DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FOTODİNAMİK İNAKTİVASYON ÇALIŞMALARINDA KULLANILABİLECEK, ÖZEL TASARLANMIŞ PORFİRİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Erdem SEVİNÇ

Temmuz, 2024
İZMİR

FOTODİNAMİK İNAKTİVASYON ÇALIŞMALARINDA KULLANILABİLECEK, ÖZEL TASARLANMIŞ PORFİRİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi
Kimya Anabilim Dalı

Erdem SEVİNÇ

Temmuz, 2024
İZMİR

YÜKSEK LİSANS TEZ SONUÇ FORMU

ERDEM SEVİNÇ tarafından **PROF. DR. DERYA TOPKAYA TAŞKIRAN** yönetiminde hazırlanan "**FOTODİNAMİK İNAKTİVASYON ÇALIŞMALARINDA KULLANILABİLECEK, ÖZEL TASARLANMIŞ PORFİRİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**" başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

Prof. Dr. Derya TOPKAYA TAŞKIRAN

Danışman

.....

Prof. Dr. Serap ALP

Jüri Üyesi

.....

Prof. Dr. Nilgün YENİL

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Okan FISTIKOĞLU

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana her türlü desteğini sağladığı için danışman hocam Sayın Prof. Dr. Derya TOPKAYA TAŞKIRAN'a ve ailesine, proje yöneticim olan ve engin bilgilerinden faydalandığım Sayın Prof. Dr. Serap ALP'e, Laboratuvar arkadaşlarım olan Dr. Murat YILDIZ ve Yüksek Kimyager Ece TÜRKSEVER'e ve değerli Nişanlım Şura YILMAZ'a teşekkür ederim. Bana tüm eğitim hayatım boyunca ellerinden geleni esirgemeyen, aldığım kararlara saygı duyup her zaman yanımda duran aileme teşekkür ederim.

Erdem SEVİNÇ

FOTODİNAMİK İNAKTİVASYON ÇALIŞMALARINDA KULLANILABİLECEK, ÖZEL TASARLANMIŞ PORFİRİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZ

Bu tez kapsamında foto dinamik tedavi ve foto dinamik inaktivasyon çalışmalarında kullanılabilecek katyonik temelli porfirin türevi ve farklı fonksiyonel gruplar içeren konjugatlarının sentezi amaçlandı.

Çalışmada dört kademeli bir sentez planı önerildi. İlk olarak foksiyonel grup olan kumarin türevlerinin sentezlenmesi, devamında bu grupların türevlendirilmesi, üçüncü aşamada katyonik yapıda porfirin türevinin sentezlenmesi ve son olarak fonksiyonel grup eklenen kumarin gruplarının porfirin halkasına eklerek porfirin türevlerinin sentezlenmesidir.

Sentez metodunda açıkça gösterilen basamaklarda **3a** ve **3b** kodlu moleküller kumarinleri, **5a, 5b, 5c** ve **5d** kodlu moleküller alkil grubu ile türevlendirilen kumarinleri, **8** kodlu molekül porfirin molekülünü ve **9a, 9b, 9c** ve **9d** kodlu moleküllerde faklı kumarin grupları içeren porfirin türevlerini tabir etmektedir.

Yapılan tüm sentezlerde çeşitli kromatografik yöntemler kullanılarak istenen moleküllerin saflandırılmaları yapıldı. Sentezlenen tüm moleküllerin, molekülün türüne ve tayin yöntemine bağlı olarak FT-IR, 1H-NMR, UV-Vis Absorbsiyon ve MALDI-MS tarama yöntemleri ile tayin edildi ve yapıları aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler: Porfirin, fotodinamik inaktivasyon, fotodinamik terapi

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION OF SPECTROSCOPIC PROPERTIES OF SPECIALLY DESIGNED PORPHYRIN DERIVATIVES THAT CAN BE USED IN PHOTODYNAMIC INACTIVATION STUDIES

ABSTRACT

Within the scope of this thesis, the goal was to synthesize cationic-based porphyrin derivatives and their conjugates with various functional groups for potential use in photodynamic therapy and photodynamic inactivation studies.

The study proposed a four-stage synthesis plan. First, it involves synthesizing coumarin derivatives with functional groups. Next, the groups are derivatized. In the third stage, porphyrin derivatives in cationic structure are synthesized. Finally, porphyrin derivatives are synthesized by adding coumarin groups with functional groups to the porphyrin rings.

In the steps clearly shown in the synthesis method, molecules coded **3a** and **3b** represent coumarins. Molecules coded **5a, 5b, 5c**, and **5d** represent coumarins derivatized with an alkyl group. Molecule coded **8** represents the porphyrin molecule, while molecules coded **9a, 9b, 9c,** and **9d** represent porphyrin derivatives containing different coumarin groups.

In all syntheses, the desired molecules were purified using various chromatographic methods. The structures of all synthesized molecules were determined and elucidated using FT-IR, 1H-NMR, UV-Vis Absorption, and MALDI-MS scanning methods, based on the type of molecule and the process of determination.

Keywords: Porphyrin, photodynamic inactivation, photodynamic therapy

İÇİNDEKİLER

Sayfa

YÜKSEK LİSANS TEZ SONUÇ FORMU ii

TEŞEKKÜRLER iii

ÖZ iv

ABSTRACT v

İÇİNDEKİLER vi

ŞEKİLLER LİSTESİ x

BÖLÜM BİR- GİRİŞ 1

1.1 Fotodinamik İnaktivasyon (PDI) 1

1.2 Foto Dinamik İnaktivasyon Çalışma Prensibi 2

1.3 PDI Avantajları ve Dezavantajları 4

1.3.1 Fotodinamik İnaktivasyonun Avantajları: 4

1.3.2 Fotodinamik İnaktivasyonun Dezavantajları: 4

1.4 Foto Dinamik İnaktivasyon ve Foto Dinamik Terapi Arasındaki Farklar 5

1.5 Çoklu İlaç Direncine Alternatif Bir Yöntem Olarak PDI 5

1.6 Foto Sensitizer Moleküller 7

1.7 Foto Sensitizer Moleküller ve Çeşitleri 7

1.7.1 Birinci Nesil Foto Sensitizer Moleküller 8

1.7.2 İkici Nesil Foto Sensitizer Moleküller 8

1.7.3 Üçüncü Nesil Foto Sensitizer Moleküller 9

1.8 Foto Sensitizer Moleküllerden Beklenen Özellikler 9

1.9 Foto Sensitizer'in Singlet Oksijen Üretim Verimliliğinin Değerlendirilmesi 12

1.10 Foto Dinamik İnaktivasyon'da Kullanılabilecek Işık Kaynakları…..……...13

1.11 Foto Dinamik İnaktivasyonda Foto Sensitizer Olarak Porfirinler……...15

1.11.1 Porfirinlerin Genel Özellikleri……..18

Sayfa

1.11.2 Simetrik ve Asimetrik Porfirinlerin Farkı…….19

1.11.3 Porfirin Sentez Metotları ve Literatürde Çalışılan Bazı Katyonik porfirin Türevleri..... 20

1.11.3.1 Sentez Metodları 20

1.11.3.2 Literatürdeki Çalışmalar..... 23

1.12 Fonkiyonel Gruplar…….24

1.12.1 Kumarinler……..…….....24

1.12.1.1 Kumarin Kullanım Amacı..... 25

1.12.1.2 Sentez Metodu..... 25

1.12.1.3 Ara Bağlayıcı Gruplar..... 26

1.12.1.4 Sentez Metodu..... 26

1.12.2 Sonuç Ürün Sentezi……...27

BÖLÜM İKİ- MATERYAL VE METOT 28

2.1 Materyal..... 28

2.2 Sentez Planı 28

2.3 Deneysel Kısım..... 29

2.3.1 7-hidroksi-4-fenil-2H-kromen-2-on Sentezi (3a)……..……....29

2.3.2 7-hidroksi-4-metil-2H-kromen-2-on Sentezi (3b)…..……...29

2.3.3 7-((6-bromohekzil)oksi)-4-fenil-2H-kromen-2-on Sentezi (5a)..... 30

2.3.4 7-((6-bromohekzil)oksi)-4-metil-2H-kromen-2-on Sentezi (5b)..... 30

2.3.5 7-(2-bromoetoksi)-4-fenil-2H-kromen-2-on Sentezi (5c) 31

2.3.6 7-(2-bromoetoksi)-4-metil-2H-kromen-2-on Sentezi (5d) 31

2.3.7 5,10,15,20-tetra(piridin-4-il)porfirin Sentezi…….……32

Sayfa

2.3.8 4,4',4"-(20-(1-(6-(2-okso-4-fenil-2H-kromen-6-il)heksil) piridin-1-yum-4-il) porfirin-5,10,15-triil)tris (1-(6-(2-okso-4-fenil-2H-kromen-7-il)heksil)piridin-1-ium) Sentezi (9a) 33

2.3.9 4,4',4"-(20-(1-(6-(4-metil-2-okso-2H-kromen-6-il)heksil) piridin-1-ium-4-il) porfirin-5,10,15-triil)tris (1-(6-(4-metil-2-okso-2H-kromen-7-il)heksil)piridin-1-ium) Sentezi (9b) 34

2.3.10 4,4',4"-(20-(1-(2-(2-okso-5-fenil-2H-kromen-7-il)etil) piridin-1-yum-4-il)porfirin-5,10,15-triil)tris (1-(2-(2-okso-4-fenil-2H-kromen-7-il)etil)piridin-1-yum) Sentezi (9c) 35

2.3.11 4,4',4"-(20-(1-(2-(5-metil-2-okso-2H-kromen-7-il)etil) piridin-1-ium-4-il)porfirin-5,10,15-triil)tris (1-(2-(4-metil-2-okso-2H-kromen-7-il)etil)piridin-1-ium) Sentezi (9d) 36

BÖLÜM ÜÇ- DENEYSEL SONUÇLAR 37

3.1 Kullanılan Cihazlar 37

3.2 Deneysel Bulgular 37

3.2.1 7-hidroksi-4-fenil-2H-kromen-2-on Sonuçları (3a) 37

3.2.2 7-hidroksi-4-metil-2H-kromen-2-on Sonuçları (3b) 39

3.2.3 7-((6-bromohekzil)oksi)-4-fenil-2H-kromen-2-on Sonuçları (5a) 41

3.2.4 7-((6-bromohekzil)oksi)-4-metil-2H-kromen-2-on Sonuçları (5b) 43

3.2.5 7-(2-bromoetoksi)-4-fenil-2H-kromen-2-on Sonuçları (5c) 46

3.2.6 7-(2-bromoetoksi)-4-metil-2H-kromen-2-on Sonuçları (5d) 48

3.2.7 5,10,15,20-tetra(piridin-4-il)porfirin Sonuçları (8) 51

3.2.8 4,4',4"-(20-(1-(6-(2-okso-4-fenil-2H-kromen-6-il)heksil)piridin-1-yum-4-il)porfirin-5,10,15-triil) tris(1-(6-(2-okso-4-fenil-2H-kromen-7-il)heksil) piridin-1-ium) Sonuçları (9a) 53

Sayfa

3.2.9 4,4',4"-(20-(1-(6-(4-metil-2-okso-2H-kromen-6-il)heksil) piridin-1-ium-4-il) porfirin-5,10,15-triil)tris (1-(6-(4-metil-2-okso-2H-kromen-7-il)heksil)piridin-1-ium) Sonuçları (9b) 56

3.2.10 4,4',4"-(20-(1-(2-(2-okso-5-fenil-2H-kromen-7-il)etil) piridin-1-yum-4-il) porfirin-5,10,15-triil)tris (1-(2-(2-okso-4-fenil-2H-kromen-7-il)etil)piridin-1-yum) Sonuçları (9c) 58

3.2.11 4,4',4"-(20-(1-(2-(5-metil-2-okso-2H-kromen-7-il)etil) piridin-1-ium-4-il) porfirin-5,10,15-triil)tris (1-(2-(4-metil-2-okso-2H-kromen-7-il)etil)piridin-1-ium) Sonuçları (9d)..... 61

BÖLÜM DÖRT- TARTIŞMA 64

KAYNAKLAR..... 67

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1. Fotodinamik İnaktivasyon'da gerçekleşen moleküler düzenlemeler (Alves vd., 2015)……..1

Şekil 1.2. Foto sensitizerin elektronlarının geçirdiği enerji değişim şeması (Souza vd.,2021)……..……..…….…2

Şekil 1.3. Reaktif oksijen türlerinin yaşam süreleri ve elektronların orbitallere dağılımı (Balcı, 2012)…….…….…….3

Şekil 1.4. Foto dinamik inaktivasyonun bakterilerdeki etki şeması…….4

Şekil 1.5. Antibiyotiklere dirençli bakterilerin çoğalması……6

Şekil 1.6. Fotofrin'in yapısı……..8

Şekil 1.7. Sırası ile bakterioklorin, benzoporhirin ve porfiren'in yapısı……..8

Şekil 1.8. 4-feniltriazol üzerinden selüloz grubu eklenmiş porfirin…….9

Şekil 1.9. Foto sensitizer molekülün vücutta dağılımı ve tedavi süreci (Mroz vd., 2011)……...10

Şekil 1.10. Gram (+) (solda) ve Gram (–) (sağda) bakteri hücre zarının şematik gösterimi (Alves, vd., 2015)…….……...10

Şekil 1.11. Amfifilik karakterde porfirin molekülü……11

Şekil 1.12. a) DPBF molekülünün singlet oksijenle verdiği reaksiyon (Caine vd., 2002) b) Dimetoksistilben molekülünün singlet oksijenle verdiği reaksiyon (Balcı, 2012) c) 1-Metilsiklopenten molekülünün singlet oksijenle verdiği reaksiyon (Balcı, 2012) d)1,3-siklohekzadien molekülünün singlet oksijenle verdiği reaksiyon (Balcı, 2012)…….…….……..12

Şekil 1.13. Işık kaynakları……..14

Şekil 1.14. Porfirin molekülünün moleküler yapısı……16

Sayfa

Şekil 1.15. Porfirin molekülüne ait mezo ve beta konumlarının gösterimi. ……..16

Şekil 1.16. B_{12} vitamini……..……17

Şekil 1.17. Simetrik ve asimetrik porfirin molekülü örnekleri **a)** A_4 tipi porfirin molkeülü **b)** A_3B tipi porfirin molkeülü **c)** A_2B_2 tipi porfirin molkeülü **d)** AB_3 tipi porfirin molkeülü **e)** B_4 tipi porfirin molkeülü……...……...20

Şekil 1.18. Adler-Longo yöntemi ile porfirin sentezi…….21

Şekil 1.19. Lindsey reaksiyonu yöntemi ile porfirin sentezi……..21

Şekil 1.20. Rothemund yöntemi ile porfirin sentezi……...22

Şekil 1.21. İyonik sıvı yöntemi ile porfirin sentezi……...……..22

Şekil 1.22. Çalışmada sentezlenen katyonik porfirin türevi (Savelyeva vd., 2023)...23

Şekil 1.23. Çalışmada kullanılan porfirin türevleri (Seeger vd., 2020) …….24

Şekil 1.24. Kumarin moleküler yapısı……24

Şekil 1.25. Pechmann kondenzasyonu ile kumarin sentezi……26

Şekil 1.26. Williamson eter sentezi…….26

Şekil 1.27. Piridin azotunun quaternizasyon reaksiyonu……27

Şekil 2.1. Sentez metodu, Reaktifler ve şartlar: i) 12M H_2SO_4 ; ii) K_2CO_3, asetonitril ; iii) propanoik asit iv) DMF……..…….……..28

Şekil 2.2. 3a molekülüne ait sentez planı……29

Şekil 2.3. 3b molekülüne ait sentez planı……...29

Şekil 2.4. 5a molekülüne ait sentez planı……30

Şekil 2.5. 5b molekülüne ait sentez planı…….……..31

Sayfa

Şekil 2.6. 5c molekülüne ait sentez planı……31

Şekil 2.7. 5d molekülüne ait sentez planı……...32

Şekil 2.8. 8 molekülüne ait sentez planı…….……32

Şekil 2.9. 9a molekülüne ait sentez planı…….……...33

Şekil 2.10. 9b molekülüne ait sentez planı…….34

Şekil 2.11. 9c molekülüne ait sentez planı…….35

Şekil 2.12. 9d molekülüne ait sentez planı…….36

Şekil 3.1. 3a bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi……...…….37

Şekil 3.2. 3a molekülüne ait absorbsiyon spektrumu……...……..38

Şekil 3.3. 3a molekülüne ait emisyon spektrumu……...……38

Şekil 3.4. 3b Bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi……...……39

Şekil 3.5. 3b molekülüne ait absorbsiyon spektrumu……...……..40

Şekil 3.6. 3b molekülüne ait emisyon spektrumu……...……40

Şekil 3.7. 5a Bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi……...……41

Şekil 3.8. 5a molekülüne ait ^{1}H NMR spektrumu……...……...42

Şekil 3.9. 5a molekülüne ait absorbsiyon spektrumu……...……..42

Şekil 3.10. 5a molekülüne ait emisyon spektrumu……...…….…….43

Şekil 3.11. 5b Bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi…….44

Şekil 3.12. 5b molekülüne ait ^{1}H NMR spektrumu……...…….44

Şekil 3.13. 5a molekülüne ait absorbsiyon spektrumu……...……45

Şekil 3.14. 5b molekülüne ait emisyon spektrumu……...……..45

Sayfa

Şekil 3.15. 5c Bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi……...……..46

Şekil 3.16. 5c molekülüne ait ^{1}H NMR spektrumu……...…….47

Şekil 3.17. 5c molekülüne ait absorbsiyon spektrumu……...……47

Şekil 3.18. 5c molekülüne ait emisyon spektrumu……...……..48

Şekil 3.19. 5d Bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi……...……..49

Şekil 3.20. 5d molekülüne ait ^{1}H NMR spektrumu……...…….49

Şekil 3.21. 5d molekülüne ait absorbsiyon spektrumu……...……50

Şekil 3.22. 5d molekülüne ait emisyon spektrumu……...…….…….50

Şekil 3.23. 8 Bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi……..……51

Şekil 3.24. 8 molekülüne ait MS-MALDI Spektroskopisi analizi……...……...52

Şekil 3.25. 8 molekülüne ait absorbsiyon spektrumu…...……..52

Şekil 3.26. 8 molekülüne ait emisyon spektrumu…...……53

Şekil 3.27. 9a Bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi……...……..54

Şekil 3.28. 9a Bileşiğine ait MS-MALDI Spektroskopisi analizi……...54

Şekil 3.29. 9a molekülüne ait absorbsiyon spektrumu……...……55

Şekil 3.30. 9a molekülüne ait emisyon spektrumu……...……..55

Şekil 3.31. 9b Bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi……...……..56

Şekil 3.32. 9b Bileşiğine ait MS-MALDI Spektroskopisi analizi……...…...57

Şekil 3.33. 9b molekülüne ait absorbsiyon spektrumu……...……57

Şekil 3.34. 9b molekülüne ait emisyon spektrumu……...……..58

Şekil 3.35. 9c Bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi……...……..59

Sayfa

Şekil 3.36. 9c Bileşiğine ait MS-MALDI Spektroskopisi analizi……...……59

Şekil 3.37. 9c molekülüne ait absorbsiyon spektrumu……...……60

Şekil 3.38. 9c molekülüne ait emisyon spektrumu……...……..60

Şekil 3.39. 9d Bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi……...……..61

Şekil 3.40. 9d Bileşiğine ait MS-MALDI Spektroskopisi analizi……...……...62

Şekil 3.41. 9d molekülüne ait absorbsiyon spektrumu……...……62

Şekil 3.42 9d molekülüne ait emisyon spektrumu……..63

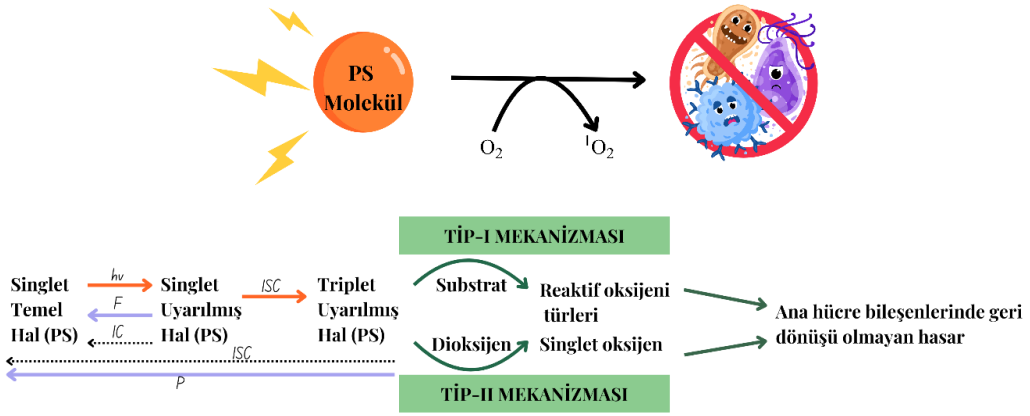
BÖLÜM BİR

GİRİŞ

1.1 Fotodinamik İnaktivasyon (PDI)

Günümüzde, bakteriyel enfeksiyonlar, özellikle bakterilerin antibiyotiklere karşı artan direnci nedeniyle küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Silva vd., 2024). Mikroorganizmaların fotodinamik inaktivasyonu (PDI), geniş bir bakteri yelpazesini etkisiz hale getirmek ve direnç mekanizmalarının üstesinden gelmek için geliştirilen etkili bir alternatif yöntem olarak literatürde geniş bir çalışma alanına sahiptir. Antimikrobiyal fotodinamik tedavi (aPDT) olarak da adlandırılan fotodinamik inaktivasyon (PDI), foto sensitizer moleküller aracılığı ile reaktif oksijen (ROS) türleri üretimidir. Yöntem uygun dalga boyundaki ışık enerjisi ve moleküler oksijen varlığında bakteriyel hücre ölümüne neden olan antibiyotik olmayan bir işlemdir (Cieplik vd., 2018).

Bu yöntemin temeli; foto sensitizer bir molekül, görünür ışık ve moleküler oksijenin varlığına dayanır. Bu parametreler, Şekil 1.1'de görülen hatlardaki gibi PDI prosesinin gerçekleşmesinden sorumlu reaktif oksijen türlerinin (Tip-I: ROS ve Tip-II: $^1O_2$) oluşmasını sağlarlar. Bu reaktif oksijen türleri mikrobiyal hücrelerin çeşitli makromolekülleri ile reaksiyona girerek foto sensitizer molekülün hücre içi lokasyonuna göre hücresel oksidatif zarara sebep olurlar ve sonuçta hücrenin ölümüne yol açarlar (Caminos, Spesia, Pons, ve Durantini., 2008).

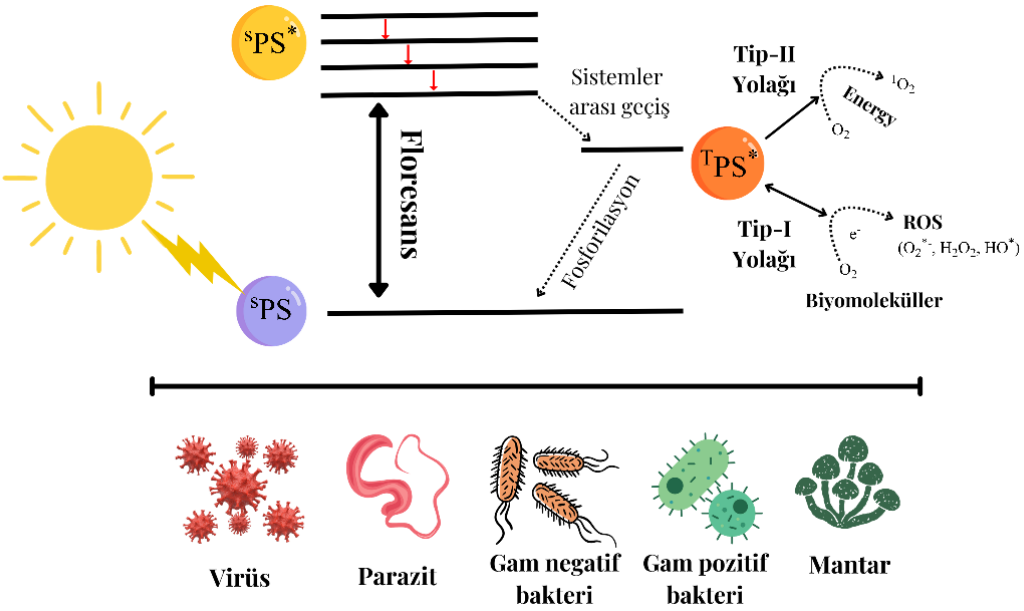


Şekil 1.1. Fotodinamik İnaktivasyon'da gerçekleşen moleküler düzenlemeler (Alves vd., 2015)

Yöntem, geniş spektrumlu bir aktiviteye sahiptir ve aynı foto sensitizer kullanımı ile insan hücrelerinin virüslerin, bakterilerin, küflerin, gıdalarda bulunan bakteri türlerinin, protozoaların ve parazitlerin zarar görmesi sağlanabilir. Ayrıca foto sensitizer üzerinde yapılan yapısal düzenlenmeler, diğer moleküllere (antikorlar, enzimler, nükleik asitler gibi) bağlanma veya bir destek materyale tutunma gibi spesifik özellikler kazandırabilir (Schmidt, 2006).

1.2 Foto Dinamik İnaktivasyon Çalışma Prensibi

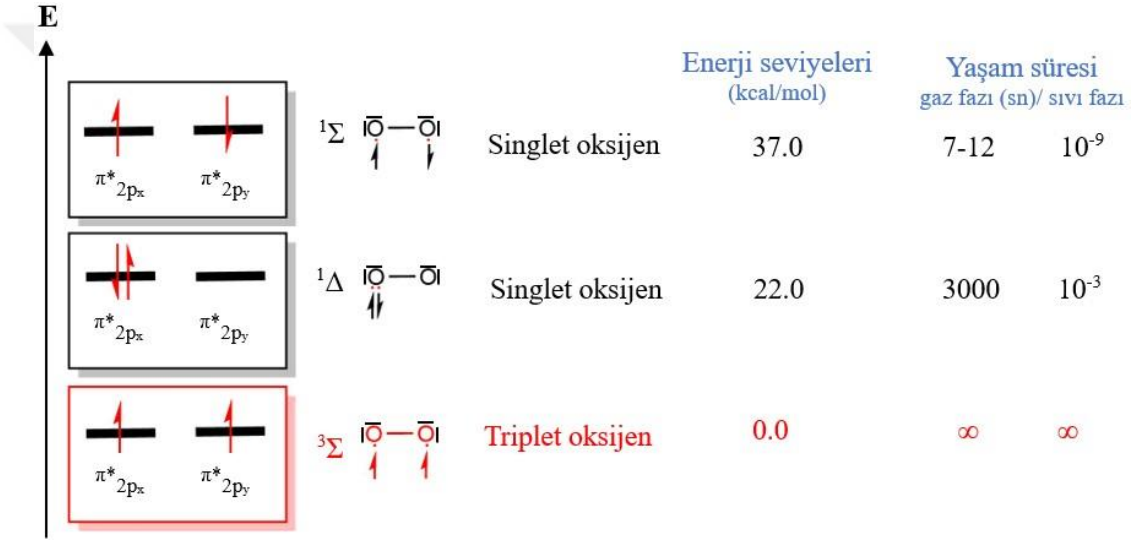
PDI'nun temeli; foto sensitizer, görünür ışık ve moleküler oksijenin varlığına dayanır. Bu moleküller belirli bir ışığa, belirli bir süre maruz kaldıklarında molekülün son yörüngesinde bulunan elektronlar uyarılarak üst enerji seviyelerine çıkar ve geldikleri bu duruma singlet uyarılmış hal denir. Bu elektronlar temel hala dönerken, sistemler arası geçiş yaparak spinlerinin değişmesi ile triplet hale geçerler. Triplet halde bulunan molekül, Tip-I yolağı ile enerjisini bir oksijen molekülüne aktarırsa hidroksil radikali, hidrojen peroksit veya radikal oksijen gibi reaktif oksijen türleri oluşturabilirler (Şekil 1.2) (Dougherty vd., 1998; Gomes vd., 2011).



Şekil 1.2. Foto sensitizerin elektronlarının geçirdiği enerji değişim şeması (Souza vd., 2021)

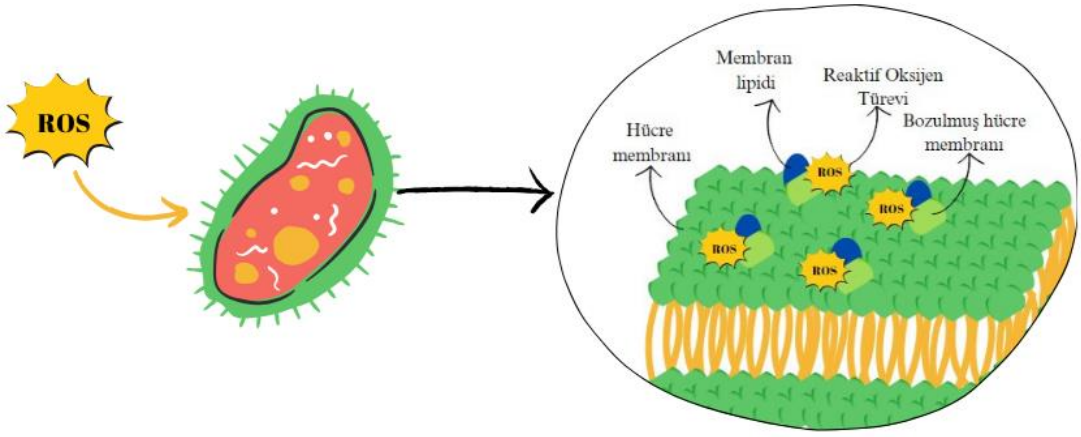
Tip-I yolağı ile enerji aktarılan oksijen, biyomoleküllerde bulunan oksijen atomlarıdır. Tip-II yolağı ise ortamda bulunan oksijen moleküllerinin dönüşümü ile gerçekleşmektedir (Şekil 1.2). Bu reaktif oksijen türleri mikrobiyal hücrelerin çeşitli makromolekülleri ile reaksiyona girer ve foto sensitizer hücre içi veya membran lipitleriyle lokasyona göre oksidatif zarara sebep olurlar sonuçta hücrenin ölümüne yol açarlar (Souza vd., 2021; Kwiatkowski vd., 2018).

Şekil 1.3'te ise reaktif oksijen türlerinin elektronlarının orbitallerdeki dağılımı gösterilmiştir. Fazlasıyla reaktif olan bu oksijen türleri oldukça kısa yaşam sürelerine sahiptirler (DeRosa ve Crutchley, 2002).



Şekil 1.3. Reaktif oksijen türlerinin yaşam süreleri ve elektronların orbitallere dağılımı (Balcı, 2012)

PDI kullanımının mikroorganizma direncine neden olması muhtemel değildir, çünkü reaktif oksijen türlerinin etkisi altındaki apoptoz eylemi belirli enzimleri ve temel hücresel süreçleri hedefleyen antibiyotiklerin aksine, spesifik olmayan bir inhibisyon mekanizması yoluyla gerçekleşir (Silva vd., 2024). Canlıların hücre duvarlarında bulunan membran lipitleriyle etkileşecek olan bu reaktif oksijen türleri, bakterinin hücre bütünlüğünü bozarak hücre ölümüne sebep olmaktadırlar (Şekil 1.4) (Caine, McCabe, Wang, Brown, ve Hepworth, 2002; Schmidt, 2006).



Şekil 1.4. Foto dinamik inaktivasyonun bakterilerdeki etki şeması

1.3 PDI Avantajları ve Dezavantajları

1.3.1 Fotodinamik İnaktivasyonun Avantajları:

- Işınlanma kontrolünün sağlaması PDI'na kullanım kolaylığı sağlar.
- Foto sensitizer en uygun zamanda aktifleştirilerek en az sitotoksik etki gösterecek koşullarda kullanılabilir.
- İnert özellikte olması sayesinde vücutta herhangi bir bileşenle reaksiyon vermeyerek kronik hastalıklara sebebiyet vermemektedir.
- Tedavi sonrası ilacın vücuttan atılması için yeterli süre geçtiğinde, hasta ilacın tüm yan etkilerinden kurtulmaktadır.
- PDI yöntemi eşey hücrelerine zarar vermemektedir (Chizenga, Chandran, ve Abrahamse, 2019).

1.3.2 Fotodinamik İnaktivasyonun Dezavantajları:

- Singlet oksijen veya reaktif oksijen türleri oldukça kararsız ve toksik özellikte oldukları için etkileyeceği hücre çeşitleri oldukça fazladır.
- Yöntemde kullanılan moleküllerin suda çözünürlükleri düşüktür.
- Moleküllerin ihtiyaç duyduğu ışık görünür bölgede olduğu ve bu ışık aralığının biyolojik dokudaki geçişi az olduğu için yöntemi engellemektedir.

- İlaç molekülleri vücuttan tamamen temizlenene kadar ışığa karşı duyarlılık gözlenebilir (Niculescu ve Grumezescu, 2021).

1.4 Foto Dinamik İnaktivasyon ve Foto Dinamik Terapi Arasındaki Farklar

Foto dinamik terapi (PDT) yöntemi adından anlaşılacağı üzere tedavi ile ilgilidir. Çok hücrelilerin vücutlarında fotosensitizerler belirli bir bölgeye yönlendirilir ve ışınlama yapılarak tedavi gerçekleştirilir. Birçok makrosiklik molekül bu yöntem kapsamında kullanılabilmektedir. Korneadaki bakterileri hedef alarak göz enfeksiyonları tedavisinde kullanılır. Ameliyat sonrası enfeksiyonları önlemek veya tedavi etmek için kullanılmaktadır. İdrar yolu enfeksiyonlarında kateterlerle ilişkili enfeksiyonların tedavisinde de PDT uygulamaları yapılmaktadır (Jori vd., 2006; Willis vd., 2021). Bu yöntem kanser tedavileri, dermatolojik uygulamalar gibi sağlık sektörünün birçok alanında kullanılabilmektedir PDI ise, çeşitli mikroorganizmalara karşı kullanılan alternatif bir yöntemdir. Ayrıca atık suların bertarafında veya yüzeylerin hijyeni gibi birçok farklı kullanım alanı vardır (Habermeyer ve Guilard, 2018; Robertson, Evans, ve Abrahamse, 2009).

Fotodinamik inaktivasyon (PDI) ve Fotodinamik Terapi (PDT) arasındaki farklar şunlardır:

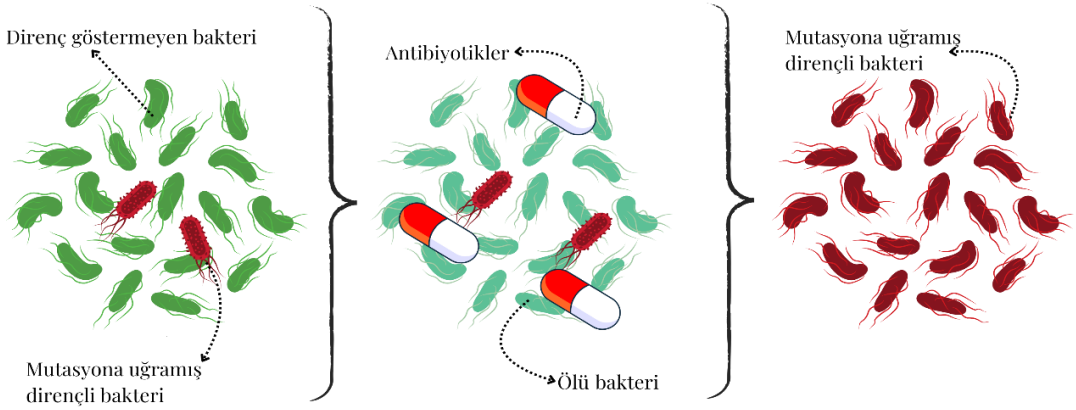
PDI, foto sensitizer varlığında mikroorganizmaların ışığa maruz bırakılarak antibakteriyel veya antimikrobiyel amaçlarla inaktive edilmesi işlemidir. PDT ise kanser hücreleri gibi hastalıklı hücrelerin, foto senstizer varlığında ışığa maruz bırakılarak tedavi edilmesidir. PDI, düşük ışık dozları kullanarak patojenleri hızlıca inaktive ederken, PDT daha yüksek ışık dozları ile hastalıklı hücreleri yok etmeyi ve daha uzun süreli tedavi süreçlerini kapsar.

1.5 Çoklu İlaç Direncine Alternatif Bir Yöntem Olarak PDI

Enfeksiyon hastalıklarının çeşitlenmesi, bakteri türlerinin antibiyotiklere karşı gelişen direnci ve klasik ilaçların virüslere karşı etkisizliği bu konu üzerindeki çalışmaların gelişmesine sebep olmuştur. Bakteri kaynaklı enfeksiyonlar, insan

sağlığı için ciddi tehdit unsurlarıdır. Özellikle cerrahi yaralanmalar, travmatik lezyonlar ve diğer klinik koşullardan sonra görülen bakteriyel enfeksiyonlar hastanın ölümüne sebep olan sonuçlar doğurabilir (Feng, Tonon, Ashraf, ve Hasan, 2021). Antibiyotik direnci bugün dünyamızın karşı karşıya olduğu en büyük sağlık krizlerinden biridir. Bilinen tüm antibiyotiklere karşı dirençli bakteri türlerinin ortaya çıkışı hali hazırda büyük bir sorun teşkil etmektedir.

Mikroorganizmaları yok etmek için; reaktif oksijen türleri oluşturmak üzere bir foto sensitizer ve görünür ışığın kullanımını içeren antimikrobiyal fotodinamik tedavi (aPDT) veya fotodinamik inaktivasyon (PDI), mikroorganizmaların direnç kazanamayacağı çok yönlü bir yaklaşım sağlayabilir. Her ne kadar mikroorganizmaları öldürme yeteneği nedeniyle 100 yıldan fazla bir süre önce keşfedilmiş olsa da PDT, yaygın patojenlerin antibiyotiğe dirençli bakterilerin artması nedeniyle son yıllarda yeniden bu yöntemlerle ilgili çalışmalar artmıştır (Ribeiro, Faustino, Almeida, ve Lourenco, 2022). Antibiyotiklerin yanlış veya aşırı kullanımı mikrobiyal hücrelerin çok farklı direnç mekanizmaları geliştirmesine neden olur ve antibiyotiklerin bakteri enfeksiyonlarına karşı etkisini azaltır (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Antibiyotiklere dirençli bakterilerin çoğalması

Antimikrobiyal fotodinamik inaktivasyonun, çeşitli patojenik mikroorganizmalara karşı gösterdiği etki antibiyotiklerden farklı olduğundan, tedavi başarı ile sonuçlanır (Liu, Qin, Zaat, Breukink, ve Heger, 2015; Josefsen ve Boyle, 2008).

1.6 Foto Sensitizer Moleküller

Fotosensitizer moleküller, fotodinamik inaktivasyon (PDI) ve fotodinamik terapi (PDT) gibi süreçlerde kullanılan ışığa duyarlı bileşiklerdir. Bu moleküller, belirli bir dalga boyundaki ışıkla uyarıldıklarında, reaktif oksijen türleri (ROS) üreterek çevrelerindeki hücrelerin veya patojenlerin hücresel bileşenlerine zarar vererek hücre ölümüne neden olurlar (Hamblin, 2012).

Foto sensitizerler, milyonlarca yıl boyunca özellikle mikrobiyal ve otobur saldırılara karşı savunma amaçlı evrim geçirmiş bazı molekül tipleridir. Bitkilerde bulunan bazı doğal foto sensitizerler, bitkinin yapraklarını veya diğer kısımlarını yiyen otoburlara karşı koruma sağlar. Bu moleküller ışıkla aktive olarak toksik hale gelebilir ve otoburlara zarar verebilir. Bazı mikroalgler ve diğer mikroorganizmalar da foto sensitizerler içerir. Bu moleküller, patojenik mikroorganizmalarla rekabet ederken onları öldürmek için kullanılabilir (Bonnett ve Berenbaum, 2007; Polat ve Kang, 2021).

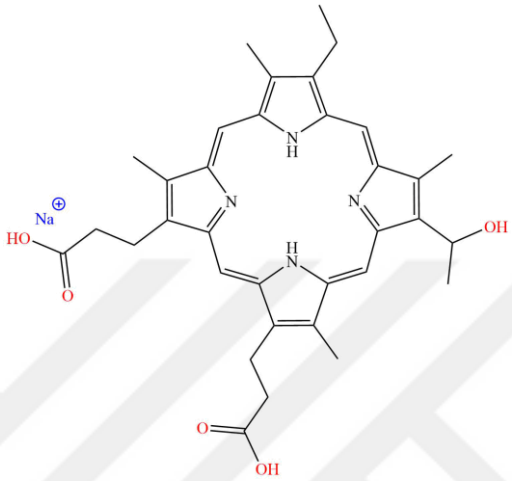
Bu bileşiklerin bazılarının terapötik özelliklere sahip olduğu bulunmuş ve bu bileşiklerin türevleri ile yeni kimyasal maddeler terapötik ve tanı amaçları için geliştirilmiştir. Diğer biyomoleküller, küçük değişikliklerle foto sensitizer haline gelebilecek potansiyele sahiptir ve bazı yapay bileşiklerin foto sensitizer özellikleri bulunmaktadır (Gonçalves, 2021). Burada, foto sensitizerlerin bazı temel özellikleri açıklanacak ve ardından bilinen en önemli foto sensitizer gruplarının genel bir değerlendirmesi yapılacaktır.

1.7 Foto Sensitizer Moleküller ve Çeşitleri

Foto sensitizer türleri birinci, ikinci ve üçüncü jenerasyon olmak üzere üçe ayrılırlar. Aşağıda bu türlerin sentezleri, biyolojik aktiflikleri ve etkili oldukları alanlar verilmiştir.

1.7.1 Birinci Nesil Foto Sensitizer Moleküller

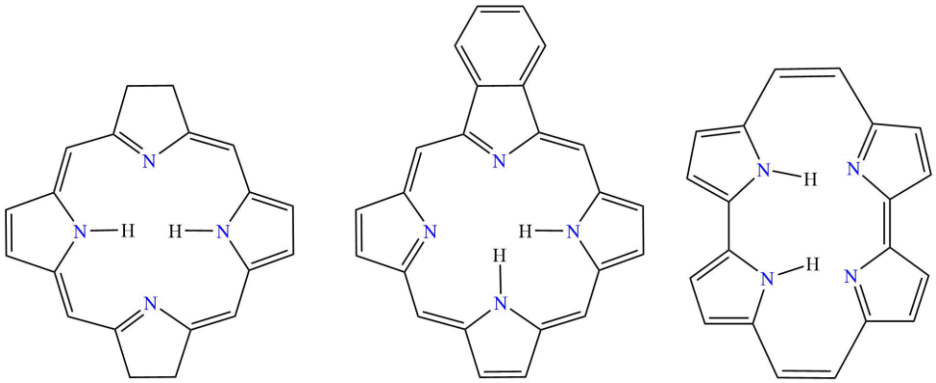
1980'de sentezlenen fotofrin birinci nesil foto sensitizer molekül olarak anılmaktadır. Şekil 1.6'da görülen bu molekül sentez zorluğu, tümörlere karşı düşük etkisi ve yapısal karmaşıklığı gibi dezavantajlara sahiptir (Dougherty, Cooper, ve Mang, 1990).



Şekil 1.6. Fotofrin'in yapısı

1.7.2 İkici Nesil Foto Sensitizer Moleküller

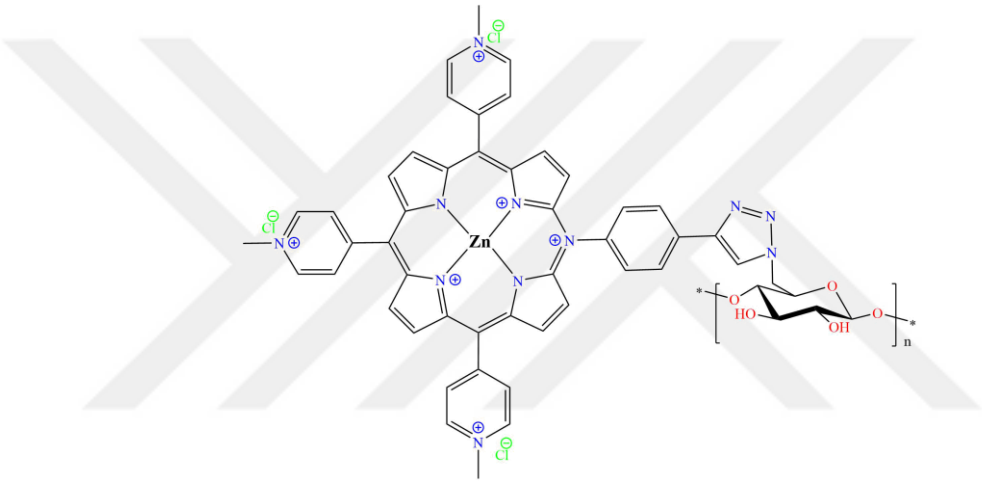
İkinci nesil foto sensitizer moleküller ise Şekil 1.7'de görülen bakterioklorin, benzoporhirin ve porfiren gibi bazı makrosiklik moleküllerdir. Sentezlenmesi oldukça kolay bu jenerasyonda bulunan moleküller 650-680 nm arasında yüksek absorbsiyon vermektedirler. Hidrofobik yapıya sahip olan bu moleküllerin vücutta dağılımları düşüktür. Tümör gibi hedeflere uyumluluğu için yapılan fonksiyonel grup değişikliklerine uygun değildir (DeRosa ve Crutchley, 2002).



Şekil 1.7. Sırası ile bakterioklorin, benzoporhirin ve porfiren'in yapısı

1.7.3 Üçüncü Nesil Foto Sensitizer Moleküller

Üçüncü nesil foto sensitizer moleküller ise hedefe yönelik moleküller üretmektir. Tümör seçiciliğini arttıracak veya bakterilerin membran lipitleriyle etkileşebilecek konjugatlar foto sensitizer moleküllere eklenebilmektedir. Bu kongujatlar karbohidratlar veya aminoasitler olabilmektedir Şekil 1.8'de porfirine selüloz eklendiği görülmektedir. Ayrıca eklenen fonksiyonel gruplar, poliokso grupları (Nazlı, Alp, Topkaya, Güney-Afacan, ve Nalbantsoy, 2020) gibi yapının hidrofilik karakterini arttırarak çözünürlüğünü yani biyolojik aktivitesini de arttırmaktadır (Josefsen ve Boyle, 2008).

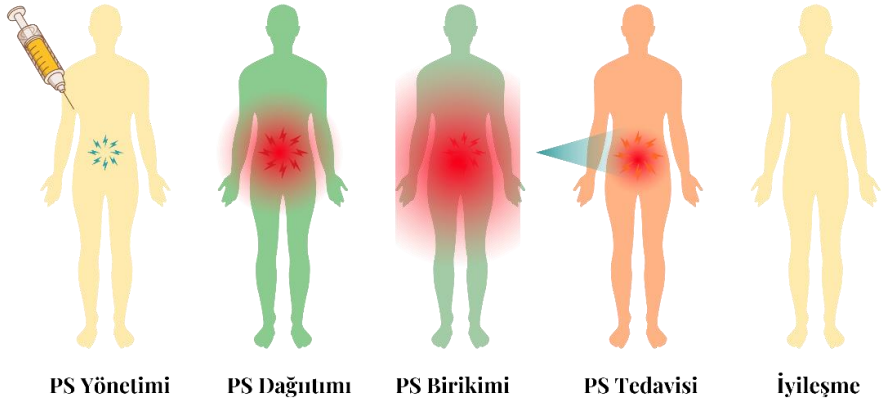


Şekil 1.8. 4-feniltriazol üzerinden selüloz grubu eklenmiş porfirin

1.8 Foto Sensitizer Moleküllerden Beklenen Özellikler

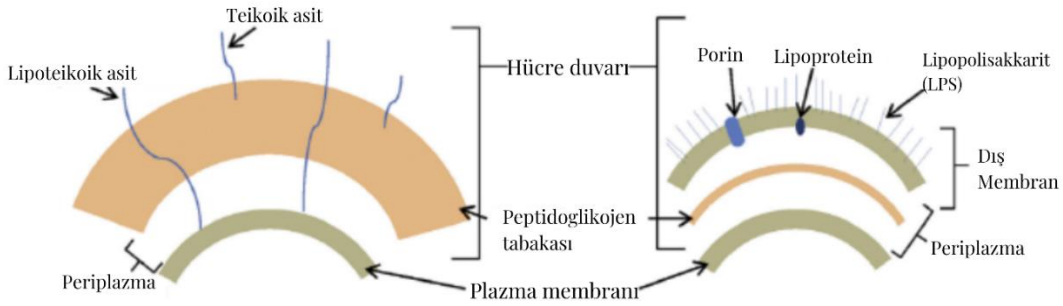
Foto sensitizer moleküller, ışık varlığında uyarılmış hale geçmektedirler. Uyarılmış molekül ortamda bulunan moleküllere enerjisini aktararak, moleküllerin temel hallerinin dışına çıkmasını ve farklı davranmalarını sağlar. Foto sensitizer moleküller ışıkla uyarıldıktan sonra temel hale dönerken saçtıkları enerji ile temel halde yani triplet halde bulunan oksijen molekülünü, singlet oksijen molekülüne dönüştürme potansiyeline sahip olmaları gerekmektedir. (Kou, Dou, ve Yang, 2017). Vücutta istenmeyen yerlerde birikim yapmamalı, metabolik aktiviteyi veya hormonal dengeyi bozmamalıdır. Tedavide kullanılacak molekül, insan fizyolojine uyumlu ve suda çözünebilir olmalıdır (Şekil 1.9). Tedavi koşulları gereği kanserli dokularda

yüksek birikim yapmalı ve sağlıklı dokulardan hızlıca uzaklaşmalıdır. Böylelikle sağlıkla dokulara herhangi bir hasara yol açmayacaktır.



Şekil 1.9. Foto sensitizer molekülün vücutta dağılımı ve tedavi süreci (Mroz vd., 2011)

Molekülün söz konusu ışık uyarımı dalga boyu ise istenen aralıkta olmalıdır. Örneğin güneşten bolca yayılan 400-600 nm bandındaki ışık ile uyarılmamalı, 600-800 nm dalga boyuna sahip ışık ile uyarılmalıdır. Çünkü molekül istenen zamanda ve vücuttaki dağılımı tamamlandığında tedaviye başlamak gerekmektedir. Çevresel ışık kaynaklarından etki minimum düzeyde olması gerekir. İnsan vücudunda da porfirin halkaları ve benzeri yapılar bulunmaktadır (Yoon, Li, ve Shim, 2013). Melatonin, hemoglobin veya oksihemoglobin bu yapılardan bazılarıdır. Bu yapıların absorbsiyon bantları foto sensitizer moleküller ile örtüşebilmektedir. Bu benzerlik dolayısıyla tedavi sonrası vücutta birikim gibi tahlillerin güvenilirliği açısından molekülün absorbsiyon bandı kesin ve spesifik olmalıdır (Dougherty vd., 1998). Şekil 1.10'da görüldüğü gibi, gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan fosfolipitler, lipopolisakkaritler, teikoik asittler ve lipoproteinler antimikrobiyal ajanlar için geçirimsiz bir bariyer oluşturmaktadır.



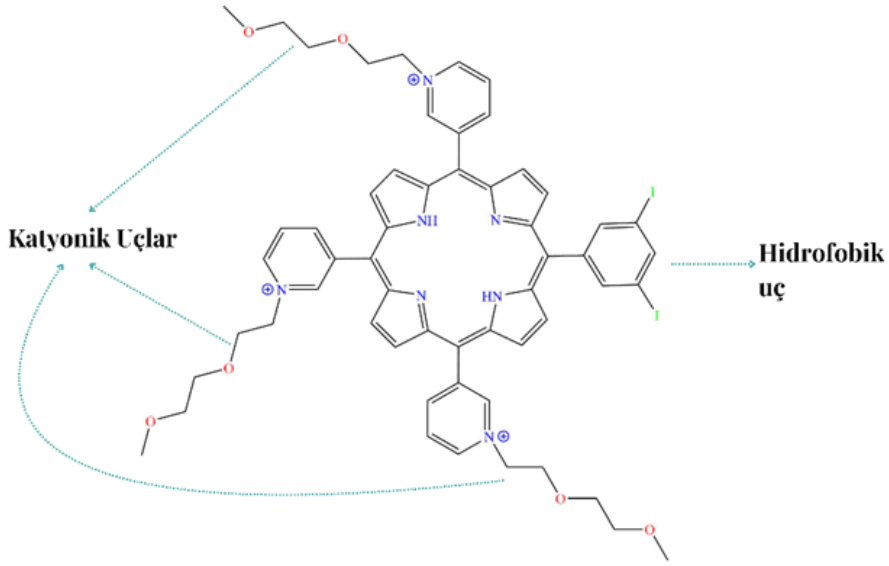
Şekil 1.10. Gram (+) (solda) ve Gram (–) (sağda) bakteri hücre zarının şematik gösterimi (Alves, vd., 2015)

Foto sensitizer molekülün katyonik parçacıklara sahip olması onun gram negatif bakterilerle etkileşime girmesini kolaylaştırmaktadır. Bu etkileşim sonucu hücre duvarının yapısı bozulacak ve hücrenin ölümüne sebep olacaktır (Jemli, Alouini, Sabbahi, ve Gueddari, 2002).

Fotodinamik inaktivasyon, fotodinamik terapiden farklı olarak bakteriler, virüsler veya protozoaların öldürülmesidir. Bakteriler gram negatif-pozitif, virüsler zarflı-zarfsız ve mantarlarda ise kitin-glukanlar-lipoproteinler gibi hücre duvarlarında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Gram pozitif bakterilerin lipoteiktoik ve teiktoik asit içeren hücre duvarlarına sahiptirler. Bu bakterilere karşın anyonik uçları bulunan foto sensitizer moleküllerin katyonik uçlara sahip moleküllere karşı daha yüksek sitotoksik etkileri vardır (Gomes vd., 2011; Alves vd., 2015). Bu nedenle seçilecek foto sensitizerin uygulamada kullanılacak mikrobiyel türe uygun olmalıdır.

Amfifilik karakter, molekülde hem hidrofobik hemde hidrofilik yapıların bir arada bulundurulması ile sağlanabilir (Şekil 1.11). Porfirinlerin amfifilik karekterini arttırabilmek için bazı faktörler vardır bunlar (Allison ve Moghissi., 2013);

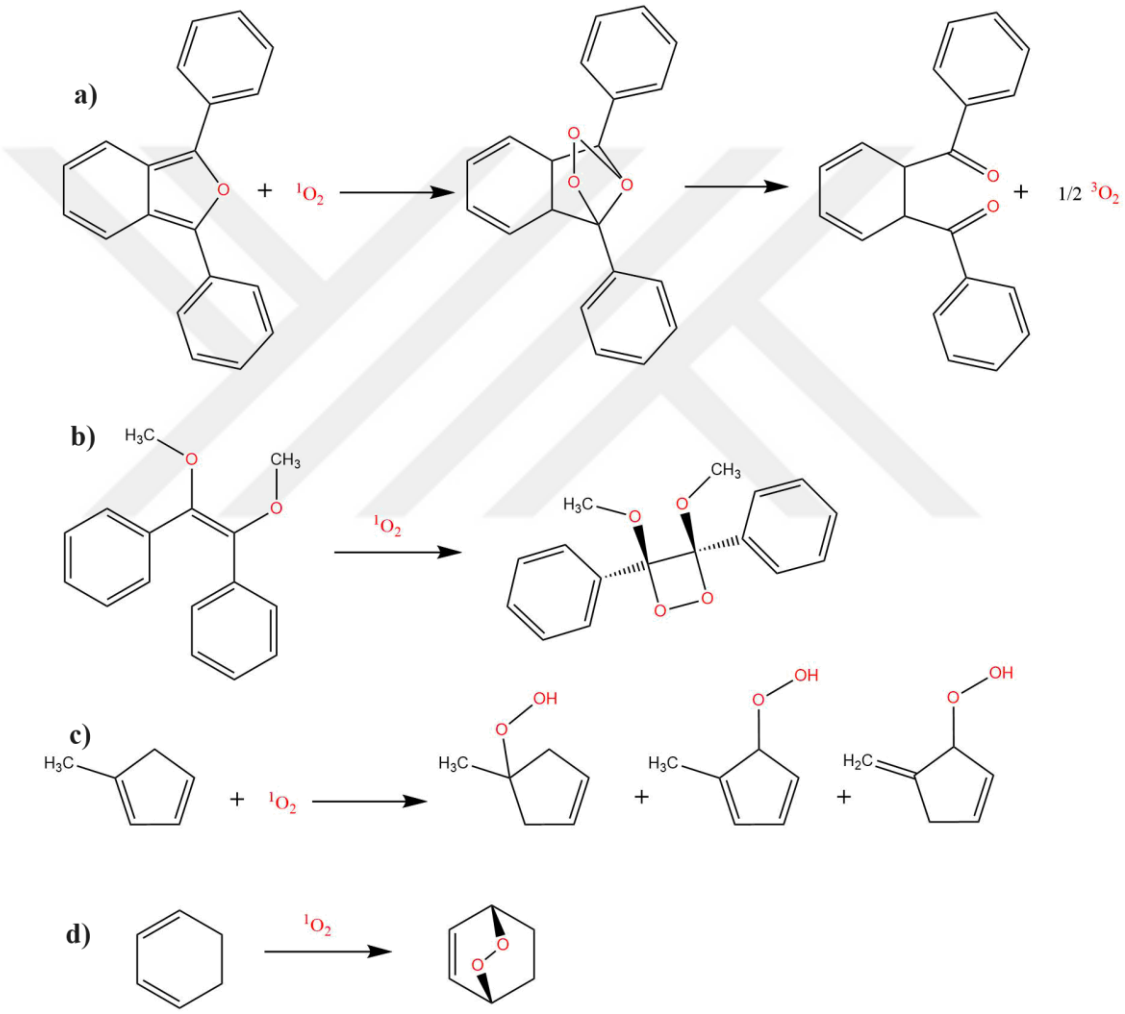
- Porfirinin perifiral pozisyonunda asimetrik yük dağılımın oluşturulması,
- Katyonik yüklerin arttırılması,
- Lipofilik karaktere sahip grupların eklenmesi (örneğin, triflorometil grubu),
- Aromatik hidrokarbona sahip grupların uygulanmasıdır.



Şekil 1.11. Amfifilik karakterde porfirin molekülü

1.9 Foto Sensitizer'in Singlet Oksijen Üretim Verimliliğinin Değerlendirilmesi

Singlet oksijen ile reaksiyona girecek molekülün rezonansında veya molekülün kromofor gruplarının değişimi ile spektroskopik özellikleri değişmektedir. Bu değişim reaksiyonun gidişatını veya ürün oluşumunu belirlemede oldukça fayda sağlamaktadır. Laboratuvar koşullarında foto sensitizerin singlet oksijen üretebilme kapasitesi bu yöntemle belirlenebilir. Şekil 1.12'de singlet oksijene ait dört reaksiyon gösterilmektedir.



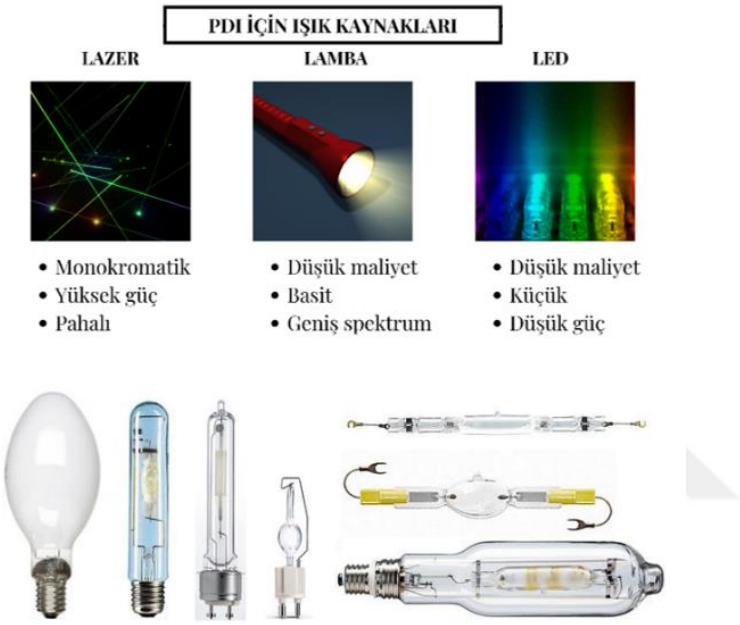
Şekil 1.12. a) DPBF molekülünün singlet oksijenle verdiği reaksiyon (Caine vd., 2002) b) Dimetoksistilben molekülünün singlet oksijenle verdiği reaksiyon (Balcı, 2012) c) 1-Metilsiklopenten molekülünün singlet oksijenle verdiği reaksiyon (Balcı, 2012) d)1,3-siklohekzadien molekülünün singlet oksijenle verdiği reaksiyon (Balcı, 2012)

1.10 Foto Dinamik İnaktivasyon'da Kullanılabilecek Işık Kaynakları

Işık kaynakları PDI'un yapılacağı bölgeye göre değişmektedir. Örneğin geniş bölgelerde uygulama yapılacağında güçlü lambaların kullanılması gerekir. PDT kapsamında ise cilt üzerinde uygulama yapılacağında birçok ışık kaynağı kullanılabilecekken gırtlak gibi penetrasyonun gerektiği yerlerde ısınmayan led lambaların kullanımı daha uygundur (Şekil 1.13) (Mang, 2004; Yoon vd., 2013):

- Argon lazerler; dar kesit alanına sahip olan bu lazer tipinde sülforodamin florofor maddesi bulunmaktadır. Bu madde 488-514 nanometre bantlarında absorbsiyon ve 600-650 nm bantlarında emisyon yapmaktadır. Bu lazerin 1W/cm^2 ışınlama gücü olmasına rağmen florofor maddeden kayıplarla 10-500W/cm^2 düzeylerinde 5-10 nm genişlikte ışıma sağlayabilmektedir. Akciğer ağız, yemek borusu ve mesane kanserinde kullanılan bu ışık kaynak kaynağı fiber yardımıyla iletilmektedir.
- Metal buhar pompalı lazerler; 10-50 nanosaniye aralıkta darbe ışınları gönderen bu lazerler 100-200 mW/cm^2 ışınlama gücüne sahiptirler. Ağız, yemek borusu ve boyun kanseri gibi kanser türevlerinin tedavisinde kullanılabilirler.
- Katı hal lazerleri; 5-10 nanosaniye gibi sürelerde darbeli ışın gönderebilen bu lazerler 532 nm dalga boyunda çalışmaktadır.
- Diyot lazerler; 6nm band genişliğinde çalışan bu lazer pikosaniye düzeylerinde darbeli ışın atabilmektedir (Mang, 2004).
- Tungsten-halojen lambalar; Yüksek sıcaklıkta çalışan bu lambalar UV bölgeden IR'ye kadar yani 350-850 nm bandında çalışabilmektedir. 250W/cm^2 düzeylerinde çalışan bu lambalardan uygun filtreler kullanılarak istenilen dalga boyundaki ışık alınabilir.
- Xenon ark lambalar; filamentler arasındaki xenon buharının ışıması yöntemiyle çalışan bu lambalar 300-1200 nm arasında ve 100-200W/cm^2 düzeylerinde ışıma sağlamaktadır.
- Metal-halid lambalar; İçerisinde civa ve metal halojenür buharı bulunan bu lamba oldukça geniş dalga boyu aralığında çalışmaktadır. 10-250W/cm^2 düzeylerinde çalışan bu lambalar, istenen dalga boyu aralığı için filtreler kullanılmaktadır.

- Floresan Lambalar; 600-700 nm bandnda çalışan bu lambalar 10W/cm^2 düzeylerinde ışık üretebilmektedir.
- Led; İstenilen dalga boyunda ışık yayan bu diyotlar geleneksel lazer veya lambalara karşı birçok avantaj sağlamaktadır. Dalga boyu seçici gerekmediğinden daha maliyetsizdirler. 30-40W/cm^2 düzeylerinde çalışan bu diyotlar ark yapan lambalar gibi ısı yaymadıkları için kullanımları daha kolaydır (Brancaleon ve Moseley, 2002).



Şekil 1.13. Işık kaynakları

Foto dinamik inaktivasyonun bakteriler veya inaktive edilecek mikroorganizmalar üzerinde etkili olabilmesi için en önemli olgulardan biri de ışık kaynaklarıdır. Işık kaynakları PDI kapsamında PDT ye göre daha geniş malzeme yelpazesine sahiptir. Uygulama ortamı atık suların toplandığı depolar, hastane koridorları veya cerrahi ekipmanlar gibi çok çeşitli alanlara sahiptir. PDI kapsamında en önemli unsur ışık kaynağının istenen dalga boyunda ışık verebilmesidir. Bu yüzden ışık kaynağı genellikle diğer çevresel faktörlere uygun olarak seçilmektedir. Bunlar ışık kaynağının sudan etkilenmemesi, ısınmaması veya enerji sarfiyatı gibi durumlarla ilgilidir. PDI uygulanacak ortam tamamıyla ışık kaynağından genel ışınları alabiliyorsa ve foto sensitizer molekül homojen olarak ortama dağılabildiyse uygulamanın başarı yüzdesi artacaktır (Carvalho vd., 2010).

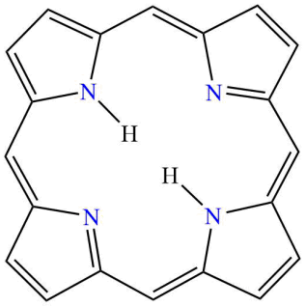
PDT kapsamında ise foto sensitizer moleküllerin uygulanması ve vücuttaki dağılımları bittikten sonra uygun dalga boylarındaki ışık ile ışınlama yapılması gerekmektedir. Işınlama süreleri genellikle 5-10 dakika arasında olmaktadır. Ayrıca ışın bir fiber yardımı ile vücut içerisine iletilmiyorsa ışının dalga boyuna göre değişiklik gösteren deride aldığı yol oldukça önemlidir (Trachtenberg vd., 2008). Cilt lezyonlarının derideki kalınlığına uygun dalga boyunda ışık kaynağı ve bu dalga boyuna uygun foto sensitizer molekül seçilmelidir. Örneğin 635 nm dalga boyundaki ışınlar deride 6 mm'ye nüfuz edebilirken 400-500 nm dalga boyundaki ışınlar ise 1-2 mm nüfuz edebilmektedir (Erkiert-Polguj, Halbina, Polak-Pacholczyk ve Rotsztejn, 2016). Bu yüzden PDT kapsamında ışık kaynakları seçimi yapılırken daha spesifik malzemeler kullanmak önemlidir.

1.11 Foto Dinamik İnaktivasyonda Foto Sensitizer Olarak Porfirinler

Porfirinler, metin köprüleri (=CH-) yoluyla α-karbon atomlarıyla bağlanan dört ikame edilmiş pirol alt biriminden oluşan bir grup organik bileşiktir. Omurgalılarda kan dolaşımında oksijenin taşınmasını sağlayan hemoproteinlerin bir bileşeni olan hem, porfirin grubunun önemli bir üyesidir. Bitkilerde ise, ışığın toplanmasında ve fotosentezde elektron transferinde rol oynayan klorofildir önemli bir porfirin grubu üyesidir (Ando ve Kumadaki, 1999).

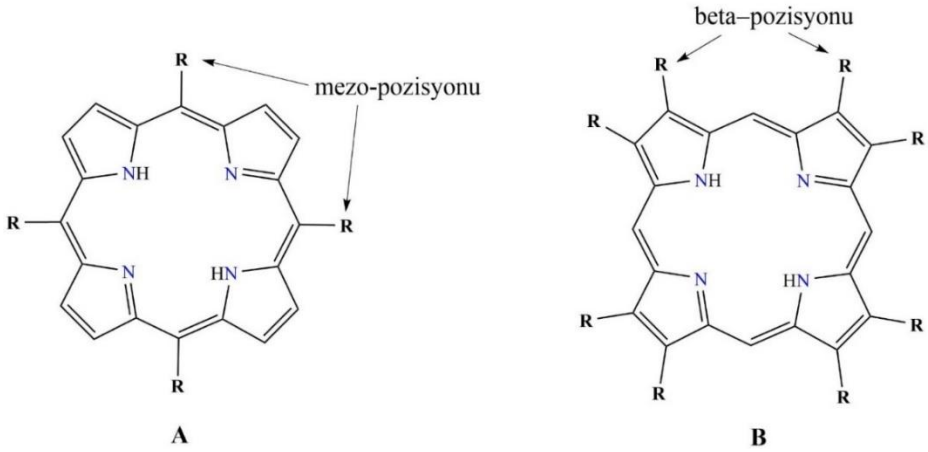
Porfirinin halka yapısı genellikle aromatik olarak tanımlanır; düzlemsel, sürekli bir döngü oluşturan 18 π-elektron ve toplam 26 π-elektron sistemine sahiptir. (Şekil 1.14). Büyük konjuge sistem nedeniyle, porfirinler genellikle elektromanyetik spektrumun görünür bölgesinde güçlü bir şekilde emilir ve koyu renkli görünmelerine neden olur.

"Porfirin" adı, mor anlamına gelen Yunanca πορφύρα (porfira) kelimesinden gelir (Sessler ve Seidel, 2003).



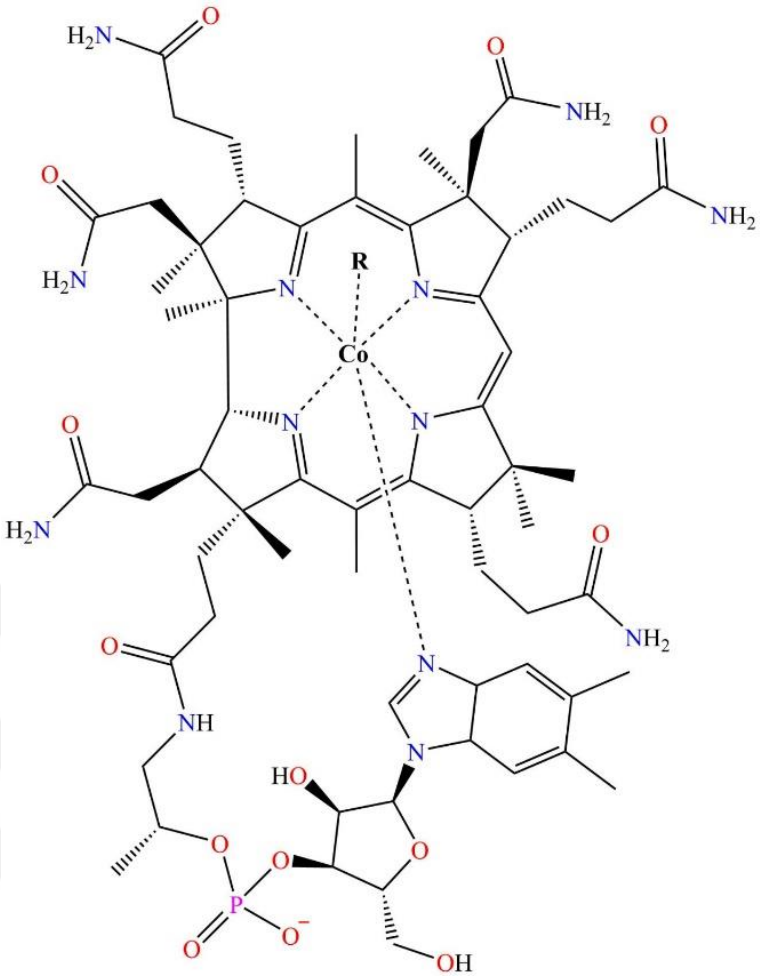
Şekil 1.14. Porfirin molekülünün moleküler yapısı

Porfirinlerin mezo ve beta konumlarından türevlendirilmeleri fizikokimyasal özelliklerini ve biyolojik etkilerini kontrol etmede oldukça önemlidir. Bu pozisyonlara yapılan modifikasyonlar, foto sensitizerin çeşitli uygulamalar için optimize edilmesi ve özelleştirilmesi için kullanılabilir. Mezo pozisyonlarına yerleştirilen elektron alıcı veya verici gruplar, fotosensitizerin absorpsiyon özelliklerini değiştirebilir ve farklı dalga boylarında daha etkili olabilir. Beta pozisyonlarına yerleştirilen büyük veya uzun zincirli gruplar, foto sensitizerin hücre içindeki hedeflenen bölgelere ulaşmasını engelleyebilir veya kolaylaştırabilir. Ek olarak beta pozisyonlarına yerleştirilen gruplar, foto sensitizerin hücresel toksisitesini artırabilir veya azaltabilir (Şekil 1.15) (Nasri, 2020).



Şekil 1.15. Porfirin molekülüne ait mezo ve beta konumlarının gösterimi.

Porfirin yapısına sahip moleküller genellikle belirli metallerle etkileşime girerler. Örneğin, hemoglobin ve sitokromlar gibi proteinlerde demir (Fe), klorofilde magnezyum (Mg), B_{12} vitamininde (Şekil 1.16) kobalt (Co) ve diğer moleküllerde nikel (Ni) gibi metaller porfirin halkasının merkezine koordine olabilirler (Tanaka ve Osuka, 2015).



Şekil 1.16. B_{12} vitamini

Bu tetrapirol bileşikler genellikle diğer bileşiklerle foto kimyasal veya fotobiyofiziksel reaksiyonlara neden olmazlar. Örneğin, klorofil gibi pigmentler normal ortamlarında foto kimyasal veya fotobiyofiziksel reaksiyonlara girmezler veya hızla bu reaksiyonları durdururlar. Bu özellikleriyle porfirinler, vücutta önemli biyolojik süreçlerde rol oynarlar ve belirli metal iyonlarının taşınmasında veya kimyasal reaksiyonlarda katalizör olarak görev yapabilirler (Drain, 1997).

Porfirinlerin benzersiz kimyasal özellikleri, onları ilaç endüstrisinde ve biyomedikal araştırmalarda kullanışlı hale getirmektedir. Ayrıca, porfirinlerin sentezi ve modifikasyonu, yeni malzemelerin tasarlanmasına ve sentezlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu nedenle, porfirinlerin biyolojik ve kimyasal özelliklerinin daha iyi anlaşılması, gelecekte daha geniş uygulama alanlarına yol açabilir (Tsolekile, Nelena, ve Oluwafemi, 2019).

1.11.1 Porfirinlerin Genel Özellikleri

Porfirin kompleksleri kare düzlemsel bir MN_4 çekirdeğine sahip, sp^2 hibritlenmiş karbonlardan oluşan, çevresi düzlemsellikten küçük sapmalar gösteren molekül türleridir. Bu düzlemsel olmayan bozulmalar değişen kimyasal ve fiziksel özelliklerle ilişkilidir. Porfirin sentezinde kullanılan moleküllerden olan aldehit türevleri, yapının anyonik, katyonik veya yüksüz olarak sentezlenebilmesine olanak sağlamaktadır. Yük durumu molekülün kullanım amacına yönelik seçilebilmektedir (Erzinger vd., 2011). Örnek olarak katyonik yapılı moleküller gram pozitif bakterilerin hücre duvarında bulunan teyikoik asidin hidroksil ucu ile bağlanabilir ve foto sensitizerin yerleşmesini sağlayabilir (Caminos ve Durantini, 2006).

Hücre zarı ile etkileşimlerinin devamında foto sensitizer molekülün örneğin bakterinin hücre zarından içeriye girebilmesi veya bağlanabilmesi gerekmektedir. Bunun gerçekleşebilmesi için molekülün çözünebilmesi ve agregasyona uğramaması gerekmektedir. Agregasyon, moleküllerin üst üste yerleşip birbirleri üzerinde adsorbe olmasıdır. Çözünürlük ve agregasyon yan grupların seçimleri ile doğrudan ilişkilidir. Katyonik veya anyonik yapıdaki moleküller, çözünürlük ve biyo uyumluluk bakımından nötral moleküller göre daha çok tercih edilmektedirler (Gyulkhandanyan vd., 2022). Ayrıcı moleküllerin anyonik veya katyonik yapıda olmaları çözünürlüğü arttırmaktadır. Fonksiyonel gruplar da yapının çözünürlük ve agregasyonu üzerinde etkilidir. Seçilen fonksiyonel grupların aktiviteleri foto sensitizer molekülün özelliklerini de değiştirip foto dinamik inaktivasyon etkinliğini de değiştirmektedir. Örneğin bizim molekülümüzde bulunan kumarin gruplarının kanser üzerinde etkinliği kanıtlanmıştır (Küpeli-Akkol, Genç, Karpuz, Sobarzo-Sánchez, ve Capasso, 2020). Fonksiyonel grup ve foto sensitizer molekül arasında bulunan ara bağlayıcı grupların daha çok agregasyona etkisi vardır bu ara gruplarda bulunan tekli bağlar etrafında dönmeler ile yapı hacim kazanabilmektedir (Boursalian vd., 2020). Dört fonksiyonel grup takılabilen porfirinlerin simetrik veya asimetrik modelleri sentezlenebilir. Molekülün kullanım amacı ve yerine göre simetrik veya asimetrik moleküller seçilebilirler.

1.11.2 Simetrik ve Asimetrik Porfirinlerin Farkı

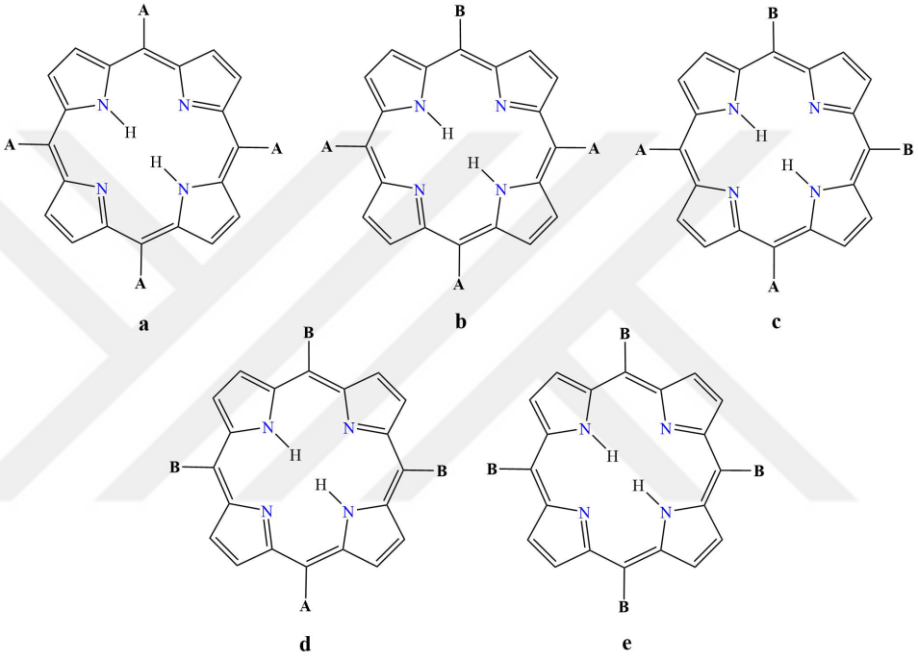
Porfirinler, temel yapısında dört pirol halkasının birleşimiyle oluşan halkasal yapıya sahip organik bileşiklerdir. Bu bileşikler, bir metal iyonunu (genellikle demir, magnezyum veya çinko) merkezi olarak içerebilirler. Porfirinler, yapılarında bulunan metal iyonlarına ve halka sistemlerine göre simetrik ve asimetrik olarak sınıflandırılabilirler.

Simetrik Porfirinler: Tek çeşit aldehit ve pirolün reaksiyona sokulmasıyla elde edilirler. Bu tür porfirinler doğrudan bu haliyle kullanılabileceği gibi aldetinlerin fonksiyonel grupları üzerinden türevlendirilerek de kullanılabilirler.

Asimetrik Porfirinler: Pirol ve iki farklı aldehit türevinin reaksiyona sokulmasıyla elde edilirler. Reaksiyon sonucu oluşan 5 farklı porfirin türevi uygun kromatografik yöntemlerle saflandırılarak istenen türev elde edilebilir. Bu asimetrik porfirinlerde doğrudan veya tekrar türevlendirilerek kullanılabilirler. (Jia vd., 2012; Kingsbury ve Senge, 2021).

Simetrik porfirinler, genellikle sentetik çalışmalarda ve fotosensitizerlerin geliştirilmesinde kullanılırken, asimetrik porfirinler doğal olarak meydana gelir ve biyolojik sistemlerde önemli işlevlere sahiptirler. Bir porfirin halkasındaki karbon atomlarının, halkanın düzlemi üzerinde bulunması ve halkanın içine doğru bağlanması mezo pozisyonu olarak ifade edilir. Mezo pozisyonunda bulunan gruplar, fotosensitizer moleküllerin özelliklerini etkileyebilir. Örneğin, mezo pozisyonunda bulunan bazı substitüentler, porfirinlerin ışığa duyarlılığını artırabilir veya farklı dalga boylarını absorbe etmelerini sağlayabilir. Bu PDI gibi uygulamalarda kullanılan foto sensitizerlerin performansını iyileştirebilir. Mezo pozisyonunda bulunan gruplar, porfirinlerin çeşitli uygulamalarda optimize edilmesi ve özelleştirilmesi için esnek bir kimyasal platform sağlar. Bu gruplar, porfirinlerin fizikokimyasal özelliklerini ve biyolojik etkilerini kontrol etmek için kullanılabilir. Bu nedenle, mezo pozisyonu modifikasyonu, porfirinlerin geniş bir yelpazede kullanılmasını sağlayan önemli bir stratejidir (Esipova ve Vinogradov, 2014).

Dört fonksiyonel grup takılabilen porfirinlerin asimetrik molekül olabilmeleri için sentez basamağında iki farklı aldehit türevinden yola çıkmak gerekmektedir. Simetrik olabilmeleri için tek tip aldehit türevinden yola çıkılırken asimetrik sentezler için iki farklı aldehit türevinden yola çıkmak gerekmektedir. Asimetrik reaksiyon sonucunda beş farklı ürün oluşmaktadır. Bu ürünler tümüyle tek aldehitten oluşan (A_4), 1:3 oranda aldehit içeren (A_3B) 2:2 oranda aldehit içeren (A2B2) ve 3:1 oranda aldehit içeren (AB_3) veya tek tip diğer aldehitten oluşan (B_4) ürünlerdir (Şekil 1.17).



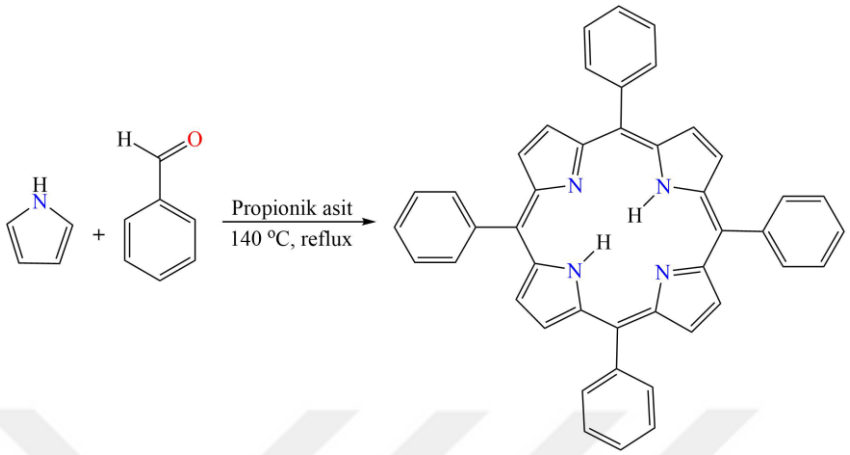
Şekil 1.17. Simetrik ve asimetrik porfirin molekülü örnekleri **a)** A_4 tipi porfirin molkeülü **b)** A_3B tipi porfirin molkeülü **c)** A_2B_2 tipi porfirin molkeülü **d)** AB_3 tipi porfirin molkeülü **e)** B_4 tipi porfirin molekülü

1.11.3 Porfirin Sentez Metotları ve Literatürde Çalışılan Bazı Katyonik Porfirin Türevleri

1.11.3.1 Sentez Metodları

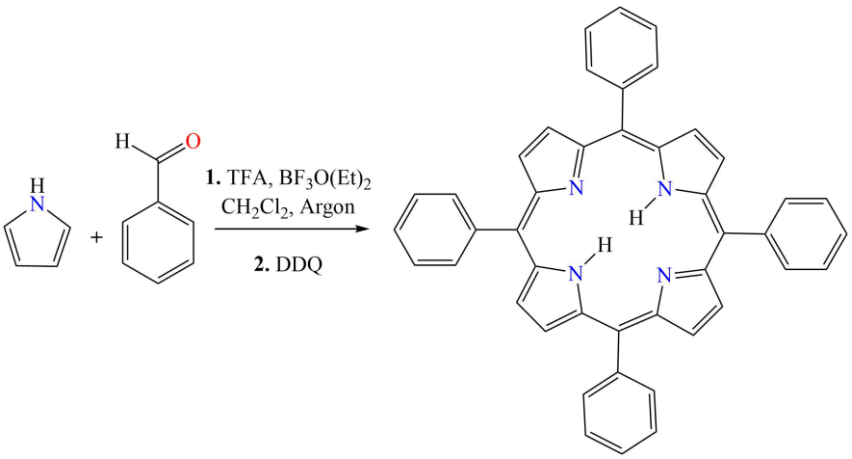
Şekil 1.18'de görülen Adler-Longo metoduna göre, reaksiyon 141°C'de 30 dakika boyunca propiyonik asit içinde pirol ve benzaldehitin reflux yapılması ile olmaktadır. Bu reaksiyonda %20'ye varan verimlerle porfirin sentezlenebilir. Bu yöntemin dezavantajı, reaksiyon sırasında yüksek derecede katran üretilmesi nedeniyle ürünün

saflaştırılmasının zor olmasıdır. Bunlara rağmen Adler-Longo yönteminin basitliği ve ekonomik olması porfirin sentezinde en çok kullanılan yöntem olmasını sağlamaktadır (Adler vd., 1967).



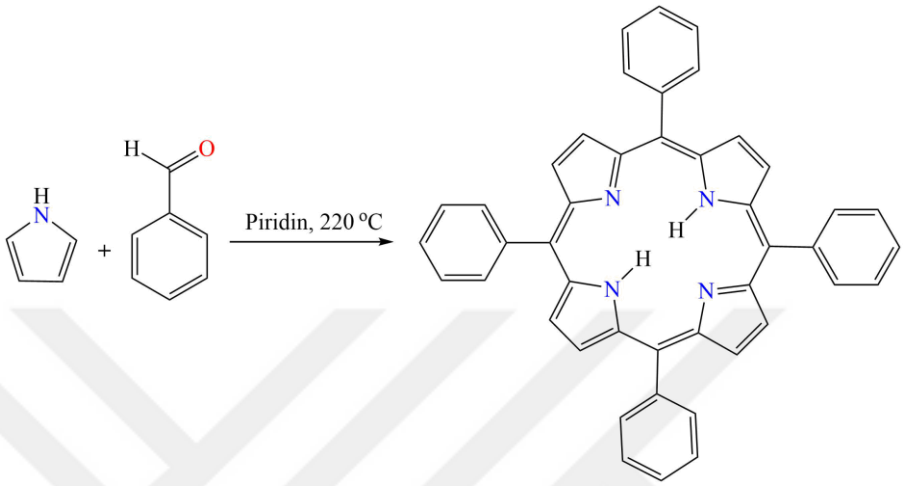
Şekil 1.18. Adler-Longo yöntemi ile porfirin sentezi

Şekil 1.19'da görülen Lindsey metoduna göre, reaksiyon asidik ortamda bozulabilen aldehitlerle sentezlenecek porfirinleri yapmak için kullanılabilecek bir yöntemdir. Lindsey reaksiyonunda, katalizör olarak trifloroasetik asit (TFA) veya boron triflorür dietileterat ($BF_3.OEt_2$) ve su tutucu (trietilortoasetat) kullanılır. Reaksiyon oda sıcaklığında ve inert gaz atmosferi ortamında gerçekleştirilir ve çözücü olarak diklorometan (DCM) tercih edilir. Oluşan porfirinojen ara ürününü porfirine dönüştürmek için yükseltgenme reaktifi olarak 2,3-dikloro-5,6-disiyanobenzokinon (DDQ) eklenir. Bu yöntemin avantajları, daha kolay saflaştırmaya izin vermesi ve daha yüksek verim sağlamasıdır. Ancak diğer yöntemlere göre kullanılan kimyasallar maliyeti arttırmaktadır (Lindsey, 2010).



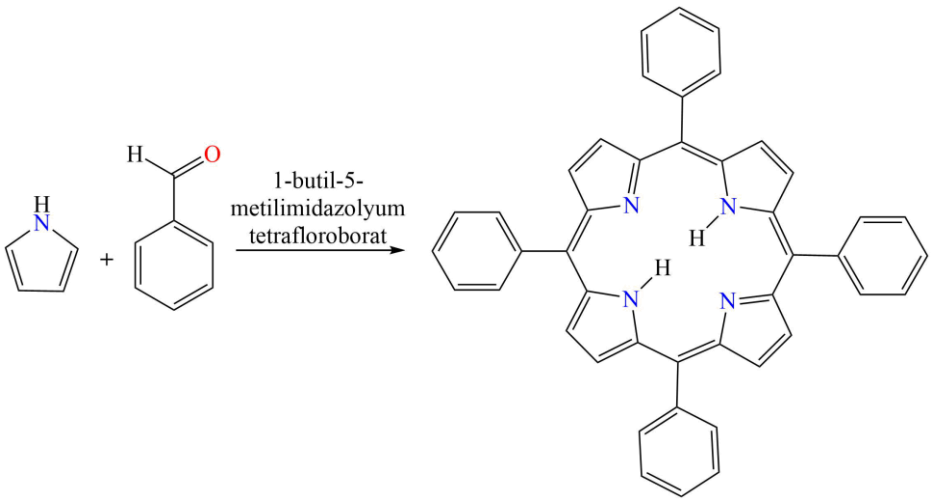
Şekil 1.19. Lindsey reaksiyonu yöntemi ile porfirin sentezi

Şekil 1.20'de görülen Rothemund metoduna göre, reaksiyon pirol ve benzaldehitin piridin ortamında, kapalı bir tüp içinde 220°C'de 24 saat karıştırılmasıyla yaklaşık %10 verimle elde edilebilir. Rothemund yöntemi düşük verim, yüksek sıcaklık ve piridinin toksisitesinden dolayı tercih edilmemektedir (Rothemund, 1936).



Şekil 1.20. Rothemund yöntemi ile porfirin sentezi

Şekil 1.21'de görülen iyonik sıvı metoduna göre, reaksiyonda katalizör olarak asidik iyonik sıvı olan 1-bütil-3-metilimidazolyum tetrafloroborat ([bmim]BF_4) ve genellikle çözücü olarak DCM kullanılmaktadır. Adler kondenzasyonu ile aynı reaksiyon gerçekleşmektedir fakat madde çözücü ortamında kolayca ayrılabildiği için daha kullanışlıdır. Ek olarak iyonik sıvılar oldukça maliyetli kimyasallar olduğu içinde bu yöntem kullanılmamaktadır (Kitaoka, Nobuoka, Hirakawa, Ihara, ve Ishikawa, 2013).



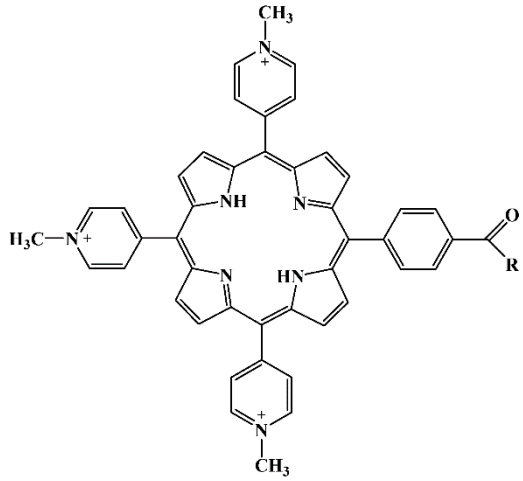
Şekil 1.21. İyonik sıvı yöntemi ile porfirin sentezi

Tüm incelenen bu yöntemler kapsamında gerek maliyet gerek ulaşılabilir materyaller açısından biz sentezlerimizi Adler-Longo yöntemine göre gerçekleştirdik.

1.11.3.2 Literatürdeki Çalışmalar

Literatür çalışmaları incelendiğinde foto sensitizer ajanlarla antimikrobiyal çalışmaların oldukça başarılı olduğu görülmektedir. Daha detaylı incelemelerle bu çalışmalarda genellikle en etkin molekül gruplarının katyonik yapıda olan moleküller olduğu anlaşılmaktadır. Bu nedenle tez kapsamında katyonik yapıya sahip moleküllerin sentezi üzerinde durulmuştur (Ren vd., 2023).

2023 yılında Savelyeva ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada bazı katyonik porfirinlerin çeşitlerinin *Escherichia coli* bakterilerinin tamamını öldürebildiği ve diğer türevlerinde tamamına yakınını öldürebildiği rapor edilmiş. Şekil 1.22'de en yüksek aktiviteye sahip katyonik yapıda porfirin türevi görülmektedir (Savelyeva, Zhdanova, Gradova, Gradoy, ve Bragina, 2023).

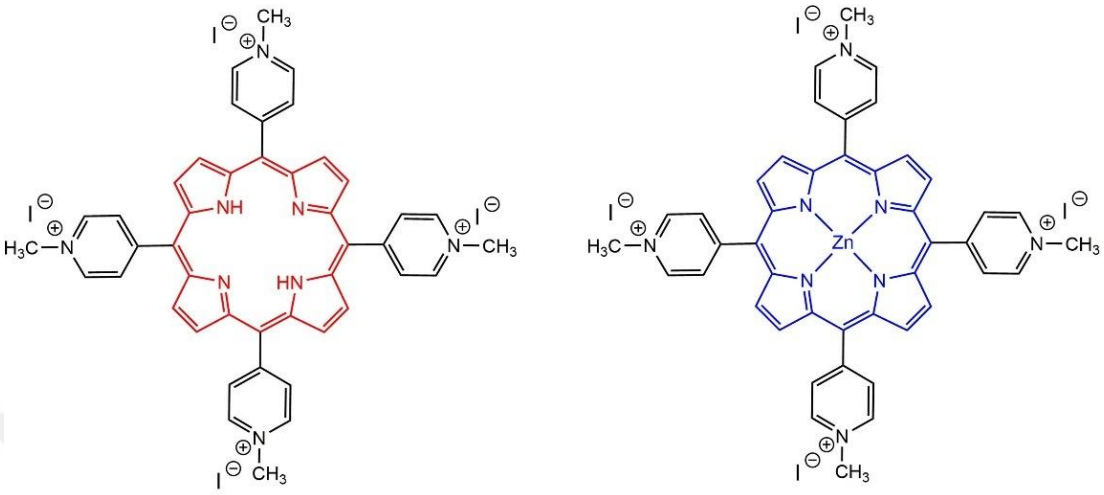


R=-Gly-Asn-Asn-Arg-Pro-Val-Tyr-Ile-Pro-Gln-Pro-Arg-Pro-Pro-His(N $^{\pi}CH_3$)-Pro-Arg-Leu-OH (36)

Şekil 1.22. Çalışmada sentezlenen katyonik porfirin türevi (Savelyeva vd., 2023)

Seeger arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan çalışmada köpek orta kulak iltihabından elde edilen *Staphylococcus pseudintermedius, Staphylococcus intermedius* ve *Staphylococcus aureus* türü bakterilerle lanoratuvar ortamında PDI

çalışmaları yapılmıştır. Şekil 1.23'te görülen porfirin türevleri 60 dakikalık ışınlama sonucu tüm bakterileri türlerini tamamen öldürdüğünü rapor etmişlerdir (Seeger vd., 2020).

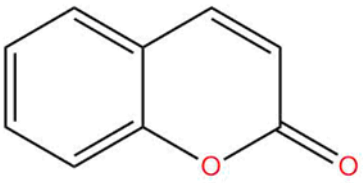


Şekil 1.23. Çalışmada kullanılan porfirin türevleri (Seeger vd., 2020)

1.12 Fonkiyonel Gruplar

1.12.1 Kumarinler

Kumarinler, bitkilerde doğal olarak bulunan ve genellikle antikoagülan (kan pıhtılaşmasını önleyici) özelliklere sahip olan bileşiklerdir (Şekil 1.24).



Şekil 1.24. Kumarin moleküler yapısı

Kumarinlerin genel yapısal özellikleri şunlardır:

- Kumarinler, benzopiren türevleri olarak bilinen heterosiklik bileşiklerdir. Yani, benzene halkası ve bir piran halkasından oluşurlar.
- Kumarinlerin temel yapısında, 2H-1-benzopiren-2-on isimli bir yapı bulunur. Bu yapı, kumarinlerin karakteristik özelliğini oluşturan kromon halkasını oluşturur.

- Kumarinlerin genellikle aromatik bir halkası ve bir yan zinciri bulunur. Yan zincirin yapısı, kumarinlerin kimyasal özelliklerini ve biyolojik aktivitelerini belirler (Jain ve Joshi., 2012).
- Kumarinler, ışığa hassas özelliklere sahip olabilir ve ışığa maruz kaldıklarında reaktif oksijen türleri oluşturabilirler.
- Kumarinler, genellikle bitkilerde, mantarlarda ve bazı mikroorganizmalarda doğal olarak bulunurlar. Ayrıca, sentetik yollarla da üretilebilirler.

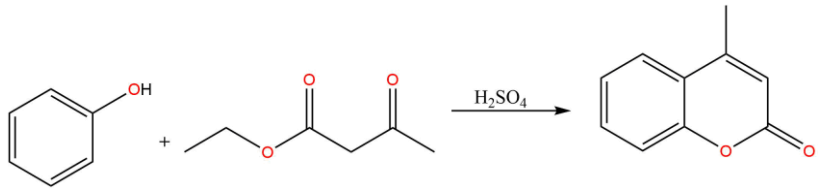
Bu yapısal özellikler, kumarinlerin; biyolojik aktifliklerini, terapötik ajan olarak kullanımı ve farmakolojik etkilerini belirler ve onları ilaç geliştirmede önemli bileşikler haline getirir (Venugopala, Rashmi, ve Odhay, 2013).

1.12.1.1 Kumarin Kullanım Amacı

Kumarinler sahip oldukları moleküler çeşitlilikleri sayesinde antikoagülan, antihipertansif, antioksidan ve antimikrobiyal ajanlar olarak oldukça farklı kullanım alanları vardır (Flores-Morales, Villasana-Ruíz, Garza-Veloz, González-Delgado, ve Martinez-Fierro, 2023; Kontogiorgis, Detsi, ve Hadjipavlou-Litina, 2012). Yapılan literatür araştırmalarında kumarinlerin PDI kapsamında singlet oksijen üretimine katkı sağladığı görülmüştür (Durantini, Greene, Lincoln, Martinez, ve Cosa, 2016).

1.12.1.2 Sentez Metodu

Kumarinlerin birçok sentez metodu bulunmaktadırlar. Kumarinler kolay sentezlenebilir ve saflandırılabilir moleküllerdir. Perkin reaksiyonu, Knoevenagel kondenzasyonu, Pechmann kondenzasyonu, Wittig reaksiyonu ve Reformatsky reaksiyonu gibi farklı sentez metodları ile sentezlenebilirler (Lončarić, Gašo-Sokač, Jokić, ve Molnar, 2020). Çalışmamız kapsamında kolay uygulanabilirliği bakımından Şekil 1.25'te görülen Pechmann kondenzasyonu metodu ile kumarin türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. (Pechmann, 1884).



Şekil 1.25. Pechmann kondenzasyonu ile kumarin sentezi

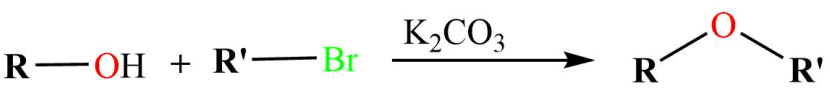
1.12.1.3 Ara Bağlayıcı Gruplar

Porfirin molekülleri de diğer foto sensitizerler gibi makrosiklik moleküller olarak anılmaktadır. Bu tür moleküllerin uygulamalarında karşılaşılan en büyük sorunlarından biri de çözünürlük problemidir. Çalışmamızda bu sorunun önüne geçebilmek için iki farklı yaklaşımdan yararlanıldı. Bunlardan biri çözünürlüğü daha iyi olan katyonik yapıda moleküllerin kullanılması ve bir diğeri ise fonksiyonel grupla porfirin molekülü arasına alkil zinciri eklenerek tekli bağlar etrafında dönmelerle agregasyonun (moleküllerin üst üste gelerek çözünürlüğün azalması) engellenmesidir. Porfirin molekülü oldukça düzlemsel bir moleküldür. Fonksiyonel grupların üç boyutlu konumlanmaları ile yapıya hacim kazandırılarak agregasyon önlenmeye çalışılmıştır.

Çalışmamızda hekzil ve etil ara grubu olmak üzere iki farklı alkil zinciri kullanıldı. Bu iki zincirin seçilmesindeki amaç uzun ve kısa zincirin fonksiyonel grup üzerinden porfirine doğru elektron taşınımı ile singlet oksijen üretim verimindeki olası değişiklikleri belirlemektir (Alenezi, Tovmasyan, Batinic-Haberle, ve Benov, 2017).

1.12.1.4 Sentez Metodu

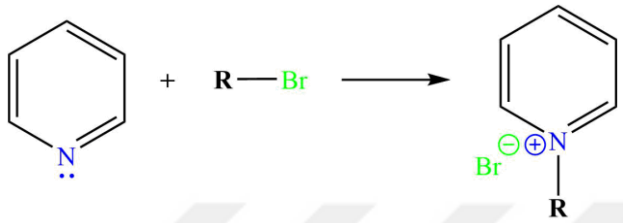
Şekil 1.26'da görülen reaksiyon Williamson eter sentezi olarak anılmaktadır. Sentezimizde kumarin fonksiyonel gruplarına alkil zincirlerini eklemek için kullanıldı (Williamson, 1852).



Şekil 1.26. Williamson eter sentezi

1.12.2 Sonuç Ürün Sentezi

Alkil grupları ile türevlendirilmiş kumarin fonksiyonel grupları, porfirin molekülünde bulunan piridinler üzerinki azot atomlarından bağlanmıştır. Bu reaksiyon sonucunda istenen katyonik yapıda ürün elde edilmiştir. Şekil 1.27'de görüldüğü üzere buradaki reaksiyon piridinin azot atomunun quaternizasyonu reaksiyonudur (Mavronasou vd., 2022).



Şekil 1.27. Piridin azotunun quaternizasyon reaksiyonu

BÖLÜM İKİ

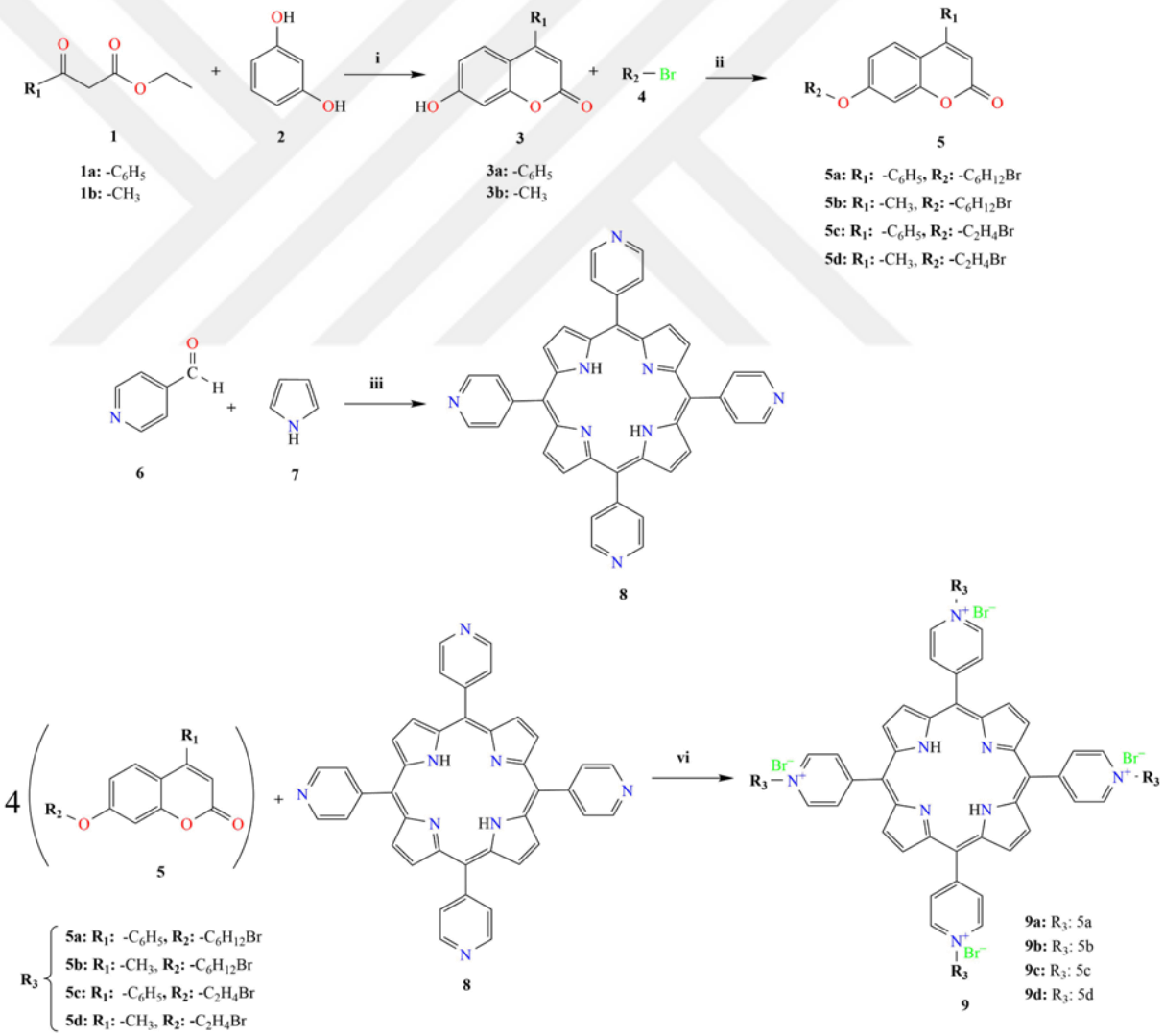
MATERYAL VE METOT

2.1 Materyal

Tüm sentezlerde ve saflandırmalarda sarf edilen kimyasallar, Merck, Alfa Aesar, Sigma Aldrich ve Fluka firmalarının ticari ürünleridir.

2.2 Sentez Planı

Şekil 2.1'de önerilen sentez metodu görülmektedir.

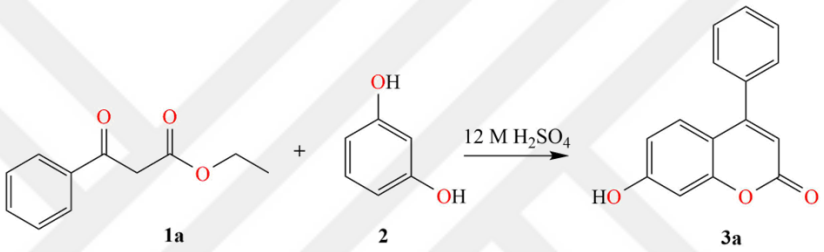


Şekil 2.1. Sentez metodu, Reaktifler ve şartlar: **i**) 12M H_2SO_4 ; **ii**) K_2CO_3, asetonitril ; **iii**) propanoik asit **iv**) DMF

2.3 Deneysel Kısım

2.3.1 7-hidroksi-4-fenil-2H-kromen-2-on Sentezi (3a)

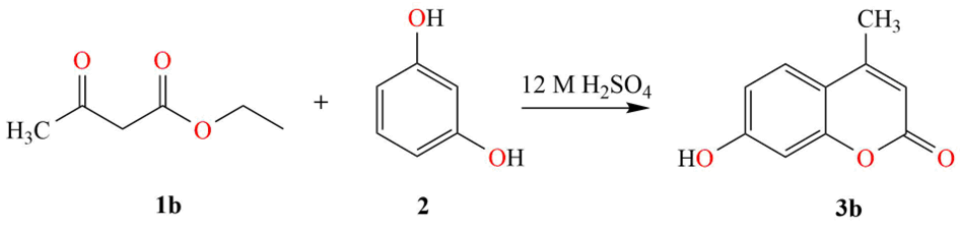
0,0182 mol (2,0g) rezorsinol **(2)**, 0,0128 mol (3,77 mL) etil 3-oxo-3-phenylpropanoat **(1a)** ve 115 mL 12M H_2SO_4 ile 80°C sıcaklıkta 5 saat geri soğutucu altında ve bu sürenin sonunda gece boyu oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Elde edilen reaksiyon karışımı buzlu suya dökülerek oluşan kumarin türevinin çökmesi için +4°C'ye kaldırıldı. 24 saatin sonunda reaksiyon karışımı vakum altında süzüldü. Daha sonra, ürün DCM/etanol (80/20) çözücü karışımında kristallendirildi. Saflandırma sonucunda %65 verim ile **3a** nolu kumarin türevi elde edildi (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. 3a molekülüne ait sentez planı

2.3.2 7-hidroksi-4-metil-2H-kromen-2-on Sentezi (3b)

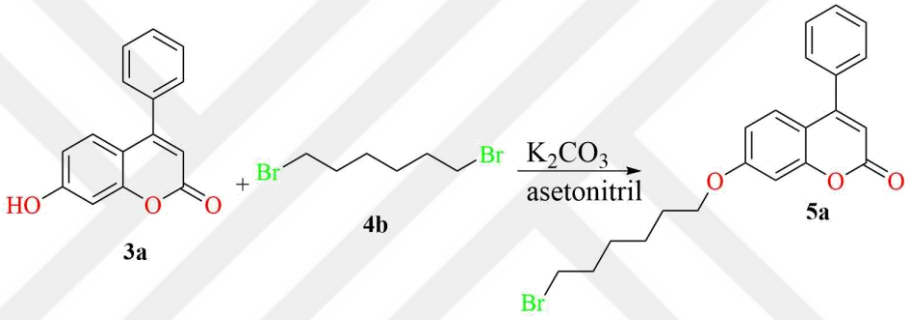
0,0182 mol (2,0 g), rezorsinol **(2)** ve 0,0218 mol (2,78 mL) etil 3-oxobütanoat **(1b),** 115 mL 12 M H_2SO_4 ile 80°C sıcaklıkta 5 saat geri soğutucu altında ve bu sürenin sonunda ise gece boyu oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Elde edilen reaksiyon karışımı buzlu suya dökülerek, oluşan kumarin türevinin çökmesi için +4°C'ye kaldırıldı. 24 saatin sonunda reaksiyon karışımı vakum altında süzüldü. Daha sonra, ürün DCM/etanol (80/20) çözücü karışımından kristallendirildi. Saflandırma sonucunda %68 verim ile **3b** nolu kumarin türevi elde edildi (Şekil 2.3)



Şekil 2.3. 3b molekülüne ait sentez planı

2.3.3 7-((6-bromohekzil)oksi)-4-fenil-2H-kromen-2-on Sentezi (5a)

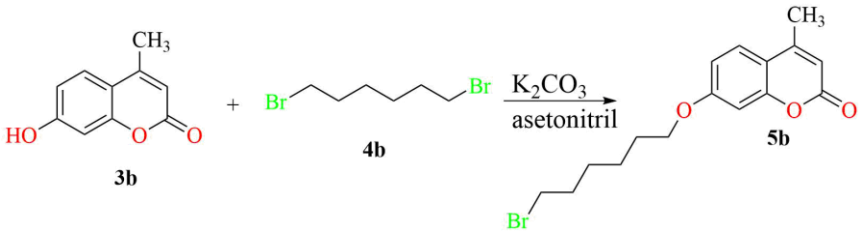
0,0109 mol (2,6 g) kumarin **(3a)**, 0,05461 mol (7,55 g) K_2CO_3 ve 0,0328 mol (5,04 mL) dibromohekzan **(4b)** ile 150 mL asetonitril varlığında 90°C sıcaklıkta geri soğutucu altında 70 saat süre boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Reaksiyon süresinin sonunda ortamda kalan potasyum karbonat süzülerek ayrıldı ve reaksiyon karışından asetonitril evaporatör yardımı ile uzaklaştırıldı. Daha sonra kalan ürüne 150 mL diklorometan eklendi ve su ile ekstraksiyon yapıldı. Son olarak, reaksiyon karışımında kalan safsızlıkları uzaklaştırmak için silika jel üzerinden etanol/DCM (50/1) çözücü karışımı ile kolon kromatografisi yapıldı ve %72 verimle **5a** elde edildi (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. 5a molekülüne ait sentez planı

2.3.4 7-((6-bromohekzil)oksi)-4-metil-2H-kromen-2-on Sentezi (5b)

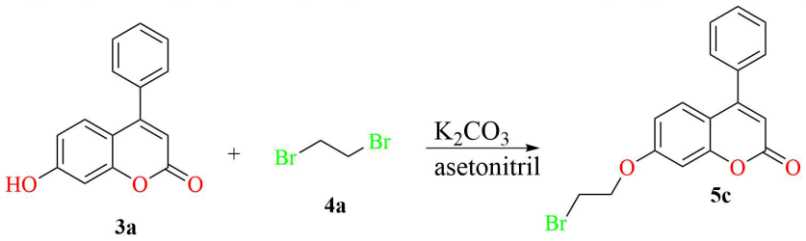
0,0085 mol (1,5 g) kumarin **(3b)**, 0,042 mol (5,88 g) K_2CO_3 ve 0,025 mol (3,93 mL) dibromohekzan **(4b)** ile 150 mL asetonitril varlığında 90°C sıcaklıkta geri soğutucu altında 70 saat süre boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Reaksiyon süresinin sonunda ortamda kalan potasyum karbonat süzülerek ayrıldı ve reaksiyon karışından asetonitril evaporatör yardımı ile uzaklaştırıldı. Daha sonra kalan ürüne 150 mL diklorometan eklendi ve su ile ekstraksiyon yapıldı. Son olarak, reaksiyon karışımında kalan safsızlıkları uzaklaştırmak için silika jel üzerinden etanol/DCM (50/1) çözücü karışımı ile kolon kromatografisi yapıldı ve %84 verimle **5b** elde edildi (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. 5b molekülüne ait sentez planı

2.3.5 7-(2-bromoetoksi)-4-fenil-2H-kromen-2-on Sentezi (5c)

0,0048 mol (1,15 g) kumarin **(3a)**, 0,0241 mol (3,33 g) K_2CO_3 ve 0,014 mol (1,25 mL) dibromoetan **(4a)** ile 150 mL asetonitril varlığında 90°C sıcaklıkta geri soğutucu altında 70 saat süre boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Reaksiyon süresinin sonunda ortamda kalan potasyum karbonat süzülerek ayrıldı ve reaksiyon karışından asetonitril evaporatör yardımı ile uzaklaştırıldı. Daha sonra kalan ürüne 150 mL diklorometan eklendi ve su ile ekstraksiyon yapıldı. Son olarak, reaksiyon karışımında kalan safsızlıkları uzaklaştırmak için silika jel üzerinden etanol/DCM (50/1) çözücü karışımı ile kolon kromatografisi yapıldı ve % 46 verimle **5c** elde edildi (Şekil 2.6).

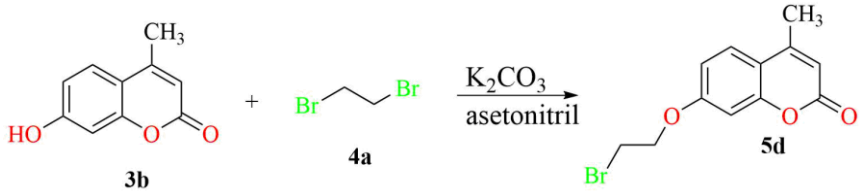


Şekil 2.6. 5c molekülüne ait sentez planı

2.3.6 7-(2-bromoetoksi)-4-metil-2H-kromen-2-on Sentezi (5d)

0,0062 mol (1,09 g) kumarin **(3b)**, 0,0309 mol (4,27 g) K_2CO_3 ve 0,0188 mol (1,6 mL) dibromoetan **(4a)** ile 150 mL asetonitril varlığında 90°C sıcaklıkta geri soğutucu altında 70 saat süre boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Reaksiyon süresinin sonunda ortamda kalan potasyum karbonat süzülerek ayrıldı ve reaksiyon karışından asetonitril evaporatör yardımı ile uzaklaştırıldı. Daha sonra kalan ürüne 150 mL diklorometan eklendi ve su ile ekstraksiyon yapıldı. Son olarak, reaksiyon karışımında kalan safsızlıkları uzaklaştırmak için silika jel üzerinden etanol/DCM

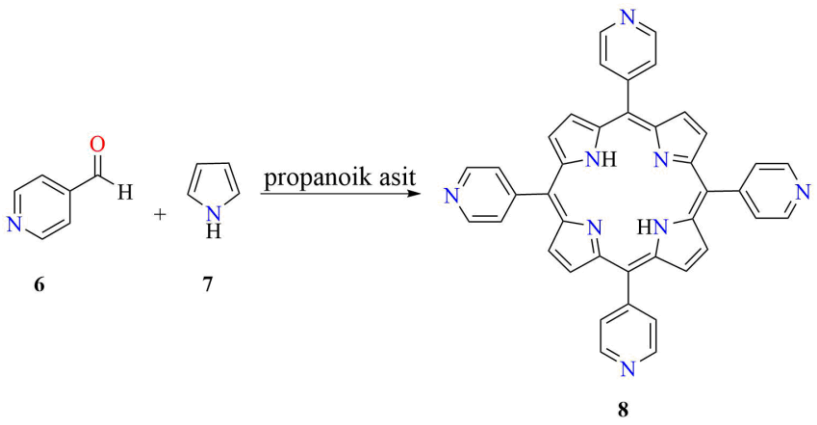
(50/1) çözücü karışımı ile kolon kromatografisi yapıldı ve %64 verimle **5d** elde edildi (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. 5d molekülüne ait sentez planı

2.3.7 5,10,15,20-tetra(piridin-4-il)porfirin Sentezi (8)

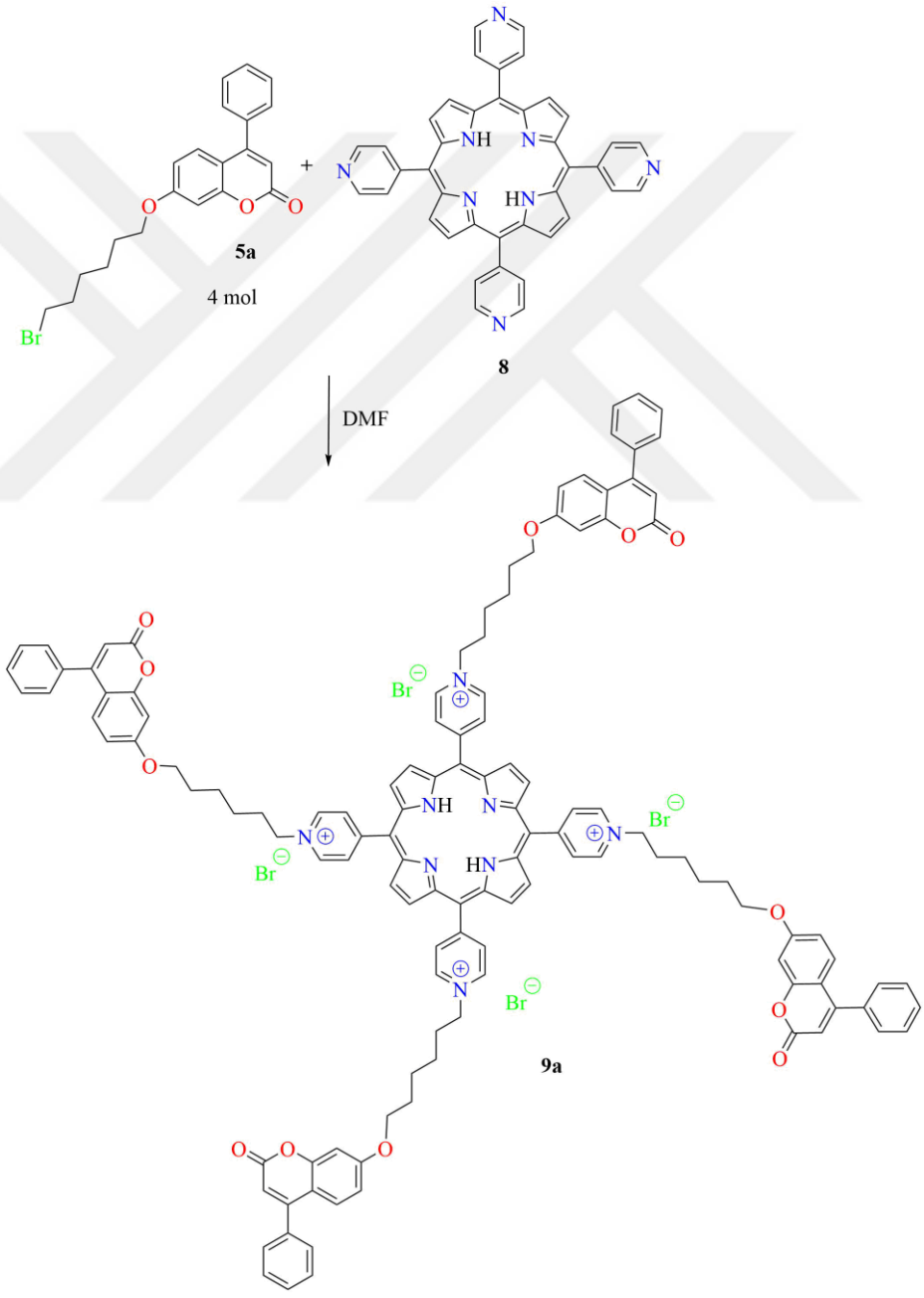
200 mL propanoik asit 250 mL'lik bir balon içerisine eklenerek, 155°Csıcaklıkta geri soğutucu altında reflux olması beklendi. Daha sonra sırasıyla 4-piridinkarbaldehit ve 15 dakika sonra pirol eklendi ve 90 dakika boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Isıtıcıdan alınan reaksiyon balonu soğumadan hemen evaporatöre takıldı ve çözücü uzaklaştırıldı. Balona saf su eklendi ve ultrasonik banyoda madde çözdürüldü. Balona nötralleşene kadar 1 molar NH_3 (yaklaşık 80 mL) eklendi. Süzülen mor-siyah ürün sıcak metanolle yıkanarak sakızımsı yapı çözdürüldü. Metanol 24 saat -18°C'de çökmeye bırakıldı. Metanol whatmann ile süzüldü ve filtre kağıdına alınan örnek 400 mL 95:5 DCM/etanol çözücü sitemi ile soxhlet ekstraksiyon düzeneği kullanılarak saflandırıldı. Soxhletten çıkan filtre kağıdının içinden madde alındı. Son olarak, reaksiyon karışımında kalan safsızlıkları uzaklaştırmak için silika jel üzerinden etanol/DCM (93/7) çözücü karışımı ile kolon kromatografisi yapıldı ve %15 verimle **8** elde edildi (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. 8 molekülüne ait sentez planı

2.3.8 4,4',4''-(20-(1-(6-(2-okso-4-fenil-2H-kromen-6-il)heksil) piridin-1-yum-4-il)porfirin-5,10,15-triil)tris (1-(6-(2-okso-4-fenil-2H-kromen-7-il)heksil)piridin-1-ium) Sentezi (9a)

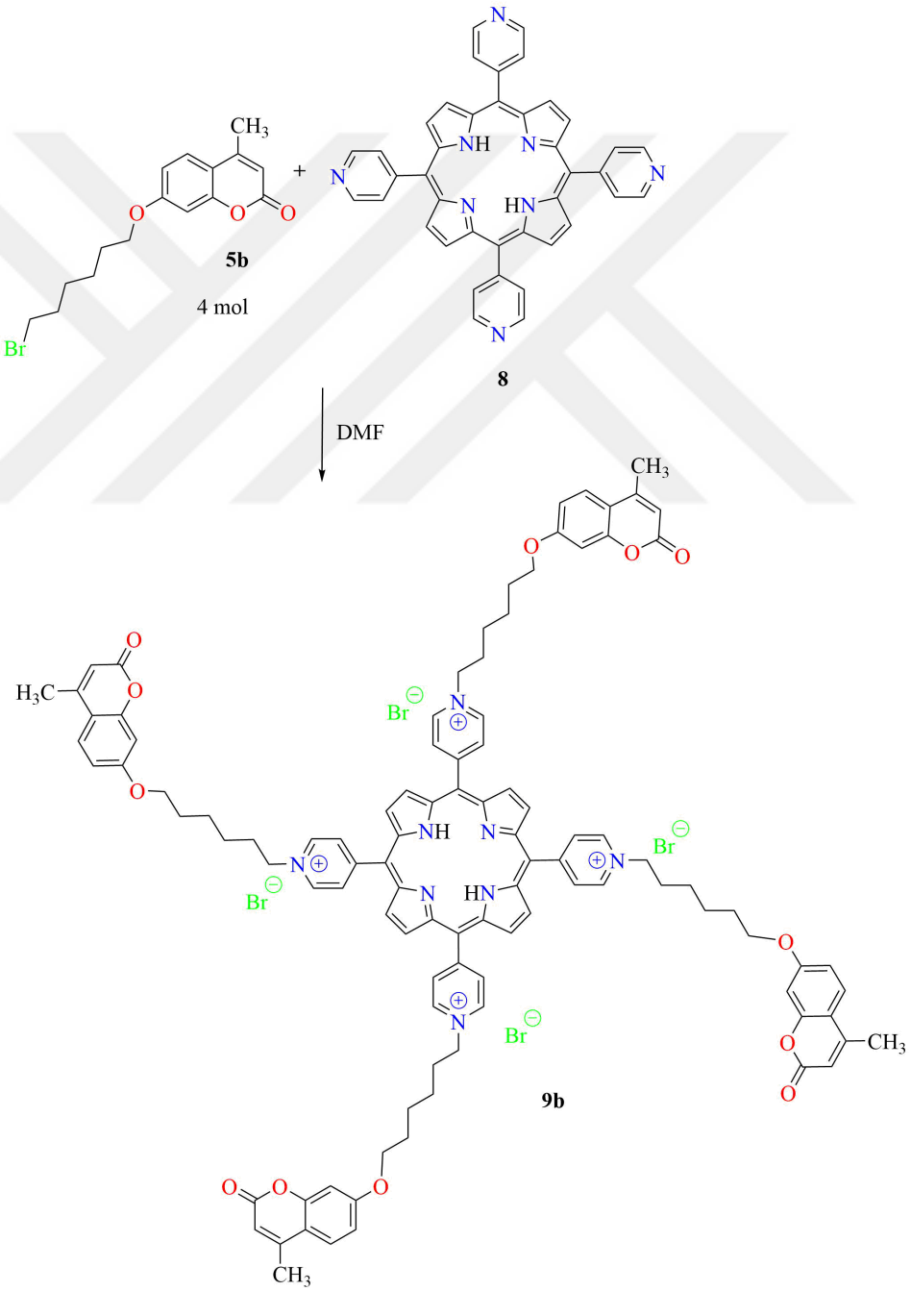
0,0025 mol (1 g) **(5a)** ve (0,0003 mol) (0,154 g) porfirin **(8)** oda sıcaklığında argon atmosferinde 20 mL DMF çözücüsü ile 20 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon süresi sonunda DMF ortamına dietileter eklenerek ürün çöktürüldü. Süzülen kırmızı-siyah renkte ürün **(9a)** %87 verimle elde edildi (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. 9a molekülüne ait sentez planı

2.3.9 4,4',4''-(20-(1-(6-(4-metil-2-okso-2H-kromen-6-il)heksil)piridin-1-ium-4-yl)porfirin-5,10,15-triil)tris(1-(6-(4-metil-2-okso-2H-kromen-7-il)heksil)piridin-1-ium) Sentezi (9b)

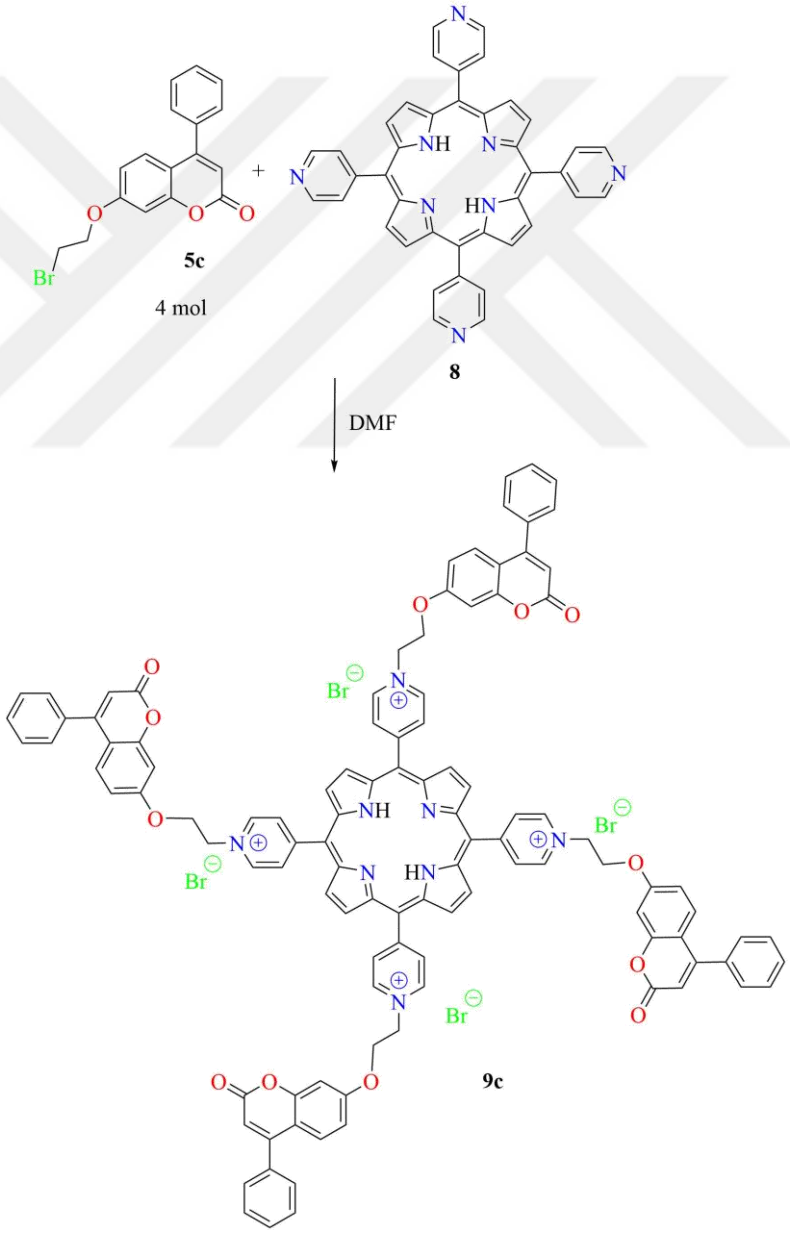
0,0024 mol (0,8 g) **(5b)** ve 0,0002 mol (0,146 g) porfirin **(8)** oda sıcaklığında argon atmosferinde 20 mL DMF çözücüsü ile 20 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon süresi sonunda DMF ortamına dietileter eklenerek ürün çöktürüldü. Süzülen kırmızı-siyah renkte ürün **(9b)** %91 verimle elde edildi (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. 9b molekülüne ait sentez planı

2.3.10 4,4',4''-(20-(1-(2-(2-okso-5-fenil-2H-kromen-7-il)etil) piridin-1-yum-4-il) porfirin-5,10,15-triil)tris (1-(2-(2-okso-4-fenil-2H-kromen-7-il)etil)piridin-1-yum) Sentezi (9c)

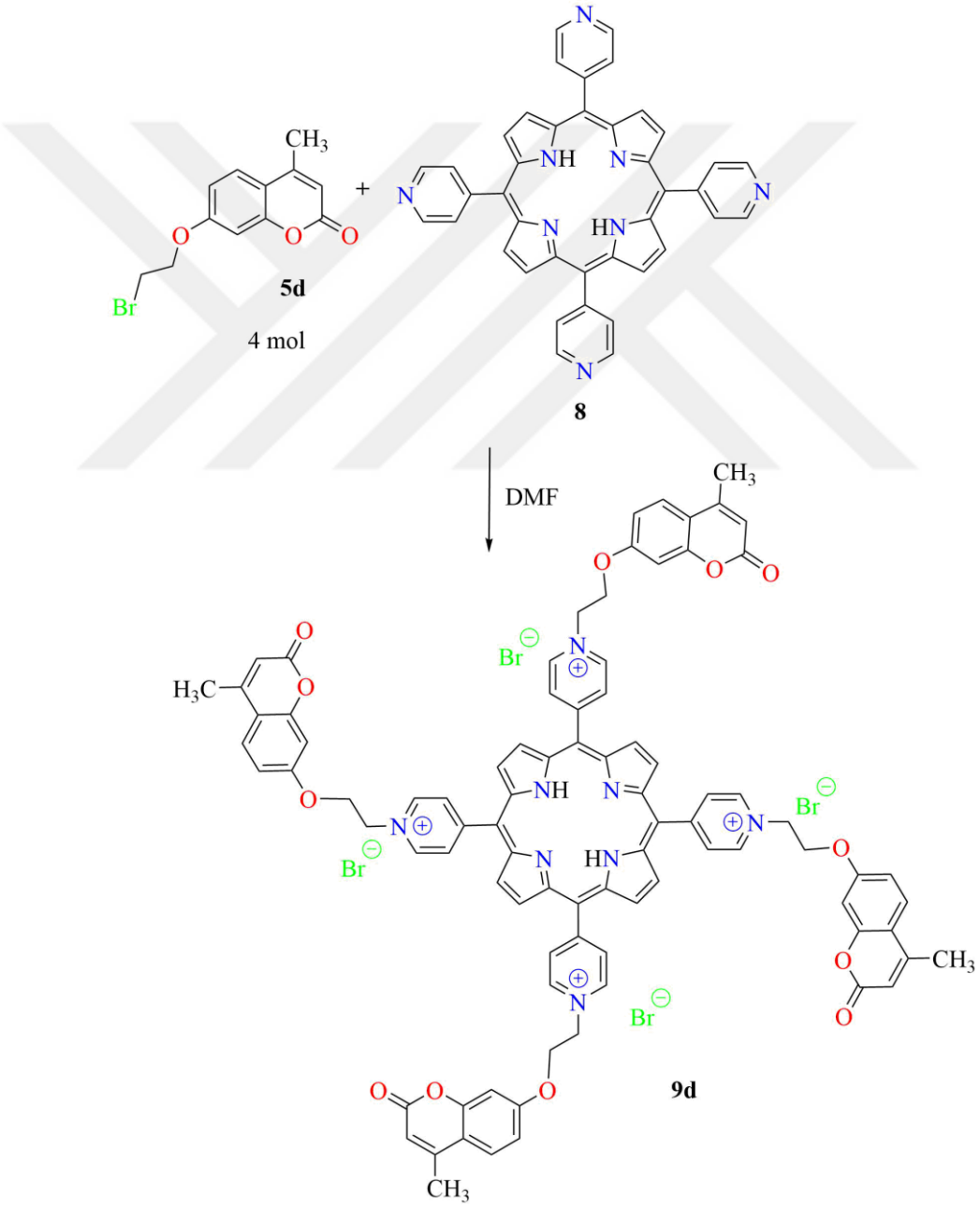
0,0022 mol (0,75 g) **(5c)** ve (0,0002 mol) (0,135 g) porfirin **(8)** oda sıcaklığında argon atmosferinde 20 mL DMF çözücüsü ile 20 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon süresi sonunda DMF ortamına dietileter eklenerek ürün çöktürüldü. Eklendiğinde çökme görüldü. Süzülen kırmızı-siyah renkte ürün **(9c)** %85 verimle elde edildi (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. 9c molekülüne ait sentez planı

2.3.11 4,4',4''-(20-(1-(2-(5-metil-2-okso-2H-kromen-7-il)etil) piridin-1-ium-4-il) porfirin-5,10,15-triil)tris (1-(2-(4-metil-2-okso-2H-kromen-7-il)etil)piridin-1-ium) Sentezi (9d)

0,0035 mol (1 g) **(5d)** ve 0,0004 mol) (0,218 g) porfirin **(8)** oda sıcaklığında argon atmosferinde 20 mL DMF çözücüsü içerisinde 20 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon süresi sonunda DMF ortamına dietileter eklenerek ürün çöktürüldü. Süzülen kırmızı-siyah renkte ürün **(9d)** %96 verimle elde edildi (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. 9d molekülüne ait sentez planı

BÖLÜM ÜÇ

DENEYSEL SONUÇLAR

3.1 Kullanılan Cihazlar

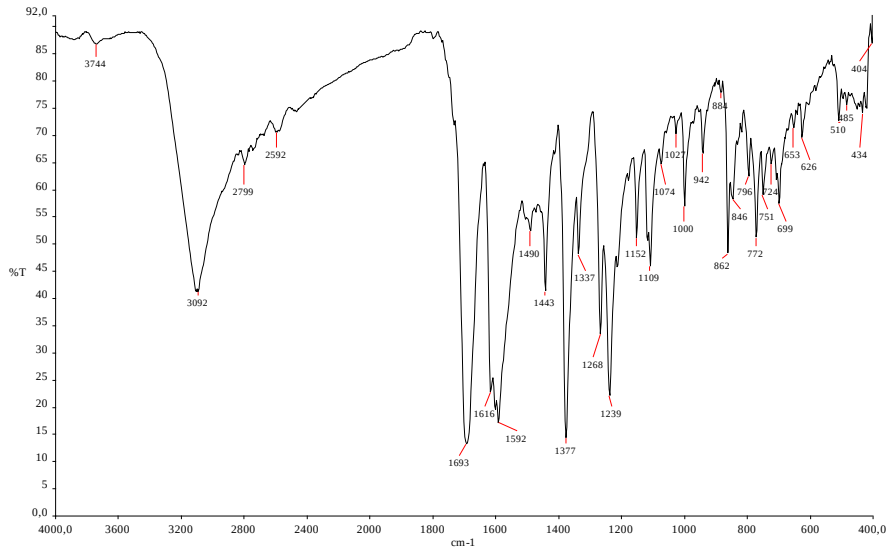
Deneysel olarak sentezlenen tüm moleküllerin FT-IR spektrometreleri için KBr pelletleri hazırlandı ve taramalar Perkin Elmer Spektrum BX FT-IR spektrometresi cihazı ile yapıldı. UV absorbsiyonları, ShimadzuUV-1601 spektrofotometresi ile ve eksitisyon ve emisyon spektrumları Varian-Carry Eclipse spektroflorimetresi ve , 1H NMR taramaları Varian Mercury AS 400 NMR yapıldı. Sonuç ürünlerin **(9a-9b-9c-9d)** BRUKER Microflex LT MS-MALDI (Kütle Spektrometresi- Matriks Destekli Lazer Desorpsiyon İyonizasyonu) tayinleri yapıldı ve tüm spektrumlar incelendi.

3.2 Deneysel Bulgular

3.2.1 7-hidroksi-4-fenil-2H-kromen-2-on Sonuçları (3a)

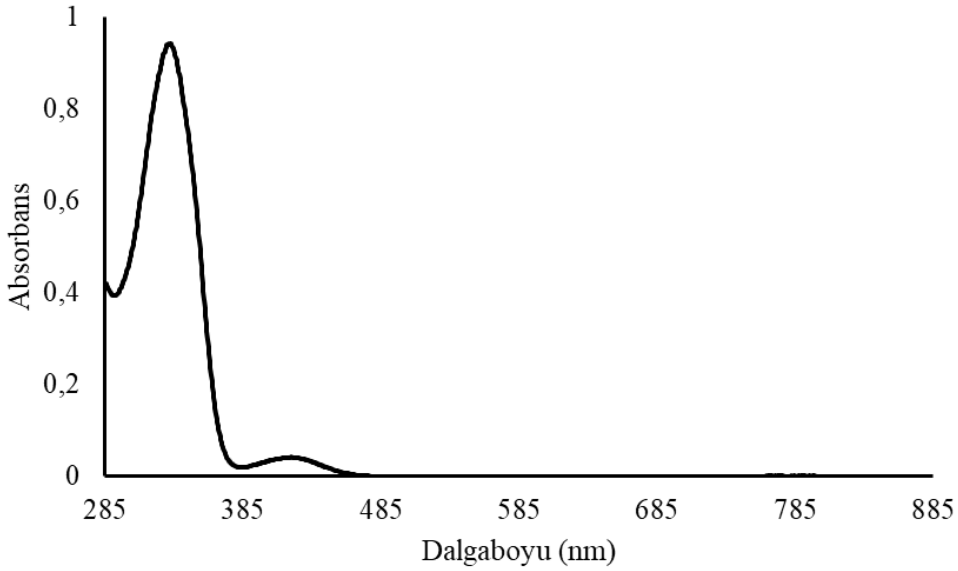
IR (KBr) υ_{max}: 2400- 3250 cm^{-1} (Geniş band, O-H_{ger}), 3092 cm^{-1} (=C-H_{ger}), 1693 cm^{-1} (C=O_{ger}), 1377 cm^{1} (O-$H_{eğil}$), 1268,1239 cm^{1} (C-O_{ger}).

3092 cm-1 (=C-H_{ger}) ve 1693 cm-1 alfa-beta doymamış ester piki yapının oluştuğunu kanıtlamaktadır (Şekil 3.1).



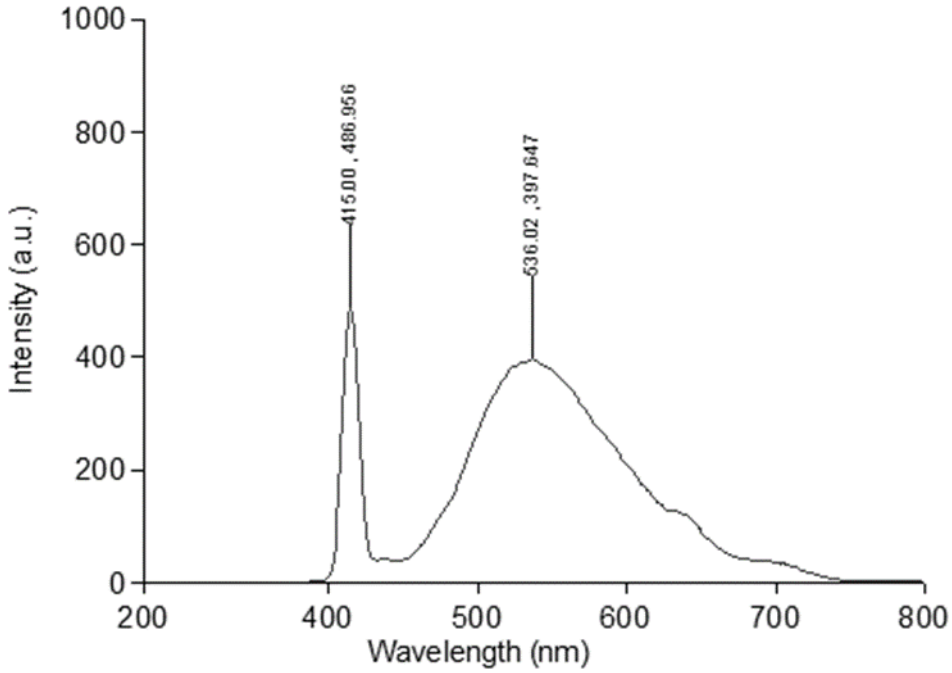
Şekil 3.1. 3a bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi

3a molekülüne ait Dimetilsülfoksit'te alınan UV-Vis absorbsiyon spektrumu incelendiğinde 350 nm civarında maksimum absorbsiyon dalga boyuna sahip olduğu görüldü (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. 3a molekülüne ait absorbsiyon spektrumu

DMSO çözücüsü içerisinde **3a** molekülü 350 nm civarında uyarıldı. Elde edilen emisyon spektrumunda absorpsiyonları karşılayan iki adet pik gözlendi (Şekil 3.3).

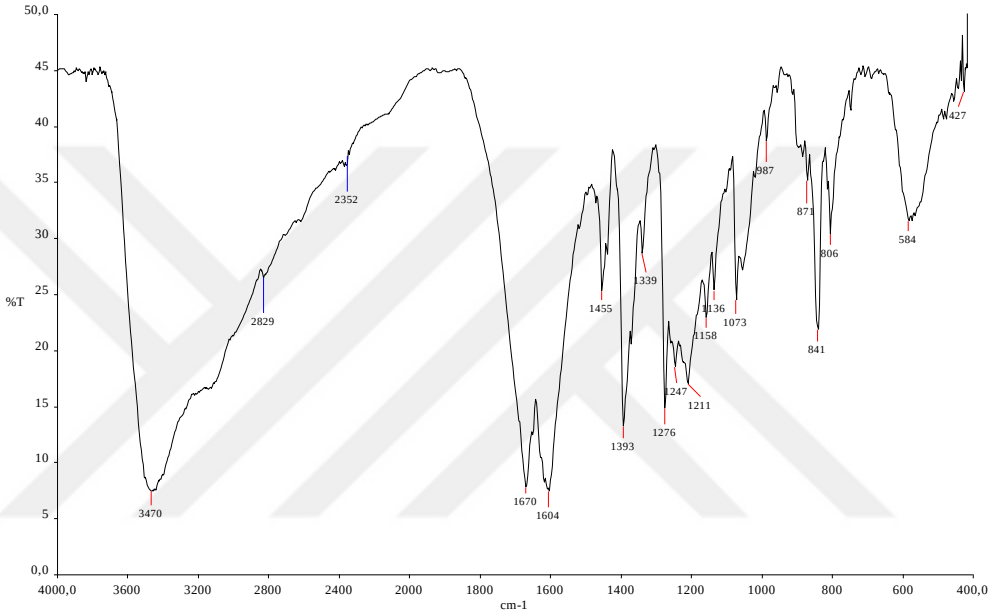


Şekil 3.3. 3a molekülüne ait emisyon spektrumu

3.2.2 7-hidroksi-4-metil-2H-kromen-2-on Sonuçları (3b)

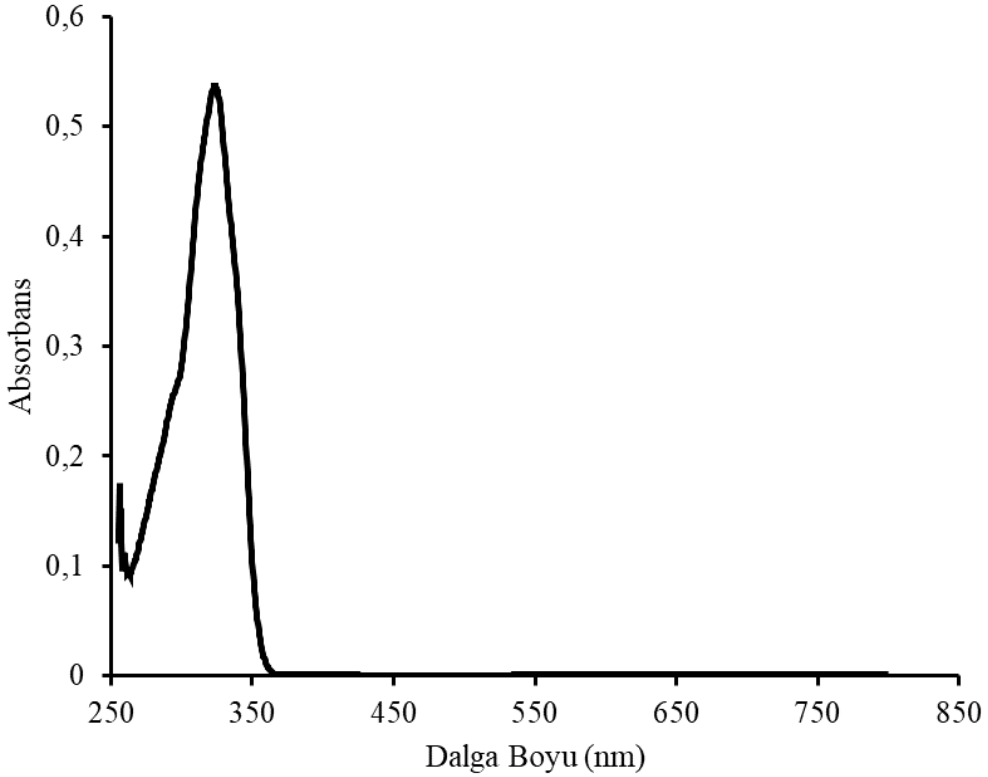
IR (KBr) υmax: 3470 cm^{-1} ($O\text{-}H_{ger}$), 2829cm^{-1} ($-C\text{-}H_{ger}$), 1670 cm^{-1} ($C{=}O_{ger}$), 1604 ($C{=}C_{ger}$), 1393 cm^{1} ($O\text{-}H_{eğil}$), 1276,1211 cm^{1} ($C\text{-}O_{ger}$).

3470 cm^{-1} hidroksil piki ve 1670cm^{-1} alfa-beta doymamış ester piki ve 2829 cm^{-1} de görülen pik alifatik karbon hidrojen bağına ait pik olup yapının oluştuğunu kanıtlamaktadır (Şekil 3.4).



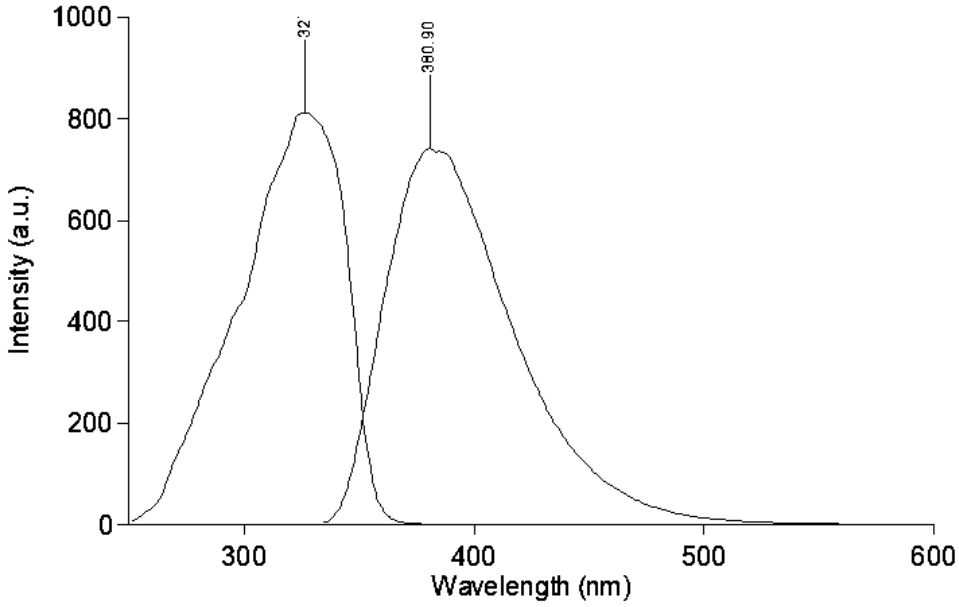
Şekil 3.4. 3b Bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi

3b molekülüne ait DMSO'da alınan UV-Vis absorbsiyon spektrumu incelendiğinde 320 nm civarında maksimum absorbsiyon dalga boyuna sahip olduğu görüldü (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. 3b molekülüne ait absorbsiyon spektrumu

DMSO çözücüsü içerisinde **3b** molekülü 320 nm civarında uyarıldı. Elde edilen emisyon spektrumunda absorpsiyonları karşılayan iki adet pik gözlendi (Şekil 3.6).

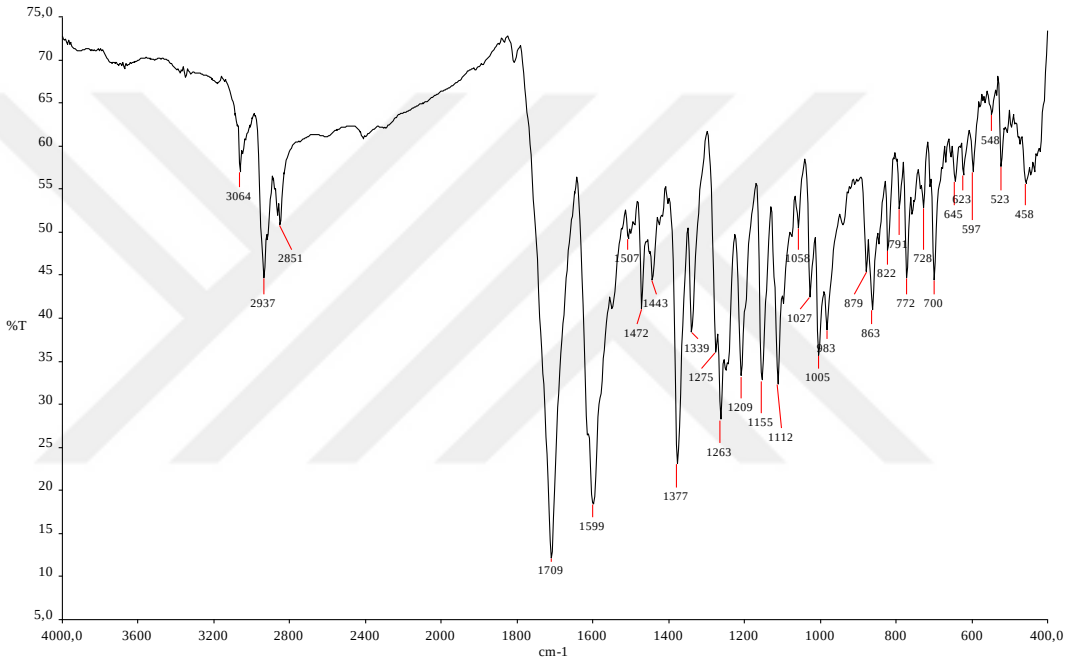


Şekil 3.6. 3b molekülüne ait emisyon spektrumu

3.2.3 7-((6-bromohekzil)oksi)-4-fenil-2H-kromen-2-on Sonuçları (5a)

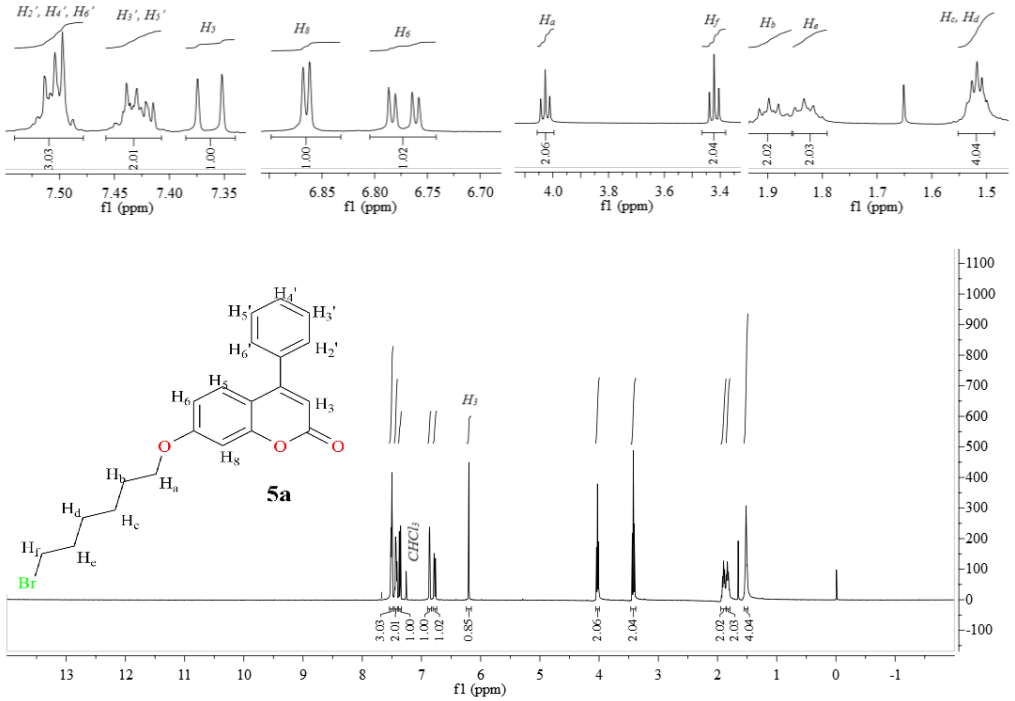
IR (KBr) υmax: 3064 cm^{-1} (=C-H_{ger}), 2937 cm^{-1} (C-H_{ger}), 1709 cm^{-1} (C=O_{ger}), 1599 cm^{-1}(C=C_{ger}), 1377,1263,1112 cm^{-1} (C-O_{ger}), 700 cm^{-1} (C-Br_{ger}),

2937 cm^{-1} de bulunan pik yapıda bulunan karbon zincirine aittir. Bir önceki basamakta bulunan hidroksil pikinin yok olması karbon zincirinin doğru yerde olduğunu kanıtlar. 700 cm^{-1} de bulunan pikte karbon zincirinde yer alan karbon brom bağına aittir (Şekil 3.7).



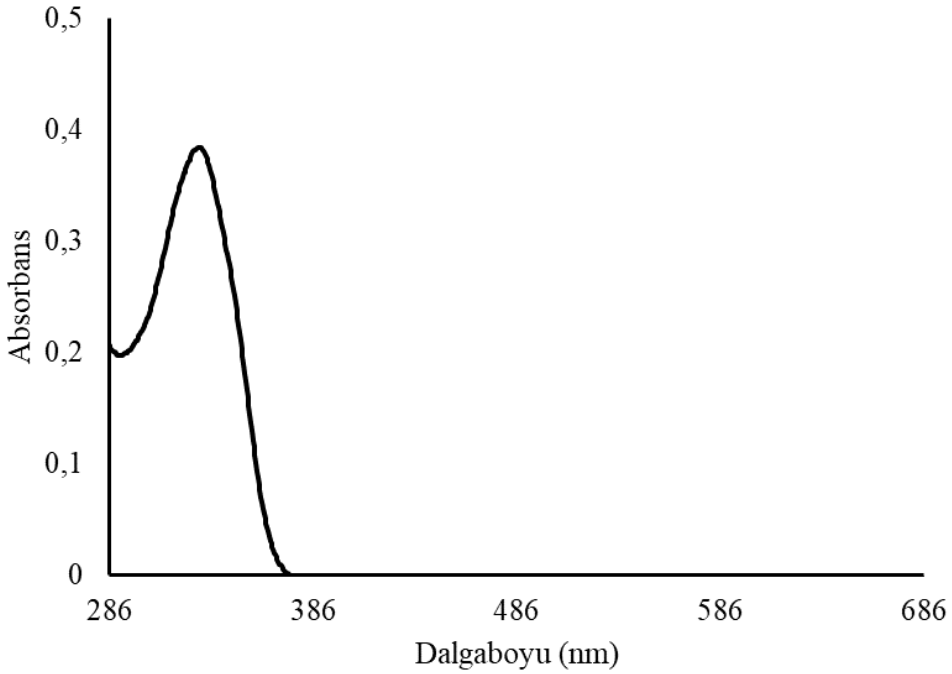
Şekil 3.7. 5a Bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi

5a molekülüne ait ^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde alınan sonuçlar şu şekilde değerlendirilmiştir; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.52 – 7.49 (m, 3H, *H_2', H_4', H_6'*), 7.43 (dd, 2H, *H_3', H_5'*), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, *H_5*), 6.86 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, *H_8*), 6.77 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H, *H_6*), 6.20 (s, 1H, *H_3*), 4.03 (t, 2H, *H_a*), 3.42 (t, 2H, *H_f*), 1.94-1.87 (m, 2H, *H_b*), 1.86-1.81 (m, 2H, *H_e*), 1.54-1.50 (m (beşli), 4H, *H_c*, *H_d*). (Şekil 3.8)



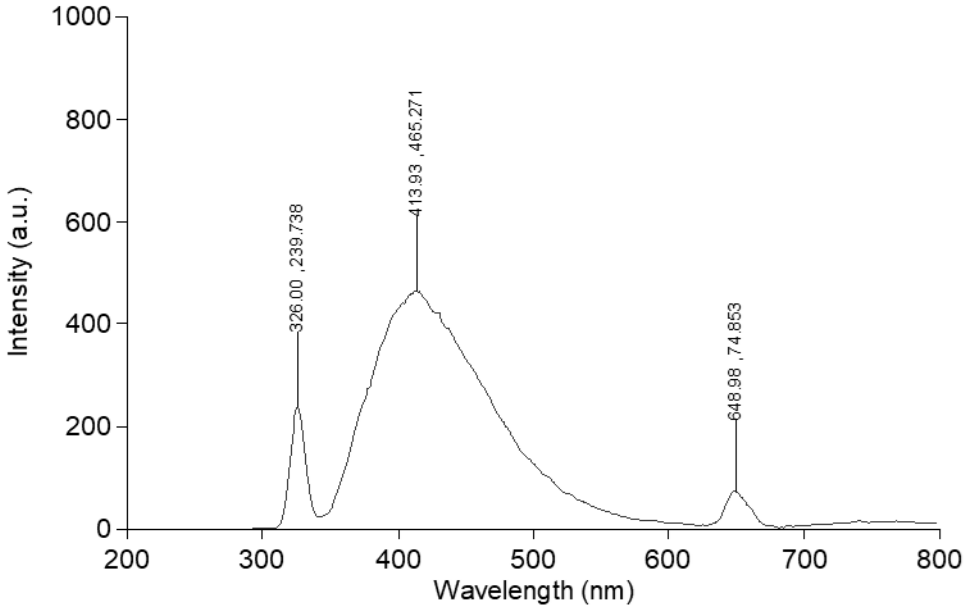
Şekil 3.8. 5a molekülüne ait ^{1}H NMR spektrumu

5a molekülüne ait DMSO'da alınan UV-Vis absorbsiyon spektrumu incelendiğinde 340 nm civarında maksimum absorbsiyon dalga boyuna sahip olduğu görüldü (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. 5a molekülüne ait absorbsiyon spektrumu

DMSO çözücüsü içerisinde **5a** molekülü 340 nm civarında uyarıldı. Elde edilen emisyon spektrumunda absorpsiyonları karşılayan üç adet pik gözlendi (Şekil 3.10).

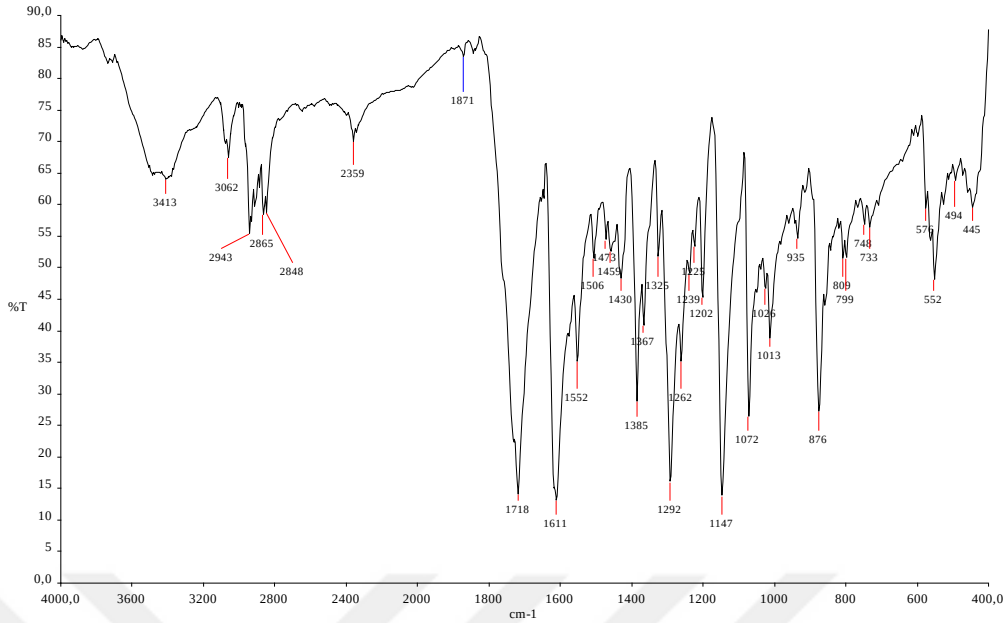


Şekil 3.10. 5a molekülüne ait emisyon spektrumu

3.2.4 7-((6-bromohekzil)oksi)-4-metil-2H-kromen-2-on Sonuçları (5b)

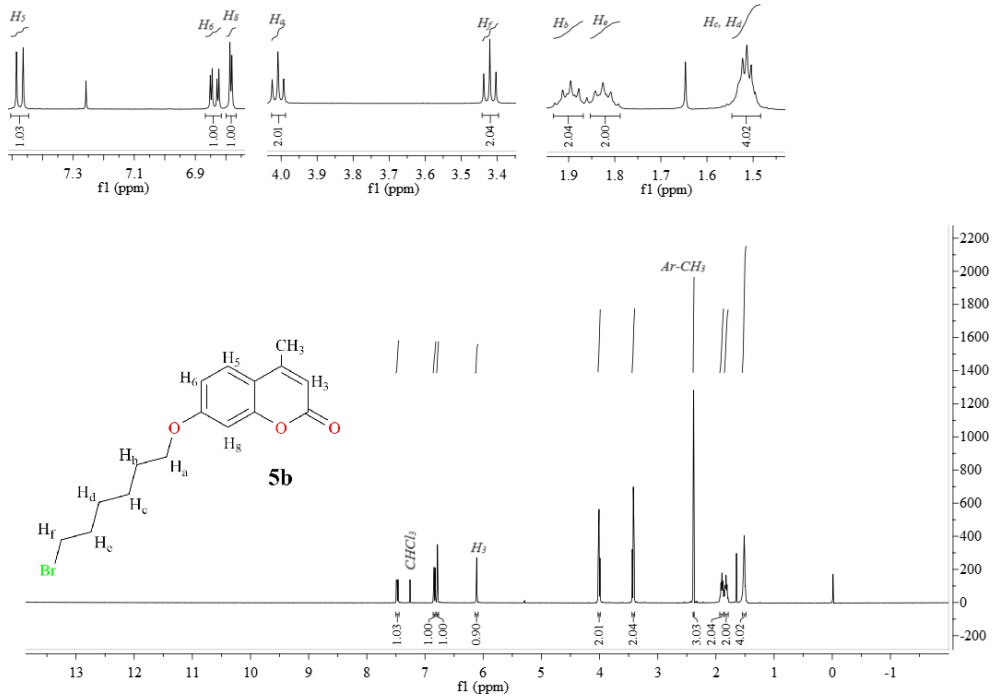
IR (KBr) υmax: 3062 cm^{-1} (=C-H_{ger}), 2943 cm^{-1} (C-H_{ger}), 1718 cm^{-1} (C=O_{ger}), 1611 cm^{-1} (C=C_{ger}), 1292,1147,1072 cm^{-1} (C-O_{ger}), 576 cm^{-1} (C-Br_{ger})

2943 cm^{-1} de bulunan pik yapıda bulunan karbon zincirine aittir. Bir önceki basamakta bulunan hidroksil pikinin yok olması karbon zincirinin doğru yerde olduğunu kanıtlar. 776 cm^{-1} de bulunan pikte karbon zincirinde yer alan karbon brom bağına aittir (Şekil 3.11).



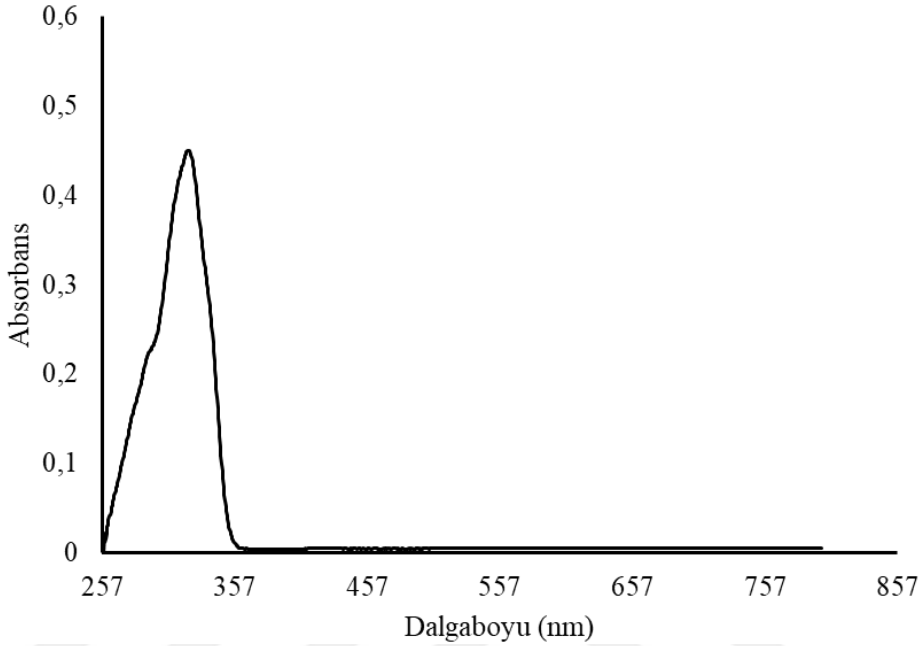
Şekil 3.11. 5b Bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi

5b molekülüne ait ^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde alınan sonuçlar şu şekilde değerlendirilmiştir; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_5), 6.84 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H, H_6), 6.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H_8), 6.11 (s, *J* = 1.2 Hz, 1H, H_3), 4.01 (t, 2H, H_a), 3.42 (t, 2H, H_f), 2.38 (s, 3H, *Ar*-CH_3), 1.92-1.86 (m, 2H, H_b), 1.85-1.79 (m, 2H, H_e), 1.54-1.48 (m (beşli), 4H, H_c, H_d). (Şekil 3.12)



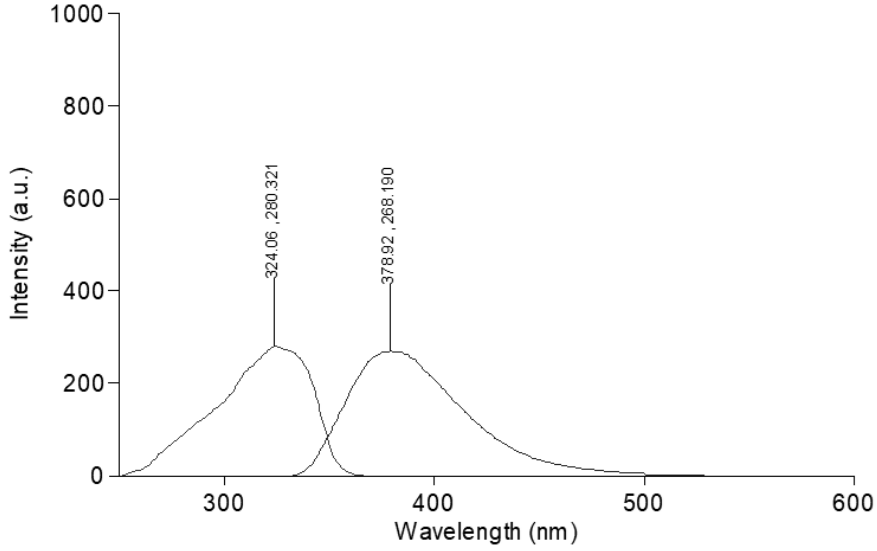
Şekil 3.12. 5b molekülüne ait ^{1}H NMR spektrumu

5b molekülüne ait DMSO'da alınan UV-Vis absorbsiyon spektrumu incelendiğinde 310 nm civarında maksimum absorbsiyon dalga boyuna sahip olduğu görüldü (Şekil 3.13).



Şekil 3.13. 5b molekülüne ait absorbsiyon spektrumu

DMSO çözücüsü içerisinde **5b** molekülü 310 nm civarında uyarıldı. Elde edilen emisyon spektrumunda absorpsiyonları karşılayan iki adet pik gözlendi (Şekil 3.14).

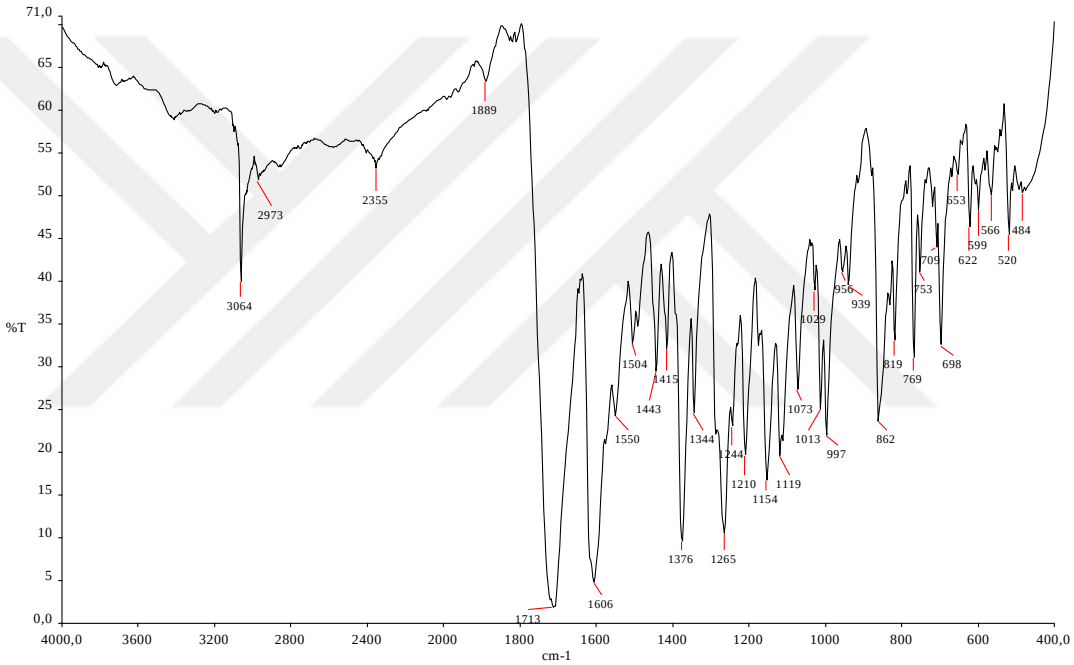


Şekil 3.14. 5b molekülüne ait emisyon spektrumu

3.2.5 7-(2-bromoetoksi)-4-fenil-2H-kromen-2-on Sonuçları (5c)

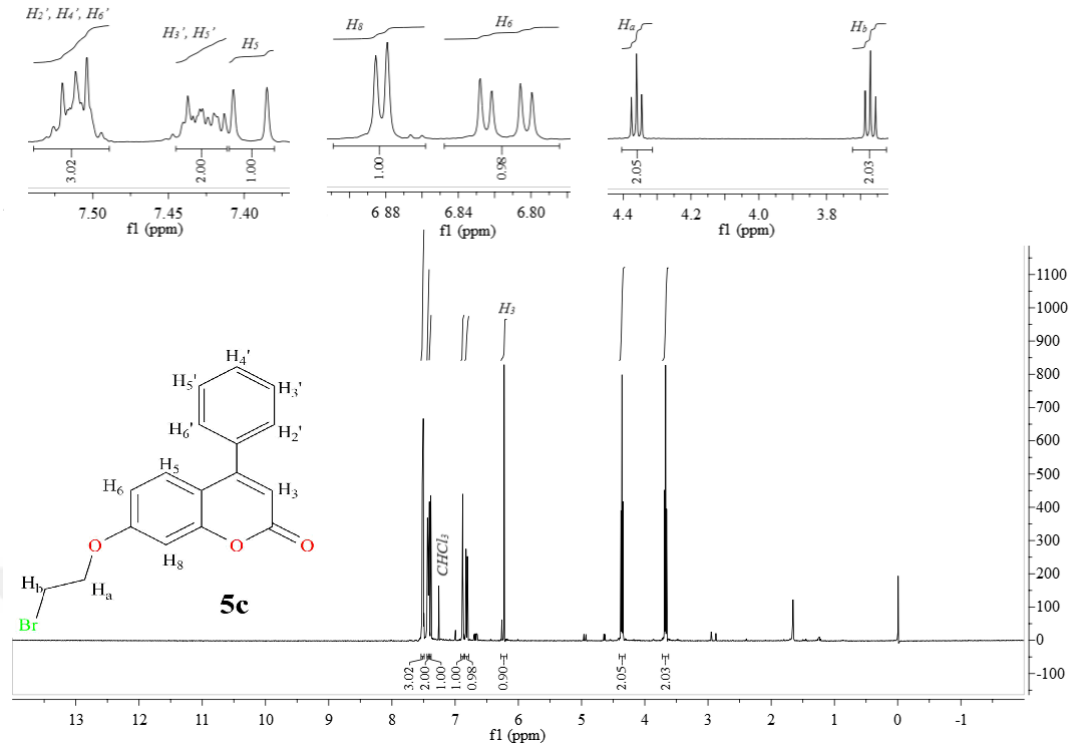
IR (KBr) υmax: 3064 cm^{-1} (=C-H_{ger}), 2973 cm^{-1} (C-H_{ger}), 1713 cm^{-1} (C=O_{ger}), 1606 cm^{-1} (C=C_{ger}), 1376,1265,1154 cm^{-1} (C-O_{ger}), 622 cm^{-1} (C-Br_{ger})

2973 cm^{-1} de bulunan pik yapıda bulunan karbon zincirine aittir. Bir önceki basamakta bulunan hidroksil pikinin yok olması karbon zincirinin doğru yerde olduğunu kanıtlar. 622 cm^{-1} de bulunan pikte karbon zincirinde yer alan karbon brom bağına aittir (Şekil 3.15).



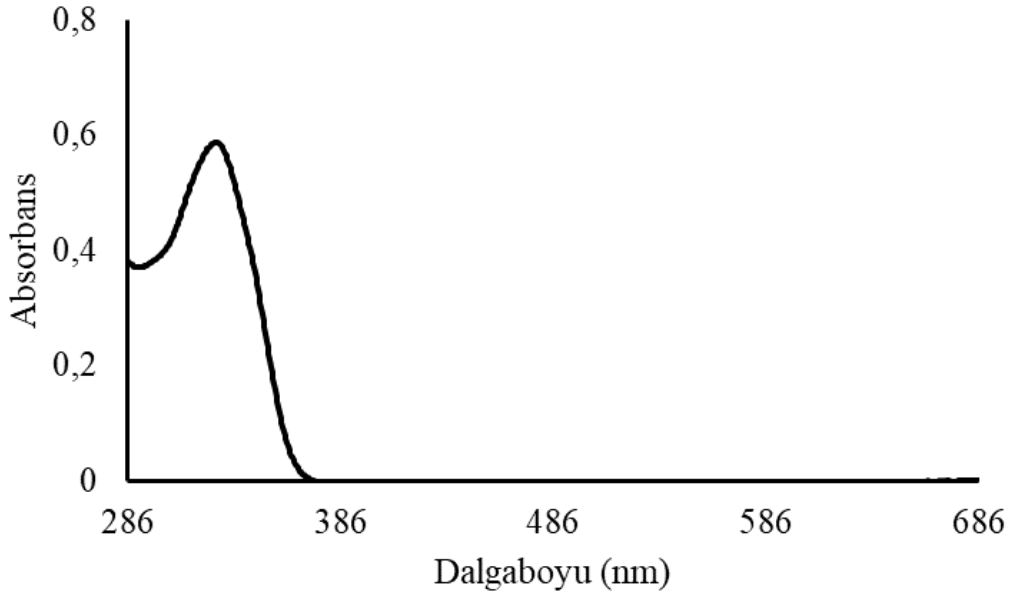
Şekil 3.15. 5c Bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi

5c molekülüne ait ^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde alınan sonuçlar şu şekilde değerlendirilmiştir; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.53 – 7.50 (m, 3H, *H_2', H_4', H_6'*), 7.43 (dd, 2H, *H_3', H_5'*), 7,39 (d, 1H, *H_5*), 6.88 (d, *J* = 7.7, 2.5 Hz, 1H, *H_8*), 6.81 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H, *H_6*), 6.22 (s, 1H, *H_3*), 4.36 (t, 2H, *H_a*), 3.67 (t, 2H, *H_b*). (Şekil 3.16)



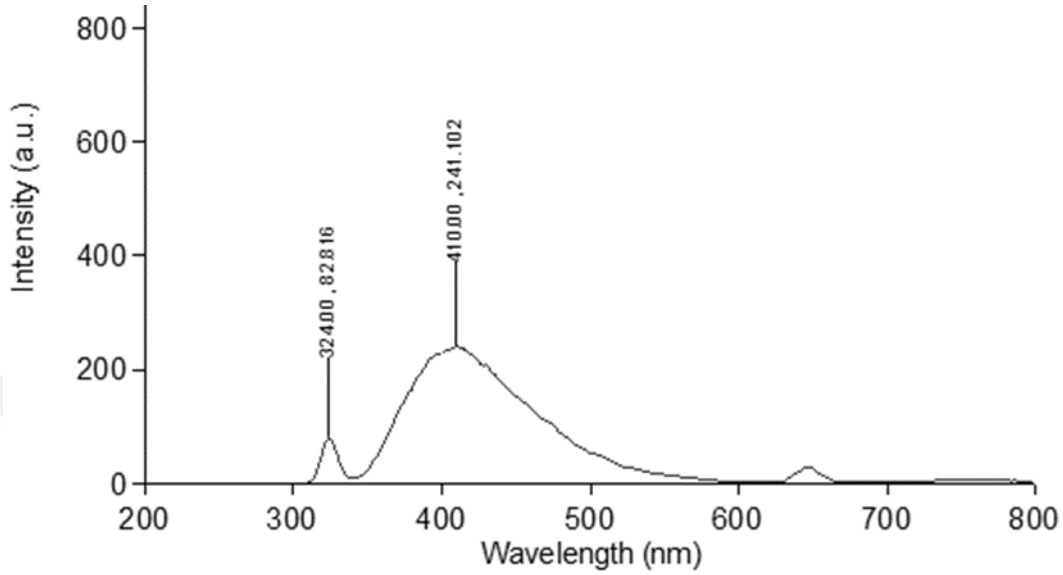
Şekil 3.16. 5c molekülüne ait ^{1}H NMR spektrumu

5c molekülüne ait DMSO'da alınan UV-Vis absorbsiyon spektrumu incelendiğinde 340 nm civarında maksimum absorbsiyon dalga boyuna sahip olduğu görüldü (Şekil 3.17).



Şekil 3.17. 5c molekülüne ait absorbsiyon spektrumu

DMSO çözücüsü içerisinde **5c** molekülü 340 nm civarında uyarıldı. Elde edilen emisyon spektrumunda absorpsiyonları karşılayan iki adet pik gözlendi (Şekil 3.18).

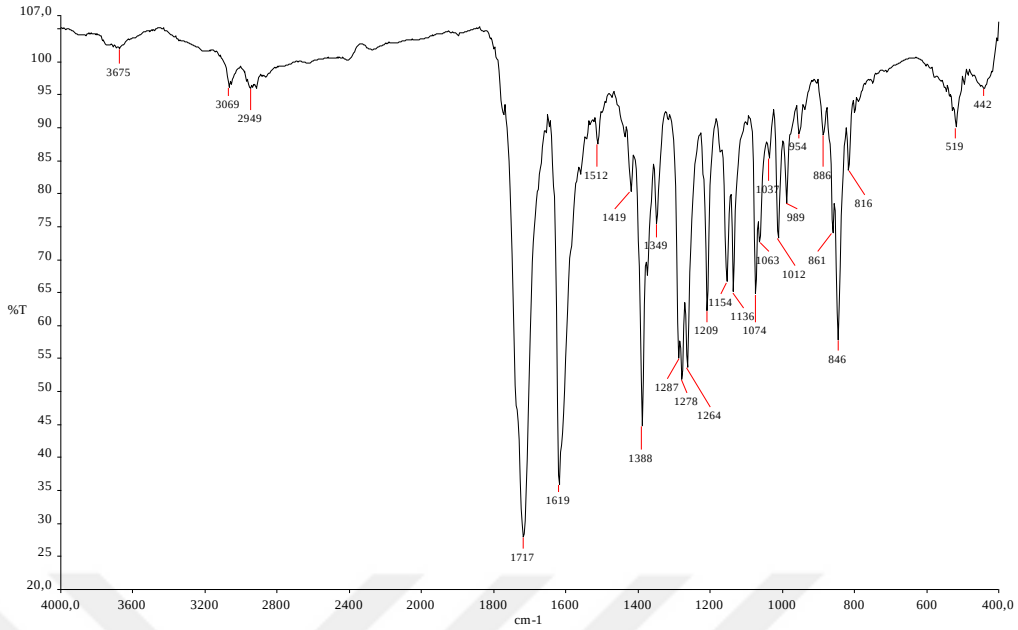


Şekil 3.18. 5c molekülüne ait emisyon spektrumu

3.2.6 7-(2-bromoetoksi)-4-metil-2H-kromen-2-on Sonuçları (5d)

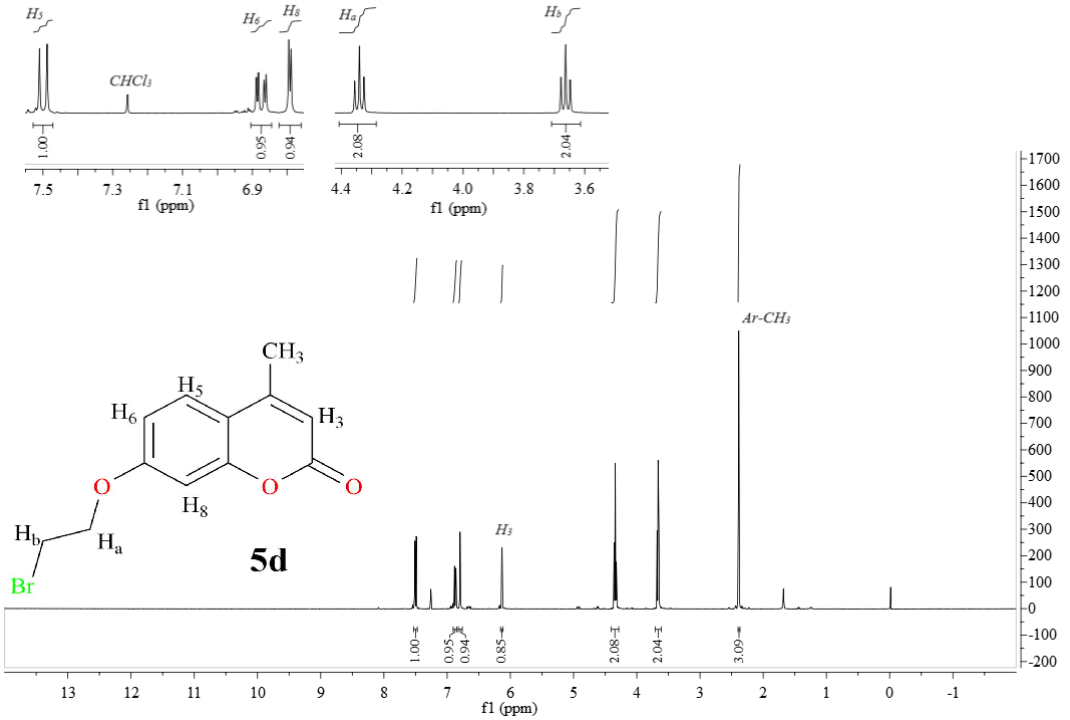
IR (KBr) υmax: 3069 cm^{-1} (=C-H_{ger}), 2949 cm^{-1} (C-H_{ger}), 1717 cm^{-1} (C=O_{ger}), 1619 cm^{1} (C=C_{ger}), 1388,1278,1074 cm^{-1} (C-O_{ger}), 846 cm^{-1} (C-Br_{ger})

2949 cm^{-1} de bulunan pik yapıda bulunan karbon zincirine aittir. Bir önceki basamakta bulunan hidroksil pikinin yok olması karbon zincirinin doğru yerde olduğunu kanıtlar. 846 cm^{-1} de bulunan pikte karbon zincirinde yer alan karbon brom bağına aittir (Şekil 3.19).



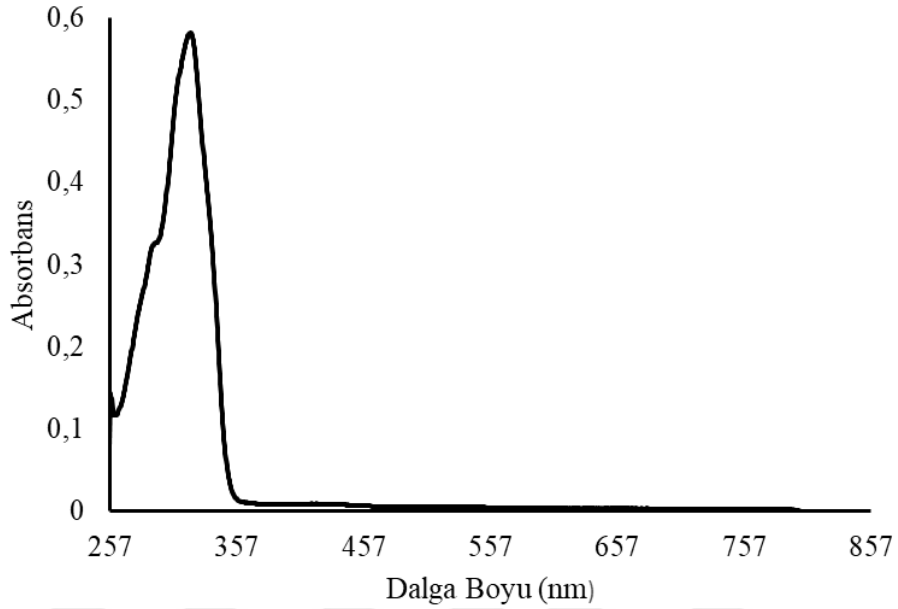
Şekil 3.19. 5d Bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi

5d molekülüne ait ^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde alınan sonuçlar şu şekilde değerlendirilmiştir; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_5), 6.87 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H, H_6), 6.79 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H_8), 6.13 (s, *J* = 1.1 Hz, 1H, H_3), 4.34 (t, 2H, H_a), 3.66 (t, 2H, H_b), 2.38 (s, 3H, *Ar*-CH_3). (Şekil 3.20)



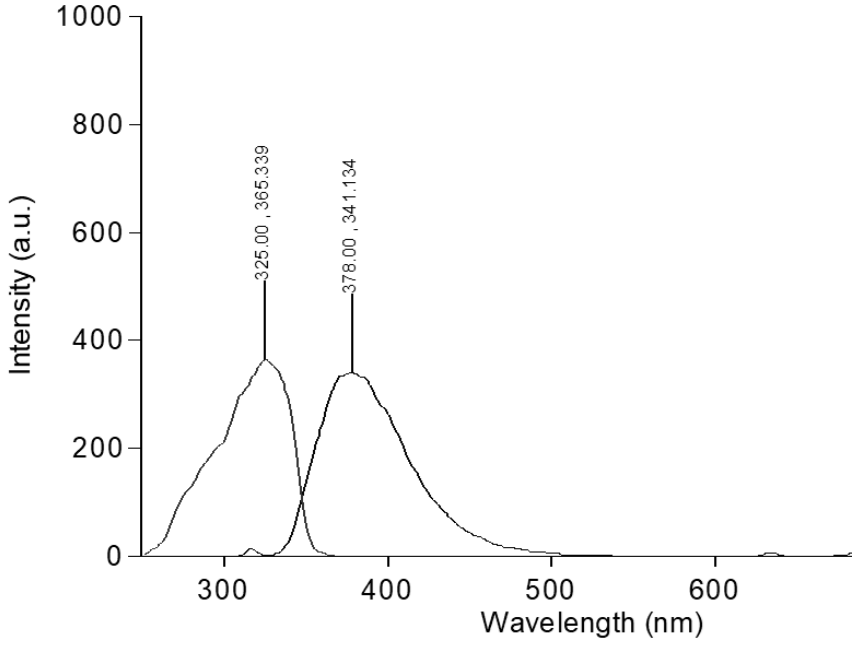
Şekil 3.20. 5d molekülüne ait ^{1}H NMR spektrumu

5d molekülüne ait DMSO'da alınan UV-Vis absorbsiyon spektrumu incelendiğinde 310 nm civarında maksimum absorbsiyon dalga boyuna sahip olduğu görüldü (Şekil 3.21).



Şekil 3.21. 5d molekülüne ait absorbsiyon spektrumu

DMSO çözücüsü içerisinde **5d** molekülü 310 nm civarında uyarıldı. Elde edilen emisyon spektrumunda absorpsiyonları karşılayan iki adet pik gözlendi (Şekil 3.22).

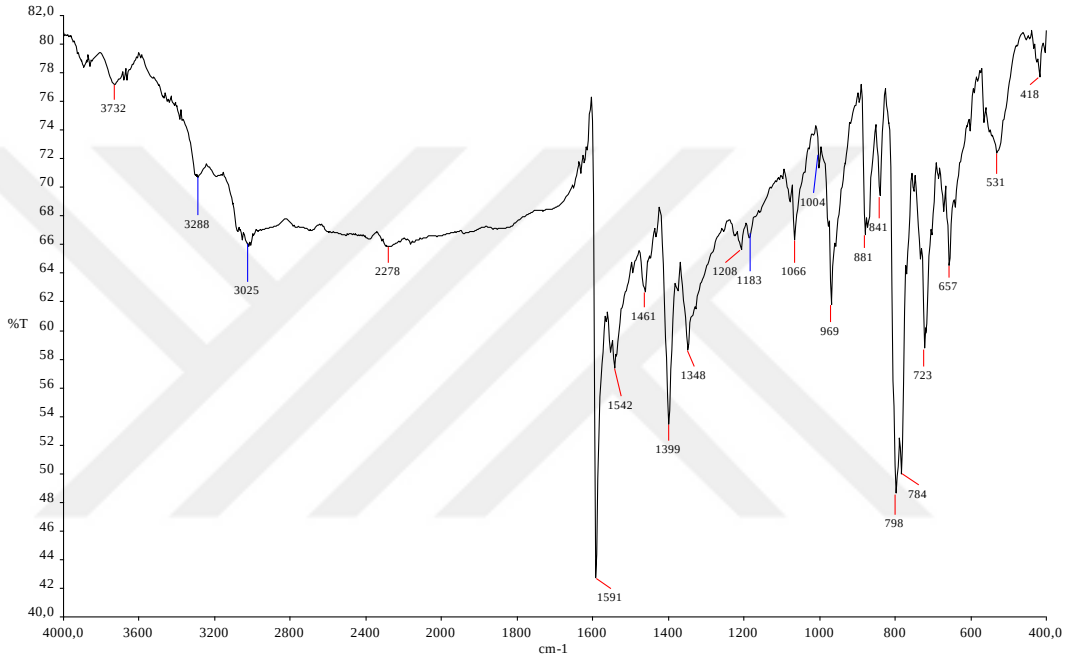


Şekil 3.22. 5d molekülüne ait emisyon spektrumu

3.2.7 5,10,15,20-tetra(piridin-4-il)porfirin Sonuçları (8)

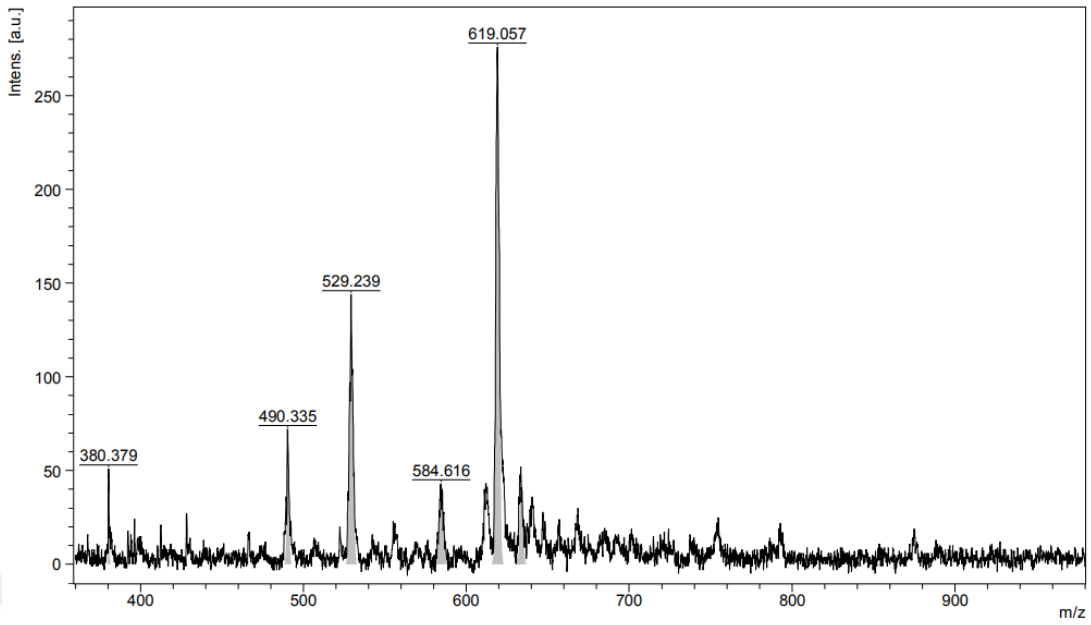
IR (KBr) υmax: 3288 cm^{-1} (N-H), 1591 cm^{-1} (C=C), 1399 cm^{-1} (C=N)

Spektrumda zayıf bir azot hidrojen bandı görülmektedir. 1591 de görülen güçlü ve sivri pik karbon çifte bağ karbona aittir. Molekülde oldukça büyük bir konjuge sistem bulunduğundan pikin şiddeti yüksek çıkmıştır. 1399 cm^{-1} de ise yapıda bulunan azot çifte bağ karbona aittir (Şekil 3.23).



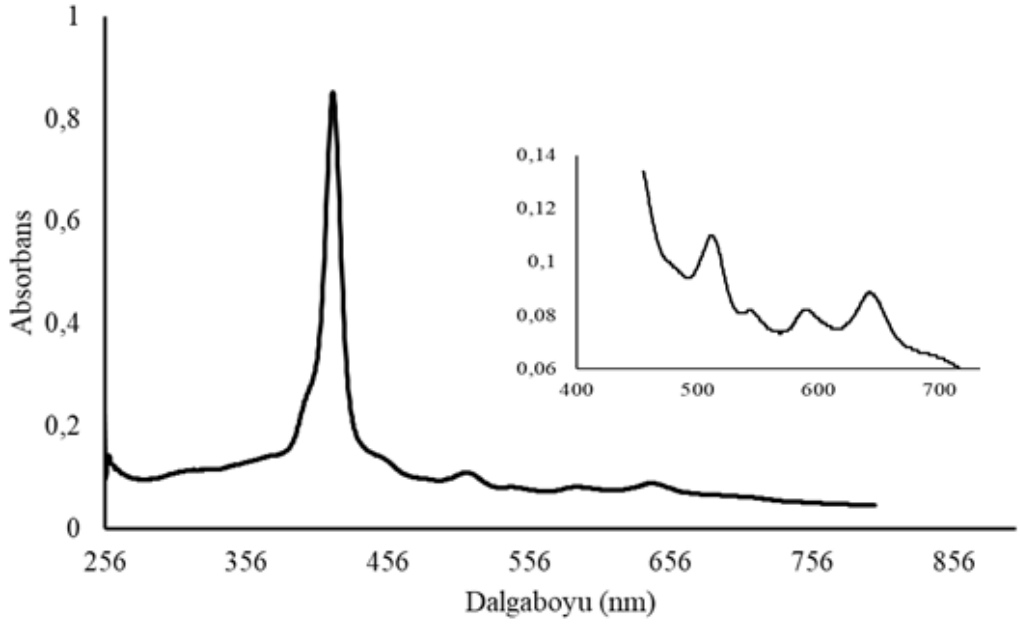
Şekil 3.23. 8 Bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi

$[M^+]$= 619.057 porfirine ait moleküler iyon piki olup sentezlenen katyonik yapıdaki porfirine aittir (Şekil 3.24)



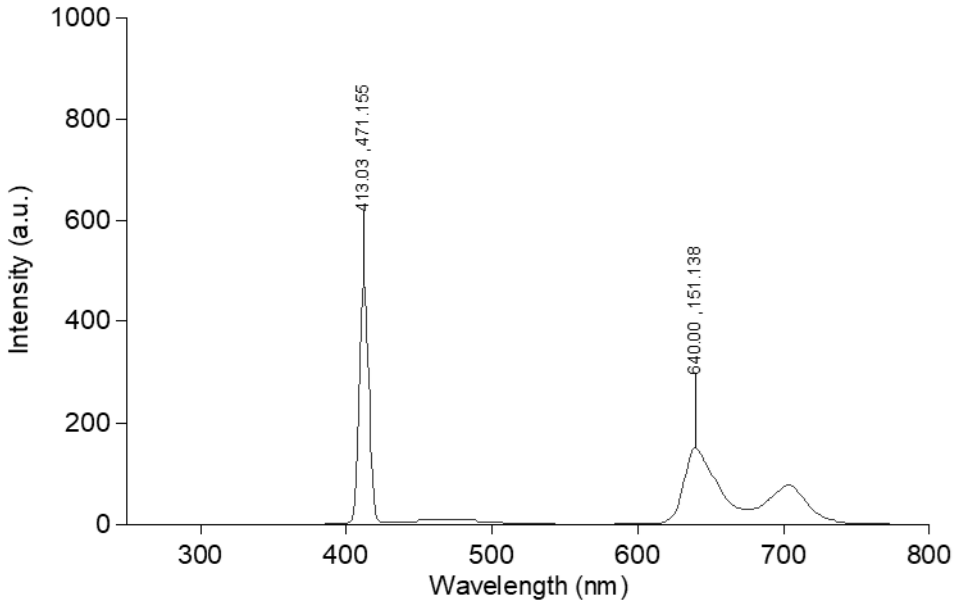
Şekil 3.24. 8 molekülüne ait MS-MALDI Spektroskopisi analizi

8 molekülüne ait DMSO'da alınan UV-Vis absorbsiyon spektrumu incelendiğinde 415 nm civarında maksimum absorbsiyon dalga boyuna sahip olduğu görüldü. Referans olarak kullanılan **8** molekülünün beklenildiği gibi porfirine ait 400 nm civarında Soret bandı ve 450-700 nm arasında ise beklenildiği gibi Q bandı gözlenmiştir (Şekil 3.25).



Şekil 3.25. 8 molekülüne ait absorbsiyon spektrumu

DMSO çözücüsü içerisinde **8** molekülü 415 nm civarında uyarıldı. Elde edilen emisyon spektrumunda absorbsiyonları karşılayan iki adet pik gözlendi. Bu pikler Soret ve Q bantlarına ait piklerin emisyonlarıdır. (Şekil 3.26).

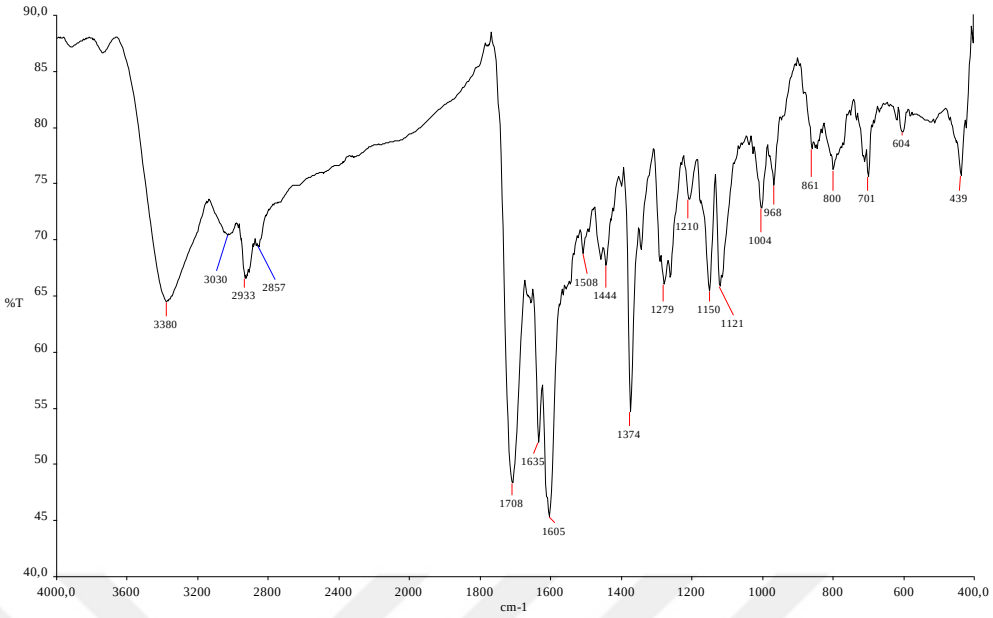


Şekil 3.26. 8 molekülüne ait emisyon spektrumu

3.2.8 4,4',4''-(20-(1-(6-(2-okso-4-fenil-2H-kromen-6-il)heksil)piridin-1-yum-4-il)porfirin-5,10,15-triil)tris(1-(6-(2-okso-4-fenil-2H-kromen-7-il)heksil)piridin-1-ium) Sonuçları (9a)

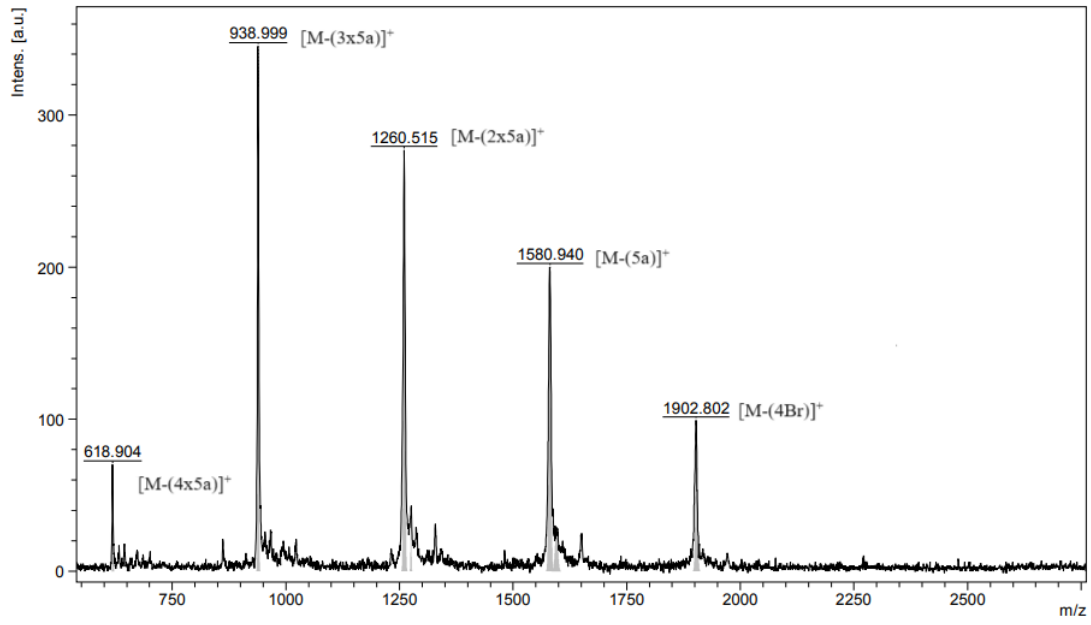
IR (KBr) υmax: 3380 cm^{-1} (N-H), 1708 cm^{-1} (C=O), 1605 cm^{-1} (C=C), 1374 cm^{-1} (C=N)

5a bileşiğine ait IR spektrumu incelendiğinde bu yapıda da bulunan **5a** bileşiğine ait piklerin ve **8** bileşiğine ait IR spektrumu incelendiğinde **8** bileşiğinin piklerinin de korunduğu görülmektedir (Şekil 3.27).



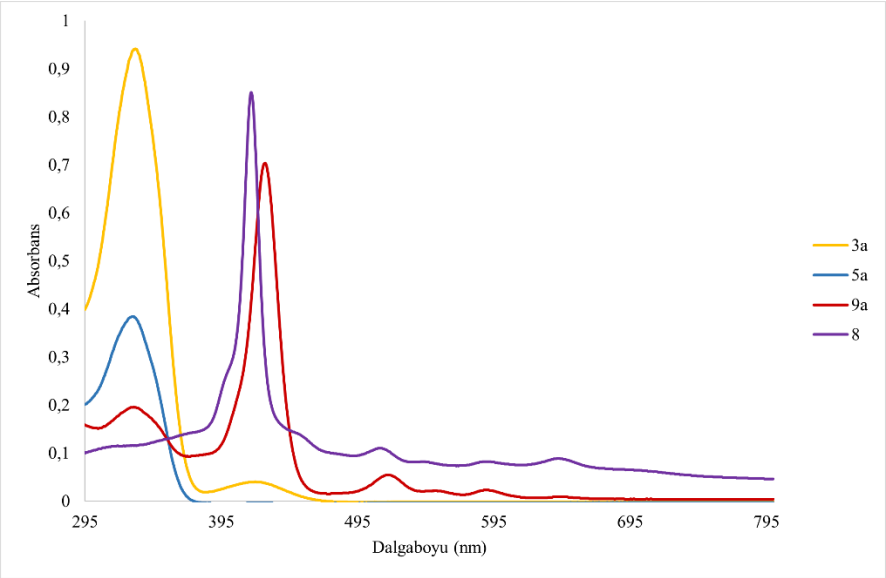
Şekil 3.27. 9a Bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi

[M^+]= 1902.802 moleküler iyon piki, 1580.94'e ait pik bir adet **5a** molekülü ayrılması sonucuyla oluşan pik, 1260.515'e ait pik iki adet **5a** molekülü ayrılması sonucuyla oluşan pik, 938.999'a ait pik üç adet **5a** molekülü ayrılması sonucuyla oluşan pik ve 618.904'e ait pik dört adet **5a** molekülü ayrılması sonucuyla oluşan piktir. Yapıya baktığımızda molekül ağırlığının 2223.904 g/mol olduğunu görüyoruz. Kullanılan analiz yönteminde yapıda bulunan dört adet bromun tayin edilmediğini ve moleküler iyon pikinin bu yüzden böyle çıktığını anladık (Şekil 3.28).



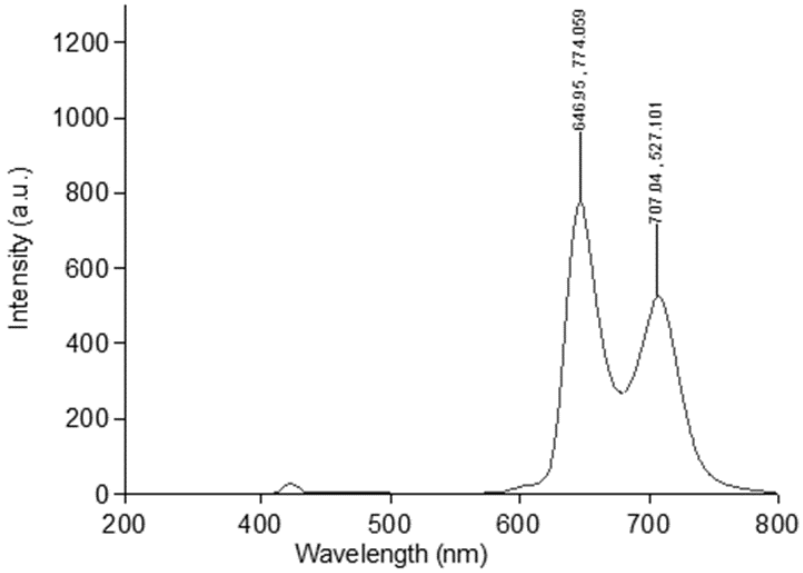
Şekil 3.28. 9a Bileşiğine ait MS-MALDI Spektroskopisi analizi

9a molekülüne ait DMSO'da alınan UV-Vis absorbsiyon spektrumu incelendiğinde 425 nm civarında maksimum absorbsiyon dalga boyuna sahip olduğu görüldü. 330 nm civarında da **5a** molekülüne ait pik görüldü (Şekil 3.29)



Şekil 3.29. 9a molekülüne ait absorbsiyon spektrumu

DMSO çözücüsü içerisinde **9a** molekülü 425 nm civarında uyarıldı. Elde edilen emisyon spektrumunda absorbsiyonları karşılayan üç adet pik gözlendi. 600-750 nm arasındaki pikler porfirinin Soret ve Q bantlarına ait piklerinin emisyonlarıdır (Şekil 3.30).

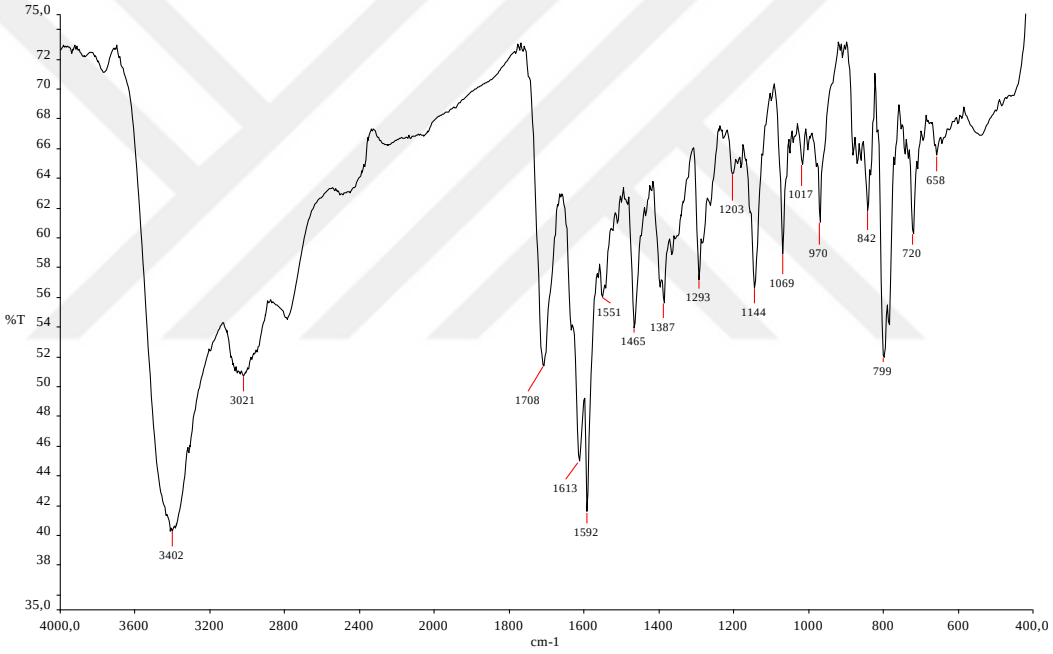


Şekil 3.30. 9a molekülüne ait emisyon spektrumu

3.2.9 4,4',4''-(20-(1-(6-(4-metil-2-okso-2H-kromen-6-il)heksil)piridin-1-ium-4-il)porfirin-5,10,15-triil)tris(1-(6-(4-metil-2-okso-2H-kromen-7-il)heksil)piridin-1-ium) Sonuçları (9b)

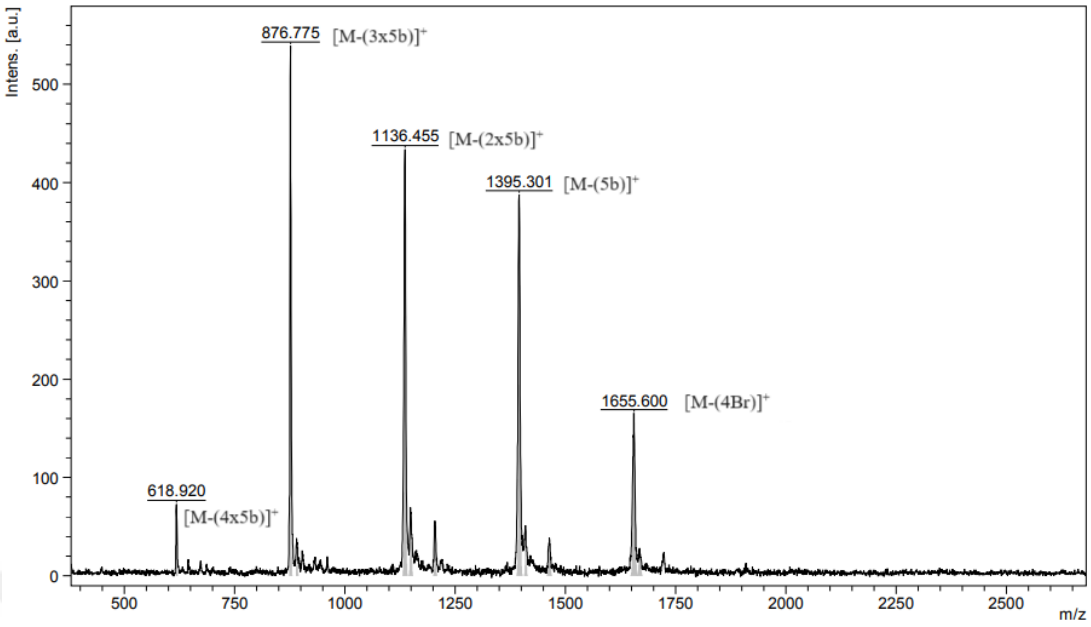
IR (KBr) υmax: 3402 cm^{-1} (N-H), 1708 cm^{-1} (C=O), 1613 cm^{-1} (C=C), 1387 cm^{-1} (C=N)

5b bileşiğine ait IR spektrumu incelendiğinde bu yapıda da bulunan **5b** bileşiğine ait piklerin ve **8** bileşiğine ait IR spektrumu incelendiğinde **8** bileşiğinin piklerinin de korunduğu görülmektedir (Şekil 3.31).



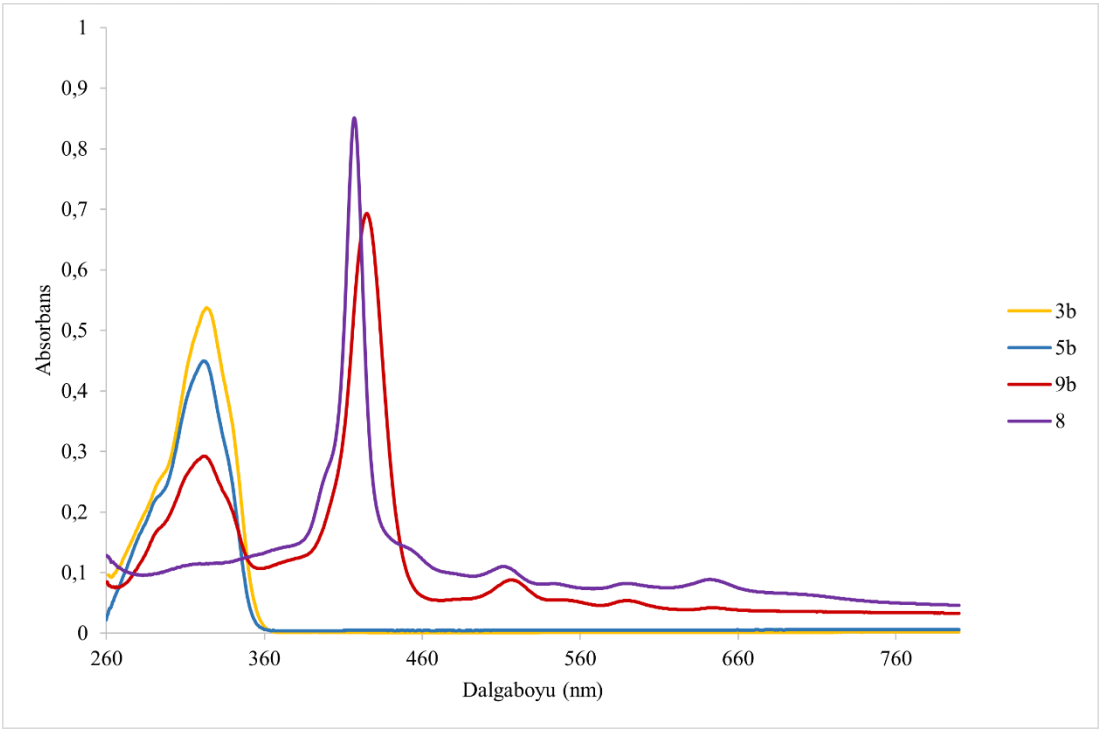
Şekil 3.31. 9b Bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi

$[M^+]$= 1655.600 moleküler iyon piki, 1395.301'e ait pik bir adet **5b** molekülü ayrılması sonucuyla oluşan pik, 1136.455'e ait pik iki adet **5b** molekülü ayrılması sonucuyla oluşan pik, 876.775'e ait pik üç adet **5b** molekülü ayrılması sonucuyla oluşan pik ve 618.92'ye ait pik dört adet **5b** molekülü ayrılması sonucuyla oluşan piktir. Yapıya baktığımızda molekül ağırlığının 1975.6195 g/mol olduğunu görüyoruz. Kullanılan analiz yönteminde yapıda bulunan dört adet bromun tayin edilmediğini ve moleküler iyon pikinin bu yüzden böyle çıktığını anladık (Şekil 3.32).



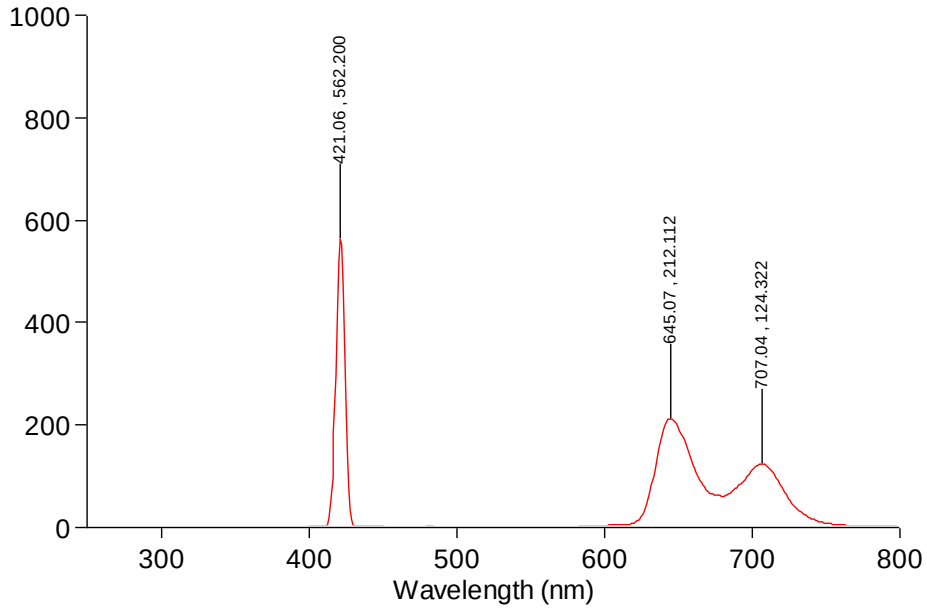
Şekil 3.32. 9b Bileşiğine ait MS-MALDI Spektroskopisi analizi

9b molekülüne ait DMSO'da alınan UV-Vis absorbsiyon spektrumu incelendiğinde 425 nm civarında maksimum absorbsiyon dalga boyuna sahip olduğu görüldü. 300 nm civarında da **5b** molekülüne ait pik görüldü (Şekil 3.33)



Şekil 3.33. 9b molekülüne ait absorbsiyon spektrumu

DMSO çözücüsü içerisinde **9b** molekülü 425 nm civarında uyarıldı. Elde edilen emisyon spektrumunda absorbsiyonları karşılayan üç adet pik gözlendi. 600-750 nm arasındaki pikler porfirinin Soret ve Q bantlarına ait piklerinin emisyonlarıdır. (Şekil 3.34).

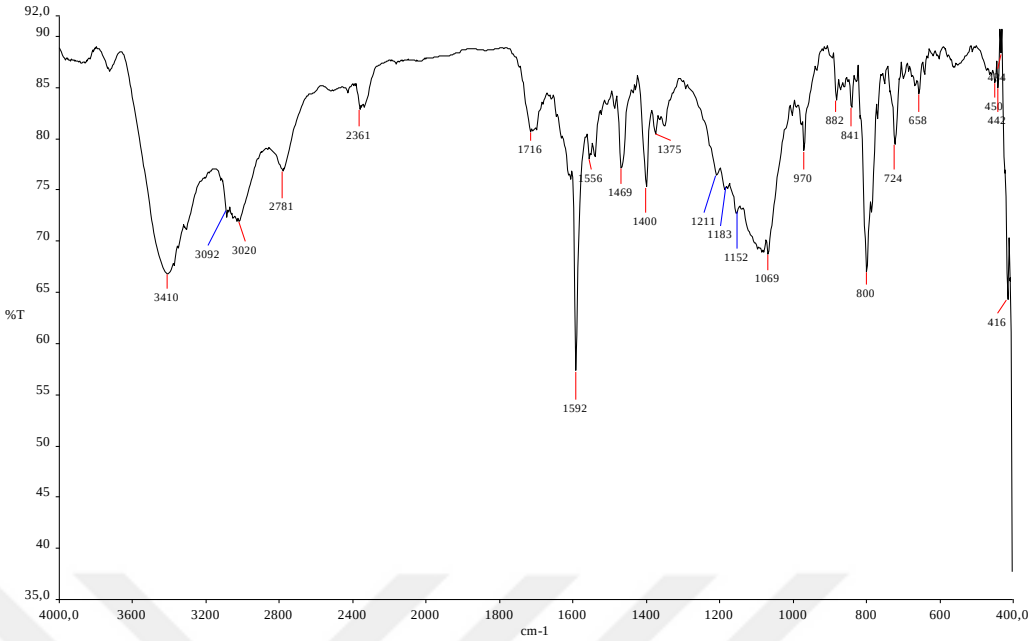


Şekil 3.34. 9b molekülüne ait emisyon spektrumu

3.2.10 4,4',4''-(20-(1-(2-(2-okso-5-fenil-2H-kromen-7-il)etil) piridin-1-yum-4-il) porfirin-5,10,15-triil)tris (1-(2-(2-okso-4-fenil-2H-kromen-7-il)etil)piridin-1-yum) Sonuçları (9c)

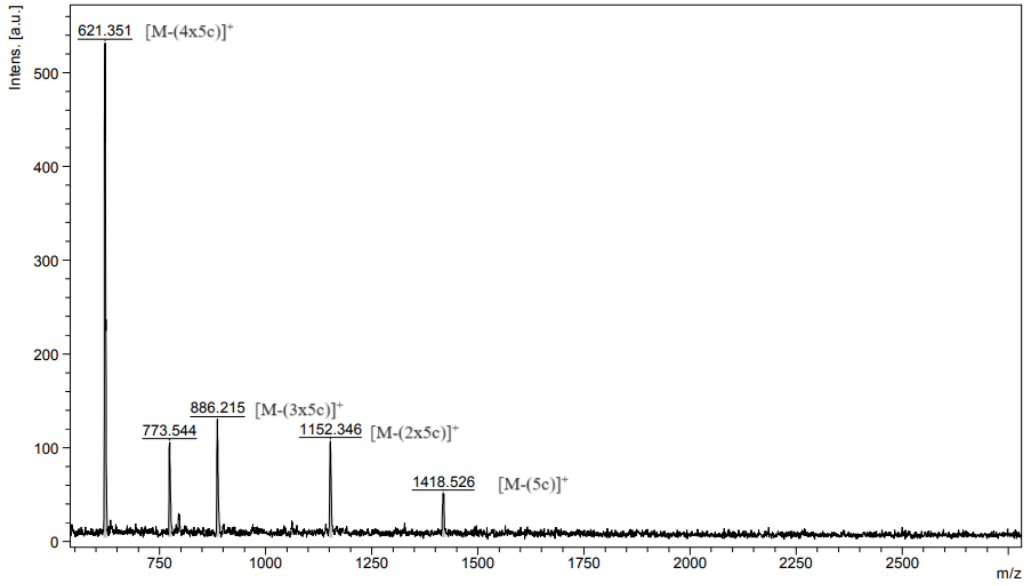
IR (KBr) υmax: 3410 cm^{-1} (N-H), 1592 cm^{-1} (C=C),

Bu spektrum incelendiğinde **8** bileşiğine ait piklerin korunduğu fakat **5c** bileşiğine ait piklerin korunmadığı görüldü (Şekil 3.35).



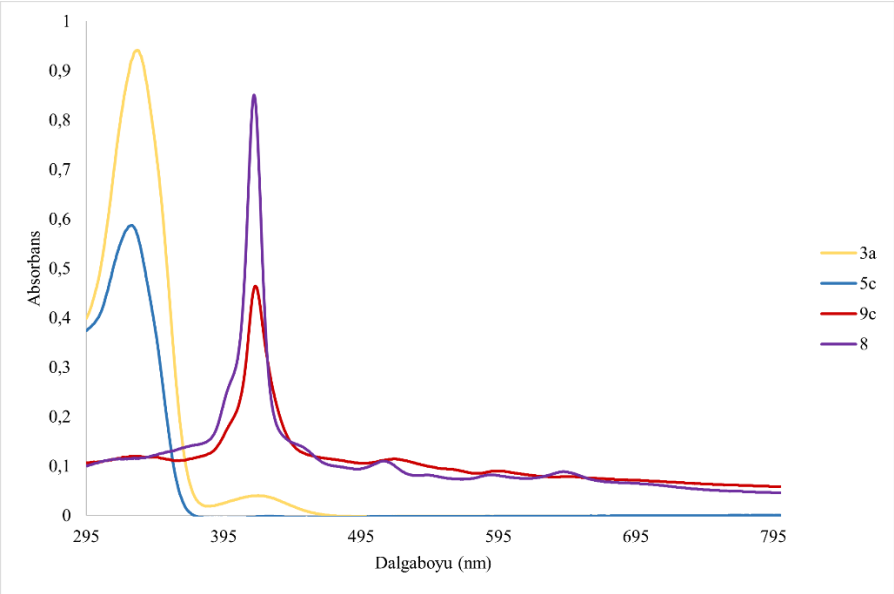
Şekil 3.35. 9c Bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi

Yapının molekül ağırlığı 1999.472 g/mol olup dört adet bromun molekül ağırlığı çıkarıldığında beklenen pik 1679.856 civarlarındadır. Ancak spektrumda görülen 1418.526'da pikin gözlenmesi, sentezlenmesi planlanan molekülden bir adet **5c** molekülünün ayrılması ile oluşması beklenen piktir. Buradan da porfirin molekülüne azotlar üzerinden 3 adet **5c** molekülünün bağlandığını göstermektedir (Şekil 3.36).



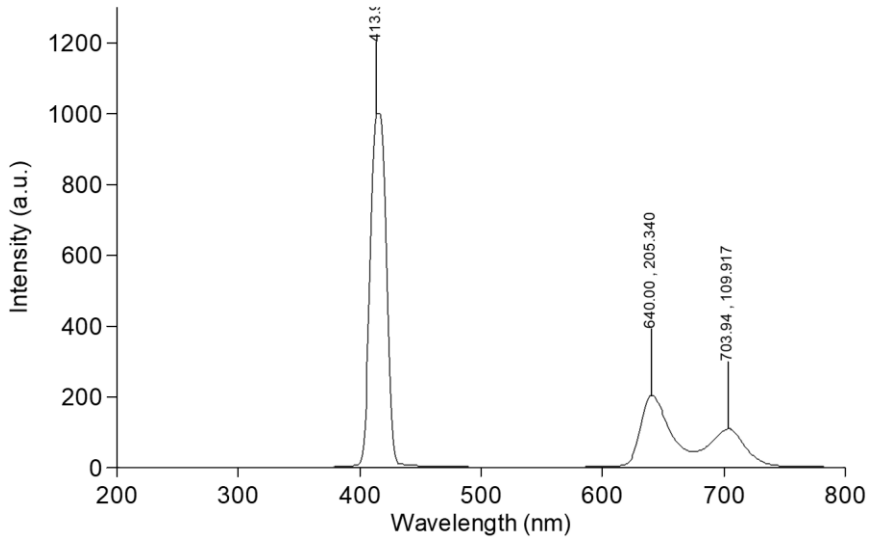
Şekil 3.36. 9c Bileşiğine ait MS-MALDI Spektroskopisi analizi

9c molekülüne ait DMSO'da alınan UV-Vis absorbsiyon spektrumu incelendiğinde 425 nm civarında maksimum absorbsiyon dalga boyuna sahip olduğu görüldü. Kumarine ait olan piklerin çok düşük şiddette çıktığı görüldü (Şekil 3.37)



Şekil 3.37. 9c molekülüne ait absorbsiyon spektrumu

DMSO çözücüsü içerisinde **9c** molekülü 425 nm civarında uyarıldı. Elde edilen emisyon spektrumunda absorbsiyonları karşılayan üç adet pik gözlendi. 600-750 nm arasındaki pikler porfirinin Soret ve Q bantlarına ait piklerinin emisyonlarıdır. (Şekil 3.38).

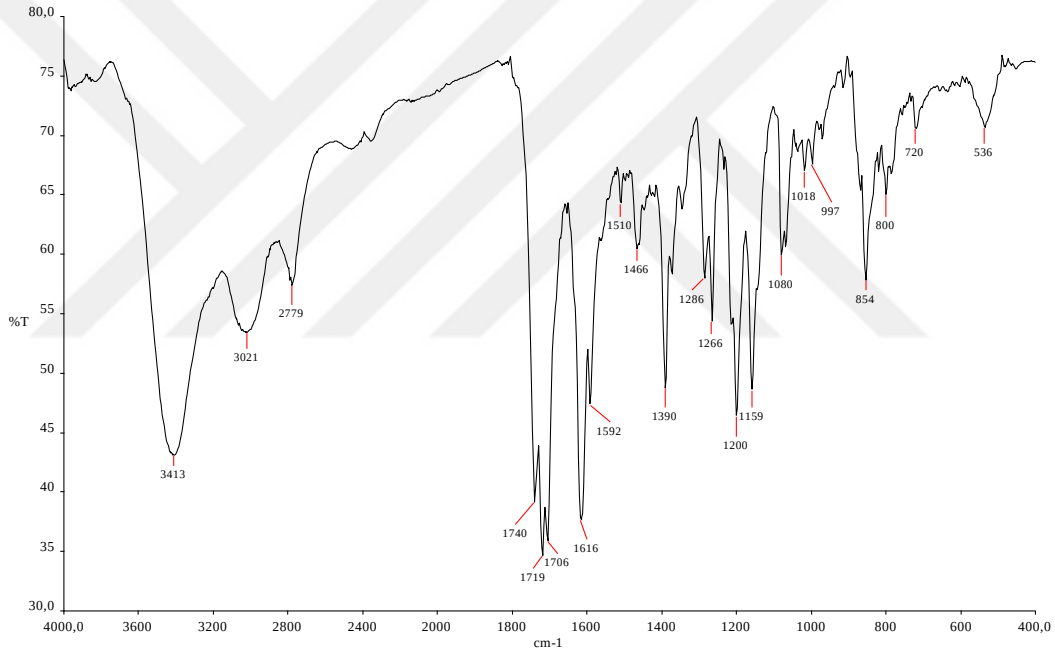


Şekil 3.38. 9c molekülüne ait emisyon spektrumu

3.2.11 4,4',4''-(20-(1-(2-(5-metil-2-okso-2H-kromen-7-il)etil) piridin-1-ium-4-il) porfirin-5,10,15-triil)tris (1-(2-(4-metil-2-okso-2H-kromen-7-il)etil)piridin-1-ium) Sonuçları (9d)

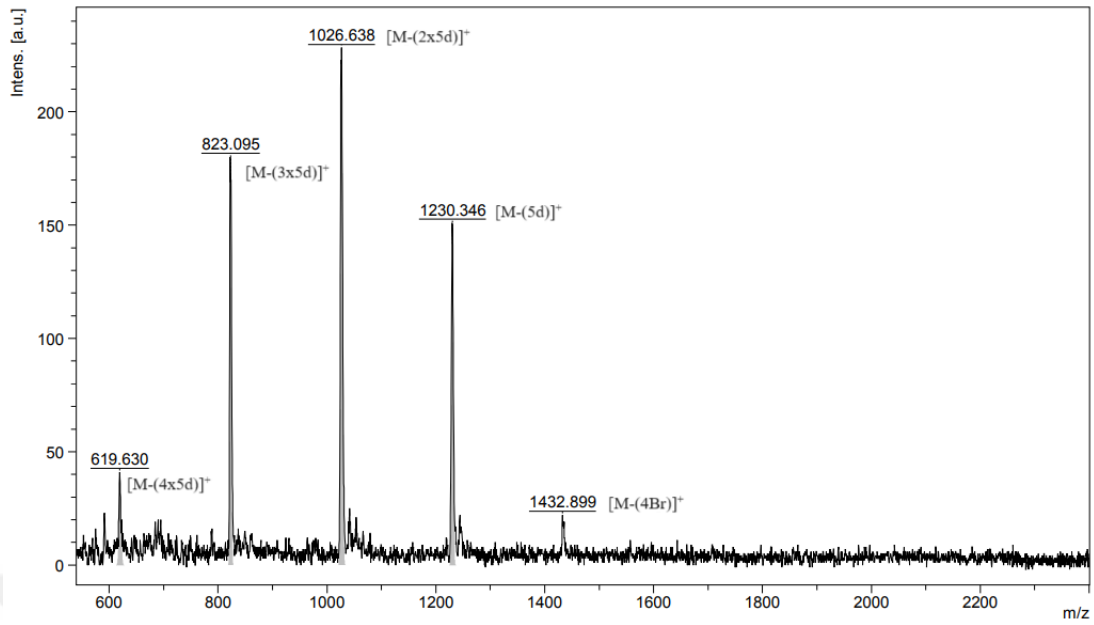
IR (KBr) υmax: 3413 cm^{-1} (N-H), 1706 cm^{-1} (C=O), 1616 cm^{-1} (C=C), 1390 cm^{-1} (C=N)

5d bileşiğine ait IR spektrumu incelendiğinde bu yapıda da bulunan **5d** bileşiğine ait piklerin ve **8** bileşiğine ait IR spektrumu incelendiğinde **8** bileşiğinin piklerinin de korunduğu görülmektedir (Şekil 3.39).



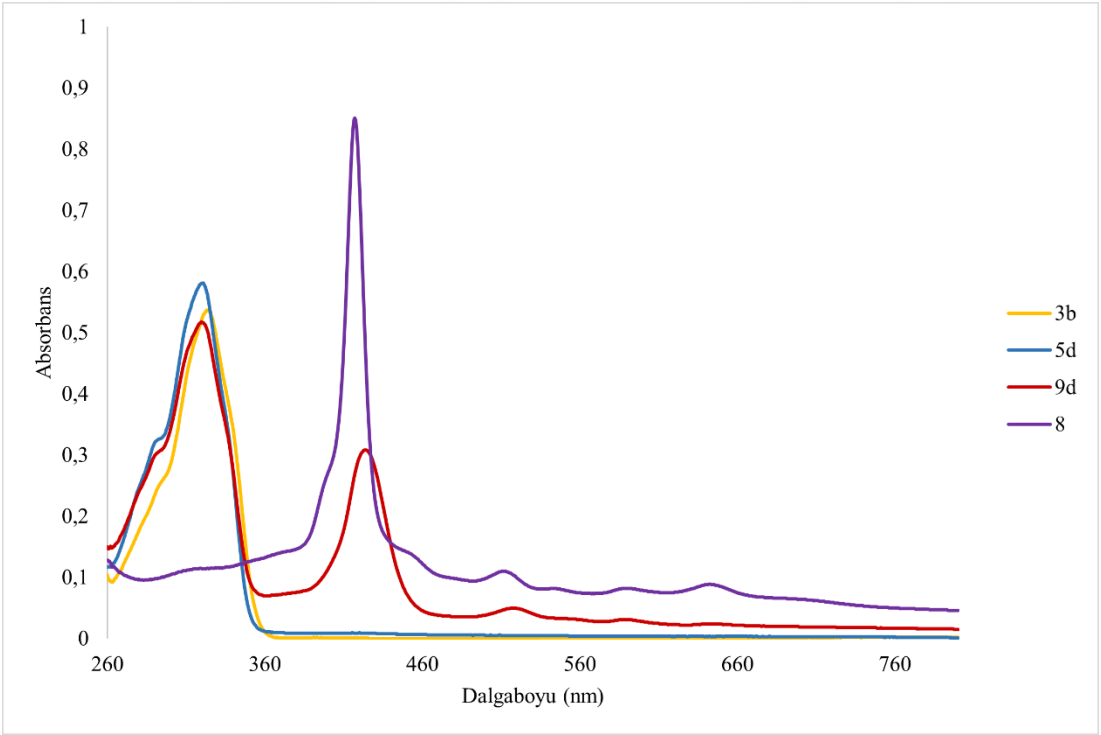
Şekil 3.39. 9d Bileşiğine ait FT-IR Spektroskopisi analizi

$[M^+]$= 1432.899 moleküler iyon piki, 1230.246'ya ait pik bir adet **5d** molekülü ayrılması sonucuyla oluşan pik, 1026.638'e ait pik iki adet **5d** molekülü ayrılması sonucuyla oluşan pik, 823.095'e ait pik üç adet **5d** molekülü ayrılması sonucuyla oluşan pik ve 619.63'e ait pik dört adet **5d** molekülü ayrılması sonucuyla oluşan piktir. Yapıya baktığımızda molekül ağırlığının 1751.188 g/mol olduğunu görüyoruz. Kullanılan analiz yönteminde yapıda bulunan dört adet bromun tayin edilmediğini ve moleküler iyon pikinin bu yüzden böyle çıktığını anladık (Şekil 3.40).



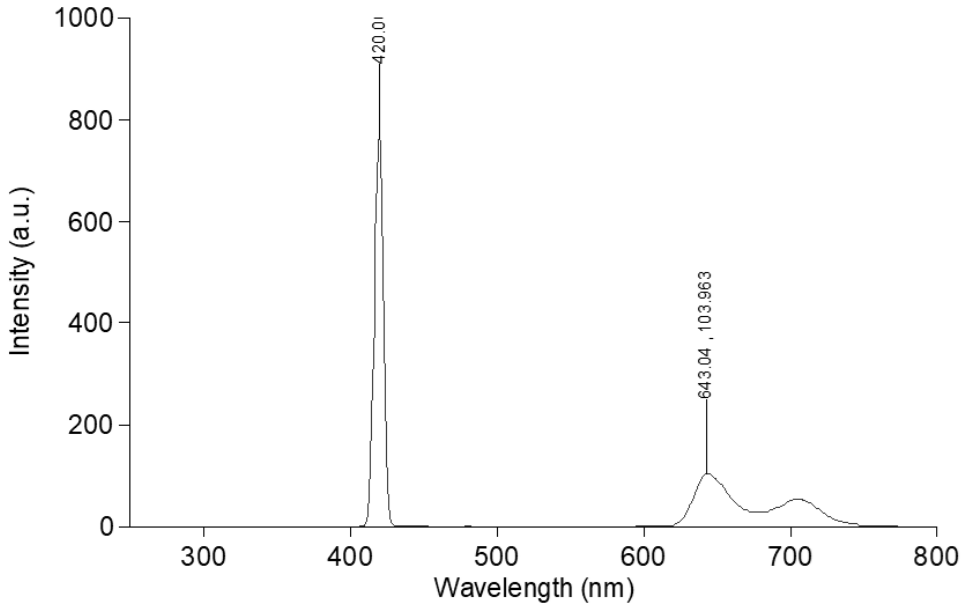
Şekil 3.40. 9d Bileşiğine ait MS-MALDI Spektroskopisi analizi

9d molekülüne ait DMSO'da alınan UV-Vis absorbsiyon spektrumu incelendiğinde 310 nm civarında maksimum absorbsiyon dalga boyuna sahip olduğu görüldü. Kumarine ait olan piklerin şiddetli çıktığı görüldü (Şekil 3.41)



Şekil 3.41. 9d molekülüne ait absorbsiyon spektrumu

DMSO çözücüsü içerisinde **9d** molekülü 425 nm civarında uyarıldı. Elde edilen emisyon spektrumunda absorbsiyonları karşılayan üç adet pik gözlendi. 600-750 nm arasındaki pikler porfirinin Soret ve Q bantlarına ait piklerinin emisyonlarıdır. (Şekil 3.42).



Şekil 3.42. 9d molekülüne ait emisyon spektrumu

BÖLÜM DÖRT

TARTIŞMA

Bu tez kapsamında foto dinamik inaktivasyon çalışmalarında kullanılabilecek katyonik porfirin türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Yapılan literatür araştırmaları kapsamında katyonik yapıda olan porfirinlerin foto dinamik inaktivasyon çalışmalarında kullanılabildiği ve yüksek aktiviteye sahip oldukları görüldü. Edinilen bilgiler ışığında; kumarin fonksiyonel grupları içeren, katyonik yapıdaki porfirin moleküllerinin genel tasarımına karar verildi.

Porfirinlerin sahip oldukları pi elektron sistemi onların singlet oksijen üretimi özelliğiyle doğrudan ilişkilidir. Fonksiyonel gruplar olarak kullandığımız kumarin grupları seçilirken bu bağlamda kumarin halkasının dört konumunda elektron alıcı **3a** ve elektron verici grup **3b** içeren kumarin türevleri seçildi. Bu kumarin gruplarının porfirin halkası ile elektron alışverişlerinin etkilerini ve agregasyon üzerindeki etkilerini inceleyebilmek adına kumarinler ile porfirin molekülünün arasına kısa ve uzun alkil zincirleri eklendi.

Tüm sentezler sonucu yapılan tayin yöntemleri ile moleküllerin açık yapıları aydınlatıldı. **3a** ve **3b** moleküllerine ait FT-IR spektrumları incelendiğinde sırası ile 1693 cm^{-1} ve 1670 cm^{-1} de görülen piklerin kumarinde bulunan ester karbonilinin titreşim dalga sayısına ait olduğu ve yapının oluştuğu kanıtlanmıştır. **5a**, **5b**, **5c** ve **5d** moleküllerine ait FT-IR spektrumları incelendiğinde, eterik kısma ait karbon-oksijen tekli bağının ait titreşim dalga sayısının, (–H_2**C-O**-Ar) sırası ile 1112 cm^{-1}, 1072 cm^{-1}, 1119 cm^{-1} ve 1074 cm^{-1},de ve yapıda bulunan karbon-brom bağına ait titreşim dalga sayısının sırası ile 700 cm^{-1}, 576 cm^{-1}, 622 cm^{-1} ve 846 cm^{-1}, gözlendiği saptanmıştır.

Ara moleküller olan **5a**, **5b, 5c** ve **5d** moleküllerine ait ^{1}H NMR spektrumları sırası ile incelediğinde, kumarin halkasının üç konumudaki kabon atomuna bağlı olan =C-H- protonuna ait kimyasal kayma değerleri 6,20; 6,11; 6,22 ve 6,13 ppm de gözlenmiştir. Yine, **5a** ve **5b** türevlerinde dört konumuna bağlı olan fenil halkasının

orta meta ve para bölgelerinde bulunan aromatik =CH protonlarına ait kimyasal kayma değerleri 7,50-7,43 ppm arasında gözlenirken, **5c** ve **5d** moleküllerinin dört konumuna bağlı olan metil grubunda bulunan -C-H protonlarına ait kimyasal kayma değerleri, 2,38 ppm ve 2,35 ppm de gözlenmiştir. Tüm türevlerde Br-CH_2- karbonuna bağlı bulunan protonların kimyasal kayma değerleri 3,42- 3,66 ppm aralığında bir triplet olarak çıkarken -CH_2-O-Ar oksijen atomuna bağlı karbon atomunda bulunan -C-H protonlarına ait kimyasal kayma değeri 4,0- 4,32 ppm aralığında bir triplet vermiştir. Diğer alifatik –CH_2 – protonlarına ait pikler ise 1,52- 2,35 ppm civarında gözlenmiştir.

8 molekülüne ait FT-IR spektrumu incelendiğinde 1591 cm^{-1} de çifte bağlı karbonlara ait titreşim dalga sayısının, şiddetli bir pik olduğunu ve 1399 cm^{-1} de karbon çift bağ azota ait pikin oluştuğu saptanmıştır. **9a**, **9b** ve **9d** moleküllerine ait FT-IR spektrumları incelendiğinde ise yapıda olması gereken piridine ait karbon çift bağ azota ait titreşim dalga sayısının piklerinin sırası ile 1374 cm^{-1}, 1387 cm^{-1} ve 1390 cm^{-1}, olarak korunduğu ve kumarinlerde bulunan ester piklerinin 1708 cm^{-1}, 1708 cm^{-1}ve 1706 cm^{-1}, olarak korunduğu ve **5a**, **5b** ve **5d** moleküllerinde bulunan karbon-brom bağlarının yok olduğu gözlenmiştir. Bu gözlemler sonucunda **9a**, **9b** ve **9d** moleküllerinin sentezlerinin gerçekleştiği, **9c** molekülünün düşük verim ile sentezlendiği için piklerin net olarak gözlenemediği saptanmıştır.

8, 9a, **9b** ve **9d** moleküllerine ait MS-MALDI spektrumlar incelendiğinde ise, molekülere ait iyon piklerinin sırası ile 619,05 - 1902,802 - 1655,600 ve 1432,899 de gözlenmiştir. Spektrumların yapılan ayrıntılı analizinde, moleküllerden kopmaların gerçekleştiği saptanmıştır. **9a**, **9b** ve **9d** moleküllerine bağlı olan **5a**, **5b** ve **5d** fonksiyonel gruplarının tek tek ayrıldığı ve pikler arasındaki sayısal farkların **5a**, **5b** ve **5d** moleküllerinin molekül ağırlıkları ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Cihazda kullanılan dedektör halojenleri tespit etmediğinden, yapıda karşıt iyon olarak bulunan dört adet bromun da molekül ağırlıkları moleküler iyon pikinin değerine eklendiğinde sırası ile 618, 704 – 2223, 904 – 1975, 619 ve 1751, 188 sentezlenen türevlerin molekül ağırlıklarına ulaşıldığı gözlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlar, yapıların sentezlendiğini kanıtlamaktadır. **9c** molekülüne ait MS-MALDI spektrumu

incelendiğinde 1418,526 de gözlenen sinyal bu türeve üç adet **5c** fonksiyonel grubunun bağlandığını göstermektedir.

Sentezlenen tüm türevlerin dimetilsülfoksit içerinde UV-Vis absorpsiyon ve emisyon spektrumları kaydedilmiştir. **3a** ve **3b** kumarin türevlerinin maksimum absorpsiyon dalga boyları 325 ve 320 nm civarında gözlenmiştir. Sırasyla hekzil ve etil gruplarının bağlanması elde edilen **5a- 5d** türevlerinde de 5 nm'lik kırmızıya kaymalar gözlenmiştir. Emisyon spektrumları değerlendirildiğinde ise, **3b** türevin 530 nm de gözlenen maksimum absobsiyon dalga boyunun etil ve hekzil gruplarının bağlanması ile maviye kayma göstererek 415 nm civarına kaymıştır. Katyonik yapıda olmayan **8** nolu porfirin molekülünün absorpsiyon ve emisyon spektrumları incelendiğinde 415 nm civarında soret banda ve 500-700 nm aralığında Q bandı gözlenmiştir. Emisyon spektrumunda ise, her iki pikede ait emisyon bandları gözlenmiştir.

Final ürünler **9a - 9d** türevlerine ait absorpsiyon spektrumları incelendiğinde ise, hem kumarinin hemde porfirine ait maksimum absorpsiyon banları gözlenmiş, ancak **9c** türevinde porfirine ait bandın daha baskın olduğu saptanmıştır. Emisyon spektrumunlarında elde edilen veriler ise kumarin türevlerinin porfirin halakasına eklenmesi ile oluşan katyonik yapılarda maksimum emisyon dalga boyunda 5 nm lik kırmızıya kaymalara neden olmuş ve katyonik olmayan porfirine göre floresans emisyon şiddetlerinde ise artış gözlenmiştir.

Sonuç olarak, tez kapsamında kumarin fonksiyonel grupları içeren katyonik yapıda porfirin türevlerinin sentezleri, karakterizasonları ve dimetilsülfoksit çözücüsü içerisinde spekroskopik özelliklerinin incelenmesi gerçekleştirimiştir. Tüm tayin metotlarından elde edilen spektrumlar değerlendirildiğinde sonuç ürünlerin üç tanesinin (**9a**, **9b, 9d**) sentezinin gerçekleştiği fakat **9c** türevinde ise sadece üç adet **5c** türevinin katyonik yapıda bağlanabildiği saptanmıştır. Elde edilen bu moleküller, ileriye yönelik olarak fotodinamik inaktivasyon çalışmalarında kullanılabilecek umut vadeden sentez molekülleri olup ileriki çalışmalara ışık tutabileceğinden literatüre kazandırılması oldukça önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

Adler, A. D., Longo, F. R., Finarelli, J. D., Goldmacher, J., Assour, J., ve Korsakoff, L. (1967). A simplified synthesis for meso-tetraphenylporphine. The Journal of Organic Chemistry, 32(2), 476-476. https://doi.org/10.1021/jo01288a053

Alenezi, K., Tovmasyan, A., Batinic-Haberle, I., ve Benov, L. T. (2017). Optimizing Zn porphyrin-based photosensitizers for efficient antibacterial photodynamic therapy. Photodiagnosis and photodynamic therapy, 17, 154-159. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2016.11.009

Allison, R. R., ve Moghissi, K. (2013). Photodynamic therapy (PDT): PDT mechanisms. Clinical endoscopy, 46(1), 24. https://doi.org/10.5946/ce.2013.46.1.24.

Alves, E., Faustino, M. A., Neves, M. G., Cunha, A., Nadais, H., ve Almeida, A. (2015). Potential applications of porphyrins in photodynamic inactivation beyond the medical scope. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, *22*, 34-57. https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2014.09.003

Ando, A., ve Kumadaki, I. (1999). Progress on the syntheses of fluorine analogs of natural porphyrins potentially useful for the diagnosis and therapy of certain cancers. Journal of fluorine chemistry, 100(1-2), 135-146. https://doi.org/10.1016/S0022-1139(99)001937-9

Balcı, M. (2012). Singlet oksijen. Organik reaksiyon mekanizmaları (3. Baskı). (500-515) İstanbul: Türkiye bilimler akademisi.

Bao, C., Li, Y., Li, Y., Si, Z., Zhang, Y., Chen, C., ... ve Duan, Q. (2021). A series of asymmetric and symmetric porphyrin derivatives: one-pot synthesis, nonlinear optical and optical limiting properties. New Journal of Chemistry, 45(35), 16030-16038. https://doi.org/10.1039/D1NJ02632A

Bonnett, R., ve Berenbaum, M. (2007). Porphyrins as photosensitizers. In Ciba Foundation Symposium 146-Photosensitizing Compounds: Their Chemistry, Biology and Clinical Use: Photosensitizing Compounds: Their Chemistry, Biology and Clinical Use: Ciba Foundation Symposium 146 (pp. 40-59). Chichester, UK: John Wiley ve Sons, Ltd. https://doi.org/10.1002/9780470513842.ch4

Boursalian, G. B., Nijboer, E. R., Dorel, R., Pfeifer, L., Markovitch, O., Blokhuis, A., & Feringa, B. L. (2020). All-photochemical rotation of molecular motors with a phosphorus stereoelement. Journal of the American Chemical Society, 142(39), 16868-16876. https://doi.org/10.1021/jacs.0c08249

Brancaleon, L., ve Moseley, H. (2002). Laser and non-laser light sources for photodynamic therapy. *Lasers in medical science*, *17*(3), 173-186. https://doi.org/10.1007/s101030200027

Caine, M. A., McCabe, R. W., Wang, L., Brown, R. G., ve Hepworth, J. D. (2002). The inhibition of triphenylmethane primary dye fading in carbonless copying paper systems by singlet oxygen quenching bis (dithiocarbamato) nickel (II) complexes. Dyes and pigments, 52(1), 55-65. https://doi.org/10.1016/S0143-7208(01)00076-6

Caminos, D. A., Spesia, M. B., Pons, P., ve Durantini, E. N. (2008). Mechanisms of Escherichia coli photodynamic inactivation by an amphiphilic tricationic porphyrin and 5, 10, 15, 20-tetra (4-N, N, N-trimethylammoniumphenyl) porphyrin. Photochemical ve Photobiological Sciences, 7(9), 1071-1078. https://doi.org/10.1039/B804965C

Caminos, D. A., ve Durantini, E. N. (2006). Photodynamic inactivation of Escherichia coli immobilized on agar surfaces by a tricationic porphyrin. Bioorganic ve medicinal chemistry, 14(12), 4253-4259. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.01.058

Carvalho, C. M., Alves, E., Costa, L., Tome, J. P., Faustino, M. A., Neves, M. G., ... ve Rocha, J. (2010). Functional cationic nanomagnet− porphyrin hybrids for the photoinactivation of microorganisms. ACS nano, 4(12), 7133-7140. https://doi.org/10.1021/nn1026092

Chizenga, E. P., Chandran, R., ve Abrahamse, H. (2019). Photodynamic therapy of cervical cancer by eradication of cervical cancer cells and cervical cancer stem cells. Oncotarget, 10(43), 4380. https://doi.org/10.18632/oncotarget.27029

Cieplik, F., Deng, D., Crielaard, W., Buchalla, W., Hellwig, E., Al-Ahmad, A., ve Maisch, T. (2018). Antimicrobial photodynamic therapy—What we know and what we don't. Critical Reviews in Microbiology, 44(5), 571–589. https://doi.org/10.1080/1040841X. 2018.1467876

DeRosa, M. C., ve Crutchley, R. J. (2002). Photosensitized singlet oxygen and its applications. *Coordination Chemistry Reviews*, *233*, 351-371. https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00034-6

Dougherty, T. J., Cooper, M. T., ve Mang, T. S. (1990). Cutaneous phototoxic occurrences in patients receiving Photofrin®. *Lasers in surgery and medicine*, *10*(5), 485-488. https://doi.org/10.1002/lsm.1900100514

Dougherty, T. J., Gomer, C. J., Henderson, B. W., Jori, G., Kessel, D., Korbelik, M., ... ve Peng, Q. (1998). Photodynamic therapy. *JNCI: Journal of the national cancer institute*, *90*(12), 889-905.
https://doi.org/10.1093/jnci/90.12.889

Drain, C. (1997). Synthesis of meso substituted porphyrins in air without solvents or catalysts. *Chemical Communications*, (21), 2117-2118.
https://doi.org/10.1039/A704600F

Durantini, A. M., Greene, L. E., Lincoln, R., Martinez, S. R., ve Cosa, G. (2016). Reactive oxygen species mediated activation of a dormant singlet oxygen photosensitizer: from autocatalytic singlet oxygen amplification to chemicontrolled photodynamic therapy. Journal of the American Chemical Society, 138(4), 1215-1225.
https://doi.org/10.1021/jacs.5b10288

Erkiert-Polguj, A., Halbina, A., Polak-Pacholczyk, I., ve Rotsztejn, H. (2016). Light-emitting diodes in photodynamic therapy in non-melanoma skin cancers–own observations and literature review. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, *18*(2), 105-110.
https://doi.org/10.3109/14764172.2015.1114635

Erzinger, G. S., Wohllebe, S., Vollrath, F., Souza, S. C., Richter, P., Lebert, M., ve Häder, D. P. (2011). Optimizing conditions for the use of chlorophyll derivatives for photodynamic control of parasites in aquatic ecosystems. Parasitology research, 109(3), 781-786.
https://doi.org/10.1007/s00436-011-2322-7

Esipova, T. V., ve Vinogradov, S. A. (2014). Synthesis of phosphorescent asymmetrically π-extended porphyrins for two-photon applications. *The Journal of organic chemistry*, *79*(18), 8812-8825.
https://doi.org/10.1021/jo501521x

Feng, Y., Tonon, C. C., Ashraf, S., ve Hasan, T. (2021). Photodynamic and antibiotic therapy in combination against bacterial infections: efficacy, determinants, mechanisms, and future perspectives. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *177*, 113941.
https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113941

Flores-Morales, V., Villasana-Ruíz, A. P., Garza-Veloz, I., González-Delgado, S., ve Martinez-Fierro, M. L. (2023). Therapeutic effects of coumarins with different substitution patterns. Molecules, 28(5), 2413.
https://doi.org/10.3390%2Fmolecules28052413

Gomes, M. C., Woranovicz-Barreira, S. M., Faustino, M. A., Fernandes, R., Neves, M. G., Tomé, A. C., ... ve Tome, J. P. (2011). Photodynamic inactivation of Penicillium chrysogenum conidia by cationic porphyrins. *Photochemical ve Photobiological Sciences*, *10*(11), 1735-1743.

https://doi.org/10.1039/c1pp05174a

Gonçalves, L. C. P. (2021). Photophysical properties and therapeutic use of natural photosensitizers. Journal of Photochemistry and Photobiology, 7, 100052. https://doi.org/10.1016/j.jpap.2021.100052

Gyulkhandanyan, A. G., Paronyan, M. H., Gyulkhandanyan, A. G., Ghazaryan, K. R., Parkhats, M. V., Dzhagarov, B. M., ... ve Tuchin, V. V. (2022). Meso-substituted cationic 3-and 4-N-Pyridylporphyrins and their Zn (II) derivatives for antibacterial photodynamic therapy. Journal of Innovative Optical Health Sciences, 15(01), 2142007. https://doi.org/10.1142/S1793545821420074

Habermeyer, B., ve Guilard, R. (2018). Some activities of PorphyChem illustrated by the applications of porphyrinoids in PDT, PIT and PDI. *Photochemical ve Photobiological Sciences*, *17*(11), 1675-1690. https://doi.org/10.1039/C8PP00222C

Hamblin, M. R. (2012). Antimicrobial Photodynamic Therapy and Photodynamic Inactivation, or Killing Bugs with Dyes and Light—A Symposium-in-Print. Photochemistry and photobiology, 88(3), 496-498. https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2012.01139.x

Jain, P. K., ve Joshi, H. (2012). Coumarin: chemical and pharmacological profile. Journal of Applied Pharmaceutical Science, (Issue), 236-240. https://doi.org/10.7324/JAPS.2012.2643

Jemli, M., Alouini, Z., Sabbahi, S., ve Gueddari, M. (2002). Destruction of fecal bacteria in wastewater by three photosensitizers. *Journal of Environmental Monitoring*, *4*(4), 511-516. https://doi.org/10.1039/B204637G

Jia, H., Schmid, B., Liu, S. X., Jaggi, M., Monbaron, P., Bhosale, S. V., ... ve Decurtins, S. (2012). Tetrathiafulvalene-Fused Porphyrins via Quinoxaline Linkers: Symmetric and Asymmetric Donor–Acceptor Systems. ChemPhysChem, 13(14), 3370-3382. https://doi.org/10.1002/cphc.201200350

Jori, G., Fabris, C., Soncin, M., Ferro, S., Coppellotti, O., Dei, D., ... ve Roncucci, G. (2006). Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: basic principles and perspective applications. Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery, 38(5), 468-481. https://doi.org/10.1002/lsm.20361

Josefsen, L. B., ve Boyle, R. W. (2008). Photodynamic therapy: novel third-generation photosensitizers one step closer?. *British journal of pharmacology*, *154*(1), 1-3.

https://doi.org/10.1038/bjp.2008.98

Kingsbury, C. J., ve Senge, M. O. (2021). The shape of porphyrins. Coordination Chemistry Reviews, 431, 213760. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213760

Kitaoka, S., Nobuoka, K., Hirakawa, R., Ihara, K., ve Ishikawa, Y. (2013). Porphyrin Preparation in Acidic Ionic Liquids. *Chemistry Letters*, *42*(11), 1397-1399. https://doi.org/10.1246/cl.130662

Kontogiorgis, C., Detsi, A., ve Hadjipavlou-Litina, D. (2012). Coumarin-based drugs: a patent review (2008–present). Expert opinion on therapeutic patents, 22(4), 437-454. https://doi.org/10.1517/13543776.2012.678835

Kou, J., Dou, D., ve Yang, L. (2017). Porphyrin photosensitizers in photodynamic therapy and its applications. Oncotarget, 8(46), 81591. 3, https://doi.org/10.18632/oncotarget.20189

Küpeli Akkol, E., Genç, Y., Karpuz, B., Sobarzo-Sánchez, E., ve Capasso, R. (2020). Coumarins and coumarin-related compounds in pharmacotherapy of cancer. Cancers, 12(7), 1959. https://doi.org/10.3390/cancers12071959

Kwiatkowski, S., Knap, B., Przystupski, D., Saczko, J., Kędzierska, E., Knap-Czop, K., ... ve Kulbacka, J. (2018). Photodynamic therapy–mechanisms, photosensitizers and combinations. Biomedicine ve Pharmacotherapy, 106, 1098-1107. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.049

Lindsey, J. S. (2010). Synthetic routes to meso-patterned porphyrins. Accounts of chemical research, 43(2), 300-311. https://doi.org/10.1021/ar900212t

Liu, Y., Qin, R., Zaat, S. A., Breukink, E., ve Heger, M. (2015). Antibacterial photodynamic therapy: overview of a promising approach to fight antibiotic-resistant bacterial infections. *Journal of Clinical and Translational Research*, *1*(3), 140. http://dx.doi.org/10.18053/jctres.201503.002

Lončarić, M., Gašo-Sokač, D., Jokić, S., ve Molnar, M. (2020). Recent advances in the synthesis of coumarin derivatives from different starting materials. Biomolecules, 10(1), 151. https://doi.org/10.3390%2Fbiom10010151

Mamardashvili, GM, Mamardashvili, NZ, Golubchicov, OA ve Berezin, BD (2001). Alkil köprüsü ikamesinin porfirin çözünürlüğü üzerindeki etkisi. Moleküler Sıvılar Dergisi , 91 (1-3), 189-191.

https://doi.org/10.1016/S0167-7322(01)00161-1

Mang, T. S. (2004). Lasers and light sources for PDT: past, present and future. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, *1*(1), 43-48. https://doi.org/10.1016/S1572-1000(04)00012-2

Mavronasou, K., Zamboulis, A., Klonos, P., Kyritsis, A., Bikiaris, D. N., Papadakis, R., ve Deligkiozi, I. (2022). Poly (vinyl pyridine) and its quaternized derivatives: understanding their solvation and solid state properties. Polymers, 14(4), 804. https://doi.org/10.3390%2Fpolym14040804

Mroz, P., Yaroslavsky, A., Kharkwal, G. B., ve Hamblin, M. R. (2011). Cell death pathways in photodynamic therapy of cancer. *Cancers*, *3*(2), 2516-2539. https://doi.org/10.3390/cancers3022516

Nasri, H. (2020, Haziran). Porphyrins and metalloporphyrins: an overview. In 2020 IEEE International Conference on Design ve Test of Integrated Micro ve Nano-Systems (DTS) (pp. 1-6). IEEE. https://doi.org/10.1109/DTS48731.2020.9196129

Nazlı, İ. H., Alp, S., Topkaya, D., Güney Afacan, İ., ve Nalbantsoy, A. (2020). Synthesis and characterization of two novel Oxazol-5-Ones derivatives and their multifunctional properties; PH sensitivity, electropolymerizability and antiproliferative activity. *Journal of Fluorescence*, *30*, 1063-1073. https://doi.org/10.1007/s10895-020-02552-9

Niculescu, A. G., ve Grumezescu, A. M. (2021). Photodynamic therapy—an up-to-date review. *Applied Sciences*, *11*(8), 3626. https://doi.org/10.3390/app11083626

Pechmann, H. (1884). Neue bildungsweise der cumarine. Synthese des daphnetins. I. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, *17*(1), 929-936. https://doi.org/10.1002/cber.188401701248

Polat, E., ve Kang, K. (2021). Natural photosensitizers in antimicrobial photodynamic therapy. Biomedicines, 9(6), 584. https://doi.org/10.3390/biomedicines9060584

Ren, S., Xu, X., Sun, J., Zhao, H., He, W., Zhang, L., ve Cheng, Z. (2023). Cationic porphyrin-based star-shaped polymers with photo-enhanced antibacterial activity by BIT-RDRP. European Polymer Journal, 195, 112232. https://d0192efdd77670f7012d3fece2c7c0fc720c897f.vetisonline.com/10.1016/j.eurpolymj.2023.112232

Ribeiro, C. P., Faustino, M. A., Almeida, A., ve Lourenço, L. M. (2022). The Antimicrobial Photoinactivation Effect on Escherichia coli through the Action of Inverted Cationic Porphyrin–Cyclodextrin Conjugates. *Microorganisms*, *10*(4), 718.

https://doi.org/10.3390/microorganisms10040718

Robertson, C. A., Evans, D. H., ve Abrahamse, H. (2009). Photodynamic therapy (PDT): a short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 96(1), 1-8. https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2009.04.001

Rothemund, P. (1936). A new porphyrin synthesis. The synthesis of porphin1. Journal of the American Chemical Society, 58(4), 625-627. https://doi.org/10.1021/ja01295a027

Savelyeva, I. O., Zhdanova, K. A., Gradova, M. A., Gradov, O. V., ve Bragina, N. Y. A. (2023). Cationic Porphyrins as Antimicrobial and Antiviral Agents in Photodynamic Therapy. Current Issues in Molecular Biology, 45(12), 9793-9822. https://doi.org/10.3390/cimb45120612

Schmidt, R. (2006). Photosensitized generation of singlet oxygen. *Photochemistry and photobiology*, *82*(5), 1161-1177. https://doi.org/10.1562/2006-03-03-lR-833

Seeger, M. G., Ries, A. S., Gressler, L. T., Botton, S. A., Iglesias, B. A., ve Cargnelutti, J. F. (2020). In vitro antimicrobial photodynamic therapy using tetra-cationic porphyrins against multidrug-resistant bacteria isolated from canine otitis. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 32, 101982. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101982

Sessler, J. L., ve Seidel, D. (2003). Synthetic expanded porphyrin chemistry. Angewandte Chemie International Edition, 42(42), 5134-5175. https://doi.org/10.1002/anie.200200561

Silva, M. F., Aroso, R. T., Dabrowski, J. M., Pucelik, B., Barzowska, A., da Silva, G. J., ... ve Pereira, M. M. (2024). Photodynamic inactivation of E. coli with cationic imidazolyl-porphyrin photosensitizers and their synergic combination with antimicrobial cinnamaldehyde. *Photochemical ve Photobiological Sciences*, 1-14. https://doi.org/1-14.10.1007/s43630-024-00581-y

Souza, T. H., Sarmento-Neto, J. F., Souza, S. O., Raposo, B. L., Silva, B. P., Borges, C. P., ... ve Fontes, A. (2021). Advances on antimicrobial photodynamic inactivation mediated by Zn (II) porphyrins. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, *49*, 100454. https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2021.100454

Tanaka, T., ve Osuka, A. (2015). Conjugated porphyrin arrays: synthesis, properties and applications for functional materials. Chemical Society Reviews, 44(4), 943-969. https://doi.org/10.1039/C3CS60443H

Trachtenberg, J., Weersink, R. A., Davidson, S. R., Haider, M. A., Bogaards, A., Gertner, M. R., ... ve Elhilali, M. (2008). Vascular-targeted photodynamic therapy (padoporfin, WST09) for recurrent prostate cancer after failure of external beam radiotherapy: a study of escalating light doses. *BJU international*, *102*(5), 556-562.
https://doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07753.x

Tsolekile, N., Nelana, S., ve Oluwafemi, O. S. (2019). Porphyrin as diagnostic and therapeutic agent. Molecules, 24(14), 2669.
https://doi.org/10.3390/molecules24142669

Venugopala, K. N., Rashmi, V., ve Odhav, B. (2013). Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity. BioMed research international, 2013(1), 963248.
https://doi.org/10.1155/2013/963248

Williamson, A. W. (1852). XXII.—On etherification. Quarterly Journal of the Chemical Society of London, 4(3), 229-239.
https://doi.org/10.1039/QJ8520400229

Willis, J. A., Cheburkanov, V., Kassab, G., Soares, J. M., Blanco, K. C., Bagnato, V. S., ve Yakovlev, V. V. (2021). Photodynamic viral inactivation: Recent advances and potential applications. Applied physics reviews, 8(2).
https://doi.org/10.1063/5.0044713

Yoon, I., Li, J. Z., ve Shim, Y. K. (2013). Advance in photosensitizers and light delivery for photodynamic therapy. Clinical endoscopy, 46(1), 7.
https://doi.org/10.5946/ce.2013.46.1.7