

Fotodinamik Terapi İçin OktadodesiloksiSilicon(IV) Ftalosiyanın Bileşiğinin Sentezi ve Fotofizikokimyasal Özellikleri

Ömer GÜNGÖR^{1*}, Hatice ULUŞAN², Zafer YAZICIGİL²

ÖZET:Bu çalışmada, oktaodesiloksi silisyum(IV) ftalosiyanın türevi sentezlenmiş ve yapısı spektrofotometrik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Sentezlenen ftalosiyanın bileşiği tetrahidrofuran, etil asetat, CH₂Cl₂, N,N dimetilformamid, dietil eter, CHCl₃, etil alkol, ve asetonitril içinde iyi bir çözünürlük sergilemektedir. Silisyum ftalosiyanın bileşiğinin fotodinamik terapide fotoduyarlastırıcı olarak kullanılabilirliğini araştırmak için fotofizikokimyasal özellikleri DMF içerisinde araştırılmıştır. Singlet oksijen, fotobozunma ve agregasyon özellikleri standart unsubstitüe silisyum ftalosiyanın ve çinko ftalosiyanın ile karşılaştırılmıştır. Singlet oksijen kuantum verimi'nin (Φ_{Δ}) standart olarak kullanılan Si(IV)Pc'nin değerine çok yakın olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler:Ftalosiyanın, silisyum, PDT, singlet oksijen

Synthesis and Photophysicochemical Properties of Octadodecyloxy Silicon(IV) Phthalocyanine for Photodynamic Therapy

ABSTRACT:Octadodecyloxysilicon(IV) phthalocyanine derivative was synthesized and its structure was determined by spectrophotometric methods. The synthesized phthalocyanine compound exhibits good solubility in tetrahydrofuran, ethyl acetate, CH₂Cl₂, N,Ndimethylformamide, diethyl ether, CHCl₃, ethyl alcohol and acetonitrile. The photophysicochemical properties of the silicon phthalocyanine compound in photodynamic therapy were investigated in DMF. Singlet oxygen, photodegradation and aggregation properties were compared with standard unsaturated silicon phthalocyanine and zinc phthalocyanine. Singlet oxygen quantum yield (Φ_{Δ}) was found to be very close to the value of Si (IV) Pc used as standard.

Keywords:Phthalocyanine, silicon, PDT, singlet oxygen

¹ Ömer GÜNGÖR (Orcid ID: 0000- 0002-3835-2920), Kocaeli Üniversitesi, Hereke Ö.İ.U. MYO, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknikleri Bölümü, Kocaeli.

² Hatice ULUŞAN (Orcid ID: 0000-0003-1449-0904), Zafer YAZICIGİL (Orcid ID: 0000-0001-7048-7940), Selçuk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Konya, Türkiye

* Sorumlu Yazar/Corresponding Author:Ömer GÜNGÖR, e-mail: omer.gungor@kocaeli.edu.tr

GİRİŞ

Ftalosiyaninler (Pcs) düzlemsel makrosiklik moleküllerdir ve iç çekirdek döngüsünde azot atomları içerirler. Ftalosiyaninler, metaloftalosiyaninler (MPcs) oluşturmak için Pc halkasının iç çekirdeği içinde 70'den fazla metalik ve metalik olmayan iyonları koordine etme potansiyeline sahiptir. 1933 yılında Linstead tarafından "ftalosiyanin" terimi ilk kez yeni bir organik bileşik sınıfı olarak tanımlanmıştır. Ftalosiyanin bileşikler, 18 π -elektronik yapıyı delokalize ettiğinden dolayı görünür optik özellikler ve iyi termal stabiliteye sahiptirler (Kadish ve ark., 2000). Metaloftalosiyanin bileşiklerinin, çoğu yaygın organik çözücü içinde genellikle düşük çözünürlük özellikleri gösterdikleri bilinmektedir. Ftalosiyanin üzerinde farklı gruplar substitüe edilerek bu bileşiklerin çözünürlüğünü artırılmaya çalışılmaktadır. Yapısal izomerlerin oluşumu ve yüksek dipol momentleri nedeniyle tetra-ikameliftalosiyanin bileşikler okta-ikameli türlerine göre daha fazla çözünürlüğe sahiptirler (Lenzoff ve ark., 1993). Fotokimyasal, fotofiziksel, optik, elektrokimyasal özellikler, biyolojik fonksiyonlar ve yüksek stabilite gösterdikleri için, bilim insanları tarafından Pcs ve metal komplekslerinin sentez ve uygulamalarına büyük ilgi gösterilmektedir. Ftalosiyaninler kanserin fotodinamik tedavisi için fotosensitizörler (PDT) (Durmuş, 2012), optik diskler (Gu ve ark., 1995), sıvı kristaller (Durmuş ve ark., 2006) ve gaz algılama (Guillaud ve ark., 1998) gibi birçok alanda kullanılmaktadır.

Işığın tek başına veya bir kimyasal madde ile birlikte olan terapi etkisi uzun zamandır bilinmektedir. Fotodinamik etki Raab tarafından 1900 yılında keşfedilmiştir. MeyerBeltz ise 1913 yılında kendi vücuduna 200 mg hematoporfirin enjekte ederek fotodinamik etkiyi ilk kez denemiştir. Fotoporfirin 1993 yılından bu yana bazı kanser türlerinin tedavisi için Amerika, Kanada, bazı Avrupa ülkeleri ve Japonya da kullanılmaktadır. Tıp alanında büyük bir devrim

niteliğinde olan fotodinamikterapi (PDT) kanserin cerrahi müdahaleye gerek kalmadan ve minimum zararla yavaşlatılabileceğini hatta durdurulabileceği bir tedavi yöntemidir. PDT'de kullanılacak olan fotoduyarlaştırıcı; toksik özellik göstermemeli, belli bir dalga boyundaki ışık ile aktif hale gelmeli, toksik olmayan çözücülerde çözünmeli, singlet oksijen üretmeli, kanserli hücrelere karşı seçici olmalı ve normal hücrelerden hızlıca uzaklaşmalıdır (Durmuş, 2012).

Bu çalışmanın ilk basamağında oktadodesiloksisubstitüe Si(IV) ftalosiyanın bileşiği sentezlenmiştir. Çalışmanın ikinci basamağında sentezlenen ftalosiyanın bileşiğinin (5) PDT özelliklerinin belirlenmesi amacıyla fotofizikokimyasal (floresan, foto bozunma, singlet oksijen kuantum verimi, fotobozunma kuvantum verimi) özellikleri incelemiştir.

MATERYAL VE YÖNTEM

1,3-difenilizobenzofuran (DPBF) ve SiCl₄ Merck'ten satın alındı ve alındıkları gibi kullanıldı. Kullanılan çözücüler, saflaştırıldı, kurutuldu ve moleküler elekler üzerinde depolandı. Tüm reaksiyonlar Schlenk sistemi kullanılarak kuru ve oksijensiz azot atmosferi altında gerçekleştirilmiştir. DMF (dimetilformamit), Perrin ve Armarego tarafından tarif edildiği gibi kurutuldu ve saflaştırıldı.

Sentez

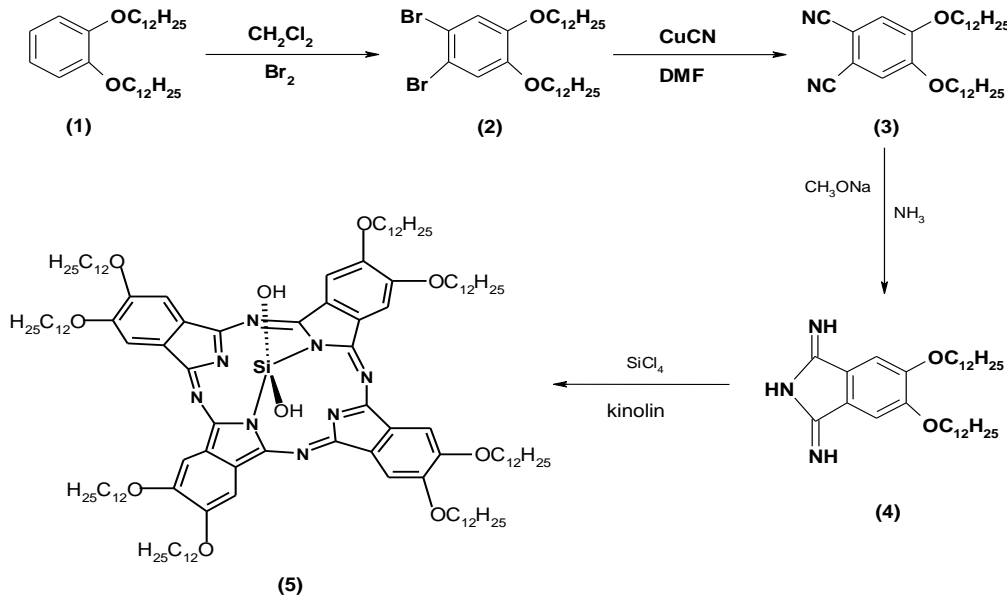
Bileşik 1, 2, 3 ve 4 literatürdeki metoda göre sentezlenmiştir (Gürek ve ark., 1994) (Şekil 1).

OktadodesiloksiDihidroksi(IV) Silisyum Ftalosiyanın Sentezi

1 g (1.94mmol) 1-dodesiloksi-4,5-disiyanobenzen-diiminoisindolin (4)10 ml kuru kinolinde oda sıcaklığında karıştırılır. Üzerine 0,48 ml (2,91 mmol) SiCl₄ ilave edilir. Hızlı bir şekilde ısıtılarak 3 saat refluks edilir. Daha sonra Kinolin indirgen basınçta kuruluğa kadar uçurulur. Katı kısım etil alkol, etil asetat ve

aseton ile yıkanır. Kolon kromatografisi (kloroform) ile saflaştırılır. e.n.>400. FT-IR ν_{\max} / cm^{-1} : 3424 (OH), 2920-2851 (aliphatic C-H), 1605 (C=N), 1535 (C=C), 1465, 1424, 1391, 1284, 1202, 1086, 1048, 891, 834 (Si-OH), 751. ^1H NMR (CDCl_3) (δ :ppm): 9,08 (s, Pc-H, 8H), 3,65 (t, J = 2,9 Hz, O-CH₂, 16H), 1,81 (q, O-C-CH₂, 16H), 1,34–1,52 (m, C-CH₂-C, 144H), 0,92

(t, J = 2,9 Hz, CH₃, 24H), -2,12 (s, OH, 2H). UV-Vis (DMF): λ_{\max} , nm (log ϵ): 701 (4,85), 668 (4,48), 634 (4,16), 360 (4,48). Hesaplanan: C₁₂₈H₂₁₀O₁₀N₈Si: C, 75,02; H, 10,33%; N, 5,47 % Bulunan: C, 75,82; H, 11,52%; N, 5,45. MS (ES⁺), (m/z): Hesaplanan: C₁₂₈H₂₁₀O₁₀N₈Si, 2049,16; Bulunan: 2050,09 [M+1]⁺, 2032,35 [M-OH]⁺, 2017,48 [M-2OH]⁺.

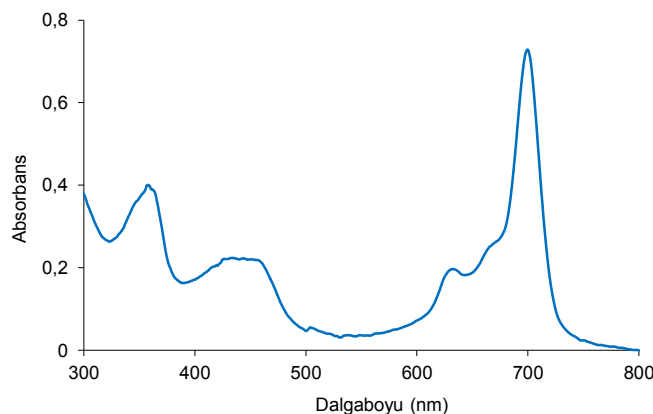


Şekil 1. Oktadodesiloksi dihidroksi silisyum(IV) ftalosiyanın sentezi

BULGULAR VE TARTIŞMA

Sentezlenen bileşikler 5'in yapısı, ^1H NMR spektroskopisi, kütle spektroskopisi, FT-IR ve element analizi ile aydınlatılmıştır. Bileşik 5'in FT-IR spektrumları incelendiğinde; 3324 cm^{-1} de Si-OH, Alifatik CH gerilmeleri 2920-2851 cm^{-1} , aromatik -C=N- gerilmesi 1535 cm^{-1} , aromatik -C=C- gerilmesi 1605 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. UV-Vis spektroskopisi,

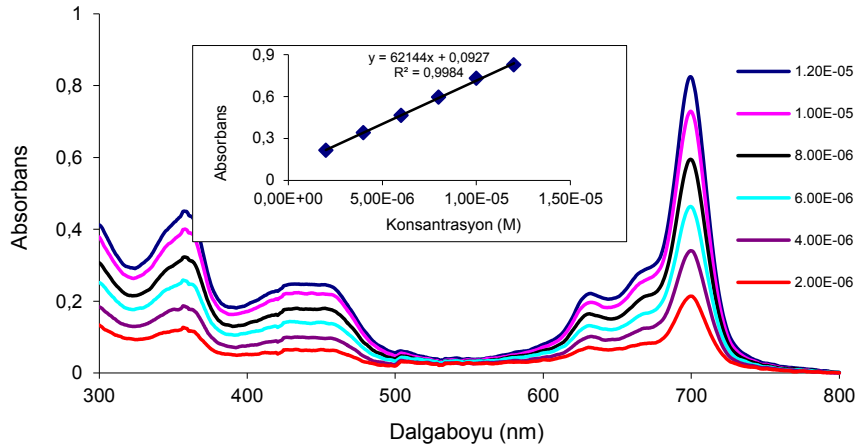
ftalosiyanın oluşumunu doğrulamak için en basit yöntem olarak kabul edilmektedir. İncelenen ftalosiyanın bileşiğinin UV spektrumu, seyreltik DMF solüsyonunda kaydedildi. Şekil 2, ftalosiyanın bileşiğinin DMF içinde $1,0 \times 10^{-5}$ M konsantrasyonunda absorpsiyon spektrumlarını göstermektedir. Ftalosiyaninlere ait karakteristik B bandı 360 nm'de, Q bandı ise 701 nm'de gözlenmiştir.



Şekil 2. Bileşik 5'in DMF içerisindeki UV-Vis spektrumu. $1,0 \times 10^{-5}$ M

NMR spektrumunda aksiyal konumdaki OH gruplarına ait pikler manyetik anizotropinin etkisinden dolayı negatif bölgede -2,12 ppm'de görülmektedir. Ftalosiyanın aromatik halkasında ki nonperiferel pozisyonundaki

hidrojenler 9,08 ppm'de singlet olarak çıkmaktadır. Kütle spektrumunda ise moleküler iyon piki 2050,09 [M+1]⁺da saptandı. Bu bilgiler bileşik 5'in yapısını doğrulamaktadır.



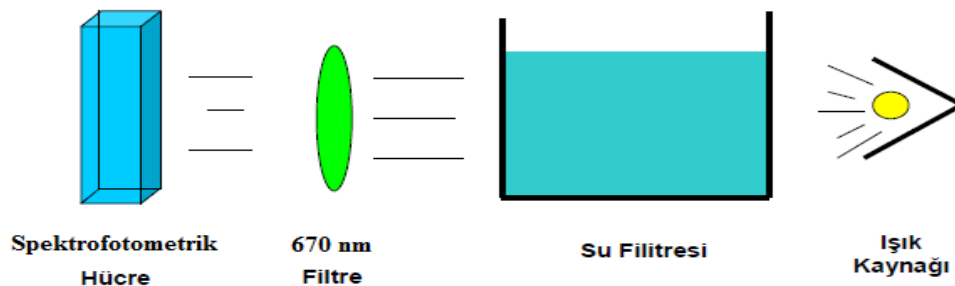
Şekil 3. Farklı konsantrasyonlarda DMF içinde bileşik 5'in agregasyon davranışları

Ftalosiyanın, ftalosiyanın halkaları üzerindeki elektronların moleküller arası π - π etkileşimlerine bağlı olarak, organik çözücüler içinde agregat oluşturmaktadır. Agregasyon genellikle ftalosiyanın UV-Vis spektrumlarındaki değişikliklerle ve çoğunlukla konsantrasyonun absorpsiyon spektrumları üzerindeki etkisinin analizine dayanarak belirlenir. Agregasyon; sıcaklık, konsantrasyon, sübstitüentlerin yapısı ve kompleks metal iyonları gibi birçok parametreyle ilişkilidir (Durmuş ve ark., 2006). Bu çalışmada, ftalosiyanın agregasyon davranışı DMF içinde incelenmiştir. Ftalosiyanın bileşiğinin DMF içerisinde Lambert-Beer yasasına ($1,2 \times 10^{-5}$ ila $2,0 \times 10^{-6}$ M arasında) herhangi bir

agregasyon davranışı olmaksızın uyulduğu bulunmuştur (Şekil 3).

Fotokimyasal çalışmalar

Ftalosiyanın fotokimyasal ve fotofiziksel özellikleri ile ilgili Gebze Teknik Üniversitesinden Mahmut Durmuş ve çalışma ekibi tarafından yapılmış birçok önemli çalışma bulunmaktadır (Durmuş 2012; Durmuş ve ark., 2006; Ertem ve ark., 2018; Gürol ve ark., 2018; Güngör ve ark., 2018). Singlet oksijen kuantum ve fotobozunma kuantum verilerini belirlemek amacı ile Şekil 4'teki düzenek kullanılmıştır. Işık kaynağı olarak 30 Volt'luk General Electric Quartz lamb, Ultraviyole ve infrared radyasyonları filtrelemek için 670nm'lik bir filtre ve su filtresi kullanılmıştır.



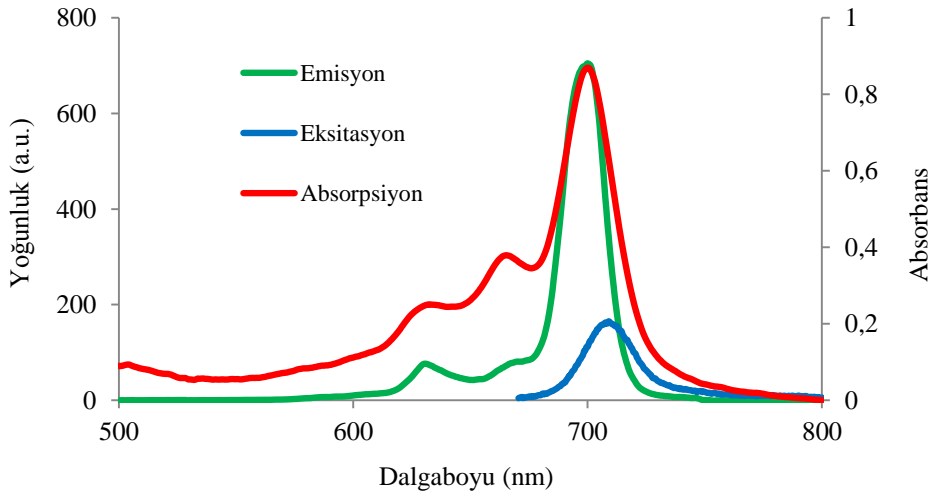
Şekil 4. Fotokimyasal ölçüm düzeniği

Floresans Quantum Verimi (Φ_F)

Moleküllerin ışığı soğurması elektronlarının çekirdek etrafındaki dağılımına bağlıdır. Molekülün fotonu soğurması ile en son enerji düzeyindeki bir elektronu daha yüksek enerjili orbitale geçer. Molekül bu şekliyle uyarılmış ve kararsız durumdadır. Kararlı hale dönmek için yüksek enerjili orbitale geçen elektron aldığı enerjiyi vererek tekrar düşük enerjili orbitale döner. Moleküllerin ışıkla etkileşimleri sonucunda uyarılmaları ve bu uyarılmanın nasıl sonlandığı Jablonski diyagramı kullanılarak açıklanabilmektedir. Foton soğurulmasıyla uyarılma süreci çok hızlıdır (10^{-14} – 10^{-15} s). Uyarılmış elektron farklı yollar kullanarak temel hale dönmektedir. Bu geçişler fosforesans, floresans gibi foton yayımı ve titreşim geçişleri, iç dönüşüm, dış dönüşüm, sistemler arası geçiş, ön ayrışma gibi ışısız ısı veya kinetik geçişlerdir. Fotoduyarlayıcıların floresan davranışı, vücutta bunların izlenmesi veya kanser hücrelerinin belirlenmesi için önemlidir (Gillenwater ve ark., 1998). Bir tedavinin

potansiyel başarısına veya başarısızlığına, fotoduyarlayıcının floresan davranışındaki tedavi öncesi, sırası ve sonrasında fark değerlendirilerek karar verilebilir (Braichotte ve ark., 1996).

Sentezlenen silisyum ftalosiyanın bileşiklerinin floresans emisyon, eksitasyon ve absorpsiyon ölçümleri DMF içerisinde yapılmıştır. Standart olarak süstitüe olmamış Silisyum(IV)ftalosiyanın bileşiği kullanılmıştır. Şekil 5’de bileşik 5’in absorpsiyon, floresans emisyon ve eksitasyon spektrumları yer almaktadır. Bileşik 5 eksitasyon spektrumunun şekli absorpsiyon spektrumunun şekline benzemektedir. Bu uyarılan bileşikteki (5) temel halin nükleer konfigürasyonun, eksitasyon sırasında etkilenmediğini göstermektedir. Floresans kuantum (Φ_F) literatürdeki metoda göre hesaplanmıştır (Durmuş ve ark., 2011). Bileşik 5’in floresans kuantum (Φ_F) değeri ($\Phi_F = 0,11$) standart Si(IV)Pc’nin değerinden ($\Phi_F = 0,52$ (Atmaca ve ark., 2015))daha düşüktür.



Şekil 5. Bileşik 5’in DMF içerisindeki absorpsiyon, eksitasyon ve emisyon spektrumları

Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_Δ)

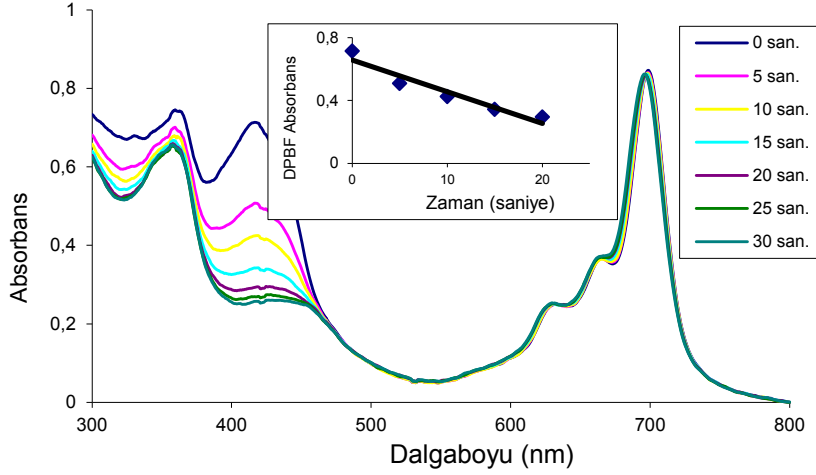
İdeal bir fotoduyarlayıcı, üretilen fototoksik singlet oksijeni sayesinde belirlenir. Singlet oksijen, triplet durumundaki oksijenin bir fotoduyarlayıcı ile etkileşime girdiğinde üretilir. Uyarılmış ftalosiyanın tarafından sağlanan singlet oksijen miktarı, singlet oksijen kuantum

verimi (Φ_Δ) ile ifade edilmektedir. Singlet oksijen üretimini belirlemek için tetrasodyum antresen-9,10-bismetilmalonat (ABMM), 1,3-difenilizobenzofuran (DPBF), keroten, tiyol, histidin ve askorbat kullanılmaktadır (Phillips, 1995; Bonnett, 1995). Bu çalışma da singlet oksijen üretimini belirlemek için 1,3-

difenilizobenzofuran'ın (DPBF) UV spektrumunda 417 nm'de absorpsiyon değişimleri incelenmiştir (Şekil 6). Singlet oksijen ölçümü esnasında ftalosiyanınin Q bandın da değişme olmaması, ftalosiyanınin hiçbir bozulmaya uğramadığını göstermektedir.

Bu çalışma esnasında standart olarak Si(IV)Pc bileşiği kullanılmıştır. Bütün ölçümler

DMF içerisinde yapılmıştır. Singlet oksijen verimi literatürdeki metoda göre hesaplanmıştır (Durmuş ve ark., 2011). Bileşik 5'in singlet oksijen kuantum verimi ($\Phi_{\Delta}=0,11$) standart Si(IV)Pc'nin değerine ($\Phi_{\Delta}=0,12$ (Gürol ve ark., 2007)) çok yakındır.



Şekil 6. Bileşik 5'in singlet oksijen kuantum verimi ölçümleri sırasında ki UV-Vis spektrumu değişimi. Konsantrasyon $1,0 \times 10^{-5}$ M. DMF

Fotobozunma Kuantum Verileri (Φ_d)

Fotobozunma (Photodegradation) ölçümleri için Şekil 4'deki düzenek kullanılmıştır. Sentezlenen silisyum ftalosiyanın bileşiği DMF içerisinde $1,0 \times 10^{-5}$ M çözeltisi hazırlandıktan sonra 30 voltluk ışığa maruz bırakılmış ve 10'ar dakikalık aralıklarla UV-Vis. spektrumları alınarak Q bandlarındaki değişim incelenmiştir. Bu çalışma ile sentezlenen bileşiğin (5) ışığa karşı duyarlılığı ölçülmüştür. Fotobozunma quantum verimi (Φ_d) literatür metoda göre hesaplanmıştır (Durmuş ve ark., 2013). Bileşik 5 için fotobozunma kuantum verimi (Φ_d) 0,35 olarak bulunmuştur. Literatürde Si(IV)Pc'nin değeri olmadığından standart olarak Zn(II)Pc değeri alınmıştır. Standart Zn(II)Pc'nin Φ_d değeri 0,26'dır (Gürol ve ark., 2007). Bu değerler yeni bileşiklerin standart Zn(II)Pc göre ışığa karşı daha az dayanıklı olduğunu göstermektedir.

SONUÇ

Bu çalışma sonunda sentezlenen bileşiğinin (5) yapısı FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, UV-Vis, kütle spektrumu ve elementel analiz yöntemleri ile karakterize edilmiştir. Sentezlenen bileşiğin fotofiziksel ve fotokimyasal özellikleri incelenerek standart Si(IV)Pc ile karşılaştırılmıştır. Ftalosiyanınlerin en büyük dezavantajı çözünürlüklerinin az olmasıdır. Elde edilen bileşik 5 birçok organik çözücüde (DMF, kloroform, diklormetan, pridin, toluen, aseton vb.) çözünmektedir. Bu bileşiğin fotofizikokimyasal özellikleri incelendiğinde, singlet oksijen kuantum veriminin (Φ_{Δ}) standart olarak kullanılan Si(IV)Pc'nin değerine çok yakın olduğu görülmüştür. Bu sonuç, bu çalışma da kullanılan ftalosiyanın bileşiğinin PDT de fotoduyarlastırıcı olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca, Bileşik 5'in Φ_d değeri standart Zn(II)Pc'ye göre yüksektir. Φ_d değerinin yüksek olması ışığa karşı daha az dayanıklı olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Atmaca G Y, Dizman C, Eren T, Erdoğan A, 2015. Novel axially carborane-cage substituted silicon phthalocyanine photosensitizer; synthesis, characterization and photophysical properties. *A Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 137 (2) 244-249.
- Bonnett R, 1995. Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy *Chemical Society Reviews*, 24 (1), 19-33.
- Braichotte D.R, Savary JF, Monnier P, van den Bergh H.E, 1996. Optimizing light dosimetry in photodynamic therapy of early stage carcinomas of the esophagus using fluorescence spectroscopy. *Lasers Surgery and Medicine* 19 (3) 340-346.
- Durmuş M. 2012. Photosensitizers in Medicine, Environment, and Security. Bölüm 4, sayfa 135-266. Editors: Tebello Nyokong, Vefa Ahsen. Springer Dordrecht Heidelberg London New York. 2012. e-ISBN 978-90-481-3872-2. DOI 10.1007/978-90-481-3872-2.
- Durmuş M, Yaman H, Göl C, Ahsen V, 2011. Nyokong. T. Water-soluble quaternized mercaptopyridine-substituted zinc-phthalocyanines: Synthesis, photophysical, photochemical and bovine serum albumin binding properties. *Dyes and Pigments*, 91 (2): 153-163.
- Durmuş M, Yeşilot S, Ahsen V, 2006. Separation and mesogenic properties of tetraalkoxy-substituted phthalocyanine isomers. *New J. Chem.*, 30 (5): 675-678.
- Ertem B, Yalazan H, Güngör Ö, Sarkı G, Durmuş M, Saka E T, Kantekin H, 2018. Synthesis, structural characterization, and investigation on photophysical and photochemical features of new metallophthalocyanines. *Journal of Luminescence*, 204 (3) 467-471.
- Gillenwater A, Jacob R, Kortum RR, 1998. Fluorescence spectroscopy: A technique with potential to improve the early detection of aerodigestive tract neoplasia. *Head Neck* 20 (6) 556-562.
- Gu D, Chen Q, Tang X, Gan F, Shen S, Liu K, Xu H, 1995. Application of phthalocyanine thin films in optical recording. *Optics Communications*, 121 (4): 125-129.
- Guillaud G, Simon J, Germain JP, 1998. Metallophthalocyanines: Gas sensors, resistors and field effect transistors. *Coordination Chemistry Reviews*, 178 (2): 1433-1484.
- Güngör Ö, Durmuş M, Ahsen V, 2016 Investigation of photochemical and photophysical properties of novel silicon(IV) phthalocyanines and their -oxo dimers, *Turkish Journal of Chemistry*. 41 (6), 803-812.
- Gürol İ, Gümüş G, Tarakci DK, Güngör Ö, Durmuş M, Ahsen V, 2018. Photophysical and photochemical properties of fluoroether-substituted zinc (II) and titanium (IV) phthalocyanines, *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*. 22 (1) 46-55.
- Gürol I, Durmuş M, Ahsen V, Nyokong T, 2007. Synthesis, photophysical and photochemical properties of substituted zinc phthalocyanines. *Dalton Trans.*, 34 (): 3782-3791.
- Gürek AG, Bekaroğlu O, 1994. Octakis(alkylthio)-substituted phthalocyanines and their interactions with Silver(I) and Palladium(II) Ions, *J.Chem.Soc.Dalton Trans*, 9 (3): 1419-1423.
- Kadish K.M, Smith K.M, Guillard R, 2000. *The Porphyrin Handbook*, Academic Press, Amsterdam, Vol. 1-10. e-ISBN: 9780080923857
- Leznoff CC, Lever ABP, 1993. *Phthalocyanines: Properties and Applications*, New York Vol. 2. pp: 197-223. ISBN: 1-56081-544-2.
- Phillips, D, 1995. The photochemistry of sensitizers for photodynamic therapy, *Pure and Applied Chemistry*, 67 (1), 117-126.