

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI



**PERİLENDİİMİD TÜREVLERİNDEN YENİ
FOTOSENSİTİZERLER SENTEZLENEREK FOTODİNAMİK
TERAPİDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FURKAN ÖZÇİL

BALIKESİR, EKİM - 2014

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI



**PERİLENDİİMİD TÜREVLERİNDEN YENİ
FOTOSENSİTİZERLER SENTEZLENEREK FOTODİNAMİK
TERAPİDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FURKAN ÖZÇİL

BALIKESİR, EKİM - 2014

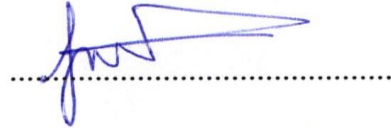
KABUL VE ONAY SAYFASI

Furkan ÖZÇİL tarafından hazırlanan “**PERİLENDİİMİD TÜREVLERİNDEN YENİ FOTOSENSİTİZERLER SENTEZLENEREK FOTODİNAMİK TERAPİDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı 13.10.2014 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen jüri tarafından oy birliği ile Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Yrd. Doç. Dr. Funda YÜKRÜK



Üye
Prof. Dr. Akın AZİZOĞLU



Üye
Doç. Dr. A. Adil HİŞMİOĞULLARI



Jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş olan bu tez BAÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca onanmıştır.

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. Cihan ÖZGÜR

.....

Bu tez çalışması Balıkesir Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) 2013/19 no'lu proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

PERİLENDİİMİD TÜREVLERİNDEN YENİ FOTOSENSİTİZERLER SENTEZLENEREK FOTODİNAMİK TERAPİDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Furkan ÖZÇİL

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: Yrd. Doç. Dr. Funda YÜKRÜK)

BALIKESİR, EKİM - 2014

Fotodinamik terapi, kanser olan ve kanser olmayan bazı hastalıkların tedavisindeki yaklaşımlardan birisidir. Yayınlanmış ve ticari olan birçok fotosensitizerler bulunmaktadır, fakat çoğu düşük fotodayanıklılık ya da sınırlı kullanılabilir çözücü ortamları gibi sınırlamalara sahiptir.

Bu çalışmada, verimli bir singlet oksijen üreticisi olan üç tane yeni suda çözünür yeşil perilen diimid türevi sentezlenmiştir. Bu moleküllerin $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve kütle spektrumları alınmıştır. Bu sensitizerler tedavi etmeleri açısından yüksek absorpsiyon değerine sahiptir. Kırmızı ışık uyarılması sonucu singlet oksijen tuzağı 1,3-difenil-izo-benzofuranın absorpsiyonunda azalma tespit edilmiştir. Bununla birlikte, aktif konsantrasyonda hiçbir karanlık toksisite göstermemektedir. Bu yeni suda çözünür yeşil perilendiimidler dikkate değer özellikleri ile fotodinamik terapi için ümit edilen yeni fotosensitizerler olarak uygulanacaklardır.

ANAHTAR KELİMELER: Fotodinamik terapi, perilendiimid boyalar, fotosensitizer, singlet oksijen.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF EFFECTS ON PHOTODYNAMIC THERAPY BY SYNTHESIZING NOVEL PHOTSENSITIZERS FROM PERYLENEDIIMIDE DERIVATIVES

MSC THESIS

Furkan ÖZÇİL

SCIENCE INSTITUTE OF BALIKESİR UNIVERSITY

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

(SUPERVISED: Assist. Prof. Dr. Funda YÜKRÜK)

Balıkesir, OCTOBER 2014

Photodynamic therapy (PDT) is an established one of approaches in the treatment of several types of cancerous and noncancerous diseases. There are many reported or commercially available photosensitizers, but most have limitations, such as low photostability, or a limited usable range of solvent conditions.

In this study, we have synthesized three novel water soluble green perylenediimide derivatives which are efficient singlet oxygen generators. ¹H-NMR, ¹³C-NMR and mass spectrums of these molecules have been measured. These sensitizers have strong absorptions in the therapeutic window. We demanstrated that on red-light excitation, absorption of singlet oxygen trap 1, 3-diphenyl-iso-benzofuran is rapidly degraded. In addition, they display no dark toxicity at the active concentrations. With these remarkable properties, these novel water soluble green perylenediimides are likely to find applications as promising new photosensitizers for photodynamic therapy.

KEYWORDS: Photodynamic Therapy, perylendiimide dyes, photosensitizer, singlet oxygen.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL LİSTESİ	vii
SEMBOL LİSTESİ	x
ÖNSÖZ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1 Fotodinamik Terapi Nedir?.....	1
1.1.1 Fotodinamik Terapinin Tarihçesi	1
1.1.2 Fotodinamik Terapinin Etki Mekanizması.....	3
1.1.2.1 Fotosensitizerler.....	4
1.1.2.2 Singlet Oksijen.....	5
1.1.2.3 Fotodinamik Terapide Kullanılan Işık Kaynakları.....	6
1.1.3 Fotodinamik Terapi ve Hücre Ölümü	10
1.1.3.1 Fotodinamik Terapide Nekrozis Yolu ile Hücre Ölümü.....	10
1.1.1.1 Fotodinamik Terapide Apoptozis Yolu ile Hücre Ölümü.....	10
1.2 Perilenler	12
1.2.1 Perilenlerin Üretimi ve Uygulama Alanları	14
1.2.2 Perilen Tetra Karboksilik Asit Dianhidrid	14
1.2.3 Perilen Diimidler	16
1.2.4 Perilen Monoimidler	18

2. MATERYAL VE YÖNTEM	19
2.1 Materyaller.....	19
2.1.1 Perilendiimid Türevlerinin Sentezinde Kullanılan Kimyasal Maddeler	19
2.1.2 Singlet Oksijen Veriminin Saptanmasında Kullanılan Kimyasal Maddeler	19
2.1.3 Kullanılan Alet ve Cihazlar.....	19
2.1.3.1 Sentez Aşamasında Kullanılan Alet ve Cihazlar.....	20
2.1.3.2 Singlet Oksijen Veriminin Saptanmasında Kullanılan Alet ve Cihazlar	20
2.2 Yöntemler	21
2.2.1 Perilendiimid Türevlerinin Sentezi	21
2.2.1.1 1,7-dibromo-3,4:9,10-perilentetrakarboksilikasit dianhidrit Sentezi (FÖ1).....	21
2.2.1.2 1,7-dibromo-N,N'-(L-alanin-t-butilester)-3,4:9,10-perilendiimid Sentezi (FÖ2).....	22
2.2.1.3 1,7-dimorfolin-N,N'-(L-alanin-t-butilester)-3,4:9,10-perilendiimid Sentezi (FÖ3).....	23
2.2.1.4 1,7-dibromo-N,N'-(O-t-butilester-L-serin-t-butilester)-3,4:9,10-perilendiimid Sentezi (FÖ4).....	25
2.2.1.5 1,7-dimorfolin-N,N'-(O-t-butilester-L-serin-t-butilester)-3,4:9,10-perilendiimid Sentezi (FÖ5).....	26
2.2.1.6 1,7-dibromo-N,N'-(L-valin-t-butilester)-3,4:9,10-perilendiimid Sentezi (FÖ6).....	27
2.2.1.7 1,7-di-3-morfolin propil amin-N,N'-(L-valin-t-butilester)-3,4:9,10-perilendiimid Sentezi (FÖ7).....	28
2.2.2 Singlet Oksijen Veriminin Saptanması	28
3. BULGULAR	30
3.1 FO2 Maddesinin Spektrum Verileri	30
3.1.1 FO2 Maddesinin ¹ H-NMR Spektrumu	30
3.1.2 FO2 Maddesinin ¹³ C-NMR Spektrumu	31

3.1.3	FO2 Maddesinin Kütle Spektrumu	32
3.1.4	FO2 Maddesinin UV Spektrumu	33
3.2	FO3 Maddesinin Spektrum Verileri	34
3.2.1	FO3 Maddesinin ¹ H-NMR Spektrumu	34
3.2.2	FO3 Maddesinin ¹³ C-NMR Spektrumu	35
3.2.3	FO3 Maddesinin Kütle Spektrumu	36
3.2.4	FO3 Maddesinin UV Spektrumu	37
3.3	FO4 Maddesinin Spektrum Verileri	38
3.3.1	FO4 Maddesinin ¹ H-NMR Spektrumu	38
3.3.2	FO4 Maddesinin ¹³ C-NMR Spektrumu	39
3.3.3	FO4 Maddesinin Kütle Spektrumu	40
3.3.4	FO4 Maddesinin UV Spektrumu	41
3.4	FO5 Maddesinin Spektrum Verileri	42
3.4.1	FO5 Maddesinin ¹ H-NMR Spektrumu	42
3.4.2	FO5 Maddesinin ¹³ C-NMR Spektrumu	43
3.4.3	FO5 Maddesinin Kütle Spektrumu	44
3.4.4	FO5 Maddesinin UV Spektrumu	45
3.5	FO6 Maddesinin Spektrum Verileri	46
3.5.1	FO6 Maddesinin ¹ H-NMR Spektrumu	46
3.5.2	FO6 Maddesinin ¹³ C-NMR Spektrumu	47
3.5.3	FO6 Maddesinin Kütle Spektrumu	48
3.5.4	FO6 Maddesinin UV Spektrumu	49
3.6	FO7 Maddesinin Spektrum Verileri	50
3.6.1	FO7 Maddesinin ¹ H-NMR Spektrumu	50
3.6.2	FO7 Maddesinin ¹³ C-NMR Spektrumu	51
3.6.3	FO7 Maddesinin Kütle Spektrumu	52

3.6.4	FO7 Maddesinin UV Spektrumu	53
3.7	Singlet Oksijen Oluşumunu Gösteren UV- Grafikleri.....	54
4.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
5.	KAYNAKLAR	60

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1 : Işık ile tedavi uygulamaları [1].....	1
Şekil 1.2 : F. Meyer-Betz hematoporfirinin deneyinin etkileri [10].....	2
Şekil 1.3 : Fotodinamik tedavinin kısaca şematize edilmesi; a) Hastada çeşitli testler ile tümör tespit edilir. Uygun fotosensitizer seçilir ve seçilen fotosensitizer ya enjeksiyon yoluyla hastaya verilir ya da direkt deri yüzeyine uygulanır. b) Fotosensitizer tümörde birikir. c) Fotosensitizer, uygun dalga boyundaki ışık ile aktive edilir. d) Tümör diğer sağlıklı hücrelere zarar verilmeden yok edilir [14].....	3
Şekil 1.4 : Tip I ve Tip II Mekanizmasının şematik gösterimi [33].	4
Şekil 1.5 : Tip I Reaksiyonu [1].....	4
Şekil 1.6 : Tip II Reaksiyonu [1].	5
Şekil 1.7 : Modifiye edilmiş Jablonski diagramı [1].....	5
Şekil 1.8 : Triplet ve singlet oksijen elektron dağılımını gösteren moleküler orbital diyagramları [28].	7
Şekil 1.9 : Ark lambası [29].....	9
Şekil 1.10: Akkor lamba [29].....	9
Şekil 1.11: LED'in kısımları [29].	10
Şekil 1.12: Nekrozis ve apoptozis ile ölmüş hücrelerin elektron mikroskopunda görünümü. (a) Kültür ortamında nekrozisle ölmüş, parçalanmış hücre. (b) Kültür ortamında apoptozisle ölmüş bir hücre [75].	11
Şekil 1.13: Perilen molekülünün a) 2D yapısı b) 3D yapısı c) farklı renklerdeki floresan kromoforları [54].	13
Şekil 1.14: Perilenden PTCDA molekülünün eldesi [63].	15

Şekil 1.15: PTCDA ' nin sübstütüent bölgeleri [64].	15
Şekil 2.1 : 1,7-dibromo-3,4:9,10-perilentetrakarboksilik asit dianhidrit sentezi (FÖ1).	21
Şekil 2.2 : 1,7-dibromo-N,N'-(L-alanin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid Sentezi (FÖ2).	22
Şekil 2.3 : 1,7-dimorfolin-N,N'-(L-alanin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid Sentezi (FÖ3).	23
Şekil 2.4 : 1,7-dibromo-N,N'-(O-t-butilester-L-serin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid Sentezi (FÖ4).	24
Şekil 2.5 : 1,7-dimorfolin-N,N'-(O-t-butilester-L-serin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid Sentezi (FÖ5).	25
Şekil 2.6 : 1,7-dibromo-N,N'-(L-valin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid Sentezi (FÖ6).	27
Şekil 2.7 : 1,7-di-3-morfolin propil amin-N,N'-(L-valin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid Sentezi (FÖ7).	28
Şekil 3.1 : FO2 Maddesinin ¹ H-NMR Spektrumu	30
Şekil 3.2 : FO2 Maddesinin ¹³ C-NMR Spektrumu	31
Şekil 3.3 : FO2 Maddesinin Kütle Spektrumu	32
Şekil 3.4 : FO2 Maddesinin UV Spektrumu	33
Şekil 3.5 : FO3 Maddesinin ¹ H-NMR Spektrumu	34
Şekil 3.6 : FO3 Maddesinin ¹³ C-NMR Spektrumu	35
Şekil 3.7 : FO3 Maddesinin Kütle Spektrumu	36
Şekil 3.8 : FO3 Maddesinin UV Spektrumu	37
Şekil 3.9 : FO4 Maddesinin ¹ H-NMR Spektrumu	38
Şekil 3.10: FO4 Maddesinin ¹³ C-NMR Spektrumu	39
Şekil 3.11: FO4 Maddesinin Kütle Spektrumu	40
Şekil 3.12: FO4 Maddesinin UV Spektrumu	41
Şekil 3.13: FO5 Maddesinin ¹ H-NMR Spektrumu	42
Şekil 3.14: FO5 Maddesinin ¹³ C-NMR Spektrumu	43
Şekil 3.15: FO5 Maddesinin Kütle Spektrumu	44

Şekil 3.16: FO5 Maddesinin UV Spektrumu	45
Şekil 3.17: FO6 Maddesinin ¹ H-NMR Spektrumu	46
Şekil 3.18: FO6 Maddesinin ¹³ C-NMR Spektrumu	47
Şekil 3.19: FO6 Maddesinin Kütle Spektrumu	48
Şekil 3.20: FO6 Maddesinin UV Spektrumu	49
Şekil 3.21: FO7 Maddesinin ¹ H-NMR Spektrumu	50
Şekil 3.22: FO7 Maddesinin ¹³ C-NMR Spektrumu	51
Şekil 3.23: FO7 Maddesinin Kütle Spektrumu	52
Şekil 3.24: FO7 Maddesinin UV Spektrumu	53
Şekil 3.25: 60 dakika boyunca her 5 dakikada FÖ3 Maddesinin bulunduğu 1,3-difenil-izo-benzofuranın karşılaştırılmalı absorpsiyon düşüş grafiği.	54
Şekil 3.26: 60 dakika boyunca her 5 dakikada FÖ5 Maddesinin bulunduğu 1,3-difenil-izo-benzofuranın karşılaştırılmalı absorpsiyon düşüş grafiği	54
Şekil 3.27: 60 dakika boyunca her 5 dakikada FÖ7 Maddesinin bulunduğu 1,3-difenil-izo-benzofuranın karşılaştırılmalı absorpsiyon düşüş grafiği.	55
Şekil 4.1 : 415 nm’de yeşil perilendiimidlerin varlığında (FÖ3, FÖ5, FÖ7) ve kırmızı ışık altında izopropil alkol içindeki 1,3- difenilbenzofuran’ın (dpbf) düşüşünün karşılaştırmalı grafiği (FÖ3+dpbf (▲), FÖ5+dpbf (■) ve FÖ7+dpbf (◆))..	58
Şekil 4.2 : 415 nm’de yeşil perilendiimidlerin varlığında (FÖ3, FÖ5, FÖ7) kırmızı ışık altında ve karanlıkta izopropil alkol içindeki 1,3-difenilbenzofuran’ın düşüşünün karşılaştırmalı grafiği (FÖ3+dfbf (▲), FÖ5+dfbf (◆) ve FÖ7+dfbf (■))..	58
Şekil 4.3 : Singlet oksijen veriminin karşılaştırmalı grafiği	59

SEMBOL LİSTESİ

I₂	: Iyot
Br₂	: Brom
H₂SO₄	: Sülfürik Asit
H₂O	: Su
C₄H₁₀O	: n-Bütanol
C₆H₁₅N	: Trietilamin
CHCl₃	: Kloroform
CH₃OH	: Metanol
CDCl₃	: Deuterated Kloroform
DFBF	: 1,3- Difenil-İzo-Benzofuran
FDT	: Fotodinamik Terapi
LED	: Light Emitting Diodes
NMR	: Nükleik Manyetik Rezonans
PDI	: Perilen Diimid
PMI	: Perilen Monoimid
PTCDA	: Perilen-3,4,9,10-tetrakarboksilik Asit Dianhidrid
TFA	: Tri-floro-asetik Asit.

ÖNSÖZ

Tez yazmak, bilimsel bir eser oluşturmak bilindiği üzere oldukça zorlu bir süreçtir fakat insanlığa bir eser bırakmak sizi ölümsüz yapar. Bende karşıma çıkan her zorluğu bunu düşünerek ve sevdiklerimin desteğiyle aştım. Bu yolda yanımda olan herkese teşekkür ederim.

Yüksek lisans tez çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren tez danışmanım Yrd. Doç Dr. Funda YÜKRÜK'e çalışmanın planlanmasında ve sürdürülmesindeki desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Beni bugünlere getiren hiçbir zaman maddi ve manevi desteğini esirgemeyen her zaman yanımda olan canım aileme özellikle annem Canan AKTURAN'a sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca desteğini her an hissettiğim, daima yanımda olan hayat ve yol arkadaşım Merve ÇATAL'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Manevi desteğini her zaman üzerimde hissettiğim çalışmalarımda beni her zaman motive eden amcam Uğur ÖZÇİL'e çok teşekkür ederim.

Bu çalışma Balıkesir Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından BAP 2013/19 Kodlu Proje ile desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı Balıkesir Üniversitesi Araştırma Fonu Başkanlığına teşekkür ederiz.

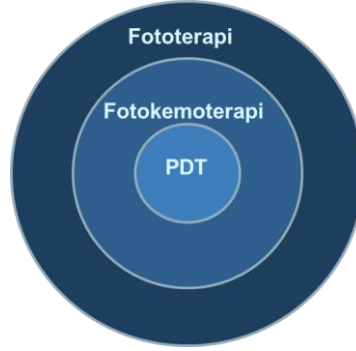
Balıkesir, 2014

Furkan ÖZÇİL

1. GİRİŞ

1.1 Fotodinamik Terapi Nedir?

Ultraviyole (UV) bölge, görünür bölge veya görünür bölgeye yakın ışığın kullanıldığı tüm tedavi uygulamaları fototerapi olarak adlandırılır. Işığa duyarlı bir ajanın kullanıldığı fototerapi uygulamaları için foto-kemoterapi terimi kullanılmaktadır. Fotodinamik terapi ise foto-kemoterapinin bir alt dalıdır [1].(bkz. Şekil 1.1)



Şekil 1.1: Işık ile tedavi uygulamaları [1].

Fotodinamik terapi (FDT), fotosensör ajanların ışığa duyarlı hale getirilen lezyonun uygun dalga boyunda bir ışık kaynağı ile tahrip edilmesine dayanan bir yöntemidir [2]. Fotodinamik terapinin etki mekanizması; Fotosensör olan bir ajanın ışık ile aktive olması ve aktive olan ajanın singlet oksijen oluşturarak hücre tahribatı yaratmasına dayanır [3].

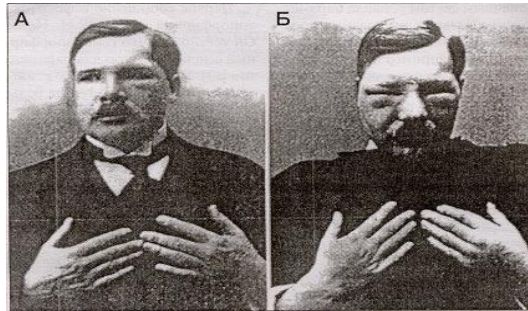
1.1.1 Fotodinamik Terapinin Tarihçesi

Işık; eski çağlardan beri tedavi edici olarak kullanılmaktadır. Fakat tıpta ve cerrahide sadece geçen yüz yılın başından beri kullanılmaya başlanmıştır. Antik Mısır, Çin ve Hindistan gibi medeniyetler vitiligo ve kanser gibi bazı cilt hastalıklarını tedavi etmek için ışıktan yararlanmışlardır [4]. Antik Yunan

medeniyetinde ise ışık tüm vücut hastalıkları için kullanılmıştır. Bu terapi yolu ünlü Yunan hekim Herodot tarafından “heliotherapy” olarak adlandırılmıştır [5].

19. yüz yılın başlarında Danimarkalı fizikçi Niels Finsen kırmızı ışık kullanarak çiçek hastalığını tedavi etti ve deri tüberkülozu tedavisi için ultraviyole ışık kullanarak geliştirdiği karbon ark fototerapisi sayesinde 1903 yılında Nobel ödülünü kazandı [6]. 1900 yılında kimyasalın ışık ile uyarılmasıyla sitotoksisitenin oluştuğu; *paramacium Infusoria* üzerine akridinin etkilerini çalışan Profesör Herman von Tappeniner’in öğrencisi olan Oscar Raab tarafından ilk kez rapor edilmiştir. Onun bu öncü çalışmaları floresan boyaların gelecekte tıbbi uygulamalarda kullanılacağı sonucunu ortaya koymuştur. Daha sonraları ise dermatolog A. Jensionek ve Herman von Tappeiner kimyasal eozin ve güneş ışığı kombinasyonunun cilt kanserini tedavi ettiğini bildirmişlerdir [6- 9]. 1907 yılında Tappeiner ve Jodlbauer fotosensitizer reaksiyonların oksijene ihtiyaç duyduğunu ortaya koydu ve bu olguyu tanımlamak için “Fotodinamik eylem” terimini icat ettiler [6, 7].

FDT’de ki kimyasal birleşiklerden günümüzde en çok araştırılan porfirinler, 1913 yılının başlarında ilk olarak Friedrich Meyer-Betz tarafından araştırılmıştır [8, 9]. F. Meyer-Betz hematoporfirinin oluşturduğu etkileri ilk olarak kendi üzerinde denemiştir. 1912 yılında Betz ilk denemesinde 0,2 gr hematoporfirini damar yoluyla kendine enjekte etmiş ve aktif olana kadar güneş ışığına maruz kalmıştır. Bunun sonucunda ışınlar ödem ve lekelerine sebep olmuştur. Bu deneme ve daha sonra ki çalışmalarla beraber hematoporfirinin çeşitli dokular için aktif bir fotosensitizer olduğu ortaya konmuştur [10]. (bkz. Şekil 2.1)

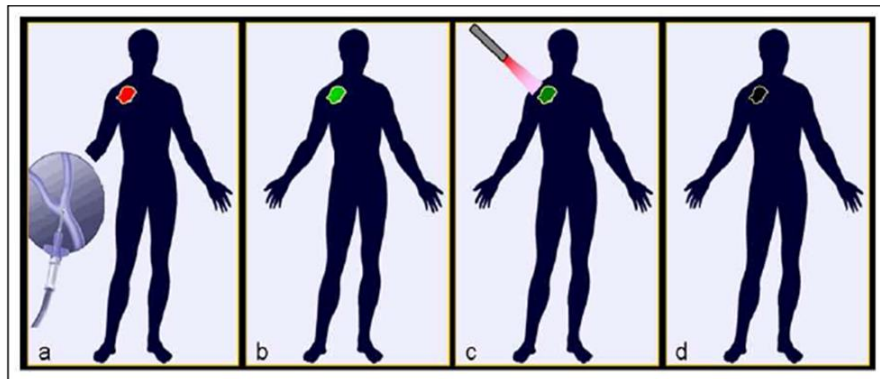


Şekil 1.2 : F. Meyer-Betz hematoporfirinin deneyinin etkileri [10].

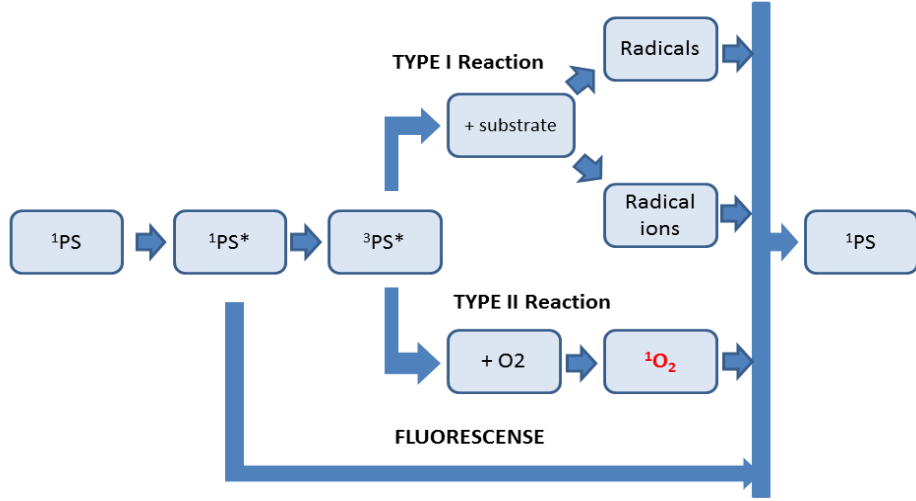
1924 yılında Albert Policard laboratuvar farelerinin üzerinde yaptığı deneyle kanserli hücrelerin diğer hücrelerden daha floresans olduğunu söylemiştir [11]. 1948 yılında F. H. J. Figge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar sonucunda porfirinin yüksek oranda ve hızlı bir şekilde hücre bölünmesi sağladığı ve bu yüzden porfirinin kanser tedavisinde kullanılabilir olduğu düşünülmüştür [12]. Fotodinamik terapi, porfirin türevlerinin geliştirilmesi sayesinde hızlıca gelişmiştir. S. Schwartz'ın ilk hematoporfirin türevini sentezlemesinden sonra 1960 yılında R. L. Lipson tümörlerin teşhisinde kullanmıştır [13]. 1987 yılında ise Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin Fotofrin (PH) isimli ilacın klinik uygulamalarına onay vermesi ile birçok kanserin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır [8].

1.1.2 Fotodinamik Terapinin Etki Mekanizması

Fotodinamik terapinin gerçekleştirilebilmesi için bir fotosensitizer, bir ışık kaynağı ve oksijen gereklidir. Fotodinamik terapide kanser tedavisi, hastaya düzenli bir şekilde bir fotosensitizerin verilmesinin ardından uygun dalga boyunda ki bir ışık kaynağının ışığa yapmasına, bu sayede fotosensitizerin uyarılarak moleküler oksijeni yüksek reaktif oksijen oluşturmaya, oluşan reaktif oksijenin ise proteinler, lipidler ve nükleik asitler gibi hedefleri okside ederek nekroz ya da apoptoz ile hücre ölümüne yol açmasına dayanır [14]. (bkz. Şekil 1.3)

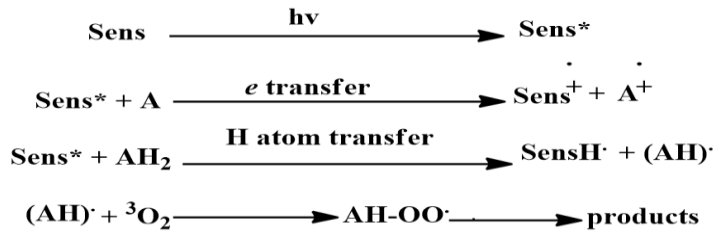


Şekil 1.3: Fotodinamik tedavinin kısaca şematize edilmesi; a) Hastada çeşitli testler ile tümör tespit edilir. Uygun fotosensitizer seçilir ve seçilen fotosensitizer ya enjeksiyon yoluyla hastaya verilir ya da direkt deri yüzeyine uygulanır. b) Fotosensitizer tümörde birikir. c) Fotosensitizer, uygun dalga boyundaki ışık ile aktive edilir. d) Tümör diğer sağlıklı hücrelere zarar vermeden yok edilir [14].

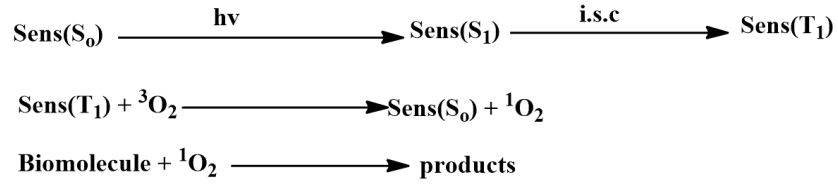


Şekil 1.4: Tip I ve Tip II Mekanizmasının şematik gösterimi [33].

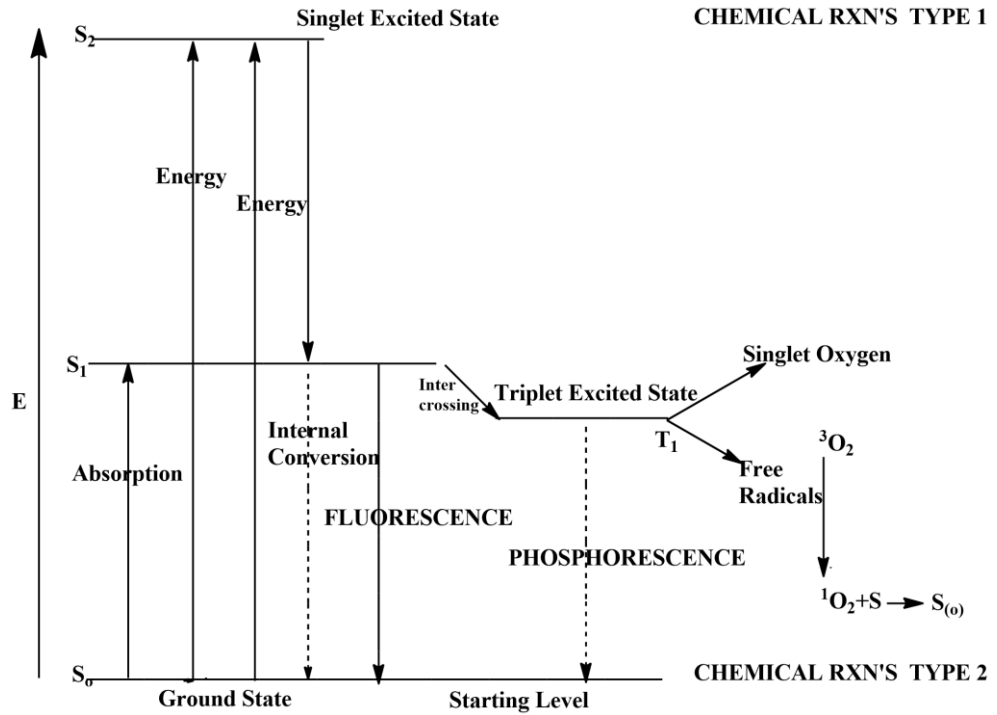
Fotodinamik terapide kullanılan ışık dokularda termal, kimyasal ve mekanik etkilerle yıkıma sebep olabilir. FDT, fotokimyasal olayların yarattığı etkilerden yararlanan bir yıkım sürecidir. Hedef bölgeye uygulanan fotosensitizer ilaç ışık ile uyarıldığında bir takım enerji dağılımlarına uğrar bunun sonucunda ise enerji seviyesi yükselir. Işık enerjisini emen ilaç temel halden (S0) uyarılmış tekil hale geçer (S1) daha sonra ise moleküler elektron seviyelerinde ki çaprazlanmalar sonucu uyarılmış tekil halde (S1) ki ilaç uyarılmış üçlü hale geçer (T1). Uyarılmış üçlü halde bulunan fotosensitizer tip I mekanizmasıyla ya serbest radikaller oluşturur ya da enerjisini moleküler oksijene aktararak tip II mekanizmasıyla singlet oksijen oluşturur ve fotokimyasal reaksiyonu başlatır (Şekil 1.4). Oluşan singlet oksijen ile hedefin tahribatı sağlanır. Her iki mekanizmanın da oluşabilmesi için ortamda yeteri kadar oksijen bulunmalıdır [15].(bkz. Şekil 1.5, Şekil 1.6 ve Şekil 1.7)



Şekil 1.5: Tip I Reaksiyonu [1].



Şekil 1.6: Tip II Reaksiyonu [1].



Şekil 1.7: Modifiye edilmiş Jablonski diagramı [1].

1.1.2.1 Fotosensitizerler

Fotosensitizerler belirli dalga boyundaki ışığın enerjisini absorbe ederek biyomoleküllere transfer eden kimyasal birleşiklerdir. FDT'de bu enerji transferi sitotoksik üretimi ve reaktif oksijen oluşumunu içerir. Herhangi bir fotosensitizerin en önemli özelliği, proliferatif aktiviteye sahip kanser hücrelerinden oluşan tümör dokularında birikmesidir [1, 16].

İdeal bir fotosensitizer, kimyasal olarak saf olmalı, seçici olarak dokuda yoğunlaşmalı, kısa zamanda dokuda yüksek konsantrasyona ulaşmalı, normal dokulardan uzaklaşabilmeli, karanlık toksik etkisi olmamalı ve yüksek verimle singlet oksijen oluşturabilmelidir [17].

Kanser tedavisinde kullanılan ilk nesil fotosensitizer Hematoporfirin türevidir olan Fotofrin'dir [18]. Birinci nesil fotosensitizerler kimyasal olarak modifiye edilmiş hematoporfirinden oluşmaktadır [19.20]. Bununla beraber birinci nesil fotosensitizerler üç dezavantaja sahiptir. Seçiciliklerinin düşük olması cildin fotosensitivitesi için önemli bir nedendir. Kızılötesi bölgede ki emilimlerinin düşük olması da derin tümörlerin tedavisini zorlaştırır. Fotosensitizerler aktif birleşenlerinin kompleks karışımıdır [21].

Birinci nesil fotosensitizerlerin sahip olduğu dezavantajlardan dolayı kapsamlı bir araştırma sonucunda ikinci ve üçüncü nesil fotosensitizerler geliştirilmiştir. İkinci nesil fotosensitizerler pirol halkaları ve metilen köprüleriyle tasarlanmış, sentetik ve yarı sentetik sübstitüentler ile porfirinlerden oluşmaktadır. Bunlar yüksek yoğunlukta uzun dalga boyu absorpsiyon bantları ile yapısal olarak homojen bileşiklerdir [22].

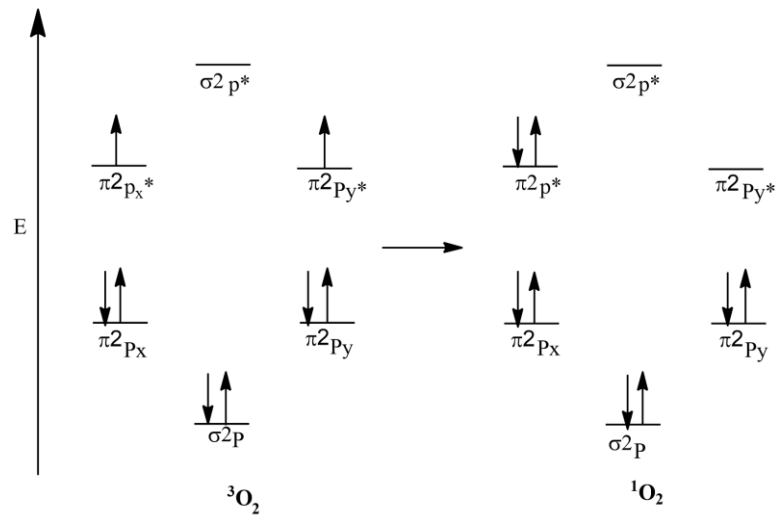
İkinci nesil fotosensitizerler kimyasal olarak saf olan 650 nm ve üzerinde ışığı absorblayabilen ve cilt sensitivitesi düşük olan yapılardır [23]. Klinik çalışmalarda kullanılan ikinci nesil fotosensitizerler porfirinler, ftalosiyaninler, teksafirinler, klorinler ve bakteriyaklorinler grubundan oluşmaktadır. Bu bileşikler fotodinamik terapi için uygun olan belirli karakteristik özelliklere sahiptirler. En önemli karakteristik özellikleri iyi singlet oksijen üretmeleridir [24].

Üçüncü nesil fotosensitizerler, fotosensitizere polipeptid zincirleri, monoklonal antikorlar veya proteinler gibi biyomoleküllerin kısmi bağlanmasıyla oluşmuştur. Bu strateji ile molekülü tanıma ve tümöre özgü bağlanma zorluklarının üstesinden gelinmiştir [22].

1.1.2.2 Singlet Oksijen

Oksijenin fotodinamik terapide ki önemi singlet oksijen oluşumundan kaynaklanır. Pek çok çalışmada singlet oksijenin önemi gözlenmiştir [25].

Temel halde ki oksijenin dış anti-bağ orbitallerinde ayrı ayrı bulunan paylaşılmamış iki elektron vardır. Dış elektronlardan birinin dönüş yönünün değiştirilmesi ile üretilen singlet oksijen yüksek ölçüde reaktiftir (Şekil 1.7) [26]. Singlet oksijen aldığı enerjii çevreye dalga enerjisi şeklinde vererek tekrar moleküler oksijene dönebilir. Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileşime girerek sahip olduğu enerjii ya transfer eder ya da kovalent tepkimelere girer [27]. Singlet oksijen genellikle diradikal olarak tasvir edilmesine rağmen aslında kutuplaşmış zwitter iyonlardır [29].



Şekil 1.8: Triplet ve singlet oksijen elektron dağılımını gösteren moleküler orbital diyagramları [28].

Klinik öncesi fotodinamik terapi uygulamaları fotodinamik terapinin başarısında oksijenin önemini göstermiştir. Aynı zamanda bu çalışmalar ışık gücünün de önemini ortaya koymuştur. Deneysel uygulamalarla karşılaştırıldığında klinik uygulamalarda ki ışığın gücü yüksektir. Diğer taraftan ışık gücünün düşürülmesi, uygulama süresini arttıracığından pratikte uygun değildir [25]. Genel olarak fotodinamik terapinin etkinliği tümörde üretilen singlet oksijene bağlıdır, bu da dokuda ki moleküler oksijenin konsantrasyonuna bağlı olduğunu gösterir. Bu nedenle hipoksik hücrelerin fotodinamik terapiye karşı daha

dayanıklı olduğu görölmektedir ve tümör oksijenasyonu geliştirmek için girişimler bu tedaviyi verimli hale getirmek için gerekli olabilir [28].

1.1.2.3 Fotodinamik Terapide Kullanılan Işık Kaynakları

Işık kaynakları, fotodinamik terapi için önemli bir unsurdur. Fotosensitizer işığı absorblar ve uyarılmış sensitizer oksijeni çeşitli yollarla aktive eder [29]. Tüm fotodinamik terapi uygulamaları için işığa, işık kaynaklarına ve tedavi parametrelerinin uygun kombinasyonlarının tasarlanmasına ihtiyaç vardır [30]. Fotodinamik terapide, görünür bölge ve yakın kızıl ötesi bölgede ki işık kaynakları kullanılır. Kullanılan işığın dalga boyu ise kullanılan fotosensitizere göre değişir [31].

Kullanılan işığın dalga boyu ile işığın doku içinde ulaşabildiği derinlik ilişkilidir fakat işığın hücreler ve diğer mikro yapılar tarafından kırılması ve bazı moleküller tarafından absorbe edilmesi doku içinde ki mesafeyi etkiler. 800 nm'nin üzerinde ise, işık fotonlarının enerjisi dalga boyuyla ters ilişkili olduğundan, singlet oksijen oluşumuna yetecek foton enerjisi ortaya çıkmaz. Bu nedenle kanserli dokularla çalışırken fotosensitizerin maksimum absorpsiyonu ile uygunluk göstermese de uzun dalga boyunda ki işıklardan daha çok verim alınmıştır [32].

Her gün gözlemlediğimiz güneş hayatın devamlılığı için çok önemlidir. Biyosferde en önemli olay fotosentezdir. Özümseme ya da asimilasyon olarak da bilinen fotosentez klorofil pigmentinin işık enerjisini kullanarak organik birleşikler üretmesidir. Güneş işığının kullanıldığı tek yer fotosentez değildir. Fotodinamik terapide ilk yapılan çalışmalarda güneş işığının önemli bir işık kaynağı olduğu görölmüştür [29].

Fotosensitizerin aktive edilmesinde geleneksel ark lambaları kullanılabilir. Ucuz ve kullanımı kolaydır fakat bunlar geniş spektrumlu işık kaynaklarıdır bu yüzden ısınmayı önlemek için UV ve IR filtreleri kullanılabilir. Bununla beraber işık iletim liflerinin bağlanması sırasında güç kaybı olabilir, bu yüzden klinik ark

lambalarını kullanmak verimli değildir [33]. Cıva ark lambalarının organik fotokimyada kullanıldığı gibi foto-tedavide de bazı uygulamaları vardır [28].



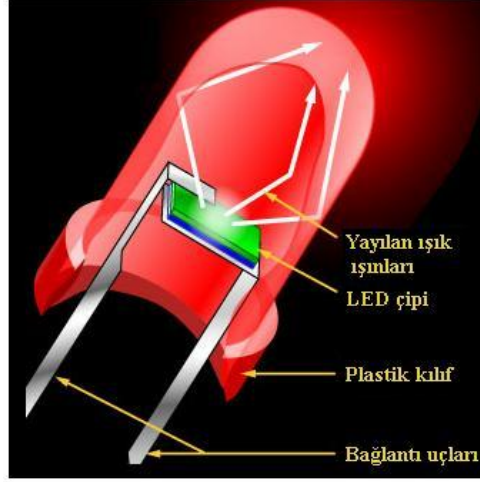
Şekil 1.9: Ark lambası [29].

Akkor lambalar ucuzdur ve fotodinamik terapide daha önce kullanılmıştır (şekil 1.9). Örneğin, bir ön ilaç olarak aminolevülinik asit kullanılarak bazal hücreli karsinom tedavisinde, Kennedy ve Pettier ışık kaynağı olarak bir projektör lambası kullanmışlardır [28].



Şekil 1.10: Akkor lamba [29].

Geniş bir dalga boyu aralığında (broad-band) kullanılabilen LED'ler (Light emitting diodes) yarı iletkenlerdir. Yüksek ışık gücüne sahip olmaları da ucuz ve küçüktürler [34]. Ana maddeleri silikondur. Üzerinden akım geçtiğinde foton yayarak değişik açıda ışık verirler. LED'in hangi renkte ışık yayması isteniyorsa galyum, arsenit, alüminyum, fosfat, indiyum, nitrit gibi kimyasal malzemelerden uygun oranda yarı iletken malzemeye katkı yapılır. Bu sayede LED çipinin istenilen renkte ışın vermesi sağlanır. Böylece fotodinamik terapide LED'ler kullanılmıştır (Şekil 1.10) [29].



Şekil 1.11: LED'in kısımları [29].

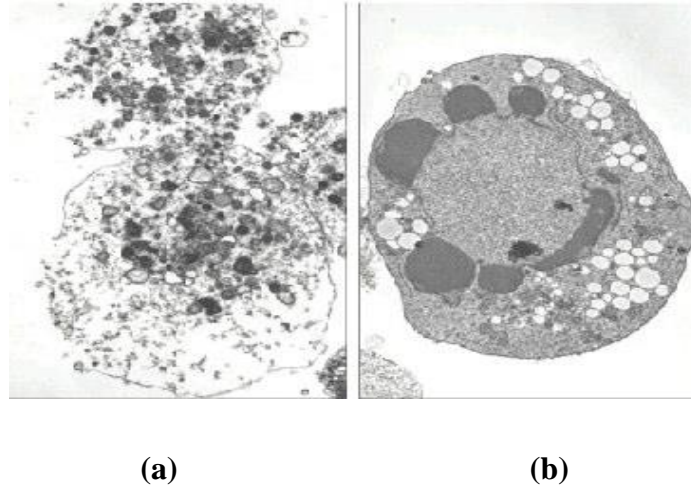
Lazerler (Laser-Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation), ışık ısınlarını fokusu kolaylaştıran az bir sapma ile tek bir renkte ve senkronize ışık dalgaları halinde yayarlar. Sabit bir dalga boyunda ve doğrusal ışık veren lazerler, ışığın odaklanmasını sağladığından fiber temelli uygulamalar için avantajlıdır [34]. Lazerler, fotodinamik terapide kullanılması için bazı karakteristik özelliklere sahiptir. Fotodinamik terapide optik fiberlerin çalışması, endoskopik iç tümörlerin tedavisine ve interstisyel tümör dokusuna ışık kaynağının yerleştirilmesine olanak sağlar. Lazer ışığının yüksek gücü fotodinamik terapide ufak bir önem taşımaktadır çünkü ışık doku kesimi için değil fotosensitizer aktivasyonu için kullanılır. Lazerlerin ışık kaynağı olarak kullanılmasında pahalı olması, karmaşık cihazlar olması ve taşınabilir olmaması gibi dezavantajlar vardır [19].

1.1.3 Fotodinamik Terapi ve Hücre Ölümü

Tüm hücreler için yaşama ve ölme zamanı vardır fakat fotodinamik terapide esas olan istenmeyen ökaryotik hücreleri öldürmektir [35]. Fotodinamik terapide hücre ölümü tümörlü bölgede ki damarlara ve bağışıklık sisteminin harekete geçirilmesine bağlıdır. Tümörün yok edilmesi o bölgede ki özelliklerle ilgilidir. Fotodinamik terapide hücrenin yanıt verme şekli bazı değişkenlere bağlıdır. Fotodinamik terapide kullanılacak olan fotosensitizerin çeşidi, yoğunluğu, kullanılan ışık miktarı, dalga boyu, hücrenin özellikleri, dokudaki

oksijen miktarı, hücrenin genetik özellikleri bu değişkenlerden bazılarıdır [29, 36, 37].

Fotodinamik terapide tümöre verilen hasar üç yolla gerçekleşir; Tümör hücrelerine doğrudan hasar verilmesi, vasküler sistem ve çevresindeki endotel hücreleri öldürüp tümörün kan desteğinin kesilmesi ve tümörün makrofaj destekli infiltrasyonu şeklindedir [35]. Fotodinamik terapide hücre ölümü apoptozis, nekrozis veya her ikisinin aynı anda gerçekleşmesiyle gerçekleşir. Kısacası hücrenin ölme şekli nekrozis de büzülerek, apoptoziste ise şişip patlayarak gerçekleşir [36]. (bkz. Şekil 1.11)



Şekil 1.12: Nekrozis ve apoptozis ile ölmüş hücrelerin elektron mikroskopunda görünümü. (a) Kültür ortamında nekrozisle ölmüş, parçalanmış hücre. (b) Kültür ortamında apoptozisle ölmüş bir hücre [75].

1.1.3.1 Fotodinamik Terapide Nekrozis Yolu ile Hücre Ölümü

Hücre ölümünün nasıl olduğunu gösteren çalışmalar 1920 yılında ışık mikroskopunun bulunması ve nekrozisin tanımlanmasıyla başlamıştır. Nekrozis, dış uyaranların etkisiyle oluşan, istenmeyen hücre ölümü olarak bilinir [38]. Nekrozis de hücre şişer, hücre sınırları düzensiz hale gelir ve bunların sonucu olarak hücrenin bütünlüğü bozulur ve hücre membranının yıkılmasının ardından stoplazmik atıklar doku boşluklarına akar [37,39].

Fotodinamik terapi uygulamalarında yüksek enerjili ışığın kullanılması, Mitokondri etrafında lokalize olan fotosensitizer kullanımı, yüksek miktarda fotosensitizer kullanımı ve hücrenin glikoz yetersizliği çekmesi durumunda genellikle nekroze bağlı hücre ölümü gerçekleşir [40].

1.1.3.2 Fotodinamik Terapide Apoptozis ile Hücre Ölümü

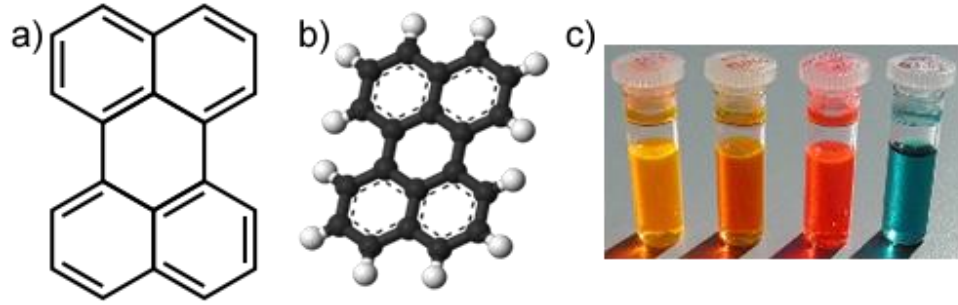
1972 yılında nekrozdan daha farklı bir hücre ölümü gözlemlenmiştir ve buna yaprakların ağaç dallarından ayrılmasına benzediği için “apoptoz” adı verilmiştir. Apoptoz nekrozdan birçok özellik bakımından farklıdır. Saniyede bir milyon hücre apoptoz ile yok edilebilir ve bunun yerine yenileri yapılır. Bu nedenle hücre yıkımı ve yapımı dengeli bir şekilde gerçekleşir. Fotodinamik terapi sonrasında mitokondride oluşan aktif oksijenin apoptozis tetikleyicisi olduğu bilinir [29].

Apoptozis mekanizmasının fotodinamik terapi ile tetiklenmesi ile fotodinamik terapi tarafından oluşturulan reaktif oksijen türleri mitokondriyal membranda ki porların açılmasına neden olur. Böylece osmatik etkiye bağlı olarak mitokondriye su girişi olur ve mitokondri şişer. Mitokondrinin şişmesine bağlı olarak mitokondriyal membranın bozulmasına ve cyt-c, AIF ve prokaspazlar gibi apoptotik moleküllerin sitoplazmaya salınmasına neden olur. Bu da hücrede apoptozisin oluşmasına neden olur [29].

1.2 Perilenler

Perilen, $C_{20}H_{12}$ kimyasal formüllü polisiklik aromatik hidrokarbondur (Şekil 1.13) [41]. Perilenler ilk defa 1913 yılında “Kardos” tarafından bulunmuştur. İlk olarak tekstilde uygulanmalarına rağmen daha sonra ki dönemlerde yüksek performanslı boya pigmentleri olarak kullanılmışlardır. Perilen pigment boyalarının düşük çözünürlüğü pigment uygulamaları için gerekli bir özellik olmasına rağmen bu boyaların kimyasal gelişimini yavaşlatmıştır. Giessler ve Remy tarafından 1940’larda bu boyaların güçlü floresans özellikleri

gözlemlenmiştir. Bu boyaların düşük çözünürlükte olması onların pratik uygulamalarda kullanılmasına engel olmuştur [42].



Şekil 1.13: Perilen molekülünün a) 2D yapısı b) 3D yapısı c) farklı renklerdeki floresan kromoforları [54].

Temel bir pentasiklik aromatik bileşik olan perilenler kuvvetli bir floresans özellik göstermektedir. Bu özelliğinden dolayı organik ışık yayan diyotlarda, boya lazerlerinde ve organik alan etkili transistörlerde kullanılmıştır. Perilenlerin termal ve kimyasal kararlılıklarının dışında mükemmel olan fotofiziksel özellikleri onların fotovoltajlarda fotoreseptör olarak kullanılmasını sağlamıştır [43, 44]. Perilenlerin emisyon spektrumları floroforların kimyasal yapısına ve çözücü içerisinde çözünmesine göre değişiklik gösterir. Perilenler sikloheksan, benzen ve toluen gibi çözücülerde mor ve yakın-UV bölgesinde ki bir ışıkla uyarıldıktan sonra temel hale dönerken 480 nm dalga boyunda turuncu ve sarı renkte ışık yayarlar [45].

Perilenlerin di-, tri -, tetra- karboksilli asit esterleri ışık haslığı iyi olan floresans kromoforlardır. Perilen-3,4:9,10- tetrakarboksilli asitlerin dimidleri, yüksek floresans verimliliğe sahip çevre şartlarına karşı oldukça dayanıklı boyalardır. Bu boyaların su da çözünebilir türlerini oluşturmak için imid bölgesinde ki azot atomuna sülfonik asit substitüentini bağlaması gerekir. Naftalimidlere benzer olarak, mono- ve bis-benzimidazoller sırayla sarı ve kırmızı nüanslı fluoresans viyole renkler verirler [46].

1.2.1 Perilenlerin Üretimi ve Uygulama Alanları

Simetrik olmayan süstitüe perilen pigmentleri son dönemlerde geliştirilmiş en ilginç yapılardır. Perilen tetrakarboksilik asitin tetra sodyum tuzunun seçimli olarak protonlanması ile perilen tetrakarboksilik monoanhidritin, mono sodyum tuzu yüksek verimle elde edilir. Daha sonra ise aminlerle reaksiyonu sonucu simetrik olmayan süstitüe perilen pigmentler elde edilir [47].

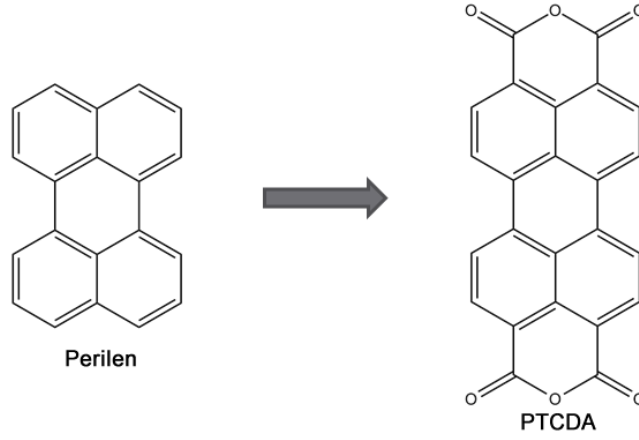
Perilen pigmentlerinin üretimi temel başlangıç maddesi olan dianhidrit formunun sentezlenmesi ile başlar. Bu başlangıç maddesinin aromatik veya alifatik aminlerle reaksiyonunun ardından perilen pigmentleri elde edilir. Başka bir yöntemle de perilen pigment türevleri sentezlenebilir. Reaksiyon başlangıçta asenaften, vanadyumoksit veya nitrik asit ile atmosfer oksijenin oksidasyonu ile 1,8-naftalin dikarboksianhidrit elde edilir. Daha sonra alifatik veya aromatik aminlerle dimerizasyon sonucu oluşan ürün, azot atmosferi altında potasyum tersiyer bütül oksit, diglim ve diazobisiklo[5,4,0]undek-7-en'nin (DBU) reaksiyona girmesiyle perilen pigment türevleri oluşur [48].

Çoğu perilen pigmentleri; endüstriyel boya olarak, özellikle de orijinal otomotiv sektöründe, küçük tanecikli türleri özellikle metalik ve saydam boyacılıkta kullanılırken; saydam olmayan türleri, inorganik ve diğer organik pigmentlerle karıştırılarak farklı gölgeli boyaların oluşturulmasında kullanılır. Bazı türleri ise özellikle ısıya karşı mükemmel bir kararlılık gösterdiğinden, plastiklerde ve spin boyama ürünlerinde kullanılırlar [47].

1.2.2 Perilen Tetra Karboksilik Asit Dianhidrid

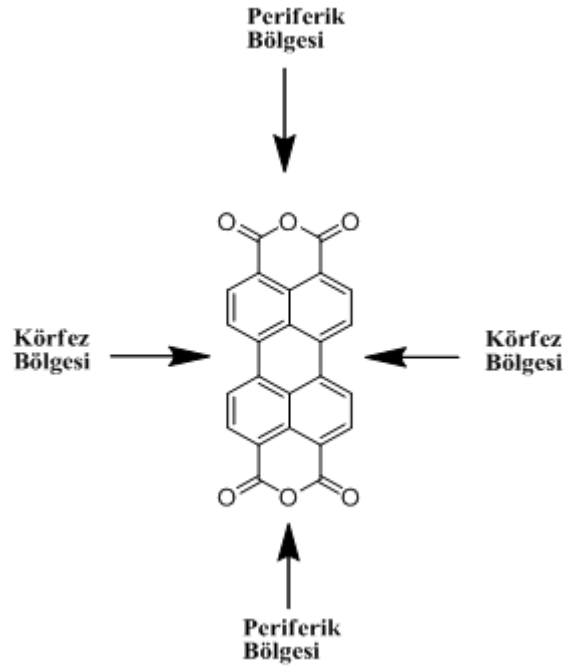
PTCDA (perilen-3,4:9,10-tetrakarboksilikasit dianhidrid - $C_{24}H_8O_6$) molekülü, perilen molekülünün her bir yanına bir anhidrid fonksiyonel grubu eklenmesiyle oluşan perilen türevidir (Şekil 1.13) [48]. Perilen çekirdeği ve anhidrid grupları ile birlikte kimyasal olarak birbirine eşdeğer olmayan 7 farklı karbon atomu gözlenir. PTCDA iyonik boyutları sırasıyla $a= 6.79 \text{ \AA}$ ve $b= 11.47 \text{ \AA}$ ve Van der Waals yarıçapı ise sırasıyla 9.2 \AA ve 14.2 \AA olan düzlemsel organik bir moleküldür. PTCDA moleküler yapraklar şeklinde kristallenir. Her

düzlem kristal diğer bir kristalle zayıf Van der Waals kuvvetleri ve elektrostatik güçlerle bağlanır [49].



Şekil 1.14: Perilenden PTCDA molekülünün eldesi [63].

PTCDA, perilen türevlerinin sentezi için iyi bir başlangıç maddesidir. Yapısal olarak değişikliğe uğrayacak iki bölgeye sahiptir. Bunlardan biri dış çevresel kenar (periferik bölge) diğeri ise merkez kısmıdır (körfez bölge). Bu iki kısımdan süstitüsyon ile farklı özelliklerde perilen türevleri elde edilebilir [50]. (bkz. Şekil 1.14)



Şekil 1.15: PTCDA 'nin süstitüent bölgeleri [64].

PTCDA, organik yarı iletkenler arasında en yüksek elektron mobilitesine sahip maddelerden biridir. İyi düzenlenmiş filmlerdeki dizilme doğrultusu 1 cm²/Vs değerini aşar. Bu yüzden PTCDA molekülü, organik molekül esaslı elektronik sistemlerin üretiminde önemli bir yapıdır [49].

1.2.3 Perilen Diimidler

Perilen türevlerinden en yaygın olarak kullanılanı perilen diimidlerdir (PDI). Perilen diimidler ilk kez Cormier ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir [51]. Organik yarıiletkenler arasında perilen diimid türevleri elektron alıcı ve taşıyıcı özelliklerinden dolayı ilgi çekmektedir. 1986'da Tang bu malzemeleri ilk olarak iki tabakalı organik güneş hücresi için elektron akseptör olarak kullanmıştır [52]. Floresans kuantum verimlilikleri oldukça yüksektir. Yüksek foto kararlılıkları sayesinde laboratuvarında yapılan deneylerde güneş ışığından yararlanılarak fotosentez için kullanılmıştır. Görünür bölgedeki soğurması 450 ile 530 nm arasındadır [53].

Perilen diimidler ucuz, hazır bileşiklerdir. Ayrıca, perilen türevleri yüksek floresan özelliğe sahiptir ve alışılmadık uzun mesafelerin üzerinde singlet enerji transferi gösterirler [43, 54]. Perilen diimid'ler elektron çekici ve aynı zamanda da elektron salıcı olarak davranabilirler. Floresans kuantum verimleri yüksektir ve singlet-triplet haller arasındaki yüksek enerji farkı sırasıyla 54-27 kcal/mol'dür. Bunlar temel hal foto uygulamalarının kanıtı olarak alınır [55]. Çözelti içerisinde ki perilen diimidlerin, incelenmesi sonucu, onların hem elektron çekici hem de elektron verici özelliğe sahip oldukları gözlenmiştir. Katı hal opto-elektronik uygulamalarda ise n-tipi yarıiletken oldukları anlaşılmıştır [56].

PTCDA'den çıkılarak sentezlenen perilen diimid türevleri, yüksek kimyasal dayanıklılık özelliği ve yüksek foto kararlılığı nedeniyle multi-kromoforların sentezi için önemli yapıtaşlarındandır. Genel bir bakış açısıyla perilen diimidler; yüksek fonksiyonlu kuantum verimleri [57, 58], yüksek molar absorpsiyon katsayısı [58, 59], görünür ışık irradyasyonu altında yüksek foto kararlılıkları ve termal kararlılıkları [60], yüksek kimyasal kararlılıkları, ayarlanabilir absorpsiyon

özellikleri kolaylığına sahip olmaları gibi nedenlerle çok dikkat çekmiş ve geniş kullanım alanı bulmuştur [61, 62].

Perilen diimid moleküllerinin genel sorunu çözünürlüklerinin düşük olmasıdır. Bu sorunu gidermek için çözünürlüğü artırıcı gruplardan yararlanılmıştır. Çözünürlüğü arttırmak için perilen diimidin yapısına değişik grupların bağlanmıştır. Kimyasal nedenlerden ötürü azot atomları içeren moleküller bunun için en uygun olanlarıdır [63].

Perilen diimidlerin organik çözücülerdeki çözünürlüğünün artması için iki farklı uygulama mevcuttur.

1. Perilen diimidlerin “imid” bölgesine N-sübstitüent, uzun kuyruk veya kırlangıç kuyruğu konformasyonu elde etmek için genellikle uzun alkil yer değiştirmeleri uygulanır. Fakat bu sadece çözünürlüğü az bir miktarda artırır.
2. Perilen diimidlerin “körfez” bölgesine bis- sübstitüent ya da tetra-sübstitüent bağlanır. Böylece perilen diimidlerin çözünürlüğünde gözle görünür bir biçimde artış elde edilir [55].

Perilen türevlerinden en çok kullanılanı perilen diimidlerdir. Perilen diimidler fotodinamik terapiden elektronik teknolojiye birçok kullanım alanına sahiptir [64]. Düşük potansiyellerde indirgenebilmeleri, bu moleküllerin n-tipi yarı iletken olarak değişik organik elektronik sistemlerde kullanılabilir hale getirmiştir [65]. Hem simetrik hem de asimetrik perilen diimid türevleri boya duyarlı güneş hücrelerinde [66], organik ışık yayan diyotlarda, organik alan etkili transistörlerde, sıvı kristal ekranlarda (LCD) [65], boya lazerlerde [67], fotokopi cihazlarında [68], fotovoltaj aygıtlarda [69], pillerin şarj edilmesinde [70], floresan boyalarda [71], yakın bölge IR boyalarında [72], kimyasal oksidasyonlarda fotosensitizer olarak fotodinamik terapide [73] ve pH duyarlı kromojenik kimyasal sensor olarak kullanılır [65].

Simetrik ve asimetrik perilen diimidler ve onların perilen monoimidlerle olan ilişkileri son yıllarda elektronik alanların yanında biyolojik açıdan da oldukça fazla bir öneme sahiptir [74].

1.2.4 Perilen Monoimidler

Bir başka perilen türevi de perilen monoimidlerdir (PMI). Perilen monoimidlerle yüksek verimli güneş pilleri elde edilebilir. PMI'ların soğurma spektrumları PDI'ların değerleriyle hemen hemen aynıdır [53]. Monofonksiyonel perilen boyaları, çoklu kromoforik grupların sentezi için gerekmektedir [65].

Bazı perilen monoimid türevlerinin sentezi tek basamakta da gerçekleştirilir. Özellikle sikloalkanların perilen halkasına sterik etkisinin az olması nedeniyle tek basamakta bu sentez gerçekleştirilmektedir. Ayrıca güçlü flurosans emisyon özelliklerine sahip olurlar. Bu sentezlenen molekül, nano-fiber uygulamalarda ve perilen monoimidler ışık, elektro- ve optoelektronik cihazlarda kullanılmaktadır [65].

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1 Materyaller

2.1.1 Perilen diimid Türevlerinin Sentezi Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneysel çalışmalarda kullanılan L-alanin-t-butilester hidroklorid tuzu Fluka; O-t-butilester-L-serin-t-butilester hidroklorid tuzu, L-valin-t-butilester hidroklorid tuzu, 3-morfolin propilamin, 1-butanol Sigma-Aldrich Co. LLC'den; silikagel, brom, 3,4:9,10-Perilenetetrakarboksilik 3,4:9,10-dianhidrit, sülfürik asit, trietilamin, asetik asit, trifluora asetik asit, morfolin, kloroform ve metanol Merck Chemicals'dan satın alınmıştır.

2.1.2 Singlet Oksijen Veriminin Saptanması Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneysel çalışmalarda kullanılan 1,3-difenil-izo-benzofuran Fluka; izo-prapanol Sigma-Aldrich Co. LLC'den satın alınmıştır.

2.1.3 Kullanılan Alet ve Cihazlar

2.1.3.1 Sentez Aşamasında Kullanılan Alet ve Cihazlar

Evaporatör (Buchi Rotavapor R-200)

Isıtma Banyosu (Buchi Heating Bath B-490)

Isıtma Mantosu (Wisetherm Heating Mantle)

Manyetik Karıştırıcı (Heidolph MR-3001K)

Manyetik Karıştırıcı (DragonLab MS-H-S)

Vakum Pompası (Rocker 300)

Buzdolabı (Siemens KD40NV-03-NE)

Hassas Terazı (Mettler Toledo XS64)

UV Spektrometresi (T80 UV/VIS Spectrometer PG Instruments Ltd.)

UV El Lambası (UVGL-58 Handheld UV Lamp)

NMR Spektrometresi (Bruker Instruments Avance Series-Spectrospin DPX-400 Ultra Shield (400 MHz) High Performance Digital NMR Spectrometer)

NMR Spektrometresi (Agilent 400-MR (400 MHz) High Performance Digital NMR Spectrometer)

Kütle Spektrometresi (AB Sciex Qtrap 5500 Lc-Ms/Ms)

2.1.3.2 Singlet Oksijen Veriminin Saptanmasında Kullanılan Alet ve Cihazlar

IL1700 Radiometer (Thermopile SED 623)

Manyetik Karıştırıcı (Heidolph MR-3001K)

Hassas Terazı (Mettler Toledo XS64)

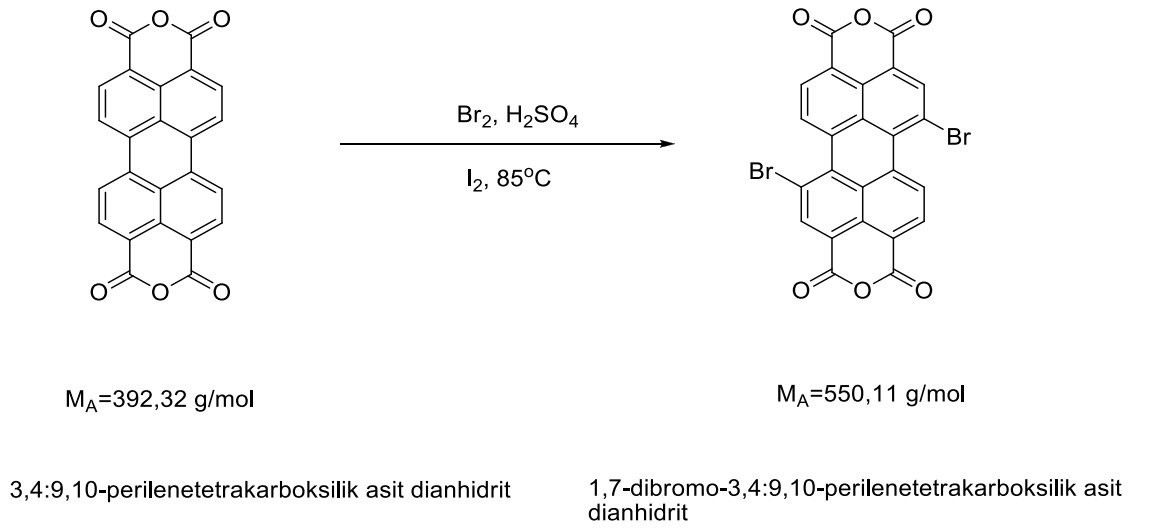
UV Spektrometresi (T80 UV/VIS Spectrometer PG Instruments Ltd.)

Kırmızı Ampul (Ligtex Par 38 80 watt halojen Ampül)

2.2 Yöntemler

2.2.1 Perilen diimid Türevlerinin Sentezi

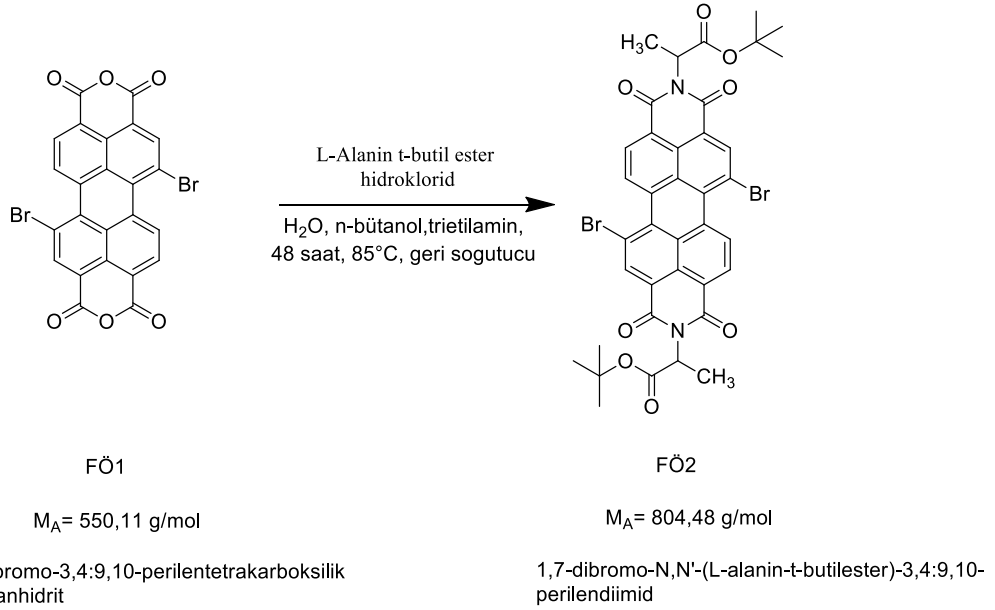
2.2.1.1 1,7-dibromo-3,4:9,10-perilentetrakarboksilik asit dianhidrit Sentezi (FÖ1)



Şekil 2.1: 1,7-dibromo-3,4:9,10-perilentetrakarboksilik asit dianhidrit sentezi (FÖ1).

1,47 g ($3,74 \times 10^{-3}$ mol) perilen tetrakarboksilik asit dianhidrit, 12,01 ml H_2SO_4 ve 0,032 g I_2 ($5,73 \times 10^{-4}$ mol) 24 saat boyunca basınç tüpünde karıştırıldı. 30 dakika $85^\circ C$ 'de ısıtıldı ve oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra 10 ml Br_2 eklenerek 24 saat boyunca karıştırıldı. Karışım $85^\circ C$ 'ye kadar ısıtıldı ve 4 ml Br_2 eklenerek 48 saat boyunca karıştırıldı. H_2SO_4 konsantrasyonu düşürmek için 1,67 ml saf su 200 μl halinde yaklaşık 7 dakika aralıklarla eklendi. Oda sıcaklığına gelen karışım 15 ml kütlece %86'lık $H_2O-H_2SO_4$ karışımı ile filtreli cam hunide yıkandı. Daha sonra çökelti 25 ml saf su içine konarak 30 dakika karıştırıldı ve filtre kâğıdından geçirilerek kurutuldu.

2.2.1.2 1,7-dibromo-N,N'-(L-alanin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid Sentezi (FÖ2)



Şekil 2.2 : 1,7-dibromo-N,N'-(L-alanin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid Sentezi (FÖ2).

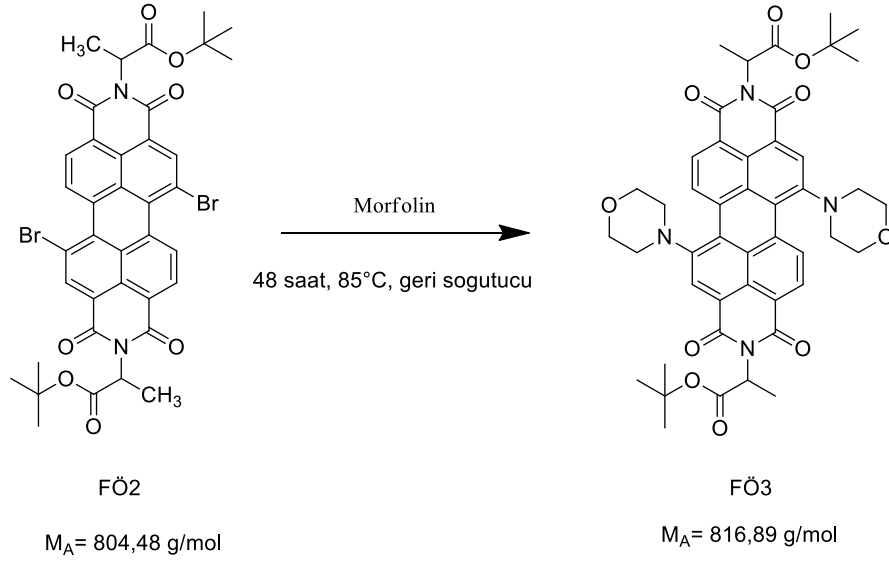
0,5 g 1,7-dibromo-3,4:9,10-perilentetrakarboksilik asit dianhidrit (FÖ1), 0,330 g L- alanin t-butilester hidroklorit tuzu, 10 ml n-butanol, 10 ml H₂O ve 3 ml trietilamin cam balonda 48 saat boyunca 85°C'de reflux yapıldı. Oluşan maddenin çözücüsü evaporatörde uçuruldu ve madde vakum ile kurutuldu. Elde edilen madde CHCl₃/CH₃OH (95:05) sistemiyle kolon yapılarak saflaştırıldı. Çözücü vakum altında uçuruldu. Saf madde kurutulduktan sonra CDCl₃ içinde NMR analizleri yapıldı. Kütle spektrumu alındı. (Verim: %26)

(1) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ[ppm], 1,49 (s, 18H, -C(=O)O-CH₃), 1,67 (d, J=7,09 Hz, -CH₃), 5,22 (multiplet, 2H, N-CH), 8,71 (d, J=8,161 Hz, 4H, CH-arom), 8,92 (s, 2H, CH-arom), 9,5 (d, J=8,16 Hz, 4H, CH-arom) [Şekil 3.1]

(2) ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ[ppm], 24,06; 29,74; 60,74; 81,11; 117,82; 123,18; 128,43; 132,84; 138,05; 168,30; 184,64 [Şekil 3.2]

(3) ESI-MS (m/z); 804,0496 [Şekil 3.3]

2.2.1.3 1,7-dimorfolin-N,N'-(L-alanin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid Sentezi (FÖ3)



1,7-dibromo-N,N'-(L-alanin-t-butilester)-3,4:9,10-perilendiimid

1,7-dimorfolin-N,N'-(L-alanin-t-butilester)-3,4:9,10-perilendiimid

Şekil 2.3: 1,7-dimorfolin-N,N'-(L-alanin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid Sentezi (FÖ3).

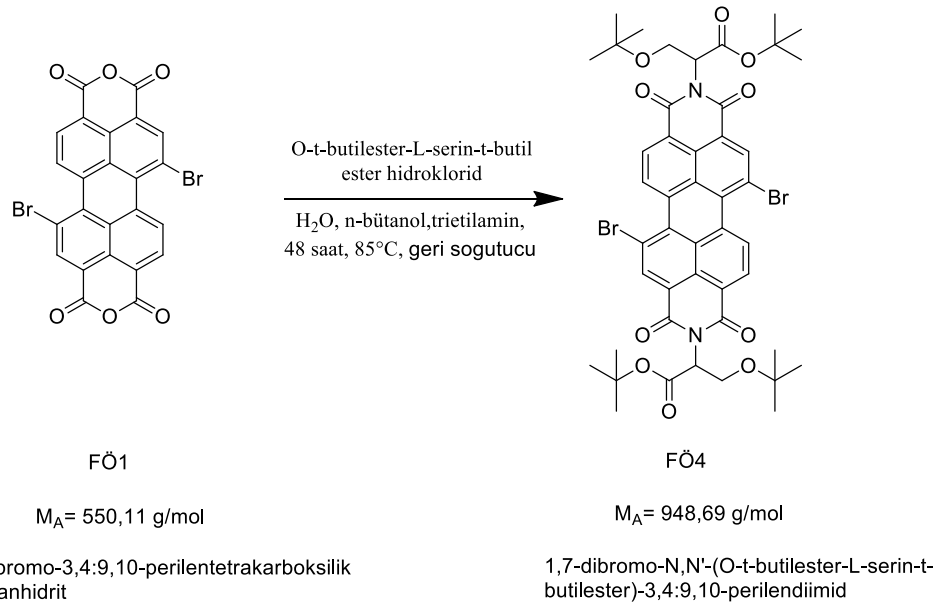
190 mg ($2,36 \times 10^{-4}$ mol) 1,7-dibromo-N,N'-(L-alanin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid (FÖ2) ve 40 ml morfolin cam balonda 48 saat boyunca 85°C'de reflux yapıldı. Oluşan maddeden morfolin evaporatörle uçuruldu. TLC analizi $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95:05) sistemiyle yapıldı. Oluşan maddeye $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95:05) sistemiyle kolon yapıldı. Kolon sistemi bantları ayırmada yeterli olmadığı için preparatif TLC sistemi uygulandı. Preparatif TLC'den silika ile alınan madde $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95:05) ile yıkandı ve filtre kağıdı ile süzüldü. Çözücü vakum altında uçuruldu. Saf madde kurutulduktan sonra CDCl_3 içinde NMR analizleri yapıldı. Kütle spektrumu alındı. (Verim: %49)

(1) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ [ppm], 1,25 (s, 24H, C- CH_3), 3,15 (d, J=8Hz, 2H, N- CH_2), 5,3,4 (d, J=12Hz, C- CH_2), 3,9 (s, 8H, -C(=O)O- CH_3), 5,70 (d, 4H, N- CH_2), 8,40 (s, 2H, CH-arom), 8,70 (s, J=8Hz, 2H, CH-arom), 8,35 (d, J=8Hz, CH-arom) [Şekil 3.5]

(2) ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3), δ [ppm], 14,83; 27,97; 50,17; 51,52; 66,40; 77,00; 81,71; 122,89; 123,33; 123,84; 124,98; 128,87; 130,27; 135,46; 135,87; 150,07; 169,22 [Şekil 3.6]

(3) ESI-MS (m/z); 817,0 [Şekil 3.7]

2.2.1.4 1,7-dibromo-N,N'-(O-t-butilester-L-serin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid Sentezi (FÖ4)



Şekil 2.4: 1,7-dibromo-N,N'-(O-t-butilester-L-serin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid Sentezi (FÖ4).

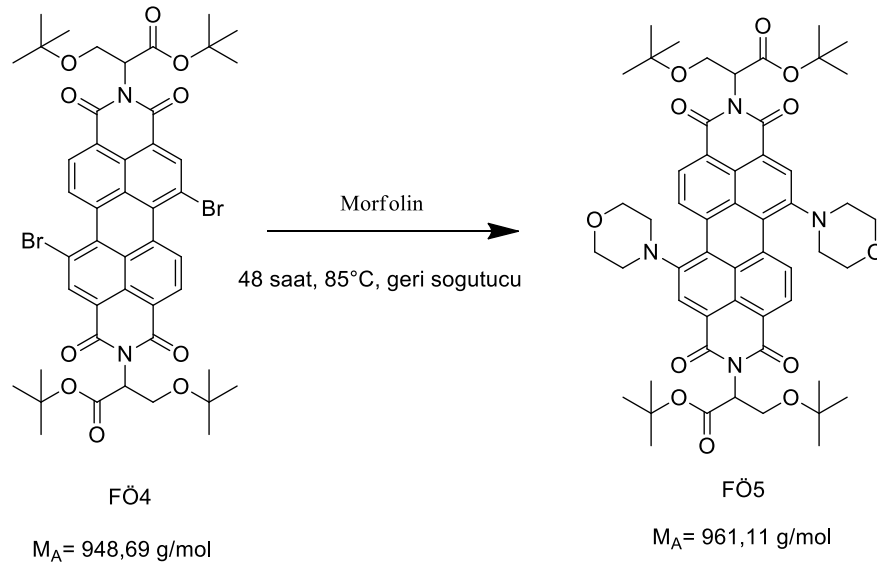
0.5 g 1,7-dibromo-3,4:9,10-perilentetrakarboksilikasit dianhidrit (FÖ1), 0,461 g O-t-butilester-L- serin t-butilester hidroklorit tuzu, 10 ml n-butanol, 10 ml H_2O ve 3 ml trietilamin cam balonda 48 saat boyunca 85°C 'de reflux yapıldı. Oluşan maddenin çözücüsü evaporatörde uçuruldu ve madde vakum ile kurutuldu. Elde edilen madde $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95:05) sistemiyle kolon yapılarak saflaştırıldı. Çözücü vakum altında uçuruldu. Saf madde kurutulduktan sonra CDCl_3 içinde NMR analizleri yapıldı. Kütle spektrumu alındı. (Verim: % 16)

(1) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ [ppm], 1,19 (s, 18H, -O-C), 1,49 (s, 18H, -C(=O)O-CH₃), 4,15 (m, 4H, -C(=O)O-CH₃), 5,79 (t, 2H, N-CH), 8,86 (d, J=8Hz, CH-arom), 8,88 (s, 2H, CH-arom), 9,45 (d, J=8Hz, CH-arom) [Şekil 3.9]

(2) $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), δ [ppm], 27,43; 27,97; 38,72; 68,14; 76,98; 82,35; 120,83; 121,91; 128,57; 128,77; 130,24; 130,84; 132,43; 138,18; 167,18; 167,73 [Şekil 3.10]

(3) ESI-MS (m/z); 948,6 [Şekil 3.11]

2.2.1.5 1,7-dimorfolin-N,N'-(O-t-butilester-L-serin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid Sentezi (FÖ5)



1,7-dibromo-N,N'-(O-t-butilester-L-serin-t-butilester)-3,4:9,10-perilendiimid

1,7-dimorfolin-N,N'-(O-t-butilester-L-serin-t-butilester)-3,4:9,10-perilendiimid

Şekil 2.5: 1,7-dimorfolin-N,N'-(O-t-butilester-L-serin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid Sentezi (FÖ5).

137 mg ($1,45 \times 10^{-4}$ mol) 1,7-dibromo-N,N'-(O-t-butilester-L-serin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid (FÖ4) ve 40 ml morfolin cam balonda 48 saat boyunca 85°C 'de reflux yapıldı. Oluşan maddeden morfolin evaporatörle uçuruldu. TLC analizi $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95:05) sistemiyle yapıldı. Oluşan maddeye

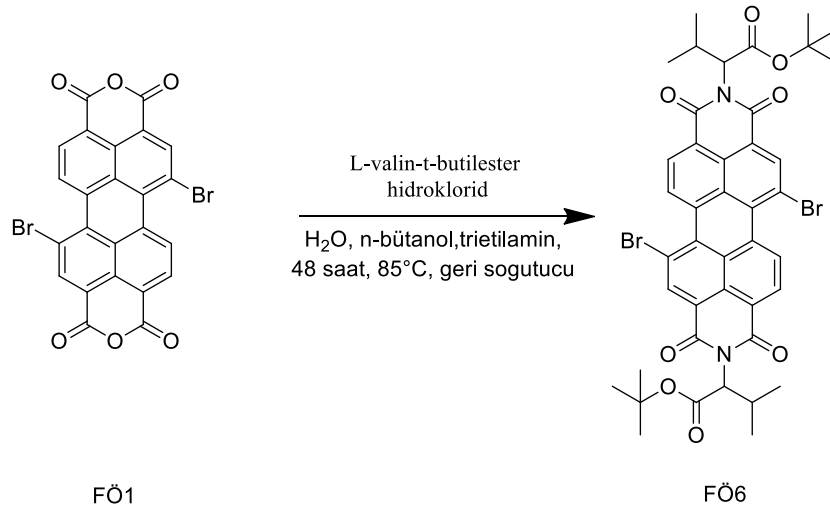
CHCl₃/CH₃OH (95:05) sistemiyle kolon yapıldı. Kolon sistemi bantları ayırmada yeterli olmadığı için preparatif TLC sistemi uygulandı. Preparatif TLC'den silika ile alınan madde CHCl₃/CH₃OH (95:05) ile yıkandı ve filtre kağıdı ile süzüldü. Çözücü vakum altında uçuruldu. Saf madde kurutulduktan sonra CDCl₃ içinde NMR analizleri yapıldı. Kütle spektrumu alındı. (Verim: %32)

(1) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ[ppm], 1,09 (s,18H,C-CH₃), 1,47 (s, 18H, -C(=O)O-CH₃), 3,15 (s, 2H, N-CH), 3,46 (s,4H,C-CH₂), 3,93 (t, J=20Hz, 4H, -C(=O)O-CH₃), 5,69 (d, J=8Hz, 2H, -N-C=O), 8,40 (s, 2H, CH-arom), 8,62 (d, J=8Hz, CH-arom), 9,87 (d, J=8Hz, CH-arom) [Şekil 3.13]

(2) ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ[ppm], 27,45; 28,00; 51,53; 62,86; 63,37; 66,45; 74,98; 82,14; 121,33; 123,37; 127,93; 128,97; 130,92; 132,37; 135,52; 150,03; 162,05; 167,54 [Şekil 3.14]

(3) ESI-MS (m/z); 961,4 [Şekil 3.15]

2.2.1.6 1,7-dibromo-N,N'-(L-valin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid Sentezi (FÖ6)



M_A= 550,11 g/mol

1,7-dibromo-3,4:9,10-perilentetrakarboksilik
asit dianhidrit

M_A= 860,58 g/mol

1,7-dibromo-N,N'-(L-valin-t-butilester)-3,4:9,10-
perilendiimid

Şekil 2.6: 1,7-dibromo-N,N'-(L-valin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid Sentezi (FÖ6).

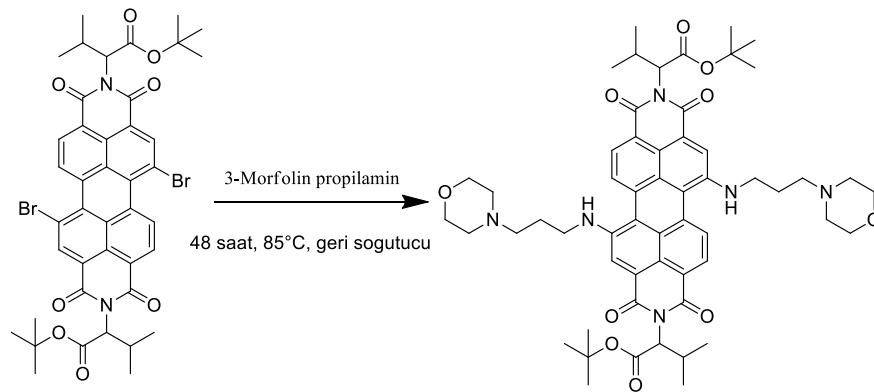
0,5 g 1,7-dibromo-3,4:9,10-perilentetrakarboksilikasit dianhidrit (FÖ1), 0,381 g L- valin t-butilester hidroklorit tuzu, 10 ml n-butanol, 10 ml H₂O ve 3 ml trietilamin cam balonda 48 saat boyunca 85°C’de reflux yapıldı. Oluşan maddenin çözücüsü evaporatörde uçuruldu ve madde vakum ile kurutuldu. Elde edilen madde CHCl₃/CH₃OH (95:05) sistemiyle kolon yapılarak saflaştırıldı. Çözücü vakum altında uçuruldu. Saf madde kurutulduktan sonra CDCl₃ içinde NMR analizleri yapıldı. Kütle spektrumu alındı. (Verim: %29)

(1) ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ[ppm], 0,8 (s,12H,-CH₃), 1,18 (s, 18H, -C(=O)O-CH₃), 5,21 (m, 2H, -CH), 5,74 (m, 2H, N-CH), 8,66 (d, J=8Hz, 2H, CH-arom), 8,88 (s, 2H, CH-arom), 9,45 (d, J=8Hz, 2H, CH-arom) [Şekil 3.17]

(2) ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), δ[ppm], 22,67; 27,97; 29,68; 59,86; 76,98; 81,79; 114,03; 115,89; 120,91; 123,49; 124,04; 130,39; 135,15; 139,25; 142,93; 162,69; 168,30 [Şekil 3.18]

(3) ESI-MS (m/z); 860,5 [Şekil 3.19]

2.2.1.7 1,7-di-3-morfolin propil amin-N,N'-(L-valin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid Sentezi (FÖ7)



FÖ6

M_A= 860,58 g/mol

FÖ5

M_A= 987,19 g/mol

1,7-dibromo-N,N'-(L-valin-t-butilester)-3,4:9,10-perilendiimid

1,7-di-3-morfolin propil amin-N,N'-(L-valin-t-butilester)-3,4:9,10-perilendiimid

Şekil 2.7: 1,7-di-3-morfolin propil amin-N,N'-(L-valin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid Sentezi (FÖ7).

0,226 mg ($2,63 \times 10^{-4}$ mol) 1,7-dibromo-N,N'-(L-valin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid (FÖ6) ve 40 ml morfolin cam balonda 48 saat boyunca 85°C'de reflux yapıldı. Oluşan maddeden morfolin evaporatörle uçuruldu. TLC analizi $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95:05) sistemiyle yapıldı. Oluşan maddeye $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95:05) sistemiyle kolon yapıldı. Kolon sistemi bantları ayırmada yeterli olmadığı için preparatif TLC sistemi uygulandı. Preparatif TLC'den silika ile alınan madde $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (95:05) ile yıkandı ve filtre kağıdı ile süzüldü. Çözücü vakum altında uçuruldu. Saf madde kurutulduktan sonra CDCl_3 içinde NMR analizleri yapıldı. Kütle spektrumu alındı. (Verim: %52)

(1) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ [ppm], 1,26 (s,12H,C- CH_3), 1,40 (s, 18H, -C(=O)O- CH_3), 2,01 (m, 4H, - CH_2), 2,03 (m, 8H, N- CH_2), 2,50 (m, 4H, N- CH_2), 2,58 (m, 2H, -CH), 2,84 (m, 4H, - CH_2 -NH), 3,57 (s, 8H, - CH_2), 5,29 (d, J=8Hz, 2H, N-CH), 6,47 (s, 2H, NH-C-arom), 8,24 (s, 2H, CH-arom), 8,35 (s, J=8Hz, 2H, CH-arom), 8,94 (s, J=8Hz, 2H, CH-arom) [Şekil 3.21]

(2) $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), δ [ppm], 19,30; 27,96; 29,67; 43,82; 53,63; 57,18; 59,56; 66,30; 77,01; 81,38; 118,76; 119,93; 121,88; 122,43; 122,78; 127,44; 130,25; 134,32; 146,17; 163,30; 168,80 [Şekil 3.22]

(3) ESI-MS (m/z); 987,5 [Şekil 3.23]

2.2.2 Singlet Oksijen Veriminin Saptanması

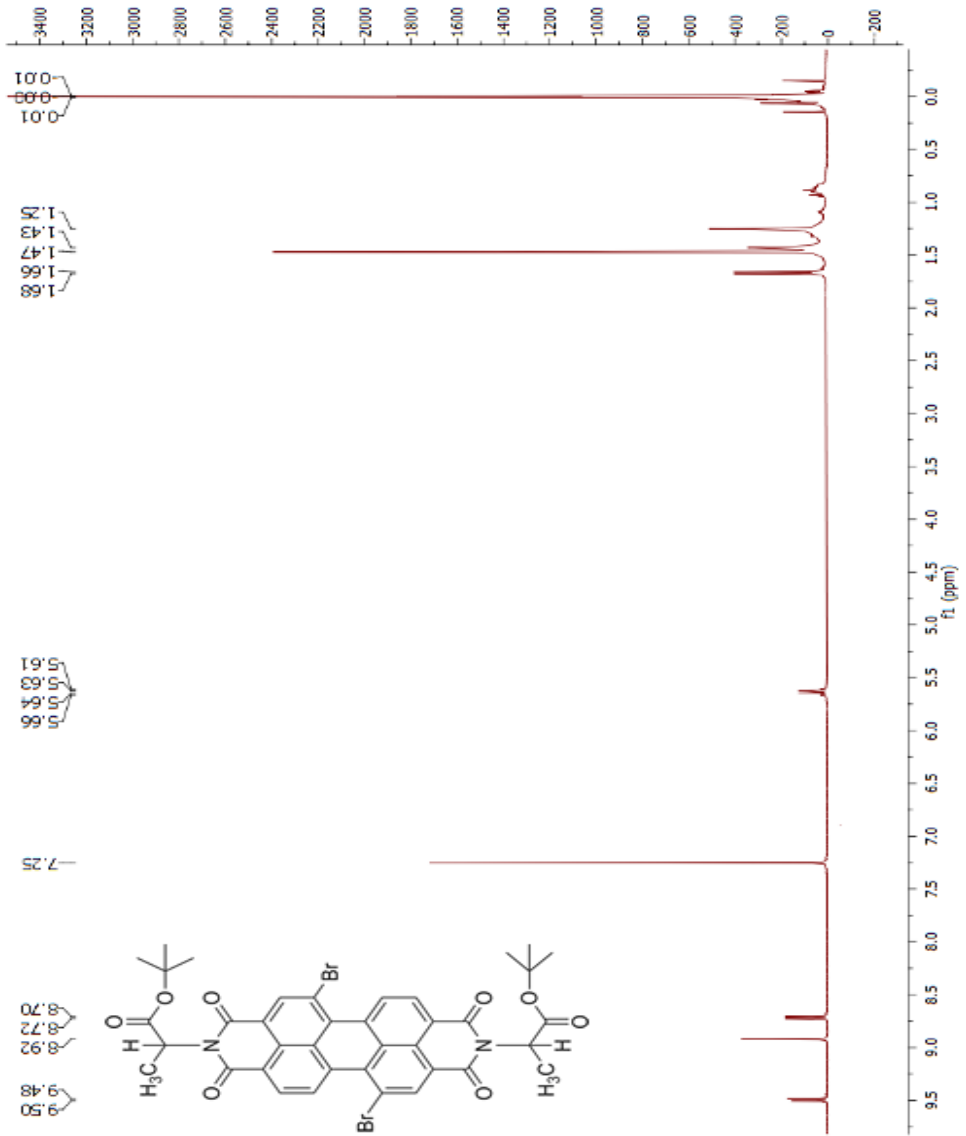
Sentezlenen 1,7-dimorfolin-N,N'-(L-alanin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid (FÖ3), 1,7-dimorfolin-N,N'-(O-t-butilester-L-serin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid (FÖ5) ve 1,7-di-3-morfolin propil amin-N,N'-(L-valin-t-butilester)-3,4:9,10-perilen diimid (FÖ7) maddelerinin izopropil alkol ile hazırlanan 5×10^{-4} M'lık çözeltilerinden 1 ml, singlet oksijen tuzağı olan 1,3-difenil-izo-benzofuranın izopropil alkol ile hazırlanan 5×10^{-4} M'lık çözeltisinden 99 ml alınarak ayrı ayrı karışımlar hazırlandı. Hazırlanan karışımlardan ilk 5 dakika oksijen geçirildikten sonra ışık şiddeti 11 mW/cm^2 (IL1700 Radiometer

(Thermopile SED 623)) olan kırmızı ışıkla maddeler uyarıldı. Karışımlardan karanlıkta 60 dakika boyunca her 5 dakikada, ışık altında ise 60 dakika boyunca her 5 dakikada bir örnek alınarak UV Spektrometresi ile ölçüm alındı (bkz. Şekil 3.25, Şekil 3.26 ve Şekil 3.27).

3. BULGULAR

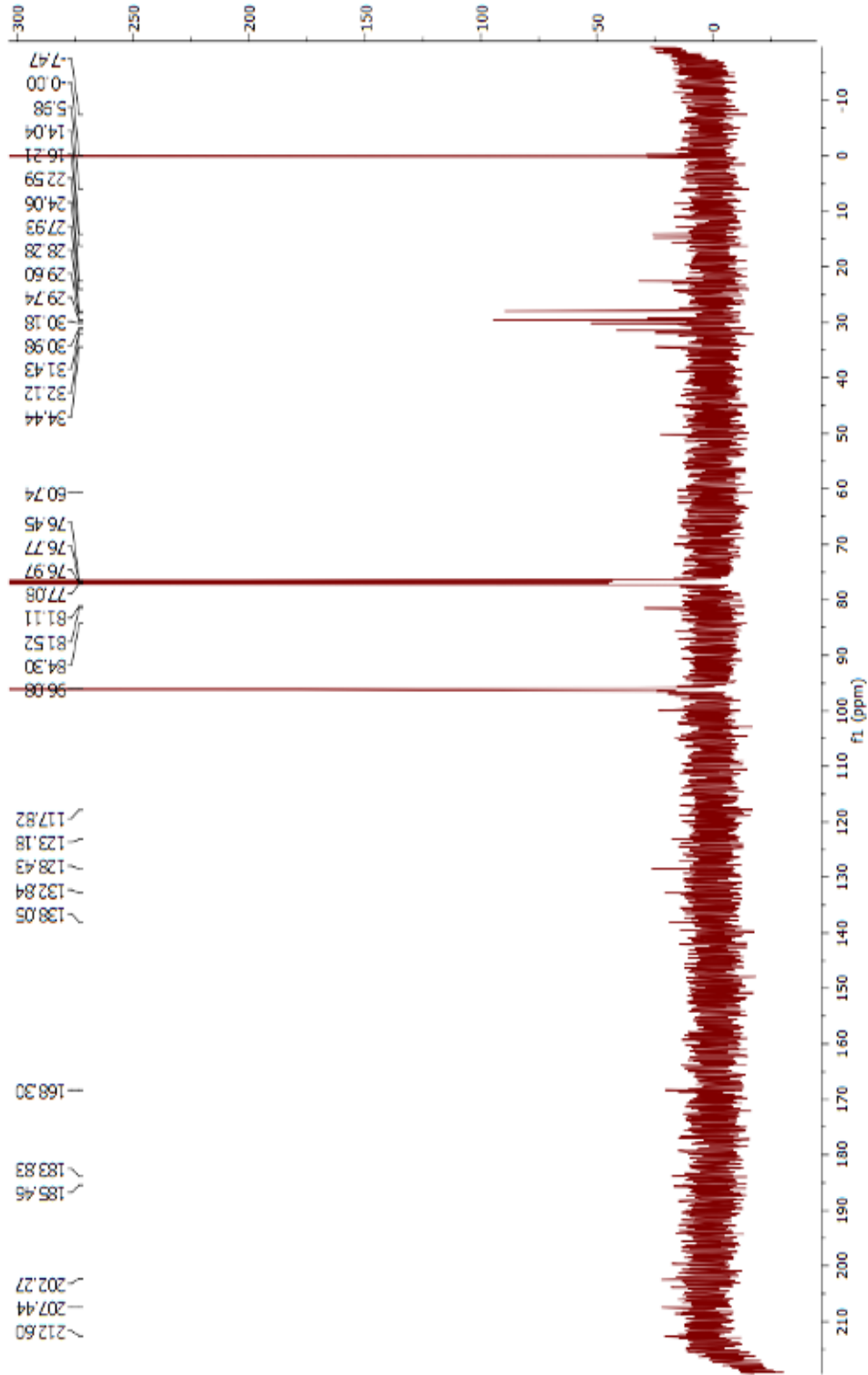
3.1 FO2 Maddesinin Spektrum Verileri

3.1.1 FO2 Maddesinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



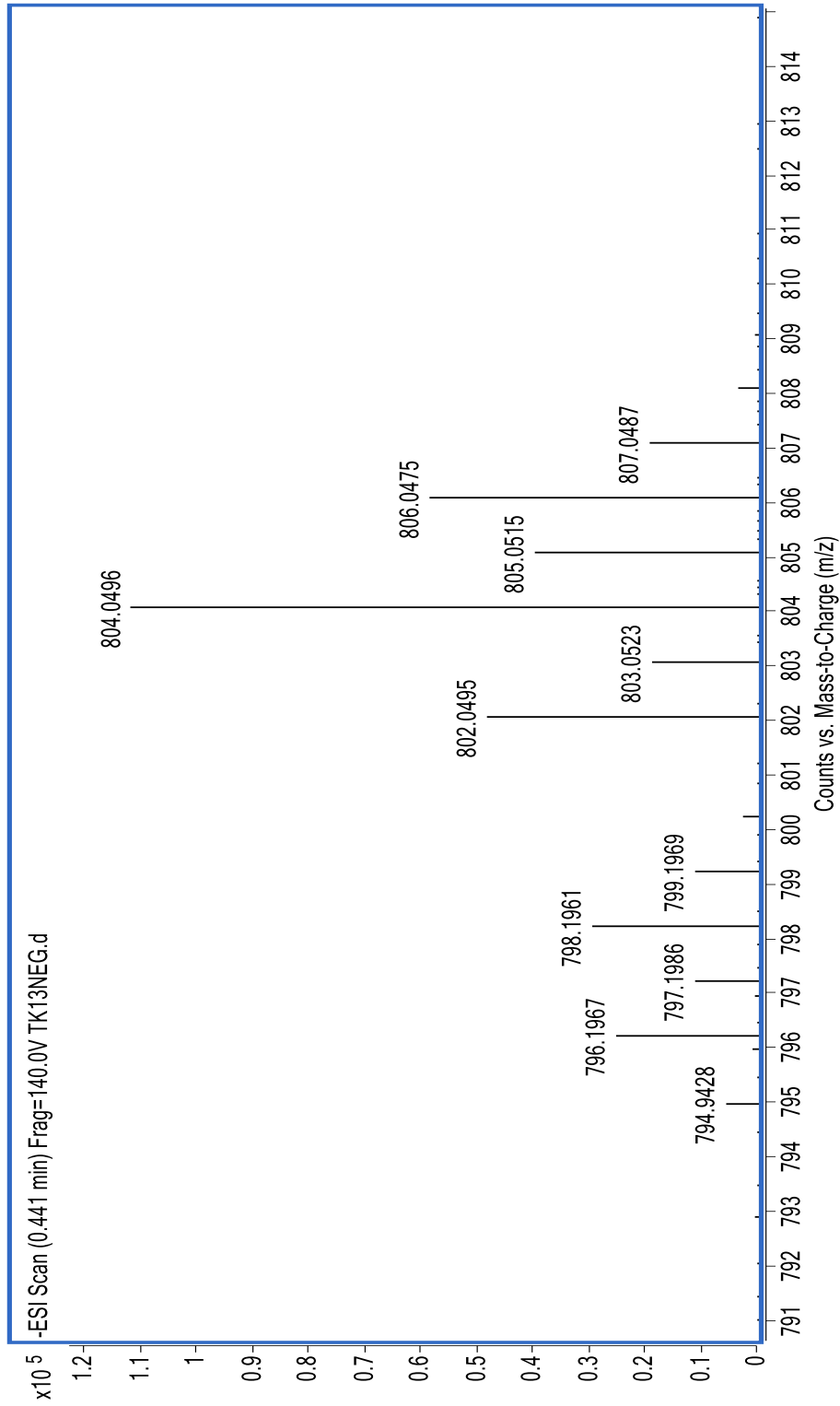
Şekil 3.1: FO2 Maddesinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

3.1.2 FO2 Maddesinin ^{13}C -NMR Spektrumu



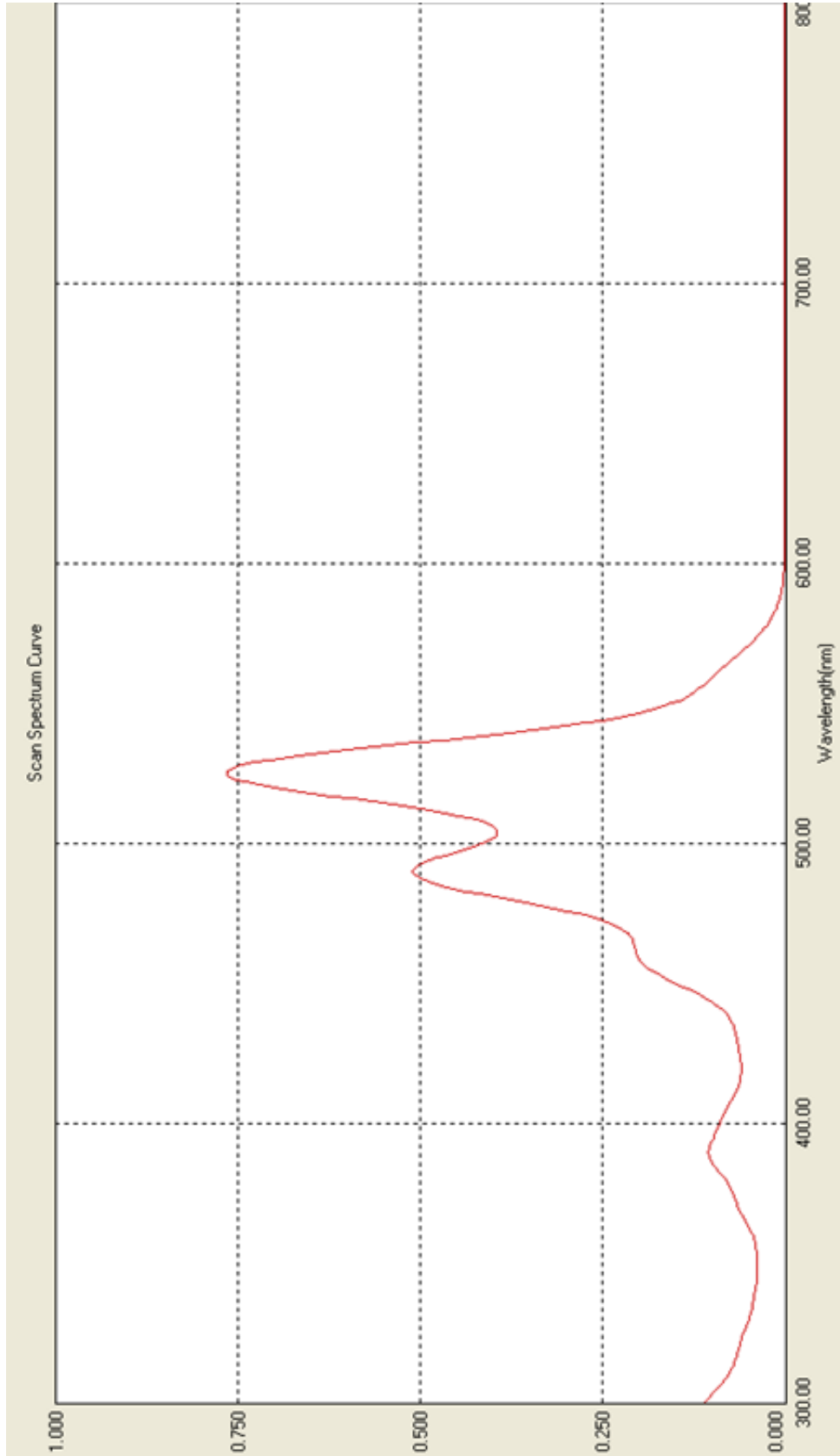
Sekil 3.2: FO2 Maddesinin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.1.3 FO2 Maddesinin Kütle Spektrumu



Şekil 3.3: FO2 Maddesinin Kütle Spektrumu

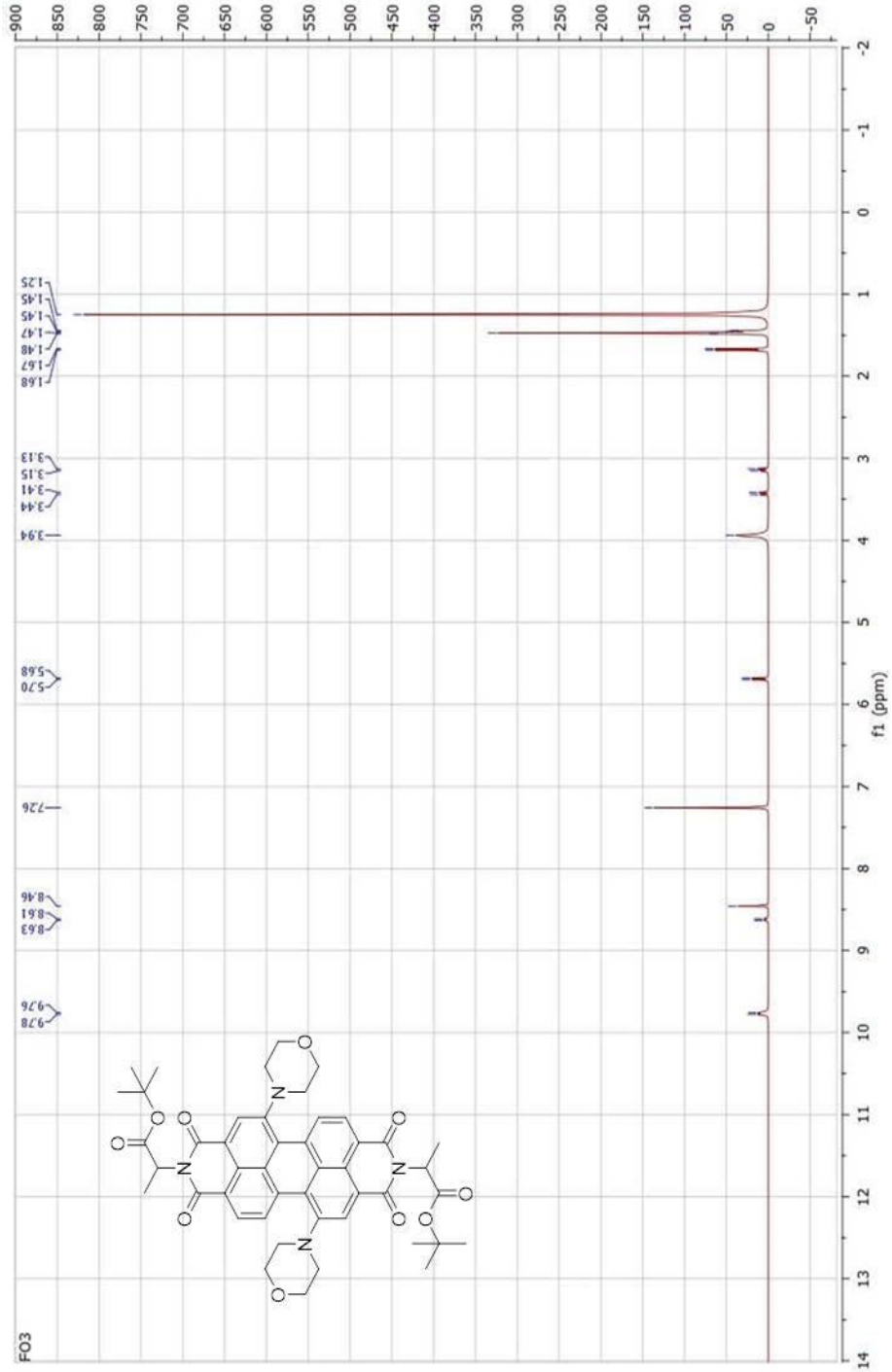
3.1.4 FO2 Maddesinin UV Spektrumu



Şekil 3.4: FO2 Maddesinin UV Spektrumu

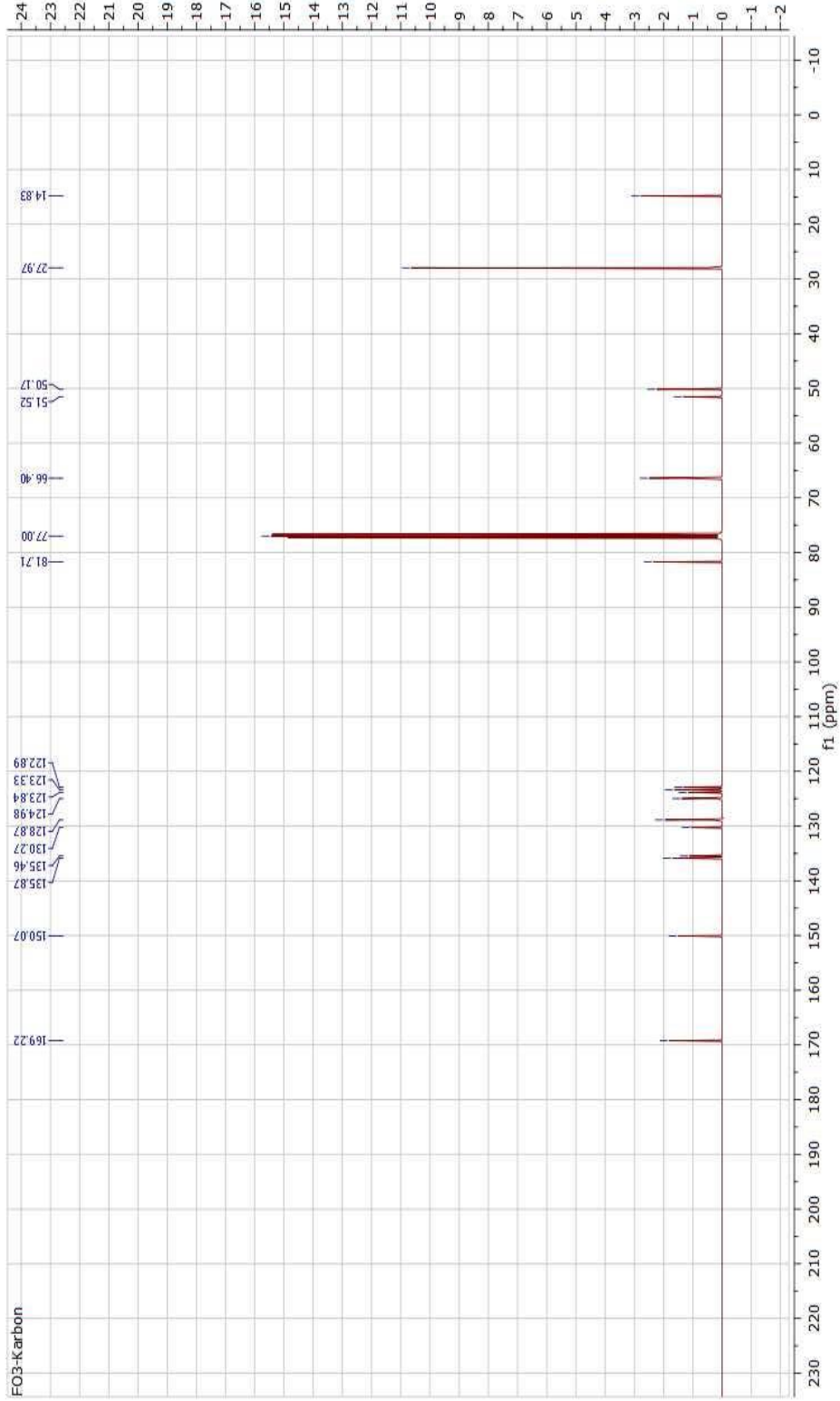
3.2 FO3 Maddesinin Spektrum Verileri

3.2.1 FO3 Maddesinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



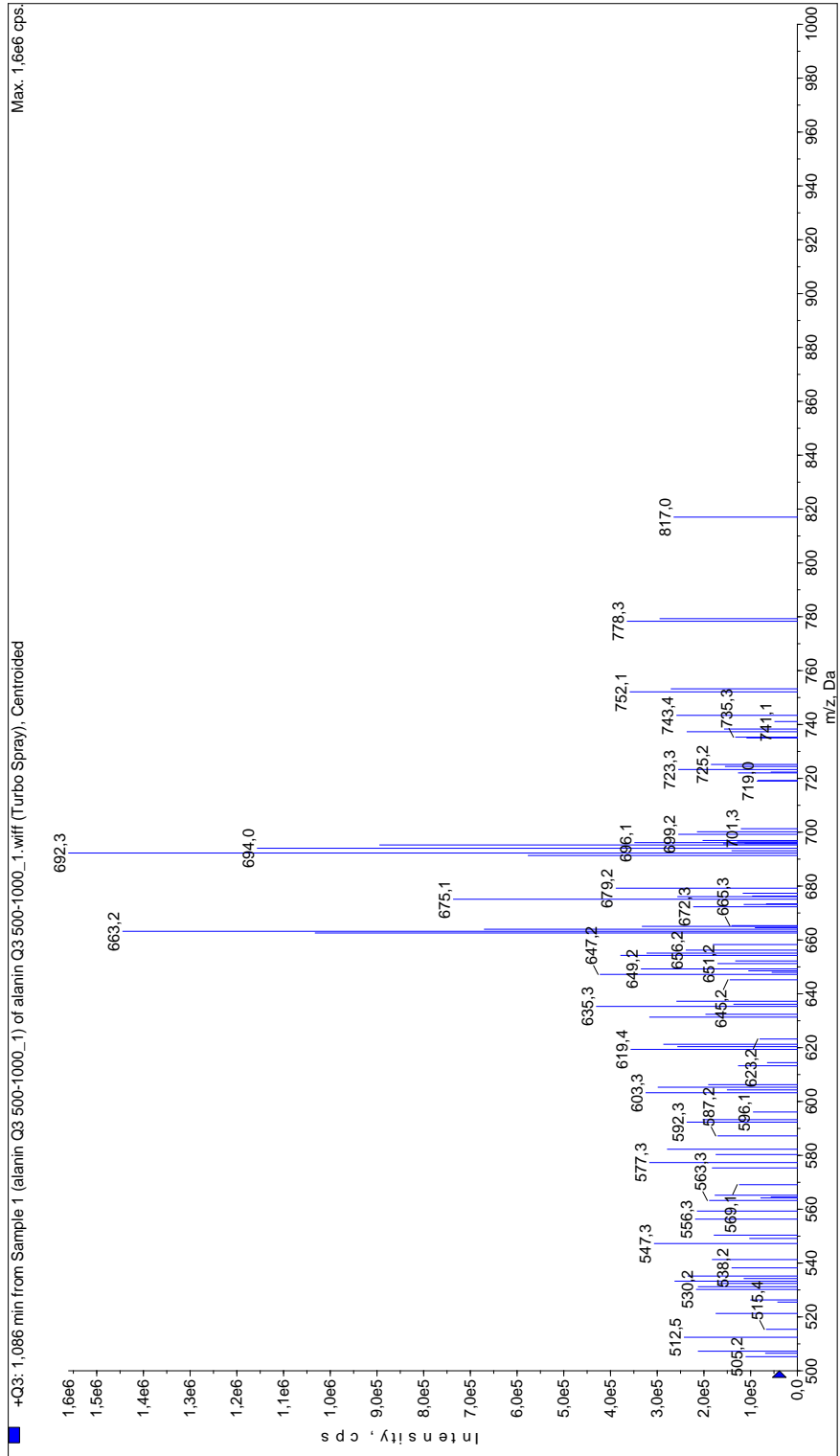
Şekil 3.5: FO3 Maddesinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

3.2.2 FO3 Maddesinin ^{13}C -NMR Spektrumu



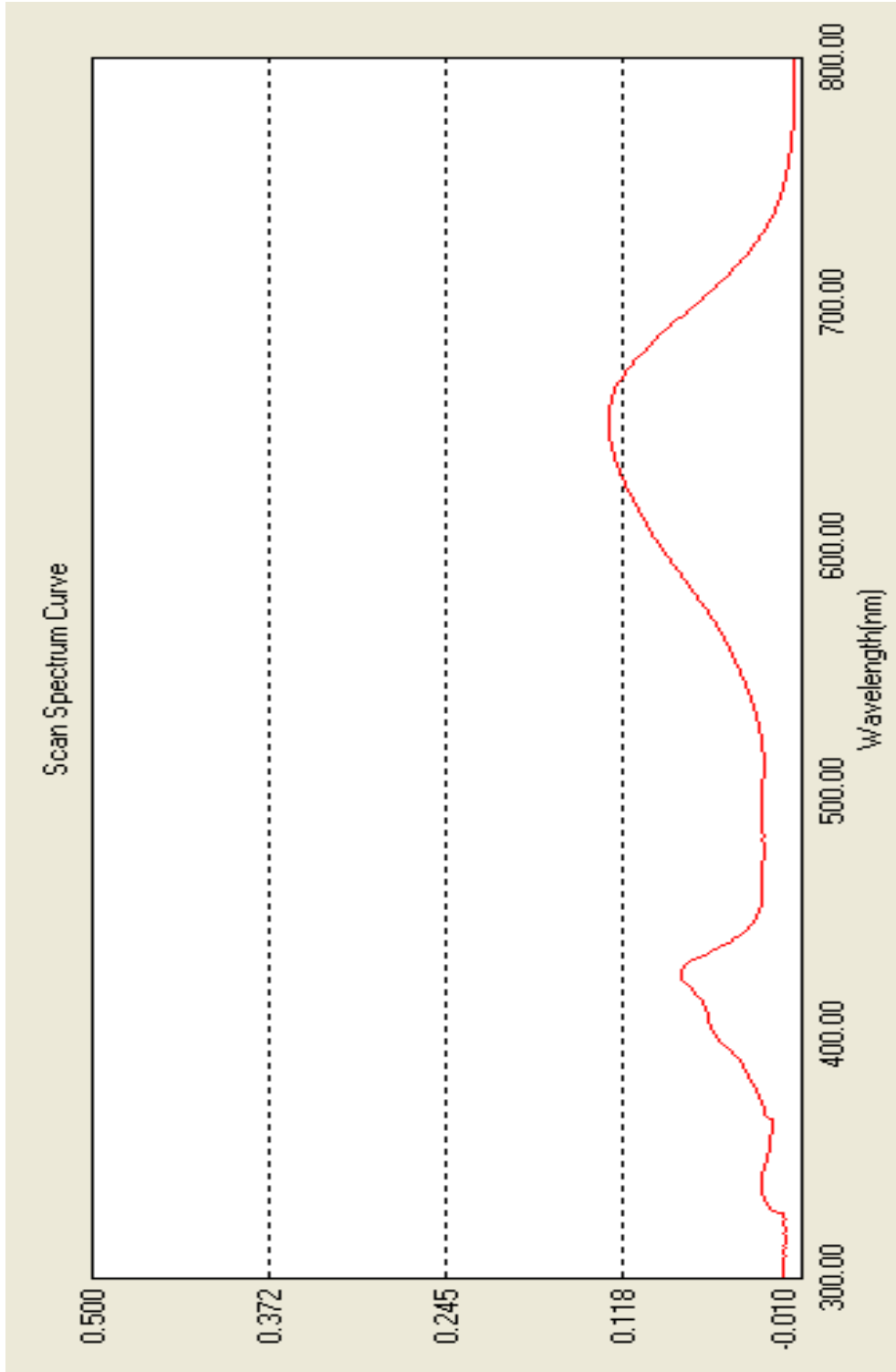
Şekil 3.6: FO3 Maddesinin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.2.3 FO3 Maddesinin Kütle Spektrumu



Şekil 3.7: FO3 Maddesinin Kütle Spektrumu

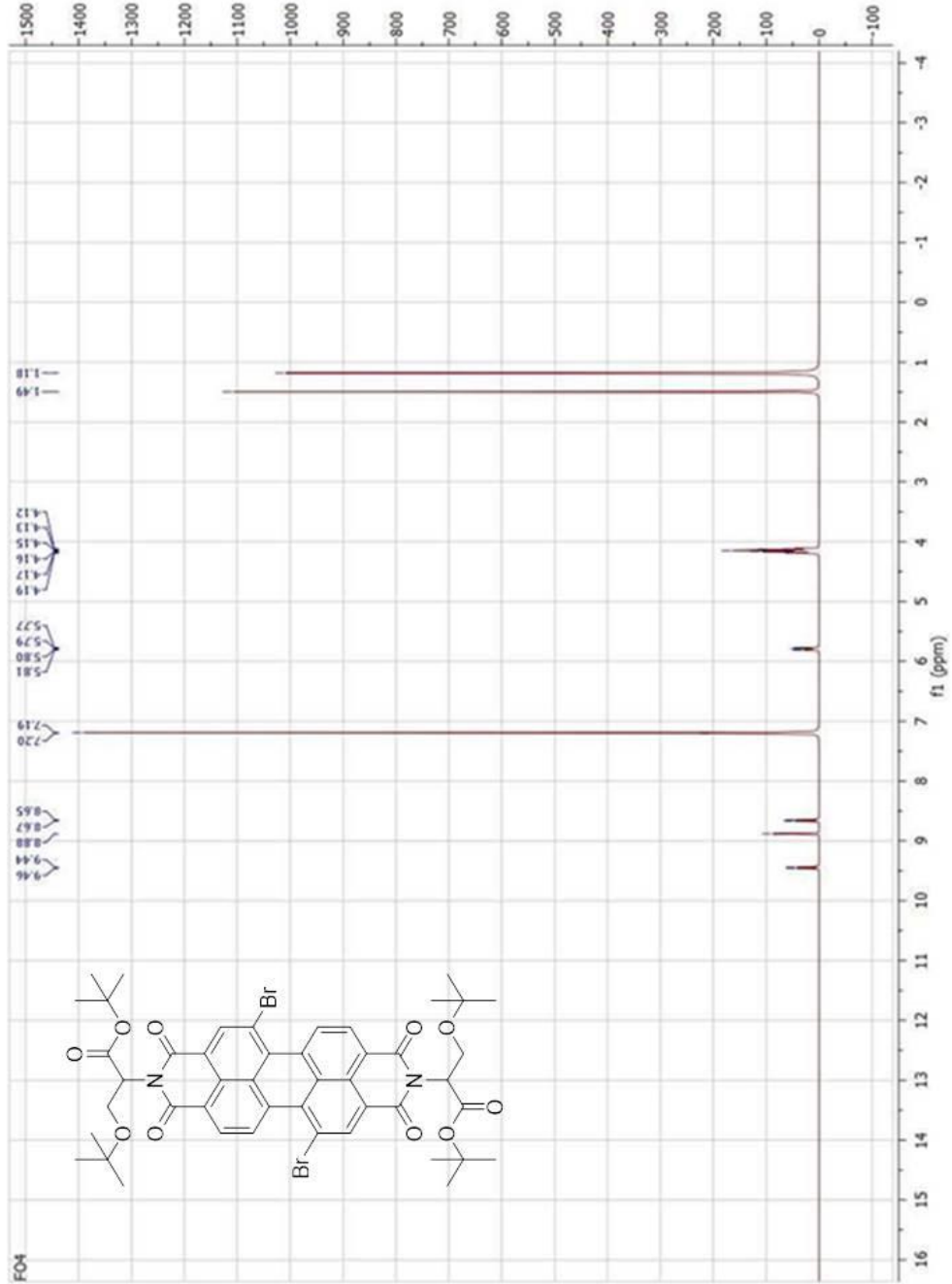
3.2.4 FO3 Maddesinin UV Spektrumu



Şekil 3.8: FO3 Maddesinin UV Spektrumu

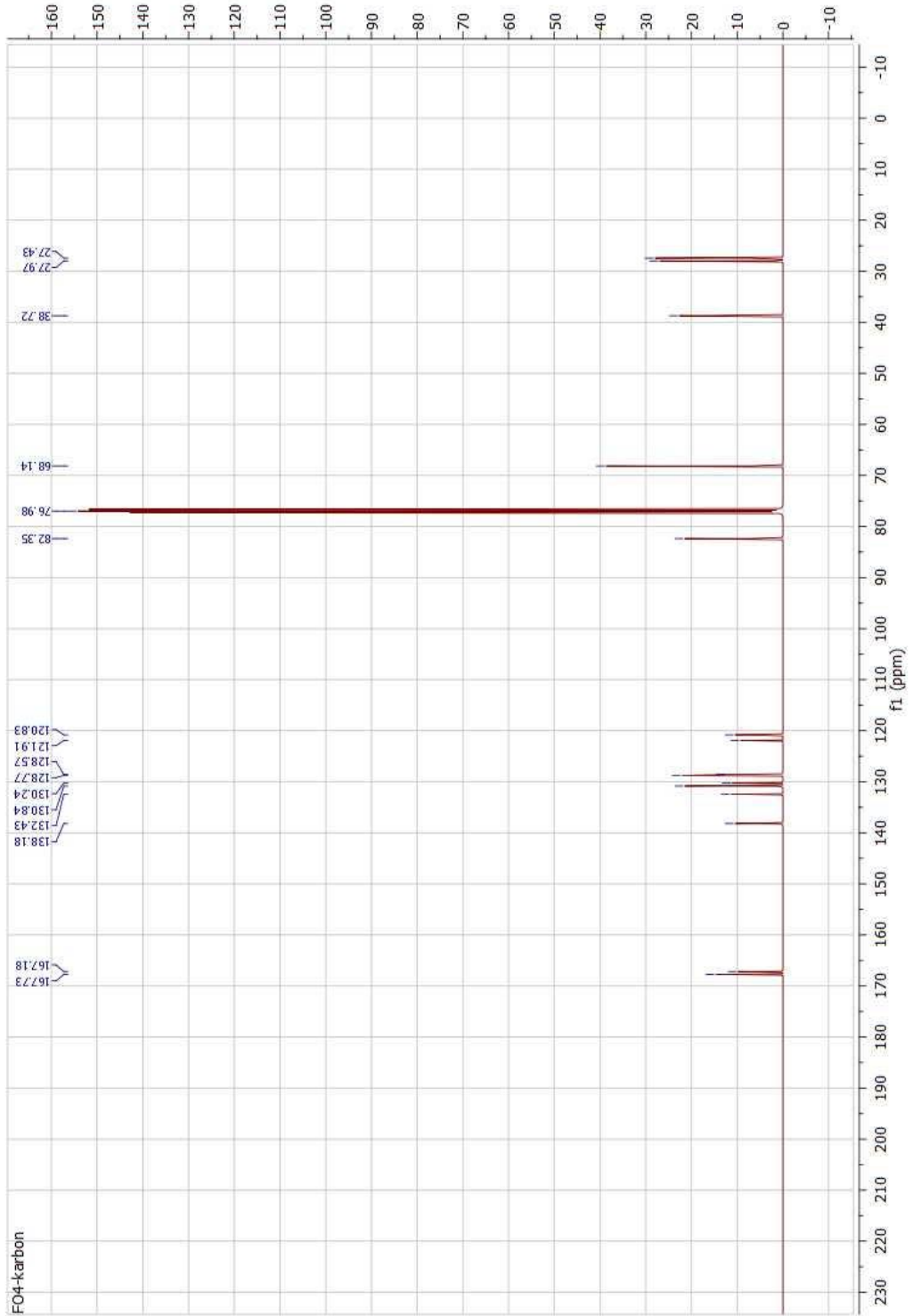
3.3 FO4 Maddesinin Spektrum Verileri

3.3.1 FO4 Maddesinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



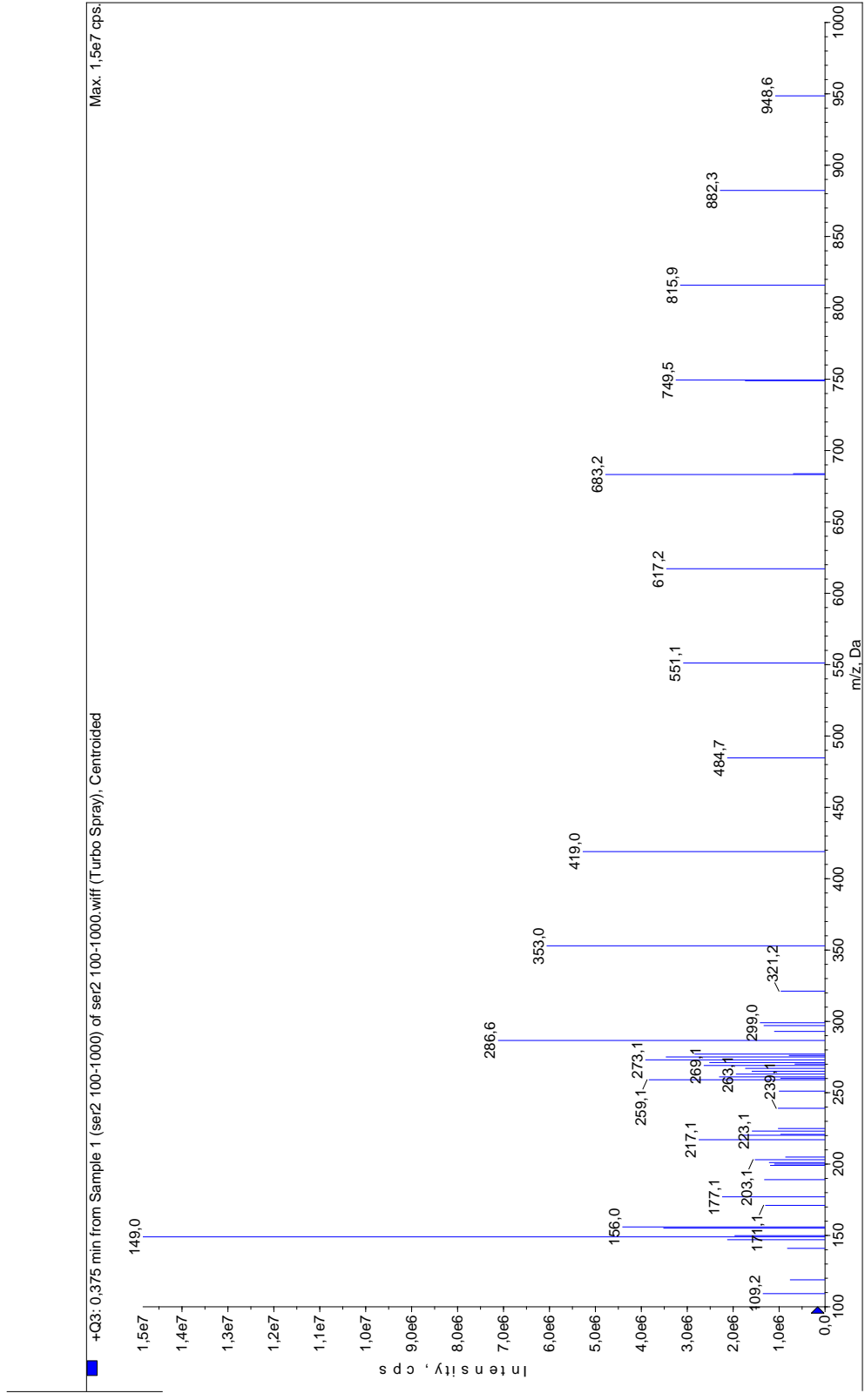
Şekil 3.9: FO4 Maddesinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

3.3.2 FO4 Maddesinin ^{13}C -NMR Spektrumu



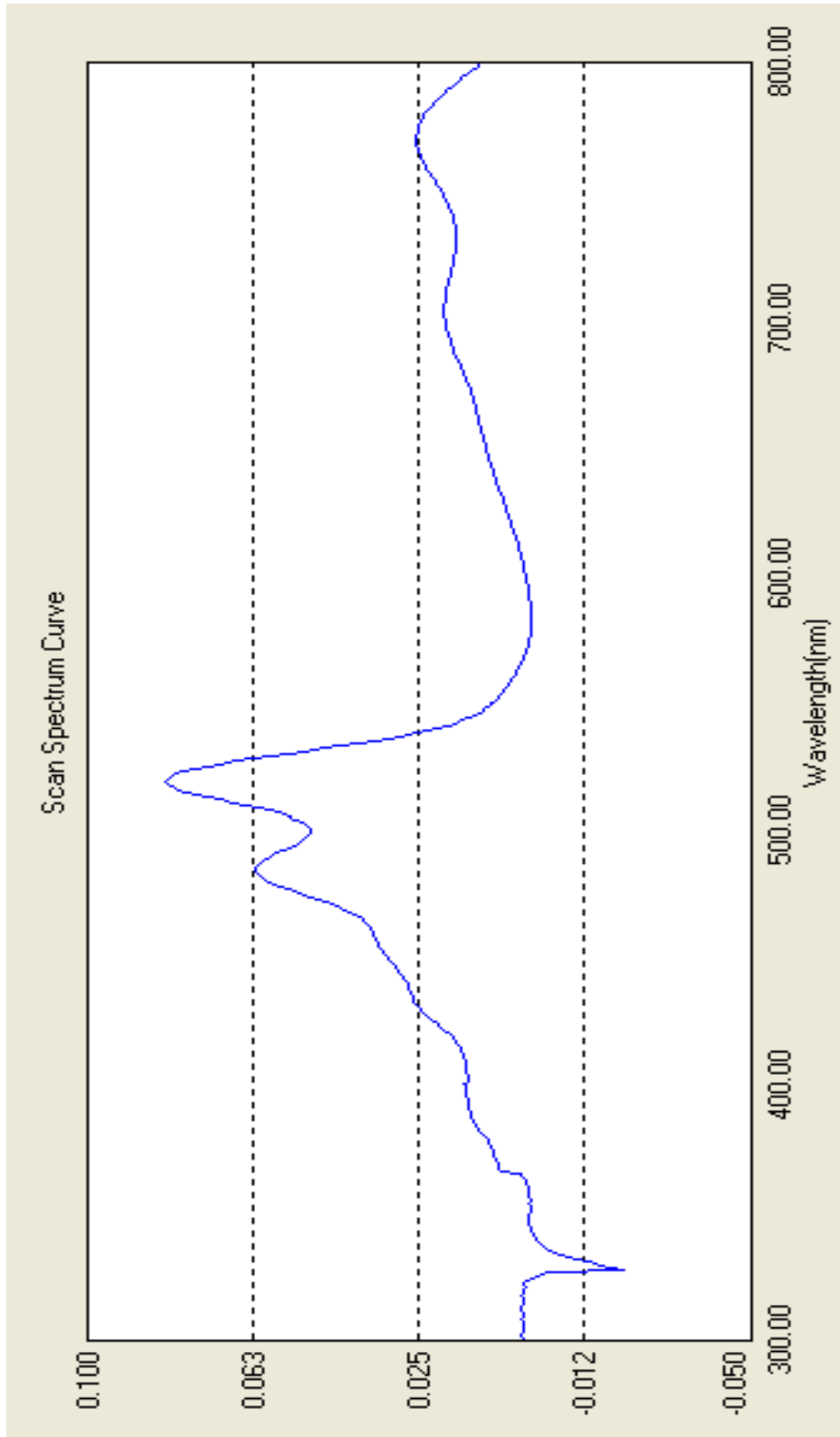
Şekil 3.10: FO4 Maddesinin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.3.3 FO4 Maddesinin Kütle Spektrumu



Şekil 3.11: FO4 Maddesinin Kütle Spektrumu

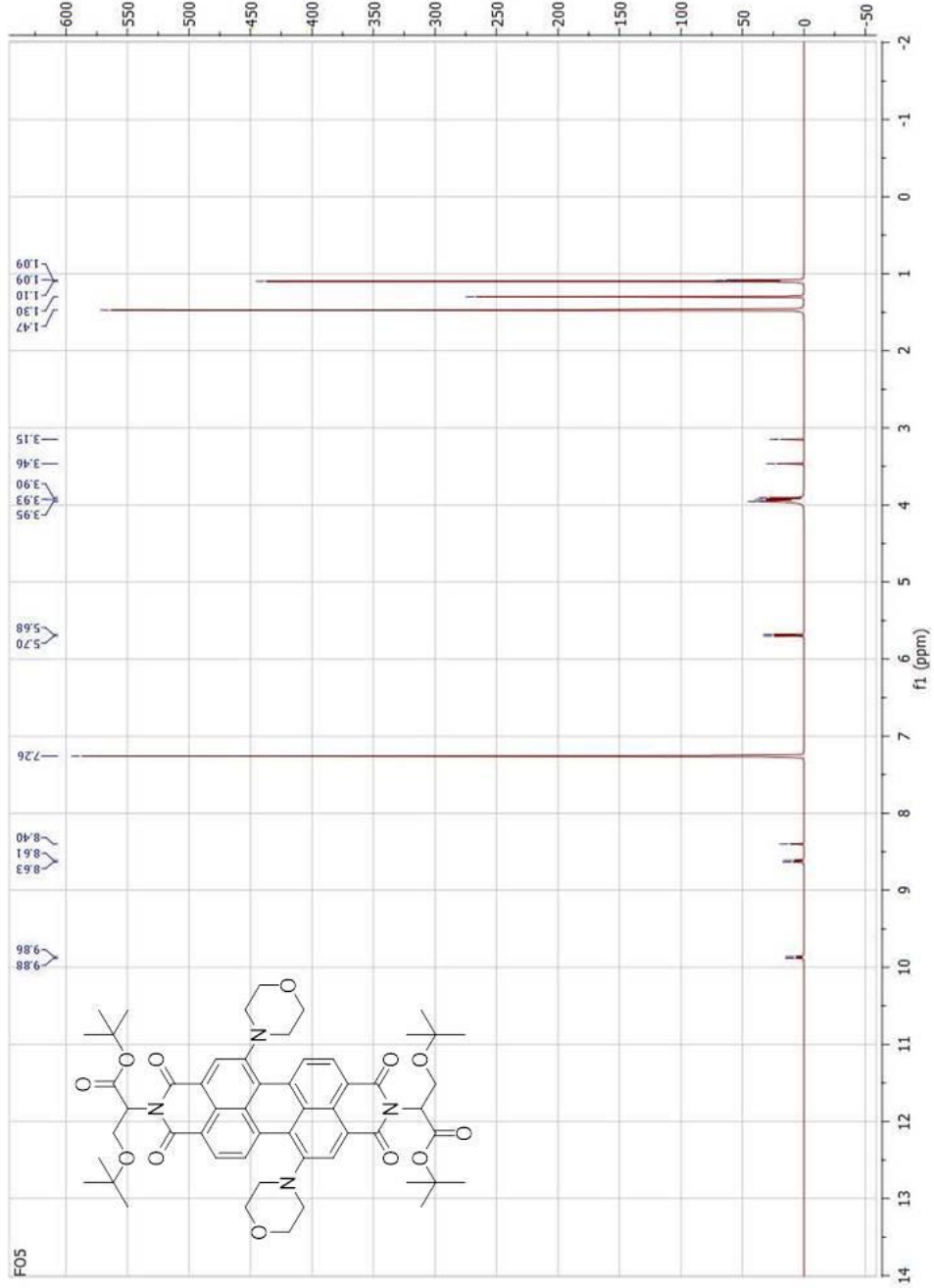
3.3.4 FO4 Maddesinin UV Spektrumu



Şekil 3.12: FO4 Maddesinin UV Spektrumu

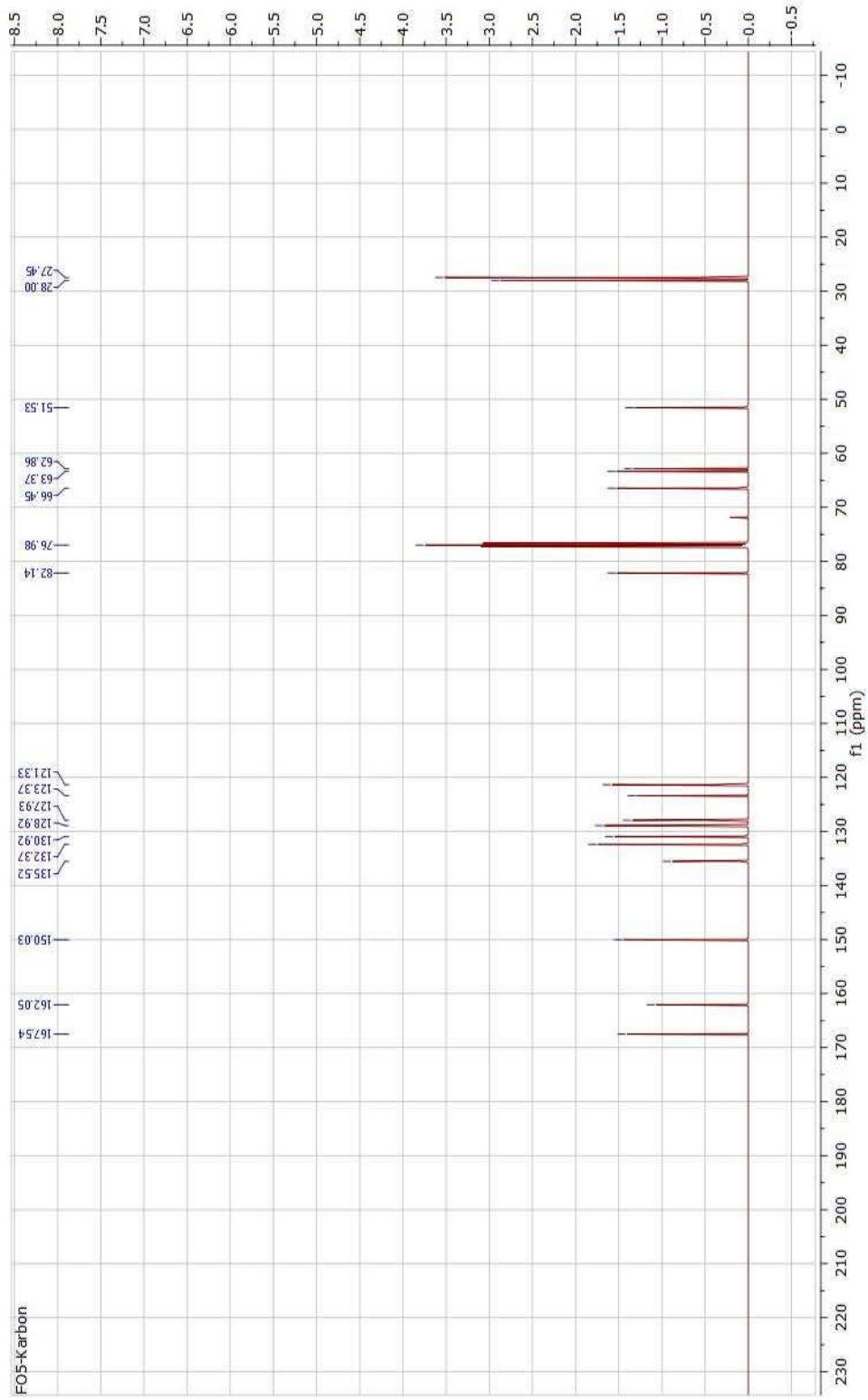
3.4 FO5 Maddesinin Spektrum Verileri

3.4.1 FO5 Maddesinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



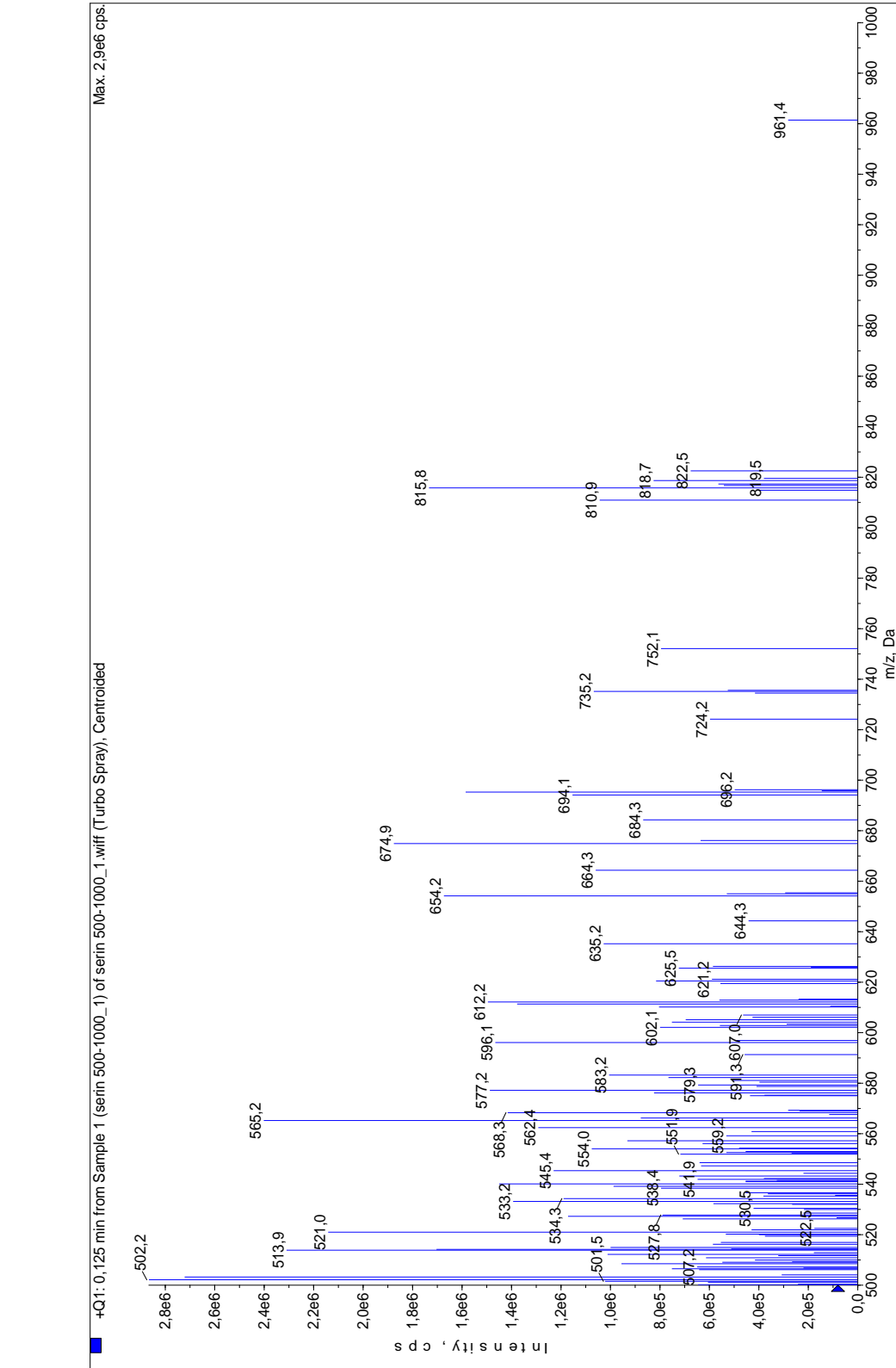
Şekil 3.13: FO5 Maddesinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

3.4.2 FO5 Maddesinin ^{13}C -NMR Spektrumu



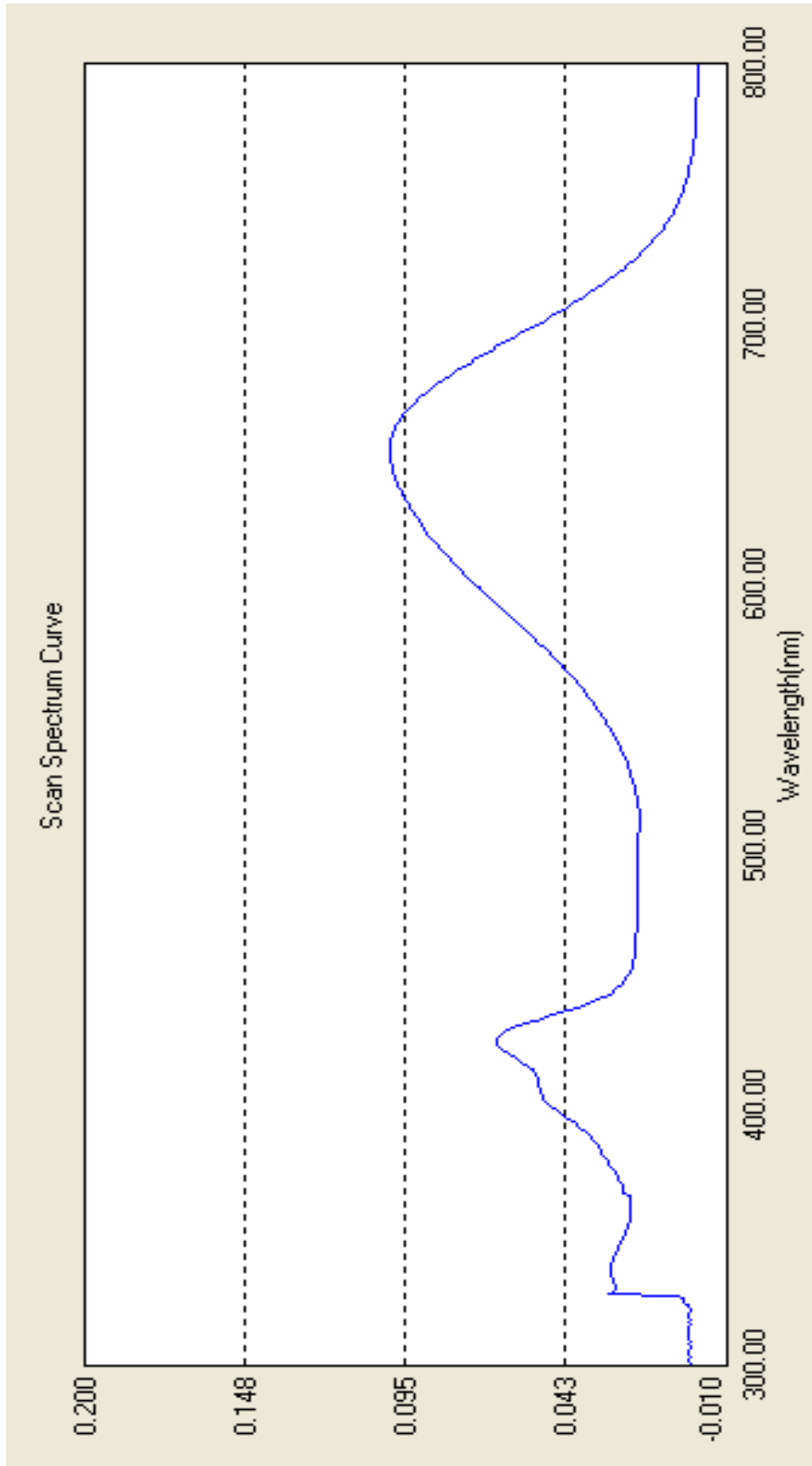
Şekil 3.14: FO5 Maddesinin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.4.3 FO5 Maddesinin Kütle Spektrumu



Şekil 3.15: FO5 Maddesinin Kütle Spektrumu

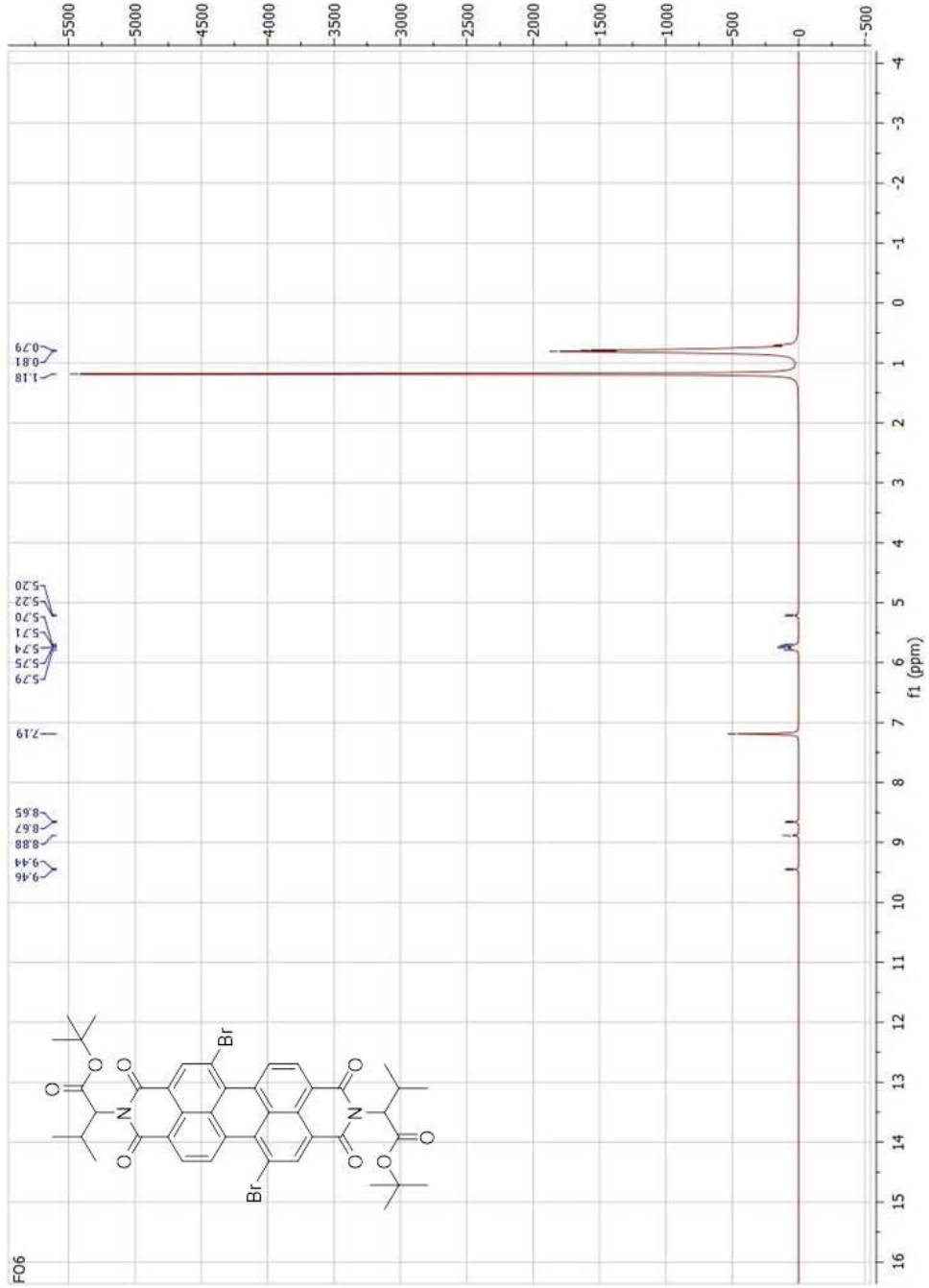
3.4.4 FO5 Maddesinin UV Spektrumu



Şekil 3.16: FO5 Maddesinin UV Spektrumu

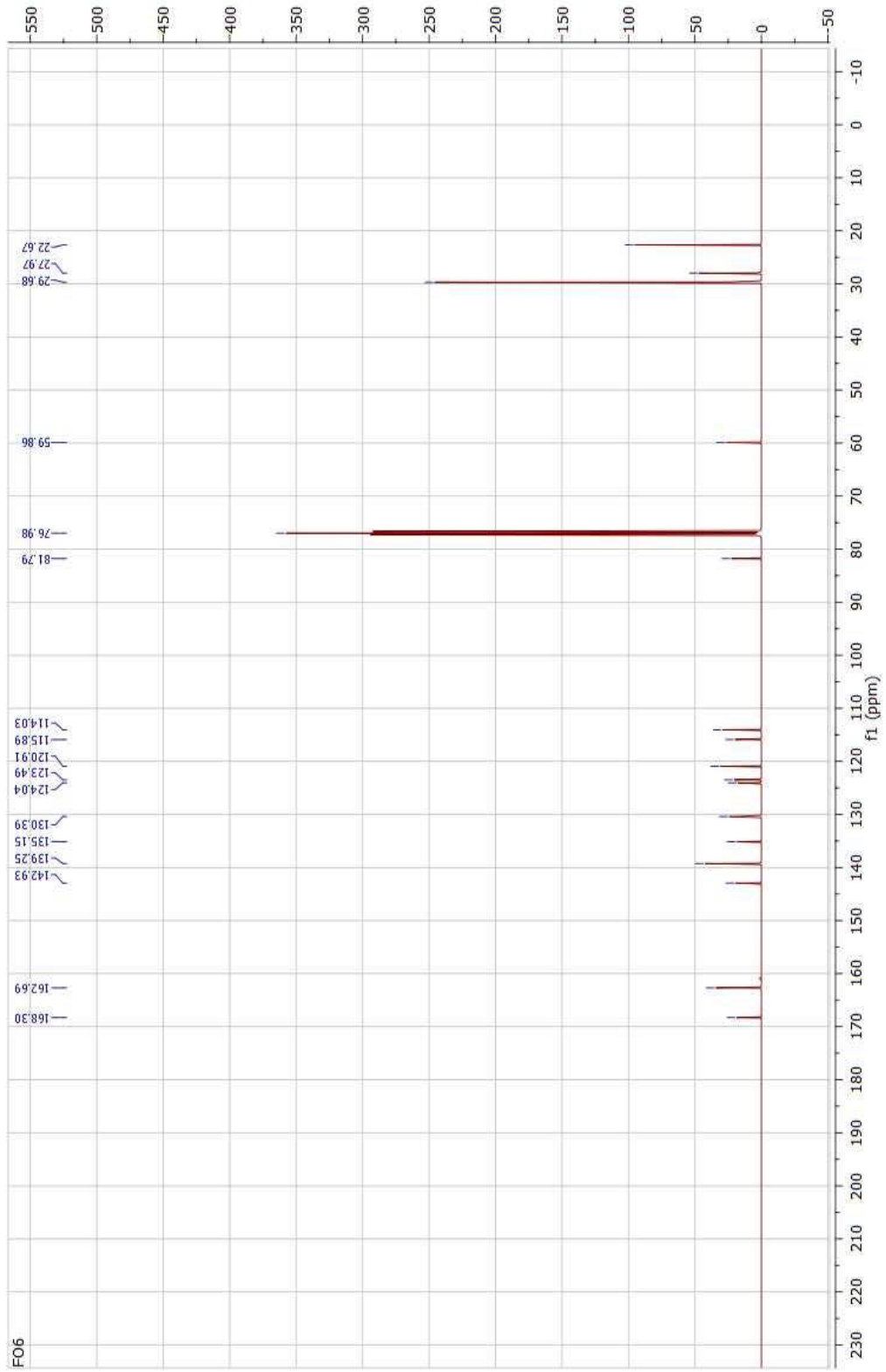
3.5 FO6 Maddesinin Spektrum Verileri

3.5.1 FO6 Maddesinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



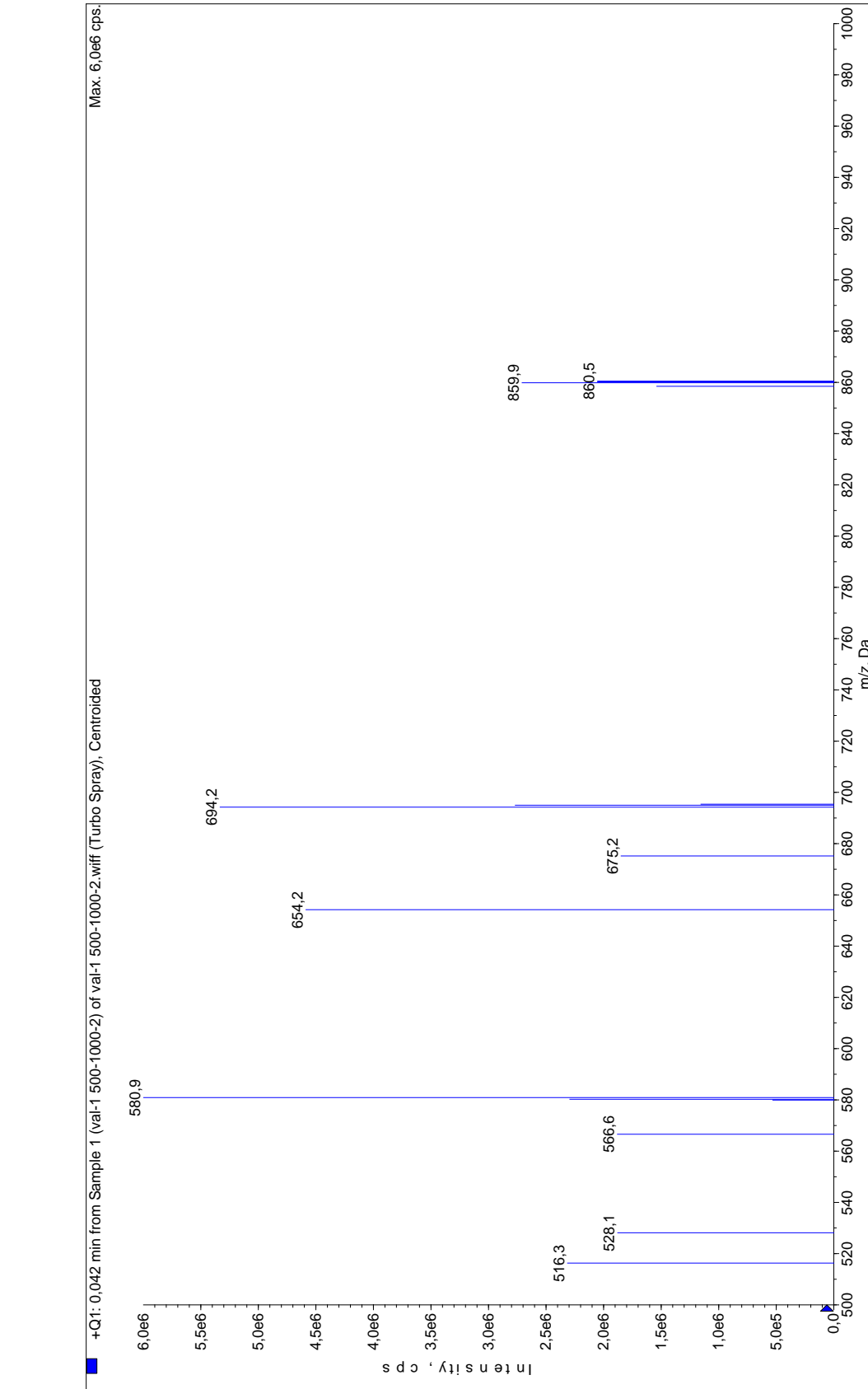
Şekil 3.17: FO6 Maddesinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

3.5.2 FO6 Maddesinin ^{13}C -NMR Spektrumu



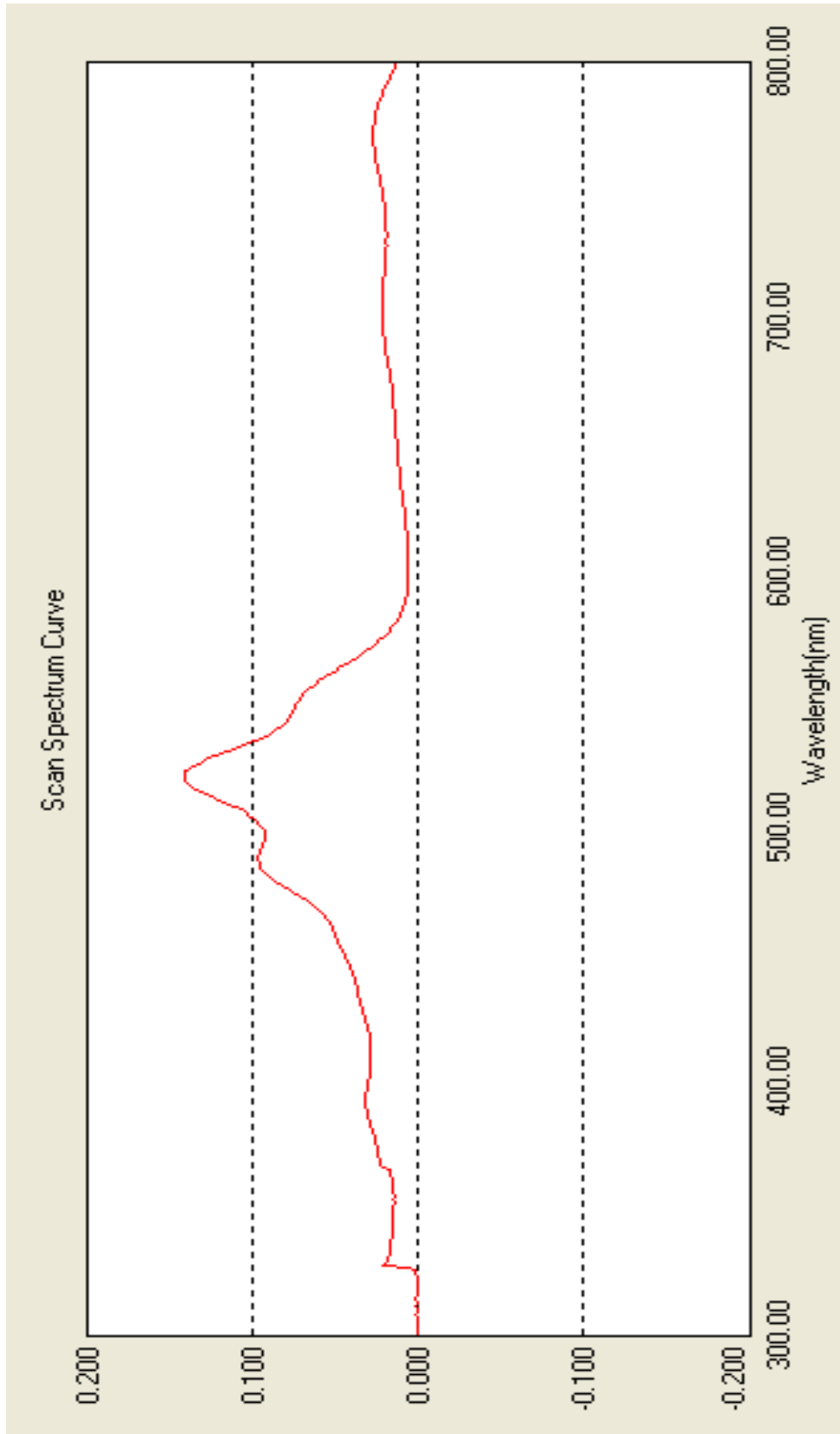
Şekil 3.18: FO6 Maddesinin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.5.3 FO6 Maddesinin Kütle Spektrumu



Şekil 3.19: FO6 Maddesinin Kütle Spektrumu

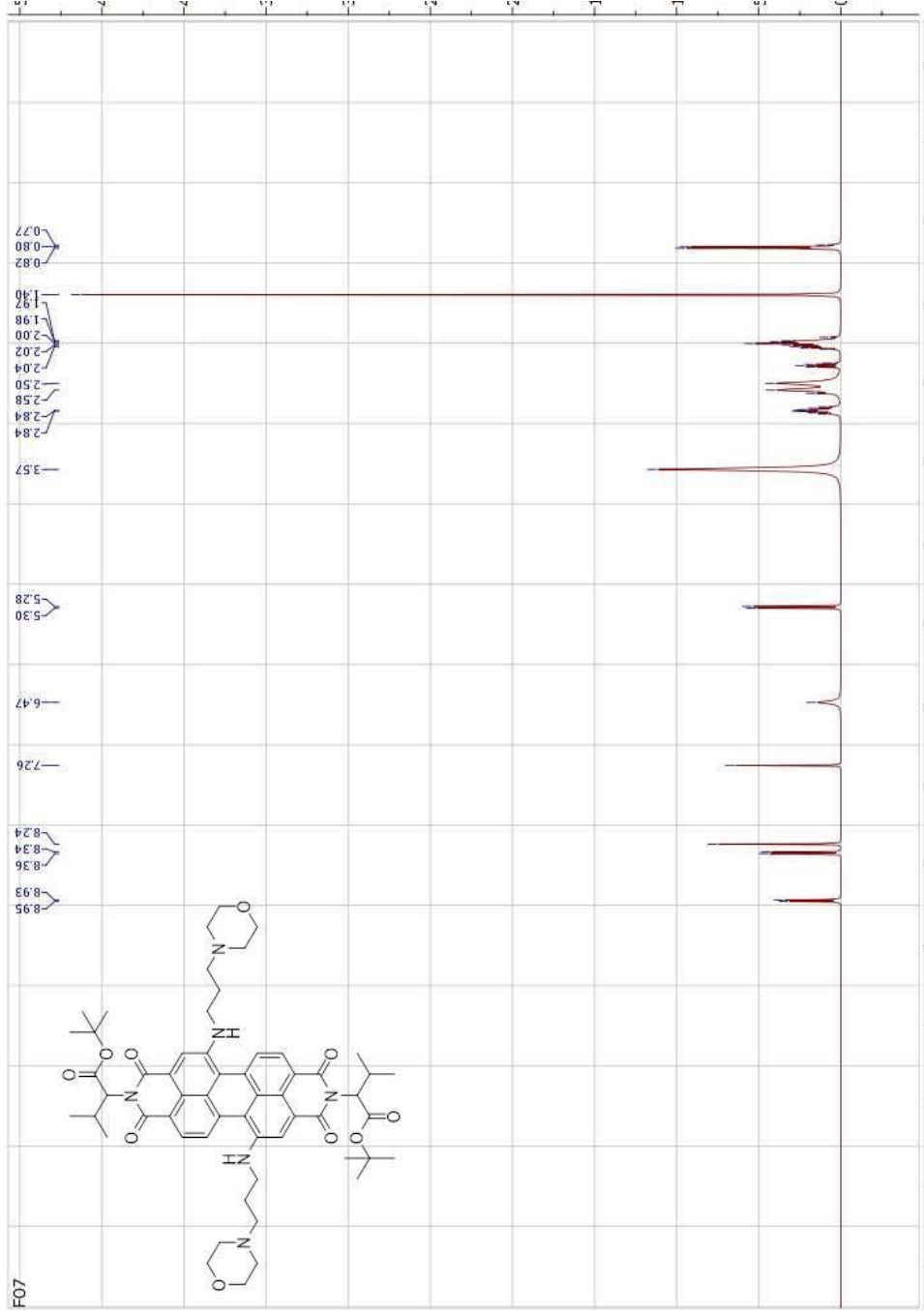
3.5.4 FO6 Maddesinin UV Spektrumu



Şekil 3.20: FO6 Maddesinin UV Spektrumu

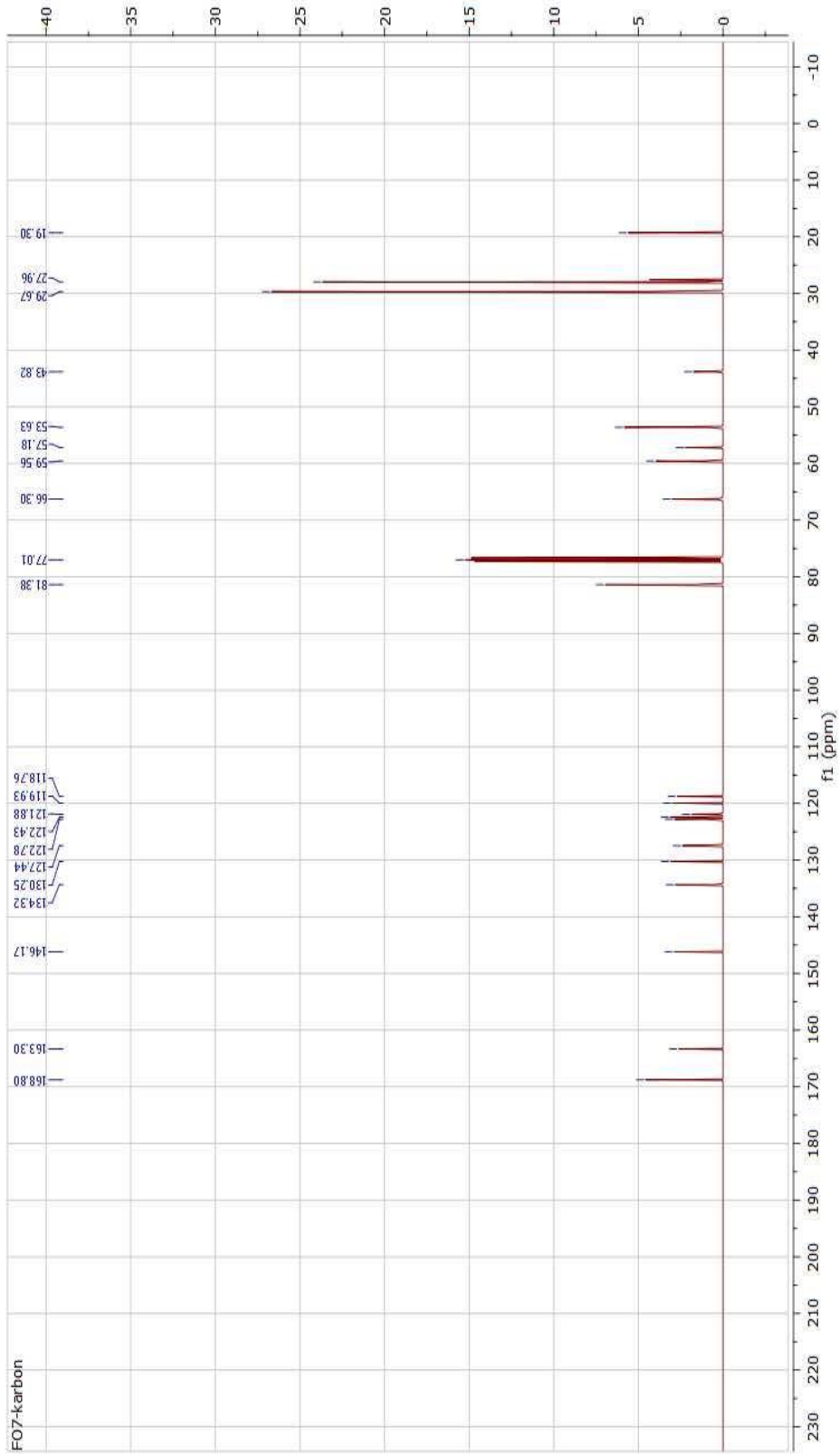
3.6 FO7 Maddesinin Spektrum Verileri

3.6.1 FO7 Maddesinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



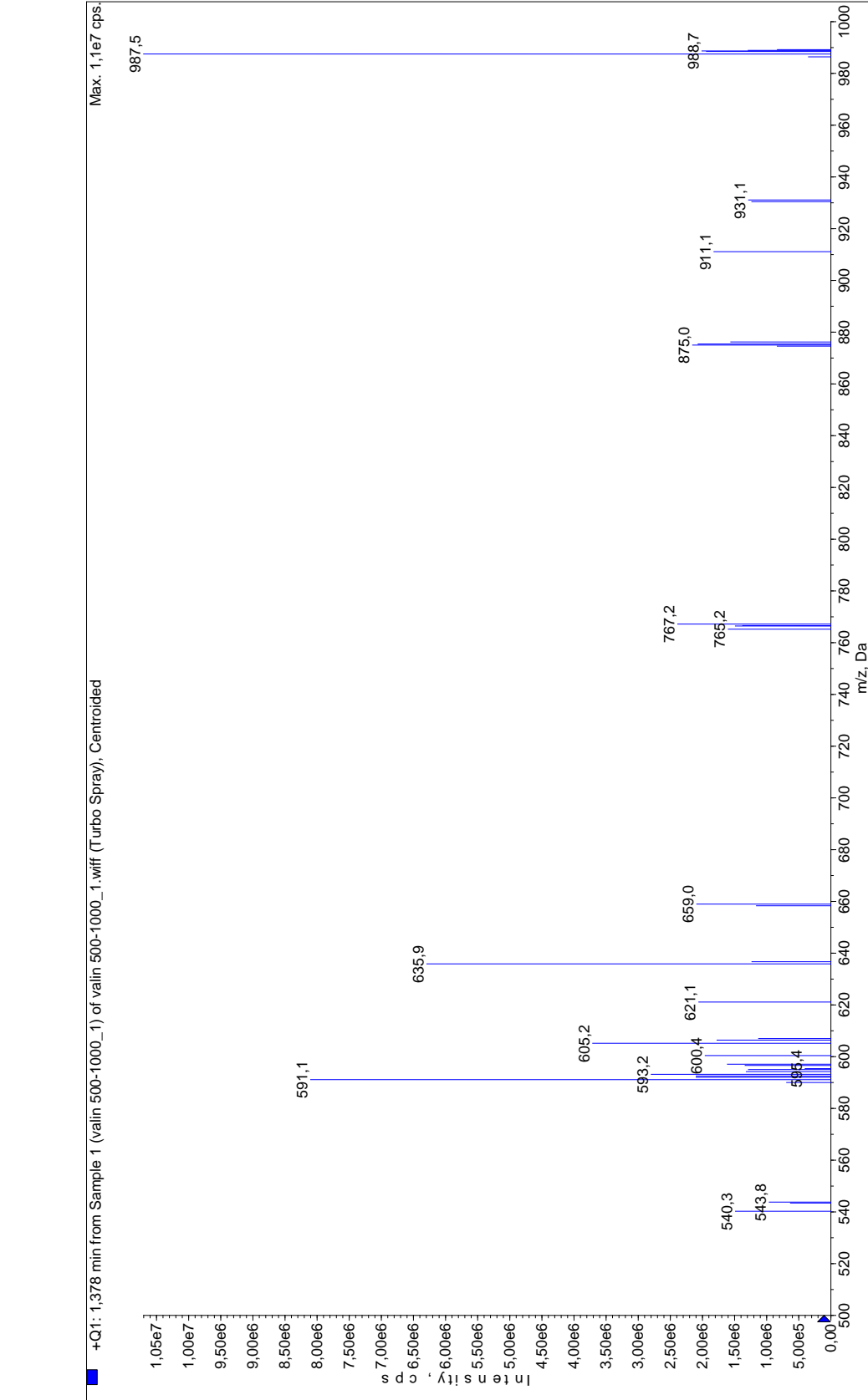
Şekil 3.21: FO7 Maddesinin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu

3.6.2 FO7 Maddesinin ^{13}C -NMR Spektrumu



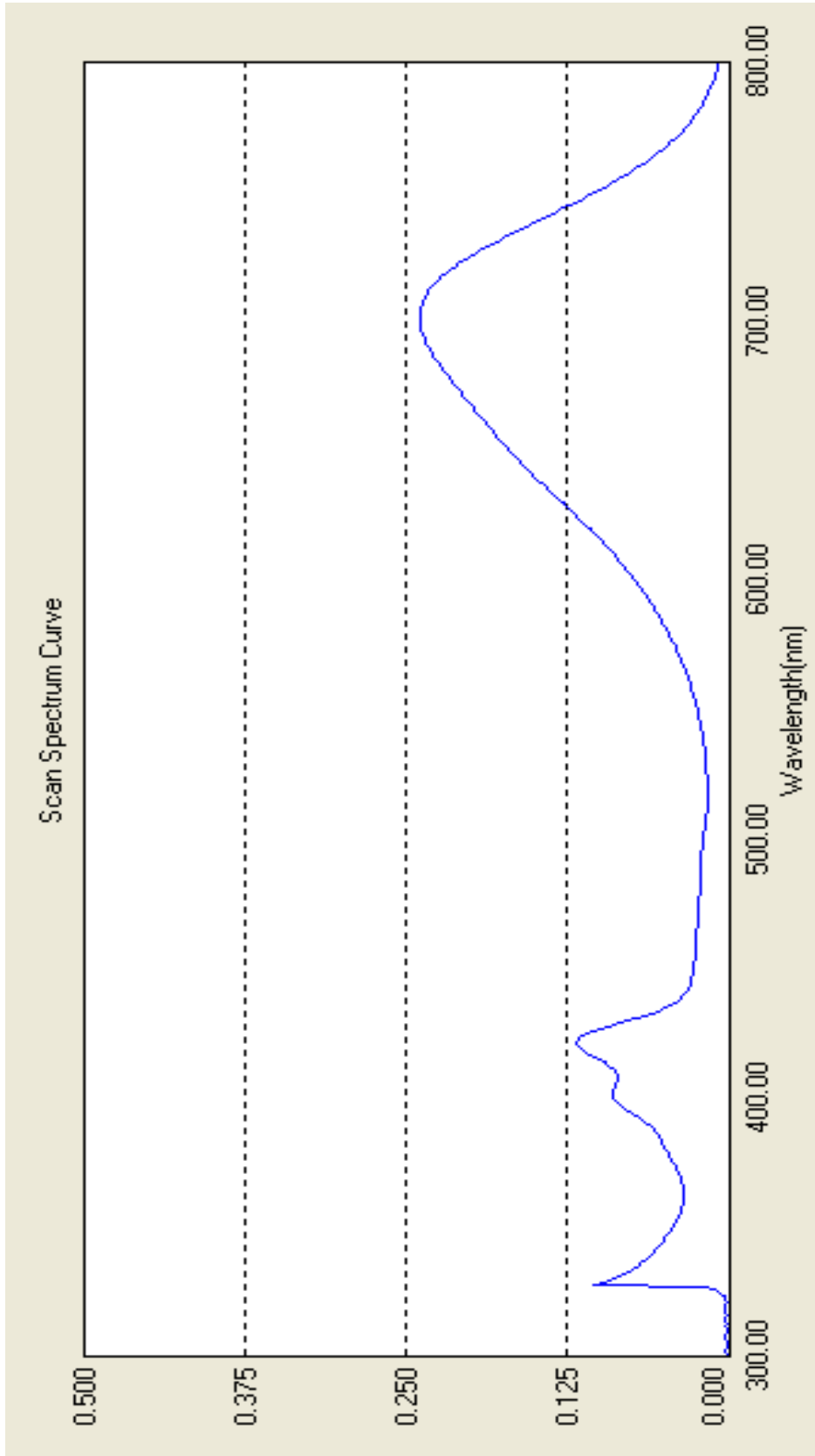
Şekil 3.22: FO7 Maddesinin ^{13}C -NMR Spektrumu

3.6.3 FO7 Maddesinin Kütle Spektrumu



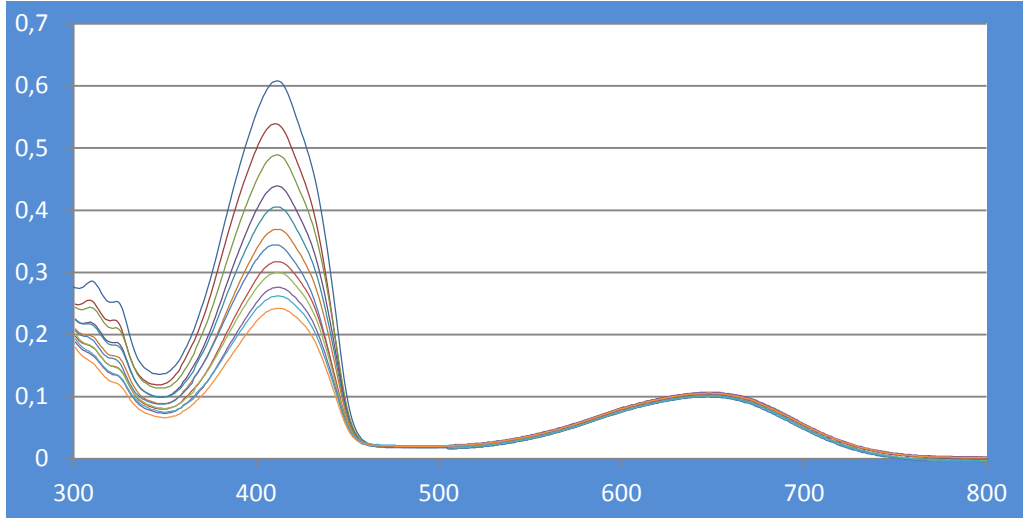
Şekil 3.23: FO7 Maddesinin Kütle Spektrumu

3.6.4 FO7 Maddesinin UV Spektrumu

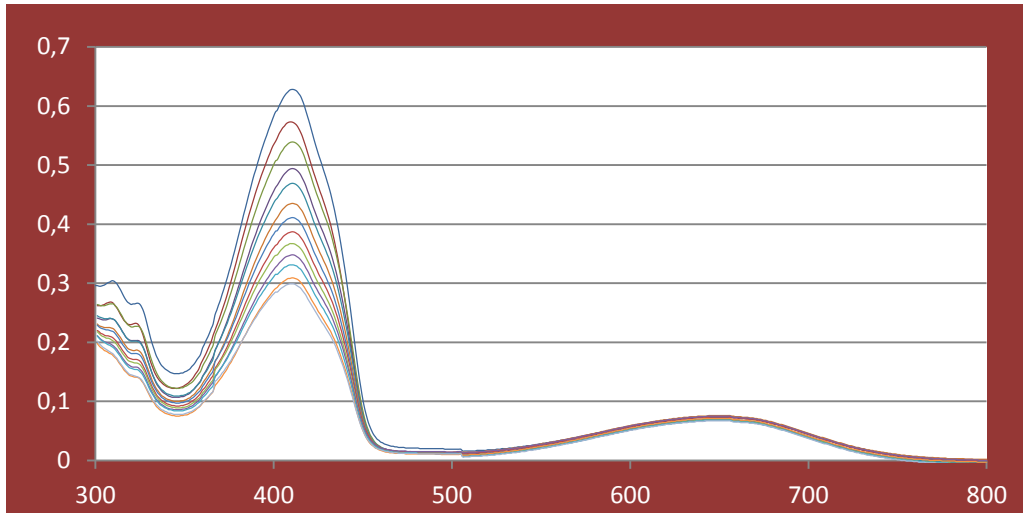


Şekil 3.24: FO7 Maddesinin UV Spektrumu

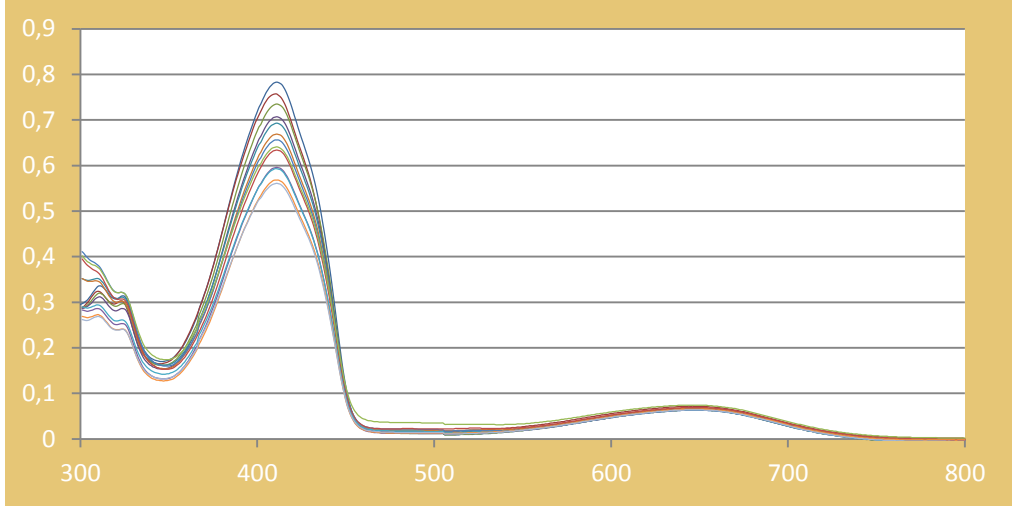
3.7 Singlet Oksijen Oluşumunu Gösteren UV- Grafikleri



Şekil 3.25: 60 dakika boyunca her 5 dakikada bir FÖ3 Maddesinin bulunduğu 1,3-difenil-izo-benzofuranın karşılaştırılmalı absorpsiyon düşüş grafiği.



Şekil 3.26: 60 dakika boyunca her 5 dakikada bir FÖ5 Maddesinin bulunduğu 1,3-difenil-izo-benzofuranın karşılaştırılmalı absorpsiyon düşüş grafiği



Şekil 3.27: 60 dakika boyunca her 5 dakikada bir FÖ7 Maddesinin bulunduğu 1,3-difenil-izo-benzofuranın karşılaştırmalı absorpsiyon düşüş grafiği.

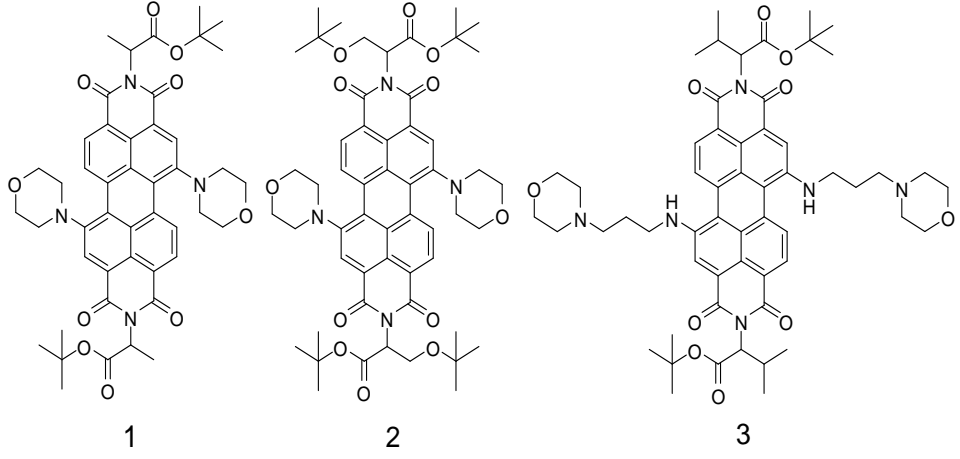
4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Fotodinamik terapi tedavisinin temel prensibi, fotoduyarlaştırıcının sistemik uygulaması ile sensitizeri aktive edecek uygun dalga boyunda bir ışıkla tümörün lokal ışıklandırılmasıdır. Fotodinamik terapide kullanılan ilk fotosensitizerler olan hematoporfirin türevlerinin bazı dezavantajları, bunların yerine daha etkin singlet oksijen ve hidroksit radikalleri oluşturabilecek yeni nesil fotosensitizerler geliştirilmek istenmesine neden olmuştur.

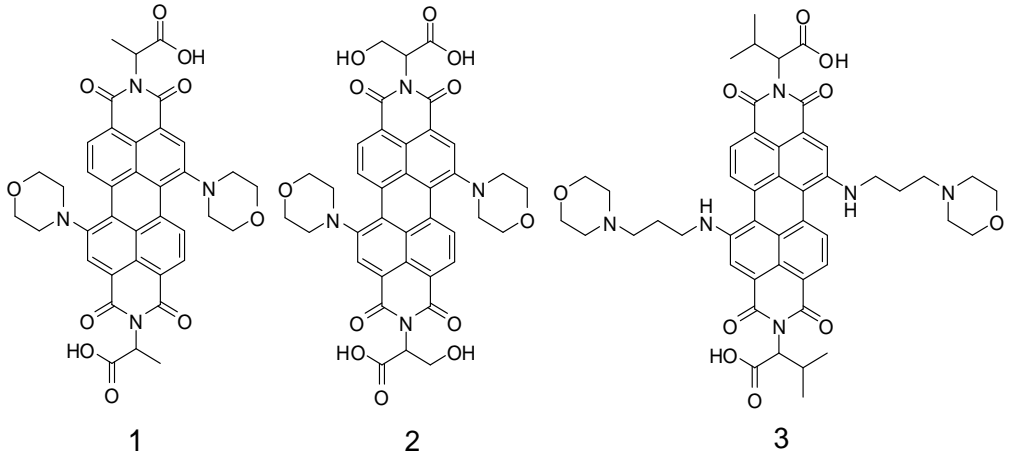
Fotokimyasal ve fotofiziksel özellikleri nedeni ile perilen diimid'ler, PDT'de kullanılma potansiyeli olan moleküllerdir. Perilen diimidlerin foto ve kimyasal kararlılığı vardır fakat görünür bölgede ki kırmızı spektrumda absorpsiyonu yoktur. Ancak alternatif olarak yeşil perilen diimidlerin perilen çekirdeğinde dialkil amino gruplarına sahip oldukları rapor edilmiştir. Bu nedenle 650 nm ötesinde absorpsiyon piki ve nötral pH'da suda çözünürlüğü olan üç yeni yeşil suda çözünür perilen diimid türevleri sentezleyerek kırmızı ışık uyarılması sonucunda singlet oksijen tuzağı olan 1,3- difenil-izo-benzofuran'ın kullanılmasıyla absorbanlarının azalması incelenmiştir.

Sonuçlarımız bu yeni perilen diimidlerin singlet oksijen oluşturmada yararlı bir 'sensitizer' olduğunu göstermiştir.

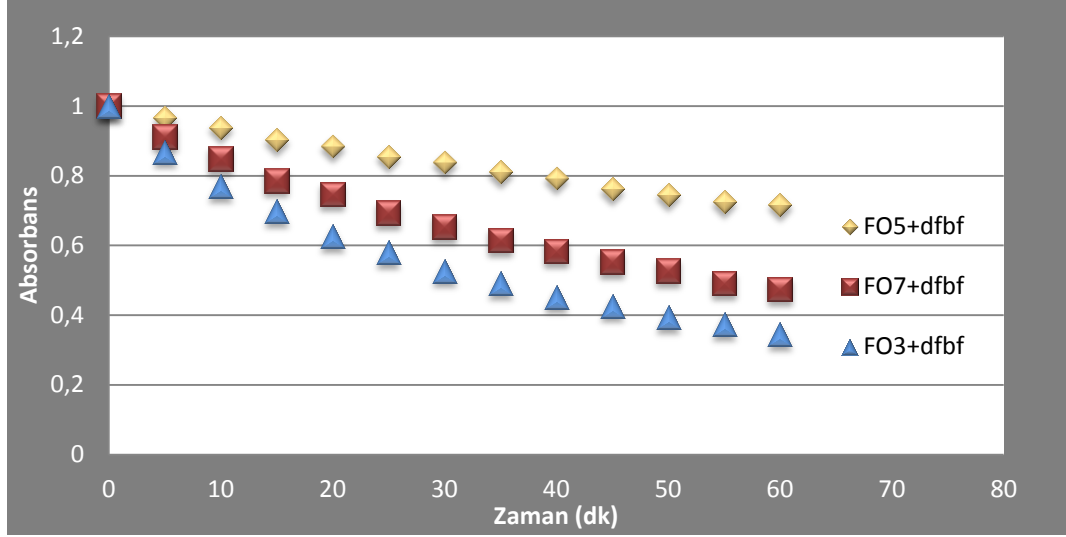
1. Uzun dalga boyunda yeni perilen diimidler (PDI) sentezlendi ve karakterize edildi. PDI sistemlerinin substitusyonları gelişmiş absorban karakteristlik özelliklerini yansıtmak için gösterilmişti, bu nedenle biz benzer türevlerini hedefledik. Sonuç olarak 600-850 nm arasında absorbanları olan aşağıda (1-3) gösterilen 3 yeni perilen diimid türevi (fotosensitizer) sentezledik.



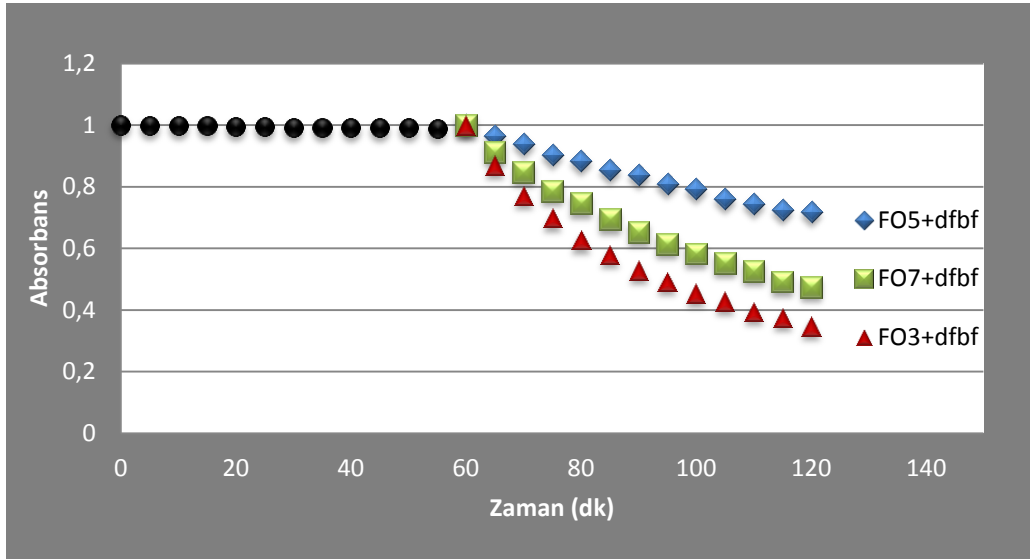
Yukarıdaki maddeler sentezlendikten sonra trifloroasetik asit:kloroform (%50:%50) içinde bir süre karıştırılıp çözücüsü evaporatörde uçurulup vakumda kurutulduktan sonra ter-butil grupları koparılıp karboksilik asit türevi haline getirilmiş oldu.



Aşağıdaki ilk grafik tamamen kırmızı ışık altında uyarılan singlet oksijen tuzağı 1,3-difenilbenzofuran (DFBF) ve 3 farklı yeni yeşil fotosensitizerin absorbanlarının düşüşünü göstermektedir (Şekil 4.1). İkinci grafikte ise singlet oksijen tuzağı olan DFBF karanlıkta aynı kalmıştır fakat fotosensitizerler eklendikten sonra kırmızı ışık altında absorbanlarda farklı oranlarda düşüşler gözlemlenmiştir. Üç farklı fotosensitizerin ilk 60 dakika içerisinde karanlıktaki uyarılması sonucu absorbanında hiçbir değişim olmamış fakat 60 dakikadan sonra kırmızı ışıkta uyarılması ile absorbanında ki düşüş gösterilmiştir (Şekil 4.2).

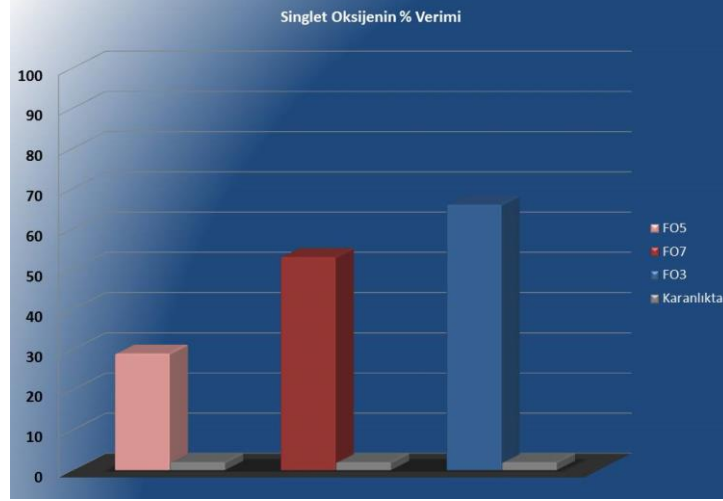


Şekil 4.1: 415 nm'de yeşil perilendiimidlerin varlığında (FÖ3, FÖ5, FÖ7) ve kırmızı ışık altında izopropil alkol içindeki 1,3-difenilbenzofuran'ın (dpbf) düşüşünün karşılaştırmalı grafiği (FÖ3+dfbf (▲), FÖ5+dfbf (■) ve FÖ7+dfbf (◆)).



Şekil 4.2: 415 nm'de yeşil perilendiimidlerin varlığında (FÖ3, FÖ5, FÖ7) kırmızı ışık altında ve karanlıkta izopropil alkol içindeki 1,3-difenilbenzofuran'ın düşüşünün karşılaştırmalı grafiği (FÖ3+dfbf (▲), FÖ5+dfbf (◆) ve FÖ7+dfbf (■)).

Sentezlenen ve tersiyer bütül grupları koparılan fotosensitizerlerimizin (FÖ3, FÖ5, FÖ7) karanlıkta ve kırmızı ışık altında karşılaştırılmalı singlet oksijen verimleri grafikte gösterilmiştir (Şeki 4.3).



Şekil 4.3 Singlet oksijen veriminin karşılaştırmalı grafiği.

2. Suda çözünürlüğü başarılı bir şekilde sağlandı. Suda çözünürlük perilen diimid boyalarının önemli bir problemidir. İmid pozisyonlarındaki karboksi grupları ve diğer polar grupları sayesinde nötral pH solusyonlarında 5 mg/mL çözünürlük elde edildi. Bu önemli bir noktadır.
3. Singlet oksijen reaktif türleri fotodinamik terapide aktif ajan olarak düşünülmüştü ve yeşil PDI fotosensitizerlerinin uyarılması sırasında oluştu.

Sonuç olarak, bu çalışmada bugüne kadar fotodinamik terapi tedavi yönteminde hiç gündeme gelmeyen yeşil perilen diimidlerin devamı olan üç yeni perilen diimid molekülü daha sentezledik. Dolayısı ile bu çalışma oldukça önemli bir bilgi üretecek ve fotodinamik terapinin teknolojisine katkıda bulunacaktır.

5. KAYNAKLAR

- [1] Bonnett, R., *Chemical Aspects of Photodynamic Therapy*, Gordon and Breach Science Publishing, (2000).
- [2] Ceylan, C., "Dermatolojide fotodinamik terapi", *J. Int. Med. Sci.*,1(48), 12-15, (2005).
- [3] Birol, A. ve Kundakçı, B., "Photodynamic Therapy", *Türkiye Klinikleri Dermatoloji*,10, 222-228, (2000).
- [4] Spikers, J.D., "Primary Progresses in Biology and Medicine", New York: Plenum Press, (1985).
- [5] Reed, M., Ackroyd, R., Kelty, C. and Brown, N., "Photochem", *Photobiol*, 74, 656, (2001).
- [6] Pushpan S. K., Venkatraman S., Anand V.G., Sankar J., Parmeswaran D., Ganesan S., et al., *Curr. Med. Chem.*, 2, 187-207, (2002).
- [7] Spikes J. D., "Photochem", *Photobiol.*, 65, 142-147, (1997).
- [8] Kufe, D. W., Pollock R. E., Weichselbaum R. R., Bast R. C., and Gansler T. S., "Cancer Medicine", USA: BC Decker Inc., 6, (2003).
- [9] Kessel, D., "Photodynamic therapy: from the beginning", *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 1, 3-5, (2004).
- [10] Meyer-Betz, F., "Untersuchung uber die biologische (photodynamische) Wirkung des Hamatoporphyrins und anderer Derivate des Blut- und Gallenfarbstoffs", *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 112, 476-503, (1913).
- [11] Policard, A., "Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examines a la lumiere de Wood", *CR Soc. Biol.*, 91, 1423-1424, (1924).
- [12] Figge, F.H.J., Weiland, G.S. and Manganiello, O.J., "Cancer detection and therapy. Affinity of neoplastic, embryonic, and traumatized tissues for porphyrins and metalloporphyrins", *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 68, 640-641, (1948),
- [13] Lipson, R.L., Baldes, E.J. and Olsen, A.M., "The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection", *Nat. Cancer Inst.*, 26, 1-8, (1961).

- [14] Bozkulak, Ö., “Photofrin and indocyanine green-mediated photodynamic therapy in cancer treatment”, Ph.D Thesis, *Boğaziçi University*, İstanbul, (2010).
- [15] Öztürk, A.T., “Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu tedavisinde intravitreal pegaptanib sodyum uygulaması ile fotodinamik terapi ve düşük doz fotodinamik terapi kombinasyonlarının karşılaştırılması”, Uzmanlık Tezi, *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi*, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, (2009).
- [16] Mang T. S., “Lasers and light sources for PDT: past, present and future”, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 1, 4348, (2004).
- [17] Luksiene, Z. “Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment”, *MEDICINA*, 39,12, (2003).
- [18] Dougherty T. J., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2, 83-85,(1984).
- [19] Nyman E. S. and Hynninen P. H., “Photochem”, *Photobio*, 73, 1–28, (2004).
- [20] Allison R. R., Downie G. H., Cuenca R., Hu X. H., Childs C. J. H. and Sibata C. H., “Photodiagn”, *Photodyn*,1, 27-29, (2004).
- [21] Bonnett R. and Martinez G., *Tetrahedron* 57, 9513-9547, (2001).
- [22] Szacilowski, K., Macyk, M., Matuszek, A. D., Brindell, M. and Stochel, G., *Chm. Rev.* 105, 2647-2694, (2005).
- [23] Evenson J. F., Sommer S., Rimmington C. and Moan J. Br., *Cancer*, 55, 483-485, (1987).
- [24] Sternberg E. D., Dolphin D. and Brückner C., *Tet. Let.*, 54, 4151-4202, (1998).
- [25] Moan J. and Peng Q., “An outline history of PDT. Photodynamic Therapy Patrice”, Hong Kong: Sun Fung Offset Binding Co. Ltd., (2003).
- [26] Gilbert, A. and Baggott, J., *Essentials of Molecular Photochemistry*, 501-525, (1991).
- [27] Saczko, J., Kulbacka, J., Chwikowska, A., Lugowski, M. and Banas, T., “Levels of lipid peroxidation in A549 cells after PDT in vitro”, *Annales Academiae Medicae Bialostocensis*, 49, 82–84, (2004).
- [28] Atılgan, S., “Water soluble distyryl-boradiazaindacenes as efficient photosensitizers for photodynamic therapy”, Master Thesis, *Middle East Technical University*, Ankara, (2006).

- [29] Görgülü, A., “Boradiazaindolen türevi yeni fotodinamik terapi reaktifinin tasarımı, sentez ve karakterizasyonu”, Doktora Tezi, *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi*, Kimya Anabilim Dalı, Eskişehir, (2008).
- [30] Koenig, K., “Multiphoton microscopy in life sciences”, *Microsc*, 2, 83-104, (2000).
- [31] Dougherty T. J., Gomer C. J., Henderson B. W., Jori G., Kessel D., Korbek M., et al., *Natl. Cancer. Inst.*, 90, 889-905, (1998).
- [32] Wilson, B., “Photodynamic Therapy. Technologies and Biophysical Techniques for PDT. Photodynamic Therapy Patrice”, Hong Kong: Sun Fung Offset Binding Co. Ltd., (2003).
- [33] Türkşanlı, M., “Covalently functionalized msnas as potential photosensitizing agents for PDT”, Master Thesis, *Bilkent University*, Ankara, (2011).
- [34] Stepp, H., “Principles of clinical photodynamic therapy”, *ACTA Endoscopia*, 33, (2003).
- [35] Moan, J., “Cancer Res.”, 55, 2620-2626, (1995).
- [36] Moor A., “Signaling pathways in cell death and survival after photodynamic therapy”, *Journal of Photochemistry and Photobiology Biology*. 57, 1–13, (2000).
- [37] Plaetzer K., Kiesslich T., Verwanger T., and Krammer B., “The Modes of Cell Death Induced by PDT: An Overview”, *Med. Laser Appl.*, 18, 7–19, (2003).
- [38] Searle J., Kerr J.F.R., Bishop C.J., “Necrosis and apoptosis”, *Pathology Annual*, 17, 229-59, (1982).
- [39] Erdogan B.B. ve Uzaslan E.K. “Apoptozis mekanizmaları: Tümör gelişiminde Fas-FasL bağımlı apoptozis”, *Akciger Arsivi*, 4, 165-174, (2003).
- [40] Nowis D, Makowski M, Stoklosa T, Legat M, Issat T, and Jakub G., “Direct tumor damage mech of photodynamic therapy”, *Acta Biochim Polon*, 52, 339–352, (2005).
- [41] Cormier, R.A. ve Gregg B.A., “Self-organization in thin films of liquid crystalline perylene diimides”, *The Journal of Physical Chemistry B*, 101 (51), 11004-11006, (1997).

- [42] Langhals, H., " Control of the interactions in multichromophores : Novel concept. Perylene bisimides as components for larger functional units", *Helvetica Chimica Acta.*, 88(6), 1309-1349, (2005).
- [43] Cormier, R.A. and Gregg, B.A., " Synthesis and characterization of liquid crystalline perylene diimides ", *Chem. Mater.*,10 (5), 1309-1319, (1998).
- [44] Edvinsson, T., Li ,C., Pschirer. N., Schöneboom, J., Eickemeyer, F. and Sens, R., et al., "Intramolecular Charge-Transfer Tuning of Perylenes: Spectroscopic Features and Performance in Dye-Sensitized Solar Cells ", *The journal physical chemistry letter*, 111(2), 15137-15140 , (2007).
- [45] Ünal, A.A., "Inhibited Spontaneous Emission of Perylene Dye Molecules Embedded in Nanocavities ", M.Sc.Thesis, Natural Sciences, *University of SABANCI*, Istanbul, 19-21, (2005).
- [46] Bamfield B., "Chromic Phenomena: Technological Applications Of Color Chemistry", *The Royal Society Of Chcmistry Publishing*, Cambridge, 169-184, (2001).
- [47] Herbst H. and Hunger K. "Industrial Organic Pigments", *WILEY-VCH*, 3, 474-477, (2004).
- [48] Icli S. and İçil, H., "A thermal and photostable reference probe for Q_i measurements:chloroform soluble perylene 3.4.9,10-tetracarboxylic acid-bis-N,N'-dodecyldiimide", *Spectrosc. Lett.*, 29, 1253-1257, (1996).
- [49] Bavdek G., "Study of Structural and Electronic Properties of Thin Metallic and Organic Films", Doctoral Thesis, *University of Ljubljana Faculty of Mathematics and Physics Department of Physics*, Kranj, 101–103, (2006).
- [50] Kaur B., "Development of IR-reflective pigments for coatings and polymers", Doctor of philosophy, *Environmental and Chemical Engineering RMIT University*, Melbourne, Australia, 33-36, (2012).
- [51] Cormier, R.A., Gregg, B.A., "Synthesis and characterization of liquid crystalline perylenediimides.", *Chem. Mater.*, 10, 1309-1319. DOI: 10.1021/cm970695b, (1998).
- [52] Kim, J.Y. "Mobility of electrons and holes in an n-type organic semiconductor perylene diimide thin film", *Current Applied Physics*, 5 (6), 615-618, (2005).

- [53] Nalçacıgil, Z., "Perylene türevi organik yarıiletken ince filmlerin optik özelliklerinin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Fizik Anabilim Dalı, Konya, (2011).
- [54] Gregg B.A. Sprague J. and Peterson M.W., "Long-range singlet energy transfer in perylene bis(phenethylimide) films", *Phys Chem B*, 101, 5362–5369, (1997).
- [55] Keskin, T., "Perilendiimid türevlerinin sentezlenerek ilaç direnç ve hedef mekanizmaları üzerine etkilerinin incelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir, (2011).
- [56] Gebeyehu D., et. al., 2004; WO/2005/124453 (patent); Chuang, K. H. et. al, (2006).
- [57] Dubey R.K., Efimov, A. and Lemmetyinen H., "1,7 and 1,6 Regioisomers of Diphenoxy and Dipyrrolidinly Substituted Perylene Diimides: Synthesis, Separation, Characterization and Comparison of Electrochemical and Optical Propertie ", *Chem.Mater.*, 23, 778-788, (2011).
- [58] Dinçalp H., Aşkar, Z., Zafer C. and İçli S., "Effect of side chain substituents on the electron injection abilities of unsymmetrical perylene diimide dyes ", *Dyes and Pigments* , 91, 182-191, (2011).
- [59] Refiker H. ve İcil H., " Amphiphilic and Chiral unsymmetrical perylene dye for solid state dye sensitized solar cell ", *Turk. J. Chem.*, 35, 847-859, (2011).
- [60] Zollinger H., "Color Chemistry: Synthesis, Properties and Applications of Organic Dyes and Pigments ", *Weinheim VCH*, 34-46, (2003).
- [61] Wurthner F., " Perylene bisimide dyes as versatile building blocks for functional supramolecular architecture", *Chem. Commun.*, 14, 1564-1579, (2004).
- [62] Huang L., Zhu F., Liu C., Wang L., Geng Y. and Yan D., "Heteroepitaxy growth high performance films of perylene diimide derivatives", *Organic Electronics*, 11, 195–201, (2010).
- [63] Langhals H., "Control of the Interactions in Multichromophores: Novel Concepts. Perylene Bis-imides as Components for Larger Functional Units", *Helvetica Chimica Acta*, 88, 1309–1343, (2005).

- [64] Dincalp H. and İçli S., "Photoinduced electron transfer-catalyzed processes of sulfoaminoperylene diimide under concentrated sun light", *Solar Energy* 80, 332-346, (2006).
- [65] Yağan, Ş., "Perilendiimid türevlerinin sentezlenerek antimikrobiyal aktivitesinin çalışılması", Yüksek Lisans Tezi, *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir, (2014).
- [66] Jin, Y., Hua, J. Wu, W., Ma, X., et al, "Synthesis characterization and photovoltaic properties of two novel near-infrared absorbing perylene dyes containing benzo[e]indole for dye sensitized solar cells." *Synthetic Met.*, 158, 64-71, DOI: 10.1016/j.synthmet.2007.12.005, (2008).
- [67] Turkmen, G., Erten-Ela, S., İcli, S., "Highly soluble perylene dye: Synthesis, photophysical and electrochemical characterization." *Dyes Pigm.*, 83, 297-303, DOI: 10.1016/j.dyepig.2009.05.014, (2009).
- [68] Sapagovas, V.J., Gaidelis, V., Kovalevskij, V., Undzenos, A., "3,4:9,10-Perylene tetracarboxylic acid derivatives and photophysical properties.", *Dyes Pigm.*, 71, 178-187. DOI:10.1016/j.dyepig.2005.06.012, (2006).
- [69] Wang, F., Tang, J., Liu, J., et al, "Highly efficient photoinduced electron transfer in a novel Tetrakis (tetraphenyl porphyrin at a zinc) perylenetetracarboxylic diimide array and its application to a photovoltaic device." *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 84(4), 427-436. DOI: 10.1246/bcsj.20100305, (2011)
- [70] Tamizhmani, G., Dodelet, J.P., Cote, R., et al, "Photoelectrochemical characterization of thin-films of perylenetetracarboxylic acid-derivatives.", *Chem. Mater.*, 3(6), 1046-1053. DOI: 10.1021/cm00018a019, (1991).
- [71] Klebe, G., Graser, F., Hadicke, E. et al, "Crystallochromy as a solid-state effect-correlation of molecules-confirmation, crystal packing and color in perylene-3,4:9,10-bis(dicarboxylic diimide) pigments." *Acta Crystallogr. Sect. B: Struct. Sci.*, 45, 69-77. DOI: 10.1107/S0108768188010407, (1989)

- [72] Holtrup, F.O., Muller, G.R.S., Quante, H., Defeyter, S., et al, “Terryleneimides: New NIR fluorescent dyes.”, *Chem. Eur. J.*, 3(2), 219-225. DOI: 10.1002/chem.19970030209, (2002).
- [73] Yukruk, F., Dogan, A. L., Canpinar, H., Guc, D., et al, “Water soluble green perylenediimide (PDI) dyes as potential sensitizers for photodynamic therapy.”, *Org. Lett.*, 7(14), 2885-2887, DOI: 10.1021/ol050841g, (2005).
- [74] Akçay, F., “Perilendiimid türevlerinin sentezlenerek çeşitli biyolojik hedeflere olan etkilerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir, (2011).
- [75] Tunçer, S., “Yeni sentezlenmiş ışığa duyarlı maddeler (fotosensitayzırlar) kullanarak uygulanan fotodinamik terapinin serviks epitelyal karsinoma ve mezotelyoma hücrelerine etkisi”, Yüksek Lisans Tezi, *Gebze İleri teknoloji Enstitüsü Fen Bilimleri Enstitüsü*, Biyoloji Anabilim Dalı, Gebze, (2007).