

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

**AZOT KÜKÜRT VE OKSİJEN İÇEREN SIKLIK
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE UYGULAMALARI**

**DOKTORA TEZİ
Emel KARAKILIÇ**

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Arif BARAN

Mayıs 2022

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AZOT KÜKÜRT VE OKSİJEN İÇEREN SIKLIK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE UYGULAMALARI

DOKTORA TEZİ

Emel KARAKILIÇ

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez / /2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Üye

Üye

Üye

Üye

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Emel KARAKILIÇ

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımın hazırlanmasında ve yürütülmesinde bana destek veren, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen saygı değer danışman hocam Prof. Dr. Arif BARAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezdeki deneysel çalışmalarında, voltametri ölçümlerinin alınmasında yardımlarını sunan değerli hocam Arş. Gör. Yavuz DERİN'e teşekkür ederim. Ayrıca çalışmalarım boyunca manevi desteklerini esirgemeyen başta değerli arkadaşım doktora öğrencisi Sümeyye ÇOL olmak üzere, doktora öğrencisi Mehmet KINALI'ya ve yüksek lisans öğrencisi olan Rümeyza CAN'a teşekkürü borç bilirim.

Öğrenim hayatım süresince gerek gösterdikleri büyük sabır gerekse maddi ve manevi her türlü destekleriyle yanımda olan değerli ailem; annem, babam ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımın yürütülmesinde imkân sağlayan Sakarya Üniversitesi Kimya Bölümü'ne, maddi açıdan desteklenmesine olanak sağlayan Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyon Başkanlığı'na (Proje No: 2021-7-25-2) ve Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) (Proje No: 115Z446 ve 217Z043) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xvi
ŞEMALAR LİSTESİ	xxii
TABLolar LİSTESİ	xxiv
ÖZET	xxv
SUMMARY	xxvi
 BÖLÜM 1.	
GİRİŞ	1
 BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİLER	4
2.1. Moleküler (Sentetik) Sensörler	4
2.1.1. PET (foto-indüklenmiş elektron transferi)	6
2.1.2. FRET (floresans rezonans enerji transferi)	7
2.1.3. ICT (Molekül içi yük transferi)	8
2.1.4. Sentetik sensörlerin immüno sistemdeki etkisi	10
2.1.5. Metal seçimli sensör bileşiklerin hücrel etkileşimleri	11
2.1.6. Floresans bileşiklerin PH aralığı	12
2.2. Tiyazoller	13
2.2.1. Tiyazollerin biyolojik aktiviteleri	15
2.2.2. Bazı tiyazollerin sensör çalışmaları	16
2.3. 1,3-Tiyazolidinon Bileşikleri	18

2.3.1. Tiyazolidinon türevlerinin sentezi	19
2.3.2. Tiyazolidinonların biyolojik aktiviteleri	24
2.3.2.1. Antimikrobiyal aktivite	24
2.3.2.2. Antikanser aktivite	26
2.3.2.3. Antiviral ve anti-HIV aktivite	27
2.3.2.4. Antienflamatuar aktivite	28
2.4. Tiyazolidin Temelli Bileşiklerin Sensör Özellikleri	29
2.5. Oksazoller	31
2.5.1. İzoksazoller ve biyolojik özellikleri	32
2.5.1.1. Antimikrobiyal aktiviteleri	33
2.5.1.2. Anti-inflamatuar aktiviteleri	34
2.6. Ftalosiyeninler ve Genel Özellikleri	35
2.6.1. Fotodinamik terapi (PDT) ve fotosensitizasyon mekanizmaları	38
2.6.2. Ftalosiyeninlerin spektral özellikleri	40
2.6.3. Simetrik ftalosiyeninler	42
2.6.4. Asimetrik ftalosiyeninler	43
2.6.5. Tiyazol ve oksazol temelli ftalosiyenin bileşikleri	47
 BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE YÖNTEM	52
3.1. Kullanılan Kimyasallar ve Materyaller	52
3.2. Kimyasal Yöntemler	53
3.2.1. 2-(4-hidroksifenil)-3-feniltiyazolidin-4-on (PS-1) türevi bileşiklerin sentezi	54
3.2.2. 2- (4- (2-hidroksietoksi) fenil) -3-feniltiyazolidin-4-on (PS-2) bileşiğinin sentezi	54
3.2.3. 2,3-Bis (4-hidroksifenil) tiyazolidin-4-on (PS-3) bileşiğinin sentezi	55
3.2.4. Yöntem A: 4-okso-3-feniltiyazolidin benzaldehit (PS-4) türevi bileşiklerin sentezi	55

3.2.5. Yöntem B: (2 (hidroksifenil) imino) metil fenil fenil) -3-feniltiyazolidin-4-on (PS-5) türevi bileşiklerin sentezi	56
3.2.6. Yöntem C: feniltiyazolidin-4-on (PS-6) türevi probanın Al^{+3} metaline karşı floresans ölçümleri	57
3.2.7. Yöntem D: benzotiyazol türevi (PS-7) türevi bileşiklerin sentezi	58
3.2.8. Yöntem E: benzooksazol türevi (PS-8) türevi bileşiklerin sentezi	59
3.2.9. Feniltiyazolidin-4-on (PS-9) türevi probanın Cu^{+2} metaline karşı floresans ölçümleri	60
3.2.10. Yöntem F: feniltiyazolidin-4-on but-3-enoat (PS-10) türevi bileşiklerin sentezi	61
3.2.11. Yöntem G: feniltiazolidin asetat (PS-11) türevi bileşiklerin sentezi	62
3.2.12. Yöntem H: feniltiyazolidin ftalonitril (PS-12) türevi bileşiklerin sentezi	63
3.2.13. Yöntem I: Tiyazolidin-4 on temelli asimetric ftalosiyanın (PC-1-PC-4) türevlerinin sentezi	64
3.2.14. (E)-4-(Benziloksi)benzaldehit oksim (BZ-1) bileşiğinin sentezi	65
3.2.15. (Z)-4-(Benziloksi)-N-hidroksibenzimidoil klorür (BZ-2) bileşiğinin sentezi	66
3.2.16. Aril nitril oksit (BZ-3) bileşiğinin sentezi	66
3.2.17. 3-(4-(Benziloksi)fenil)-4-(4-klorofenil)-5-metilizoksazol (BZ-4) bileşiğinin sentezi	67
3.2.18. 4-(4-(4-Klorofenil)-5-metilizoksazol-3-il)fenol (BZ-5) bileşiğinin sentezi	67
3.2.19. 4-(4-(4-(4-Klorofenil)-5-metilizoksazol-3-il)fenoksi)ftalonitril (BZ-6) bileşiğinin sentezi	68
3.2.20. Yöntem İ: Metilizoksazol temelli simetric ftalosiyanın (PC-5 ve PC-6) türevlerinin sentezi	68

3.2.21. (E)-3-(4-(benziloksi)fenil)-1-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-on (BZ-7) bileşiğinin sentezi	69
3.2.22. (E)-4-(4-(3-(4-(benziloksi)fenil)akriloil)fenoksi)ftalonitril (BZ-8) bileşiğinin sentezi	69
3.2.23. Benziloksi-fenil temelli simetrik ftalosiyenin (PC-7 ve PC-8) türevlerinin sentezi	70
3.2.24. 2-(4-(tert-butil)fenoksi)etan-1-ol (TB-1) bileşiğinin sentezi	71
3.2.25. 4-(2-(4-(tert-butil)fenoksi)etoksi)ftalonitril (TB-2) bileşiğinin sentezi	71
3.2.26. Tert-butil temelli simetrik ftalosiyenin (PC-9-PC-11) türevlerinin sentezi	72
3.3. Spektroskopik Ölçüm Yöntemleri	73
3.3.1. UV-Vis ve florens sensör çalışması	73
3.3.2. Singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_{Δ})	73
3.3.3. Fotobozunma kuantum verimleri (Φ_d)	74
3.3.4. 1,4-Benzokinon (BQ) ile floresans söndürme	75
3.3.5. Elektrokimyasal ölçümler (dönüşümlü voltametri)	75
3.4. Biyolojik Yöntemler	76
3.4.1. Hücre kültürü ve sitotoksite testi	76
3.4.2. Karbonik Anhidraz hCA-I ve hCA-II izoformlarının izolasyonu ve enzim inhibisyon testi	76
3.5. Moleküler Docking Yöntemi	77
3.5.1. Hedef ligandların hazırlanması	77
3.5.2. Docking protokolü	78

BÖLÜM 4.

ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	79
4.1. Birinci Kısımdaki Hedef Bileşiklerin Sentez Çalışmaları	79
4.1.1. (4-hidroksifenil)-3-feniltiyazolidin-4-on (PS-1a) bileşiğinin spektral verileri	81

4.1.2. 2,2'- (((4-hidroksifenil) metilen) bis (sülfanediil)) diasetik asit (PS-1b) bileşiğinin spektral verileri.....	82
4.1.3. 2- (4- (2-hidroksietoksi) fenil) -3-feniltiyazolidin-4-on (PS-2) bileşiğinin spektral verileri	83
4.1.4. 2,3-bis (4-hidroksifenil) tiyazolidin-4-on (PS-3) bileşiğinin spektral verileri	84
4.1.5. 2-Hidroksi-5-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il) benzaldehit (PS-4a) bileşiğinin spektral verileri	85
4.1.6. 5,5'- (4-okso-3-feniltiyazolidin-2,3-diil) bis (2-hidroksibenzaldehit) (PS-4b) bileşiğinin spektral verileri ...	86
4.1.7. (E) -2- (4-hidroksi-3 - (((2 (hidroksifenil) imino) metil) fenil) fenil) -3-feniltiyazolidin-4-on (PS-5a) bileşiğinin spektral verileri	87
4.1.8. 2,3-bis(4-hidroksi-3-((E)-((2-hidroksifenil)imino)metil)fenil)thiazolidin-4-on (PS-5b) bileşiğinin spektral verileri)	88
4.1.9. (E) -2- (4-hidroksi-3 - (((2 (hidroksifenil) imino) metil) fenil) fenil) -3-feniltiyazolidin-4-on bileşiğinin Al ⁺³ ile kompleksi (PS-6a)	89
4.1.10. 2,3-bis(4-hidroksi-3-((E)-((2-hidroksifenil)imino)metil)fenil)thiazolidin-4-on Al ⁺³ Kompleksi (PS-6b)	89
4.1.11. 2- (3- (benzo [d] tiyazol-2-il) -4-hidroksifenil) -3-feniltiyazolidin-4-on (PS-7a) bileşiğinin spektral verileri ..	90
4.1.12. 2,3-bis(3-(benzo[d]tiyazol-2-il)-4-hidroksifenil) tiyazolidin-4-on (PS-7b) bileşiğinin spektral verileri	91
4.1.13. 2- (3- (benzo [d] oksazol-2-il) -4-hidroksifenil) -3-fenil tiyazolidin-4-on (PS-8a) bileşiğinin spektral verileri	92
4.1.14. 2,3-bis(3-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-hidroksifenil) tiyazolidin-4-on (PS-8b) bileşiğinin spektral verileri	93

4.1.15. 2- (3- (benzo [d] tiyazol-2-il) -4-hidroksifenil) -3-feniltiyazolidin-4-on bileşiğinin Cu ⁺² ile kompleksi (PS-9a)	94
4.1.16. 2- (3- (benzo [d] oksazol-2-il) -4-hidroksifenil) -3-fenil tiyazolidin-4-on bileşiğinin Cu ⁺² ile kompleksi (PS-9b) ...	94
4.1.17. 4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenilbut-3-enoat (PS-10a) bileşiğinin spektral verileri	95
4.1.18. 2-(benzo[d]tiyazol-2-il)-4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenil but-3-enoat (PS-10b) bileşiğinin spektral verileri ..	96
4.1.19. 2-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenil but-3-enoat (PS-10c) bileşiğinin spektral verileri ..	97
4.1.20. 4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenil asetat (PS-11a) bileşiğinin spektral verileri	98
4.1.21. 2-(4-(4-oxo-3-fenilthiazolidin-2-yl)phenoxy)etil asetat (PS-11b) bileşiğinin spektral verileri	99
4.1.22. 2-(benzo[d]tiyazol-2-il)-4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenil asetat (PS-11c) bileşiğinin spektral verileri	100
4.1.23. 2-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenilasetat (PS-11d) bileşiğinin spektral verileri	101
4.1.24. (4-okso-3-feniltiyazolidin-2,3-diil)bis(4,1-fenilen) diasetat (PS-11e) bileşiğinin spektral verileri	102
4.2. Sensör Bileşiklerin Uygulamaları	103
4.2.1. Al ⁺³ Sensör bileşiklerin özelliklerinin incelenmesi	103
4.2.2. Cu ⁺² Sensör bileşiklerin özelliklerinin incelenmesi	110
4.3. Biyogörüntüleme Uygulamaları	113
4.3.1. Al ⁺³ Sensör bileşiklerinin biyogörüntüleme verileri	113
4.4. İkinci Kısımdaki Çalışmalar	115
4.4.1. 4-(4- (4-okso-3-fenil tiyazolidin-2-il) fenoksi) ftalonitril (PS-12a) bileşiğinin spektral verileri	117
4.4.2. 4-(2-(4-(4-oxo-3-feniltiyazolidin-2-yl)fenoksi)etoksi)ftalonitril (PS-12b) bileşiğinin spektral verileri	118

4.4.3. Tiyazolidin-4 on temelli A ₄ tipi simetrik çinko (II)	
ftalosiyenin (PC-1) bileşiğinin spektral verileri	119
4.4.4. Tiyazolidin-4 on temelli A ₃ B tipi asimetrik çinko (II)	
ftalosiyenin (PC-2) bileşiğinin spektral verileri	120
4.4.5. Tiyazolidin-4 on temelli B ₄ tipi simetrik çinko (II)	
ftalosiyenin (PC-3) bileşiğinin spektral verileri	121
4.4.6. Tiyazolidin-4 on temelli AB ₃ tipi asimetrik çinko (II)	
ftalosiyenin (PC-4) bileşiğinin spektral verileri	122
4.4.7. (E)-4-(Benziloksi)benzaldehit oksim (BZ-1) bileşiğinin	
spektral verileri	123
4.4.8. (Z)-4-(Benziloksi)-N-hidroksibenzimidoil klorür (BZ-2)	
bileşiğinin spektral verileri	123
4.4.9. Aril nitril oksit (BZ-3) bileşiğinin spektral verileri	124
4.4.10. 3-(4-(Benziloksi)fenil)-4-(4-klorofenil)-5-metilizoksazol	
(BZ-4) bileşiğinin spektral verileri	124
4.4.11. 4-(4-(4-Klorofenil)-5-metilizoksazol-3-il)fenol (BZ-5)	
bileşiğinin spektral verileri	125
4.4.12. 4-(4-(4-(4-Klorofenil)-5-metilizoksazol-3-	
il)fenoksi)ftalonitril (BZ-6) bileşiğinin spektral verileri ...	126
4.4.13. Metilizoksazol temelli simetrik çinko (II) ftalosiyenin	
sentezi (PC-5) bileşiğinin spektral verileri	127
4.4.14. Metilizoksazol temelli simetrik kobalt (II) ftalosiyenin	
sentezi (PC-6) bileşiğinin spektral verileri	128
4.4.15. (E)-3-(4-(benziloksi)fenil)-1-(4-hidroksifenil)prop-2-en-1-	
on (BZ-7) bileşiğinin spektral verileri	129
4.4.16. (E)-4-(4-(3-(4-(benziloksi)fenil)akriloil)fenoksi)ftalonitril	
(BZ-8) bileşiğinin spektral verileri	130
4.4.17. Benziloksi-fenil temelli simetrik çinko (II) ftalosiyenin	
sentezi (PC-7) bileşiğinin spektral verileri	131
4.4.18. Benziloksi-fenil temelli simetrik kobalt (II) ftalosiyenin	
sentezi (PC-8) bileşiğinin spektral verileri	132

4.4.19. 2-(4-(tert-butil)fenoksi)etan-1-ol (TB-1) bileşiğinin spektral verileri	132
4.4.20. 4-(2-(4-(tert-butil)fenoksi)etoksi)ftalonitril (TB-2) bileşiğinin spektral verileri	133
4.4.21. Tert-butil temelli simetrik çinko (II) ftalosiyanin sentezi (PC-9) bileşiğinin spektral verileri	134
4.4.22. Tert-butil temelli simetrik kobalt (II) ftalosiyanin sentezi (PC-10) bileşiğinin spektral verileri	135
4.4.23. Tert-butil temelli simetrik metalsiz ftalosiyanin sentezi (PC-11) bileşiğinin spektral verileri	136
4.5. Sentezlenen Ftalosiyanin Bileşiklerinin UV-Vis Absorpsiyon Spektrumları ve Agregasyon Davranışları	137
4.5.1. Tiyazolidin-4 on temelli simetrik ve asimetrik çinko ftalosiyaninlerin UV-Vis spektral verileri	137
4.5.2. Metilizoksazol temelli simetrik ftalosiyaninlerin UV-Vis spektral verileri	139
4.5.3. Benziloksi-fenil temelli simetrik ftalosiyaninlerin UV-Vis spektral verileri	140
4.5.4. Tert-butil temelli simetrik ftalosiyaninlerin UV-Vis spektral verileri	141
4.6. Fotokimyasal Çalışmalar	143
4.6.1. Singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_{Δ})	143
4.6.1.1. Tiyazolidin-4 on temelli simetrik ve asimetrik çinko ftalosiyaninlerin singlet oksijen spektral verileri	143
4.6.1.2. Metilizoksazol temelli simetrik çinko ftalosiyanin bileşiğinin singlet oksijen spektral verileri	144
4.6.1.3. Benziloksi-fenil temelli simetrik çinko ftalosiyaninlerin singlet oksijen spektral verileri ...	145
4.6.1.4. Tert-bütıl temelli simetrik çinko ftalosiyaninlerin singlet oksijen spektral verileri	146
4.6.2. Fotobozunma kuantum verimleri (Φ_d)	146

4.6.2.1. Tiyazolidin-4 on temelli simetrik ve asimetrik çinko ftalosiyeninlerin fotobozunma spektral verileri	146
4.6.2.2. Metilizoksazol temelli simetrik çinko ftalosiyenin bileşiğinin fotobozunma spektral verileri	147
4.6.2.3. Benziloksi-fenil temelli simetrik çinko ftalosiyeninlerin fotobozunma spektral verileri ...	148
4.6.2.4. Tert-bütıl temelli simetrik çinko ftalosiyeninlerin fotobozunma spektral verileri	149
4.7. 1,4-Benzokinon [BQ] ile floresans söndürme çalışmaları	149
4.7.1. Tiyazolidin-4 on temelli simetrik ve asimetrik çinko ftalosiyeninlerin BQ ile söndürme spektral verileri	149
4.7.2 Metilizoksazol temelli simetrik çinko ftalosiyenin bileşiğinin BQ ile söndürme spektral verileri	150
4.7.3. Tert-bütıl temelli simetrik çinko ftalosiyenin bileşiğinin BQ ile söndürme spektral verileri	151
4.8. ZnPc Bileşikleri İçin Elektrokimyasal Çalışmalar	152
4.8.1. Tiyazolidin-4 on temelli simetrik ve asimetrik çinko ftalosiyeninlerin döngüsel voltametri spektral verileri	152
4.8.2 Metilizoksazol temelli simetrik ftalosiyenin bileşiklerinin döngüsel voltametri spektral verileri	154
4.9. Ftalosiyenin Bileşiklerinin Enzim İnhibisyonu Sonuçları	156
4.9.1. Tiyazolidin-4 on temelli simetrik ve asimetrik çinko ftalosiyeninlerin ksantin oksidaz ve hCA I ve hCA II izoenzim	156
4.9.2. Metilizoksazol temelli simetrik ftalosiyenin bileşiklerinin hCA-I ve hCA-II izoenzim verileri	158
4.10. Moleküler Yerleştirme (Docking) Çalışması	159

BÖLÜM 5.

SONUÇLAR	163

KAYNAKLAR	186
EKLER	205
ÖZGEÇMİŞ	291



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AA	: Araşidonikten asit
ACN	: Asetonitril
AIDS	: Kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu
AIE	: Agregasyon kaynaklı lüminesans
anti-HIV	: anti-İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
C ₀	: Işınlamadan önceki numune konsantrasyonu
CD ₃ OD	: Dötero-metanol
CDCl ₃	: Dötero-kloroform
CHCl ₃	: Kloroform
CHEF	: Şelasyon kaynaklı artırılmış floresans
cm	: Santimetre
CoPc	: Kobalt ftalosiyanın
COSY	: Korrelasyon Spektroskopisi
COVID-19	: Yeni Koronavirüs Hastalığı 2019
COX	: Siklooksijenaz enzimi
d	: Dublet
dak.	: Dakika
DBU	: 1,8-diazabisiklo[5,4,0]undek-7-en
DCC	: N,N-disikloheksilkarbodiimid
DCM	: Diklormetan
dd	: Dubletin dubleti
ddd	: Dubletin dubletin dubleti
DEPT	: Proton bağlı Karbon'u gösteren NMR spektrumu
DMF	: N,N-dimetil formamit
DMSO	: Dimetil sülfoksit

DMSO-d ₆	: Dötero-dimetil sülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DPBF	: 1,3-difenilizobenzofuran
DPPH	: 2,2-difenil-1-pikrihidrazil
E.N.	: Erime noktası
ek.	: Eşdeğer
EtOAc	: Etilasetat
EtOH	: Etanol
eV	: Elektronvolt
ϵ	: Molar sönme katsayısı
FRET	: Floresans rezonans enerji transferi
g	: Gram
H ₂ Pc	: Metalsiz Ftalosiyenin (Dihidrojen Ftalosiyenin)
HCl	: Hidroklorik asit
HIF-1	: Hipoksiyle indüklenebilir faktör
HMTA	: Heksametilen tetraamin
HOMO	: En yüksek dolu moleküler orbitalinin enerji seviyesi
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
Hz	: Hertz
I _{abs}	: Bileşiklerin ışık absorpsiyon oranı
IC ₅₀	: Maddenin % 50 inhibisyondaki derişimi
ICT	: Molekül içi yük transferi
IR	: Kızılötesi
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
<i>J</i>	: Etkileşme sabiti
K.N	: Kaynama noktası
K _d	: Denge sabiti
KHSO ₄	: Potasyum bisülfat
K _{sv}	: Stern–Volmer sabiti
LUMO	: En düşük boş moleküler orbitalinin enerji seviyesi
m	: Multiplet

MALDI-TOF	: Matrix-assisted laser desorption/ionization-Time of Flight (Matriks ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometresi)
MCD	: Manyetik dairesel dikroizm
MeOH	: Metanol
MEP	: Moleküler elektrostatik potansiyel
MHz	: Megahertz
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyonu
mL	: Mililitre
μ L	: Mikro litre
μ M	: Mikro molar
mmol	: Milimol
MPc	: Metalli Ftalosiyanın
N _A	: Avagadro sabiti
NaH	: Sodyum hidrür
NCS	: N-klorosuksinimid
NLO	: Lineer ve lineer olmayan optik
nm	: Nanometre
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
NSAID	: Non-Steroid Anti-inflamatuvar İlaç
Pc	: Ftalosiyanın
Pcs	: Ftalosiyanınlar
Pd	: Paladyum
PDT	: Fotodinamik terapi
PET	: Fotoindüklenmiş elektron transferi
pH	: Potansiyel hidrojen
pK _a	: Asit ayrışma sabiti
ppm	: Milyonda bir
q	: Kuartet
Q	: Söndürücünün konsantrasyonu
QSAR	: Nicel yapı-aktivite ilişkisi

R	: DPBF bileşiğinin ftalosiyanin bileşikleri varlığında absorbands değişimi
RNA	: Ribonükleik asit
ROS	: Reaktif oksijen türleri
s	: Singlet
S	: Işınlama için kullanılan spektrofotometrik küvetin alanı
sa.	: Saat
t	: Triplet
t	: Işınlama zamanı
TBAPF ₆	: Tetrabutilamonyum heksaflorofosfat
TEA	: Trietilamin
TFA	: Trifloroasetik asit
THF	: Tetrahidrofuran
TMS	: Trimetilsilil
UV-vis	: Ultraviyole ve görünür ışık
XRD	: X ışını kırınımı
ZnPc	: Çinko ftalosiyanin
°C	: Santigrad Derece (Sıcaklık)
δ (ppm)	: Kimyasal kayma
ΔG_{ba}	: Boltzmann-ortalamalı bağlanma enerjisi
λ (nm)	: Dalga boyu
τ_F	: Floresans yaşam süresi
τ_T	: Triplet ömürü
Φ_d	: Fotobozunma kuantum verimi
Φ_F	: Floresans kuantum verimi
Φ_Δ	: Singlet oksijen kuantum verimi
Φ_T	: Triplet kuantum verimi
V	: Reaksiyonda kullanılan hacim

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. PET mekanizması	6
Şekil 2.2. FRET mekanizması	8
Şekil 2.3. ICT mekanizması	9
Şekil 2.4. Hücrel metal iyonu homeostazının genelleştirilmiş bir modeli	11
Şekil 2.5. Tiyazol ile izotiyazol	13
Şekil 2.6. B ₁ vitamini	14
Şekil 2.7. Kanser tedavisinde kullanılan bazı tiyazoller	14
Şekil 2.8. Deniz organizmalarındaki ikincil metabolit yapısı	15
Şekil 2.9. Biyolojik aktivite gösteren Tiyazol bileşikler	16
Şekil 2.10. Sentezlenen metal komplekslerinin önerilen yapıları	17
Şekil 2.11. Pd ²⁺ için seçimli kumarin-benzotiyazol bileşiği ve metal iyonlarına karşı floresans spektrumu	17
Şekil 2.12. 1,3-Tiyazolidinon	18
Şekil 2.13. Antimikrobiyal özellik gösteren bileşik	25
Şekil 2.14. Antimikrobiyal özellik gösteren bileşik	25
Şekil 2.15. Antimikrobiyal özellik gösteren bileşik	26
Şekil 2.16. Antikanser aktivite gösteren bazı bileşikler	27
Şekil 2.17. Antiinflatuar aktivite gösteren 4-tiyazolidinon türevleri	29
Şekil 2.18. Oksazol yapısı içeren ilaç türevleri	32
Şekil 2.19. Antibakteriyel aktiviteye sahip izoksazolidin, izoksazolin ve izoksazol türevleri	33
Şekil 2.20. Antimikrobakteriyel aktiviteye sahip izoksazolin siklohepta[b] indol bileşiği	34
Şekil 2.21. Seçici COX-1 inhibe edici aktiviteye sahip diarilizoksazol türevleri	35

Şekil 2.22. Genel ftalosiyanin halkası	36
Şekil 2.23. PDT'nin kanser tedavisinde etkisi (Dąbrowski ve ark., 2016)	38
Şekil 2.24. PDT Tip I ve Tip II mekanizması (Ochsner, 1997)]	39
Şekil 2.25. Metalli ve metalsiz çinko ftalosiyanin spekturumu	41
Şekil 2.26. A ₃ B tipi ftalosiyaninler	44
Şekil 2.27. (3:1) Oranında karıştırılmış asimetrik ftalosiyanin bileşik ürünleri (Göktuğ ve ark., 2017).....	46
Şekil 2.28. Benzotiyazol türevi ftalosiyanin bileşikleri	48
Şekil 2.29. Benzotiyazol sübstitüentli ftalosiyanin bileşikleri	49
Şekil 2.30. Tiyazol türevi içeren kuaterner ve kuaterner olmayan ftalosiyanin bileşikleri	50
Şekil 2.31. Benzoksazol türevi CoPc kompleksi	51
Şekil 4.1. PS-1a bileşiğinin yapısı	81
Şekil 4.2. PS-1b nolu bileşiğin yapısı	82
Şekil 4.3. PS-2 nolu bileşiğin yapısı	83
Şekil 4.4. PS-3 nolu bileşiğin yapısı	84
Şekil 4.5. PS-4a nolu bileşiğin yapısı	85
Şekil 4.6. PS-4b nolu bileşiğin yapısı	86
Şekil 4.7. PS-5a nolu bileşiğin yapısı	87
Şekil 4.8. PS-5b nolu bileşiğin yapısı	88
Şekil 4.9. PS-6a nolu bileşiğin yapısı	89
Şekil 4.10. PS-6b nolu bileşiğin yapısı	89
Şekil 4.11. PS-7a nolu bileşiğin yapısı	90
Şekil 4.12. PS-7b nolu bileşiğin yapısı	91
Şekil 4.13. PS-8a nolu bileşiğin yapısı	92
Şekil 4.14. PS-8b nolu bileşiğin yapısı	93
Şekil 4.15. PS-9a nolu bileşiğin yapısı	94
Şekil 4.16. PS-9b nolu bileşiğin yapısı	94
Şekil 4.17. PS-10a nolu bileşiğin yapısı	95
Şekil 4.18. PS-10b nolu bileşiğin yapısı	96
Şekil 4.19. PS-10c nolu bileşiğin yapısı	97
Şekil 4.20. PS-11a nolu bileşiğin yapısı	98

Şekil 4.21. PS-11b nolu bileşiğin yapısı	99
Şekil 4.22. PS-11c nolu bileşiğin yapısı	100
Şekil 4.23. PS-11d nolu bileşiğin yapısı	101
Şekil 4.24. PS-11e nolu bileşiğin yapısı	102
Şekil 4.25. (a) PS-6a ve (b) PS-6b'nin 0.0-2.0 ek. Al^{+3} varlığında ^1H NMR spektrumları	104
Şekil 4.26. PS-6a- Al^{+3} , PS-6b- Al^{+3} komplekslerinin HOMO ve LUMO dağılımları ile birlikte optimize edilmiş konfigürasyonları	105
Şekil 4.27. (a) PS-5a ve (b) PS-5b'nin farklı metal iyonlarının eklenmesinden sonra floresans emisyon spektrumları ($\lambda_{ex} = 390nm$, yarık: 5-10)	106
Şekil 4.28. (a) PS-6a ve (b) PS-6b'nin (10 μM) floresansı, ACN/ H_2O 'da (h/h = 50/50, pH:7.4) farklı Al^{+3} (0.0-5.0 ek.) konsantrasyonları ile tepkisi ($\lambda_{ex} = 390nm$)	107
Şekil 4.29. ACN/ H_2O 'daki (a) PS-6a- Al^{+3} ve (b) PS-6b- Al^{+3} kompleksinin Job grafikleri	107
Şekil 4.30. (a) PS-6a (10 μM), (b) PS-6b (10 μM) ve ACN/ H_2O 'da Al^{+3} iyonları ile 3 dakika karıştırmadan sonra absorpsiyon spektrumları (v/v=50/50, 10 μM , pH=7.0)	108
Şekil 4.31. (a) Al^{+3} (5.0 ek.) ile PS-6a (10.0 μM) ve (b) PS-6b (10.0 μM) floresans yoğunluğu üzerindeki diğer metal iyonlarının etkileşimi	109
Şekil 4.32. (a) PS-6a ve (b) PS-6b problemlerinin Al^{+3} iyonları varlığında değişen pH değerlere karşı emisyon yoğunluğundaki değişim	109
Şekil 4.33. PS-9a bileşiğinin farklı metal iyonlarının eklenmesinden sonra floresans emisyon spektrumları ($\lambda_{ex} = 390nm$, yarık: 5-10)	112
Şekil 4.34. PS-9a'nın farklı Cu^{+2} (0.0-3.0 ek.) konsantrasyonları ile tepkisi ($\lambda_{ex} = 390nm$)	112

Şekil 4.35. (a) İnsan epitelyum Lovo hücrelerinin floresans görüntüleri: A ve I problemlerin (10.0 μ M) 30 dakika boyunca muamele edilmesiyle hücrelerin parlak alan görüntüsünü temsil eder. B ve E, 30 dakika boyunca Al(III) iyonlarının varlığında A ve D'nin floresans görüntüsünü temsil eder. E ve F, parlak ışık alanının (A) ve (D) ve ayrıca floresans (B) ve (E)'nin birleştirilmiş görüntülerini temsil eder. (b) PS-6a ve PS-6b problemlerinin sitotoksikite grafikleri	114
Şekil 4.36. PS-12a nolu bileşiğin yapısı	117
Şekil 4.37. PS-12b nolu bileşiğin yapısı	118
Şekil 4.38. A ₄ tipi simetrik çinko ftalosiyanın (PC-1) yapısı	119
Şekil 4.39. A ₃ B tipi asimetrik çinko ftalosiyanın (PC-2) yapısı	120
Şekil 4.40. B ₄ tipi simetrik çinko ftalosiyanın (PC-3) yapısı	121
Şekil 4.41. AB ₃ tipi asimetrik çinko ftalosiyanın (PC-4) yapısı	122
Şekil 4.42. BZ-1 nolu bileşiğin yapısı	123
Şekil 4.43. BZ-2 nolu bileşiğin yapısı	123
Şekil 4.44. BZ-3 nolu bileşiğin yapısı	124
Şekil 4.45. BZ-4 nolu bileşiğin yapısı	124
Şekil 4.46. BZ-5 nolu bileşiğin yapısı	125
Şekil 4.47. BZ-6 nolu bileşiğin yapısı	126
Şekil 4.48. Metilizoksazol temelli simetrik çinko (II) ftalosiyanın (PC-5) yapısı	127
Şekil 4.49. Metilizoksazol temelli simetrik kobalt (II) ftalosiyanın (PC-6) yapısı	128
Şekil 4.50. BZ-7 nolu bileşiğin yapısı	129
Şekil 4.51. BZ-8 nolu bileşiğin yapısı	130
Şekil 4.52. Benziloksi-fenil temelli simetrik çinko (II) ftalosiyanın (PC-7) yapısı	131
Şekil 4.53. Benziloksi-fenil temelli simetrik kobalt (II) ftalosiyanın (PC-8) yapısı	132
Şekil 4.54. TB-1 nolu bileşiğin yapısı	132
Şekil 4.55. TB-2 nolu bileşiğin yapısı	133
Şekil 4.56. Tert-butil temelli simetrik çinko (II) ftalosiyanın (PC-9) yapısı	134

Şekil 4.57. Tert-butil temelli simetrik kobalt (II) ftalosiyanın (PC-10) yapısı ...	135
Şekil. 4.58. Tert-butil temelli simetrik metalsiz ftalosiyanın (PC-11) yapısı.....	136
Şekil 4.59. PC-1 bileşiğinin DMF'de 1.00×10^{-5} M konsantrasyonlarında farklı solventlerde UV-Vis absorpsiyon spektrumu	137
Şekil 4.60. PC-1 bileşiğinin DMF'de farklı konsantrasyonlarda UV-Vis spektrumu	138
Şekil 4.61. (A) PC-5 ve (B) PC-6'nin farklı çözeltilerde UV-Vis absorpsiyon spektrumları. Konsantrasyon = 1.00×10^{-5} M	139
Şekil 4.62. DMF'de bileşik PC-5 (A) 'nın 12×10^{-6} ile 2×10^{-6} M arasındaki konsantrasyonlarda absorbansı	140
Şekil 4.63. (A) PC-7 ve (B) PC-8'nin farklı çözeltilerde UV-Vis absorpsiyon spektrumları. Konsantrasyon = 1.00×10^{-5} M	140
Şekil 4.64. DMSO'da bileşik PC-7 'nin (A) 10×10^{-6} , (B) 8×10^{-6} , (C) 6×10^{-6} , (D) 4×10^{-6} , 8×10^{-6} M konsantrasyonlarda absorbansı	141
Şekil 4.65. (A) PC-9 ve (B) PC-10'un farklı çözeltilerde UV-Vis absorpsiyon spektrumları. Konsantrasyon = 1.00×10^{-5} M	142
Şekil 4.66. PC-11'in farklı çözeltilerde UV-Vis absorpsiyon spektrumları. Konsantrasyon = 1.00×10^{-5} M	142
Şekil 4.67. DMF'de bileşik PC-9 'un 2×10^{-6} ile 1×10^{-5} M arasındaki konsantrasyonlarda absorbansı	143
Şekil 4.68. PC-1 bileşiğinin farklı zamanlarında DPBF ile singlet oksijen UV-Vis spektrumu	144
Şekil 4.69. PC-5 bileşiğinin farklı zamanlarında DPBF ile singlet oksijen UV-Vis spektrumu	145
Şekil 4.70. PC-7 bileşiğinin farklı zamanlarında DPBF ile singlet oksijen UV-Vis spektrumu	145
Şekil 4.71. PC-9 bileşiğinin farklı zamanlarında DPBF ile singlet oksijen UV-Vis spektrumu	146
Şekil 4.72. PC-1 bileşiğinin DMF'de 5 dakikalık aralıklarla fotobozunma grafiği	147
Şekil 4.73. PC-5 bileşiğinin DMF'de 5 dakikalık aralıklarla fotobozunma grafiği	148

Şekil 4.74. PC-7 bileşiğinin DMF'de 5 dakikalık aralıklarla fotobozunma grafiği	148
Şekil 4.75. PC-9 bileşiğinin DMF'de 5 dakikalık aralıklarla fotobozunma grafiği	149
Şekil 4.76. (A) DMF'de farklı BQ konsantrasyonlarının eklenmesiyle PC-1'in (1.00×10^{-5} M) floresans emisyon spektral değişiklikleri. (B) DMF içinde süstitüe çinko ftalosiyanın kompleksleri PC-1–PC-4 benzokinon (BQ) ile söndürülmesi için Stern-Volmer grafikleri ...	150
Şekil 4.77. PC-5 bileşiğinin DMF'de farklı BQ konsantrasyonlarının eklenmesiyle elde edilen floresans emisyon spektral değişiklikler .	151
Şekil 4.78. PC-9 bileşiğinin DMF'de farklı BQ konsantrasyonlarının eklenmesiyle elde edilen floresans emisyon spektral değişiklikler .	151
Şekil 4.79. PC-1 bileşiğinin DMF'de döngüsel voltamogramı	153
Şekil 4.80. PC-1-PC4 bileşiklerinin DMF'de döngüsel voltamogramları	154
Şekil 4.81. PC-5 ve PC-6 bileşiklerinin DMF'de döngüsel voltamogramları	155
Şekil 4.82. hCA-I ve hCA-II için BZ-5, BZ-6, PC-5, PC-6 bileşiklerinin IC ₅₀ değerlerinin karşılaştırma grafiği	159
Şekil 4.83. hCA-I'in bağlanma bölgesi üzerindeki Pc komplekslerinin docking konumu. Sarı kesikli çizgi: H-bağ, açık mavi kesikli çizgi: Pi-Pi yığılı, yeşil kesikli çizgi: Pi-kasyon, turuncu kesikli çizgi: Hidrofobik etkileşimler	161
Şekil 5.1. BZ-6'nın kristal yapısı	180

ŞEMALAR LİSTESİ

Şema 2.1. PET sensörü olarak tasarlanmış bileşikler	7
Şema 2.2. 4-tiyazolidinon çekirdekli süstitüent türevleri	19
Şema 2.3. 4-tiyazolidinon türevlerinin genel reaksiyon mekanizması	20
Şema 2.4. 2-imino-4-tiyazolidinon bileşiklerinin taotomerizasyonu	21
Şema 2.5. 4-tiyazolidinon bileşiklerinin streokimyası	21
Şema 2.6. 4-(imidazolilimino)tiyazolidinonların sentezi	22
Şema 2.7. 2-izopropil-3-benzil-1,3-tiyazolidin-4-onlar ve 2 fenil-3-izobutil- 1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerini sentezi	22
Şema 2.8. Kinazolinil azometinlerden yola çıkarak tiyazolidinon sentezi	23
Şema 2.9. 2,3-Diaril-4-tiyazolidinonların sentezi	23
Şema 2.10. İzoksazollerin 1,3-dipolar siklo katılma reaksiyonu	33
Şema 2.11. Oksazol, tiyazol ve imidazol türevi CoPc komplekslerin katalitik reaksiyonu	51
Şema 3.1. 2-(4-hidroksifenil)-3-feniltiyazolidin-4-on (PS-1) sentezi	54
Şema 3.2. PS-2 nolu bileşiğin sentezi	54
Şema 3.3. 2,3-bis (4-hidroksifenil) tiyazolidin-4-on (PS-3) sentezi	55
Şema 3.4. 4-okso-3-feniltiyazolidin benaldehit (PS-4) türevi bileşiklerin sentezi	56
Şema 3.5. PS-5 türevi bileşiklerin sentezi	56
Şema 3.6. Feniltiyazolidin-4-on türevi (PS-6) problemlerin metal tuzlarıyla etkileşimi	57
Şema 3.7. Benzoksazol türevi (PS-7) türevi bileşiklerin sentezi	58
Şema 3.8. Benzoksazol türevi (PS-8) türevi bileşiklerin sentezi	59
Şema 3.9. Feniltiyazolidin-4-on türevi (PS-9) problemlerin metal tuzlarıyla etkileşimi	60

Şema 3.10. Feniltiyazolidin-4-on but-3-enoat (PS-10) türevi bileşiklerin sentezi	61
Şema 3.11. Feniltiyazolidin asetat (PS-11) türevi bileşiklerin sentezi	62
Şema 3.12. Feniltiyazolidin ftalonitril (PS-12) türevi bileşiklerin sentezi	63
Şema 3.13. Asimetrik ftalosiyanin bileşiklerinin sentezi	64
Şema 3.14. BZ-1 nolu bileşiğin sentezi	65
Şema 3.15. BZ-2 nolu bileşiğin sentezi	66
Şema 3.16. BZ-3 nolu bileşiğin sentezi	66
Şema 3.17. BZ-4 nolu bileşiğin sentezi	67
Şema 3.18. BZ-5 nolu bileşiğin sentezi	67
Şema 3.19. BZ-6 nolu bileşiğin sentezi	68
Şema 3.20. Metilizoksazol türevi ftalosiyanin bileşiklerinin sentezi	68
Şema 3.21. BZ-7 nolu bileşiğin sentezi	69
Şema 3.22. BZ-8 nolu bileşiğin sentezi	69
Şema 3.23. Benziloksi-fenil türevi ftalosiyanin bileşiklerinin sentezi	70
Şema 3.24. TB-1 nolu bileşiğin sentezi	71
Şema 3.25. TB-2 nolu bileşiğin sentezi	71
Şema 3.26. Tert-butil türevi ftalosiyanin bileşiklerinin sentezi	72
Şema 4.1. Birinci kısımdaki hedef tiyazolidin-4-on temelli bileşiklerin sentez yolu	79
Şema 4.2. (a) PS-5a ve (b) PS-5b'nin alüminyum (III) iyonlarıyla bağlanma mekanizması	105
Şema 4.3. PS-7a ve PS-8a sensör bileşiklerinin Cu^{+2} ile etkileşimi	110
Şema 4.4. PS-9a ve PS-9b problemlerinin etkileşim mekanizması	111
Şema 4.5. İkinci kısımdaki hedef simetrik ftalosiyanin kompleks bileşiklerinin sentez yolu	115
Şema 4.6. İkinci kısımdaki hedef asimetrik ftalosiyanin kompleks bileşiklerinin sentez yolu	116

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1. ZnPc (PC-1, PC-2, PC-3 ve PC-4) bileşikleri için absorpsiyon, uyarma ve emisyon spektral verileri	138
Tablo 4.2. ZnPc bileşiklerinin (PC-1 - PC-9) fotokimyasal ve floresans söndürme parametreleri	152
Tablo 4.3. PC-1–PC-6 bileşiklerinin elektrokimyasal özellikleri	153
Tablo 4.4. Ftalosiyanin bileşiklerinin genel hCAI ve hCAII izoenzimleri üzerindeki inhibisyon sonuçları	157
Tablo 4.5. Ftalosiyanin bileşiklerinin genel XO üzerinde inhibisyon sonuçları	158
Tablo 4.6. Her bölge için en iyi konformerlerin bağlanma enerjileri, Boltzmann-Ortalamalı bağlanma enerjileri (ΔG_{ba}) ve ΔG_{ba} bağımlı bağlanma sabitleri (Kb)	160

ÖZET

Anahtar kelimeler: Tiyazolidin-4-on, metilizoksazol, kimyasal sensor, ftalosiyanin, biyolojik aktivite

Tiyazolidinler, oksazolidinler genel olarak biyolojik ve antitümör aktiviteleriyle bilindikleri ve antimikrobiyal, anti-enflamatuvar, antiviral ajan oldukları için çeşitli araştırma alanlarına konu olmuşlardır. Bu nedenle, bu bileşik analogları, ilaç ajanlarını geliştirmek için umut vaat edici iskeletler olarak kullanılmışlardır. Bunun yanı sıra, tiyazolidin-4-on halkasının 2-, 3-, 4- ya da 5-konumlarındaki değişiklikler geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip yeni sentetik ürünlerin elde edilmesine olanak sağlamaktadır. Çok sayıda rapor yayınlanmış olmasına rağmen, halen 4-tiyazolidinonlar ve metilenizoksazol bileşikleri için uygun sentetik protokollerin geliştirilmesi kimyagerler için bir arayış halini korumaktadır.

Bu bilgilerden yola çıkarak tez çalışması iki kısımdan oluşmuştur. Birinci kısımda; tiyazolidin-4-on türevi bileşikler elde edilerek bu ürünlerin kemosensör özellikleri, ikinci kısımda ise; metilizoksazol türevi bileşikler sentezlenerek fotosensör özelliklerinin incelenmesi hedeflenmiştir. Kemosensör özellik gösteren bileşikler çeşitli metal tuzlarıyla muamele edilmiş ve floresans çalışmaları yapılarak spektral verileri kaydedilmiştir. Ayrıca, tiyazolidin ve metilenizoksazol bileşiklerinden yola çıkarak bir dizi sentez sonucunda çeşitli metal tuzları (Co ve Zn gibi) ile muamele ederek yeni ftalosiyanin komplekleri sentezlenmiştir. Ftalosiyaninlerin uygun koşullar altında fotokimyasal, fotofiziksel ve elektrokimyasal özellikleri incelenmiştir. Bu metaloftalosiyaninler DMSO, DMF, THF, DCM ve CHCl₃ gibi bazı organik çözücülerde iyi çözünürlük göstermiştir. Ayrıca yapıları elde edilen tüm bileşiklerin FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, UV-Vis, Floresans ve MALDI-TOF ile ayrıntılı bir şekilde spektral verileri belirlenmiştir. Daha sonra bu bileşiklerin insan eritrosit karbonik anhidraz I (hCA I), II (hCA II) izoenzimlerine ve inek sütü ksantin oksidazına (XO) karşı inhibisyon etkileri gerçekleştirilmiştir.

Bu tez çalışmasında elde edilen veriler ve araştırmalar sonucunda hedeflenen yeni bileşiklerin bir kısmı literatüre kazandırılmış ve bir kısımda yayına hazır hale getirilmiştir. Yapılan bu çalışma kapsamında hastalıkların tedavisinde daha ucuz, yan etkileri olmayan, uygulanması kolay ve ülke ekonomisine katkı sağlayacağı düşünülen alternatif yöntemlerin araştırma ve geliştirme çalışmalarına katkıda bulunması hedeflenmiştir.

SYNTHESIS AND APPLICATIONS OF CYCLIC COMPOUNDS CONTAINING NITROGEN SULFUR AND OXYGEN

SUMMARY

Keywords: Thioazolidin-4-one, methylisoxazole, chemical sensor, phthalocyanine, biological activity

Thiazolidines and oxazolidines have been the subject of various research areas because they are generally known for their biological and antitumor activities and they are antimicrobial, anti-inflammatory and antiviral agents. That's why, these compound analogs have been used as promising frameworks to develop pharmaceutical agents. In addition, changes in the 2-, 3-, 4- or 5-position of the thiazolidin-4-one ring allow to obtain new synthetic products with a broad spectrum of biological activity. Although numerous reports have been published, the development of suitable synthetic protocols for 4-thiazolidinones and methyleneisoxazole compounds remains a quest for chemists.

Based on this information, the thesis study consists of two parts. In the first part; By obtaining thiazolidin-4-one derivative compounds, the chemosensory properties of these products, in the second part; It is aimed to examine the photosensor properties by synthesizing methylisoxazole derivative compounds. Compounds with chemosensory properties were treated with various metal salts and fluorescence studies were performed and their spectral data were recorded. Also, based on thiazolidine and methyl isoxazole compounds, as a result of a series of synthesis, new phthalocyanine complexes were synthesized by treating them with various metal salts (such as Co and Zn). Photochemical, photophysical and electrochemical properties of phthalocyanines were investigated under suitable conditions. These metallic phthalocyanines have shown good solubility in some organic solvents such as DMSO, DMF, THF, DCM and CHCl₃. Also, detailed spectral data of all compounds whose structures were obtained were determined by FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, UV-Vis, Fluorescence and MALDI-TOF. Later on, inhibition effects of these compounds against human erythrocyte carbonic anhydrase I (hCA I), II (hCA II) isoenzymes and cow's milk xanthine oxidase (XO) were performed. As a result of the data and researches obtained in this thesis, some of the targeted new compounds were brought to the literature and some of them were made ready for publication. Within the scope of this study, it is aimed to contribute to research and development studies of alternative methods in the treatment of diseases, which are cheaper, have no side effects, are easy to apply and are thought to contribute to the country's economy.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Tiyazolidin halka sistemi, ilaç keşfinde çok önemli bir yapısal birimi temsil etmektedir. Şimdiye kadar araştırılan tiyazolidindion analogları, esasen asidik bir baş grubuna, bir merkezi fenil halkasına ve alkil bağlayıcı ile birleştirilmiş bir hidrofobik kuyruk grubuna sahip bileşikler olarak tanımlanabilir. Kuyruk ve baş gruplarında daha güçlü ve daha güvenli antihiperglisemik ajanlar geliştirmeye yönelik çeşitli modifikasyonlar yapılmıştır (Nomura ve ark., 1999; Devasthale ve ark., 2005; Larsen ve ark., 2008; Li ve ark., 2010). Baş ve kuyruk kısımlarında gerçekleştirilen yapısal modifikasyonlar, indol, indinon, indolil asetik asit, tiyazol ve oksazoller, oksazolidindion ve izoksazolidindion parçaları gibi yapıları içermektedir. Bu bileşiklerin birçoğu, ilginç antihiperglisemik aktivite sergilemiştir, böylece her iki bölgedeki modifikasyonların biyolojik aktiviteyi modüle edebileceğini göstermiştir (Dow ve ark., 1999; Shinkai ve ark., 1998; Mahindroo ve ark., 2005; Mahindroo ve ark., 2006; Ahn ve ark., 2006).

Anti-mikobakteriyel, antifungal, anti-kanser gibi geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip çeşitli sentetik farmasötiklerin çekirdek yapısı olan tiyazolidin-4-on halka sistemine sahip bileşikler bu nedenle literatür araştırmalarında büyük ilgi odağı olmuştur (Cantello ve ark., 1994; Çapan ve ark., 1999; Küçükgül ve ark., 2002). Ayrıca, tüberküloz, antikonvülsan, anti-ödem, anti-ishal, anti-HIV, anti-trombosit aktive edici faktör, antidiyabetik, antihistaminik, siklooksijenaz inhibitörleri, lipoksijenaz inhibitörleri ve anti-inflamatuar ve analjezik aktivite gibi özelliklere sahip olduğu bilinen tiyazolidin-4-onların ilaç keşfinde daha fazla araştırma yapılmasında merak uyandırmıştır (Bhat ve Shetty, 1987; Diurno ve ark., 1999; Barreca ve ark., 2001; Rao ve ark., 2002). Bu aktivitelerin raporlarını takiben azot ve kükürt içeren heterosiklik bileşiklere sahip biyolojik olarak aktif bileşikler, tez çalışmasının ana yapısını oluşturmuştur.

Tiyazolidin gibi izoksazol türevi bileşikler de çok çeşitli biyolojik aktivite, analjezik, anti-kanser, anti-HIV aktivitesi gibi farmakolojik özelliklere sahip bileşiklerdir (Pinhoe Melo, 2005). Hem oksijen hem de nitrojen atomları taşıyan izoksazol yapı iskeletleri önemli heterosiklik bileşiklerdir ve çeşitli farmakolojik aktivitelere sahiptir. Bu heterosikler, anti bakteriyel, immünosupresif ve anti-inflamatuvar bileşikler olarak hareket edebilir ve hipoglisemik aktivite gösterebilir. Ek olarak, birkaç izoksazol türevi, organik sentezde çok yönlü yapı taşları olarak da kullanılmıştır (Bhosale ve ark., 2009; Barrett ve ark., 2001; Floris ve ávan Delft, 2011). Son yıllarda, tiyazolidin analogları kemosensörler olarak büyük ilgi görmüştür. Tiyazolidin türevi bileşikler, N, S ve O gibi atomlarına sahip beş üyeli halka içeren heterosiklik bileşikler itme-çekme etkileri, lineer ve lineer olmayan optik (NLO) özellikleri nedeniyle iyi bir kemosensör olarak davranma fırsatı veren çok çeşitli moleküler yapı sağlamaktadırlar. Bunlara ek olarak, floresans sensörler sadece geleneksel yöntemlere göre avantajlı olmakla kalmayıp aynı zamanda yüksek hassasiyet, hızlı tepki süresi, kullanım kolaylığı ve sulu çözeltilerinde metal iyonlarının varlığının belirlenmesi nedeniyle de araştırma konusu olmuştur (Mokhir ve ark., 2005; Peng ve ark., 2007). Bu nedenle, bu moleküller sentez için çekici bir hedef haline gelmiştir.

Ftalosiyeninler (Pc), muhteşem fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip dikkat çekici makrosiklik bileşiklerdir. Metalofthalosiyeninler (MPc), yüksek kimyasal ve termal kararlılıkları, yüksek derecede aromatiklikleri ve sentetik esneklikleri nedeniyle uzun yıllardır detaylı olarak araştırılmaktadır (Dini ve ark., 2003; McKeown, 2003). Ayrıca endüstriyel, teknolojik ve medikal arasında değişen birçok alanda farklı uygulamalarda yer bulmuşlardır (Daimon ve ark., 1996; Gregory, 2000; Tracz ve ark., 2007). Metalofthalosiyenin (MPc) türevleri fotoaktiftir ve merkezi metal iyonu diamanyetik veya geçişsiz bir metal element olduğunda fotosensitizasyonda kullanılabilir. Bu durumda, tümörlerin fotodinamik tedavisinde (PDT) ışığa duyarlılaştırıcılar olarak ftalosiyenin bileşiklerinin uygulamasında önemli değere sahiptir. Metalli ftalosiyeninler, yüksek triplet durum kuantum verimleri ve uzun triplet ömürleri nedeniyle onları daha verimli hassaslaştırıcılar olmaya yönlendirmektedir (Ben- Hur ve ark., 1987; Macdonald ve Dougherty, 2001).

ftalosiyenin boyalarının fotofiziksel özellikleri, merkezi metal iyonunun varlığına ve doğasına dayanmaktadır. Paramanyetik metal merkezlerine sahip MPc, düşük sitotoksik singlet oksijen üretmektir. Zn^{+2} , Ga^{+3} ve Si^{+4} gibi kapalı kabuk ve diyamanyetik iyonlar, Pc komplekslerinde önemli rol oynarlar ve fotosensitize edicilerin PDT verimliliği için çok önemli olan yüksek singlet oksijen üretimi gibi mükemmel özellikler getirirler (Bonnett, 1995; Ali ve Van Lier, 1999; Tedesco ve ark., 2003). Çinko ftalosiyenin (ZnPc), merkezi Zn^{+2} iyonunun kapalı kabuk d_{10} konfigürasyonu nedeniyle geniş çapta çalışılmıştır; kısmen doldurulmuş geçiş metali Pc komplekslerinde olduğu gibi ek bantlarla karmaşık olmayan optik spektrumlara sahiptir. Görünür bölgenin düşük enerji tarafında (kırmızı) yoğun absorpsiyon, yüksek triplet verimleri ve verimli singlet oksijen üretimi, ZnPc'leri PDT uygulamaları için değerli ışığa duyarlı hale getirmektedir. Organik çözücünde çözünür süstitüe ftalosiyenlerin genel sentezi günümüzde iyi bilinmektedir (Liu ve ark., 2005; Durmuş ve ark., 2011; Göl ve Durmuş 2012). S, N veya O içeren süstitüentleri içeren Pc kompleksleri bilinmektedir (Ertem ve ark., 2008; Bilgin ve Gök, 2006; Erdoğan ve Nyokong, 2009). Bununla birlikte, bu tür komplekslerin fotokimyasal ve fotofiziksel özelliklerinin incelenmesi hala çok sınırlıdır.

Bu bilgiler ışığında gerçekleştirilen tez çalışması iki kısımdan oluşturulmuştur. Birinci kısımda, tiyazolidin-4-on türevi bileşikler elde edilerek bu ürünlerin kemosensör özellikleri ve hücre görüntüleme uygulamaları yapılmıştır. ikinci kısımda ise hem tiyazolidin hem de metilizoksazol türevi bileşikler bir dizi reaksiyon sonucunda sentezlenerek “*in vitro*” ortamında fotosensör özelliklerinin incelenmesi gerçekleştirilmiştir. Yapılan bu çalışma kapsamında hastalıkların tedavisinde daha ucuz, yan etkileri olmayan, uygulanması kolay ve ülke ekonomisine katkı sağlayacağı düşünülen alternatif yöntemlerin araştırma ve geliştirme çalışmalarına katkıda bulunacağı düşünülen yeni bileşikler sentezlenmiştir.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. Moleküler (Sentetik) Sensörler

Moleküler reseptörler iki ya da daha çok türün bağlanmasına yol açan, çeşitli moleküler arası etkileşimler vasıtasıyla seçici olarak iyonik veya moleküler substratlara bağlanma yeteneğine sahip kovalent bağlı organik yapılar olarak tanımlanır. Yapay reseptörlerin kimyası, geçiş metal iyonlarıyla sınırlı olmayan ama tüm substrat tiplerine; katyonik, anyonik, organik, inorganik veya doğal biyolojik yapıda nötral türlere uzanan genelleştirilmiş koordinasyon kimyası olarak sunulur. Reseptörlerin dizaynında yüksek tanınma elde etmek amacıyla kovalent olmayan kuvvetler hesaba katılmalıdır. Dizayn prensipleri bundan dolayı istenilen konak-konakçı kompleksinin sağlamlığını artırmak için kullanılan birçok faktör ile istenilen moleküller arası etkileşimlere ulaşmak amacıyla uygulanır (Patterson ve ark., 1990).

Birkaç giriş sinyali tarafından tetiklenen floresans moleküler sensörlerin geliştirilmesine ve bunların hesaplama ve analitik cihazlar olarak uygulanmasına büyük ilgi vardır. Bu tür sensörler, elektronik mantık kapıları ve devrelerinin (De Silva ve ark., 1993; Pischel ve ark., 2010) işlevini taklit edebilir ve ayrıca hücresel görüntülemeye (Komatsu ve ark., 2005) akıllı kemosenlemeye (Uchiyama ve ark., 2008) ve dijital moleküler etiketlere (De Silva ve ark., 2006) uygulanabilir. Na^+ , H^+ ve Zn^{+2} 'nin aynı anda tanımlanması için bir laboratuvar ortamında molekülün (Magri ve ark., 2006) geliştirilmesi, bu alan için heyecan verici bir beklentinin altını çizmektedir. Spesifik olarak, mikrodizi algılama cihazlarına benzer şekilde, yüksek hassasiyet ve yüksek verimli algılama yeteneklerine sahip moleküler ölçekli analitik sistemlerin oluşturulması potansiyelini gösterir. Bu tek moleküllü floresans sensörlerin (De Silva ve ark., 1993; Pischel ve ark., 2010; Komatsu ve ark., 2005; Uchiyama ve ark., 2008; De Silva ve ark., 2006; Magri ve ark., 2006) kullanımının doğal bir sınırlaması, her hedef için çokluklarını önemli ölçüde sınırlayan bir reseptör tasarlama ihtiyacıdır. Bu

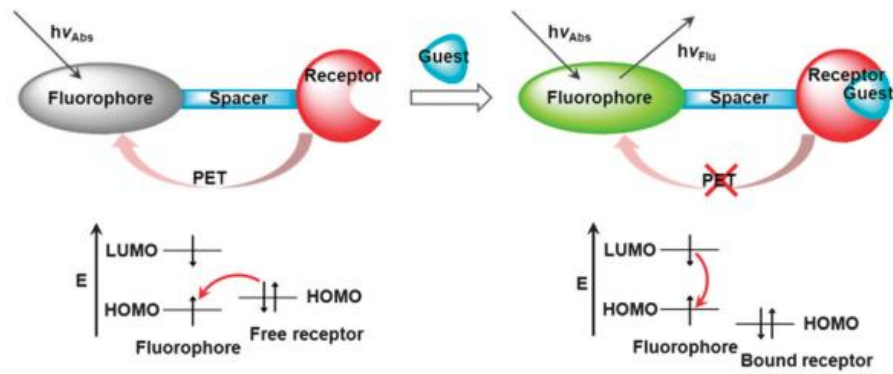
yaklaşımın etkinliği, birkaç metal iyonunun seçici tespiti ile kanıtlanmıştır (Schmitt ve Lin, 2007). Floresans spektrofotometre tekniği o kadar gelişmiştir ki, floresans kemosensörler sadece harici olarak kullanılmasın yanında, aynı zamanda hücre görüntüleme için de *in vivo* olarak da uygulanmaktadır. Aslında, floresans spektroskopik analizi, moleküler düzeyde devam eden gerçek mekanizma hakkında açıkça bir fikir verebilmektedir. Çeşitli mekanik yaklaşımlar örneğin; foto-indüklenmiş elektron transferi (PET) (Jung ve ark., 2016), floresans rezonans enerji transferi (FRET) (Daffy ve ark., 1998), şelasyon kaynaklı arttırılmış floresans (CHEF) (Saha ve ark., 2021), agregasyon kaynaklı lüminesans (AIE), molekül içi yük transferi (ICT) (Pal ve ark., 2021) vb floresans artışı veya azalma mekanizmasını açıklamak için ileri sürülmüştür.

Optik sensör, hidrofilik bir polimer tabakasında hareketsiz hale getirilmiş yeni bir PET (foto-indüklenmiş elektron transferi) floro-iyonoforuna dayanmaktadır. Floro-iyonoforun tasarım konsepti, molekül içi PET tabanlı sinyal iletimi kullanılarak sensör tasarımına yönelik reseptör-aralayıcı-florofor yaklaşımını takip eder. Bu sensörün geliştirilmesinin anahtarı, doğru spektral ve elektron kabul edici özelliklere sahip bir florofor ile birleştirilmiş nitrojen içeren, sodyum bağlayıcı bir iyonoforun tanımlanmasıdır (He ve ark., 2003).

Florofor, moleküler sensörlerde sinyal veren kısımdır. Floroforun fotofiziksel özelliklerinin değişimi olarak ifade edilen optik sinyal, içindeki bilgiyi değiştiren sinyal dönüştürücü olarak rol oynar. İyon bağlama özelliği gösteren moleküllere “iyonofor” maddeler denir. Eğer bir iyonofora floresans grup dahil edilirse oluşan bileşik “floroiyonofor” olarak adlandırılır (Öztürk, 2008). Floresans sensörlerin hassaslık, seçicilik, tepki zamanı, yerel gözlemlene ve güvenlik açısından diğer metotlara olan üstünlüğü açıklanmıştır. Floresans sensörlerin dizaynı analitik kimya, klinik biyokimya ve tıp alanında büyük talep gördüğünden dolayı oldukça önemlidir. H^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Pb^{2+} , Cd^{2+} , Al^{3+} , Cr^{3+} gibi katyonlar, halojenürler, sitratlar, karboksilatlar, fosfatlar gibi anyonlar, şeker, glikoz gibi nötral moleküller ve O_2 , CO_2 , NO gibi gazları içeren sayısız kimyasal ve biyokimyasal analit floresans metoduyla belirlenebilir (Metwally ve ark., 2004).

2.1.1. PET (fotoindüklenmiş elektron transferi)

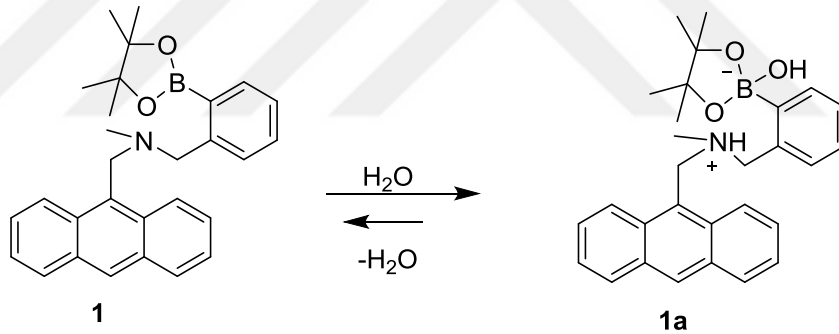
Foto-indüklenmiş elektron transferi (PET), bir konak molekülün (ev sahibi) yokluğunda reseptörden (konakçı) uyarılmış florofora bir elektron transferinin gerçekleştiği fiziksel bir söndürme işlemidir. Bu işlemin gerçekleşmesi için, reseptörün en yüksek dolu moleküler orbitalinin (HOMO) enerji seviyesinin, en düşük boş moleküler orbitalin (LUMO) ve floroforun HOMO'sunun bir ara enerjiye sahip olması gerekmektedir. PET tabanlı sensörlerin moleküler mimarisi genellikle bir aralayıcı (spacer) aracılığıyla enerji uyumlu bir florofora bağlanan bir reseptörden oluşmaktadır. Uyarılma üzerine, elektron transfer sürecinin bir sonucu olarak, bir şarj rekombinasyonu meydana gelir, bu da temel duruma geri dönüşle sonuçlanır ve böylece floresans sürecini engeller. Reseptör ve analit tarafından konak-misafir tanınması üzerine, HOMO enerji seviyesi, floroforun önemli HOMO-LUMO aralığının dışına kaydırılır ve elektron transferi enerjisel olarak ulaşılamaz hale gelir ve böylece floresans formunda fotonların emisyonu gözlemlenmektedir (Şekil 2.1.) (Jung ve ark., 2016).



Şekil 2.1. PET mekanizması

Organik floresans sensörlerin tespit ve miktar tayini için organik çözücülerdeki su, yalnızca analitik kimya, fotokimya ve foto fizikteki temel ilgi nedeniyle değil, aynı zamanda endüstrideki çevresel izleme sistemlerine yönelik potansiyel uygulamaları nedeniyle de büyük ilgi görmüştür. Şimdiye kadar geliştirilen bu floresans su sensörlerinin çoğunda, organik çözücülerdeki su miktarı arttıkça floresans şiddeti azalmaktadır ve bu özellik, sensörlerin agregasyonuna veya sensör ile su molekülleri

arasında hidrojen bağının oluşmasına bağlanabilmektedir. Bununla birlikte, bu floresans söndürme sistemi, eser miktarda suyun tespit edilmesini zorlaştırır. Ek olarak, floresans söndürme sistemine dayalı olarak suyun tespiti ve miktarının belirlenmesi, çözücülerin türüne (polar, daha az polar, protik ve aprotik çözücüler) büyük ölçüde bağlıdır. Öte yandan, son zamanlarda, suyun tespit limitini iyileştirmek ve çeşitli solventlere uygulama aralığını genişletmek için yeni bir yaklaşım olarak, PET'e (foto-indüklenmiş elektron transferi) dayalı floresans geliştirme sistemini tasarlanmıştır. Örnek olarak Yousuke ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada, antrasen-boronik asit ester OM-1, su için yeni bir floresans PET sensörü olarak tasarlanmış ve sentezlenmiştir (Şema 2.1.). Buna göre, **1**'de boronik asit ester, sensör boyasının organik çözücülerdeki çözünürlüğünü arttırdığı görülmüştür. **1** içeren organik çözücülere su ilavesi, hidroliz yoluyla verimli floresans iyonik yapı **1a** oluşumuna neden olmuş ve üçüncül amino grubunun protonasyonu nedeniyle PET'in (floresans oluşumu) baskılanmasıyla sonuçlanmıştır (Ooyama ve ark., 2013).

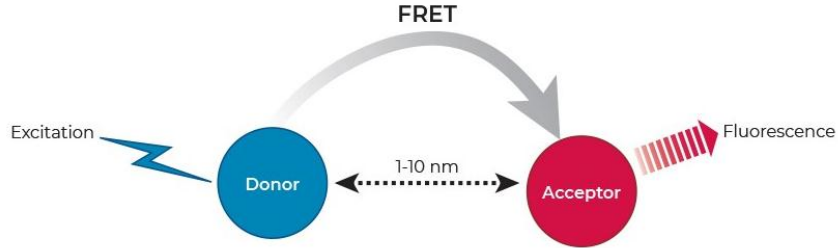


Şema 2.1. PET sensörü olarak tasarlanmış bileşikler

2.1.2. FRET (Floresans rezonans enerji transferi)

Floresans rezonans enerji transferi (FRET), uyarmanın bir verici molekülden bir alıcı moleküle bir foton emisyonu olmadan aktarıldığı elektronun iki farklı boya molekülü arasındaki mesafeye bağlı bir etkileşimdir (Li ve ark., 2008). Başka bir deyişle FRET: uyarılmış durum floroforundan (Donör (verici)) temel durum floroforuna (Akseptör (alıcı)) (Şekil 2.2.) oluşabilen dipol-dipol eşleşmesine dayalı ışımasız enerji transferinin fiziksel bir fenomenini tanımlamaktadır. FRET, alıcıda duyarlı floresans görünümü ve donör floresansının azalması (sönmesi) ile tespit edilmektedir

(www.szabo-scandic.com., 2021). FRET tabanlı multifloroforik sistemlerin floresans özellikleri, bu moleküller tarafından sergilenen uzun iletişim dalga boyları nedeniyle çok umut vericidir. Uzun dalga boyu uyarımı, birçok biyolojik ve endüstriyel matriste floresans algılama sırasında oto floresans ve saçılma sorunlarını azaltmaktadır (Daffy ve ark., 1998).



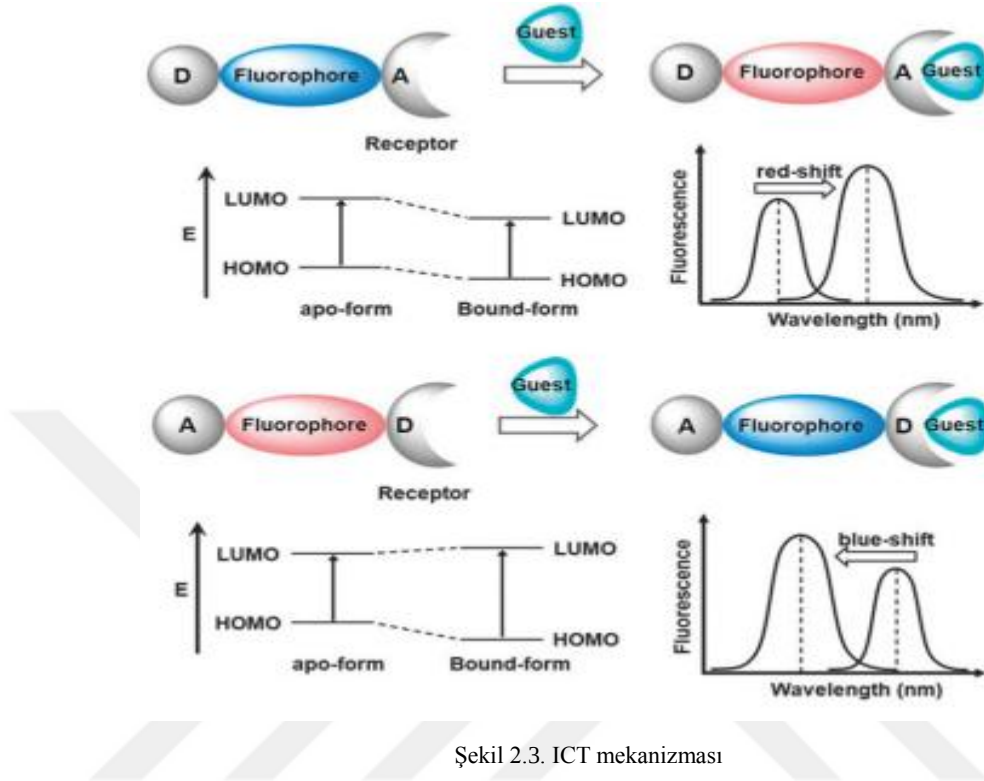
Şekil 2.2. FRET mekanizması

Analitlere yanıt olarak belirli bir tek dalga boyundaki floresans sinyali, aletlere, sıcaklığa, analitlerin konsantrasyonuna vb. atfedilen yoğunluk dalgalanmasından kolayca etkilenmektedir. Bu sebeple, sinyalin niteliksel ve niceliksel olarak incelenmesi oldukça zordur. Son zamanlarda, tek dalga boyu yayan floresans problemleri ile ilgili endişeyi azaltmak için rasyometrik stratejiler benimsenmiştir. Bu nedenle, bu bağlamda, tek bir uyarma dalga boyu için iki farklı noktada floresans yoğunluğunu ölçen rasyometrik bir sensör probu önerilmiştir. Floresans rezonans enerji transferi (FRET), oransal sensörlerin tasarımı için oldukça etkili bir yaklaşımdır. FRET mekanizması, iki farklı dalga boyunda floresans sinyalindeki değişimi dikkate alarak floresans sinyalinin dalgalanmasını azaltır ve dış faktörlerin bozulmasını azalttığı için ilgi görmektedir (Sidhu ve Singh, 2018).

2.1.3. ICT (Molekül içi yük transferi)

Molekül içi yük transferi (ICT) sensörlerinde, florofor ve reseptör doğrudan bağlantılıdır, böylece tek bir varlık oluşturur, iki işlevsellik genellikle molekülün zıt uçlarında bir elektron donörü veya bir elektron alıcısı olarak hareket etmektedir. Sensörün HOMO'su elektron veren parçanın yakınında en yüksek elektron yoğunluğuna sahipken, LUMO, alıcı ucuna yakın en yüksek elektron yoğunluğuna

sahiptir, bu nedenle, uyarma üzerine vericiden alıcıya yük aktarımı olan güçlü bir dipol oluşturulmaktadır (Şekil 2.3.) (Jung ve ark., 2016).



Şekil 2.3. ICT mekanizması

ICT, bir yükün molekülün bir biriminden diğerine geçmek için konjuge bir yoldan geçtiği bir geçiş olgusudur. Burada, yük genellikle negatiftir ve bir molekülde zaten mevcut olabilir veya bir reaksiyondan sonra (analit ile) geliştirilebilmektedir. Yük aktarımı, gerçek bir negatif yük veya molekülde bulunan yalnız elektron çifti ile gerçekleşebilir. Esasen, bu yükün yer değiştirmesinin intramoleküler olarak gerçekleşmesi gerekir ve bu reaksiyon seyrine sahip olmak için molekülün iki ana birime sahip olması gerekir: bir elektron verici kısım (D (donor)) ve bir elektron alıcı birim (A (akseptör)) (Wörner ve ark., 2017). Elektronik geçişlerin enerjisi ve dolayısıyla ICT, büyük ölçüde donör-alıcı çiftinin polaritesine bağlıdır ve bu tür moleküller, sensörlerin geliştirilmesi alanında yaygın olarak kullanılmıştır. ICT geçişli moleküllerin fotofiziksel özellikleri, yalnızca moleküler anatomiye (verici ve alıcı birimlerin doğası veya gücü ve aralarındaki mesafe gibi) değil, aynı zamanda çevresel faktörlere de (analiz için kullanılan çözücünün polaritesi gibi) bağlıdır. (Grozema ve ark., 2005; Misra ve Bhattacharyya, 2018). Bu nedenle, algılama sırasında, bu tür

sensörler için ICT sürecinin iyileştirilmesi veya bastırılması kaçınılmazdır, bu nedenle emisyon spektrumunda kırmızı veya mavi kaymaya yol açar ve çoğu durumda oransal bir sinyal ile sonuçlanmaktadır (Pal ve ark., 2021).

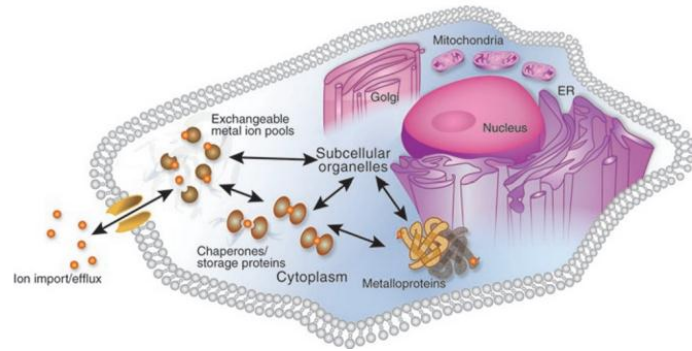
2.1.4. Sentetik sensörlerin immüno sistemdeki etkisi

Antikorların ve enzimlerin yüksek özgüllüğü, onları bir analit karışımındaki yapısal olarak karmaşık molekülleri algılamak ve ölçmek için mevcut seçim araçları haline getirmektedir. Bununla birlikte, sentetik reseptörlerin karmaşıklığı ve sensör olarak kullanımlarının yetersiz olması büyük arayış haline gelmiştir. Sentetik sensör çalışmalarında; Şekerler (Yoon ve Czarnik, 1992; James, 1994), metal iyonları (Hong ve Czarnik, 1993), ve kreatinin (Bell ve ark., 1995) gibi nötr ve katyonik analitler ve birkaç anyon (Vance ve Czarnik, 1994) immüno testlerin yapılmasında hedef bileşenler olarak kullanılmıştır. Şimdiye kadar, sentetik sensörlerin büyük çoğunluğu, kirleticilerin rekabetçi olduğu çözümleri analiz etmek için gerekli hassasiyeti ve seçiciliği göstermemiştir.

İmmüno testler kolaydır, çünkü çoğunlukla basit bir rekabet yaklaşımı kullanılmaktadır (Birch ve Lennox, 1995). Etiketlenmemiş bir antijen içeren analiz edilecek çözelti reseptöre eklendiğinde, etiketli bir antijen salınır ve dolayısıyla bir sinyal değişikliği meydana gelir. Bu tür rekabet deneyleri, sentetik reseptörler ile geniş çapta kullanılmamıştır. Kemosensör, bir uygulama içinde analiti için yararlı seçiciliğe sahip olduğu sürece, antikorlarla elde edilenlerle karşılaştırılabilir sonuçlar beklenebilir. Ayrıca, immünolojik testler tipik olarak floresans spektroskopisine dayanmaktadır (Czarnik, 1995). Floresans emisyonu, uyarmadan daha uzun dalga boylarında görünür ve bu nedenle arka plan sinyali tipik olarak düşüktür, bu da çok yüksek hassasiyetle sonuçlanır (Fabbrizzi ve Poggi, 1995).

2.1.5. Metal seçimli sensör bileşiklerin hücresel etkileşimleri

Metaller, tüm yaşam formlarını sürdürmek için gereklidir, ancak hücresel homeostazındaki değişiklikler, kanser, diyabet ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere ciddi insan hastalıklarıyla bağlantılıdır (Lippard ve Berg, 1994). Hücredeki metal iyonlarına uygun seçicilik ve hassasiyetle yanıt veren floresans küçük moleküller, metallerin hücre biyolojisinin fizyolojik ve patolojik sonuçlarını uzamsal ve zamansal doğrulukla araştırma yeteneği sunar. Bu yeni kimyasal araçları kullanarak normal ve anormal hücresel metal iyon havuzlarının moleküler görüntülenmesi, canlı sistemlerde metal birikimi ve toksisitenin gerçek zamanlı olarak görselleştirilmesi için bir dizi yeni ortaya çıkan fırsat sunmaktadır (Denk, 1990). Buna göre, uzaysal olarak lokalize hücre altı ve hücre dışı bölgelerde ilgili spesifik metal iyonlarının varlığını görselleştirmeye yardımcı olabilen sentetik floroforlar, sağlık ve hastalıkta metal iyon homeostazını anlamamıza önemli katkılarda bulunmuştur (Şekil 2.4.).



Şekil 2.4. Hücresel metal iyonu homeostazının genelleştirilmiş bir modeli

Canlı hücresel sistemlerde metal iyonlarının görüntülenmesi için etkili floresans problemler, birkaç katı gereksinimi karşılamalıdır. En önemlisi, bir sensör, çok daha yüksek hücresel konsantrasyonlarda bulunanlar (örneğin, Na^+ , K^+ , Mg^{+2} ve Ca^{+2}) dahil olmak üzere biyolojik olarak bol bulunan diğer katyonlara göre belirli bir metal iyonu için seçici olmalıdır (Gabe ve ark., 2004). Tercih edilen donör sayıları ve ligand alan geometrilerinin yanı sıra sert-yumuşak asit-baz hususları da dahil olmak üzere koordinasyon kimyasının ilkeleri, metal seçici tepkilerin tasarlanması ve elde edilmesi için kritik öneme sahiptir. Işık mikroskobu kullanarak uzamsal çözünürlüğü en üst

düzeye çıkarmak için bir kapatma emisyonu söndürme tepkisi yerine uyarma/emisyon profillerinde bir açma emisyon artışı veya kayması tercih edilmektedir. Çünkü metale duyarlı bir prob doğal olarak hücre içinde endojen ligandlarla karmaşık dengede yer alan proplar, incelenen sisteme uygun ayrışma sabitleri (K_d) ile eşleştirilmelidir. Ayrıca, yüksek optik parlaklık değerleri, hücresel uygulamalar için gereken boya miktarını azaltabilir, bu da endojen hücresel dağılımı değiştirme potansiyelini en aza indirir. Numune hasarını en aza indirmek ve otofloresansı azaltmak için görünür ışık uyarımına ve emisyonuna sahip boyalar arzu edilmektedir. Ayrıca, proplar biyolojik sistemlerle de uyumlu olmalıdır. Bunun yanında, suda çözünür olmaları, hücre dışı, hücre içi veya hücre altı bölgelerin incelenmesine izin vermelidirler ve toksik olmamalıdır (potansiyel toksisite tahmin edilmesi zor bir özellik olsa da). Hem kimyasal hem de biyolojik kısıtlamaları karşılama zorluğunun ele alınması, hücresel uygulamalar için faydalı araçlar geliştirmek için kritik öneme sahiptir (Domaille ve ark., 2008).

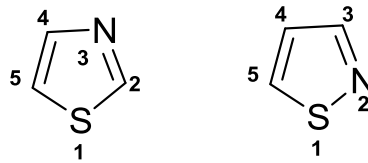
2.1.6. Floresans bileşiklerin PH aralığı

Floresans spektroskopisi, birçok uygulamada mükemmel duyarlılığı ve uygun çalışması açısından diğer yöntemlere göre daha fazla dikkat çekmiştir. Özellikle, floresans propların ve konfokal lazer tarama mikroskopunun kullanımını birleştirerek, floresans görüntüleme, canlı hücrelerin gözlemlenmesi için yüksek bir uzaysal ve zamansal çözünürlük sağlamaktadır. pH'ı ölçmek için, propların pK_a 'sının araştırma sisteminin pH aralığı ile eşleşmesi gerekmektedir. Günümüzde, biyolojik sistemlerdeki uygulamalar için nötr'e yakın (pH 6–8) (Tang ve ark., 2009; Han ve ark., 2009; Han ve ark., 2010) veya zayıf asidik (pH 4–6) yanıt davranışına sahip çok sayıda pH bağlı floresans proplardan yararlanılmıştır (Tang ve ark., 2007; Zhou ve ark., 2012; Fan ve ark., 2012; Zhu ve ark., 2012; Sun ve ark., 2014). Bununla birlikte, aşırı asidik pH bölgesinde ($pH < 4$) pH'a duyarlı davranışa sahip floresans proplara nispeten daha az dikkat edilmiştir. Aslında canlı türlerinin çoğu bu kuvvetli asidik koşullarda pek yaşayamazken, “asidofiller” ve *Helicobacter pylori* gibi bir dizi mikroorganizma özellikle zorlu ortamları tercih etmektedir (Merrell ve Camilli, 2002). Asitliği pH 2.0 ile 3.0 arasında olan gastrik asit içeren mide, insanoğlunun kuvvetli asidik organıdır.

Midede, pepsinojen gastrik asit tarafından pepsine dönüştürülür (Lin ve ark., 1989; Tanaka ve Yada, 1997), ardından pepsin enzimi proteini sindirir. Ayrıca, aşırı asidik ortam, bakteriler için bir bariyer görevi görerek vücudu sindirilen mikroorganizmalardan korumaya hizmet eder. Anormal pH değerleri midenin işleyişine müdahale eder ve bu da doğrudan mide rahatsızlıklarına neden olur. Bu nedenle, aşırı asit koşulları altında hücre içi pH değerinin kesin olarak belirlenmesi hala önemli zorluklarla karşılaşıldığı için floresans bileşiklerin pH aralığı oldukça önemlidir (Su ve ark., 2001).

2.2. Tiyazoller

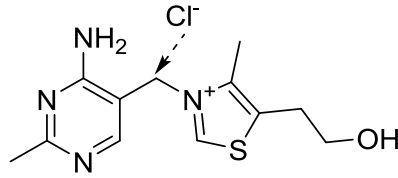
Kükürt ve azot taşıyan genel bir C_3H_3NS formülüne sahip beşli bir halka sisteminin en önemli temsilcisi olan tiyazol, 1,3-azollerden olup piridine benzer bir kokuya sahip açık sarı bir sıvıdır. Molekül oldukça kararlı olup bazlığı çok zayıftır. Tiyazol çekirdeği, B vitamini (tiyamin) yapısının bir parçasıdır. Tiyazoller, serbest karben partikülleri elde etmek için kullanılır ve geçiş metalleri ile kompleks oluşturur, tuzları ise Stetter ve benzoin kondenzasyonu reaksiyonunda katalizör olarak kullanılmaktadır (Sayed ve Wiggins, 2008; Siddiqui ve ark., 2011). Beşli halkada bir kükürt ve bir azot atomu 1,3 yerinde bulunuyorsa “tiyazol”; 1,2 yerini içeriyorsa “izotiyazol” adını almaktadır (Şekil 2.5.) (Makarov ve ark., 2007).



Şekil 2.5. Tiyazol ile izotiyazol

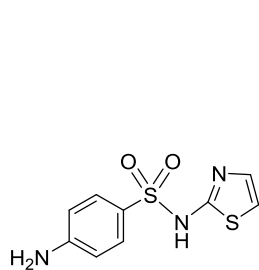
Tiyazol bileşiklerinin bazı türevleri tabiatta doğal olarak bulunmaktadır. Bunlardan biyolojik bakımdan önemli bir tiyazol bileşiği olan B₁ vitamini; pirinç kepeği, maya, buğday embriyosu, çavdar unu, havuç, patates, yumurta sarısı, domates ve portakalda bulunur. Bu bileşik beyin ve sinir metabolizması için çok önemlidir. Eksikliği halinde beri beri (sinir sisteminin bozulması sonucu gittikçe ilerleyen felç) hastalığı meydana gelir. B1 vitamini bir pirimidin ve bir tiyazol halkası içeren heterosiklik bir amino

alkoldür. Erime noktası 250°C olup tuz halinde renksiz, kristal yapılıdır ve suda çözünür. Bu bileşik ilk defa pirinç kepeğinden kristaller halinde elde edilmiştir. B₁ vitaminin yapı formülü aşağıdaki gibidir (Şekil 2.6.) (Makarov ve ark., 2007).

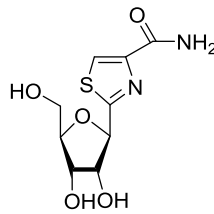


Şekil 2.6. B₁ vitamini

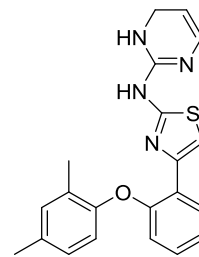
Tiyazollerin bazı türevleri tiyofen ve furana benzer şekilde davranmasına rağmen, piridin ve pirimidin ile benzer kimyasal ve fiziksel özellikler göstermiştir. Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP), azotun nötr olan karbon ve kükürt ile karşılaştırıldığında en negatif atom olduğuna işaret etmektedir (Moradi ve ark., 2012). Tiyazol ve türevleri, dikkate değer farmakolojik etkiler gösteren tiyazollere sahip bileşiklerin esas olarak artan kimyasal dünyasındaki en önemli potansiyel şeylerden biridir. Mevcut araştırma, tiyazol parçasına sahip materyallerin hazırlanması ve biyolojik etkileri hakkında geniş bir bakış açısını vurgulamaktadır (Şekil 2.7.) (Mahmoodi ve Ghanbari Purbasti, 2016). Dünyadaki en yüksek ölüm nedenlerinden biri kanserdir ve kanser tedavisinde kullanılmak üzere çeşitli materyaller hazırlanmıştır. Tiyazoller, kanser tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçlarda (antimikrobiyal, antinoplastik, antifungal) bulunan uyarlanabilir bir heterosikliklidir (Xie ve ark., 2015).



Sulfatiazol (antimikrobiyal ilaç)



Bleomisin ve tizofurin (antineoplastik ilaç)

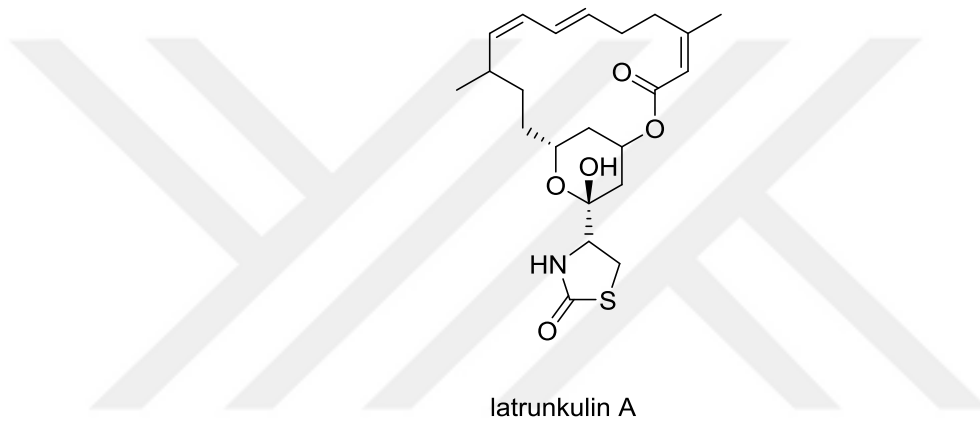


Abafungin (antifungal ilaç)

Şekil 2.7. Kanser tedavisinde kullanılan bazı tiyazoller

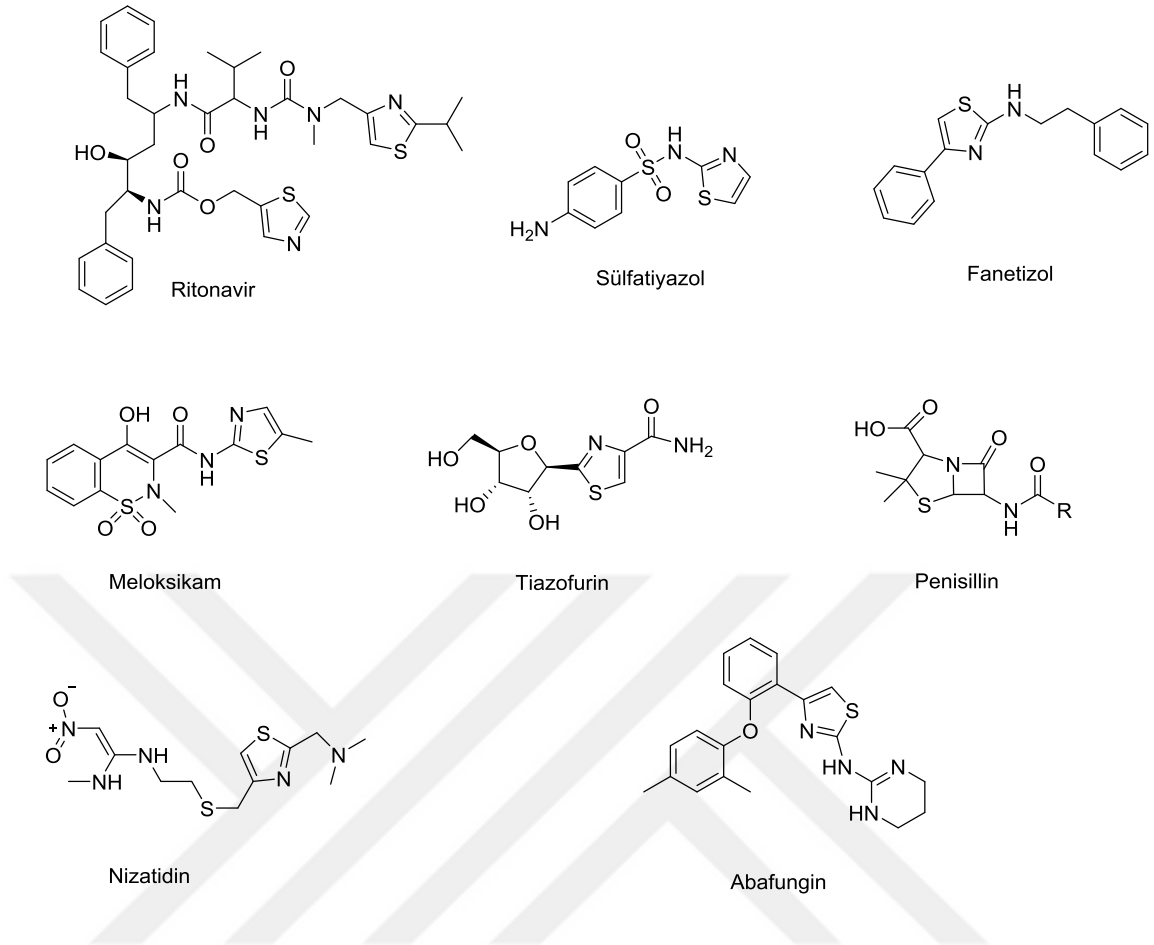
2.2.1. Tiyazollerin biyolojik aktiviteleri

Biyolojik aktiviteye sahip birçok organik bileşik, yapılarının bir parçası olarak tiyazol kısımları içermektedir. Tiyazoller, deniz organizmalarındaki ikincil metabolitler gibi çok sayıda doğal üründe bulunmaktadır. Bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri yeni ilaçlar üretmeye yönelik öncü yapılar olarak değerlendirilmiş ve incelenmiştir (Jin, 2011; Rouf ve Tanyeli, 2015). Örneğin, latrunkulin A türevleri, bir prostat tümörü için inhibitörler ve bir meme tümörü için HIF-1 aktivatörleri olarak biyolojik olarak ölçülmüştür (Şekil 2.8.).



Şekil 2.8. Deniz organizmalarındaki ikincil metabolit yapısı

Tiyazoller, çoğu terapötik ajanda bulunmaları nedeniyle farmakolojide büyük öneme sahiptir. Tiyazol içeren bileşiklerin biyolojik aktivitesi neredeyse sonsuzdur, bunlar antineoplastik, antibiyotik, anti-inflamatuar ajanlar, antiülser, anti-HIV, antimikrobiyal, antifungal ilaçlar ve daha fazla bileşiklerin temel yapısını oluşturmaktadırlar. Bunun yanında, COVID-19 pandemik salgınının ilk aşamalarında, yeni koronavirüs COVID-19 ile savaşmak için ritonavir kullanılmıştır (Şekil 2.9.). Biyolojik olarak aktif tiyazol içeren bileşiklerin çoğu, 2 ve 4 pozisyonlarında veya bunlardan birinde süstitüe gruba sahiptir. Bu süstitüent maddelerinin farklılığına bağlı olarak bileşiklere farklı biyolojik özellikler kazandırdığı bulunmuştur (Arora ve ark., 2016).

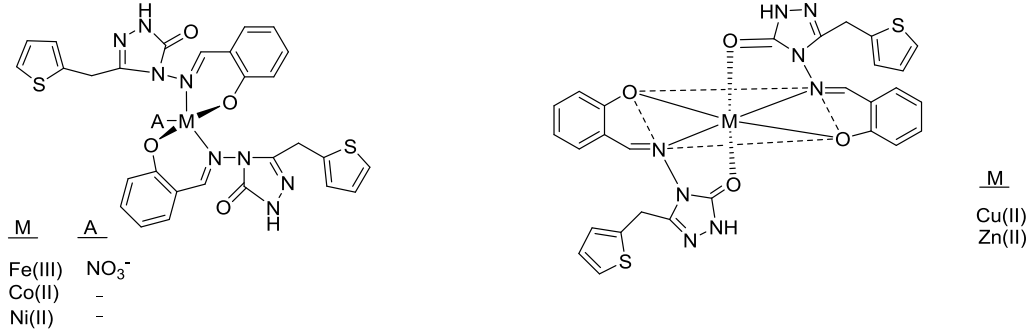


Şekil 2.9. Biyolojik aktivite gösteren Tiyazol bileşikleri

2.2.2. Bazı tiyazollerin sensör çalışmaları

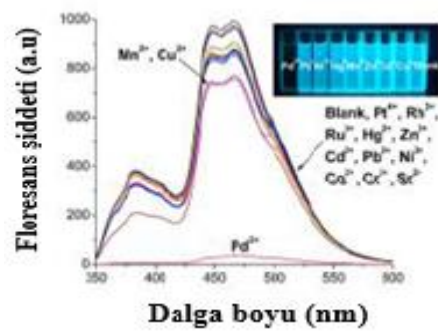
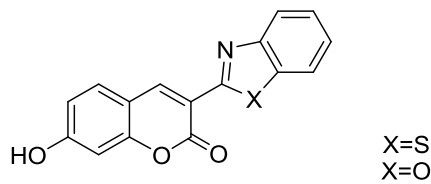
Fazla sayıda azot içeren heterosiklik ligandlar ile geçiş metal komplekslerinin hazırlanması koordinasyon bileşiklerinin kimyası konusunda geleceği parlak bir araştırma konusu olarak görülmektedir. Triazol, tiyodiazol ve tiyazollerin geçiş metal kompleksleri ya da bu heterosiklik halka birimlerini içeren Schiff bazlarının bazı geçiş metalleri ile hazırlanan kompleksler incelenmektedir. Heterosiklikler ya da makrosiklik ligandlar kullanılarak hazırlanan metal kompleksleri, hemeritrin ve metaloenzimler gibi doğal proteinlere yapısal ve fonksiyonel olarak benzemeleri nedeniyle biyomimik model bileşikler olarak çok ilgi çekmektedir. Örnek olarak, 4-Amino-5-(tiyen-2-ilmetil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on, eşdeğer (ek.) miktarda salisilaldehit ile reaksiyonundan Schiff bazı sentezlenmiş ve sonra alkol ortamında

geçiş metal nitrat/asetatları kullanılarak nötral mononükleer kompleksler hazırlanarak sensör kompleksleri elde edilmiştir (Şekil 2.10.) (Lever ve ark., 1981).



Şekil 2.10. Sentezlenen metal komplekslerinin önerilen yapıları

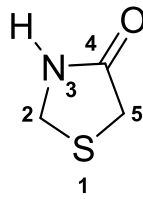
Sulu ortamda Pd²⁺ iyonunun tespiti için florimetrik ve kolorimetrik sensör olarak, benzotriazol ve benzoksazol grupları içeren kumarin türevleri (Şekil 2.11.) sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden sadece benzotriazol içeren kumarin türevi Pd²⁺ iyonuna karşı seçimlilik göstermiştir. Başlangıçta belirli bir dalga boyunda floresans ışıması yapan benzotriazol-kumarin bileşiğinin sadece Pd²⁺ ile etkileştiğinde bu ışımının tamamen kaybolduğu ICT (intramolecular charge transfer) mekanizması ile açıklanmıştır (Saydam ve Gecekuşu, 2004). Floresans şiddeti (a.u)



Şekil 2.11. Pd²⁺ için seçimli kumarin-benzotriazol bileşiği ve metal iyonlarına karşı floresans spektrumu

2.3. 1,3-Tiyazolidinon Bileşikleri

Tiyazolidinonlar, bir karbonil grubu ile tiyazolidin adı verilen doymuş bir tiyazol formudur. Azot, kükürt ve oksijen gibi çeşitli heteroatomları içeren biyolojik olarak aktif çok sayıda molekül vardır ve biyolojik önemi nedeniyle yıllar boyunca kimyagerlerin ilgisini çekmiştir. Tiyazolidinonlar tiyazolidin türevleridir ve 1 numaralı konumunda bir kükürt atomuna, 3 numaralı konumunda bir azot atomuna ve 2, 4 veya 5 numaralı konumunda bir karbonil grubuna sahiptir ve süstitüsyonlar sıklıkla iki numaralı karbon atomu üzerinde olur (Şekil 2.12.). Benzer şekilde 1,3-tiyazolidin-4-onlar da son yıllarda 1. ve 3. konumlarında kükürt ve azot atomu ve 4. konumlarında karbonil grubu bulunan heterosiklik çekirdeklerdir (Brown, 1961; Singh ve ark., 1981). 4-tiyazolidinon iskeleti çok yönlüdür ve klinik olarak kullanılan bir dizi ilaçta yer almıştır. Antitüberküler, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve antiviral ajanlar olarak, özellikle anti-HIV ajanları olarak kullanımını bulmuşlardır. Tiyazolidon halkasının farklı pozisyonlarında arilaz, sülfamoilfenilazo (Meher ve ark., 1981) veya fenilhidrazono (Mandlik ve ark., 1966) parçalarının varlığının, anti-mikrobiyal aktiviteyi arttırdığı ve antibakteriyel aktivitesinin, Peptidoglikan (Bronson ve ark., 2003) biyosentezi sırasında hareket eden bir öncü olan enzim Mur B'nin inhibe edici aktivitesinden kaynaklanabileceği kapsamlı bir şekilde rapor edilmiştir. Literatürde kimya ve farmakolojik kullanımlarını vurgulayan çok sayıda rapor ortaya çıkmıştır (Cunico ve ark., 2008; Verma ve Saraf, 2008; Hamama ve ark., 2008).

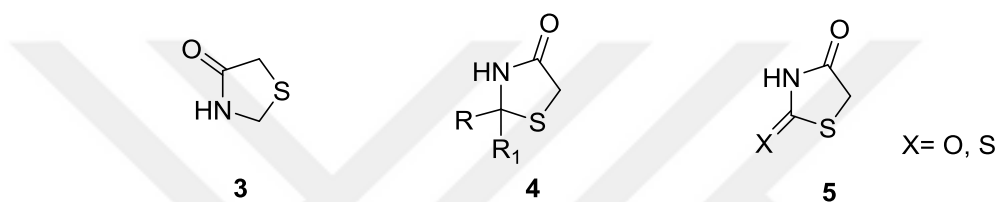


Şekil 2.12. 1,3-Tiyazolidinon

2.3.1. Tiyazolidinon türevlerinin sentezi

4-tiyazolidinonların yeni türevleri, ana yapının çeşitli şekillerde modifikasyonları ile aşağıdaki yöntemler kullanılarak elde edilmiştir:

1. 3 numaralı bileşik incelendiğinde, 2, 3 ve 5 konumlarındaki süstitüentler değişebilir, ancak yapı ve özelliklerdeki en büyük fark karbon atomuna 2 konumunda bağlı grup tarafından uygulanmaktadır (Şema 2.2.) (Tripathi ve ark., 2014),



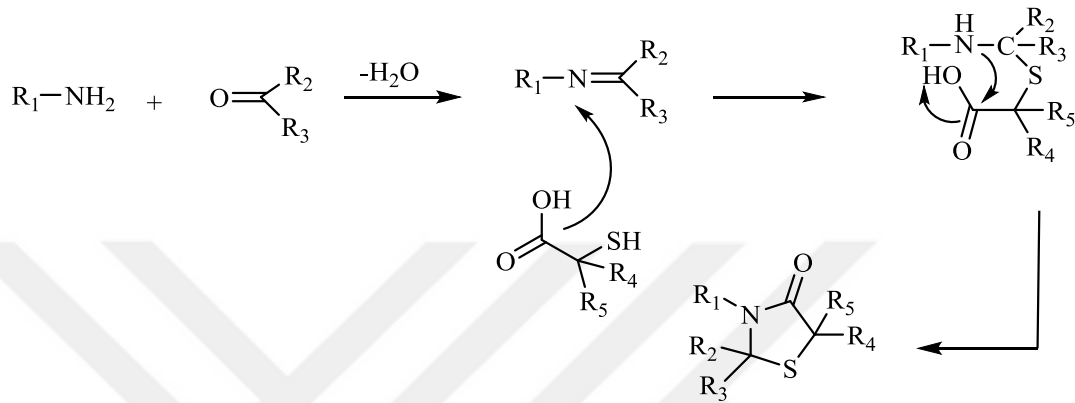
Şema 2.2. 4-tiyazolidinon çekirdekli süstitüent türevleri

2. Azot atomuna ve metilen karbon atomuna bağlı süstitüentlerdeki varyasyonlar, 4 ve 5 ile temsil edilen bileşik yapıları için mümkündür,
3. 4-tiyazolidinon'un karbonil grubu çok reaktif değildir. Bununla birlikte, bazı durumlarda 4-tiyazolidinon bileşikler Lawesson reaktifi ile reaksiyona girdiğinde karşılık gelen 4-tiyon türevlerini vermektedir (Kato ve ark., 1999).

Süstitüe edilmemiş 4-tiyazolidinonlar genellikle katıdır, çoğunlukla bozunma ile erir, ancak bir alkil grubunun nitrojene bağlanması erime noktasını düşürmektedir. Herhangi bir aril veya daha yüksek alkil süstitüenti içermeyen 4-tiyazolidinonlar suda az da olsa çözünmektedir (Brown, 1961).

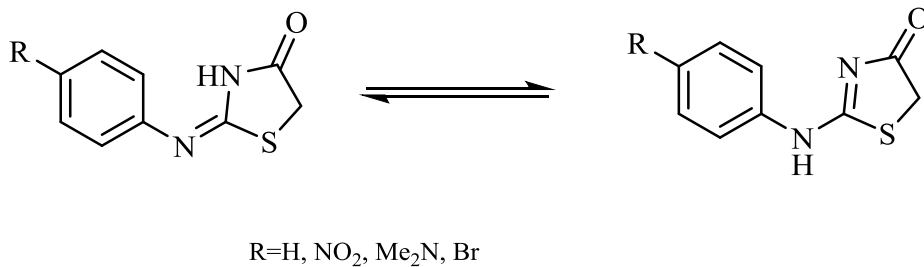
4-tiyazolidinonların sentezi için çeşitli yöntemler literatürde yaygın olarak rapor edilmiştir. 1,3-tiyazolidin-4-on türevi bileşiklerin sentezi için ana yöntem; bir amin, bir karbonil bileşiği ve bir merkaptosit olan üç bileşeni içermektedir. Bu bildirilen sentez yöntemine göre; tek kaptta üç bileşenli bir kondenzasyon veya iki aşamalı bir siklokatalizma işlemini içermektedir (Şema 2.3.). Genel sentez reaksiyonuna göre,

üretile kükürt nükleofilinin saldırısına uğrayan bir imin bileşiğinin elde edilmesiyle başlayarak (aminin nitrojeni, aldehit veya ketonun karboniline saldırılmaktadır), ardından suyun eliminasyonu üzerine molekül içi halkalaşma ile birlikte tiyazolidinon bileşiği elde edilmektedir (Öcal ve ark., 2003; Pawar ve Mulwad, 2004; Markovic ve ark., 2005).



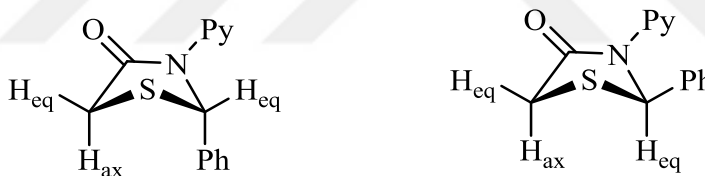
Şema 2.3. 4-tiyazolidinon türevlerinin genel reaksiyon mekanizması

4-tiyazolidinon türevlerinin çeşitli optik, geometrik ve bölgesel seçici izomerleri farklı çalışanlar tarafından rapor edilmiştir (Knott, 1954; Laurent ve ark., 2004; Gürsoy ve Terzioğlu, 2005). Bu çalışmalara örnek verilecek olursa; Ramsh ve arkadaşları (1985), 2-imino-4-tiyazolidinon ve 2-aril türevlerinin kristal halde amino tautomerler olarak bulunduğunu bildirmiştir (Şema 2.4.). Akerblom tarafından (1967) yapılan bir diğer çalışmada ise 2-iminotiyazolidin-4-one ve türevlerindeki iminoamino tautomerizminin ayrıntılı bir çalışması da rapor edilmiştir. Bu çalışmaya göre, kızılötesi spektroskopi verileri kristal durumda imino izomerinin baskın olduğunu, çözeltide ise amino izomerin baskın olduğunu göstermiştir.



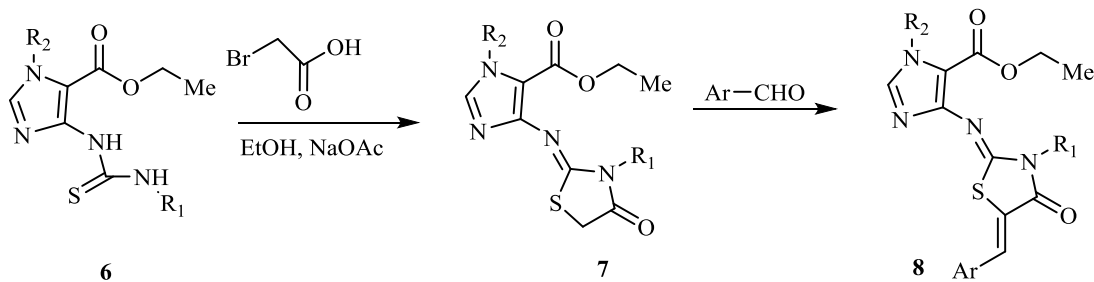
Şema 2.4. 2-imino-4-tiyazolidinon bileşiklerinin taotomerizasyonu

2,3-disüstitüe edilmiş 4-tiyazolidinonlar iki diastereoizomer olarak mevcuttur (Şema 2.5.). Vigorita ve ekibi (1979), çeşitli 2-aril-3-(2-piridil)-4-tiyazolidinonlar üzerinde konformasyonel çalışmalar yürüttü ve tercih edilen konfigürasyon C(2) protonunun ve metilen protonlarından birinin *cis*-1,3 diekvatoryal durumda konfigürasyona sahip olduğunu bulmuştur. Bunun nedeni, fenil grubunun piridil grubuyla sterik kalabalıklaşmayı önlemek için aksiyal yönelimi tercih etmesi olarak açıklamıştır (Neuenfeldt ve ark., 2010).



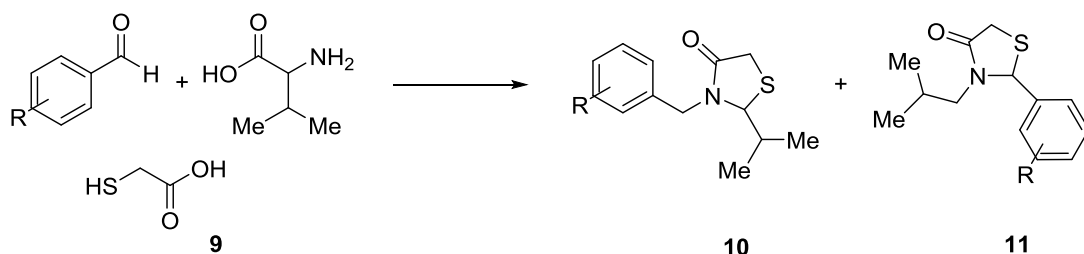
Şema 2.5. 4-tiyazolidinon bileşiklerinin streokimyası

Eltsov ve arkadaşları (2003) uygun bir tek aşamalı halkalaşma reaksiyon protokolü (etil 5 feniltiyoüreido-3H-imidazol-4-karboksilatın bromoasetik asit ile reaksiyonu (imidazolilimino)tiyazolidinonları) yayınlamıştır (Şema 2.6.). Yapılan çalışmada; siklizasyon reaksiyonu, 5-tiyoüreido-3H-imidazol-4-karboksilik asit türevlerindeki (6, 7) nükleofilik merkezlerin nitrojen atomlarından biri ile ilerlemektedir ve sonuç olarak istenen tiyazolidinonu (8) vermektedir.



Şema 2.6. 4-(imidazolylimino)tiyazolidinonların sentezi

Cunico ve arkadaşları (2007); valin, arenealdehit ve merkaptasetik asit oranı 1:1:3 mol kullanılarak 2-izopropil-3-benzil-1,3-tiyazolidin-4-on'lar ve 2-fenil-3-izobutil-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerini sentezlemiştir (Şema 2.7.). Bu çalışma da benzaldehitler üzerinde bulunan güçlü çekme grubu NO₂'nin eklenmesiyle heterosikliklik (10) sentezini iyi verimlerde desteklediğini, buna karşın metoksi ve floro gruplarının tip (11) tiyazolidinonları ürettiğini öne sürmüştür. Araştırmanın devamında yazarlar, amino çekirdekleri olarak fenilhidrazinden ve 2,4dinitrofenilhidrazinden beş üyeli heterosikliklik tiyazolidinonların solventsiz sentezini bildirmişlerdir (9-11).

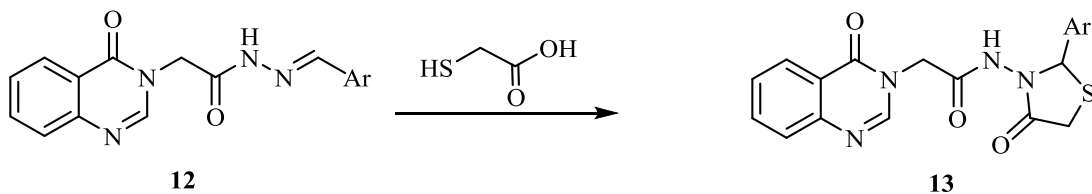


R=H, *p*-OCH₃, *m*-Cl, *m*-NO₂, *p*-OH ve *p*-Cl

R'=H, *p*-CH₃ ve *p*-Cl

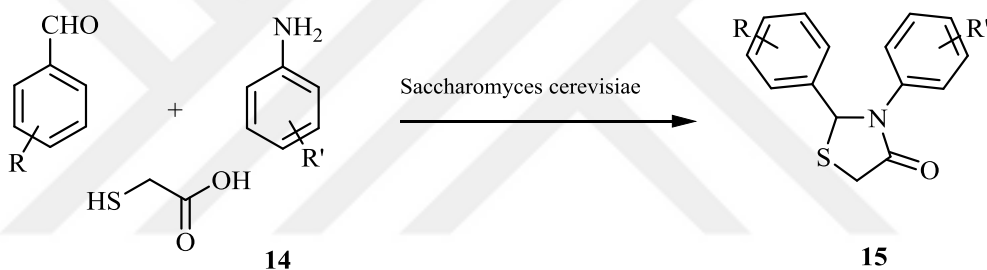
Şema 2.7. 2-izopropil-3-benzil-1,3-tiyazolidin-4-onlar ve 2-fenil-3-izobutil-1,3-tiyazolidin-4-on bileşiklerin sentezi

Mali ve ekibi (2009) tarafından yapılan başka bir çalışmada; çeşitli kinazolinil azometinler (12), çözücü içermeyen koşullar altında molekül içi siklokondenzasyonu hızlandırmak için heterojen bir katalizör olarak kullanılan silika klorür varlığında merkaptasetik asit ile muamele edilmiş ve 4-tiyazolidinonlar elde edilmiştir (13) (Şema 2.8.).



Şema 2.8. Kinazolinil azometinlerden yola çıkarak tiyazolidinon sentezi

Pratap ve ekibi (2011) tarafından yapılan çalışma da ise diğerlerinden farklı olarak; 2,3-diaril-4-tiyazolidinonlar (**14**, **15**) elde etmek için burada enzim lipaz içeren *Saccharomyces cerevisiae* (fırın mayası) enzimini, aril aldehitler, aminler ve tiyoglikolik asidin siklo kondenzasyonunun yanı sıra imin oluşumunu hızlandıran bir katalizör olarak kullanmışlardır (Şema 2.9.).



R=H, *p*-OCH₃, *m*-Cl, *m*-NO₂, *p*-OH ve *p*-Cl

R'=H, *p*-CH₃ ve *p*-Cl

Şema 2.9. 2,3-Diaril-4-tiyazolidinonların sentezi

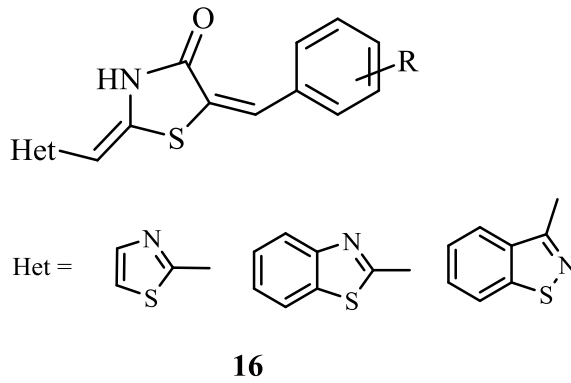
Son olarak tez çalışmasında da yararlanılan benzer yöntem olan; Neuenfeldt ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan 1 ek. fenilhidrazin, 1 ek. uygun keton veya aldehitlerin toluen içinde 3 ek. merkaptasetik asit ile 6 saat boyunca bir Dean Stark tuzağı kullanılarak tek kapta reaksiyonunu yapmış ve kolon kromatografisiyle saflaştırıldıktan sonra iyi verimlerde tiyazolidinonları elde ettiğini bildiren deneysel prosedürden yararlanılmıştır.

2.3.2. Tiyazolidinonların biyolojik aktiviteleri

2.3.2.1. Antimikrobiyal aktivite

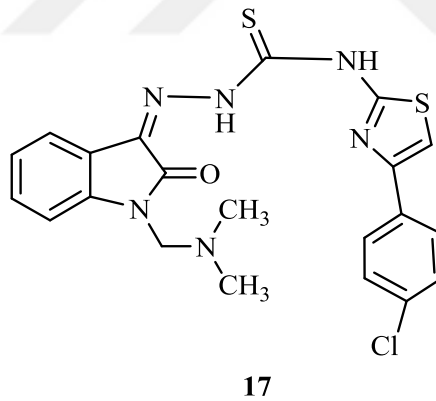
4-Tiyazolidinon halka sistemi, antibakteriyel ve antifungal özellikler de dahil olmak üzere geniş bir biyolojik aktivite spektrumu sergileyen çeşitli sentetik farmasötiklerde bir çekirdek yapısıdır (Küçüküzümlü ve ark., 2002; Siddiqui ve ark., 2003; Ballell ve ark., 2005; Kulkarni ve ark., 2005). Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi çoklu ilaca dirençli gram pozitif bakterilerin ortaya çıkması, bulaşıcı hastalıkların tedavisini zorlaştırmış ve son on yılda ciddi bir tıbbi sorun haline gelmiştir. Patojenik bakteriler, halihazırda kullanılan antibakteriyel ajanlara karşı sürekli olarak direnç geliştirdiğinden, yeni ve güçlü antibakteriyel ajanların keşfi, bakteriyel direncin üstesinden gelmenin ve etkili tedaviler geliştirmenin en iyi yoludur (Chopra ve ark., 2008). Peptidoglikan, hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakterilerin hücre duvarının önemli bir bileşenidir. 4-Tiyazolidinonların, peptidoglikanın biyosentezi sırasında bir öncü olan bakteriyel enzim Mur B'nin yeni inhibitörleri olarak rapor edilmiştir (Andres ve ark., 2000).

Antimikrobiyal aktivite için 4-tiyazolidinonun 5-pozisyonundaki bir benziliden parçasının gerekli olduğu varsayımına dayanarak, tüm 2-heteroarilimino-5-benziliden-4 tiyazolidinonların yapısal-aktivite ilişkisini rasyonelleştirmek için QSAR analizi yoluyla **16** nolu bileşiğin aktivite testleri incelenmiştir (Şekil 2.13.). 2-Benzen halkası üzerinde substitüe edilmemiş veya hidroksi, metoksi, nitro ve kloro grupları taşıyan heteroarilimino-5-benziliden-4-tiyazolidinonlar sentezlenmiş ve Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler, mayalar ve küflere karşı antimikrobiyal aktiviteleri in vitro olarak test edilmiştir. 2-benzo [d]tiyazolil- ve 2-benzo[d]izotiyazolil-imino-5-benziliden-4-tiyazolidinonların (**16**) antimikrobiyal aktivitesi, türevler için tespit edilen yüksek aktivite ile karşılaştırıldığında, 2 -tiyazolilimino-5-benziliden-4-tiyazolidinon sınıfından bütün olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Vicini ve ark., 2008).



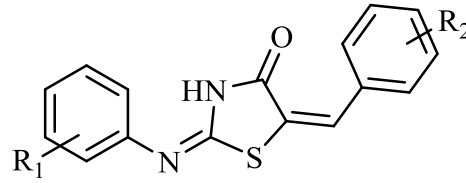
Şekil 2.13. Antimikrobiyal özellik gösteren bileşik

Pandeya ve arkadaşları (1999), isatin türevlerinden ve N-[4-(4'klorofenil)tiyazol-2-il]tio semikarbazidinden türetilen bir dizi Schiff ve Mannich bazı hazırlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal incelemesi, MT-4 hücre kültüründe 28 patojen bakteri, 8 patojen mantar ve anti-HIV-1'e karşı agar difüzyon yöntemiyle yapılmıştır. Sentezlenen bileşikler arasında, bileşik **17** en uygun antimikrobiyal aktiviteyi göstermiştir (Şekil 2.14.).



Şekil 2.14. Antimikrobiyal özellik gösteren bileşik

Chawla ve ekibi (2012), 2 konumunda 2-nitrofenil imino ve 4-nitrofenil imino gruplarını ve 5 konumunda substitüe edilmiş ariliden gruplarını taşıyan bir dizi 4-tiyazolidinon türevi **18** sentezlenmiş ve dört bakteri ve bir mantar türüne karşı antimikrobiyal aktivite açısından değerlendirilmiştir (Şekil 2.15.). Bileşiklerin sentezinin başarısı, spektral analiz ile doğrulanmıştır. Yeni sentezlenen tüm bileşikler yüksek verimlerde elde edilmiş ve iyi antibakteriyel aktivite sergilemiştir.



$R_1=2\text{-NO}_2, 4\text{NO}_2, R_2= \text{H}, 2\text{-Cl},$
 $4\text{-Cl}, 4\text{-OH}, 2\text{-NO}_2, 3\text{-NO}_2, 4\text{-OH} \text{ \& } 3\text{-OCH}_3$

18

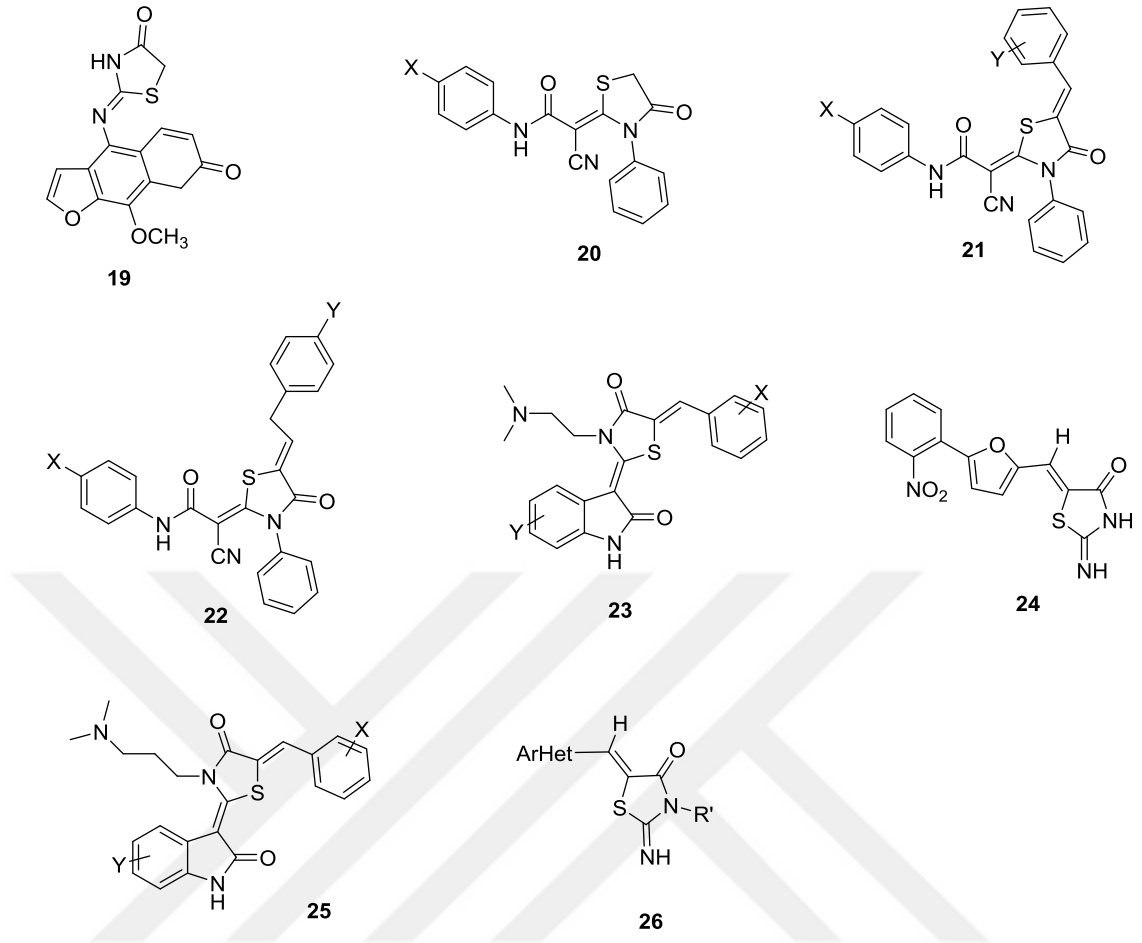
Şekil 2.15. Antimikrobiyal özellik gösteren bileşik

2.3.2.2. Antikanser aktivite

Kemoterapötik ilaçlar, modlarına göre farklı gruplara ayrılmaktadır:

1. DNA ile etkileşime giren sentez ilaçları,
2. DNA hasarına neden olan ilaçlar ve
3. mitotik işlevini, yani iş zehirlerini inhibe eden ilaçlar olarak sınıflandırılmaktadır.

Mitozun normal ilerlemesine müdahale eden ilaçlar, şu anda kanser karşıtı tedavi için kullanılan en başarılı kemoterapötik bileşiklere aittir. Klasik olarak bu ilaçlar, mitozda hücre döngüsünü durdurmak ve tümör hücrelerinde apoptozu indüklemek için mitotik iş fonksiyonunu inhibe eden mikrotübül bağlayıcı ilaçlarla temsil edilmektedir. Bununla birlikte, bu bileşikler sadece çoğalan tümör hücreleri üzerinde değil, aynı zamanda, mikrotübüllerin aracılık ettiği hücre içi taşıma süreçlerine yüksek oranda bağımlı nöronlar dahil, çoğalmayan hücreler üzerinde de önemli yan etkiler sergiler. Bu nedenle, mikrotübül olmayan yapıları hedef alan yeni anti-mitotik ilaçların geliştirilmesine özel bir ilgi bulunmaktadır. Aslında, mitotik kinesinleri veya Aurora ve polo benzeri kinazları hedef alan birkaç yeni ilaç geliştirilmiş ve halen klinik deneyler üzerinde çalışılmaktadır (Pasquier ve ark., 2006). Antikanser aktivite gösteren bazı ilaçlar (19-26) Şekil 2.16.'da verilmiştir.



Şekil 2.16. Antikanser aktivite gösteren bazı bileşikler

2.3.2.3. Antiviral ve anti-HIV aktivite

HIV-1'in patogenezi, CD^{+4} T hücrelerinde kontrolsüz viral replikasyondan kaynaklanmaktadır. Virüs replikasyonunu anlamak ve kontrol etmek için son yirmi yılda çeşitli çabalar sarf edilmiştir. Bu doğrultuda, HIV-1 RT, HIV/AIDS tedavisi için inhibitörlerin tasarlanmasında birincil hedef olarak tanımlanmıştır (Arnold ve ark., 1996; Gazzard ve ark., 1998). Anti-HIV-1 RT ilaçlarının piyasaya sürülmesi, HIV/AIDS hastalarının hasta olma ve ölüm oranını önemli ölçüde azaltmıştır. Bazı 2,3-diaril-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerinin, özellikle etkili nükleozid olmayan HIV revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI'ler) bu hastalıklarda etkili bileşikler olduğu kanıtlanmıştır (Barreca ve ark., 2001). Barreca ve arkadaşları tiyazolobenzimidazolün (TBZ) imidazol çekirdeğinin retrosentetik açılmasından türetilen 2,3-diaril sübstitüe-

4-tiyazolidinon yapı iskeletinin, HIV-1 NNRTI'lerin gerekli farmakoforik elementlerini, yani bir benzen kaynaşmış halkanın yanında C-1'de bir aril grubu ve tiyazol çekirdeğinin nitrojen atomunu içerdiği için, seçici olarak HIV-1 RT'yi inhibe ettiğini belirtmiştir (Chimirri ve ark., 1991).

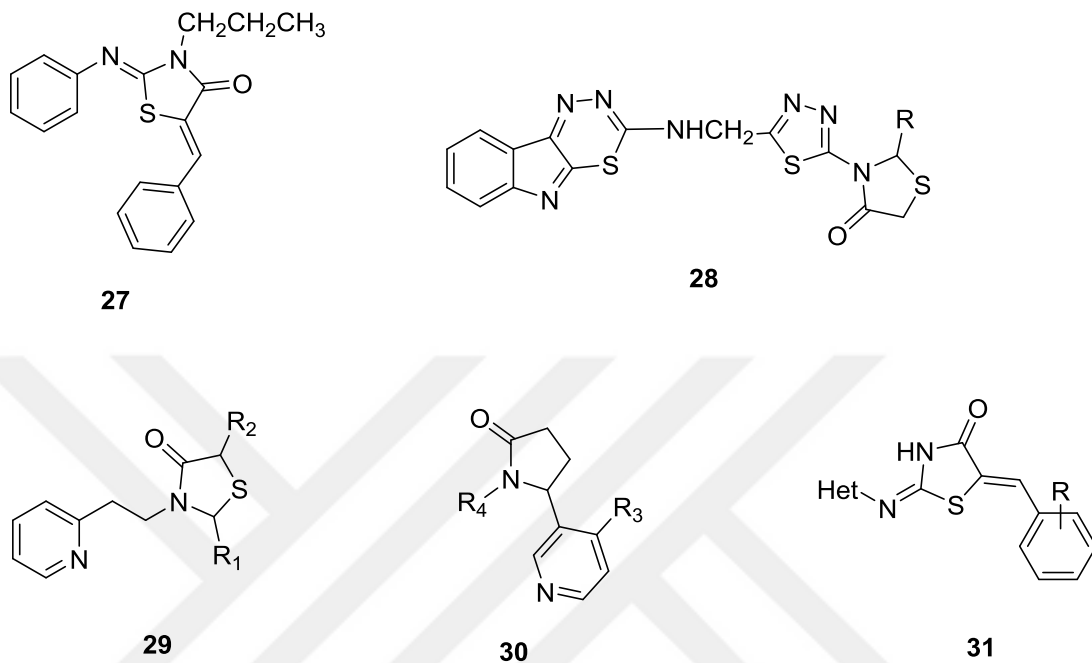
Yapı aktivite ilişkisi (SAR) çalışmaları, anti-HIV aktivitesinin, tiyazolidinon halkasının C-2 ve N-3'deki süstitüentlerin doğasına güçlü bir şekilde bağlı olduğunu göstermiştir. Yüksek bir antiviral aktivitenin, C-2'de bir 2,6 dihalo- süstitüentli fenil halkasının ve N-3'te piridin-2-il veya pirimidin-2-il halkalarının mevcudiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Barreca ve ark., 2002; Rao ve ark., 2004). Ayrıntılı QSAR ve yerleştirme çalışmaları, N-3 çevresindeki biyoforik alanın piridin, pirimidin ve furfuril gibi çeşitli heterosiklik kısımları barındırabileceğini ortaya koymuştur. Bu, tiyazolidinonun N-3'ünde daha fazla optimizasyon için ikna edici bir gerekçe sağlamaktadır (Rawal ve ark., 2005; Prabhakar ve ark., 2005).

2.3.2.4. Antienflamatuar aktivite

Tiyazolidinon, tek başına veya farklı heterosiklik şablonlarla birleştirildiğinde güçlü antienflamatuar aktiviteye sahip olduğu bildirilen önemli bir farmakodinamik heterosiklik çekirdektir. 3,3-(1,2-Etandiil)-bis[2-aril-4-tiyazolidinon] türevleri, bilinen NSAID (Non-Steroidal Anti-inflamatuar İlaçlar)'ler den daha iyi stereo-selektif antiinflamatuar/analjezik aktiviteler göstermiştir (Ottaná ve ark., 2002; Vigorita ve ark., 2003).

Bu bilgiler ışığında, 5-ariliden-2-imino-4-tiyazolidinonlar (**27**)'in (Şekil 2.17.) sentezi ve farmakolojik aktivitesi anlatılmıştır. Tüm türevler (**27-31**), sıçanlarda karagenan kaynaklı pençe ve plörezi ödemi gibi akut enflamasyon modellerinde önemli aktivite sergilemiştir. Özellikle, 5-(3 metoksi-feniliden)-2 fenilimino-3-propil-4-tiyazolidinon, indometasin ile karşılaştırılabilir, yüksek seviyelerde karagenan kaynaklı pençe ödemi inhibisyonu sergilemiştir. Ek olarak, bu tür yeni bir antiinflamatuar ajan sınıfının COX izoformlarını inhibe etme kabiliyeti, murin monosit/makrofaj J774 hücre hattı tahlilinde değerlendirildi. Deneydeki en ilginç bileşik olan 5-(4- Metoksifeniliden)-2-

fenilimino-3-propil-4-tiyazolidinon, COX-2 proteininin bilinen aktif bölgesine yerleştirilmiş ve bu, 4-metoksiasiliden kısmının kolaylıkla COX-2 seçiciliği için kritik etkileşim gerçekleştirdiği görülmüştür (Ottana ve ark., 2005).



Şekil 2.17. Antiinflamatuvar aktivite gösteren 4-tiyazolidinon türevleri

2.4. Tiyazolidin Temelli Bileşiklerin Sensör Özellikleri

Floresans kemosensör, iyi seçicilik, yüksek hassasiyet, hızlı yanıt süresi ve düşük yanıt tutarlılığı avantajıyla kullanışlı bir analitik araç olarak kabul edilmektedir. Çevreye veya insan sağlığına zararlı katyon ve anyonların tespiti için floresans kemosensörlerin geliştirilmesi son zamanlarda yeni ortaya çıkan bir ilgi alanı olmuştur (Kaur ve ark., 2012; Santos-Figueroa ve ark., 2013; Gale ve ark., 2014). Literatürlerde, farklı metal iyonları ve anyonlar için floresans kemosensörler olarak çok sayıda organik molekül tasarlanmış ve kullanılmıştır (De Silva ve ark., 1997; Martinez-Manez ve Sancenon, 2003; Veale ve Gunnlaugsson, 2010). Bazı metal iyonları, biyolojik sistemlerdeki işlev bozukluğundan sorumludur ve bu tür analitleri tespit etmek için zorluk yaratmaktadır (Du ve ark., 2012).

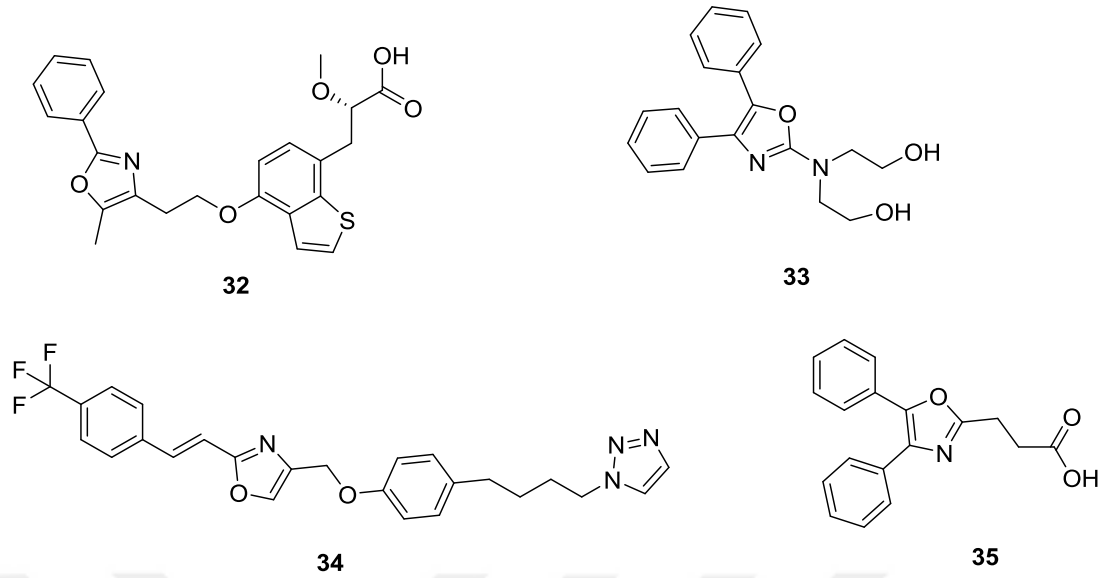
Farklı metal iyonları arasında, Cu^{+2} en bol üçüncü metaldir ve çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli bir rol oynar, ancak merkezi sinir sisteminin zarar görmesinden sorumlu olan Cu^{+2} iyonlarının fazlalığı böbrekleri, karaciğeri, akciğerleri, kan bileşimini ve insan vücudunun diğer kısımları etkilemektedir. Bu nedenle Cu^{+2} iyonları seçiciliği gibi toksik metal iyonlarının tespiti önemli bir araştırma alanı haline gelmektedir (Bhattacharyya ve ark., 2016; Khan ve Pitchumani, 2016; Meng ve ark., 2016). Öte yandan, Alüminyum iyonları, idrar yoluyla ekstrakte edilmeden önce çeşitli organizmalarda ve dokularda uzun süre kalabilmektedir. Alüminyumun yüksek konsantrasyonda uzun süreli alımı sinir sistemi hasarı, hafıza kaybı, halsizlik, Alzheimer hastalığı gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir ve aynı zamanda hemodiyalizde zehirlenmeden sorumludur olabilmektedir (Flaten, 2001; Campbell ve ark., 2004; Walton, 2011). Bu nedenle, Al^{+3} 'nın kolay tespiti, çevresel izlemede çok önemlidir. Son yıllarda, floresans yöntemi operasyonel basitliği, yüksek duyarlılığı ve seçiciliği, çıplak gözle tespiti ve tıbbi ve çevresel araştırmalarda potansiyel olarak kullanılması nedeniyle en popüler yöntem olmuştur (De Silva ve ark., 1997). Floresans sensörler; baryum, kalsiyum, kadmiyum, kobalt, krom, bakır, demir, cıva, potasyum, lityum, magnezyum, nikel, çinko ve alüminyum gibi farklı metal iyonlarının tayini için başarıyla kullanılmıştır (Gupta ve ark., 2004). Bu nedenle katyonları ve anyonları aynı anda algılayabilen bu tür kemosensörlerin tasarımına yönelik keşifler kimyagerler için büyük talep görmektedir (Bhalla ve ark., 2013; Manivannan ve ark., 2015; Balamurugan ve ark., 2016; Wei ve ark., 2016).

Tiyazolidin türevleri, tıbbi kimyada iyi bilinen yapı iskeletlerine sahip oldukları için son birkaç yılda sürekli ilgi çekmiştir. Tiyazolidin halkası, geniş sitotoksiste spektrumuna sahip yeni bir antikanser ajan sınıfı olarak kullanılmıştır (Azizmohammadi ve ark., 2013). Bunlara ek olarak, tiyazolidin ve analogları da çeşitli hastalıkların tedavisi için ilaç geliştirmede önemli bir yer bulmuştur. Bakteriyel enzim inhibitörleri, COX-I inhibitörleri, HIV'in nükleozid olmayan inhibitörleri, antihistaminik ajanlar ve tip II diyabet tedavisi olarak bilinmektedirler (Kitchin ve ark., 1994; Srivastava ve ark., 2015). Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda, tiyazolidin analogları kemosensörler olarak büyük ilgi görmüştür (Helal ve ark., 2013; Mahapatra ve ark., 2014). Tiyazolidin heterosikler, N, S ve O gibi heteroatomların mevcudiyeti

nedeniyle, iyi bir kemosensör olarak davranma fırsatı veren çok çeşitli moleküler yapı sağlamaktadır (Helal ve ark., 2013; Jung ve ark., 2013). Tiyazolidin temelli floresans problemleri, floresans yoğunluğunda ve renginde değişikliklere neden olmak için esas olarak metal iyonları ile kompleks haline getirilir, böylece çevre koruma ve yaşam sağlığı için büyük önem taşıyan metal iyonlarını tespit etme amacına ulaşmaktadır.

2.5. Oksazoller

Heterosiklik sistemler, çok sayıda ilacın ve biyolojik olarak ilgili moleküllerin bir parçasıdır. Çoğu zaman, heteroatomların veya gruplaşmaların varlığı, biyolojik tepkilerinde tercihli özgülükler vermektedir. Heterosiklik bileşiklerin kimyası ve biyolojik çalışması uzun zamandır ilgi çekici olmasının yanında oksazol bileşikler tıbbi kimya alanında artan önemi nedeniyle son zamanlarda dikkat çekmektedir (Patel ve Shaikh, 2010). Oksazoller, 1 konumunda bir oksijen atomuna ve 3 konumunda bir azota sahip, aralarında bir karbon ile ayrılmış, doymamış beş üyeli bir halkadır. İlk olarak 1947'de hazırlanmıştır, 69 °C'lik bir kaynama noktasına sahiptir ve oda sıcaklığında kararlı bir sıvıdır (Swellmeen, 2016). Oksazol sübstitüentine sahip bileşikler; antimikrobiyal, antikanser, antitüberküler, anti-inflamatuar, antidiyabetik, antiobezite ve antioksidan (Kakkar ve Narasimhan, 2019) gibi biyolojik aktivitelerin tanımlanmasında çok önemli bir rol oynamaktadır. Bunun yanında oksazoller ve türevleri; aleglitazar **32** (antidiyabetik), ditazol **33** (trombosit agregasyon inhibitörü), mubritinib **34** (tirozin kinaz inhibitörü) ve oksaprozin **35** (COX-2 inhibitörü) (Şekil 2.18.) (Kakkar ve ark., 2018).

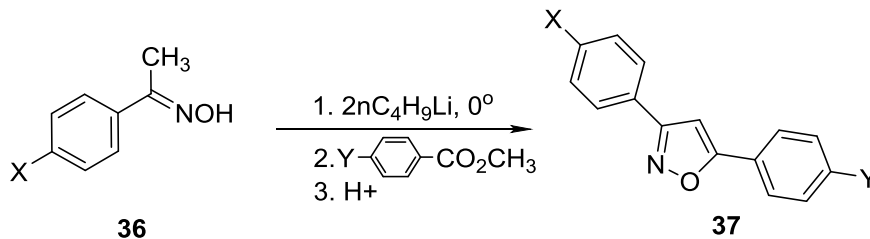


Şekil 2.18. Oksazol yapısı içeren ilaç türevleri

2.5.1. İzoksazoller ve biyolojik özellikleri

Hem oksijen hem de azot atomları taşıyan izoksazol yapı iskeletleri önemli heterosiklik bileşiklerdir ve çeşitli farmakolojik aktivitelere sahiptir. Bu heterosiklikler, anti-bakteriyel, immünosupresif ve anti-inflamatuar bileşikler olarak hareket edebilmelerinin yanında hipoglisemik aktivite de göstermişlerdir. Ayrıca, organik sentezde çok yönlü yapı taşları olarak çeşitli izoksazol türevleri kullanılmıştır (Kwon ve ark., 1995; Gordaliza ve ark., 1996; Conti ve ark., 1998). Bu nedenle, bu moleküllerin sentezi oldukça ilgili çekici bir hedef haline gelmiştir.

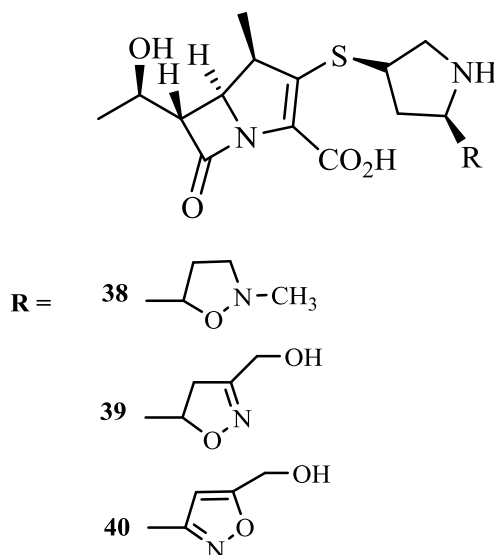
Yaygın olarak kullanılan bir izoksazol halka sentezi yöntemi, alkenlerin ve alkinlerin nitril oksitlerle 1,3-dipolar siklo katılma ve hidroksilaminin 1,3-diketon veya a,b-doymamış keton gibi üç karbon atomlu bir bileşenle reaksiyonu ile edilmiştir (Pinhoe Melo, 2005). Beam ve arkadaşlar (1970) bir aromatik esterden bir hidrojen ile bir ketonun oksimi kullanılarak süstitüentli izoksazollerin sentezini (36 ve 37) tarif etmiştir (Şema 2.10.).



Şema 2.10. İzoksazollerin 1,3-dipolar siklo katılma reaksiyonu

2.5.1.1. Antimikrobiyal aktiviteleri

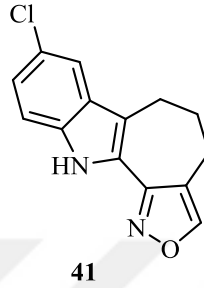
Kang ve arkadaşları (2000), güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip C2 pozisyonunda 5'-izoksazolopirolidin-3'iltiyo parçasına sahip bir dizi yeni **38** metilkarbapenem sentezini tanımlamıştır. Sentezlenen izoksazolidin, izoksazolin ve izoksazol türevleri (**38-40**) (Şekil 2.19.) farklı Gram pozitif ve Gram negatif organizmalar karşı benzer şekilde güçlü antibakteriyel özellikler göstermiştir. En aktif izoksazol türevi (**40**) (MİK değerleri 0.013-0.391 mg/ml ile meropenem (MİK değerleri 0.013-0.195 mg/ml)) *P. aeruginosa* dışında incelenen bakterilerin çoğuna karşı aktivite göstermiştir.



Şekil 2.19. Antibakteriyel aktiviteye sahip izoksazolidin, izoksazolin ve izoksazol türevleri

Yamuna ve ekibi (2012), potansiyel antimikobakteriyel aktiviteye sahip bileşiklerin bir sentezini ve biyolojik özelliklerini tanımlamıştır. Bir dizi pirazolo-, izoksazolo- ve

pirimidosiklohepta[b]indollerde, *M. tuberculosis* türü H37Rv'ye karşı en iyi etkiler, MİK değeri 3.12 mg/ml olan bir izoksazol türevi **41** için rapor edilmiştir (Şekil 2.20.). Bu kloro süstitüentli bileşik, ayrıca araştırılan diğer Gram-pozitif (*S. aureus*, *B. subtilis*) ve Gram-negatif (*K. pneumoniae*, *P. vulgaris*) bakterilere karşı belirgin antimikrobiyal aktivite de sergilediklerini belirtmiştir.



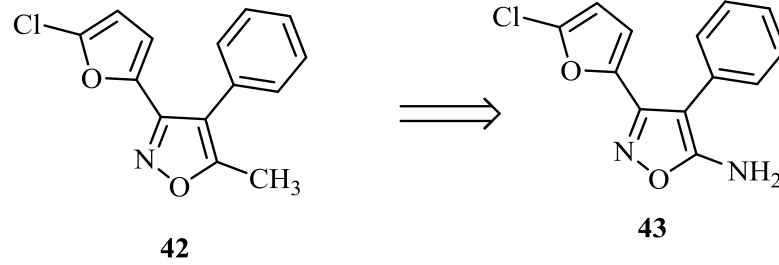
Şekil 2.20. Antimikrobakteriyal aktiviteye sahip izoksazolil siklohepta[b]indol bileşiği

2.5.1.2. Anti-inflamatuar aktiviteleri

Siklooksijenaz (COX), araşidonikten asit (AA) dönüşümlerinden sorumlu bir enzimdir. Bu enzimin iki izoformu (COX-1 ve COX-2), nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların hedefleridir. Son zamanlarda, karsinojeniz, nöroinflamasyon, inflamatuvar artrit, arterogenez veya gastrointestinal kanama ve ülserasyon gibi patolojik süreçlerde kurucu COX-1'in rolüne artan bir ilgi gösterilmiştir.

Vitale ve arkadaşları (2014), potansiyel antiplatelet, analjezik, anti-inflamatuar, antipiretik ve kemopreventif aktiviteye sahip seçici COX-1 inhibitörleri olarak yeni bir 3,4-diarilizoksazol türevleri serisi sentezlediklerini bildirmiştir. En iyi etki profili türev **43** için belirlenmiştir. Yapısı, metil parçasının bir amino grubu ile değiştirildiğinde izoksazolün C5'i üzerindeki ana bileşikten (**42**) farklı olduğunu tesbit etmişlerdir. Bu değişiklik, COX-1 inhibisyonunda 20 kat artışa neden olduğu görülmüştür (**42** için: 22 mM, **43** için IC₅₀: 1.1 mM). Ek olarak, COX-1 bağlanma bölgesinin kristalografik bir modelindeki etkileşimlerin enzim yerleştirme simülasyonları, en yüksek COX inhibitör aktivitesinin ve seçiciliğinin, izoksazolün C3'ü ile bağlantılı arildeki oksijenin varlığına, metil grubunun amino parçası ile süstitüe edilmesine bağlı olduğunu ortaya çıkarmıştır. izoksazol C5'in yanı sıra bu

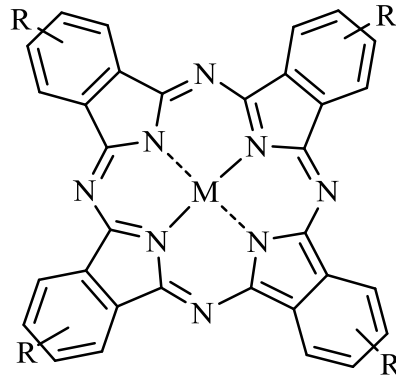
sübstirüte edicinin boyutu üzerinde - N,N-dialkil ve N,N-diasetil türevleri aktif olmadığı kanaatinde bulunmuşlardır (Şekil 2. 21.).



Şekil 2.21. Seçici COX-1 inhibe edici aktiviteye sahip diarilizoksazol türevleri

2.6. Ftalosiyeninler ve Genel Özellikleri

Ftalosiyeninler umut verici ikinci nesil ışığa duyarlılaştırıcılar arasında bulunmaktadır (Şekil 2.22.). Ftalosiyenin terimi, kökenini Yunanca kaya yağı anlamına gelen "naptha" ve koyu mavi anlamına gelen "siyanin" kelimelerinden almaktadır. İlk olarak bu sınıf makrosiklik bileşikler tanımlamak için Sir Reginald Linstead tarafından 1933'te konuyla ilgili öncü çalışması sırasında kullanılmıştır (Byrne ve ark., 1934). Geriye dönüp bakıldığında, ilk kaydedilen ftalosiyenin çalışması 1907'de meydana geldi görülmektedir. Bu çalışmada, ftalamit ve asetik anhidritten o-siyanobenzamid sentezi sırasında Braun ve Tcheriac (1907), bilinmeyen yapı ve kökene sahip renkli bir safsızlığın üretimini gözlemlemiştir. Ancak, bu renkli yan ürün daha fazla çalışılmamıştır. 1927 yılına kadar ikinci bir ftalosiyenin preparasyonu rapor edilmemiştir. Boyalar ve renklendiriciler gibi acil uygulamalara ek olarak, bu tür bileşiklerin büyük akademik ilgi çekeceği düşünülmüştür. Bu nedenle, 1929'dan başlayarak, Linstead ve grubu (1936), 1930'ların başlarında yapılarının belirlenmesine yol açan ftalosiyeninler üzerinde çalışmaya başlamıştır (Dent ve ark., 1934). Pc sentezi ve bunların porfirinlerle ilişkileri, Pc'nin karmaşık yapısı, düzlemsel yapıları, metal iyonlarıyla kompleksleri ile ilgili daha fazla inceleme ve stabiliteleri daha sonraki çalışmalarda incelenmiştir (Byrne ve ark., 1934; Linstead ve Lowe, 1934).



Şekil 2.22. Genel ftalosiyanın halkası

Ftalosiyanın yapısı daha sonra Robertson tarafından (1936) bir dizi klasik makalede X-ışını kristalografisi yoluyla doğrulanmıştır. Bu ilk çalışmayı takip eden yetmiş yılda, çeşitli sentetik yollar, Pc fotokimyasal ve fotofiziksel özellikler ve potansiyel uygulamalar hakkında çok sayıda bilgi ortaya çıkmıştır. Uzun süredir boya ve renklendirici ajan olarak kullanılmışlar ve son zamanlarda fotokopi cihazlarında fotoiletken ajanlar olarak endüstriyel bir uygulama kazanmıştır. Ftalosiyanın için diğer potansiyel uygulamalar arasında; kimyasal sensörler, optik depolama cihazları, moleküler metaller ve iletken polimerler ve çok sayıda kimyasal reaksiyon için katalizörler arasında yer almıştır. En önemli uygulama alanı fotodinamik terapideki rolleri olmuştur. Bu azaporfirin türevleri, porfirinlere göre daha uzun dalga boylarında daha güçlü absorbanlara sahiptir. Ftalosiyanın uygun fotofiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir. Ek olarak, bu özellikler, makrosik halkanın çevresine süstitüe edicilerin veya şelatlı merkezi metal iyonuna eksenel ligandların eklenmesiyle değiştirilebilmektedir. Bu onları ilginç ışığa duyarlı floresans bileşikler hale getiren maddeler yapmaktadır (Allen ve ark., 2001).

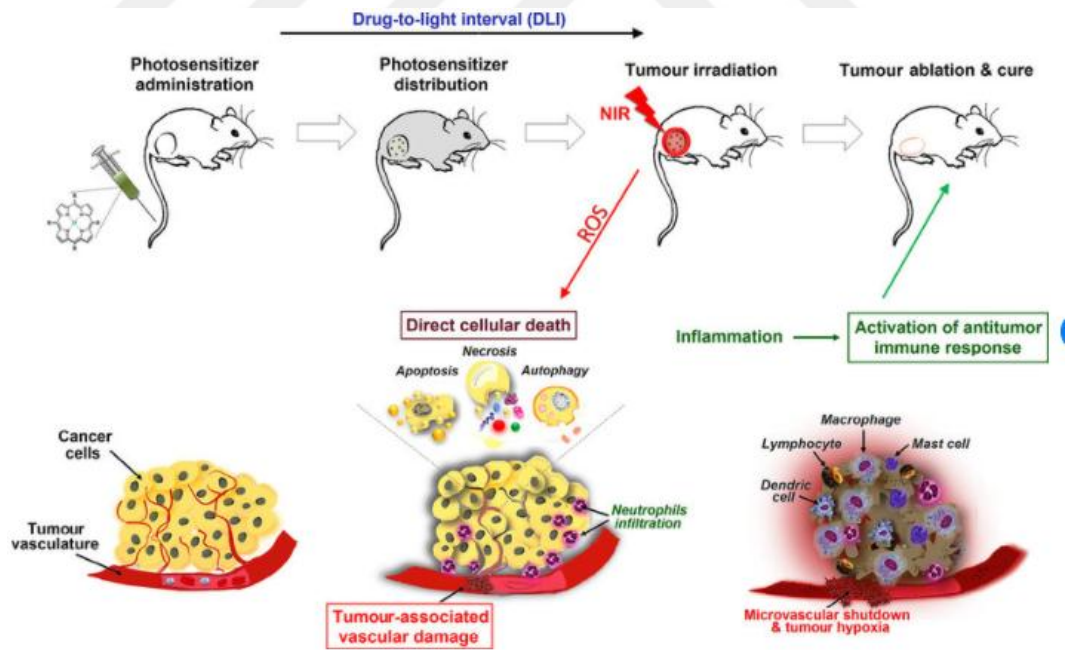
Ftalosiyanın türevleri, hematoporfirin türevlerine kıyasla çekici fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklere sahiptir. Monomerik Pc'ler, yaklaşık 350 nm'de güçlü bir Soret absorpsiyon zirvesi, 600 nm civarında zayıf bir maksimum ve görünür spektrumun uzak kırmızı bölgesinde dar, çok güçlü bir absorpsiyon zirvesi ile karakteristik bir absorpsiyon spektrumuna sahiptir (Pc $\lambda_{\max} \sim 680$ nm; HpD $\lambda_{\max} \sim 630$ nm) burada görünür ışıkla doku etkisi üstündür. Ftalosiyanın Q bandı absorpsiyon

maksimumunun kırmızıya kaymasına ek olarak, Pc'lerin ışığı absorbe etme kapasitesi, HpD'nin en yüksek Q bandı absorpsiyonunun (Pc molar sönmüleme katsayısı, $\epsilon \sim 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$; HpD $\epsilon \sim 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) (Van Lier ve ark., 1988). Dolayısıyla bu nitelikler gelişmiş fotofiziksel ve fotokimyasal özelliklere yol açmaktadır. Merkezi metal iyonunun doğası, Pc fotofiziksel özelliklerini etkilemektedir (triplet kuantum verimi ve ömrü). Cu^{+2} , Co^{+2} , Fe^{+2} , Ni^{+2} , VO^{+2} , Cr^{+2} ve Pd^{+2} gibi açık kabuklu veya paramanyetik metal iyonları ile Pc'lerin kompleksleştirilmesi, boyayı fotoinaktif hale getiren, sistemler arası geçişin zemin durumuna artması nedeniyle kısaltılmış triplet ömürleri (nanosaniye aralığı) olan boyalar vermektedir (Chan ve ark., 1987). Zn^{+2} , Al^{+3} ve Ga^{+3} gibi kapalı d kabuğu veya diyamanyetik metal iyonları içeren parçalar, uzun ömürleri ($\tau_T > 200 \mu\text{s}$) ile yüksek triplet verimleri ($\Phi_T > 0.4$) üreten boyalardır (Darwent ve ark., 1982). Bu üçlülerin enerjileri $110\text{-}126 \text{ kJ/mol}^{-1}$ arasında değişir; bu, yaklaşık $0.3\text{-}0.5$ yüksek kuantum verimleri (Φ) ile tekli oksijen (94.5 kJ/mol^{-1}) üretmek için yeterli enerjidir (Dąbrowski ve ark., 2016).

Singlet oksijen verimi, halka süstitüentleri ve eksenel ligandlardan etkilenmektedir. Sulu çözeltilerde, süstitüe edilmemiş veya hidrofilik gruplarla süstitüe edilmiş Pc'ler, hücreye nüfuz etme özelliklerini etkileyen ve fotokimyasal aktivite kaybıyla sonuçlanan birikme veya dimerleşme eğilimindedir. Işıkla uyarma üzerine, enerji, müteakip singlet oksijen üretimi ile triplet oluşumundan ziyade, temel duruma dahili dönüşüm yoluyla dağılmaktadır (Darwent ve ark., 1982). Sülfonat süstitüentlerinin sayısının azaltılması, agregasyon (kümelenme) potansiyelini artırır, ancak aynı merkezi metal iyonlarına ve değişen derecelerde sülfonasyona sahip monomerik Pc molekülleri aynı fotokimyasal aktiviteyi korumaktadır. Agregasyonun kapsamı MPcS_n aktivitesini belirlemektedir. Soret bölgesinde absorpsiyon daha kısa dalga boylarında gerçekleştiğinden ve Q bandı absorpsiyon zirvesinde daha geniş ve daha az yoğun görünen $30\text{-}50 \text{ nm}$ 'lik bir mavi kayma olduğundan, agregasyon spektroskopik olarak kolayca tespit edilmektedir. Monomerik boyalar oluşturmak için ayrıştırma, deterjanlar, serum, plazma proteinleri veya organik çözücüler eklenerek gerçekleştirilebilir (Wagner ve ark., 1987).

2.6.1. Fotodinamik terapi (PDT) ve fotosensitizasyon mekanizmaları

Kanser tedavisinde artarak ilgi gören yeni yöntemlerden biri de fotodinamik terapi olmuştur. PDT, görünür ışık ve bir ışığa duyarlılaştırıcının kombinasyonunu içeren ikili bir terapidir. Her bileşen kendi başına zararsızdır, ancak moleküler oksijen ile birlikte reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna, oksidatif hücre hasarına ve hücre ölümüne yol açabilmektedir. Bu ikili tedavinin, yalnızca ışığa duyarlılaştırıcıya, ışığa ve oksijene aynı anda maruz kalan hücreler, PDT sırasında üretilen sitotoksik ajanlara maruz kaldığından, hastalıklı dokuyu yok etmeye yönelik daha fazla seçiciliğe yol açmaktadır. Bu, ışığa duyarlılaştırıcının (fotosentesizer) hastalıklı doku tarafından tercihli bir şekilde alınmasının yanı sıra, aydınlatmayı bu spesifik bölgeyle sınırlandırarak, ışığa duyarlılaştırıcının aktivasyonunu tümörle sınırlandırma kapasitesi olduğundan, iki katlı bir seçiciliği indüklemektedir. Bu nedenle PDT, çevreleyen sağlıklı hücreleri hasardan korurken, tümör dokusunun özel olarak yok edilmesini sağlamaktadır (Şekil 2.23.) (Allen ve ark., 2001).

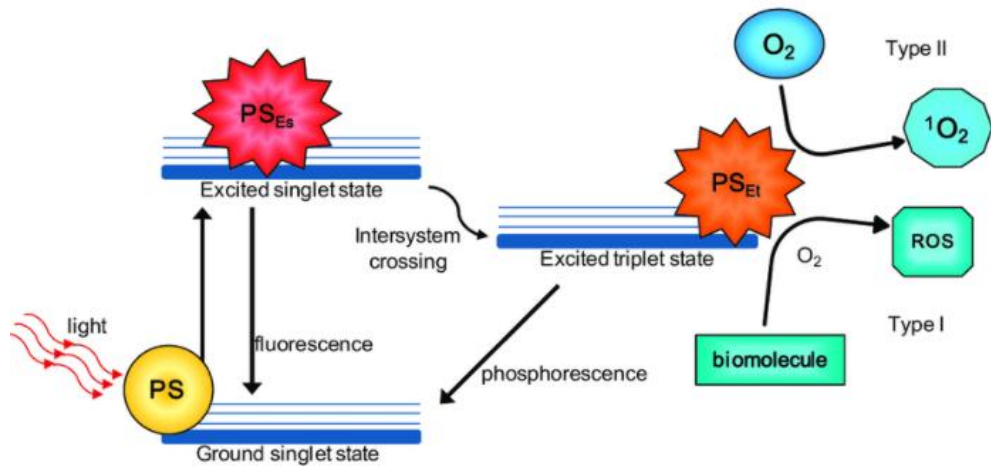


Şekil 2.23. PDT'nin kanser tedavisinde etkisi (Dąbrowski ve ark., 2016)

Aydınlatma üzerine, PDT'de kullanılan ışığa duyarlılaştırıcı, ilk uyarılmış singlet durumuna uyarılmaktadır. Bu uyarılmış durum, çevresiyle etkili bir şekilde etkileşime

giremeyecek kadar kısa ömürlüdür ve ışımsal ve ışımsal olmayan bozunma yoluyla enerjisini hızla kaybetmektedir. PDT açısından, bunlardan en önemlisi, çok daha uzun ömürlü triplet durumu doldurmak için sistemler arası geçiştir. Bu uyarılmış durum genellikle, uyarılmış ışığa duyarlılaştırıcı ve çevreleyen moleküller arasındaki etkileşim için yeterli zaman olan ms aralığı olan bir yaşam süresine sahiptir (Ochsner, 1997). Bu nedenle, PDT sırasında sitotoksik türlerin oluşumunun, singlet durumun dahil olduğu örnekler olmasına rağmen, duyarlılaştırıcının uyarılmış triplet durumu ile etkileşimleri içerdiği genel olarak kabul edilmektedir (Skalkos ve ark., 1994). Bu uyarılmış triplet durum, Tip I ve Tip II olarak tanımlanan iki yoldan biriyle etkileşime girebilir.

Tip I mekanizması, serbest radikallerin ve radikal iyonların oluşumuna yol açan bir hidrojen atomu soyut veya elektron transfer reaksiyonu içermektedir. Bu türler, moleküler oksijenle kolayca reaksiyona girerek onarılamaz oksidatif hücresel hasara ve daha fazla biyolojik tahribata yol açabilecek ROS üretimine neden olabilmektedir. Fotodinamik süreçte reaktif oksijen türlerinin rolü yakın zamanda gözden geçirilmiştir (Sharman ve ark., 2000). Diğer yandan, Tip II mekanizması moleküler oksijene bir enerji transfer reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Ortaya çıkan reaktif tür, singlet oksijen, bir zwitteriyonik türdür ve biyolojik olarak önemli sayısız substratla hızla reaksiyona girerek, yine önemli oksidatif hasara ve nihayetinde hücre ölümüne yol açmaktadır (Şekil 2.24.).

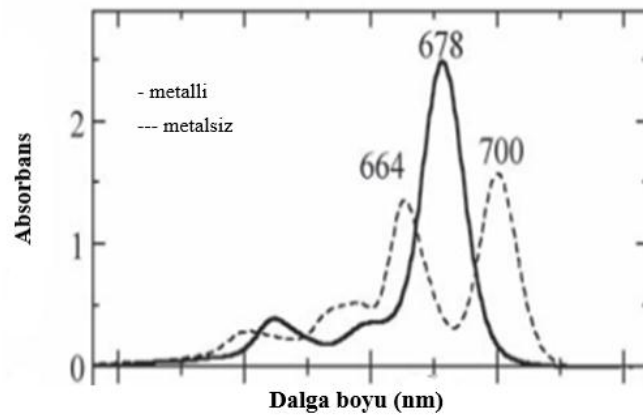


Şekil 2.24. PDT Tip I ve Tip II mekanizması (Ochsner, 1997)]

Genel olarak, PDT sırasında Tip II mekanizmanın baskın olduğu ve singlet oksijenin üretilen en önemli sitotoksik türler olduğu kabul edilmektedir (Weishaupt ve ark., 1976; Fuchs ve Thiele, 1998). Hücrel ortamdaki singlet oksijen aralığı yaklaşık 45 nm ile sınırlıdır (Moan ve Boye, 1981). Sonuç olarak, singlet oksijenin birincil üretim bölgesi 10 ile 100 nm arasında değişen insan hücrelerinin çapı ile apoptotik veya nekrotik bir yanıt başlatarak hangi hücre altı hedefe saldırılacağını belirlemektedir. Tip I reaksiyonlar, düşük oksijen konsantrasyonlarında veya polar ortamlarda daha önemli hale gelerek hücrel sistemlerde benzer kısa aralıklara sahip süperoksit anyonu ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türleri üretmektedir (Rosenthal ve Ben-Hur, 1995). Ayrıca, ilk zamanlarda Tip I ve Tip II mekanizmaların çoğu durumda muhtemelen uyum içinde hareket ettiği gösterilmiştir (Gantchev ve van Lier, 1995; Hadjur ve ark., 1997; Viola ve ark., 1998). Bununla birlikte, genel olarak başlangıç reaksiyonu ister Tip I ister Tip II mekanizma yoluyla olsun, her ikisi de benzer oksidatif hasara ve serbest radikal zincir reaksiyonlarına yol açtığı için o kadar önemli değildir. Sonuç olarak, her iki mekanizma da hedef dokuda önemli oksidatif hasara yol açarak hücre ölümüne ve tümör yıkımına neden olmaktadır.

2.6.2. Ftalosiyanınların spektral özellikleri

Ftalosiyanınlar (Pc) ve türevleri, endüstriyel (katalizörler, fotoiletkenler) ve biyomedikal (fotodinamik terapi) arasında değişen çok sayıda uygulama ile sonuçlanan, benzersiz elektronik özelliklere sahip genişletilmiş bir π konjuge sistem içermektedir. Ftalosiyanınların uygulamalarında özgüllük, ftalosiyanın halkasının modifikasyonu veya merkezi metal veya eksenel ligandlardaki değişiklikler ile sağlanabilir. Ftalosiyanınların spektral özellikleri, kimyasal ve elektronik özelliklerinin merkezinde yer alır ve en içteki 16 üyeli halkanın 18 π sistemi tarafından yönetilmektedir. Spektrum, Q bandı olarak adlandırılan 670 nm'ye yakın görünür bölgede yoğun bir absorpsiyon bandından ve Soret veya B bandı olarak adlandırılan 340 nm'ye yakın genel olarak zayıf bir banttan oluşmaktadır (Şekil 2.25.) (Leznoff CC ve Lever, 1989).



Şekil 2.25. Metalli ve metalsiz çinko ftalosiyenin spekturumu

Bazı ftalosiyenin kompleksleri için merkez metal ile halka arasındaki yük transfer bantları da gözlenmektedir. Ftalosiyenin moleküllerinin rengi genel olarak Q bandı tarafından belirlenmektedir. Ftalosiyenin halkasının oksidasyonunu veya indirgenmesini takiben çok çeşitli türler oluşturulabilir. Her oksidasyon veya indirgeme ürünü, karakterizasyonu için kullanılabilecek farklı bir spektruma sahiptir. Stillman ve Nyokong ekibi (1989), ftalosiyenin moleküllerinin absorpsiyon ve manyetik dairesel hakkında incelemeler katyonik ve anyonik ftalosiyenin türlerinin dikroizm spektrumları bu moleküllerin spektral özellikleri hakkında iyi bir arka plan sağlamıştır. Ftalosiyenin spektrumunun teorik yönleri Kobayashi (1999), Stillman ve çalışma arkadaşları tarafından gözden geçirilmiştir (Mack ve Stillman, 2003).

Ftalosiyeninler, özellikle Q bandı, merkezi metal, eksenel ligasyon, çözücüler, periferik ve periferik olmayan substitüe, agregasyon ve konjugasyonun uzamasından değişen derecelere gibi faktörlerden etkilenmektedir. Simetrideki bir değişiklik Q bandının şeklinde bir değişiklik meydana gelmektedir. Ftalosiyeninler şimdi özel absorpsiyon spektral özelliklerine sahip olacak şekilde özel olarak üretilmektedir. Örneğin, uzun dalga boyu absorbe eden ftalosiyenin molekülleri, fotodinamik terapide ışığa duyarlılaştırıcılar olarak faydalıdır. Bunun yanında, fotodinamik terapide kullanılacak moleküller için agregasyon, ışığa duyarlılaştırma kabiliyetini azalttığı için dezavantajlıdır. Periferik substitüsyon ve eksenel ligasyon, π elektronlarını taşıyan düzlemsel makrosiklik halkalar arasındaki mesafeyi artırabilir, böylece çözünmeyi

kolaylaştırarak agregasyonu azaltmaktadır. “Optik spektroskopi” boya ve pigment çalışmalarında rutin olarak kullanıldığı için modası geçmiş gibi görünse de hala bu alandaki en önemli ve güçlü araçlardan biridir. Ek olarak, ışın ve lazer tekniklerindeki son gelişmeler ve dedektörlerin iyileştirilmesi, daha kararsız türlerin (örn. kısa ömürlü ara ürünler) veya daha stabil olmayan türlerin (örn. yüzeyler veya arayüzler üzerindeki küçük kristallerin veya çok ince tabakaların (örneğin tek tabakalar) spektrumlarının ölçümlerinin yanı sıra eser miktarda numune önemli araçlardan olmuştur. Aynı zamanda, sentetik tekniklerdeki gelişmeler, benzersiz spektral özellikler gösterebilen yeni Pc bileşiklerin üretilmesini sağlamaktadır (Nyokong ve Isago, 2004).

2.6.3. Simetrik ftalosiyanınlar

Aynı benzen halkası üzerinde hem elektron veren hem de elektro-çekici süstitüentler taşıyan simetrik ftalosiyanınlar, nispeten yeni bir ftalosiyanın bileşikler sınıfını temsil etmektedir. π sisteminin simetrik genişlemesi Q bandını yarılmadan kırmızıya kaydırırken, simetrik olmayan genişleme genellikle Q bandının bölünmesine neden olmaktadır (Konami ve ark., 1993). Sadece makrosiklik iskeletindeki yapısal değişiklikler değil, aynı zamanda ftalosiyanın ve diğer porfirazin moleküllerinin simetrisindeki herhangi bir azalma, spektrumların bölünmesine (ve bunun sonucunda bazen genişlemesine) neden olmaktadır (Tomachynski ve ark., 2002). Spektrumların bölünmesi, en düşük boş moleküler orbitalin (LUMO) değişen derecelerde dejenerasyonunun kaldırılmasından kaynaklanmaktadır. LUMO dejenerasyonunun Pc cinsinden kaldırılmasının kapsamı sadece makro döngülerin simetrisine değil, aynı zamanda süstitüentlerin tipine ve elektronik seviyeleri bozma yeteneklerine de bağlıdır (De La Torre ve Torres, 1997). Örnek olarak, MPc'nin merkezi metali iki imino protonu ile değiştirildiğinde görülmektedir. İki protonun varlığı nedeniyle, π -konjugasyon sisteminin simetrisi ZnPc için C_4 'ten, H₂Pc için C_2 'ye düşürülmektedir. Şekil 2.25.'de gösterildiği gibi, (tetra tertbütilenmiş) ZnPc'nin optik absorpsiyon spektrumu tek bir Q bandı gösterirken, H₂ türevi bölünmüş bantlar göstermektedir. Birbirinden sadece manyetik kuantum sayılarının işaretiyle farklılık gösteren ZnPc için orbitallerin (LUMO) dejenerasyonu, Zeeman etkisinden dolayı bir manyetik alan uygulanarak simetri düşürücü etkiler nedeniyle daha küçük ölçüde çok daha fazla

kaldırılabilir. Bu nedenle, bir manyetik alan altında dairesel dikroizm (CD) spektrumlarını ölçmek için bir teknik olan manyetik dairesel dikroizm (MCD) spektroskopisi, Pc ve porfirinler gibi oldukça simetrik moleküllerin optik spektrumlarını incelemek için güçlü bir araç olmuştur (De La Torre ve Torres, 1997).

Bifenildioksinin (BP) TiPc molekülüne eksenel koordinasyonunun π -sisteminin D_{4h} simetrisini düşürdüğü gösterilmiştir. Q bandının yarılması, Pc ve BP halkaları arasındaki eksiton etkileşimi ile ilişkilidir (Kobayashi ve ark., 2000). Ftalosiyanın aksine, çinko porfirazin türevleri için hem Q hem de Soret bantları ikiye ayrılır, MCD spektrumları B terimlerini gösterir ve dejenerasyon göstermez. Ayrıca moleküler simetrideki azalma ile floresans kuantum verimi (Φ_F) azalmaktadır. Pc komplekslerinde simetriden uzaklaştıkça floresans yaşam süreleri (τ_F) kısalmaktadır (Montalban ve ark., 1999; Kobayashi, 1999).

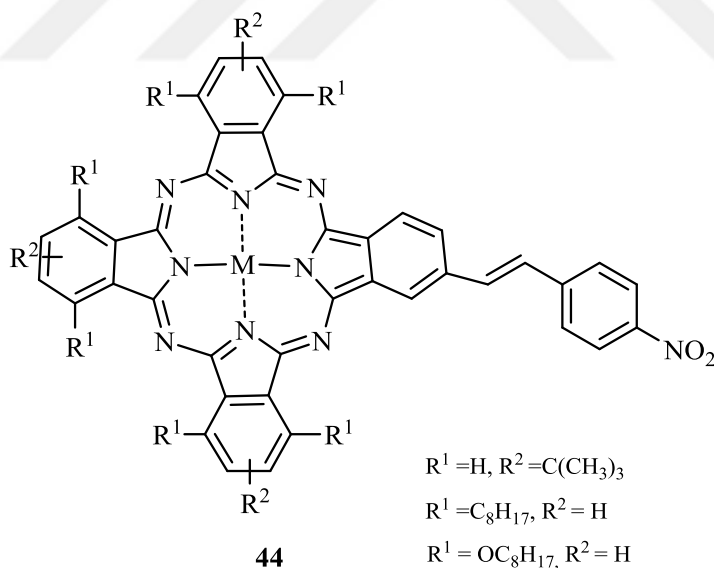
2.6.4. Asimetrik ftalosiyaninler

Asimetrik ftalosiyanın kimyası alanında çalışan araştırmacılar, temelde iki farklı izoindol alt birimini (yani A ve B) içeren simetrik olmayan süstitüentli ftalosiyanın sentezi için seçici yöntemler geliştirmiştir. Elde edilmek istenen ürünün tipine (A_3B veya A_2B_2) bağlı olarak, istenen bileşiğin hazırlanması için özel yaklaşımlar uygulamışlardır (Kobayashi ve ark., 1993; Rager ve ark., 1999). Başlangıç maddesi olarak 4-süstitüentli bir ftalil türevi kullanıldığında, reaksiyon koşullarından bağımsız olarak dört izomerin tamamının bir karışımı elde edilmektedir. 1993 yılında, Hanack (1993), HPLC ile ilk kez [tetrakis(2 etilheksiloksi)ftalosiyaninato]nikel(II)'nin dört yapısal izomerini ayırmayı başarmışlar ve 1996'da izomer hakkında kapsamlı bir çalışma yapmışlardır.

Simetrik olarak süstitüe edilmiş Pc'nin genellikle ftalonitrillerin veya 1,3-diiminoizoidolinlerin siklotetramerizasyon reaksiyonları ile sentezlendiği göz önüne alındığında, farklı süstitüentler içeren ftalosiyanın hazırlanmasına yönelik en basit yaklaşım, farklı süstitüe edilmiş iki öncünün karıştırılmasıdır. Prensip olarak bu altı bileşiğin (A_4 , A_3B , A_2B_2 , B_2A_2 , B_4 ve BA_3) bir karışımını sağlayan, dolayısıyla

istenen makro döngüleri izole etmek için kromatografik tekniklerin kullanılmasını gerektiren seçici olmayan bir yöntemdir. Ayrıca, ftalosiyanın moleküllerinin agregasyon eğilimi nedeniyle bu tür istatistiksel karışımların ayrılmasının zor olduğu yaygın olarak rapor edilmiştir. Bu yöntem kullanılarak seçicilik sağlanamamış olsa da gerekli bileşiklerin verimini artırmak amacıyla bazı yaklaşımlar geliştirilmiştir (Piechocki ve Simon, 1985; Kudrevich ve ark., 1994; Vacus ve Memetzidis, 1994; Linssen, ve ark., 1995).

İstatistiksel kondenzasyon genellikle, yıllardır ikinci derece doğrusal olmayan optik (NLO) uygulamaları için tercih edilen bir farklı ve üç özdeş izoindol alt biriminden (A₃B) oluşan Pc'lerin hazırlanması için kullanılmaktadır. Özellikle, makrosiklenin A parçasının donör grupları ve B parçasının elektron çeken gruplar taşıdığı veya tam tersi (Şekil 2.26.) gibi ftalosiyanınlar (44), ikinci dereceden NLO etkileri elde etmek için simetrik olmayan bir yük dağılımını vermektedir (Liu ve ark., 1994; Tian ve ark., 1997; De La Torre ve Torres, 1997).

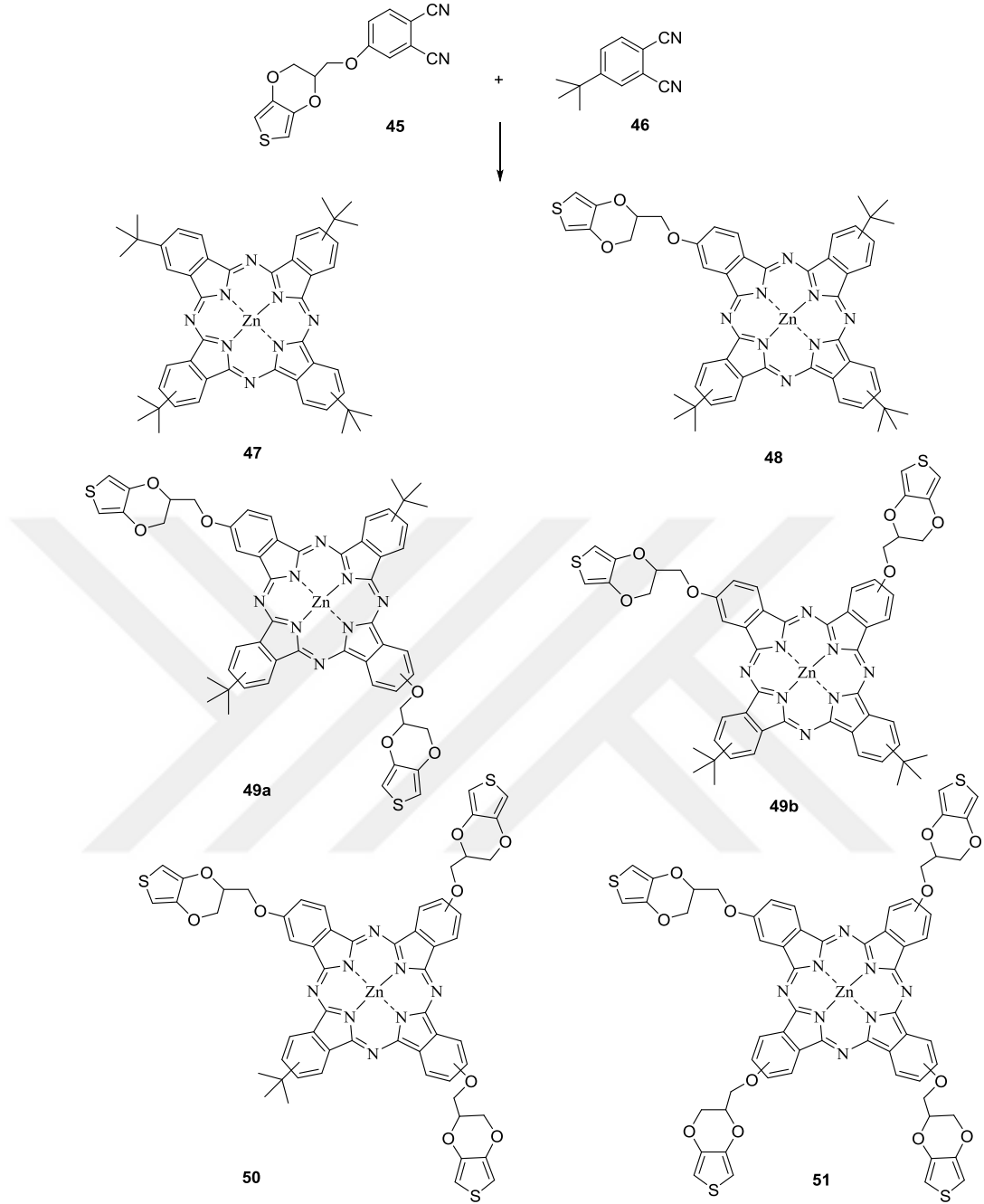


Şekil 2.26. A₃B tipi ftalosiyanınlar

Bununla birlikte, A₂B₂ türevlerinin sentezi için başka stratejiler kullanılmıştır, çünkü bunlar iki izomerin, "bitişik" (AABB) ve "karşıt" (ABAB) bileşiklerden oluşmaktadır. Bu tip makrohalkaların istatistiksel karışımlardan kolon kromatografisiyle ayrılmasına

ilişkin çok az örnek vardır (Ikeda ve ark., 1992; Treacher ve ark., 1996; Polley ve ark., 1997).

A₃B türevinin oluşumunu desteklemek için, iki reaktant A (**45**) ve B (**46**)'nin uygun stokiometrik oranları kullanılmalıdır. İstatistiksel değerlendirmeler, aynı reaktiviteye sahip iki farklı ftalil türevinin 3:1 oranında reaksiyonunun aşağıdaki yüzdelerde bir ürün karışımı sağlayacağını öngörmektedir (Şekil 2.27.): **47**; A₄ (%33), **48**; A₃B (%44), diğer çapraz kondenzasyon ürünleri **49-51**; (23 %). Genellikle, %10 ila %20 arasında değişen verimlerde istenen bileşikler veren 3:1 molar oranlar kullanılmaktadır (Piechocki ve Simon, 1985; Kudrevich ve ark., 1994; Vacus, ve Memetzidis, 1994; Linssen ve ark., 1995). Farklı çözünürlük özelliklerine sahip ftalonitrillerin kullanılması her zaman tercih edilir, çünkü bu elde edilen istatistiksel karışımda bulunan bileşiklerin farklı çözünürlükleri nedeniyle simetrik olmayan ftalosiyanınların ayrılmasına izin verebilmektedir. Bu nedenle, başlangıç bileşiklerinden birinin (genellikle fazla kullanılan) 3,6-pozisyonlarında tert-bütil gruplarının veya hidrokarbon zincirlerinin bağlanması (Şema 2.27.) durumunda bu süstitüentler, ftalosiyanınler çözünür ve makrosikllerin toplanmasını olumsuz etkilediklerinde A₃B ürününün izolasyonunu kolaylaştırmaktadır.



Şekil 2.27. (3:1) Oranında karıştırılmış asimetrik ftalosiyanın bileşik ürünleri (Göktuğ ve ark., 2017)

Buna ek olarak McKeown, bu iki yan zincirin farklı polariteleri nedeniyle değişen derecelerde alkil ve oligo(oksietilen) süstitüentüne sahip olan Pc'lerin karmaşık karışımları ile mükemmel kromatografik ayırmanın elde edilebileceğini göstermiştir (Clarkson ve ark., 1995; Treacher ve ark., 1995; Clarkson ve ark., 1996). Dendritik süstitüentlerin mevcudiyetinin de gerekli A₃B ftalosiyanın ayrılmasını

kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Brewis ve Clarkson, 1998). Cook ve arkadaşları, genellikle bu 3,6-disübstitüe ftalonitrilleri (A) diğer ftalonitrile (B) göre 9:1 oranında kullanmışlardır. Bu oran A_4 miktarının artmasına ve istenilen A_3B miktarının azalmasına yol açsa da başka çapraz kondensasyon ürünleri oluşmaz ve gerekli bileşik (A_3B) bu basit karışımdan kolaylıkla ayrılabilir (McKeown ve ark., 1990; Chambrier ve ark., 1993). Bu 9:1 stokiyometri, daha önce de belirtildiği gibi, B grubunun A'dan çok daha reaktif olduğunda da yararlıdır, çünkü birden fazla B alt birimi olan ürünlerin verimini azaltmaktadır (Liu ve ark., 1994; Tian ve ark., 1997; De La Torre ve Torres, 1997). Olası Ftalosiyanın sayısını azaltan ve ayrıca bunlar arasındaki agregasyonu baskılayan bir prosedür, hacimli ve sert gruplar (bulky grup) içeren bir ftalonitril (A) kullanımını içermektedir; örneğin, fenil 3,6-pozisyonlarında hacimli süstitüentler (B) içermeyen başka bir ftalonitril ile birlikte reaksiyona tabii tutulması (Ikeda ve ark., 1992; Treacher ve ark., 1996; Polley ve ark., 1997).

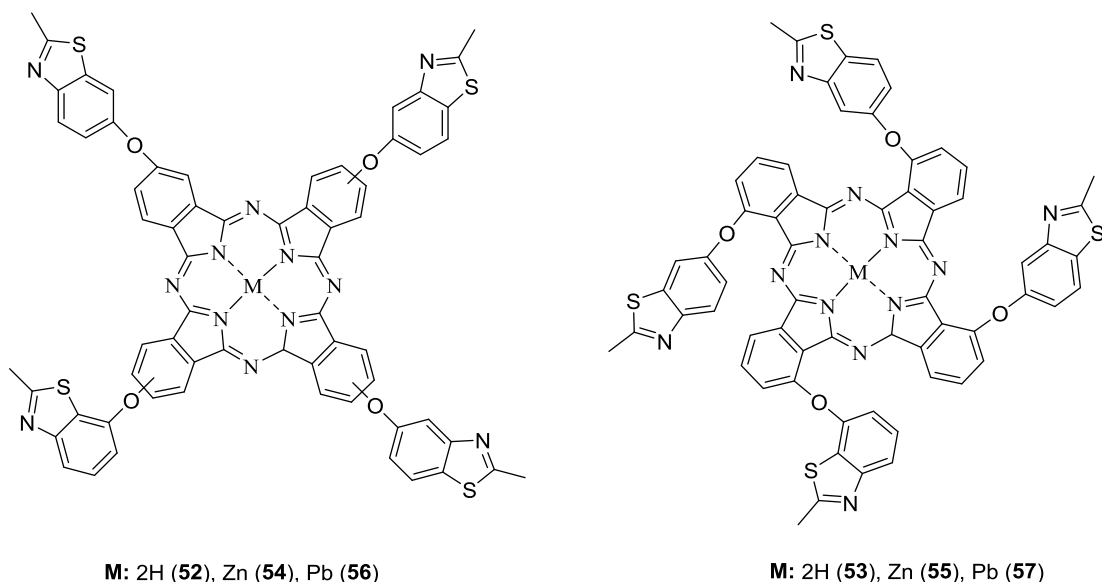
Kobayashi tarafından (1992), sterik engel nedeniyle iki A biriminin bitişik ve eş düzlemlile olamayacağı ve bu nedenle istatistiksel reaksiyonda yalnızca daha az sıkışık olan ftalosiyanınların, yani BBBB, BBBA ve BABA'nın oluştuğunu bildirilmiştir (Kobayashi ve ark., 1992). Hanack ve çalışma arkadaşları (1993), 1:1 oranı kullanıldığında BBBA ürünü reaksiyon karışımının ana bileşeni olduğunu ve düşük verimlerde AABB ve AAAB türevleri oluşumunu tespit etmişlerdir.

2.6.5. Tiyazol ve oksazol temelli ftalosiyanın bileşikleri

Benzotiyazol türevleri, antifungal, antiviral, antidiyabetik ve antiinflamatuvar aktiviteleri gibi farmakolojik ve biyolojik özelliklerinden dolayı en önemli heterosiklik bileşiklerden biri olmuştur. Ayrıca benzotiyazollerin fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri bazı çalışmalarda tartışılmış ve fotosentesizer (ışığa duyarlılaştırıcı) olarak kullanılmıştır (Aktaş ve ark., 2012; Khoza ve ark., 2013). Periferik pozisyonlara bazı süstitüentlerin eklenmesi, çeşitli organik çözücülerde çözünen ftalosiyanın türevlerine yol açmaktadır. Ayrıca sülfo veya kuaternize amonyum gruplarının eklenmesi ftalosiyanınların sulu ortamdaki çözünürlüğünü arttırdığı bilinmektedir. Ftalosiyanınların artan çözünürlüğü ile fotodinamik tedavide yeni nesil ışığa

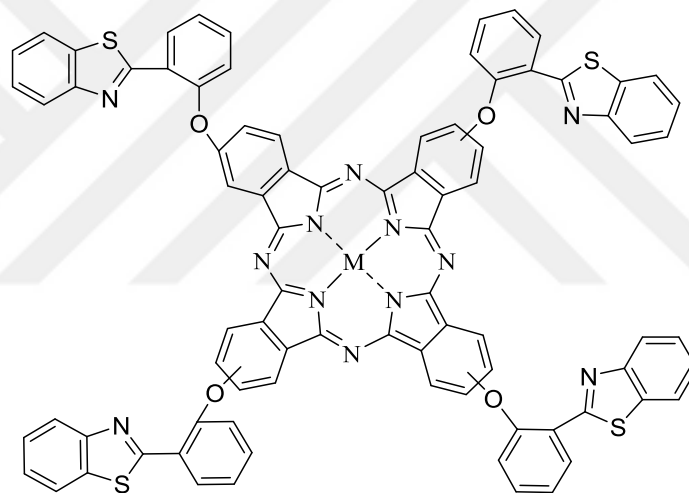
duyarlılaştırıcılar olarak kullanımları da artmaktadır (Demirbaş ve ark., 2017). Literatürde hem kükürt hem de nitrojen atomuna sahip tiyazollerle ilgili çok sayıda makale olmasına karşın, tiyazol süstirüentli ftalosiyanınlerin fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri hakkında çok az makale bulunmaktadır (Nyokong ve Ahsen, 2012). Bir süstitüent olarak kükürt atomu, komplekslerin elektronik spektrumlarını etkileyebilen elektron veren atom gibi davrandığı bilinmektedir (Erdoğan ve Nyokong, 2009).

Demirbaş ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada (2017), 2 metilbenzo[d]tiyazol-5-iloksi grubu taşıyan yeni ftalonitril bileşikleri ve bunların periferik ve periferik olmayan tetra süstitüe metal içermeyen (**52** ve **53**), çinko (II) (**54** ve **55**) ve kurşun (II) (**56** ve **57**) ftalosiyanın türevleri ilk kez sentezlenmiştir (Şekil 2.28.). Bu yeni ftalosiyanın bileşikleri, DMF çözeltisinde hem standart süstitüe ftalosiyanın (ZnPc) hem de sentez bileşiklerinin kendi aralarında yapılan fotofiziksel ve fotokimyasal incelemelerden iyi sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle süstitüe çinko (II) ftalosiyanınlerin singlet oksijen kuantum verim değerleri, bu bileşiklerin fotodinamik terapi (PDT) tekniği ile kanser tedavisinde önemli bir ışığa duyarlılaştırıcı potansiyele sahip olduğunu belirtmişlerdir.



Şekil 2.28. Benzotiyazol türevi ftalosiyanın bileşikleri

Nas ve arkadaşları (2015), süstitüe grubu olarak sinerjistik etki nedeniyle komplekslerin ışığa duyarlılaştırıcı aktivitelerini arttırdıkları için benzotiyazoller kullanılmıştır (Şekil 2.29.). Bu çalışmada, tetra-benzotiyazol süstitüentli metal içermeyen (**58**) fotofiziksel (floresans kuantum verimleri ve ömürleri, 1,4-benzokinon (BQ) ile floresans söndürme çalışmaları) ve fotokimyasal (singlet oksijen kuantum verimleri ve ışık ışıması altında fotodegradasyon çalışmaları) özellikleri, kurşun (II) (**59**) ve çinko(II) (**60**) ftalosiyanın bileşikleri tetrahidrofuran (THF) solüsyonunda araştırılmıştır. Bu bileşiklerin tamamı agregasyon göstermemiş ve iyi singlet oksijen (özellikle ZnPc) ürettiği tesbit edilmiştir. Ayrıca, çeşitli merkezi metal iyonlarının (çinko, kurşun veya metalsiz) fotofiziksel ve fotokimyasal parametreler üzerindeki etkisi de araştırılmış ve karşılaştırılmıştır.

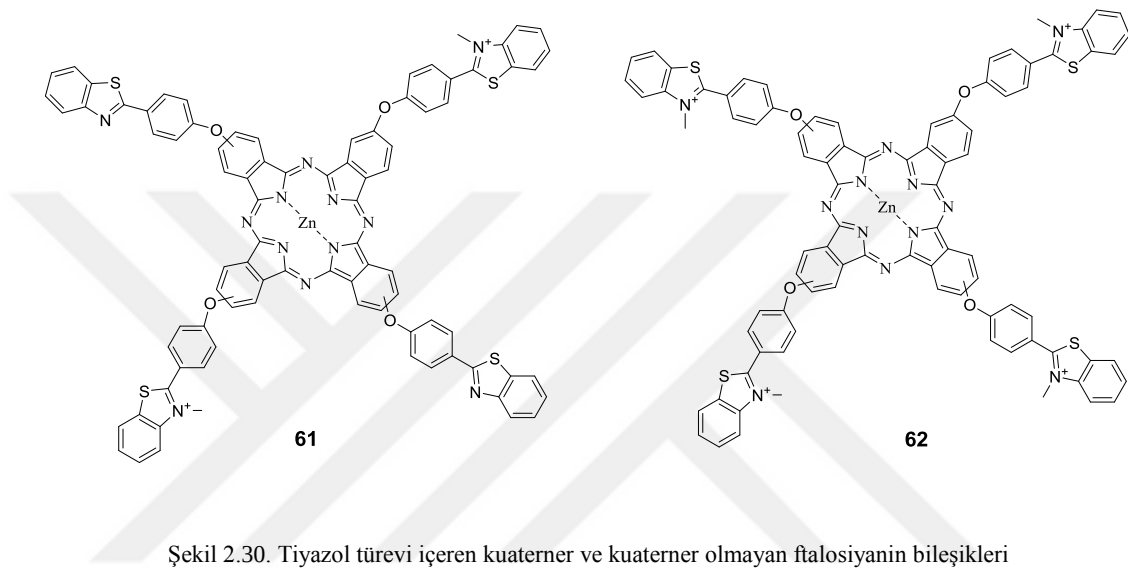


M: 2H (58**), Pb (**59**), Zn (**60**)**

Şekil 2.29. Benzotiyazol süstitüentli ftalosiyanın bileşikler

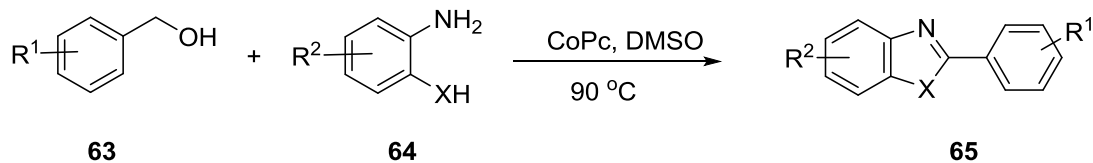
Matshitse ve arkadaşları (2018) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, kuaterner benzotiyazol süstitüentli çinko ftalosiyanın (2, iki yük içeren ve 3, dört yük içeren) sentezi, fotofizikokimyasal ve fotodinamik terapi (PDT) aktivitesi rapor edilmiştir. (Şekil 2.30.) Ayrıca sentezlenen kompleksin aktivitesi, kuaterner olmayan türev (1) ile karşılaştırılmıştır. Tek başına kompleks 1'e kıyasla kuaternize kompleks 2 ve 3 için sırasıyla 0.92 ve 0.85'lik daha yüksek triplet ve singlet oksijen kuantum verimleri elde

edilmiştir. Kompleks 1, 2 ve 3, hücre hayatta kalmaları incelendiğinde 90 ± 3 'ün üzerinde olan epitelyal meme kanseri hücrelerine karşı nispeten karanlık toksisite göstermediği tespit edilmiştir. Kuaterner türevler (**61** ve **62**), tek başına kompleks 1'e kıyasla 50.0 µg/mL konsantrasyonda %30 veya daha az canlı hücre ile üstün PDT aktivitesi göstermiş ve bu da PDT aktivitesinin artırılmasında kuaternerizasyonun önemine daha fazla güven verdiği belirtilmiştir.



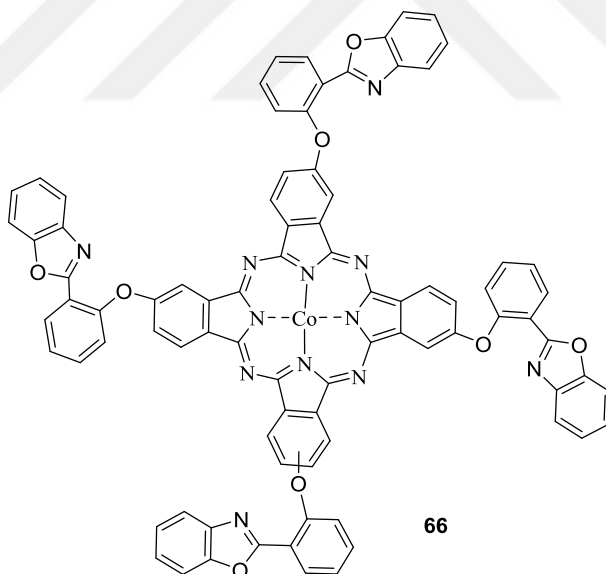
Azot içeren heterosiklik bileşikler farmasötikler, doğal ürünler ve malzeme kimyasında yapısal olarak önemli yapı taşlarıdır. Bunların arasında benzimidazoller, benzotiyazoller ve benzoksazoller organik bileşiklerin gelişimi için önemli farmasötik uygulamalara sahiptir yapı taşlarıdır. süstitüe edilmiş benzimidazol, benzotiyazol ve benzoksazol türevleri, terapötik olarak uygulamaları için terapötik açıdan önemli yapı taşları olmuştur (Bian ve ark., 2015).

Narang ve ekibi tarafından (2017) yapılan bir çalışmada, 2- süstitüentli benzimidazoller, benzotiyazoller ve benzoksazollerin sentezi için kobalt(II) ftalosiyanın katalizli sentetik moleküler oksijenin oksidan olarak kullanılmasıyla başka bileşikler (**63-65**) geliştirilmiştir (Şema 2.11.).



Şema 2.11. Oksazol, tiyazol ve imidazol türevi CoPc komplekslerin katalitik reaksiyonu

Chohan ve arkadaşlarının (2015) yaptığı başka bir çalışmada ise, periferik olarak tetra sübstitüe edilmiş flavon (flav) veya benzoksazol (bo) kısımları taşıyan kobalt ftalosiyeninler (**66**) sentezlemişlerdir. CoPc-flav ve CoPc-bo'nun redoks özellikleri voltametri ile araştırılmış ve modifiye edilmiş çalışma elektrotlarının dopamine yönelik elektrokatalitik aktiviteleri araştırılmıştır. MPc ile modifiye edilmiş camı karbon elektrotlarının ve çok duvarlı karbon nanotüpler ile modifiye edilmiş karbon elektrotlarının, MPc'sa adsorbe edilmiş dopamine yönelik karşılaştırmalı elektrokatalitik yeteneklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.31.).



Şekil 2.31. Benzoksazol türevi CoPc kompleksi

Bütün bu bilgilere ek olarak, son zamanlarda araştırma grubumuz, tiyazol ve oksazol türevi çeşitli organik metaloftalosiyeninleri başarıyla gerçekleştirmiş ve literatüre kazandırmıştır (Karakılıç ve ark., 2021; 2022).

BÖLÜM 3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasallar ve Materyaller

Çalışmada bileşiklerin sentezi için kullanılan tüm kimyasallar ve solventler: 4-nitroftalonitril, 4-hidroksibenzaldehit, tiyoglikolik asit, anilin, siligacel, etilen karbonat, 1,8-diazabisiklo [5.4.0] undec-7-ene (DBU), Potasyum karbonat (K_2CO_3), N,N-disikloheksilkarbodiimid (DCC), heksametilen tetraamin (HMTA), trifloroasetik asit (TFA), bezilklorür, hidroksiamonyumklorür, piridin, N-klorosuksinimid (NCS), hidroklorik asit (HCl), 4-klorofenilaseton, sodyum hidrür (NaH), trietilamin (TEA), $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$, $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$, 1,3-difenilizobenzofuran (DPBF), 4-nitrofenil asetat (Sigma), potasyum fosfat tampon, buzağı timus DNA'sı (CT-DNA) (Sigma), ürik asit, tetrabutylamonyum heksaflorofosfat ($TBAPF_6$), N, N-dimetilformamid (DMF), etilasetat (EtOAc), tetrahidrofuran (THF), diklorometan (DCM), dimetil sülfoksit (DMSO), n-heksan, kloroform, metanol, etanol ve toluen gibi ticari olarak Sigma-Aldrich, Fluka ve Merck'ten temin edildi.

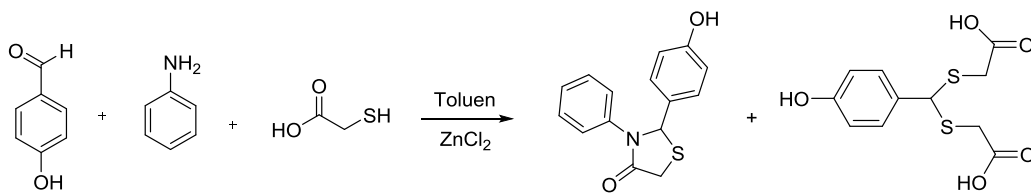
Sentezlenen bileşiklerin reaksiyon kontrolleri için ince tabaka kromatografisi (Merck 0.2 mm silika jel 60 F254 analitik alüminyum plakalar üzerinde İTK) kullanıldı. Ayırma ve saflaştırma yöntemlerinden kolon kromatografisinde (CC) Merck Kiesel jel 60 (0,063-0,200 44 mm, 70-230 mesh) tip silika jel kullanıldı. Solventlerin uzaklaştırılması için Heidolph Laborota 4001 ve Bibby rotary evaporatör marka cihaz kullanıldı. Ayrıca, bileşikleri elde etmek için Heidolph MR Hei standart ısıtmalı karıştırıcılar kullanıldı. Bileşiklerin sentez ve karakterizasyonları için ^1H (300- 600 MHz) ve ^{13}C NMR (75-150 MHz) spektrumları Varian 300-MHz Mercury Plus kullanılarak kaydedildi. Proton kimyasal kaymaları, referans olarak TMS (δ 0.0 ppm) kullanılarak ppm (δ) cinsinden verildi. Kimyasal kaymalar singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), multiplet (m) olarak verildi ve birleşme sabitleri Hz olarak verildi. Kızılötesi spektrumlar, FT-IR 400 ila 4000 aralığında cm^{-1} çözünürlükte Perkin-Elmer 1600 spektrometre ile kaydedildi. UV-vis ve floresans spektrumu

sırasıyla Shimadzu UV 2600 model spektrofotometre ve Agilent Technologies Cary Eclipse Spektrofotometre ile ölçüldü. Gaussian 09 yazılımını optimize etmek için B3LYP ve 3-21G/Lanl2dz temel set parametreleri kullanıldı. MALDI-TOF spektrumları, Daltonics flex Analizi ile kaydedildi. Foto ışınlamalar, General Electric kuvars lambası (300 W) kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm ZnPc bileşiklerinin döngüsel voltamogramları, elektrot sistemleri ile Gamry Interphase 1000 potansiyostat üzerinde kaydedildi; Çalışma elektrodu olarak camı karbon, referans elektrot olarak Pt disk, 100 mV / s tarama hızında karşı elektrot olarak Pt tel ve sonuçları kalibre etmek için harici standart olarak Fc / Fc^+ redoks çifti kullanılmıştır. Tartımlar Shimadzu marka ve Kern Als marka terazide yapıldı. Sentezlenen katı bileşiklerin erime noktaları Barnstead/electrothermal 9200 marka erime noktası tayin cihazı kullanılarak tespit edildi.

3.2. Kimyasal Yöntemler

Bu doktora çalışmasında tiyazolidinon ve oksazol iskeletine sahip bileşiklerinden yola çıkarak heterosiklik yapıları bileşik türevleri sentezlenmiştir. Tez çalışması iki kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısımda; Tiyazolidin-4-on türevi bileşikler elde edildi ve bu ürünler aşağıda açıklanan reaksiyonlar ile çeşitli metal tuzlarına karşı etkileri test edilerek biyogörüntüleme çalışmaları ile birlikte sensör özellikleri incelendi. İkinci kısımda ise; tiyazolidin-4 on ve oksazol iskeletine sahip bileşik türevleri bazı metal tuzları ile ($Zn (OAc)_2 \cdot 2H_2O$, $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$) ile muamele edilerek simetrik ve asimetrik ftalosiyanın kompleks bileşikleri elde edildi. Son olarak bu bileşiklerin, Fotokimyasal/Fotofiziksel (singlet oksijen, fotodegradasyon, floresans vs.) çalışmaları ve biyolojik özelliklerinin incelenmesi gerçekleştirildi.

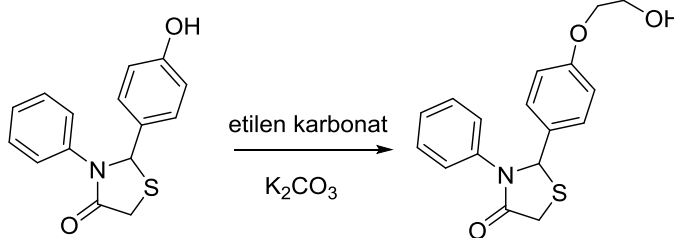
3.2.1. 2-(4-hidroksifenil)-3-feniltiyazolidin-4-on (PS-1) türevi bileşiklerin sentezi



Şema 3.1. 2-(4-hidroksifenil)-3-feniltiyazolidin-4-on (PS-1) sentezi

Anilin (0.43 g, 4.64 mmol) ve p-hidroksi benzaldehit (1 g, 8.19 mmol) kuru tolüen (30 mL) de çözülerek üzerine tiyoglikolik asit (1 g, 10.92 mmol) ve katalitik miktarda ZnCl₂ (% 10 mol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı yağ banyosunda 12 saat boyunca 120 °C’de reflux edildi. Reaksiyon bitimi İTK ile kontrol edildikten sonra çözücü evaporatör de uzaklaştırıldı. Organik faz EtOAc (3x50 mL) ve su (2x50 mL) ile ekstrakte edilerek toplanan tüm organik fazlar susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak oluşan iki ürün karışımı silika jel Hekzan/EtOAc (3:1) kolon kromatografisi ile fraksiyonlarına ayrıldı. (Aydın ve ark., 2020).

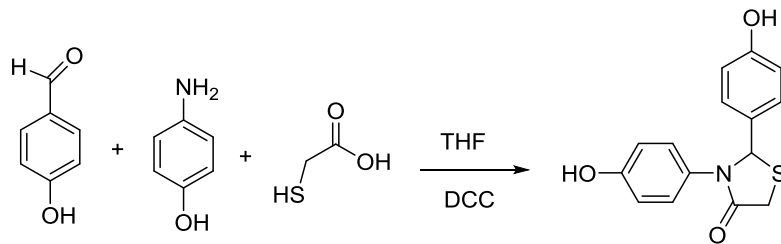
3.2.2. 2- (4- (2-hidroksietoksi) fenil) -3-feniltiyazolidin-4-on (PS-2) bileşiğinin sentezi



Şema 3.2. PS-2 nolu bileşiğin sentezi

2-(4-hidroksifenil)-3-feniltiyazolidin-4-on PS-1a (1 g, 3.69 mmol) DMF’de çözülerek N₂ ortamında 1,3-dioksolan-2-on (etilen karbonat) (0.69 g, 7.37 mmol) ve K₂CO₃ (1g, 7,37 mmol) ilave edildi ve 1 gece yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon kontrolü İTK ile yapılarak karışım buzlu suda (0 °C’de) çöktürüldü. Elde edilen katı madde bol suyla yıkandı ve kurutuldu. Sarı renkli katı bileşik 2- (4- (2-hidroksietoksi) fenil) -3-feniltiyazolidin-4-on elde edildi.

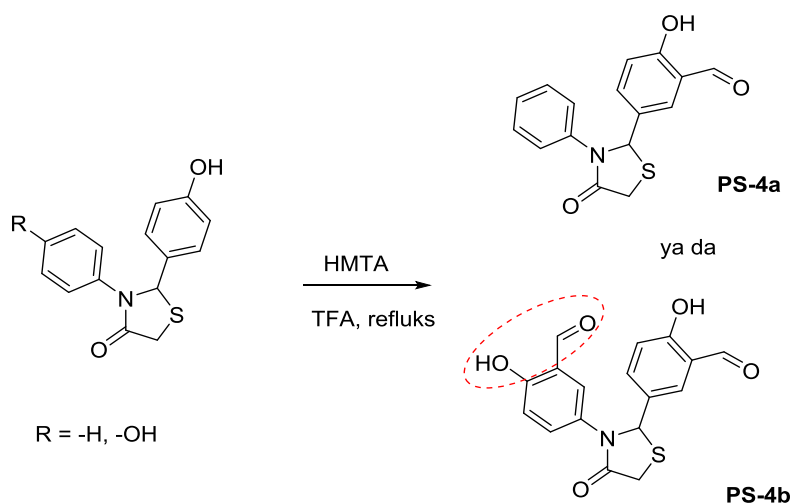
3.2.3. 2,3-Bis (4-hidroksifenil) tiyazolidin-4-on (PS-3) bileşiğinin sentezi



Şema 3.3. 2,3-bis (4-hidroksifenil) tiyazolidin-4-on (PS-3) sentezi

Anilin (0.23 g, 2.05 mmol) ve p-hidroksi benzaldehit (0.5 g, 4.09 mmol), 30 mL THF içerisinde çözüldü ve oda sıcaklığında 5-10 dakika karıştırıldı. Reaksiyon karışımına 0 °C buzlu suda merkaptasetik asit (0.65 g, 6.14 mmol) ve DCC (1.3 ek.) ilave edildi ve 1 saat oda sıcaklığına ulaşana kadar karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyonun ilerlemesi, ince tabaka kromatografisiyle izlendi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra kalıntı DCM (2x50 mL) ve su (2x50 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz Na_2SO_4 ile kurutulurak çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Daha sonra kalıntı eter içinde çöktürülerek beyaz bir katı elde edildi (Sun ve ark., 2012).

3.2.4. Yöntem A: 4-okso-3-feniltiyazolidin benzaldehit (PS-4) türevi bileşiklerin sentezi



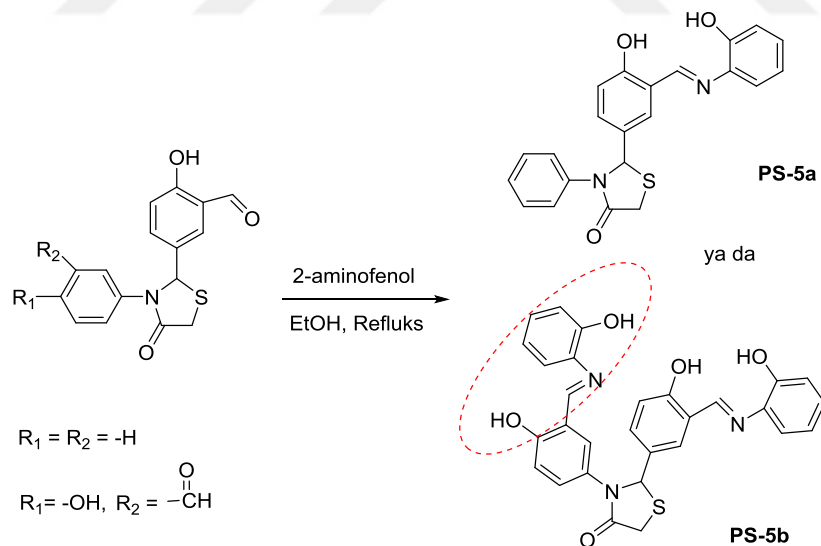
Şema 3.4. 4-okso-3-feniltiyazolidin benzaldehit (PS-4) türevi bileşiklerin sentezi

Feniltiyazolidin-4-on (1 ek.) 10 ml TFA'da çözüldü ve üzerine HMTA (5 ek.) ilave edildi. Karışım, turuncu katı tortu verecek şekilde yağ banyosunda 4 saat boyunca 90

$^{\circ}\text{C}$ 'de reflüks edildi. Reaksiyonun bitimi İTK ile kontrol edildikten sonra karışım soğutularak parçalanmış buz içerisinde 1 M HCl çözeltisiyle söndürüldü. Bu karışım EtOAc (2x50 mL) ve su ile (2x50 mL) ekstrakte edildi. Daha sonra organik faz (EtOAc) toplanıp NaHCO_3 çözeltisi ile yıkandı ve Na_2SO_4 ile kurutularak evaporatörde çözücü uçuruldu. Son olarak EtOAc/Heksan (3:1) çözücüsü sistemi kullanılarak kısa bir silika jel kolonu ile saflaştırılarak kahverengi tortu elde edildi. Tortu, EtOAc ile yeniden kristallendirilerek süzüldü ve vakum altında kurutularak parlak turuncu bir katı olarak elde edildi (Aydın ve ark., 2020).

1. PS-4a bileşiği için reaktifler; PS-1a (0.5g, 1.84 mmol) ve HMTA (1.29 g, 9.21 mmol),
2. PS-4b bileşiği için; PS-3 (0.65 g, 2.26 mmol ve HMTA (2.22 g, 15.84 mmol) olarak hesaplandı.

3.2.5. Yöntem B: (2 (hidroksifenil) imino) metil) fenil) fenil) -3-feniltiyazolidin-4-on (PS-5) türevi bileşiklerin sentezi



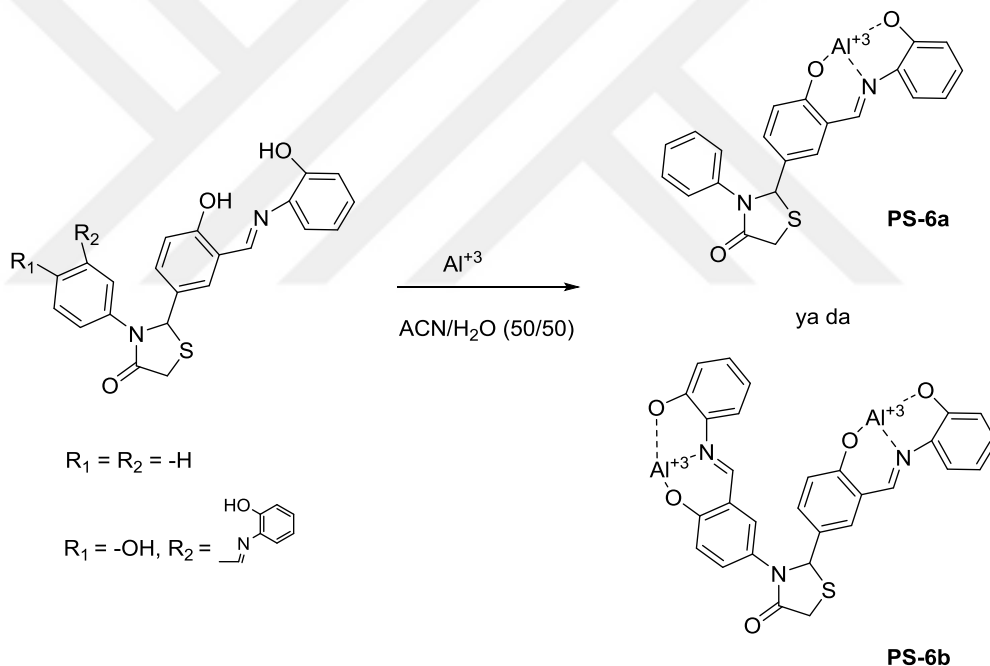
Şema 3.5. PS-5 türevi bileşiklerin sentezi

4-okso-3-feniltiyazolidin benzaldehit (1 ek.) 10 mL etanolde çözülerek üzerine 2-aminofenol (1.1 ek.) ilave edildi ve 3 saat boyunca reflüks edildi. Reaksiyon

tamamlandıktan sonra oluşan karışım soğutuldu. Ham ürün silika jel kolon kromatografisi kullanılarak EtOAc çözücüsü ile kolonda süzüldü. Daha sonra elde edilen portakal renkli çökelti bol su, ardından soğuk etanol ile yıkandı, vakumda kurutuldu ve daha sonra etanol ile yeniden kristallendirildi (Aydin ve ark., 2020).

1. PS-5a için reaktifler; PS-4a (0.5 g, 1.67 mmol) ve 2-aminofenol (0.2 g, 1.82 mmol),
2. PS-5b için; PS-4b (0.5 g, 1.46 mmol) ve 2-aminofenol (0.35 g, 3.2 mmol) olarak hesaplandı.

3.2.6. Yöntem C: feniltiyazolidin-4-on (PS-6) türevi problemlerin Al^{+3} metaline karşı floresans ölçümleri

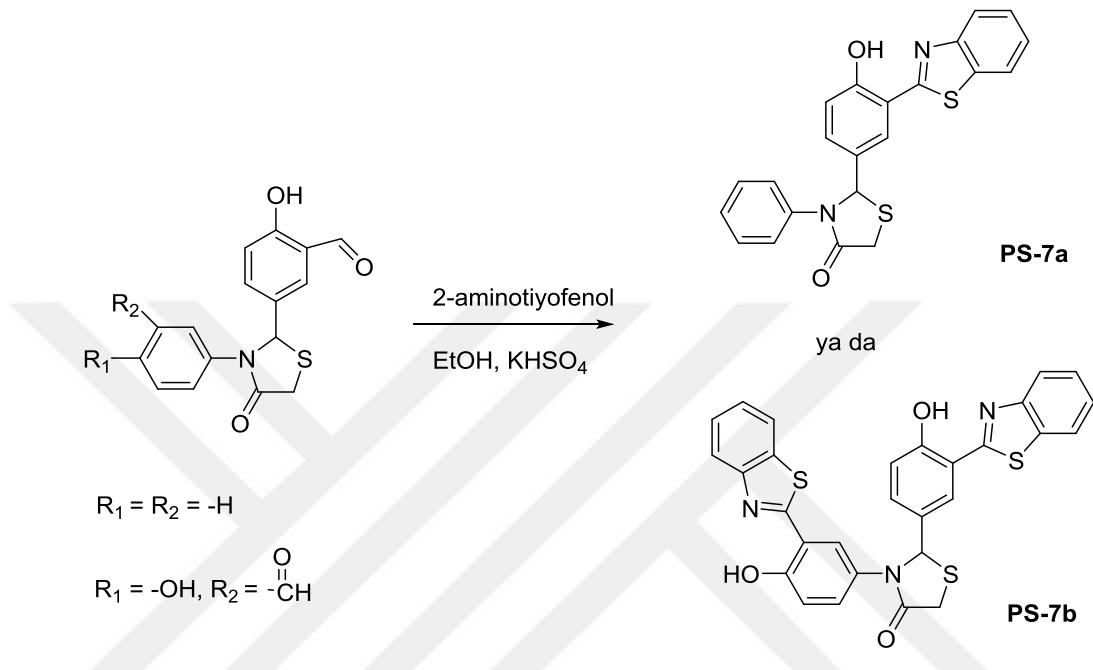


Şema 3.6. Feniltiyazolidin-4-on türevi (PS-6) problemlerin metal tuzlarıyla etkileşimi

Tiyazolidin-4-on türevi bileşikler DMF içerisinde ACN/H_2O ($v/v=50/50$, $10 \mu M$, $pH=7.0$) lık çözeltileri hazırlandı. Ayrı bir yerde metallerin perklorat tuzları her biri 5 ek. olacak şekilde (Zn^{2+} , K^+ , Hg^{2+} , Al^{3+} , Co^{2+} , Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ni^{2+} , Cd^{2+} , Ba^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{3+} ve Pb^{2+}) çözeltileri hazırlandı. Çeşitli metal iyonlarının tayinini değerlendirmek için bir küvete 3 mL prob solüsyonu ilave edildi. Karşılıklı gelen hacimde perklorat tuzları hazırlanan bileşik çözeltisine ilave edildi. Daha sonra

çözeltinin spektral verileri ($\lambda_{ex} = 390$ nm, yarı genişlikleri = 5 nm/10 nm) floresans spektrofotometre ile ölçüldü (Aydin ve ark., 2020).

3.2.7. Yöntem D: benzotiyazol türevi (PS-7) türevi bileşiklerin sentezi

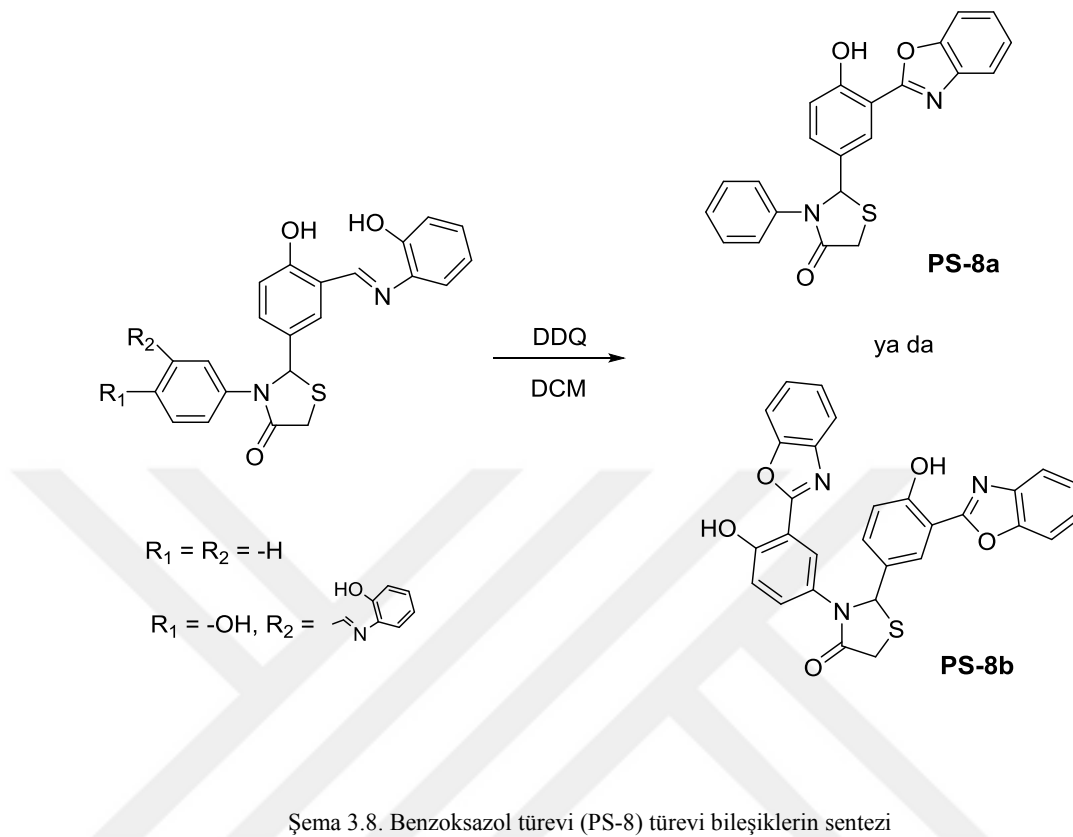


Şema 3.7. Benzotiyazol türevi (PS-7) türevi bileşiklerin sentezi

4-okso-3-feniltiyazolidin benzaldehit (1 ek.) 15 mL etanolde çözülerek üzerine 2-aminotiyofenol (1.2 ek.) ve KHSO₄ (1.5 ek.) ilave edildi ve 3 saat boyunca yağ banyosunda reflux edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oluşan karışım soğutuldu. Öncelikle elde edilen ham reaksiyon ürün silik jel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Daha sonra portakal rengi katı süzüldü ve soğuk etanol ile yıkandı.

1. PS-7a için reaktifler; PS-4a (0.5 g, 1.67 mmol), 2-aminotiyofenol (0.253 g, 2 mmol) ve KHSO₄ (0,34 g, 2.51 mmol),
2. PS-7b için reaktifler ise; PS-4b (0.5 g, 1.46 mmol), 2-aminotiyofenol (0.36 g, 2.9 mmol) ve KHSO₄ (0,6 g, 4.37 mmol) olarak hesaplandı.

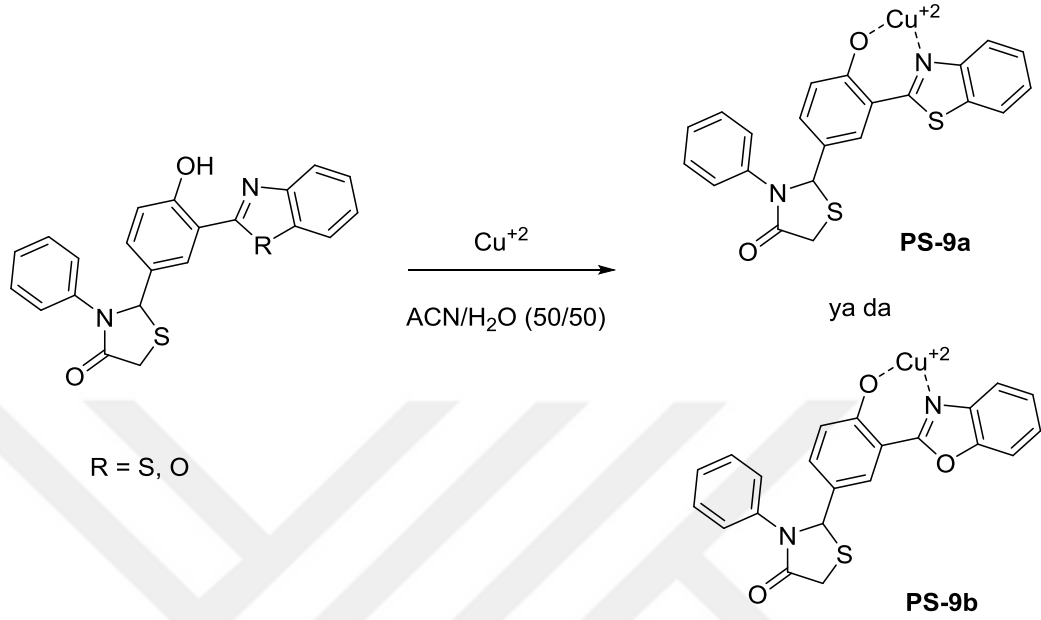
3.2.8. Yöntem E: benzooksazol türevi (PS-8) türevi bileşiklerin sentezi



İmin türevi bileşik (1ek.) 20 mL DCM'de çözülerek üzerine 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) (2 ek.) ilave edildi ve 1 gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü evaporatörde uçuruldu ve son olarak az miktarda silika jel kolonunda DCM ile süzülerek çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak hedef bileşikler elde edildi.

1. PS-8a için reaktifler; PS-5a (0.4 g, 1.02 mmol) ve (DDQ) (0.46 g, 2.05 mmol),
2. PS-8b için reaktifler ise; PS-5b (0.2 g, 0.38 mmol) ve (DDQ) (0.34 g, 1.52 mmol) olarak hesaplandı.

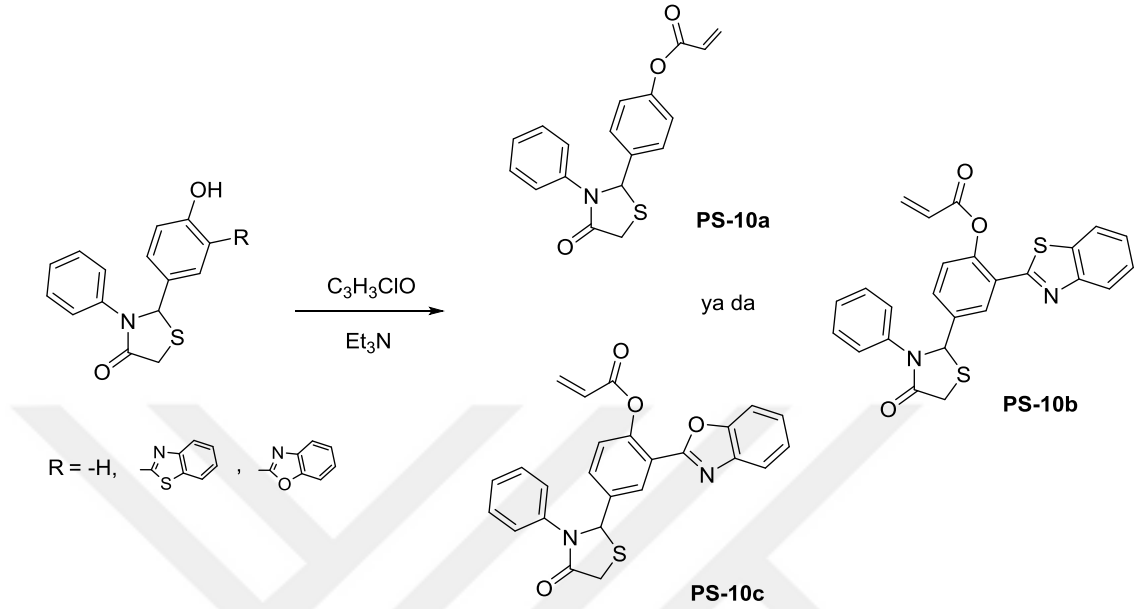
3.2.9. Feniltiyazolidin-4-on (PS-9) türevi problemlerin Cu^{+2} metaline karşı floresans ölçümleri



Şema 3.9. Feniltiyazolidin-4-on türevi (PS-9) problemlerin metal tuzlarıyla etkileşimi

Tiyazolidon grubu içeren floresans özellik gösteren sensör bileşikler (PS-9), PS-7a ve PS-8a bileşiklerinden yola çıkarak Yöntem C'deki deneysel prosedür uygulanarak çeşitli metal tuzlarına karşı test edilmiştir.

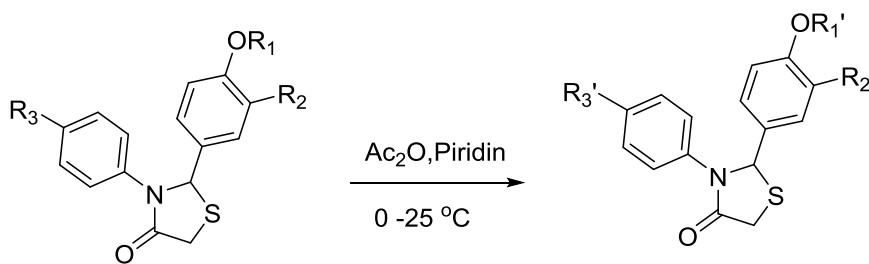
3.2.10. Yöntem F: feniltiyazolidin-4-on 3-butenolat (PS-10) türevi bileşiklerin sentezi



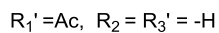
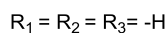
Şema 3.10. Feniltiyazolidin-4-on but-3-enoat (PS-10) türevi bileşiklerin sentezi

Hidroksi feniltiyazolidin-4-on (1 ek.), diklorometan (15 mL) içinde çözülerek 0 °C'de trietilamin (1 ek.) ilave edildi ve yarım saat karıştırıldı. Daha sonra reaksiyon karışımına akriloil klorür (1 ek.) eklenerek gece boyunca oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon İTK ile kontrol edildikten sonra DCM (2x50 mL) ve su (2x50 mL) ile ekstraksiyon yapılarak sodyum sülfat ile kurutuldu. Organik çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Silika jel kolon kromatografisi kullanarak (Heksan/EtOAc; 4/1) saflaştırma işlemleri yapıldı (Wu ve ark.,2020).

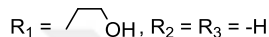
3.2.11. Yöntem G: feniltiazolidin asetat (PS-11) türevi bileşiklerin sentezi



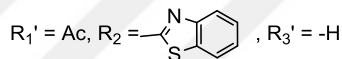
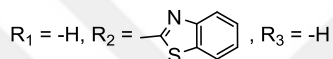
PS-11a-PS11e



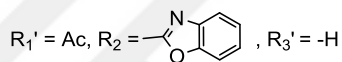
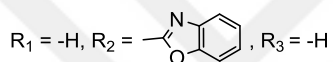
PS-11a



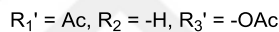
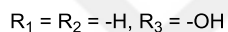
PS-11b



PS-11c



PS-11d



PS-11e

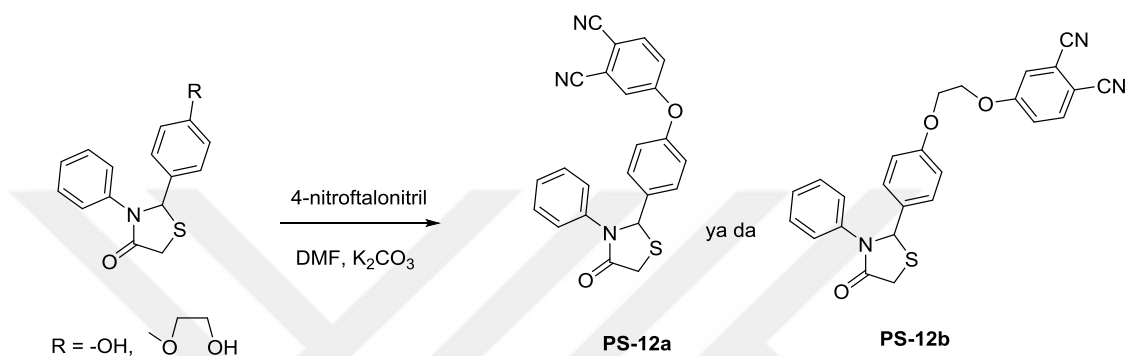
Şema 3.11. Feniltiazolidin asetat (PS-11) türevi bileşiklerin sentezi

25 mL'lik reaksiyon balonu içinde feniltiazolidin-4-on (1 ek.) 10 mL DCM de çözüldü, buz banyosunda üzerine piridin (1 ek.) ilave edilerek 5 dk karıştırıldıktan sonra karışıma damla damla asetik anhidrit (1.2 ek.) ilave edildi ve bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun bittiği İTK ve NMR ile anlaşıldıktan sonra karışım, buz ortamında seyreltik HCl çözeltisine dökülüp DCM (2x30 mL) ve su ile ekstraksiyon yapıldı. Daha sonra toplanan organik fazlar 2 kere 50 mL doymuş NaHCO_3 çözeltisi ile ekstrakte edildikten sonra solvent Na_2SO_4 ile kurutuldu ve evaporatörde uçuldu.

1. PS-11a için reaktifler; PS-1a (0.2 g, 0.74 mmol), Piridin (0.05 g, 0.74 mmol) ve asetik anhidrit (0.09 g, 0.88 mmol),
2. PS-11b için reaktifler; PS-2 (0.5 g, 1.6 mmol), Piridin (0.12 g, 1.6 mmol) ve asetik anhidrit (0.19 g, 1.9 mmol) olarak hesaplandı,
3. PS-11c için reaktifler; PS-7a (0.2 g, 0.5 mmol), Piridin (0.04 g, 0.5 mmol) ve asetik anhidrit (0,06 g, 0,59 mmol),

4. PS-11d için reaktifler; PS-8a (0.2 g, 0.51 mmol), Piridin (0.04 g, 0.51 mmol) ve asetik anhidrit (0.06 g, 0.61 mmol),
5. PS-11e için reaktifler; PS-3 (0.2 g, 0.70 mmol), Piridin (0.06 g, 0.70 mmol) ve asetik anhidrit (0.08 g, 0.84 mmol).

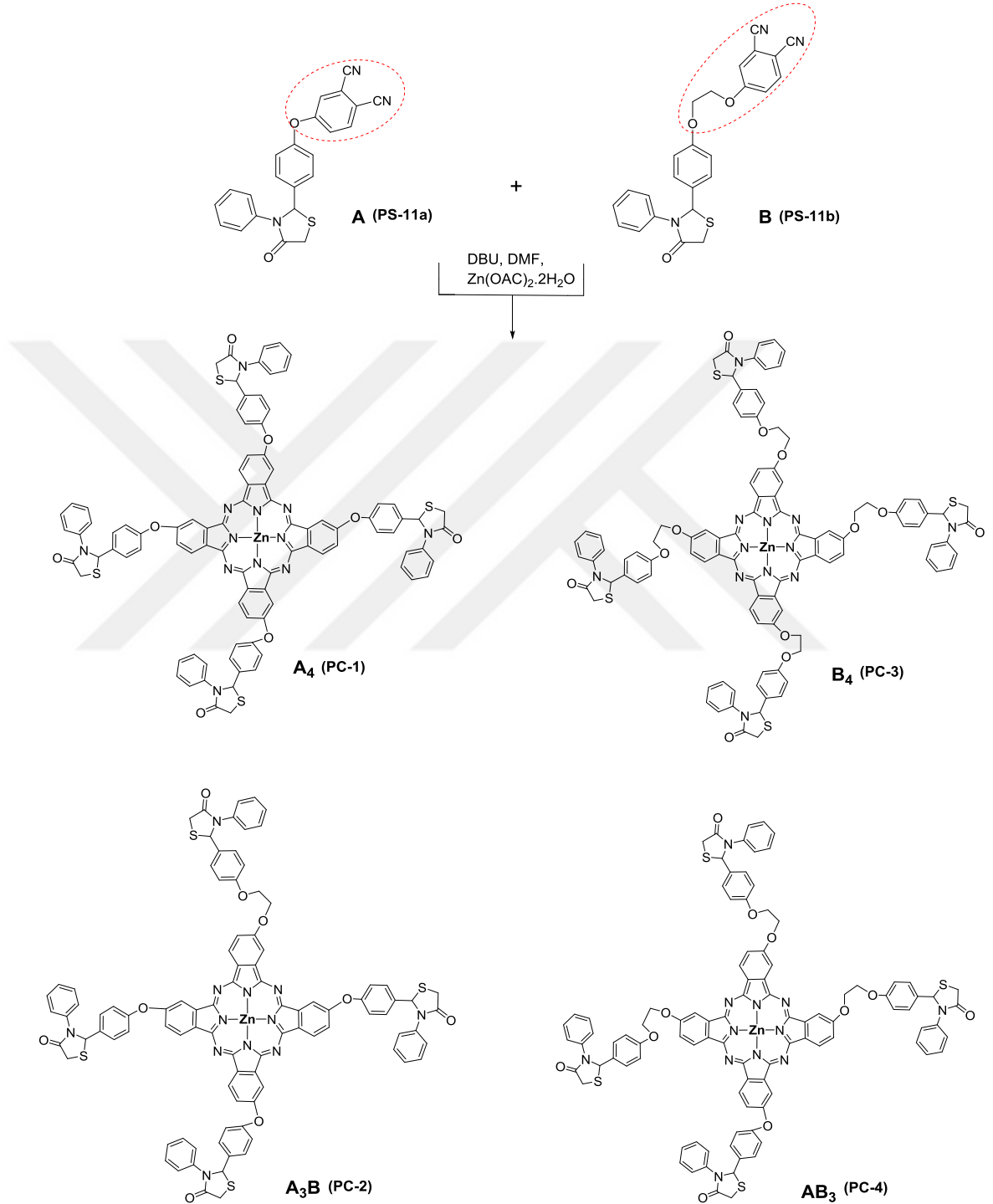
3.2.12. Yöntem H: feniltiyazolidin ftalonitril (PS-12) türevi bileşiklerin sentezi



Şema 3.12. Feniltiyazolidin ftalonitril (PS-12) türevi bileşiklerin sentezi

Feniltiyazolidin-4-on (1 ek.) ve 4-nitroftalonitril (1 ek.) kuru DMF’de çözüldü, azot gazı geçirilerek susuz K₂CO₃ (1.5 ek.) eklendi ve 50-60 °C’de 1 gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım, 150 ml buzlu su içine damla damla ilave edilerek çöktürüldü. Kalıntı süzgeç kağıdıyla süzülüp bol su ile yıkandı ve kurutuldu. (Baran ve ark., 2020).

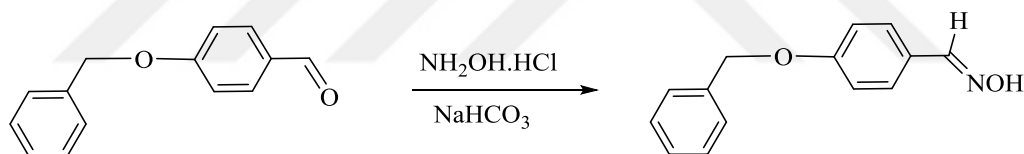
3.2.13. Yöntem I: Tiyazolidin-4 on temelli asimetrik ftalosiyanın (PC-1-PC-4) türevlerinin sentezi



Şema 3.13. Asimetrik ftalosiyanın bileşiklerinin sentezi

Asimetrik çinko (II) ftalosiyanın bileşikleri, 4-(4-(4-okso-3 feniltiyazolidin-2-il)fenoksi) ftalonitril PS-11a (3 ek.) ve 4-(2-(4)-(4-okso-3 feniltiyazolidin-2 il)fenoksi)etoksi)ftalonitril PS-11b (1 ek.)'ün 3:1 oranında (Şahin ve Ağar, 2020) karışımı kullanılarak hazırlandı. 25 mL'lik altı yuvarlak bir reaksiyon balonunda $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1 ek.) 5 mL DMF içinde çözüldü ve bu karışıma 1-2 damla DBU ilave edildi. Daha sonra çözelti, gece boyunca azot gazı altında 160 °C'deki yağ banyosunda karıştırıldı. Reaksiyon karışımı yeşile döndükten sonra ince tabaka kromatografisi ile izlendi. Reaksiyon bittiğinde karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve 100 mL buzlu su içerisine döküldü. Oluşan yeşil çökelti süzildükten sonra birkaç kez damıtılmış su, sıcak etanol/metanol ile yıkandı ve vakum altında kurutuldu. Nihai ürün, eluent olarak silika jel kolon kromatografisi THF: Heksan (1:3) kullanılarak saflaştırıldı ve fraksiyonları ayrıldı. Kolonda gelen kondenzasyon ürünleri sırasıyla: A_4 , A_3B , B_4 ve AB_3 (PC-1-PC-4) olarak elde edildi.

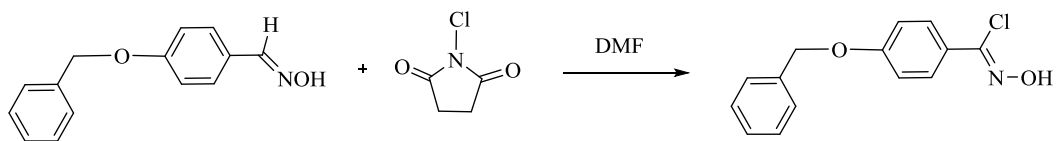
3.2.14. (E)-4-(Benziloksi)benzaldehit oksim (BZ-1) bileşiğinin sentezi



Şema 3.14. BZ-1 nolu bileşiğin sentezi

4-(benziloksi)benzaldehit (1 g, 4.71 mmol) bileşiği 20 mL metanolde çözündürülerek üzerine su (9 mL) içindeki $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0,4 g, 5.65 mmol) ve NaHCO_3 (0,42 g, 5.65 mmol) karışımı ilave edildi. Reaksiyon karışımı 2 saat reflüks edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında evaporatör de buharlaştırıldı. Sulu faz, EtOAc (3 x 10 mL) ile ekstrakte edilerek organik çözücü Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu. Hedef bileşik beyaz katı olarak elde edildi (Gabriele ve ark., 2017).

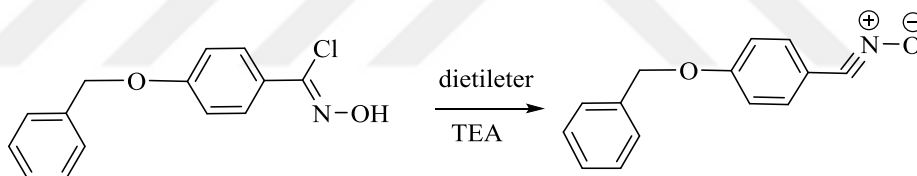
3.2.15. (Z)-4-(Benziloksi)-N-hidroksibenzimidoil klorür (BZ-2) bileşiğinin sentezi



Şema 3.15. BZ-2 nolu bileşiğin sentezi

BZ-1 bileşiği (1 g, 4.4 mmol), DMF (6 mL) içinde çözüldü ve N-klorosüksinimidin (NCS) (0.12 g, 0.8 mmol) birinci kısmı ilave edildi. Reaksiyon karışımı, 0°C'de soğutuldu ve ikinci bir miktarda NCS (0.47 g, 3.52 mmol) ilave edildi. Çözelti, oda sıcaklığında 12 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buzlu suya (100 mL) damla damla ilave edilerek çöktürüldü. Süzülerek elde edilen beyaz katı ürün vakum altında kurutularak hedef bileşik elde edildi (Gabriele ve ark., 2017).

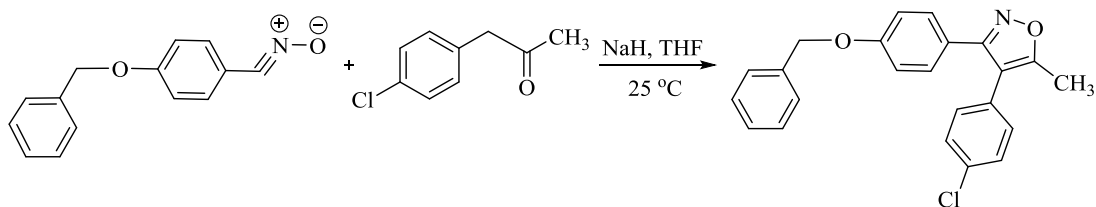
3.2.16. Aril nitril oksit (BZ-3) bileşiğinin sentezi



Şema 3.16. BZ-3 nolu bileşiğin sentezi

Klor oksim (1.95 g, 7.5 mmol) 0°C'de dietileter (30 mL) soğutularak, eter (10 mL) içindeki TEA (beş damla) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı daha sonra 1 saat 0°C'de, ardından oda sıcaklığında gece boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, eter ve reaksiyona girmemiş TEA evaporatörde uzaklaştırılarak saf nitril oksit hedef bileşik elde edildi (Pati ve ark., 2019).

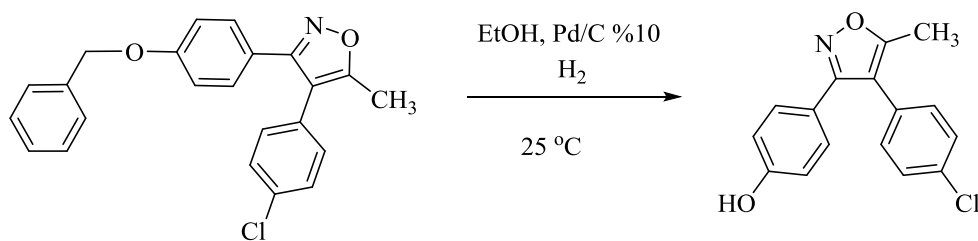
3.2.17. 3-(4-(Benziloksi)fenil)-4-(4-klorofenil)-5-metilizoksazol (BZ-4) bileşiğinin sentezi



Şema 3.17. BZ-4 nolu bileşiğin sentezi

0°C'de azot gazı altında susuz THF (10 mL) içinde karıştırılan 1-(4-klorofenil)propan-2-on (0.4 g, 2.2 mmol) ve NaH (%95 w/w, 2.2 mmol) çözeltisi 1 saat karıştırıldıktan sonra üzerine damla damla susuz THF (5 mL) içinde çözülmüş bileşik BZ-3 (0.5 g, 2.2 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı gece boyunca karıştırıldıktan sonra sulu NH₄Cl çözeltisi ilave edilerek söndürüldü. Reaksiyon ürünleri, etil asetat ile üç kez ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu ve daha sonra çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Kalıntının Hekzan /Etilasetat: 6/1 kolon kromatografisi ile saflaştırılarak beyaz çökelti olarak hedef bileşik elde edildi (Pati ve ark., 2019).

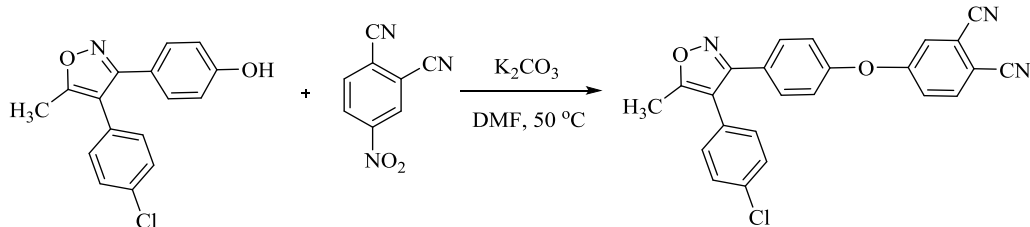
3.2.18. 4-(4-(4-Klorofenil)-5-metilizoksazol-3-il)fenol (BZ-5) bileşiğinin sentezi



Şema 3.18. BZ-5 nolu bileşiğin sentezi

Etil asetat (100 mL) içinde çözülen BZ-4 (1.0 g, 2.66 mmol) bileşiğine Pd/C (%10, 0.18 g) ilave edilerek 18 saat oda sıcaklığında H₂ atmosferi altında karıştırıldı. Daha sonra reaksiyonun tamamlanması İTK ile kontrol edilerek palladyum çökeltisi süzüldü. Çözücü evaporatörde uçurularak beyaz katı ürün elde edildi.

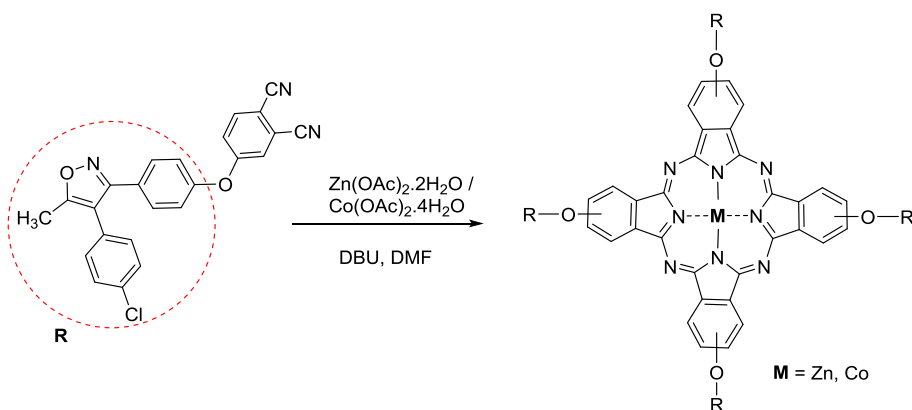
3.2.19. 4-(4-(4-(4-Klorofenil)-5-metilizoksazol-3-il)fenoksi)ftalonitril (BZ-6) bileşiğinin sentezi



Şema 3.19. BZ-6 nolu bileşiğin sentezi

4-nitroftalonitril (0.61 g, 3.50 mmol) ve 4-(4-(4-klorofenil)-5-metilizoksazol-3-il)fenol BZ-5 (1.0 g, 3.50 mmol), 25 mL DMF içinde çözüldü. Yöntem H'deki deneysel prosedür uygulanarak gerekli sentez ve saflaştırma işlemleri yapıldı. Beyaz katı ürün elde edildi.

3.2.20. Yöntem İ: Metilizoksazol temelli simetrik ftalosiyanın (PC-5 ve PC-6) türevlerinin sentezi



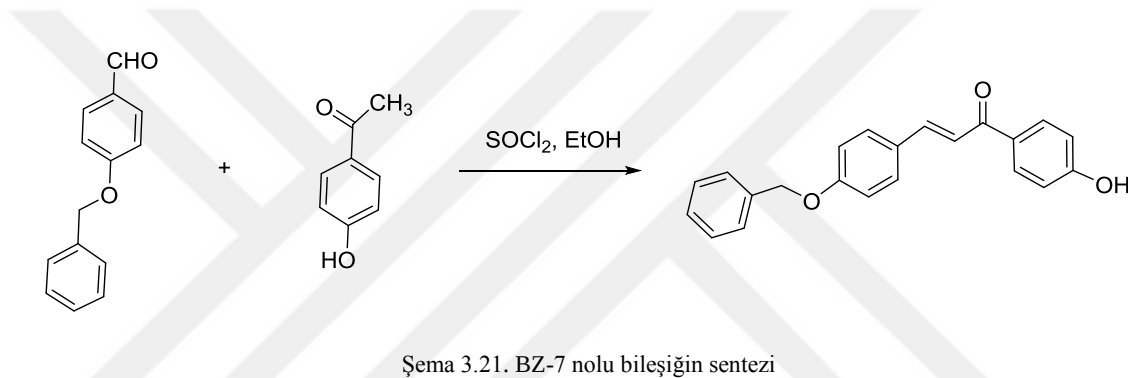
Şema 3.20. Metilizoksazol türevi ftalosiyanın bileşiklerinin sentezi

Süstitüe ftalonitril (1 ek.) DMF'de çözülüp üzerine $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ / $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.5-1.1 ek.) ve 1-2 damla 1.8- diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) Azot atmosferi ortamında ilave edilerek 130 °C'de 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon balonu oda sıcaklığına getirilerek karışım 100 ml buzlu suya döküldü. Oluşan kalıntı

süzgeç kâğıdı ile süzülerek bol suyla ve sıcak EtOH/MeOH ile yıkandı ve kurutuldu. Yeşil renkli ftalosiyanın bileşikleri elde edildi.

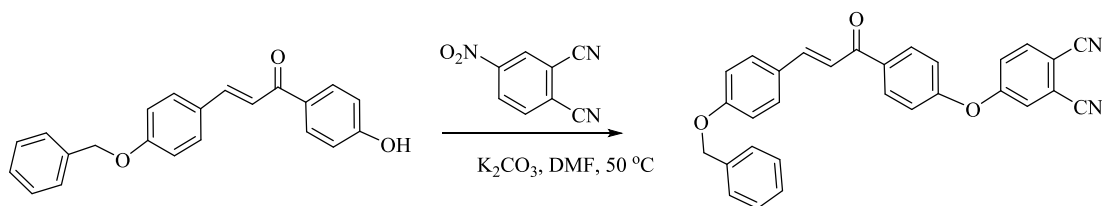
1. PC-5 için reaktifler; metilizoksazol ftalonitril(0.2 g, 0.48 mmol) ve $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.05 g, 0.24 mmol),
2. PC-6 için reaktifler; metilizoksazol ftalonitril (0.2 g, 0.48 mmol) ve $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.06 g, 0.24 mmol) olarak hesaplandı.

3.2.21. (E)-3-(4-(benziloksi)fenil)-1-(4-hidroksifenil) 2-propen-1-on (BZ-7) bileşiğinin sentezi



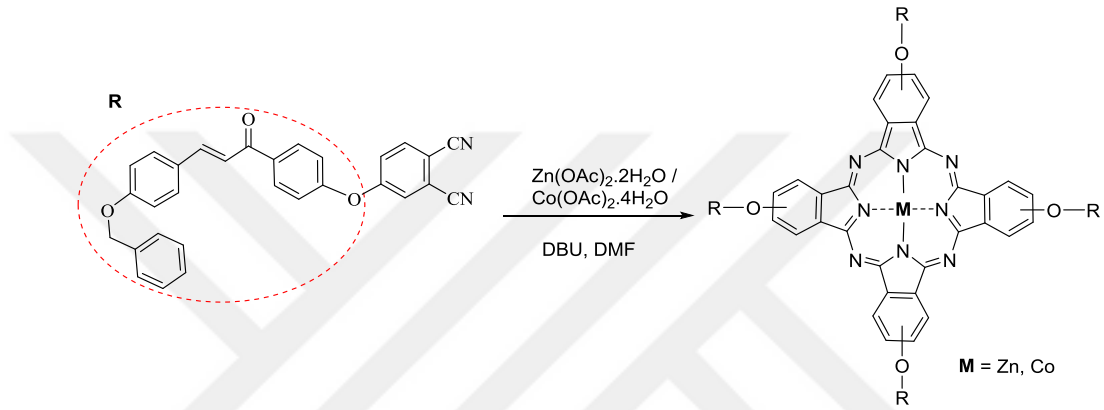
BZ-1 (0.500 g, 2.36 mmol) ve 4-hidroksiasetofenon (0.321 g, 2.36 mmol) etanol içinde karıştırıldı ve karışıma tiyonil klorür (SOCl_2) (0,5 mL) ilave edildi. Reaksiyon 14 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra karışım buzlu suya damla damla ilave edildi. Ürün süzüldü ve soğuk etanol ile yıkanarak sarı kristal halinde elde edildi.

3.2.22. (E)-4-(4-(3-(4-(benziloksi)fenil)akriloil)fenoksi)ftalonitril (BZ-8) bileşiğinin sentezi



4-nitroftalonitril (0.6 g, 3.45 mmol) ve (*E*)-3-(4-(benziloksi)fenil)-1-(4-hidroksifenil) 2-propen-1-on BZ-7 (1.14 g, 3.45 mmol), 25 mL DMF içinde çözüldü. Yöntem H'deki deneysel prosedür uygulanarak gerekli sentez ve saflaştırma işlemleri yapıldı. Sarı katı ürün elde edildi.

3.2.23. Benziloksi-fenil temelli simetrik ftalosiyanın (PC-7 ve PC-8) türevlerinin sentezi

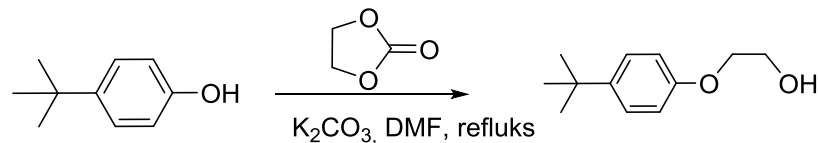


Şema 3.23. Benziloksi-fenil türevi ftalosiyanın bileşiklerinin sentezi

Benziloksi-fenil türevi ftalosiyanın bileşiklerinin sentezi için aşağıdaki bileşiklerin ek. miktarları kullanılarak, yöntem i prosedürüne göre sentez ve saflaştırma işlemleri gerçekleştirildi.

1. PC-7 için reaktifler; benziloksi ftalonitril (0.1 g, 0.22 mmol) ve Zn(OAc)₂.2H₂O (0.06 g, 0.26 mmol),
2. PC-8 için reaktifler; benziloksi ftalonitril (0.1 g, 0.22 mmol) ve Co(OAc)₂.4H₂O (0.07 g, 0.26 mmol) olarak hesaplandı.

3.2.24. 2-(4-(tert-butil)fenoksi)etan-1-ol (TB-1) bileşiğinin sentezi



Şema 3.24. TB-1 nolu bileşiğin sentezi

4-(tert-butil)fenol (1.0 g, 6.66 mmol) bileşiği DMF’de çözülerek N₂ ortamında 1,3-dioksolan-2-on (1.17 g, 13.31 mmol) ilave edildi. Karışım 15 dakika karıştırıldıktan sonra K₂CO₃ (1.84 g, 13.31 mmol) eklenerek 1 gece yağ banyosunda refluks edildi. Saflaştırma işlemleri PS-2 bileşiğindeki prosedür uygulanarak gerçekleştirildi. Kahverengi sıvı olarak 2-(4-(tert-butil)fenoksi)etan-1-ol elde edildi.

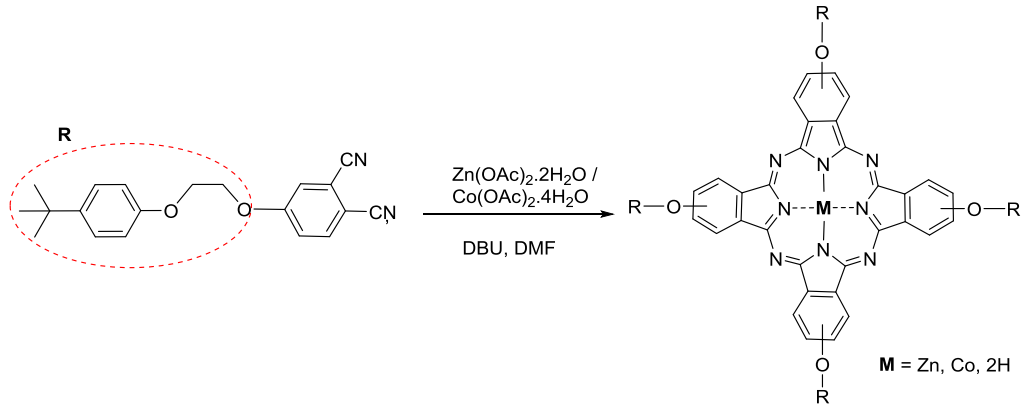
3.2.25. 4-(2-(4-(tert-butil)fenoksi)etoksi)ftalonitril (TB-2) bileşiğinin sentezi



Şema 3.25. TB-2 nolu bileşiğin sentezi

4-nitroftalonitril (0.7 g, 3.60 mmol) ve 2-(4-(tert-butil)fenoksi)etan-1-ol TB-1 (0.62 g, 3.60 mmol), 25 mL DMF içinde çözüldü. Yöntem H’deki deneysel prosedür uygulanarak gerekli sentez ve saflaştırma işlemleri yapıldı. Kahverengi katı ürün elde edildi.

3.2.26. Tert-bütil temelli simetrik ftalosiyanın (PC-9-PC-11) türevlerinin sentezi



Şema 3.26. Tert-bütil türevi ftalosiyanın bileşiklerinin sentezi

Tert-bütil türevi ftalosiyanın bileşiklerinin sentezi için aşağıdaki bileşiklerin ek. miktarları kullanılarak, yöntem i prosedürüne göre sentez ve saflaştırma işlemleri gerçekleştirildi.

1. PC-9 için reaktifler; Tert-bütil ftalonitril(0.2 g, 0.62 mmol) ve $\text{Zn(OAc)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.1 g, 0.44 mmol),
2. PC-10 için reaktifler; Tert-bütil ftalonitril (0.2 g, 0.62 mmol) ve $\text{Co(OAc)}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.08 g, 0.44 mmol) olarak hesaplandı,
3. PC-11 için reaktifler; Tert-bütil ftalonitril (0.2 g, 0.62 mmol) olarak hesaplandı.

3.3. Spektroskopik Ölçüm Yöntemleri

3.3.1. UV-Vis ve floresans sensör çalışması

Floresans ve UV-Vis ölçümleri için PS-6a ve PS-6b probunun stok çözeltisi DMSO (10 mM) içinde hazırlandı ve ACN/H₂O (h/h, 50/50) (10 uM) içinde seyreltilti. Metallerin perklorat tuzları (Fe⁺², Hg⁺², K⁺, Co⁺², Ni⁺², Mg⁺², Cd⁺², Sr⁺², Fe⁺³, Cu⁺², Mn⁺², Al⁺³, Zn⁺², Ba⁺² ve Pb⁺²) kullanıldı ve saf suda (10 mM) çözöldü. Çeşitli metal iyonlarının tayinini değerdendirmek için bir küvete 3 mL prob solüsyonu ilave edildi. Karşılık gelen hacimde perklorat tuzları, PS-6a ve PS-6b bileşiklerinin çözeltisine ilave edildi. Daha sonra çözeltinin spektral verileri 10 dakika karıştırıldıktan sonra UV-Vis ve floresans spektroskopisi ile ölçöldü ($\lambda_{\text{ex}} = 390 \text{ nm}$, yarık genişlikleri = 5 nm/10 nm).

3.3.2. Singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_{Δ})

Ftalosiyanın bileşiklerinin singlet oksijen kuantum verimini ölçmek için DMF içinde $1.0 \times 10^{-5} \text{ M}$ konsantrasyonda çözeltileri hazırlandı. Ayrı bir yerde lit. (Baran ve ark., 2020)'e göre singlet oksijen söndürleyici olarak $1.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ konsantrasyonda 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) çözeltisi hazırlandı. Bu söndürücünün 417 nm absorbanstaki zamana bağı azalmasının her 5 saniyede bir miktarı, 8.15×10^{15} foton $\text{s}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ ışık kullanılarak spektroskopik olarak izlendi. DPBF bileşiğı ışığa çok duyarlı olduğı için çözelti karanlıkta hazırlandı. Singlet oksijen kuantum verimi denklem (3.1) kullanılarak hesaplandı. DMF içindeki süstitüe olmamış standart çinko ftalosiyaninin (ZnPc) singlet oksijen kuantum verimi ($\Phi_{\Delta}^{\text{Std}}$) 0.56'dır (Zorlu ve ark., 2010).

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta}^{\text{Std}} \frac{R \cdot I_{\text{abs}}^{\text{Std}}}{R^{\text{Std}} \cdot I_{\text{abs}}} \quad (3.1)$$

Denkleme göre;

1. Φ_{Δ} : Numunenin singlet oksijen kuantum verimi ve Φ_{Δ}^{Std} ise standart ZnPc için singlet oksijen kuantum verimidir.
2. R ve R^{Std} : DPBF bileşiğinin ftalosiyanın bileşikleri ve standardın varlığında absorbans değişimidir.
3. I_{abs} ve I_{abs}^{Std} : Bileşikler ve standart tarafından ışık absorpsiyon oranlarıdır.

3.3.3. Fotobozunma kuantum verimleri (Φ_d)

Fotobozunma kuantum verimi (Φ_d), ftalosiyanın bileşiklerinin ışıkla bozunması sırasında absorpsiyon spektrumunda Q bandında meydana gelen değişiklik ile tesbit edilir. Buna göre sentezlenen bileşikler, 1.0×10^{-5} M konsantrasyonda DMF içerisinde çözündürüldü ve belirli zaman aralıklarında 3.26×10^{16} foton $s^{-1} cm^{-2}$ ışığa maruz bırakıldı. Böylece Q bantlarındaki değişimi incelemek için UV-Vis spektrumları alındı. Fotobozunma kuantum verimi denklem (3.2) kullanılarak hesaplandı.

$$\Phi_d = \frac{(C_0 - C_t) \cdot V \cdot N_A}{I_{abs} \cdot S \cdot t}, \quad (3.2)$$

Denkleme göre;

1. Başta Φ_d numunenin fotobozunma kuantum verimi olmak üzere, C_0 ve C_t ışınlamadan önceki ve sonraki numune konsantrasyonlarıdır.
2. V : Reaksiyonda kullanılan hacim, N_A : Avagadro sabiti, t : Işınlama zamanı, S : Işınlama için kullanılan spektrofotometrik küvetin alanıdır.
3. Son olarak I_{abs} , radyasyon kaynağı (ışık gücü) ve örneklerin absorpsiyonunun örtüşen integralidir.

3.3.4. 1,4-Benzokinon (BQ) ile floresans söndürme

Ftalosiyanin bileşiklerinin floresans söndürme özellikleri; DMF içinde 1.0×10^{-5} M konsantrasyonda hazırlanmış fotosensitizer çözelti içerisine, artan konsantrasyonlarda söndürücü (quencher) olarak kullanılan doymuş bir benzokinon (BQ) solüsyonu ilave edilerek floresans emisyon spektrumlarındaki değişimler incelendi. Söndürmenin sonuçlarının, difüzyon kontrollü Bimoleküler Reaksiyonlar Kinetiğinin (Stern-Volmer Kinetiği) kinetiği ile tutarlı olduğu bulundu. BQ konsantrasyonuna bağlı floresans söndürme hesaplamaları aşağıda verilen Stern–Volmer (S–V) denklemi (3.3) ile gerçekleştirildi.

$$I_0/I = 1 + K_{sv}[BQ] \quad (3.3)$$

Denkleme göre;

1. I_0 ve I , sırasıyla söndürücünün yokluğunda ve varlığında floroforun floresans emisyon değeridir.
2. $[Q]$: Söndürücünün konsantrasyonudur.
3. K_{sv} : Stern–Volmer sabitidir.

3.3.5. Elektrokimyasal ölçümler (dönüşümlü voltametri)

Ftalosiyanin bileşiklerinin, elektrokimyasal özelliklerini araştırmak için döngüsel voltametri (CV) kullanıldı. Bileşikler, Ferrosen standardı (0,36 V vs Pt disk yalancı referans elektrot) ile kalibre edilerek döngüsel voltamogramları 25 ile 100 mV/s arasında kaydedildi.

3.4. Biyolojik Yöntemler

3.4.1. Hücre kültürü ve sitotoksosite testi

İnsan epiteli Lovo hücreleri, %5 CO₂ içeren 37 °C'de %10 fetal sığır serumu (FBS, Gibco) ile takviye edilmiş ve ATCC ile formüle edilmiş F-12K ortamında büyütüldü. Sensörlerin hücre görüntülemedeki uygulanabilirliğini araştırmak için, PS-6a ve PS-6b probunun Lovo hücreleri üzerindeki sitotoksitesite değerlendirildi. Hücre canlılığı ve sitotoksitesitenin belirlenmesi, Alamar Blue testi ile yapıldı (Karakurt, 2016). Probların (PS-6a ve PS-6b) stok çözeltilerini hazırlamak için DMSO kullanıldı ve daha sonra bu çözeltiler büyüme ortamı ile seyreltildi. DMSO konsantrasyonu % 0.1'in altında tutuldu. Lovo hücreleri, 1 uM ila 200 uM arasında değişen çeşitli bileşik konsantrasyonları ile muamele edildi. IC₅₀ değerleri, GraphPad Prism 5.0 yazılımı tarafından normalleştirilmiş inhibisyon (%) bileşik konsantrasyonunun (Log) karşılıklı grafiğinden belirlendi. Probların canlı hücrelerde uygulanabilirliğini göstermek için hücreler, prob PS-6a ve PS-6b (10.0 uM) ile işlendi ve 30 dakika süreyle inkübe edildi. Fazla problemleri ortadan kaldırmak için hücreler PBS (2 x 10 mM) ile yıkandı. Daha sonra Al³⁺ (100 µM) ile muamele edildi ve 30 dakika süreyle yeniden inkübe edildi. Hücrelerin görüntülerini almak için Bio-Rad ZOE floresans mikroskobu kullanıldı.

3.4.2. Karbonik Anhidraz hCA-I ve hCA-II izoformlarının İzolasyonu ve enzim inhibisyon testi

İzoenzim I ve II, önceki çalışmalarımızda olduğu gibi 280 nm'de sefaro-4B-L-tirozin sülfanilamid afinite kolonu kullanılarak insan eritrositlerinden saflaştırıldı. İzoenzimlerin aktiviteleri Wilbur-Anderson'daki (1948) gibi ölçüldü, saflaştırma ve kantitatif protein tayini Bradford yöntemindeki gibi yapıldı. hCA-I ve hCA-II izoenzimlerinin saflığı, yaklaşık 29 kDa'da tek bir protein bandı olarak görüntülenen Laemmli'nin SDS-PAGE yöntemi (%3 - 8) ile kontrol edildi. Aktif enzim fraksiyonları havuzlandı ve gece boyunca 0.05 M Tris-S04 (pH 7.4) tamponuna karşı diyaliz edildi. Diyalizden sonra, hCA-I ve hCA-II izoenzimleri, kullanım için -80 °C'de saklanmadan önce 1 mL'lik küçük fraksiyonlara ayrıldı. Deneysel çalışmalar sırasında, karbonik

anhidraz, substrat olarak *p*-nitrofenil asetatı kullandı ve *p*-nitrofenil asetatı *p*-nitrofenol ve asetik aside hidrolize edildi. *p*-nitrofenolün *p*-nitrofenil asetattan oluşumu, bir spektrofotometre kullanılarak 348 nm, 25 °C'de 3 dakika boyunca absorbans ölçülerek izlendi. Enzim birimi, 348 nm'de *p*-nitrofenil asetatın absorpsiyon katsayısı ($\epsilon = 5.4 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) kullanılarak hesaplandı. Enzim birimi, bir mikromol *p*-nitrofenil asetatı 25 °C'de optimal koşullar altında *p*-nitrofenol ve asetik aside hidrolize eden enzim miktarı olarak tanımlandı (Türkeş ve ark., 2019).

3.5. Moleküler Docking Yöntemi

3.5.1. Hedef ligandların hazırlanması

İnsan Karbonik anhidraz-I'nin (hCA-I) kristal yapısı ve insan karbonik anhidraz izozim II'nin (hCA-II) kristal yapısı, sırasıyla pdb id: 5GMM ve 3M98 ile yerleştirme çalışmaları için seçilmiştir. hCA-I ve hCA-II'nin X-ışını kristal yapıları, sırasıyla 2.0 Å ve 1.5 Å çözünürlükleriyle PDB Databank'tan (www.rcsb.org) indirildi. Enzim yapıları, Maestro Protein Hazırlama Sihirbazı kullanılarak hazırlandı. Hazırlama sırasında, eksik yan zincirler, Prime Modülü kullanılarak dolduruldu ve bağlı ligandan 5 Å dışında su molekülleri çıkarıldı. OPLS-2005 kuvvet alanı, proteinin yapısını en aza indirmek için uygulandı. Maestro'nun PROPKA modülü, amino asit kalıntılarının protonasyon durumlarını tanımlamak için kullanıldı. Bu işlemler için Schrödinger (2016) Suite yazılımı kullanılmıştır.

Referans ligand, asetazolamid (Aza) ve polmacoxib'in (Pox) 3D Yapıları, PubChem veri tabanından (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) elde edildi. Metaloftalosiyanın komplekslerinin (PC-5 ve PC-6) ve metal içermeyen ligand BZ-5 ve BZ-6'nın 3 boyutlu yapıları gauss görünüm GUI'sinde çizilmiştir. Tüm ligandların en kararlı konformerleri, CPCM yöntemi ile suyun örtük çözücüsünde yarı deneysel PM6 yöntemini kullanan gauss 09 yazılımı kullanılarak elde edildi. En iyi konformerler, DFT/wB97XD/6-31 G(d,p) seviyesi ile daha da optimize edildi. Optimize edilmiş yapılar, OPLS3 kuvvet alanı kullanılarak nötr pH altında olası 3D konformasyonları

üretmek için LigPrep modülünde ligand hazırlama prosedürüne tabi tutuldu ve sdf dosya formatında kaydedildi.

3.5.2. Docking protokolü

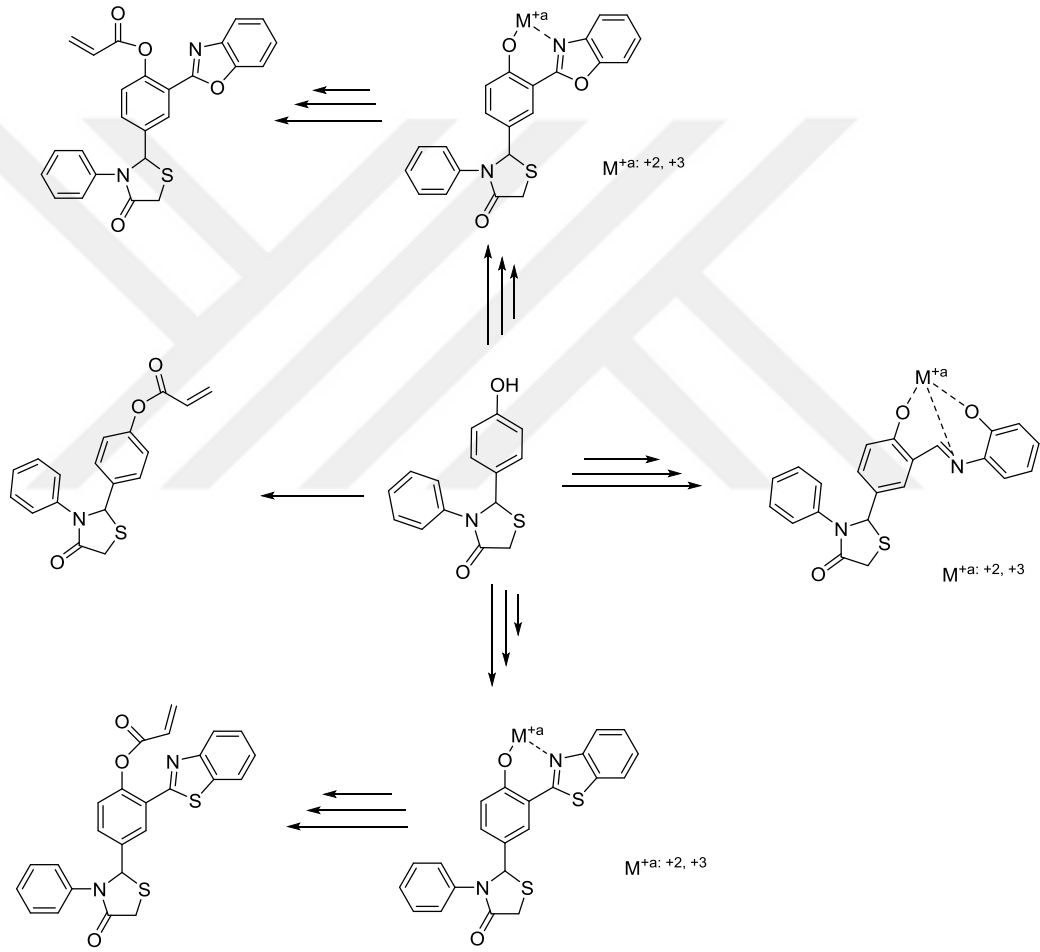
Yerleştirme deneyleri için AutoDock Vina tabanlı CB-Dock sunucusu kullanıldı. CB-Dock, belirli bir proteinin bağlanma bölgelerini otomatik olarak tahmin eder, eğriliğe dayalı boşluk algılama yaklaşımıyla merkezleri ve boyutları hesaplar, yerleştirme kutusu boyutunu özelleştirir ve ardından AutoDock Vina ile moleküler yerleştirme gerçekleştirir. Autodock Vina, hem genetik hem de yerel aramayı kullanır. hibrit Lamarckian genetik algoritması. Docking hesaplamalarının sonuçları Vina skorları olarak değerlendirildi. En iyi Vina puanına ve boşluk boyutuna sahip sabitlenmiş poz, Maestro poz görüntüleyici kullanılarak bağlama modunu analiz etmek için seçildi. Her ligand için beş farklı bağlanma bölgesi, hedef şebeke merkezi olarak tanımlandı ve her yerleştirmenin tamamlanması için gereken poz olarak varsayılan değer olan 9'a ayarlandı. Vina skorları, her çalıştırmadan elde edilen Gibbs serbest bağlanma enerjileri olarak kullanıldı. Her bölge için elde edilen en iyi bağlanma serbest enerjileri, aynı zamanda, 5 sayısının enzimin her bir bağlanma bölgesini temsil ettiği Boltzmann dağılım denklemi vasıtasıyla Boltzmann-ortalamalı bağlanma enerjilerinin (ΔG_{ba}) hesaplanması için kullanılmıştır (Ozalp ve ark., 2018). ΔG_{ba} , aşağıdaki denklem (3.4) kullanılarak bağlanma sabitlerini hesaplamak için kullanıldı.

$K_b = \exp[-\Delta G_{ba}/RT]$, burada R, gaz sabitidir ve T=298 K.

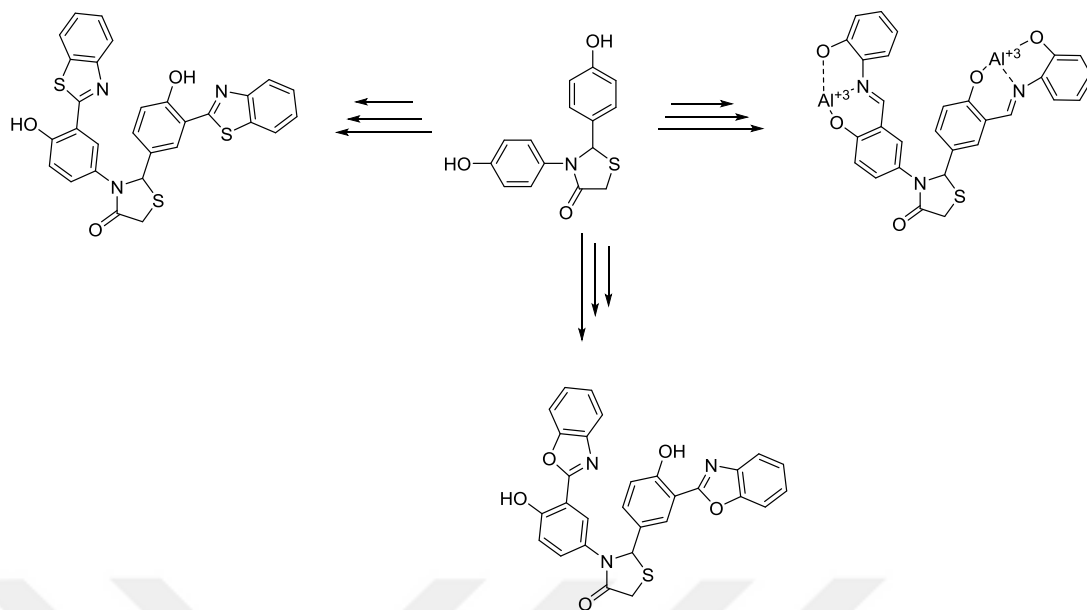
$$\Delta G_{ba} = \sum_{i=1}^5 \frac{e^{-\Delta G_i/kT}}{\sum_{i=1}^5 e^{-\Delta G_i/kT}} \Delta G_i \quad (3.4)$$

BÖLÜM 4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

4.1. Birinci Kısımdaki Hedef Bileşiklerin Sentez Çalışmaları

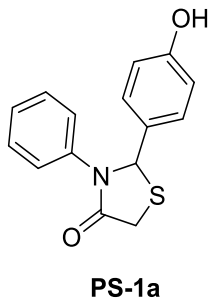


Şema 4.1. Birinci kısımdaki hedef tiyazolidin-4-on temelli bileşiklerin sentez yolu



Şema 4.1. (Devamı)

4.1.1. (4-hidroksifenil)-3-feniltiyazolidin-4-on (PS-1a) bileşiğinin spektral verileri

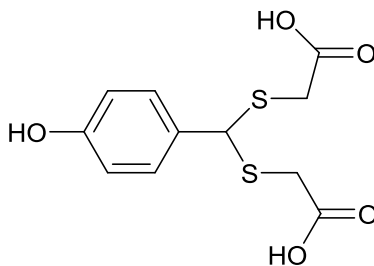


Şekil 4.1. PS-1a bileşiğinin yapısı

Bu tez çalışmasının birinci kısmında, ilk olarak (4-hidroksifenil)-3-feniltiyazolidin-4-on (PS-1a) bileşiği yöntem kısmında verilen deneysel yönteme göre sentezlendi. Reaksiyon sonucunda ham ürün karışımı silika jel kolon kromatografisi kullanılarak fraksiyonlarına ayrıldı ve ana ürün olarak beyaz katı bileşik % 35 verimle elde edildi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HETCOR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 1, EK 2, EK 3, EK 4 ve EK 5’de verilmiştir.

Erime noktası: 191–193 °C. **Elemental analiz** $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ hesaplanan (%): C, 66.40; H, 4.83; N, 5.16. Bulunan (%): C, 66.51; H, 4.87; N, 5.22. **^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 5/1$) δ (ppm):** 7.32 (m, A kısmı AA’BB’sistem, 2H, H_b ve $\text{H}_{b'}$), 7.19-7.08 (m, 5H, H_x and $\text{H}_{x'}$, H_y ve $\text{H}_{y'}$, H_k), 6.72 (m, B kısmı AA’BB’sistem, 2H, H_c ve $\text{H}_{c'}$), 6.04 (bs, 1H, H_2), 3.93 (q, $J = 15.8$ Hz, 2H, H_5). **^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD} = 5/1$) δ (ppm):** 171.7, 157.6, 137.4, 129.8, 129.3, 129.0, 127.5, 126.4, 115.8, 77.5, 66.1, 33.8. **IR (cm^{-1}):** 3095, 1643, 1590, 1454, 1398, 1219, 846, 697, 526.

4.1.2. 2,2'- (((4-hidroksifenil) metilen) bis (sülfanediil)) diasetik asit (PS-1b) bileşiğinin spektral verileri



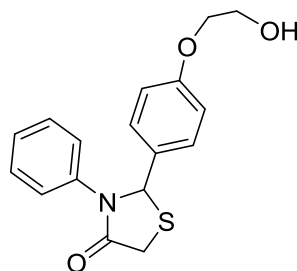
PS-1b

Şekil 4.2. PS-1b nolu bileşiğin yapısı

2,2'- (((4-hidroksifenil) metilen) bis (sülfanediil)) diasetik asit (PS-1b) bileşiği; kuru toluende anilin, p-hidroksi benzaldehit, tiyoglikolik asit ve ZnCl_2 kullanılarak yapılan reaksiyon sonucunda beyaz katı halinde yan ürün olarak % 15 verimle elde edildi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 6, EK 7 ve EK 8'de verilmiştir.

Erime noktası: 158–160 °C. **Elemental analiz** $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}_2$ hesaplanan (%): C, 45.82; H, 4.20; O, 27.74; S, 22.24. Bulunan (%): C, 45.53; H, 4.61. **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ 7.34 (s, ^1H), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, ^1H), 6.79 (d, $J = 8.6$ Hz, ^1H), 5.27 (s, ^1H), 3.42 (d, $J = 15.3$ Hz, ^1H), 3.18 (d, $J = 15.3$ Hz, ^1H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):** δ (ppm) = 173.24, 156.76, 129.43, 129.32, 115.56, 52.81, 34.12. **IR (cm^{-1}):** 3337, 3046, 1701, 1514, 1297, 1181, 628.

4.1.3. 2- (4- (2-hidroksietoksi) fenil) -3-feniltiyazolidin-4-on (PS-2) bileşiğinin spektral verileri



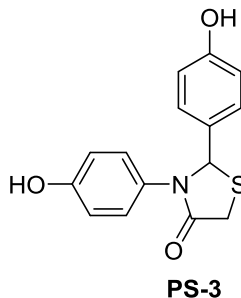
PS-2

Şekil 4.3. PS-2 nolu bileşiğin yapısı

2- (4- (2-hidroksietoksi) fenil) -3-feniltiyazolidin-4-on (PS-2) bileşiği; 0,3 g PS-1a kullanılarak elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün silika jel kolonu ile DCM çözücüsü kullanılarak saflaştırıldı ve sarı renkli viskoz bileşik % 86 verimle sentezlendi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY ve IR spektrumları sırasıyla; EK 9, EK 10, EK 11 ve EK 12’de verilmiştir.

Elementel analiz $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ hesaplanan (%): C, 64.74; H, 5.43; N, 4.44; O, 15.22; S, 10.17. Bulunan (%): C, 64.97; H, 4.75; N, 4.63. **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 7.32-7.16 (m, 4H), 7.14-7.10 (m, 3H), 6.79 (dm, $J = 8.5$ Hz 2H), 6.06 (s, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 4H), 3.92-3.87 (m, 2H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 171.5, 159.3, 137.6, 131.4, 129.3(2C), 128.9(2C), 127.4, 126.2(2C), 114.9(2C), 69.4, 65.6, 61.1, 33.8. **IR (cm^{-1}):** 3356 (OH); 2928 (Ar-H); 1668 (C=O); 1596, 1510 (C=N, C=C); 1076 (C-O-C).

4.1.4. 2,3-bis (4-hidroksifenil) tiyazolidin-4-on (PS-3) bileşiğinin spektral verileri

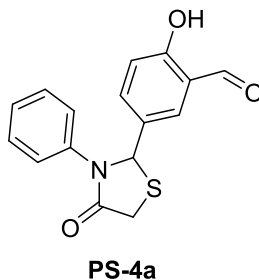


Şekil 4.4. PS-3 nolu bileşiğin yapısı

2,3-bis (4-hidroksifenil) tiyazolidin-4-on (PS-3) bileşiği yöntem kısmında belirtilen deneysel prosedüre göre sentezlendi. Reaksiyon sonucunda DCC kalıntıları bir süzgeç kâğıdı yardımıyla süzülerek sıvı kısım ekstrakte (DCM) edildi. Sonuç olarak silika jel kolon ile süzme işlemi yapılarak saflaştırılan bileşik dietileter’de tekrar kristallendirildi ve beyaz katı bileşik % 61 verimle elde edildi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HETCOR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 13, EK 14, EK 15, EK 16 ve EK 17’de verilmiştir.

Erime noktası: 215–217 °C. **Elemental analiz** $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ hesaplanan (%): C, 62.70; H, 4.56; N, 4.87. Bulunan (%): C, 62.75; H, 4.51; N, 4.83. **^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: 3/2) δ (ppm):** 7.03 (m, A kısmının AA’BB’ sistemi, 2H, $\text{H}_{4'}$ ve $\text{H}_{4''}$), 6.75 (m, A kısmının AA’BB’ sistemi, 2H, H_x ve $\text{H}_{x'}$), 6.64 (m, B kısmının AA’BB’ sistemi, 2H, H_y ve $\text{H}_{y'}$), 6.59 (m, B kısmının AA’BB’ sistemi, 2H, $\text{H}_{3'}$ ve $\text{H}_{1'}$), 5.81 (s, 1H, H_2), 3.82 (q, $J = 15.8$ Hz, 2H, H_5), 3.65 (bs, 2H, $2x$, $2x(-\text{OH})$). **^{13}C NMR (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: 3/2) δ (ppm):** 172.0, 157.6, 156.3, 129.8, 129.2, 128.8, 128.1, 116.0, 115.6, 66.6, 33.6. **IR (cm^{-1}):** 3388, 3205, 2928, 2801, 1635, 1511, 1274, 1168, 832, 626, 503.

4.1.5. 2-Hidroksi-5-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il) benzaldehit (PS-4a) bileşiğinin spektral verileri

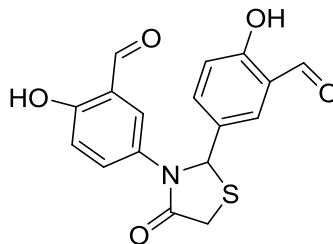


Şekil 4.5. PS-4a nolu bileşiğin yapısı

2-Hidroksi-5- (4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il) benzaldehit (PS-4a) bileşiği; 0,5 g PS-1a kullanılarak Yöntem-A'ya göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ham ürün silik jel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldıktan sonra EtOAc çözücüsü ile tekrar kristallendirildi. Sonuç olarak parlak turuncu katı ürün olarak % 72 verimle sentezlendi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HETCOR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 18, EK 19, EK 20, EK 21 ve EK 22'de verilmiştir.

Erime noktası: 154–156 °C. **Elementel analiz** $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ hesaplanan (%): C, 64.20; H, 4.38; N, 4.68. Bulunan (%): C, 64.24; H, 4.29; N, 4.72. **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 11.05 (bs, 1H, -OH), 9.80 (s, 1H, -COH), 7.52 (dd, $J_{4'3'} = 8.6$ Hz, $J_{4'4''} = 2.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 7.45 (d, $J_{4''4'} = 2.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$), 7.32-7.26 (m, 2H, H_x , and H_x'), 7.14-7.10 (m, 1H, H_y or H_y'), 7.22-7.17 (m, 2H, H_k and H_y' or H_y), 6.94 (d, $J_{3'4'} = 8.6$ Hz, 1H, H_3), 6.12 (s, 1H, H_2), 3.96 (ddd, $J = 17.0$ Hz, $J = 15.9$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 2H, H_5). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 196.2, 171.1, 162.3, 137.3, 136.1, 132.7, 130.9, 129.6, 127.8, 126.2, 120.3, 118.9, 65.1, 33.8. **IR** (cm^{-1}): 3230, 3024, 2843, 1665, 1587, 1484, 1367, 1275, 748, 532.

4.1.6. 5,5'- (4-okso-1,2,3,4-tetrazolidin-2,3-diil) bis (2-hidroksibenzaldehit) (PS-4b) bileşiğinin spektral verileri



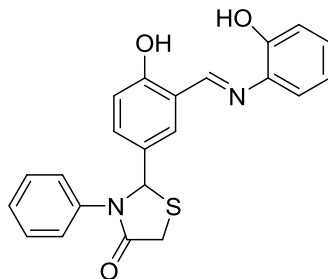
PS-4b

Şekil 4.6. PS-4b nolu bileşiğin yapısı

5,5'- (4-okso-1,2,3,4-tetrazolidin-2,3-diil) bis (2-hidroksibenzaldehit) (PS-4b) bileşiği; 0,4 g PS-2 kullanılarak Yöntem-A'ya göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ham ürün silik jel kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldıktan sonra EtOAc çözücüsü ile tekrar kristallendirildi. Sonuç olarak parlak turuncu katı ürün olarak % 51 verimle sentezlendi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HETCOR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 23, EK 24, EK 25, EK 26 ve EK 27'de verilmiştir.

Erime noktası: 149–151 °C **Elementel Analiz** $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S}$ (%): C, 59.47; H, 3.82; N, 4.08. Bulunan (%): C, 59.56; H, 3.72; N, 4.17. **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 11.08 (s, 1H, -OH), 11.00 (s, 1H, -OH), 9.82 (s, 1H, -COH), 9.77 (s, 1H, -COH), 7.53 (dd, $J_{4'3'} = 8.5$ Hz, $J_{4'4''} = 2.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 7.20 (dd, $J_{xy} = 8.5$ Hz, $J_{xx'} = 2.6$ Hz, 1H, H_x), 7.46 (d, $J_{4'4''} = 2.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$), 7.36 (d, $J_{x'x} = 2.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{x'}$), 6.98 (d, $J_{3'4'} = 8.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{3'}$), 6.92 (d, $J_{yx} = 8.5$ Hz, 1H, H_y), 6.95 (q, 2H, $J = 8.5$ Hz, $\text{H}_{3'}$ and H_y), 6.05 (bs, 1H, H_2), 3.95 (m, 2H, H_5). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 196.1, 196.0, 171.3, 162.5, 160.8, 136.1, 134.8, 132.8, 131.5, 130.4, 129.2, 120.8, 120.4, 119.3(2C), 65.0, 33.6. **IR (cm^{-1}):** 3062, 2937, 2845, 1649, 1483, 1370, 1276, 1149, 836, 735.

4.1.7. (E) -2- (4-hidroksi-3 - (((2 (hidroksifenil) imino) metil) fenil) fenil) -3-feniltiyazolidin-4-on (PS-5a) bileşiğinin spektral verileri



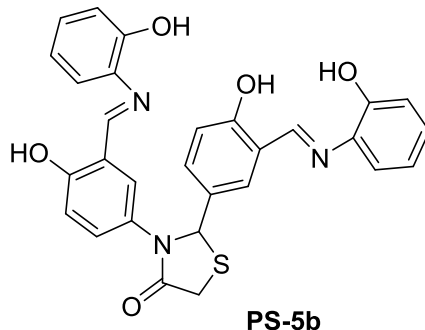
PS-5a

Şekil 4.7. PS-5a nolu bileşiğin yapısı

(E) -2- (4-hidroksi-3 - (((2 (hidroksifenil) imino) metil) fenil) fenil) -3-feniltiyazolidin-4-on (PS-5a) bileşiği; 0,5 g PS-4a kullanılarak Yöntem-B'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün az miktarda silika jel kolonunda süzüldü. Elde edilen ürün tekrar EtOH ile kristallendirildi ve % 61 verimle turuncu katı ürün sentezlendi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HETCOR, MALDI-TOF MS ve IR spektrumları sırasıyla; EK 28, EK 29, EK 30, EK 31, EK 32 ve EK 33'de verilmiştir.

Erime noktası: 110–112 °C. **Elementel analiz** $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ hesaplanan (%): C, 67.68; H, 4.65; N, 7.17. Bulunan (%): C, 67.72; H, 4.54; N, 7.25. **^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)** δ (ppm): 8.91 (s, 1H, -CH=N-), 7.64 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{4''}$), 7.39–7.24 (m, 6H, H_x , $\text{H}_{x'}$, H_y , $\text{H}_{y'}$, H_k , $\text{H}_{4'}$), 7.28 (m, 2H, $\text{H}_{x''}$, $\text{H}_{y'}$), 6.92 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.83 (dd, $J = 15.8, 7.3$ Hz, 1H, $\text{H}_{y''}$, $\text{H}_{x''}$), 6.46 (bs, 1H), 3.94 (q, $J = 15.8$ Hz, 2H, H_5). **^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6)** δ (ppm): 196.22, 171.1, 162.0, 161.5, 151.9, 138.3, 135.0, 132.6, 131.7, 130.5, 129.5, 129.0, 127.3, 126.7, 120.3, 120.1, 119.7, 118.0, 117.2, 64.0, 33.5. **IR** (cm^{-1}): 3620, 3062, 2934, 1623, 1492, 1150, 747, 693. **MALDI-TOF MS:** m/z $[\text{M}]^+$ için hesaplanan $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 390.46; bulunan $[\text{M}^+]$ 390.50.

4.1.8. 2,3-bis(4-hidroksi-3-((*E*)-((2-hidroksifenil)imino)metil)fenil)tiyazolidin-4-on (PS-5b) bileşiğinin spektral verileri

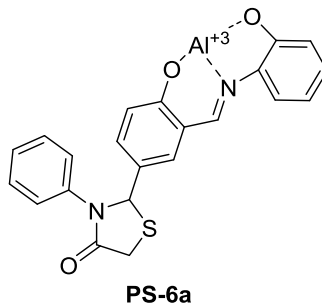


Şekil 4.8. PS-5b nolu bileşiğin yapısı

2,3-bis(4-hidroksi-3-((*E*)-((2-hidroksifenil)imino)metil)fenil)thiazolidin-4-on (PS-5b) bileşiği; 0,5 g PS-4b kullanılarak Yöntem-B'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün az miktarda silika jel kolonunda süzüldü. Elde edilen ürün tekrar EtOH ile kristallendirildi ve % 75 verimle turuncu katı ürün sentezlendi. Bileşiğin; ¹H NMR, ¹³C NMR, MALDI-TOF MS ve IR spektrumları sırasıyla; EK 34, EK 35, EK 36, ve EK 37'de verilmiştir.

Erime noktası: 173–175 °C. **Elementel analiz** C₂₉H₂₃N₃O₅S hesaplanan (%): C, 66.27; H, 4.41; N, 8.00. Bulunan (%): C, 66.17; H, 4.45; N, 7.98. **¹H NMR (600 MHz, DMSO)** δ (ppm): 9.77 (s, 1H, OH), 9.75 (s, 1H, OH), 8.91 (s, 1H, OH), 8.84 (s, 1H, OH), 7.66 (s, 1H, -CH=N), 7.56 (s, 1H, -CH=N), 7.33–7.30 (m, 4H), 7.09 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 6.83 (d, 4H, *J* = 8.1 Hz), 6.35 (s, 1H, -CH=, H₂), 4.02 (d, 1H, *J* = 16.00 Hz, -CH₂-), 3.89 (d, 1H, *J* = 15.17 Hz, -CH₂). **¹³C NMR (150 MHz, DMSO)** δ (ppm): 170.9, 161.7, 161.4, 160.9, 159.8, 151.6, 151.5, 134.92, 134.90, 132.5, 131.6, 130.4, 130.2, 129.0, 128.72, 128.66, 120.04 (3C), 119.91, 119.88, 119.74, 119.51, 117.74, 117.55, 117.0 (2C), 64.0, 33.12. **IR (cm⁻¹):** 3058, 2943, 2840, 2707, 1663, 1622, 1490, 1356, 1192, 1142, 745. **MALDI-TOF MS:** *m/z* [M]⁺ için hesaplanan C₂₉H₂₃N₃O₅S: 525.58; bulunan [M]⁺ 525.28.

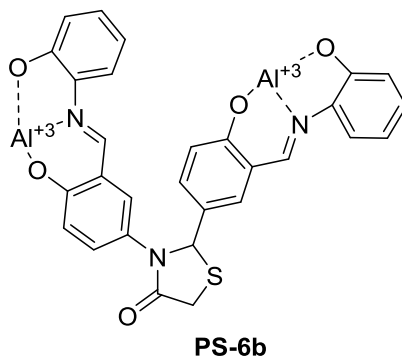
4.1.9. (E) -2- (4-hidroksi-3 - (((2 (hidroksifenil) imino) metil) fenil) fenil) -3-feniltiyazolidin-4-on bileşiğinin Al^{+3} ile kompleksi (PS-6a)



Şekil 4.9. PS-6a nolu bileşiğin yapısı

Yöntem C'ye göre alınan ölçümler sonucunda, ACN/ H₂O (v/v, 50/50) 10 mM konsantrasyonda hazırlanan 15 metal tuzu çözelti PS-5 (10^{-2} M) bileşiğine karşı test edildi. Çözeltinin spektral verileri 10 dakika karıştırıldıktan sonra UV-Vis ve floresans spektroskopisi ile ölçüldü (λ_{ex} = 390 nm, yarı genişlikleri = 5 nm/10 nm). 14 metal tuzu herhangi bir değişiklik göstermezken Al^{3+} metali ilave edildiğinde *turn off* (yanmayan) olan bileşik Al^{3+} ile *turn on* (yanan) haline gelerek 524 nm'de oldukça iyi bir floresans ölçüm alınmıştır.

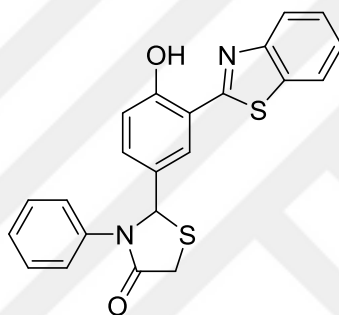
4.1.10. 2,3-bis(4-hidroksi-3-((E)-((2-hidroksifenil)imino)metil)fenil)tiyazolidin-4-on Al^{+3} Kompleksi (PS-6b)



Şekil 4.10. PS-6b nolu bileşiğin yapısı

Yöntem C'ye göre alınan ölçümler sonucunda, ACN/ H₂O (v/v, 50/50) 10 mM konsantrasyonda hazırlanan 15 metal tuzu çözelti PS-5 (10⁻² M) bileşiğine karşı test edildi. Çözeltinin spektral verileri 10 dakika karıştırıldıktan sonra UV-Vis ve floresans spektroskopisi ile ölçüldü ($\lambda_{\text{ex}} = 390$ nm, yarık genişlikleri = 5 nm/10 nm). 14 metal tuzu herhangi bir değişiklik göstermezken Al³⁺ metali ilave edildiğinde *turn on* (yanan) olan bileşik Al³⁺ ile *turn off* (yanmayan) haline gelerek 524 nm'de oldukça iyi bir floresans ölçüm alınmıştır.

4.1.11. 2- (3- (benzo [d] tiyazol-2-il) -4-hidroksifenil) -3-feniltiyazolidin-4-on (PS-7a) bileşiğinin spektral verileri



PS-7a

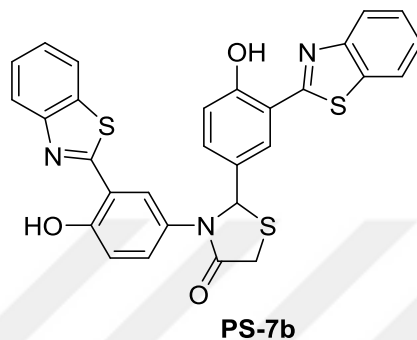
Şekil 4.11. PS-7a nolu bileşiğin yapısı

2- (3- (benzo [d] tiyazol-2-il) -4-hidroksifenil) -3-feniltiyazolidin-4-on (PS-7a) bileşiği; 0,5 g PS-4a kullanılarak Yöntem-D'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ham ürün az miktarda silika ile süzildükten sonra bileşik EtOH ile tekrar kristallendirildi. Sonuç olarak portakal renkli katı bileşik % 56 verimle sentezlendi. Bileşiğin; ¹H NMR, ¹³C NMR, COSY, HETCOR, MALDI-TOF MS ve IR spektrumları sırasıyla; EK 38, EK 39, EK 40, EK 41, EK 42 ve EK 43'de verilmiştir.

Erime noktası: 90–92 °C. **Elementel Analiz** C₂₂H₁₆N₂O₃S hesaplanan (%): C, 68.03; H, 4.15; N, 7.21; O, 12.36; S, 8.25. Bulunan (%): C, 67.78; H, 4.01, N, 6.97. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):** δ (ppm): 12.60 (s, 1H), 7.93 (ddd, $J = 17.5, 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.66 – 6.85 (m, 8H), 6.14 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.21 – 3.67 (m, 1H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):** δ (ppm): 171.17, 168.69, 158.56, 151.84, 137.45, 132.70, 131.77, 130.23,

129.53, 127.67, 127.49, 127.12, 126.33, 126.07, 122.49, 121.81, 118.87, 116.87, 65.41, 33.91. **IR** (cm^{-1}): 3060, 1753, 1684, 1496, 1492, 1215, 754, 693. **MALDI-TOF MS**: m/z $[M]^+$ için hesaplanan $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 404.50; bulunan $[M^+]$ 404.53.

4.1.12. 2,3-bis(3-(benzo[d]tiyazol-2-il)-4-hidroksifenil)tiyazolidin-4-on (PS-7b) bileşiğinin spektral verileri



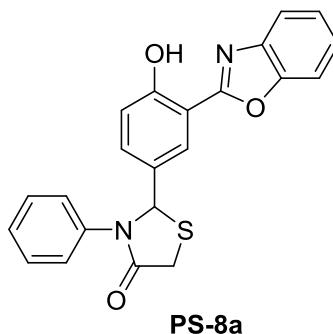
Şekil 4.12. PS-7b nolu bileşiğin yapısı

2,3-bis(3-(benzo[d]tiyazol-2-il)-4-hidroksifenil)tiyazolidin-4-on (PS-7b) bileşiği; 0,5 g PS-4b kullanılarak Yöntem-D'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ham ürün az miktarda silika ile süzildükten sonra bileşik EtOH ile tekrar kristallendirildi. Sonuç olarak turuncu renkli katı bileşik % 41 verimle sentezlendi Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, MALDI-TOF MS ve IR spektrumları sırasıyla; EK 44, EK 45, EK 46, EK 47 ve EK 48'de verilmiştir.

Erime noktası: 248–250 °C. **Elemental Analiz** $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_3$ hesaplanan (%): C, 62.91; H, 3.46; N, 7.59; O, 8.67; S, 17.37. Bulunan (%): C, 62.55; H, 3.71; N, 7.52.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 12.63 (s, 1H), 12.52 (s, 1H), 7.90 (dt, $J = 24.1, 10.0$ Hz, 4H), 7.60 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.54 – 7.34 (m, 3H), 7.20 – 6.95 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.13 – 3.89 (m, 1H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ ppm: 171.39, 168.58, 168.39, 158.82, 157.33, 151.80, 132.77, 132.70, 132.05, 131.15, 130.06, 128.93, 127.86, 127.11, 127.05, 126.80, 126.08, 126.03, 122.51, 121.78, 119.17, 119.05, 117.31, 116.97, 110.01, 65.79, 33.66. **IR** (cm^{-1}): 3063, 2885, 1702, 1494, 1212, 752, 724. **MALDI-TOF MS**: m/z $[M]^+$ için hesaplanan $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_3$: 553.67; bulunan $[M^+]$ 553.37.

4.1.13. 2- (3- (benzo [d] oksazol-2-il) -4-hidroksifenil) -3-fenil tiyazolidin-4-on (PS-8a) bileşiğinin spektral verileri

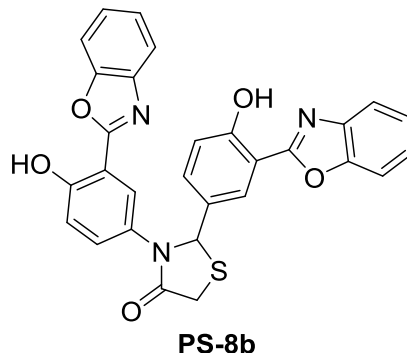


Şekil 4.13. PS-8a nolu bileşiğin yapısı

2- (3- (benzo [d] oksazol-2-il) -4-hidroksifenil) -3-fenil tiyazolidin-4-on (PS-8a) bileşiği; 0,2 g PS-5a kullanılarak Yöntem-E'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ham ürün az miktarda silika jel kolonunda EtOAc ile süzülerek turuncu renkli katı bileşik % 75 verimle sentezlendi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HETCOR, MALDI-TOF MS ve IR spektrumları sırasıyla; EK 49, EK 50, EK 51, EK 52, EK 53 ve EK 54'de verilmiştir.

Erime noktası: 178- 180 °C. **Elementel analiz** $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ hesaplanan (%): C, 68.03; H, 4.15; N, 7.21; O, 12.36; S, 8.25. Bulunan (%): C, 67.95; H, 4.01; N, 7.33. **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 11.56 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.66 (ddd, $J = 25.2, 5.9, 3.4$ Hz, 2H), 7.51 – 6.89 (m, 17H), 6.14 (s, 1H), 4.19 – 3.74 (q, 3H), 1.58 (s, 2H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 171.20, 162.27, 159.26, 149.27, 139.98, 137.50, 132.58, 130.65, 129.51, 127.62, 126.26, 126.18, 125.96, 125.43, 119.57, 118.41, 111.00, 110.82, 65.47, 33.85. **IR** (cm^{-1}): 3002, 1696, 1634, 1493, 1276, 743. **MALDI-TOF MS:** m/z $[\text{M}]^+$ için hesaplanan $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: 388.44; bulunan $[\text{M}^+]$ 388.51.

4.1.14. 2,3-bis(3-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-hidroksifenil)tiyazolidin-4-on (PS-8b) bileşiğinin spektral verileri

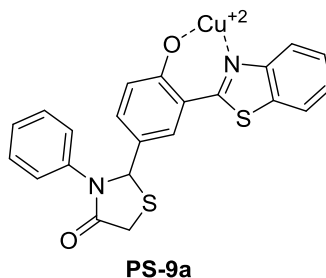


Şekil 4.14. PS-8b nolu bileşiğin yapısı

2,3-bis(3-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-hidroksifenil)tiyazolidin-4-on (PS-8b) bileşiği; 0,2 g PS-5b kullanılarak Yöntem-E'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ham ürün az miktarda silika jel kolonunda EtOAc ile süzülerek turuncu renkli katı bileşik % 50 verimle sentezlendi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY ve IR spektrumları sırasıyla; EK 55, EK 56, EK 57 ve EK 58'de verilmiştir.

Erime noktası: 232–234 °C. **Elemental Analiz** $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ hesaplanan (%): C, 66.79; H, 3.67; N, 8.06; O, 15.34; S, 6.15. Bulunan (%): C, 66.18; H, 3.25; N, 8.19. **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ ppm: 11.46 (d, $J = 31.9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 17.8, 8.8$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.96 (q, $J = 15.8$ Hz, 1H), 1.52 (s, 2H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ ppm: 171.39, 168.58, 168.39, 158.82, 157.33, 151.80, 132.77, 132.70, 132.05, 131.15, 130.06, 128.93, 127.86, 127.11, 127.05, 126.80, 126.08, 126.03, 122.51, 121.78, 119.17, 119.05, 117.31, 116.97, 110.01, 65.79, 33.66. **IR** (cm^{-1}): 3057, 2910, 1684, 1631, 1497, 1247, 763.

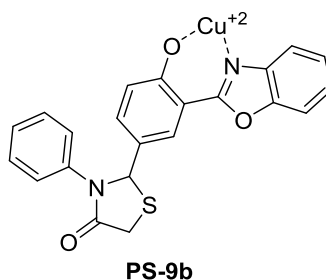
4.1.15. 2- (3- (benzo [d] tiyazol-2-il) -4-hidroksifenil) -3-feniltiyazolidin-4-on bileşiğinin Cu⁺² ile kompleksi (PS-9a)



Şekil 4.15. PS-9a nolu bileşiğin yapısı

Yöntem C'ye göre alınan ölçümler sonucunda, ACN/ H₂O (v/v, 50/50) 10 mM konsantrasyonda hazırlanan 15 metal tuzu çözelti PS- 7a (10⁻² M) bileşiğine karşı test edildi. Çözeltinin spektral verileri 10 dakika karıştırıldıktan sonra UV-Vis ve floresans spektroskopisi ile ölçüldü (λ_{ex} = 390 nm, yarı genişlikleri = 5 nm/10 nm). 14 metal tuzu herhangi bir değişiklik göstermezken Cu⁺² metali ilave edildiğinde *turn on* (yanan) olan bileşik Cu⁺² ile *turn off* (yanmayan) haline gelerek 561 nm'de oldukça iyi bir floresans ölçüm alınmıştır.

4.1.16. 2- (3- (benzo [d] oksazol-2-il) -4-hidroksifenil) -3-fenil tiyazolidin-4-on bileşiğinin Cu⁺² ile kompleksi (PS-9b)

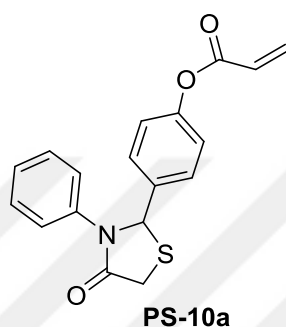


Şekil 4.16. PS-9b nolu bileşiğin yapısı

Yöntem C'ye göre alınan ölçümler sonucunda, ACN/ H₂O (v/v, 50/50) 10 mM konsantrasyonda hazırlanan 15 metal tuzu çözelti PS-8a (10⁻² M) bileşiğine karşı test edildi. Çözeltinin spektral verileri 10 dakika karıştırıldıktan sonra UV-Vis ve floresans

spektroskopisi ile ölçüldü ($\lambda_{ex} = 390$ nm, yarı genişlikleri = 5 nm/10 nm). 14 metal tuzu herhangi bir değişiklik göstermezken Cu^{+2} metali ilave edildiğinde *turn on* (yanan) olan bileşik Cu^{+2} ile *turn off* (yanmayan) haline gelerek 561 nm’de oldukça iyi bir floresans ölçüm alınmıştır.

4.1.17. 4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenil-3-butenolat (PS-10a) bileşiğinin spektral verileri

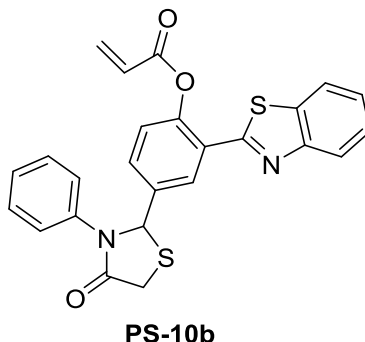


Şekil 4.17. PS-10a nolu bileşiğin yapısı

4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenil-3-butenolat (PS-8a) bileşiği; 0,1 g PS-1a kullanılarak Yöntem-F’ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda ürün gerekli saflaştırma işlemleri yapılarak, beyaz katı olarak % 75 verimle sentezlendi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HETCOR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 59, EK 60, EK 61, EK 62 ve EK 63’de verilmiştir.

Erime noktası: 193–195 °C. **Elemental analiz** $C_{19}H_{17}N_3S$ hesaplanan (%): C, 67.24; H, 5.05; N, 4.13; O, 14.14; S, 9.45. Bulunan (%): C, 68.17; H, 4.86; N, 3.94. **^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ (ppm): 7.35 – 7.24 (m, 4H), 7.21 – 7.13 (m, 3H), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 17.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 17.3, 10.4$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.00 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.05 – 3.81 (q, 2H). **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)**: δ (ppm) = 171.26, 164.39, 150.99, 137.53, 137.12, 133.19, 129.44, 128.41, 127.89, 127.49, 125.91, 122.19, 65.35, 33.69. **IR** (cm^{-1}): 3065, 1731, 1694, 1590, 1497, 1371, 1237, 846, 751.

4.1.18. 2-(benzo[d]tiyazol-2-il)-4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenil-3-butenolat (PS-10b) bileşiğinin spektral verileri

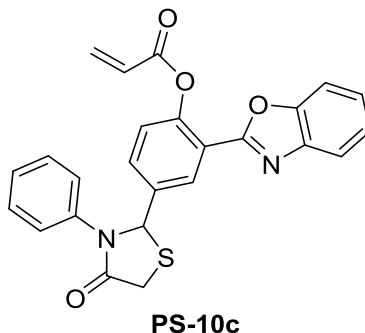


Şekil 4.18. PS-10b nolu bileşiğin yapısı

2-(benzo[d]tiyazol-2-il)-4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenil-3-butenolat (PS-10b) bileşiği; 0,1 g PS-7a kullanılarak Yöntem-F'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda ürün gerekli saflaştırma işlemleri yapılarak, beyaz katı olarak % 62 verimle sentezlendi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY ve IR spektrumları sırasıyla; EK 64, EK 65, EK 66 ve EK 67'de verilmiştir.

Erime noktası: 196–198 °C. **Elemental analiz** $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ hesaplanan (%): C, 66.08; H, 4.27; N, 5.93; O, 10.16; S, 13.57. Bulunan (%): C, 67.93; H, 3.88; N, 5.27. **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 8.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 0H), 7.62 – 7.34 (m, 3H), 7.36 – 7.10 (m, 5H), 6.70 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 17.2, 10.4$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.14 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.17 – 3.83 (q, 2H), 1.66 (s, 2H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)**: δ (ppm) = 171.35, 163.93, 161.38, 152.68, 148.41, 138.17, 137.39, 135.72, 134.38, 129.64, 129.60, 128.86, 127.82, 127.67, 126.72, 126.59, 126.02, 125.79, 124.56, 123.65, 121.61, 65.10, 45.97, 33.72, 29.95, 8.86. **IR** (cm^{-1}): 3068, 1730, 1692, 1498, 1371, 1237, 1193, 750, 695.

4.1.19. 2-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenil-3-butenolat (PS-10c) bileşiğinin spektral verileri

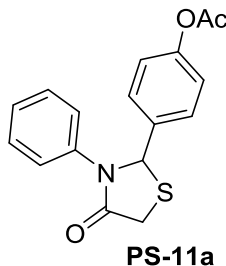


Şekil 4.19. PS-10c nolu bileşiğin yapısı

2-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenil-3-butenolat (PS-10c) bileşiği; 0,1 g PS-8a kullanılarak Yöntem-F'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda ürün gerekli saflaştırma işlemleri yapılarak, beyaz katı olarak % 65 verimle sentezlendi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 68, EK 69 ve EK 70'de verilmiştir.

Erime noktası: 178–180 °C. **Elemental analiz** $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ hesaplanan (%): C, 68.41; H, 4.42; N, 6.14; O, 14.02; S, 7.02. Bulunan (%): C, 68.36; H, 4.05; N, 6.23. **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 8.26 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.73 (s, 3H), 7.61 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.10 (m, 36H), 6.66 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 6.55 – 6.39 (m, 1H), 6.28 – 6.02 (m, 3H), 4.17 – 3.84 (m, 2H), 3.84 – 3.52 (m, 3H), 1.25 (s, 12H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)**: δ (ppm) = 171.28, 164.74, 159.46, 150.56, 149.34, 141.75, 138.32, 137.33, 133.30, 131.01, 129.61, 129.31, 127.97, 127.71, 126.03, 125.91, 125.10, 124.99, 121.11, 120.61, 110.79, 65.01, 33.71, 29.93. **IR** (cm^{-1}): 3002, 1695, 1548, 1493, 1336, 1276, 846, 743, 528.

4.1.20. 4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenil asetat (PS-11a) bileşiğinin spektral verileri

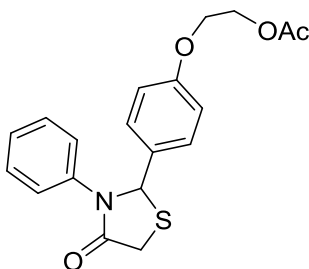


Şekil 4.20. PS-11a nolu bileşiğin yapısı

4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenil asetat (PS-11a) bileşiği; 0,2 g PS-1a kullanılarak Yöntem-G'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda açık kahve rengi katı bileşik % 81 verimle sentezlendi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 71, EK 72, EK 73'de verilmiştir.

Erime noktası: 142–144 °C. **Elemental analiz** $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ hesaplanan (%): C, 65.16; H, 4.82; N, 4.47; O, 15.32; S, 10.23. Bulunan (%): C, 65.31; H, 4.22; N, 4.37. **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 7.29 (dd, $J = 11.1, 7.6$ Hz, 4H), 7.16 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.04 – 3.79 (m, 1H), 2.26 (s, 3H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 171.29, 169.31, 151.09, 137.54, 137.07, 129.42, 128.38, 127.48, 125.91, 122.21, 65.34, 33.66, 21.34. **IR** (cm^{-1}): 2885, 1685, 1753, 1356, 1189, 1219, 846, 690, 528.

4.1.21. 2-(4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-yl)phenoksi)etil asetat (PS-11b) bileşiğinin spektral verileri



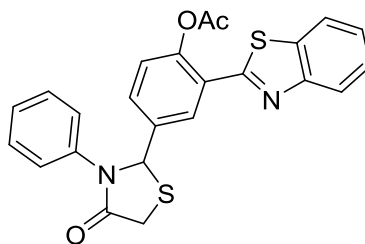
PS-11b

Şekil 4.21. PS-11b nolu bileşiğin yapısı

2-(4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)phenoksi)etil asetat (PS-11b) bileşiği; 0,3 g PS-2 kullanılarak Yöntem-G'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda açık kahve rengi sıvı bileşik % 79 verimle sentezlendi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 74, EK 75, Ek 76'da verilmiştir.

Elementel analiz $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ hesaplanan (%): C, 65.16; H, 4.82; N, 4.47; O, 15.32; S, 10.23. Bulunan (%): C, 64.74; H, 4.51; N, 4.91. **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 7.33 – 7.18 (m, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 8.7$ Hz, H), 6.07 (s, H), 4.41 – 4.28 (m, H), 4.15 – 4.02 (m, H), 3.89 (qd, $J = 15.8, 1.2$ Hz, 1H), 2.04 (s, 1H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 171.14, 158.97, 137.69, 131.88, 129.29, 128.80, 127.28, 126.05, 114.96, 66.05, 65.44, 62.90, 33.81, 21.12. **IR** (cm^{-1}): 2931, 1735, 1682, 1220, 1053, 750, 692.

4.1.22. 2-(benzo[d]tiyazol-2-il)-4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenil asetat (PS-11c) bileşiğinin spektral verileri



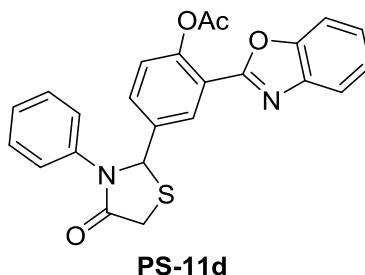
PS-11c

Şekil 4.22. PS-11c nolu bileşiğin yapısı

2-(benzo[d]tiyazol-2-il)-4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenil asetat (PS-11c) bileşiği; 0,2 g PS-7a kullanılarak Yöntem-G'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ham ürün az miktarda silika ile süzülerek viskoz bileşik % 65 verimle sentezlendi Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 77, EK 78 ve EK 79'da verilmiştir.

Elementel Analiz $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ hesaplanan (%): C, 64.56; H, 4.06; N, 6.27; O, 10.75; S, 14.36. Bulunan (%): C, 66.42; H, 4.27, N, 6.11. **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ (ppm): 8.24 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.52 – 7.30 (m, 3H), 7.28 – 7.09 (m, 9H), 6.16 (s, 2H), 4.21 – 3.72 (m, 2H), 2.40 (s, 3H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):** δ (ppm): 171.38, 168.96, 161.57, 152.80, 148.53, 138.12, 137.38, 135.60, 129.71, 129.62, 128.92, 127.69, 126.79, 126.49, 126.03, 125.88, 124.68, 123.68, 121.64, 65.08, 33.73, 22.03. **IR** (cm^{-1}): 2974, 1752, 1685, 1356, 1189, 749, 690.

4.1.23. 2-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenilasetat (PS-11d) bileşiğinin spektral verileri

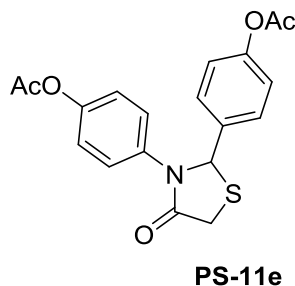


Şekil 4.23. PS-11d nolu bileşiğin yapısı

2-(benzo[d]oksazol-2-il)-4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenil asetat (PS-11d) bileşiği; 0,2 g PS-8a kullanılarak Yöntem-G'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ham ürün az miktarda silikada EtOAc ile süzülerek krem rengi viskoz bileşik % 68 verimle sentezlendi Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 80, EK 81 ve EK 82'de verilmiştir.

Elementel Analiz $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ hesaplanan (%): C, 66.96; H, 4.21; N, 6.51; O, 14.87; S, 7.45. Bulunan (%): C, 67.12; H, 4.53, N, 7.88. **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):** δ (ppm): 8.24 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 5H), 6.21 (s, 1H), 4.12 – 3.84 (m, 2H), 2.45 (s, 3H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3):** δ (ppm): 171.29, 169.86, 159.15, 150.33, 149.59, 141.93, 138.29, 137.36, 131.01, 129.60, 129.10, 127.70, 126.01, 125.10, 125.02, 121.08, 120.63, 110.79, 65.03, 33.70, 21.53. **IR (cm^{-1}):** 3066, 2926, 2934, 1690, 1496, 1370, 1186, 748, 693.

4.1.24. (4-okso-2,3-diil)bis(4,1-fenilen) diasetat (PS-11e) bileşiğinin spektral verileri



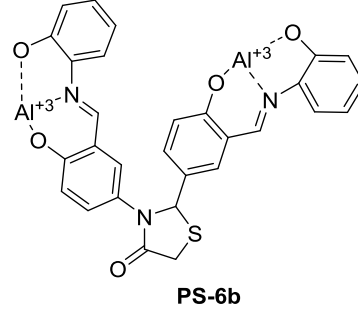
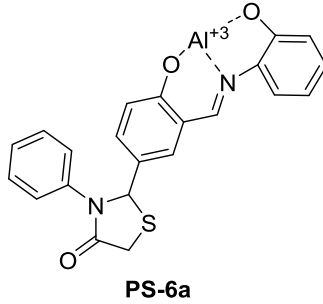
Şekil 4.24. PS-11e nolu bileşiğin yapısı

(4-okso-2,3-diil)bis(4,1-fenilen) diasetat (PS-11e) bileşiği; 0,2 g PS-3 kullanılarak Yöntem-G'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda açık kahve rengi katı bileşik % 58 verimle sentezlendi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 83, EK 84, EK 85'de verilmiştir.

Erime noktası: 147–148 °C. **Elemental analiz** $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ hesaplanan (%): C, 61.44; H, 4.61; N, 3.77; O, 21.54; S, 8.63. Bulunan (%): C, 61.55; H, 4.48; N, 3.91. **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.05 – 3.78 (q, 1H), 2.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 171.35, 169.35, 151.17, 149.39, 137.05, 135.04, 128.27, 126.74, 122.49, 122.39, 65.29, 33.52, 21.39. **IR** (cm^{-1}): 2925, 2854, 1745, 1687, 1506, 1365, 1198, 852, 679.

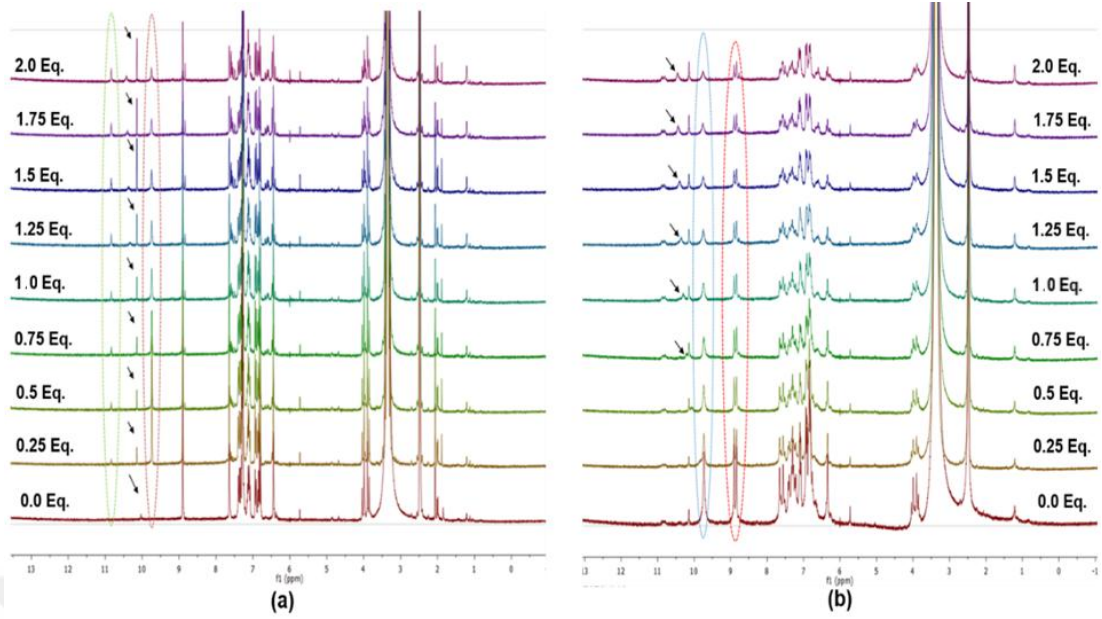
4.2. Sensör Bileşiklerin Uygulamaları

4.2.1. Al^{+3} sensör bileşiklerin özelliklerinin incelenmesi



PS-6a ve PS-6b problemlerinin Al^{+3} ile bağlanma modunu daha derinden anlamak için ^1H NMR titrasyonu gerçekleştirilmiştir. DMSO- d_6 ' da alınan ölçümlerde PS-6a bileşiğine ait, imin ve fenolik -OH proton sinyalleri sırasıyla 10.1 ppm ve 8.91 ppm'de geldiği görülmektedir. Bu bileşiğin üzerine 1.0 ek. Al^{+3} çözeltisi ilave edildiğinde, 10.1 ppm' deki hidroksil protonlarının kaybolarak 10.9 ppm ve 9.8 ppm' de iki yeni sinyal oluşmuştur. Bun göre, PS-6a probunun Al^{+3} ile etkileşim yoluyla hidroksil protonunun deprotonasyonunu açıkça göstermiştir (Şekil 4.25a.).

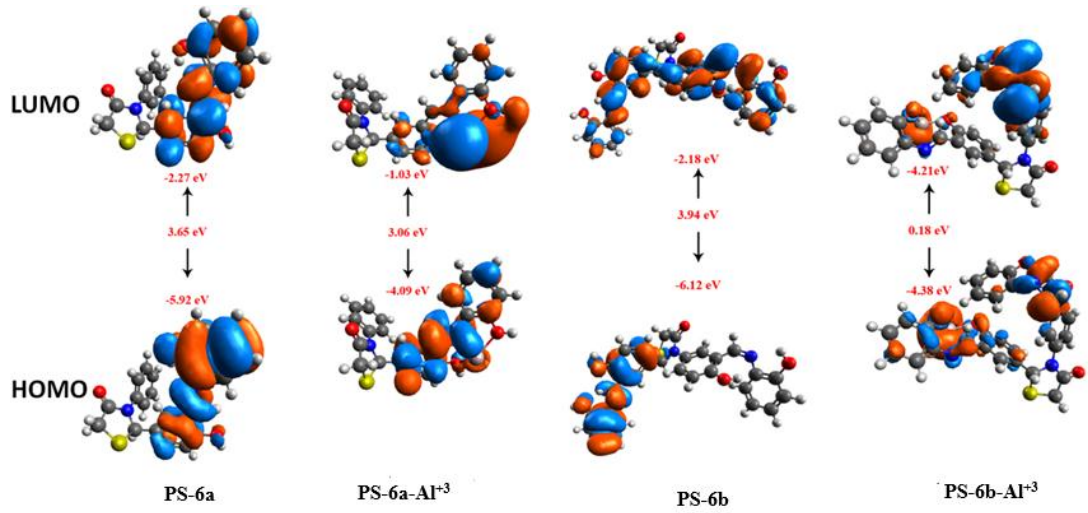
PS-6b probu incelendiğinde, sırasıyla 9.77 - 8.84 ppm' de ve 7.66 - 7.56 ppm' de fenol ünitesinin hidroksil protonu sinyallerinin geldiği görülmektedir. Çeşitli (0.0-2.0 ek.) Al^{+3} çözeltisi ilave edildiğinde, 9.77 ve 9.75 ppm' deki oksijen atomu ile alüminyum (III) arasındaki kompleks oluşumunu gösteren piklerin kademeli olarak ortadan kalktığı ve ayrıca artan Al^{+3} konsantrasyonunun bir sonucu olarak imin proton sinyallerinin de giderek azalttığı görülmektedir (Şekil 4.25b.).



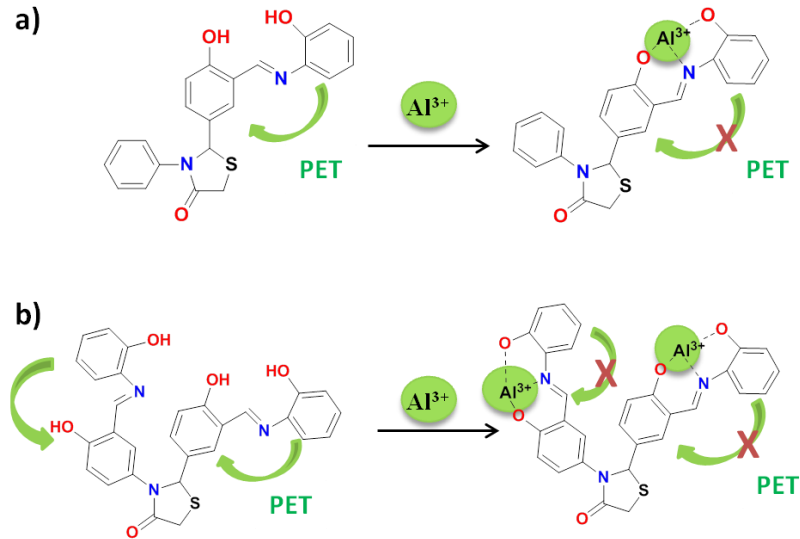
Şekil 4.25. (a) PS-6a ve (b) PS-6b' nin 0.0-2.0 ek. Al^{+3} varlığında ^1H NMR spektrumları

Bunlara ek olarak, PS-6a ve PS-6b probunun Al^{+3} ile komplekslerinin optimize edilmiş konfigürasyonlarını ve HOMO - LUMO enerji seviyelerini doğrulamak için yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) kullanıldı. Gaussian 09 yazılımını optimize etmek için B3LYP ve 3-21G/Lanl2dz temel set parametreleri kullanıldı. Şekil 4.26.'da gösterildiği gibi, PS-6a ve PS-6b sensörünün HOMO ve LUMO' sunun moleküler dağılımlarının moleküler yörünge şekilleri ve boyutları üzerinden sensörlerin o-fenileamin ve imin kısımlarına yayıldığı açıkça görülmektedir.

PS-6a ve PS-6b Al^{+3} sensörlerinin HOMO ve LUMO' sunun PS-6a ve PS-6b probunun o-fenilenamin ve imin grupları üzerinde yer aldığı Şekil 4.24.'de gösterilen moleküler orbital şekil ve boyutlardan açıkça görülmektedir. Buna göre, PS-6a ve PS-6b'nin HOMO ve LUMO orbitalleri arasındaki enerji boşluğunun sırasıyla 3.65 ve 3.94 eV, bu boşlukların ise PS-6a- Al^{+3} ve PS-6b-4- Al^{+3} için 3.06 ve 0.18 eV olduğu hesaplanmıştır. Hazırlanan PS-6a ve PS-6b sensörlerine kıyasla komplekslerin daha düşük HOMO-LUMO enerji boşluğundan da anlaşılabacağı gibi, PS-6a ve PS-6b problemlerinin kararlı PS-6a- Al^{+3} ve PS-6b- Al^{+3} kompleksleri oluşturduğu kolayca söylenebilir.



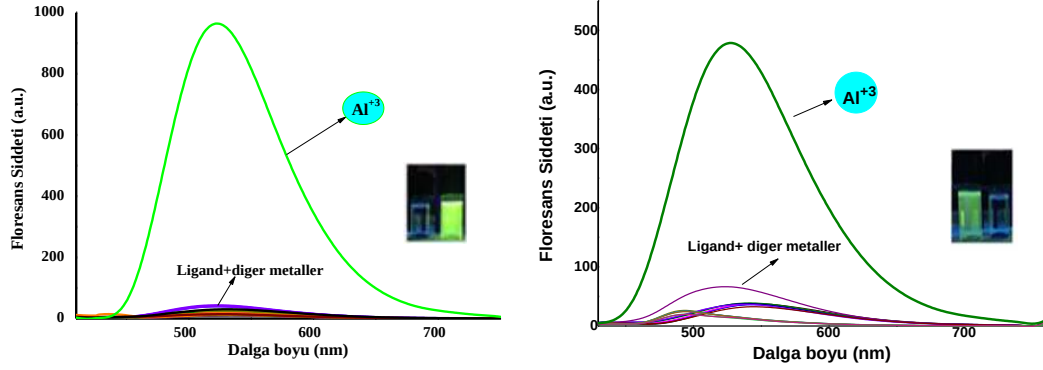
Şekil 4.26. PS-6a-Al³⁺, PS-6b-Al³⁺ komplekslerinin HOMO ve LUMO dağılımları ile birlikte optimize edilmiş konfigürasyonları



Şema 4.2. (a) PS-5a ve (b) PS-5b'nin alüminyum (III) iyonlarıyla bağlanma mekanizması

Hazırlanan ACN/H₂O (v/v=50/50, 10 μ M, pH=7.0) solüsyonunda hem kemosensör PS-6a hem de PS-6b solüsyonları 524 nm'de herhangi bir renk gözlenmedi. Bunun nedeni, imin nitrojenden tiyazolidin ünitesine PET (fotoindüklenmiş elektron transferi) yoluyla 524 nm'de gerçekleşen uyarılmadan sonra çok düşük floresans emisyonu vermesi söylenebilir (Şema 4.2.). Ancak çeşitli metal iyonlarının (Zn^{+2} , K^{+} , Hg^{+2} , Al^{+3} , Co^{+2} , Mg^{+2} , Sr^{+2} , Ni^{+2} , Mn^{+2} , Ba^{+2} , Mn^{+2} , Fe^{+2} , Cu^{+2} , Fe^{+3} ve Pb^{+2}) 5'er ek. olacak şekilde PS-5a ve PS-5b'ye eklenmesinden sonra ACN/H₂O (v/v=50/50, 10 μ M, pH=7.0) solüsyonu, diğer metal katyonları hemen hemen hiç floresans artışına neden

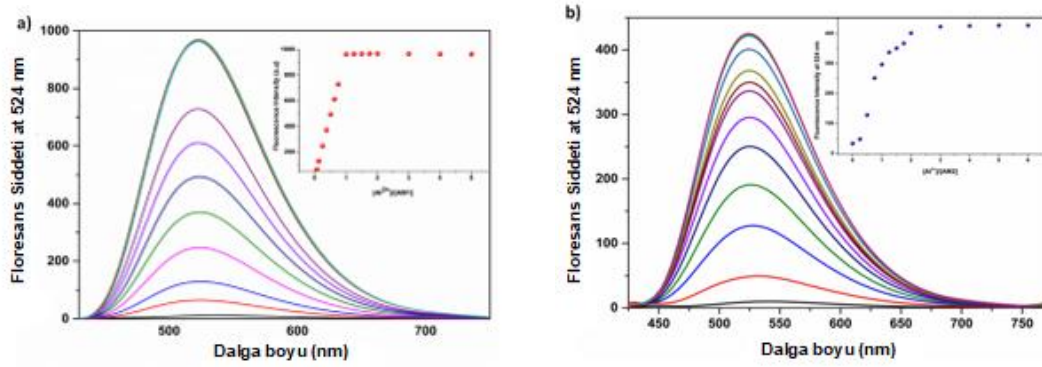
olmazken, Al^{+3} iyonlarına karşı dikkate değer seçici ve hassas tepki göstermiştir (Şekil 4.27.).



Şekil 4.27. (a) PS-5a ve (b) PS-5b'nin farklı metal iyonlarının eklenmesinden sonra floresans emisyon spektrumları ($\lambda_{ex} = 390\text{nm}$, yarık: 5-10)

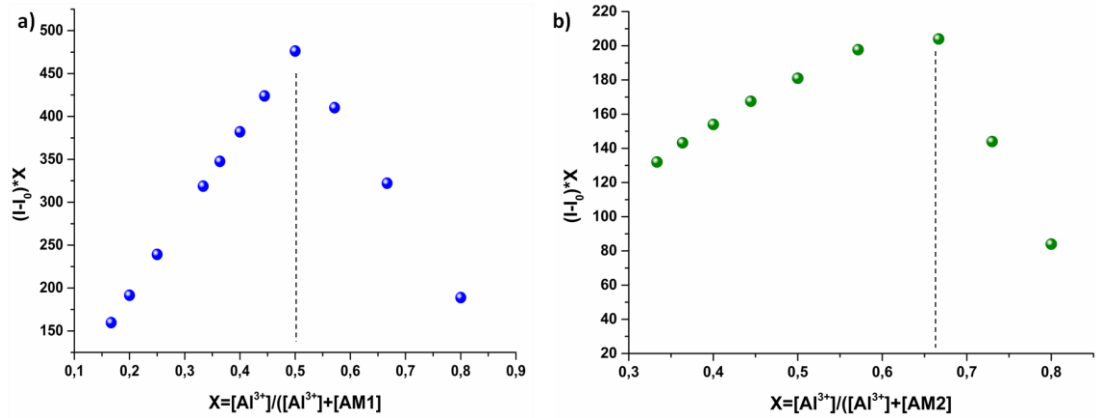
PS-6a ve PS-6b'deki $-C=N-$ grupları elektron donörleri olarak hareket eder ve her prob ile Al^{+3} arasındaki kararlı şelasyonun oluşumu problemlerdeki PET işlemi ile önlenerek güçlü floresans artışına yol açabilir (Şema 4.2). PS-6a ve PS-6b bileşiklerinin Al^{+3} arasındaki kompleksi, maksimum emisyon dalga boyu ($\lambda_{em} = 524\text{ nm}$, $\lambda_{ex} = 390\text{ nm}$) ile güçlü yeşil emisyonu vererek $\lambda_{em} = 524\text{ nm}$ 'de Al^{+3} 'ya karşı açık bir "turn-on" (yanma) tepkisi göstermiştir. Bunun sonucu olarak, tiyazolidin ve amin sübstituentlerine sahip PS-6b'nin HOMO-LUMO bant boşlukları azalmış ve ayrıca radyasyon bozunma süreci etkilenmiştir. Bu sonuçlar, her bir kemosensör (PS-6a ve PS-6b) ile Al^{+3} arasındaki kompleks oluşumunun gerçekleştiğini ve alüminyum iyonlarına karşı 524 nm 'de güçlü floresans yanma (turn-on) davranışının kolaylıkla gözlemlenebileceğini göstermiştir.

Sentezlenen PS-6a ve PS-6b problemlerinin Al^{+3} 'ya karşı duyarlılığını değerlendirmek için, Al (III) iyonlarının varlığında bileşik çözeltilerinin floresans şiddeti 2 dakika sonra kaydedildi ve sonuçlar Şekil 4.28a. ve Şekil 4.28b.'de gösterilmiştir. Al^{+3} 'un (0.0-5.0 ek.) bileşikler PS-6a ve PS-6b çözeltilerine ($10.0\text{ }\mu\text{M}$) kademeli olarak eklenmesinin bir sonucu olarak, 524 nm 'de emisyon yoğunluğu arttı ve 1.0 ve 2.0 ek. ilave edilmesinden sonra sabit kalmıştır.



Şekil 4.28. (a) PS-6a ve (b) PS-6b'nin (10 μ M) floresansı, ACN/H₂O'da (h/h = 50/50, pH:7.4) farklı Al³⁺ (0.0-5.0 ek.) konsantrasyonları ile tepkisi (λ_{ex} = 390nm)

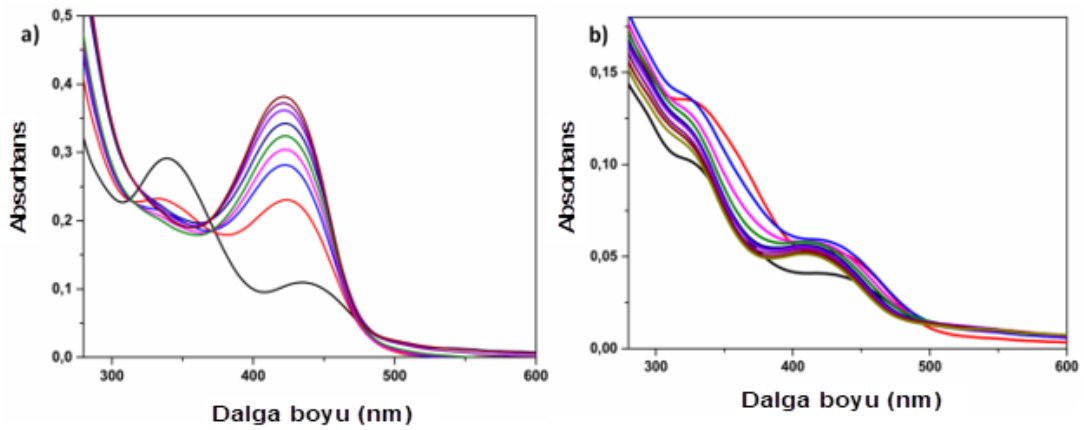
Yapılan ölçümler sonucunda çizilen Al³⁺/PS-6a ve Al³⁺/PS-6b'nin Job grafikleri sırasıyla 1:1 ve 2:1 metal/ligand oranına sahip olduğunu göstermiştir (Şekil 4.29a. ve Şekil 4.29b.). Buna göre; Al³⁺ ile yapılan her sensör için floresans titrasyon yöntemi ile belirlenen ilişki sabitleri (K_a) sırasıyla, Al³⁺/PS-6a için $7.7 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ ve Al³⁺/PS-6b için $3.1 \times 10^1 \text{ M}^{-1}$ olarak hesaplanmıştır. Elde edilen iki birleşme sabiti karşılaştırıldığında, PS-6b ve Al³⁺ kompleksi için büyük K_a değeri elde edilmiştir ve bu sonuç 2:1 kompleksinin oluşumunu destekler niteliktedir.



Şekil 4.29. ACN/H₂O'daki (a) PS-6a-Al³⁺ ve (b) PS-6b-Al³⁺ kompleksinin Job grafikleri

PS-6a ve PS-6b bileşiklerinin LOD'sini belirlemek için nanomolar seviyelerde Al³⁺ konsantrasyonuna karşı doğrusal emisyon yoğunluğu grafikleri belirlenmiştir. PS-6a ve PS-6b probunun LOD değerleri ($\text{LOD} = 3 \text{ std/K}$) sırasıyla 0,11 μ M ve 4,4 μ M'dir. Bu değerlerin Dünya Su Örgütü'nün içme suyu kılavuzlarında alüminyum (III) iyonları için izin verilen 7,41 μ M sınır değerlerinin altında olduğu tespit edilmiştir.

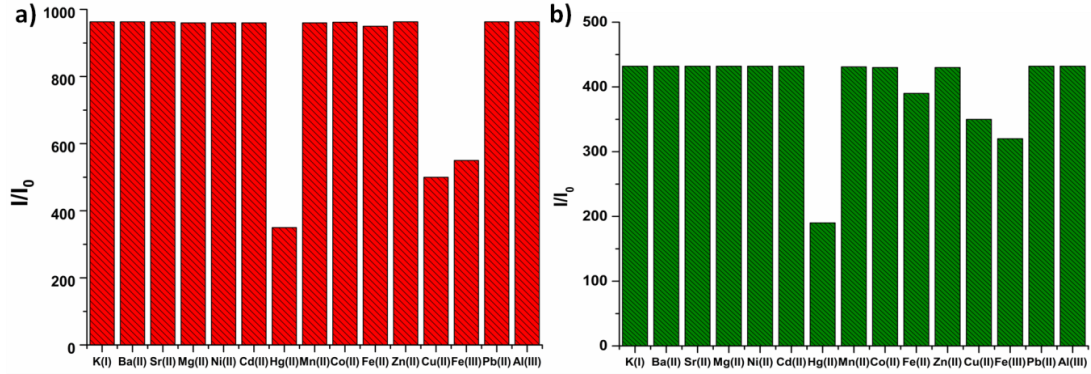
Buna ek olarak, ACN/H₂O (v/v=50/50, 10 μ M, pH=7.0) solüsyonunda her sensörün UV ile görülebilen absorpsiyon bantları incelenmiştir. PS-6a ve PS-6b'nin (10 μ M) absorpsiyon bantları sırasıyla 320 nm ve 440 nm'de gözlenmiş ve bu bantların sensörlerde $n-\pi^*$ ve $\pi-\pi^*$ geçişleriyle ilişkili olduğu rahatlıkla söylenebilmektedir. Al⁺³ iyonlarının (5.0 ek.) eklenmesinden sonra PS-6a ve PS-6b'nin absorpsiyon bantları, problemlerin Al⁺³ ile bağlanmasına izin vermek için fenol biriminin hidroksilinin deprotonasyonunu gösteren büyük spektral batokromik kaymayı göstermektedir. UV-Vis ölçümlerinde katyon tanıma işlemi yapıldığında, PS-6a'nın λ_{max} 'ı 320 ve 440 nm'de azalmış ve 440 nm'de ise bant batokromik olarak kayarak 420 nm'de yeni bir bant oluşturmuştur. Aynı şekilde, PS-6b'nin λ_{max} 'ı da 440 nm ve 420 nm'de kaymalar gerçekleştirmiştir (Şekil 4.30.).



Şekil 4.30. (a) PS-6a (10 μ M), (b) PS-6b (10 μ M) ve ACN/H₂O'da Al⁺³ iyonları ile 3 dakika karıştırmadan sonra absorpsiyon spektrumları (v/v=50/50, 10 μ M, pH=7.0)

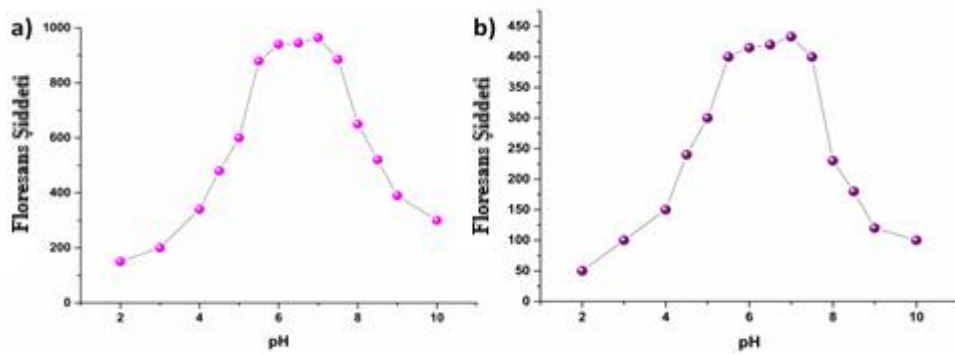
Başka bir floresans ölçüm olarak, PS-6a ve PS-6b'nin farklı metal iyonları varlığında Al⁺³'e karşı seçiciliği gerçekleştirilmiştir. Bu ölçümler ile floresans spektroskopisi seçicilik çalışmaları için kullanılarak alüminyumun (III) belirlenmesinde diğer metal iyonlarının olası etkileşimini anlamamızı sağlamıştır. Şekil 4.31. incelendiğinde, diğer metal iyonları PS-6a-Al⁺³ ve PS-6b-Al⁺³ sensörlerine karşı floresans yoğunluğunda ya ihmal edilebilir bir değişime ya da bir miktar sönmesine neden olurken, sadece Hg⁺² ve Cu⁺² ve Fe⁺³ çözeltileri ilave edildiğinde floresansda hafif bir azalmaya neden olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar, sentelenen PS-6a ve PS-6b problemlerinin, çeşitli

katyonların varlığında bile Al^{+3} iyonlarının algılanması için iyi seçiciliğe sahip olduğunu açıkça göstermektedir.



Şekil 4.31. (a) Al^{+3} (5.0 ek.) ile PS-6a (10.0 μM) ve (b) PS-6b (10.0 μM) floresans yoğunluğu üzerindeki diğer metal iyonlarının etkileşimi

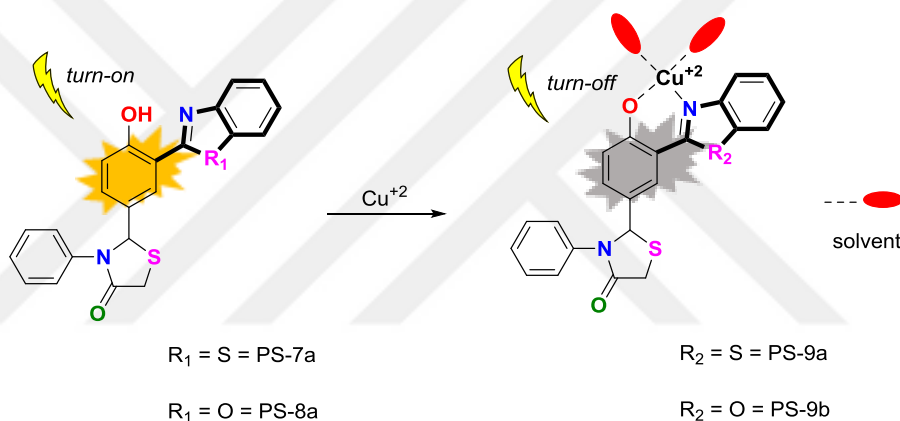
Bunlara ek olarak, gerçekleştirilen ölçümlerde pH aralığı da sensör bileşikleri üzerinde kritik rol oynamaktadır. Bu nedenle sensörlerin biyolojik uygulamalarında kullanılabilmesi için genellikle uygun bir fizyolojik pH aralığı üzerinde çalışması gerekmektedir. PS-6a- Al^{+3} ve PS-6b - Al^{+3} problemlerinin duyarlılığı için en iyi sonuçlar pH:7 kullanıldığında elde edilmiştir. Buna göre, PS-6a- Al^{+3} ve PS-6b- Al^{+3} iyonlarının eklenmesinden sonra pH:7'de dikkate değer bir floresans yanma (*turn on*) sinyali göstermiştir. Yüksek pH değerlerinde çalışıldığında, PS-6a- Al^{+3} ve PS-6b- Al^{+3} floresans yoğunlukları alüminyum (III) koordinasyonu ile etkileşen -OH iyonlarının rekabeti nedeniyle azaldığı tespit edilmiştir (Şekil 4.32.).



Şekil 4.32. (a) PS-6a ve (b) PS-6b problemlerinin Al^{+3} iyonları varlığında değişen pH değerlere karşı emisyon yoğunluğundaki değişim

4.2.2. Cu^{+2} sensör bileşiklerin özelliklerinin incelenmesi

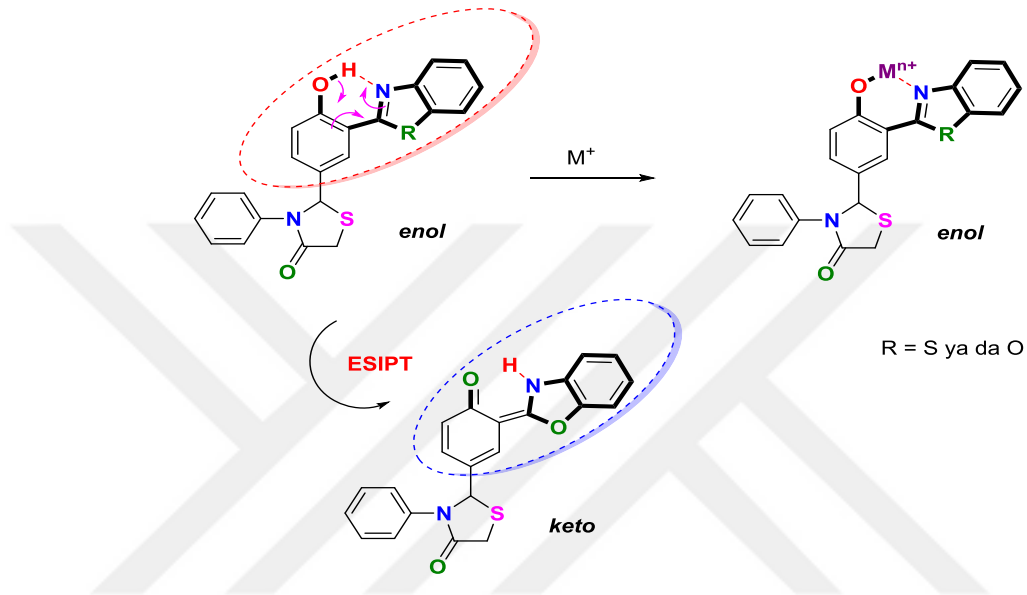
Florofor olarak benzotiyazoller, uyarılmış durum molekül içi proton transferi (ESIPT) yoluyla ikili emisyon, sentetik modifikasyon kolaylığı ve iyi fotostabilite gibi birçok göze çarpan fotofiziksel ve fotokimyasal özelliğe sahip oldukları için metal iyonlarını algılamada mükemmel bir bağlama birimi olarak kullanılan bileşiklerdir. Heteroatomlar ($-\text{N}$ ve $-\text{O}$ atomları) taşıyan benzotiyazol kromoforunun, ağır ve geçiş metal iyonları ile koordine olabilen iyi bir reseptör olduğu düşünülmektedir. Bundan dolayı PS-7a ve PS-8a bileşikleri seçici reaksiyon ve bağlanma bölgeleri ile verimli bir çift işlevli prob oluşturmak için ideal bir platforma sahip olduğu düşünülmüştür (Şema 4.3.).



Şema 4.3. PS-7a ve PS-8a sensör bileşiklerinin Cu^{+2} ile etkileşimi

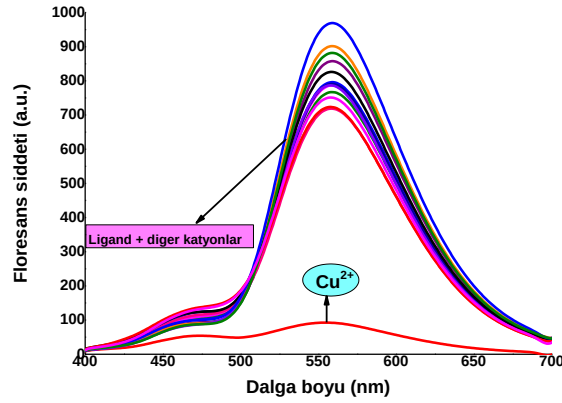
PS-7a ve PS-8a nolu bileşikler seçimli metal / metallerle etkileşimi sonucunda, uyarılmış durumda molekül içi proton transferine (ESIPT) girme yeteneklerinden dolayı Şema 4.4.'de verilen mekanizma üzerinden etkileşime girmişlerdir (Chathura, 2017). ESIPT'nin bir sonucu olarak, PS-7a ve PS-8a nolu bileşik enol ve keto tautomerlerinde mevcut olabilir ve bu da PS-7a ve PS-8a yapısına sahip bileşiklerin karakteristik ikili emisyonuna ve büyük Stokes kaymasına yol açabilmektedir. Bu özellikler, farklı katyonlar varlığında sensör tasarımında kullanılmıştır. Şema 4.4.'de gösterildiği gibi, PS-7a ve PS-8a nolu bileşikler sensörlerinin mevcut tasarımı ESIPT olayının kesintiye uğramasına bağlıdır, bu nedenle ilgili bir analiti bağladıktan sonra büyük optik sinyaller üretmektedir.

Katyonik bir metal türün bağlanması PS-7a ve PS-8a nolu bileşiklerdeki fenolik protonu uzaklaştırır böylece ESIPT'yi devre dışı bırakır. Bu nedenle PS-7a ve PS-8a bileşikleri Cu^{+2} ile seçimli olarak etkileşime girerek hem PS-9a hemde PS-9b bileşiği floresans probuna dönüşerek optik sinyaller sonucu (*turn-off*) sensör özellik göstermişlerdir.



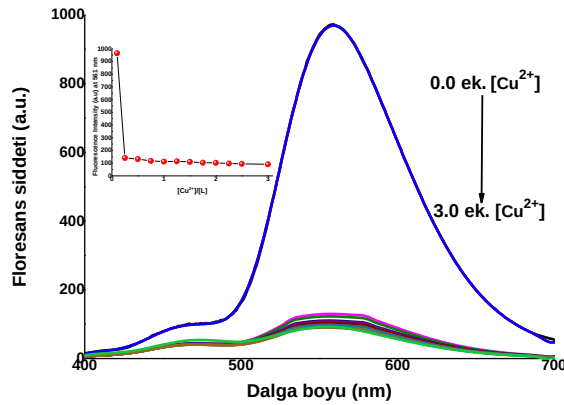
Şema 4.4. PS-9a ve PS-9b probleminin etkileşim mekanizması

Al^{+3} sensör bileşiklerinin deneysel prosedüründe de belirtildiği gibi, hazırlanan ACN/ H_2O (v/v=50/50, 10 μM , pH=7.0) solüsyonunda hem kemosensör PS-7a hem de PS-8a solüsyonları 561 nm'de herhangi bir renk gözlenmedi. Aynı şekilde çeşitli metal iyonlarının (Zn^{+2} , K^+ , Hg^{+2} , Al^{+3} , Co^{+2} , Mg^{+2} , Sr^{+2} , Ni^{+2} , Mn^{+2} , Ba^{+2} , Mn^{+2} , Fe^{+2} , Cu^{+2} , Fe^{+3} ve Pb^{+2}) 5'er ek. olacak şekilde PS-9a ve PS-9b'ye eklenmesinden sonra ACN/ H_2O (v/v=50/50, 10 μM , pH=7.0) solüsyonu, diğer metal katyonları hemen hemen hiç floresans artışına neden olmazken, Cu^{+2} iyonlarına karşı dikkate değer seçici ve hassas tepki göstermiştir (Şekil 4.33.).



Şekil 4.33. PS-9a bileşiğinin farklı metal iyonlarının eklenmesinden sonra floresans emisyon spektrumları ($\lambda_{ex} = 390\text{nm}$, yarıık: 5-10)

1 ek. Cu^{+2} 'nin eklenmesiyle 561 nm'de ilk emisyonun azalması gerçekleşmiş ve 3 ekv. Cu^{+2} ilave edilmesiyle birlikte PS-7a ve PS-8a bileşiklerinin floresansı üzerinde dikkate değer bir söndürme etkisi gerçekleştirmiştir. Söndürme etkisi kısmen fenolik protonu protonsuylaştırarak ESIPT sürecini engelleyen Cu^{+2} 'nin koordinasyonundan ve kısmen de Cu^{+2} 'nin paramanyetik yapısından kaynaklandığı düşünülmektedir (Şekil 4.34.).

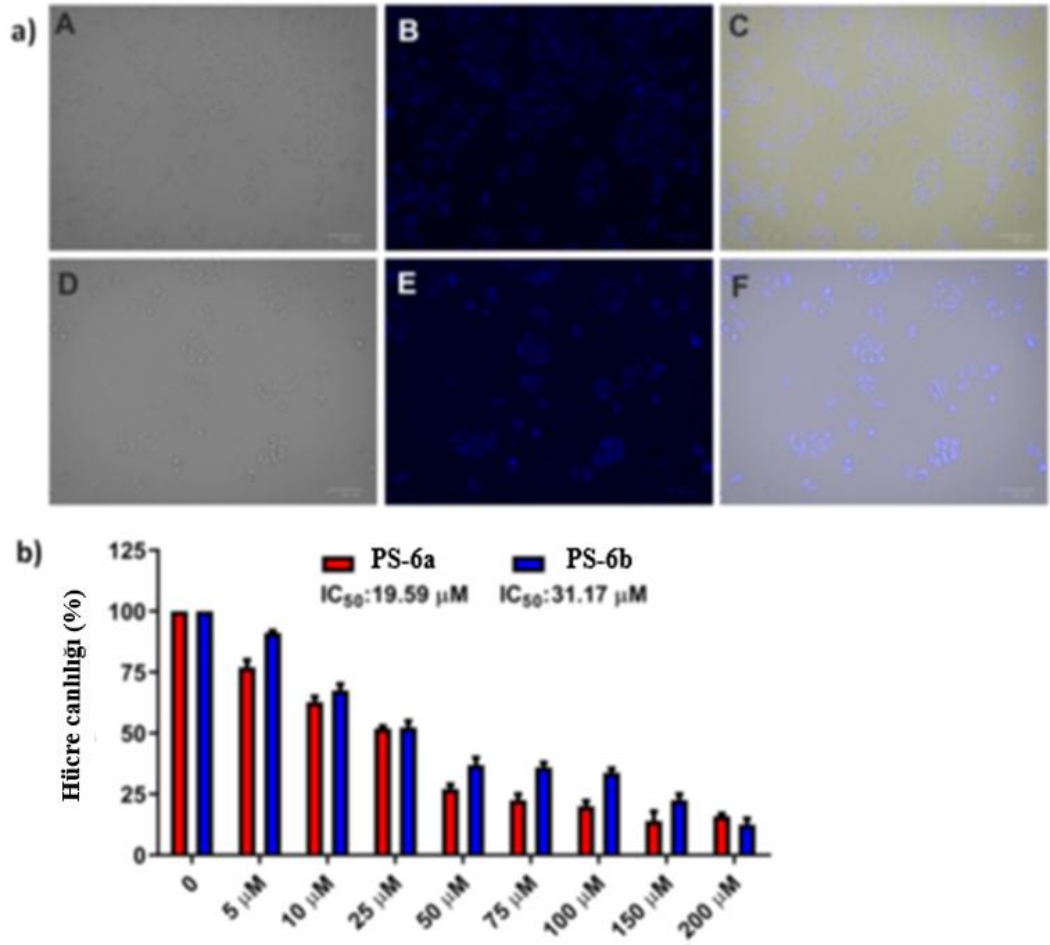


Şekil 4.34. PS-9a'nın farklı Cu^{+2} (0.0-3.0 ek.) konsantrasyonları ile tepkisi ($\lambda_{ex} = 390\text{nm}$)

4.3. Biyogörüntüleme Uygulamaları

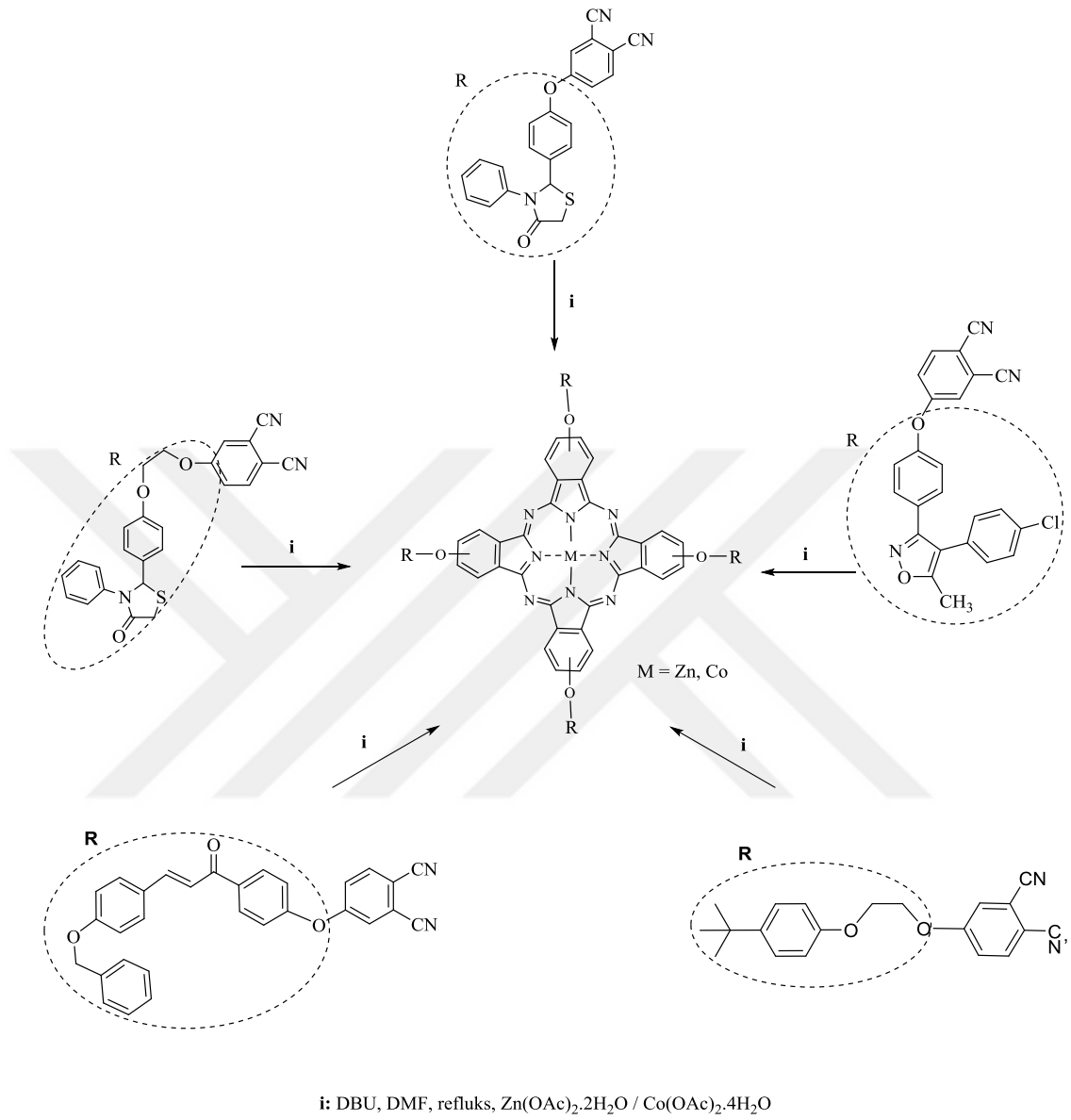
4.3.1. Al^{+3} sensör bileşiklerinin biyogörüntüleme verileri

Model uygulama olarak, canlı hücrelerde PS-6a ve PS-6b'nin Al^{+3} 'a karşı floresans görüntülemesi için insan epitelyumu Lovo hücreleri kullanılmıştır. İnsan epiteli Lovo hücreleri, ATCC ile formüle edilmiş F-12K ortamında büyütülmüştür. Hücreler, PS-6a ve PS-6b ile inkübe edildiğinde herhangi bir floresans görüntü tespit edilmemiştir. PS-6a ve PS-6b ön işleme tabi tutulmuş hücre ortamına Al^{+3} iyonlarının eklenmesinden sonra, hücre ortamındaki her sensörün çözelti ortamında olduğu gibi Al^{+3} algılama davranışını gerçekleştirebildiği görülmüştür (Şekil 4.35a.). Ayrıca, PS-6a ve PS-6b'nin hücre canlılığı deneyleri, hücrelerde tanınabilir toksisiteyi indüklediğini göstermektedir (Şekil 4.35b.). Şaşırtıcı bir şekilde, PS-6b ile tehdit edilen hücrelerin, PS-6a ile tehdit edilen hücrelere göre daha düşük hücre ölümüne yol açtığı tespit edilmiştir. Genel olarak, gelişmekte olan PS-6a ve PS-6b sensörlerinin, canlı hücrelerde alüminyum (III) tespit edilmesinde prob olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

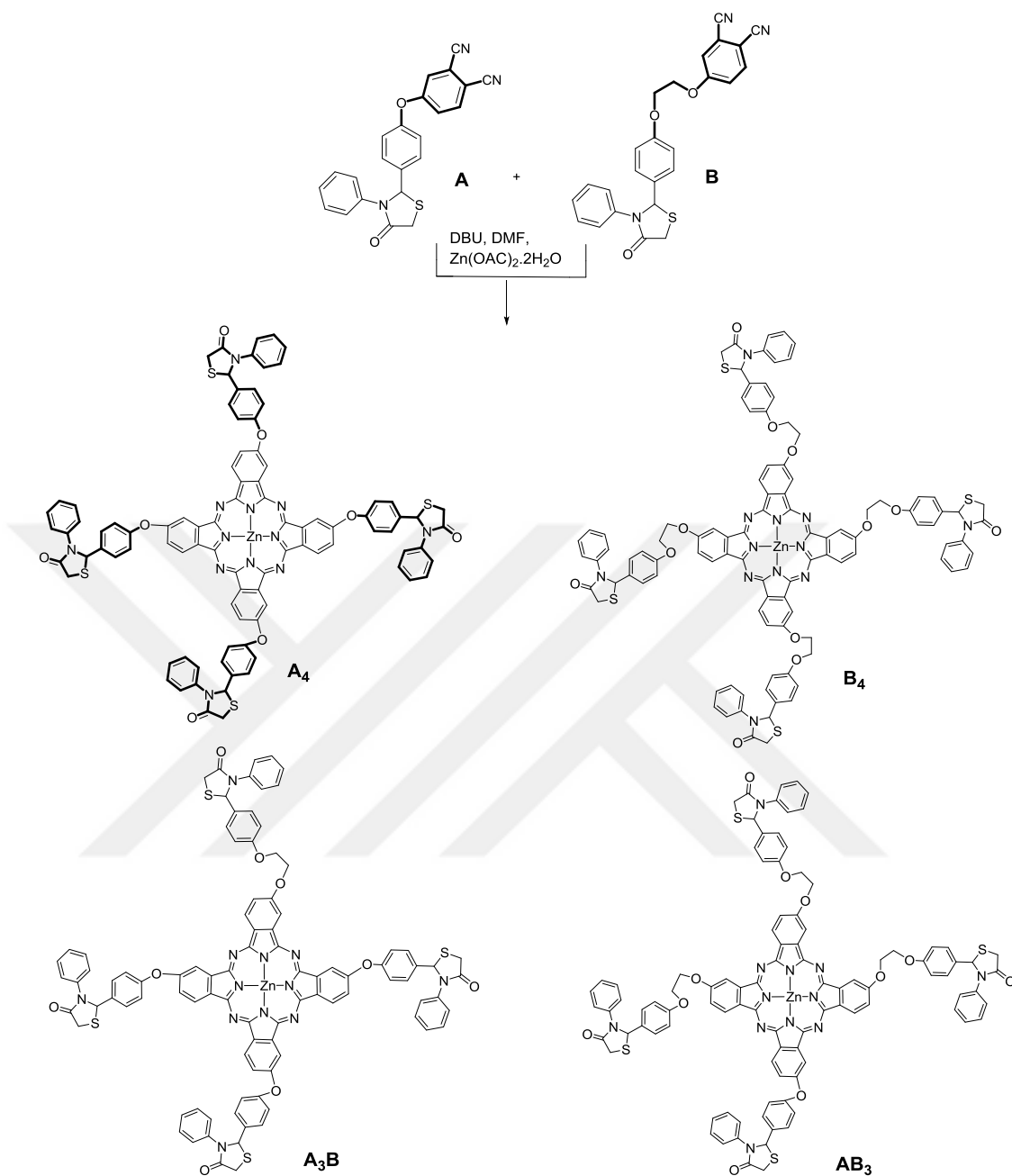


Şekil 4.35. (a) İnsan epitelyum Lovo hücrelerinin floresans görüntüleri: A ve D, problemlerin (10.0 μ M) 30 dakika boyunca muamele edilmesiyle hücrelerin parlak alan görüntüsünü temsil eder. B ve E, 30 dakika boyunca Al(III) iyonlarının varlığında A ve D'nin floresans görüntüsünü temsil eder. E ve F, parlak ışık alanının (A) ve (D) ve ayrıca floresans (B) ve (E)'nin birleştirilmiş görüntülerini temsil eder. (b) PS-6a ve PS-6b problemlerinin sitotoksikite grafikleri

4.4. İkinci Kısımdaki Çalışmalar

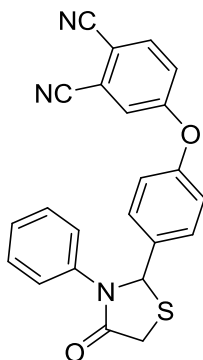


Şema 4.5. İkinci kısımdaki hedef simetrik ftalosiyanın kompleks bileşiklerinin sentez yolu



Şema 4.6. İkinci kısımdaki hedef asimetrik ftalosiyanın kompleks bileşiklerinin sentez yolu

4.4.1. 4-(4- (4-okso-3-fenil tiyazolidin-2-il) fenoksi) ftalonitril (PS-12a) bileşiğinin spektral verileri



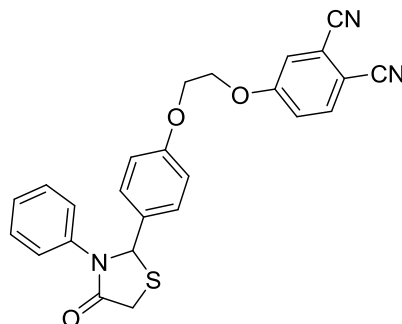
PS-12a

Şekil 4.36. PS-12a nolu bileşiğin yapısı

4-(4- (4-okso-3-fenil tiyazolidin-2-il) fenoksi) ftalonitril (PS-12a) bileşiği; 0,5 g PS-1a kullanılarak Yöntem-H'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan kalıntı bol destite su ile yıkandıktan sonra kurutuldu ve parlak turuncu renkli katı bileşik % 61 verimle sentezlendi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HETCOR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 86, EK 87, EK 88, EK 89 ve EK 90'da verilmiştir.

Erime Noktası: 100- 102 °C. **Elementel analiz** $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ hesaplanan (%): C, 69.51; H, 3.80; N, 10.57; O, 8.05; S, 8.07. Bulunan (%): C, 69.42; H, 3.71; N, 10.43. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.19 (m, 4H), 6.99 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.95 (q, J = 5.5 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.1, 161.4, 154.2, 137.6, 137.4, 135.7, 129.8 (2C), 129.5 (2C), 127.7, 126.0 (2C), 122.0, 121.9, 121.1 (2C), 118.0, 115.5, 115.1, 109.6, 65.1, 33.7. **IR** (cm^{-1}): 3077-3046 (Ar-CH); 2232 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1682 ($\text{C}=\text{O}$); 1590, 1564 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$); 1169 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$).

4.4.2. 4-(2-(4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenoksi)etoksi)ftalonitril (PS-12b) bileşiğinin spektral verileri



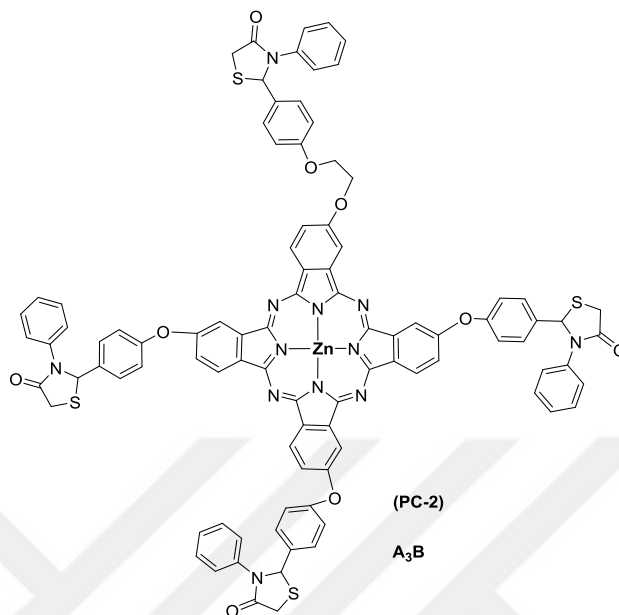
PS-12b

Şekil 4.37. PS-12b nolu bileşiğin yapısı

4-(2-(4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenoksi)etoksi)ftalonitril (PS-12b) bileşiği; 0,5 g PS-2 kullanılarak yöntem H prosedürüne göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan ürün silika jel kolonu ile EtOAc çözücüsü kullanılarak saflaştırıldı ve turuncu renkli katı bileşik % 60 verimle sentezlendi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 91, EK 92 ve EK 93’de verilmiştir.

Erime noktası: 96-98 °C. **Elementel analiz** $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ hesaplanan (%): C, 68.01; H, 4.34; N, 9.52; O, 10.87; S, 7.26. Bulunan (%): C, 67.89; H, 4.21; N, 9.47. **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 2.5$ Hz, H), 7.25 (t, $J = 4.1$ Hz, 3H), 7.23 (d, $J = 1.8, 7.8$ Hz, 2H), 7.14 (bd, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.80 (bd, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.38 – 4.36 (m, 2H), 4.30 – 4.28 (m, 2H), 3.92 (q, $J = 15.8$ Hz, 2H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 171.6, 162.0, 158.7, 137.7, 135.5, 132.4, 129.3(3C), 128.9(3C), 127.4, 126.1(3C), 119.9, 119.8, 115.0(3C), 67.8, 66.1, 65.4, 33.8. **IR** (cm^{-1}): 2925 (Ar-CH); 2231 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1677 ($\text{C}=\text{O}$); 1595, 1564 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$); 1172 (C-O-C).

4.4.4. Tiyazolidin-4-on temelli A₃B tipi asimetrik çinko (II) ftalosiyanın (PC-2) bileşiğinin spektral verileri



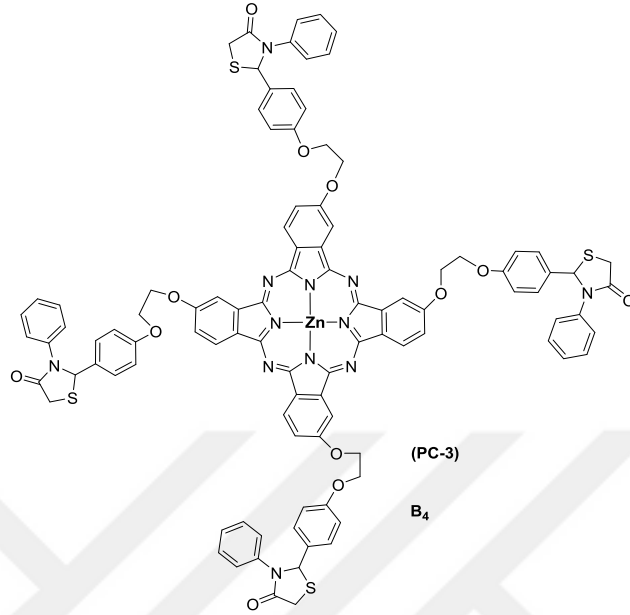
Şekil 4.39. A₃B tipi asimetrik çinko ftalosiyanın (PC-2) yapısı

Tiyazolidin-4-on temelli A₃B tipi simetrik çinko (II) ftalosiyanın (PC-2) bileşiği; Yöntem I'daki deneysel prosedür uygulanarak sentezlendi. Ham ürün, silika jel kolon kromatografisiyle THF: Hekzan (1:3) kullanılarak saflaştırıldı. Yeşil renkli katı bileşik üçüncü ikinci fraksiyon olarak % 36 verimle elde edildi. Bileşiğin; IR, MALDI-TOF MS, UV-Vis, BQ ve CV spektrumları sırasıyla; EK 96, EK 97, (EK 98-101), EK 102 ve EK 103'de verilmiştir.

Elementel analiz C₉₄H₆₄N₁₂O₉S₄Zn hesaplanan (%): C, 66.44; H, 3.80; N, 9.89; O, 8.47; S, 7.55; Zn, 3.85. Bulunan (%): C, 66.71; H, 3.65; N, 9.77. **IR** (cm⁻¹): 3062 (Ar-CH); 2921, 2840 (Al. C-H); 1685 (C=O); 1596, 1467 (C=N, C=C); 1044 (C-O-C).

UV-Vis (DMF), λ_{max} (nm): 683, 616, 361. **MALDI-TOF MS**: m/z [M]⁺ için hesaplanan C₉₄H₆₄N₁₂O₉S₄Zn: 1699.24; bulunan [M]⁺ 1700.04.

4.4.5. Tiyazolidin-4-on temelli B₄ tipi simetrik çinko (II) ftalosiyenin (PC-3) bileşiğinin spektral verileri

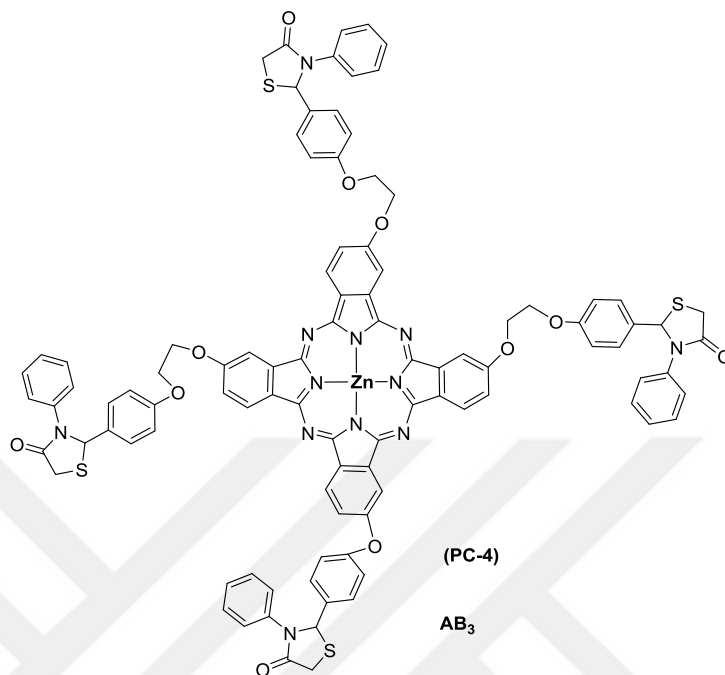


Şekil 4.40. B₄ tipi simetrik çinko ftalosiyenin (PC-3) yapısı

Tiyazolidin-4-on temelli B₄ tipi simetrik çinko (II) ftalosiyenin (PC-3) bileşiği; Yöntem I'daki hem simetrik hem de asimetric deneysel prosedür uygulanarak sentezlendi. Simetrik deneysel prosedüre göre sentezlendiğinde %33 verimle elde edildi. Asimetric prosedüre göre sentezlendiğinde ise ham ürün, silika jel kolon kromatografisiyle THF: Hekzan (1:3) kullanılarak saflaştırıldı. Yeşil renkli katı bileşik üçüncü fraksiyon olarak % 12 verimle elde edildi. Bileşiğin; IR, MALDI-TOF MS, UV-Vis, BQ ve CV spektrumları sırasıyla; EK 104, EK 105, (EK 106-110), EK 111 ve EK 112'de verilmiştir.

Elementel analiz C₁₀₀H₇₆N₁₂O₁₂S₄Zn hesaplanan (%): C, 65.58; H, 4.18; N, 9.18; O, 10.48; S, 7.00; Zn, 3.57. Bulunan (%): C, 65.33; H, 4.46; N, 9.31. **IR** (cm⁻¹): 3042 (Ar-CH); 2928, 2853 (Al. C-H); 1604 (C=O); 1488, 1444 (C=N, C=C); 1064 (C-O-C). **UV-Vis (DMF)** λ_{max}, (nm): 681, 619, 356. **MALDI-TOF MS**: m/z [M]⁺ için hesaplanan C₁₀₀H₇₆N₁₂O₁₂S₄Zn: 1831.40; bulunan [M⁺] 1831.43.

4.4.6. Tiyazolidin-4-on temelli AB₃ tipi asimetrik çinko (II) ftalosiyenin (PC-4) bileşiğinin spektral verileri

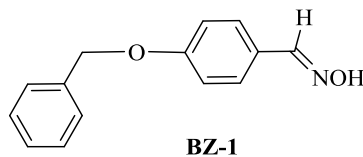


Şekil 4.41. AB₃ tipi asimetrik çinko ftalosiyenin (PC-4) yapısı

Tiyazolidin-4-on temelli AB₃ tipi simetrik çinko (II) ftalosiyenin (PC-4) bileşiği; Yöntem I'daki deneysel prosedür uygulanarak sentezlendi. Ham ürün, silika jel kolon kromatografisiyle THF: Hekzan (1:3) kullanılarak saflaştırıldı. Yeşil renkli katı bileşik dördüncü fraksiyon olarak % 14 verimle elde edildi. Bileşiğin; IR, MALDI-TOF MS, UV-Vis, BQ ve CV spektrumları sırasıyla; EK 113, EK 114, (EK 115-119), EK 120 ve EK 121'de verilmiştir.

Elementel analiz C₉₈H₇₂N₁₂O₁₁S₄Zn hesaplanan (%): C, 65.86; H, 4.06; N, 9.40; O, 9.85; S, 7.17; Zn, 3.66. Bulunan (%): C, 65.59; H, 3.82; N, 9.27. **IR** (cm⁻¹): 3059 (Ar-CH); 2931, 2853 (Al. C-H); 1684 (C=O); 1599, 1489 (C=N, C=C); 1045 (C-O-C). **UV-Vis (DMF)**, λ_{max} (nm): 682, 620, 360. **MALDI-TOF MS**: m/z [M]⁺ için hesaplanan C₉₄H₆₄N₁₂O₉S₄Zn: 1699.24; bulunan [M⁺] 1700.04.

4.4.7. (E)-4-(Benziloksi)benzaldehit oksim (BZ-1) bileşiğinin spektral verileri

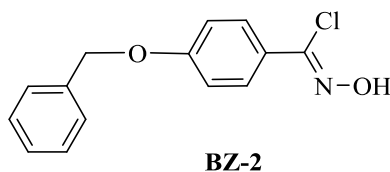


Şekil 4.42. BZ-1 nolu bileşiğin yapısı

(E)-4-(Benziloksi)benzaldehit oksim (BZ-1) bileşiği; reaksiyon şartları yöntem kısmında belirtildiği şekilde uygulanarak herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan diğer kademeye geçildi. Beyaz renkte katı madde olarak % 84 verimle elde edildi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 122, EK 123 ve EK 124'de verilmiştir.

Elemental analiz $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ hesaplanan (%): C, 73.99; H, 5.77. Bulunan (%): C, 74.07; H, 5.47. **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 8.10(s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.39 (m, 3H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.09 (s, 2H). **^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3)**: δ (ppm): 160.5, 150.1, 136.7, 128.9, 128.8, 128.4, 127.8, 125.0, 115.4, 70.3. **IR** (cm^{-1}): 3284 (–OH); 2050 (Ar-H); 1605, (–C=N–); 1510 (–N–O); 1384, 1313, 1242 (alifatik C–O, C–N); 956 (alifatik C–Cl).

4.4.8. (Z)-4-(Benziloksi)-N-hidroksibenzimidoil klorür (BZ-2) bileşiğinin spektral verileri



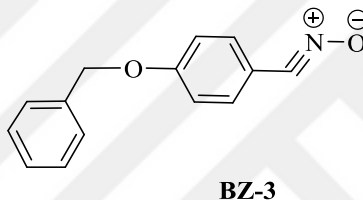
Şekil 4.43. BZ-2 nolu bileşiğin yapısı

(Z)-4-(Benziloksi)-N-hidroksibenzimidoil klorür (BZ-2) bileşiği; NCS reaksiyon ortamına iki kademede ilave edildi. Saflaştırma işlemleri yöntem kısmında belirtildiği şekilde uygulanarak beyaz renkte katı madde olarak % 70 verimle elde edildi.

Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 125, EK 126 ve EK 127’de verilmiştir.

Elemental analiz $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$ hesaplanan (%): C, 64.25; H, 4.62. Bulunan (%): C, 64.57; H, 4.76. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.39 (m, 4H), 6.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.11 (s, 2H). ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 161.0, 140.1, 136.6, 129.0, 129.0, 128.5, 127.8, 125.3, 115.0, 70.4. IR (cm^{-1}): 3276 (–OH); 3035, 2874 (Ar-H); 1601, 1573, 1506, (alifatik C-H); 1454, 1383 (–C=N–); 1240, 1233 (alifatik C-O, C-N); 992 (alifatik C-Cl).

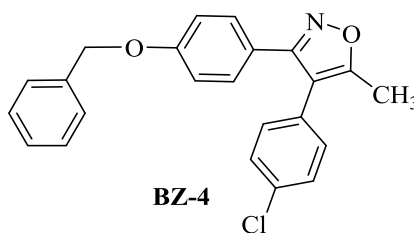
4.4.9. Aril nitril oksit (BZ-3) bileşiğinin spektral verileri



Şekil 4.44. BZ-3 nolu bileşiğin yapısı

Aril nitril oksit (BZ-3) bileşiği; 0°C 'de dietileter ve TEA içinde reaksiyona tabii tutularak % 89 verimle beyaz katı olarak elde edildi. Sentezlenen bileşik kararsız yapıda olduğundan sonraki reaksiyon için herhangi bir saflaştırma yapılmadan bir sonraki kademe için siklokatalizma reaksiyonunda hemen kullanıldı.

4.4.10. 3-(4-(Benziloksi)fenil)-4-(4-klorofenil)-5-metilizoksazol (BZ-4) bileşiğinin spektral verileri

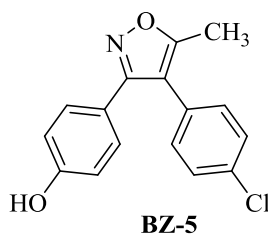


Şekil 4.45. BZ-4 nolu bileşiğin yapısı

3-(4-(Benziloksi)fenil)-4-(4-klorofenil)-5-metilizoksazol (BZ-4) bileşiği; yöntem kısmında belirtilen prosedüre göre sentezlendi. Ham ürün, Heksan/EtOAc (6:1) karışımında, kolon kromatografisiyle saflaştırılarak beyaz renkte katı madde elde edildi. NCS reaksiyon ortamına iki kademedede ilave edildi. Saflaştırma işlemleri yöntem kısmında belirtildiği şeklide uygulanarak beyaz renkte katı madde olarak % 68 verimle elde edildi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 128, EK 129 ve EK 130'de verilmiştir.

Erime noktası: 98-100 °C. **Elemental analiz** $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ hesaplanan (%): C, 73.50; H, 4.83; Cl, 9.43; N, 3.73; O, 8.51. Bulunan (%): C, 73.65; H, 4.61; N, 3.68. **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 7.35 – 7.26 (m, 6H), 7.04 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.34 (bs, 3H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 166.8, 160.9, 160.0, 136.8, 133.9, 131.4 (2C), 130.0, 129.3 (2C), 128.9 (2C), 128.4 (3C), 127.8 (2C), 121.6, 115.1 (2C), 114.8, 70.2, 11.8. **IR** (cm^{-1}): 3063, 3036 (Ar-H); 2829, 2874 (alifatik C-H); 1575, 1493, 1435 (-C=N-, -C=C); 1240, 1179 (alifatik C-O, C-N); 1010, 909 (alifatik C-Cl).

4.4.11. 4-(4-(4-Klorofenil)-5-metilizoksazol-3-il)fenol (BZ-5) bileşiğinin spektral verileri

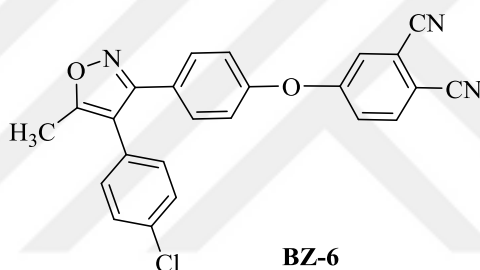


Şekil 4.46. BZ-5 nolu bileşiğin yapısı

4-(4-(4-Klorofenil)-5-metilizoksazol-3-il)fenol (BZ-5) bileşiği; yöntem kısmında belirtildiği gibi H_2 atmosferi altında ve Pd/C katalizörlüğünde sentezlendi. Herhangi bir saflaştırma yapılmadan beyaz renkte katı madde olarak % 93 verimle elde edildi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 131, EK 132 ve EK 133'de verilmiştir.

Erime noktası: 178-180 °C. **Elemental analiz** $C_{16}H_{12}ClNO_2$ hesaplanan (%): C, 67.26; H, 4.23; Cl, 12.41; N, 4.90; O, 11.20. Bulunan (%): C, 67.32; H, 4.45; N, 4.73. **^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)** δ (ppm): 9.85 (s, 1H, OH), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, AA' kısmının AA'BB' sistemi 2H, H_a ve H_a'), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, BB' kısmının AA'BB' sistemi, 2H, H_b ve H_b'), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, AA' kısmının AA'BB' sistemi, 2H, H_c ve H_c'), 6.74 (d, $J = 8.6$ Hz, BB' kısmının AA'BB' sistemi, 2H, H_d ve H_d'), 2.48 (s, 3H, (-CH₃)). **^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6)** δ (ppm): 167.4, 161.0, 159.4, 133.1, 132.1 (2C), 130.2, 129.6 (2C), 129.5 (2C), 119.6, 116.2 (2C), 114.5, 12.0. **IR** (cm⁻¹): 3161 (-OH); 1611, 1594, 1471 (C=N, C=C); 1230, 1173, 1091 (C-O ve C-N).

4.4.12. 4-(4-(4-(4-Klorofenil)-5-metilizoksazol-3-il)fenoksi)ftalonitril (BZ-6) bileşiğinin spektral verileri



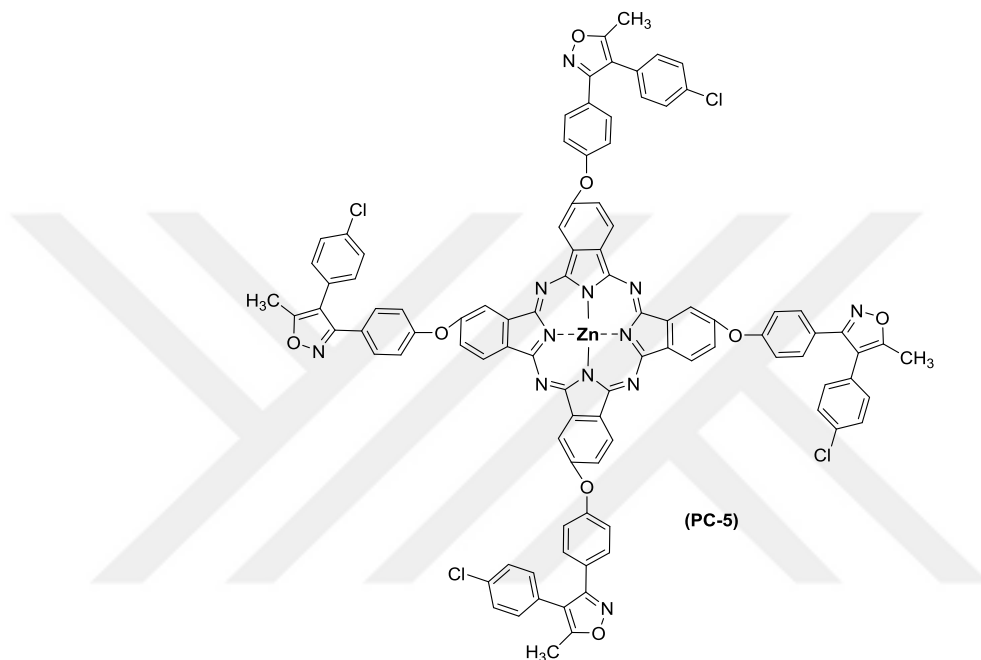
Şekil 4.47. BZ-6 nolu bileşiğin yapısı

4-(4-(4-(4-Klorofenil)-5-metilizoksazol-3-il)fenoksi)ftalonitril (BZ-6) bileşiği; 0,3 g Y-5 kullanılarak Yöntem-H'ye göre elde edildi. Reaksiyon sonucunda oluşan kalıntı bol destile su ile yıkandıktan sonra kurutuldu ve krem renkli katı bileşik % 76 verimle sentezlendi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 134, EK 135 ve EK 36'da verilmiştir.

Erime noktası: 161-163 °C. **Elemental analiz** $C_{24}H_{13}ClN_3O_2$ hesaplanan (%): C, 69.99; H, 3.43; Cl, 8.61; N, 10.20; O, 7.77. Bulunan (%): C, 70.12; H, 4.18; N, 9.87. **^1H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 167.5, 161.3, 160.0, 154.9, 135.8, 134.3, 131.3, 130.9, 129.5, 128.7, 127.1, 122.3,

122.1, 120.8, 118.0, 115.1, 115.0, 109.7, 11.8. **IR** (cm^{-1}): 3089 (Ar-H); 2929 cm^{-1} (alifatik C-H); 2234 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1629, 1592, 1564 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$); 1247, 1209, 1012 (C-O ve C-N).

4.4.13. Metilizoksazol temelli simetrik çinko (II) ftalosiyenin sentezi (PC-5) bileşiğinin spektral verileri

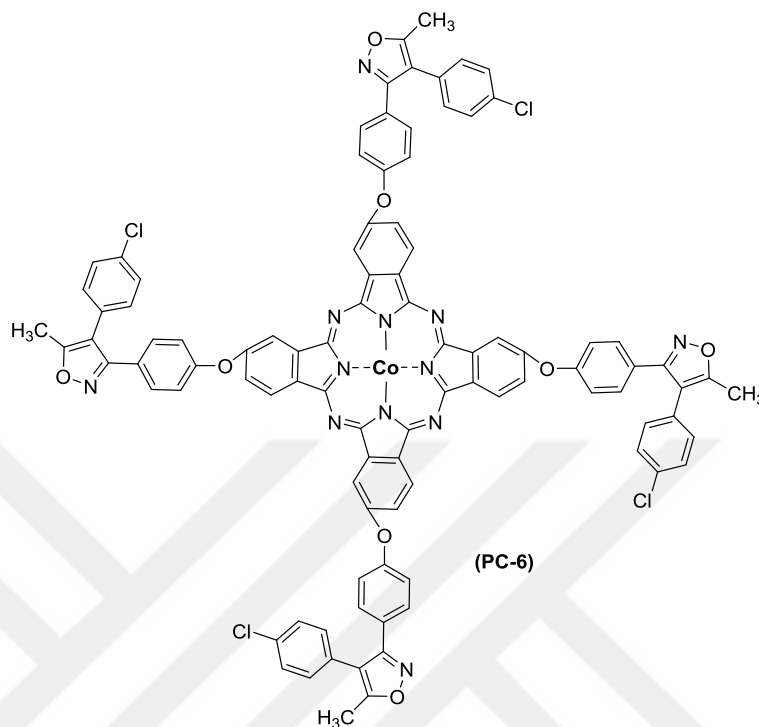


Şekil 4.48. Metilizoksazol temelli simetrik çinko (II) ftalosiyenin (PC-5) yapısı

Metilizoksazol temelli simetrik çinko (II) ftalosiyenin (PC-5) bileşiği; Yöntem I'daki deneysel prosedür uygulanarak sentezlendi. Ham ürün, bol su ve sıcak etanol/ metanol çözücüleri ile yıkanarak saflaştırıldı. Bileşik yeşil renkli katı olarak % 48 verim ile elde edildi. Bileşiğin; IR ve MALDI-TOF MS spektrumları sırasıyla; EK 137 ve EK 138'de verilmiştir.

IR (cm^{-1}): 2956 (Ar-H); 2925, 2855 (alifatik C-H); 1601, 1519, 1492 ($\text{C}=\text{N}$, $\text{C}=\text{C}$); 1229, 1168, 1090, 1012 (C-O ve C-N). **UV-Vis (DMF)**, λ_{max} (nm): 679, 612, 358. **MALDI-TOF MS**: m/z $[\text{M}]^+$ için hesaplanan $\text{C}_{96}\text{H}_{56}\text{Cl}_4\text{N}_{12}\text{O}_8\text{Zn}$:1711.76; bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1712.87.

4.4.14. Metilizoksazol temelli simetrik kobalt (II) ftalosiyanin sentezi (PC-6) bileşiğinin spektral verileri

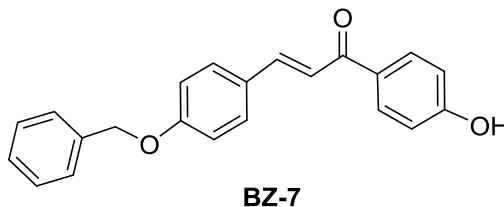


Şekil 4.49. Metilizoksazol temelli simetrik kobalt (II) ftalosiyanin (PC-6) yapısı

Metilizoksazol temelli simetrik kobalt (II) ftalosiyanin (PC-6) bileşiği; Yöntem I'daki deneysel prosedür uygulanarak sentezlendi. Ham ürün, bol su ve sıcak etanol/ metanol çözücüleri ile yıkanarak saflaştırıldı. Bileşik yeşil renkli katı olarak % 63 verim ile elde edildi. Bileşiğin; IR, MALDI-TOF MS ve UV-Vis spektrumları sırasıyla; EK 139, EK 140 ve EK 141'de verilmiştir.

IR (cm^{-1}): 2952, 2925 (Ar-H); 2855 (alifatik C-H); 1601, 1519, 1491 (C=N, C=C); 1232, 1167, 1012 (C-O ve C-N). **UV-vis (DMF)**, λ_{max} (nm): 666, 600, 331. **MALDI-TOF MS**: m/z $[M]^+$ için hesaplanan $\text{C}_{96}\text{H}_{56}\text{Cl}_4\text{N}_{12}\text{O}_8\text{Co}$:1705.31; bulunan $[M+H]^+$ 1707.39.

4.4.15. (E)-3-(4-(benziloksi)fenil)-1-(4-hidroksifenil) 2-propen-1-on (BZ-7)
bileşğinin spektral verileri

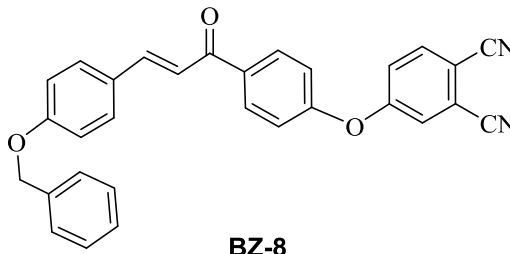


Şekil 4.50. BZ-7 nolu bileşğinin yapısı

(E)-3-(4-(benziloksi)fenil)-1-(4-hidroksifenil) 2-propen-1-on (BZ-7) bileşğı; yöntem kısmında belirtildiğı gibi SOCl_2 katalizörlüğünde sentezlendi. Gerekli saflaştırma işlemleri uygulanarak % 89 verimle elde edildi. Bileşğinin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 142, EK 143 ve EK 144’de verilmiştir.

Erime noktası: 187-189 °C. **Elemental analiz** $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_3$ hesaplanan (%): C, 79.98; H, 5.49; O, 14.53. Bulunan (%): C, 80.02; H, 5.31; O, 14.70. **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 / CD_3OD : 5/1) δ (ppm):** 7.97 (quasi d, 2H, H_2' ve H_6' , $J = 9.0$ Hz), 7.76 (d, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$, 1H, $J = 15$ Hz), 7.62 (quasi d, 2H, H_2'' ve H_6'' , $J = 9.0$ Hz), 7.10 (d, 2H, H_3' ve H_5' , $J = 9.0$ Hz), 6.92 (d, 2H, H_3'' ve H_5'' , $J = 9.0$ Hz), 5.12 (s, 2H, PhCH_2O). **^{13}C NMR (75 MHz CDCl_3 / CD_3OD : 5/1) δ (ppm):** 189.48, 161.57, 160.68, 143.96, 136.38, 131.10, 130.20, 128.69, 128.20, 127.96, 127.54, 119.63, 115.44(2C), 115.24, 70.11. **IR (cm^{-1}):** 3059 cm^{-1} (OH); 3049 cm^{-1} (Ar-H); 2849 cm^{-1} (alifatik C-H); 1641 cm^{-1} (C=O); 1597, 1586 cm^{-1} (Ar-C=C); 1037 (C-O-C).

4.4.16. (E)-4-(4-(3-(4-(benziloksi)fenil)akriloil)fenoksi)ftalonitril (BZ-8)
bileşğinin spektral verileri

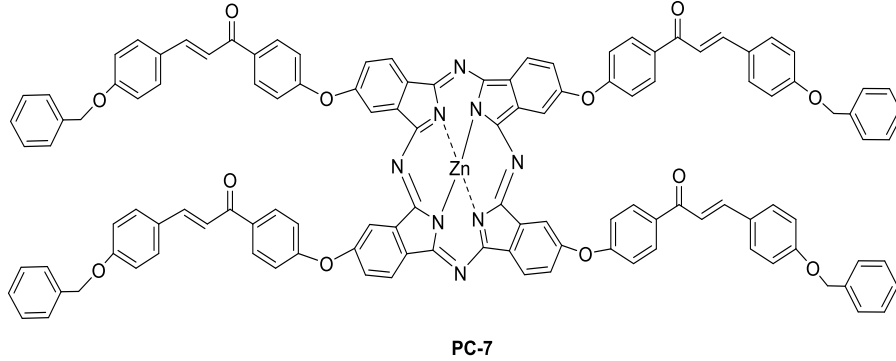


Şekil 4.51. BZ-8 nolu bileşğinin yapısı

(E)-4-(4-(3-(4-(benziloksi)fenil)akriloil)fenoksi)ftalonitril (BZ-8) bileşğı; yöntem H kısmında belirtildiğı gibi sentezlendi. Gerekli saflaştırma işlemleri uygulanarak % 76 verim ile elde edildi. Bileşğinin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 145, EK 146 ve EK 147’de verilmiştir.

Erime noktası: 196-198 °C. **Elemental analiz** $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ hesaplanan (%): C, 78.93; H, 4.42; N, 6.14; O, 10.51. Bulunan (%): C, 79.54; H, 4.30; N, 5.92. **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 8.19 (quasi d, 2H, H_3' ve H_5' $J = 9.0$ Hz), 7.84 (d, 1H, H_3'' , $J = 15$ Hz), 7.78 (2 H), 7.51 – 7.23 (m, 9 ArH), 7.20 (d, 2H, H_2'' ve H_6'' $J = 9.0$ Hz), 7.03 (d, 2H, H_3'' ve H_5'' , $J = 9.0$ Hz), 5.13 (s, 2H, PhOCH_2). **^{13}C NMR (75 MHz CDCl_3)** δ (ppm): 188.97, 161.29, 160.86, 157.35, 145.58, 136.50, 135.85, 131.46, 130.67, 128.95, 128.48, 127.77, 122.59, 122.41, 120.38, 119.26, 118.11, 115.58, 115.06, 110.06, 70.36. **IR** (cm^{-1}): 3073 cm^{-1} (Ar–H); 2949 cm^{-1} (aliphatic C–H); 2230 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1655 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$); 1588, 1575, 1508 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$); 1025 cm^{-1} (C–O–C).

4.4.17. Benziloksi-fenil temelli simetrik çinko (II) ftalosiyenin sentezi (PC-7) bileşiğinin spektral verileri

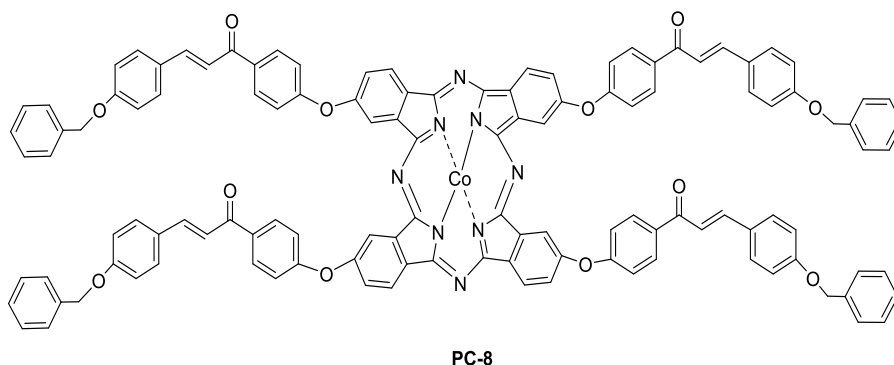


Şekil 4.52. Benziloksi-fenil temelli simetrik çinko (II) ftalosiyenin (PC-7) yapısı

Benziloksi-fenil temelli simetrik çinko (II) ftalosiyenin (PC-7) bileşiği; Yöntem I'daki deneysel prosedür uygulanarak sentezlendi. Ham ürün, bol su ve sıcak etanol/ metanol çözücülerile yıkanarak saflaştırıldı. Bileşik yeşil renkli katı olarak % 43 verimle elde edildi. Bileşiğin; IR ve MALDI-TOF MS spektrumları sırasıyla; EK 148 ve EK 149'da verilmiştir.

IR (cm^{-1}): 3063 cm^{-1} (Ar-H); 2958 cm^{-1} (alifatik C-H); 1657 cm^{-1} (C=O); 1594, 1574, 1505 cm^{-1} (C=N, C=C); 1025 cm^{-1} (C-O-C). **UV-Vis (DMF)**, λ_{max} (nm): 679.5, 618, 354.5. **MALDI-TOF MS**: m/z $[M]^+$ için hesaplanan $\text{C}_{120}\text{H}_{80}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{Zn}$: 1891.38; bulunan $[M+H]^+$ 1891.17.

4.4.18. Benziloksi-fenil temelli simetrik kobalt (II) ftalosiyenin sentezi (PC-8) bileşiğinin spektral verileri

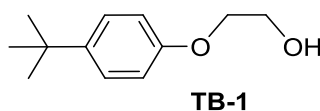


Şekil 4.53. Benziloksi-fenil temelli simetrik kobalt (II) ftalosiyenin (PC-8) yapısı

Benziloksi-fenil temelli simetrik kobalt (II) ftalosiyenin (PC-8) bileşiği; Yöntem I'daki deneysel prosedür uygulanarak sentezlendi. Ham ürün, bol su ve sıcak etanol/metanol çözücülerini ile yıkanarak saflaştırıldı. Bileşik yeşil renkli katı olarak % 53 verim ile elde edildi. Bileşiğin; IR ve MALDI-TOF MS spektrumları sırasıyla; EK 150 ve EK 151'de verilmiştir.

IR (cm^{-1}): 3066 cm^{-1} (Ar-H); 2930 cm^{-1} (alifatik C-H); 1656 cm^{-1} (C=O); 1592, 1556, 1507 cm^{-1} (C=N, C=C); 1025 cm^{-1} (C-O-C). **UV-vis (DMF)**, λ_{max} (nm): 667.5, 602.5, 345.5. **MALDI-TOF MS**: m/z $[M]^+$ için hesaplanan $\text{C}_{120}\text{H}_{80}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{Co}$: 1884.94; bulunan $[M+H]^+$ 1884.78.

4.4.19. 2-(4-(tert-butil)fenoksi)etan-1-ol (TB-1) bileşiğinin spektral verileri



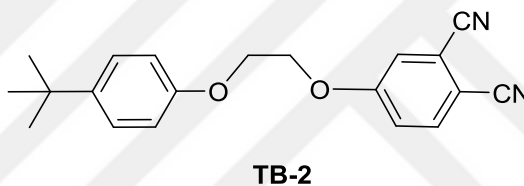
Şekil 4.54. TB-1 nolu bileşiğin yapısı

2-(4-(tert-butyl)fenoksi)etan-1-ol (TB-1) bileşiği; yöntem H kısmında belirtildiği gibi sentezlendi. Gerekli saflaştırma işlemleri uygulanarak % 54 verimle elde edildi.

Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 152, EK 153 ve EK 154’de verilmiştir.

Elemental analiz $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$ hesaplanan (%): C, 74.19; H, 9.34; O, 16.47. Bulunan (%): C, 75.15; H, 9.11; O, 15.88. **^1H NMR (300 MHz, CD_3OD)** δ (ppm): 7.33 (2H, d, H4), 6.88 (2H, d, H5), 4.08 (2H, t, H7), 3.95 (2H, t, H8), 2.33 (H, s, OH) ve 1.31 (9H, s, H1). **^{13}C NMR (75 MHz CD_3OD)** δ (ppm): 156.56, 144.07, 126.56, 114.25, 69.39, 61.75, 34.34 ve 31.76. **IR** (cm^{-1}): 3367 cm^{-1} (OH), 3040 cm^{-1} (Ar-H); 2959, 2904 cm^{-1} (alifatik C-H); 1609, 1580, 1512 cm^{-1} (Ar-C=C); 1040 cm^{-1} (C-O-C).

4.4.20. 4-(2-(4-(tert-butil)fenoksi)etoksi)ftalonitril (TB-2) bileşiğinin spektral verileri

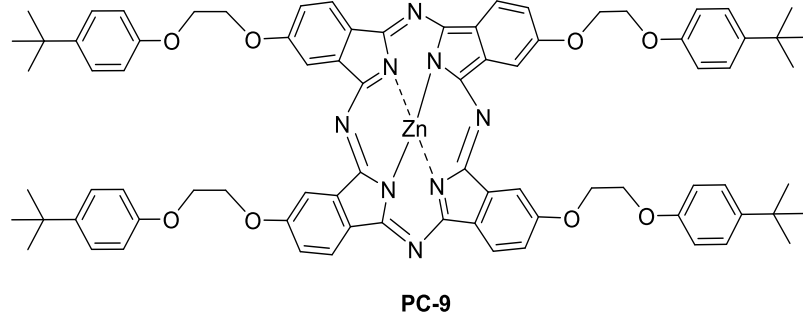


Şekil 4.55. TB-2 nolu bileşiğin yapısı

4-(2-(4-(tert-butil)fenoksi)etoksi)ftalonitril (TB-2) bileşiği; yöntem H kısmında belirtildiği gibi sentezlendi. Gerekli saflaştırma işlemleri uygulanarak % 73 verim ile elde edildi. Bileşiğin; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla; EK 155, EK 156 ve EK 157’de verilmiştir.

Erime noktası: 107-109 °C. **Elemental analiz** $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ hesaplanan (%): C, 74.98; H, 6.29; N, 8.74; O, 9.99. Bulunan (%): C, 75.28; H, 6.04; N, 8.55. **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ (ppm): 7.73 (d, 1H, H13), 7.34-7.23 (m, 4H, H4, 10, 14), 6.87 (d, 2H, H5), 4.42 (t, 2H, H8), 4.35 (t, 2H, H7) ve 1.29 (s, 9H, H1). **^{13}C NMR (75 MHz CDCl_3)** δ (ppm): 162.05, 156.07, 144.56, 135.48, 126.68, 120.02, 119.84, 117.65, 115.92, 115.50, 114.25, 107.82, 67.98, 66.17, 34.38 ve 31.74. **IR** (cm^{-1}): 3093 cm^{-1} (Ar-H); 2961, 2873 cm^{-1} (aliphatic C-H); 2232 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1598, 1564, 1509 cm^{-1} (C=C) and 1099 cm^{-1} (C-O-C).

4.4.21. Tert-butil temelli simetrik çinko (II) ftalosiyenin sentezi (PC-9) bileşiğinin spektral verileri

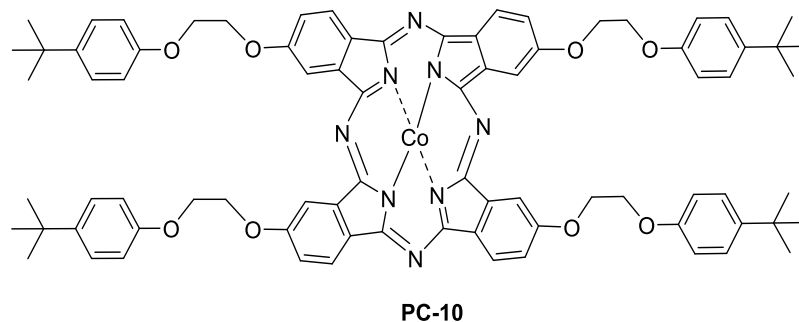


Şekil 4.56. Tert-butil temelli simetrik çinko (II) ftalosiyenin (PC-9) yapısı

Tert-butil temelli simetrik çinko (II) ftalosiyenin (PC-9) bileşiği; Yöntem I'daki deneysel prosedür uygulanarak sentezlendi. Ham ürün, bol su ve sıcak etanol/ metanol çözücülerile yıkanarak saflaştırıldı. Bileşik yeşil renkli katı olarak % 42 verimle elde edildi. Bileşiğin; IR ve MALDI-TOF MS spektrumları sırasıyla; EK 158 ve EK 159'da verilmiştir.

IR (cm^{-1}): 3041 cm^{-1} (Ar-H); 2952, 2904 cm^{-1} (alifatik C-H); 1606, 1583, 1511 cm^{-1} (C=N, C=C); 1041 cm^{-1} (C-O-C). **UV-Vis (DMF)**, λ_{max} (nm): 680, 612.5, 357.6. **MALDI-TOF MS**: m/z $[\text{M}]^+$ için hesaplanan $\text{C}_{80}\text{H}_{80}\text{N}_8\text{O}_8\text{Zn}$: 1346.95; bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1346.93.

4.4.22. Tert-butil temelli simetrik kobalt (II) ftalosiyenin sentezi (PC-10) bileşiminin spektral verileri

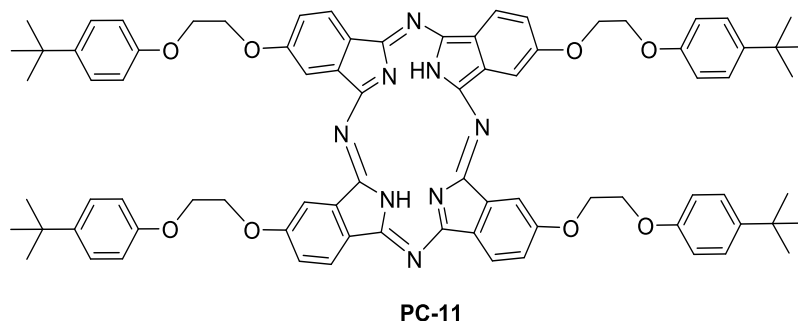


Şekil 4.57. Tert-butil temelli simetrik kobalt (II) ftalosiyenin (PC-10) yapısı

Tert-butil temelli simetrik kobalt (II) ftalosiyenin (PC-10) bileşiği; Yöntem I'daki deneysel prosedür uygulanarak sentezlendi. Ham ürün, bol su ve sıcak etanol/ metanol çözücüleri ile yıkanarak saflaştırıldı. Bileşik yeşil renkli katı olarak % 50 verim ile elde edildi. Bileşiğin; IR ve MALDI-TOF MS spektrumları sırasıyla; EK 160 ve EK 161'de verilmiştir.

IR (cm^{-1}): 3040 cm^{-1} (Ar-H); 2954, 2868 cm^{-1} (alifatik C-H); 1608, 1512, 1479 cm^{-1} (C=N, C=C); 1094, 1066 cm^{-1} (C-O-C). **UV-Vis (DMF)**, λ_{max} (nm): 670.0, 609.5, 325.0. **MALDI-TOF MS**: m/z $[M]^+$ için hesaplanan $\text{C}_{80}\text{H}_{80}\text{N}_8\text{O}_8\text{Co}$: 1340.50; bulunan $[M+H]^+$ 1340.80.

4.4.23. Tert-butil temelli simetrik metallsiz ftalosiyanin sentezi (PC-11) bileşiğinin spektral verileri



Şekil 4.58. Tert-butil temelli simetrik metallsiz ftalosiyanin (PC-11) yapısı

Tert-butil temelli simetrik metallsiz ftalosiyanin (PC-11) bileşiği; Yöntem I'daki deneysel prosedür uygulanarak sentezlendi. Ham ürün, bol su ve sıcak etanol/ metanol çözücüleri ile yıkanarak saflaştırıldı. Bileşik yeşil renkli katı olarak % 48 verim ile elde edildi. Bileşiğin; IR ve MALDI-TOF MS spektrumları sırasıyla; EK 162 ve EK 163'de verilmiştir.

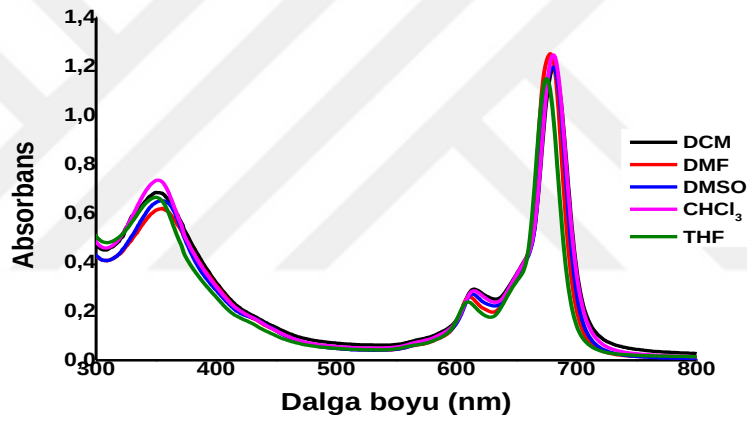
IR (cm^{-1}): 3283 cm^{-1} (Ar-H); 2923, 2853 cm^{-1} (alifatik C-H); 1735, 1607, 1479 cm^{-1} (C=N, C=C); 1238, 1097 cm^{-1} , (C-O-C). **UV-Vis (DMF)**, λ_{max} (nm): 703, 672, 644, 610, 397, 343. **MALDI-TOF MS**: m/z $[\text{M}]^+$ için hesaplanan $\text{C}_{80}\text{H}_{82}\text{N}_8\text{O}_8$: 1283.58; bulunan $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1283.67.

4.5. Sentezlenen Ftalosiyenin Bileşiklerinin UV-Vis Absorpsiyon Spektrumları ve Agregasyon Davranışları

4.5.1. Tiyazolidin-4-on temelli simetrik ve asimetrik çinko ftalosiyaninlerin UV-Vis spektral verileri

Sentezlenen ftalosiyenin bileşiklerinin Q bantları yaklaşık 680-683 nm'de ve B bandı yaklaşık 356-360 nm'de gözlenmiştir. Periperal olarak simetrik PC-1, PC-3 ve asimetrik PC-2, PC-4 ftalosiyenin çinko (II) kompleksleri sentezlendi ve UV-Vis absorpsiyon özellikleri analiz edildi. Sentezlenen tüm ftalosiyaninler, THF, DCM, CHCl_3 , DMSO ve DMF gibi yaygın olarak kullanılan organik çözücüler içinde kolaylıkla çözündüğü tespit edilmiştir (Şekil 4.59.).

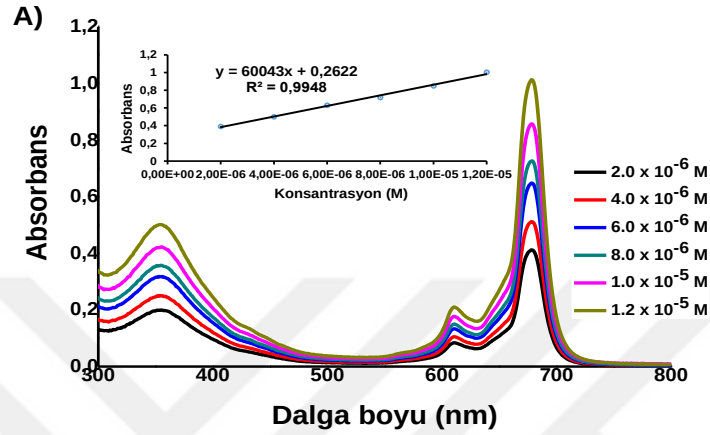
a)



Şekil 4.59. PC-1 bileşiğinin 1.00×10^{-5} M konsantrasyonlarında farklı solventlerde UV-Vis absorpsiyon spektrumu

Agregasyon, fotodinamik terapi gibi çeşitli uygulamalarda ftalosiyaninlerin etkileşimini engelleyen (düşük çözünürlük, optik ve elektrokimyasal özelliklerin önlenmesi gibi) en önemli sorundur. Şekil 4.59., EK 98, EK 107 ve EK 116 grafikleri incelendiğinde, 10^{-5} M'lik bir konsantrasyonda farklı çözücülerde çalışılan ölçümlerde sadece bileşik PC-3'ün hafif agregasyon gösterdiği, diğer bileşiklerin (PC-1, PC-2 ve PC-4) herhangi bir agregasyon davranışı göstermediği tespit edilmiştir. Gerçekleştirilen bu çalışma ile hem simetrik hem de simetrik olmayan ftalosiyanin bileşiklerinin DMF'de en yüksek absorpsiyona sahip olduğu görülmüştür. Bu nedenle fotofiziksel ve fotokimyasal çalışmalarda aynı çözücü içinde farklı konsantrasyonlarda agregasyon

özellikleri incelenmiştir (Şekil 4.60.). Bu çalışmaya göre, DMF içinde PC-1, PC-2, PC-3 ve PC-4 bileşiklerinin agregasyon özellikleri üzerindeki konsantrasyonun etkisi, 2×10^{-6} ile 1.2×10^{-5} mol dm^{-3} arasında değişen çeşitli konsantrasyonlarda ölçüm alınmıştır EK 99, EK 108 ve EK 117.



Şekil 4.60. PC-1 bileşiğinin DMF'de farklı konsantrasyonlarda UV-Vis spektrumu

10^{-6} - 10^{-5} M arasındaki konsantrasyonlara karşı çizilen absorpsiyon grafiğinde maviye kayma (daha kısa dalga boyu kayması) gözlenmediğinden tüm bileşiklerin bu çalışma aralığında agregasyon yapmadığı gözlemlenmiştir. Buna göre, Q bandı (maksimum dalga boyu), çizim sırasında konsantrasyon ve absorpsiyon arasındaki oranın Lambert-Beer yasasına göre uygun olduğunu göstermiştir. Spektroskopik özellikler ve agregasyon davranışlarının sonucu Tablo 4.1.'de özetlenmiştir.

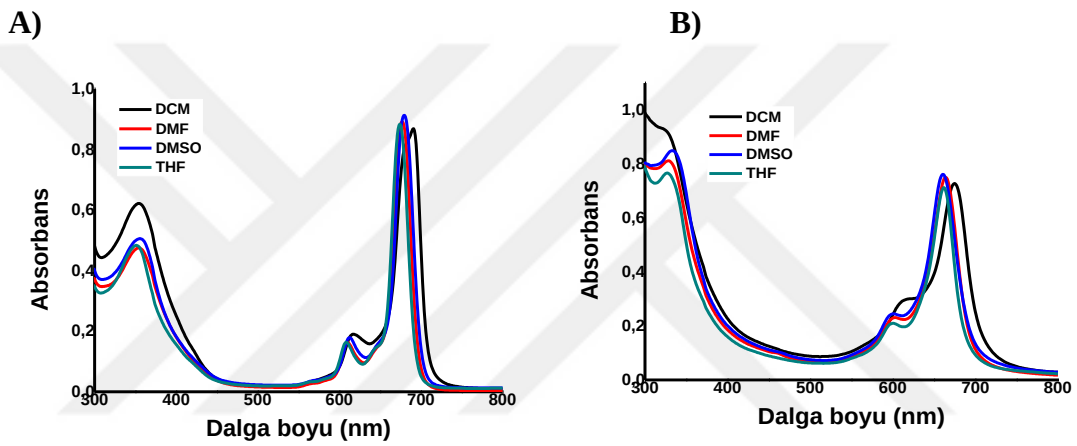
Tablo 4.1. ZnPc (PC-1, PC-2, PC-3 ve PC-4) bileşikleri için absorpsiyon, uyarma ve emisyon spektral verileri

Bileşikler	Q bandı λ_{max} , (nm)	$\log \epsilon$	Uyarma λ_{Ex} , (nm)	Emisyon λ_{Em} , (nm)	Stokes kayması (nm)
PC-1	680	4,09	678	690	12
PC-2	683	4,89	-	-	
PC-3	681	4,70	682	692	10
PC-4	682	4,97	684	690	6
ZnPc ^a	670	5,37	670	676	6

^a Standart çinko ftalosiyanın

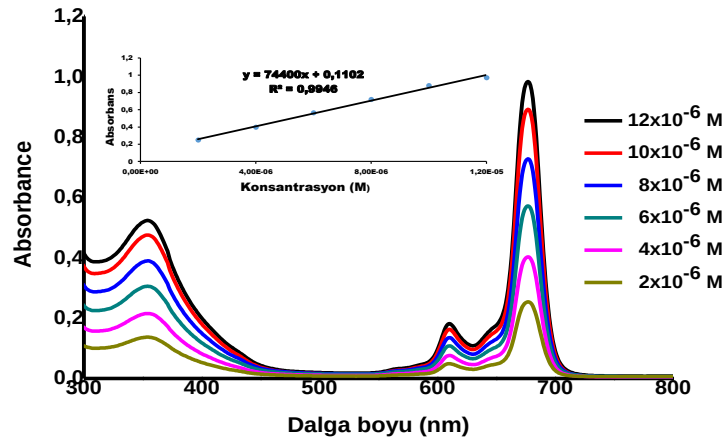
4.5.2. Metilizoksazol temelli simetrik ftalosiyenin UV-Vis spektral verileri

ZnPc (PC-5) ve CoPc (PC-6) ftalosiyenin komplekslerinin UV-Vis spektrumları, 1×10^{-5} M konsantrasyonda farklı çözücüler içinde alınmıştır. Agregasyon davranışının konsantrasyona, solvente, sübstitüentlerin yapısına, metal iyonlarına ve sıcaklığa bağlı olarak etkelediği bilinmektedir. Sentezlenen ftalosiyenin bileşiklerinin (PC-5 ve PC-6) çözücülere göre agregasyon davranışları incelendiğinde, DMF, DMSO ve THF solventleri içinde agrege olmazken DCM solventinde 618 nm'de (PC-5 için) ve 616 nm'de (PC-6 için) hafif agregasyon meydana gelmiştir (Şekil 4.61.).



Şekil 4.61. (A) PC-5 ve (B) PC-6'nin farklı çözeltilerde UV-Vis absorpsiyon spektrumları. Konsantrasyon = 1.00×10^{-5} M

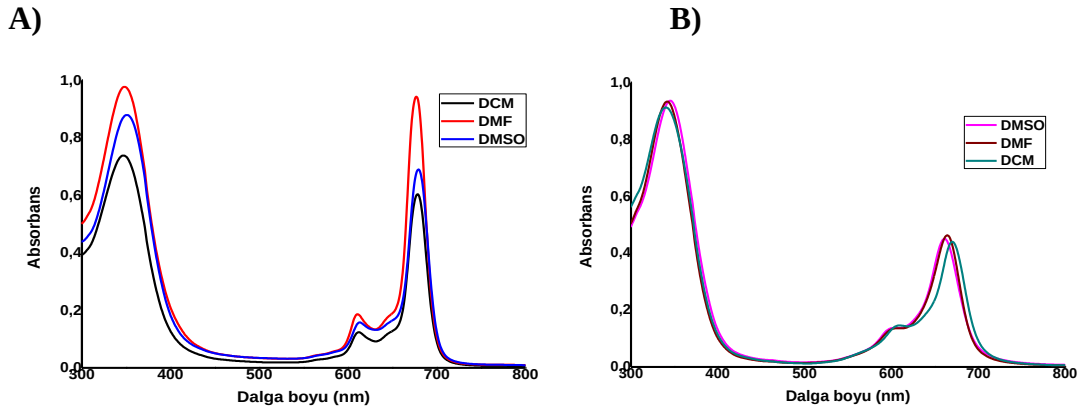
Sentezlenen ftalosiyenin bileşiklerinin (PC-5 ve PC-6) DMF'de 12×10^{-6} ve 2×10^{-6} M konsantrasyon aralığında absorpsiyonu ölçülmüş ve agregasyon özellikleri incelenmiştir (Şekil 4.62. ve EK 141). Konsantrasyon arttıkça, bileşik PC-5 ve PC-6'nın herhangi bir dalga boyunu (mavi veya kırmızı) değiştirdiği gözlenmemiştir. Ayrıca bu bileşiklerin absorbans grafiğine göre konsantrasyonu çizilmiş ve Lambert-Beer yasasına uygun olduğu görülmüştür.



Şekil 4.62. DMF'de bileşik PC-5 (A)'nın 12×10^{-6} ile 2×10^{-6} M arasındaki konsantrasyonlarda absorbanansı

4.5.3. Benziloksi-fenil temelli simetrik ftalosiyanınların UV-Vis spektral verileri

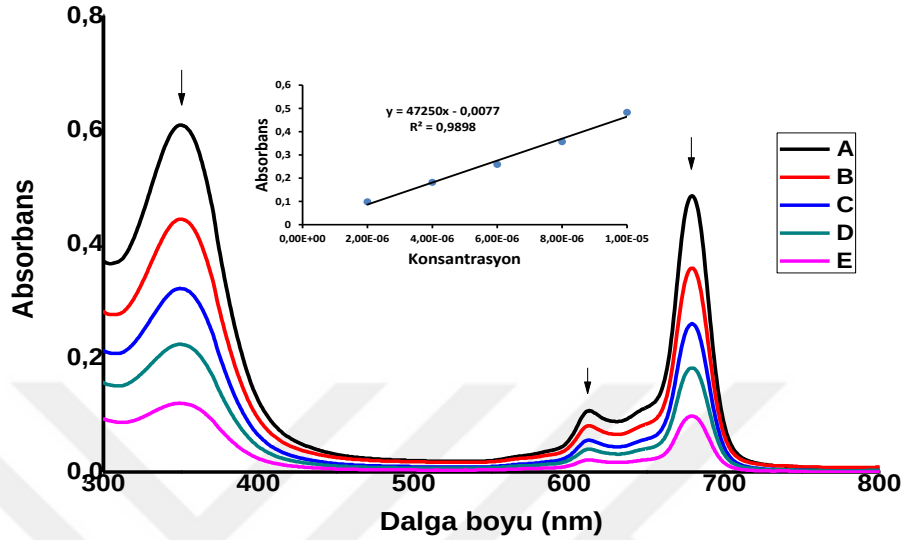
Benziloksi-fenil temelli PC-7 ve PC-8 kompleks bileşikler, DMSO, DCM ve DMF solventleri kullanılarak 1×10^{-5} M konsantrasyonda UV spektrumları Şekil 4.63.'de gösterilmiştir. Sentezlenen ftalosiyanın bileşiklerinin Q bantları yaklaşık 683-665 nm'de ve B bandı yaklaşık 359-345 nm'de gözlenmiştir.



Şekil 4.63. (A) PC-7 ve (B) PC-8'nin farklı çözeltilerde UV-Vis absorpsiyon spektrumları. Konsantrasyon = 1.00×10^{-5} M

PC-7'nin DMSO içinde farklı konsantrasyonlarda agregasyon davranışları için UV spektrumları incelenmiştir (Şekil 4.64.). Konsantrasyon azaltıldığında (5×10^{-6} 'dan 1×10^{-6} 'ya kadar) Q-bant absorpsiyonunun yoğunluğu paralel olarak azalmış ve

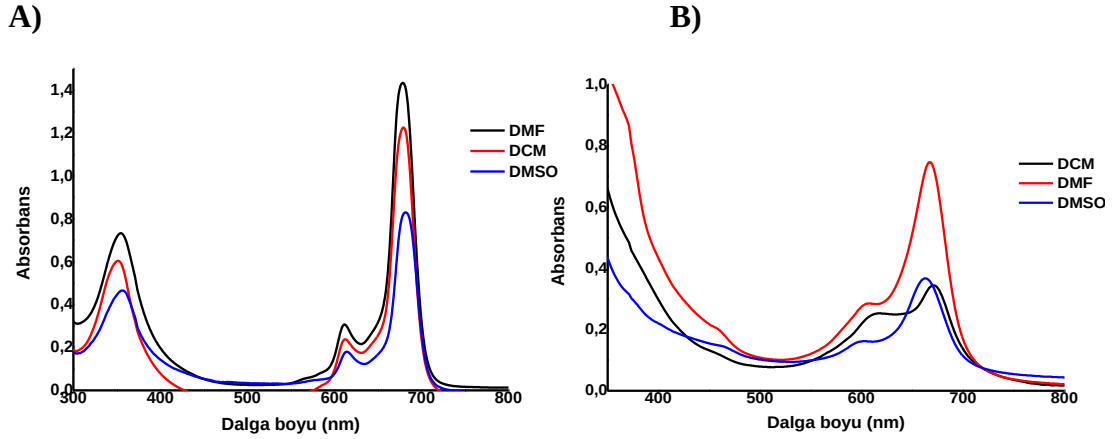
agregasyon nedeniyle yeni bant oluşmamıştır. Böylelikle PC-7 ftalosiyanın kompleksinin Beer-Lambert yasasına uygun değer aralıklarında olduğunu söyleyebiliriz.



Şekil 4.64. DMSO'da bileşik PC-7'nin (A) 10×10^{-6} , (B) 8×10^{-6} , (C) 6×10^{-6} , (D) 4×10^{-6} , 2×10^{-6} M konsantrasyonlarda absorbanısı

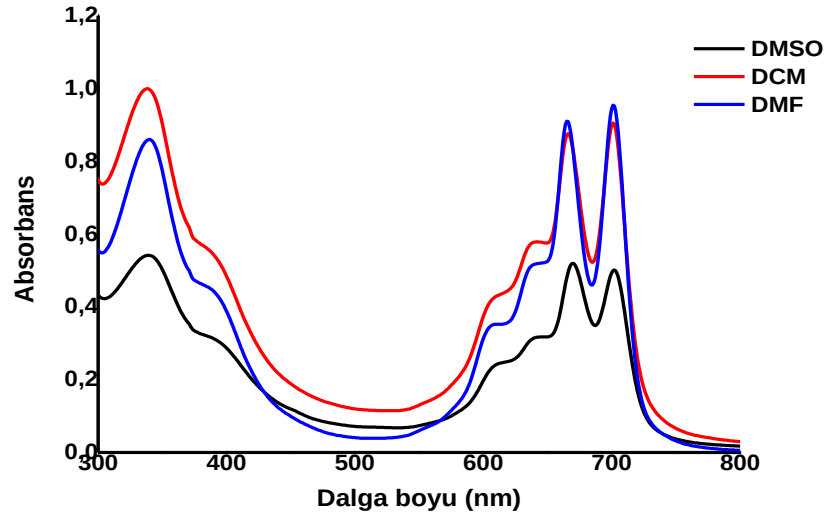
4.5.4. Tert-butil temelli simetrik ftalosiyanınlerin UV-Vis spektral verileri

PC-9 için, B bandı bölgesi 325 ile 375 nm arasında görünürken, Q bandı bölgesi 660 ile 700 nm arasında DMF, DMSO ve DCM gibi farklı solüsyonlarda tek (dar) bir bant olarak görünmektedir. Bunun yanında, Pc makro-halkasına elektron veren periferik konumdaki tert-bütill sübstitüentlerinin yüksek dipol momente sahip olabildikleri için 600-630 nm'de herhangi bir agregasyon göstermemiştir PC-10 için, periferik bir konumdaki elektron veren tert-butill grupları elektron yoğunluğunu π sistemine bağışlar ve makro halkada konjugasyonu arttırarak kırmızıya kaymaya ve daha düşük bir HOMO-LUMO boşluğuna neden olmaktadır (Modibane ve Nyokong, 2008). Absorbans-dalga boyu grafiğinde hem B bandı hem de Q bandı bahsedilen çözeltide kırmızı kaymaya neden olarak 590-620 nm'de düşük agregasyon ve düşük bölünme göstermiştir (Şekil 4.65.).



Şekil 4.65. (A) PC-9 ve (B) PC-10'un farklı çözeltilerde UV-Vis absorpsiyon spektrumları. Konsantrasyon = 1.00×10^{-5} M

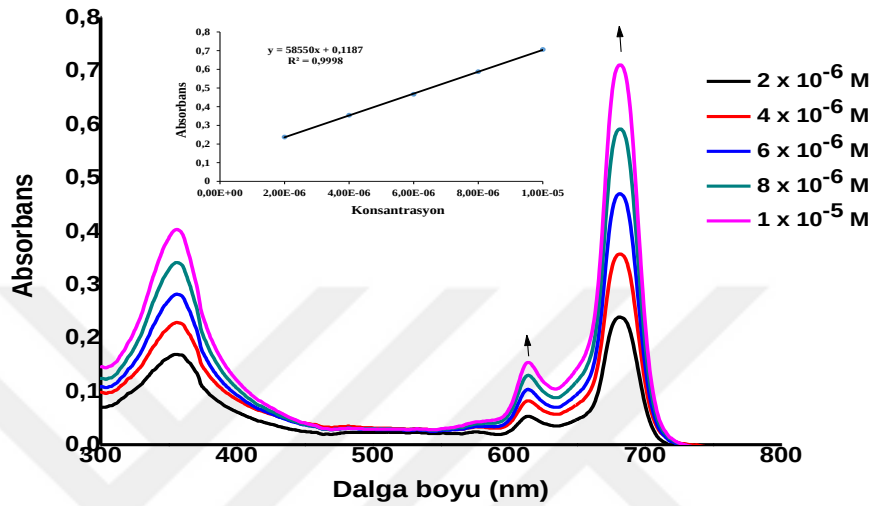
PC-11 için, metal içermeyen Pc LUMO yörüngesi düzlemsel metaloftalosiyanınların D_{4h} simetrisinden daha düşük bir D_{2h} simetrisi ile Qx ve Qy bantlarını oluşturur ve Q-bantını ikiye ayırmaktadır (Wöhrle ve ark., 1993). PC-11 kompleksi için, B bandı 310 ile 400 nm arasında güçlü absorpsiyon gösterirken, Q bandı 610 ile 720 nm arasında düşük agregasyonla güçlü absorpsiyon göstermiştir. Ayrıca 600 ile 630 nm arasında görülen küçük bölünmeler, Q bandının titreşim tonlarına ait olduğu düşünülmektedir (Şekil 4.66.).



Şekil 4.66. PC-11'in farklı çözeltilerde UV-Vis absorpsiyon spektrumları. Konsantrasyon = 1.00×10^{-5} M

PC-9 kompleksinin DMF'deki konsantrasyon oranları Şekil 4.67.'de gösterilmiştir. Q bandının yoğunluğu farklı konsantrasyonlarda çözeltideki konsantrasyon artışıyla

doğru orantılı olarak artmıştır. Buna göre 2×10^{-6} ila 1×10^{-5} M arasında alınan ölçümlerde konsantrasyon artışına bağlı olarak herhangi bir agregasyon meydana gelmemiştir. Sonuç olarak PC-9 kompleksi için yapılan ölçümlerin Lambert–Beer yasasına uygun olduğu görülmektedir.



Şekil 4.67. DMF'de bileşik PC-9 'un 2×10^{-6} ile 1×10^{-5} M arasındaki konsantrasyonlarda absorbanası

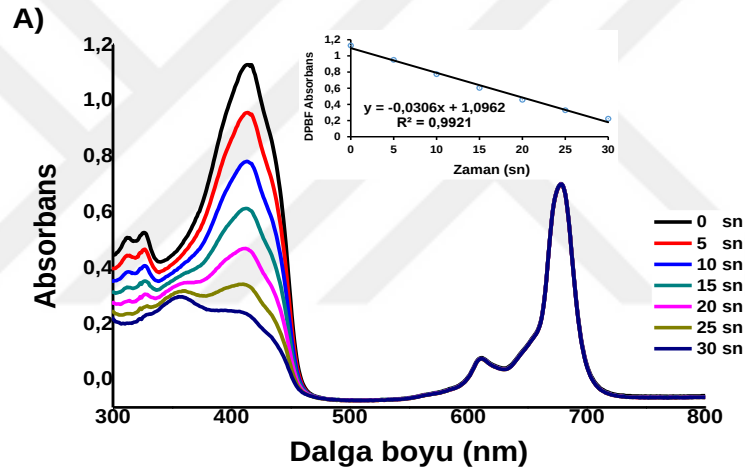
4.6. Fotokimyasal Çalışmalar

4.6.1. Singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_{Δ})

4.6.1.1. Tiyazolidin-4-on temelli simetrik ve asimetrik çinko ftalosiyanınların singlet oksijen spektral verileri

Fotodinamik terapide önemli bir yeri olan ideal bir fotosensitizer (ışığa duyarlılaştırıcı), fototoksik singlet oksijen kapasitesi ile belirlenmektedir. Singlet oksijen, triplet temel durumdaki oksijenin fotosensitizasyon olarak bilinen bir ışığa duyarlılaştırıcı ile etkileşime girdiğinde üretilmektedir. Singlet oksijen kuantum verimi (Φ_{Δ}) tayinleri deneysel bulgular kısmındaki prosedüre göre yapılmıştır. Hazırlanan çinko (II) ftalosiyanın çözeltisine, sönmüleyici olarak 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) çözeltisi ilave edildi ve çözeltiye ışık gönderilerek 417 nm'de piklerin kaybolması izlendi. Singlet oksijen kuantum veriminin, fotodedektörün triplet kuantum verimine bağlı olduğu ve triplet kuantum verimi yüksek olan

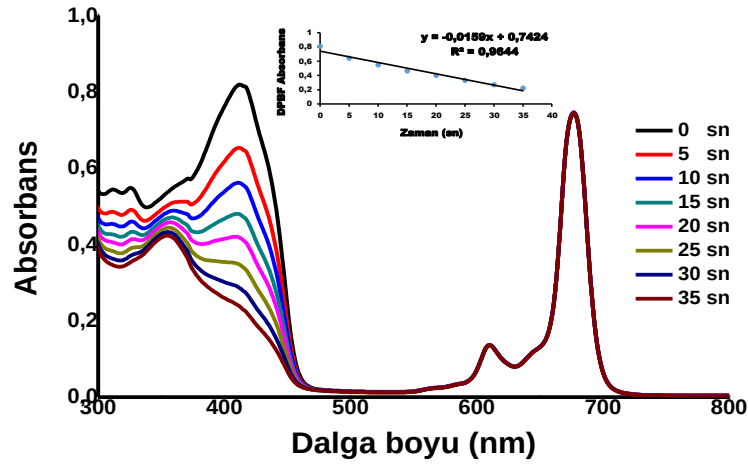
komplekslerin yüksek singlet oksijen kuantum verimine sahip olması beklendiği bilinmektedir. Buna göre yapılan deneyde hesaplamalar sonucunda PC-1, PC-2, PC-3 ve PC-4 için sırasıyla singlet oksijen kuantum verimleri (Φ_{Δ}) değerleri 0,78; 0,24; 0,04; 0,08 olarak kaydedilmiştir (Şekil 4.68., EK 100, EK 109 ve EK 118). Tablo 4.2. incelendiğinde, PC-1 kompleksinin singlet oksijen kuantum verimi değeri diğer ftalosiyanın komplekslerine göre daha iyi değer elde edilmiştir. Bunun nedeni, ftalosiyanın halkasına bağlı süstitüe grupların hacimli grup etkisi ile singlet oksijen oluşum etkinliğinin değişmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ek olarak PC-1 bileşiği, standart ZnPc ile karşılaştırıldığında yüksek singlet oksijen üretiminin bir ışığa fotosentesizer olarak PDT'de potansiyel kullanımı açısından oldukça tatmin edici etkiye sahip olduğunu söyleyebiliriz.



Şekil 4.68. PC-1 bileşiğinin farklı zamanlarında DPBF ile singlet oksijen UV-Vis spektrumu

4.6.1.2. Metilizoksazol temelli simetrik çinko ftalosiyanın bileşiğinin singlet oksijen spektral verileri

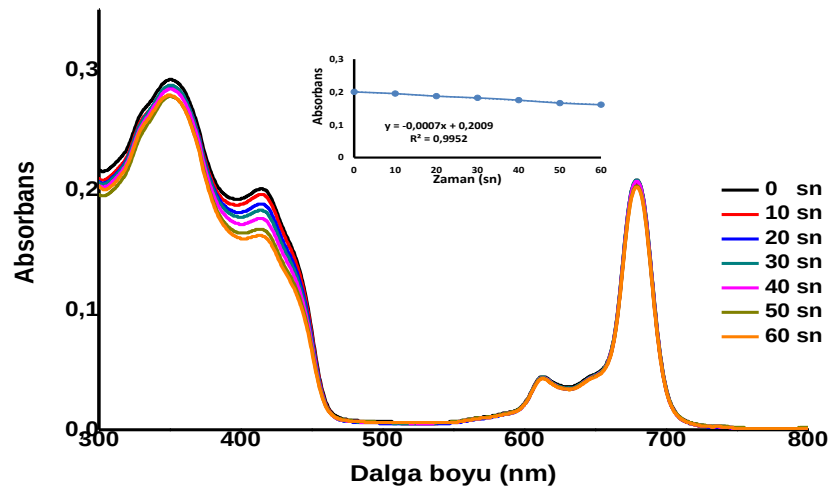
Metilizoksazol yapısına sahip simetrik çinko ftalosiyanın bileşiği (PC-5), tiyazolidin-4-on bileşiğindeki aynı deneysel yöntemler kullanılarak test edildi. Analiz sonuçlarına göre hesaplamalar Tablo 4.2.'de verilmiştir. Sentezlenen PC-5 bileşiği, standart ZnPc ile karşılaştırıldığında standarda yakın değer elde edilmiştir. Absorbansa karşı dalga boyu grafiği incelendiğinde PC-5 bileşiğinin 417 nm'de kademeli olarak sönmüldüğü görülmektedir (Şekil 4.69.).



Şekil 4.69. PC-5 bileşiğinin farklı zamanlarında DPBF ile singlet oksijen UV-Vis spektrumu

4.6.1.3. Benziloksi-fenil temelli simetrik çinko ftalosiyanınların singlet oksijen spektral verileri

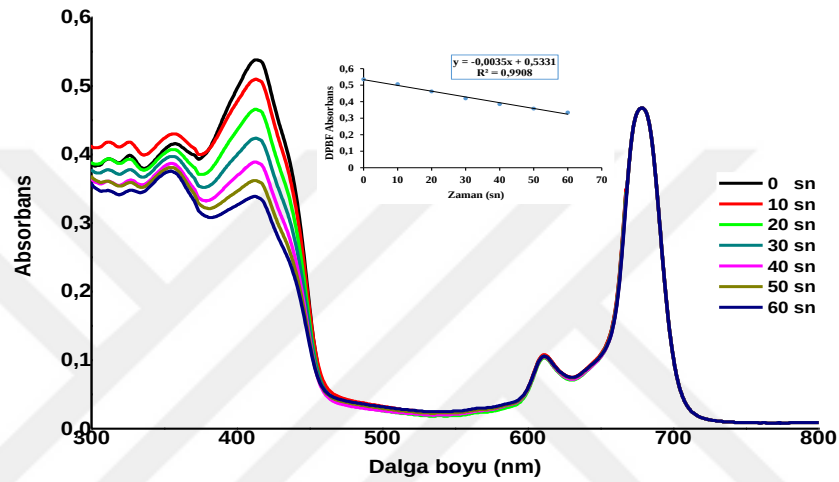
PC-7 kompleksinin DMSO solventi içinde 1×10^{-5} M konsantrasyonda singlet oksijen kuantum verimi ölçümü için karanlıkta bir söndürücü olarak 1,3-Difenilizobenzofuran (DPBF) ilave edilmiştir. Karışıma her 10 saniyede bir $8.15 \times 10^{15} \text{ s}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ foton gönderilerek 417 nm'de absorpsiyondaki değişiklikler kaydedilmiştir (Şekil 4.70.). Hesaplanan singlet oksijen kuantum verimi (Φ_{Δ}) literatürle karşılaştırıldığında yüksek değer elde edilmiştir (Tablo 4.2.). Bu sonuçlara göre, PC-7'nin PDT uygulamalarında bir ışığa duyarlılaştırıcı olarak kullanılabileceğini göstermiştir.



Şekil 4.70. PC-7 bileşiğinin farklı zamanlarında DPBF ile singlet oksijen UV-Vis spektrumu

4.6.1.4. Tert-bütill temelli simetrik çinko ftalosiyeninlerin singlet oksijen spektral verileri

PC-9 kompleksi için singlet oksijen kuantum ölçümleri DMF solventi içinde PC-1-PC-4 bileşiklerinde uygulanan deneysel prosedüre göre gerçekleştirildi (Şekil 4.71.). Elde edilen ölçümler hesaplanarak singlet oksijen kuantum verileri Tablo 4.2.'de verilmiştir.



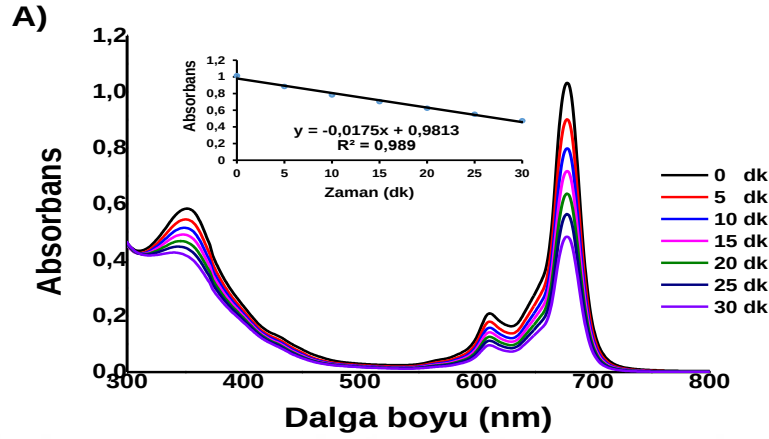
Şekil 4.71. PC-9 bileşiğinin farklı zamanlarında DPBF ile singlet oksijen UV-Vis spektrumu

4.6.2. Fotobozunma kuantum verimleri (Φ_d)

4.6.2.1. Tiyazolidin-4 on temelli simetrik ve asimetric çinko ftalosiyeninlerin fotobozunma spektral verileri

Fotodegradasyon kuantum verimi (Φ_d) deneyleri yöntem kısmında açıklanan deney düzeneği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ftalosiyenin türevlerinin ışık tahribatı altında stabilitesinin belirlenmesi, PDT'de kullanılmak üzere tasarlanan moleküller için çok önemlidir. İdeal bir fotosentesizer, vücudu bozmadan yeterince zaman harcamalı ve optimal zamanda aktivasyonunu tamamladıktan sonra vücuttan uzaklaştırılmalıdır. Bundan yola çıkarak sentezlenen çinko (II) ftalosiyeninlerin (PC-1-PC-4) fotostabiliteleri, DMF'de 1×10^{-5} M konsantrasyonunda ışık aydınlatması

altında ölçülerek absorpsiyon spektrumlarının azaltılmasıyla belirlenmiştir (Şekil 4.72., EK 101, EK 110 ve EK 119).



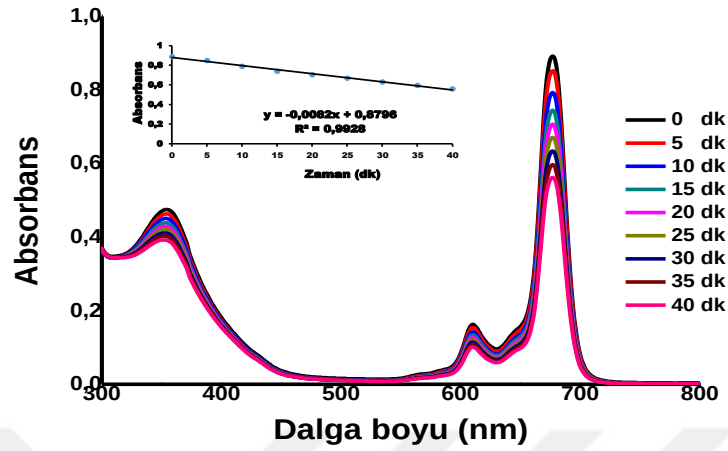
Şekil 4.72. PC-1 bileşığının DMF'de 5 dakikalık aralıklarla fotobozunma grafiğı

Simetrik ve asimetrik ftalosiyanın komplekslerinin Q bantlarının azalması UV-Vis ile izlendi ve fotodegradasyon kuantum verimi (Φ_d) ile tanımlandı. Φ_d belirlemeleri için 3.26×10^{16} foton $s^{-1} cm^{-2}$ lik bir ışık yoğunluğu kullanılmıştır. Fotodegradasyon kuantum verimlerinin değeri Tablo 4.2.'de verilmiştir. Bilindiğı gibi, PDT'de kullanılan ftalosiyanın kompleksleri 10^{-6} kadar düşük kararlı ve 10^{-3} civarında değeriyle kararsız olarak kabul edilmektedir. Tablo 4.2.'deki veriler incelendiğinde, sentezlenen tüm ftalosiyanın komplekslerinin (PC-1 -PC-4) fotodegradasyon kuantum verimlerinin kabaca benzer stabiliteye sahip olduğı görülmektedir. Buna göre sentezlenen ZnPc komplekslerinin ara fotostabiliteye sahip olduğunu söyleyebiliriz.

4.6.2.2. Metilizoksazol temelli simetrik çinko ftalosiyanın bileşığının fotobozunma spektral verileri

Sentezlenen bileşik PC-5, tiyazolidin-4-on türevi ftalosiyanın bileşiklerine uygulanan deneysel yöntemdeki gibi 1.0×10^{-5} M konsantrasyonda hazırlanan PC-5 bileşığı belirli zaman aralıklarında 3.26×10^{16} foton $s^{-1} cm^{-2}$ ışığa maruz bırakıldı ve 679 nm'de Q bantlarındaki değışimi incelemek için UV-vis spektrumları alınmıştır. Buna göre analiz sonucunda çizilen spektrum incelendiğinde (Şekil 4.73.), Q-bant yoğunluğunda bir azalma ile herhangi bir dalga boyuna kayma meydana gelmeden fotobozunma işlemleri beklendiğı gibi gerçekleştirilmiştir. Tablo 4.2.'deki verilere göre çinko (II)

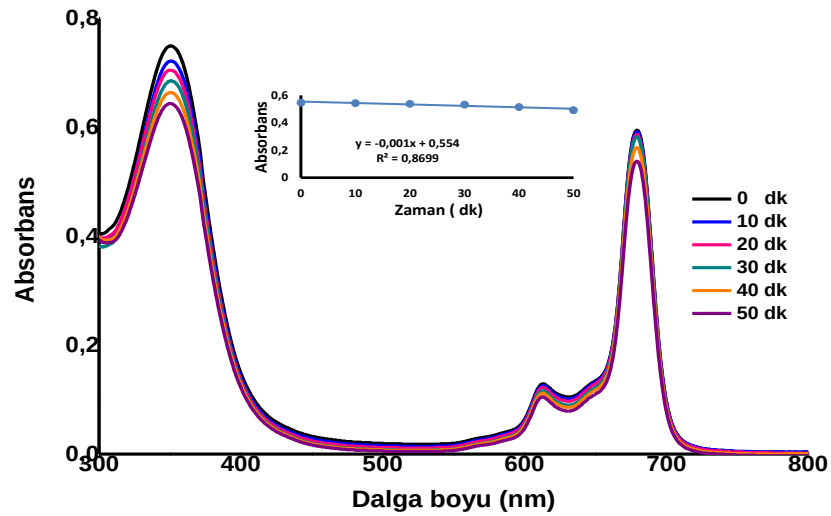
ftalosiyanin PC-5'in standart ZnPc ile karşılaştırıldığında konjugasyon nedeniyle yakın stabilite gösterdiği söylenebilir.



Şekil 4.73. PC-5 bileşiğinin DM 'de 5 dakikalık aralıklarla fotobozunma grafiği

4.6.2.3. Benziloksi-fenil temelli simetrik çinko ftalosiyaninlerin fotobozunma spektral verileri

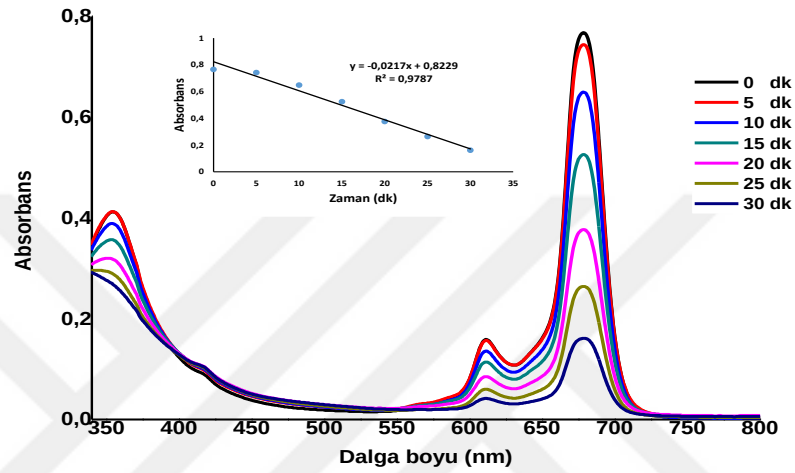
DMSO içindeki kompleks PC-7 bileşiği, fotobozunma reaksiyonu için 682.5 nm'de $3.26 \times 10^{16} \text{ s}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ foton UV ışığına maruz bırakılarak belirli bir zaman aralığında kuantum verimi ve Q bandındaki değişimler incelenmiştir (Şekil. 4.74.). Fotobozunma ölçümleri sırasında Q bandının zamanla azaldığı (her 5 dakikada bir) gözlemlendi. Elde edilen verilere göre fotobozunma kuantum verimleri Tablo 4.2.'de verilmiştir.



Şekil 4.74. PC-7 bileşiğinin DMF'de 5 dakikalık aralıklarla fotobozunma grafiği

4.6.2.4. Tert-bütıl temelli simetrik çinko ftalosiyeninler fotobozunma spektral verileri

PC-9 kompleksi için fotobozunma kuantum ölçümleri DMF solventi içinde PC-1-PC-4 bileşiklerinde uygulanan deneysel prosedüre göre gerçekleştirildi (Şekil 4.75.). Elde edilen ölçümler hesaplanarak fotobozunma kuantum verileri Tablo 4.2.'de verilmiştir.



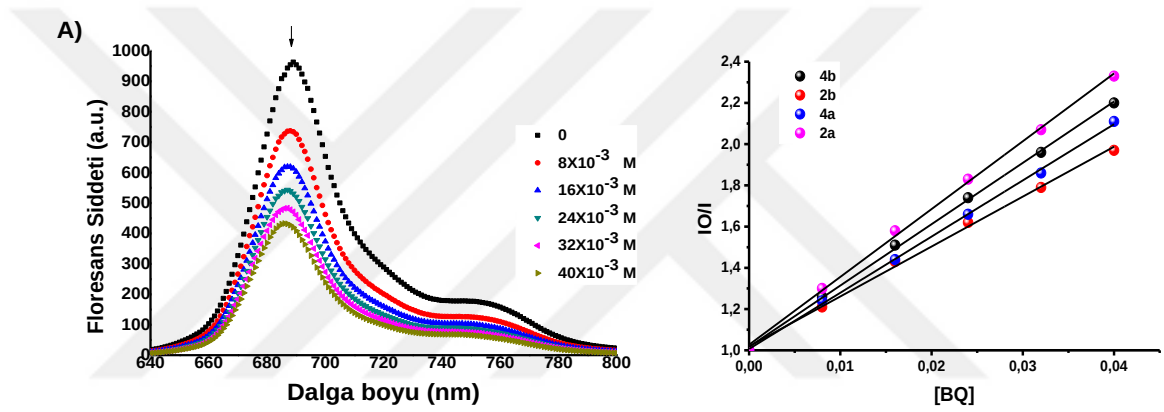
Şekil 4.75. PC-9 bileşiğinin DMF'de 5 dakikalık aralıklarla fotobozunma grafiği

4.7. 1,4-benzokinon [BQ] ile floresans söndürme çalışmaları

4.7.1. Tiyazolidin-4-on temelli simetrik ve asimetrik çinko ftalosiyeninlerin BQ ile söndürme spektral verileri

Simetrik (PC-1, PC-3) ve simetrik olmayan (PC-2, PC-4) çinko ftalosiyenin türevleri üzerinde floresans söndürme çalışmaları deneysel bulgular kısmındaki yöntem prosedürüne göre yapılarak sabit bir kompleks konsantrasyonuna BQ konsantrasyonları (0; 0,008; 0,016; 0,024; 0,032 ve 0,040 M) eklenerek gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.76.). Burada sentezlenen kompleks bileşiklerin Stern-Volmer kinetiğine uygunluğu incelenmiş ve 1,4 benzokinon (quencher) eklenerek florofor (uyarılmış ZnPc) ile quencher (sönümleyici) arasında enerji transferi gerçekleştirilmiştir. Çalışılan Zn (II) ftalosiyeninlerin (PC-1–PC-4) Stern-Volmer sabitleri (K_{sv}) Tablo 4.2.'de gösterilmiştir. Sentez komplekslerinin BQ

konsantrasyonu ile ilgili floresans yoğunluğunun söndürme spektrumları (Şekil 4.76., EK 102, EK 111 ve EK 120)'ı incelendiğinde, çizimlerin eğim grafiğinin doğrusallığı ve difüzyon kontrollü söndürme mekanizmasının beklendiği gibi gerçekleştiğini göstermiştir. Çalışmada, farklı pik ve dalga boylarında herhangi bir kayma gözlenemediğinden sentez kompleksleri ile BQ arasında bir temel durum etkileşimi olabileceği düşünülmektedir. DMF'de incelenen ftalosiyanınların (sırasıyla PC-1, PC-2, PC-3 ve PC-4 bileşikler için 32,9; 27,3; 24,2; 29,8 M^{-1}) Ksv değerleri standart süstitüe edilmemiş ZnPc ($57,60 M^{-1}$) ile karşılaştırıldığında düşük olduğu görülmektedir. Bunun ftalosiyanın halkasına bağlı süstitüe grupların etkisinden dolayı Ksv değerlerini azalttığı düşünülmektedir.

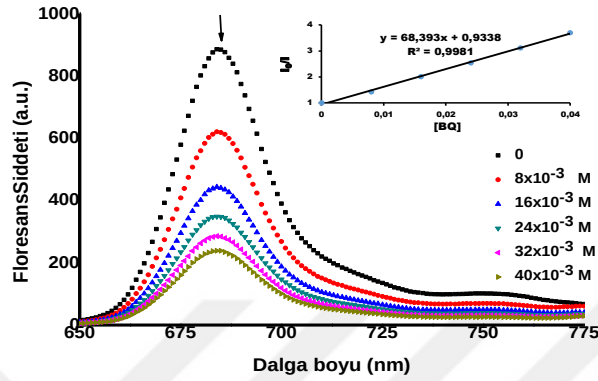


Şekil 4.76. (A) DMF'de farklı BQ konsantrasyonlarının eklenmesiyle PC-1' in ($1.00 \times 10^{-5} M$) floresans emisyon spektral değişiklikleri. (B) DMF içinde süstitüe çinko ftalosiyanın kompleksleri PC-1 – PC-4 benzokinin (BQ) ile söndürülmesi için Stern-Volmer grafikleri

4.7.2 Metilizoksazol temelli simetrik çinko ftalosiyanın bileşiğinin BQ ile söndürme spektral verileri

Bileşik PC-5'in floresans söndürme özellikleri, tiyazolidin-4-on türevi ftalosiyanın bileşiklerinde uygulanan yöntemdeki gibi $1.0 \times 10^{-5} M$ konsantrasyonda DMF'de hazırlanan doymuş bir benzokinin (BQ) çözeltisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Söndürmenin sonuçlarının, difüzyon kontrollü Bimoleküler Reaksiyonlar Kinetiğinin (Stern-Volmer Kinetiği) kinetiği ile tutarlı olduğu bulunmuştur. DMF'de farklı konsantrasyonlarda BQ ilavesiyle bileşik PC-5'in floresans emisyon azalması Şekil 4.77.'de gösterilmiştir. Tablo 4.2.'deki veri sonuçları incelendiğinde, BQ konsantrasyonuna karşı çizilen eğim grafiğinde Stern-Volmer sabiti (Ksv) değeri 68,4

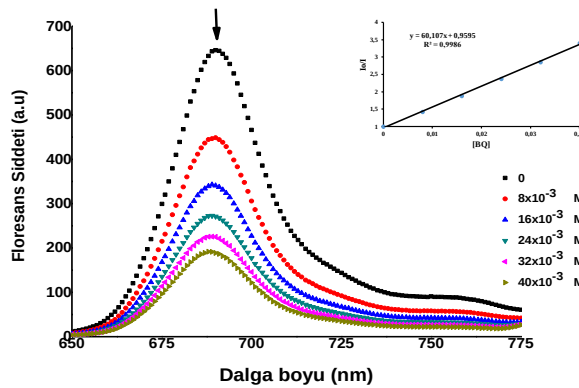
M^{-1} olarak bulunmuştur. Bileşik PC-5, standart ZnPc ($57,60 M^{-1}$) ile karşılaştırıldığında daha yüksek değer elde edildiği görülmektedir. Bunun nedeninin sürekli konjugasyon içeren schiff bazının çinko (II) kompleks grubu ile DMF'deki Ksv değerlerini arttırdığı düşünülmektedir.



Şekil 4.77. PC-5 bileşiğinin DMF'de farklı BQ konsantrasyonlarının eklenmesiyle elde edilen floresans emisyon spektral değişiklikler

4.7.3. Tert-bütül temelli simetrik çinko ftalosiyanın bileşiğinin BQ ile söndürme spektral verileri

Bileşik PC-9'un floresans söndürme özellikleri, tiyazolidin-4-on türevi ftalosiyanın bileşiklerinde uygulanan yöntemdeki gibi $1.0 \times 10^{-5} M$ konsantrasyonda DMF'de hazırlanan doymuş bir benzokinin (BQ) çözeltisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 4.78.). Söndürmenin sonuçlarının BQ konsantrasyonuna karşı çizilen eğim grafiğinde Stern-Volmer sabiti (Ksv) değeri $60,1 M^{-1}$ olarak bulunmuştur (Tablo 4.2.).



Şekil 4.78. PC-9 bileşiğinin DMF'de farklı BQ konsantrasyonlarının eklenmesiyle elde edilen floresans emisyon spektral değişiklikler

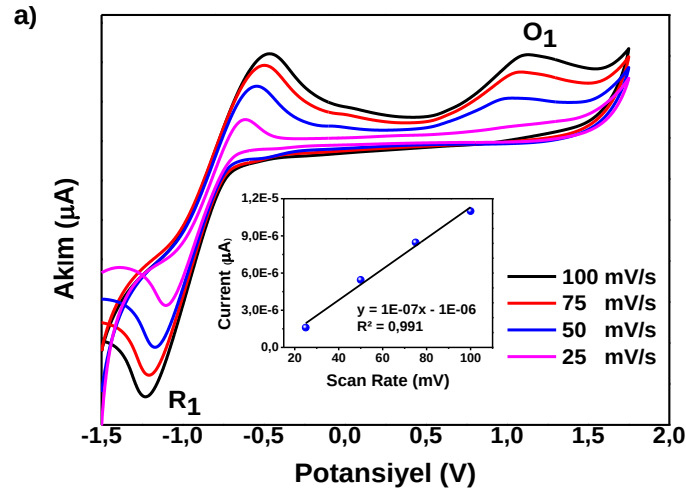
Tablo 4.2. ZnPc bileşiklerinin (PC-1-PC-9) fotokimyasal ve floresans söndürme parametreleri

Bileşikler	Φ_A	$\Phi_d (\times 10^{-4})$	$K_{sv} (M^{-1})$	Solvent
PC-1	0,78	0,74	32,9	DMF
PC-2	0,24	0,40	27,3	DMF
PC-3	0,04	0,38	24,2	DMF
PC-4	0,08	0,45	29,8	DMF
PC-5	0,44	0,26	68,4	DMF
PC-7	0,80	0,57	-	DMSO
PC-9	0,04	0,45	60,1	DMF
ZnPc	0,67	0,26	-	DMSO
ZnPc	0,56	0,23	57,6	DMF

4.8. ZnPc Bileşikleri İçin Elektrokimyasal Çalışmalar

4.8.1. Tiyazolidin-4-on temelli simetrik ve asimetrik çinko ftalosiyanınların döngüsel voltametri spektral verileri

Ftalosiyanın ZnPc bileşiklerinin sırasıyla PC-1 – PC-4 elektrokimyasal özelliklerini araştırmak için döngüsel voltametri (CV) kullanılmıştır (Şekil 4.79., Şekil 4.80. ve EK 103, EK 112 ve EK 121). ZnPc bileşiklerinin döngüsel voltamogramları referans elektrot olarak Pt disk, 100 mV/s tarama hızında karşı elektrot olarak Pt tel kullanılarak tüm elektrokimyasal ölçümler, destekleyici elektrot olarak tetrabutylamonyum heksaflorofosfat (TBAPF₆) ve Fc/Fc⁺ redoks içeren DMF solventinde yapılmıştır. Elektrokimyasal parametreler Tablo 4.3.'de verilmiştir. Bileşiklerin ölçümleri, azot atmosferi altında 25 ila 100 mV/sn döngüsel voltamogram taramaları boyunca muhafaza edilmiştir (Şekil 4.79.). Şekil 4.79. incelendiğinde, oksidatif işlemin tersine çevrilebilirliği, kompleks PC-1–PC-4 için farklı tarama hızlarında hemen hemen değişmeden kaldığı için ZnPc boyasının iyi redoks stabilitesi gösterdiğini söyleyebiliriz. Diğer yandan, R₁ ve O₁ süreçlerinin tepe akımları, tarama hızının karekökü ile doğrusal olarak artmıştır, bu da bileşiklerin difüzyon kontrollü yapılarına sahip olduklarını göstermektedir.



Şekil 4.79. PC-1 bileşiğinin DMF'de döngüsel voltamogramı

Tablo 4.3. PC-1–PC-6 bileşiklerinin elektrokimyasal özellikleri

Bileşikler	λ_{max} (nm)	λ_{onset} (nm)	$E_{\text{o-o}}$ (eV) ^a	E_{red} (V)	E_{ox} (V)	$E_{\text{HOMO/LUMO}}$ (eV) ^{b,c}
PC-1	680	699	1,77	-1,07	0,67	-5,11 / -3,34
PC-2	683	700	1,77	-0,79	0,86	-5,30 / -3,53
PC-3	681	697	1,78	-0,91	0,75	-5,19 / -3,41
PC-4	682	703	1,76	-0,92	0,78	-5,22 / -3,46
PC-5	679	699	1,77	-1,12	0,70	-5,13 / -3,36
PC-6	666	689	1,80	-1,24	0,79 – 0,46	-5,01 / -3,21

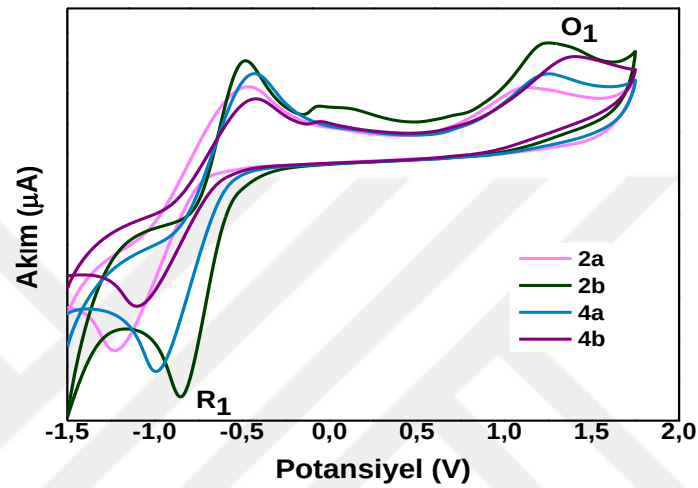
^a $1240/\lambda_{\text{onset}}$

^b $E_{\text{HOMO}} = -(E_{\text{ox}} \text{ vs } \text{Fc}/\text{Fc}^+ + 4,8)$

^c $E_{\text{LUMO}} = E_{\text{HOMO}} + E_{\text{g}}$

Bu çalışmada hem simetrik hem de simetrik olmayan ftalosiyanınların geri dönüşümsüz olarak oksitlendiğini gösteren, herhangi bir katodik tepe görünümü olmadan yüksek akım yoğunluğuna sahip bir anodik tepe elde edilmiştir. Şekil 4.80.'de gösterildiği gibi, ZnPc bileşikleri (PC-1-PC-4), ftalosiyanın halkasına dayalı tersinmez oksidasyonun yanı sıra -1,07V, -0,79 V, -0,91V, -0,92V'de tersinir bir redüksiyon

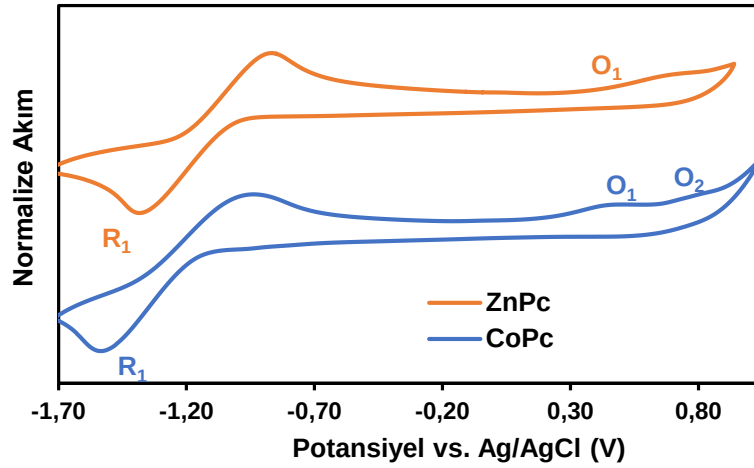
pikleri vermektedir. Sırasıyla 0,67V; 0,86V; 0,75V ve 0,78V'de zirve piklere ulaştığı görülmektedir. Yöntemde belirtilen literatüre göre, metal iyonunun d orbitalleri halkanın HOMO ve LUMO'su arasında yer aldığı merkezi metal iyonunun indirgenebileceği veya oksitlenebileceği iyi bilinmektedir. Tablo 4.3. incelendiğinde, tüm ZnPc bileşikleri için HOMO enerjilerinin -5,11 ile -5,30 arasında, LUMO enerjilerinin -3,34 ile -3,53 arasında olduğu görülmektedir.



Şekil 4.80. PC-1-PC4 bileşiklerinin DMF'de döngüsel voltamogramları

4.8.2 Metilizoksazol temelli simetrik ftalosiyanın bileşiklerinin döngüsel voltametri spektral verileri

Ftalosiyanın bileşikleri PC-5 ve PC-6'nın elektrokimyasal özelliklerini araştırmak için tiyazolidin-4-on temelli bileşiklerin deneysel uygulamalarındaki aynı deneysel işlemler ile döngüsel voltametri (CV) ölçümleri alınmıştır (Şekil 4.81.).



Şekil 4.81. PC-5 ve PC-6 bileşiklerinin DMF'de döngüsel voltamogramları

Elektrokimyasal parametreler Tablo 4.3.'de verilmiştir. Buna göre, PC-5 ve PC-6 bileşikleri tersinmez (irreversible) bir oksidasyon göstermiştir. Ftalosiyaninler (Zn ve Co), sırasıyla 0,70 ve 0,79 V'ta tersinmez (irreversible) bir oksidasyon halka bazlı redoks tepkimesi verirken, -1,12 ve -1,24 V'da ise tersinir (reversible) bir indirgeme tepe noktaları göstermiştir. Kobalt redoks aktif metal olduğu için 0,46'da CoPc'nin voltametri spekturumunda ek bir oksidasyon zirvesi daha ortaya çıkmıştır. Bunun nedeni, metalli ftalosiyaninlerde merkezi atom 3d orbitallerinin CoPc'lerde sistemin HOMO ve LUMO orbitalleri arasında yer alırken, ZnPc'de ise HOMO seviyesinin bu konumun altında olması gerçeğinden kaynaklanmıştır. Kobalt (II) gibi açık kabuklu metal iyonları taşıyan kompleksler çinko (II) ile karşılaştırıldığında, ftalosiyanin halkası ile güçlü bir şekilde etkileşime girdiğinden, absorpsiyon spektrumunda maviye kayan Q bandının maksimumu gösterdiği düşülmektedir. Bundan dolayı, band gap enerjisine karşılık gelen değer daha yüksek iken onset'in daha düşük absorpsiyon değerine sahip olduğunu söyleyebiliriz.

4.9. Ftalosiyenin Bileşiklerinin Enzim İnhibisyonu Sonuçları

4.9.1. Tiyazolidin-4-on temelli simetrik ve asimetrik çinko ftalosiyeninlerin ksantin oksidaz ve hCA I ve hCA II izoenzim verileri

Tiyazolidin-4-on içeren çinko (II) ftalosiyeninlerin hCA I ve hCA II aktiviteleri üzerindeki inhibisyon etkileri Tablo 4.4.'de gösterilmiştir. Bu çalışmada sentezlenen ftalosiyeninlerin hCA I ve hCA II izoenzimleri üzerindeki inhibisyon etkileri IC_{50} değerleri kullanılarak belirlenmiştir. Her iki izoenzim için de referans inhibitör olarak asetazolamid kullanılmıştır. Analiz sonuçlarına göre, PC-4 bileşiği en güçlü hCA I inhibitörü ve PC-3 bileşiği ise en zayıf inhibitör etkisi göstermiştir. Sentezlenen ftalosiyenin bileşiklerinin hCA I için inhibitörlerin sırası şu şekildedir: PC-4> PC-2> PC-1> PC-3. Diğer yandan, hCA II için PC-2 en güçlü inhibitör etkiye sahipken, PC-1 en zayıf inhibitör etkiyi göstermiştir. Buna göre hCA II için inhibitörlerin sırası şu şekildedir: PC-2> PC-4> PC-3> PC-1. Ayrıca sentezlenen moleküllerin hCA I ve II için inhibisyon etkileri başlangıç bileşikleri PS-1a ve PS-2 ile karşılaştırıldığında, PC-4'ün hCA I'e karşı ligandlardan (PS-1a ve PS-2) daha güçlü bir inhibisyon etkisine sahip olduğu gözlenmiştir. hCA I inhibisyonu açısından, PC-2 ligand PS-1a'dan daha güçlü bir inhibisyon etkisine sahip fakat ligand PS-2'den daha az etkili olduğunu söyleyebiliriz. PS-1 ve PC-3 molekülleri hCA I aktivitesi üzerinde PS-1a ve PS-2'e göre daha zayıf inhibisyon etkileri gösterirken, başlangıç bileşikleri PS-1a ve PS-2 daha güçlü sergiledikleri söylenebilmektedir. Bunlardan yola çıkarak PC-1, PC-2, PC-3, PC-4'ün inhibisyon etkileri hCA I ve hCA II izoenzimleri için mikromolar seviyelerde olmasına rağmen, bu moleküllerin hCA I ve hCA II izoenzimleri için referans inhibitör olarak kullanılan asetazolamide (AZA) göre karşılaştırıldığında, bileşiklerin asetazolamide göre daha zayıf inhibitör etki gösterdiği gözlenmiştir. Tablo 4.4.'de hCA I ve hCA II için PC-1-PC-4 ve AZA'nın IC_{50} değerleri karşılaştırmalı olarak verilmiştir (EK 164).

Tablo 4.4. Ftalosiyenin bileşiklerinin genel hCAI ve hCAII izoenzimleri üzerindeki inhibisyon sonuçları

Bileşikler	hCA I için IC ₅₀	R ²	hCA II için IC ₅₀	R ²
PS-1a	8,54 µM	0,9309	5,22 µM	0,9679
PS-2	5,64 µM	0,9259	4,86 µM	0,9771
PC-1	14,58 µM	0,9652	38,8 µM	0,9645
PC-2	7,36 µM	0,9454	5,55 µM	0,9517
PC-3	14,89 µM	0,9237	28 µM	0,9504
PC-4	5,51 µM	0,9791	11,29 µM	0,9678
BZ-5	9,86 µM	0,9871	11,86 µM	0,9086
BZ-6	13,46 µM	0,9489	14,76 µM	0,9454
PC-5	350 nM	0,9046	350 nM	0,9200
PC-6	233 nM	0,9526	233 µM	0,9085
AZA*	0,643 µM	0,9344	0,457 µM	0,9890

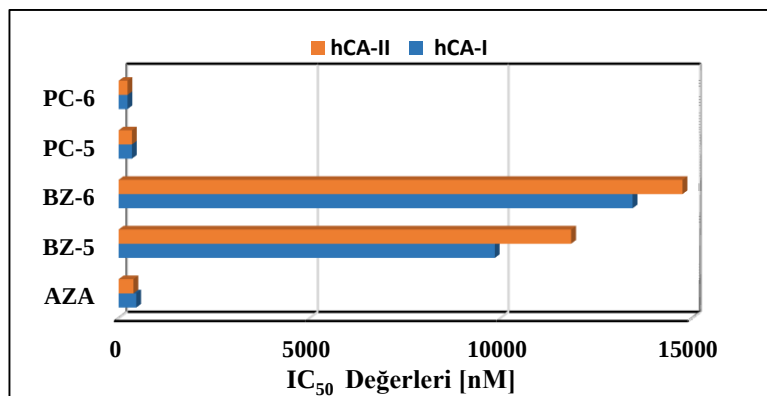
Bir başka enzim çalışması olarak, tiyazolidin-4-on içeren çinko (II) ftalosiyeninlerin ksantin oksidaza karşı aktiviteleri de test edilmiştir (Tablo 4.5.). Bu aktivite testlerinde elde edilen sonuçlar hesaplanarak IC₅₀ değerleri belirlenmiştir. Allopurinol, ksantin oksidaza (XO) karşı referans inhibitör olarak kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre PC-1 bileşiği en güçlü XO inhibitörü iken PC-2 bileşiği ise en az güçlü XO inhibitör etkisi göstermiştir. İki enzim sonuçları karşılaştırıldığında, PC-1, PC-2, PC-3 ve PC-4'ün XO üzerinde hCA I ve hCA II izoenzimlerinden çok daha güçlü bir inhibitör etkiye sahip olduğu göstermiştir. Aksine, başlangıç bileşikleri PS-1a ve PS-2 bileşikleri XO aktivitesi üzerinde önemli bir inhibisyon etkisine sahip çıkmamıştır (EK 165).

Tablo 4.5. Ftalosiyanin bileşiklerinin genel XO üzerinde inhibisyon sonuçları

Bileşikler	IC ₅₀ for XO	R ²
PS-1a	İnhibisyon etkisi yok İnhibisyon	-
PS-2	etkisi yok	-
PC-1	1,54 µM	0,7625
PC-2	2,91 µM	0,9912
PC-3	1,67 µM	0,9191
PC-4	2,60 µM	0,9984
Allopurinol*	20 µM	0,9578

4.9.2. Metilizoksazol temelli simetrik ftalosiyanin bileşiklerinin hCA-I ve hCA-II izoenzim verileri

Siklooksijenaz (COX) enzim inhibitör türevi olan BZ-5 bileşiğine ftalanitril (BZ-6) grubu ve ftalosiyanin (PC-5 ve PC-6) halkası bağlanarak yapılan bileşiklerin karbonik anhidraz (hCA-I ve hCA-II) izoenzimleri üzerindeki inhibitör etkileri incelenmiştir. Şekil 4.82.'de gösterilen IC₅₀ grafikleri ve inhibisyon sonuçları Tablo 4.4.'de özetlenmiştir. hCA-I için; BZ-5, BZ-6, PC-5 ve PC-6 bileşiklerinin IC₅₀ değerleri sırasıyla 9,86 µM; 13,46 µM; 350 nM ve 233 nM olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, PC-6 hCA-I izoenzimi üzerinde PC-5 ve ligandı BZ-6 ve BZ-5'den daha güçlü bir inhibisyon etkisi göstermiştir. Düşük bir IC₅₀ değeri, güçlü bir inhibitör etkiyi gösterdiği bilinmektedir. Buna göre hCA-I için inhibitörlerin sırası şu şekildedir: PC-6> PC-5> BZ-5> BZ-6. hCA-II için; BZ-5, BZ-6, PC-5 ve PC-6 bileşiklerinin IC₅₀ değerleri sırasıyla 11,86 µM; 14,76 µM; 350 nM ve 233 nM olarak bulunmuştur. Buna göre hCA-II için inhibitörlerin sırası şu şekildedir: PC-6> PC-5> BZ-5> BZ-6. Sonuçlara göre PC-5 ve PC-6 moleküllerinin hCA-I ve hCA-II izoenzimleri üzerindeki inhibitör gücünün eşit etki gösterdiği tespit edilmiştir. Co(II) içeren PC-6 molekülünün, Zn(II) içeren PC-5'ya göre her iki izoenzim için daha güçlü bir inhibitör etkiye sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca PC-5 ve PC-6 moleküllerinin standart CA inhibitörü olan asetazolamidden çok daha güçlü bir inhibitör etkiye sahip olduğu bulunmuştur (EK 166).



Şekil 4.82. hCA-I ve hCA-II için BZ-5, BZ-6, PC-5, PC-6 bileşiklerinin IC_{50} değerlerinin karşılaştırma grafiği

Sonuç olarak, deneyde elde edilen sonuçlar hCA-I ve hCA-II için AZA ile karşılaştırıldığında, COX inhibitörü bazlı yeni metallofitolosiyaninlerin (PC-5 ve PC-6) nM seviyelerinde enzim izoformları üzerinde güçlü bir inhibitör etkisine sahipken aynı koşullarda ligand bileşikler (BZ-5 ve BZ-6) enzim izoformları üzerindeki ligandların inhibisyonu daha düşük etki göstermiştir. Bunun nedeni, çekirdeklerinde metal bulunan ftalosiyanın halkasının yan zincirlerinin ve iç çekirdeklerinin, onların inhibisyon yetenekleri üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Çünkü, metal çekirdeğe girdiğinde ftalosiyanın metal şelatlama etkisi elektron yoğunluğunu değiştirdiği ve inhibitör aktivitesini kolaylaştırdığı bilinmektedir.

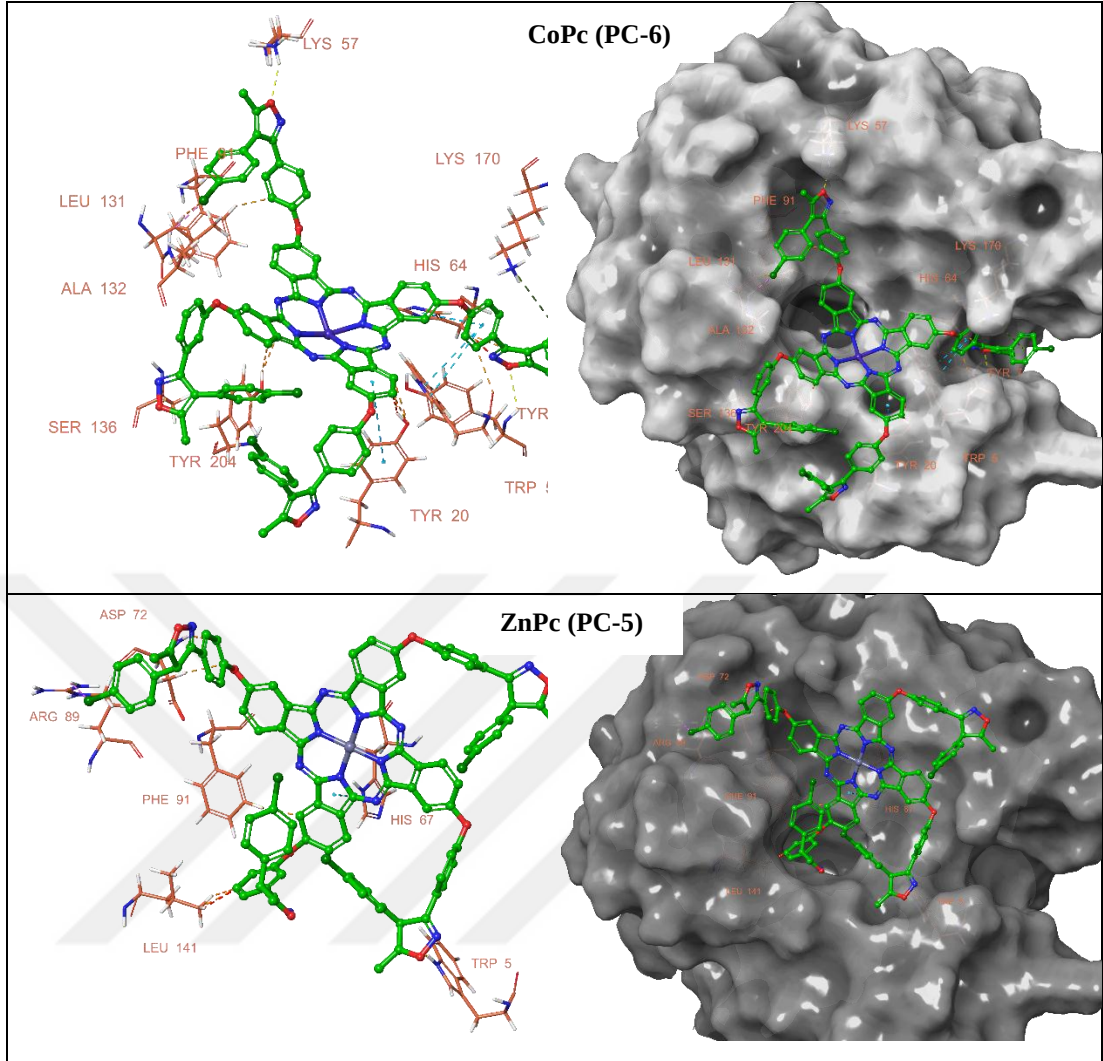
4.10. Moleküler Yerleştirme (Docking) Çalışması

Yeni sentezlenen metaloftalosiyanın komplekslerinin (PC-5 ve PC-6) ve bunların serbest ligandlarının hCA-I ve hCA-II'ye karşı inhibisyon potansiyelini araştırmak ve Pc kompleksleri ile hedef proteinlerin amino asit kalıntıları arasındaki etkileşimleri tanımlamak için yerleştirme çalışmaları yapılmıştır. Docking çalışmasına dayanarak, Vina değeri -13,5 ve -12,0 kcal/mol aralığında ZnPc ve CoPc'nin referans ilaç moleküllerine ve serbest ligandlara göre enzim ile daha güçlü etkileşime girdiği bulunmuştur. Her bölgenin bağlanma değerleri ve çalışılan tüm bileşiklerin hesaplanan ΔG_{ba} bağımlı bağlanma sabiti Tablo 4.6. ve EK 167'de verilmiştir. Sonuçlar, deneysel IC_{50} değerlerinin ve bağlanma sonuçlarıyla elde edilen bağlanma sabitinin iyi bir uyum içinde olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.6. Her bölge için en iyi konformerlerin bağlanma enerjileri, Boltzmann-Ortalama bağlanma enerjileri (ΔG_{ba}) ve ΔG_{ba} bağımlı bağlanma sabitleri (K_b)

	Bileşikler	Bölge 1	Bölge 2	Bölge 3	Bölge 4	Bölge 5	$\Delta G_{ba}(\text{kcal/mol})$	$K_b (\times 10^7)$
hCA-I (5GMM)	PC-5	-12,2	-11,8	-11,7	-11,3	-11,7	-11,88	51,1
	PC-6	-12,5	-12,1	-12,1	-10,8	-11,3	-12,20	87,8
	BO-5	-7,1	-6,6	-6,1	-6,0	-4,8	-6,75	$8,95 \times 10^{-3}$
	BO-6	-9,6	-8,5	-7,6	-7,2	-6,2	-9,36	0,725
	Pox	-8,6	-7,5	-7,5	-7,3	-7,2	-8,19	0,101
	Aza	-6,4	-6,1	-5,4	-5,2	-4,5	-6,09	$2,93 \times 10^{-3}$
hCA-II (3M98)	PC-5	-12,0	-10,7	-10,3	-10,3	-10,4	-11,66	35,0
	PC-6	-13,5	-10,8	-8,6	-8,3	-9,9	-13,46	739,0
	BO-5	-7,2	-7,2	-5,8	-6,3	-6,2	-6,99	0,0134
	BO-6	-8,8	-8,6	-7,2	-6,8	-7,5	-8,56	0,188
	Pox	-7,5	-7,2	-6,7	-6,8	-6,3	-7,17	0,018
	Aza	-6,5	-5,5	-5,1	-4,7	-5,3	-6,12	$3,04 \times 10^{-3}$

hCA-I aktif bölgesi, THR199, PHE91, LEU131, LEU141, LEU198, HIS64, HIS67 ve HIS200 ile çevrili koni şeklindeki bir boşluk aktif bölgesinin alt kısmında bulunan katalitik Zn (II) iyonu olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, bölge 1 koni şeklindeki kavite aktif bölgesinin tepesi olarak seçilmiştir. Benzer şekilde, hCA-II kavite aktif bölgesi THR198, PRO201, LEU203, VAL134, ILE91, VAL121, PHE130 ve LEU140 amino asit kalıntıları ile çevrelenmiştir. Her iki Pc (PC-5 ve PC-6) kompleksi, hCA-I ve hCA-II enzimlerinin aktif bölgesinin kanonik girişinde yer alırken, serbest ligandlar ve referans moleküller, enzimlerin aktif katalitik bölgesine doğru uzanmıştır. CoPc ve ZnPc'nin bağlanma modları Şekil 4.83. ve EK 168'de gösterilmiştir.



Şekil 4.83. hCA-I'in bağlanma bölgesi üzerindeki Pc komplekslerinin docking konumu. Sarı kesikli çizgi: H-bağ, açık mavi kesikli çizgi: Pi-Pi yığılması, yeşil kesikli çizgi: Pi-kasyon, turuncu kesikli çizgi: Hidrofobik etkileşimler

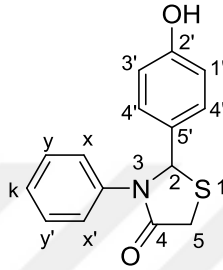
Her iki Pc kompleksinin moleküler yapıları çok benzerdir. Molekülün merkezindeki metal atomlarının farklı olması, molekül üzerindeki kısmi yük dağılımını etkilediğinden, etkileşen amino asitlerin farklılaşmasının yanı sıra etkileşim kuvvetlerinde de değişikliğe neden olduğu düşünülmektedir. Pc komplekslerinin bağlanma etkileşimleri EK 167 ve EK 168'de verilmiştir.

hCA-I ve CoPc arasındaki etkileşimler incelendiğinde, periferik ligandın oksijen atomu, sırasıyla 2,72 ve 2,42 Å mesafeli TRP7 ve LYS57 kalıntılarının NH'si ile bir hidrojen bağı oluşturmuştur. Klor atomu, 2,72 Å uzunluğunda olup ALA132 ile

halojen bağı oluşturmıştır. CoPc'nin aromatik halkaları ayrıca TRP5, TYR20 ve HIS64'ün aromatik halkası ile bir pi-pi etkileşimi ve LYS170 amino asit tortusu ile pi-kasyon etkileşimi oluşturmıştır. Ftalosiyanın kompleksinin Co atomu, enzimin elektrostatik yüzeyinde görüldüğü gibi, koni şeklindeki aktif bölgeye girişin üzerine tam olarak bir örtü olarak yerleştirilmiştir. Ayrıca HIS64, PHE91 ve ALA132 gibi amino asitlerle hidrofobik etkileşimler oluşturarak bu bölgeye güçlü bir şekilde yerleşmiştir. Aktif bölgenin kapısının bu şekilde kapatılması substratın bu bölgenin alt kısmındaki katalitik Zn(II) iyonuna ulaşmasını engelleyerek inhibisyona neden olduğu düşünülmektedir. CoPc'den farklı olarak ZnPc'de periferik gruplardan biri LEU141 ve HIS67 aktif bölge kalıntıları ile etkileşerek aktif bölgeye doğru uzanır ve bu bölgeye girişi kapatırken, molekülün geri kalanı hidrojen gibi güçlü etkileşimler yaparak yüzeye yerleşmiştir. bağ, halojen bağı, pi-pi etkileşimi ve hidrofobik etkileşimler. ZnPc'nin hCA-I ile etkileşimlerinde, oksijen atomları TRP5 (2,29 Å) ve ASP72 (2,80 Å) ile H-bağları oluşturmıştır. ARG89 (2,87 Å) ile klor atomu halojen bağı gerçekleştirilmiştir.

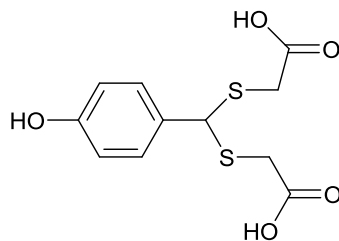
hCA-II ve metaloftalosiyanın etkileşimi incelendiğinde hCA-I ile benzer etkileşimler ve enzim bağlanma bölgesine benzer bir lokasyon gözlenmiştir. CoPc metalik merkezi aktif bölge, koni şeklindeki aktif bölge üzerinde bir başlık şeklinde bulunurken, ZnPc'deki yan gruplardan biri aktif bölgeye doğru hareket etmeye çalışarak metalik katalitik bölgenin inaktive olmasına neden olmuştur. CoPc, TYR7 (2,72 Å) ve ASN67 (2,32 Å) amino asitleri aracılığıyla enzimle hidrojen bağı ve GLY132 (2,38 Å) aracılığıyla halojen bağı yapmıştır. Pi-pi istifleme ve pi-kasyon etkileşimleri, TRP5, PHE231, PHE20, HIS64, LYS170 amino asit kalıntıları aracılığıyla meydana gelmiştir. GLU69, ILE91, PHE131, PRO202, LEU204 amino asitleri hidrofobik etkileşimler yoluyla bağlanma enerjisine katkıda bulunmuştur. ZnPc'de metal kompleksi ile hCA-II enzimi arasında LYS170, TYR7 ile H bağı, TRP5, PHE20 ile pi-pi etkileşimleri ve GLN92, ILE22, HIS64, LEU198, PRO202, LEU204, PHE231 ile hidrofobik etkileşimler de gözlenmiştir.

BÖLÜM 5. SONUÇLAR

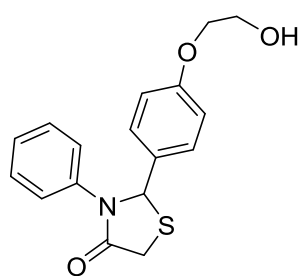


PS-1a

PS-1a bileşiği incelendiğinde, molekülün en çarpıcı sinyalleri H_2 ve H_5 protonlarına ait olduğu görülmektedir. H_2 protonunun rezonans sinyalleri 6.04 ppm'de singlet olarak, H_5 protonunun rezonans sinyalleri ise 3.93 ppm'de quartet olarak görünür. H_4 ve H_3 protonlarının rezonans sinyalleri 7.32 ppm'de multiplet, AA'BB' sisteminin bir parçası olarak görünür ve Hc protonları 6.72 ppm'de multiplet, AA'BB' sisteminin B parçası olarak görülmektedir. 7.19-7.08 ppm'de başka bir aromatik halka proton rezonansı, beklenen sırada multiplet verdi. On bir karbon sinyali (simetrik ve simetrik olmayan) gösteren tiazolidin halkası PS-1a, ^{13}C NMR spektrumu ile doğrulanmıştır. IR spektrumlarında en çarpıcı bant 3095 cm^{-1} ile -OH grubuna aittir. Bir diğer dikkat çekici bant ise 1642.95 cm^{-1} 'de -C=O grubuna aittir. Element analizi sonuçları beklenen yapıyı doğrulamaktadır (EK 1, EK 2 ve EK 5).

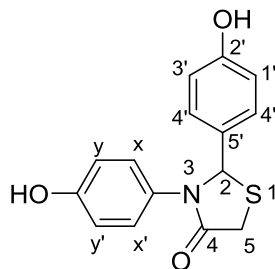
**PS-1b**

PS-1b bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (EK 6); 7.34 ppm'de karboksilli asite ait singlet olarak -OH protonları gelmiştir. 7.31 ve 6.8 ppm'de görülen dublet sinyaller aromatik protonlara aittir. 5.27 ppm'de kükürt atomlarına bağlı karbondaki hidrojenin sinyali singlet olarak, 4.10 ppm'de -OH grubuna ait hidrojenin sinyalleri görülmektedir. Kükürt atomlarına bağlı metilen pikler ise sırasıyla dublet olarak 3.42 ve 3.18 ppm'de gelmiştir. ^{13}C NMR spektrumunda (EK 7); 173.2 ppm'de karboksilli asite ait karbonil karbonlarının sinyali görülürken, aromatik bölgedeki sinyaller 156.8 -115.6 ppm arasında gelmiştir. 52.8 ppm'de kükürt atomlarına bağlı karbon ve 34.1 ppm'de ise metilen karbonlarının sinyali görülmektedir. IR spektrumunda (EK 8); $3337\text{-}3046\text{ cm}^{-1}$ frekansındaki geniş şiddetteki pik yapıdaki -OH'ların gerilmesine aittir. Bu bileşiğin yanısıra çalışmadaki tüm sentezlenen ürünlerin IR spektrumlarında 3000 cm^{-1} altında ($2800\text{ cm}^{-1} \leq \nu \leq 2900\text{ cm}^{-1}$) görülen pikler, genellikle ilgili yapılarıdaki spesifik alifatik (-CH) gerilmelere aittir.

**PS-2**

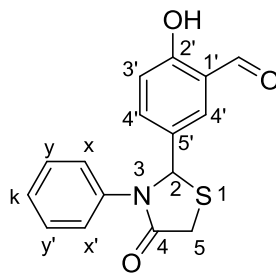
Karakteristik protonun tayini için, PS-1a bileşiğine etan-diol eklenerek bileşik PS-2 bileşiğine dönüştürülmüştür. Bileşik PS-2 için alifatik zincirdeki etilen grubuna ait dört proton, 4.28 ve 3.93 ppm arasında multipler olarak rezonansa girmiştir. PS-2 bileşiği için ^{13}C NMR incelendiğinde, 171.5 (C=O), 69.5 (-CH₂-), 65.6 (-CH=), 61.1 (-

CH₂-), 33.9 (-CH₂-). Ayrıca PS-2 için ayırt edici karbonlar sırasıyla 159.3 ve 137.6 ppm'deki oksijene bağlı karbonların rezonans frekanslarıdır (EK 9 ve EK 10). IR spektrumunun analizinde, -OH grup bantları 3056 ve 2927 cm⁻¹'de, karbonil grubu bantları ise 1668 cm⁻¹'de geldiği görülmektedir (EK 12).

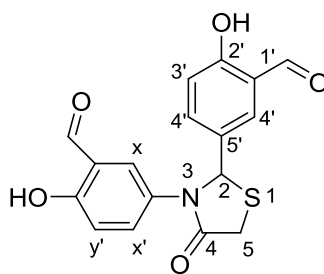


PS-3

PS-3 bileşiğin proton NMR'ı incelendiğinde en dikkat çekici sinyallerin H₂ ve H₅ protonlarının rezonans sinyalleri olduğu görülmektedir. PS-1a bileşiği ile benzer yapıya sahip olduğu için, PS-1a'daki H₂ ve H₅ protonlarının rezonans sinyalleri ile PS-3'ün H₂ ve H₅ protonlarının rezonans sinyalleriyle karşılaştırılmıştır. H₂ protonunun rezonans sinyalleri sırasıyla 5.81 ppm'de singlet ve 3.82 ppm'de H₅ protonu quartet olarak görülmektedir. H_{4'} ve H_{4''} protonlarının rezonans sinyalleri 7,03 ppm'de multiplet olarak, AA'BB' sisteminin A kısmı, H_{3'} ve H_{1'} protonları 6,59 ppm'de multiplet, B kısmı AA'BB'sistem olarak gelmiştir. 6.75 ppm'de başka bir aromatik halka protonu H_x ve H_{x'} rezonansı multiplet vermiş ve AA'BB' sistemin bir parçası olarak H_y ve H_{y'} protonları ise 6.64 ppm'de multiplet gelmiş ve AA'BB' sisteminin B kısmı olarak görülmektedir (EK 13). ¹³C NMR'na bakıldığında hidroksil grubuna bağlı karbon atomlarının rezonansı 157.57 ppm ve 156.34 ppm'de gelmiştir. 172.03'te gelen karbonil rezonans sinyali ve diğer (asimetrik ve asimetrik) karbon atomu rezonans sinyalleri sentezlenen yapı ile uyumlu olduğunu göstermektedir (EK 14). IR spektrumunda -OH grubu bantları 3388 cm⁻¹- 3205 cm⁻¹'de ve karbonil grubu bantları ise 1610.64 cm⁻¹'de gelmesi yapıyı doğrular niteliktedir (EK 17).

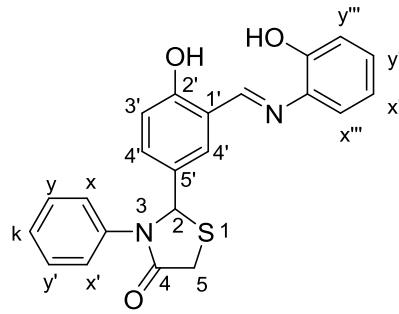
**PS-4a**

PS-4a bileşiği için en belirgin rezonans sinyalleri bileşik PS-1a'deki gibi H₂ ve H₅ protonlarına aittir. H₂ sinyalleri 6.12 ppm'de singlet olarak, H₅ ise 3.95 ppm'de ddd (doubletin doubletinin doubleti) olarak görünür. Ayrıca, 9.8 ppm'deki aldehit proton sinyali, bileşiği doğrulamaktadır. H_{4'} sinyalleri AA'BB' sisteminin bir parçası olarak 7.52 ppm'de H_{3'} ve H_{4''} ile rezonansa girmiştir. $J_{4'3'}$ için bağlanma sabiti $J_{4'3'} = 8.6$ Hz ve $J_{4'4''} = 2.3$ Hz olarak ölçülmesi bu düşüncüyü doğrulamıştır. Bunlara ek olarak, H_{4''} protonu $J_{4''}$ için bağlanma sabiti AA'BB' sisteminin B parçası olarak 7.45 ppm'de H_{4'} protonu ile rezonansa girmiş ve $J_{4''4'} = 2.3$ Hz olarak ölçülmüştür. Diğer rezonans grubu protonları (H_x, H_{x'}, H_y, H_{y'}, H_k) sırasıyla ait oldukları ppm bölgelerini göstermektedir. On dört karbon sinyali (simetrik ve simetrik olmayan), ¹³C NMR spektrumu ile doğrulanmıştır. IR spektrumlarında kabaca en çarpıcı bant 3229 cm⁻¹, 3049 cm⁻¹, 3024 cm⁻¹, -OH grubuna aittir. Diğer dikkat çeken bantlar ise 1686.13 cm⁻¹, 1664.85 cm⁻¹'de -C=O grubuna aittir (EK 18, EK 19 ve EK 22).

**PS-4b**

Bileşik PS-4b için proton NMR'ı incelendiğinde, -OH gruplarının rezonans sinyali, singlet olarak sırasıyla 11.08 ppm ve 11.00 ppm'de geldiği görülmektedir. Aldehit proton rezonans sinyalleri, singlet olarak 9.82 ppm ve 9.77 ppm'de ortaya çıkmıştır.

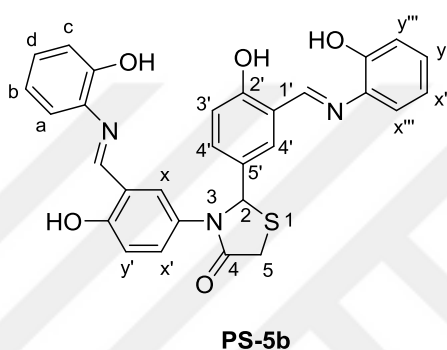
Ayrıca H_2 ve H_5 protonlarının rezonans sinyali bileşiğin aydınlatılmasında önemli etkiye sahiptir. H_2 protonu 6,05 ppm'de singlet olarak ve H_5 protonu ise 3,97 ppm'de multipler olarak gelmiştir. H_4' protonu, AA'BB' sisteminin bir parçası olarak 7.53 ppm'de $H_{3'}$ ve $H_{4''}$ ile rezonansa girmiştir. J_4' için bağlanma sabiti, $J_{4'3'} = 8.5$ Hz ve $J_{4'4''} = 2.3$ Hz olarak ölçüldüğü için $H_{4''}$ protonu AA'BB' sisteminin B parçası olarak 7.46 ppm'de $H_{4'}$ ile rezonansa girdiği düşünülmektedir ($J_{4''}$ için bağlanma sabiti, $J_{4''4'} = 2.3$ Hz olarak ölçülmüştür). Benzer şekilde aynı sistem diğer halkada da görülmektedir. Böylece H_x' e ait olan bağlantı sabiti (AA'BB' sistemi) 7.20-6.92 ppm'de H_y ve H_x sırasıyla $J_{xy} = 8.5$ Hz ve $J_{xx'} = 2.6$ Hz olarak rezonansa girdiği tespit edilmiştir (EK 23). PS-4b yapısı için ^{13}C -NMR'ında ortaya çıkan üç karbonil grubunun iyi bir gösterge olduğunu söyleyebiliriz. Bun göre, iki karbonil grubunun aldehytler için sırasıyla 196.10 ppm ve 196.00 ppm'de ve halkaya bağlı karbonil grubunun ise 171.27 ppm'de rezonansa girdiği görülmektedir. Ayrıca, -OH'a bağlı karbon atomu rezonans sinyalleri 162.53 ppm ve 160.77 ppm'de gelmiştir. ^{13}C -NMR'daki diğer karbon rezonans sinyalleri, 64.99 ppm ve 33.60 ppm'de sırasıyla C_2 ve C_3 'e aittir (EK 24). IR spektrumu için, 3308 cm^{-1} , 3062 cm^{-1} 'deki -OH grubu bantları ve 1586.75 cm^{-1} ve 1649.05 cm^{-1} 'deki karbonil grubu bantları yapının doğruluğunu ispatlamıştır (EK 27).



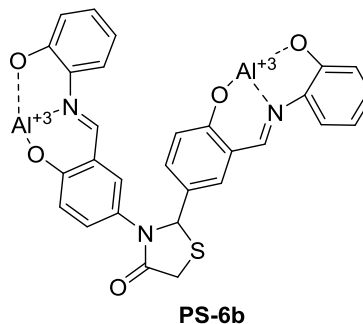
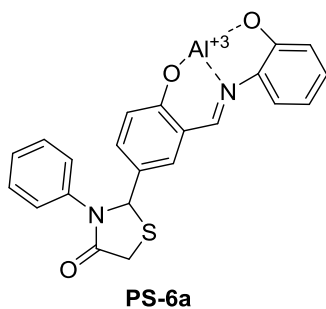
PS-5a

PS-5a probunun karakterizasyonu için ^1H NMR'deki protonlar H_2 ve H_5 rezonans sinyalleri PS-1a ve PS-4a bileşiklerini destekleyici niteliktedir. H_2 proton sinyalleri 6,46 ppm'de sinlet olarak ve H_5 sinyalleri ise 3,95 ppm'de quartet olarak görünmektedir. 8.91 ppm'de azid çift bantlı proton sinyali singlet olarak rezonansa girmiştir. Bir başka öne çıkan proton, ise $J_{4''4'} = 2.1$ Hz bağlantı sabiti ile dublet olarak 7.64 ppm'de rezonansa giren $H_{4''}$ 'e aittir. H_x , $H_{x'}$, H_y , $H_{y'}$, H_k , $H_{4'}$ protonları 7,39 ile 7,24

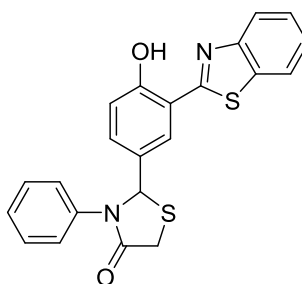
ppm arasında multiplet olarak rezonansa girmiştir. Diğer protonlar $H_{x''}$ ve $H_{y'}$ 7.28 ppm'de multiplet olarak rezonansa girmiştir. $H_{3'}$ protonu sinyalleri $J_{3'4'} = 8.0$ Hz bağlantı sabiti ile bir dublet olarak 6.95 ppm'de rezonansa girmiştir. $H_{y''}$ ve $H_{x'}$ protonları, sırasıyla $J = 15.8$ ve 7.3 Hz eşleşme sabiti ile dubletin dubleti olarak 6.83 ppm'de rezonansa girmiştir (EK 28). ^{13}C NMR'da gözlemlenen yirmi iki karbon atomu, sentezlenen yapı ile uyumludur (EK 29). IR spektrumunda, bant 3262 cm^{-1} 'de -OH grubuna aittir. Diğer çarpıcı bantlar 1664.13 cm^{-1} ve 1623.16 cm^{-1} 'de -C=O grubuna aittir (EK 33).



PS-5b bileşiği incelendiğinde, PS-4b yapısının karakterizasyonundan elde edilen tüm hidroksil grubu protonları 9.77 ve 9.75 ppm'de ve schiff baz protonlarının da 8.91 ve 8.84 ppm'de singlet olarak rezonansa girdiği görülmektedir. Molekülün diğer öne çıkan protonları H_2 ve H_5 'in rezonansları olmuştur. H_2 protonu singlet olarak 6.35 ppm'de ve H_5 protonu sırasıyla 4.02 ppm'de ($J = 16.00$ Hz) dublet olarak ve 3.89 ppm'de ($J = 15.17$ Hz) dublet olarak rezonansa girmiştir (EK 34). ^{13}C -NMR, 170.93 ppm'de bir karbonil grubu karbonu ve sırasıyla 161.72 ppm, 161.39 ppm, 151.57 ppm, 151.53 ppm'de dört hidroksil grubuna bağlı karbona sahip olması yapıyı kanıtlar niteliktedir. Ayrıca azota bağlı çift bağ karbonları 160.90 ppm ve 159.78 ppm'de görünmektedir. Kalan diğer aromatik karbonlar, gelmesi beklenen bölgelerde (136-115 ppm) rezonansa girmişlerdir. Diğer en çarpıcı karbon rezonans sinyalleri, C_2 rezonansı 64.03 ppm ve C_5 ise 33.12 ppm'de görünmektedir (EK 35). IR spektrumunun analizinde, -OH grup bantları 3058 ve 2943 cm^{-1} 'de, karbonil grubu bantları ise 1663.93 cm^{-1} ve 1621.67 cm^{-1} 'de geldiği görünmektedir (EK 37).

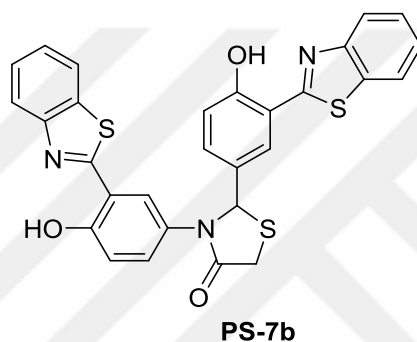


PS-6a ve PS-6b problemlerinin Al^{+3} ile bağlanma modunu daha derinden anlamak için ^1H NMR titrasyonu gerçekleştirilmiştir. DMSO- d_6 'da alınan ölçümlerde PS-5a bileşiğine ait, imin ve fenolik -OH proton sinyalleri sırasıyla 10.1 ppm ve 8.91 ppm'de geldiği görülmektedir. Bu bileşiğin üzerine 1.0 ek. Al^{+3} çözeltisi ilave edildiğinde, 10.1 ppm'deki hidroksil protonlarının kaybolarak 10.9 ppm ve 9.8 ppm'de iki yeni sinyal oluşmuştur. Benzer şekilde PS-5b probu incelendiğinde, sırasıyla 9.77-8.84 ppm'de ve 7.66-7.56 ppm'de fenol ünitesinin hidroksil protonu sinyallerinin geldiği görülmektedir. Çeşitli (0.0-2.0 ek.) Al^{+3} çözeltisi ilave edildiğinde, 9.77 ve 9.75 ppm'deki oksijen atomu ile alüminyum (III) arasındaki kompleks oluşumunu gösteren piklerin kademeli olarak ortadan kalktığı ve ayrıca artan Al^{+3} konsantrasyonunun bir sonucu olarak imin proton sinyallerinin de giderek azalttığı görülmektedir (Şekil 4.25.).

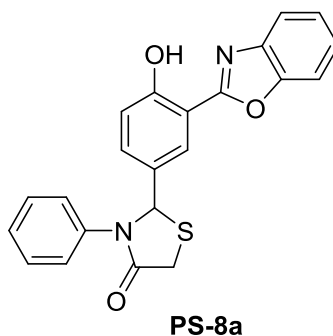


PS-7a bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (EK 38); 12.60 ppm'de görülen bir protonluk singlet sinyali -OH hidrojenine aittir. 7.73 ppm'de görülen dubletin dubleti sinyali benzotiyazol halkasına aittir. Aromatik bölgede görülen diğer sinyaller ise, 7.66 – 6.85 ppm arasındaki diğer benzen halkalarındaki protonları içermektedir. H_2 protonunun rezonans sinyalleri 6.14 ppm'de singlet olarak, H_5

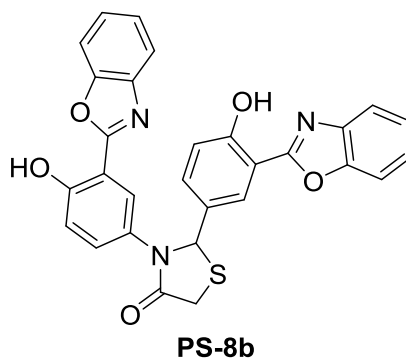
protonunun rezonans sinyalleri ise sırasıyla 4.21 ppm'de quartet olarak görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumuna (EK 39) bakıldığında karbonil grubuna bağlı karbon atomu sinyalinin 171.19 ppm ve benzotiyazol halkasına bağlı karbon sinyalinin ise 168.70 ppm'de geldiği görülmektedir. Hidroksil grubuna bağlı karbon atomunun rezonans sinyali 151.85 ppm gelmiştir. Diğer karbon atomu rezonans sinyalleri ise 137.45-116.88'de, azot ve kükürt atomuna bağlı karbon sinyali 65.42 ppm'de ve metilen karbon sinyali ise 33.91 ppm'de gelmesi sentezlenen bileşiğin yapı ile uyumlu olduğunu göstermektedir. IR spektrumunun analizinde, -OH grup bandı 3060 cm^{-1} 'de, karbonil grubu bandı ise 1684 cm^{-1} 'de geldiği görülmektedir (EK 43).



PS-7b bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (EK 44); 12.63 ve 12.52 ppm'de görülen bir protonluk singlet sinyali -OH hidrojenlerine aittir. 7.90 ppm'de görülen dubletin tripleti sinyali benzotiyazol halkalarına aittir. Aromatik bölgelerde görülen diğer sinyaller ise, 7.54 – 7.34 ppm arasındaki diğer benzen halkalarındaki rezonans protonları içermektedir. H_2 protonunun rezonans sinyalleri sırasıyla 6.06 ppm'de singlet ve 4.13 ppm'de H_5 protonu quartet olarak görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumuna (EK 45) bakıldığında karbonil grubuna bağlı karbon atomu sinyalinin 171.39 ppm ve benzotiyazol halkalarına bağlı karbon sinyalleri ise 168.58-168.39 ppm'de geldiği görülmektedir. Hidroksil gruplarına bağlı karbon atomlarının rezonans sinyali 157.33-151.80 ppm'de gelmiştir. Diğer karbon atomu rezonans sinyalleri ise 132.77-116.97'de, azot ve kükürt atomuna bağlı karbon sinyali 65.79 ppm'de ve metilen karbon sinyali ise 33.66 ppm'de gelmesi sentezlenen bileşiğin yapı ile uyumlu olduğunu göstermektedir. IR spektrumunun analizinde, -OH grup bandları 3063-2885 cm^{-1} 'de, karbonil grubu bandı ise 1702 cm^{-1} 'de geldiği görülmektedir (EK 48).

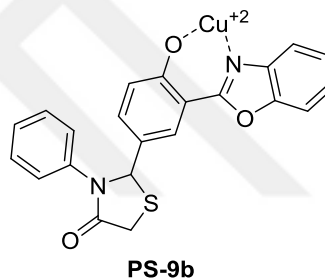
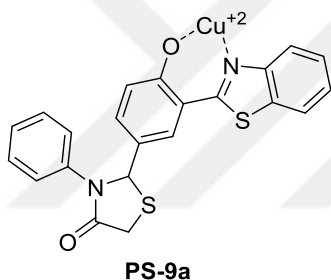


PS-8a bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (EK 49); 11.56 ppm'de görülen bir protonluk singlet sinyali -OH hidrojenine aittir. 7.96- 7.76 ppm arasında görülen dubletin dubletin dubleti sinyali benzotiyazol halkasına aittir. Aromatik bölgede görülen diğer sinyaller ise, 7.51 – 6.89 ppm arasındaki diğer benzen halkalarındaki protonları içermektedir. H_2 protonunun rezonans sinyalleri 6.14 ppm'de singlet olarak, H_5 protonunun rezonans sinyalleri ise 4.19 ppm'de quartet olarak görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumuna (EK 50) bakıldığında karbonil grubuna bağlı karbon atomu sinyalinin 171.20 ppm ve benzoksazol halkasına bağlı karbon sinyalinin ise 162.27 ppm'de geldiği görülmektedir. Hidroksil grubuna bağlı karbon atomunun rezonans sinyali 159.26 ppm'de gelmiştir. Diğer karbon atomu rezonans sinyalleri ise 149.27- 110.82'de, azot ve kükürt atomuna bağlı karbon sinyali 65.47 ppm'de ve metilen karbon sinyali ise 33.85 ppm'de gelmesi sentezlenen bileşiğin yapı ile uyumlu olduğunu göstermektedir. IR spektrumunun analizinde, -OH grup bandı 3002 cm^{-1} 'de, karbonil grubu bandı ise 1695 cm^{-1} 'de geldiği görülmektedir (EK 54).

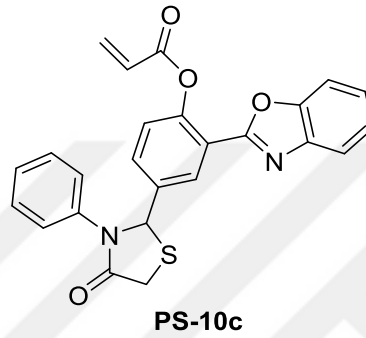
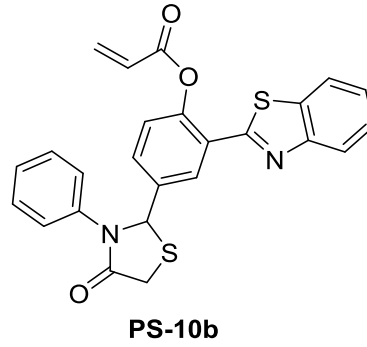
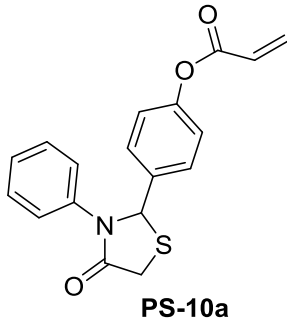


PS-8b bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (EK 55); 11.52 ve 11.41 ppm'de görülen bir protonluk singlet sinyali -OH hidrojenlerine aittir. 7.94-7.80 ppm'de görülen dublet

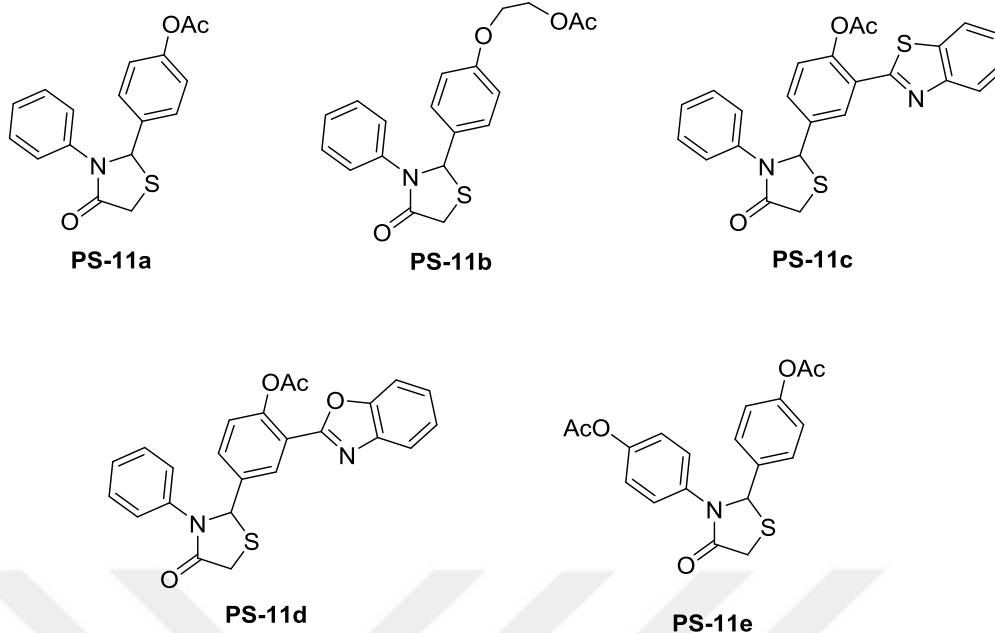
sinyali benzoksazol halkalarına aittir. Aromatik bölgelerde görülen diğer sinyaller ise, 7.68 – 6.98 ppm arasındaki diğer benzen halkalarındaki rezonans protonları içermektedir. H₂ protonunun rezonans sinyalleri sırasıyla 6.07 ppm'de singlet ve 3.96 ppm'de H₅ protonu quaterd olarak görülmektedir. ¹³C NMR spektrumuna (EK 56) bakıldığında karbonil grubuna bağlı karbon atomu sinyalinin 171.39 ppm ve benzotiyazol halkalarına bağlı karbon sinyalleri ise 168.58-168.39 ppm'de geldiği görülmektedir. Hidroksil gruplarına bağlı karbon atomlarının rezonans sinyali 157.33-151.80 ppm'de gelmiştir. Diğer karbon atomu rezonans sinyalleri ise 132.77-116.97' de, azot ve kükürt atomuna bağlı karbon sinyali 65.79 ppm'de ve metilen karbon sinyali ise 33.66 ppm'de gelmesi sentezlenen bileşiğin yapı ile uyumlu olduğunu göstermektedir. IR spektrumunun analizinde, -OH grup bandları 3057-2910 cm⁻¹'de, karbonil grubu bandı ise 1684 cm⁻¹'de geldiği görülmektedir (EK 58).



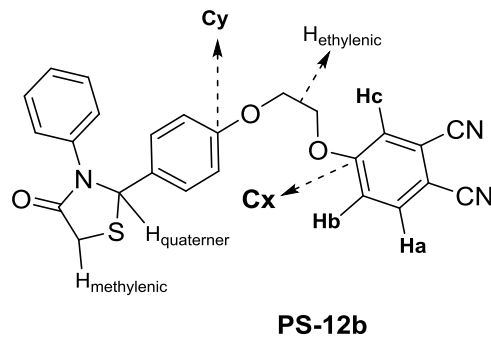
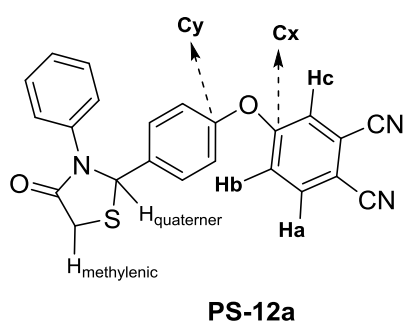
PS-9a ve PS-9b prob bileşiklerinin Cu⁺² ile etkileşim çalışmasının ön denemeleri yapılmış v bileşikler üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir. Ancak, PS-6a ve PS-6b problemlerinin Al⁺³ ile bağlanma çalışmasında olduğu gibi metal tuzu olarak Cu⁺² kullanıldığında aynı şekilde ¹H sinyallerindeki değişikliğin yaklaşık olarak benzer yerlerde geleceği düşünülmektedir. Cu⁺² probu bağlanma çalışmasının, Al⁺³ probu çalışmasına göre en belirgin farkı floresans özellik gösteren bileşikler PS-9a ve PS-9b'nin bakır tuzu ile etkileşime girerek sönmüleme (*turn-off*) gerçekleştirmesi olmuştur.



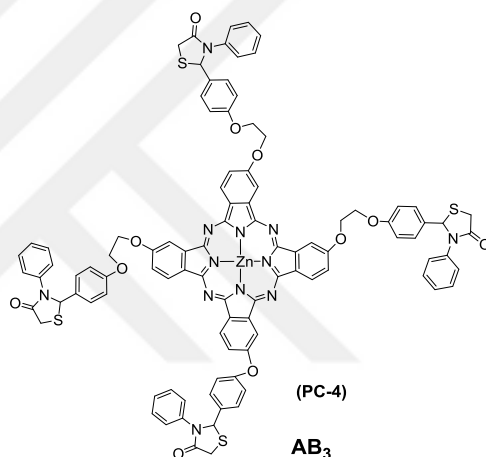
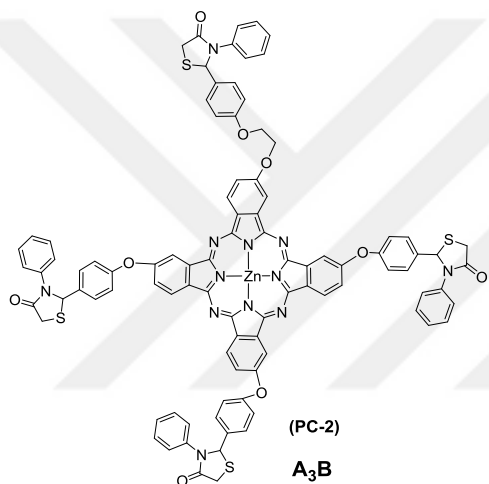
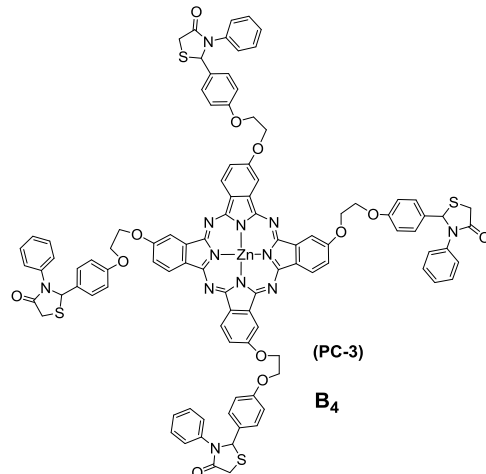
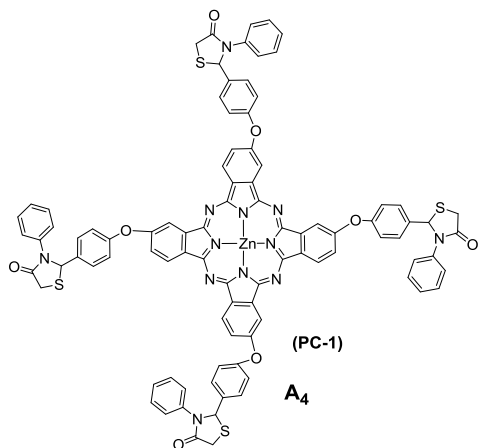
Yukarıdaki bileşikler, PS-1, PS-7 ve PS-8 türevi bileşiklerdeki -OH protonlarına akriloil grubu bağlanması ile elde edilmiştir. Genel olarak değerlendirilecek olursa; sırasıyla PS-10a, PS-10b ve PS-10c bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarında (EK 59, EK 64, EK 68) en belirgin sinyal olan akriloil protonlarına ait olarak genel aralık 6.57-6.00 ppm arasında olduğu görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde (EK 60, EK 65, EK 69); akriloil grubuna bağlı karbonil karbonlarının genel olarak 164.39-163.93 ppm arasında geldiği görülmektedir. IR spektrumları incelendiğinde ise (EK 63, EK 67, EK 70); herbir bileşik için 3085-3000 cm^{-1} civarında yayvan olarak gelen hidroksil bandlarının akriloil grubunun bağlanmasıyla kaybolduğu görülmektedir. Bu spektrum sonuçlarına göre PS-10a, PS-10b ve PS-10c bileşiklerinin beklendiği gibi yapıları doğrulanmıştır.



Yukarıdaki asetat grubu içeren bileşiklerin genel olarak ^1H NMR spektrumları (EK 71, EK 74, EK 77, EK 80, EK 83) incelendiğinde en belirgin sinyalin asetat protonlarına ait olduğu görülmektedir. Tüm bileşiklerin asetat gruplarına ait proton sinyalleri; PS-11a için 2.40 ppm’de singlet, PS-11b için 2.04 ppm’de singlet, PS-11c için 2.26 ppm’de singlet, PS-11d için 2.45 ppm’de singlet ve PS-11e için 2.25 ppm’de iki singlet olarak geldiği yapıların asetatlandığını ispatlamaktadır. ^{13}C NMR spektrumları (EK 72, EK 75, EK 78, EK 81, EK 84) incelendiğinde genel olarak asetat gruplarına ait karbonil karbonlarının 169.31-159.00 ppm’de, metil gruplarının karbon sinyallerinin ise 2.53-21.10 ppm civarında geldiği görülmektedir. IR spektrumları incelendiğinde ise (EK 73, EK 76, EK 79, EK 82, EK 85); her bir bileşik için $3085\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ civarında yayvan olarak gelen hidroksil bandlarının asetat grubunun bağlanmasıyla kaybolduğu görülmektedir.

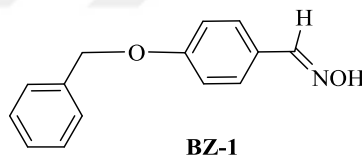


Tiyazolidon halkasına sahip bileşik PS-1a ve PS-2'deki hidroksil gruplarının ftalonitril tarafından örtülmesi sonucunda ortaya çıkan bileşikler PS-12a ve PS-12b incelendiğinde, nitril halkasına bitişik en karakteristik proton (H_a) dublet ($J = 8.5$ Hz) etkileşimiyle 7.72 ppm'de rezonansa girdiği tespit edilmiştir (EK 86, EK 91). ^{13}C -NMR spektrumunda, PS-12a ve PS-12b bileşiklerine ait tüm etilenik, metilenik, kuaterner ve karbonil karbon sinyalleri olması beklenen bölgede rezonansa girdikleri görülmüştür. Rezonat sinyalleri sırasıyla: Bileşik PS-12a için; 171.1 ($\text{C}=\text{O}$), 65.1 ($-\text{CH}=\text{}$), 33.7 ($-\text{CH}_2-$); bileşik ve bileşik PS-12b için; 171.6 ($\text{C}=\text{O}$), 69.5 (CH_2-), 65.6 ($-\text{CH}_2-$), 61.1 ($-\text{CH}=\text{}$), 33.9 ($-\text{CH}_2-$) ppm olarak görülmektedir. PS-12a ve PS-12b bileşikleri için diğer ayırt edici karbonlar, oksijene bağlı karbonların (C_x ve C_y ile işaretlenmiş) rezonans frekanslarıdır. Bu işaretli karbonlar (C_x ve C_y) sırasıyla; bileşik PS-10a için; 161.4, 154.2 ppm ve bileşik PS-10b için 162.0, 158.7 ppm'de rezonansa girmiştir. Bunlara ek olarak, PS-12a ve PS-12b bileşiklerinin aromatik halkaları karbonunun rezonans sinyalleri için, karbonların bir kısmı aynı bölgede rezonansa girdiklerinden üst üste bindikleri tespit edilmiştir (EK 87, EK 92). FT-IR spektrumları incelendiğinde; 4-(4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenoksi)ftalonitrilin (PS-12a) için 3046-3077 cm^{-1} 'de aromatik (Ar-H), ($\text{C}\equiv\text{N}$) grubu piki 2232 cm^{-1} 'de ve ($\text{C}=\text{O}$) grubu pikinin gerilme titreşimi 1682 cm^{-1} olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde, 4-(2-(4-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-il)fenoksi)etoksi) ftalonitrilin (PS-12b) için aromatik (Ar-H) için 2925 cm^{-1} 'de, sırasıyla $\text{C}=\text{N}$ germe için 2231 cm^{-1} 'de ve ($\text{C}=\text{O}$) gerilme frekansları için 1677 cm^{-1} 'de tepe noktaları gözlemlenmiştir. Bunlara ek olarak; ftalonitril oluşumundan sonra hem bileşik PS-1a (3095 cm^{-1}) hem de bileşik PS-2 için (3356 cm^{-1}) OH bantlarının tüm spektrumlarda kaybolduğu görülmektedir (EK 90, EK 93).

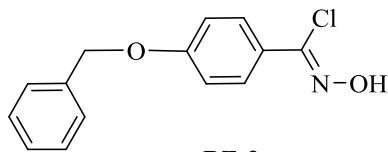


Ftalosiyenin komplekslerinin stokiyometrisi ve reaktivitesi, istatistiksel kondenzasyon karışımından istenen A₃B tipi makrosik bileşiklerinin izolasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada, reaktanlar tipik olarak A₃B tipi ftalosiyenin formları elde etmek için 3:1 molar oranda kullanılmıştır. Bu bilgiler ışığında, farklı ftalonitril ligand türevlerinin (PS-12a ve PS-12b) metal tuzu (Zn(OAc)₂·2H₂O) ve baz (DBU) kullanılarak istatistiksel konsantrasyonları ile farklı simetrilere sahip (PC-1=A₄, PC-2=B₄, PC-3=A₃B ve PC-4=AB₃) dört olası ftalosiyenin türevi sentezlendi. A₂B₂ simetrisi, istatistiksel konsantrasyon nedeniyle neredeyse oluşmadı. Elde edilen farklı simetri ve polaritelere sahip ftalosiyeninler, THF/Heksan (1:3) çözücü sistemi kullanılarak silika jel üzerinde kolon kromatografisiyle kolaylıkla saflaştırıldı. Saflaştırma sonucunda bileşikler sırasıyla A₄, A₃B, AB₃ ve B₄ olarak izole edilmiştir. Tiyazolidin-4-on türevi sentezlenen tüm yeni metaloftalosiyenin kompleksleri birçok

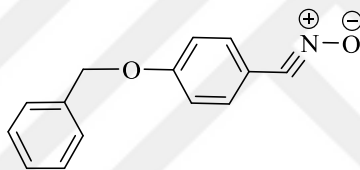
organik çözücünde çözünmesine rağmen, muhtemelen dinamik NMR stabilitesi, hacimli grup etkisi ve agregasyon eğilimleri nedeniyle ^1H - ve ^{13}C -NMR spektrumları elde edilememiştir. Ancak sentezlenen bu bileşiklerin (PC-1-PC-4), MALDI-TOF kütlesi, FT-IR spektroskopisi ve UV-Vis dahil olmak üzere bir dizi spektroskopik teknik kullanılarak yapılar karakterize edilmiştir. Bileşiklerin (PC-1, PC-2, PC-3 ve PC-4) IR spektrumları incelendiğinde; PS-12a ve PS-12b numaralı bileşiklerden yeni metalofthalosiyanın oluşumu için, sırasıyla 2232 cm^{-1} ve 2231 cm^{-1} 'de $-\text{C}=\text{N}$ titreşiminin ortadan kalkması yapıların doğruluğunu kanıtlamıştır. Söz konusu ftalosiyanın MALDI-TOF kütle spektrumları incelendiğinde: PC-1 bileşiği için $\text{C}_{92}\text{H}_{60}\text{N}_{12}\text{O}_8\text{S}_4\text{Zn} [\text{M}^+]$ teorik olarak hesaplanan 1652.28, bulunan $[\text{M}^+]$ 1652.53; PC-2 bileşiği için $\text{C}_{94}\text{H}_{64}\text{N}_{12}\text{O}_9\text{S}_4\text{Zn} [\text{M}]^+$ teorik olarak hesaplanan 1699.24, bulunan $[\text{M}^+]$ 1700.04; PC-3 bileşiği için $\text{C}_{100}\text{H}_{76}\text{N}_{12}\text{O}_{12}\text{S}_4\text{Zn} [\text{M}^+]$ teorik olarak hesaplanan 1831.40, bulunan $[\text{M}^+]$ 1831.43 ve PC-4 bileşiği için $\text{C}_{98}\text{H}_{72}\text{N}_{12}\text{O}_{11}\text{S}_4\text{Zn} [\text{M}^+]$ teorik olarak hesaplanan 1784.36, bulunan $[\text{M}^+]$ 1787.88 olarak tespit edilmiştir. Buna göre sentezlenen kompleks bileşiklerin ispatı beklenileni doğrular nitelikte analiz edilmiştir (EK 95, EK 97, EK 105, EK 114).



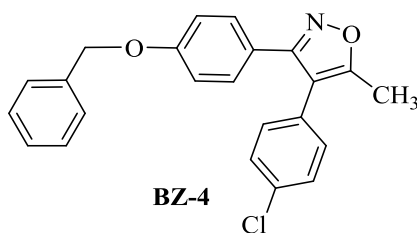
BZ-1 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (EK 122); en belirgin olarak 9.89 ppm'de görülen aldehit protonuna ait sinyalin kaybolarak yerine 8.09 ppm'de bir -N-OH karbonuna ait protonun singlet sinyali gelmesi yapının bağlandığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumuna (EK 123) bakıldığında 190.14 ppm'de aldehit grubuna bağlı olan karbonil karbonu sinyalinin kaybolarak yerine 160.45 ppm'de -N-OH grubuna bağlı olan karbon sinyali ise sentezlenen bileşiğin yapısını doğrulamaktadır. IR spektrumunun analizinde (EK 124), -N-OH grup bandı 3289 cm^{-1} 'de geldiği görülmektedir.

**BZ-2**

BZ-2 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (EK 125); en belirgin olarak 8.09 ppm'de görülen -N-OH karonuna ait protonun kaybolması yapıya -Cl atomun bağlandığını göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumuna (EK 126) bakıldığında BZ-1 bileşiğindeki 150.09 ppm'de görülen -N-OH grubuna bağlı olan karbon sinyalinin yapıya Cl atomo bağlandığında yukarı alana kayarak 140.67 ppm'de karbon sinyalinin görülmesi sentezlenen bileşiğin yapısını doğrulamaktadır. IR spektrumunun analizinde (EK 127), BZ-1 bileşiğine ait görülen geniş -N-OH grup bandının (3289 cm^{-1}) yerine 3272 cm^{-1} 'de bant aralığının daha keskin olarak geldiği görülmektedir.

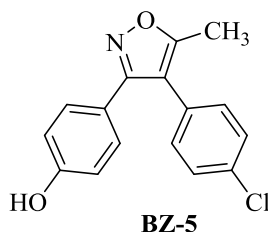
**BZ-3**

Sentezlenen BZ-3 bileşiği kararsız yapıda olduğundan sonraki reaksiyon için herhangi bir saflaştırma yapılmadan bir sonraki kademe için siklokataliz reaksiyonunda hemen kullanılmıştır.

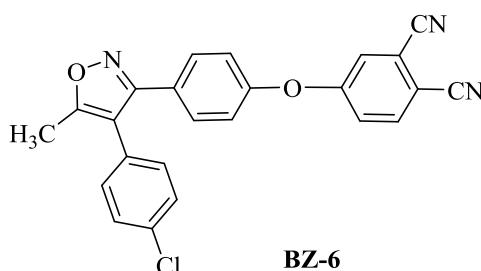
**BZ-4**

BZ-4 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (EK 128); Aromatik halkaya bağlı proton sinyallerinin 7.51-6.85 ppm arasında, benzil halkasına bağlı -CH₂ pron sinyalleri 5.06 ppm'de singlet olarak ve metil proton sinyallerinin ise 2.42 pmm'de singlet olarak görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumuna (EK 129) bakıldığında en belirgin pik olarak

halkalaşmanın gerçekleştiği anlaşılan izooksazol halkasının karbon sinyallerinin 166.79 ve 160.00 ppm'de görülmesi sentezlenen bileşiğin yapısını doğrulamaktadır. IR spektrumunun analizinde (EK 130), BZ-2 bileşiğine ait görünen geniş -N-OH grup bandının (3272 cm^{-1}) kaybolması okzasol halkasının olduğunun kanıtıdır.

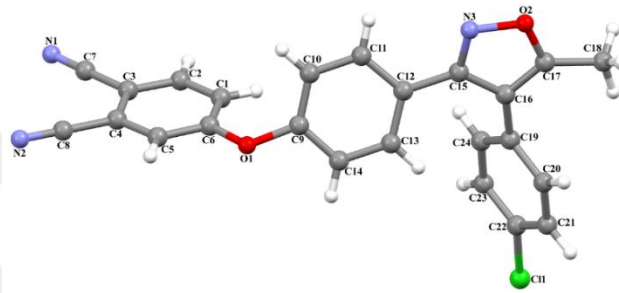


BZ-5 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (EK 131); 9.84 ppm'de görülen bir protonluk singlet sinyali -OH hidrojenine aittir. Aromatik bölgede görülen diğer sinyaller ise, 7.44-6.74 ppm arasındaki benzen halkalarındaki rezonans protonları içermektedir. 2.48 ppm'deki metil protonları ise singlet olarak görülmektedir. ^{13}C NMR spektrumuna (EK 132) bakıldığında metil grubu bağlı olan oksazol halkasındaki karbon sinyali 167.41 ppm'de, hidroksil bağlı benzen halkasındaki karbon sinyali 161.02 ppm'de, izooksazol halkasındaki azot atomuna bağlı olan karbon sinyali 159.35 ppm'de, Cl atomuna bağlı karbon sinyali 133.12 ppm'de, 132.0-114.52 ppm arasında diğer aromatik karbon sinyalleri ve 11.95 ppm'de ise metil grubunun karbon sinyali görülmektedir. IR spektrumunun analizinde, -OH grubu 3162 cm^{-1} 'de geniş band olarak geldiği görülmektedir (EK 133).

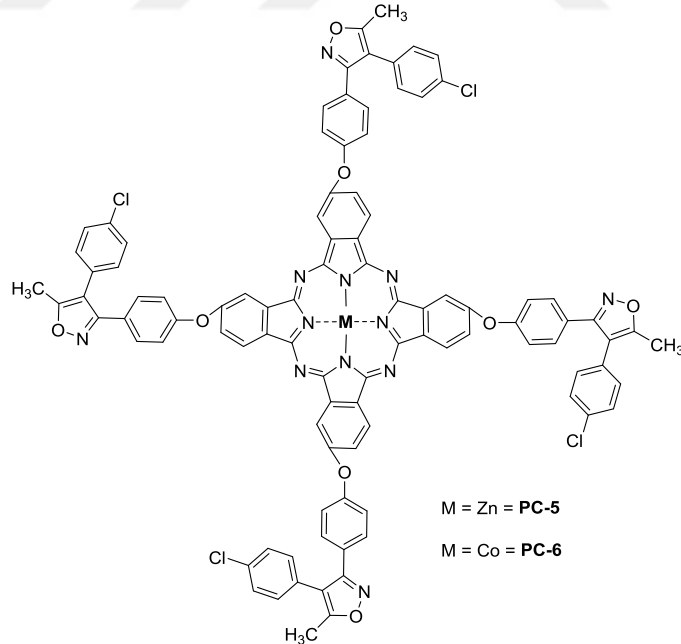


Bileşik BZ-6'nın ^1H -NMR (EK 134) spektrumu incelendiğinde, gelmesi beklenen bölgede simetrik protonlar rezonansa girerek izooksazol halkasına bağlı iki fenil grubu için dubletler verdiği görülmektedir. Nitril'e bağlı halka için öne çıkan diğer üç proton

sırasıyla, 7.67 ppm'de ($J=8.4$ Hz, 1H) dublet olarak, 7.24 ppm'de (s, 1H) sinlet olarak ve 7.19 ppm'de ($J=8.2$ Hz, 1H) dublet olarak rezonansa girmiştir. ^{13}C -NMR (EK 135) spektrumundaki 20 karbon sinyali pikler de yapıyı doğrulamaktadır. Ftalonitril bileşiklerinin IR (EK 136) spektrumları, aromatik (Ar-H) tepe noktası 3089 cm^{-1} 'de, alifatik (Ar-H) tepe noktası 2929 cm^{-1} 'de, en belirgin nitril ($\text{C}\equiv\text{N}$) tepe noktası 2234 cm^{-1} 'de, çift bağ ($\text{C}=\text{C}$, $\text{N}=\text{N}$) tepe noktası sırasıyla 1629 , 1592 , 1564 cm^{-1} 'de, tekli bağ ($\text{C}-\text{O}$, $\text{C}-\text{N}$) tepe noktası 1247 , 1209 , 1012 cm^{-1} 'de gelmiştir. Daha fazla analiz için, bileşik BZ-6'nın single kristal yapı analizi yapılmıştır (Şekil 5.1.).

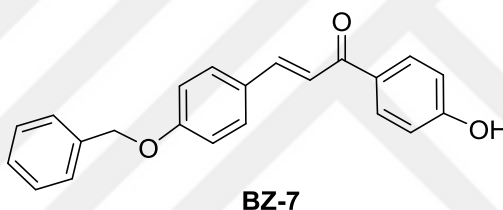


Şekil 5.1. BZ-6'nın kristal yapısı

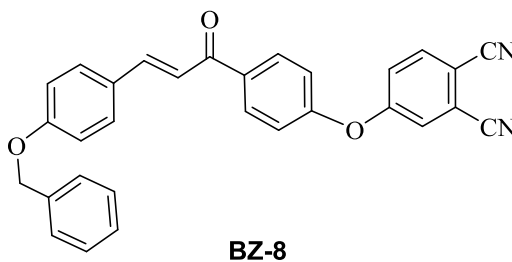


Metilizoksazol temelli ftalosiyenin bileşikleri (PC-5 ve PC-6) THF, DCM, Kloroform (CHCl_3), DMF ve DMSO gibi organik çözücülerde iyi çözünürlük göstermiştir. Yeni bileşikler PC-5 ve PC-6, FT-IR, MALDI-TOF ve UV-Vis kullanılarak karakterize

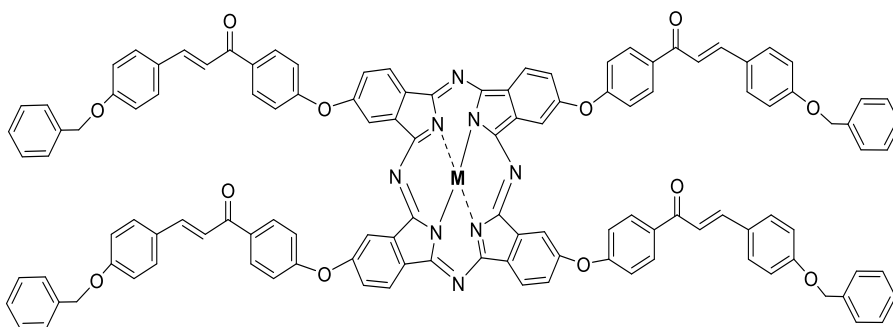
edilmiştir. PC-5 bileşiği incelendiğinde, aromatik (Ar-H) tepe noktası 2956 cm^{-1} ; alifatik (C-H) tepe noktaları $2925, 2855\text{ cm}^{-1}$ 'de, (C=N, C=C) tepe noktası $1601, 1519, 1492\text{ cm}^{-1}$, (C-O ve C-N) tepe noktası $1229, 1168, 1090, 1012\text{ cm}^{-1}$. Benzer şekilde 11b bileşiği için; aromatik (Ar-H) tepe noktası $2952, 2925\text{ cm}^{-1}$, alifatik (C-H) tepe noktası 2855 cm^{-1} 'de, (C=N, C=C) tepe noktası $1601, 1519, 1491\text{ cm}^{-1}$ 'de, (CO ve C-N) tepe noktası $1232, 1167, 1012\text{ cm}^{-1}$ 'de gelmiştir. Ayrıca, 2234 cm^{-1} 'de nitril (C≡N) tepe noktasının kaybolması, PC-5 ve PC-6 bileşiklerinin oluşumunu göstermiştir. Ftalosiyeninler PC-5 ve PC-6'nın kütle spektrumları için moleküler iyon pikleri de bileşiklerin doğruluğunu kanıtlar niteliktedir. Bu iyon pikleri PC-5 için, ($\text{C}_{96}\text{H}_{56}\text{C}_{14}\text{N}_{12}\text{O}_8\text{Zn}$) teorik hesaplama 1711.76 ; bulunan $[\text{M}^+]$ 1712.87 ve PC-6 için ($\text{C}_{96}\text{H}_{56}\text{C}_{14}\text{N}_{12}\text{O}_8\text{Co}$) teorik hesaplama 1705.31 ; $[\text{M}^+]$ 1707.39 olarak bulunmuştur. MALDI-TOF MS sonuçları önerilen yapıları desteklemektedir (EK 138, EK 140).



BZ-7 bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda (EK 142); en belirgin olarak 9.89 ppm 'de görülen aldehit protonuna ait sinyalin kaybolarak yerine $8.06\text{--}7.60\text{ ppm}$ 'de bir çift bağ karbonuna ait protonların dublet sinyali gelmesi ve benzil grubuna bağlı $-\text{CH}_2$ protonlarının ise 5.13 ppm 'de singlet olarak gelmesi yapının doğruluğunu göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumuna (EK 143) bakıldığında 190.14 ppm 'de aldehit grubuna bağlı olan karbonil karbonu sinyalinin kaybolarak yerine 189.5 ppm 'de kalkon grubuna ait karbonil grubuna bağlı olan karbon sinyali ve benzil grubuna ait $-\text{CH}_2$ karbon sinyalinin ise 70.11 ppm 'de geldiği görülmektedir. IR spektrumunun analizinde (EK 144), yapıya ait $-\text{OH}$ grup bandının 3059 cm^{-1} 'de geldiği görülmektedir.



BZ-8 bileşiğinin ^1H NMR'ı incelendiğinde, H_3'/H_5' AA' BB' sisteminin bir AA' parçası olarak 8.19 ppm'de dublet sinyali vererek rezonansa girerken, H_3'' 7.84 ppm'de dublet ($J = 15.0$ Hz) sinyali vererek rezonansa girmiştir. 7.80 ppm'de H_6 ve $\text{H}_2''/\text{H}_6''$ proton sinyalleri ise 7.63 ppm'de AA' BB' sisteminin AA' parçası olarak görülmektedir. Ayrıca, fenil halkasına ait protonlar da 7,55-7,25 ppm arasında multipletler olarak rezonansa girmiştir (EK 145). ^{13}C -NMR rezonansına bakıldığında, en ayırt edici karbonların 188.95 ppm'de karbonil karbonları, 161.30-157.44 ppm arasında C16 ve C17 karbonları ve benzil grubuna bağlı $-\text{CH}_2$ karbonun ise 70.37 ppm'de görülmesi yapı ile uyum sağlamaktadır (EK 146). IR spektrumunda, 3073 cm^{-1} 'de aromatik bir C-H bandı ve 2931 cm^{-1} 'de bir alifatik CH titreşim bandı, 2232 cm^{-1} 'de ftalonitrilin karakteristik bir $\text{C}\equiv\text{N}$ titreşim bandı, 1655 cm^{-1} 'de $\text{C}=\text{O}$ bandı görülürken, 1599 cm^{-1} ve 1588 cm^{-1} 'de aromatik $\text{C}=\text{C}$ bantları yapıyı doğrular niteliktedir (EK 147).

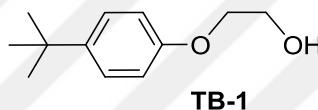


M = Zn = **PC-7**

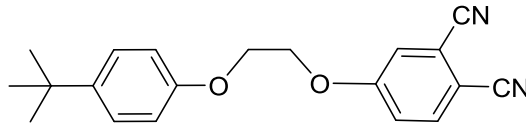
M = Co = **PC-8**

Benziloksi-fenil temelli ftalosiyanın bileşikler (PC-7 ve PC-8) DCM, DMF ve DMSO gibi organik çözücülerde iyi çözünürlük göstermiştir. Yeni bileşikler PC-7 ve PC-8, FT-IR, MALDI-TOF ve UV-Vis kullanılarak karakterize edilmiştir. PC-7 ve PC-8

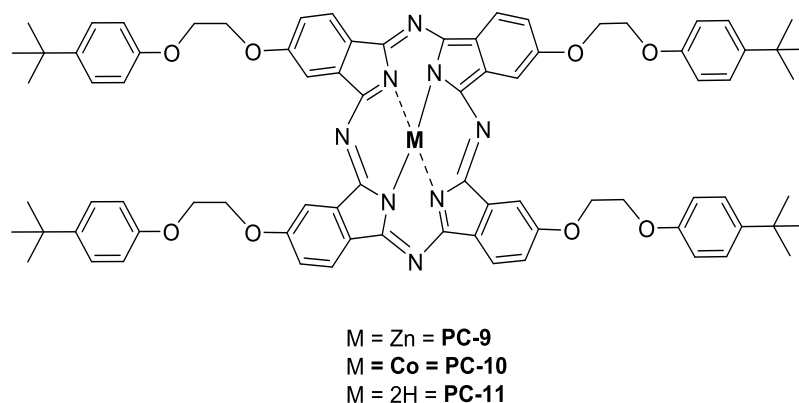
komplekslerinin IR tepe noktalarına göre (sırasıyla EK 148, EK 150), -CN'nin (2232 cm^{-1}) karakteristik fonksiyonel grup titreşimi kaybolurken, C=O gruplarının germe titreşim bantlarının 1594 cm^{-1} 'de (PC-7 için) ve 1593 cm^{-1} (PC-8 için) her iki ftalosiyanınları doğrulanmıştır. Ayrıca PC-7 için $3064\text{--}2865\text{ cm}^{-1}$ ve PC-8 için $3068\text{--}2930\text{ cm}^{-1}$ arasındaki diğer zayıf absorpsiyon bantları, süstitüe edilmiş ftalosiyanınler için aromatik =C–H germe bantlarını ifade etmektedir. Ftalosiyanınler PC-7 ve PC-8'in kütle spektrumları için moleküler iyon pikleri de bileşiklerin doğruluğunu kanıtlar niteliktedir. Bu iyon pikleri PC-7 için ($\text{C}_{120}\text{H}_{80}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{Zn}$) teorik hesaplama 1891.38; bulunan $[\text{M}^+]$ 1891.17 ve PC-8 için ($\text{C}_{120}\text{H}_{80}\text{N}_8\text{O}_{12}\text{Co}$) teorik hesaplama 1884.94; $[\text{M}^+]$ 1884.78 olarak bulunmuştur. MALDI–TOF MS sonuçları önerilen yapıları desteklemektedir (EK 149, EK 151).



TB-1 bileşiğinin ^1H NMR'ı incelendiğinde (EK 152), aromatik protonlar (H-3 ve H-3') 7.37 ile 7.30 ppm arasında (AA'BB' sisteminin bir parçası) rezonansa girerken, diğer aromatik protonlar (H₂ ve H₂') 6.89 ile 6.84 ppm (AA'BB' sisteminin B parçası) arasında rezonansa girmiştir. Öte yandan, metilenik protonlar (H_a ve H_a') 4.07 ppm 'de multipletler olarak rezonansa girerken, diğer metilenik protonlar (H_b, H_b') ayrıca multipletler olarak 3.95 ppm 'de rezonansa girmiştir. Hidroksil ve metil grupları, sırasıyla 2.19 ppm 'de geniş sinlet (-OH grubu için) ve 1.30 ppm 'de singlet olarak (metil grupları için) rezonansa girmiştir. ^{13}C -NMR incelendiğinde dokuz rezonans sinyali ile EK 153'de belirtilen yapı ile uyumlu olduğu görülmektedir. IR spektrumunda, hidroksil grubu titreşiminin $3450\text{--}3250\text{ cm}^{-1}$ 'de ortaya çıkarken, alifatik -CH germe titreşiminin $2959\text{--}2869\text{ cm}^{-1}$ 'de ortaya çıktığı görülmektedir.

**TB-2**

TB-2 bileşiğinin ^1H NMR'ı incelendiğinde (EK 155), nitril bağlı halka protonu (Hc_4), 7.70 ppm'de bir AA'BB' sisteminin A kısmını veren bir multiplet olarak rezonansa girmiş ve komşu proton (Hc_3), B kısmını veren AA'nın 'BB' sistemi olarak 7,32 ppm'de multiplet olarak rezonansa girmiştir. Bir başka aromatik halka protonu (Hc_1), 7.31 ppm'de bir multiplet olarak rezonansa girmiştir. Bir molekülün diğer kısmının aydınlatılması için, H_3 ve H_3' protonları, 7.29 ppm'de bir AA'BB' sisteminin A kısmını veren multipletler olarak rezonansa girdi ve diğer protonlar (H_2 ve H_2'), B'yi veren multipletler olarak rezonansa girmiştir. 6.86 ppm'de bir AA'BB' sisteminin parçası. Etilenik protonlar H_a ve H_a' veya H_b ve H_b' , bir A kısmının AB sistemi 4.41 ppm'de veren multipletler olarak rezonansa girdi ve diğer protonlar (H_b ve H_b' veya H_a ve H_a'), bir B kısmının AB' sistemini veren 4.34 ppm'de multipletler olarak rezonansa girmiştir. Metil grubu protonları, ilgili bölgelerinde 1.29 ppm'de singletler vererek rezonansa girdiği görülmektedir. ^{13}C NMR'ı na bakıldığında (EK 156), on yedi karbon sinyali yapıyla tutarlı olduğu görülmektedir. TB-2'nin IR spektrumlarında (EK 157), alifatik CH gerilmesi yaklaşık olarak TB-1'in alifatik -CH esnemesine benzeyen 3074–2961 cm^{-1} olarak gelmiştir. Ayrıca, en belirgin özelliği, siyano-fonksiyonel grupta 2232 cm^{-1} titreşimlerin varlığı ve hidroksil grubunun yok olmasıdır.



Metalli ftalosiyenin bileşiklerinde (PC-9 ve PC-10) UV-vis spektrumları Q-bant bölgesi için karakteristiktir, bu bölgede DMF'de PC-9 için yaklaşık 655-700 nm ve PC-10 için 640-680 nm'de dir. Soret bandı veya B bandı, bölgedeki UV-vis spektrumunda PC-9 için yaklaşık 320-374 nm'de ve PC-10 için yaklaşık <400 nm'de karakteristiktir. Metal içermeyen ftalosiyenin bileşiğinde (PC-11) Q₁ ve Q₂, 645-665 nm ve 694-720 nm civarında karakteristiktir, B bandı ise 320-380 nm civarında görülmektedir. Tüm kompleks bileşiklerinin IR spekturumları incelendiğinde yapıların doğruluğu kanıtlanmıştır. PC-9 için, 3041 cm⁻¹ (Ar-H); 2952, 2904 cm⁻¹ (alifatik C-H); 1606, 1583, 1511 cm⁻¹ (C=N, C=C); 1041 cm⁻¹ (C-O-C). PC-10 için; 3040 cm⁻¹ (Ar-H); 2954, 2868 cm⁻¹ (alifatik C-H); 1608, 1512, 1479 cm⁻¹ (C=N, C=C); 1094, 1066 cm⁻¹ (C-O-C). PC-11 için; 3283 cm⁻¹ (Ar-H); 2923, 2853 cm⁻¹ (alifatik C-H); 1735, 1607, 1479 cm⁻¹ (C=N, C=C); 1238, 1097 cm⁻¹, (C-O-C) olarak görülmektedir (EK 158, EK 160 ve EK 162).

Ftalosiyeninler PC9-, PC-10 ve PC-11'in kütle spektrumları için moleküler iyon pikleri de bileşiklerin doğruluğunu kanıtlar niteliktedir. Bu iyon pikleri PC-9 için (C₈₀H₈₀N₈O₈Zn) teorik hesaplama 1346.95; bulunan [M⁺] 1346.93, PC-10 için (C₈₀H₈₀N₈O₈Co) teorik hesaplama 1340.50; bulunan [M⁺] 1340.80 ve PC-11 için (C₈₀H₈₂N₈O₈) teorik hesaplama 1283.58; bulunan [M⁺] 1283.67 olarak bulunmuştur. MALDI-TOF MS sonuçları önerilen yapıları desteklemektedir (EK 159, EK 161 ve EK 163).

KAYNAKLAR

- Ahn, J. H., Shin, M. S., Jung, S. H., Kang, S. K., Kim, K. R., Rhee, S. D., ... & Kim, S. S. 2006. Indenone derivatives: a novel template for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) agonists. *J. Med. Chem.*, 49(15): 4781-4784.
- Akerblom, E. 1967. 2-Aminothiazoline-4-1 and 2-iminothiazolidine-4-1 derivatives. 2. tautomerism. *Acta Chem. Scand.*, 21(6): 1437.
- Aktaş, A., Durmuş, M., Değirmencioğlu, İ. 2012. Self-assembling novel phthalocyanines containing a rigid benzothiazole skeleton with a 1, 4-benzene linker: synthesis, spectroscopic and spectral properties, and photochemical/photophysical affinity. *Polyhedron*, 48(1): 80-91.
- Ali, H., Van Lier, J. E. 1999. Metal complexes as photo-and radiosensitizers. *Chem. Rev.*, 99(9): 2379-2450.
- Allen, C. M., Sharman, W. M., Van Lier, J. E. 2001. Current status of phthalocyanines in the photodynamic therapy of cancer. *J. Porphyr. Phthalocya.*, 5(02): 161-169.
- Andres, C. J., Bronson, J. J., D'Andrea, S. V., Deshpande, M. S., Falk, P. J., Grant-Young, K. A., ... & Walsh, A. W. 2000. 4-Thiazolidinones: novel inhibitors of the bacterial enzyme MurB. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10(8): 715-717.
- Arnold, E., Das, K., Ding, J., Yadav, P. N., Hsiou, Y., Boyer, P. L., & Hughes, S. H. 1996. Targeting HIV reverse transcriptase for anti-AIDS drug design: structural and biological considerations for chemotherapeutic strategies. *Drug Des. Discov.*, 13(3-4): 29-47.
- Arora, P., Narang, R., Nayak, S. K., Singh, S. K., & Judge, V. 2016. 2, 4-Disubstituted thiazoles as multitargeted bioactive molecules. *Med. Chem. Res.*, 25(9): 1717-1743.
- Aydin, D., Karakilic, E., Karakurt, S., & Baran, A. 2020. Thiazolidine based fluorescent chemosensors for aluminum ions and their applications in biological imaging. *Spectrochim. Acta A*, 238: 118431.
- Azizmohammadi, M., Khoobi, M., Ramazani, A., Emami, S., Zarrin, A., Firuzi, O., ... & Shafiee, A. 2013. 2H-chromene derivatives bearing thiazolidine-2, 4-dione, rhodanine or hydantoin moieties as potential anticancer agents. *Euro. J. Med. Chem.*, 59: 15-22.
- Balamurugan, G., Venkatesan, P., Wu, S. P., & Velmathi, S. 2016. Novel ratiometric turn-on fluorescent probe for selective sensing of cyanide ions, effect of substitution and bio-imaging studies. *RSC Adv.*, 6(29): 24229-24235.

- Ballell, L., Field, R. A., Duncan, K., Young, R. J. 2005. New small-molecule synthetic antimycobacterials. *Antimicrob. Agents Ch.*, 49(6): 2153-2163.
- Baran, A., Col, S., Karakılıç, E., Özen, F. 2020. Photophysical, photochemical and DNA binding studies of prepared phthalocyanines. *Polyhedron*, 175: 114205.
- Barreca, M. L., Balzarini, J., Chimirri, A., Clercq, E. D., Luca, L. D., Höltje, H. D., ... & Zappalà, M. 2002. Design, synthesis, structure– activity relationships, and molecular modeling studies of 2, 3-diaryl-1, 3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV agents. *J. Med. Chem.*, 45(24): 5410-5413.
- Barreca, M. L., Chimirri, A., De Luca, L., Monforte, A. M., Monforte, P., Rao, A., ... & Witvrouw, M. 2001. Discovery of 2, 3-diaryl-1, 3-thiazolidin-4-ones as potent anti-HIV-1 agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11(13): 1793-1796.
- Barrett, A. G., Procopiou, P. A., Voigtman, U. 2001. Solid-phase synthesis of isoxazoles using vinyl ethers as chameleon catches. *Org. Lett.*, 3(20): 3165-3168.
- Beam, C. F., Dyer, M. C., Schwarz, R. A., Hauser, C. R. 1970. New synthesis of isoxazoles from 1, 4-dianions of oximes having an α hydrogen. Mass spectrometry. *J. Org. Chem.*, 35(6): 1806-1810.
- Bell, T. W., Hou, Z., Luo, Y., Drew, M. G., Chapoteau, E., Czech, B. P., Kumar, A. 1995. Detection of creatinine by a designed receptor. *Science*, 269(5224): 671-674.
- Ben- Hur, E., Green, M., Prager, A., Kol, R., Rosenthal, I. 1987. Phthalocyanine photosensitization of mammalian cells: biochemical and ultrastructural effects. *Photochem. Photobiol.*, 46(5): 651-656.
- Bhalla, V., Pramanik, S., & Kumar, M. 2013. Cyanide modulated fluorescent supramolecular assembly of a hexaphenylbenzene derivative for detection of trinitrotoluene at the attogram level. *Chem. Commun.*, 49(9): 895-897.
- Bhat, A. R., Shetty, S. 1987. Synthesis of 4-thiazolidinones and azetidin-2-ones and their biologic activities. *Indian J. Pharm. Sci.*, 49(5): 194-197.
- Bhattacharyya, A., Ghosh, S., Guchhait, N. 2016. Highly sensitive and selective “naked eye” sensing of Cu (II) by a novel amido–imine based receptor: a spectrophotometric and DFT study with practical application. *RSC Adv.*, 6(34): 28194-28199.
- Bhosale, S., Kurhade, S., Prasad, U. V., Palle, V. P., & Bhuniya, D. 2009. Efficient synthesis of isoxazoles and isoxazolines from aldoximes using Magtrieve™(CrO₂). *Tetrahedron Lett.*, 50(27): 3948-3951.
- Bian, Y., Chen, J., Xu, S., Zhou, Y., Zhu, L., Xiang, Y., & Xia, D. 2015. The effect of a hydrogen bond on the supramolecular self-aggregation mode and the extent of metal-free benzoxazole-substituted phthalocyanines. *New J. Chem.*, 39(7): 5750-5758.
- Bilgin, A., Gök, Y. 2006. Synthesis and characterization of new metal-free and metallophthalocyanines containing macrobicyclic moieties. *Supramol. Chem.*, 18(6): 491-499.

- Birch, J. R., Lennox, E. S. (Eds.). 1995. Monoclonal antibodies: principles and applications. Wiley-Liss, New York.
- Bonnett, R. 1995. Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy. *Chem. Soc. Rev.*, 24(1): 19-33.
- Braun A, 1907. *Tscherniac J. Ber.* 40: 270.
- Brewis, M., Clarkson, G. J. 1998. Phthalocyanines substituted with dendritic wedges: glass-forming columnar mesogens. *Chem. Commun.*, (9): 969-970.
- Bronson, J. J., DenBleyker, K. L., Falk, P. J., Mate, R. A., Ho, H. T., Pucci, M. J., & Snyder, L. B. 2003. Discovery of the first antibacterial small molecule inhibitors of MurB. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13(5): 873-875.
- Brown, F. C. 1961. 4-Thiazolidinones. *Chem. Rev.*, 61(5): 463-521.
- Byrne, G. T., Linstead, R. P., Lowe, A. R. 1934. Phthalocyanines. Part I. a new type of synthetic colouring matters. *J. Chem. Soc.*, 1016-1017.
- Calixto, G. M. F., Bernegossi, J., De Freitas, L. M., Fontana, C. R., & Chorilli, M. 2016. Nanotechnology-based drug delivery systems for photodynamic therapy of cancer: a review. *Molecules*, 21(3): 342.
- Campbell, A., Becaria, A., Lahiri, D. K., Sharman, K., & Bondy, S. C. 2004. Chronic exposure to aluminum in drinking water increases inflammatory parameters selectively in the brain. *J. Neuro. Res.*, 75(4): 565-572.
- Cantello, B. C., Cawthorne, M. A., Cottam, G. P., Duff, P. T., Haigh, D., Hindley, R. M., ... & Thurlby, P. L. 1994. [[. omega.-(Heterocyclylamino) alkoxy] benzyl]-2, 4-thiazolidinediones as potent antihyperglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 37(23): 3977-3985.
- Chambrier, I., Cook, M. J., Cracknell, S. J., & McMurdo, J. 1993. Synthesis and characterisation of some non-uniformly substituted mesogenic phthalocyanines. *J. Mater. Chem.*, 3(8): 841-849.
- Chan, W. S., Marshall, J. F., Svensen, R., Phillips, D., & Hart, I. R. 1987. Photosensitising activity of phthalocyanine dyes screened against tissue culture cells. *Photochem. Photobiol.*, 45, 757-761.
- Chathura, S. 2017. Fused Bis [2-(2-hydroxyphenyl) benzoxazole] Derivatives For Improved Fluoride Sensing: The Impact of Regiochemistry and Competitive Hydrogen Bonding. *Tetrahedron Lett.*
- Chawla, P., Singh, R., & Saraf, S. K. 2012. Syntheses and evaluation of 2, 5-disubstituted 4-thiazolidinone analogues as antimicrobial agents. *Med. Chem. Res.*, 21(8): 2064-2071.
- Chimirri, A., Grasso, S., Monforte, A. M., Monforte, P., & Zappala, M. 1991. Anti-HIV agents. I: Synthesis and in vitro anti-HIV evaluation of novel 1H, 3H-thiazolo [3, 4-a] benzimidazoles. *Farmaco (Societa chimica italiana)*: 1989, 46(6): 817-823.

- Chohan, S., Booysen, I. N., Mambanda, A. 2015. Cobalt β -tetra (3-oxyflavone/2-(2-oxyphenyl) benzoxazole) phthalocyanines and their carbon nanotube conjugates: Formation, characterization and dopamine electrocatalysis. *Polyhedron*, 102: 284-292.
- Chopra, I., Schofield, C., Everett, M., O'Neill, A., Miller, K., Wilcox, M., ... & Courvalin, P. 2008. Treatment of health-care-associated infections caused by Gram-negative bacteria: a consensus statement. *Lancet Infect. Dis.*, 8(2): 133-139.
- Clarkson, G. J., Cook, A., McKeown, N. B., Treacher, K. E., Ali-Adib, Z. 1996. Synthesis and characterization of mesogenic phthalocyanines containing a single poly (oxyethylene) side chain: an example of steric disturbance of the hexagonal columnar mesophase. *Macromolecules*, 29(3): 913-917.
- Clarkson, G. J., McKeown, N. B., Treacher, K. E. 1995. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1. 1817-1823.
- Conti, P., Dallanoce, C., De Amici, M., De Micheli, C., & Klotz, K. N. 1998. Synthesis of new Δ^2 -isoxazoline derivatives and their pharmacological characterization as β -adrenergic receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6(4): 401-408.
- Cunico, W., Gomes, C. R., & Vellasco Jr, W. T. 2008. Chemistry and biological activities of 1, 3-thiazolidin-4-ones. *Mini-Rev. Org. Chem.*, 5(4): 336-344.
- Cunico, W., Gomes, C. R., Maria de Lourdes, G. F., Capri, L. R., Soares, M., Wardell, S. M. 2007. One-pot synthesis of 2-isopropyl-3-benzyl-1, 3-thiazolidin-4-ones and 2-phenyl-3-isobutyl-1, 3-thiazolidin-4-ones from valine, arenealdehydes and mercaptoacetic acid. *Tetrahedron Lett.*, 48(35): 6217-6220.
- Czarnik, A. W. 1995. Desperately seeking sensors. *Chem. Biol.*, 2(7): 423-428.
- Çapan, G., Ulusoy, N., Ergenç, N., & Kiraz, M. 1999. New 6-phenylimidazo [2, 1-b] thiazole derivatives: Synthesis and antifungal activity. *Chem. Monthly*, 130(11): 1399-1407.
- Dąbrowski, J. M., Pucelik, B., Regiel-Futyr, A., Brindell, M., Mazuryk, O., Kyzioł, A., ... & Arnaut, L. G. 2016. Engineering of relevant photodynamic processes through structural modifications of metallotetrapyrrolic photosensitizers. *Coord. Chem. Rev.*, 325: 67-101.
- Daffy, L. M., de Silva, A. P., Gunaratne, H. N., Huber, C., Lynch, P. M., Werner, T., & Wolfbeis, O. S. 1998. Arenedicarboximide building blocks for fluorescent photoinduced electron transfer pH sensors applicable with different media and communication wavelengths. *Chem. Euro. J.*, 4(9): 1810-1815.
- Daimon, K., Nukada, K., Sakaguchi, Y., & Igarashi, R. 1996. A new polymorph of hydroxygallium phthalocyanine and its application in a photoreceptor. *J. Imag. Sci. Techn.*, 40(3): 249-253.
- Darwent, J. R., Douglas, P., Harriman, A., Porter, G., & Richoux, M. C. 1982. Metal phthalocyanines and porphyrins as photosensitizers for reduction of water to hydrogen. *Coord. Chem. Rev.*; (Netherlands), 44(1).
- De La Torre, G., Torres, T. 1997. Synthesis and characterization of highly conjugated unsymmetrically substituted phthalocyanines. *J. Porphyr. Phthalocya.*, 1(3): 221-226.

- De Silva, A. P., Gunaratne, H. N., Gunnlaugsson, T., Huxley, A. J., McCoy, C. P., Rademacher, J. T., Rice, T. E. 1997. Signaling recognition events with fluorescent sensors and switches. *Chem. Rev.*, 97(5): 1515-1566.
- De Silva, A. P., James, M. R., McKinney, B. O., Pears, D. A., Weir, S. M. 2006. Molecular computational elements encode large populations of small objects. *Nat. Mater.*, 5(10): 787-789.
- De Silva, A. P., Gunaratne, N. H., McCoy, C. P. 1993. A molecular photoionic and gate based on fluorescent signalling. *Nature*, 364(6432): 42-44.
- Demirbaş, Ü., Göl, C., Barut, B., Bayrak, R., Durmuş, M., Kantekin, H., & Değirmencioğlu, İ. 2017. Peripherally and non-peripherally tetra-benzothiazole substituted metal-free zinc (II) and lead (II) phthalocyanines: Synthesis, characterization, and investigation of photophysical and photochemical properties. *J. Mol. Struct.*, 1130: 677-687.
- Denk, W., Strickler, J. H., Webb, W. W. 1990. Two-photon laser scanning fluorescence microscopy. *Science*, 248(4951): 73-76.
- Dent, C. E., Linstead, R. P., Lowe, A. R. 1934. Phthalocyanines. Part VI. The structure of the phthalocyanines. *J. Chem. Soc.*, 1033: 184.
- Devasthale, P. V., Chen, S., Jeon, Y., Qu, F., Shao, C., Wang, W., ... & Cheng, P. T. 2005. Design and synthesis of N-[(4-Methoxyphenoxy) carbonyl]-N-[[4-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl) ethoxy] phenyl] methyl] glycine [Muraglitazar/BMS-298585], a novel peroxisome proliferator-activated receptor α/γ dual agonist with efficacious glucose and lipid-lowering activities. *J. Med. Chem.*, 48(6): 2248-2250.
- Dini, D. and Hanack, M. 2003. "Physical properties of phthalocyaninebased materials," in *The Porphyrin Handbook*, K. M. Kadish, K. M. Smith, and R. Guilard, Eds., vol. 17: 1-31, Elsevier Science, Boston, Mass, USA.
- Diurno, M. V., Mazzoni, O., Correale, G., Monterrey, I. G., Calignano, A., La Rana, G., Bolognese, A. 1999. Synthesis and structure-activity relationships of 2-(substituted phenyl)-3-[3-(N, N-dimethylamino) propyl]-1, 3-thiazolidin-4-ones acting as H1-histamine antagonists. *II Farmaco*, 54(9): 579-583.
- Domaille, D. W., Que, E. L., Chang, C. J. 2008. Synthetic fluorescent sensors for studying the cell biology of metals. *Nat. Chem. Biol.*, 4(3): 168-175.
- Dow, R. L., Bechle, B. M., Chou, T. T., Clark, D. A., Hulin, B., Stevenson, R. W. 1991. Benzyloxazolidine-2, 4-diones as potent hypoglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 34(5): 1538-1544.
- Du, J., Hu, M., Fan, J., & Peng, X. 2012. Fluorescent chemodosimeters using "mild" chemical events for the detection of small anions and cations in biological and environmental media. *Chem. Soc. Rev.*, 41(12): 4511-4535.
- Durmuş, M., Yaman, H., Göl, C., Ahsen, V., & Nyokong, T. 2011. Water-soluble quaternized mercaptopyrindine-substituted zinc-phthalocyanines: synthesis, photophysical, photochemical and bovine serum albumin binding properties. *Dyes Pigments*, 91(2): 153-163.

- El, O. S., Mokrushin, V. S., Bel, N. P., & Kozlova, N. M. 2003. Synthesis and transformations of (imidazolylimino) thiazolidinones. *Russ. Chem. B⁺*, 52(2): 461-466.
- Erdoğan, A., Nyokong, T. 2009. New soluble methylenedioxy-phenoxy-substituted zinc phthalocyanine derivatives: synthesis, photophysical and photochemical studies. *Polyhedron*, 28(14): 2855-2862.
- Erdoğan, A., Nyokong, T. 2009. Synthesis, photophysical and photochemical properties of novel soluble tetra [4-(thiophen-3yl)-phenoxy] phthalocyaninato zinc (II) and Ti (IV) O complexes. *Inorg. Chim. Acta*, 362(14): 4875-4883.
- Ertem, B., Bilgin, A., Gök, Y., & Kantekin, H. 2008. The synthesis and characterization of novel metal-free and metallophthalocyanines bearing eight 16-membered macrocycles. *Dyes Pigments*, 77(3): 537-544.
- Fabrizzi, L., Poggi, A. 1995. Sensors and switches from supramolecular chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, 24(3): 197-202.
- Fan, L., Fu, Y. J., Liu, Q. L., Lu, D. T., Dong, C., Shuang, S. M. 2012. Novel far-visible and near-infrared pH probes based on styrylcyanine for imaging intracellular pH in live cells. *Chem. Commun.*, 48(91): 11202-11204.
- Flaten, T. P. 2001. Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Res. B⁺*, 55(2): 187-196.
- Floris, P. J. T., ávan Delft, F. L. 2011. Synthesis of isoxazoles by hypervalent iodine-induced cycloaddition of nitrile oxides to alkynes. *Chem. Commun.*, 47(11): 3198-3200.
- Fuchs, J., Thiele, J. 1998. The role of oxygen in cutaneous photodynamic therapy. *Free Radical Bio. Med.*, 24(5): 835-847.
- Gabe, Y., Urano, Y., Kikuchi, K., Kojima, H., Nagano, T. 2004. Highly sensitive fluorescence probes for nitric oxide based on boron dipyrromethene chromophore rational design of potentially useful bioimaging fluorescence probe. *J. Am. Chem. Soc.*, 126(10): 3357-3367.
- Gabriele, E., Porta, F., Facchetti, G., Galli, C., Gelain, A., Meneghetti, F., ... & Sparatore, A. 2017. Synthesis of new dithiolethione and methanethiosulfonate systems endowed with pharmaceutical interest.
- Gale, P. A., Busschaert, N., Haynes, C. J., Karagiannidis, L. E., & Kirby, I. L. 2014. Anion receptor chemistry: highlights from 2011 and 2012. *Chem. Soc. Rev.*, 43(1): 205-241.
- Gantchev TG, van Lier JE. *Photochem. Photobiol.* 1995; 62: 123.
- Gazzard, B., Graeme, G., & BHIVA Guidelines Writing Committee. 1998. 1998 revision to the British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. *The Lancet*, 352(9124): 314-316.
- Gordaliza, M., Faircloth, G. T., Castro, M. A., Miguel del Corral, J. M., López-Vázquez, M. L., & San Feliciano, A. 1996. Immunosuppressive cyclolignans. *J. Med. Chem.*, 39(14): 2865-2868.

- Göktuğ, Ö., Soganci, T., Ak, M., Şener, M. K. 2017. Efficient synthesis of EDOT modified ABBB-type unsymmetrical zinc phthalocyanine: optoelectrochromic and glucose sensing properties of its copolymerized film. *New J. Chem.*, 41(23), 14080-14087.
- Göl, C., Durmuş, M. 2012. Investigation of photophysical, photochemical and bovine serum albumin binding properties of novel water-soluble zwitterionic zinc phthalocyanine complexes. *Synthetic met.*, 162(7-8): 605-613.
- Gregory, P. 2000. Industrial applications of phthalocyanines, *J. Porphyr. Phthalocya.*, 4: 432-437.
- Grozema, F. C., Swart, M., Zijlstra, R. W., Piet, J. J., Siebbeles, L. D., & van Duijnen, P. T. 2005. QM/MM study of the role of the solvent in the formation of the charge separated excited state in 9, 9'-bianthryl. *J. Am. Chem. Soc.*, 127(31): 11019-11028.
- Gupta, V. K., Singh, A. K., Kumawat, L. K. 2014. Thiazole Schiff base turn-on fluorescent chemosensor for Al^{3+} ion. *Sensor Actuat B-Chem.*, 195: 98-108.
- Gürsoy, A., Terzioğlu, N. 2005. Synthesis and isolation of new regioisomeric 4-thiazolidinones and their anticonvulsant activity. *Turk. J. Chem.*, 29(3): 247-254.
- Hadjur, C., Wagnières, G., Ihringer, F., Monnier, P., van den Bergh, H. 1997. Production of the free radicals $\text{O}^{\cdot -2}$ and OH by irradiation of the photosensitizer zinc (II) phthalocyanine. *J. Photochem. Photobiol B.*, 38(2-3): 196-202.
- Hamama, W. S., Ismail, M. A., Shaaban, S., & Zoorob, H. H. 2008. Progress in the chemistry of 4- thiazolidinones. *J. Heterocyclic Chem.*, 45(4): 939-956.
- Han, J., & Burgess, K. 2010. Fluorescent indicators for intracellular pH. *Chem. Rev.*, 110(5): 2709-2728.
- Han, J., Loudet, A., Barhoumi, R., Burghardt, R. C., & Burgess, K. 2009. A ratiometric pH reporter for imaging protein-dye conjugates in living cells. *J. Am. Chem. Soc.*, 131(5): 1642-1643.
- Hanack, M. 1993. Schmid G.; Sommerauer, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 32, 1422-1424.
- He, H., Mortellaro, M. A., Leiner, M. J., Young, S. T., Fraatz, R. J., Tusa, J. K. 2003. A fluorescent chemosensor for sodium based on photoinduced electron transfer. *Anal. Chem.*, 75(3): 549-555.
- Helal, A., Kim, H. G., Ghosh, M. K., Choi, C. H., Kim, S. H., & Kim, H. S. 2013. New regioisomeric naphthol-thiazole based 'turn-on' fluorescent chemosensor for Al^{3+} . *Tetrahedron*, 69(46): 9600-9608.
- Helal, A., Kim, S. H., Kim, H. S. 2013. A highly selective fluorescent turn-on probe for Al^{3+} via Al^{3+} -promoted hydrolysis of ester. *Tetrahedron*, 69(30): 6095-6099.
- Hong, S. Y., Czarnik, A. W. 1993. A metal ion-insensitive polyanion chemosensor. *J. Am. Chem. Soc.*, 115(8): 3330-3331.
- Ikeda, Y., Konami, H., Hatano, M., & Mochizuki, K. 1992. Synthesis of non-symmetrically benzo-substituted phthalocyanines and their electronic spectra. *Chem. Lett.*, 21(5): 763-766.

- Jackson, J. R., Patrick, D. R., Dar, M. M., & Huang, P. S. 2007. Targeted anti-mitotic therapies: can we improve on tubulin agents?. *Nat. Rev. Cancer*, 7(2): 107-117.
- James, T. D., Sandanayake, K. R. A. S., & Shinkai, S. 1994. A glucose-specific molecular fluorescence sensor. *Angew. Chem*, 106(21): 2287-2289.
- Jiang, N., Wang, X., Yang, Y., & Dai, W. 2006. Advances in mitotic inhibitors for cancer treatment. *Mini Rev. Med. Chem.*, 6(8): 885-895.
- Jin, Z. 2011. Muscarine, imidazole, oxazole, and thiazole alkaloids. *Nat. Prod. Rep.*, 28(6): 1143-1191.
- Jung, H. S., Verwilt, P., Kim, W. Y., Kim, J. S. 2016. Fluorescent and colorimetric sensors for the detection of humidity or water content. *Chem. Soc. Rev.*, 45(5): 1242-1256.
- Jung, K. Y., Samadani, R., Chauhan, J., Nevels, K., Yap, J. L., Zhang, J., ... & Fletcher, S. 2013. Structural modifications of (Z)-3-(2-aminoethyl)-5-(4-ethoxybenzylidene) thiazolidine-2, 4-dione that improve selectivity for inhibiting the proliferation of melanoma cells containing active ERK signaling. *Org. Biomol. Chem.*, 11(22): 3706-3732.
- Kakkar, S., Kumar, S., Lim, S. M., Ramasamy, K., Mani, V., Shah, S. A. A., Narasimhan, B. 2018. Design, synthesis and biological evaluation of 3-(2-aminooxazol-5-yl)-2 H-chromen-2-one derivatives. *Chem. Cent. J.*, 12(1): 1-13.
- Kakkar, S., Narasimhan, B. 2019. A comprehensive review on biological activities of oxazole derivatives. *BMC Chem.*, 13(1): 1-24.
- Kang, Y. K., Shin, K. J., Yoo, K. H., Seo, K. J., Hong, C. Y., Lee, C. S., ... & Park, S. W. 2000. Synthesis and antibacterial activity of new carbapenems containing isoxazole moiety. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10(2): 95-99.
- Karakılıç, E., Alım, Z., Günel, A., Baran, A. (2022). A versatile study of novel A₃B-type unsymmetric zinc (II) phthalocyanines containing thiazolidin-4-one: Their, carbonic anhydrase I, II isoenzymes, and xanthine oxidase inhibitors evaluation. *J. Mol. Struct.*, 132630.
- Karakılıç, E., Alım, Z., Emirik, M., Baran, A. 2021. Some characteristics of new and innovative COX inhibitor derivatives: Potent hCA- I and hCA- II inhibitors supported by molecular docking studies. *Appl Organomet Chem.*, 6537.
- Karakurt, S. 2016. Modulatory effects of rutin on the expression of cytochrome P450s and antioxidant enzymes in human hepatoma cells. *Acta Pharmaceut.*, 66(4): 491-502.
- Kato, T., Ozaki, T., Tamura, K., Suzuki, Y., Akima, M., Ohi, N. 1999. Novel calcium antagonists with both calcium overload inhibition and antioxidant activity. 2. Structure- activity relationships of thiazolidinone derivatives. *J. Med. Chem.*, 42(16): 3134-3146.
- Kaur, K., Saini, R., Kumar, A., Luxami, V., Kaur, N., Singh, P., Kumar, S. 2012. Chemodosimeters: an approach for detection and estimation of biologically and medically relevant metal ions, anions and thiols. *Coordin. Chem. Rev.*, 256(17-18): 1992-2028.

- Khan, R. I., Pitchumani, K. 2016. β -Cyclodextrin included coumarin derivatives as selective fluorescent sensors for Cu^{2+} ions in HeLa cells. *RSC Adv.*, 6(24): 20269-20275.
- Khoza, P., Antunes, E., Nyokong, T. 2013. Synthesis and photophysicochemical properties of zinc phthalocyanine derivatized with benzothiazole or carbazole photosensitizers. *Polyhedron*, 61: 119-125.
- Kitchin, J., Bethell, R. C., Cammack, N., Dolan, S., Evans, D. N., Holman, S., ... & Mo, C. L. 1994. Synthesis and structure-activity relationships of a series of penicillin-derived HIV proteinase inhibitors: heterocyclic ring systems containing P1' and P2' substituents. *J. Med. Chem.*, 37(22): 3707-3716.
- Knott, E. B. 1954. The electrophilic reactivity of alkoxyalkylidene derivatives of heterocyclic keto-methylene compounds. *J. Chem. Soc. (Resumed)*, 1482-1490.
- Kobayashi, N. and Konami, H. 1999. In *Phthalocyanines: Properties and Applications*; Vol. 4, Leznoff CC, Lever ABP. (Eds.) VCH: New York.
- Kobayashi, N. J. 1999. *Porphyr. Phthalocya.*, 3: 453-467.
- Kobayashi, N., Ashida, T., Osa, T. 1992. Synthesis, spectroscopy, electrochemistry, and spectroelectrochemistry of a zinc phthalocyanine with D_{2h} symmetry. *Chem. Lett.*, 21(10): 2031-2034.
- Kobayashi, N., Kobayashi, Y., Osa, T. 1993. Optically active phthalocyanines and their circular dichroism. *J. Am. Chem. Soc.*, 115(23): 10994-10995.
- Kobayashi, N., Muranaka, A., & Ishii, K. 2000. Symmetry-Lowering of the Phthalocyanine Chromophore by a C₂ Type Axial Ligand. *Inorg. Chem.*, 39(11): 2256-2257.
- Komatsu, H., Miki, T., Citterio, D., Kubota, T., Shindo, Y., Kitamura, Y., ... & Suzuki, K. 2005. Single molecular multianalyte (Ca^{2+} , Mg^{2+}) fluorescent probe and applications to bioimaging. *J. Am. Chem. Soc.*, 127(31): 10798-10799.
- Konami, H., Ikeda, Y., Hatano, M., Mochizuki, K. 1993. Electronic spectra of benzo-substituted phthalocyanines. *Mol. Physics.*, 80(1): 153-160.
- Kudrevich, S. V., Ali, H., van Lier, J. E. 1994. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*.
- Kulkarni, A. R., Kulkarni, V. H., Keshavayya, J., Hukkeri, V. I., Sung, H. W. 2005. Anti-Microbial Activity and Film Characterization of Thiazolidinone Derivatives of Chitosan. *Macromol. Biosci.*, 5(6): 490-493.
- Küçükgül, Ş. G., Oruç, E. E., Rollas, S., Şahin, F., Özbek, A. 2002. Synthesis, characterisation and biological activity of novel 4-thiazolidinones, 1, 3, 4-oxadiazoles and some related compounds. *Euro. J. Med. Chem.*, 37(3): 197-206.
- Kwon, T., Heiman, A. S., Oriaku, E. T., Yoon, K., Lee, H. J. 1995. New Steroidal Antiinflammatory Antedugs: Steroidal [16. α ., 17. α .-d]-3'-Carbethoxyisoxazolines. *J. Med. Chem.*, 38(6): 1048-1051.
- Larsen, P. J., Lykkegaard, K., Larsen, L. K., Fleckner, J., Sauerberg, P., Wassermann, K., Wulff, E. M. 2008. Dissociation of antihyperglycaemic and adverse effects of partial peroxisome proliferator-activated receptor ($\text{PPAR-}\gamma$) agonist balaglitazone. *Eur. J. Pharmacol.*, 596(1-3): 173-179.

- Laurent, D. R. S., Gao, Q., Wu, D., Serrano-Wu, M. H. 2004. Regioselective synthesis of 3-(heteroaryl)-iminothiazolidin-4-ones. *Tetrahedron Lett.*, 45(9): 1907-1910.
- Lever, A. B. P., Pickens, S. R., Minor, P. C., Licoccia, S., Ramaswamy, B. S., & Magnell, K. 1981. Charge-transfer spectra of metallophthalocyanines: correlation with electrode potentials. *J. Am. Chem. Soc.*, 103(23): 6800-6806.
- Leznoff CC and Lever ABP, Eds. 1989. *Phthalocyanines: Properties and Applications*; VCH: New York, Vol. 1-4.
- Li, J., Kennedy, L. J., Shi, Y., Tao, S., Ye, X. Y., Chen, S. Y., ... & Tino, J. A. 2010. Discovery of an oxybenzylglycine based peroxisome proliferator activated receptor α selective agonist 2-((3-((2-(4-chlorophenyl)-5-methyloxazol-4-yl) methoxy) benzyl)(methoxycarbonyl) amino) acetic acid (BMS-687453). *J. Med. Chem.*, 53(7): 2854-2864.
- Li, W. S., Teng, M. J., Jia, X. R., Wang, B. B., Yeh, J. M., Wei, Y. 2008. Synthesis and energy-transfer properties of poly (amidoamine) dendrons modified with naphthyl and dansyl groups. *Tetrahedron Lett.*, 49(12): 1988-1992.
- Lin, X. L., Wong, R. N. S., Tang, J. 1989. Synthesis, purification, and active site mutagenesis of recombinant porcine pepsinogen. *J. Bio. Chem.*, 264(8): 4482-4489.
- Linssen, T. G., Dürr, K., Hanack, M., & Hirsch, A. 1995. A green fullerene: synthesis and electrochemistry of a Diels–Alder adduct of [60] fullerene with a phthalocyanine. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1): 103-104.
- Linstead, R. P., Robertson, J. M. 1936. 383. The stereochemistry of metallic phthalocyanines. *J. Chem. Soc. (Resumed)*, 1736-1738.
- Linstead, R. P., Lowe, A. R. 1934. 'Phthalocyanines. Preliminary Experiments on the Preparation of Phthalocyanines from Phthalonitril', Part III. *J. Chem. Soc.*, 1017-1022.
- Lippard, S.J., Berg, J.M. 1994. *Principles of Bioinorganic Chemistry* 139–175 University Science Books, Mill Valley, California, USA.
- Liu, W., Jensen, T. J., Fronczek, F. R., Hammer, R. P., Smith, K. M., & Vicente, M. G. H. 2005. Synthesis and cellular studies of nonaggregated water-soluble phthalocyanines. *J. Med. Chem.*, 48(4): 1033-1041.
- Liu, Y., Zhu, D., Wada, T., Yamada, A., Sasabe, H. 1994. Synthesis and characterization of a novel unsymmetrical metal-free phthalocyanine with donor-acceptor substituents. *J. Heterocyclic Chem.*, 31(4): 1017-1020.
- Macdonald, I. J., Dougherty, T. J. 2001. Basic principles of photodynamic therapy. *J. Porphyr. Phthalocya.*, 5(02): 105-129.
- Mack, J., Stillman, M. J. 2003. *Electronic Structures of Metal* 103. The porphyrin handbook, Academic Press: New York 43.
- Magri, D. C., Brown, G. J., McClean, G. D., de Silva, A. P. 2006. Communicating chemical congregation: a molecular AND logic gate with three chemical inputs as a “lab-on-a-molecule” prototype. *J. Am. Chem. Soc.*, 128(15): 4950-4951.

- Mahapatra, A. K., Mondal, S., Maiti, K., Manna, S. K., Maji, R., Mandal, D., ... & Fun, H. K. 2014. A pyrene thiazole conjugate as a ratiometric chemosensor with high selectivity and sensitivity for tin (Sn^{4+}) and its application in imaging live cells. *RSC Adv.*, 4(100): 56605-56614.
- Mahindroo, N., Huang, C. F., Peng, Y. H., Wang, C. C., Liao, C. C., Lien, T. W., ... & Hsieh, H. P. 2005. Novel indole-based peroxisome proliferator-activated receptor agonists: design, SAR, structural biology, and biological activities. *J. Med. Chem.*, 48(26): 8194-8208.
- Mahindroo, N., Peng, Y. H., Lin, C. H., Tan, U. K., Prakash, E., Lien, T. W., ... & Hsieh, H. P. 2006. Structural basis for the structure– activity relationships of peroxisome proliferator-activated receptor agonists. *J. Med. Chem.*, 49(21): 6421-6424.
- Mahmoodi, N. O., Ghanbari Pirbasti, F. 2016. Overview on the recently developed thiazolyl heterocycles as useful therapeutic agents. *Phosphorus Sulfurs.*, 191(6): 811-843.
- Makarov, S. G., Suvorova, O. N., Litwinski, C., Ermilov, E. A., Röder, B., Tsaryova, O., ... & Wöhrle, D. 2007. Linear and rectangular trinuclear phthalocya., 546-552.
- Mali, J. R., Pratap, U. R., Netankar, P. D., & Mane, R. A. 2009. An efficient synthetic route for quinazolinyl 4-thiazolidinones. *Tetrahedron Lett.*, 50(35): 5025-5027.
- Mandlik, J. V., Patwardhan, V. A., & Nargund, K. S. 1966. Synthesis of 2-substituted thiazolidinones and their antibacterial activity. *J. Univ. Poona, Sci. Technol.*, 32: 43-43.
- Manivannan, R., Ciattini, S., Chelazzi, L., Elango, K. P. 2015. Benzoquinone–imidazole hybrids as selective colorimetric sensors for cyanide in aqueous, solid and gas phases. *RSC Adv.*, 5(106): 87341-87351.
- Markovic, R., Baranac, M., Steel, P. J., Kleinpeter, E., Stojanovic, M. 2005. Stereocontrolled synthesis of new tetrahydrofuro [2, 3-d] thiazole derivatives via activated vinylogous iminium ions. 56: 2635.
- Martinez-Manez, R., Sancenon, F. 2003. Fluorogenic and chromogenic chemosensors and reagents for anions. *Chem. Rev.*, 103(11): 4419-4476.
- Matshitse, R., Nwaji, N., Mananga, M., Prinsloo, E., & Nyokong, T. 2018. Effect of number of positive charges on the photophysical and photodynamic therapy activities of quarternary benzothiazole substituted zinc phthalocyanine. *J. Photochem. Photobiol A.*, 367: 253-260.
- McKeown, N. B. 2003. “The synthesis of symmetrical phthalocyanines,” in *The Porphyrin Handbook*, K. M. Kadish, K. M. Smith, and R. Guillard, Eds., vol. 15: 61–124, Academic Press, New York, NY, USA.
- McKeown, N. B., Chambrier, I., & Cook, M. J. 1990. Synthesis and characterisation of some 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25-octa-alkyl-and 1, 4, 8, 11, 15, 18-hexa-alkyl-22, 25-bis (carboxypropyl) phthalocyanines. *J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1*, (4): 1169-1177.

- Meher, S. S., Naik, S., Behera, R. K., & Nayak, A. 1981. Studies on thiazolidinones. part XI. synthesis and fungitoxicities of thiazolidinones, thiohydantoin and their derivatives derived from thiosemicarbazones. *Chemischer Informationsdienst*, 12(34): 58, 274.
- Meng, X., Xu, Y., Liu, J., Sun, L., & Shi, L. 2016. A new fluorescent rhodamine B derivative as an “off-on” chemosensor for Cu²⁺ with high selectivity and sensitivity. *Anal. Methods*, 8(5): 1044-1051.
- Merrell, D. S., Camilli, A. 2002. Acid tolerance of gastrointestinal pathogens. *Curr. Opin. Microbiology*, 5(1): 51-55.
- Metwally, M. A., Abdel-Latif, E., Amer, F. A., & Kaupp, G. 2004. Versatile 2-amino-4-substituted-1, 3-thiazoles: synthesis and reactions. *J. Sulfur Chem.*, 25(1): 63-85.
- Misra, R., Bhattacharyya, S. P. 2018. Intramolecular charge transfer: theory and applications. John Wiley & Sons.
- Moan, J., Boye, E. 1981. Photodynamic effect on DNA and cell survival of human cells sensitized by hematoporphyrin. *Photobiochem. Photobiophys.*, 2(4-5): 301-307.
- Mokhir, A., Kiel, A., Hertel, D. P., & Kraemer, R. 2005. Fluorescent sensor for Cu²⁺ with a tunable emission wavelength. *Inorg. Chem.*, 44(16): 5661-5666.
- Montalban, A. G., Meunier, H. G., Ostler, R. B., Barrett, A. G. M., Hoffman, B. M., & Rumbles, G. 1999. Photoperoxidation of a diamino zinc porphyrine to the seco-zinc porphyrine: suicide or murder?. *J. Phys. Chem. A*, 103(22): 4352-4358.
- Moradi, A. V., Peyghan, A. A., Hashemian, S., & Baei, M. T. 2012. Theoretical study of thiazole adsorption on the (6, 0) zigzag single-walled boron nitride nanotube. *B. Kor. Chem. Soc.*, 33(10): 3285-3292.
- Narang, U., Yadav, K. K., Bhattacharya, S., & Chauhan, S. M. 2017. Cobalt (II) Phthalocyanine Catalyzed One- Pot Synthesis of 2- Substituted Benzimidazoles, Benzothiazoles and Benzoxazoles from Substituted Benzyl Alcohols. *ChemistrySelect*, 2(24): 7135-7140.
- Nas, A., Dilber, G., Durmuş, M., & Kantekin, H. 2015. The influence of the various central metals on photophysical and photochemical properties of benzothiazole-substituted phthalocyanines. *Spectrochim. Acta A*, 135: 55-62.
- Neuenfeldt, P. D., Drawanz, B. B., Siqueira, G. M., Gomes, C. R., Wardell, S. M., Flores, A. F., & Cunico, W. 2010. Efficient solvent-free synthesis of thiazolidine-4-ones from phenylhydrazine and 2, 4-dinitrophenylhydrazine. *Tetrahedron Lett.*, 51(23): 3106-3108.
- Nomura, M., Kinoshita, S., Satoh, H., Maeda, T., Murakami, K., Tsunoda, M., ... & Awano, K. 1999. (3-Substituted benzyl) thiazolidine-2, 4-diones as structurally new antihyperglycemic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9(4): 533-538.
- Nyokong, T., Ahsen, V. (Eds.). 2012. Photosensitizers in medicine, environment, and security. Springer Science & Business Media.

- Nyokong, T., Isago, H. 2004. The renaissance in optical spectroscopy of phthalocyanines and other tetraazaporphyrins. *J. Porphyr. Phthalocya.*, 8(09): 1083-1090.
- Ochsner, M. 1997. Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours. *J. Photochem. Photobiol B.*, 39(1): 1-18.
- Ooyama, Y., Uenaka, K., Matsugasako, A., Harima, Y., & Ohshita, J. 2013. Molecular design and synthesis of fluorescence PET (photo-induced electron transfer) sensors for detection of water in organic solvents. *RSC Adv.*, 3(45): 23255-23263.
- Ottana, R., Maccari, R., Barreca, M. L., Bruno, G., Rotondo, A., Rossi, A., ... & Vigorita, M. G. 2005. 5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: design and synthesis of novel anti-inflammatory agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13(13): 4243-4252.
- Ottaná, R., Mazzon, E., Dugo, L., Monforte, F., Maccari, R., Sautebin, L., ... & Cuzzocrea, S. 2002. Modeling and biological evaluation of 3, 3'-(1, 2-ethanediyl) bis [2-(4-methoxyphenyl)-thiazolidin-4-one], a new synthetic cyclooxygenase-2 inhibitor. *Eur. J. Pharmacol.*, 448(1): 71-80.
- Ozalp, L., Erdem, S. S., Yüce-Dursun, B., Mutlu, Ö., & Özbil, M. 2018. Computational insight into the phthalocyanine-DNA binding via docking and molecular dynamics simulations. *Comput. Biol. Chem.*, 77: 87-96.
- Öcal, N., Aydoğan, F., Yolaçan, Ç., Turgut, Z. 2003. Synthesis of some furo-thiazolidine derivatives starting from aldimines. *J. Heterocyclic Chem.*, 40(4): 721-724.
- Öztürk, G. 2008. Bazı yeni floresant indikatörlerin sentezleri ve spektroskopik uygulamaları (Doctoral dissertation, DEÜ Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Pal, A., Karmakar, M., Bhatta, S. R., Thakur, A. 2021. A detailed insight into anion sensing based on intramolecular charge transfer (ICT) mechanism: A comprehensive review of the years 2016 to 2021. *Coord. Chem. Rev.*, 448: 214167.
- Pandeya, S. N., Sriram, D., Nath, G., DeClercq, E. 1999. Synthesis, antibacterial, antifungal and anti-HIV activities of Schiff and Mannich bases derived from isatin derivatives and N-[4-(4'-chlorophenyl) thiazol-2-yl] thiosemicarbazide. *Euro. J. Pharma. Sci.*, 9(1): 25-31.
- Pasquier, E., Honoré, S., Braguer, D. 2006. Microtubule-targeting agents in angiogenesis: where do we stand?. *Drug Resist. Update.*, 9(1-2): 74-86.
- Patel, N. B., Shaikh, F. M. 2010. New 4-thiazolidinones of nicotinic acid with 2-amino-6-methylbenzothiazole and their biological activity. *Scientia pharma.*, 78(4): 753-766.
- Pati, M. L., Vitale, P., Ferorelli, S., Iaselli, M., Miciaccia, M., Boccarelli, A., ... & Perrone, M. G. 2019. Translational impact of novel widely pharmacological characterized mofezolac-derived COX-1 inhibitors combined with bortezomib on human multiple myeloma cell lines viability. *Euro. J. Med. Chem.*, 164: 59-76.

- Patterson, MS, Madsen, SJ ve Wilson, BC., 1990. Experimental tests of the feasibility of singlet oxygen luminescence monitoring in vivo during photodynamic therapy. *J. Photochem Photobiol B.*, 5(1):69-84.
- Pawar, R. B., Mulwad, V. V. 2004. Synthesis of some biologically active pyrazole, thiazolidinone, and azetidinone derivatives. *Chem. Heterocyc. Comp.*, 40(2): 219-226.
- Peng, X., Du, J., Fan, J., Wang, J., Wu, Y., Zhao, J., Sun, S., Xu, T. 2007. A selective fluorescent sensor for imaging Cd^{+2} in living cells. *J. Am. Chem. Soc.*, 129:1500–1501.
- Piechocki, C., Simon, J. 1985. Synthesis of a polar discogen. A new type of discotic mesophase. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (5): 259-260.
- Pinho e Melo, T. M. 2005. Recent advances on the synthesis and reactivity of isoxazoles. *Curr. Org. Chem.*, 9(10): 925-958.
- Pischel, U., Uzunova, V. D., Remón, P., & Nau, W. M. 2010. Supramolecular logic with macrocyclic input and competitive reset. *Chem. Commun.*, 46(15): 2635-2637.
- Polley, R., Linben, T. G., Stihler, P., & Hanack, M. 1997. Synthesis, Separation and Characterization of Naphthobenzo-condensed Porphyrazinato Nickel (II) Complexes. *J. Porphyr. Phthalocya.*, 1(2): 169-180.
- Prabhakar, Y. S., Rawal, R. K., Gupta, M. K., Solomon, V. R., & Katti, S. B. 2005. Topological descriptors in modeling the HIV inhibitory activity of 2-aryl-3-pyridyl-thiazolidin-4-ones. *Comb. Chem. high T. Scr.*, 8(5): 431-437.
- Pratap, U. R., Jawale, D. V., Bhosle, M. R., & Mane, R. A. 2011. *Saccharomyces cerevisiae* catalyzed one-pot three component synthesis of 2, 3-diaryl-4-thiazolidinones. *Tetrahedron Lett.*, 52(14): 1689-1691.
- Rager, C., Schmid, G., & Hanack, M. 1999. Influence of Substituents, Reaction Conditions and Central Metals on the Isomer Distributions of 1 (4)-Tetrasubstituted Phthalocyanines. *Chem. A Euro. J.*, 5(1): 280-288.
- Ramsh, S. M., Smorygo, N. A., & Khrabrova, E. S. 1985. Structure of 2-amino-4-thiazolinone and its 2-aryl derivatives in the crystalline state. *Chem. Heterocyc. Comp.*, 21(1): 24-29.
- Rao, A., Balzarini, J., Carbone, A., Chimirri, A., De Clercq, E., Monforte, A. M., ... & Zappala, M. 2004. 2-(2, 6-Dihalophenyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1, 3-thiazolidin-4-ones as non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *Antiviral Res.*, 63(2): 79-84.
- Rao, A., Carbone, A., Chimirri, A., De Clercq, E., Monforte, A. M., Monforte, P., ... & Zappalà, M. 2002. Synthesis and anti-HIV activity of 2, 3-diaryl-1, 3-thiazolidin-4-(thi) one derivatives. *II Farmaco*, 57(9): 747-751.
- Rawal, R. K., Prabhakar, Y. S., Katti, S. B., & De Clercq, E. 2005. 2-(Aryl)-3-furan-2-ylmethyl-thiazolidin-4-ones as selective HIV-RT inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13(24): 6771-6776.

- Release, S. 2016. 4: Protein Preparation Wizard; Epik, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2016. Impact, Schrödinger, LLC, New York, NY: 2018-4.
- Rosenthal, I., Ben-Hur, E. 1995. Role of oxygen in the phototoxicity of phthalocyanines. *Int. J. Radiat. Biol.*, 67(1): 85-91.
- Rouf, A., Tanyeli, C. 2015. Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives. *Euro. J. Med. Chem.*, 97: 911-927.
- Saha, S., De, A., Ghosh, A., Ghosh, A., Bera, K., Das, K. S., ... & Mondal, R. 2021. Pyridine-pyrazole based Al (iii) 'turn on' sensor for MCF7 cancer cell imaging and detection of picric acid. *RSC Adv.*, 11(17): 10094-10109.
- Santos-Figueroa, L. E., Moragues, M. E., Climent, E., Agostini, A., Martínez-Máñez, R., & Sancenón, F. 2013. Chromogenic and fluorogenic chemosensors and reagents for anions. A comprehensive review of the years 2010–2011. *Chem. Soc. Rev.*, 42(8): 3489-3613.
- Saydam, S., Gecekuşu, S. 2004. 2-((e)-(5-nitrobenzo[d]thiazol-2-ylimino)methyl)-6-methoxyphenol'ün Co(II), Ni(II), Cu(II) komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu. XVIII. Ulusal Kimya Kongresi, Kars.
- Sayed, A. R., Wiggins, J. S. 2008. 1, 3-Dipolar cycloaddition polymerization reactions of novel macromolecules containing sym-tetrazine rings. *Polymer*, 49(9): 2253-2259.
- Schmittl, M., Lin, H. W. 2007. Quadruple- Channel Sensing: A Molecular Sensor with a Single Type of Receptor Site for Selective and Quantitative Multi- Ion Analysis. *Angewandte Chemie*, 119(6): 911-914.
- Sharman, W. M., Allen, C. M., van Lier, J. E. 2000. [35] Role of activated oxygen species in photodynamic therapy. *Method. Enzymol.*, 319: 376-400.
- Shinkai, H., Onogi, S., Tanaka, M., Shibata, T., Iwao, M., Wakitani, K., Uchida, I. 1998. Isoxazolidine-3, 5-dione and noncyclic 1, 3-dicarbonyl compounds as hypoglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 41(11): 1927-1933.
- Siddiqui, I. R., Singh, P. K., Singh, J., Singh, J. 2003. Synthesis and Fungicidal Activity of Novel 4, 4 '-Bis (2 '-aryl-5 '-methyl/unsubstituted-4 '-oxo-thiazolidin-3 '-yl) Bibenzyl. *J. Agr. Food Chem.*, 51(24): 7062-7065.
- Siddiqui, N., Arya, S. K., Ahsan, W., Azad, B. 2011. Diverse biological activities of Thiazoles: A Retrospect. *Int. J. Drug Dev. Res*, 3(4): 55-67.
- Sidhu, J. S., Singh, N. 2018. FRET and PET paired dual mechanistic carbon dots approach for tyrosinase sensing. *J. Mater. Chem. B.*, 6(24): 4139-4145.
- Singh, S. P., Parmar, S. S., Raman, K., Stenberg, V. I. 1981. Chemistry and biological activity of thiazolidinones. *Chem. Rev.*, 81(2): 175-203.
- Skalkos, D., Hampton, J. A., Keck, R. W., Wagoner, M., Selman, S. H. 1994. Iminium salt benzochlorins: structure-activity relationship studies. *Photochem. Photobiol.*, 59(2): 175-181.

- Srivastava, J. K., Dubey, P., Singh, S., Bhat, H. R., Kumawat, M. K., Singh, U. P. 2015. Discovery of novel 1, 3, 5-triazine-thiazolidine-2, 4-diones as dipeptidyl peptidase-4 inhibitors with antibacterial activity targeting the S1 pocket for the treatment of type 2 diabetes. *RSC Adv.*, 5(19): 14095-14102.
- Stillman, M. J., Nyokong, T., Leznoff, C. C., & Lever, A. B. P. 1989. Phthalocyanines: properties and applications. by CC Leznoff and ABP Lever, VCH, New York, 1: 133.
- Su, M., Liu, Y., Ma, H., Ma, Q., Wang, Z., Yang, J., Wang, M. 2001. 1, 9-Dihydro-3-phenyl-4H-pyrazolo [3, 4-b] quinolin-4-one, a novel fluorescent probe for extreme pH measurement. *Chem. Commun.*, (11): 960-961.
- Sun, R., Liu, X. D., Xun, Z., Lu, J. M., Xu, Y. J., Ge, J. F. 2014. A rosamine-based red-emitting fluorescent sensor for detecting intracellular pH in live cells. *Sensor Actuat B-Chem.*, 201: 426-432.
- Sun, X., Wang, Y. W., Peng, Y. 2012. A selective and ratiometric bifunctional fluorescent probe for Al^{3+} ion and proton. *Org. Lett.*, 14(13): 3420-3423.
- Swellmeen, L. 2016. 1, 3-Oxazole derivatives: a review of biological activities as antipathogenic. *Der Pharma. Chemica.*, 8(13): 269-286.
- Şahin, S., Açar, E. 2020. A₃B type unsymmetrical and amphiphilic phthalocyanines: Synthesis, characterization, thermal stability and aggregation studies, *Spectro. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectr.* 227:117694.
- Tanaka, T., Yada, R. Y. 1997. Engineered porcine pepsinogen exhibits dominant unimolecular activation. *Arch. Biochem. Biophys.*, 340(2): 355-358.
- Tang, B., Liu, X., Xu, K., Huang, H., Yang, G., An, L. 2007. A dual near-infrared pH fluorescent probe and its application in imaging of HepG2 cells. *Chem. Commun.*, (36): 3726-3728.
- Tang, B., Yu, F., Li, P., Tong, L., Duan, X., Xie, T., Wang, X. 2009. A near-infrared neutral pH fluorescent probe for monitoring minor pH changes: imaging in living HepG2 and HL-7702 cells. *J. Am. Chem. Soc.*, 131(8): 3016-3023.
- Tedesco, A. C., Rotta, J. C., Lunardi, C. N. 2003. Synthesis, photophysical and photochemical aspects of phthalocyanines for photodynamic therapy. *Curr. Org. Chem.*, 7(2): 187-196.
- Tian, M., Wada, T., Kimura-Suda, H., Sasabe, H. 1997. Novel non-aggregated unsymmetrical metallophthalocyanines for second-order non-linear optics. *J. Mater. Chem.*, 7(6): 861-863.
- Tomachynski, L. A., Chernii, V. Y., Volkov, S. V. 2002. Synthesis and spectral characterization of bis (β -diketonato) zirconium (IV) and-hafnium (IV) phthalocyaninates. *J. Porphyr. Phthalocya.*, 6(02): 114-121.
- Tracz, A., Makowski, T., Masirek, S., Pisula, W., Geerts, Y. H. 2007. Macroscopically aligned films of discotic phthalocyanine by zone casting. *Nanotechnology*, 18(48): 485303.

- Treacher, K. E., Clarkson, G. J., McKeown, N. B. 1995. Novel amphiphilic phthalocyanine mesogens. *Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology. Section A. Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 260(1): 255-260.
- Treacher, K. E., Clarkson, G. J., Ali-Adib, Z., McKeown, N. B. 1996. Solvent cast films derived from amphiphilic phthalocyanines: an alternative to the Langmuir–Blodgett technique for the preparation of ordered multilayer films. *Chem. Commun.*, (1): 73-75.
- Tripathi, A. C., Gupta, S. J., Fatima, G. N., Sonar, P. K., Verma, A., Saraf, S. K. 2014. 4-Thiazolidinones: the advances continue. *Euro. J. Med. Chem.*, 72: 52-77.
- Türkeş, C., Arslan, M., Demir, Y., Cocaj, L., Nixha, A. R., Beydemir, Ş. 2019. Synthesis, biological evaluation and in silico studies of novel N-substituted phthalazine sulfonamide compounds as potent carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorg. Chem.*, 89: 103004.
- Uchiyama, S., Iwai, K., de Silva, A. P. 2008. Multiplexing sensory molecules map protons near micellar membranes. *Angewandte Chemie*, 120(25): 4745-4747.
- Vacus, J., Memetzidis, G. 1994. P. Doppelt and J. Simon. *J. Chem. SOC. Chem. Comm*, 697.
- Van Lier, J. E., Brasseur, N., Paquette, B., Wagner, J. R., Ali, H., Langlois, R., Rousseau, J. 1988. Phthalocyanines as sensitizers for photodynamic therapy of cancer. *Photosensitisation*, 435-444.
- Vance, D. H., Czarnik, A. W. 1994. Real-time assay of inorganic pyrophosphatase using a high-affinity chelation-enhanced fluorescence chemosensor. *J. Am. Chem. Soc.*, 116(20): 9397-9398.
- Veale, E. B., Gunnlaugsson, T. 2010. Fluorescent sensors for ions based on organic structures. *Annual Rep. Sect. B (Organic Chemistry)*, 106: 376-406.
- Verma, A., Saraf, S. K. 2008. 4-Thiazolidinone—A biologically active scaffold. *Euro. J. Med. Chem.*, 43(5): 897-905.
- Vicini, P., Geronikaki, A., Incerti, M., Zani, F., Dearden, J., Hewitt, M. 2008. 2-Heteroaryl-imino-5-benzylidene-4-thiazolidinones analogues of 2-thiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones with antimicrobial activity: synthesis and structure–activity relationship. *Bioorg. Med. Chem.*, 16(7): 3714-3724.
- Vigorita, M. G., Chimirri, A., Grasso, S., Fenech, G. 1979. Ir and pmr spectra of 2-aryl-4-thiazolidinones. III. Stereochemical analysis of 2-aryl-3-(2-pyridyl)-4-thiazolidinones. *J. Heterocyclic Chem.*, 16(6): 1257-1261.
- Vigorita, M. G., Ottanà, R., Monforte, F., Maccari, R., Monforte, M. T., Trovato, A., ... & Ortuso, F. 2003. Chiral 3, 3'-(1, 2-Ethanediy)-bis [2-(3, 4-dimethoxyphenyl)-4-thiazolidinones] with anti-inflammatory activity. Part 11: Evaluation of COX-2 selectivity and modelling. *Bioorg. Med. Chem.*, 11(6): 999-1006.
- Viola, A., Jeunet, A., Decreau, R., Chanon, M., Julliard, M. 1998. ESR Studies of a Series of Phthalocyanines. Mechanism of Phototoxicity. Comparative Quantitation of O₂-using ESR Spin-Trapping and Cytochrome c Reduction Techniques. *Free Rad. Res.*, 28(5): 517-532.

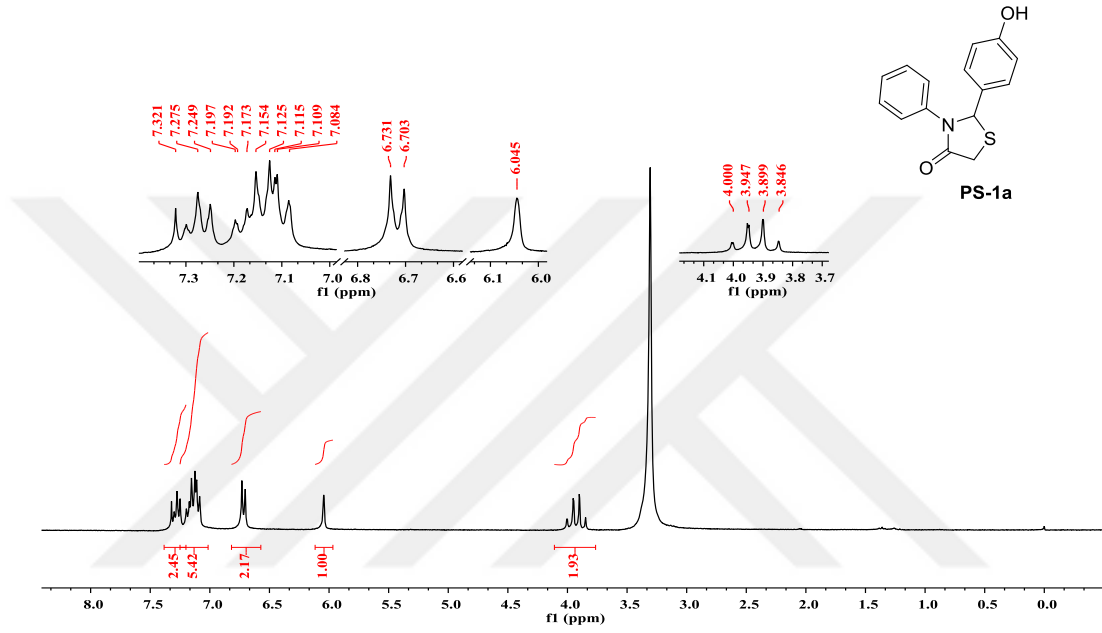
- Vitale, P., Perrone, M. G., Malerba, P., Lavecchia, A., Scilimati, A. 2014. Selective COX-1 inhibition as a target of theranostic novel diarylisoxazoles. *Euro. J. Med. Chem.*, 74: 606-618.
- Wagner, J. R., Ali, H., Langlois, R., Brasseur, N., VAN Ller, J. E. 1987. Biological activities of phthalocyanines—VI. Photooxidation of L-tryptophan by selectively sulfonated gallium phthalocyanines: singlet oxygen yields and effect of aggregation. *Photochem. Photobiol.*, 45(5): 587-594.
- Walton, J.R. 2011. Bioavailable aluminum effects on human health, *Encycl. Environ. Health* 331–342.
- Wei, T. B., Zhu, Y. R., Li, H., Yan, G. T., Lin, Q., Yao, H., Zhang, Y. M. 2016. A reversible fluorescent chemosensor for the rapid sensing of CN^- in water: utilization of the intramolecular charge transfer blocking. *New J. Chem.*, 40(3): 2327-2332.
- Weishaupt, K. R., Gomer, C. J., Dougherty, T. J. 1976. Identification of singlet oxygen as the cytotoxic agent in photo-inactivation of a murine tumor. *Cancer Res.*, 36(7 Part 1): 2326-2329.
- www.szabo-scandic.com/en/content/what-is-fret/, Erişim Tarihi: 12.10.2021.
- Wilbur, K. M., Anderson, N. G. 1948. Electrometric and colorimetric determination of carbonic anhydrase. *J. Bio. Chem.*, 176(1): 147-154.
- Wörner, H. J., Arrell, C. A., Banerji, N., Cannizzo, A., Chergui, M., Das, A. K., ... & Wenger, O. 2017. Charge migration and charge transfer in molecular systems. *Struct. Dynamic.*, 4(6): 061508.
- Wu, Y., Zhang, Y., Wang, L., Huan, Y., Li, H., Pei, Z., ... & Xu, Y. 2020. A simple ratiometric fluorescent sensor selectively compatible of different combinations of characteristic groups for identification of glutathione, cysteine and homocysteine. *Sensor Actuat B-Chem.*, 302: 127181.
- Xie, X. X., Li, H., Wang, J., Mao, S., Xin, M. H., Lu, S. M., ... & Zhang, S. Q. 2015. Synthesis and anticancer effects evaluation of 1-alkyl-3-(6-(2-methoxy-3-sulfonylamino-pyridin-5-yl) benzo [d] thiazol-2-yl) urea as anticancer agents with low toxicity. *Bioorg. Med. Chem.*, 23(19): 6477-6485.
- Yamuna, E., Kumar, R. A., Zeller, M., Prasad, K. J. R. 2012. Synthesis, antimicrobial, antimycobacterial and structure–activity relationship of substituted pyrazolo-, isoxazolo-, pyrimido- and mercaptopyrimidocyclohepta [b] indoles. *Euro. J. Med. Chem.*, 47: 228-238.
- Yoon, J., Czarnik, A. W. 1992. Fluorescent chemosensors of carbohydrates. A means of chemically communicating the binding of polyols in water based on chelation-enhanced quenching. *J. Am. Chem. Soc.*, 114(14): 5874-5875.
- Zhou, X., Su, F., Lu, H., Senechal-Willis, P., Tian, Y., Johnson, R. H., Meldrum, D. R. 2012. An FRET-based ratiometric chemosensor for in vitro cellular fluorescence analyses of pH. *Biomaterials*, 33(1): 171-180.
- Zhu, H., Fan, J., Xu, Q., Li, H., Wang, J., Gao, P., Peng, X. 2012. Imaging of lysosomal pH changes with a fluorescent sensor containing a novel lysosome-locating group. *Chem. Commun.*, 48(96): 11766-11768.

Zorlu, Y., Dumoulin, F., Durmuş, M., Ahsen, V. 2010. Comparative studies of photophysical and photochemical properties of solketal substituted platinum (II) and zinc (II) phthalocyanine sets. *Tetrahedron*, 66(17): 3248-3258.

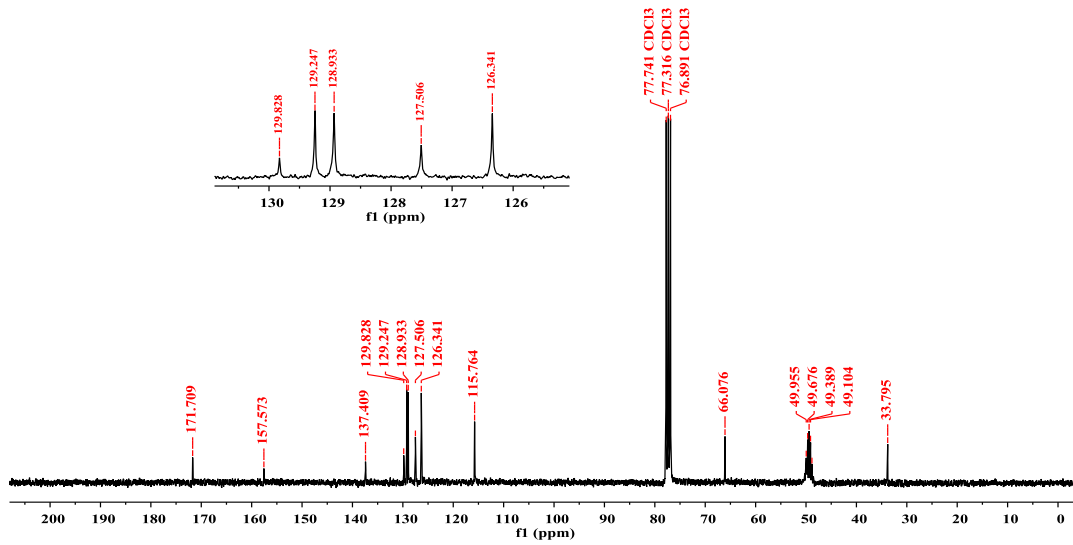


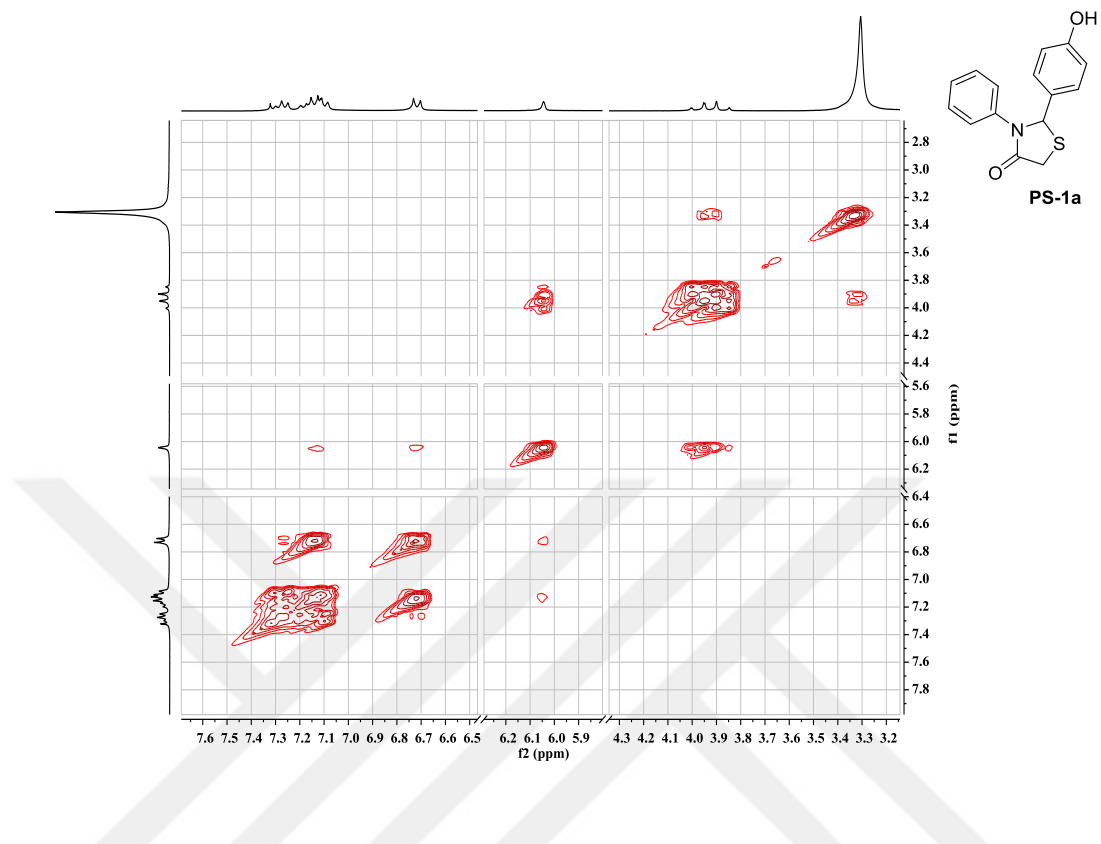
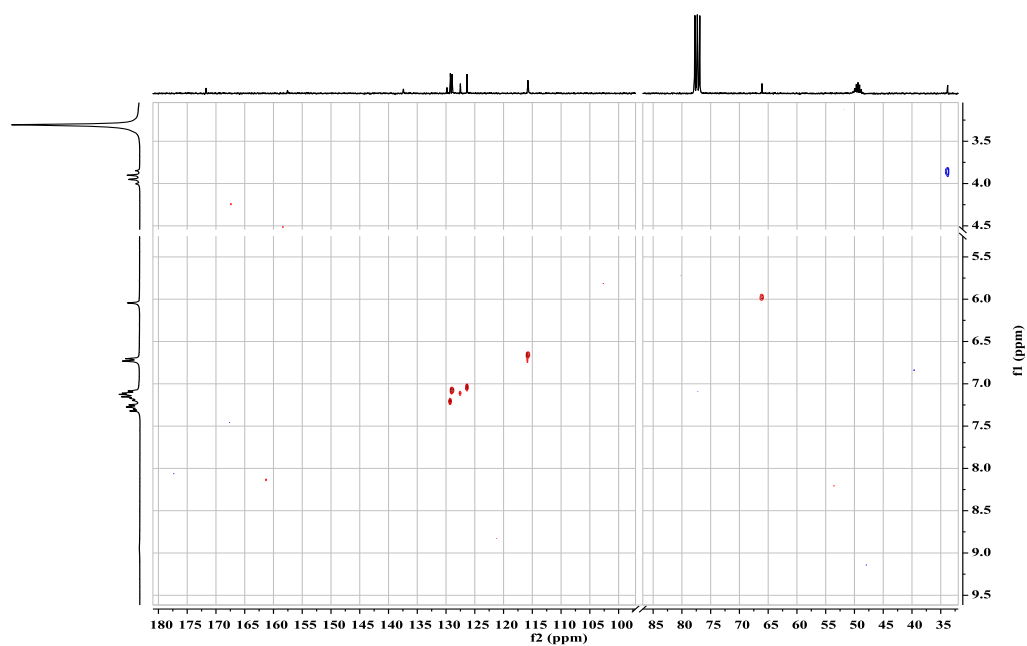
EKLER

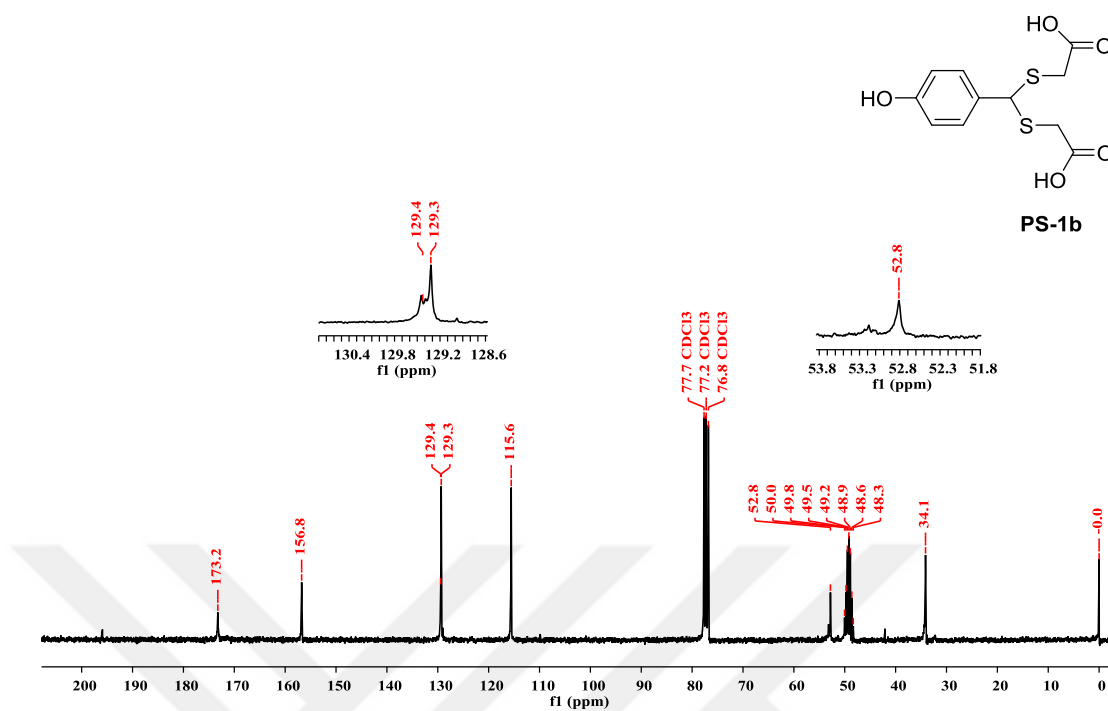
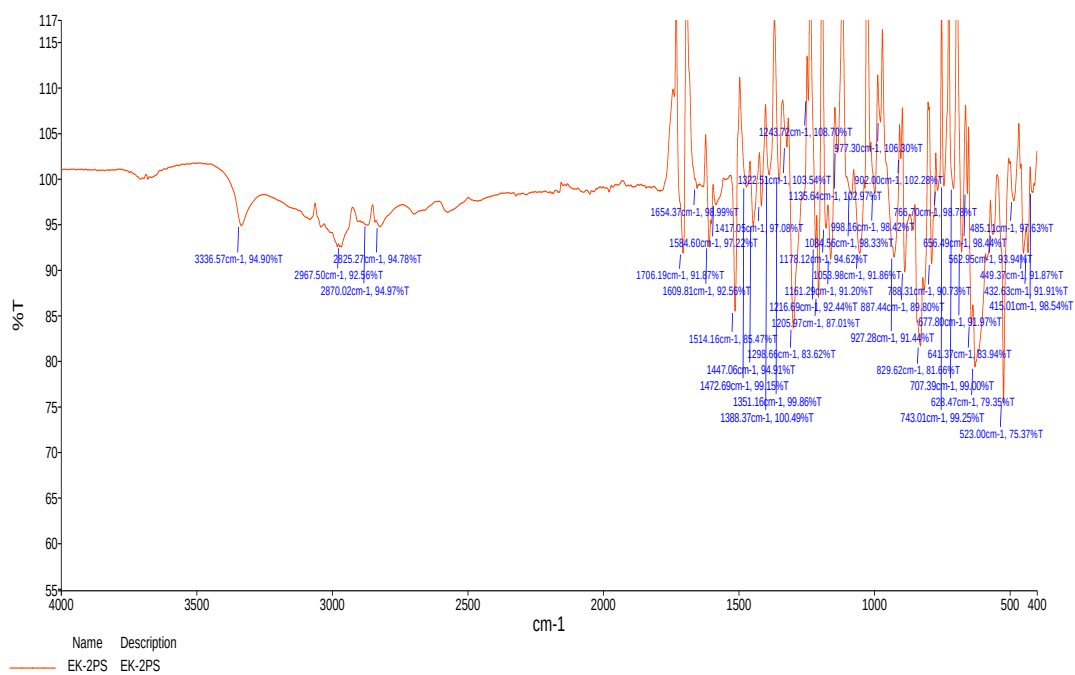
EK 1: PS-1a bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: 5/1)

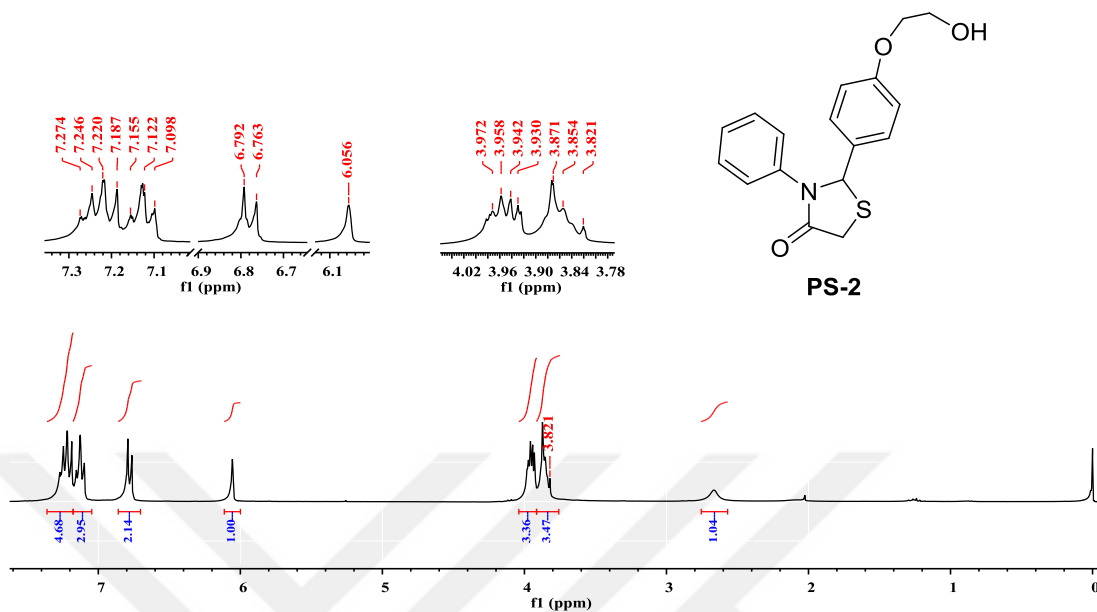
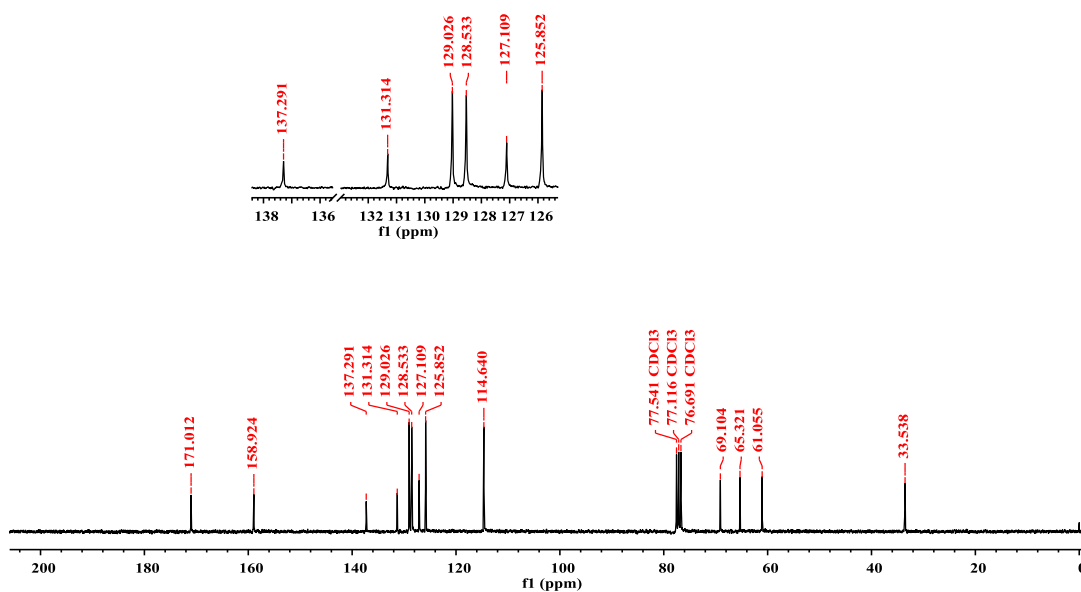


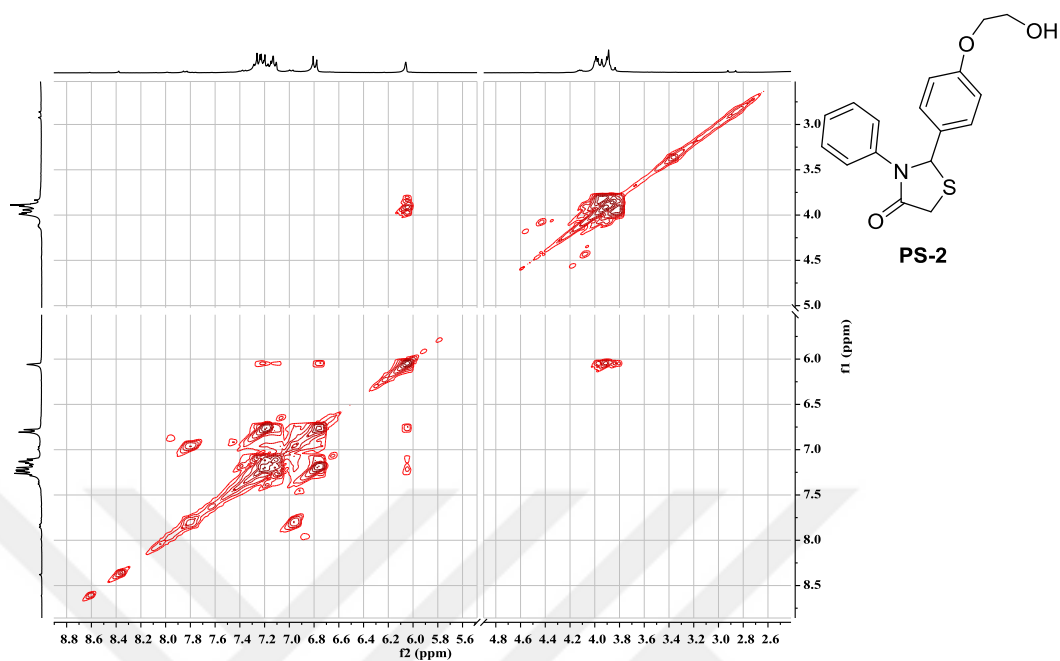
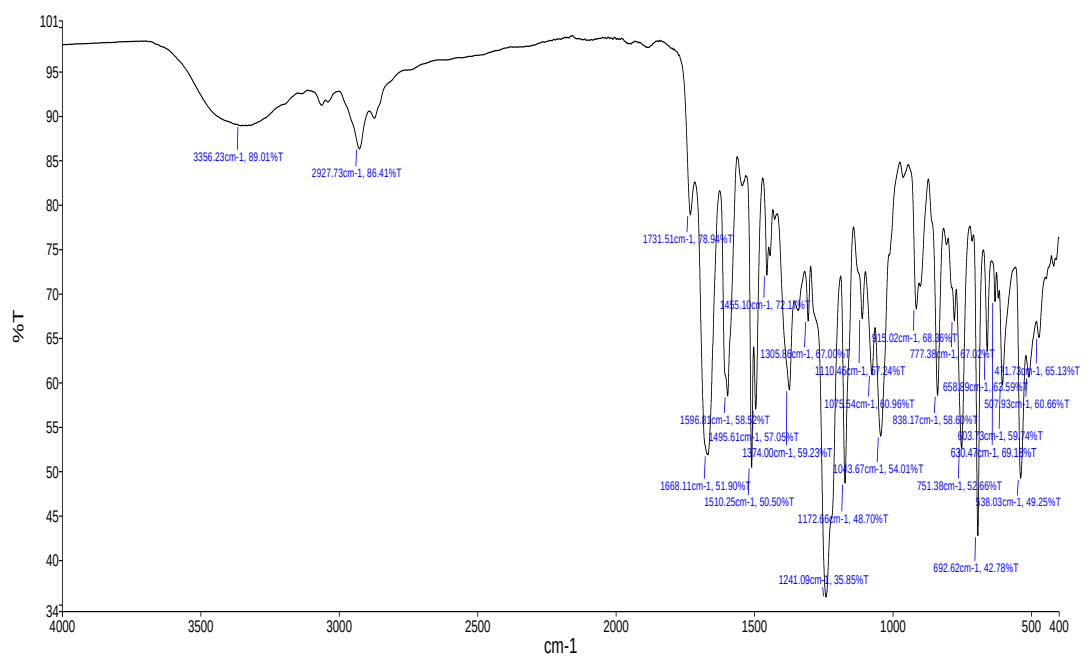
EK 2: PS-1a bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: 5/1)



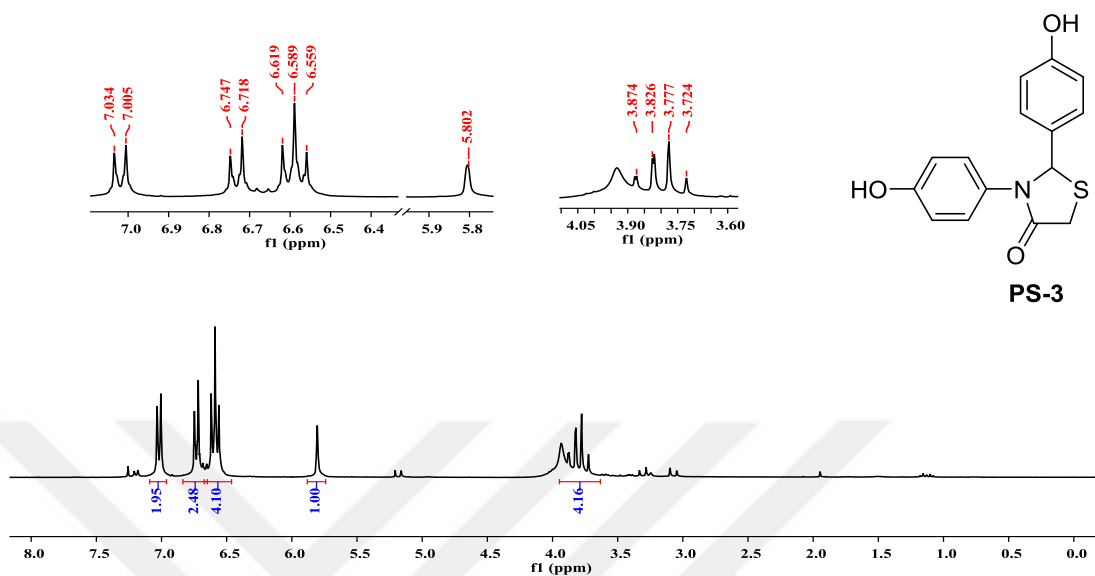
EK 3: PS-1a bileşiminin Cosy NMR spektrumu (CDCl₃/CD₃OD: 5/1)**EK 4:** PS-1a bileşiminin Hetcor NMR spektrumu (CDCl₃/CD₃OD: 5/1)

EK 7: PS-1b bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: 5/1)**EK 8:** PS-1b bileşiminin IR spektrumu

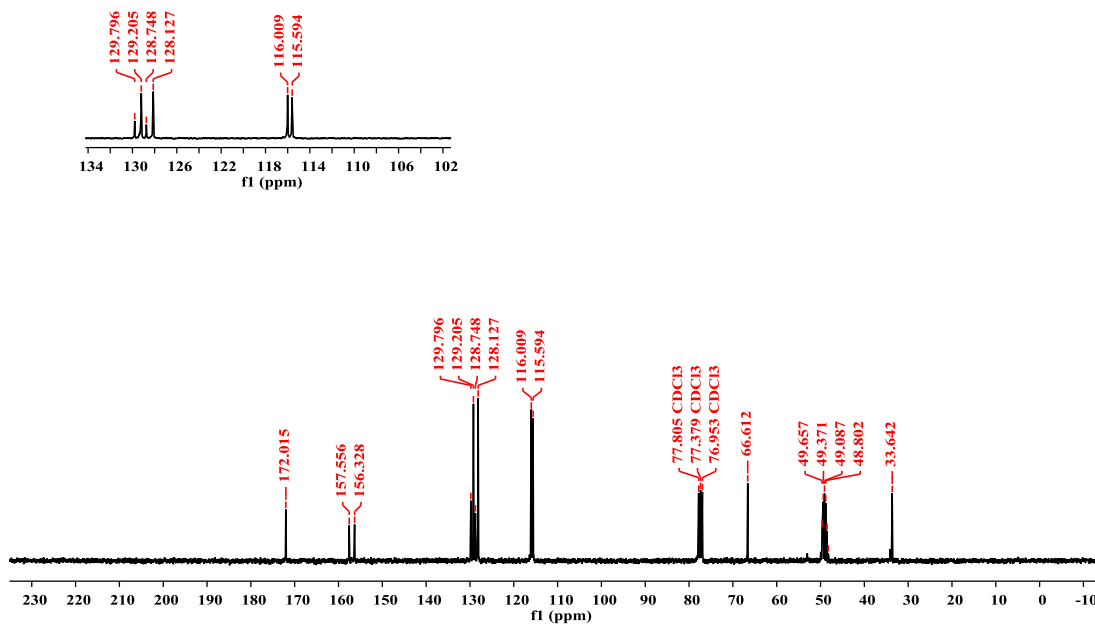
EK 9: PS-2 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)**EK 10:** PS-2 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

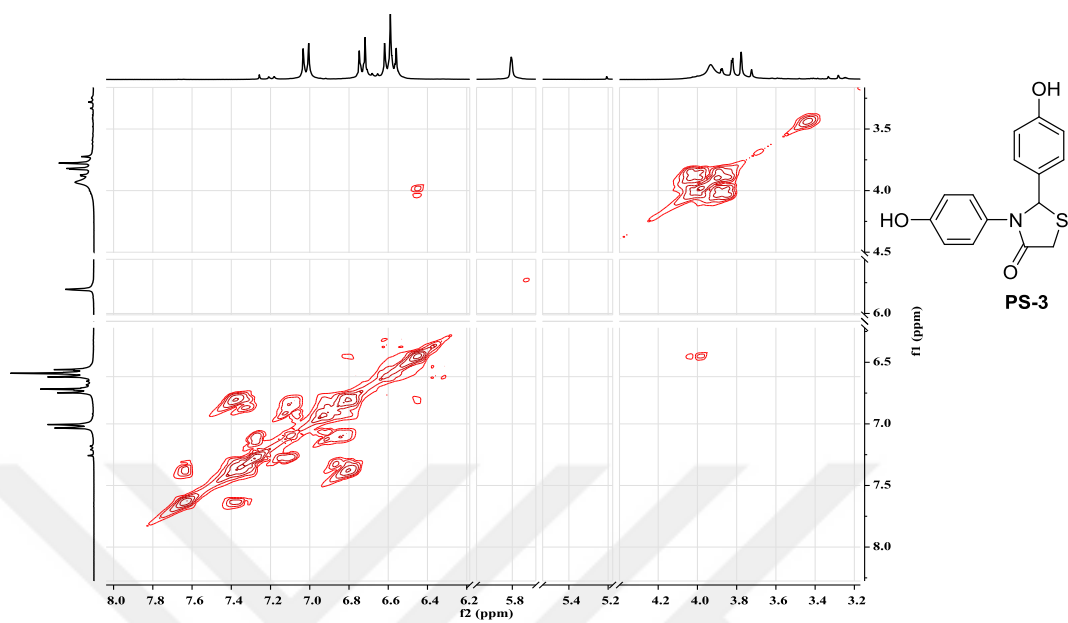
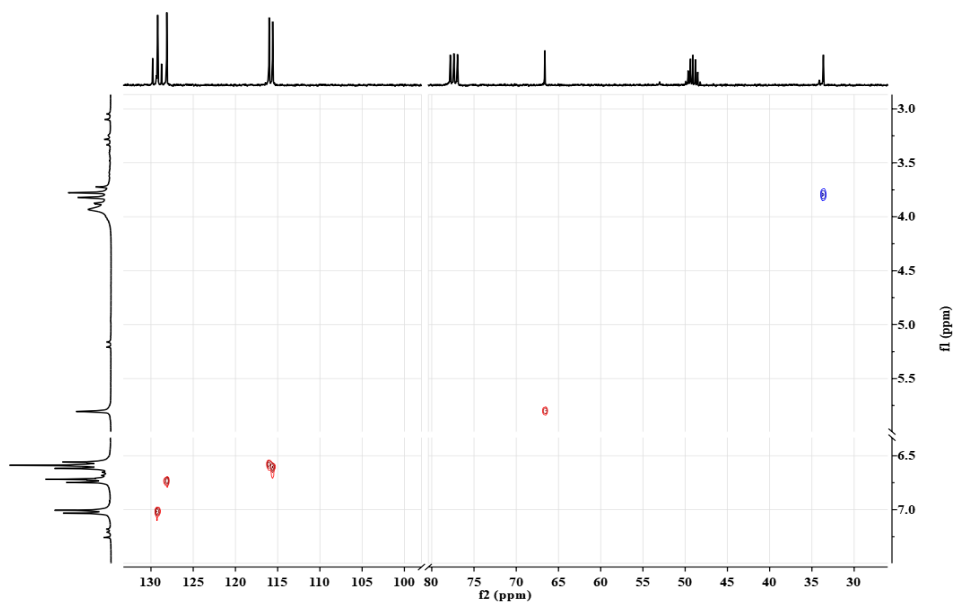
EK 11: PS-2 bileşiminin COSY NMR spektrumu (CDCl₃)**EK 12:** PS-2 bileşiminin IR spektrumu

EK 13: PS-3 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: 2/1)

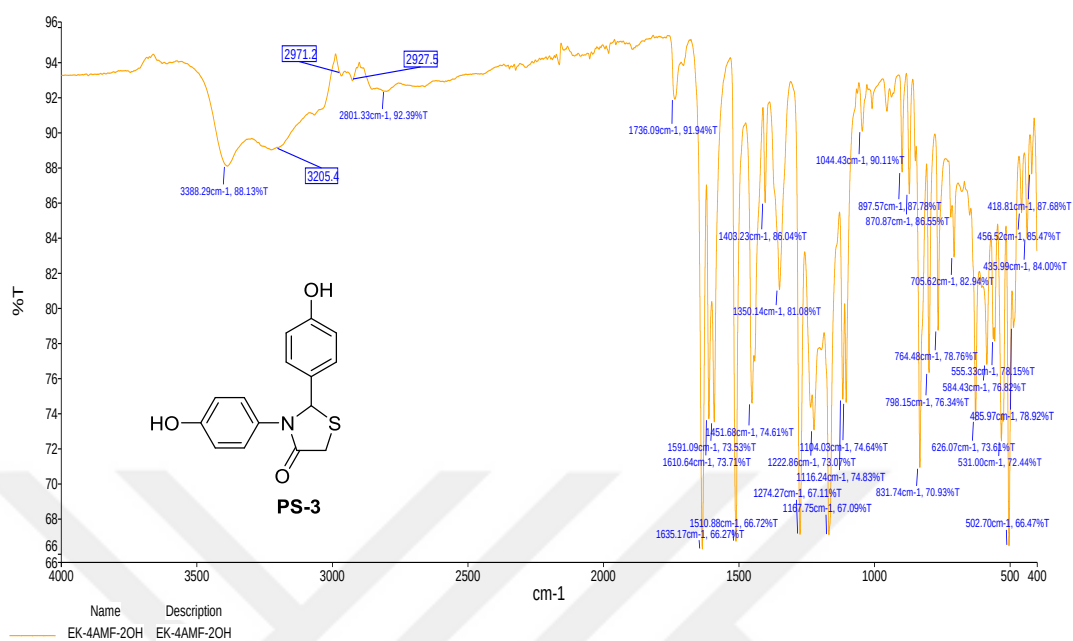
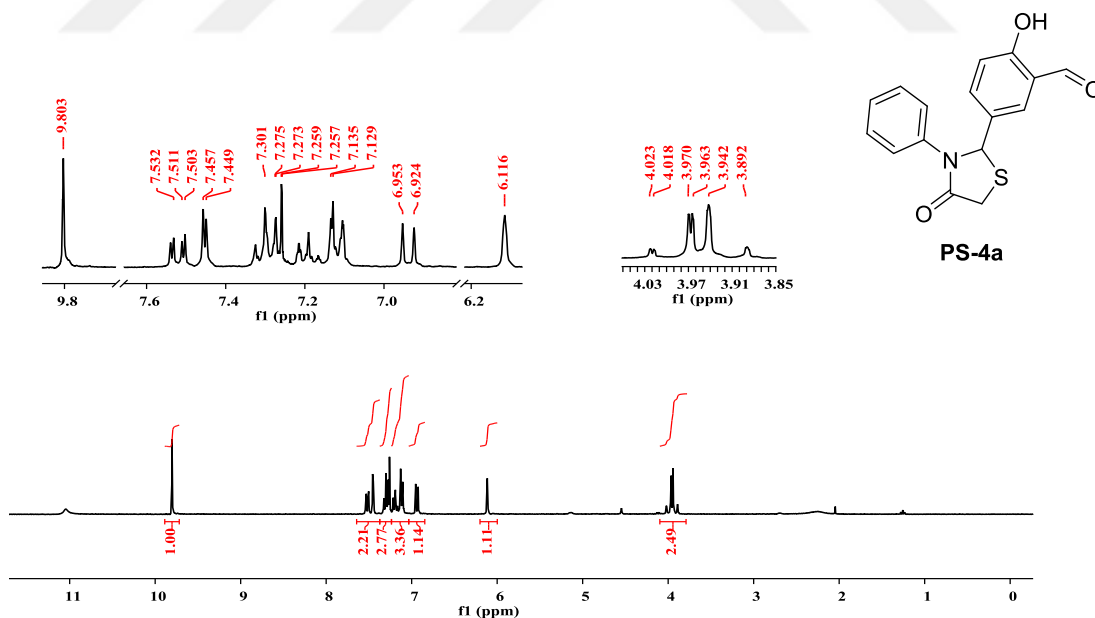


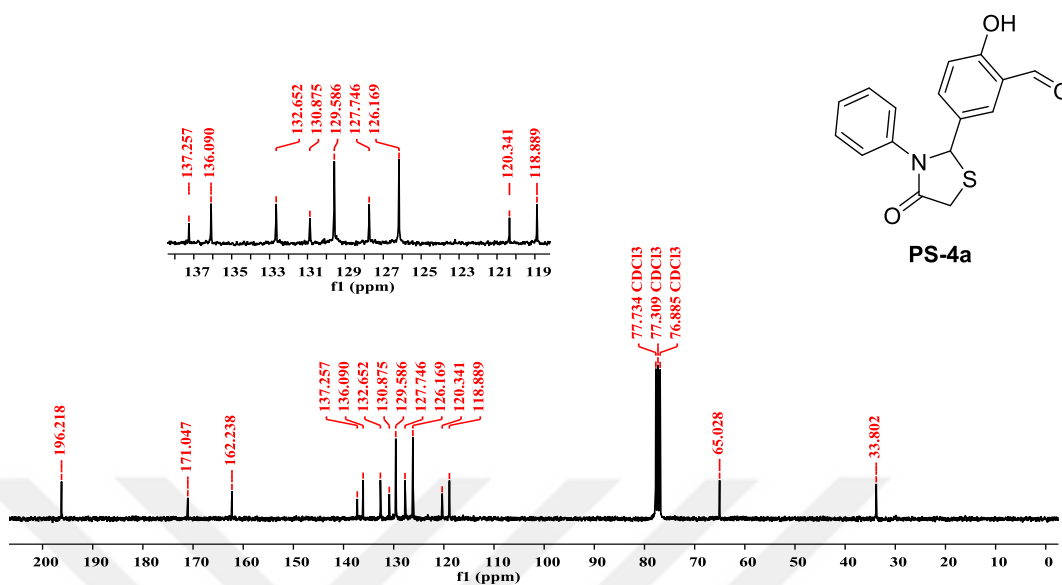
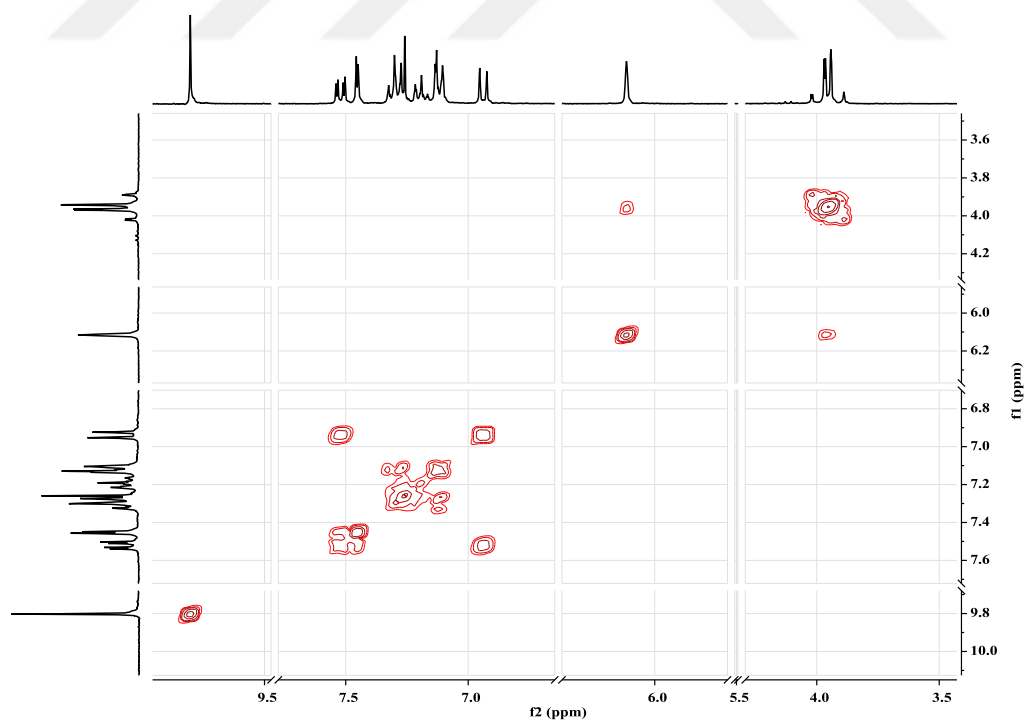
EK 14: PS-3 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: 2/1)

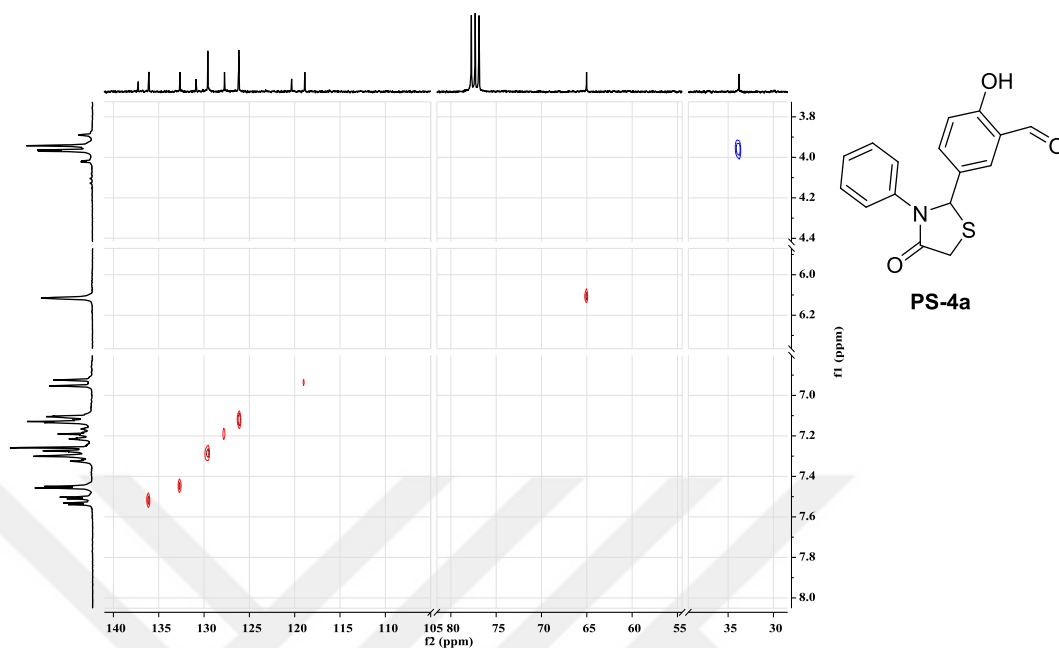


EK 15: PS-3 bileşiminin COSY spektrumu (CDCl₃/CD₃OD: 2/1)**EK 16:** PS-3 bileşiminin HETCOR spektrumu (CDCl₃/CD₃OD: 2/1)

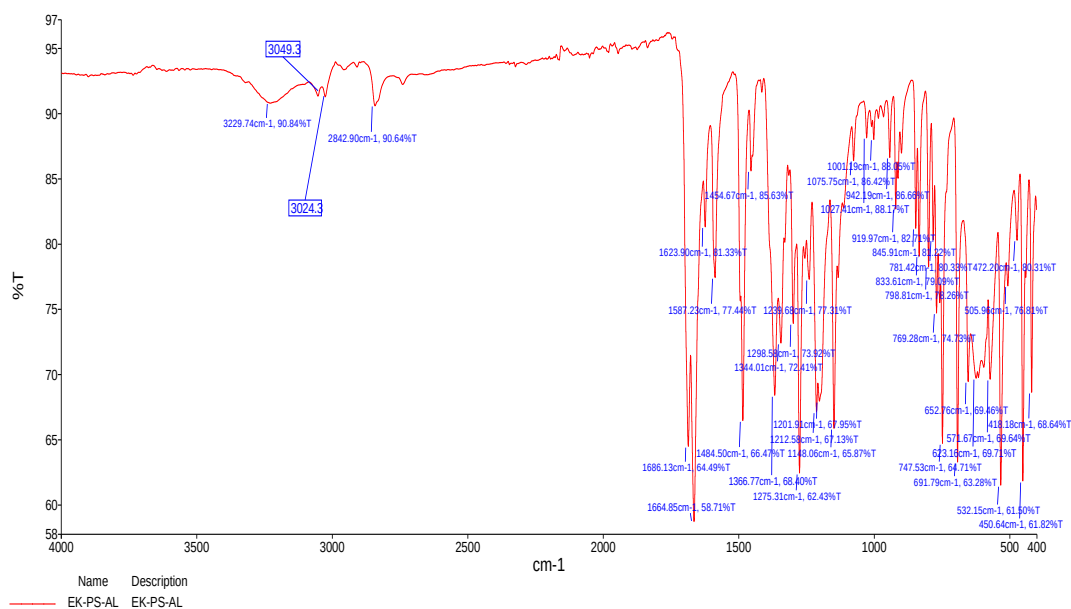
EK 17: PS-3 bileşiminin IR spektrumu

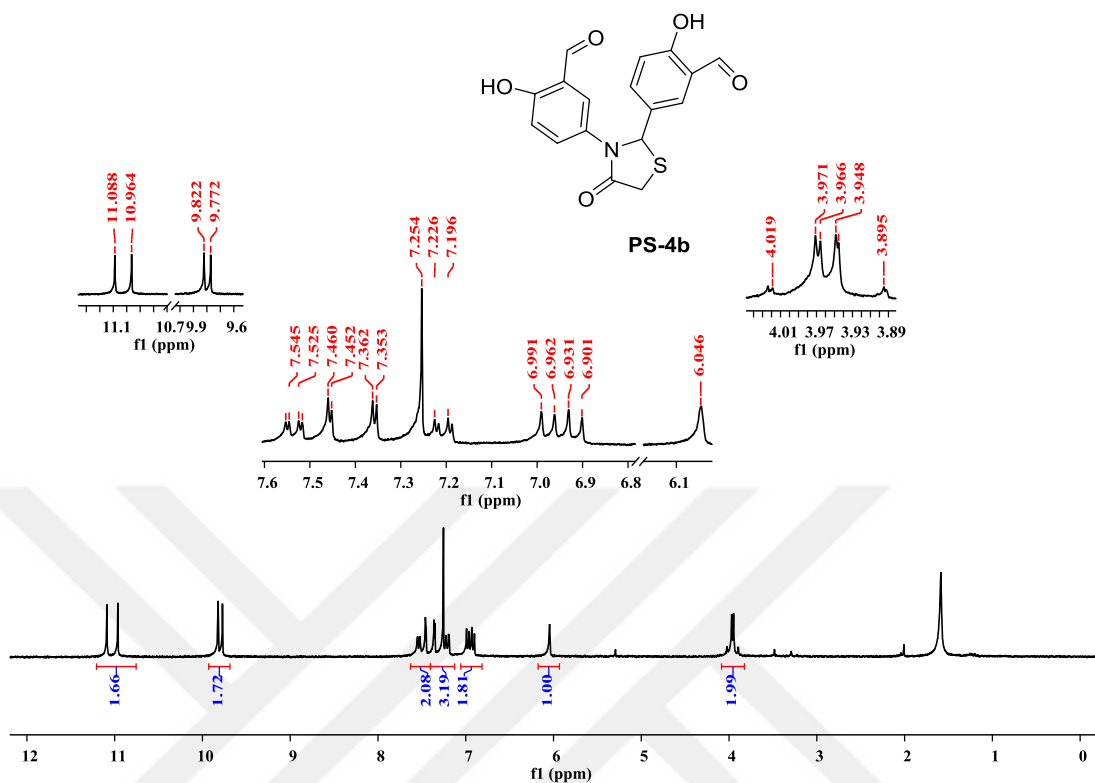
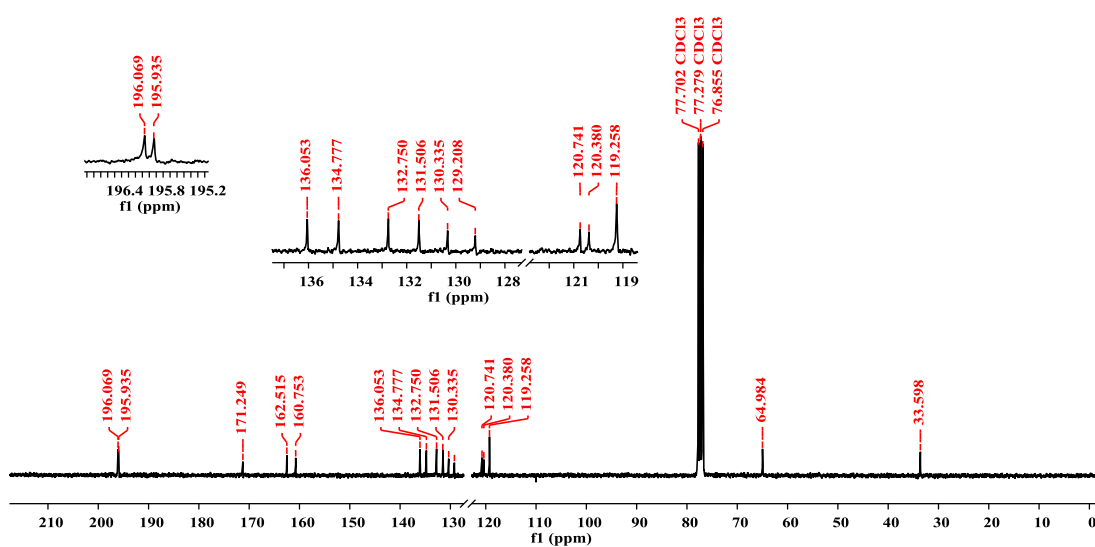
EK 18: PS-4a bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

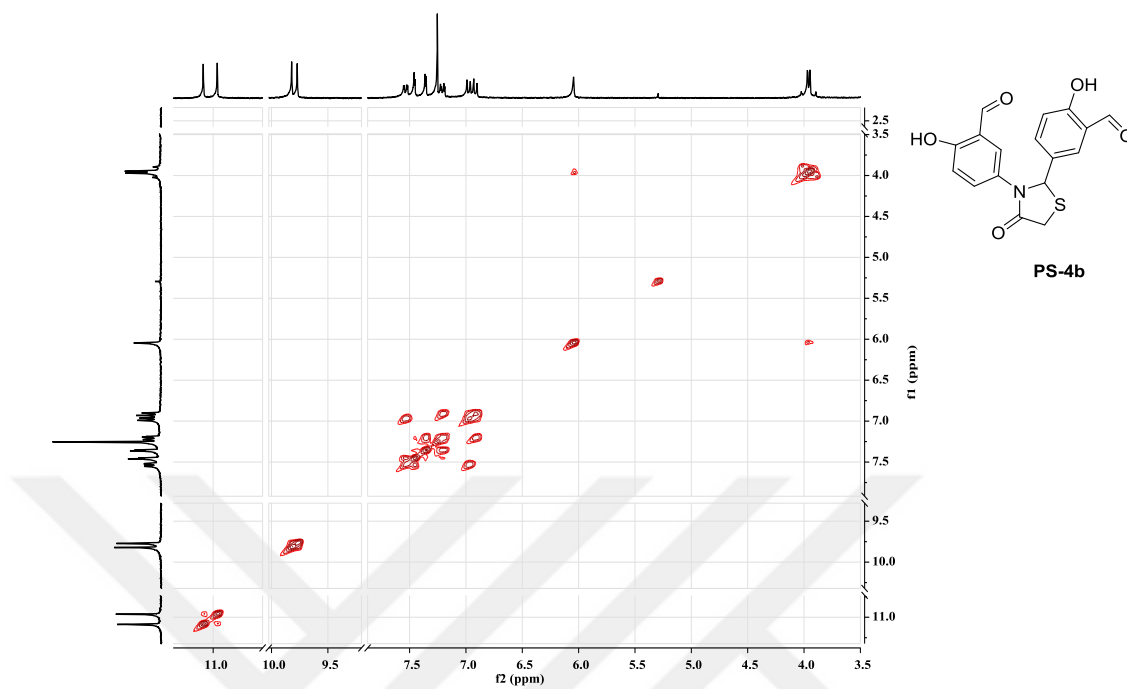
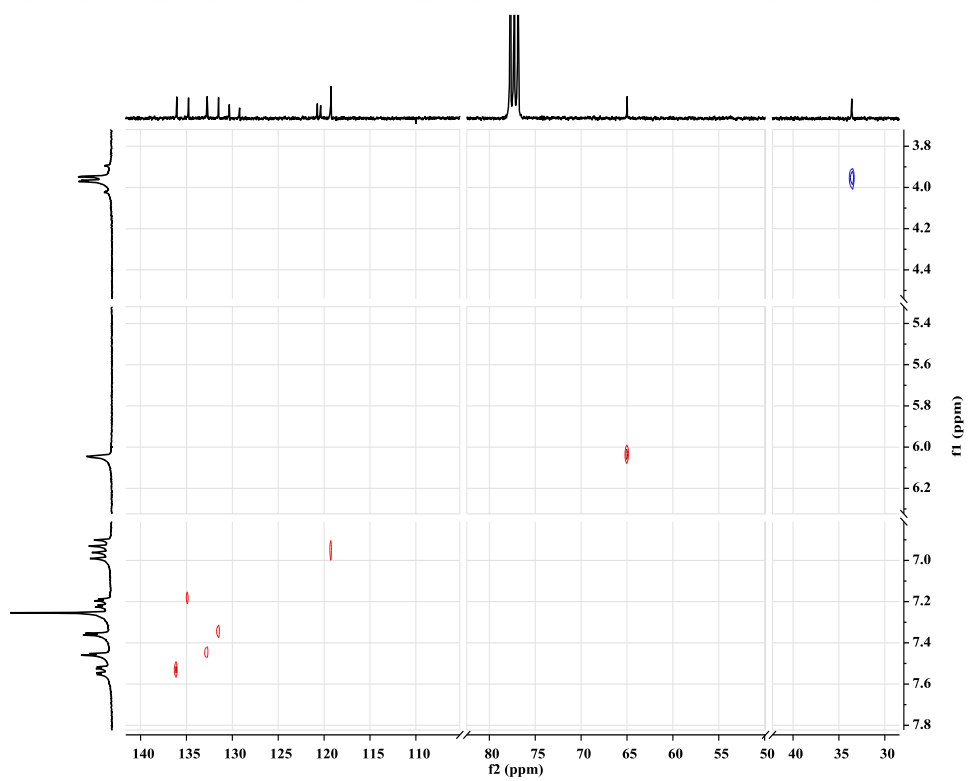
EK 19: PS-4a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 20: PS-4a bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl_3)

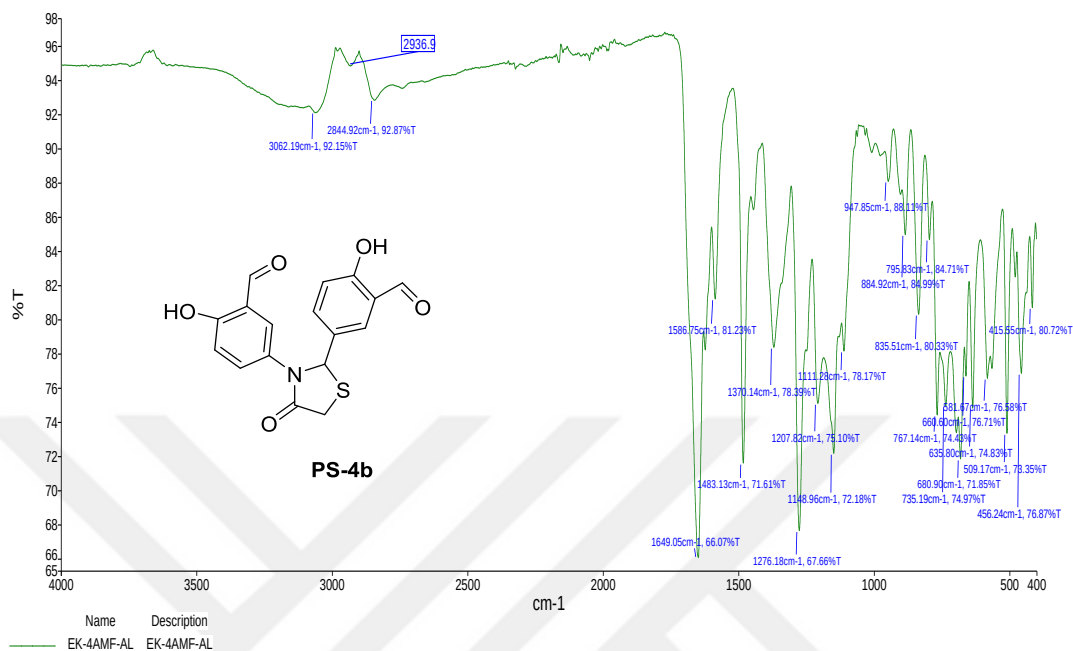
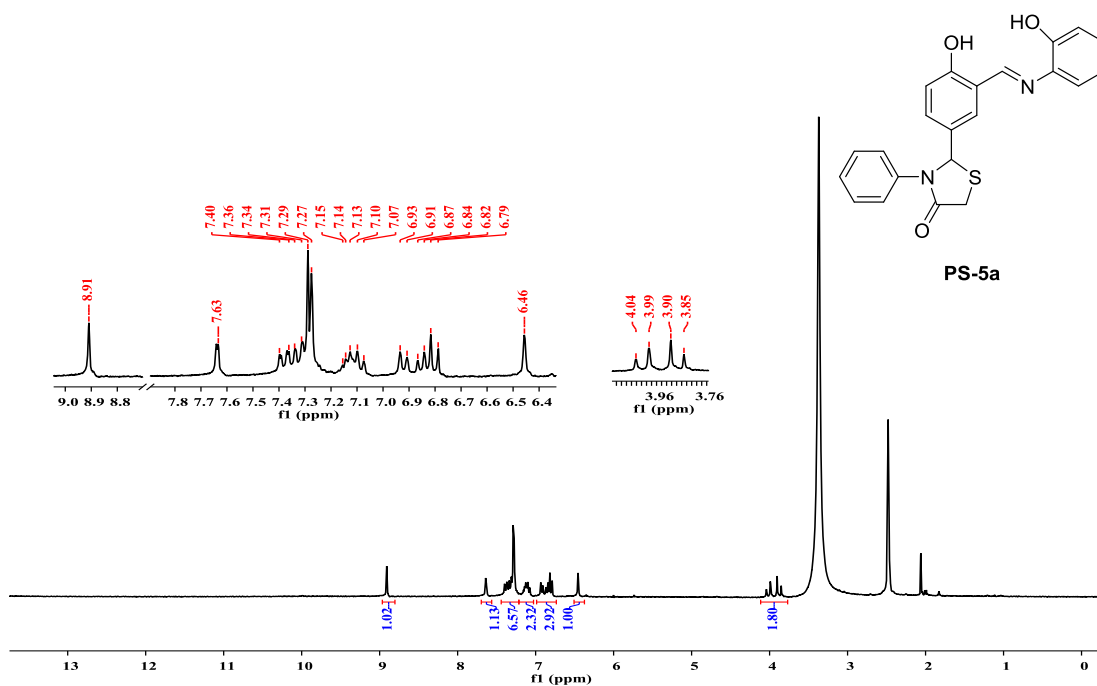
EK 21: PS-4a bileşiğinin HETCOR spektrumu (CDCl₃)

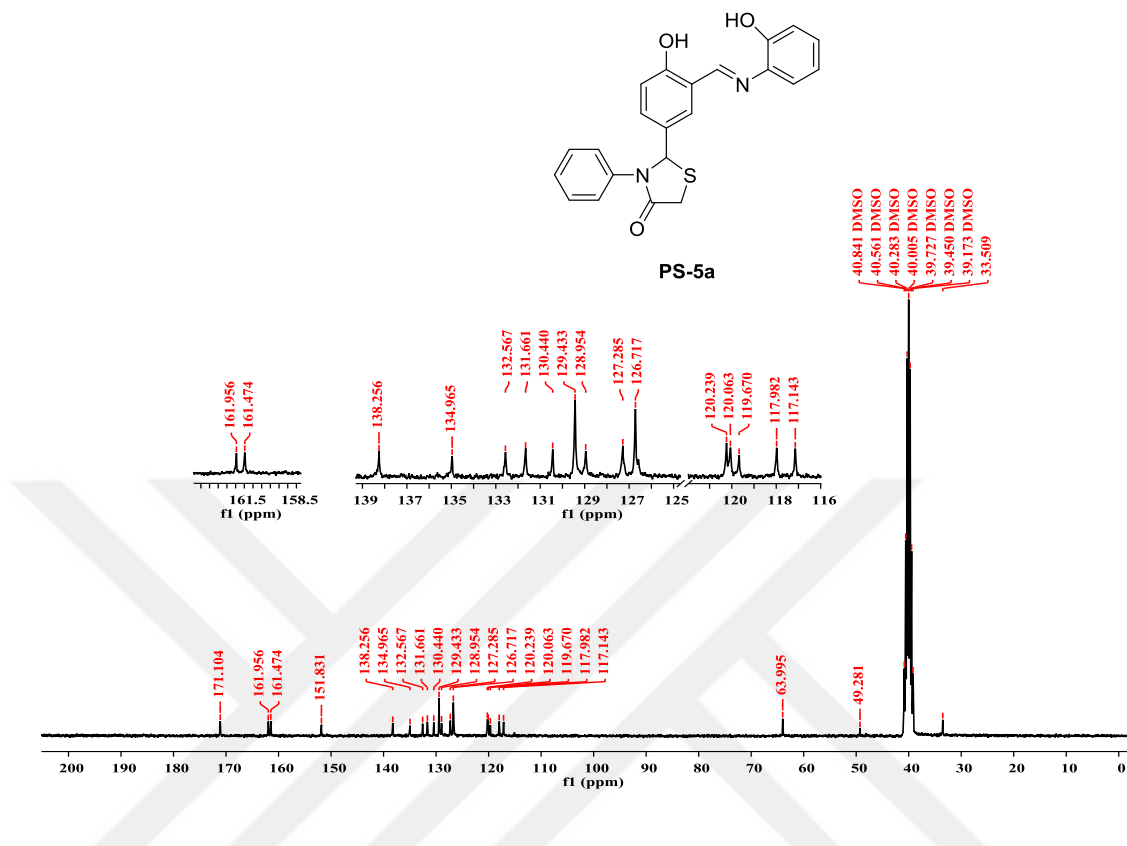
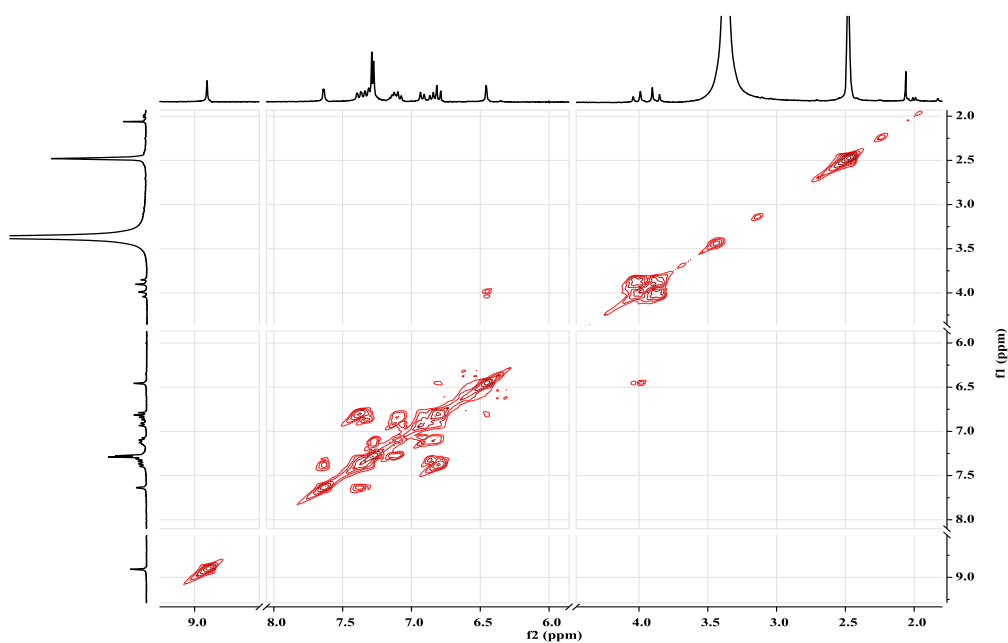
EK 22: PS-4a bileşiğinin IR spektrumu

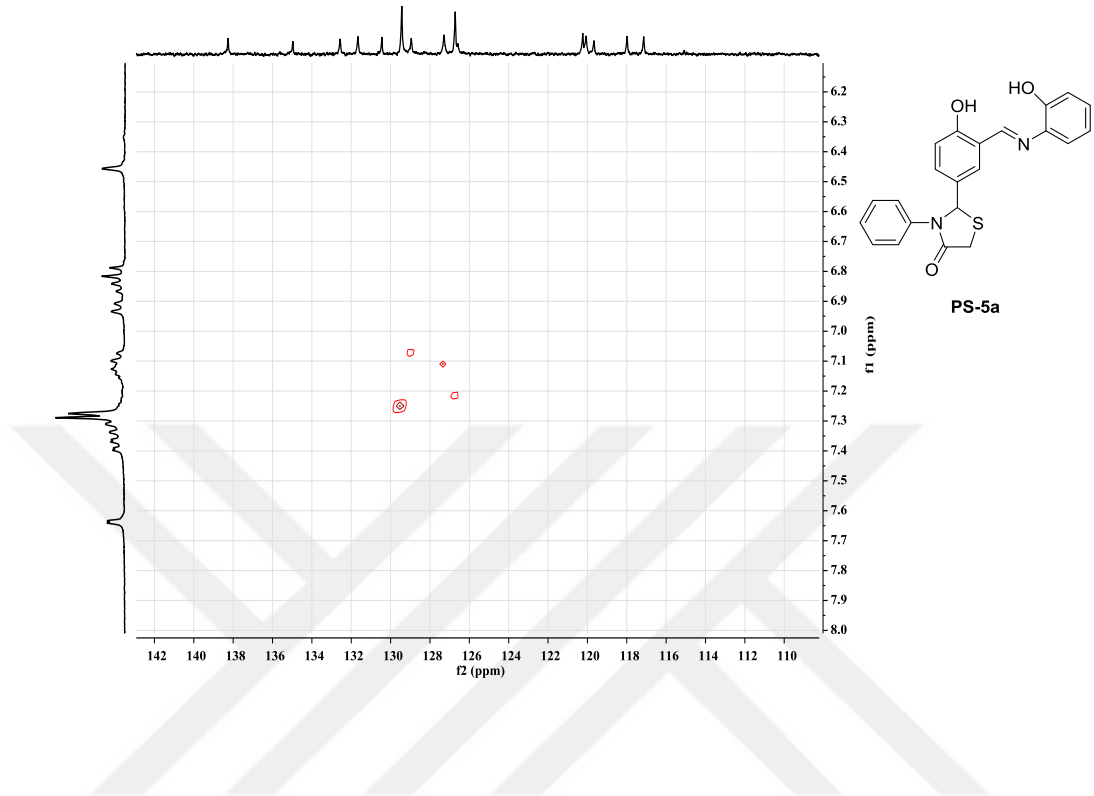


EK 23: PS-4b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 24: PS-4b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

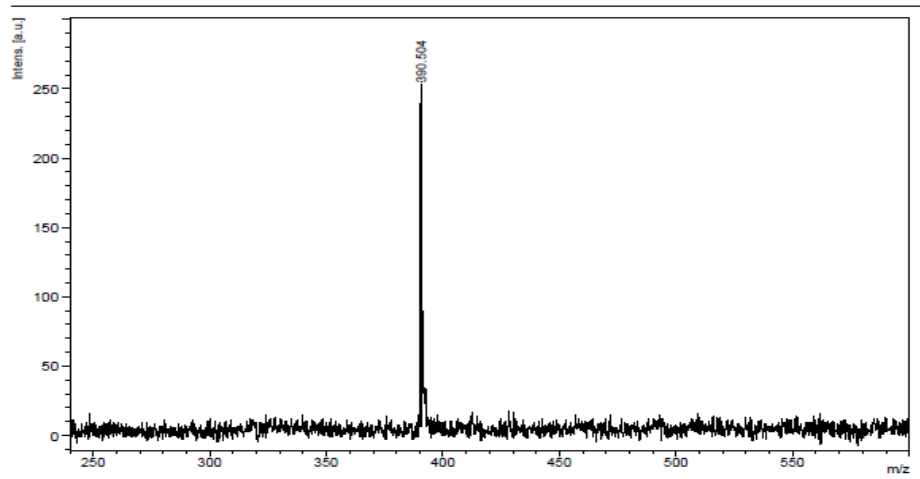
EK 25: PS-4b bileşiminin COSY spektrumu (CDCl₃)EK 26: PS-4b bileşiminin HETCOR spektrumu (CDCl₃)

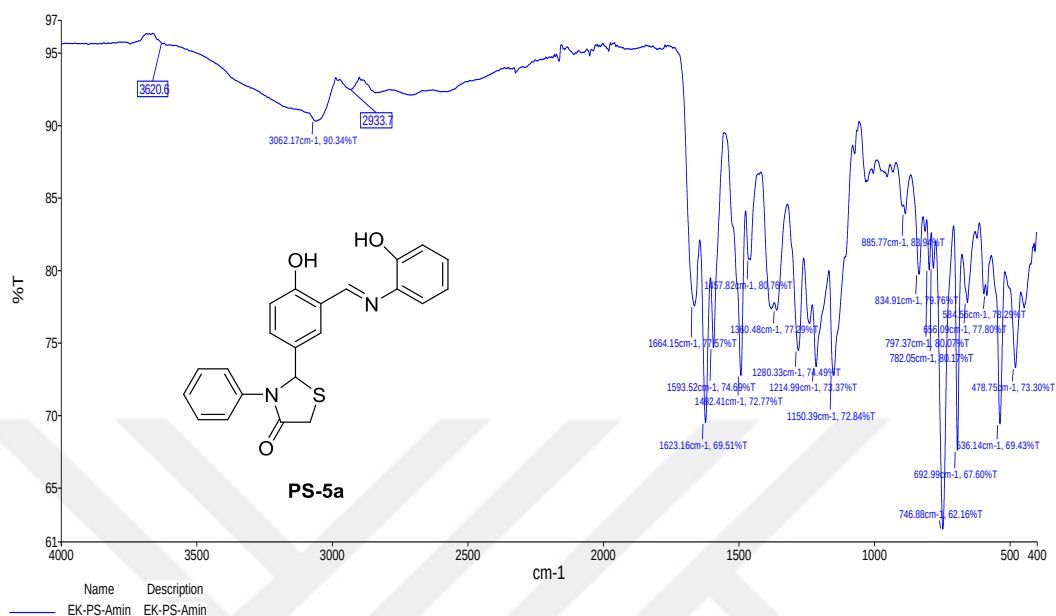
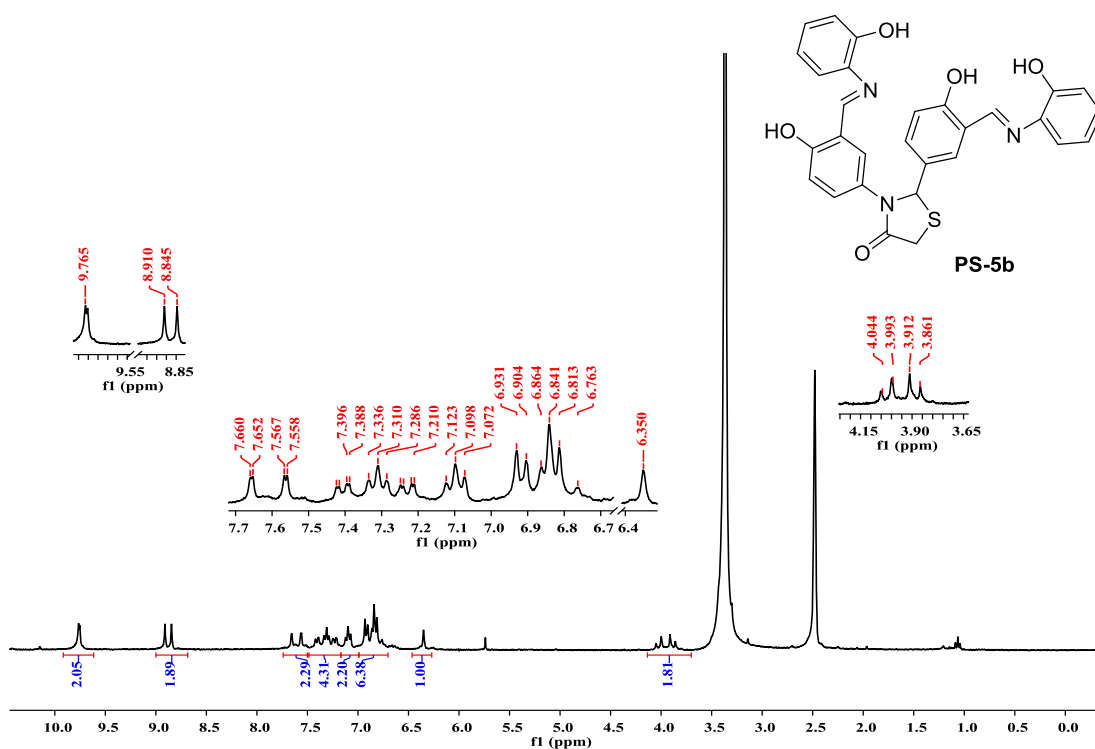
EK 27: PS-4b bileşiğinin IR spektrumu**EK 28:** PS-5a bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-*d*₆)

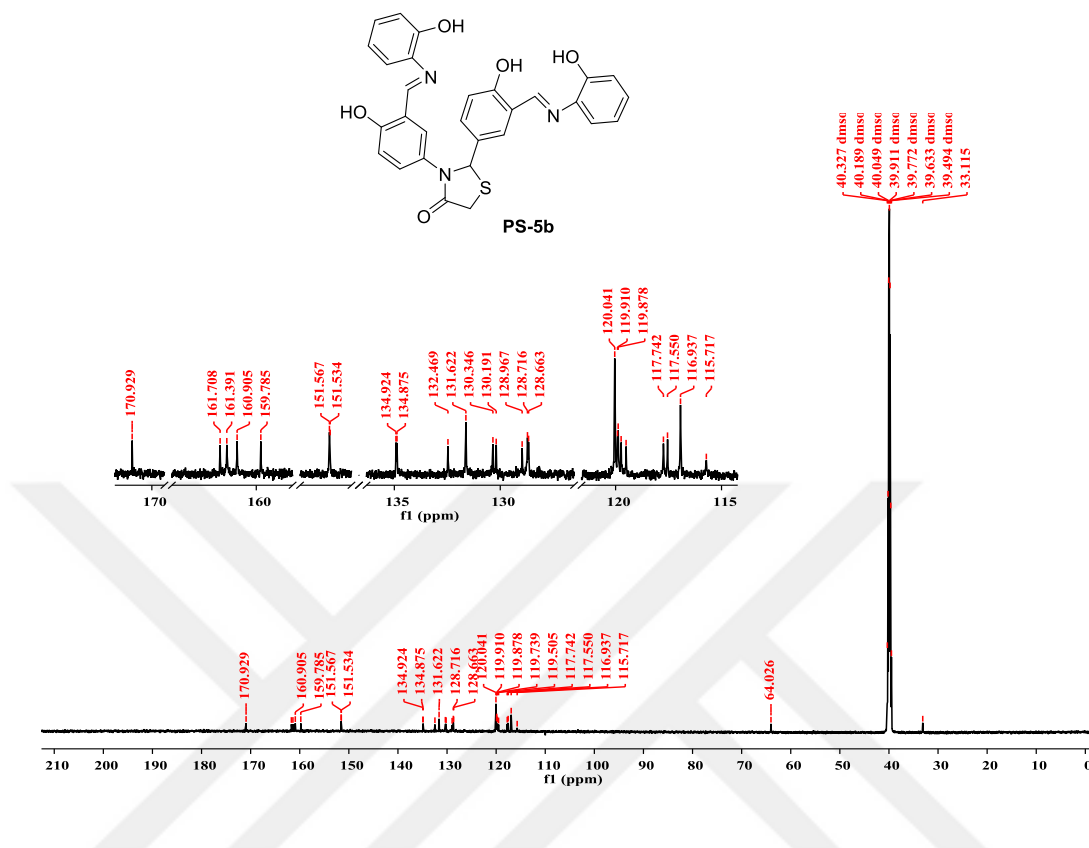
EK 29: PS-5a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)EK 30: PS-5a bileşiğinin COSY spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$)

EK 31: PS-5a bileşiminin HETCOR spektrumu (DMSO-*d*₆)

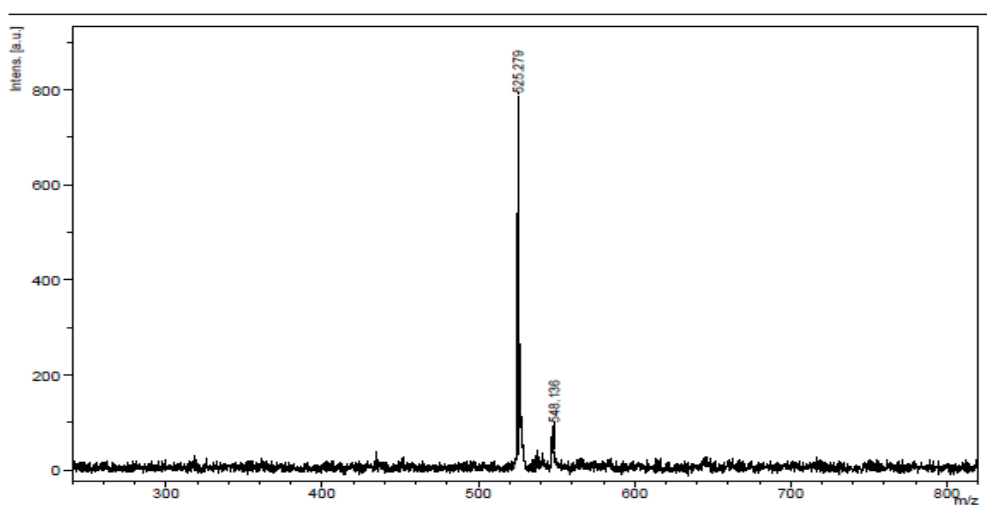
EK 32: PS-5a bileşiminin kütle spektrumu

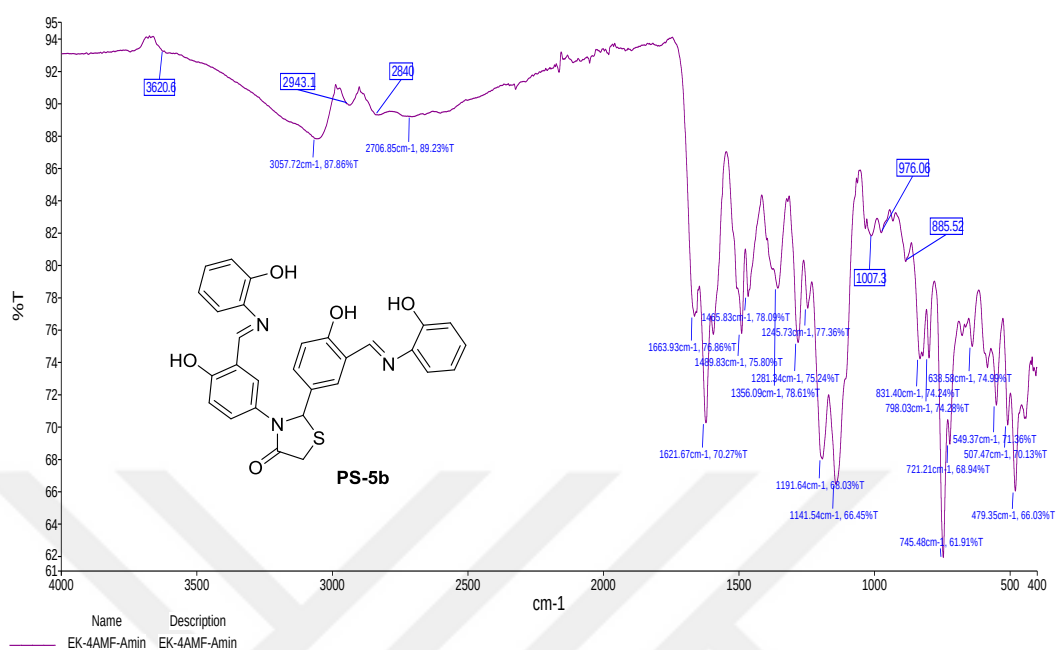
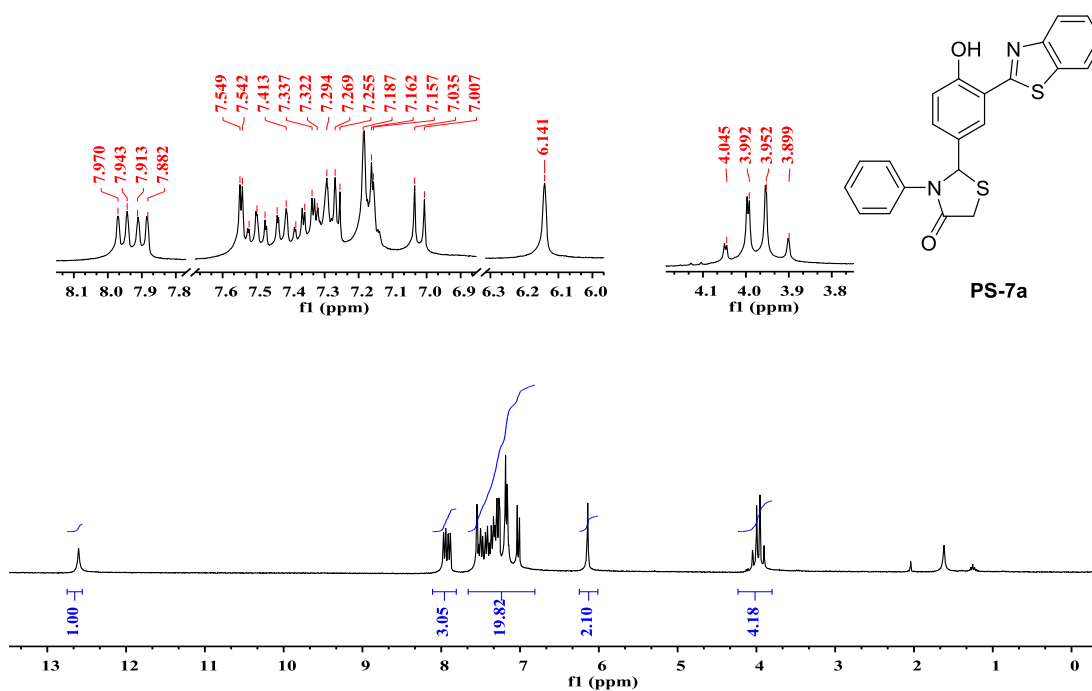


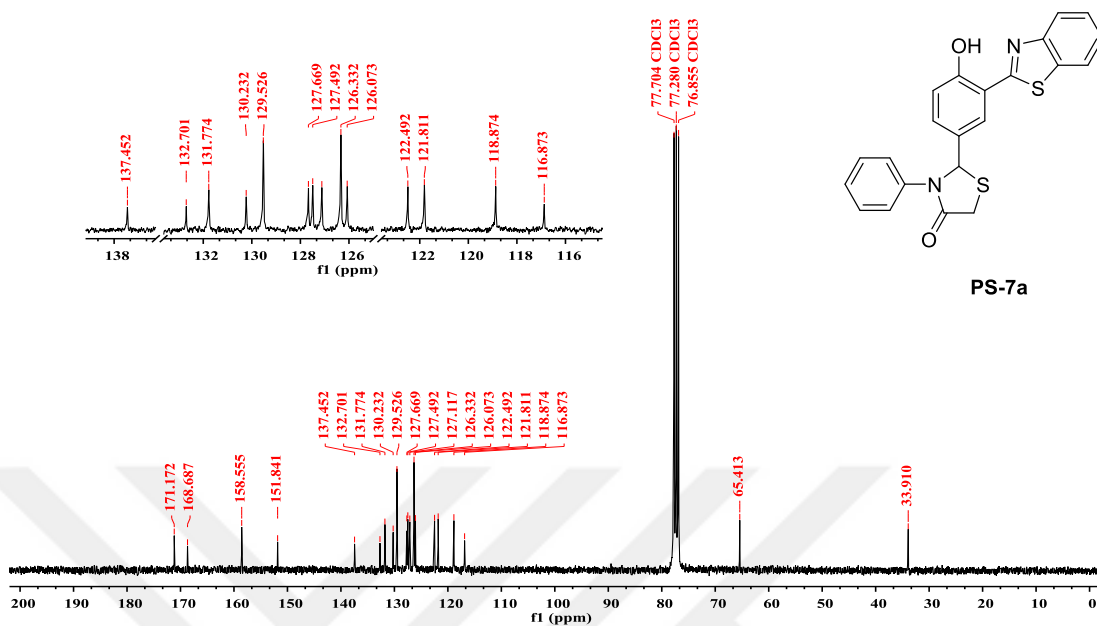
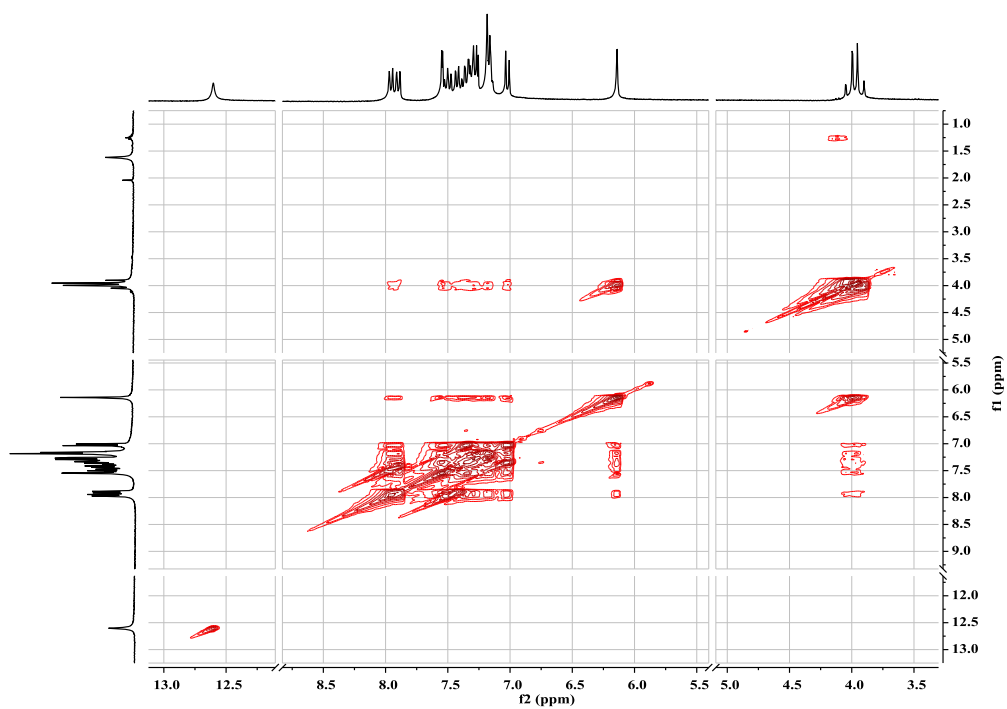
EK 33: PS-5a bileşiğinin IR spektrumu**EK 34:** PS-5b bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (600 MHz, DMSO-*d*₆)

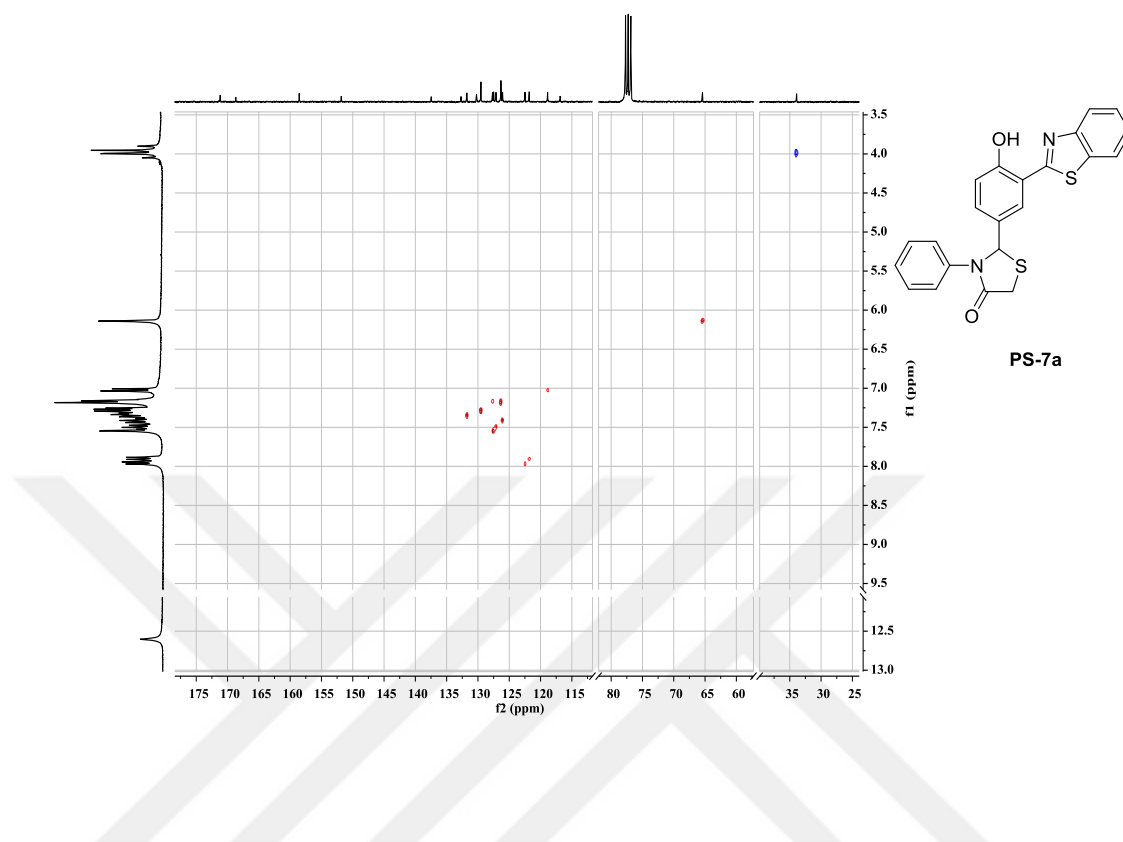
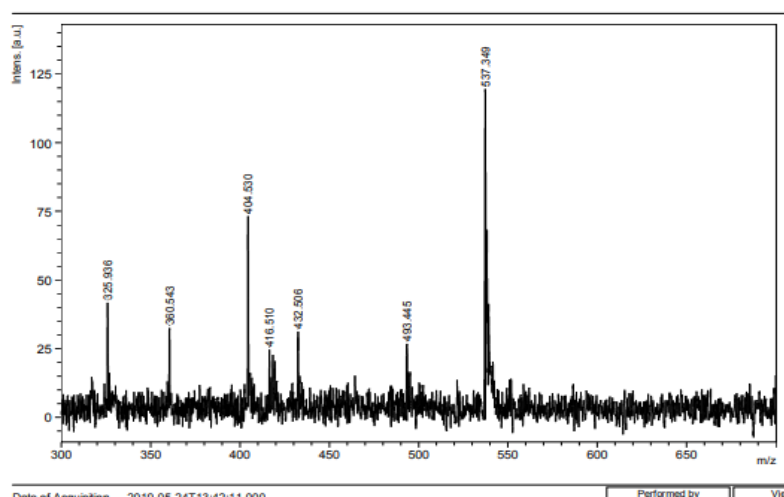
EK 35: PS-5b bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (150 MHz, DMSO- d_6)

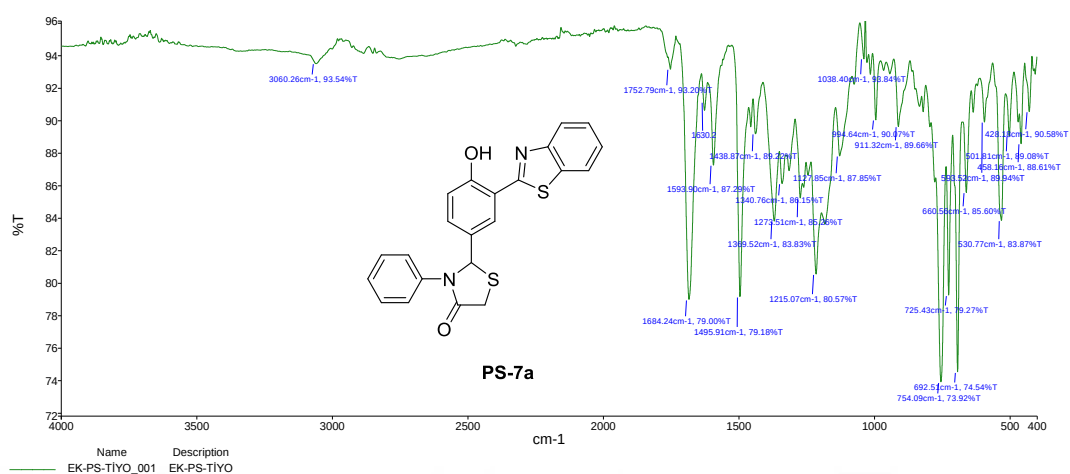
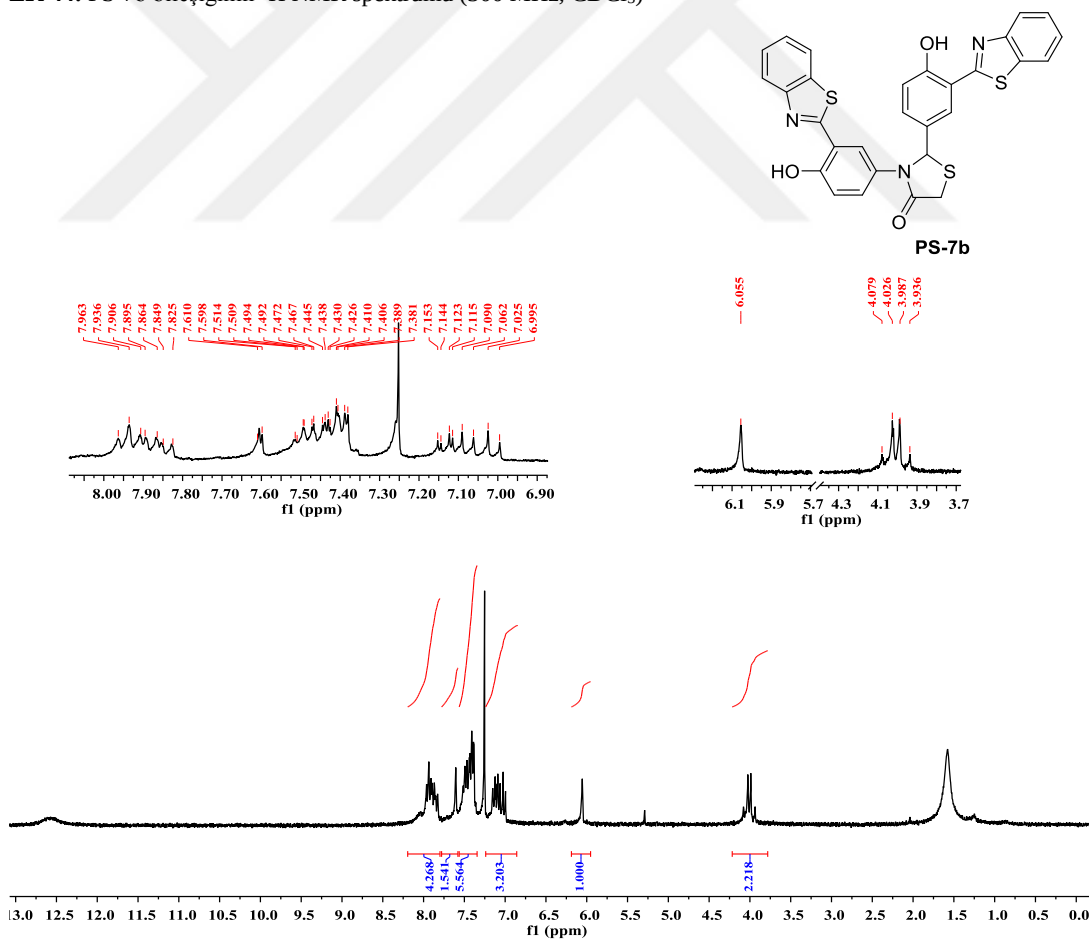
EK 36: PS-5b bileşiminin kütle spektrumu

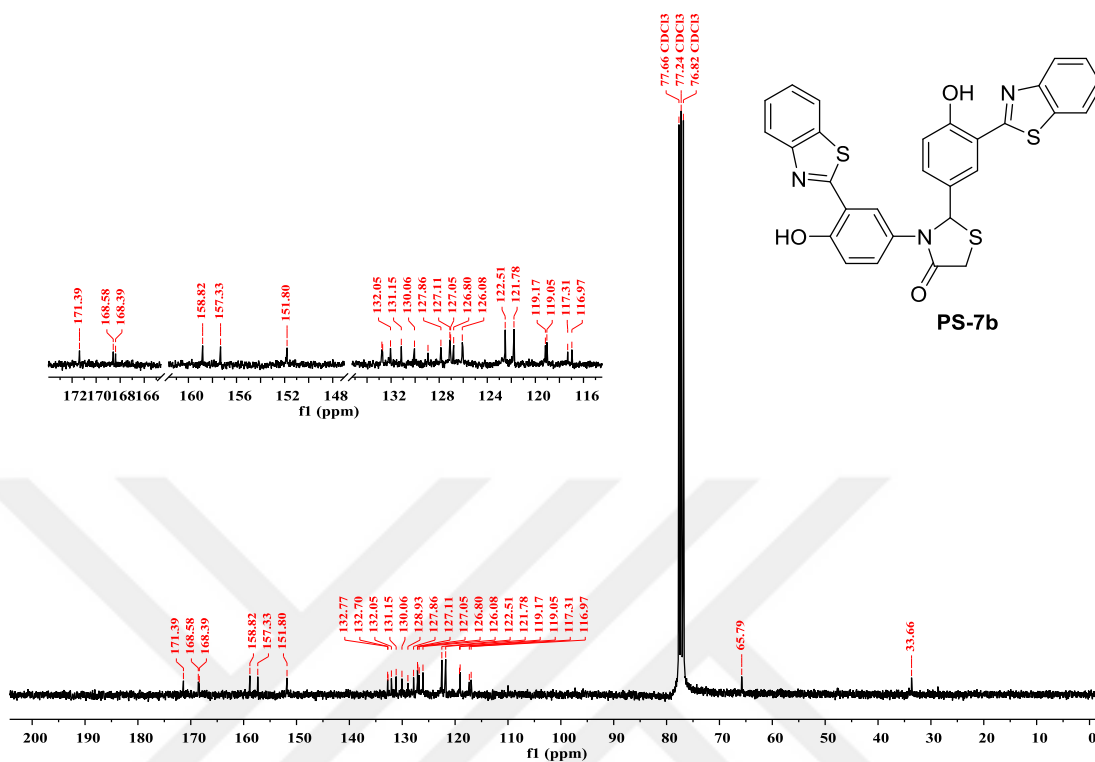
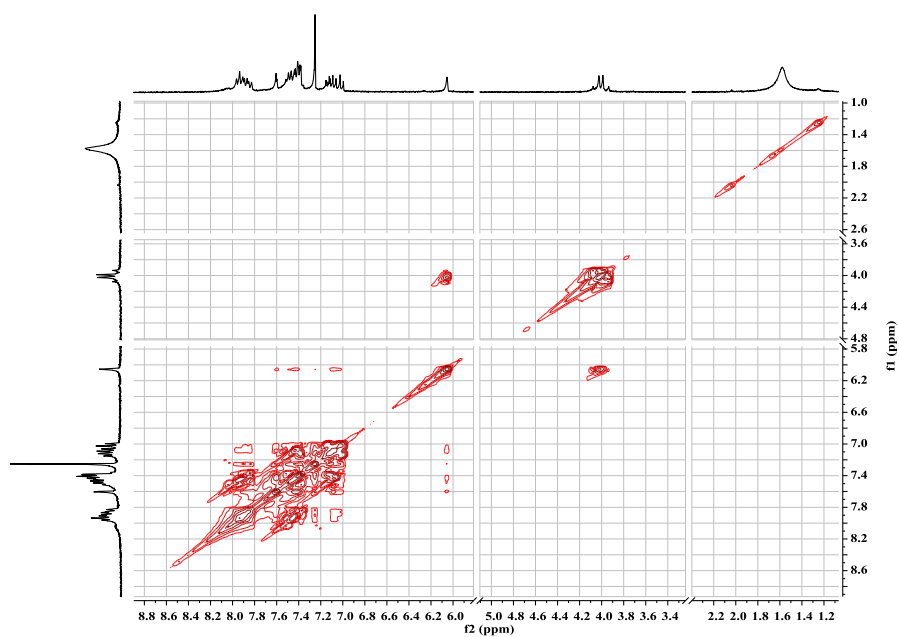


EK 37: PS-5b bileşiğinin IR spektrumu**EK 38:** PS-7a bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

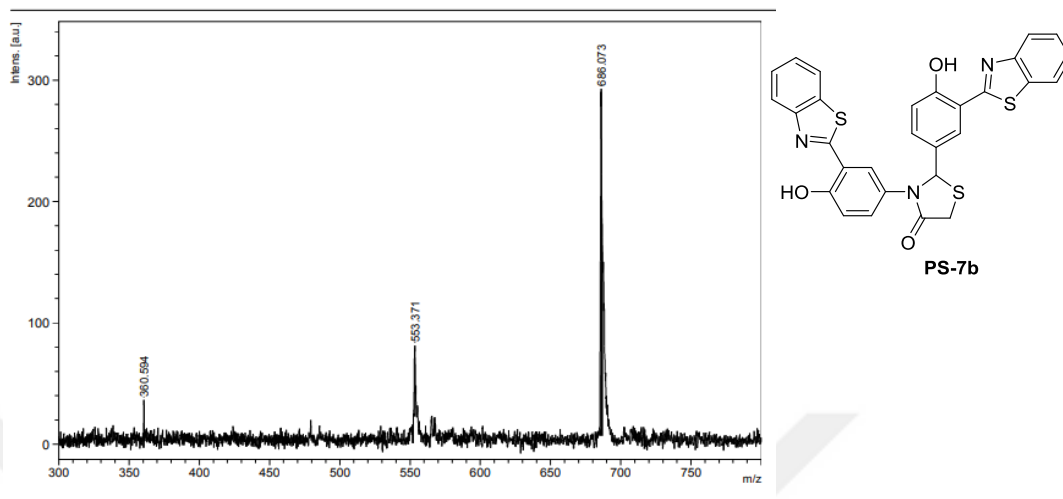
EK 39: PS-7a bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 40: PS-7a bileşiminin COSY spektrumu (CDCl_3)

EK 41: PS-7a bileşiminin HETCOR spektrumu (CDCl₃)**EK 42:** PS-7a bileşiminin kütle spektrumu

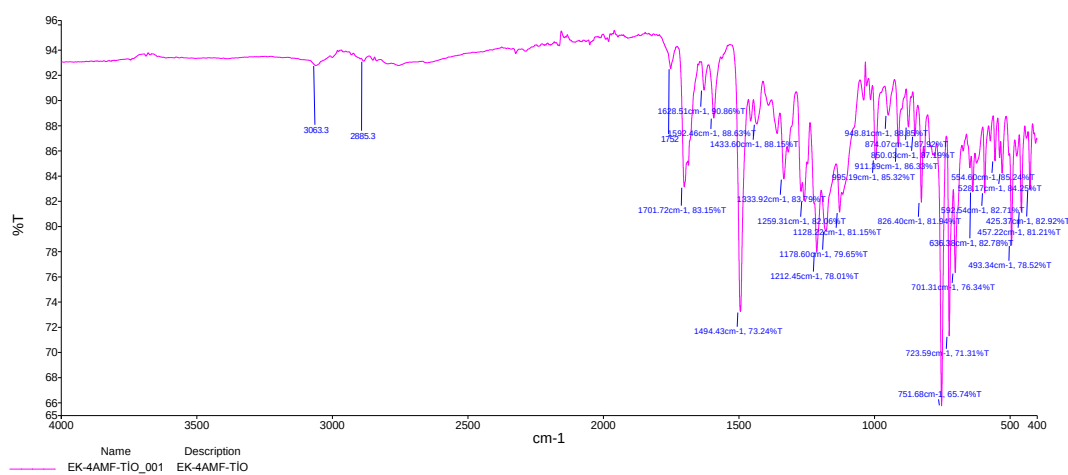
EK 43: PS-7a bileşiğinin IR spektrumu**EK 44:** PS-7b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

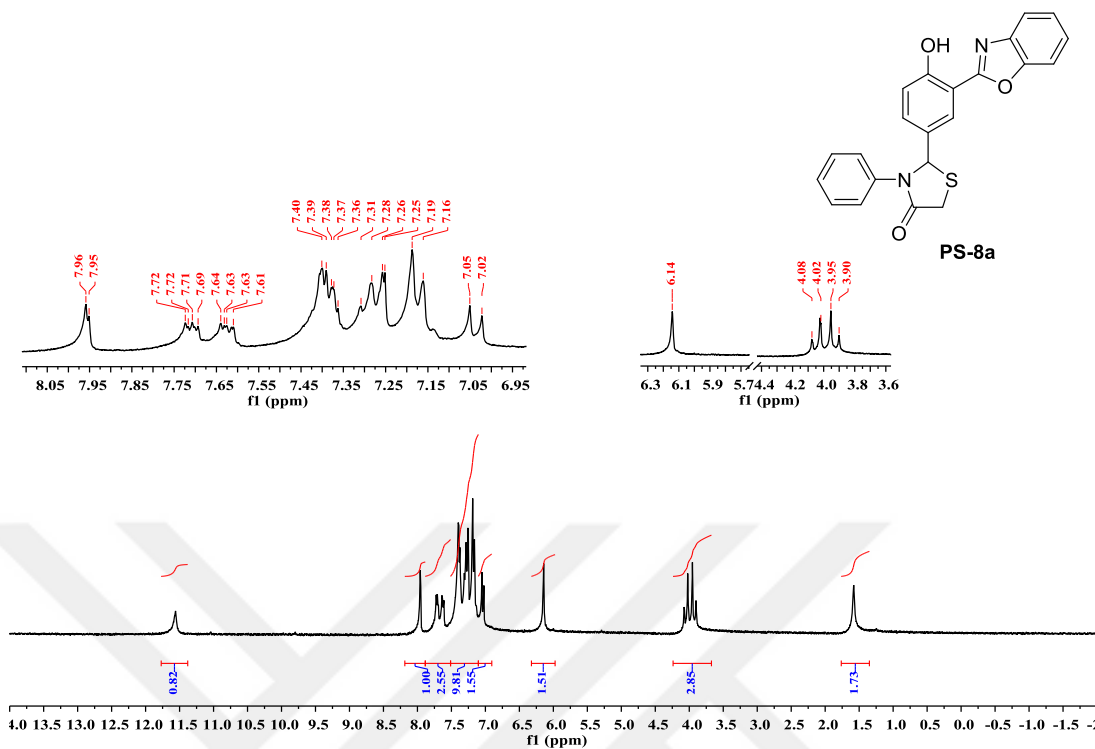
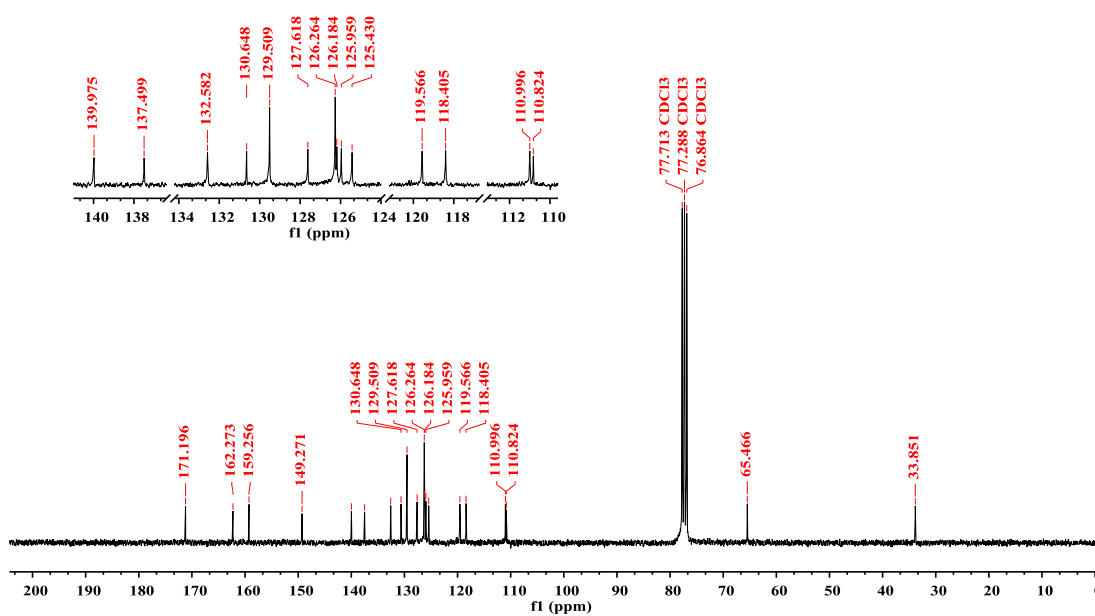
EK 45: PS-7b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 46: PS-7b bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl_3)

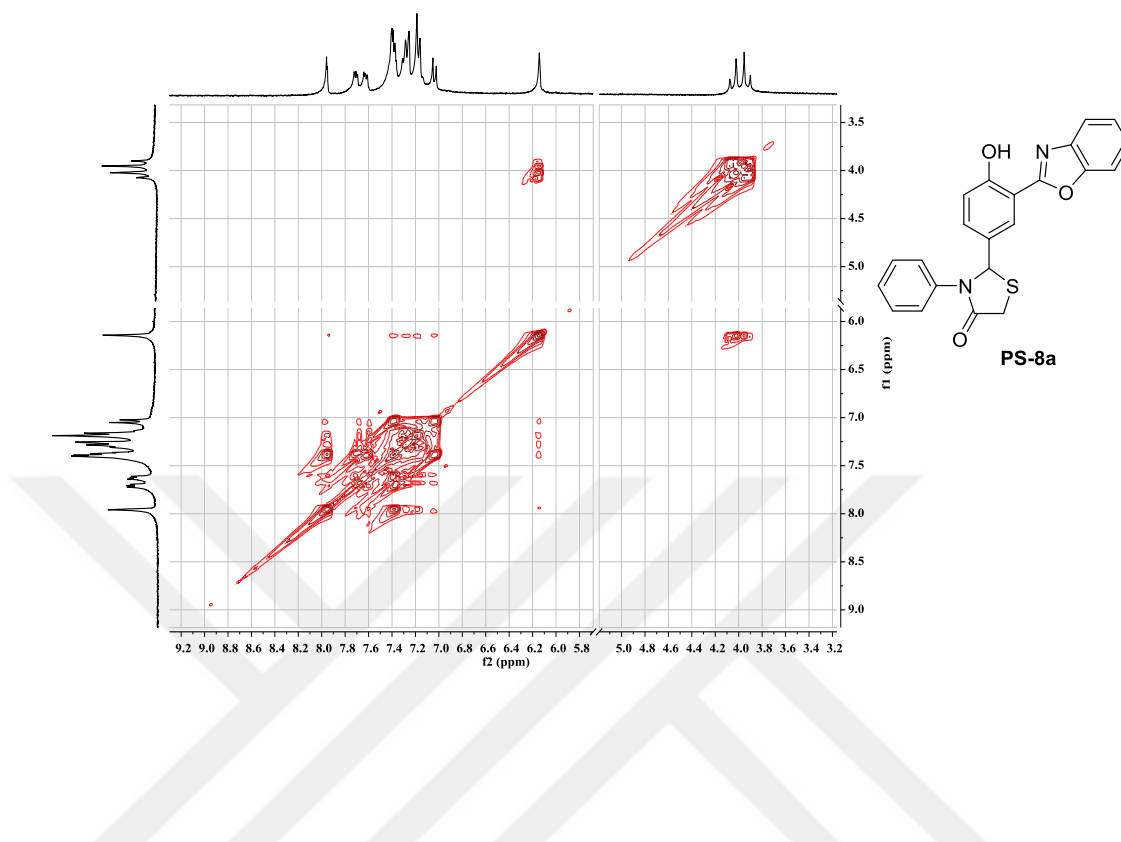
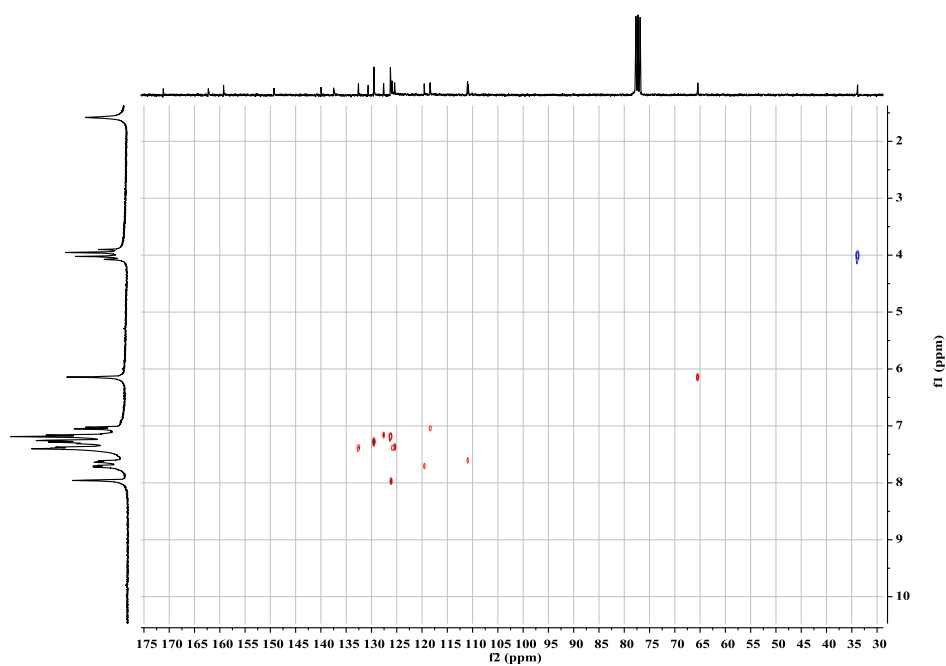
EK 47: PS-7b bileşığının kütle spektrumu



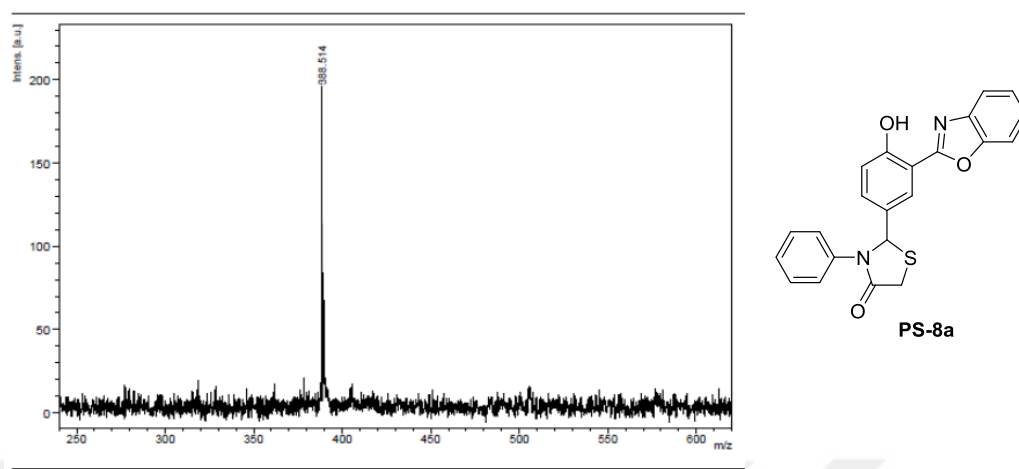
EK 48: PS-7b bileşığının IR spektrumu



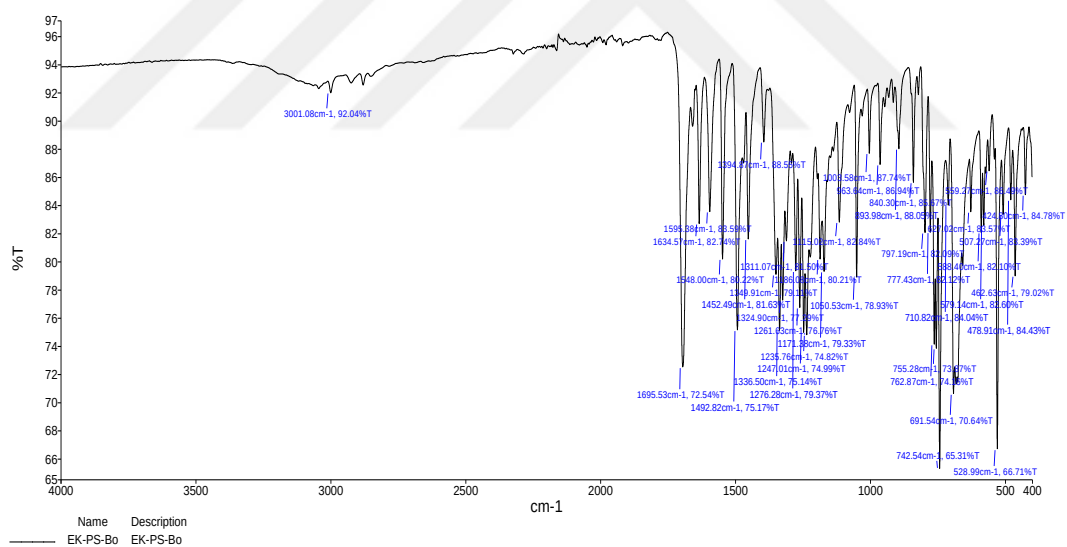
EK 49: PS-8a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)**EK 50:** PS-8a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

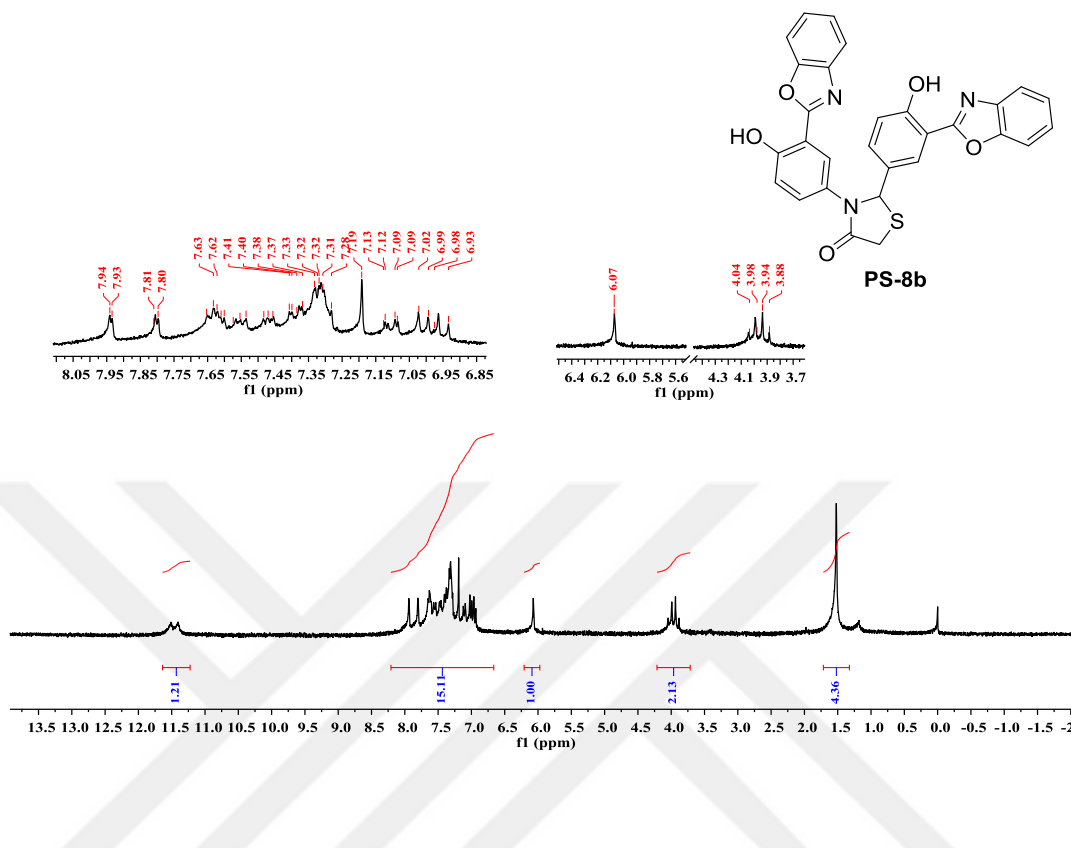
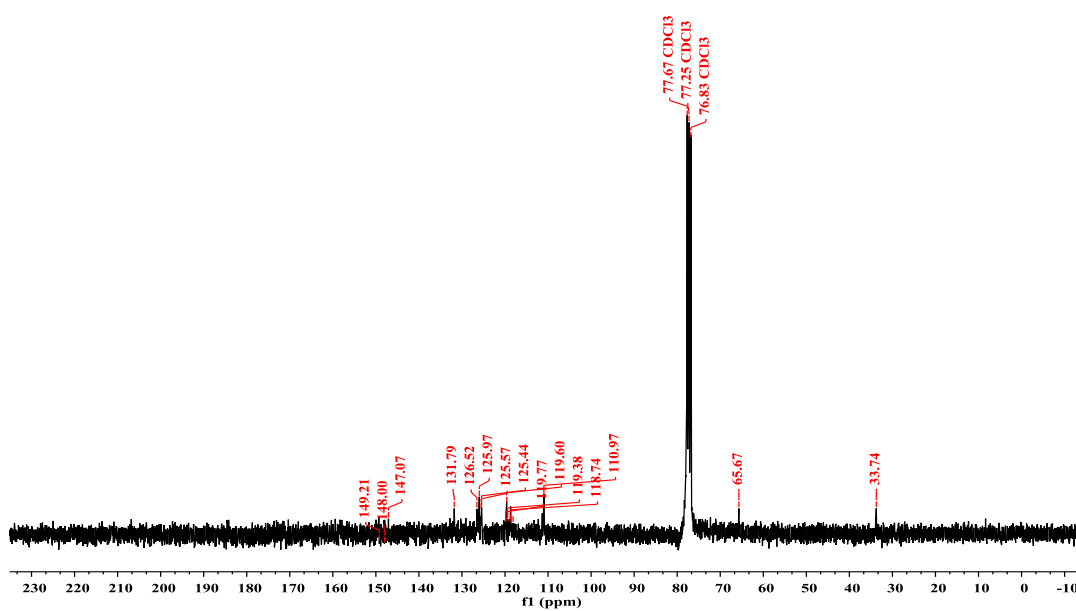
EK 51: PS-8a bileşğinin COSY spektrumu (CDCl₃)**EK 52:** PS-8a bileşğinin HETCOR spektrumu (CDCl₃)

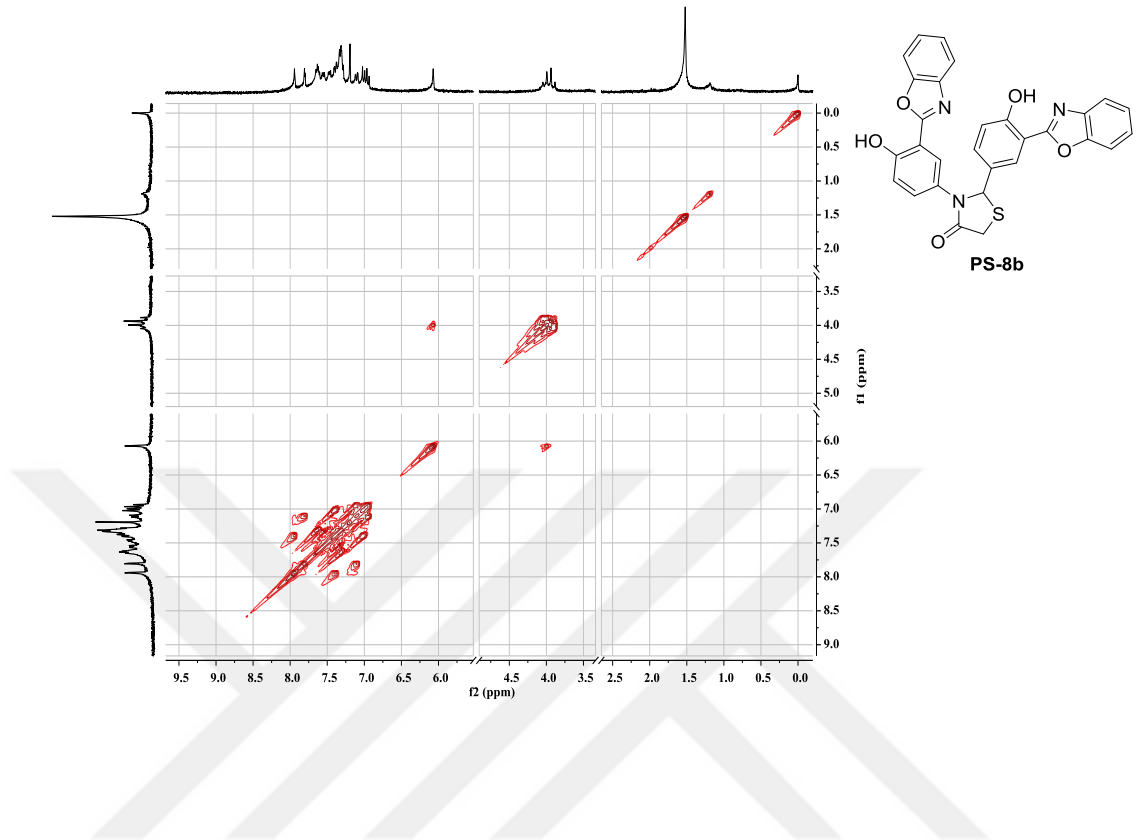
EK 53: PS-8a bileşiminin kütle spektrumu



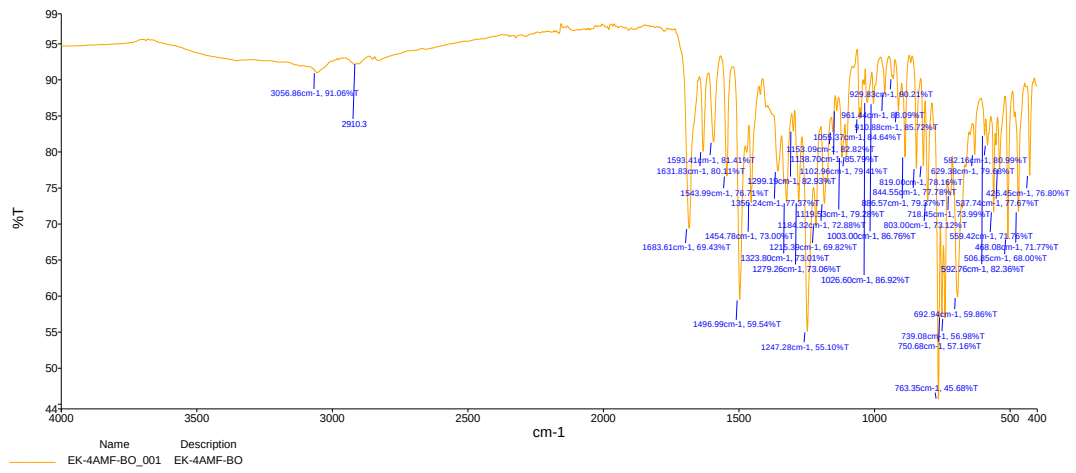
EK 54: PS-8a bileşiminin IR spektrumu

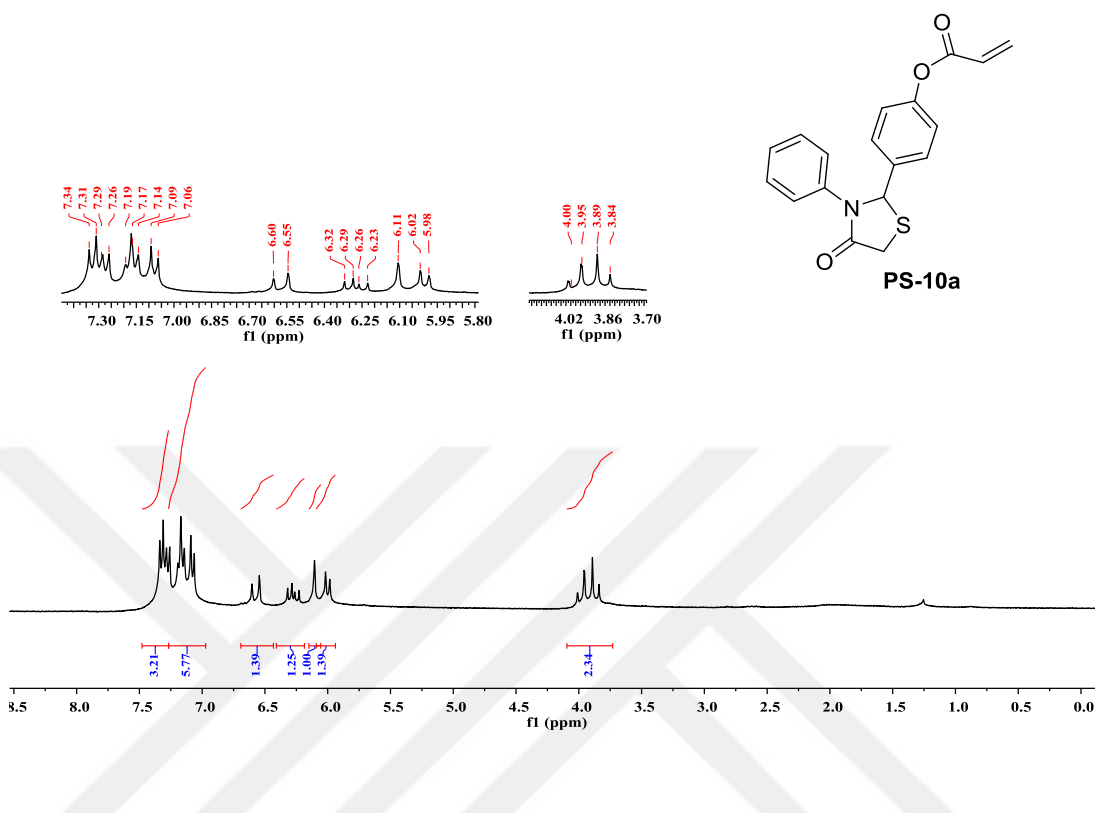
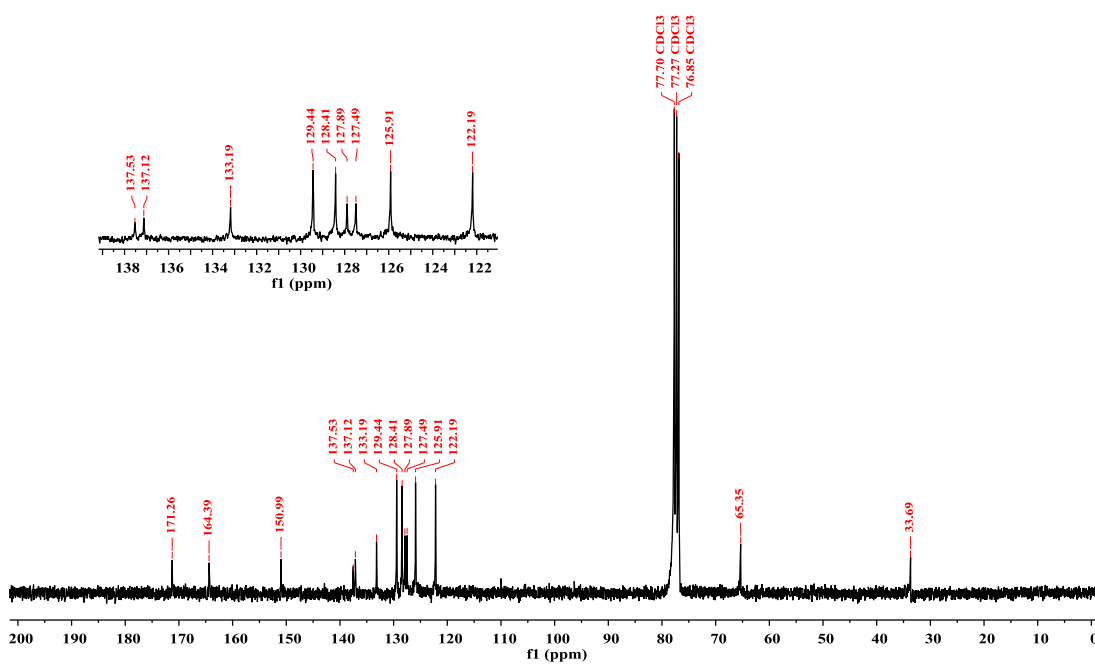


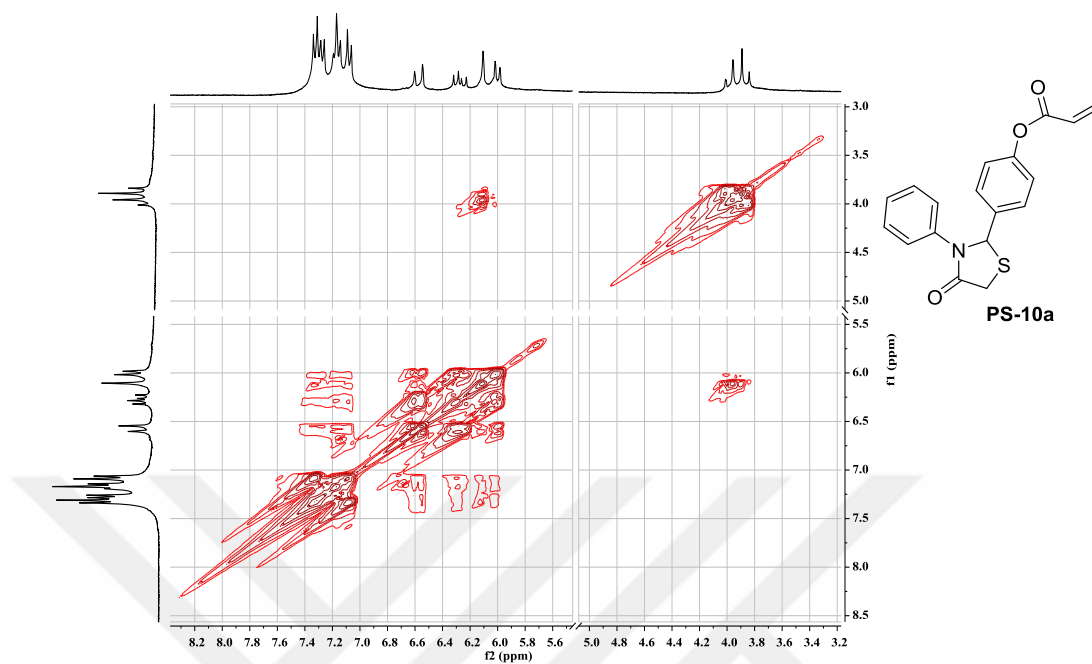
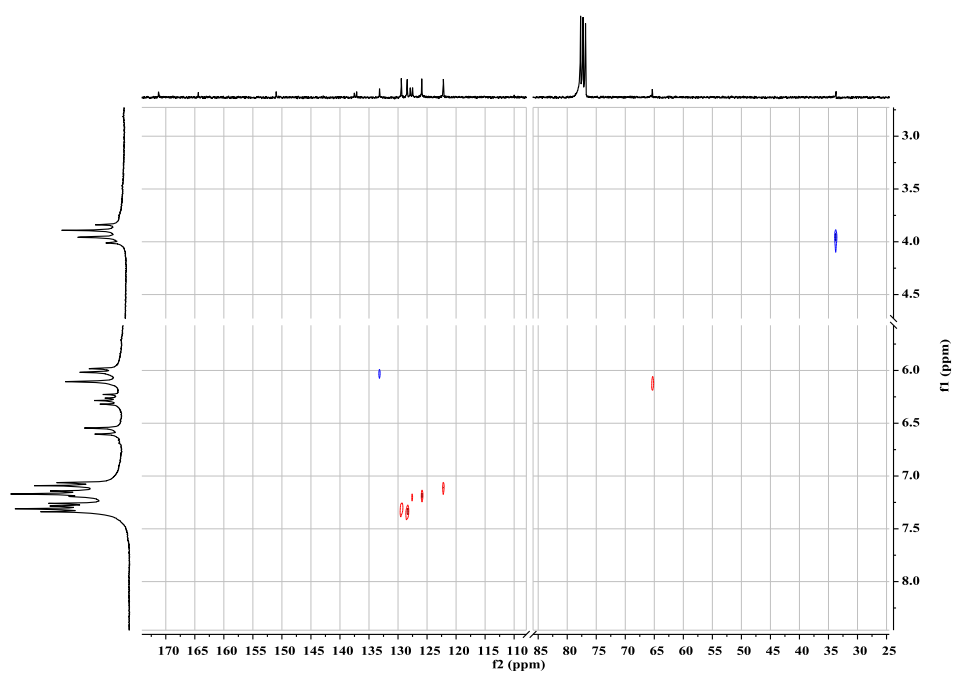
EK 55: PS-8b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 56: PS-8b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

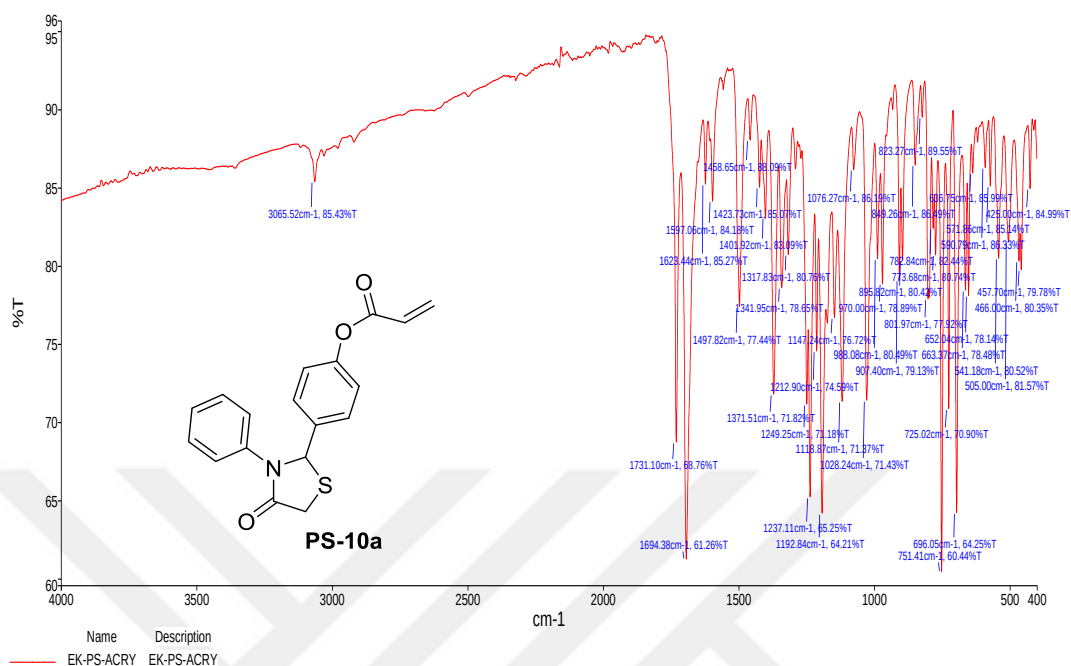
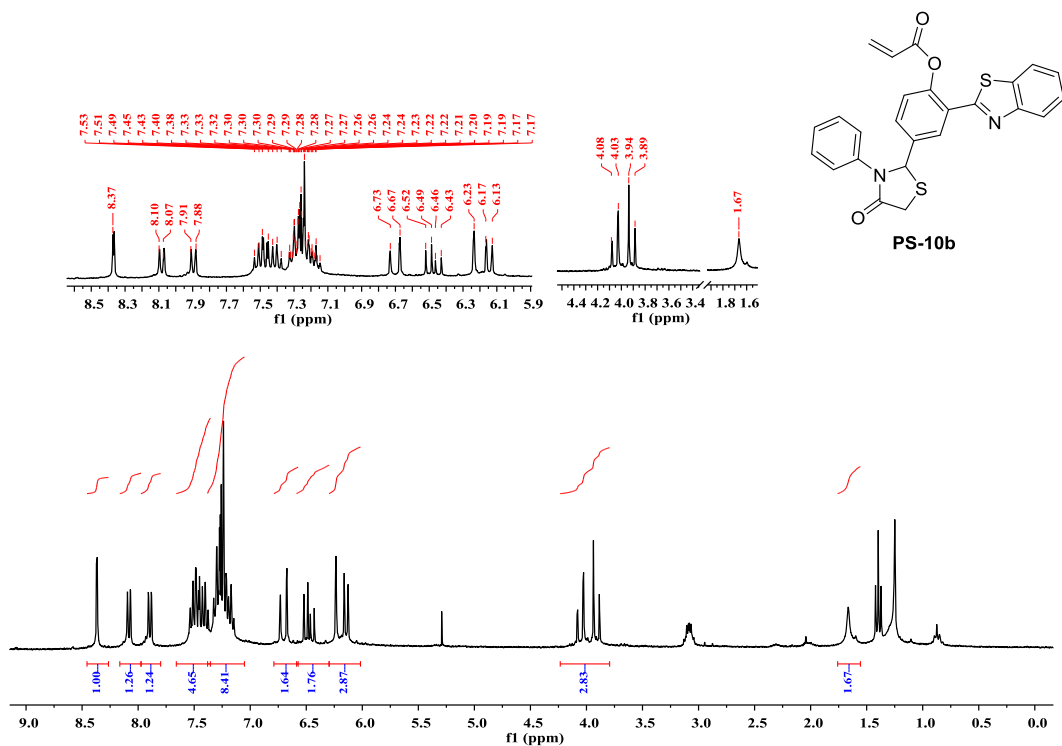
EK 57: PS-8b bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl₃)

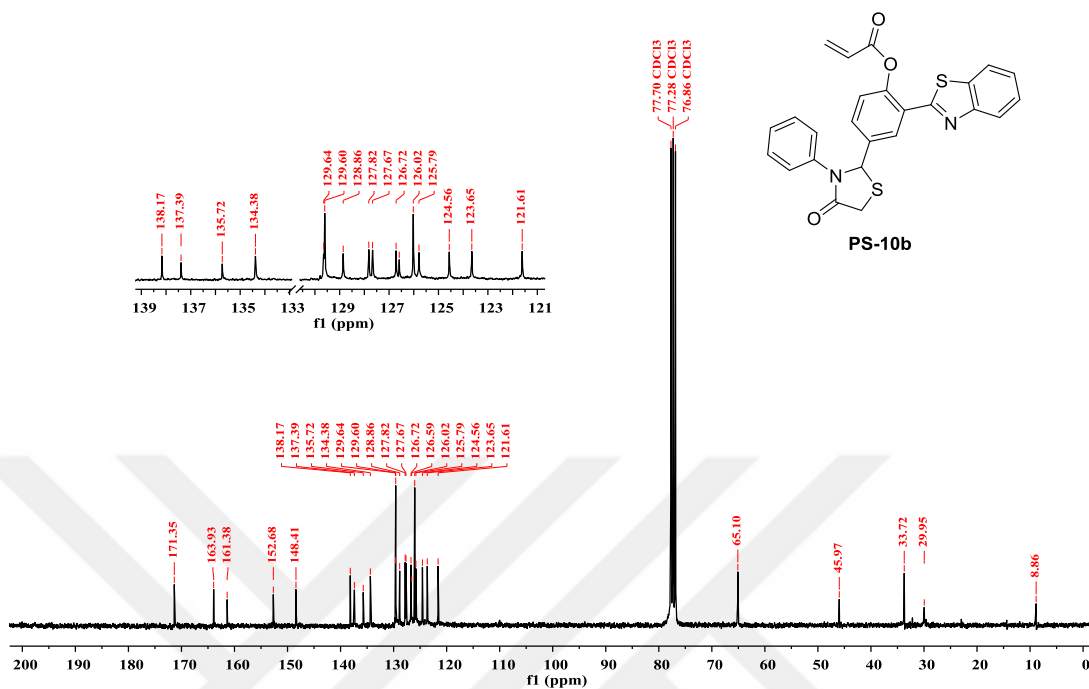
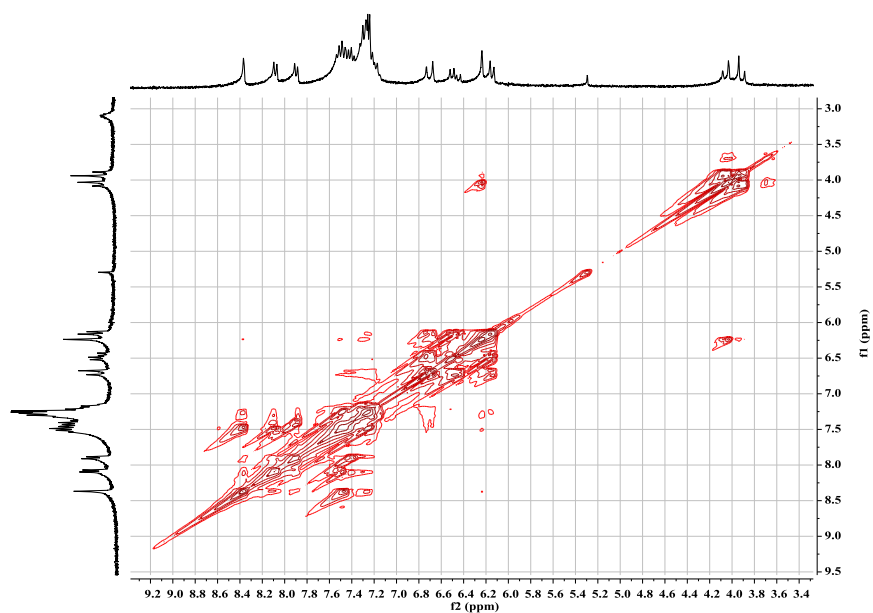
EK 58: PS-8b bileşiğinin IR spektrumu

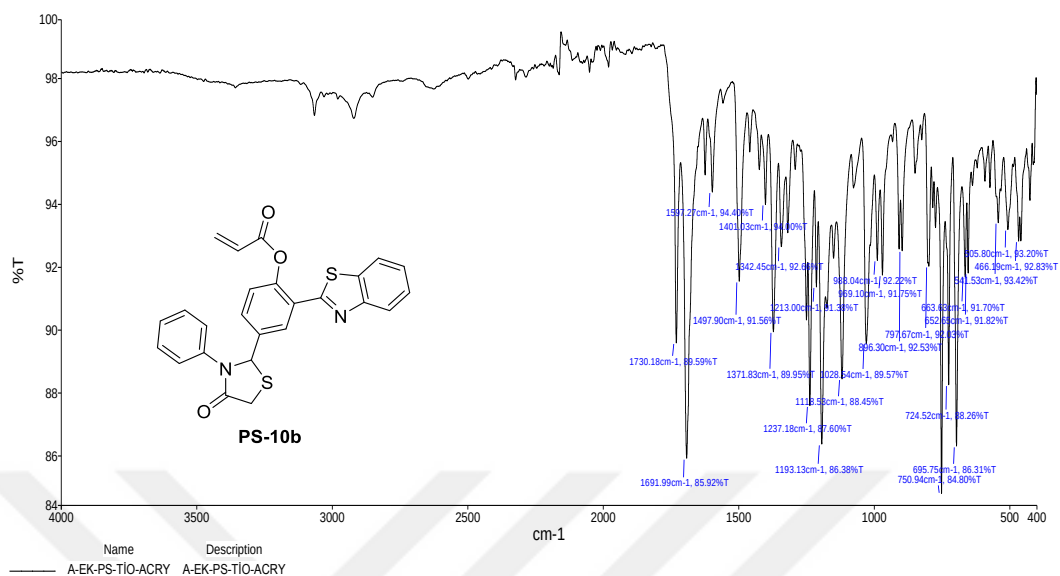
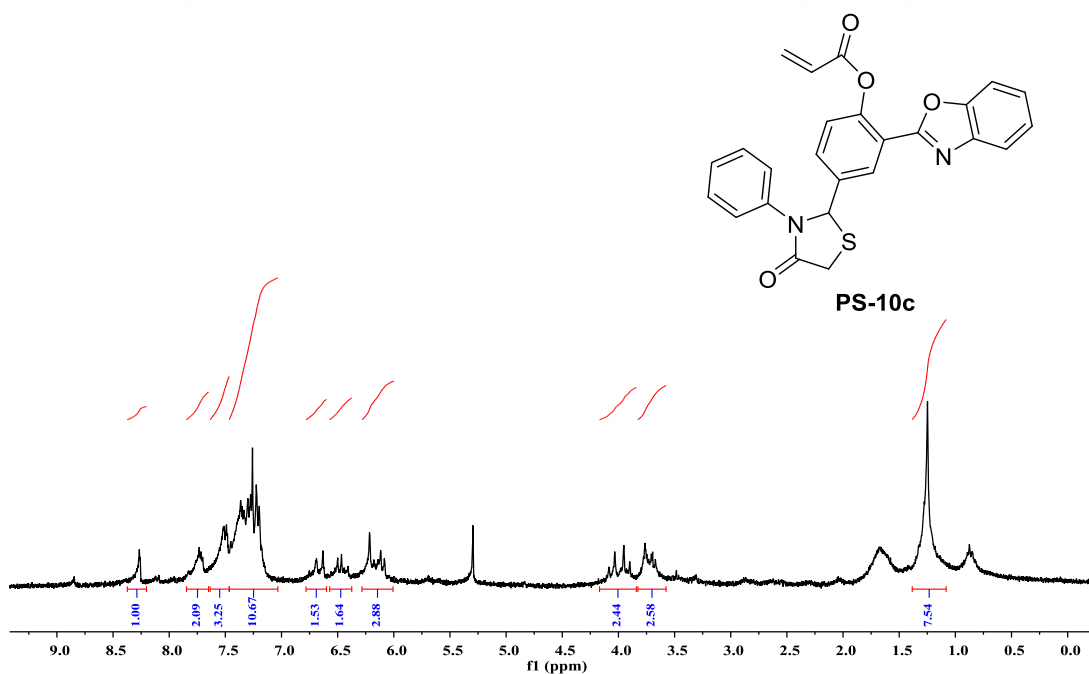


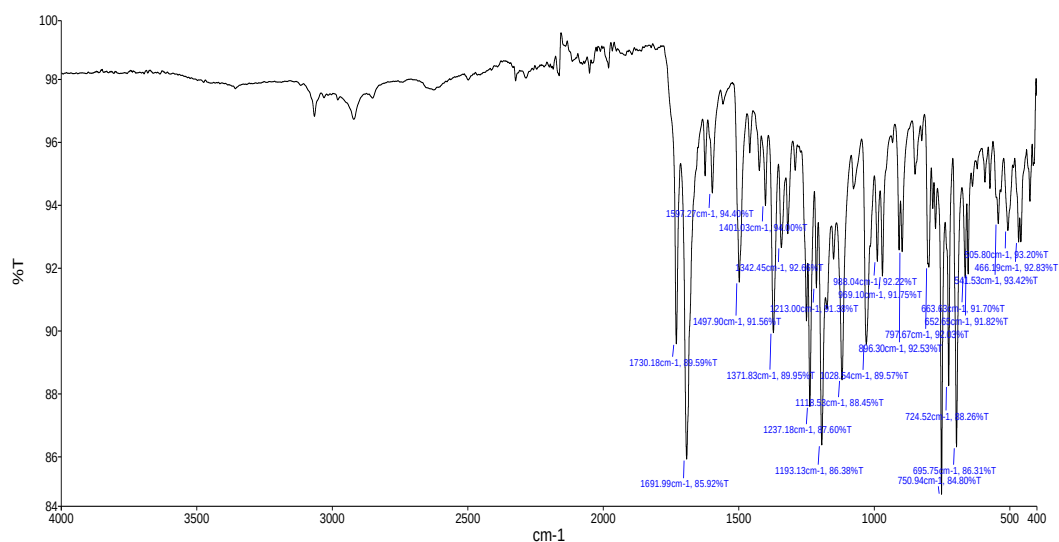
EK 59: PS-10a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 60: PS-10a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

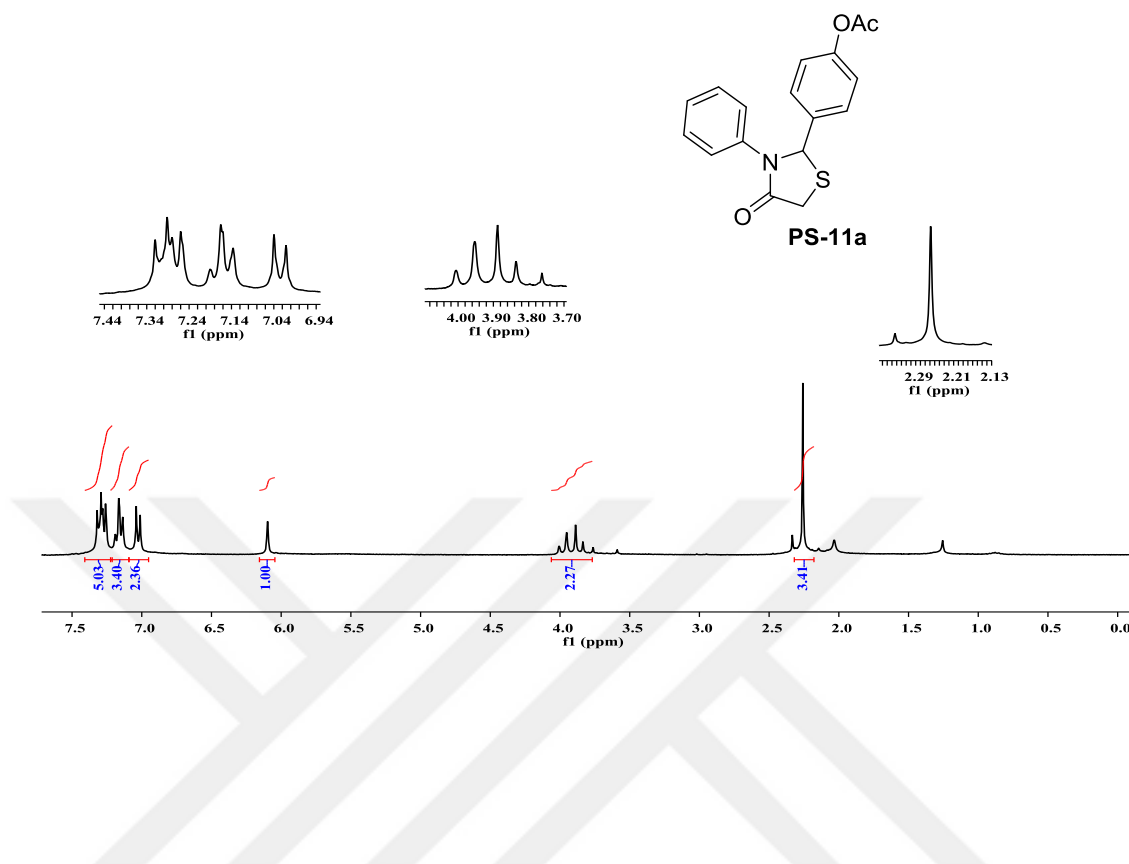
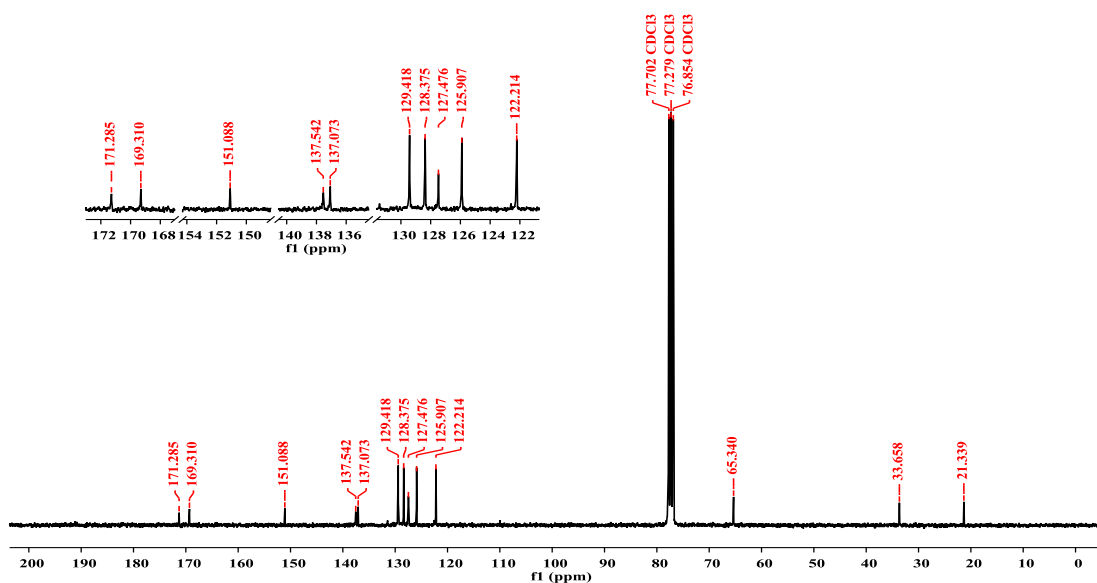
EK 61: PS-10a bileşiğinin COSY NMR spektrumu (CDCl₃)**EK 62:** PS-10a bileşiğinin HETCOR NMR spektrumu (CDCl₃)

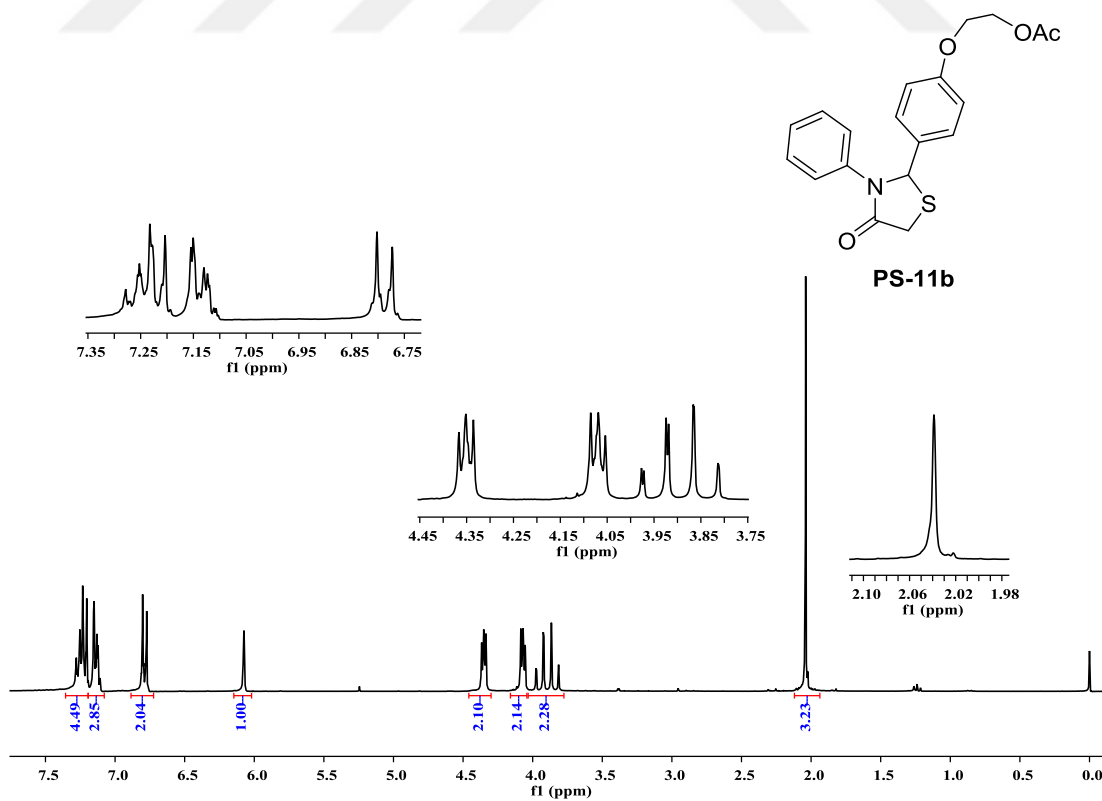
EK 63: PS-10a bileşiğinin IR spektrumu**EK 64:** PS-10b bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

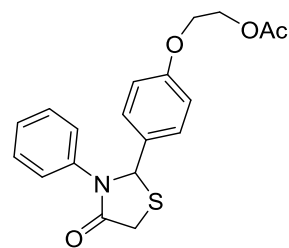
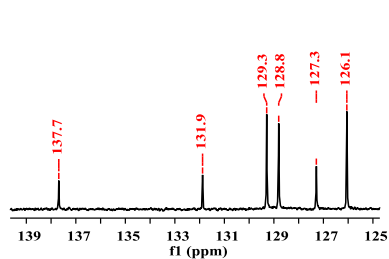
EK 65: PS-10b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 66: PS-10b bileşiğinin COSY spektrumu (CDCl_3)

EK 67: PS-10b bileşiğinin IR spektrumu**EK 68:** PS-10c bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

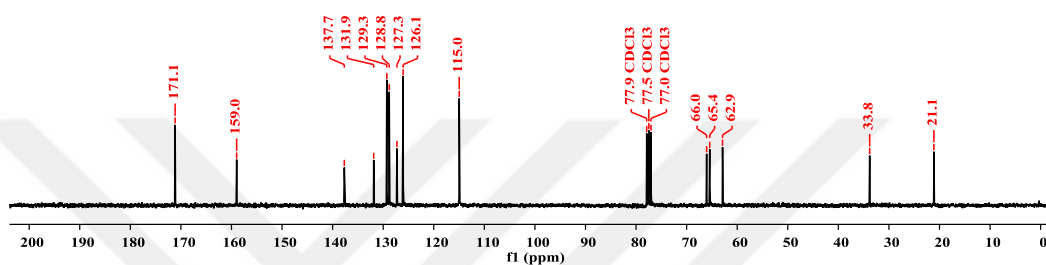


EK 71: PS-11a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 72: PS-11a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

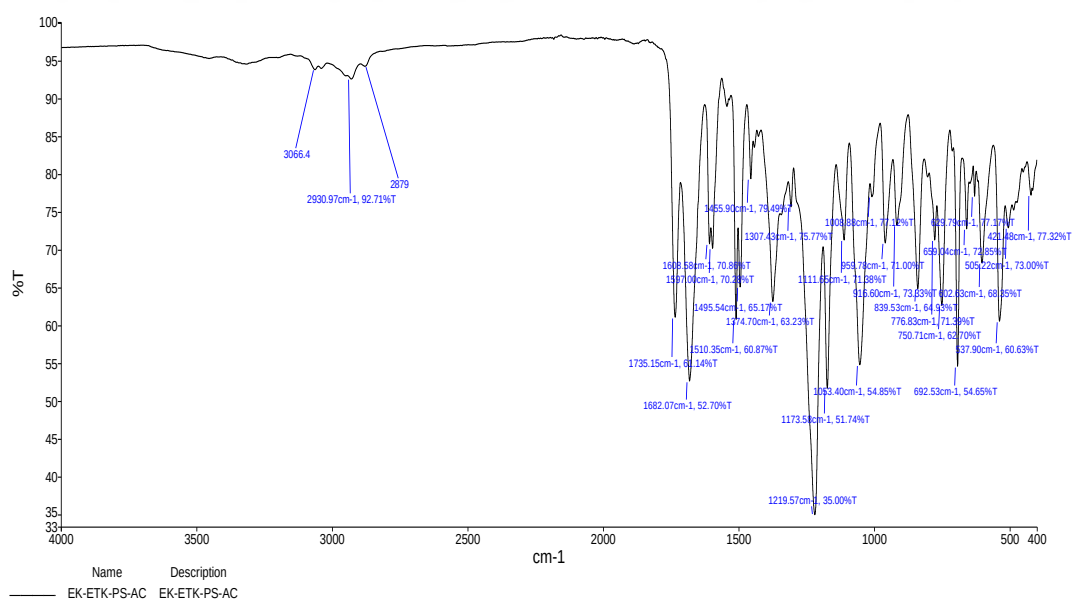


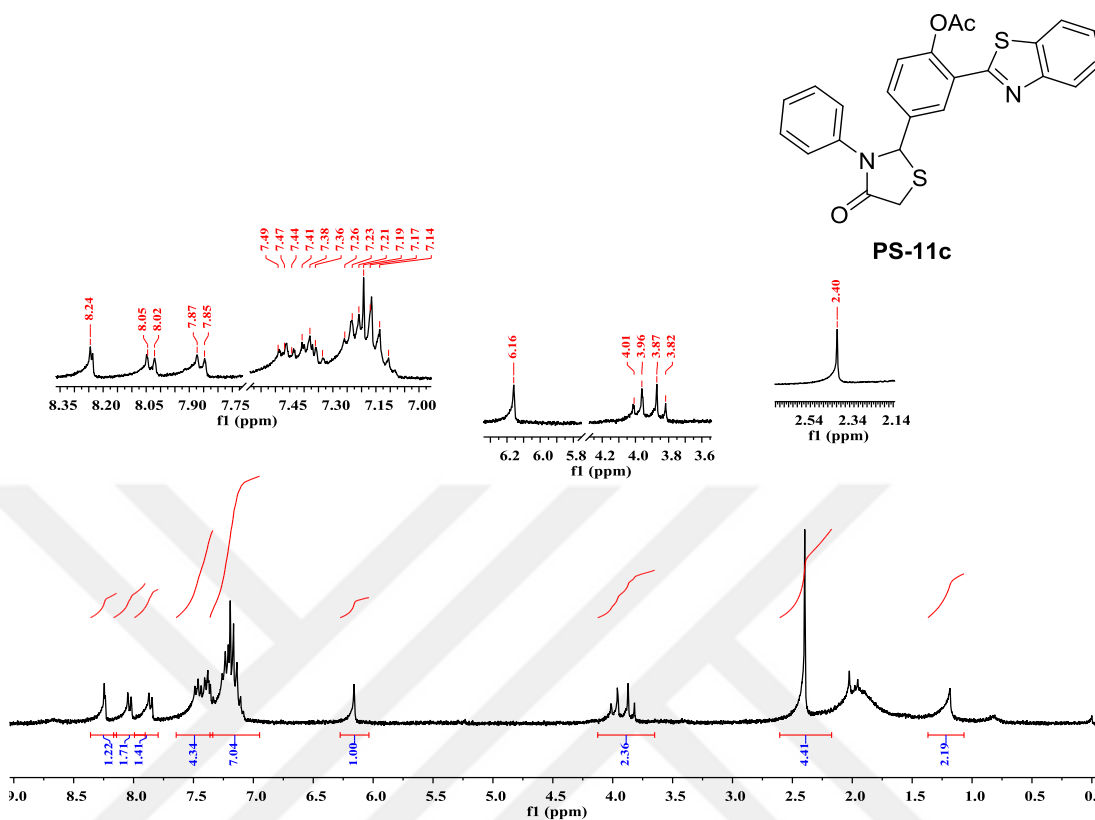
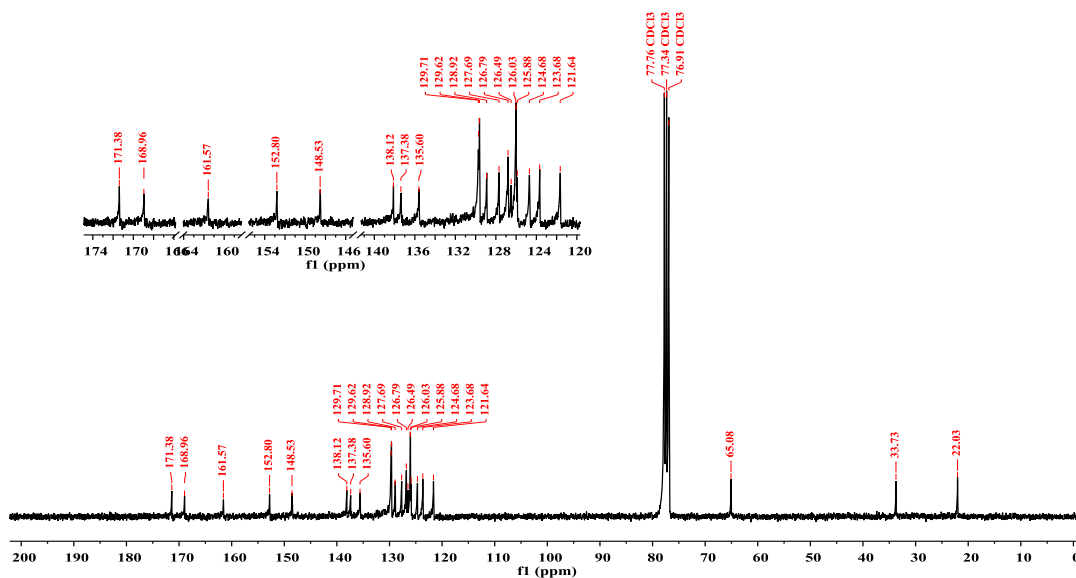
EK 75: PS-11b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

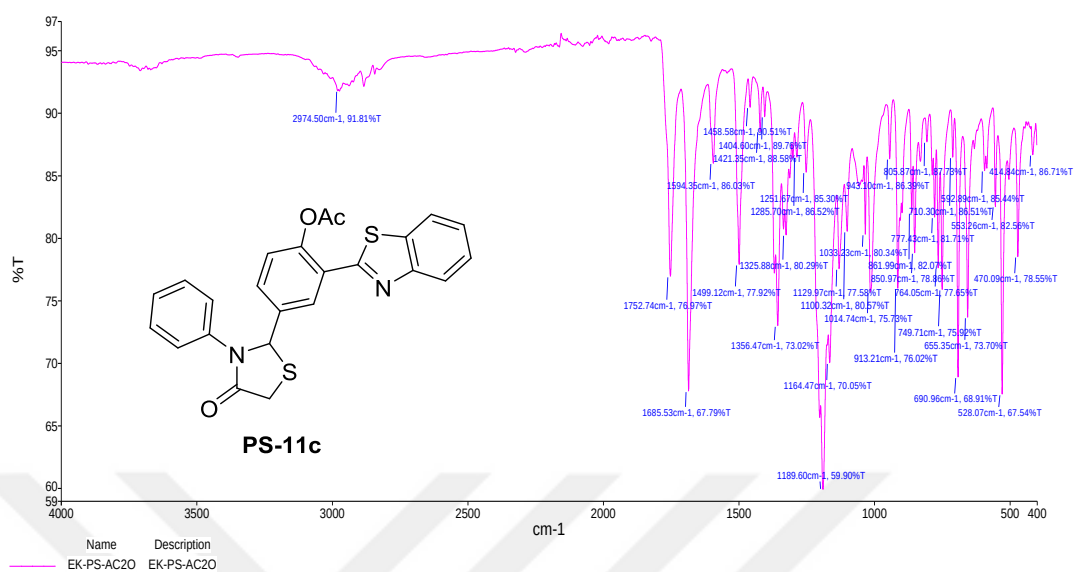
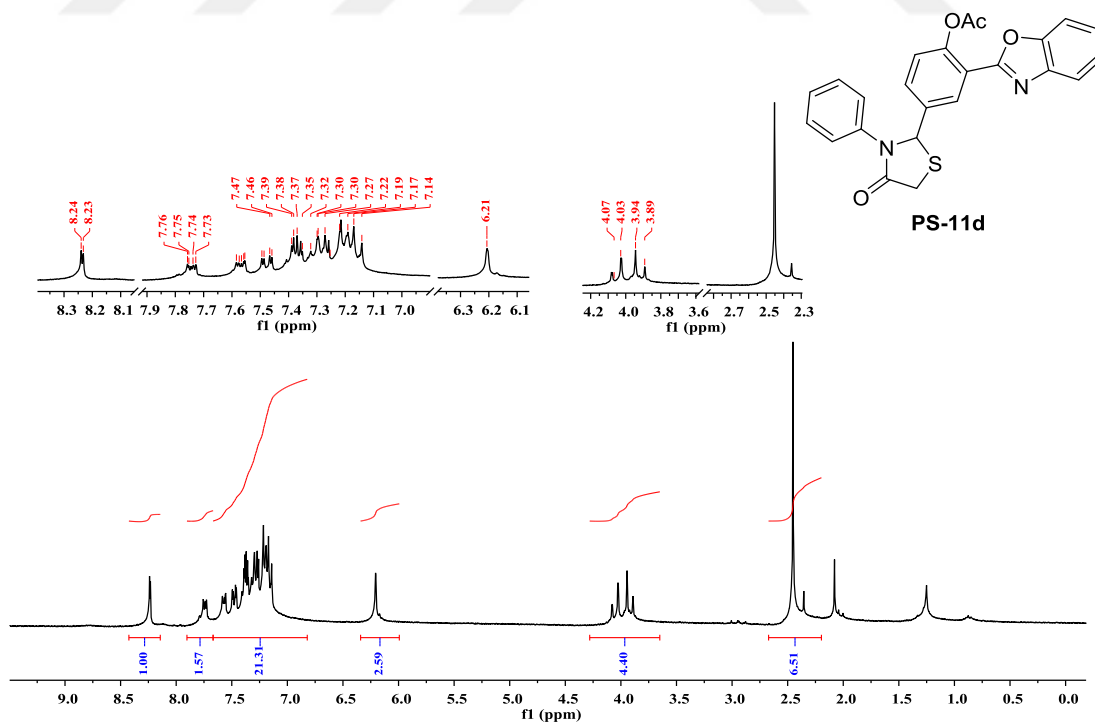
PS-11b

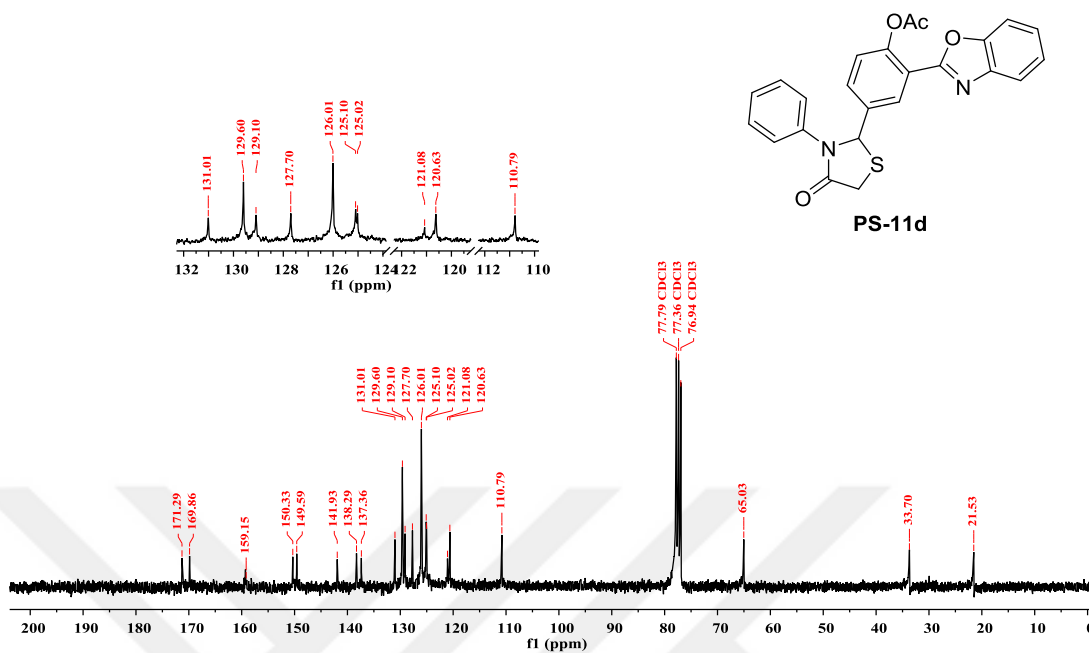
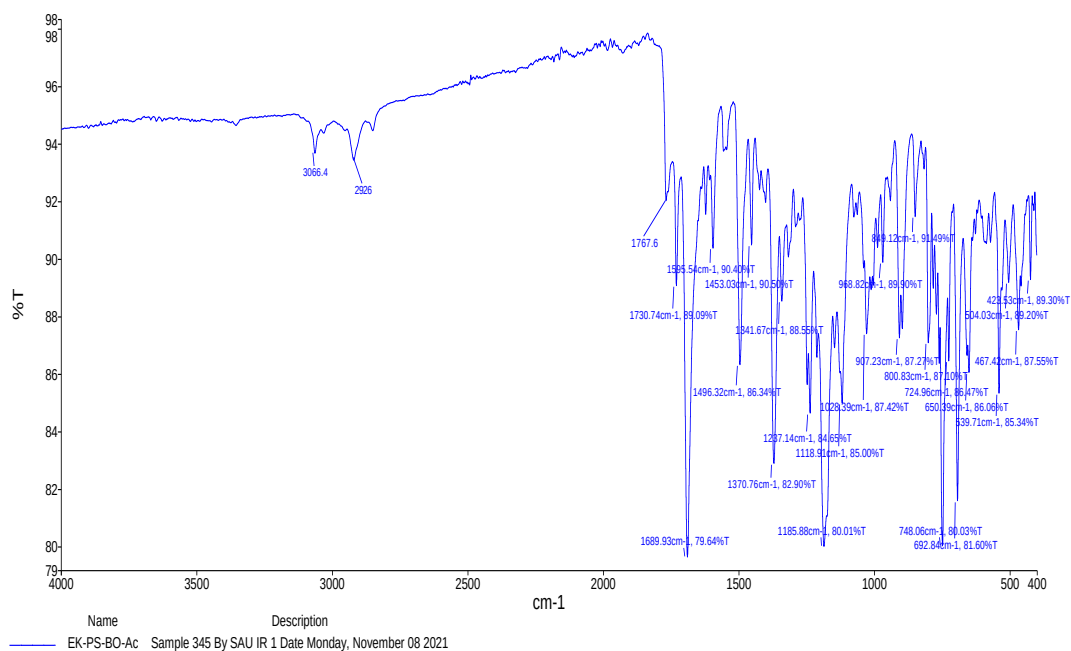


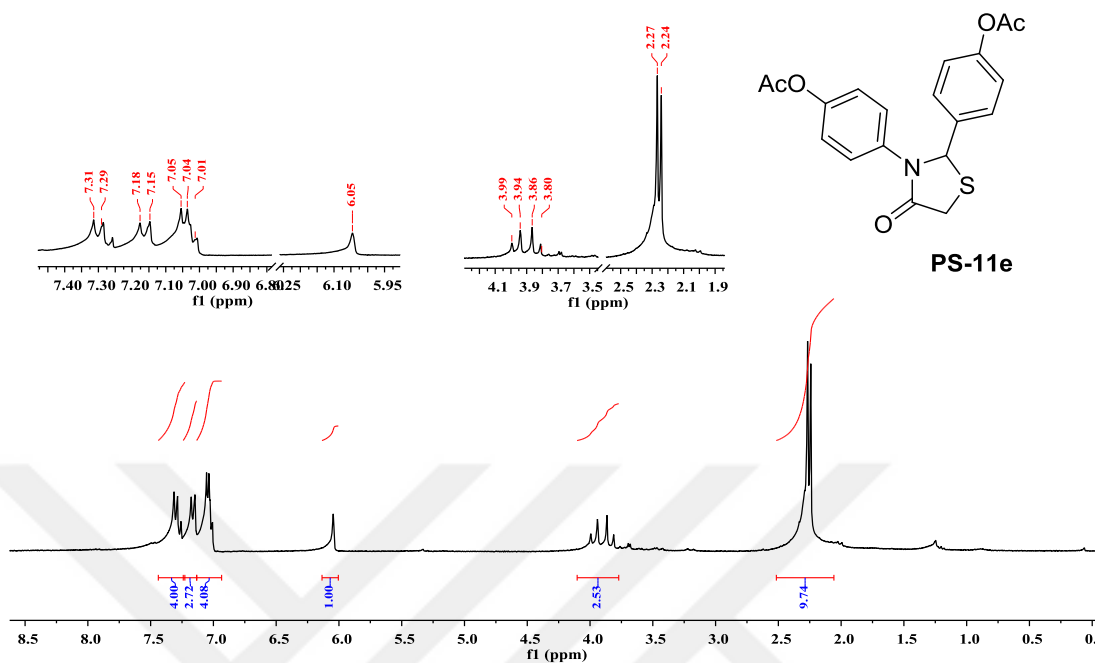
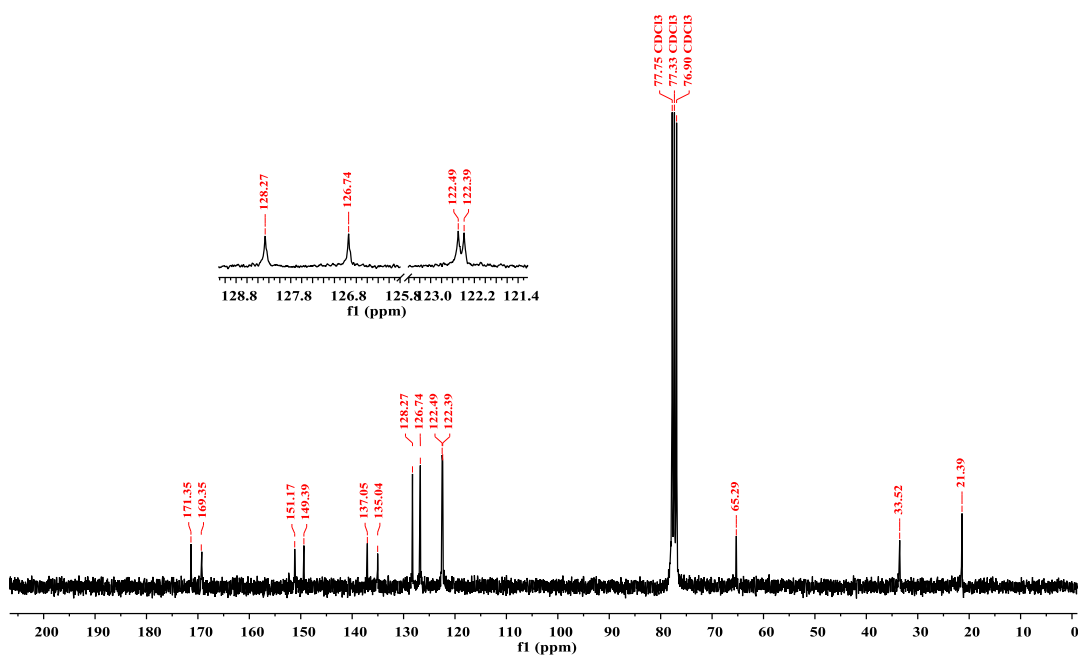
EK 76: PS-11b bileşiğinin IR spektrumu

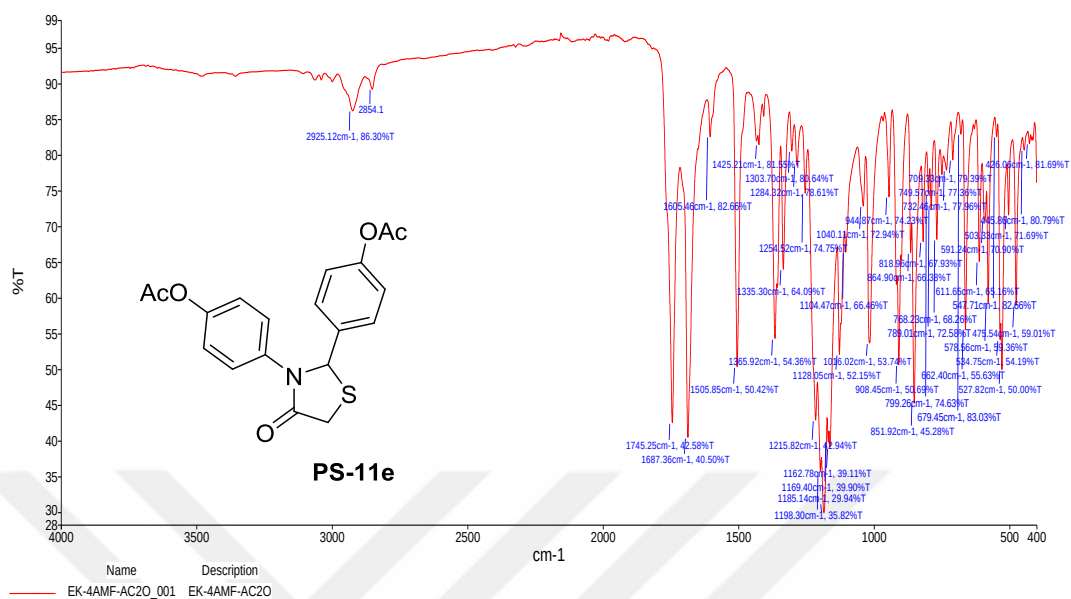
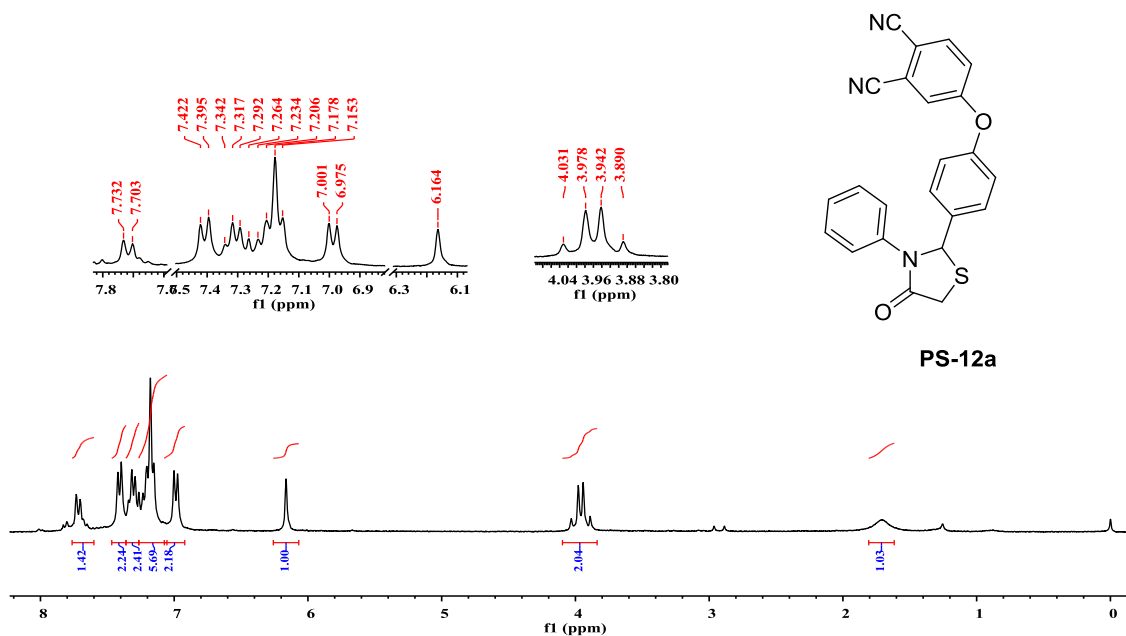


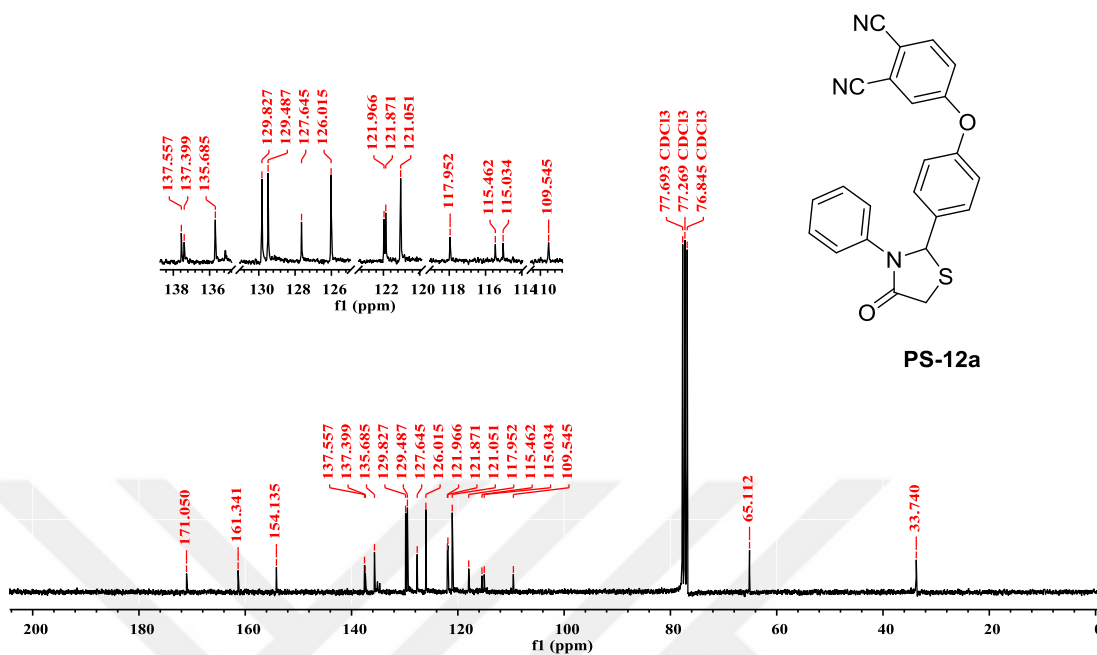
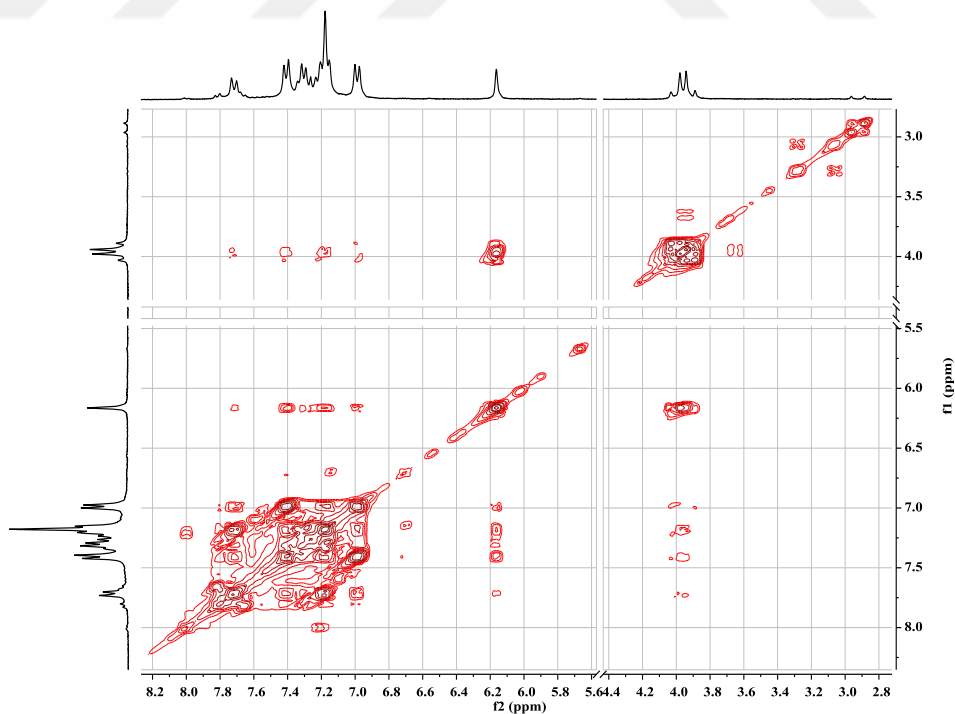
EK 77: PS-11c bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 78: PS-11c bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

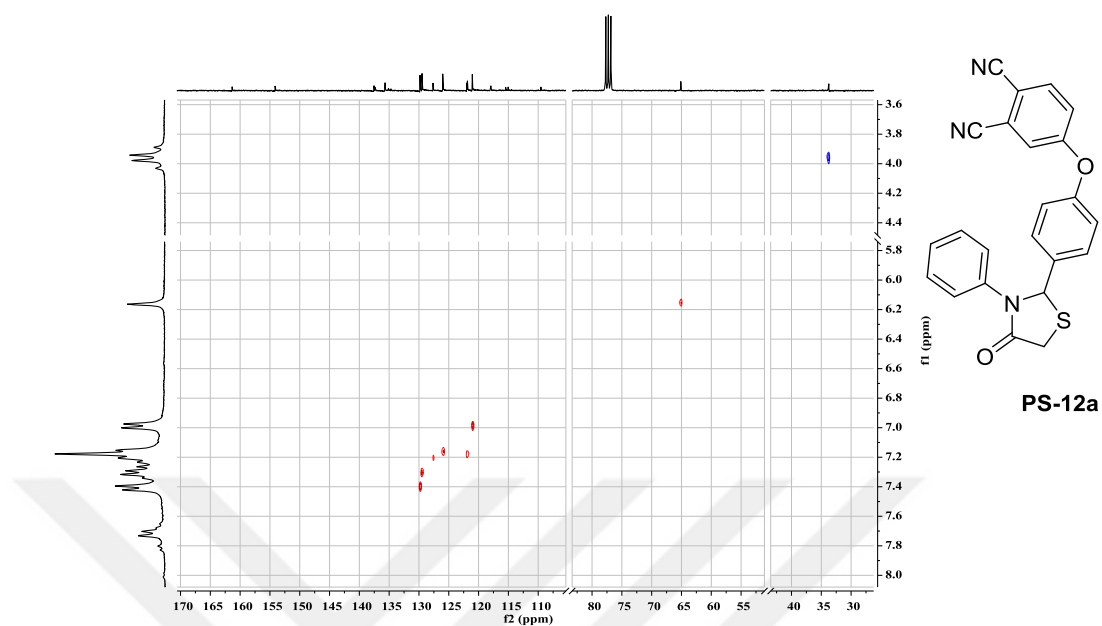
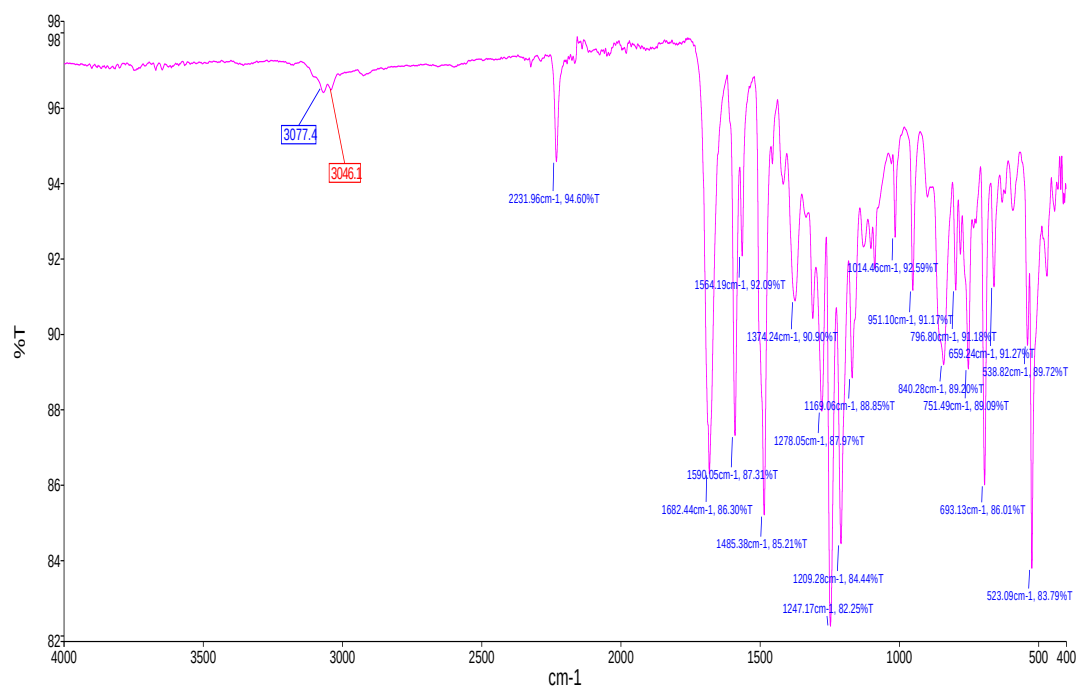
EK 79: PS-11c bileşiğinin IR spektrumu**EK 80:** PS-11d bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

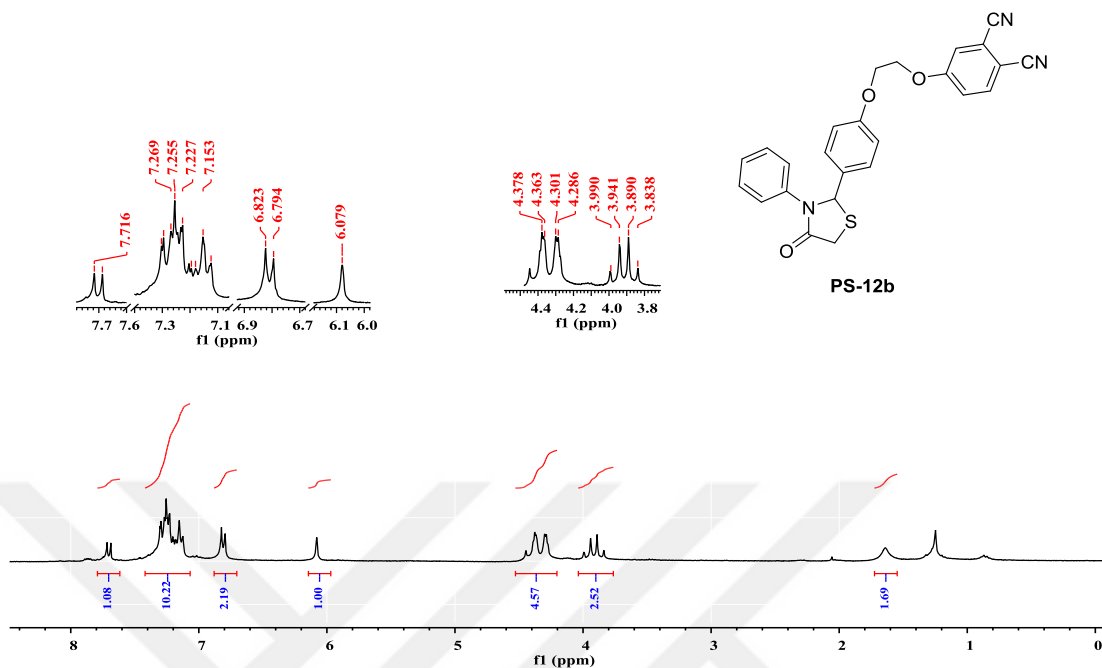
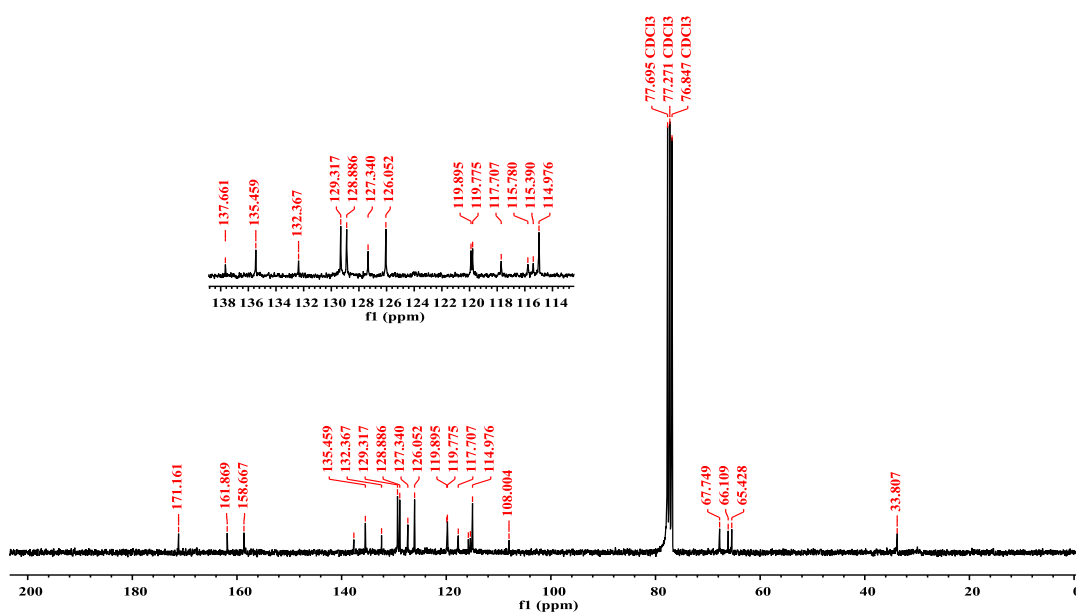
EK 81: PS-11d bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)**EK 82:** PS-11d bileşiğinin IR spektrumu

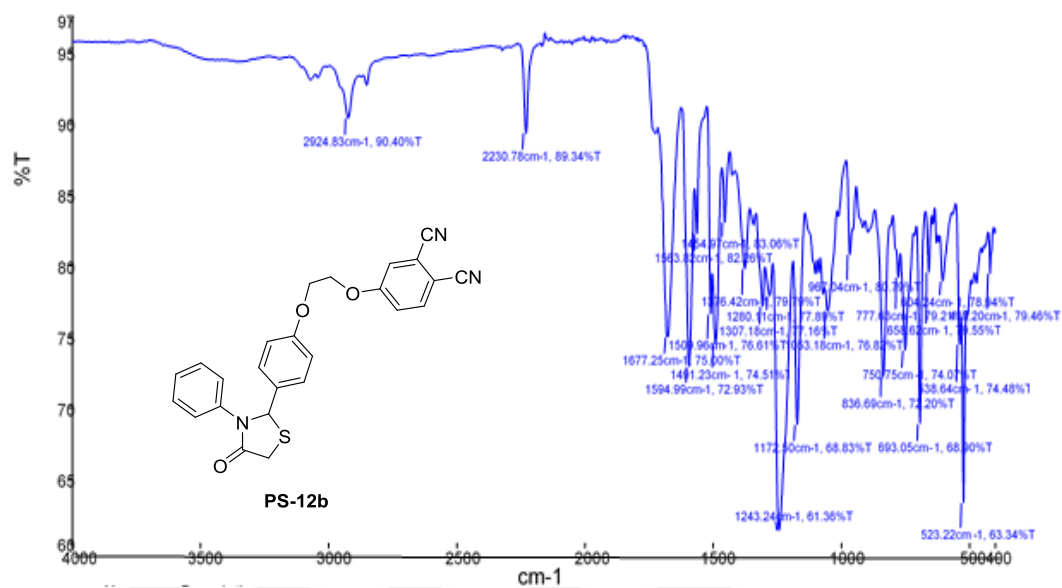
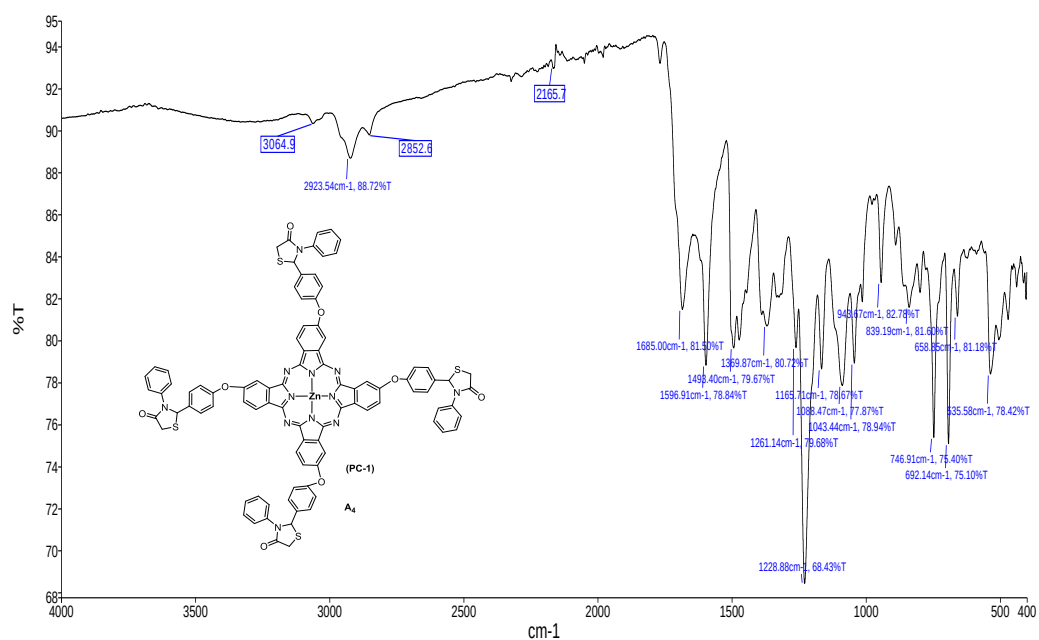
EK 83: PS-11e bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)**EK 84:** PS-11e bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

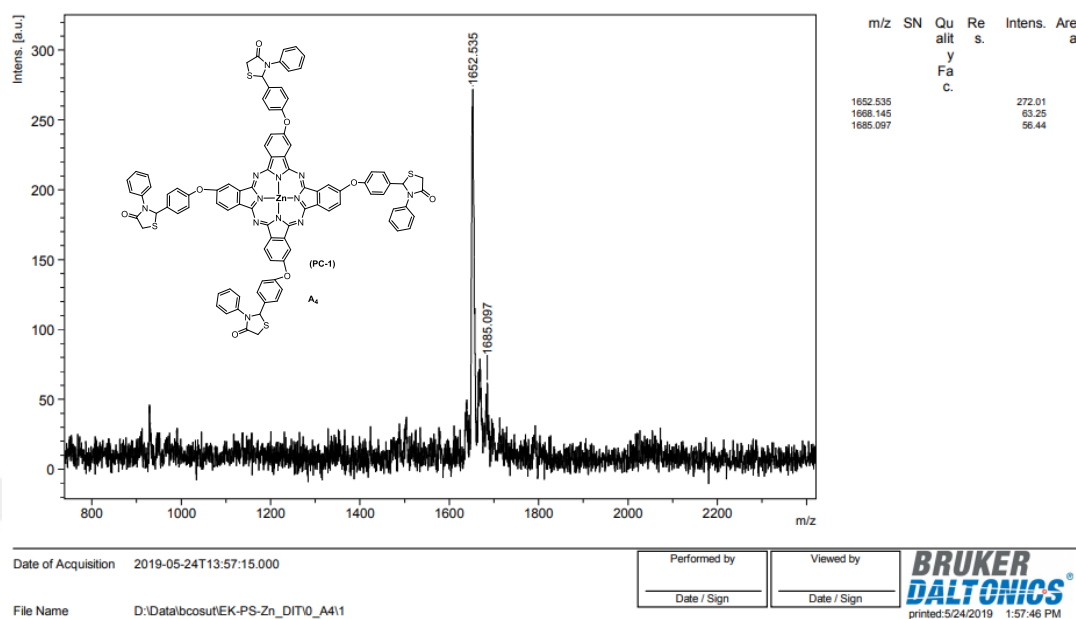
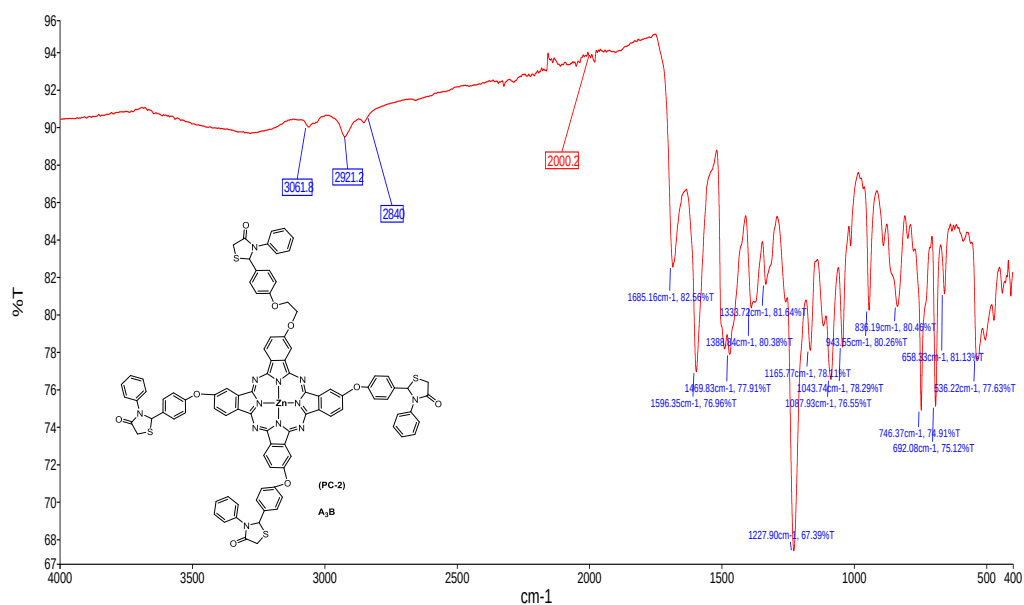
EK 85: PS-11e bileşiğinin IR spektrumu**EK 86:** PS-12a bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

EK 87: PS-12a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)EK 88: PS-12a bileşiğinin COSY NMR spektrumu (CDCl_3)

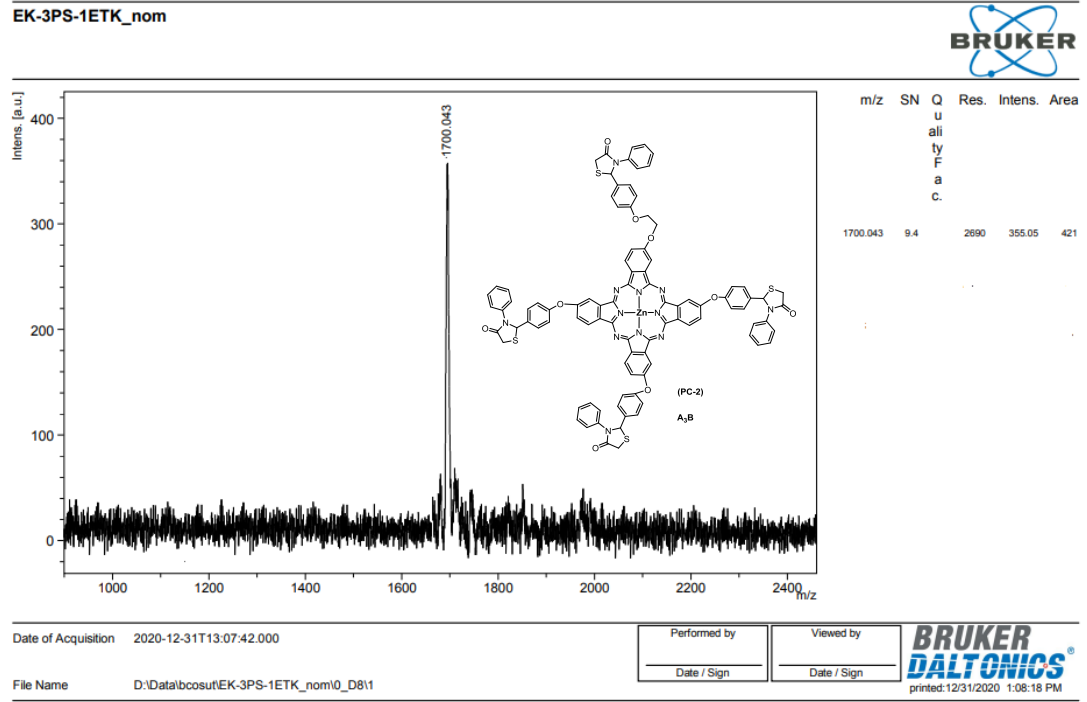
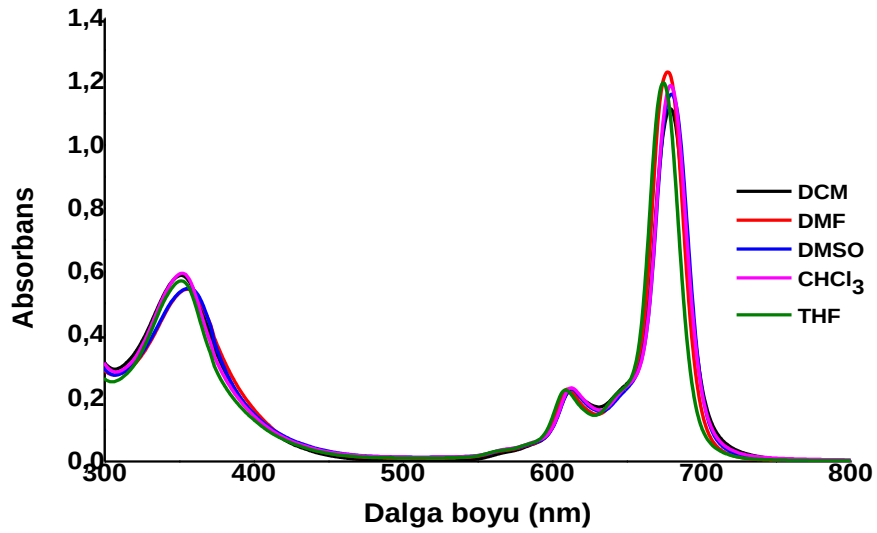
EK 89: PS-12a bileşiğinin HETCOR NMR spektrumu (CDCl₃)**EK 90:** PS-12a bileşiğinin IR spektrumu

EK 91: PS-12b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)**EK 92:** PS-12b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

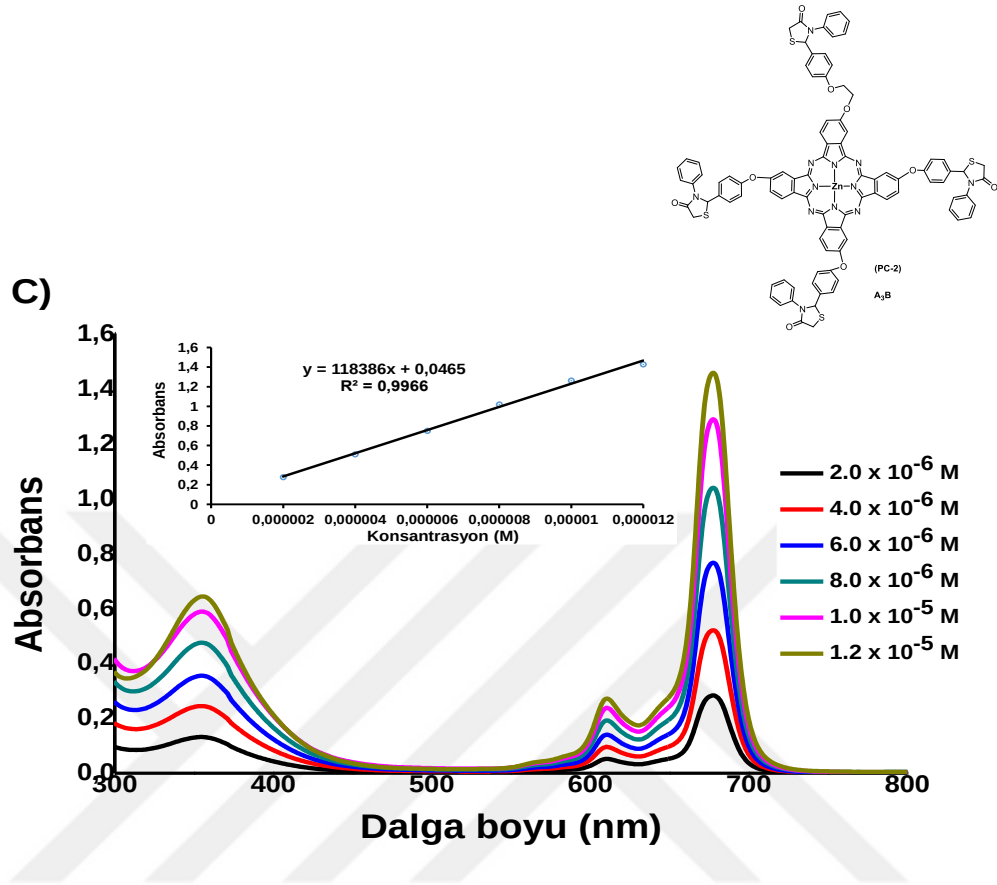
EK 93: PS-12b bileşiğinin IR spektrumu**EK 94:** PC-1 bileşiğinin IR spektrumu

EK 95: PC-1 bileşiğinin kütle spektrumu**EK 96:** PC-2 bileşiğinin IR spektrumu

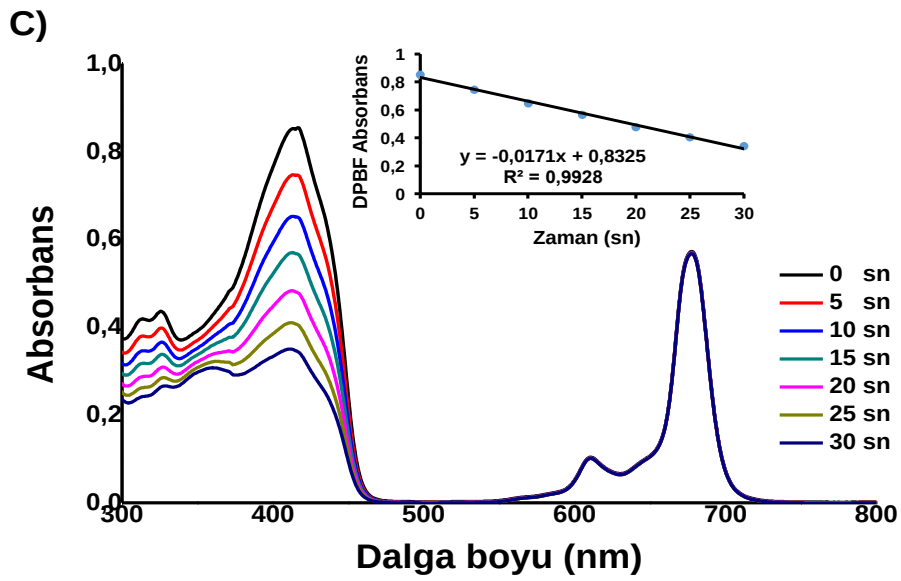
EK 97: PC-2 bileşiminin kütle spektrumu

EK 98: PC-2 bileşiminin 1.00×10^{-5} M konsantrasyonlarında farklı solventlerde UV-Vis absorpsiyon spektrumu

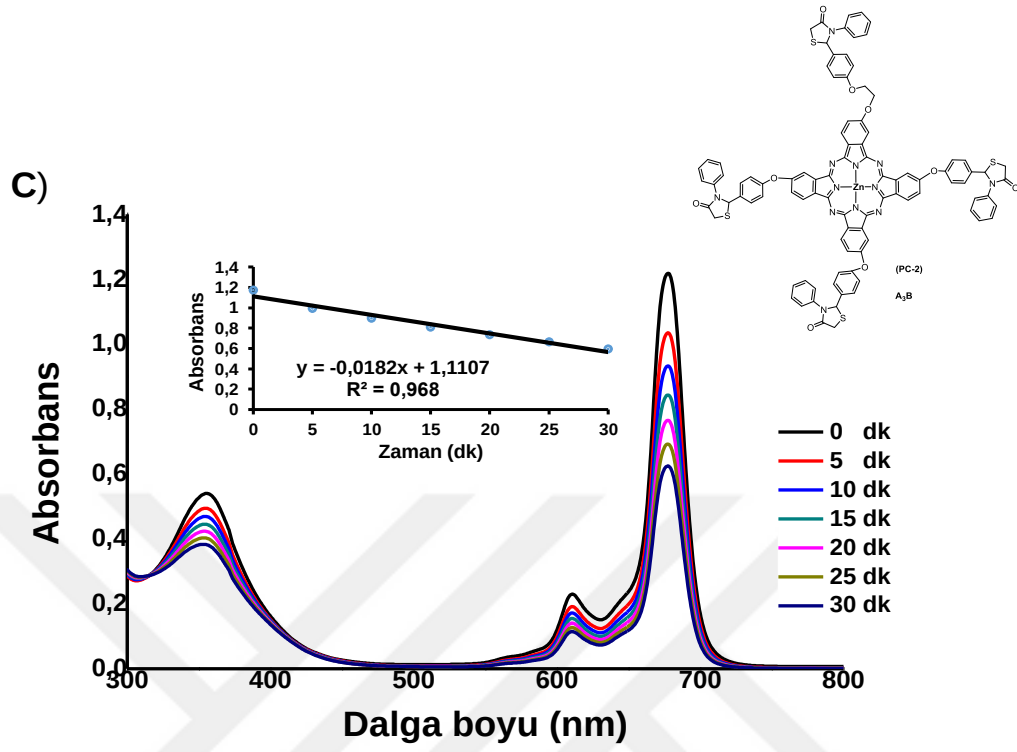
EK 99: PC-2 bileşiğinin DMF'de farklı konsantrasyonlarda UV-Vis absorpsiyon spektrumu



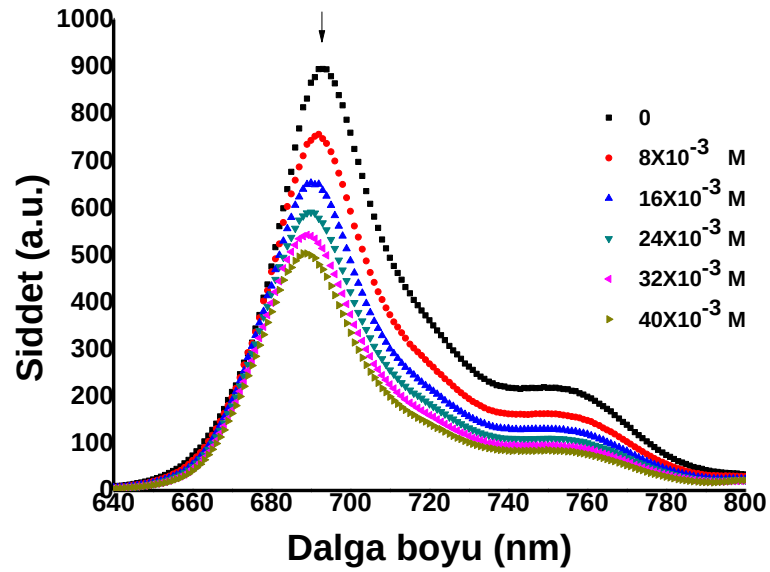
EK 100: PC-2 bileşiğinin DMF'de singlet oksijen UV-Vis absorpsiyon spektrumu

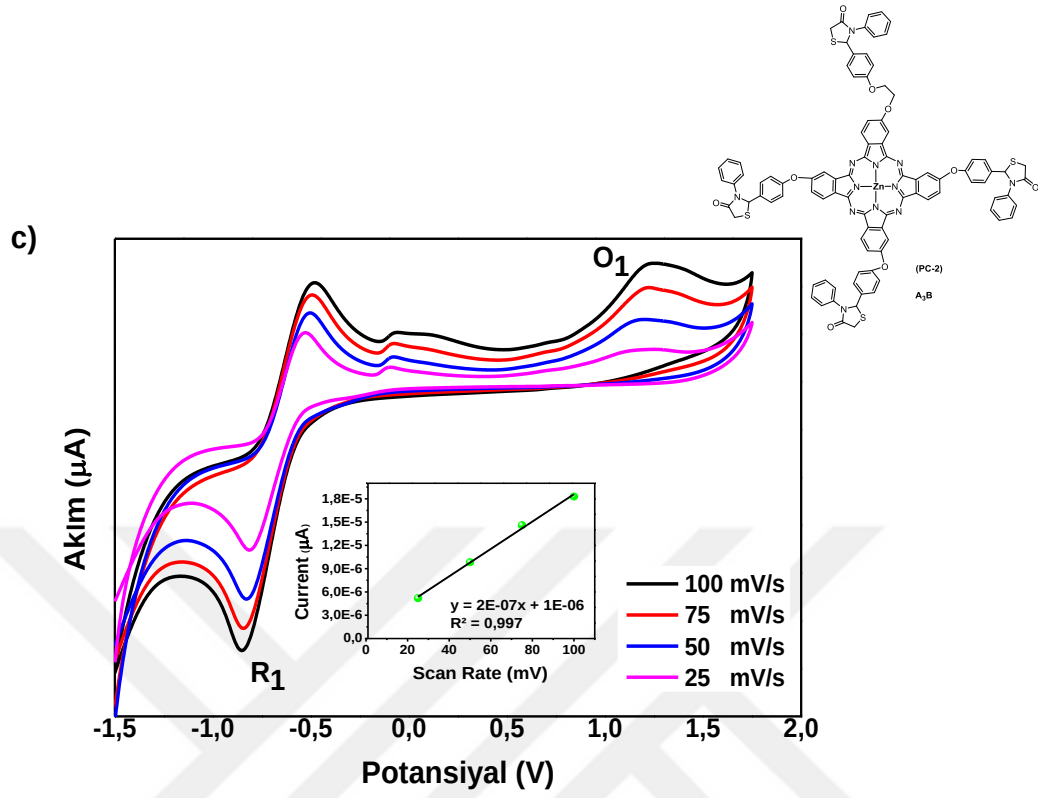
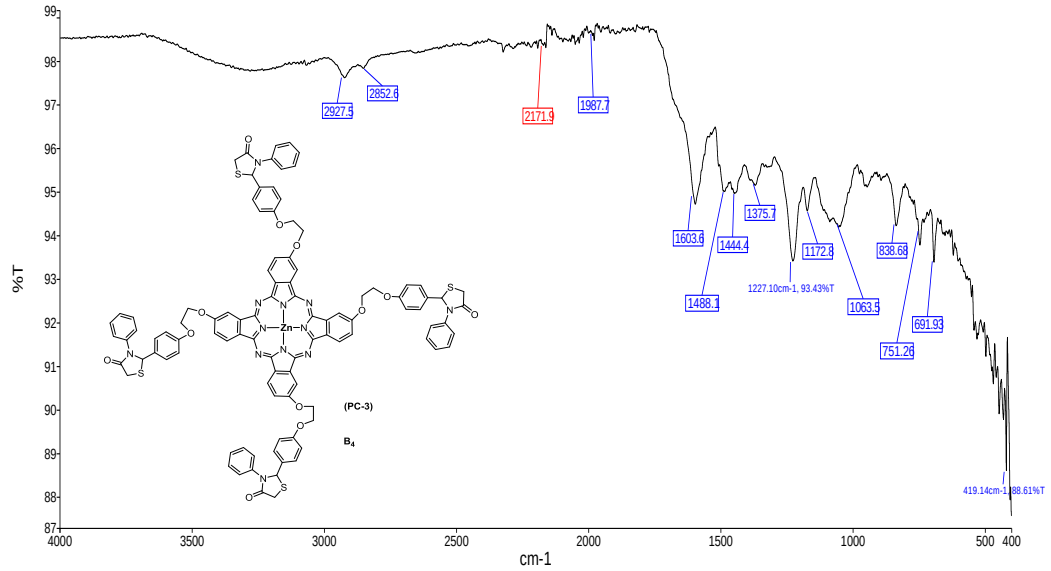


EK 101: PC-2 bileşiminin DMF'de fotobozunma UV-Vis absorpsiyon spektrumu

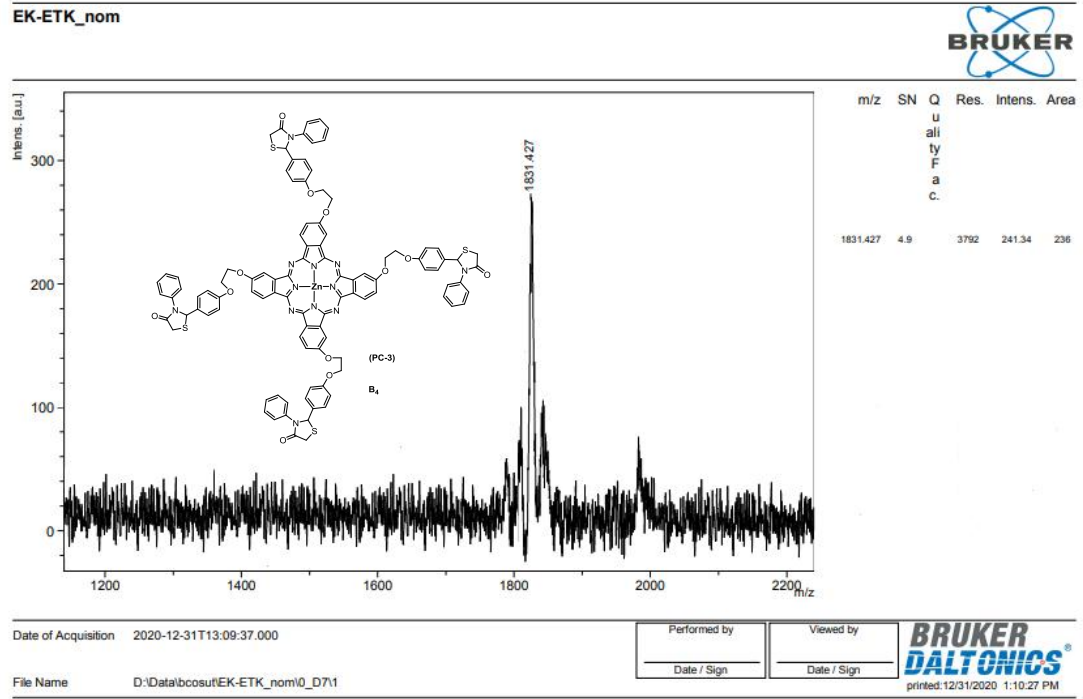


EK 102: PC-2 bileşiminin DMF'de BQ söndürme floresans spektrumu

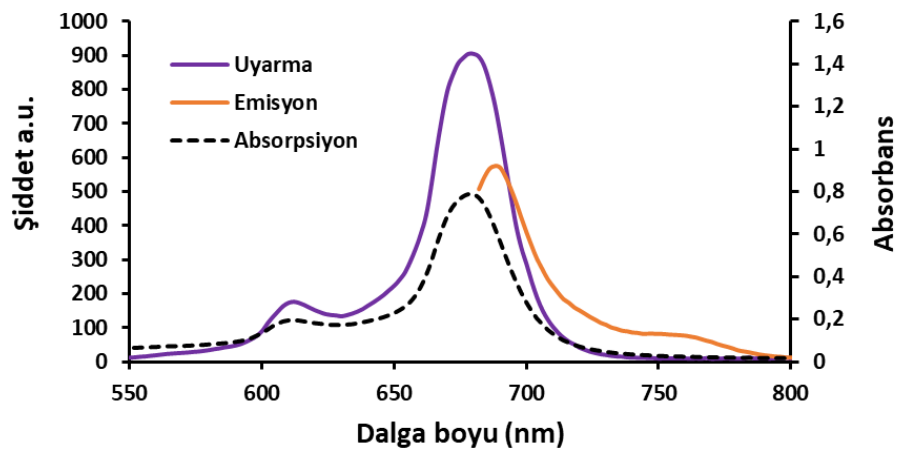


EK 103: PC-2 bileşiminin DMF'de döngüsel voltamogramı**EK 104:** PC-3 bileşiminin IR spektrumu

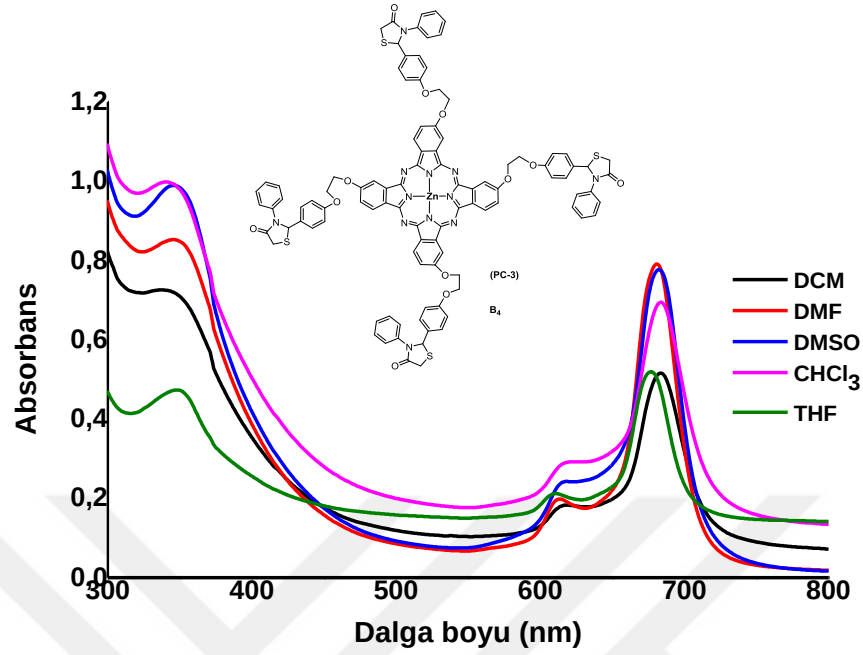
EK 105: PC-3 bileşiminin kütle spektrumu



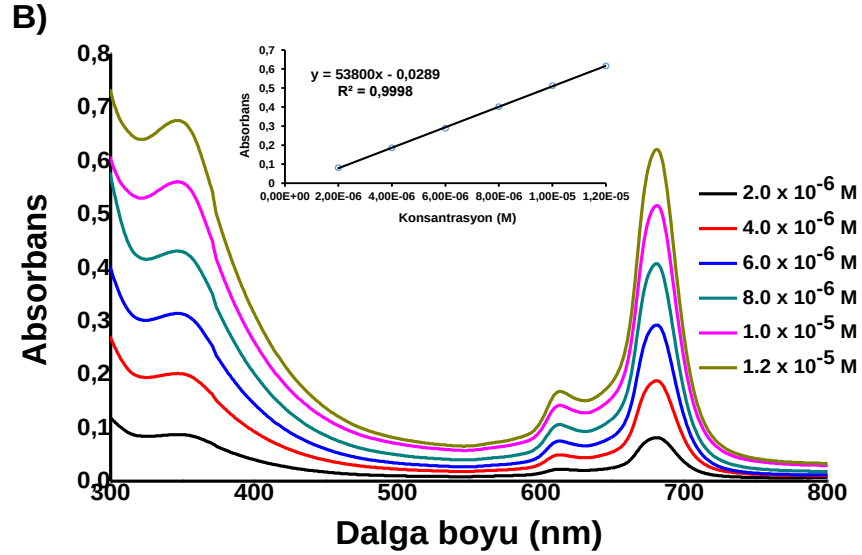
EK 106: PC-3 bileşiminin absorpsiyon, uyarma ve emisyon spektrumu



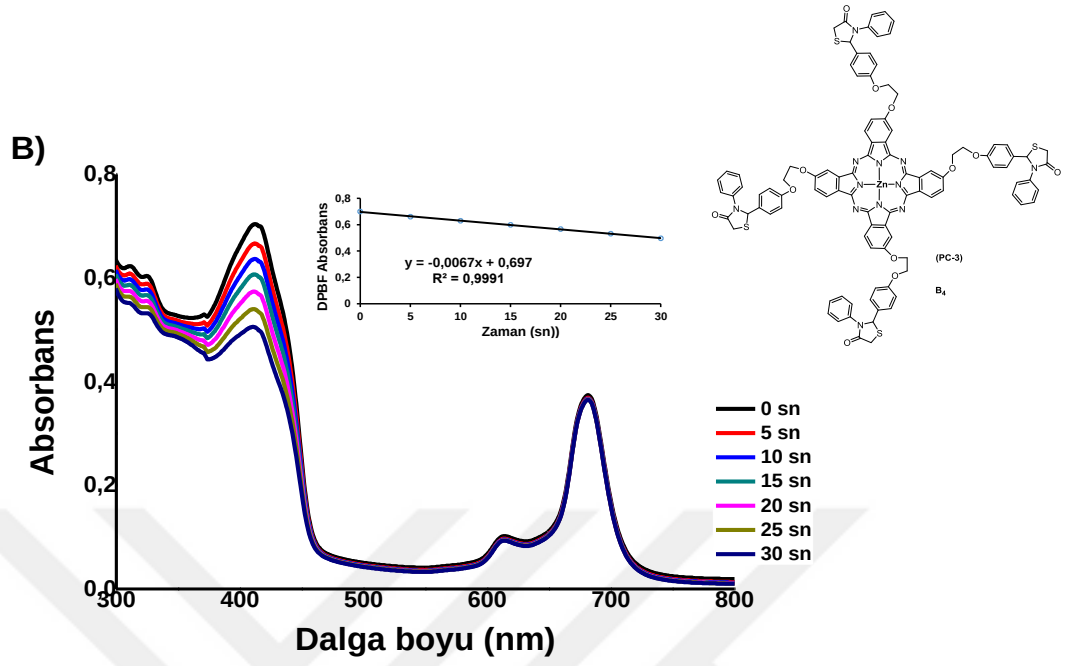
EK 107: PC-3 bileşiminin 1.00×10^{-5} M konsantrasyonlarında farklı solventlerde UV-Vis absorpsiyon spektrumu



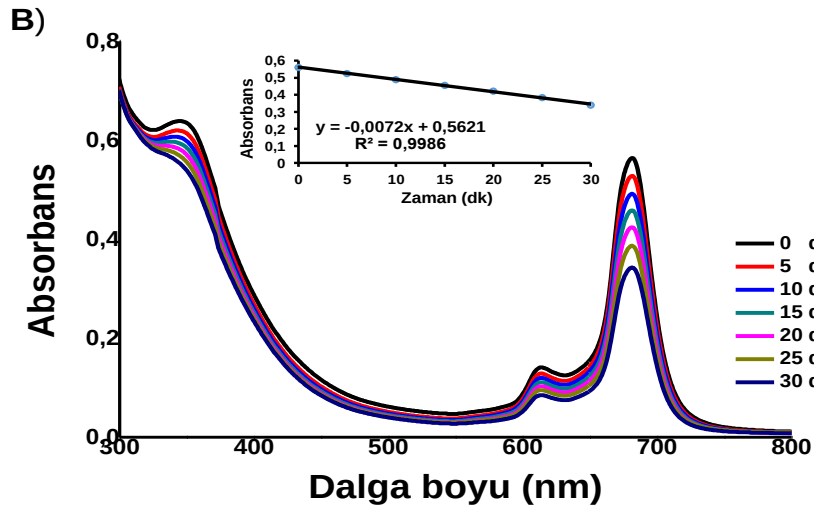
EK 108: PC-3 bileşiminin DMF'de farklı konsantrasyonlarda UV-Vis absorpsiyon spektrumu



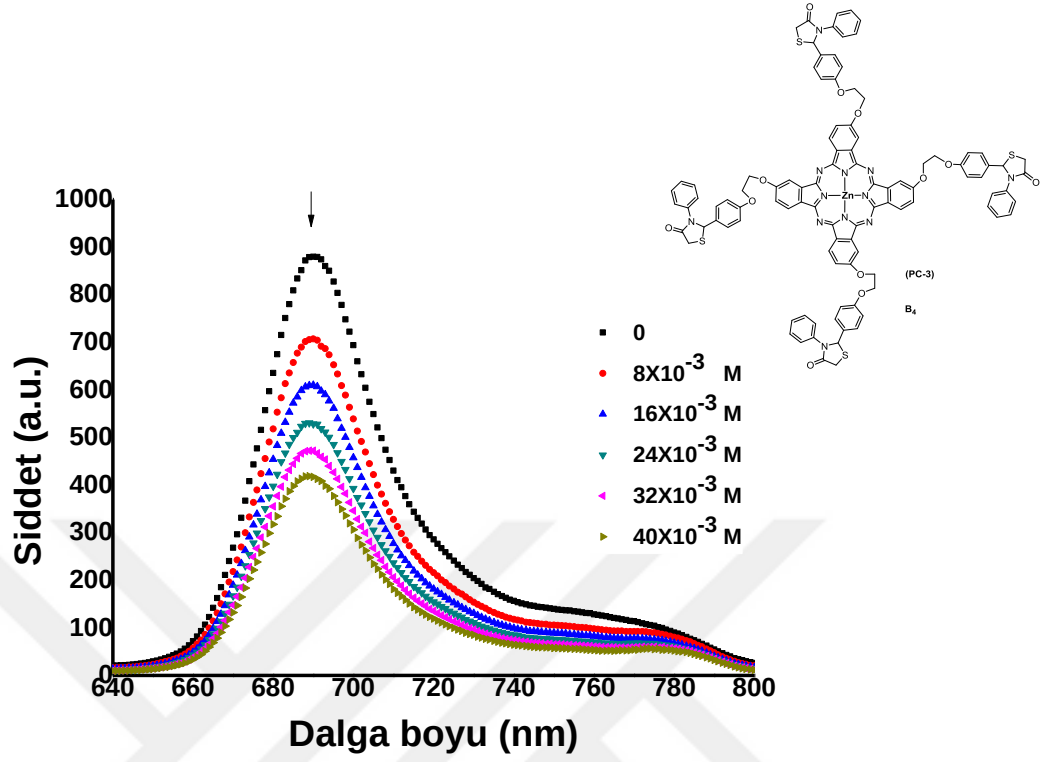
EK 109: PC-3 bileşiminin DMF'de singlet oksijen UV-Vis absorpsiyon spektrumu



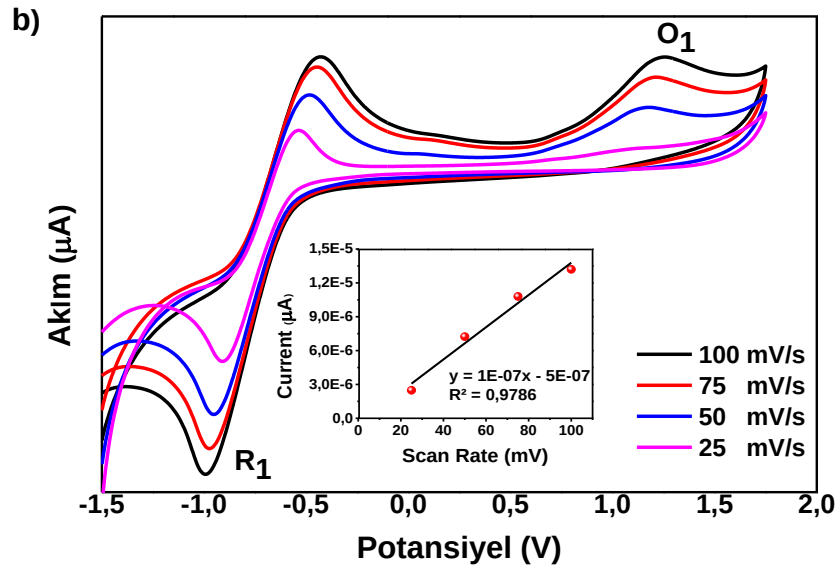
EK 110: PC-3 bileşiminin DMF'de fotobozunma UV-Vis absorpsiyon spektrumu

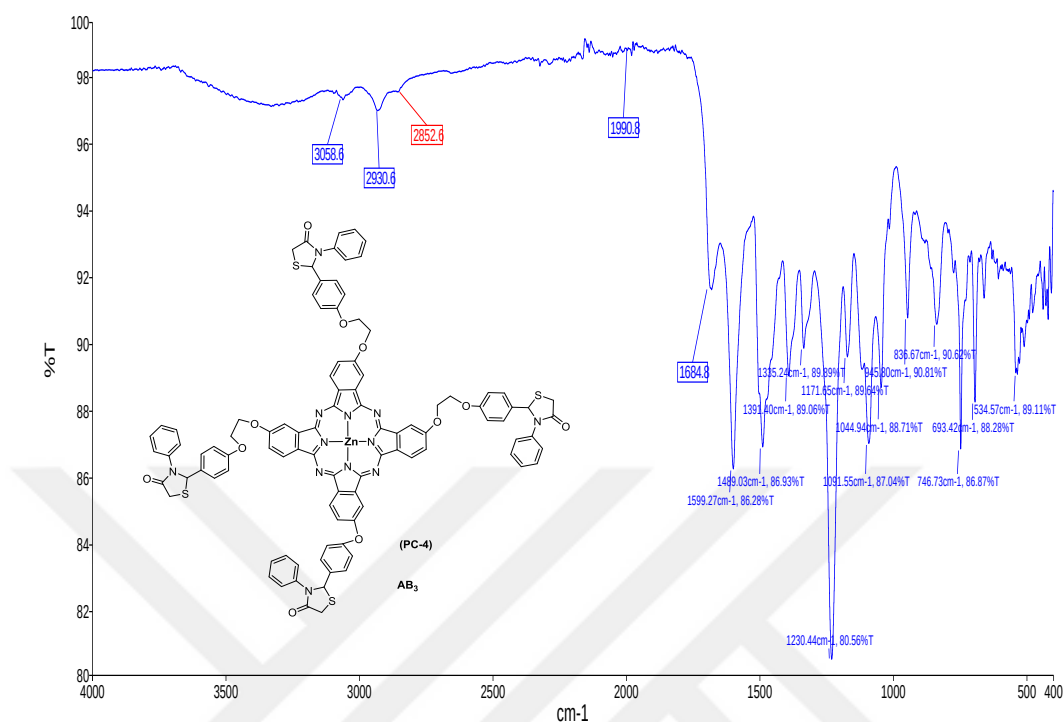


EK 111: PC-3 bileşiminin DMF'de BQ söndürme floresans spektrumu

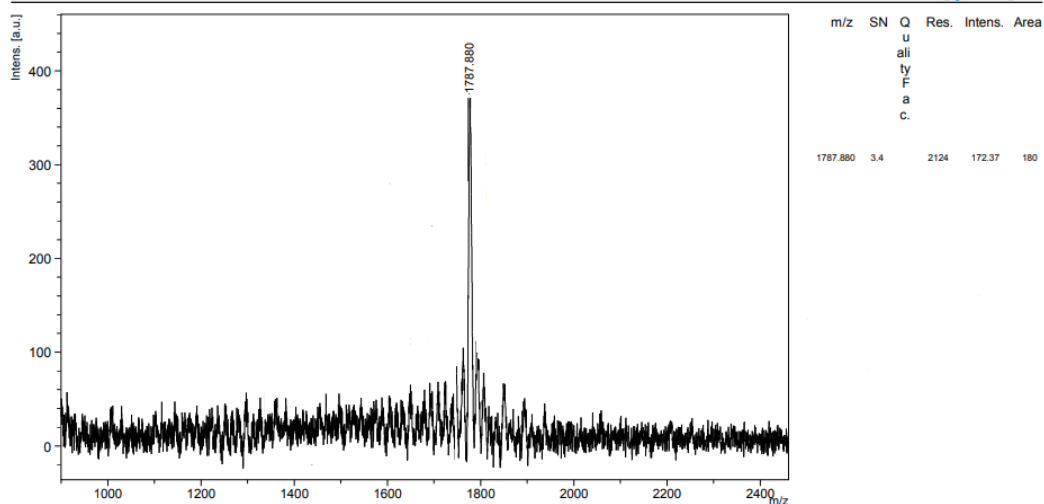


EK 112: PC-3 bileşiminin DMF'de döngüsel voltamogramı



EK 113: PC-4 bileşiminin IR spektrumu**EK 114:** PC-4 bileşiminin kütle spektrumu

EK-3ETK-1PS_nom



Date of Acquisition 2020-12-31T12:29:28.000

Performed by

Viewed by

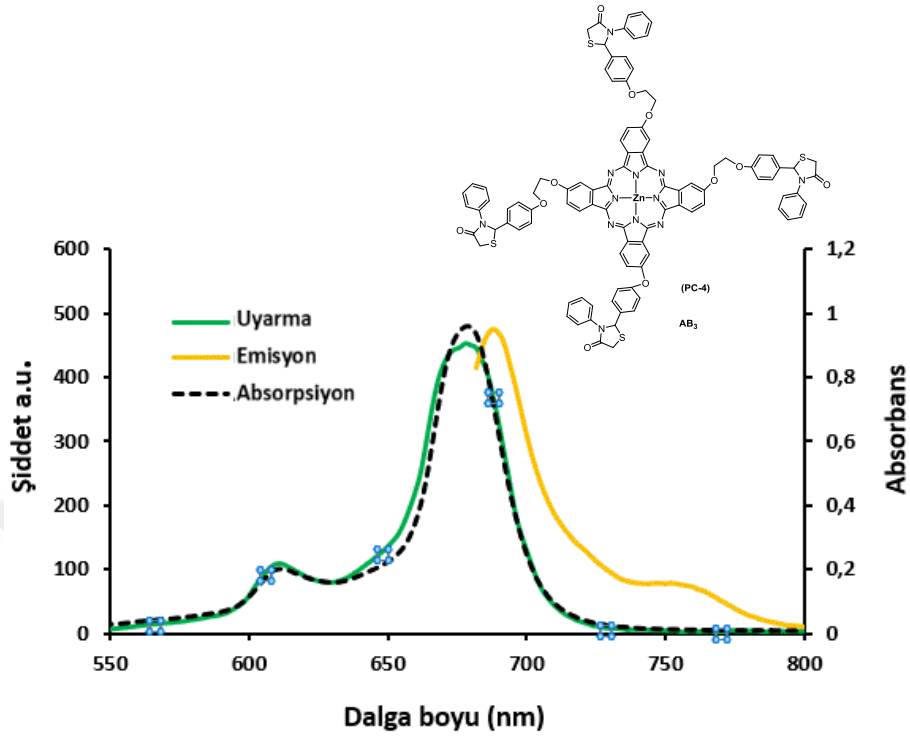
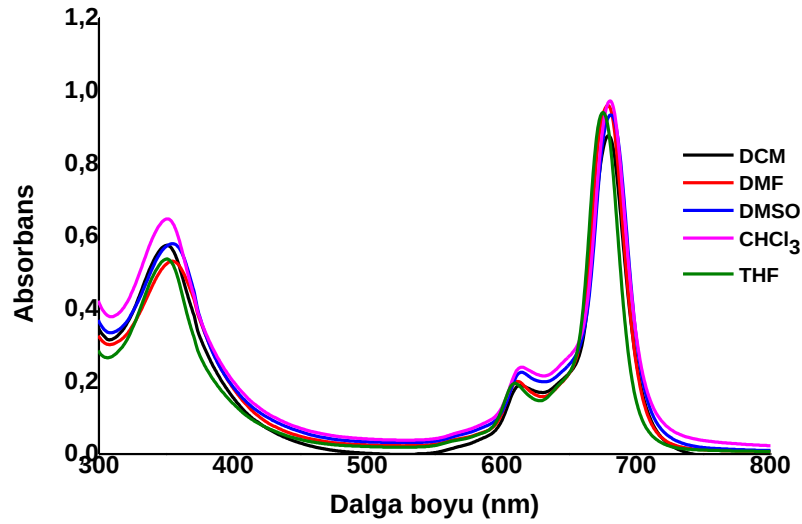
File Name D:\Data\bcosut\EK-3ETK-1PS_nom\0_A9\1

Date / Sign

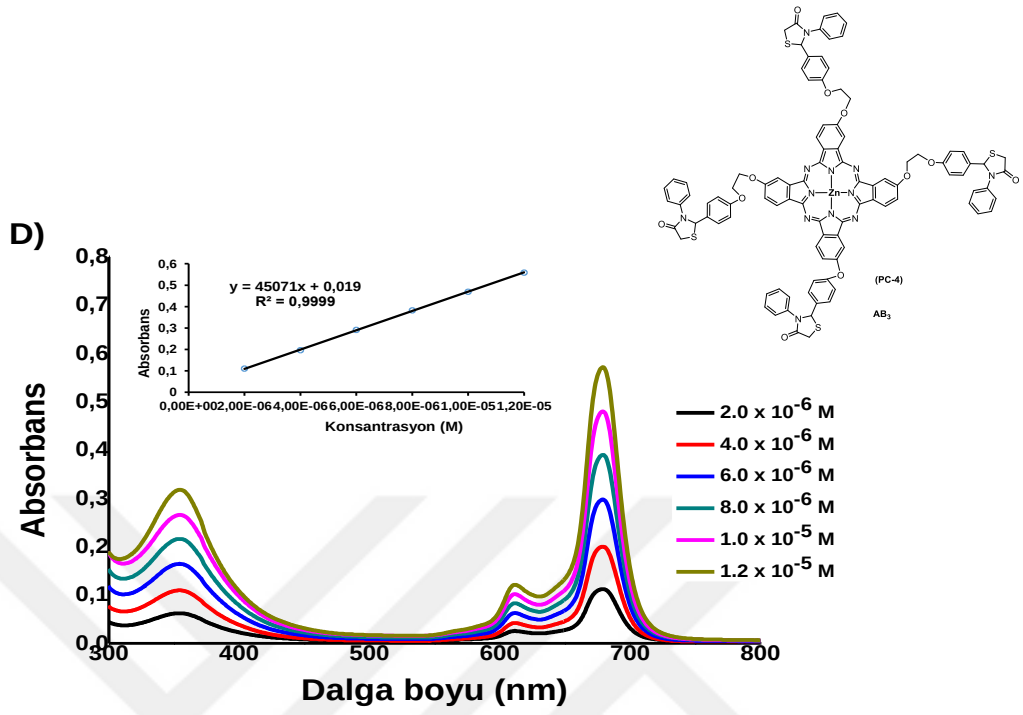
Date / Sign

BRUKER
DALTONICS
 printed: 12/31/2020 12:30:06 PM

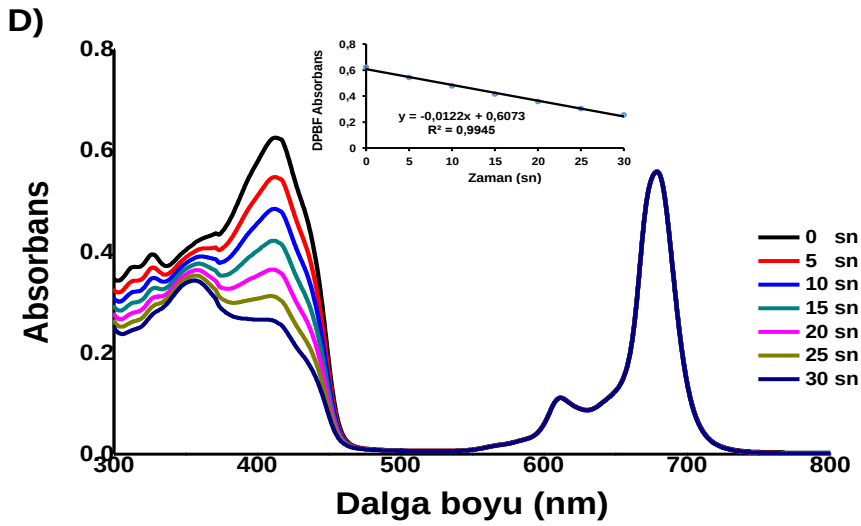
EK 115: PC-4 bileşiminin absorpsiyon, uyarma ve emisyon spektrumu

EK 116: PC-4 bileşiminin 1.00×10^{-5} M konsantrasyonlarında farklı solventlerde UV-Vis absorpsiyon spektrumu

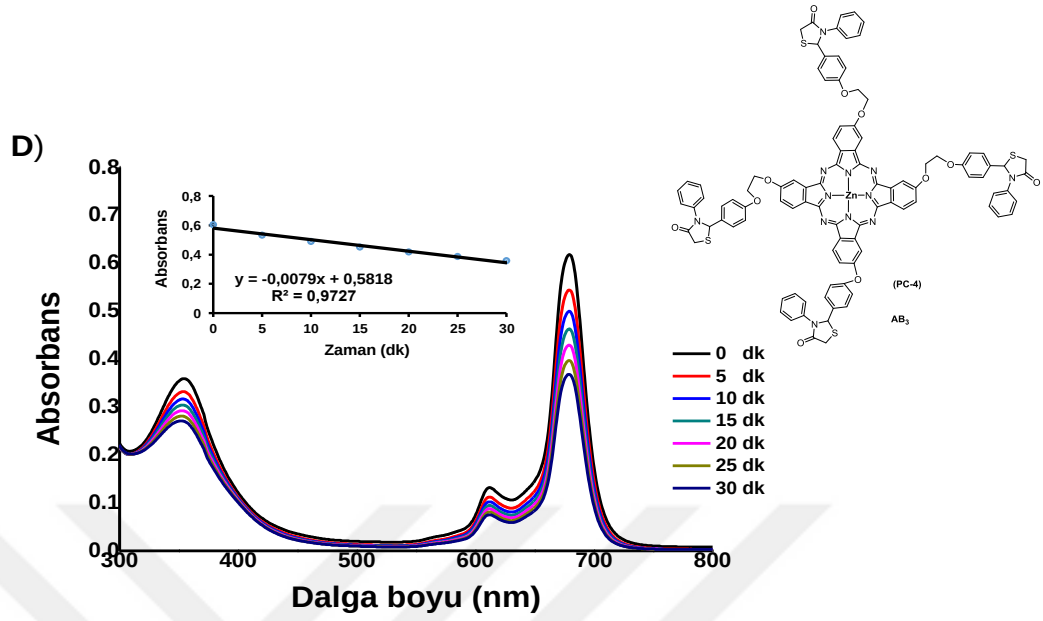
EK 117: PC-4 bileşiminin DMF'de farklı konsantrasyonlarda UV-Vis absorpsiyon spektrumu



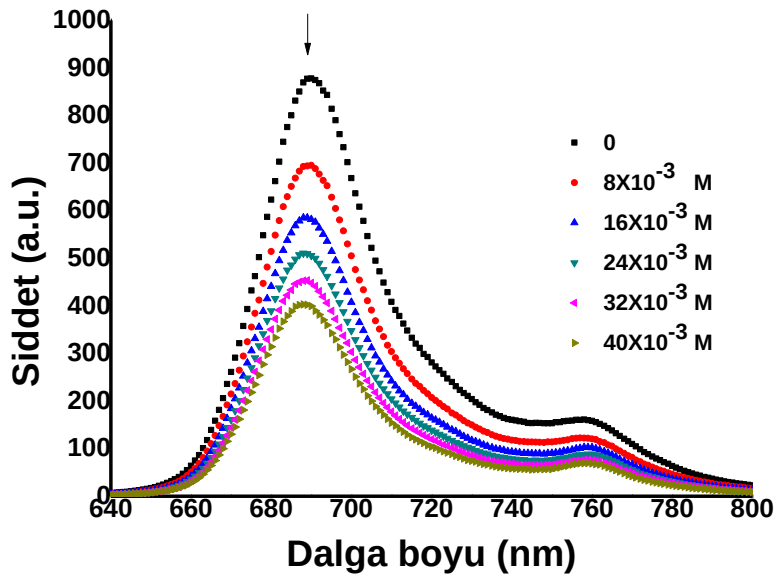
EK 118: PC-4 bileşiminin DMF'de singlet oksijen UV-Vis absorpsiyon spektrumu



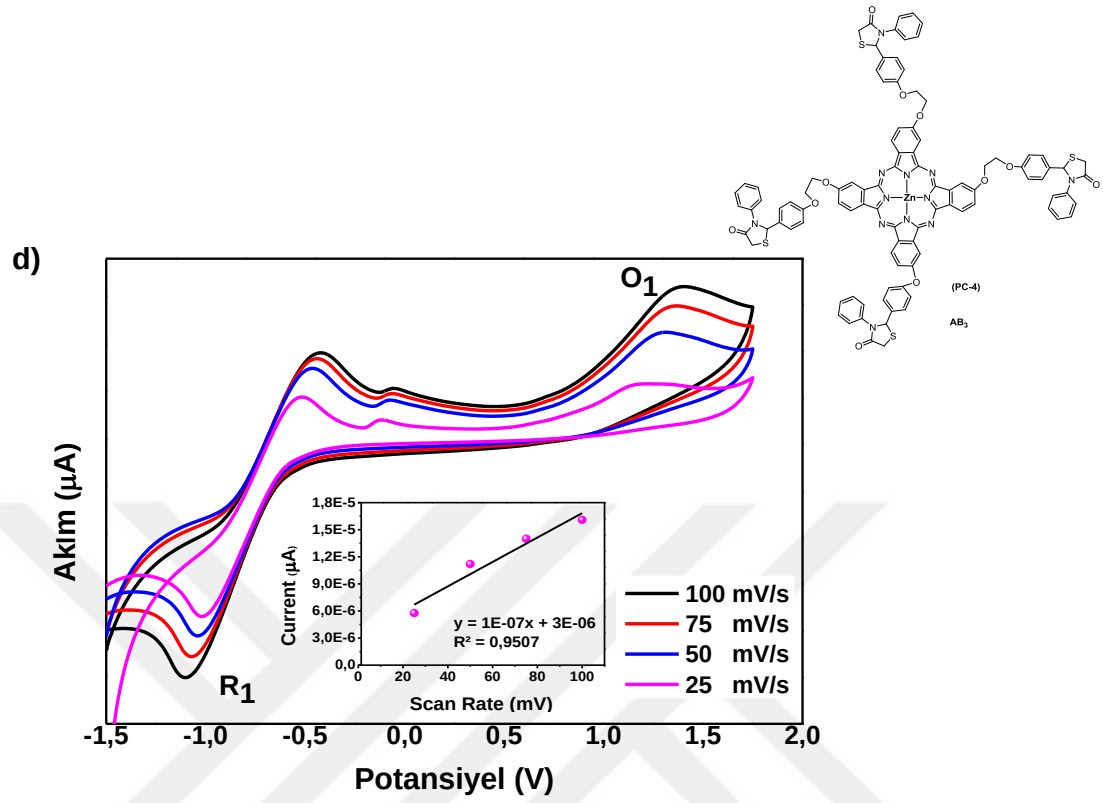
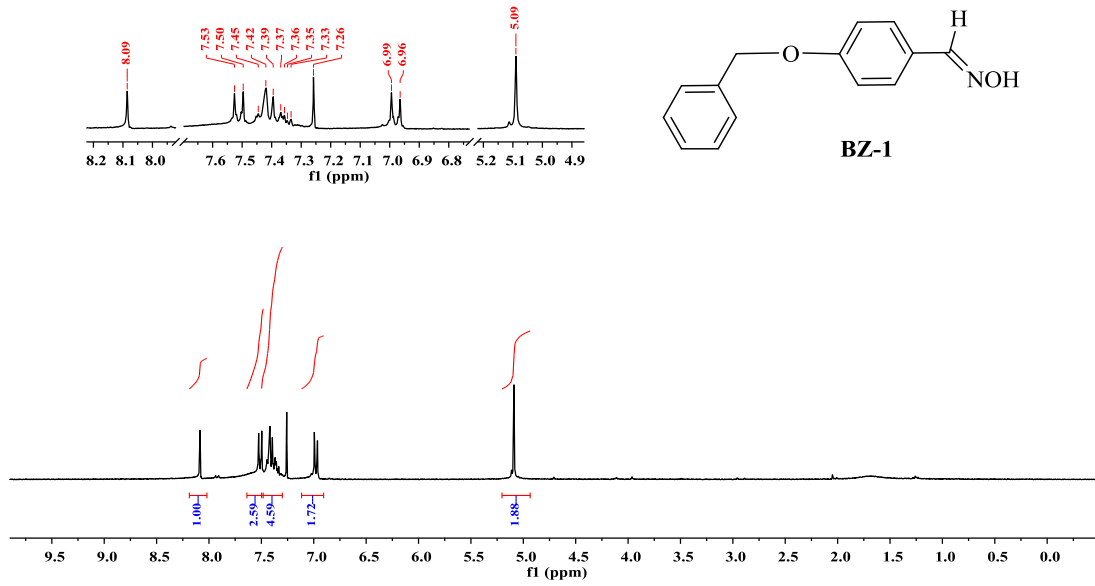
EK 119: PC-4 bileşiminin DMF'de fotobozunma UV-Vis absorpsiyon spektrumu

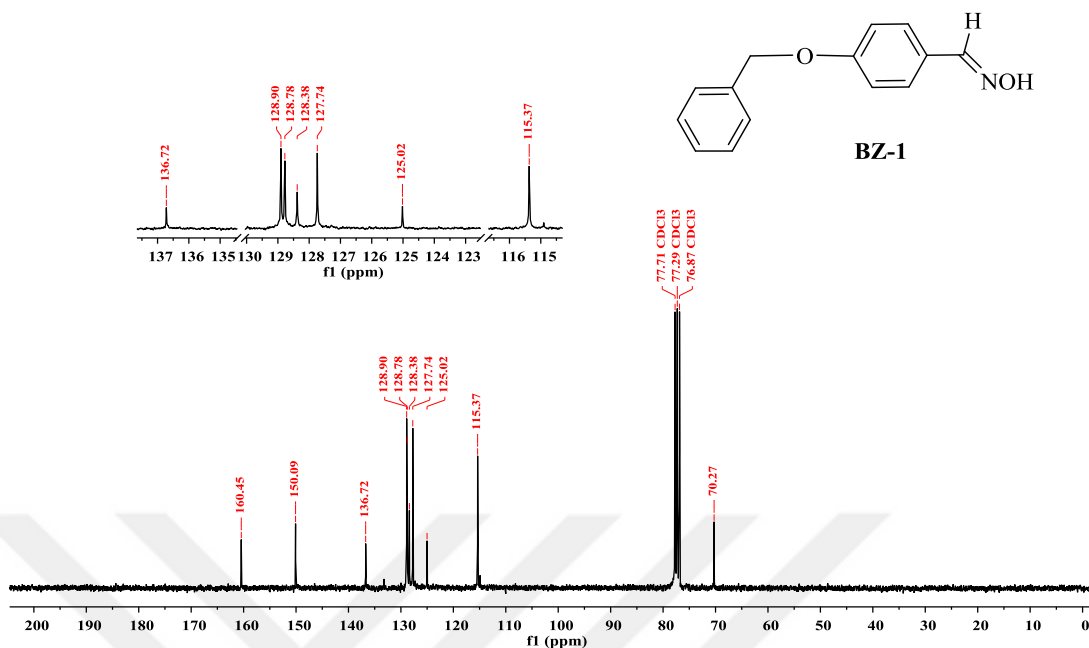


EK 120: PC-4 bileşiminin DMF'de BQ söndürme floresans spektrumu

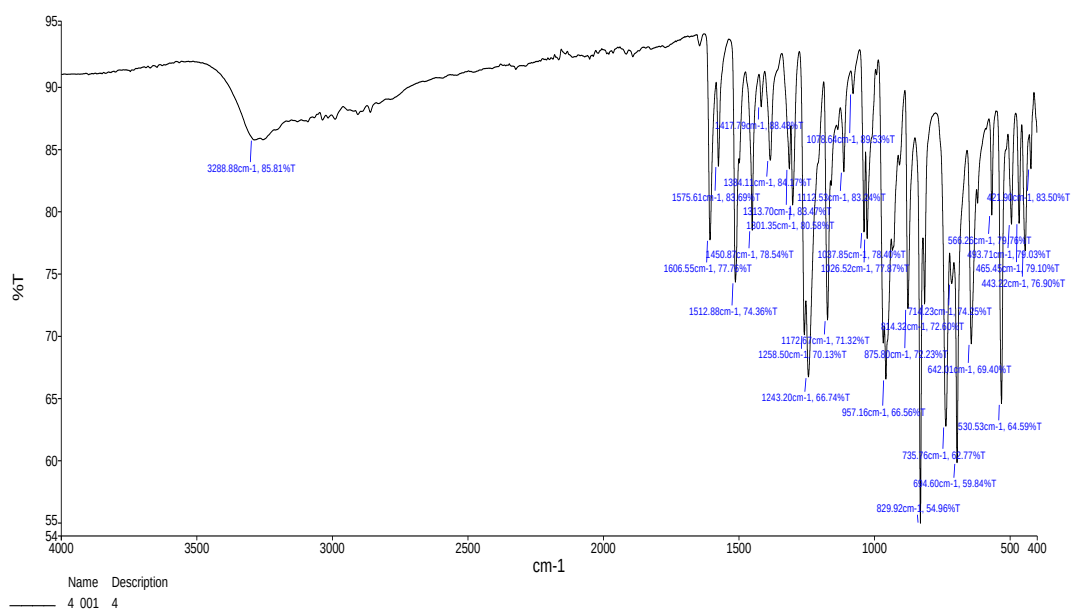


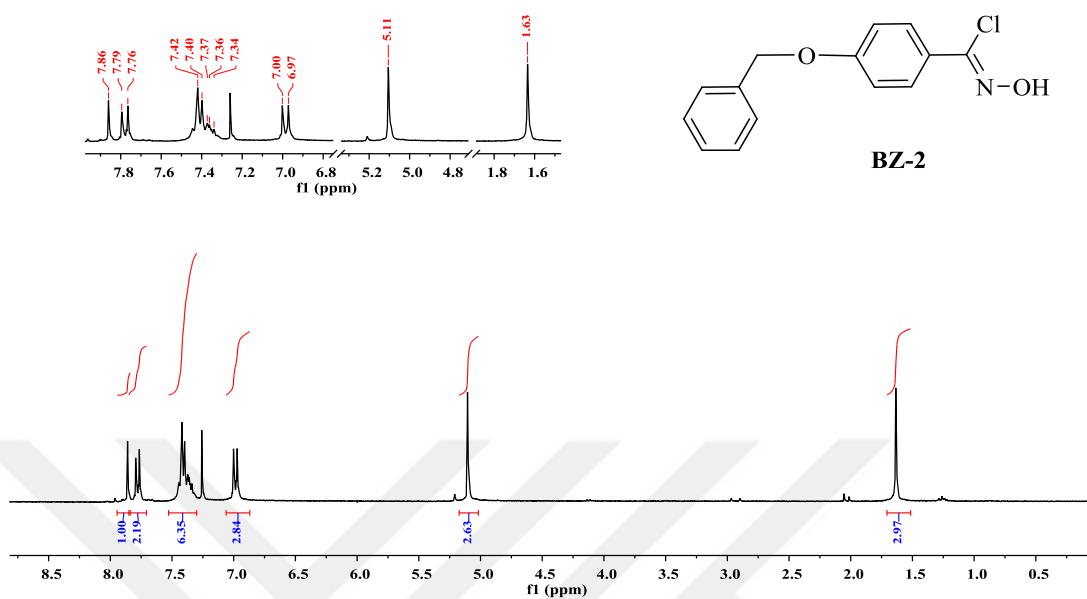
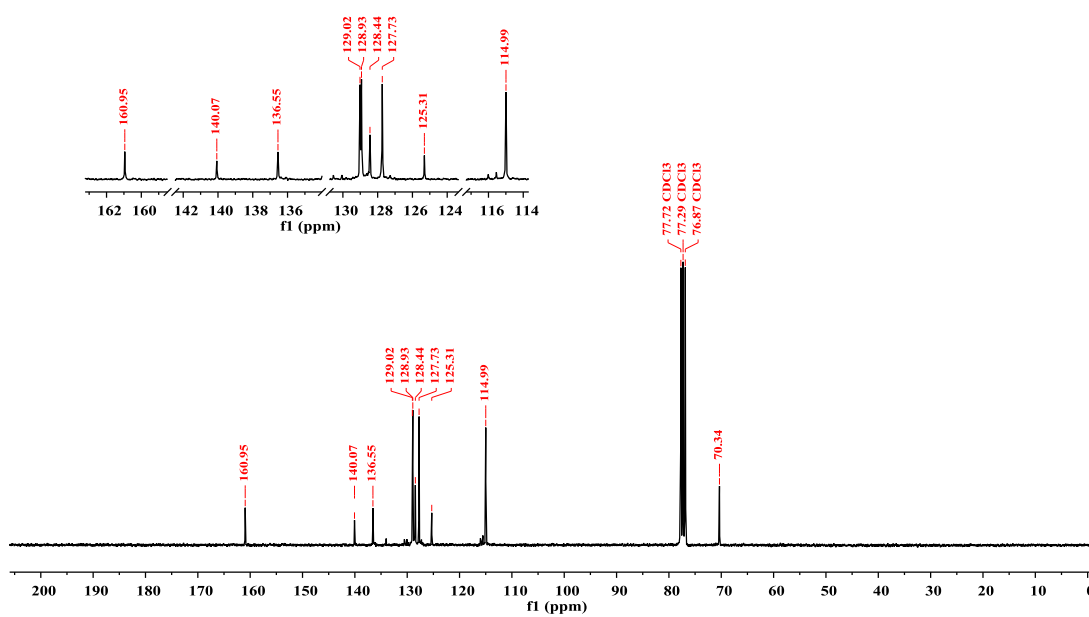
EK 121: PC-4 bileşiminin DMF'de döngüsel voltamogramı

EK 122: BZ-1 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

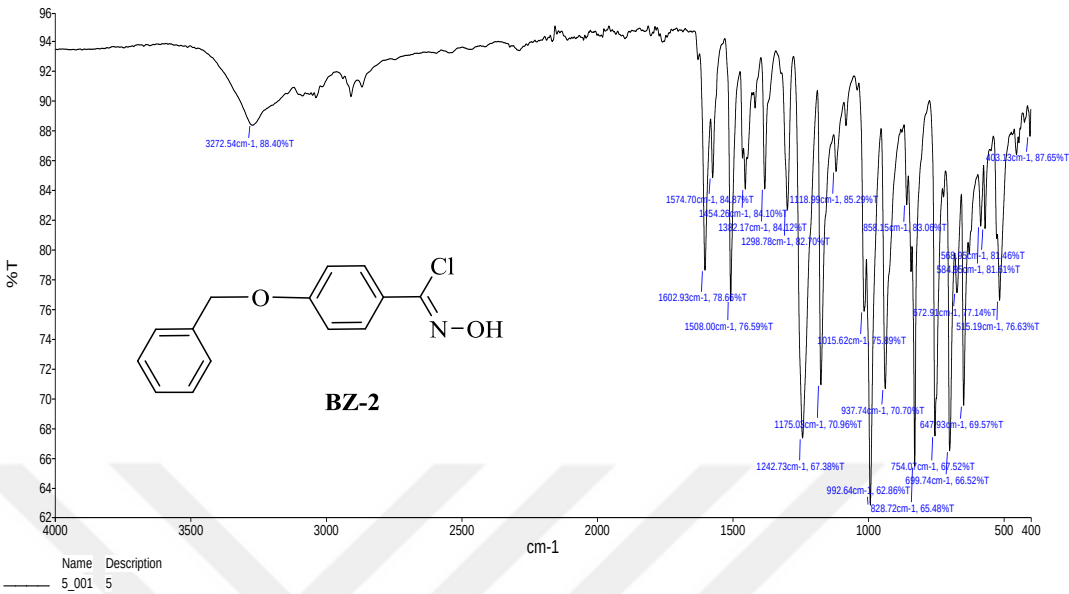
EK 123: BZ-1 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK 124: BZ-1 bileşiğinin IR spektrumu

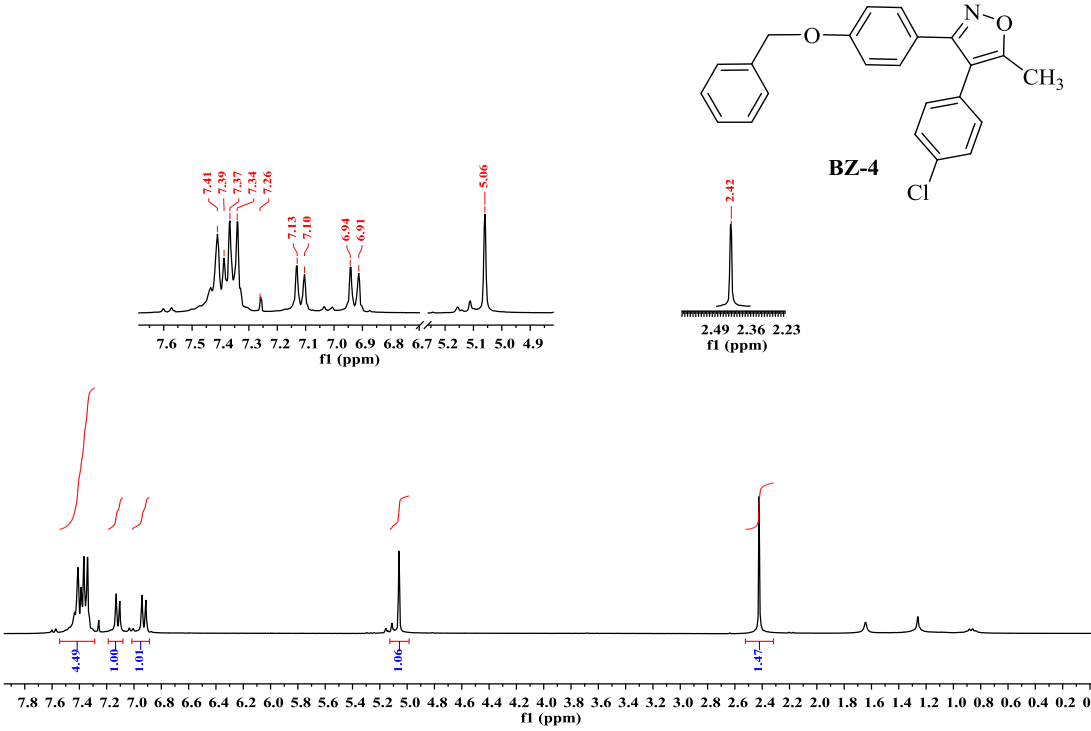


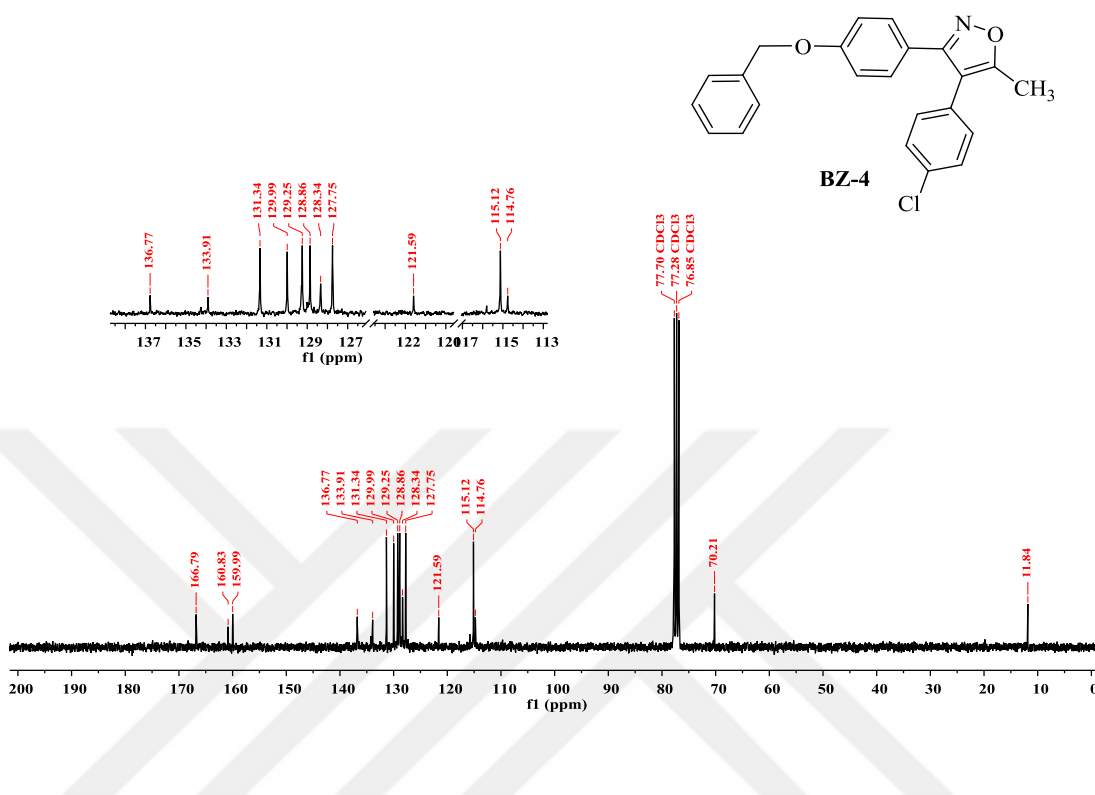
EK 125: BZ-2 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 126: BZ-2 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK 127: BZ-2 bileşiminin IR spektrumu

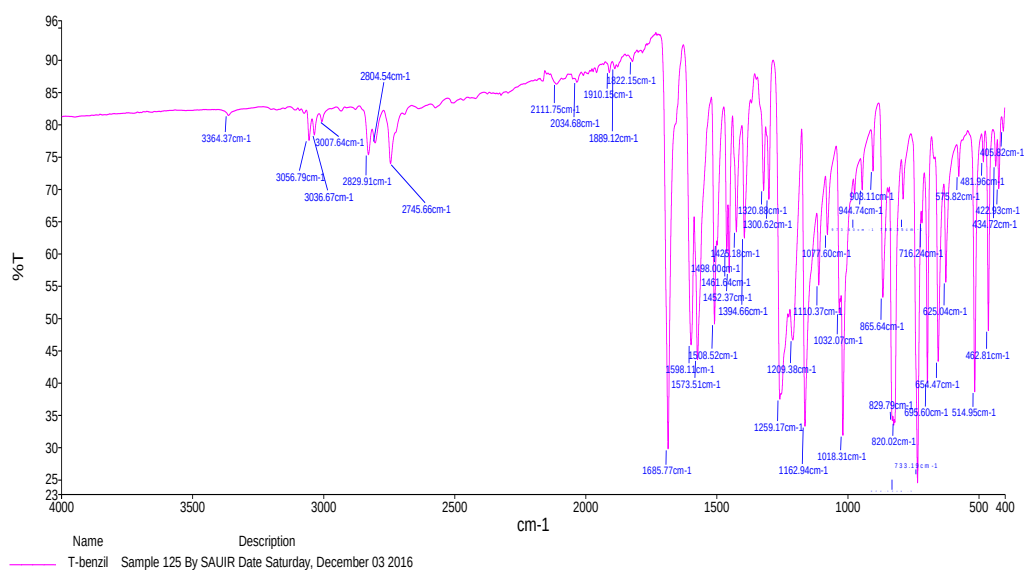


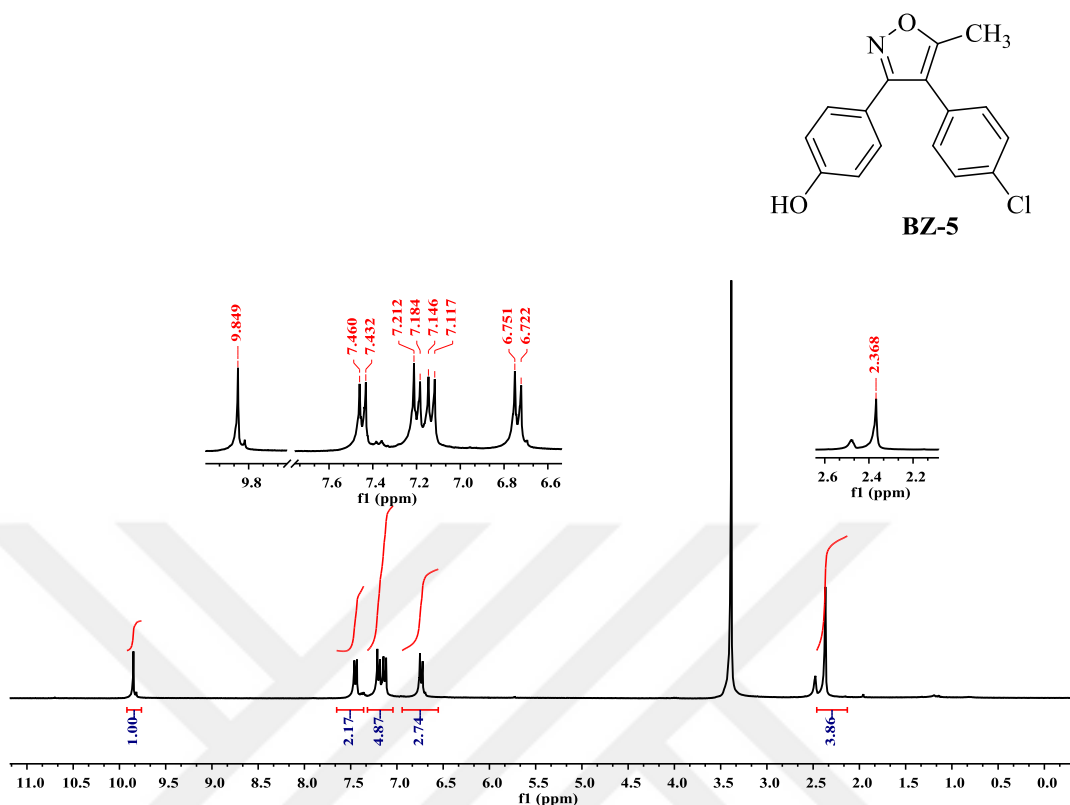
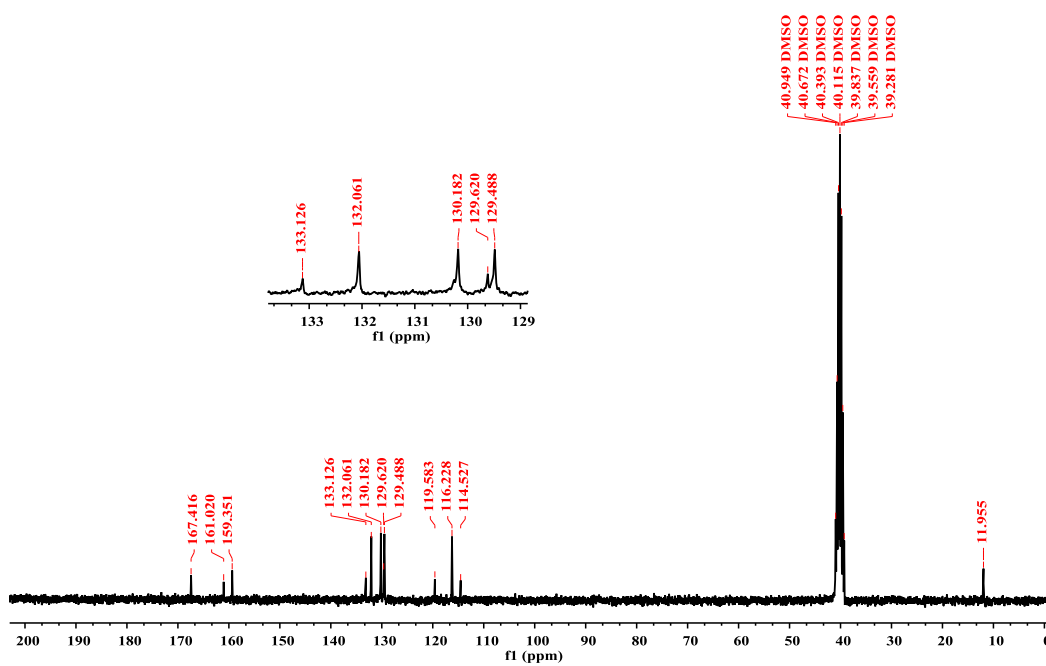
EK 128: BZ-4 bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



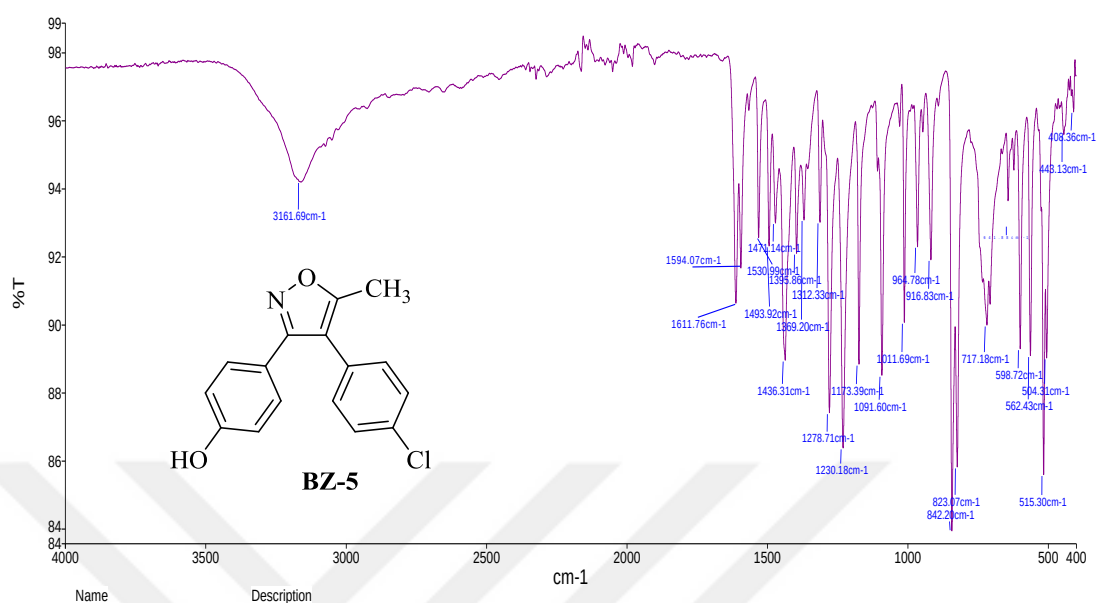
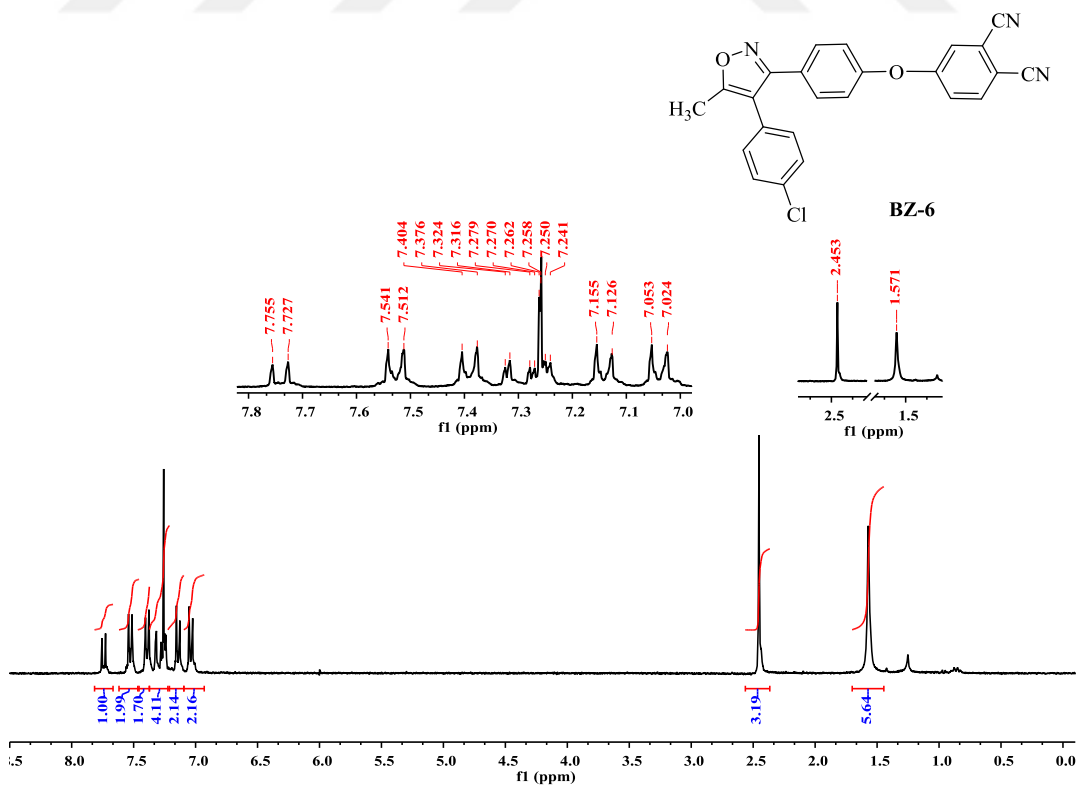
EK 129: BZ-4 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK 130: BZ-4 bileşiminin IR spektrumu

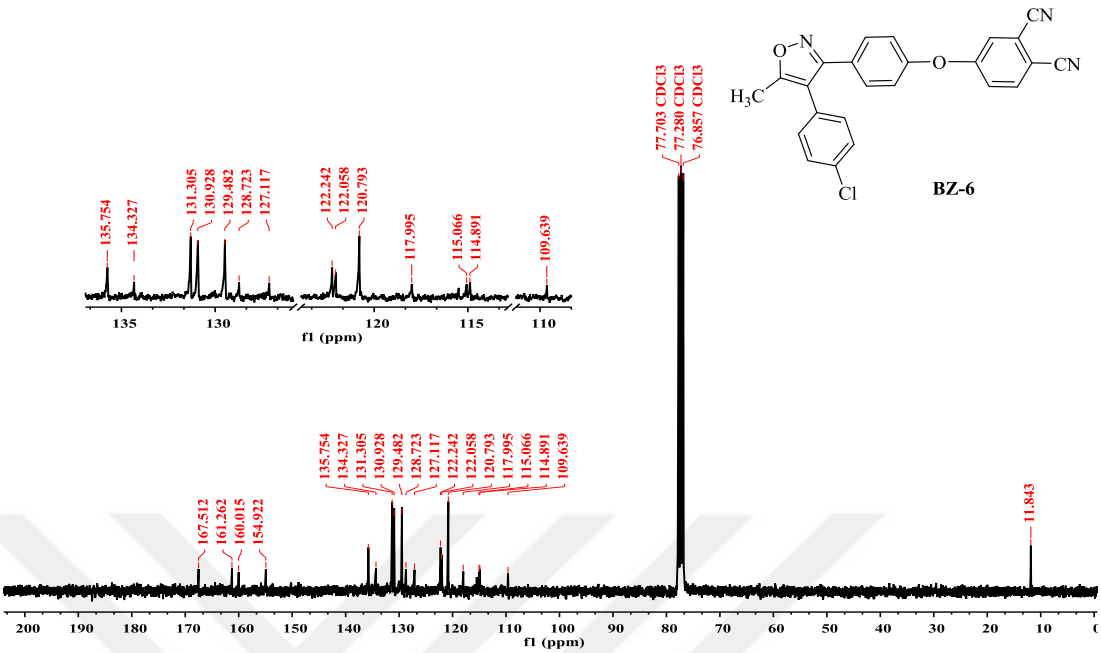


EK 131: BZ-5 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)EK 132: BZ-5 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

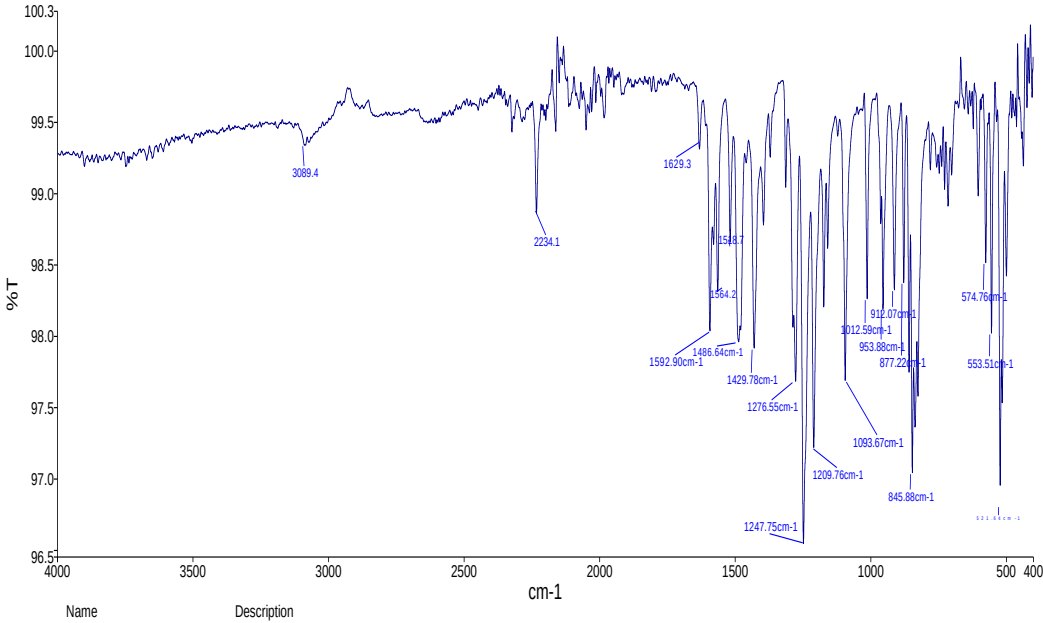
EK 133: BZ-5 bileşiğinin IR spektrumu

EK 134: BZ-6 bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

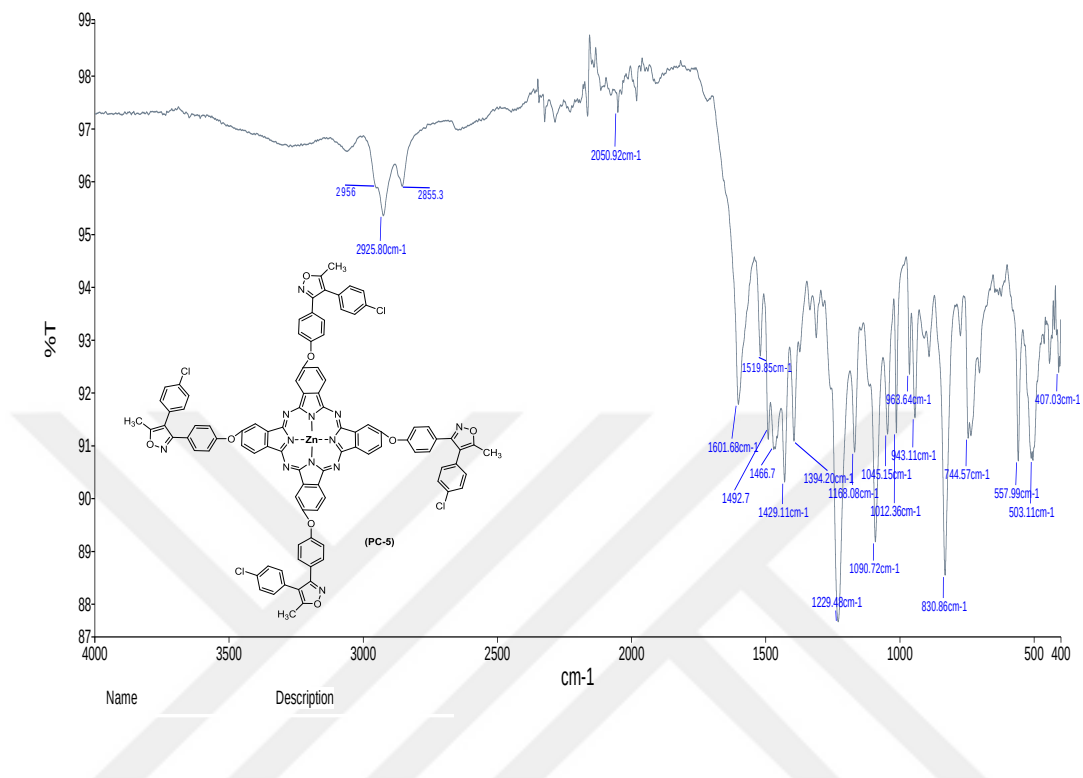
EK 135: BZ-6 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



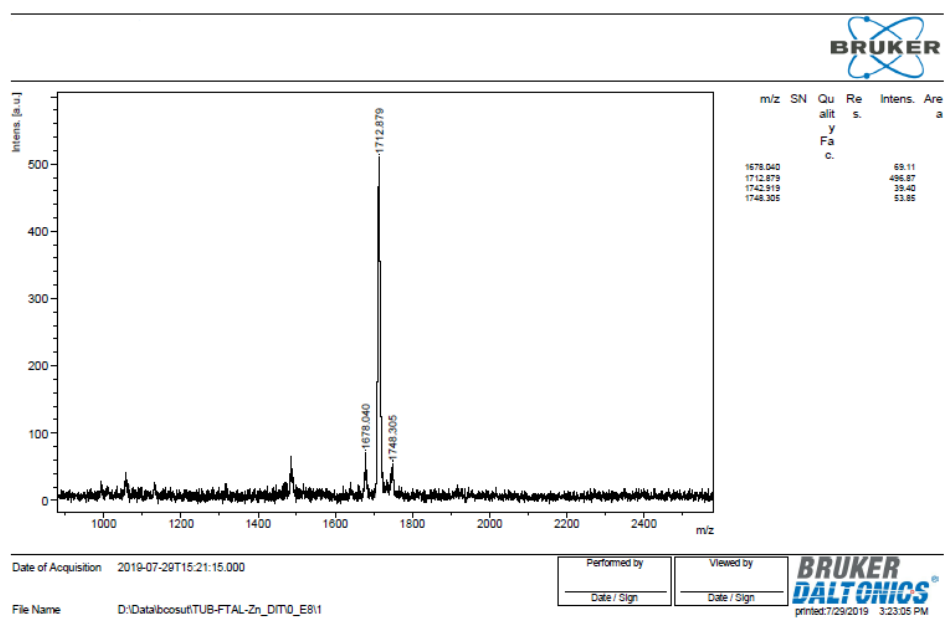
EK 136: BZ-6 bileşiğinin IR spektrumu

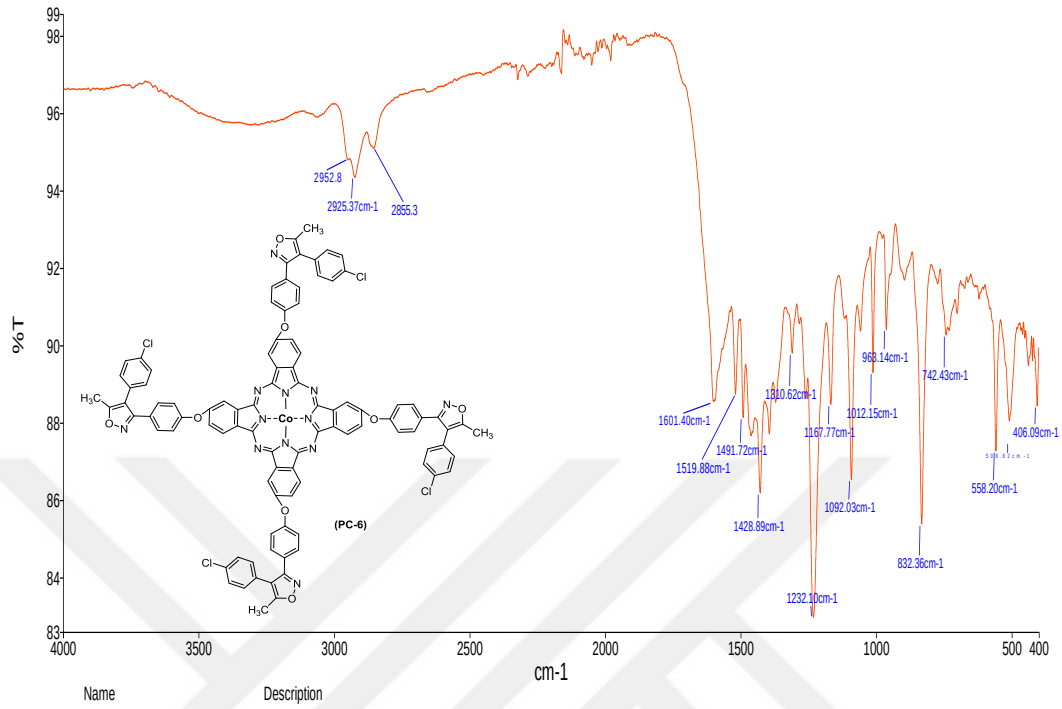
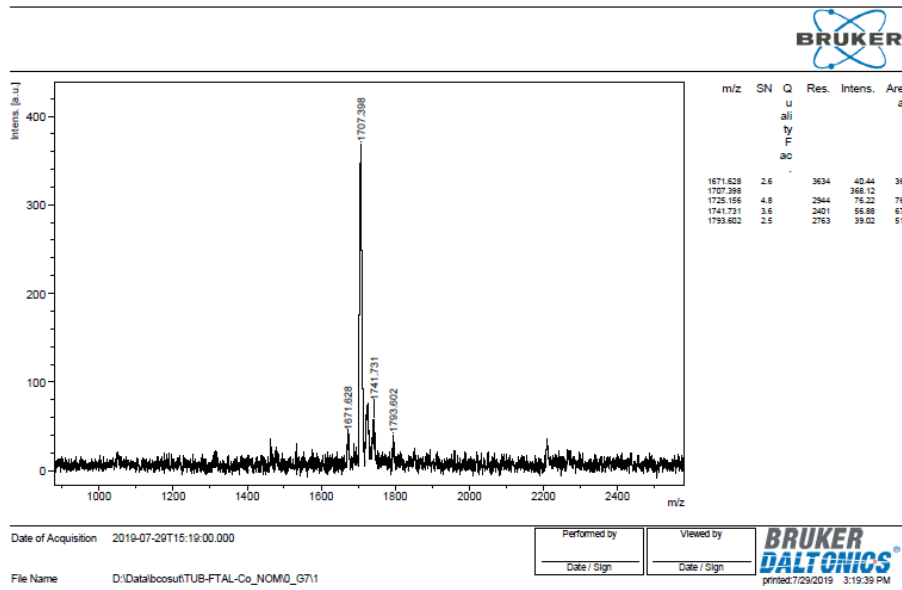


EK 137: PC-5 bileşiminin IR spektrumu

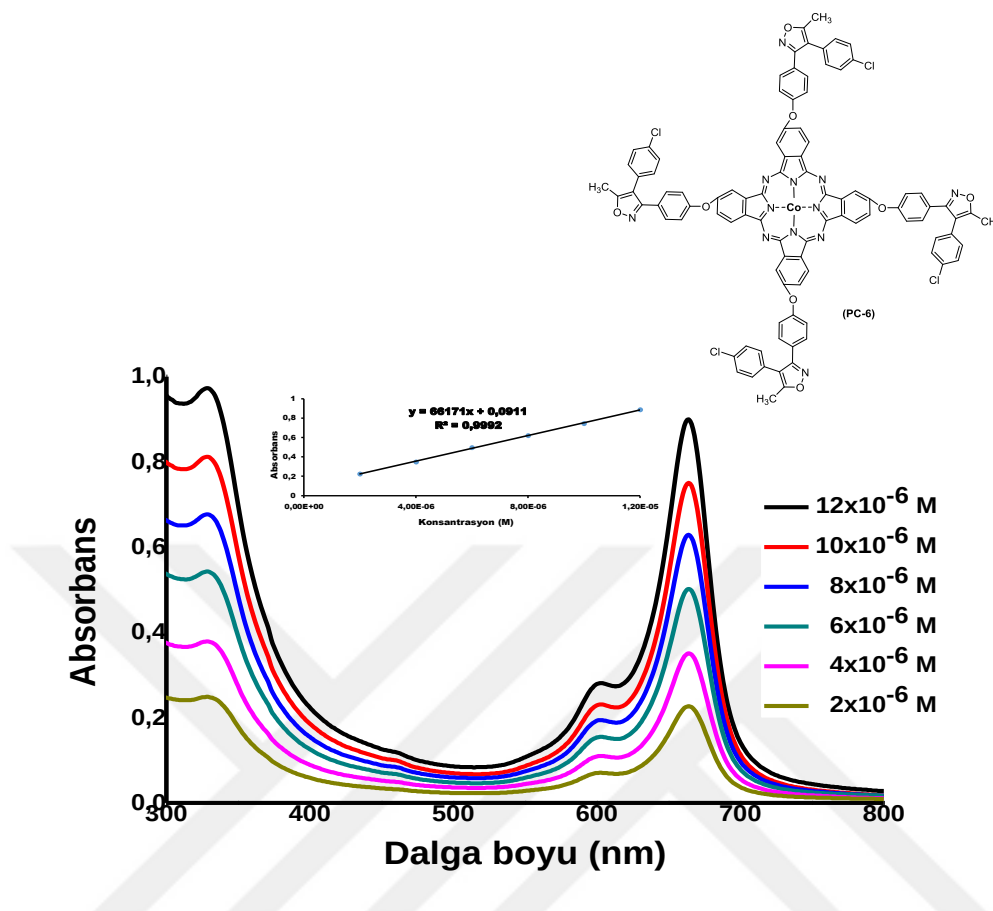
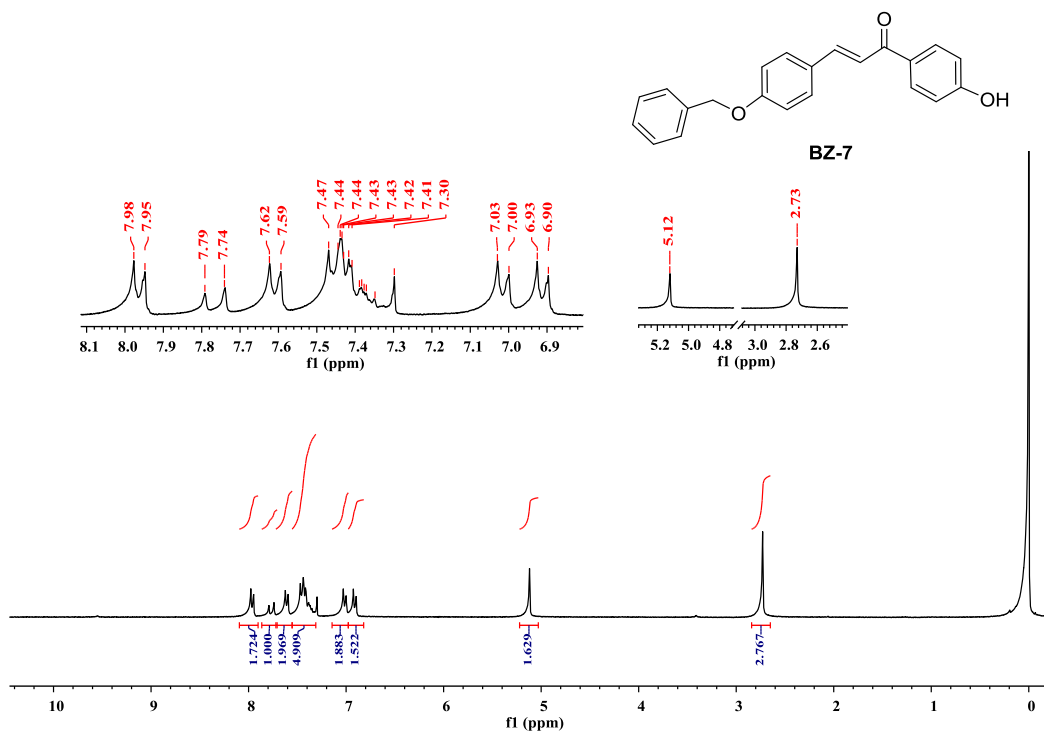


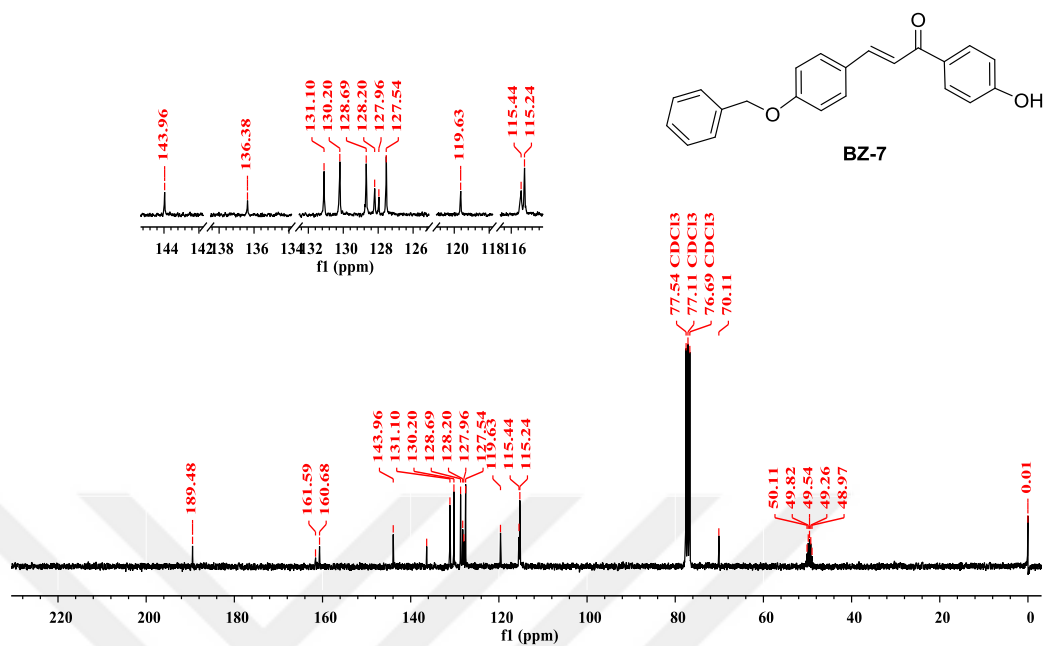
EK 138: PC-5 bileşiminin kütle spektrumu



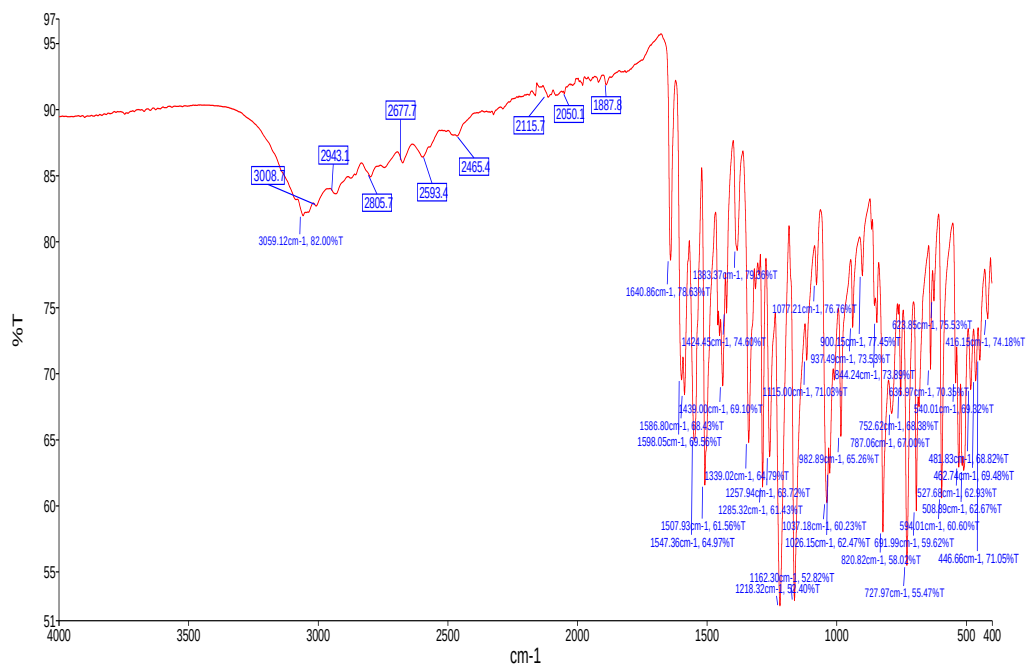
EK 139: PC-6 bileşiminin IR spektrumu**EK 140:** PC-6 bileşiminin kütle spektrumu

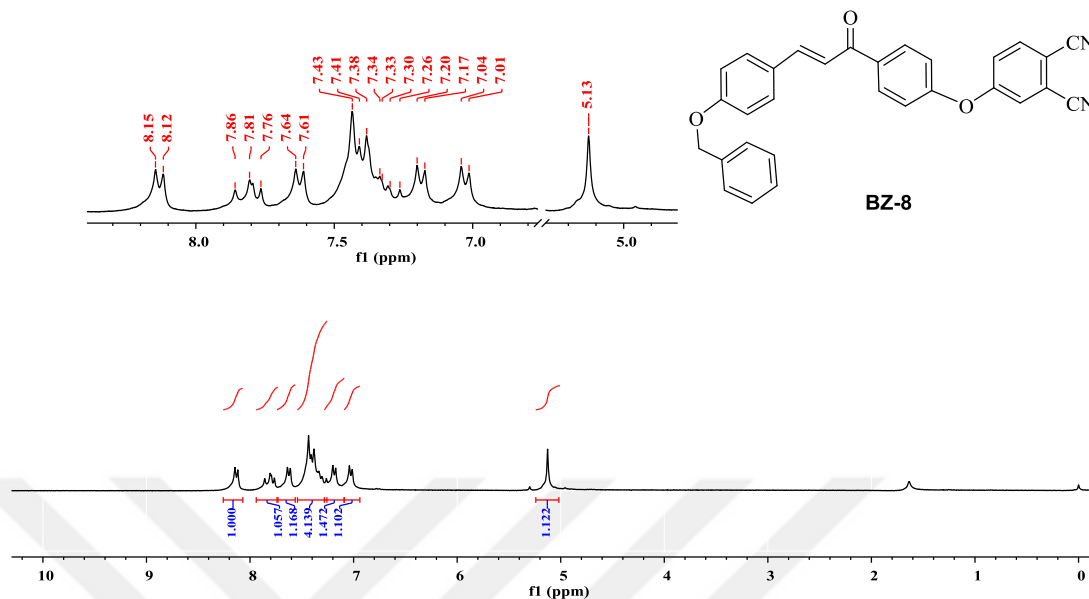
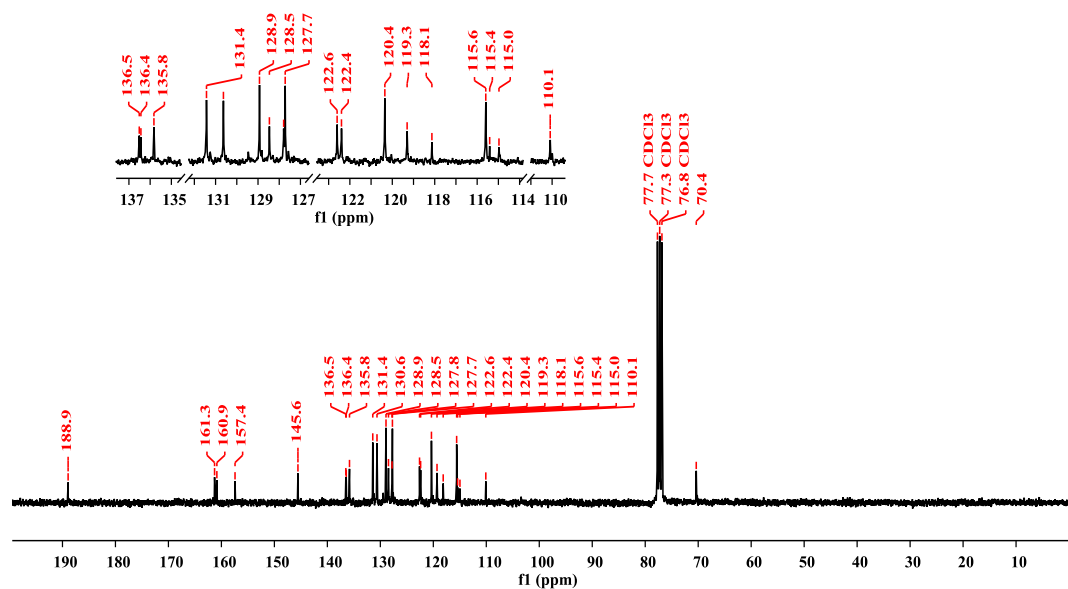
EK 141: PC-6 bileşiminin DMF'de farklı konsantrasyonlarda UV-Vis absorpsiyon spektrumu

EK 142: BZ-7 bileşiminin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃/CD₃OD: 5/1)

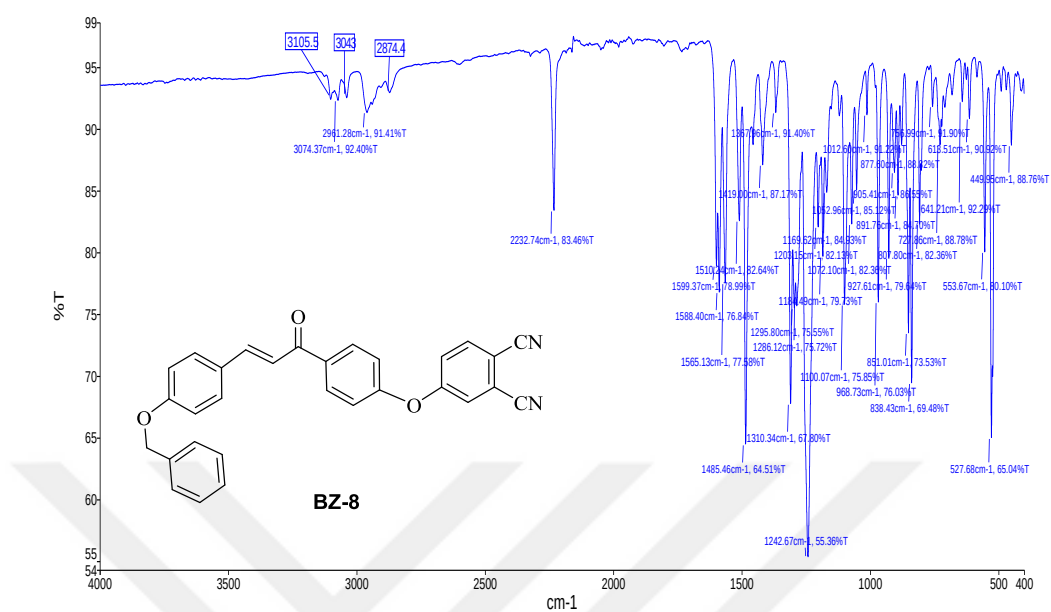
EK 143: BZ-7 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$: 5/1)

EK 144: BZ-7 bileşiminin IR spektrumu

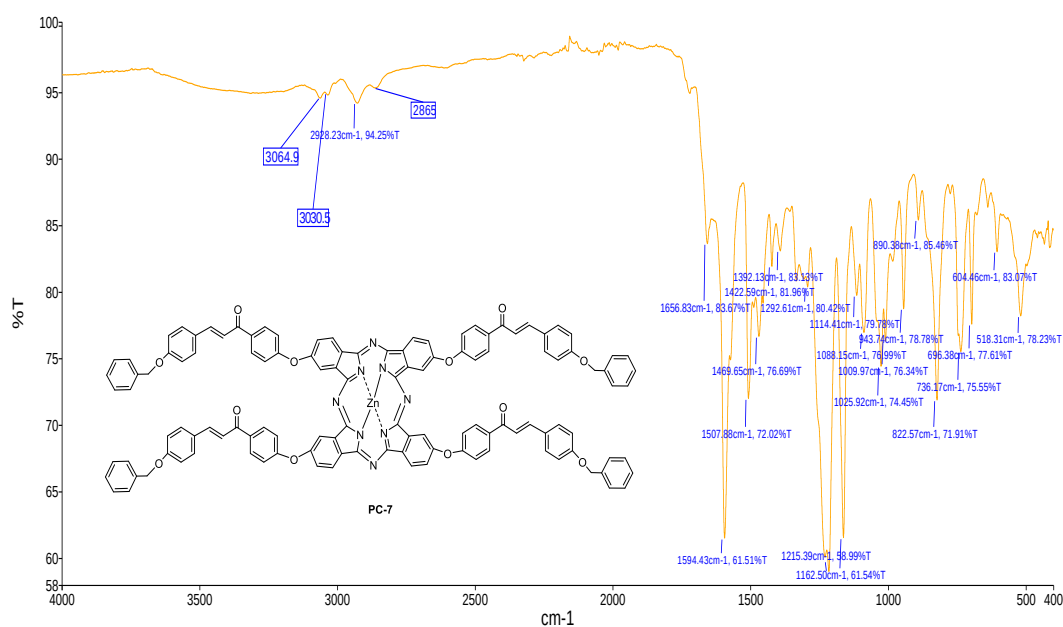


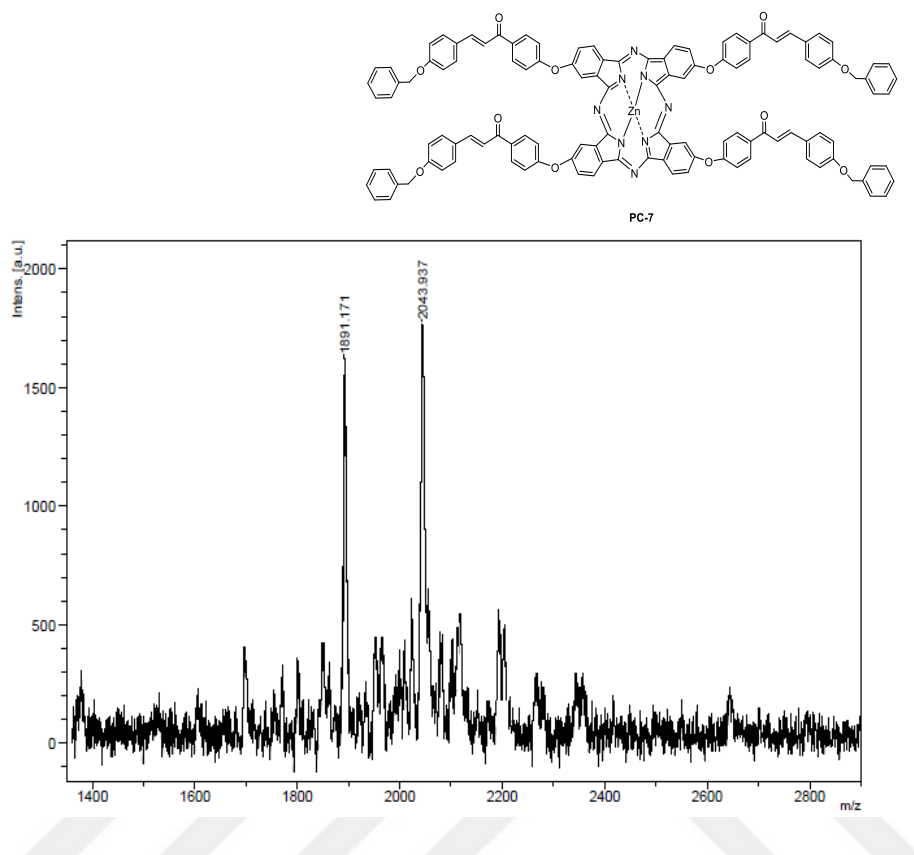
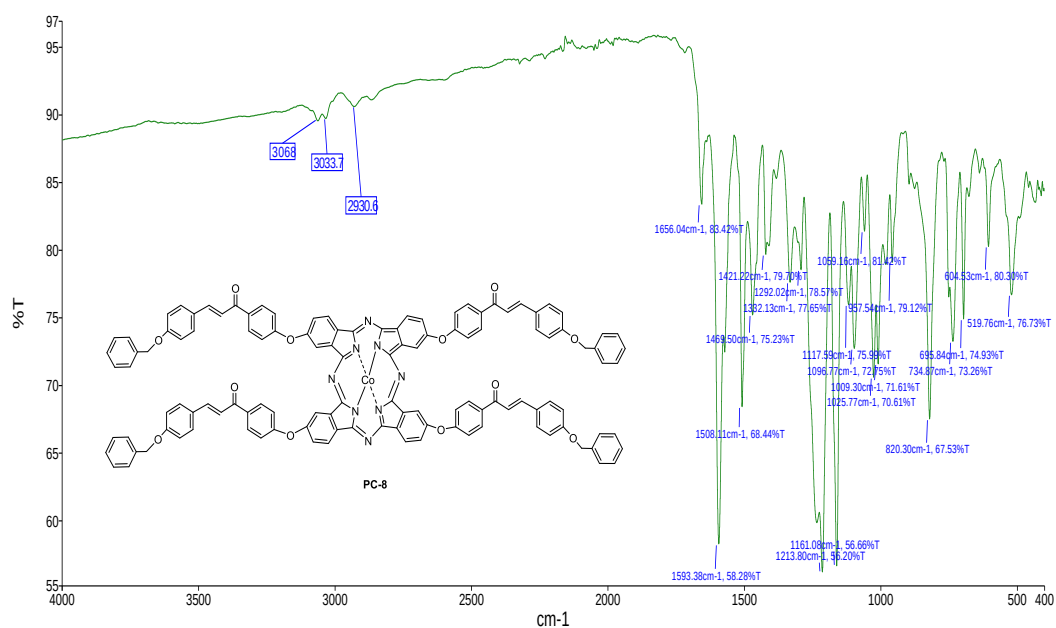
EK 145: BZ-8 bileşiğinin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 146: BZ-8 bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK 147: BZ-8 bileşiğinin IR spektrumu

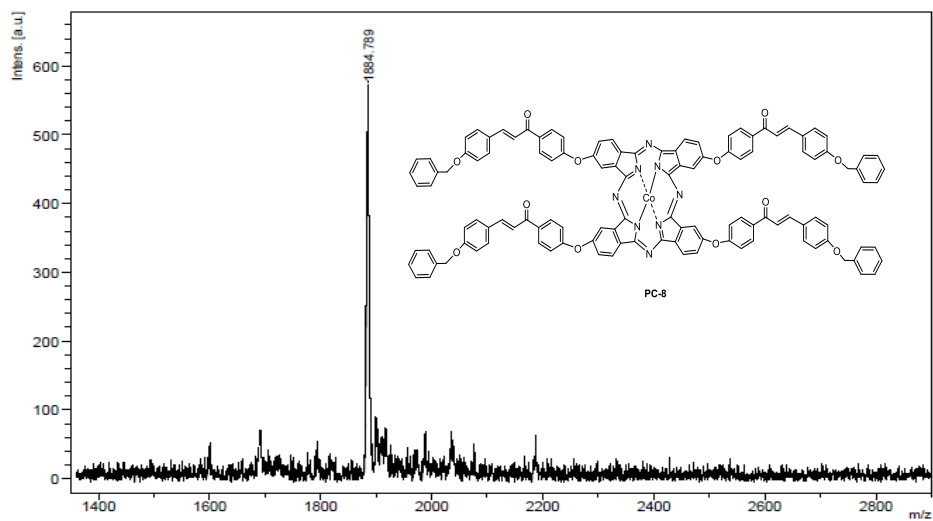
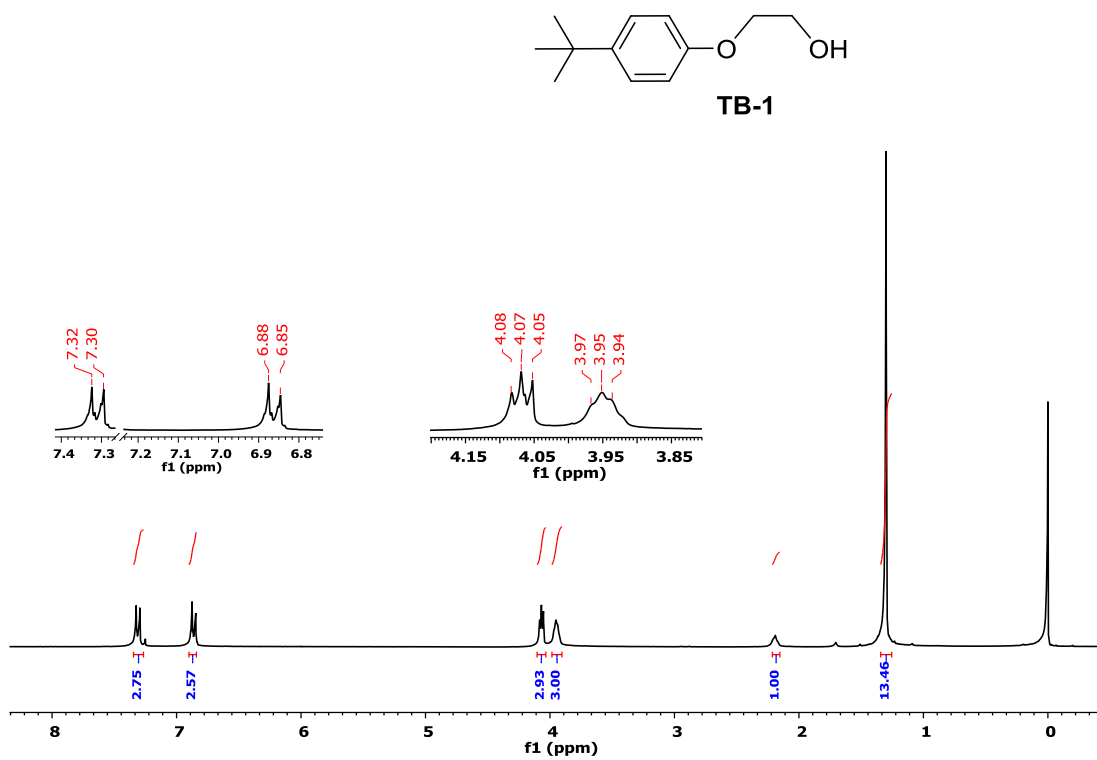


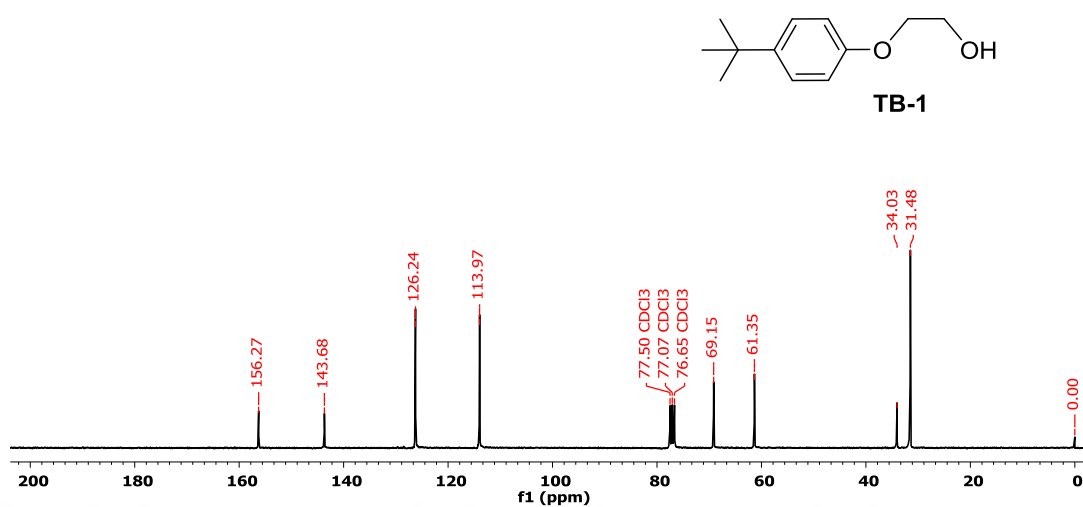
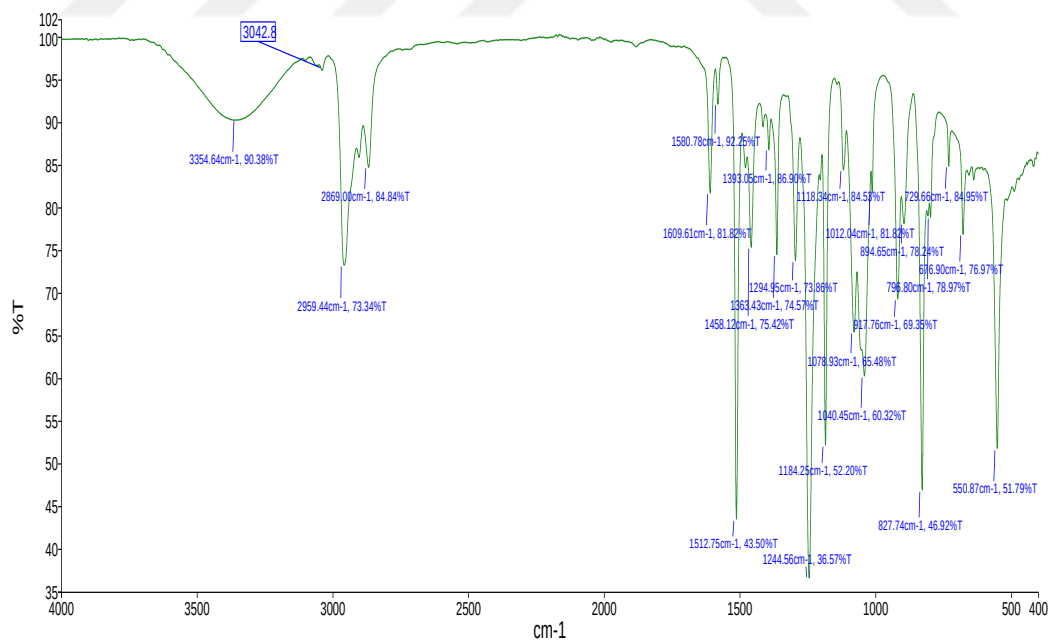
EK 148: PC-7 bileşiğinin IR spektrumu

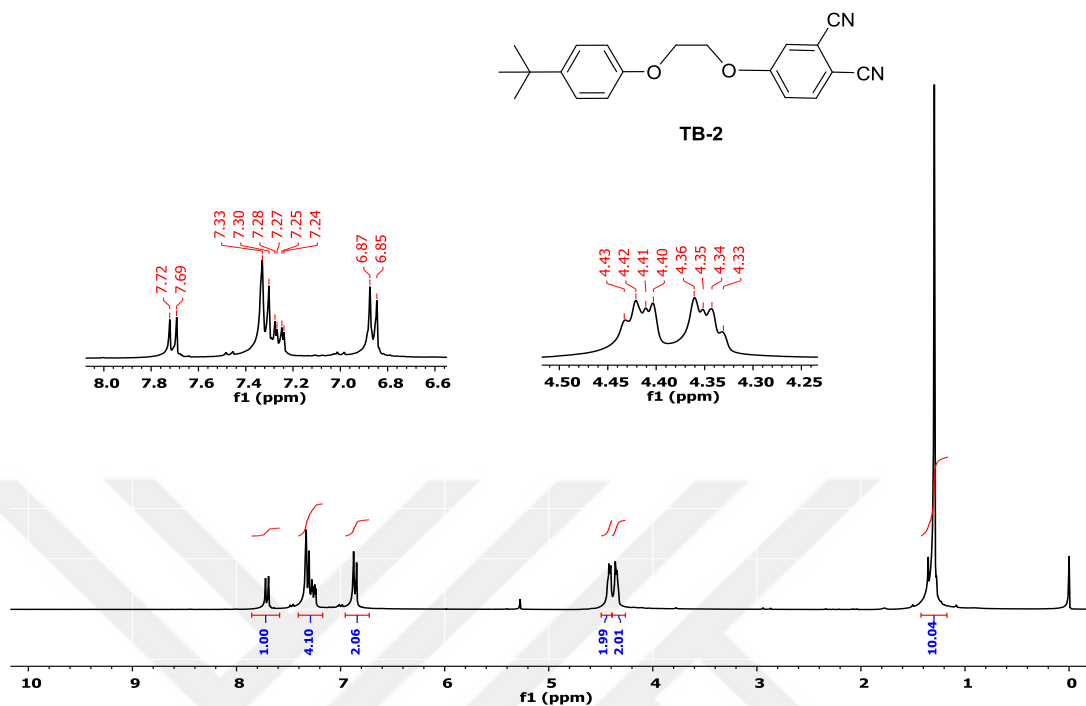
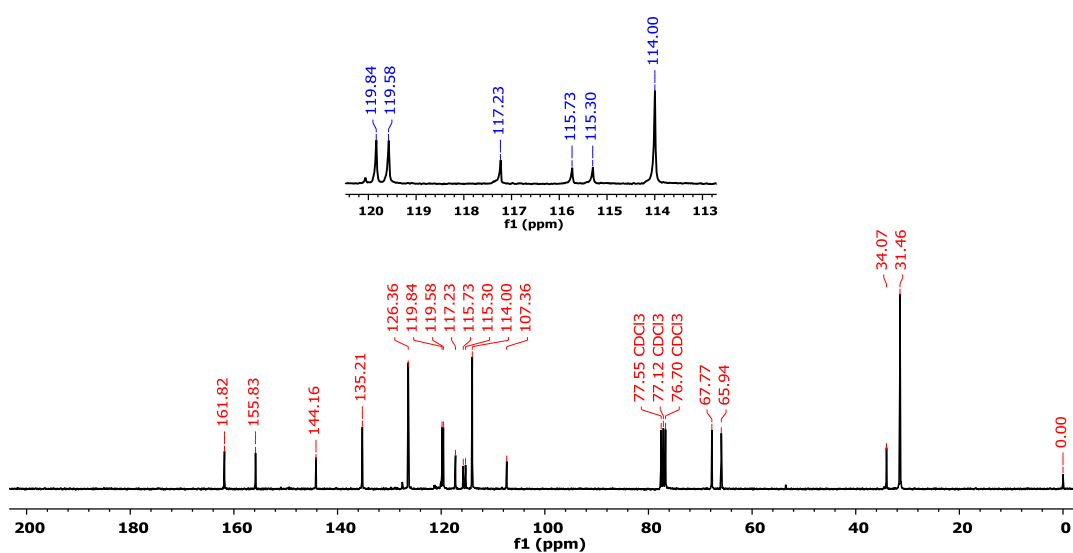


EK 149: PC-7 bileşiminin kütle spektrumu**EK 150:** PC-8 bileşiminin IR spektrumu

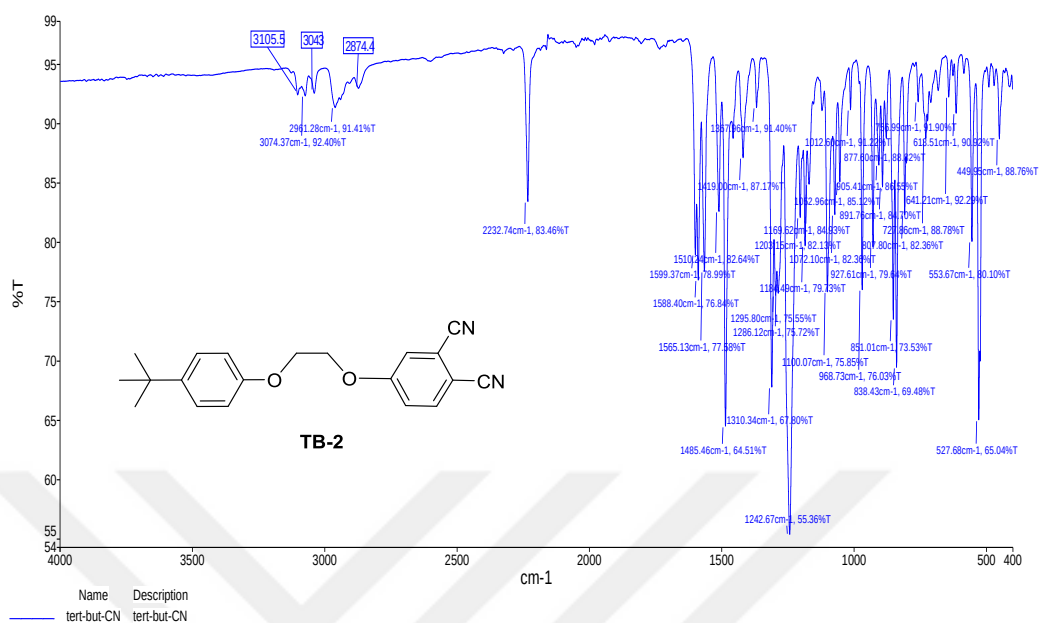
EK 151: PC-8 bileşiminin kütle spektrumu

EK 152: TB-1 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

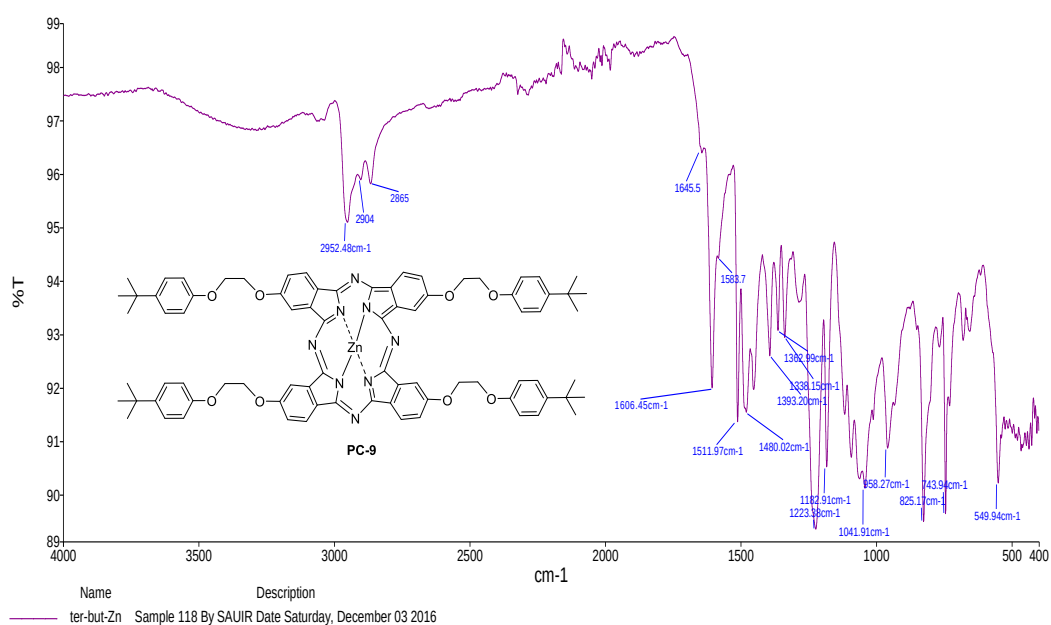
EK 153: TB-1 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)**EK 154:** TB-1 bileşiminin IR spektrumu

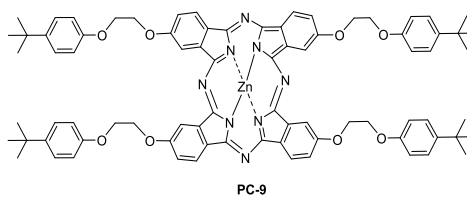
EK 155: TB-2 bileşiminin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)EK 156: TB-2 bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK 157: TB-2 bileşiminin IR spektrumu

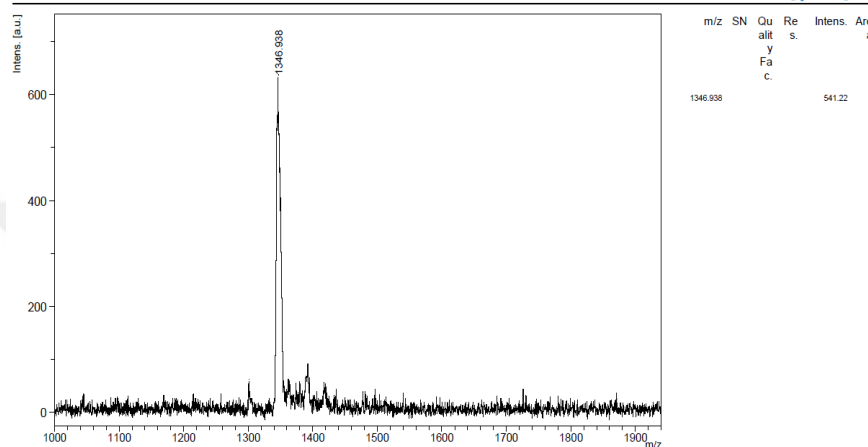


EK 158: PC-9 bileşiminin IR spektrumu



EK 159: PC-9 bileşiminin kütle spektrumu


t-but-zn_dlt



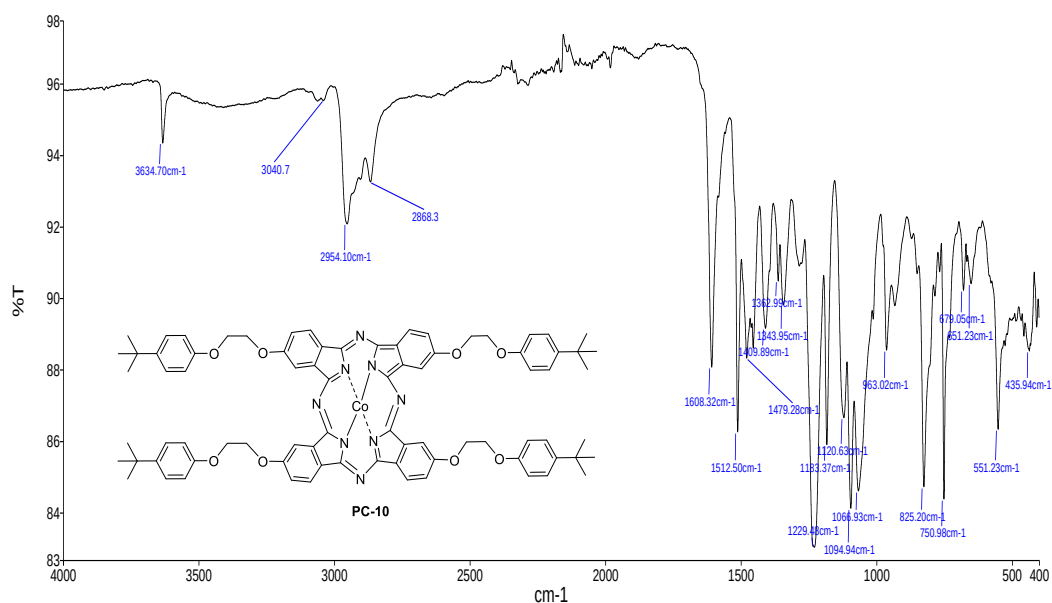
Date of Acquisition 2017-01-09T14:18:31.000

File Name D:\Data\bcosu\l-t-but-zn_dlt0_A5\1

 Performed by
 Date / Sign

 Viewed by
 Date / Sign

BRUKER
DALTONICS
 printed: 1/9/2017 2:19:46 PM

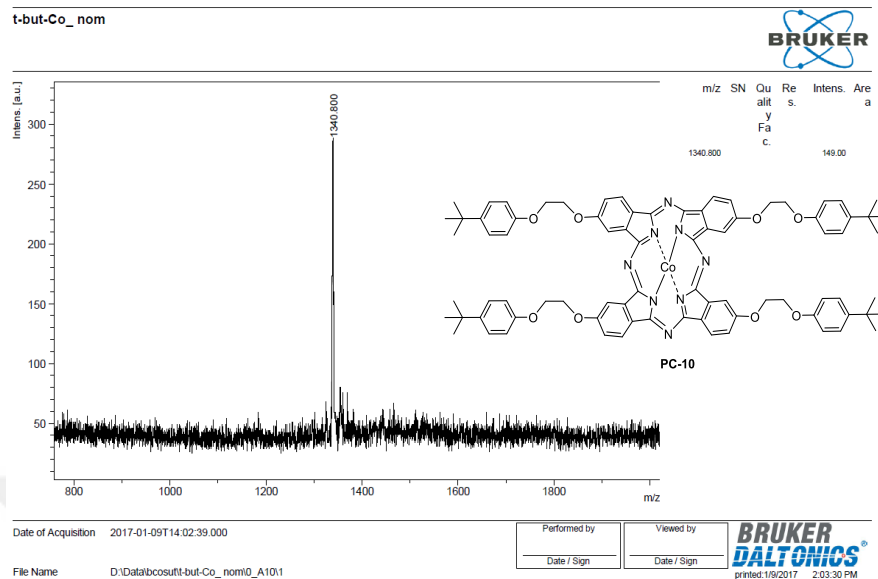
EK 160: PC-10 bileşiminin IR spektrumu


Name

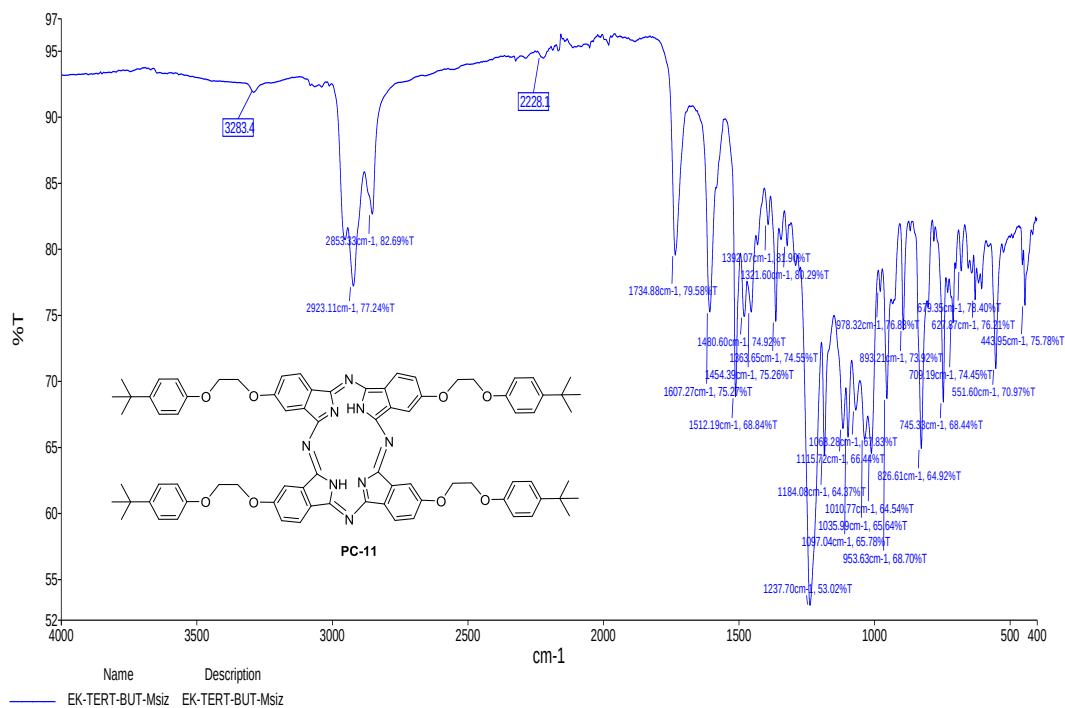
Description

er-but-Co Sample 119 By SAUIR Date Saturday, December 03 2016

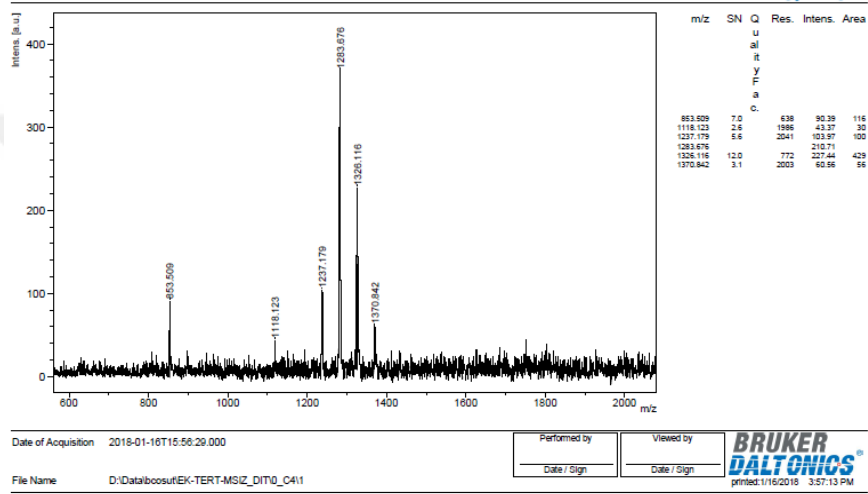
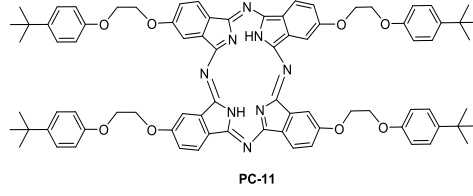
EK 161: PC-10 bileşiminin kütle spektrumu

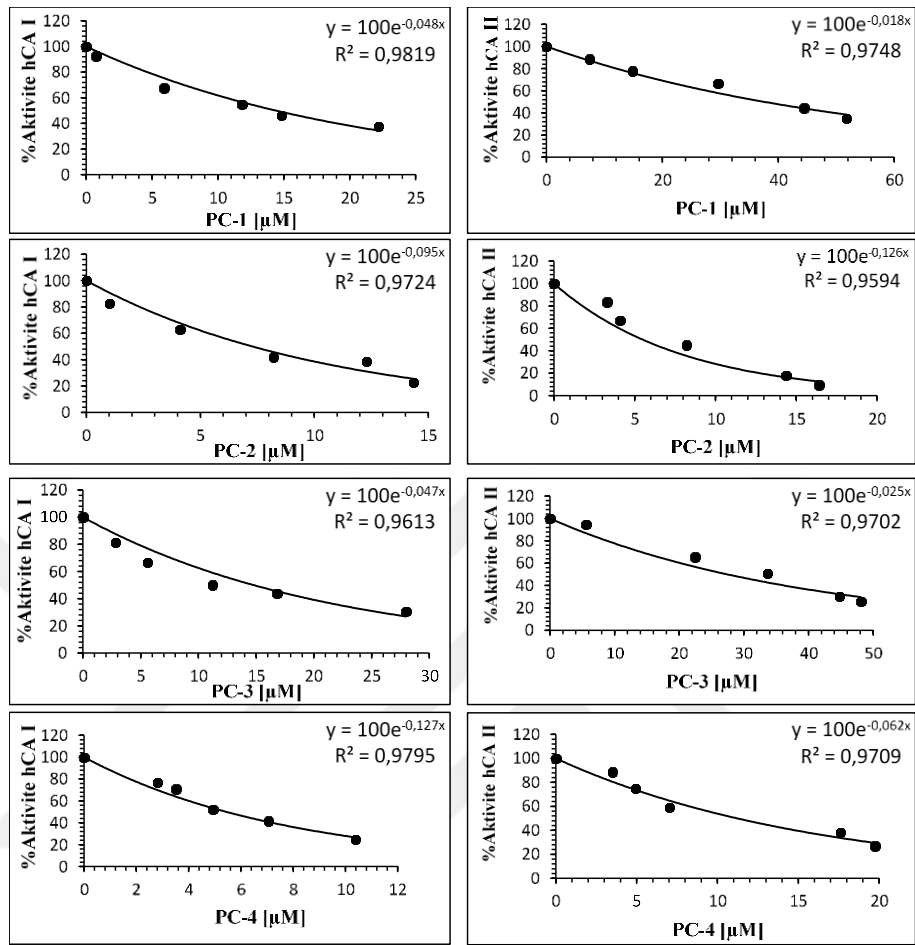
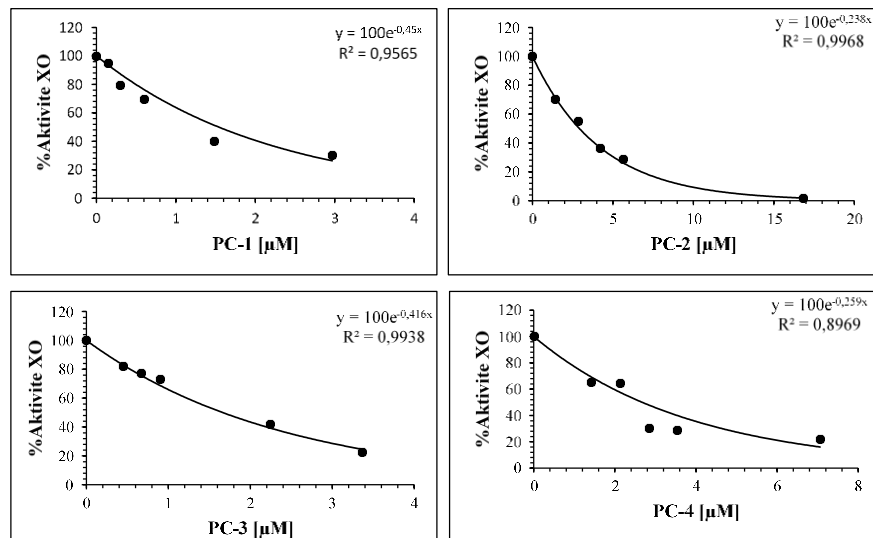


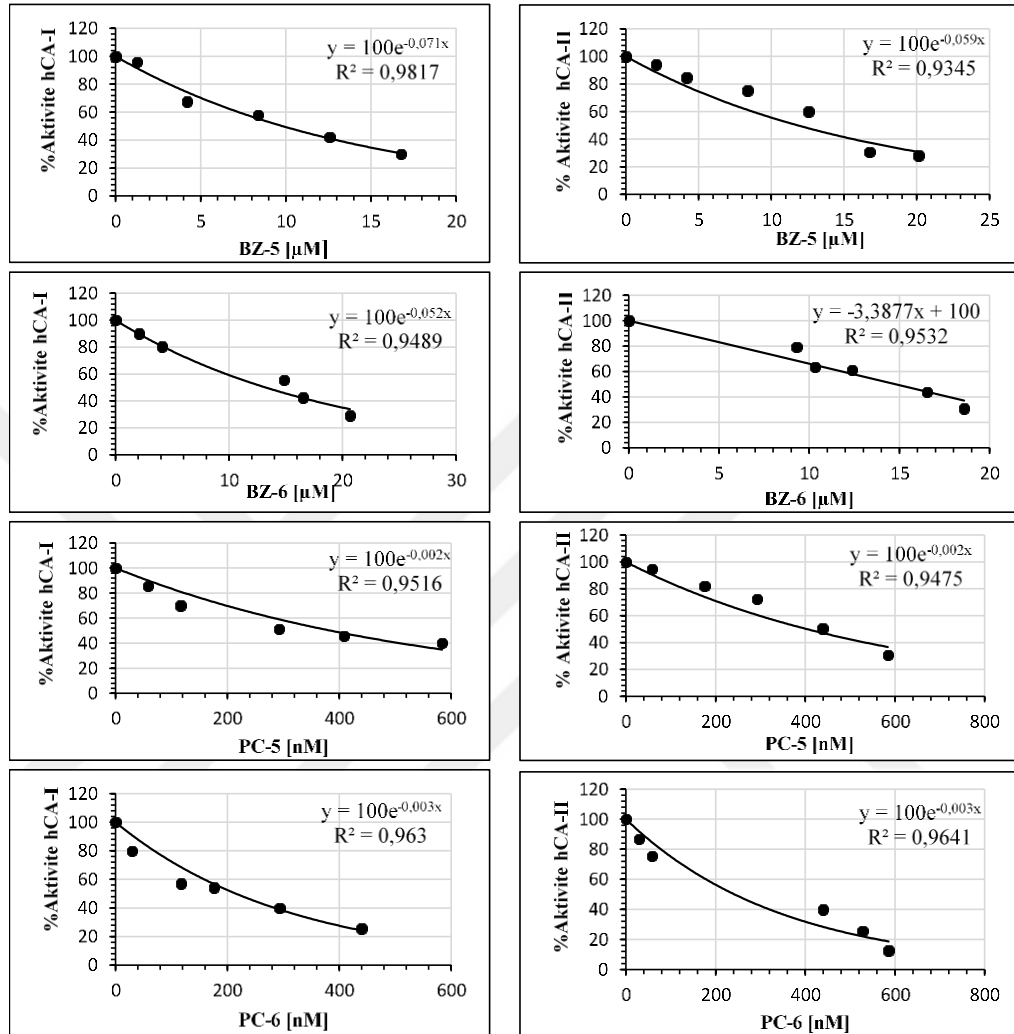
EK 162: PC-11 bileşiminin IR spektrumu



EK 163: PC-11 bileşiminin kütle spektrumu



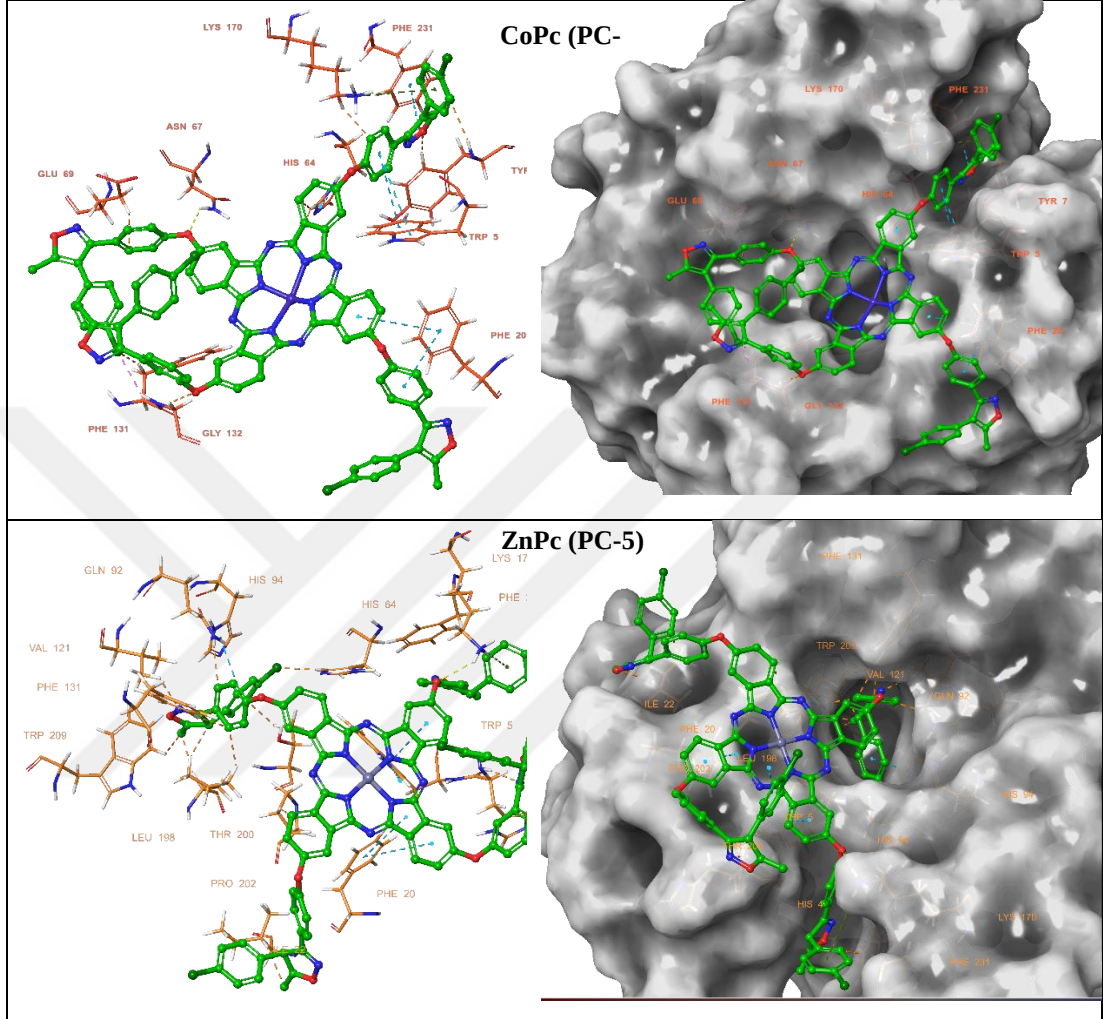
EK 164: hCA I ve II için PC-1, PC-2, PC-3 ve PC-4 IC₅₀ grafikleriEK 165: XO için PC-1, PC-2, PC-3 ve PC-4 IC₅₀ grafikleri

EK 166: hCA I ve II için PC-5 ve PC-6 IC₅₀ grafikleri

EK 167: PC-5 ve PC-6 için hCA-I ve hCA-II docking bağlanma etkileşimleri

	Bileşikler	Hidrojen Bağları (Å) * Halojen Bağları (Å)	π -istifleme * π -kayton	Hidrofobik Etkileşimler
hCA-I	CoPc	TRP7(2.72), LYS57(2.42), ALA132(2.74) *	TRP5, TYR20, HIS64, LYS170*	HIS64, PHE91, ALA132
	ZnPc	TRP5(2.29), ASP72 (2.80), ARG89(2.87) *	TRP5, HIS67	TYR20, ILE60, VAL62, PHE91, LEU131, LEU141, LEU198, PRO202
hCA-II	CoPc	TYR7(2.72), ASN67(2.32), GLY132(2.38) *	TRP5, PHE231, PHE20, HIS64, LYS170*	GLY6, GLU69, GLN92, PHE131, PRO202, LEU204
	ZnPc	LYS170(2.25), TYR7(2.34)	TRP5, PHE20	GLN92, ILE22, HIS64, LEU198, PRO202, LEU204, PHE231

EK 168: PC-5 ve PC-6 için hCA-I ve hCA-II docking bağlanma görüntüsü



hCA-II'nin bağlanma bölgesi üzerindeki Pc komplekslerinin kenetlenme pozu. Sarı kesikli çizgi: H-bağ, açık mavi kesikli çizgi: Pi-Pi yığılma, yeşil kesikli çizgi: Pi-kasyon, turuncu kesikli çizgi: kutupsal etkileşimleri ifade etmektedir.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Emel KARAKILIÇ

ÖĞRENİM DURUMU

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Yılı
Doktora	Sakarya Üniversitesi / Fen Edebiyat Fakültesi / Kimya Bölümü	Devam ediyor
Yüksek Lisans	Sakarya Üniversitesi / Fen Edebiyat Fakültesi / Kimya Bölümü	2015
Lisans	Sakarya Üniversitesi / Fen Edebiyat Fakültesi / Kimya Bölümü	2013
Lise	Süleyman Demirel Lisesi	2007

YABANCI DİL

İngilizce

ESERLER

Makaleler:

1. Karakılıç, E., Alım, Z., Günel, A., & Baran, A. (2022). A versatile study of novel A₃B-type unsymmetric zinc (II) phthalocyanines containing thiazolidin-4-one: Their, carbonic anhydrase I, II isoenzymes, and xanthine oxidase inhibitors evaluation. J. Mol. Struct., 132630.
2. Karakılıç, E., Alım, Z., Emirik, M., & Baran, A. (2021). Some characteristics of new and innovative COX inhibitor derivatives: Potent hCA- I and hCA- II inhibitors supported by molecular docking studies. Applied Organometallic Chemistry, e6537.

3. Aydın, D., Karakılıç, E., Karakurt, S., & Baran, A. (2020). Thiazolidine based fluorescent chemosensors for aluminum ions and their applications in biological imaging. *Spectrochim. Acta A*, 238, 118431.
4. Karakılıç, E., Baran, Ş., Ögütçü, H., Akdemir, A., & Baran, A. (2020). rac- and meso- Cyclohexanoids: Their α - , β - glycosidases, antibacterial, antifungal activities, and molecular docking studies. *Archiv der Pharmazie*, 353(3), 1900267.
5. Baran, A., Col, S., Karakılıç, E., & Özen, F. (2020). Photophysical, photochemical and DNA binding studies of prepared phthalocyanines. *Polyhedron*, 175, 114205.
6. Baran, A., Karakılıç, E., Özlem, F. A. İ. Z., & Furkan, Ö. Z. E. N. (2020). Synthesis of chalcone-containing zinc and cobalt metallophthalocyanines; investigation of their photochemical, DPPH radical scavenging and metal chelating characters.
7. Karakılıç, E., Durmuş, S., Sevmizler, S., Şahin, O., & Baran, A. (2018). Regio- and stereospecific synthesis of rac-carbasugar-based cyclohexane pentols; Investigations of their α -and β -glucosidase inhibitions. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 26(14), 4276-4287.

Bildiriler:

1. E. Karakılıç, S. Çol & A. Baran, "Sulu Ortamda Al (III) Probe Kompleksinin Saptanması İçin Tiyazolin Bazlı Floresans Kemosensör Sentezi", Sözlü Sunum, UBCAK 4. Uluslararası Bilimel Çalışmalar Kongresi, 28 Eylül 2020, 30 Eylül 2020.
2. E. Karakılıç, S. Çol & A. Baran, Tiyazolidin Bazlı Floresans Kemosensör Kullanılarak Al⁺³ Floresans Algılama, Sözlü Sunum, UBCAK 4. Uluslararası Bilimsel Çalışmalar Kongresi, 28 Eylül 2020, 30 Eylül 2020.
3. S. Çol, E. Karakılıç & A. Baran, Karbonhidrat Prosesi Enzimlerine Karşı Biyolojik Aktivite Gösterebilen Konduritol İskelesine Dayanan Yeni Siklitol Sentezi", Sözlü Sunum, UBCAK 4. Uluslararası Bilimsel Çalışmalar Kongresi, 28 Eylül 2020, 30 Eylül 2020.

4. S. Çol, E. Karakılıç & A. Baran, Oligosakkarit Oluşumu ve Dönüşümünde Enzimleri İnhibe Eden veya Aktifleştiren Bileşiklerin Sentezi, Sözlü Sunum, UBCEK 4. Uluslararası Bilimsel Çalışmalar Kongresi, 28 Eylül 2020, 30 Eylül 2020.
5. A. Baran, F. Özen & E. Karakılıç, Complex Synthesis Of Phthalocyanine From 4-(tert-butyl) Phenol Derivative; Their Photophysical Properties And Biological Evaluation, Poster Sunumu, Ls² Annual Meeting 2018 Metabolism & Signaling In The Life Sciences, 12 Şubat 2018, 13 Şubat 2018.
6. E. Karakılıç & A. Baran, Synthesis Of Cyclohexanetetrol Compounds With Polyhydroxy Cyclohexanoid Core, Poster Sunumu, 5th International BAU-drug Design Congress, 19 Ekim 2017, 21 Ekim 2017.
7. Z. Ö. Yılmaz, E. Karakılıç & A. Baran, Synthesis And Biological Activity Of Indoline And Triazole-substituted Derivatives As Glycosidase Inhibitors, Poster Sunumu, VI. International Congress Of Molecular Medicine, 22 Mayıs 2017, 25 Mayıs 2017.
8. E. Karakılıç, S. Çol, G. Aydın, T. Savran & A. Baran, A New Approach To Synthesis Of Benzohaloconduritols, Poster Sunumu, 5th EuChemS-european Chemistry Congress, 31 Ağustos 2014, 09 Eylül 2014.

Projeler:

1. 217Z043, Yeni Potansiyel İlaç Adayları Olarak Bazı C7N Tipi Yeni Kiral Aminokarbasetlerin Sentezi ve Onların Glikosidazlara ve alfa-Amilaz'a Karşı İnhibisyon/Aktivasyon Kinetik Parametrelerinin İncelenmesi, 1001 - Araştırma, Burslu, Sonuçlandı, ARDEB, KBAG - Kimya Biyoloji Araştırma Destek Grubu, Projeye Katılma/Ayrılma Tarihleri: 09.10.2018 - 01.05.2021, Proje Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 01.05.2018 - 01.05. 2021.
2. 115Z446, Mezo, Rasemik ve Enantiyosaf Bisiklik Pseudo Şeker Bileşiklerinin Sentezi: Alfa-Amilaz, Alfa-Glukozidaz, β-Glukozidaz Enzimlerine Karşı İnhibisyon/Aktivasyon Kinetik Parametrelerinin İncelenmesi Ve Bunların Anti-Fungal Özelliklerinin Belirlenmesi, 1001 - Araştırma, Burslu, Sonuçlandı, ARDEB, KBAG - Kimya Biyoloji Araştırma Destek Grubu,

Projeye Katılma/Ayrılma Tarihleri: 01.06.2017 - 15.09.2018, Proje Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 15.09.2015 - 15.09.2018.

3. 113Z699, Benzohalokonduritollerin Sentezi ve Bunların Bazı Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi, 1001 - Araştırma, Burslu, Sonuçlandı, ARDEB, KBAG - Kimya Biyoloji Araştırma Destek Grubu, Projeye Katılma/Ayrılma Tarihleri: 15.03.2014 - 15.03.2016, Proje Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 15.03.2014 - 15.03.2016.

