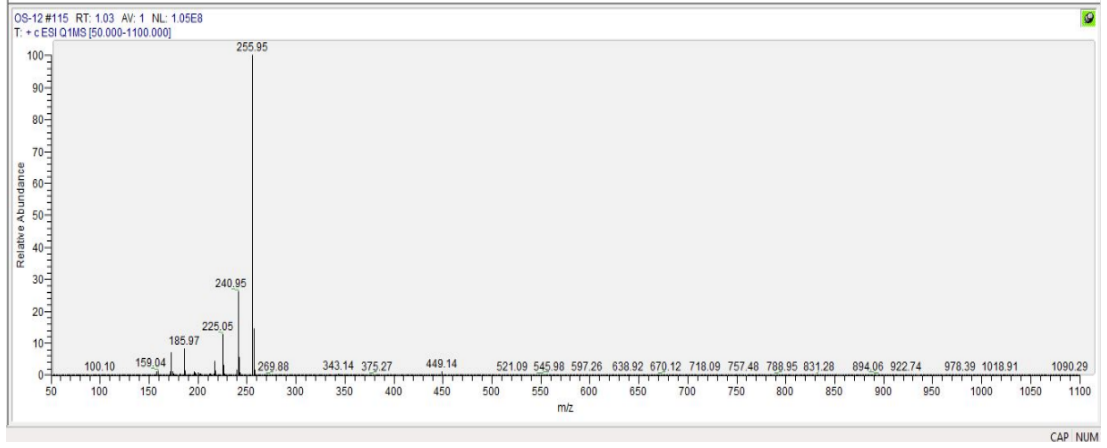
Şekil 4.26. Bileşik 62 için ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).

Bileşik 62'nin ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil 4.27) aromatik halkaların doymamış karbonlarına ait sinyaller (164.86, 145.17, 141.87, 131.87, 124.54, 115.52 ppm) ve doymuş karbonlara ait (75.48, 55.49, 53.46, 37.47, 29.79, 23.13, 17.49 ve 12.14 ppm) sinyaller yapıyı doğrulamaktadır.



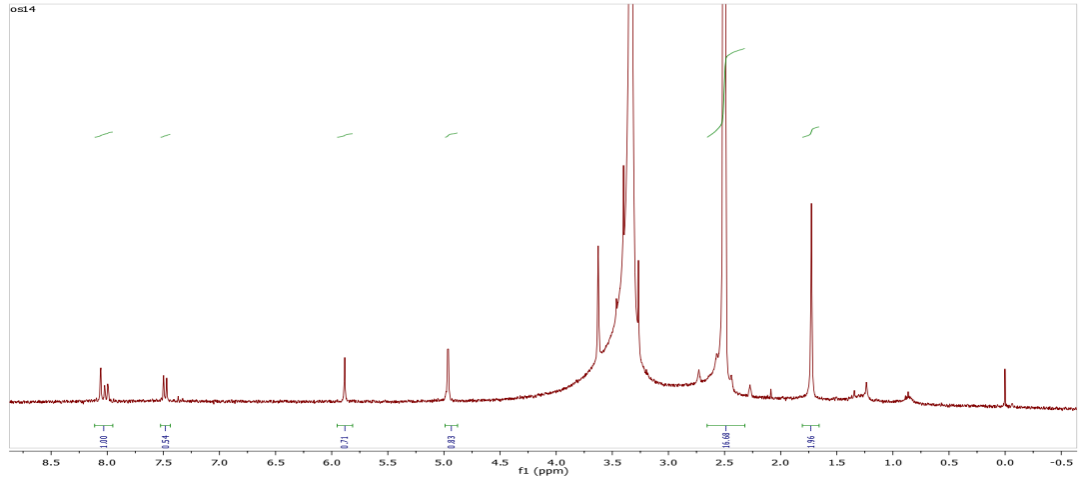
Şekil 4.27. Bileşik 62 için ^{13}C -NMR-Spektrumu (CDCl_3).

Ayrıca Bileşik 62'e ait LC-MS kütle spektrumu [(Şekil 4.28) hesaplanan m/z ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2 = 255.3170 \text{ M}^+$) ile bulunan kütleinin ($m/z = 256.1347 \text{ M}^+ \text{H}^+$)] yapı ile uyumlu olduğuna işaret etmektedir.



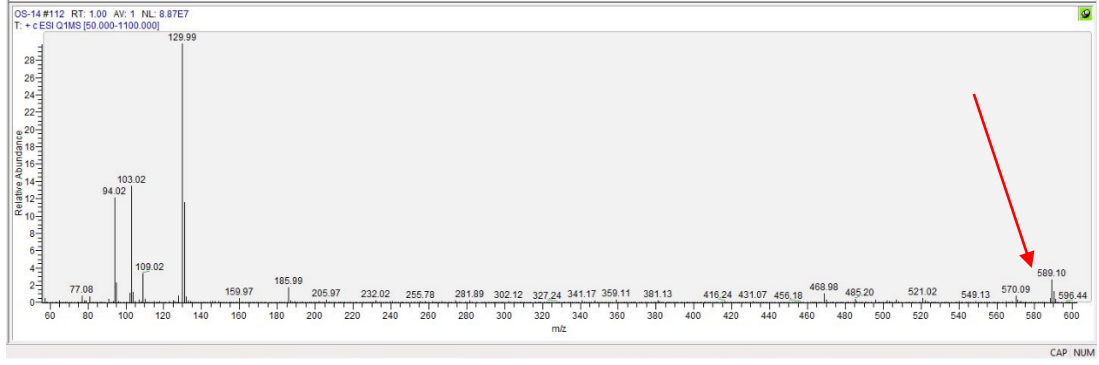
Şekil 4.28. Bileşik 62 için LC-MS spektrumu.

Nihai bileşik **Sq1**'in ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.29) aromatik protonlar 7.51 ikili, 8.10 ikili ve 8.15 ppm'de verdiği tekli sinyallerin yanı sıra, alkin grubuna bağlı proton 5.80 ppm'de, 4.90 ppm'de verdiği tekli sinyal ve 2.55 ppm'de verdiği çoklu sinyal ve 1,35 ppm'de verdiği tekli sinyaller yapıyı doğrulamaktadır.



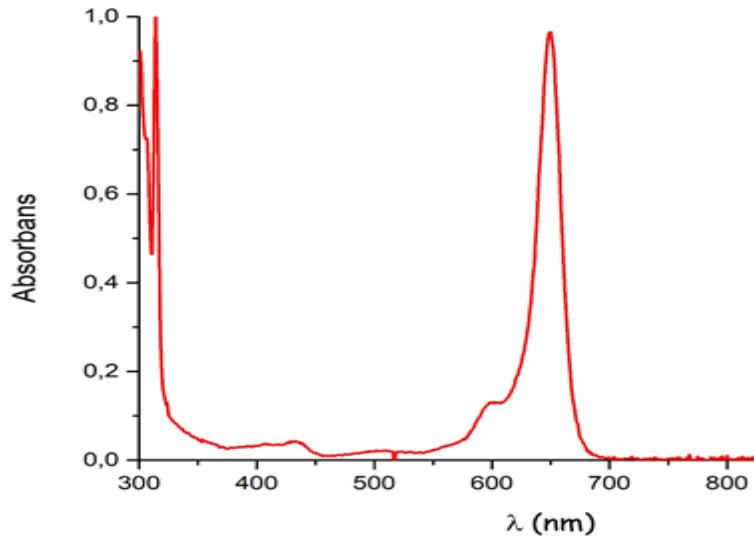
Şekil 4.29. Bileşik **Sq1** için ^1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6).

Ayrıca Bileşik **Sq1**'e ait LC-MS kütle spektrumu (Şekil 4.30), hesaplanan kütle (m/z : 588.23) ile bulunan kütle değerinin ($m/z = 589,10 \text{ M}^+$) yapı ile uyumlu olduğunu göstermektedir.



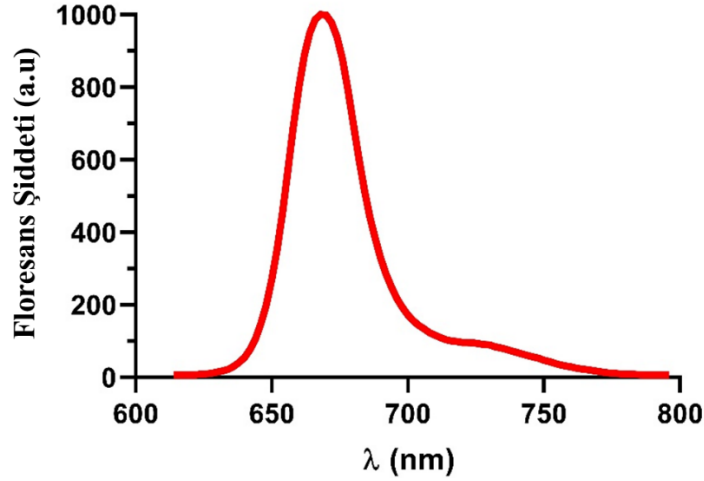
Şekil 4.30. Bileşik Sq1 için LC-MS spektrumu.

Hedef yapı **Sq 1**'in fotofiziksel olarak soğurma, emisyonu, kemilüminesans ve fotodinamik terapi etkinliği araştırılmıştır. Bileşik **Sq 1** için soğurma ve floresans spektrumları ile DPBF üzerinden FDT testleri incelenmiştir. Şekil 4.31'de **Sq 1** bileşiğinin soğurma spektrumu gösterilmiş olup 650 nm'de maksimum absorbans verdiği görüldü.



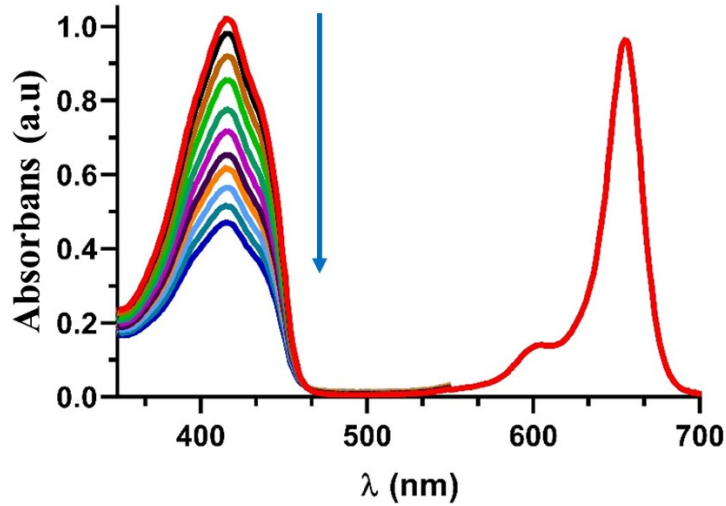
Şekil 4.31. Sq 1 için soğurma spektrumu ($1,6 \times 10^{-5}$ M, λ_{max} 650 nm, DMSO).

Şekil 4.32'de **Sq 1** bileşiğinin emisyon spektrumu gösterilmiştir. Bileşiğin **Sq 1** 600 nm'de uyarıldığında 650 nm'de emisyon yaptığı tespit edildi.



Şekil 4.32. Bileşik Sq 1 için emisyon spektrumu (DMSO; $\lambda_{exc} = 600$ nm).

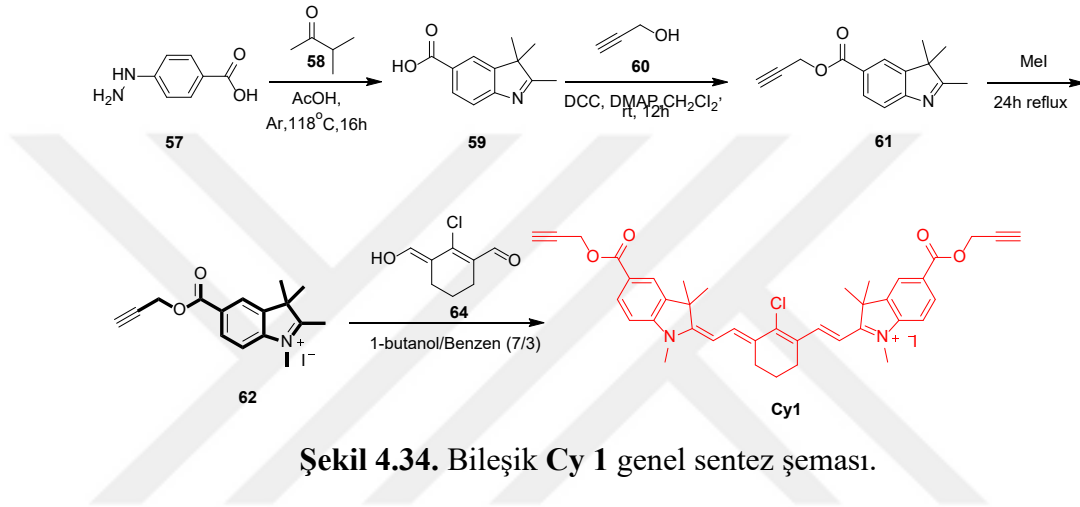
Bileşiğin Sq 1 FDT etkinliğini belirlemek için 1,3-difenilizobenzofuranın (DPBF) singlet oksijen ($^1O_2$) ile tepkimesine dayalı testler kullanılmıştır. DPBF testi sonucunda hedef bileşiğin Sq 1 etkin bir şekilde $^1O_2$ üretebildiği ve FDT ajanı olarak işlev görebileceği tespit edilmiştir (Şekil 4.33). DPBF testlerinde ışınlama süresince ortamda ROT (özellikle singlet oksijen) oluştuğu ve bu ROT'ların DPBF ile tepkimeye girmek suretiyle DPBF'nin soğurma şiddetini zamanla azalttığı tespit edilmiştir.



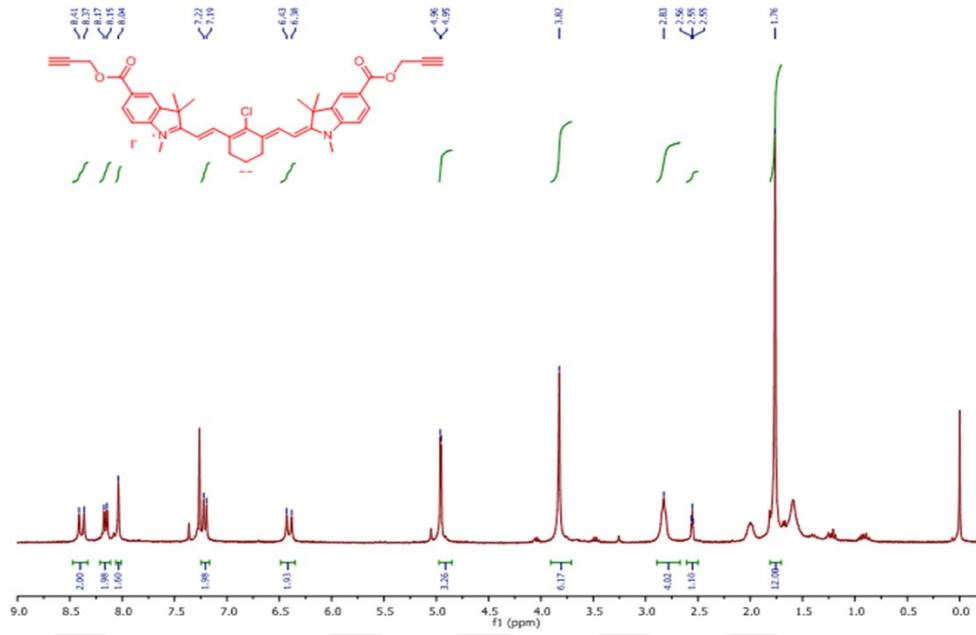
Şekil 4.33. Organik ortam (THF) içerisinde 640 nm ışık ile 45 dk uyarılma süresince 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) soğurmasında meydana gelen değişimler. (Sq 1 $3,32 \times 10^{-6}$ M, λ_{max} 650 nm, DPBF $6,6 \times 10^{-6}$ M λ_{max} 410 nm)

4.3 Hedef yapı Cy1'in Sentezi

Cy1 sentezi dört kademelik bir dizi tepkime üzerinden elde edilmiştir. 4-Hidrazinobenzoik asit ve metil izopropil keton bileşiklerinin belirli oranlarda asetik asit ile reaksiyonundan bileşik **59** sentezlenmiştir. Bileşik **59**' un propargil alkol ile esterleşme reaksiyonundan bileşik **61** sentezlenmiştir. Bileşik **61**'in iyodometan ile metilleme reaksiyonu sonucu bileşik **62** sentezlenmiştir. Daha sonra bileşik **62**'in (E)-2-chloro-3-(hidroksimetilen)sikloheks-1-enekarbaldehit ile reaksiyonundan Cy1 elde edilmiştir.

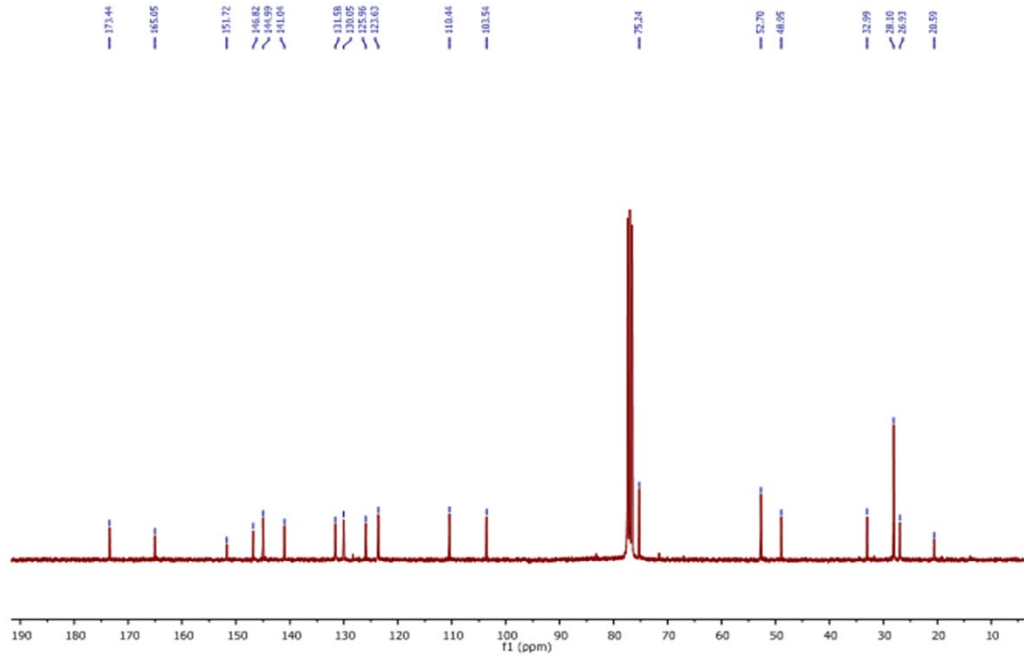


Bileşik Cy 1, ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.35) aromatik protonlar 8.42 ikili, 8.22 ikili, 8.10 tekli 7.60 tekli, 7.28 ikili, 6.40 ppm'de verdiği tekli sinyallerin yanı sıra, alkin grubuna bağlı proton 4.95 ppm'de verdiği tekli sinyal ve 3.84 ppm'de verdiği sinyaller yapı ile uyumludur.



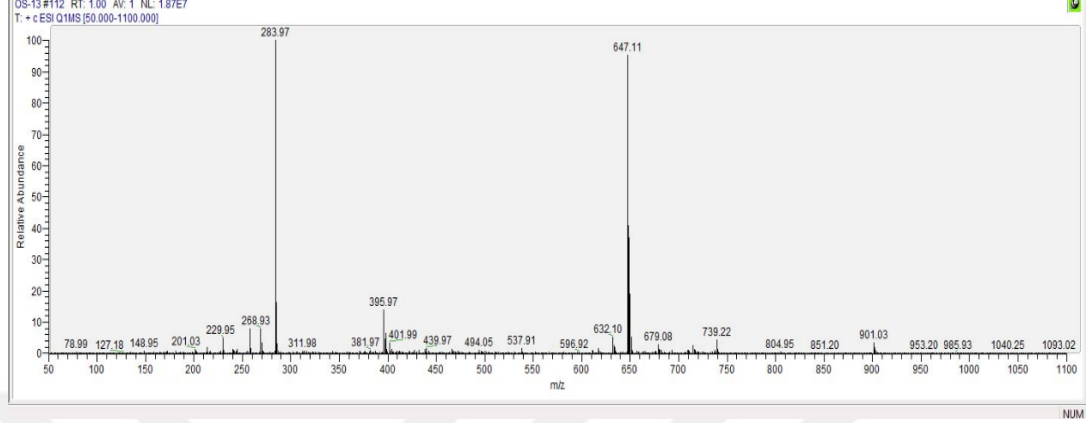
Şekil 4.35. Bileşik Cy1 için ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).

Diğer yandan Cy 1 bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil 4.36) aromatik yapıların doymamış karbonlarına ait sinyaller (173.44, 168.95, 165.05, 161.63, 151.72, 146.82, 144.99, 141.04, 131.59, 130.05, 125.96, 123.63, 110.44 ve 103.54 ppm) ve doymuş karbonlara ait (52.70, 48.95, 32.99, 28.10, 26.93 ve 20.59 ppm) sinyaller yapıyı doğrulamaktadır.



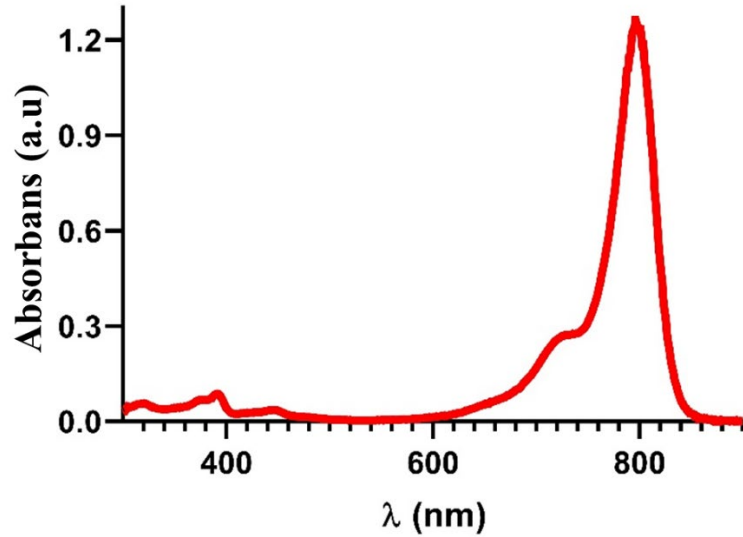
Şekil 4.36. Bileşik Cy 1 için ^{13}C -NMR-Spektrumu (CDCl_3).

Ayrıca Bileşik **Cy1**'e ait LC-MS kütle spektrumu (Şekil 4.37), hesaplanan kütle (m/z : 647.27) ile bulunan kütle değerinin ($m/z = 647.11$) yapı ile uyumlu olduğunu göstermektedir.



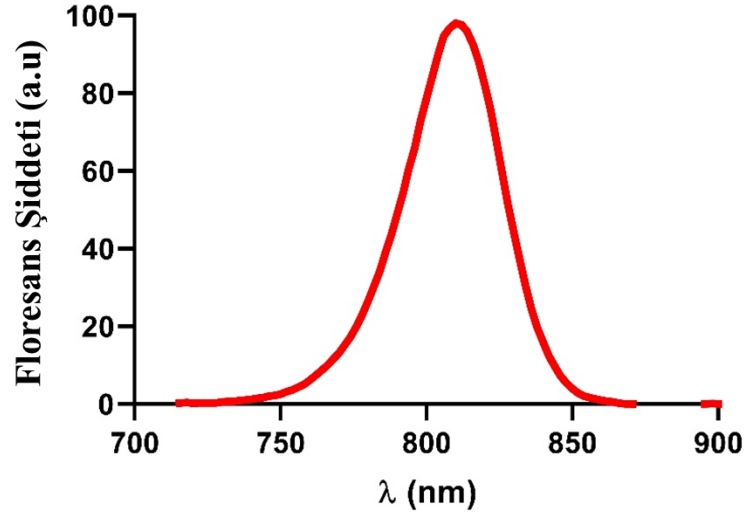
Şekil 4.37. Bileşik **Cy 1** için LC-MS spektrumu.

Hedef yapı **Cy 1**'in fotofiziksel olarak soğurma, emisyonu ve fotodinamik terapi etkinliği araştırılmıştır. Bileşik **Cy 1** için soğurma ve floresans spektrumları ile DPBF üzerinden FDT testleri incelenmiştir. Şekil 4.38'de **Cy 1** bileşiğinin soğurma spektrumu gösterilmiş olup 795 nm'de maksimum absorptans verdiği görüldü.



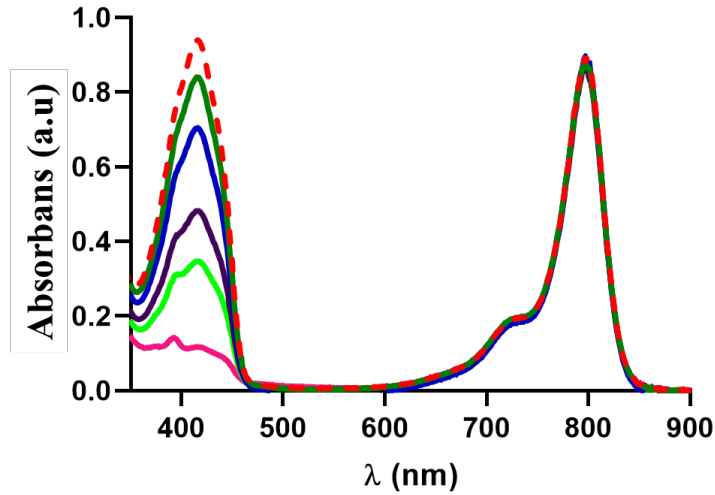
Şekil 4.38. Bileşik **Cy 1** için soğurma spektrumu (CH₃OH).

Şekil 4.39'da **Cy 1** bileşiğinin emisyon spektrumu gösterilmiştir. Bileşiğin **Sq 1** 700 nm'de uyarıldığında 815 nm'de emisyon yaptığı tespit edildi.



Şekil 4.39. Bileşik Cy 1 için emisyon spektrumu (CH_3OH ; $\lambda_{\text{exc}} = 700 \text{ nm}$).

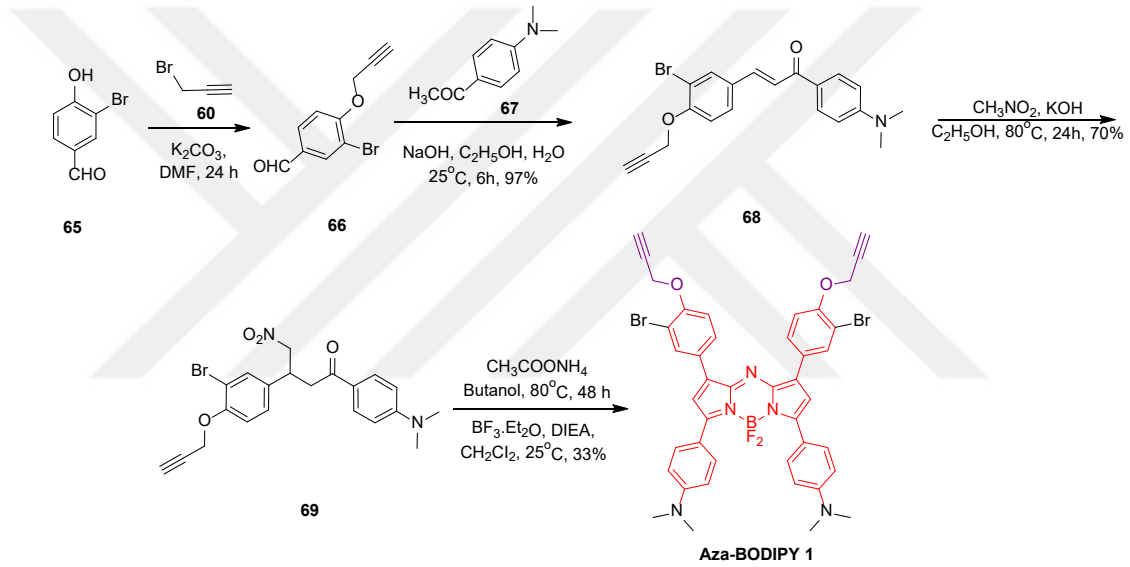
Bileşiğin Cy 1 FDT etkinliğini belirlemek için 1,3-difenilizobenzofuranın (DPBF) singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) ile tepkimesine dayalı testler kullanılmıştır. DPBF testi sonucunda hedef bileşiğin Cy 1 etkin bir şekilde $^1\text{O}_2$ üretebildiği ve FDT ajanı olarak işlev görebileceği tespit edilmiştir (Şekil 4.40). DPBF testlerinde ışınlama süresince ortamda ROT (özellikle singlet oksijen) oluştuğu ve bu ROT'ların DPBF ile tepkimeye girmek suretiyle DPBF'nin soğurma şiddetini zamanla azalttığı görülmektedir.



Şekil 4.40. Organik ortam (MeOH) içerisinde 640 nm ışık ile 30 dk uyarılma süresince 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) soğurmasında meydana gelen değişimler. (Cy 1 $3,32 \times 10^{-6} \text{ M}$, λ_{max} 815 nm, DPBF $6,6 \times 10^{-6} \text{ M}$ λ_{max} 410 nm).

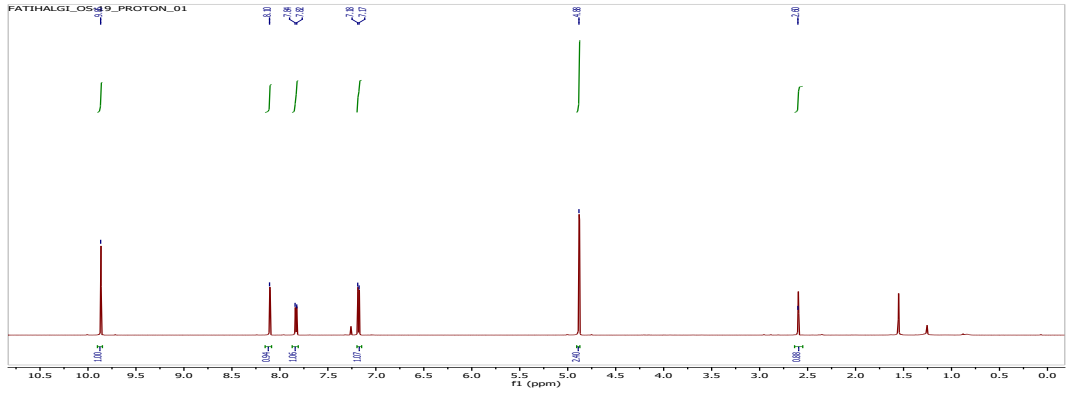
4.4 Hedef yapı Aza-BODIPY 1'in Sentezi

Aza-BODIPY 1 sentezinde öncelikli olarak 3-bromo-4-hidroksi benzaldehit ile propargil bromürün reaksiyonundan **66** elde edildi. Bu bileşiğin 4-dimetilaminoasetofenon kondensasyonu sonucu **68** kalkon bileşiği sentezlendi. Bileşik **68** ile nitrometan katılma reaksiyonu sonucu bileşik **69** sentezlendi. Daha sonra sentezlenen bileşik **69** amonyum asetat ile geri soğutucu düzenek altında kaynatıldı. Reaksiyon UV spektrofotometre ile kontrol edilerek 24 saat sonunda koyu mavi renkli katı elde edildi ve etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. aza-dipirometen bileşiklerine diizopropiletilamin (DIEA) ve BF_3OEt_2 muamele edilmesi sonucunda **Aza-BODIPY 1** elde edildi. Elde edilen bileşikler spektroskopik yöntemlerle karakterize edildi.



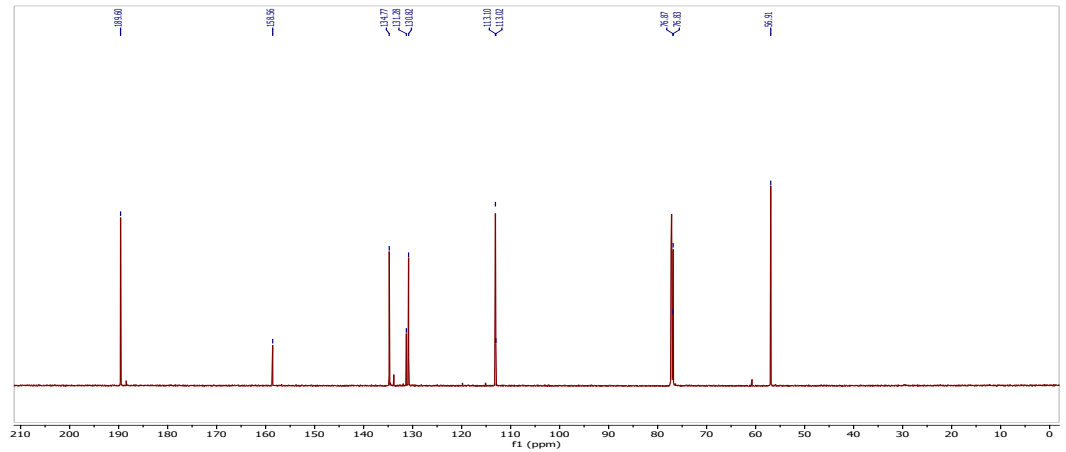
Şekil 4.41. Bileşik **Aza-BODIPY 1** genel sentez şeması.

Bileşik **66**, ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.42) aromatik protonlar 8,10 tekli, 7,82 ve 7,18 ppm'de verdiği ikili sinyallerin yanı sıra, aldehit grubuna bağlı proton 9,86 ppm'de verdiği tekli sinyal, alkin grubuna bağlı $-\text{CH}_2$ protonları 4,87 ppm'de ve alkin grubuna bağlı proton 2,59 ppm'de verdiği tekli sinyal yapı ile uyumludur.



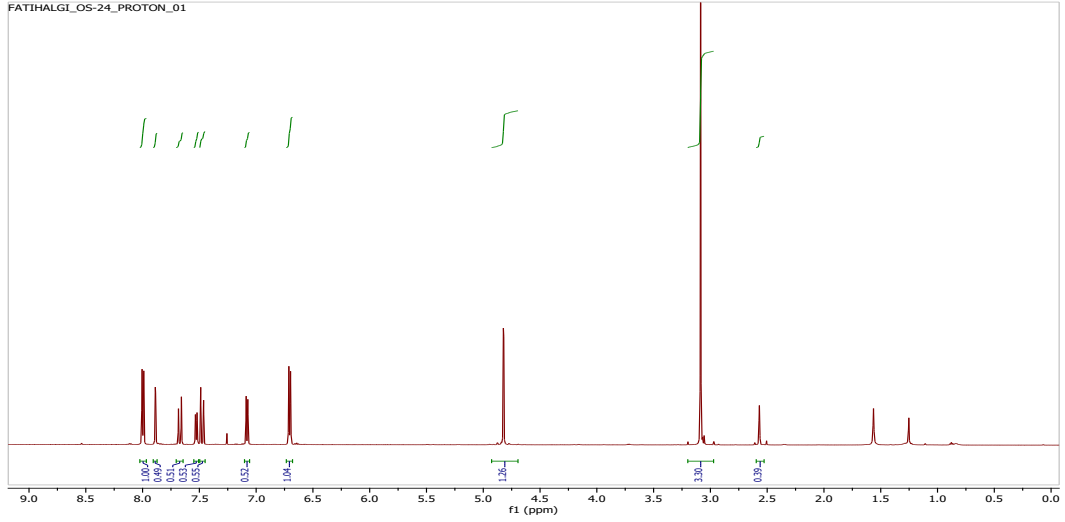
Şekil 4.42. Bileşik 66 için ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).

Diğer yandan 66 bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil 4.43) aromatik halkaların doymamış karbonlarına ait sinyaller (189,60; 158,56; 134,77; 131,28; 130,82; 113,10 ppm) ve doymuş karbonlara ait (56,91 ppm) sinyaller yapıyı doğrulamaktadır.



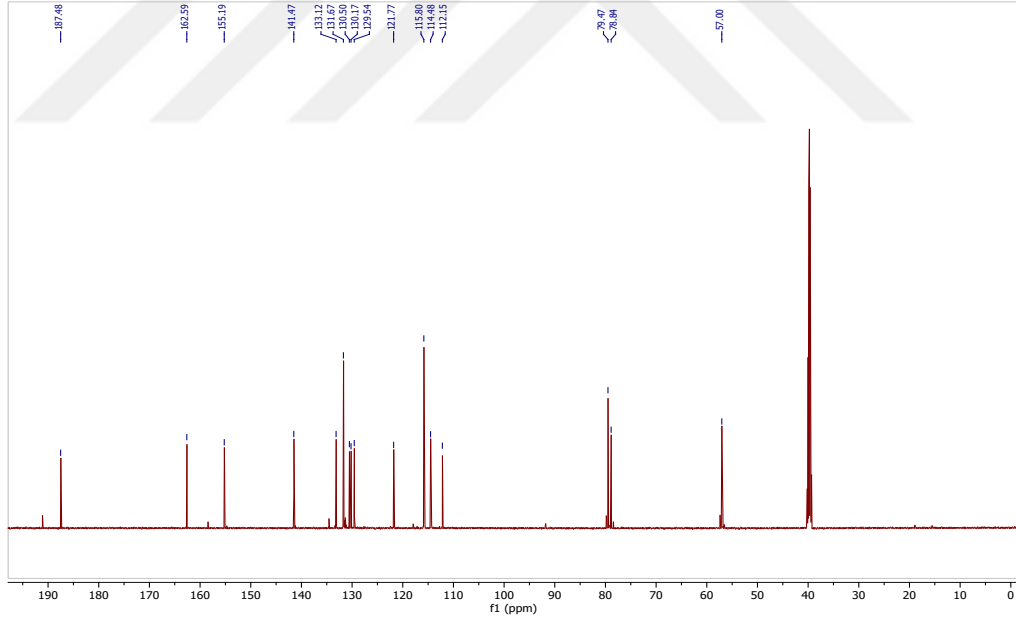
Şekil 4.43. Bileşik 66 için ^{13}C -NMR-Spektrumu (CDCl_3).

Bileşik 68, ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.44) protonlar 8,00 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,70 (d, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,09 (s, 6H) 1,56 (s, 1H) yapıya uygun olduğunu göstermektedir.



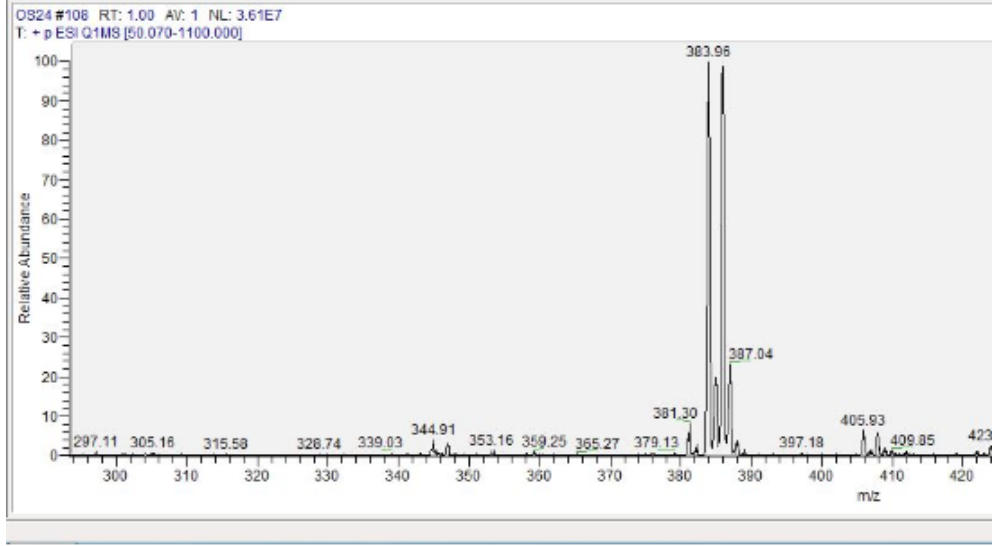
Şekil 4.44. Bileşik 68 için ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).

Diğer yandan 68 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil 4.45) karbonlarına ait sinyaller (187,48, 162,59, 155,19, 141,47, 133,12, 131,67, 130,50, 130,17, 129,54, 121,77, 115,80, 114,48, 112,15, 79,47, 78,84 ve 57,00 ppm) yapıyı doğrulamaktadır.



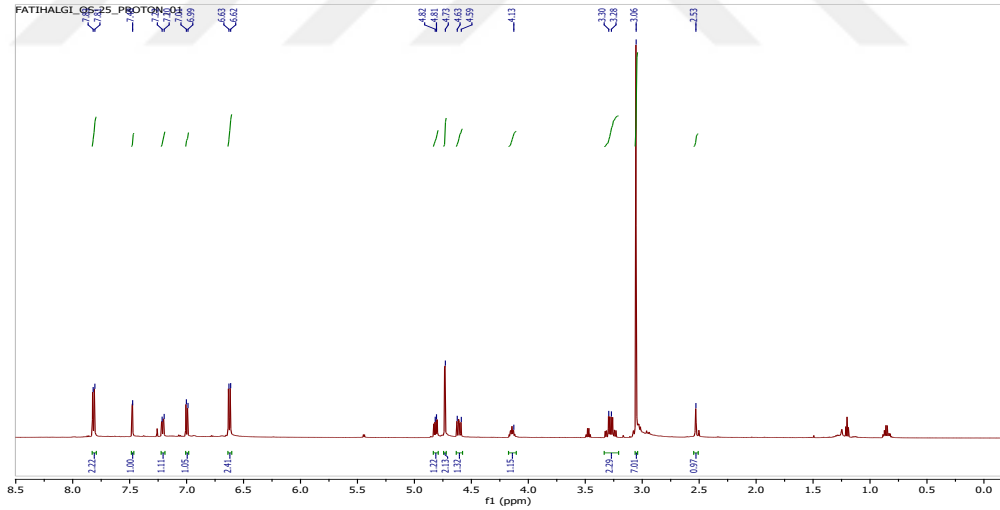
Şekil 4.45. Bileşik 68 için ^{13}C -NMR-Spektrumu (CDCl_3).

Ayrıca bileşik 68 için LC-MS kütle spektrumu (Şekil 4.46), hesaplanan kütle (: 383,05) ile bulunan kütle değerinin ($m/z = 383,96$) yapıyı desteklemektedir.



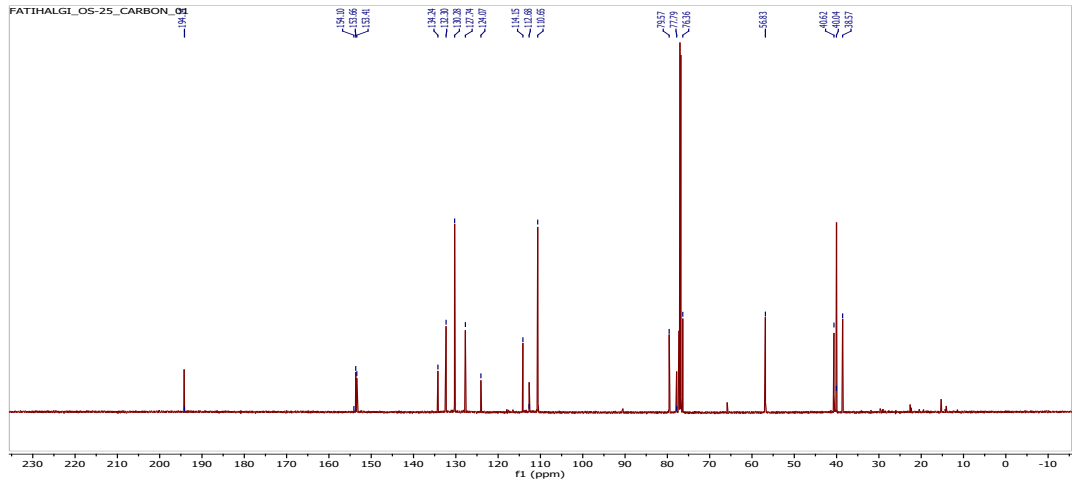
Şekil 4.46. Bileşik 68 için LC-MS spektrumu.

Bileşik 69, ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.47) aromatik protonlara ait 7,82 (d, 2H), 7,78(s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,62 (d, 2H) gözlenmesinin yanı sıra alifatik gruplara ait sinyaller 4,81 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,06 (s, 6H), 2,53 (s, 1H) yapı ile uyumlu olduğunu göstermiştir.



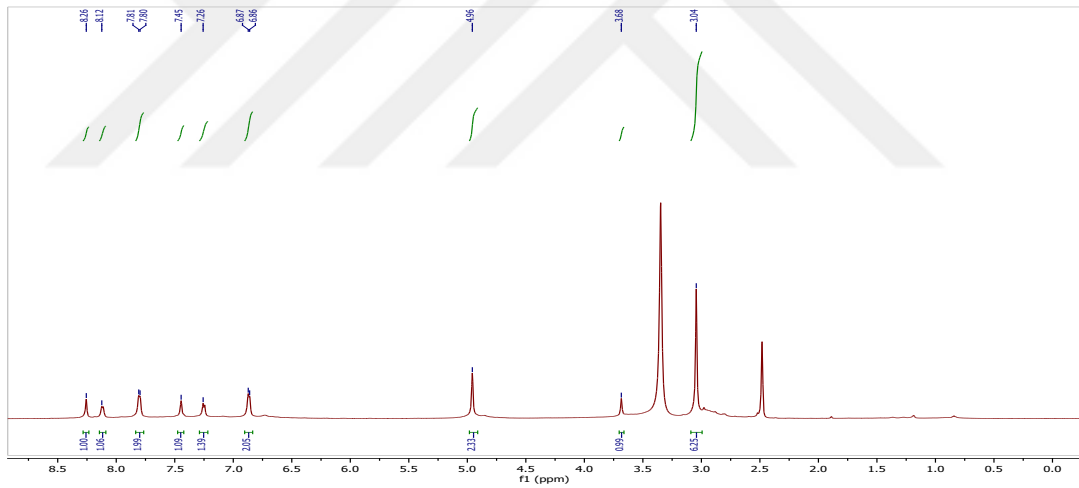
Şekil 4.47. Bileşik 69 için ^1H -NMR Spektrumu (CDCl_3).

Diğer yandan 69 bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil 4.48) karbonlarına ait sinyaller (194,14, 153,66, 134,24, 132,30, 130,28, 127,74, 124,07, 114,15, 112,68, 110,65, 79,57, 77,79, 76,36, 56,83, 40,62, 40,04 ve 38,57ppm) yapıyı doğrulamaktadır.



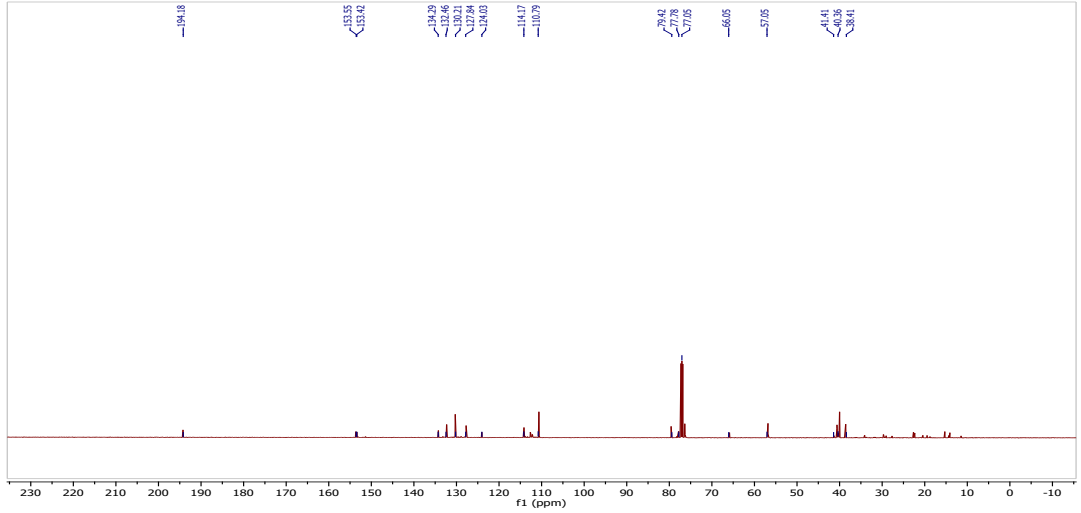
Şekil 4.48. Bileşik 69 için ^{13}C -NMR-Spektrumu (CDCl_3).

Nihai bileşik **Aza-BODIPY 1**, ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.49) protonlar 8,26, (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,86 (d, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,68 (s, 1H) ve 3,04 (s, 6H) yapıyı desteklemektedir.



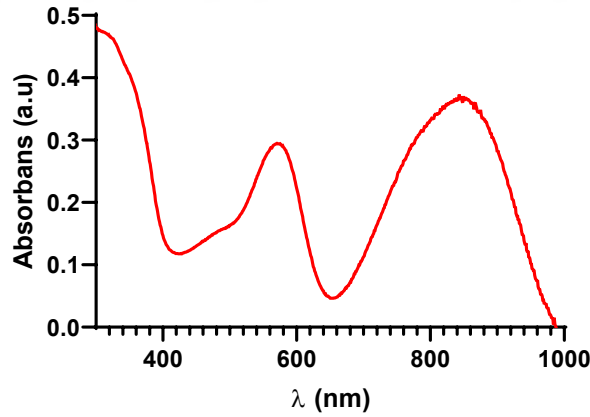
Şekil 4.49. Bileşik **Aza-BODIPY 1** için ^1H -NMR Spektrumu (DMSO-d_6).

Diğer yandan **Aza-BODIPY 1** bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda (Şekil 4.40) karbonlarına ait sinyaller (194,18, 153,55, 134,29, 132,46, 130,21, 127,84, 124,03, 114,17, 110,79, 79,42, 77,78, 77,75, 66,15, 57,15, 41,41, 40,36 ve 38,41 ppm) yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.50. Bileşik **Aza-BODIPY 1** için ^{13}C -NMR-Spektrumu (DMSO- d_6).

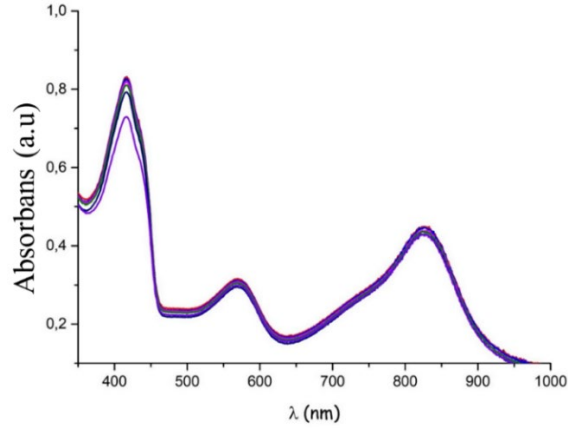
Hedef yapı **Aza-BODIPY 1**'in fotofiziksel olarak soğurma, emisyonu ve fotoduyarlastırıcı etkinliği araştırılmıştır. Bileşik **Aza-BODIPY 1** için soğurma ve floresans spektrumları ile DPBF üzerinden FDT testleri incelenmiştir. Şekil 4.51'de **Aza-BODIPY 1** bileşiğinin soğurma spektrumu gösterilmiş olup 570 nm ve 850 nm'de maksimum absorptans verdiği (kırmızı spektrum) görüldü.



Şekil 4.51. Bileşik **Aza-BODIPY 1** için soğurma spektrumu (CH_3OH).

Aza-BODIPY 1 farklı emisyonlarda uyarıldığında organik ortamda emisyon yapmadığı tespit edildi. Bileşiğin **Aza-BODIPY 1** FDT etkinliğini belirlemek için 1,3-difenilizobenzofuranın (DPBF) singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) ile tepkimesine dayalı testler kullanılmıştır. DPBF testi sonucunda hedef bileşiğin **Aza-BODIPY 1** etkin bir şekilde $^1\text{O}_2$ üretebildiği ve FDT ajanı olarak işlev görebileceği tespit edilmiştir (Şekil 4.52). DPBF testlerinde ışınlama süresince ortamda ROT (özellikle singlet oksijen) oluştuğu

ve bu ROT'ların DPBF ile tepkimeye girmek suretiyle DPBF'nin soğurma şiddetini zamanla azalttığı görülmektedir.

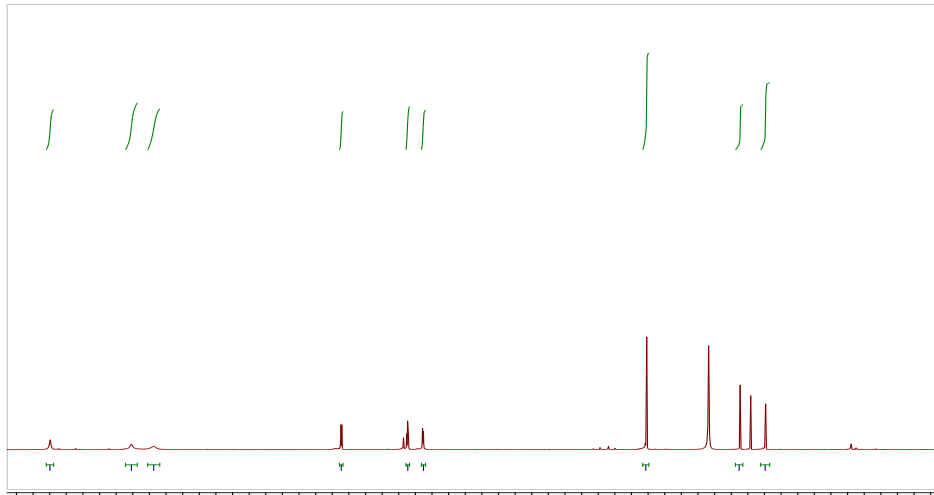


Şekil 4.52. PBS (pH 6) içerisinde 640 nm ışık ile 30 dk uyarılma süresince 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) soğurmasında meydana gelen değişimler. (Aza BODIPY 1 $3,32 \times 10^{-6}$ M, λ_{max} 835 nm, DPBF $6,6 \times 10^{-6}$ M λ_{max} 410 nm).

4.5 Dihidroftalazindion Tabanlı Kemilüminesans Malzemenin (73) Sentezi

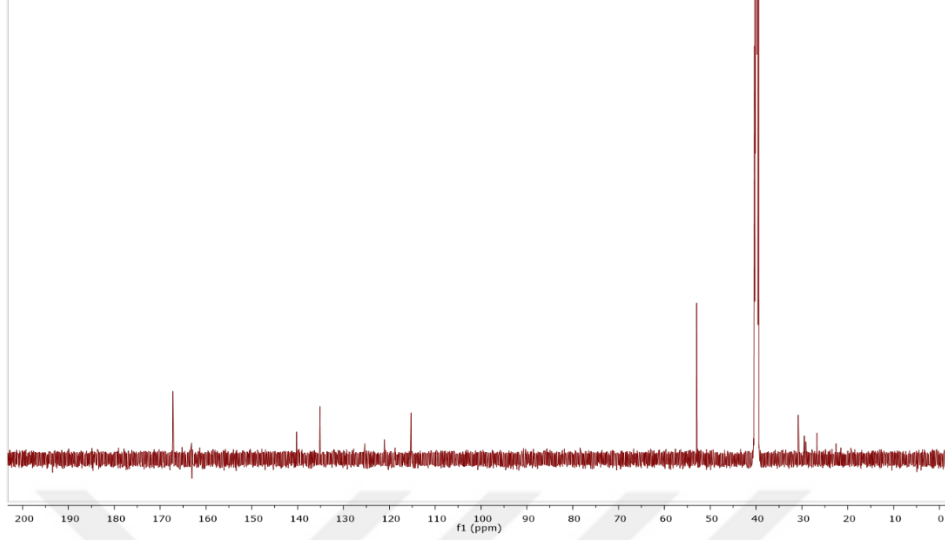
İlk olarak ticari olarak alınan Luminol bileşiği ile bromoasetilbromür ile reaksiyonlarından bileşik **72** elde edildi. Daha sonra bileşik **72**'nin NaN_3 ile reaksiyonundan bileşik **73** sentezlendi. Bileşiğin yapısı ^1H NMR, ^{13}C NMR, kütle spektroskopisi ve FT-IR yöntemleri kullanılarak aydınlatıldı.

Bileşik **73**, ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.53) protonlar 13,24, (s, 1H), 12,02 (s, 1H), 11,68 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,87 (s, 1H), 2,71 (s, 1H) yapı ile uyumlu olduğunu göstermiştir.



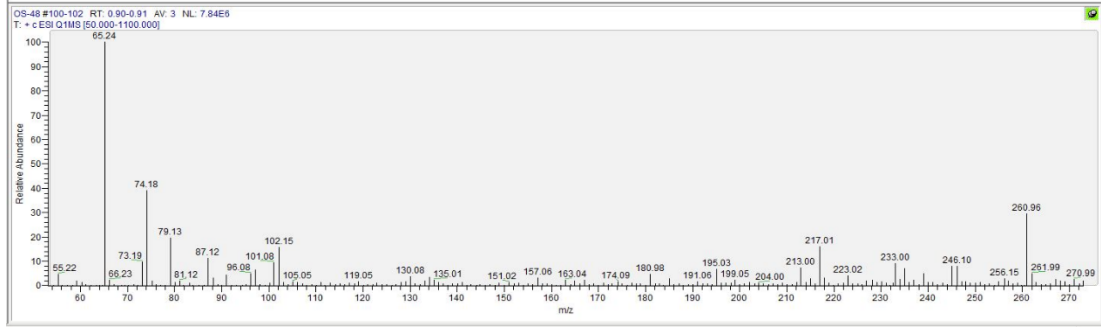
Şekil 4.53. Bileşik **73** için ^1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6).

^{13}C NMR spektrumunda (Şekil 4.54) karbonlarına ait sinyaller yapıyı doğrulamaktadır.



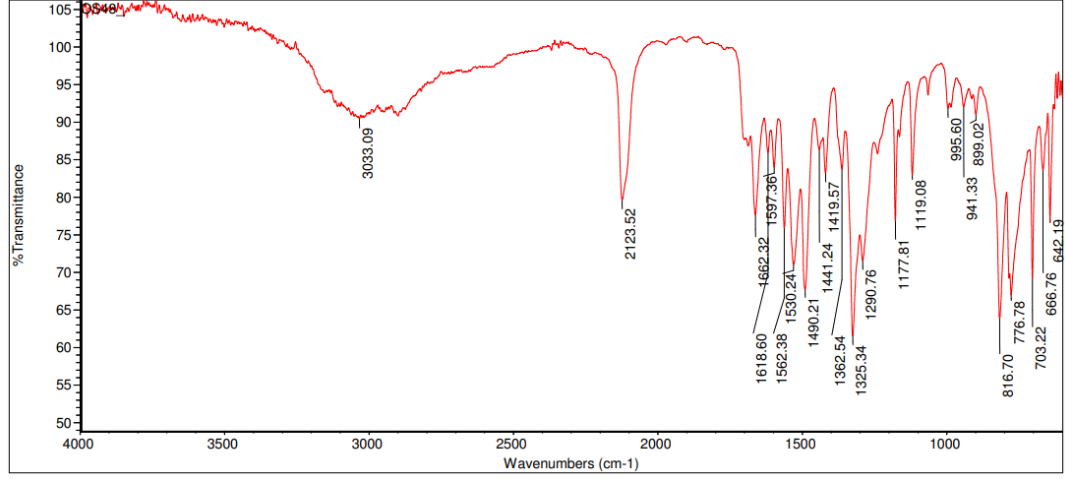
Şekil 4.54. Bileşik 73 için ^{13}C -NMR-Spektrumu (DMSO- d_6).

Ayrıca bileşik 73 için LC-MS kütle spektrumu (Şekil 4.55), hesaplanan kütle (m/z : 260,07) ile bulunan kütle değerinin ($m/z = 260,96$) yapı ile uyumlu olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.55. Bileşik 73 için LC-MS spektrumu.

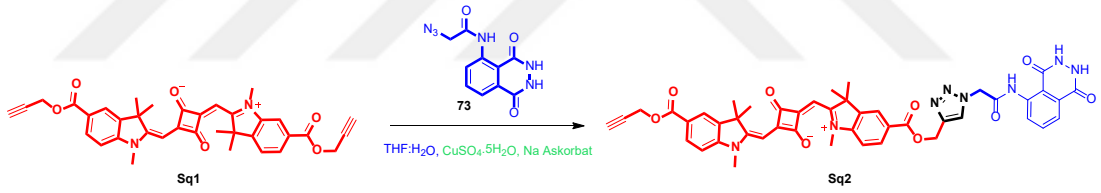
Bileşik 73 için FT-IR spektrumu (Şekil 4.56) incelendiğinde $3033,09\text{ cm}^{-1}$ aromatik sinyallerin çıkmasının yanı sıra $2123,52\text{ cm}^{-1}$ çıkan azit sinyalleri yapıyı doğrulamaktadır.



Şekil 4.56. Bileşik 73 için FT-IR spektrumu.

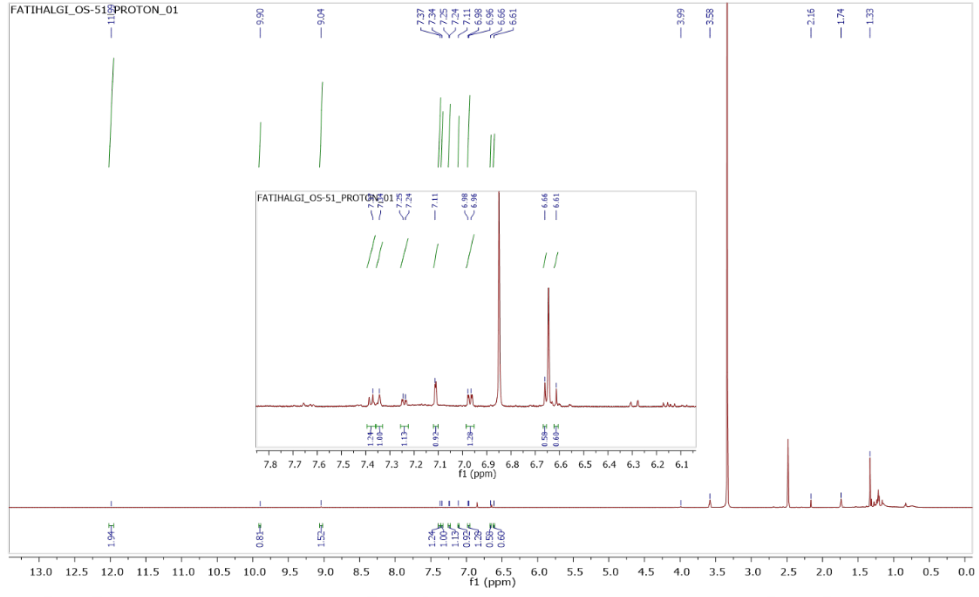
4.6 Hedef yapı Sq2'in Sentezi

Hedef yapı **Sq 2'** nin sentezi (Şekil 4.57), **Sq1** ile dihidroftalazindion tabanlı kemilüminesans malzeme olan **73**'ün reaksiyonu sonucunda elde edildi. Elde edilen bileşikler spektroskopik yöntemlerle karakterize edildi.



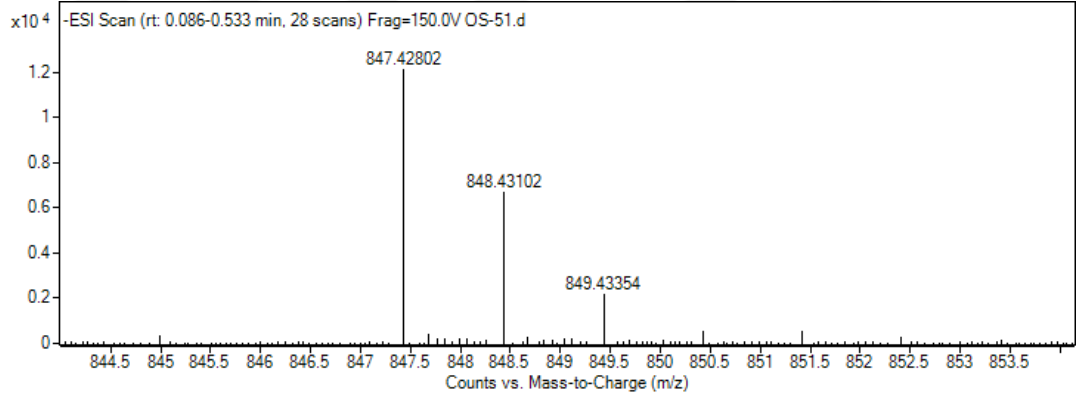
Şekil 4.57. Bileşik **Sq 2'** nin sentezi.

Nihai bileşik **Sq2**'nin ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.58) protonlar 11,99 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,50 (s, 12H), 2,16 (s, 3H), 1,74 (s, 3H) yapı ile uyumludur.



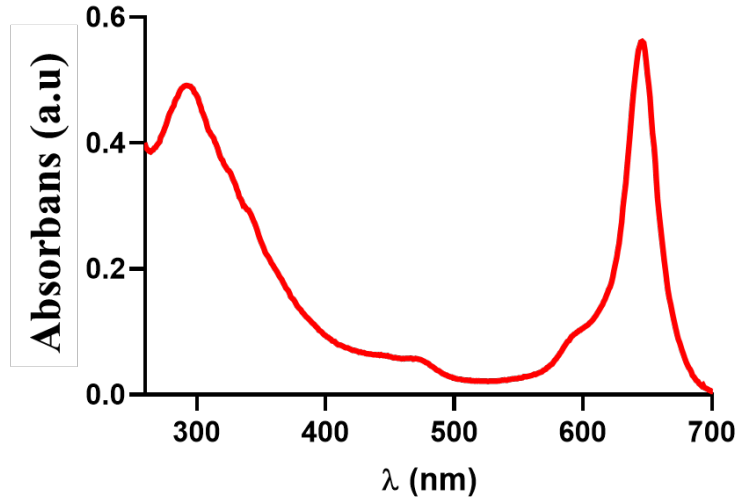
Şekil 4.58. Bileşik Sq 2 için ¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆).

Ayrıca bileşik Sq 2 için QTOF-HRMS kütle spektrumu (Şekil 4.59), hesaplanan kütle (m/z: 848,42) ile bulunan kütle değerinin (m/z = 848,42802) yapı ile uyumlu olduğunu göstermektedir.



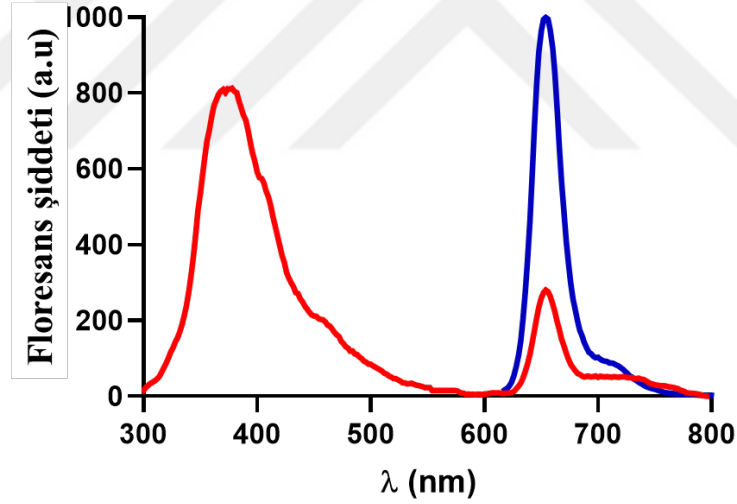
Şekil 4.59. Bileşik Sq 2 için HRMS spektrumu.

Hedef yapı Sq 2'nin soğurma, emisyonu, kemilüminesans özellikleri ile fotodinamik terapi etkinliği araştırılmıştır. Bileşik Sq 2 ile DPBF üzerinden FDT testleri incelenmiştir. Şekil 4.60'da Sq 2 bileşiğinin soğurma spektrumu gösterilmiş olup 650 nm'de maksimum absorbands verdiği görüldü.



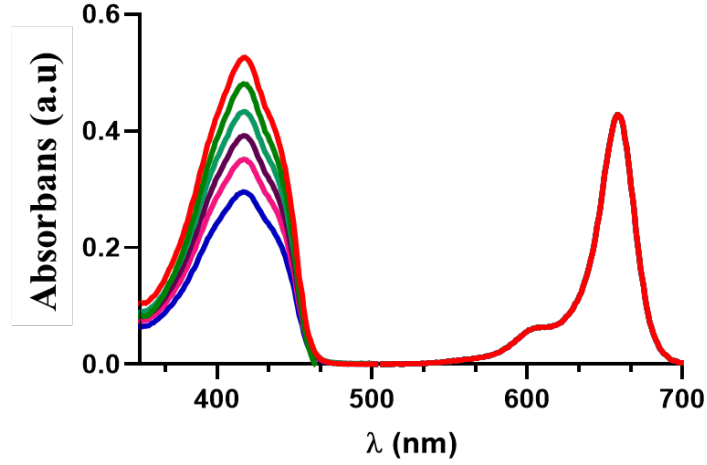
Şekil 4.60. Bileşik Sq 2 için %10 DMSO-PBS içerisinde soğurma spektrumu.

Şekil 4.61’de Sq 2 bileşiğinin emisyon spektrumu gösterilmiştir. Bileşik Sq 2 300 nm emisyonunda uyarıldığında 350 nm ve 650 nm luminol ve skuarin bileşiğine ait emisyon yaptığı, ayrıca 590 nm uyarıldığında ise 650 nm emisyon verdiği tespit edildi.



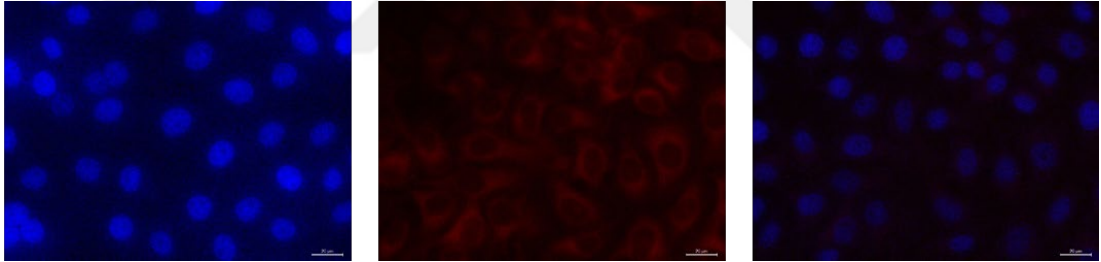
Şekil 4.61. Bileşik Sq 2 için %10 DMSO-PBS içerisinde emisyon spektrumu.

Bileşik Sq 2 yapısında Dihidroftalazindion Tabanlı Kemilüminesans malzeme barındırması vesilesiyle, kimyasal ışımaya yapabileceği ve ROT’a karşı duyarlı olabileceği düşünülmüştü. Yapılan çalışmalar gösterdi ki, bileşik Sq 2 alkali ortam pH 10 ve pH 8’de kimyasal ışımaya yaptığı ve ROT’a karşı duyarlı olduğu tespit edildi. Sq 2, pH 10 ortamında H₂O₂’ye karşı kimyasal ışımla gerçekleştirirken, pH 8 ortamında singlet oksijene (¹O₂) karşı kimyasal ışımla yaptığı gözlemlenmiştir.



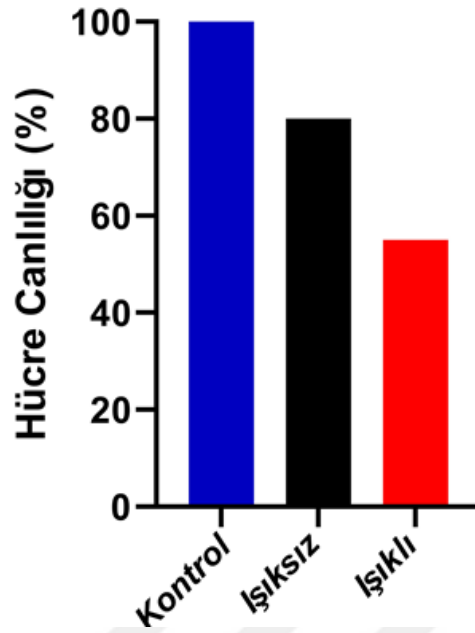
Şekil 4.63. %10 DMSO-PBS (pH 7,40) içerisinde 640 nm ışık ile 30 dk uyarılma süresince 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) soğurmasında meydana gelen değişimler. (Sq 2 $3,32 \times 10^{-6}$ M, $\lambda_{\max}$ 650 nm, DPBF $6,6 \times 10^{-6}$ M $\lambda_{\max}$ 410 nm).

Bileşik Sq 2'nin Hep-2 hücre hattında floresans görüntüleme yeteneği incelenmiştir. Etkin bir görüntüleme ajanı olabileceği tespit edilmiştir(Şekil 4.64).



Şekil 4.64. Sq 2 boyalı Hep-2 hücrelerinin floresans görüntüleri.

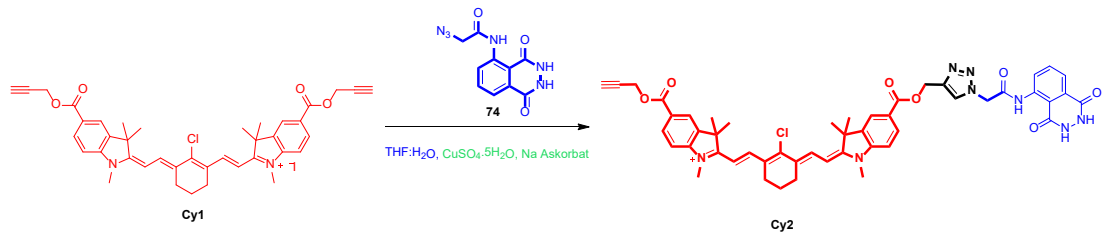
Ayrıca in-vitro fotodinamik terapi etkinliği araştırılmıştır (Şekil 4.65). Yapılan çalışmada HEP-2 hücre hattında kontrol, ışıkız ve ışıklı (kırmızı ışık (>590 nm)) ortamlarda test edilmiştir. Işıksız ortamda % 20 oranında hücre hasarına sebep olurken ışıklı ortamda % 45 oranında hücreye zarar verdiği gözlenmiştir.



Şekil 4.65. Sq 2' nin Hep2 hücrelerinin in vitro fotodinamik tedavisi: kırmızı ışıkla (>590 nm) ışınlama olmadan ve ışınlama (10 uM).

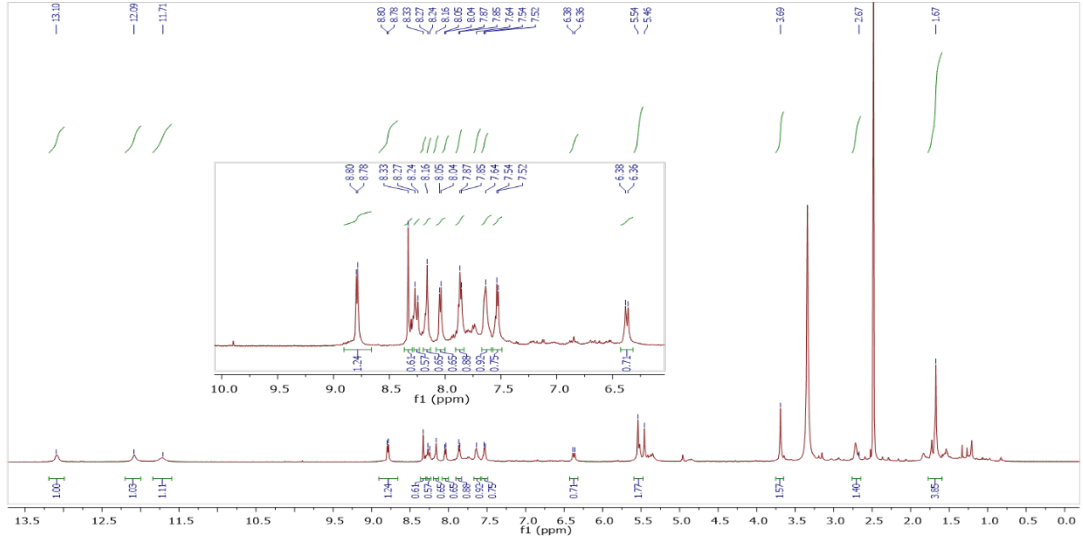
4.7 Hedef yapı Cy2'nin Sentezi

Hedef yapı Cy 2, Cy 1 ile dihidroftalazindion tabanlı kemilüminesans malzeme olan 74'ün reaksiyonu sonucunda elde edildi (Şekil 4.66). Elde edilen bileşikler spektroskopik yöntemlerle karakterize edildi.



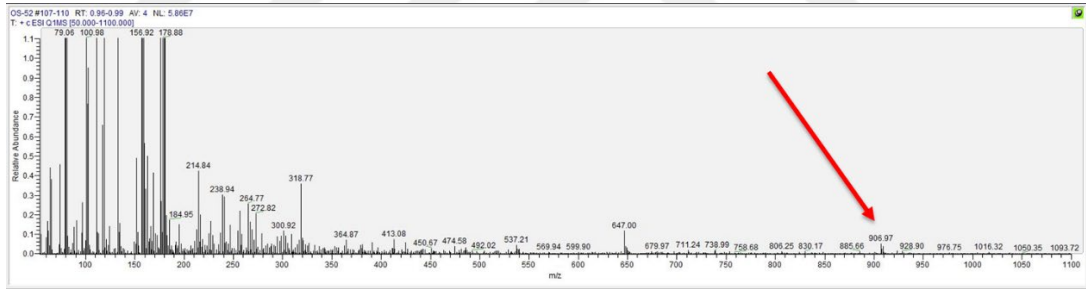
Şekil 4.66. Bileşik Cy 2'nin sentezi.

Nihai bileşik Cy2, ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.67) protonlar 13,10 (s, 1H), 12,09 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 6,37 d, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,67 (s, 2H), 1,67 (s, 12H) yapı ile uyumludur.



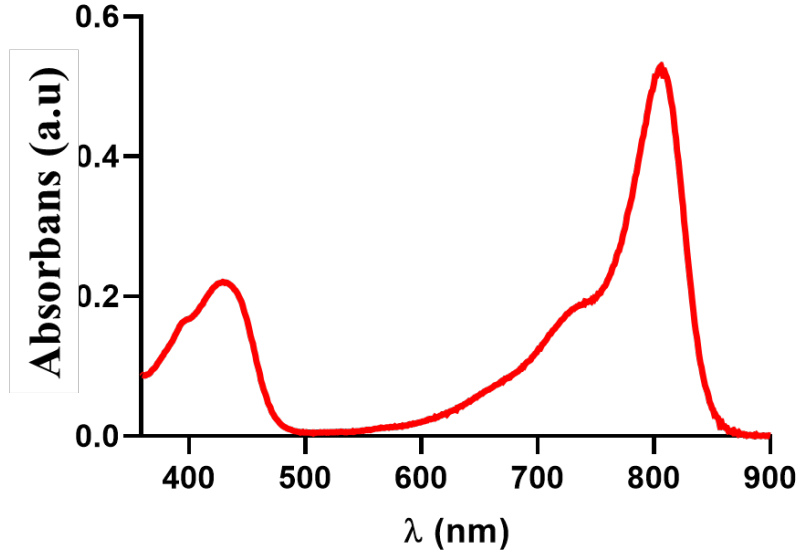
Şekil 4.67. Bileşik Cy 2 için ^1H -NMR Spektrumu (DMSO-d_6).

Ayrıca bileşik Cy 2 için LC-MS spektrumu (Şekil 4.68), hesaplanan kütle (m/z : 907,33) ile bulunan kütle değerinin ($m/z = 906,97$) yapı ile uyumlu olduğunu göstermektedir.



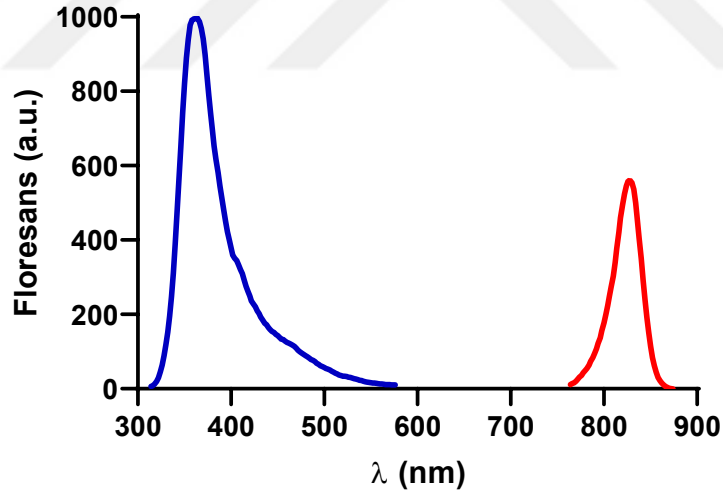
Şekil 4.68. Bileşik Cy 2 için LC-MS spektrumu.

Hedef yapı Cy 2'in soğurma, emisyonu, kemilüminesans, fotodinamik terapi ve fototermal terapi etkinliği araştırılmıştır. Bileşik Cy 2 için soğurma, floresans spektrumları ve FDT testleri incelenmiştir. Şekil 4.69'da Cy 2 bileşiğinin soğurma spektrumu gösterilmiş olup, 430 nm ve 815 nm'de maksimum absorptans verdiği görüldü.



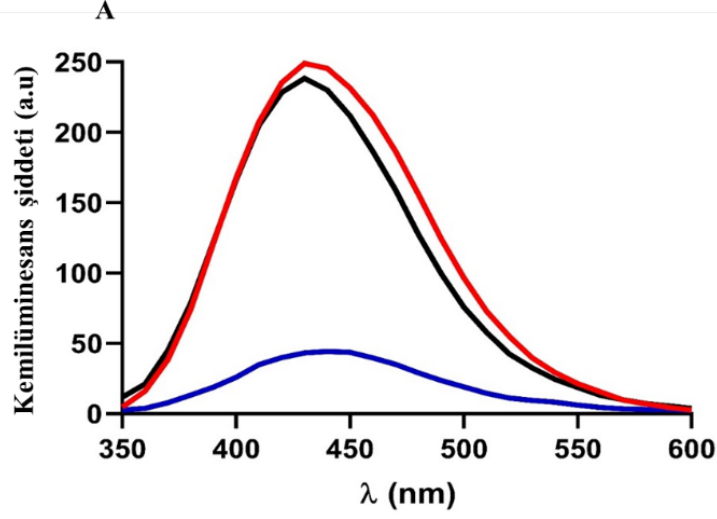
Şekil 4.69. Bileşik Cy 2 için %10 DMSO-PBS içerisinde soğurma spektrumu.

Şekil 4.70’de Cy 2 bileşiğinin emisyon spektrumu gösterilmiştir. Bileşik Cy 2 300 nm emisyonunda uyarıldığında 395 nm emisyon yaptığı, ayrıca 750 nm uyarıldığında ise 815 nm emisyon verdiği tespit edildi.

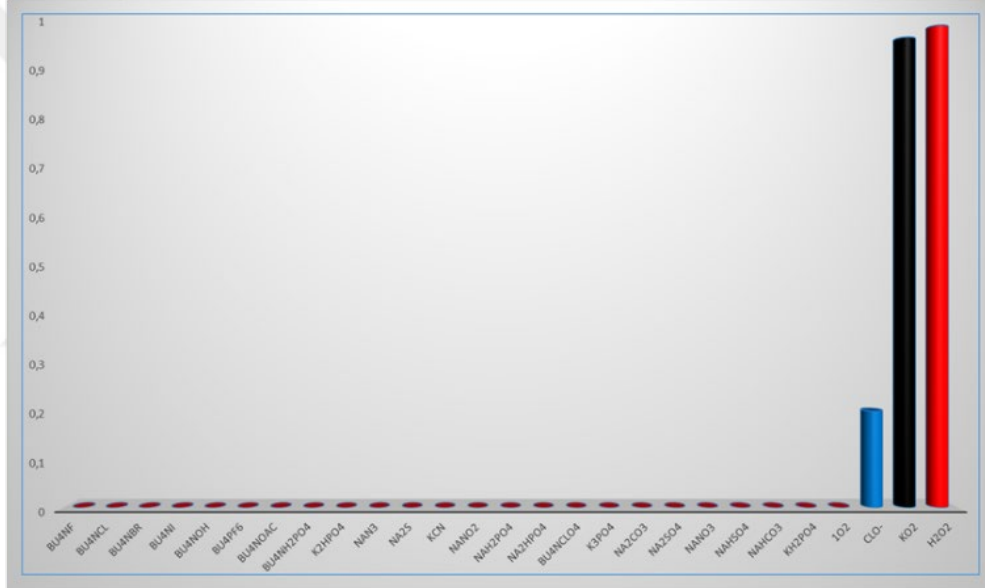


Şekil 4.70. Bileşik Cy 2 için %10 DMSO-PBS içerisinde emisyon spektrumu.

Bileşik Cy 2 yapısında Dihidroftalazindion tabanlı kemilüminesans malzeme bulundurması vesilesiyle, alkali ortam pH 10 kimyasal ışımaya yaptığı ve ROT’lara karşı duyarlı olduğu tespit edildi (Şekil 4.71). Cy 2, pH 10 ortamında H₂O₂ (Kırmızı), KO₂ (siyah) ve ClO⁻ (Mavi) karşı kimyasal ışıl ışımaya yaptığı gözlemlenmiştir.

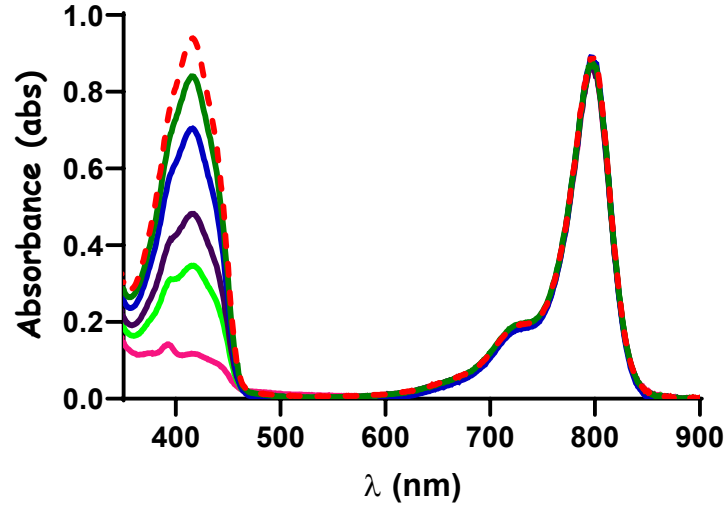


B



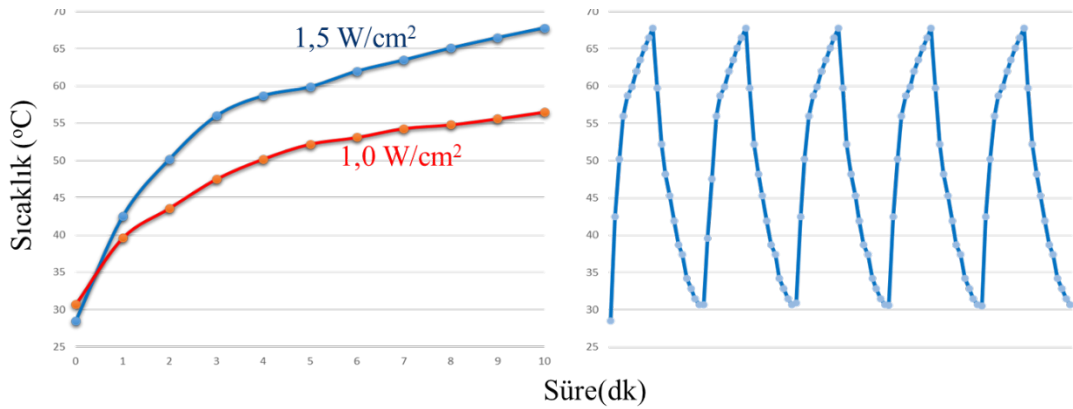
Şekil 4.71. a) Bileşik Cy 2 için kemilüminesans spektrumu b) Diğer analitler varlığında kemilüminesans duyarlılığı.

Bileşiğin Cy 2 FDT etkinliğini belirlemek için 1,3-difenilizobenzofuranın (DPBF) singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) ile tepkimesine dayalı testler kullanılmıştır. DPBF testi sonucunda hedef bileşiğin Cy 2 etkin bir şekilde $^1\text{O}_2$ üretebildiği ve FDT ajanı olarak işlev görebileceği tespit edilmiştir (Şekil 4.59). DPBF testlerinde ışınlama süresince ortamda ROT (özellikle singlet oksijen) oluştuğu ve bu ROT'ların DPBF ile tepkimeye girmek suretiyle DPBF'nin soğurma şiddetini zamanla azalttığı görülmektedir.



Şekil 4.72. DMSO içerisinde 640 nm ışık ile 30 dk uyarılma süresince 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) soğurmasında meydana gelen değişimler. (Cy 2 $3,32 \times 10^{-6}$ M, $\lambda_{\max}$ 815 nm, DPBF $6,6 \times 10^{-6}$ M $\lambda_{\max}$ 410 nm).

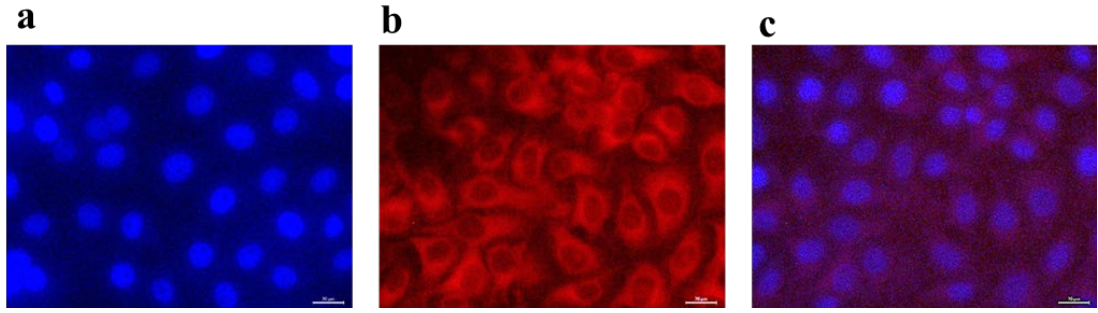
Cy 2'nin FTT etkinliği belirlenmesi için 808 nm ($1,5 \text{ W/cm}^2$) ışık ile uyarılarak kamera ile sıcaklık değişimi takip edilmiştir. Bileşik Cy 2 çözeltisi (1 mg/ml) kamera ile sıcaklık değişimi not edilmiştir. Cy 2 sıcaklığının 10 dk süre içerisinde $67,8^\circ\text{C}$ 'ye kadar yükseldiği fark edilmiştir (Şekil 4.73). Ayrıca fotokararlılık testi, Cy 2 kararlı bir yapıda olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.73. Bileşik Cy 2 için PBS (pH 7,40) içerisinde 808 nm lazer ile sıcaklığındaki değişim.

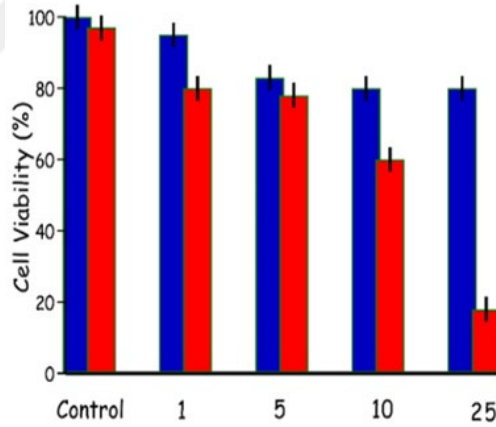
Bu analiz doğrultusunda Cy 2'nin Hep-2 hücre hattında in vitro ortamda floresans görüntüleme yeteneği incelenmiştir. Bileşiğin etkin bir floresans görüntüleme ajanı

olabileceği tespit edilmiştir.



Şekil 4.74. Hep-2 hücrelerinin floresan görüntüleri. **a)** DAPI ile boyanmış hücre çekirdekleri; **b)** CY 2 boyalı hücre görüntüleri. **c)** DAPI ve Cy 2 boyalı hücre görüntüleri.

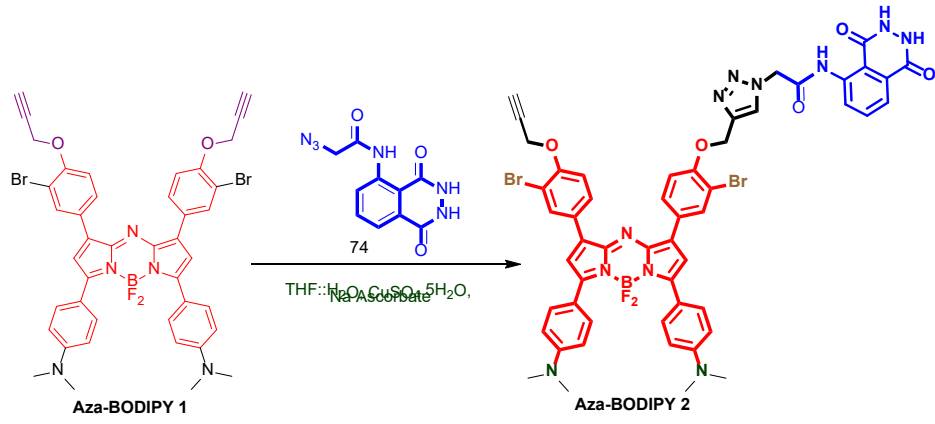
CY 2'nin fototoksitesini belirlemek için Hep-2 hücre hattında ışıklı ve ışıksız ortamda DMSO içerisinde MTT testi gerçekleştirmiştir (Şekil4.75). Cy 2'nin 25 µg/ml %82 oranında Hep-2 kanser hücrelerini yok ettiğini gözlemlenmiştir.



Şekil 4.75. Cy 2'nin Hep-2 kanser hattında in vitro FDT aktivitesi. ($p < 0,05$).

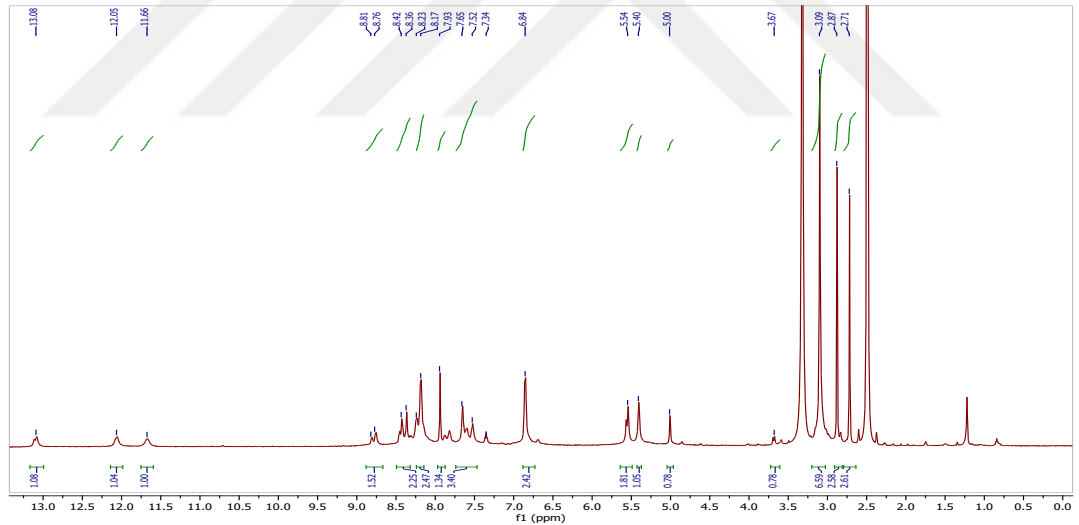
4.8 Hedef yapı Aza-BODIPY 2'nin Sentezi

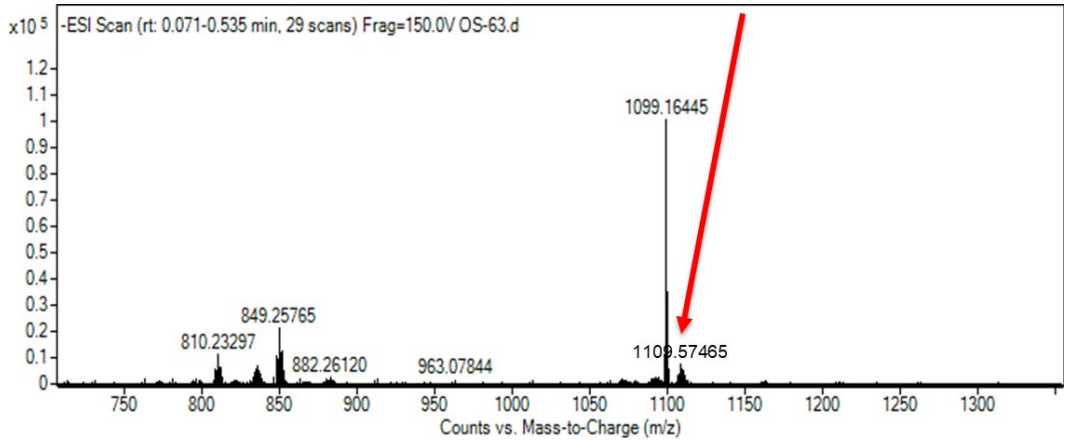
Hedef yapı **Aza-BODIPY 2**'nin sentezi, **Aza-BODIPY 1** ile dihidroftalazindion tabanlı kemilüminesans malzeme olan **74**'ün reaksiyonu sonucunda gerçekleştirildi. Elde edilen bileşikler spektroskopik yöntemlerle karakterize edildi (Şekil 4.76).



Şekil 4.76. Bileşik Aza-BODIPY 2 sentez şeması.

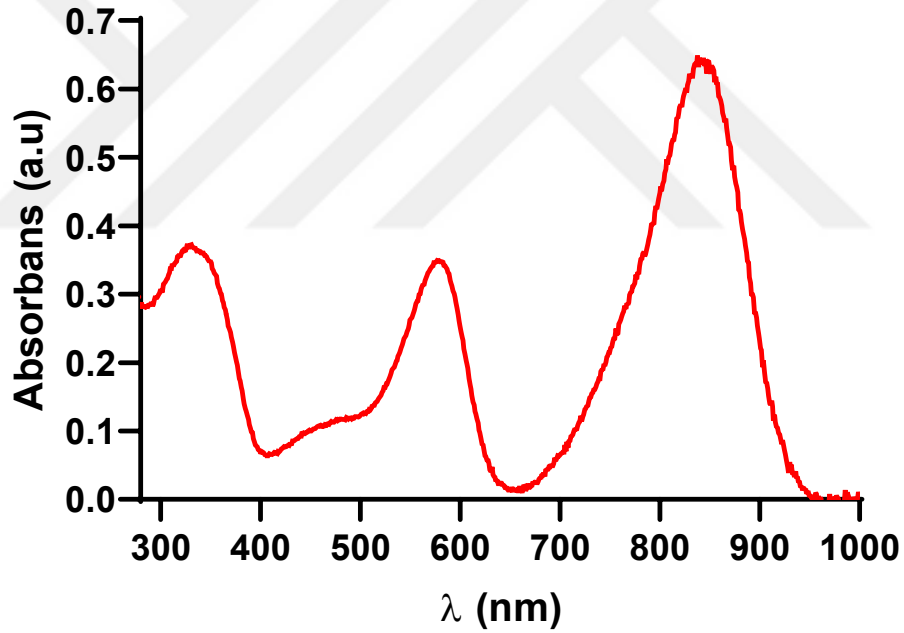
Nihai bileşik Aza-BODIPY 2, ^1H NMR spektrumunda (Şekil 4.63) protonlar 13,08 (s, 1H), 12,05 (s, 1H), 11,66 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,09 (s, 6H), 2,87 (s, 3H) ve 2,71 (s, 3H) yapı ile uyumludur.





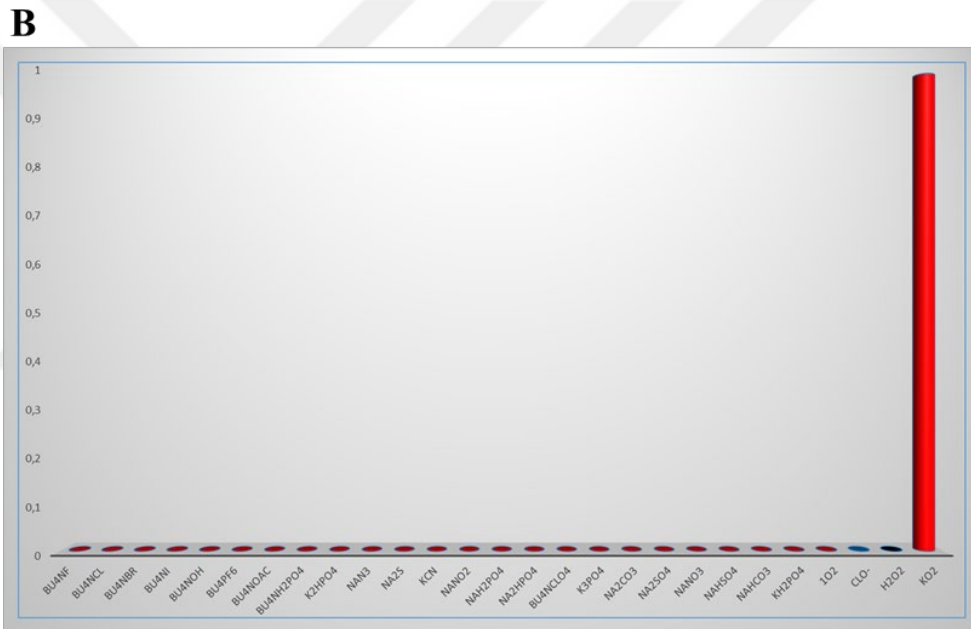
Şekil 4.78. Bileşik Aza-BODIPY 2 için HRMS spektrumu.

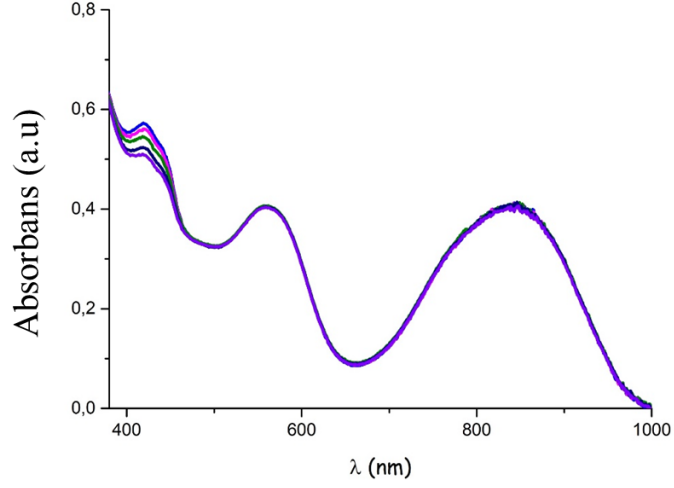
Şekil 4.79’da Aza-BODIPY 2 bileşiğinin soğurma spektrumu gösterilmiş olup 570 nm ve 830 nm’de maksimum absorptans verdiği (kırmızı spektrum) görüldü.



Şekil 4.79. Bileşik Aza-BODIPY 2 için %10 DMSO-PBS içerisinde soğurma spektrumu.

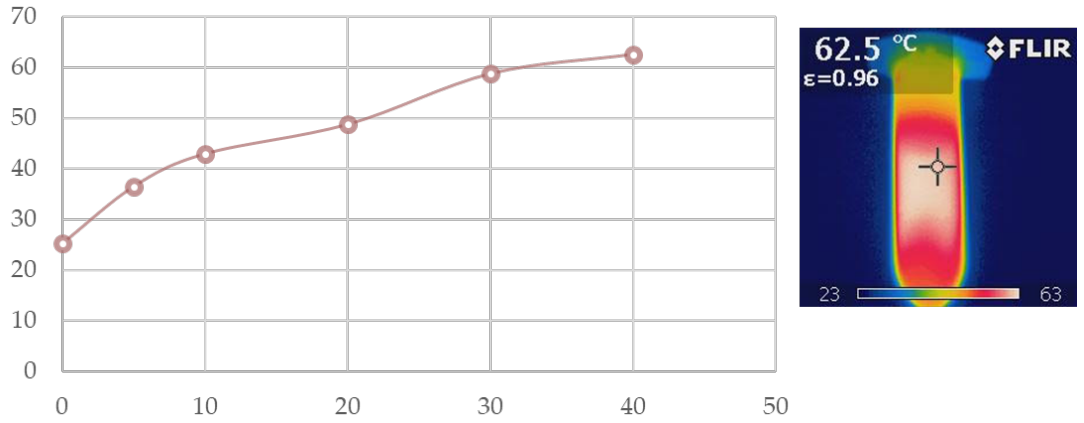
Elde edilen bileşik Aza-BODIPY 2 yapısında dihidroftalazindion ünitesi barındırması vesilesiyle, alkali ortam pH 10 kimyasal ışıma yaptığı ve ROT’a karşı duyarlı olduğu tespit edildi. Aza-BODIPY 2, pH 10 ortamında KO₂ karşı kimyasal ışıl ışıma gerçekleştirdiği gözlemlenmiştir.





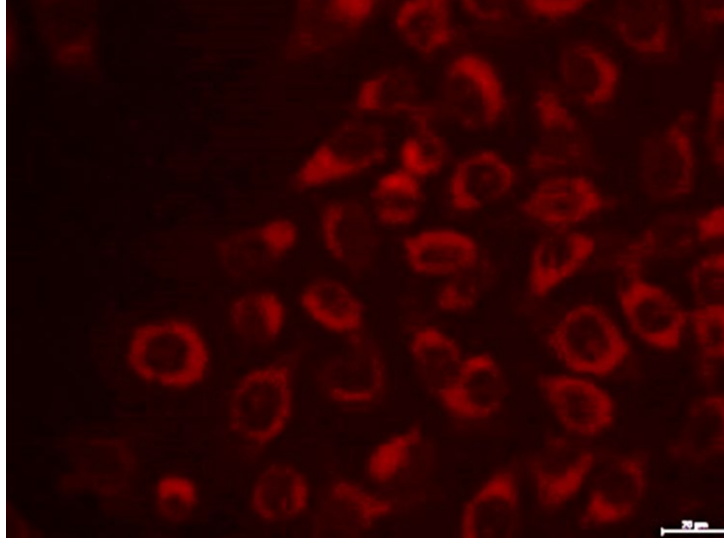
Şekil 4.81. DMSO-Uni-Buffer (pH 6,00) içerisinde 640 nm ışık ile 30 dk uyarılma süresince 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) soğurmasında meydana gelen değişimler. (**Aza-BODIPY 2** $3,32 \times 10^{-6}$ M, $\lambda_{\max}$ 835 nm, DPBF $6,6 \times 10^{-6}$ M $\lambda_{\max}$ 410 nm).

Aza-BODIPY 2 'nin FTT etkinliği belirlenmesi için 808 nm ($1,5 \text{ W/cm}^2$) ışık ile uyarılarak kamera ile sıcaklık değişimi takip edilmiştir. Bileşik **Aza-BODIPY 2** çözeltisi (1 mg/ml) kamera ile sıcaklık değişimi not edilmiştir. **Aza-BODIPY 2**'nin 40 dk süre içerisinde sıcaklığının $62,5^\circ\text{C}$ 'ye kadar yükseldiği fark edilmiştir(Şekil 4.82).



Şekil 4.82. Bileşik **Aza-BODIPY 2** için PBS pH 7,40 içerisinde 808 nm lazer ile sıcaklığındaki değişim.

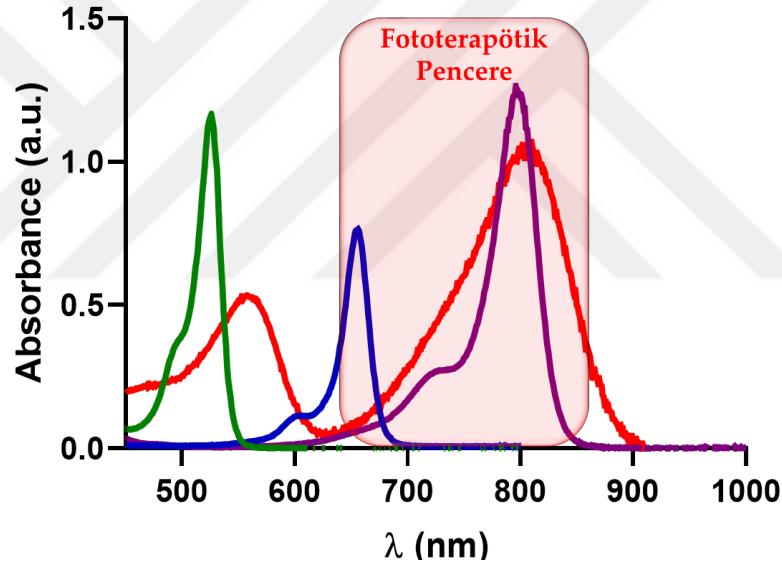
Aza-BODIPY 2'nin in vitro ortamda Hep-2 hücre hattında floresans görüntüleme yeteneği incelenmiştir. Etkin bir şekilde görüntüleme yaptığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.83. Aza-BODIPY boyalı Hep-2 hücrelerinin floresans görüntüleri.

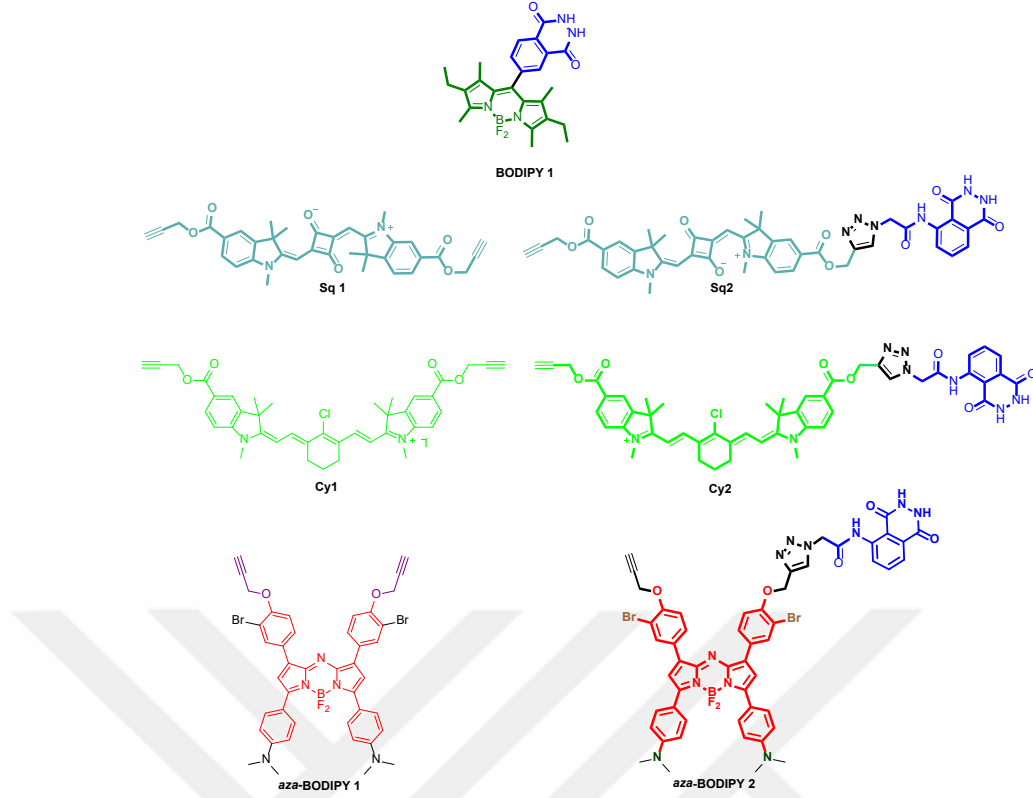
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Yakın kızılötesi boyalar 600-1500 nm aralığında ışığı soğurur. Bu bölgede, birinci ve ikinci terapötik pencereler bulunur ve saçılmanın yanı sıra biyomoleküllerden kaynaklı soğurma ve otofloresansın en az olduğu bölgedir. Bu bölge in vivo görüntüleme ve terapötik uygulamalar için yakın kızılötesi ışığın daha derinlere nüfuz etmesine izin verir. BODIPY, rodamin, skuarin, siyanin, ftalosiyanin, porfirin ve AZA-BODIPY dahil olmak üzere kolay sentezlenebilen ya da kolay temin edilebilen nispeten az sayıda organik boya sınıfı vardır. Bu çalışmada öncelikli olarak ışığın fototoksitesini en aza indirmek için görünür bölgeden yakın kızılötesi bölgeye doğru kaydırabilmek üzere yeni BODIPY, Skuarin, Siyanin ve AZA-BODIPY bileşiklerinin tasarımı, sentezi ve karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. Sentezlenen bileşiklerinin soğurma spektrumları ve Fototerapötik pencere gösterimi.

Tez kapsamında bir yanda reaktif oksijen türleri (ROT)'ne karşı duyarlılık gösteren kemilüminesans bir ünite; diğer yanda ise üstün özellikleri ile biyogörüntüleme, FDT ve/veya FTT'ye olarak verecek floresans organik boyaları aynı anda bünyesinde bulunduran fotoduyarlaştırıcılar **BODIPY 1, Sq 1, Cy 1, Aza-BODIPY 1, Sq 2, Cy 2 ve Aza-BODIPY 2** tasarlanıp sentezlenmiştir.



Şekil 5.2. Tez kapsamında sentezlenen floresans boyalar.

Bu fotoduyarlaştırıcılar, **BODIPY 1**, **Sq 1**, **Cy 1**, **Aza-BODIPY 1**, **Sq 2**, **Cy 2** ve **Aza-BODIPY 2** olarak adlandırıldı. **BODIPY 1**, **Sq 1**, **Cy 1**, **Aza-BODIPY 1**, **Sq 2**, **Cy 2** ve **Aza-BODIPY 2** $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve kütle spektrumları ile karakterize edildi. Bileşiklerin fotofiziksel özellikleri mor ötesi –görünür ve kızılötesi soğurma ile floresans spektrofotometreleri ile yapılan ölçümler sonucu belirlendi. Sentezi gerçekleştirilen yapıların, kemilüminesans, FDT ve FTT özellikleri incelenmiştir.

Kemilüminesans testleri PBS, HEPES, karbonat-bikarbonat gibi tamponlar içerisinde çözülen hedef yapılar üzerine ROT ilave edilerek bilinen spektroskopik yöntemlerle gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin FDT etkinlikleri literatürde bilinen $^1\text{O}_2$ kimyasal tuzak testleriyle gerçekleştirilmiştir. Bileşikler ile bir tuzak molekülün (DPBF, antrasen türevleri vb, 25 μM) çözeltisi uygun pH ortamında (pH=7.4, bazik, asidik vb) hazırlanmıştır. Çözelti başlangıçta karanlık ortamda 30 dak. bekletildikten sonra birkaç soğurma ölçümü alınmış daha sonra çözelti belirli dalga boylarında (>540 nm) ışığa maruz bırakılarak soğurma spektrumları ölçülmüştür. Spektrumda meydana gelen değişiklikler kaydedilerek FDT etkinlikleri belirlenmiştir. Fototermal terapi

etkinlikleri, hedef bileşiklerin çözeltilerinin 808 nm lazer ile uyarılması sureti ile yapılmıştır. Bu süre zarfında sıcaklıkta meydana gelen değişimler gerçek zamanlı olarak termal kamera yardımı ile kaydedilmiştir.

Bu tez kapsamında gerçekleştirilen **Sq 1**, **Cy 1**, **Aza-BODIPY 1**, bileşikleri ile **Sq 2**, **Cy 2** ve **Aza-BODIPY 2** bileşikleri soğurma, emisyon, FDT ve FTT karşılaştırıldığında **Sq 2**, **Cy 2** ve **Aza-BODIPY 2** bileşiklerinin yapılarında ftalhidrazid ünitesi barındırması vesilesiyle, soğurma ve emisyonlarında ciddi bir değişimin olduğu, FDT ve FTT etkinliklerinin ise uyarlanabildiği saptanmıştır (Şekil 5.3).

Bileşik Adı	Soğurma Dalga Boyu (λ_{em})	Emisyon Dalga Boyu (λ_{em})	FDT Etkinliği	FTT Etkinliği	Floresans Kuantum Verimi (Φ_f)	$^1O_2$ Kuantum Verimi (Φ_Δ)
BODIPY 1	530	548	Etkin	Etkin Değil	0,132	0,19
Skuarin 1	655	675	Etkin	Etkin Değil	0,061	0,13
Siyanin 1	805	815	Etkin	Etkin	0,018	0,66
Aza-BODIPY 1	570-815	-	Etkin	Etkin	-	0,16
Skuarin 2	280- 655	390- 675	Etkin	Etkin Değil	0,059	0,21
Siyanin 2	415- 805	395-815	Etkin	Etkin	0,019	0,29
Aza-BODIPY 2	330,578, 838	-	Etkin	Etkin	-	0,22

Şekil 5.3. Sentezlenen floresans bileşiklerin soğurma, emisyon, FDT, FTT, Floresans kuantum verimi ve Singlet oksijen kuantum verimleri.

Bileşiklerin floresans kuantum verimlerine bakıldığı zaman kayda değer değişimlerin olmadığı, fakat singlet oksijen ($^1O_2$) kuantum verimlerinde ciddi değişimler olduğu belirlendi. Örneğin, 2,3-dihifroftalazin-1,4-dion ünitesi içermeyen BODIPY türevi FDT de etkin değilken, 2,3-dihifroftalazin-1,4-dion ünitesi içeren **BODIPY 1** yapısının singlet oksijen ($^1O_2$) kuantum verimi 0,19 gibi yüksek bir seviyeye çıkarılabilmektedir. Benzer şekilde skuarinde $^1O_2$ kuantum verimi 0,13'ten 0,21'e ve AZA-BODIPY veriminin 0,16'dan 0,22' ye kadar arttığı tespit edilmiştir. İlginç bir şekilde siyaninde ise singlet oksijen kuantum veriminin düştüğü gözlemlenmiştir.

Bu bileşiklerin moleküler düzeyde biyogörüntüleme, FDT ve FTT için elverişli olmalarının yanı sıra kimyasal ısı ışıma yapabilmesi biyomedikal uygulamalar için umut vaat edicidir. Literatürde bu tez kapsamında sentezlenen bileşiklere benzer şekilde floresans, kemilüminesans, (biyo)görüntüleme, FDT ve FTT gibi kabiliyetleri bünyesinde barındıran teranostikler bilinmemektedir. Burada sentezlemiş olduğumuz bileşiklerin ışık olmadan da anti kanser etki gösterebileceği öngörülmektedir.

Bu tez çalışmasında laboratuvarımızda geliştirip karakterize etmiş olduğumuz **BODIPY 1** Uluslararası Bor Sempozyumu BORON 2019 sözlü sunum olarak sunulmuş ayrıca derlenerek ACS Applied Bio Materials adlı dergide makale olarak yayınlanmıştır. Ayrıca **Cy 1** ile ulusal düzeyde bir patent başvurusu yapılmış ve halen inceleme aşamasındadır. Bunun yanı sıra **Sq 1** bileşiği 8. Uluslararası İlaç Kimyası Kongresinde sözlü sunum gerçekleştirilmiştir. Bu tez kapsamında sentezlenen diğer **Sq 1, Cy 1, Aza-BODIPY 1, Sq 2, Cy 2 ve Aza-BODIPY 2** bileşiklere ilişkin veriler derlenerek SCI dergilerde makale olarak yayınlanması planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Adcock, J.L., Barnett, N.W. ve Francis, P.S., 2019. Luminescence| Overview, Encyclopedia of Analytical Science, 270-280.
- Agostinis, P., Berg, K., Cengel, K.A., Foster, T.H., Girotti, A.W., Gollnick, S.O. Hahn, S.M., Hamblin, M.R., Juzeniene, A.ve Kessel, D., 2011. Photodynamic therapy of cancer: an update, CA: a cancer journal for clinicians, 61, 4, 250-281.
- Algi, M.P., Oztas, Z., Tirkeş, S., Cihaner, A. ve Algi, F., 2017. Atomistic engineering of chemiluminogens: synthesis, properties and polymerization of 2, 3-dihydro-pyrrolo [3, 4-d] pyridazine-1, 4-dione scaffolds, Journal of fluorescence, 27, 2, 509-519.
- Algorri, J.F., Ochoa, M., Roldán-Varona, P., Rodríguez-Cobo, L. ve López-Higuera, J.M., 2021. Photodynamic therapy: a compendium of latest reviews, Cancers, 13, 17, 4447.
- Allik, T.H., Hermes, R.E., Sathyamoorthi, G. ve Boyer, J.H., Year. Spectroscopy and laser performance of new BF₂-complex dyes in solution, Visible and UV Lasers, 240-248.
- Allison, R.R., Downie, G.H., Cuenca, R., Hu, X.-H., Childs, C.J. ve Sibata, C.H., 2004. Photosensitizers in clinical PDT, Photodiagnosis and photodynamic therapy, 1, 1, 27-42.
- Allison, R.R. ve Sibata, C.H., 2010. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: a clinical review, Photodiagnosis and photodynamic therapy, 7, 2, 61-75.
- Asil, D., Cihaner, A., Algi, F. ve Önal, A.M., 2010. A Diverse-Stimuli Responsive Chemiluminescent Probe with Luminol Scaffold and Its Electropolymerization, Electroanalysis, 22, 19, 2254-2260.
- Asil, D., Cihaner, A. ve Önal, A.M., 2009. A glow in the dark: synthesis and electropolymerization of a novel chemiluminescent terthienyl system, Chemical communications, 3, 307-309.
- Atılğan, N., Algi, F., Önal, A.M. ve Cihaner, A., 2009. Synthesis and properties of a novel redox driven chemiluminescent material built on a terthienyl system, Tetrahedron, 65, 29-30, 5776-5781.
- Atılğan, S., Ekmekci, Z., Dogan, A.L., Guc, D. ve Akkaya, E.U., 2006. Water soluble distyryl-boradiazaindacenes as efficient photosensitizers for photodynamic therapy, Chemical Communications, 42, 4398-4400.
- Avellanal-Zaballa, E., Gartzia-Rivero, L., Bañuelos, J., García-Moreno, I., R Agarrabeitia, A., Peña-Cabrera, E. ve Ortiz, M.J., 2020. A Palette of Efficient and Stable Far-Red and NIR Dye Lasers, Applied Sciences, 10, 18, 6206.

- Awuah, S.G. ve You, Y., 2012. Boron dipyrromethene (BODIPY)-based photosensitizers for photodynamic therapy, *Rsc Advances*, 2, 30, 11169-11183.
- Bag, S., Tseng, J.-C. ve Rochford, J., 2015. A BODIPY-luminol chemiluminescent resonance energy-transfer (CRET) cassette for imaging of cellular superoxide, *Organic & biomolecular chemistry*, 13, 6, 1763-1767.
- Bodio, E., Denat, F. ve Goze, C., 2019. BODIPYS and aza-BODIPY derivatives as promising fluorophores for in vivo molecular imaging and theranostic applications, *Porphyrin Science by Women: In 3 Volumes*, 116-140.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. ve Jemal, A., 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA: a cancer journal for clinicians*, 68, 6, 394-424.
- Bronstein, I., Fortin, J., Stanley, P.E., Stewart, G.S. ve Kricka, L.J., 1994. Chemiluminescent and bioluminescent reporter gene assays, *Analytical biochemistry*, 219, 2, 169-181.
- Butnarasu, C., Barbero, N., Viscardi, G. ve Visentin, S., 2021. Unveiling the interaction between PDT active squaraines with ctDNA: A spectroscopic study, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 250, 119224.
- Cakmak, Y., Nalbantoglu, T., Durgut, T., ve Akkaya, E.U., 2014. PEGylated calix [4] arene as a carrier for a Bodipy-based photosensitizer, *Tetrahedron Letters*, 55, 2, 538-540.
- Chen, B., Cao, J., Zhang, K., Zhang, Y.-N., Lu, J., Zubair Iqbal, M., Zhang, Q. ve Kong, X., 2021. Synergistic photodynamic and photothermal therapy of BODIPY-conjugated hyaluronic acid nanoparticles, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 32, 15, 2028-2045.
- Chen, D., Zhang, J., Tang, Y., Huang, X., Shao, J., Si, W., Ji, J., Zhang, Q., Huang, W. ve Dong, X., 2018. A tumor-mitochondria dual targeted aza-BODIPY-based nanotheranostic agent for multimodal imaging-guided phototherapy, *Journal of Materials Chemistry B*, 6, 27, 4522-4530.
- Chen, D., Zhong, Z., Ma, Q., Shao, J., Huang, W. ve Dong, X., 2020. Aza-BODIPY-based nanomedicines in cancer phototheranostics, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 12, 24, 26914-26925.
- Coskun, A. ve Akkaya, E.U., 2005. Ion sensing coupled to resonance energy transfer: a highly selective and sensitive ratiometric fluorescent chemosensor for Ag (I) by a modular approach, *Journal of the American Chemical Society*, 127, 30, 10464-10465.

- Coskun, A. ve Akkaya, E.U., 2006. Signal ratio amplification via modulation of resonance energy transfer: proof of principle in an emission ratiometric Hg (II) sensor, *Journal of the American Chemical Society*, 128, 45, 14474-14475.
- Coskun, A., Deniz, E. ve Akkaya, E.U., 2005. Effective PET and ICT switching of boradiazaindacene emission: a unimolecular, emission-mode, molecular half-subtractor with reconfigurable logic gates, *Organic letters*, 7, 23, 5187-5189.
- D'Alessandro, S. ve Priefer, R., 2020. Non-porphyrin dyes used as photosensitizers in photodynamic therapy, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60, 101979.
- Dąbrowski, J.M. ve Arnaut, L.G., 2015. Photodynamic therapy (PDT) of cancer: from local to systemic treatment, *Photochemical & Photobiological Sciences*, 14, 10, 1765-1780.
- Dahal, D., McDonald, L., Pokhrel, S., Paruchuri, S., Konopka, M. ve Pang, Y., 2019. A NIR-emitting cyanine with large Stokes shifts for live cell imaging: large impact of the phenol group on emission, *Chemical Communications*, 55, 88, 13223-13226.
- Degirmenci, A. ve Algi, F., 2017. Synthesis, chemiluminescence and energy transfer efficiency of 2, 3-dihydrophthalazine-1, 4-dione and BODIPY dyad, *Dyes and Pigments*, 140, 92-99.
- Deng, J., Yang, M., Li, C., Liu, G., Sun, Q., Luo, X. ve Wu, F., 2021. Single molecular-based nanoparticles with aggregation-induced emission characteristics for fluorescence imaging and efficient cancer phototherapy, *Dyes and Pigments*, 187, 109130.
- Donyagina, V.F., Shimizu, S., Kobayashi, N. ve Lukyanets, E.A., 2008. Synthesis of N, N-difluoroboryl complexes of 3, 3'-diarylazadiisoindolylmethenes, *Tetrahedron Letters*, 49, 42, 6152-6154.
- Erbao, L. ve Bingchun, X., 2006. Flow injection determination of adenine at trace level based on luminol-K₂Cr₂O₇ chemiluminescence in a micellar medium, *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 41, 2, 649-653.
- Ferreira, D.P., Conceição, D.S., Fernandes, F., Sousa, T., Calhelha, R.C., Ferreira, I.C., Santos, P.F. ve Vieira Ferreira, L., 2016. Characterization of a squaraine/chitosan system for photodynamic therapy of cancer, *The Journal of Physical Chemistry B*, 120, 7, 1212-1220.
- Furniss, B.S., 2004. Practical organic chemistry, Pearson Education India.
- Gao, Y., Pan, Y., Chi, Y., He, Y., Chen, H. ve Nemykin, V.N., 2019. A "reactive" turn-on fluorescence probe for hypochlorous acid and its bioimaging application, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 206, 190-196.

- García-Campaña, A. ve Baeyens, W., 2000. Principles and recent analytical applications of chemiluminescence, *Analisis*, 28, 8, 686-698.
- Ge, Y. ve O'Shea, D.F., 2016. Azadipyrrromethenes: from traditional dye chemistry to leading edge applications, *Chemical Society Reviews*, 45, 14, 3846-3864.
- Gorman, A., Killoran, J., O'Shea, C., Kenna, T., Gallagher, W.M. ve O'Shea, D.F., 2004. In vitro demonstration of the heavy-atom effect for photodynamic therapy, *Journal of the American Chemical Society*, 126, 34, 10619-10631.
- Hall, M.J., Allen, L.T. ve O'Shea, D.F., 2006. PET modulated fluorescent sensing from the BF 2 chelated azadipyrrromethene platform, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 4, 5, 776-780.
- Han, J., Jose, J., Mei, E. ve Burgess, K., 2007. Chemiluminescent Energy-Transfer Cassettes Based on Fluorescein and Nile Red, *Angewandte Chemie*, 119, 10, 1714-1717.
- Ishida, J., Takada, M., Hara, S., Sasamoto, K., Kina, K. ve Yamaguchi, M., 1995. Development of a novel chemiluminescent probe, 4-(5', 6'-Dimethoxybenzothiazolyl) phthalhydrazide, *Analytica chimica acta*, 309, 1-3, 211-219.
- Kamkaew, A., Lim, S.H., Lee, H.B., Kiew, L.V., Chung, L.Y. ve Burgess, K., 2013. BODIPY dyes in photodynamic therapy, *Chemical Society Reviews*, 42, 1, 77-88.
- Karakaya, S. ve Algi, F., 2014. A novel dual channel responsive zinc (II) probe, *Tetrahedron Letters*, 55, 40, 5555-5559.
- Killoran, J., Allen, L., Gallagher, J.F., Gallagher, W.M. ve Donal, F., 2002. Synthesis of BF 2 chelates of tetraarylazadipyrrromethenes and evidence for their photodynamic therapeutic behaviour, *Chemical Communications*, 17, 1862-1863.
- Killoran, J., McDonnell, S.O., Gallagher, J.F. ve O'Shea, D.F., 2008. A substituted BF 2-chelated tetraarylazadipyrrromethene as an intrinsic dual chemosensor in the 650–850 nm spectral range, *New Journal of Chemistry*, 32, 3, 483-489.
- Killoran, J. ve O'Shea, D.F., 2006. Impact of a conformationally restricted receptor on the BF 2 chelated azadipyrrromethene fluorosensing platform, *Chemical communications*, 14, 1503-1505.
- Kim, K. ve Khang, D., 2020. Past, present, and future of anticancer nanomedicine, *International Journal of Nanomedicine*, 15, 5719.
- Kim, M.M. ve Darafsheh, A., 2020. Light sources and dosimetry techniques for photodynamic therapy, *Photochemistry and photobiology*, 96, 2, 280-294.

- Klopf, L.L. ve Nieman, T.A., 1983. Effect of iron (II), cobalt (II), copper (II), and manganese (II) on the chemiluminescence of luminol in the absence of hydrogen peroxide, *Analytical Chemistry*, 55, 7, 1080-1083.
- Kollmannsberger, M., Gareis, T., Heinl, S., Daub, J. ve Breu, J., 1997. Electrogenated Chemiluminescence and Proton-Dependent Switching of Fluorescence: Functionalized Difluoroboradiaza-s-indacenes, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 36, 12, 1333-1335.
- Lee, J. ve Seliger, u.H., 1965. Absolute spectral sensitivity of phototubes and the application to the measurement of the absolute quantum yields of chemiluminescence and bioluminescence, *Photochemistry and Photobiology*, 4, 6, 1015-1048.
- Lewis, S.W., Price, D. ve Worsfold, P.J., 1993. Flow injection assays with chemiluminescence and bioluminescence detection—a review, *Journal of bioluminescence and chemiluminescence*, 8, 4, 183-199.
- Li, B., Lin, J., Huang, P. ve Chen, X., 2022. Near-infrared probes for luminescence lifetime imaging, *Nanotheranostics*, 6, 1, 91.
- Li, S., Sun, Z., Deng, G., Meng, X., Li, W., Ni, D., Zhang, J., Gong, P. ve Cai, L., 2017. Dual-modal imaging-guided highly efficient photothermal therapy using heptamethine cyanine-conjugated hyaluronic acid micelles, *Biomaterials science*, 5, 6, 1122-1129.
- Li, Z., Mintzer, E. ve Bittman, R., 2006. First synthesis of free cholesterol– BODIPY conjugates, *The Journal of organic chemistry*, 71, 4, 1718-1721.
- Liu, Y., Song, N., Chen, L., Liu, S. ve Xie, Z., 2018. Synthesis of a near-infrared BODIPY dye for bioimaging and photothermal therapy, *Chemistry—An Asian Journal*, 13, 8, 989-995.
- Liu, Y., Zhu, J., Xu, Y., Qin, Y. ve Jiang, D., 2015. Boronic acid functionalized aza-Bodipy (azaBDPBA) based fluorescence optodes for the analysis of glucose in whole blood, *ACS applied materials & interfaces*, 7, 21, 11141-11145.
- Luo, S., Tan, X., Fang, S., Wang, Y., Liu, T., Wang, X., Yuan, Y., Sun, H., Qi, Q. ve Shi, C., 2016. Mitochondria-targeted small-molecule fluorophores for dual modal cancer phototherapy, *Advanced Functional Materials*, 26, 17, 2826-2835.
- Mayer, A. ve Neuenhofer, S., 1994. Luminescent labels—more than just an alternative to radioisotopes?, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 33, 10, 1044-1072.
- McDonnell, S.O., Hall, M.J., Allen, L.T., Byrne, A., Gallagher, W.M. ve O'Shea, D.F., 2005. Supramolecular photonic therapeutic agents, *Journal of the American Chemical Society*, 127, 47, 16360-16361.

- McDonnell, S.O. ve O'Shea, D.F., 2006. Near-infrared sensing properties of dimethylamino-substituted BF₂- azadipyrromethenes, *Organic Letters*, 8, 16, 3493-3496.
- Meng, X., Li, W., Sun, Z., Zhang, J., Zhou, L., Deng, G., Gong, P. ve Cai, L., 2017. Tumor-targeted small molecule for dual-modal imaging-guided phototherapy upon near-infrared excitation, *Journal of Materials Chemistry B*, 5, 47, 9405-9411.
- Mu, X., Lu, Y., Wu, F., Wei, Y., Ma, H., Zhao, Y., Sun, J., Liu, S., Zhou, X. ve Li, Z., 2020. Supramolecular Nanodiscs Self-Assembled from Non-Ionic Heptamethine Cyanine for Imaging-Guided Cancer Photothermal Therapy, *Advanced Materials*, 32, 2, 1906711.
- Mueller, T., Gresser, R., Leo, K. ve Riede, M., 2012. Organic solar cells based on a novel infrared absorbing aza-bodipy dye, *Solar energy materials and solar cells*, 99, 176-181.
- Pamuk, M. ve Algi, F., 2012. Synthesis of a novel on/off fluorescent cadmium (II) probe, *Tetrahedron Letters*, 53, 51, 7010-7012.
- Pan, G.-Y., Jia, H.-R., Zhu, Y.-X., Wang, R.-H., Wu, F.-G. ve Chen, Z., 2017. Dual channel activatable cyanine dye for mitochondrial imaging and mitochondria-targeted cancer theranostics, *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 3, 12, 3596-3606.
- Panoutsou, P. ve Economou, A., 2005. Rapid enzymatic chemiluminescent assay of glucose by means of a hybrid flow-injection/sequential-injection method, *Talanta*, 67, 3, 603-609.
- Patrovský, V., 1976. Hydrogen peroxide determination with luminol and a new catalyst, *Talanta*, 23, 7, 553-554.
- Peiró Cadahía, J., Bondebjerg, J., Hansen, C.A., Previtali, V., Hansen, A.E., Andresen, T.L. ve Clausen, M.H., 2018. Synthesis and evaluation of hydrogen peroxide sensitive prodrugs of methotrexate and aminopterin for the treatment of rheumatoid arthritis, *Journal of Medicinal Chemistry*, 61, 8, 3503-3515.
- Pham, W., Lai, W.-F., Weissleder, R. ve Tung, C.-H., 2003. High efficiency synthesis of a bioconjugatable near-infrared fluorochrome, *Bioconjugate chemistry*, 14, 5, 1048-1051.
- Pliquett, J., Dubois, A., Racoeur, C., Mabrouk, N., Amor, S., Lescure, R., Bettaieb, A., Collin, B., Bernhard, C. ve Denat, F., 2019. A promising family of fluorescent water-soluble aza-BODIPY dyes for in vivo molecular imaging, *Bioconjugate Chemistry*, 30, 4, 1061-1066.
- Quickenden, T.I. ve Cooper, P.D., 2001. Increasing the specificity of the forensic luminol test for blood, *Luminescence: The journal of biological and chemical luminescence*, 16, 3, 251-253.

- Rauhut, M., Semsel, A. ve Roberts, B., 1966. Reaction Rates, Quantum Yields, and Partial Mechanism for the Chemiluminescent Reaction of 3-Aminophthalhydrazide with Aqueous Alkaline Hydrogen Peroxide and Persulfate1, *The Journal of Organic Chemistry*, 31, 8, 2431-2436.
- Rogers, M., 1943. Tetra-arylazadipyrrromethines: a new class of synthetic colouring matter, *Nature*, 151, 3835, 504-504.
- Roswell, D.F. ve White, E.H., 1978. [36] The chemiluminescence of luminol and related hydrazides. In: *Methods in enzymology*. Eds: Elsevier, p. 409-423.
- Sasamoto, K. ve OHKURA, Y., 1991. A new chemiluminogenic substrate for N-acetyl- β -D-glucosaminidase, 4'-(6'-Diethylaminobenzofuranyl) phthalylhydrazido-N-acetyl- β -D-glucosaminide, *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 39, 2, 411-416.
- Sassolas, A., Blum, L.J. ve Leca-Bouvier, B.D., 2008. Electrogeneration of polyluminol and chemiluminescence for new disposable reagentless optical sensors, *Analytical and bioanalytical chemistry*, 390, 3, 865-871.
- Sathyamoorthi, G., Soong, M.L., Ross, T.W. ve Boyer, J.H., 1993. Fluorescent tricyclic β -azavinamidine-BF₂ complexes, *Heteroatom Chemistry*, 4, 6, 603-608.
- Shi, W.-J., Feng, L.-X., Wang, X., Huang, Y., Wei, Y.-F., Huang, Y.-Y., Ma, H.-J., Wang, W., Xiang, M. ve Gao, L., 2021. A near-infrared-emission aza-BODIPY-based fluorescent probe for fast, selective, and “turn-on” detection of HClO/CIO⁻, *Talanta*, 233, 122581.
- Shi, Z., Han, X., Hu, W., Bai, H., Peng, B., Ji, L., Fan, Q., Li, L. ve Huang, W., 2020. Bioapplications of small molecule Aza-BODIPY: from rational structural design to in vivo investigations, *Chemical Society Reviews*, 49, 21, 7533-7567.
- Sonkaya, Ö., Soylukan, C. ve Algi, F., 2022. Aza-BODIPY based fluorescent and colorimetric sensors and probes, *Current Organic Synthesis*.
- Sujai, P.T., Joseph, M.M., Karunakaran, V., Saranya, G., Adukkadan, R.N., Shamjith, S., Thomas, R., Nair, J.B., Swathi, R.S. ve Maiti, K.K., 2018. Biogenic cluster-encased gold nanorods as a targeted three-in-one theranostic nanoenvelope for SERS-guided photochemotherapy against metastatic melanoma, *ACS Applied Bio Materials*, 2, 1, 588-600.
- Sun, P., Wu, Q., Sun, X., Miao, H., Deng, W., Zhang, W., Fan, Q. ve Huang, W., 2018. J-Aggregate squaraine nanoparticles with bright NIR-II fluorescence for imaging guided photothermal therapy, *Chemical Communications*, 54, 95, 13395-13398.
- Swamy, P.C.A., Sivaraman, G., Priyanka, R.N., Raja, S.O., Ponnuvel, K., Shanmugpriya, J. ve Gulyani, A., 2020. Near Infrared (NIR) absorbing dyes as

- promising photosensitizer for photo dynamic therapy, *Coordination Chemistry Reviews*, 411, 213233.
- Tan, X., Luo, S., Wang, D., Su, Y., Cheng, T. ve Shi, C., 2012. A NIR heptamethine dye with intrinsic cancer targeting, imaging and photosensitizing properties, *Biomaterials*, 33, 7, 2230-2239.
- Tang, Q., Si, W., Huang, C., Ding, K., Huang, W., Chen, P., Zhang, Q. ve Dong, X., 2017. An aza-BODIPY photosensitizer for photoacoustic and photothermal imaging guided dual modal cancer phototherapy, *Journal of Materials Chemistry B*, 5, 8, 1566-1573.
- Tang, S., Zhang, Y., Thapaliya, E.R., Brown, A.S., Wilson, J.N. ve Raymo, F.M., 2017. Highlighting cancer cells with halochromic switches, *ACS sensors*, 2, 1, 92-101.
- Thomas, A.P., Palanikumar, L., Jeena, M., Kim, K. ve Ryu, J.-H., 2017. Cancer-mitochondria-targeted photodynamic therapy with supramolecular assembly of HA and a water soluble NIR cyanine dye, *Chemical science*, 8, 12, 8351-8356.
- Treibs, A. ve Häberle, N., 1968. Über die Synthese und die Elektronenspektren ms-substituierter Porphine, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 718, 1, 183-207.
- Wang, N., Wang, Y., Shi, R., Lin, Y., Jiang, X., Feng, Y. ve Meng, S., 2022. The photodynamic/photothermal synergistic therapeutic effect of BODIPY-I-35 liposomes with urea, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 102723.
- Weiss, H., Reichel, J., Görls, H., Schneider, K.R.A., Micheel, M., Pröhl, M., Gottschaldt, M., Dietzek, B. ve Weigand, W., 2017. Curcuminoid-BF₂ complexes: Synthesis, fluorescence and optimization of BF₂ group cleavage, *Beilstein journal of organic chemistry*, 13, 1, 2264-2272.
- Werner, T., Huber, C., Heintl, S., Kollmannsberger, M., Daub, J. ve Wolfbeis, O.S., 1997. Novel optical pH-sensor based on a boradiaza-indacene derivative, *Fresenius' journal of analytical chemistry*, 359, 2, 150-154.
- Williams, D.C., Huff, G.F. ve Seitz, W.R., 1976. Evaluation of peroxyoxalate chemiluminescence for determination of enzyme generated peroxide, *Analytical chemistry*, 48, 7, 1003-1006.
- Wu, C., Huang, X., Tang, Y., Xiao, W., Sun, L., Shao, J. ve Dong, X., 2019. Pyrrolopyrrole aza-BODIPY near-infrared photosensitizer for dual-mode imaging-guided photothermal cancer therapy, *Chemical Communications*, 55, 6, 790-793.
- Wu, J., Zhou, Y., Li, S., Qu, D., Zhu, W.-H. ve Tian, H., 2017. Real-time near-infrared bioimaging of a receptor-targeted cytotoxic dendritic theranostic agent, *Biomaterials*, 120, 1-10.

- Wu, M., Wu, L., Li, J., Zhang, D., Lan, S., Zhang, X., Lin, X., Liu, G., Liu, X. ve Liu, J., 2019. Self-luminescing theranostic nanoreactors with intraparticle relayed energy transfer for tumor microenvironment activated imaging and photodynamic therapy, *Theranostics*, 9, 1, 20.
- Xu, Y., Feng, T., Yang, T., Wei, H., Yang, H., Li, G., Zhao, M., Liu, S. ve Huang, W., Zhao, Q., 2018. Utilizing intramolecular photoinduced electron transfer to enhance photothermal tumor treatment of aza-BODIPY-based near-infrared nanoparticles, *ACS applied materials & interfaces*, 10, 19, 16299-16307.
- Yang, M., Deng, J., Su, H., Gu, S., Zhang, J., Zhong, A. ve Wu, F., 2021. Small organic molecule-based nanoparticles with red/near-infrared aggregation-induced emission for bioimaging and PDT/PTT synergistic therapy, *Materials Chemistry Frontiers*, 5, 1, 406-417.
- Yang, X., Bai, J. ve Qian, Y., 2020. The investigation of unique water-soluble heptamethine cyanine dye for use as NIR photosensitizer in photodynamic therapy of cancer cells, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 228, 117702.
- Yao, D., Wang, Y., Zou, R., Bian, K., Liu, P., Shen, S., Yang, W., Zhang, B. ve Wang, D., 2020. Molecular engineered squaraine nanoprobe for NIR-II/photoacoustic imaging and photothermal therapy of metastatic breast cancer, *ACS applied materials & interfaces*, 12, 4, 4276-4284.
- Yesilgul, N., Uyar, T.B., Seven, O. ve Akkaya, E.U., 2017. Singlet oxygen generation with chemical excitation of an erythrosine–luminol conjugate, *ACS omega*, 2, 4, 1367-1371.
- Yu, Z., Zhou, J., Ji, X., Lin, G., Xu, S., Dong, X. ve Zhao, W., 2020. Discovery of a monoiodo aza-BODIPY near-infrared photosensitizer: in vitro and in vivo evaluation for photodynamic therapy, *Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 17, 9950-9964.
- Zeng, L., Miller, E.W., Pralle, A., Isacoff, E.Y. ve Chang, C.J., 2006. A selective turn-on fluorescent sensor for imaging copper in living cells, *Journal of the American Chemical Society*, 128, 1, 10-11.
- Zhang, J., Huang, H., Xue, L., Zhong, L., Ge, W., Song, X., Zhao, Y., Wang, W. ve Dong, X., 2020. On-demand drug release nanoplatfrom based on fluorinated aza-BODIPY for imaging-guided chemo-phototherapy, *Biomaterials*, 256, 120211.
- Zhao, C., Chen, J., Zhong, R., Chen, D.S., Shi, J. ve Song, J., 2021. Oxidative-Species-Selective Materials for Diagnostic and Therapeutic Applications, *Angewandte Chemie International Edition*, 60, 18, 9804-9827.
- Zhao, J., Wu, W., Sun, J. ve Guo, S., 2013. Triplet photosensitizers: from molecular design to applications, *Chemical Society Reviews*, 42, 12, 5323-5351.

- Zhao, S., Yuan, H., Xie, C. ve Xiao, D., 2006. Determination of folic acid by capillary electrophoresis with chemiluminescence detection, *Journal of Chromatography A*, 1107, 1-2, 290-293.
- Zhao, W. ve Carreira, E.M., 2006. Conformationally restricted aza-BODIPY: highly fluorescent, stable near-infrared absorbing dyes, *Chemistry–A European Journal*, 12, 27, 7254-7263.
- Zhao, X., Yang, C.-X., Chen, L.-G. ve Yan, X.-P., 2017. Dual-stimuli responsive and reversibly activatable theranostic nanoprobe for precision tumor-targeting and fluorescence-guided photothermal therapy, *Nature communications*, 8, 1, 1-9.
- Zou, J., Wang, P., Wang, Y., Liu, G., Zhang, Y., Zhang, Q., Shao, J., Si, W., Huang, W. ve Dong, X., 2019. Penetration depth tunable BODIPY derivatives for pH triggered enhanced photothermal/photodynamic synergistic therapy, *Chemical science*, 10, 1, 268-276.

6.EKLER

EK A. Şekiller için alınan izinler

EK A.1 Şekil 1.5 için alınan izin.



Order Number: 1254183

Order Date: 03 Aug 2022

Payment Information

Ömer Sonkaya
omersonkaya@gmail.com
Payment method: Invoice

Billing Address:
Dr. Ömer Sonkaya
Aksaray Üniversitesi
Aksaray, 68100
Turkey
+90 (542)6994546
omersonkaya@gmail.com

Customer Location:
Dr. Ömer Sonkaya
Aksaray Üniversitesi
Aksaray, 68100
Turkey

Order Details

1. Photochemical & photobiological sciences

Article: Photodynamic therapy (PDT) of cancer: from local to systemic treatment.

Billing Status:
Open

Order License ID	1254183-1	Type of use	Republish in a thesis/dissertation
Order detail status	Completed	Publisher	ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY
ISSN	1474-9092	Portion	Image/photo/illustration
			0.00 USD
			Republication Permission

LICENSED CONTENT

Publication Title	Photochemical & photobiological sciences	Publication Type	e-Journal
Article Title	Photodynamic therapy (PDT) of cancer: from local to systemic treatment.	Start Page	1765
		End Page	1780
		Issue	10
		Volume	14
Author/Editor	European Photochemistry Association., European Society for Photobiology., Asia and Oceania Society for Photobiology., Korean Society of Photoscience.	URL	http://xlink.rsc.org/jump-tojournal.cfm?journal%5Fcode=PP
Date	01/01/2002		
Language	English		
Country	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland		
Rightsholder	Springer		

REQUEST DETAILS

Portion Type	Image/photo/illustration	Distribution	Worldwide
Number of images / photos / illustrations	2	Translation	Original language plus one translation
Format (select all that apply)	Electronic	Copies for the disabled?	Yes
Who will republish the content?	Academic institution	Minor editing privileges?	Yes
Duration of Use	Life of current edition	Incidental promotional use?	Yes
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	USD
Rights Requested	Main product and other compilations/derivative products		

NEW WORK DETAILS

Title	2,3-DİHİDROFTALAZİN-1,4-DİÖN ÜNİTESİNİN ORGANİK FLORESANS BOYALARIN TERAPÖTİK ÖZELLİKLERİNE ETKİLERİ	Institution name	Aksaray Üniversitesi
		Expected presentation date	2022-08-04
Instructor name	Fatih ALGI		

ADDITIONAL DETAILS

The requesting person / organization to appear on the license Ömer SONKAYA

REUSE CONTENT DETAILS

Title, description or numeric reference of the portion(s)	Figure 1.5	Title of the article/chapter the portion is from	Photodynamic therapy (PDT) of cancer: from local to systemic treatment.
Editor of portion(s)	Dąbrowski, Janusz M; Arnaut, Luis G	Author of portion(s)	Dąbrowski, Janusz M; Arnaut, Luis G
Volume of serial or monograph	14	Issue, if republishing an article from a serial	10
Page or page range of portion	1765-1780	Publication date of portion	2015-10-01

Springer Terms and Conditions

A maximum of 10% of the content may be licensed for republication. The user is responsible for identifying and seeking separate licenses for any third party materials that are identified anywhere in the work. Without a separate license, such third party materials may not be reused.

If you are placing a request on behalf of/for a corporate organization, please use RightsLink. For further information visit

<http://www.nature.com/reprints/permission-requests.html> and

<https://www.springer.com/gp/rights-permissions/obtaining-permissions/882>. If the content you are requesting to reuse is under a CC-BY 4.0 licence (or previous version), you do not need to seek permission from Springer Nature for this reuse as long as you provide appropriate credit to the original publication.

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

STM Permissions Guidelines STM Permissions Guidelines (2022) - STM (stm-assoc.org) will complement the Terms & Conditions on this page CCC Payment T&Cs (copyright.com)

Total Items: 1

Subtotal: 0.00 USD

Order Total: 0.00 USD

Marketplace Order General Terms and Conditions

The following terms and conditions ("General Terms"), together with any applicable Publisher Terms and Conditions, govern User's use of Works pursuant to the Licenses granted by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the applicable Rightsholders of such Works through CCC's applicable Marketplace transactional licensing services (each, a "Service").

1) **Definitions.** For purposes of these General Terms, the following definitions apply:

"License" is the licensed use the User obtains via the Marketplace platform in a particular licensing transaction, as set forth in the Order Confirmation.

"Order Confirmation" is the confirmation CCC provides to the User at the conclusion of each Marketplace transaction. "Order Confirmation Terms" are additional terms set forth on specific Order Confirmations not set forth in the General Terms that can include terms applicable to a particular CCC transactional licensing service and/or any Rightsholder-specific terms.

"Rightsholder(s)" are the holders of copyright rights in the Works for which a User obtains licenses via the Marketplace platform, which are displayed on specific Order Confirmations.

"Terms" means the terms and conditions set forth in these General Terms and any additional Order Confirmation Terms collectively.

"User" or "you" is the person or entity making the use granted under the relevant License. Where the person accepting the Terms on behalf of a User is a freelancer or other third party who the User authorized to accept the General Terms on the User's behalf, such person shall be deemed jointly a User for purposes of such Terms.

"Work(s)" are the copyright protected works described in relevant Order Confirmations.

2) **Description of Service.** CCC's Marketplace enables Users to obtain Licenses to use one or more Works in accordance with all relevant Terms. CCC grants Licenses as an agent on behalf of the copyright rightsholder identified in the relevant Order Confirmation.

3) **Applicability of Terms.** The Terms govern User's use of Works in connection with the relevant License. In the event of any conflict between General Terms and Order Confirmation Terms, the latter shall govern. User acknowledges that Rightsholders have complete discretion whether to grant any permission, and whether to place any limitations on any grant, and that CCC has no right to supersede or to modify any such discretionary act by a Rightsholder.

4) **Representations; Acceptance.** By using the Service, User represents and warrants that User has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all Terms.

5) **Scope of License; Limitations and Obligations.** All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rightsholder. The License provides only those rights expressly set forth in the terms and conveys no other rights in any Works

6) **General Payment Terms.** User may pay at time of checkout by credit card or choose to be invoiced. If the User chooses to be invoiced, the User shall: (i) remit payments in the manner identified on specific invoices, (ii) unless otherwise specifically stated in an Order Confirmation or separate written agreement, Users shall remit payments upon receipt of the relevant invoice from CCC, either by delivery or notification of availability of the invoice via the Marketplace platform, and (iii) if the User does not pay the invoice within 30 days of receipt, the User may incur a service charge of 1.5% per month or the maximum rate allowed by applicable law, whichever is less. While User may exercise the rights in the License immediately upon receiving the Order Confirmation, the License is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if CCC does not receive complete payment on a timely

7) **General Limits on Use.** Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) involves only the rights set forth in the Terms and does not include subsequent or additional uses, (ii) is non-exclusive and non-transferable, and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Terms. Upon completion of the licensed use as set forth in the Order Confirmation, User shall either secure a new permission for further use of the Work(s) or immediately cease any new use of the Work(s) and shall render inaccessible (such as by deleting or by removing or severing links or other locators) any further copies of the Work. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is defamatory, violates the rights of third parties (including such third parties' rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit, or obscene. In addition, User may not conjoin a Work with any other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. User agrees to inform CCC if it becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.

8) **Third Party Materials.** In the event that the material for which a License is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) that are identified in such material as having been used by permission (or a similar indicator), User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service, if available, or otherwise) for any of such third party materials; without a separate license, User may not use such third party materials via the License.

9) **Copyright Notice.** Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any License granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Used with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and year of copyright]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc." Such notice must be provided in a reasonably legible font size and must be placed either on a cover page or in another location that any person, upon gaining access to the material which is the subject of a permission, shall see, or in the case of republication Licenses, immediately adjacent to the Work as used (for example, as part of a by-line or footnote) or in the place where substantially all other credits or notices for the new work containing the republished Work are located. Failure to include the required notice results in loss to the Rightsholder and CCC, and the User shall be liable to pay liquidated damages for each such failure equal to twice the use fee specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.

10) **Indemnity.** User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees and directors, against all claims, liability, damages, costs, and expenses, including legal fees and expenses, arising out of any use of a Work beyond the scope of the rights granted herein and in the Order Confirmation, or any use of a Work which has been altered in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy, or other tangible or intangible property.

11) **Limitation of Liability.** UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL CCC OR THE RIGHTSHOLDER BE LIABLE FOR ANY DIRECT, INDIRECT, CONSEQUENTIAL, OR INCIDENTAL DAMAGES (INCLUDING WITHOUT LIMITATION DAMAGES FOR LOSS OF BUSINESS PROFITS OR INFORMATION, OR FOR BUSINESS INTERRUPTION) ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE A WORK, EVEN IF ONE OR BOTH OF THEM HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. In any event, the total liability of the Rightsholder and CCC (including their respective employees and directors) shall not exceed the total amount actually paid by User for the relevant License. User assumes full liability for the actions and omissions of its principals, employees, agents, affiliates, successors, and assigns.

12) **Limited Warranties.** THE WORK(S) AND RIGHT(S) ARE PROVIDED "AS IS." CCC HAS THE RIGHT TO GRANT TO USER THE RIGHTS GRANTED IN THE ORDER CONFIRMATION DOCUMENT. CCC AND THE RIGHTSHOLDER DISCLAIM ALL OTHER WARRANTIES RELATING TO THE WORK(S) AND RIGHT(S), EITHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. ADDITIONAL RIGHTS MAY BE REQUIRED TO USE ILLUSTRATIONS, GRAPHS, PHOTOGRAPHS, ABSTRACTS, INSERTS, OR OTHER PORTIONS OF THE WORK (AS OPPOSED TO THE ENTIRE WORK) IN A MANNER CONTEMPLATED BY USER; USER UNDERSTANDS AND AGREES THAT NEITHER CCC NOR THE RIGHTSHOLDER MAY HAVE SUCH ADDITIONAL RIGHTS TO GRANT.

13) **Effect of Breach.** Any failure by User to pay any amount when due, or any use by User of a Work beyond the scope of the License set forth in the Order Confirmation and/or the Terms, shall be a material breach of such License. Any breach not cured within 10 days of written notice thereof shall result in immediate termination of such License without further notice. Any unauthorized (but licensable) use of a Work that is terminated immediately upon notice

thereof may be liquidated by payment of the Rightsholder's ordinary license price therefor; any unauthorized (and unlicensable) use that is not terminated immediately for any reason (including, for example, because materials containing the Work cannot reasonably be recalled) will be subject to all remedies available at law or in equity, but in no event to a payment of less than three times the Rightsholder's ordinary license price for the most closely analogous licensable use plus Rightsholder's and/or CCC's costs and expenses incurred in collecting such payment.

14) **Additional Terms for Specific Products and Services.** If a User is making one of the uses described in this Section 14, the additional terms and conditions apply:

a) ***Print Uses of Academic Course Content and Materials (photocopies for academic coursepacks or classroom handouts).*** For photocopies for academic coursepacks or classroom handouts the following additional terms apply:

i) The copies and anthologies created under this License may be made and assembled by faculty members individually or at their request by on-campus bookstores or copy centers, or by off-campus copy shops and other similar entities.

ii) No License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied) (ii) permit "publishing ventures" where any particular anthology would be systematically marketed at multiple institutions.

iii) Subject to any Publisher Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the academic pay-per-use service is limited as follows:

A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution;

B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;

C) use is limited to no more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;

D) no User may sell or distribute any particular anthology, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;

E) in the case of a photocopy permission, no materials may be entered into electronic memory by User except in order to produce an identical copy of a Work before or during the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted. In the event that User shall choose to retain materials that are the subject of a photocopy permission in electronic memory for purposes of producing identical copies more than one day after such retention (but still within the scope of any permission granted), User must notify CCC of such fact in the applicable permission request and such retention shall constitute one copy actually sold for purposes of calculating permission fees due; and

F) any permission granted shall expire at the end of the class. No permission granted shall in any way include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied).

iv) **Books and Records; Right to Audit.** As to each permission granted under the academic pay-per-use Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any photocopies sold or by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this License for any reason.

b) **Digital Pay-Per-Uses of Academic Course Content and Materials (e-coursepacks, electronic reserves, learning management systems, academic institution intranets).** For uses in e-coursepacks, posts in electronic reserves, posts in learning management systems, or posts on academic institution intranets, the following additional terms apply:

i) The pay-per-uses subject to this Section 14(b) include:

A) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for text-based content**, which grants authorizations to import requested material in electronic format, and allows electronic access to this material to members of a designated college or university class, under the direction of an instructor designated by the college or university, accessible only under appropriate electronic controls (e.g., password);

B) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks for material consisting of photographs or other still images not embedded in text**, which grants not only the authorizations described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorization: to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above, including any necessary resizing, reformatting or modification of the resolution of such requested material (provided that such modification does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material, and provided that the resulting modified content is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms), but not including any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material;

C) **Posting e-reserves, course management systems, e-coursepacks or other academic distribution for audiovisual content**, which grants not only the authorizations described in Section 14(b)(i)(A) above, but also the following authorizations: (i) to include the requested material in course materials for use consistent with Section 14(b)(i)(A) above; (ii) to display and perform the requested material to such members of such class in the physical classroom or remotely by means of streaming media or other video formats; and (iii) to "clip" or reformat the requested material for purposes of time or content management or ease of delivery, provided that such "clipping" or reformatting does not alter the underlying editorial content or meaning of the requested material and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular authorization described in the Order Confirmation and the Terms. Unless expressly set forth in the relevant Order Confirmation, the License does not authorize any other form of manipulation, alteration or editing of the requested material.

ii) Unless expressly set forth in the relevant Order Confirmation, no License granted shall in any way: (i) include any right by User to create a substantively non-identical copy of the Work or to edit or in any other way modify the Work (except by means of deleting material immediately preceding or following the entire portion of the Work copied or, in the case of Works subject to Sections 14(b)(1)(B) or (C) above, as described in such Sections) (ii) permit "publishing ventures" where any particular course materials would be systematically marketed at multiple institutions.

iii) Subject to any further limitations determined in the Rightsholder Terms (and notwithstanding any apparent contradiction in the Order Confirmation arising from data provided by User), any use authorized under the electronic course content pay-per-use service is limited as follows:

A) any License granted shall apply to only one class (bearing a unique identifier as assigned by the institution, and thereby including all sections or other subparts of the class) at one institution;

B) use is limited to not more than 25% of the text of a book or of the items in a published collection of essays, poems or articles;

C) use is limited to not more than the greater of (a) 25% of the text of an issue of a journal or other periodical or (b) two articles from such an issue;

D) no User may sell or distribute any particular materials, whether photocopied or electronic, at more than one institution of learning;

E) electronic access to material which is the subject of an electronic-use permission must be limited by means of electronic password, student identification or other control permitting access solely to students

and instructors in the class;

F) User must ensure (through use of an electronic cover page or other appropriate means) that any person, upon gaining electronic access to the material, which is the subject of a permission, shall see:

- o a proper copyright notice, identifying the Rightsholder in whose name CCC has granted permission,
- o a statement to the effect that such copy was made pursuant to permission,
- o a statement identifying the class to which the material applies and notifying the reader that the material has been made available electronically solely for use in the class, and
- o a statement to the effect that the material may not be further distributed to any person outside the class, whether by copying or by transmission and whether electronically or in paper form, and User must also ensure that such cover page or other means will print out in the event that the person accessing the material chooses to print out the material or any part thereof.

G) any permission granted shall expire at the end of the class and, absent some other form of authorization, User is thereupon required to delete the applicable material from any electronic storage or to block electronic access to the applicable material.

iv) Uses of separate portions of a Work, even if they are to be included in the same course material or the same university or college class, require separate permissions under the electronic course content pay-per-use Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User is limited to use completed no later than the end of the academic term (or analogous period) as to which any particular permission is granted.

v) Books and Records; Right to Audit. As to each permission granted under the electronic course content Service, User shall maintain for at least four full calendar years books and records sufficient for CCC to determine the numbers of copies made by User under such permission. CCC and any representatives it may designate shall have the right to audit such books and records at any time during User's ordinary business hours, upon two days' prior notice. If any such audit shall determine that User shall have underpaid for, or underreported, any electronic copies used by three percent (3%) or more, then User shall bear all the costs of any such audit; otherwise, CCC shall bear the costs of any such audit. Any amount determined by such audit to have been underpaid by User shall immediately be paid to CCC by User, together with interest thereon at the rate of 10% per annum from the date such amount was originally due. The provisions of this paragraph shall survive the termination of this license for any reason.

c) **Pay-Per-Use Permissions for Certain Reproductions (Academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting) (Non-academic internal/external business uses and commercial document delivery).** The License expressly excludes the uses listed in Section (d)(i)-(v) below (which must be subject to separate license from the applicable Rightsholder) for: academic photocopies for library reserves and interlibrary loan reporting; and non-academic internal/external business uses and commercial document delivery.

- i) electronic storage of any reproduction (whether in plain-text, PDF, or any other format) other than on a transitory basis;
- ii) the input of Works or reproductions thereof into any computerized database;
- iii) reproduction of an entire Work (cover-to-cover copying) except where the Work is a single article;
- iv) reproduction for resale to anyone other than a specific customer of User;
- v) republication in any different form. Please obtain authorizations for these uses through other CCC services or directly from the rightsholder.

Any license granted is further limited as set forth in any restrictions included in the Order Confirmation and/or in these Terms.

d) **Electronic Reproductions in Online Environments (Non-Academic-email, intranet, internet and extranet).** For "electronic reproductions", which generally includes e-mail use (including instant messaging or

other electronic transmission to a defined group of recipients) or posting on an intranet, extranet or Intranet site (including any display or performance incidental thereto), the following additional terms apply:

i) Unless otherwise set forth in the Order Confirmation, the License is limited to use completed within 30 days for any use on the Internet, 60 days for any use on an intranet or extranet and one year for any other use, all as measured from the "republishing date" as identified in the Order Confirmation, if any, and otherwise from the date of the Order Confirmation.

ii) User may not make or permit any alterations to the Work, unless expressly set forth in the Order Confirmation (after request by User and approval by Rightsholder); provided, however, that a Work consisting of photographs or other still images not embedded in text may, if necessary, be resized, reformatted or have its resolution modified without additional express permission, and a Work consisting of audiovisual content may, if necessary, be "clipped" or reformatted for purposes of time or content management or ease of delivery (provided that any such resizing, reformatting, resolution modification or "clipping" does not alter the underlying editorial content or meaning of the Work used, and that the resulting material is used solely within the scope of, and in a manner consistent with, the particular License described in the Order Confirmation and the Terms.

15) Miscellaneous.

a) User acknowledges that CCC may, from time to time, make changes or additions to the Service or to the Terms, and that Rightsholder may make changes or additions to the Rightsholder Terms. Such updated Terms will replace the prior terms and conditions in the order workflow and shall be effective as to any subsequent Licenses but shall not apply to Licenses already granted and paid for under a prior set of terms.

b) Use of User-related information collected through the Service is governed by CCC's privacy policy, available online at www.copyright.com/about/privacy-policy/.

c) The License is personal to User. Therefore, User may not assign or transfer to any other person (whether a natural person or an organization of any kind) the License or any rights granted thereunder; provided, however, that, where applicable, User may assign such License in its entirety on written notice to CCC in the event of a transfer of all or substantially all of User's rights in any new material which includes the Work(s) licensed under this Service.

d) No amendment or waiver of any Terms is binding unless set forth in writing and signed by the appropriate parties, including, where applicable, the Rightsholder. The Rightsholder and CCC hereby object to any terms contained in any writing prepared by or on behalf of the User or its principals, employees, agents or affiliates and purporting to govern or otherwise relate to the License described in the Order Confirmation, which terms are in any way inconsistent with any Terms set forth in the Order Confirmation, and/or in CCC's standard operating procedures, whether such writing is prepared prior to, simultaneously with or subsequent to the Order Confirmation, and whether such writing appears on a copy of the Order Confirmation or in a separate instrument.

e) The License described in the Order Confirmation shall be governed by and construed under the law of the State of New York, USA, without regard to the principles thereof of conflicts of law. Any case, controversy, suit, action, or proceeding arising out of, in connection with, or related to such License shall be brought, at CCC's sole discretion, in any federal or state court located in the County of New York, State of New York, USA, or in any federal or state court whose geographical jurisdiction covers the location of the Rightsholder set forth in the Order Confirmation. The parties expressly submit to the personal jurisdiction and venue of each such federal or state court.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Ömer SONKAYA

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Önlisans : Kırıkkale Üniversitesi, Rafineri ve Petrokimya Bölümü, 2000-2002

Lisans : Kırıkkale Üniversitesi, Kimya Bölümü, 2003-2008

Yüksek Lisans : Kırıkkale Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, 2009-2011

Doktora : Aksaray Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, 2017-2022

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLERİ

1. Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Uygulama Araştırma Merkezi / Proje Destek Uzmanı
2. Aksaray Üniversitesi Teknik Bilimler MYO. Gıda İşleme Bölümü/ Akademik Uzman
3. Aksaray Üniversitesi Teknik Bilimler MYO. Gıda İşleme Bölümü/ Öğretim Görevlisi

TEZDEN ÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler

1. Aysun DEĞİRMENCİ, **Ömer SONKAYA**, Caner SOYLUKAN, Tuğçe KARADUMAN, Fatih ALGI, BODIPY and 2,3-Dihydrophthalazine-1,4-Dione Conjugates As Heavy Atom-Free Chemiluminogenic Photosensitizers, ACS Applied Bio Materials, 2021.
<https://dx.doi.org/10.1021/acsabm.1c00328>.
2. **Ömer SONKAYA**, Caner SOYLUKAN, Melek PAMUK ALGI, Fatih ALGI, Aza-BODIPY based fluorescent and colorimetric sensors and probes, Current Organic Synthesis, 2022.
<https://dx.doi.org/10.2174/1570179419666220216123033>

Projeler

1. Norskuarin ile Fotodinamik Terapi ve Algılayıcı Uygulamalar Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK, Proje No. 120Z152), 15.07.2020-15.07.2021 (Bursiyer).
2. Yeni Bir Fotodinamik Terapi Ajanının Sentezi, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi (BAP, Proje No: 2020-036), 08.07.2020-07.07.2021 (Araştırmacı)
3. Çoklu Emisyon Yapabilen Moleküler Sistemler için Jenerik Bir Platform: Lantanit Lüminesansının Karanlıkta Uyanışı, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK, Proje No. 118Z293), 16.09.2021-01.12.2021 (Bursiyer).
4. Yeni Bir Fotoduyarlaştırıcının Tasarımı ve Sentezi, Yükseköğretim Kurumları tarafından destekli bilimsel araştırma projesi (BAP, Proje No: 2021-004), 08.07.2020-07.07.2021 (Araştırmacı)

Kongrelerde Sunulan Makaleler

1. Aysun DEĞİRMENCİ, **Ömer SONKAYA**, Melek PAMUK ALGI, Fatih ALGI, 2019. Design and synthesis of a chemiluminogenic BODIPY, International Boron Symposium (BORON 2019), Nevşehir, 17– 19 April, page 1107 (Oral Presentation).
2. **Ömer SONKAYA**, Emre ÜNLÜ, Melek PAMUK ALGI, Fatih ALGI, 2020. Design and synthesis of a novel NIR dye, 8. Drug Chemistry Congress, Turkish Chemists Society, Kemer, Antalya, 27.02.2020 -01.03.2020 (Oral Presentation).

Patent

1. Kemilüminojenik Fototerapi Ajanı (incelemede) (2021) Patent Başvuru Sahipleri: Aksaray Üniversitesi Rektörlüğü, Patent Buluş Sahipleri: Fatih ALGI, **Ömer SONKAYA**