

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



**SUPRAMOLEKÜLER KİMYA VE SENTEZLENEN
SUPRAMOLEKÜL MADDELERİN ELDE EDİLEN BİLİMSEL
SONUÇLARININ KRONOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

BARIŞ CEYLAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Jüri Üyeleri : Doç. Dr. Funda YÜKRÜK (Tez Danışmanı)

Prof. Dr. Ramazan BİLGİN

Doç. Dr. Semra IŞIK

BALIKESİR, MART - 2021

ETİK BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak tarafımda hazırlanan “Supramoleküler Kimya ve Sentezlenen Supramolekül Maddelerin Elde Edilen Bilimsel Sonuçlarının Kronolojik Olarak Değerlendirilmesi” başlıklı tezde;

- Tüm bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Kullanılan veriler ve sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Tüm bilgi ve sonuçları bilimsel araştırma ve etik ilkelere uygun şekilde sunduğumu,
- Yararlandığım eserlere atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,

beyan eder, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Barış CEYLAN

(imza)

ÖZET

**SUPRAMOLEKÜLER KİMYA VE SENTEZLENEN SUPRAMOLEKÜL
MADDELERİN ELDE EDİLEN BİLİMSEL SONUÇLARININ KRONOLOJİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ
BARIŞ CEYLAN
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. FUNDA YÜKRÜK)

BALIKESİR, MART - 2021

Bu çalışmada, supramoleküler kimya ve supramoleküler maddeler üzerine yapılan araştırmalar incelenmiş ve elde edilen bilimsel sonuçlar kronolojik olarak değerlendirilmiştir.

Deneysel çalışmalarla elde edilen; kükürbituriller, perilenler, ftalosiyaninler, porfirinler, siklodekstrinler, katenanlar, rotaksanlar, taç eterler, kriptandlar, bodıpy molekülleri, kaliksarenler ve dendrimerlerin sentez yöntemleri ile beraber fiziksel ve kimyasal özellikleri ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Bu çalışmada supramoleküler kimya ve supramoleküllerin endüstriyel ve sağlık alanlarında ve teknolojik uygulamalardaki kullanımlarının önemine değinilmiştir. Çalışma kapsamında öğrenilen ve literatürde rapor edilen bilgilere dayanılarak önerilerde bulunulmuştur.

ANAHTAR KELİMELEER: Supramoleküler kimya, kükürbituriller, perilenler, ftalosiyaninler, porfirinler, siklodekstrinler, katenanlar, rotaksanlar, taç eterler, kriptandlar, bodıpy molekülleri, kaliksarenler, dendrimerler.

Bilim Kod / Kodları : 20104, 20114

Sayfa sayısı : 419

ABSTRACT

CHRONOLOGICAL EVALUATION OF SCIENTIFIC RESULTS OBTAINED FROM SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY AND SYNTHESIZED SUPRAMOLECULAR SUBSTANCES

MSC THESIS

BARIŞ CEYLAN

**BALIKESİR UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE
CHEMISTRY**

(SUPERVISOR: ASSOC. DR. FUNDA YÜKRÜK)

BALIKESİR, MARCH 2021

In this study, researches on supramolecular chemistry and supramolecular substances were examined and the scientific results obtained were evaluated chronologically.

Obtained through experimental studies; synthesis methods and physical and chemical properties of cucurbiturils, perylenes, phthalocyanines, porphyrins, cyclodextrins, catenanes, rotaxanes, crown ethers, cryptands, bodipy molecules, calixarenes and dendrimers were studied in detail.

In this study, the use of supramolecular chemistry and supramolecules in industrial and health fields and their importance in technological applications are emphasized. Based on the from reports in the literature and the information obtained within the scope of the study, suggestions were made.

KEYWORDS: Supramolecular chemistry, cucurbiturils, perylenes, phthalocyanines, porphyrins, cyclodextrins, catenanes, rotaxanes, crown ethers, cryptands, bodipy molecules, calixarenes, dendrimers.

Science Code / Codes : 20104, 20114

Page number :419

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
TABLO LİSTESİ.....	xxiv
SEMBOL LİSTESİ	xxv
ÖNSÖZ	xxvi
1. GİRİŞ	1
1.1 Supramoleküler Kimya	1
1.1.1 Supramoleküler Kimya Tarihi.....	1
1.1.2 Supramoleküler Etkileşimler.....	4
1.1.2.1 Yönlü ve yönsüz etkileşim.....	5
1.1.2.2 İyon-iyon ve Van der Waals kuvvetleri	5
1.1.2.3 İyon-dipol ve dipol-dipol etkileşimler	6
1.1.2.4 Kapalı kabuklu metal-metal etkileşimleri.....	6
1.1.2.5 Koordinasyon Bağı	7
1.1.2.6 Hidrojen Bağı.....	7
1.1.2.7 Halojen Bağı	8
1.1.2.8 π - π etkileşimi	9
1.1.2.9 Katyon- π ve anyon- π etkileşimi.....	9
1.2 Kükürbituriller.....	11
1.2.1 Kükürbiturillerin Tarihçesi	11
1.2.2 Bazı Kükürbituril Konakları	12
1.2.2.1 Kükürbit[6]uril.....	12
1.2.2.2 Kükürbit[5]uril (CB[5])	13
1.2.2.3 Kükürbit[7]uril (CB[7])	14
1.2.2.4 Kükürbit[8]uril (CB[8])	17
1.2.2.5 Kükürbit[10]uril (CB[10])	19
1.2.3 Kükürbit[n]uril Uygulamaları	20
1.2.3.1 Kataliz ve Konukların Stabilizasyonu	20
1.2.3.2 İlaç Taşıyıcı Sistemler	22
1.2.3.3 Ayırma	25
1.2.3.4 Moleküler Anahtarlar.....	26
1.2.3.5 Kimyasal Sensörler ve Görüntüleme	28
1.3 Perilenler	30
1.3.1 Perilenlerin Tarihçesi	30
1.3.2 Perilen Türevleri ve Özellikleri.....	31
1.3.2.1 Perilen-3,4:9,10-Tetrakarboksilikasit Dianhidrid (PTCDA)	31
1.3.2.2 PDI ve Türevleri	32
1.3.2.2.1 İmit Pozisyonundan Türevlendirme.....	33
1.3.2.2.2 Bay Pozisyonundan Türevlendirme	36

1.3.2.2.3 Orto Pozisyonundan Türevlendirme	37
1.3.2.3 PDI'ların Fiziksel Özellikleri	38
1.3.2.3.1 PDI'larda Absorpsiyon ve Floresans	38
1.3.2.3.2 PDI'ların Redoks Özellikleri	41
1.3.2.3.3 PDI'lerin Katı Hal Yapıları ve Kendi Kendine Montajı	42
1.3.2.3.4 Foto İndüksiyonlu Elektron Transferinde PDI'ler	44
1.3.2.4 Diğer Perilen Türevleri	46
1.3.3 Perilen ve Türevlerinin Uygulama Alanları	47
1.3.3.1 Güneş Pillerinde Perilen Pigmentleri	47
1.3.3.2 Güneş Pillerinde Perilen Boyaları	48
1.3.3.3 Perilen Polimerleri ve Oligomerleri İçeren Güneş Pilleri	49
1.3.3.4 Gratzel Güneş Pillerinde Perilenler	50
1.3.3.5 PDI-DNA Konjugatları	50
1.3.3.6 Fotodinamik Terapide Perilenler	51
1.3.3.7 Nanoteknolojide Perilenler ve Türevleri	52
1.3.3.8 Perilenlerin Diğer Uygulama Alanları	54
1.4 Ftalosiyaninler	54
1.4.1 Ftalosiyaninlerin Tarihçesi	54
1.4.2 Ftalosiyaninlerin Adlandırılması	55
1.4.3 Ftalosiyaninlerin Sentezi	55
1.4.3.1 Metallsiz Ftalosiyanin (H ₂ Pc) Sentezi	55
1.4.3.2 Metalli Ftalosiyanin (MPc) Sentezi	56
1.4.3.3 Tek Fonksiyonlu Ftalosiyaninlerin Sentezi	57
1.4.4 Ftalosiyaninlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	60
1.4.4.1 Ftalosiyaninlerin Kimyasal Özellikleri	60
1.4.4.2 Ftalosiyaninlerin Fiziksel Özellikleri	60
1.4.5 Ftalosiyaninlerin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikleri	62
1.4.5.1 Fotofiziksel Özellikler	62
1.4.5.1.1 Floresans Kuantum Verim (Φ_F)	62
1.4.5.1.2 Enerji Transferi	63
1.4.5.2 Fotokimyasal Özellikler	64
1.4.5.2.1 Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_Δ)	64
1.4.5.2.2 Fotobozunma Prosesi	65
1.4.5.2.3 Floresans Söndürme	66
1.4.6 Ftalosiyaninlerin Genel Saflaştırma Yöntemleri	66
1.4.7 Ftalosiyaninlerin Spektroskopik Özellikleri	68
1.4.7.1 UV-Vis spektroskopisi	68
1.4.7.2 NMR Spektroskopisi	69
1.4.7.3 IR Spektroskopisi	69
1.4.8 Ftalosiyaninlerin Agregasyon Özellikleri	69
1.4.9 Ftalosiyaninlerin Elektronik Yapıları	70
1.4.10 Ftalosiyaninlerin Uygulama Alanları	72
1.4.10.1 Ftalosiyanin Temelli Nanoyapılar	72
1.4.10.1.1 Ftalosiyanin Katlayıcılar	72
1.4.10.1.2 Çözelti Tekniği ile Yüzeylerde PC'lerin Kendi Kendine Organizasyonu	73
1.4.10.1.3 PC Temelli Nanoteller ve Nanopartiküller	74
1.4.10.1.4 Ftalosiyaninlerin Klatratlara Nanoyapılanması	75
1.4.10.2 Fonksiyonel Cihazlarda Aktif Bileşenler Olarak Ftalosiyaninler	75
1.4.10.2.1 Organik Alan Etkili Transistörler	75

1.4.10.2.2 Sensörler, Işık Yayan Cihazlar ve Optik Bilgi Kayıt Ortamı	76
1.4.10.2.3 Ftalosiyaninlerin Güneş Pillerinde Uygulamaları	77
1.4.10.2.4 Ftalosiyaninlerin Boya Endüstrisinde Kullanımı	78
1.4.10.2.5 Ftalosiyaninlerin Fotodinamik Terapide Kullanımı	78
1.4.10.2.6 Ftalosiyaninlerin Diğer Alanlarda Kullanımı	78
1.5 Porfirinler	79
1.5.1 Porfirinlerin Tarihçesi	79
1.5.2 Porfirinlerin Adlandırılması	81
1.5.3 Porfirinlerin Spektroskopik Özellikleri	82
1.5.4 Porfirinlerin Biyolojik Fonksiyonları	83
1.5.5 Porfirinlerin Genel Sentez Yöntemleri	85
1.5.5.1 Rothemund Yöntemi	85
1.5.5.2 Adler Yöntemi	85
1.5.5.3 Lindsey Yöntemi	86
1.5.5.4 MacDonal [2+2] Yoğuşma Tepkimesi	86
1.5.6 Porfirinlerin Sentezi	87
1.5.6.1 Sübstitüe Olmayan Porfirinler	87
1.5.6.1.1 Porfirinlerin Bazı Türevleri	89
1.5.6.2 Sübstitüe Porfirinler	90
1.5.6.2.1 β -sübstitüe Porfirinler	90
1.5.6.3 N-Sübstitüe Porfirinler	91
1.5.6.3.1 N-Alkil Porfirinler	91
1.5.6.3.2 N-Konfuse Porfirinler	93
1.5.6.4 Azoporfirinler	95
1.5.6.4.1 Monoazaporfirinler	95
1.5.6.4.2 Diazaporfirinler	95
1.5.6.4.3 Tetraazaporfirinler	96
1.5.6.5 Porfirin Halkasında Heteroatom Bulunduran Moleküller	97
1.5.6.5.1 21-Monoheteroporfirinler	98
1.5.6.5.2 21,23-Diheteroporfirinler	99
1.5.6.5.3 21,22-Diheteroporfirinler	100
1.5.6.6 Meso-Sübstitüe Porfirinler	101
1.5.6.6.1 Simetrik Olmayan Mezo-Sübstitüe Porfirinler	102
1.5.7 Fotodinamik Tedavide Porfirinlerin Önemi	103
1.5.8 Porfirin Bozuklukları	105
1.5.8.1 Primer Porfirin Bozuklukları	105
1.5.8.1.1 Hepatik Porfirin Bozuklukları	106
1.5.8.1.1.1 Akut İntemittant Porfiriya (AIP)	107
1.5.8.1.1.2 Hereditör Koproporfiriya (HC)	107
1.5.8.1.1.3 Variegate porfiriya (VP)	107
1.5.8.1.1.4 Porfiriya Kutanea Tarda (PCT)	107
1.5.8.1.1.5 ALAD Eksikliğine Bağlı Porfiriya	108
1.5.8.1.2 Eritropoetik Porfirin Bozuklukları	108
1.5.8.1.2.1 Eritropoetik Protoporfiriya (EPP)	108
1.5.8.1.2.2 Konjenital Eritropoetik Porfiriya (CEP, Gunther hastalığı)	109
1.5.8.2 Sekonder Porfirin Bozuklukları	109
1.5.9 Porfirinlerin Kullanım Alanları	111
1.6 Siklodekstrinler	112
1.6.1 Siklodekstrinlerin Tarihçesi	112

1.6.2 Siklodekstrinlerin Oluşumu	114
1.6.3 Doğal Siklodekstrinler	114
1.6.4 Siklodekstrinlerin Fizikokimyasal Özellikleri	116
1.6.5 Siklodekstrin Türevleri.....	121
1.6.5.1 Siklodekstrinlerin Fonksiyonlandırılması.....	122
1.6.6 Siklodekstrinlerin Farmakokinetiği ve Toksikolojisi.....	127
1.6.6.1 Siklodekstrinlerin Enzimatik Degredasyonu.....	127
1.6.6.2 Memelilerde Siklodekstrinlerin Absorpsiyonu ve Metabolizması	127
1.6.6.3 Siklodekstrinlerin Toksikolojisi	128
1.6.6.3.1 Oral Toksisite.....	128
1.6.6.3.2 Parenteral Toksisite	128
1.6.6.3.3 Mutajenite ve Teratoloji.....	128
1.6.6.3.4 Dermal Etkiler.....	128
1.6.6.3.5 Göz İritasyonu	129
1.6.6.3.6 Siklodekstrin Türevlerinin Toksikolojileri.....	129
1.6.7 Siklodekstrinlerle Oluşturulan İçerik Kompleksler	129
1.6.8 Konak-Konuk Molekül Etkileşmesinin Enerjisi ve Tepkime Mekanizması.....	131
1.6.9 İçerik Kompleks Oluşum Stabilite Sabitinin Hesaplanması, Kararlılığı ve Faz Çözünürlük Grafikleri.....	132
1.6.10 İçerik Komplekslerini Hazırlama Yöntemleri	135
1.6.10.1 Çözelti İçerisinde Siklodekstrin Komplekslerinin Hazırlanması.....	135
1.6.10.2 İçerik Kompleksi Hazırlama Metotları	135
1.6.10.2.1 Çözelti İçerisinde Siklodekstrin Komplekslerinin Hazırlanması.....	135
1.6.10.2.2 Birlikte Çöktürme Metodu	136
1.6.10.2.3 Nötralizasyon Metodu.....	136
1.6.10.2.4 Çimento (Slurry) Metodu.....	136
1.6.10.2.5 Pasta Metodu.....	137
1.6.10.2.6 Katı Fazda Kompleks Oluşturma.....	137
1.6.10.2.7 Dondurarak ve Püskürterek Kurutma Metotları.....	137
1.6.10.2.8 Kapalı Kaptaki Isıtma Metodu	138
1.6.11 Siklodekstrinlerin İçerik Komplekslerinin Karakterizasyonu	138
1.6.11.1 X-Işını Kırınımı Metodu	139
1.6.11.2 Nükleer Magnetik Rezonans (NMR) Metodu.....	139
1.6.11.3 Termal Analiz Metotları.....	139
1.6.11.3.1 Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Metodu.....	140
1.6.11.3.2 Diferansiyel Termal Analiz (DTA) Metodu	140
1.6.11.3.3 Termogravimetrik Analiz (TGA) Metodu	140
1.6.11.3.4 UV/VİS Spektroskopisi Analiz Metodu	141
1.6.11.3.5 Infrared (IR) Spektroskopisi Analiz Metodu	141
1.6.11.3.6 Circular dichroism (CD) Spektroskopisi Analiz Metodu	141
1.6.11.3.7 Fourier Transform Infrared (FTIR) Spektroskopisi Analiz Metodu.....	141
1.6.11.3.8 Kromatografik Metotlar	141
1.6.12 Siklodekstrinlerin Kullanım Alanları	141
1.6.12.1 Farmasötik Teknolojide Siklodekstrinlerin Kullanımı	142
1.6.12.2 Siklodekstrinlerin Oral Preparatlarda Kullanımı	143
1.6.12.3 Siklodekstrinlerin Paranteral Preparatlarda Kullanımı	145
1.6.12.4 Siklodekstrinlerin Oftalmik Preparatlarda Kullanımı	145
1.6.12.5 Siklodekstrinlerin Nazal Preparatlarda Kullanımı	146
1.6.12.6 Siklodekstrinlerin Rektal Preparatlarda Kullanımı	146

1.6.12.7	Siklodekstrinlerin Dermal Uygulamalarda Kullanımı	146
1.6.12.8	Siklodekstrinlerin Kontrollü İlaç Salınımında Kullanılmaları.....	147
1.6.12.9	Siklodekstrinlerin Kolona Spesifik İlaç Taşınımında Kullanılmaları.....	148
1.6.12.10	Siklodekstrinlerin Protein ve Peptid Taşınımında Kullanılmaları	148
1.6.12.11	Siklodekstrinlerin Gen ve Nükleotid Taşınımında Kullanılmaları	148
1.6.12.12	CD'lerin Beyine Hedefleme ve Beyine İlaç Taşınımında Kullanılmaları	148
1.6.12.13	CD'lerin Çözünürlük, Çözünme Hızı ve Biyoyararlanıma Etkileri	149
1.6.12.14	CD'leri İnküzyon Kompleksi Halinde İçeren Ticari Formülasyonlar	149
1.7	Katenanlar	150
1.7.1	Katenanların Tarihçesi	150
1.7.2	Katenanların Sentezi	151
1.7.2.1	Geçiş Metali İçeren Katenanlar	151
1.7.2.2	Organometalik Katenanlar	154
1.7.2.3	[2]Katenan İçeren Kendi Kendine Oluşan (en)Pd (II) Birimler	155
1.7.2.3.1	Koordinasyon Katenanının Kantitatif Olarak Kendiliğinden Oluşumu.....	155
1.7.2.3.2	Hızlı Geçiş Mekanizması (Möbius Şeridi Mekanizması).....	156
1.7.2.3.3	Moleküler Halkaların Geri Dönüşümsüz Birbirlerine Kenetlenmesi	157
1.7.2.3.4	Pd(II)-Bağlantılı Katenanların Kendi Kendine Kenetlenmesinde Elektronik Etkiler.....	159
1.7.3	Pd(II) Bağlantılı Katenanların Montajı ve Üretimi	159
1.7.3.1	Dikdörtgen Molekül Kutularından Katenanların Nicel Oluşumu.....	159
1.7.3.2	Katenanların Seçici Oluşumu Üç Tür-Sekiz Bileşen.....	161
1.7.3.3	Kapsam ve Sınırlamalar.....	162
1.7.4	Katenanların Kullanım Alanları	162
1.7.4.1	Moleküler Anahtarlar.....	163
1.7.4.2	Döner Motor Olarak Katenanlar	166
1.7.4.3	Anyon ve Katyon Seçici Konakçı Olarak Katenanlar	169
1.7.4.4	Doğal Olarak Oluşan Katenanların Biyopolimerlerde Kullanımı	170
1.7.4.5	Sentetik Olarak Elde Edilen Katenanların Biyopolimerlerde Kullanımı	172
1.8	Rotaksanlar.....	172
1.8.1	Rotaksanların Tarihçesi.....	172
1.8.2	Rotaksanların Yapıları	174
1.8.3	Rotaksanların Adlandırılmaları	175
1.8.4	Rotaksanların Sentez Yöntemleri.....	176
1.8.4.1	Threading (capping) Metodu ile Rotaksan Sentezi	177
1.8.4.2	Clipping Metodu ile Rotaksan Sentezi	177
1.8.4.3	Slipping Metodu ile Rotaksan Sentezi.....	178
1.8.4.4	Aktif Metal Template Metodu	179
1.8.5	Rotaksanlarla Yapılan Reaksiyonlar	180
1.8.5.1	Kovalent Bağ Oluşumu ile Yönlendirilmiş Rotaksan Sentezi.....	181
1.8.5.2	Rotaksanlarda Siklodekstrin Aracılı Kalıp Sentezi	181
1.8.5.3	Rotaksanlarda Hidrojen Bağ Aracılı Kalıp Sentezi	182
1.8.5.4	Rotaksanlarda π -elektron verici/ π -elektron alıcı Etkileşimleri.....	183
1.8.6	Rotaksanların Hareket Çeşitleri	184
1.8.6.1	Rotaksanlarda Mekik Hareketi	185
1.8.6.2	Rotaksanlarda Halka İçi Spin Hareketi.....	186
1.8.7	Rotaksanların Hareketine Etki Eden Etmenler	187
1.8.7.1	Asit-Baz Etkileşimi.....	187
1.8.7.2	π - π Etkileşimi.....	188

1.8.7.3 Çözücü Değişimi	188
1.8.7.4 Elektrik Enerjisi	189
1.8.7.5 Işık Enerjisi	189
1.8.7.6 Isı Enerjisi	190
1.8.8 Rotaksanların Uygulama Alanları	190
1.8.8.1 Rotaksanların Moleküler Servisler ve Anahtarlar Olarak Kullanımı	191
1.8.8.2 Ara Yüzeylerde LB (Line Broadening) Film Oluşturma	191
1.8.8.3 Rotaksanların Asimetrik Katalizde Kullanımı	192
1.8.8.4 Rotaksanların Moleküler Transistör Olarak Kullanımı	195
1.8.8.5 Elektrot Yüzeyine Kaplama	195
1.9 Taç eterler	196
1.9.1 Taç Eterlerin Tarihçesi	196
1.9.2 Adlandırılması	198
1.9.3 Taç Eterlerin Sentezi	199
1.9.3.1 Direkt Yöntem	199
1.9.3.2 Template Etki Yöntemi	200
1.9.3.3 Taç Eter Sentezlerinde Genel Yöntemler	201
1.9.3.3.1 Williamson Tepkimesi	201
1.9.3.3.2 Aromatik Taç Polieterlerin Bis-Fenolün Bir Diklorür ile Kondenzasyonu	202
1.9.3.3.3 2.5-bis(hidroksimetil)furan ile Polieter Ditosilatın THF İçinde Kondenzasyonuyla Taç Eter Sentezi	203
1.9.3.4 Lariat Taç Eter Sentezi	204
1.9.4 Taç Eterlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	206
1.9.4.1 Fiziksel Özellikleri	206
1.9.4.2 Kimyasal Özellikleri	208
1.9.5 Taç Eterlerin Kompleksleşme Özellikleri	208
1.9.6 Kompleks Kararlılığını ve Katyon Seçimini Etkileyen Faktörler	212
1.9.6.1 Katyon Yüğü ve Tipi	212
1.9.6.1.1 Alkali ve Toprak Alkali Katyonlar	212
1.9.6.2 Katyon Ligand Boşluğu ve Relatif Büyüklüğü	213
1.9.6.3 Donör Atomların Sayısı	214
1.9.6.4 Donör Atomunun Tipi	214
1.9.6.5 Kararlılığa ve Seçiciliğe Çözücü Etkisi	214
1.9.6.6 Makro Halkalı Eterlerde Aromatik Türevler	215
1.9.7 Taç Eterlerin Kullanım Alanları	215
1.9.7.1 Kompleks Oluşumu ve Çözünürlük	215
1.9.7.2 Katyon Deaktivasyonu	216
1.9.7.3 Ekstraksiyon ile Katyon Bağlama	216
1.9.7.4 Taç Eterlerin Faz Transfer Katalizörü Olarak Kullanımı	217
1.9.7.5 Taç Eterlerin Antitümör İlaçlarda Kullanımı	218
1.9.7.6 Taç Eterlerin Kontrollü Mekanizmalarda Kullanımı	220
1.9.7.7 İyon Membran Dengelemede Taç Eterlerin Kullanımı	220
1.9.7.8 Taç Eterlerin Boya Endüstrisinde Kullanımı	220
1.9.7.9 Taç Eterlerin Biyoloji ve Tarımda Kullanımı	221
1.9.7.10 Taç Eterlerin Farmakoloji ve Tıp Alanında Kullanımı	222
1.9.7.11 Diğer Bazı Uygulamalar	224
1.10 Kriptandlar	224
1.10.1 Kriptandların Tarihçesi	224
1.10.2 Kriptandlar ve Taç Eterler Arasındaki Farklar	225

1.10.3 Kriptandların Adlandırılması.....	225
1.10.4 Kriptandların Yapısı	226
1.10.4.1 Kristal Yapı.....	226
1.10.4.2 Elipsoidal Kriptandlar	229
1.10.4.3 Silindirik Kriptandlar	231
1.10.5 Kriptandların Sentezi.....	232
1.10.6 Kriptand Kompleksleri (Kriptatlar)	236
1.10.7 Kriptandların Tepkimeleri	237
1.10.7.1 Alkali ve Toprak Alkali Katyon Kompleksi	237
1.10.7.2 Anyon Kompleksi	239
1.10.8 Kriptandların Uygulama Alanları	241
1.10.8.1 Biyolojik Modellemede Kriptandların Kullanımı	241
1.10.8.1.1 Bağlanma Bölgelerinde	241
1.10.8.1.2 Kriptandların Organik Sentezde Kullanımı	242
1.10.8.1.2.1 Anyon Aktivasyonu.....	242
1.10.8.1.2.2 Katyon İnhibisyonu	242
1.10.8.1.2.3 Reaktif Çözündürme ve Faz Transfer Katalizi.....	243
1.10.8.1.2.4 Kriptandların Reaksiyon Mekanizmalarının Kontrolü.....	243
1.10.8.2 Kriptandların Analitik Uygulamalarda Kullanımı	244
1.10.8.2.1 Ayırma Yöntemlerinde Kullanımı	244
1.10.8.2.2 Kararlılık Belirleme Yönteminde Kullanılması	245
1.10.8.2.3 Polimer Biliminde Kullanımı.....	245
1.10.8.2.4 Farmakolojide Kullanımı	245
1.10.8.2.5 Molekülerdinamikte Kullanımı.....	246
1.11 BODIPY	246
1.11.1 BODIPY Moleküllerinin Tarihçesi	246
1.11.2 BODIPY Bileşiklerinin Kimyası	247
1.11.3 BODIPY bileşiklerinin adlandırılması	250
1.11.4 BODIPY Moleküllerinin Sentez Yöntemleri	251
1.11.5 BODIPY Çekirdeğinin Türevlendirilmesi.....	252
1.11.5.1 Mezo-C Konumundan Yapılan Türevlendirmeler	253
1.11.5.2 1.3.5 ve 7 Pozisyonlarının Türevlendirilmesi	254
1.11.5.3 Bor Merkezinin Türevlendirilmesi	255
1.11.5.4 Halka Kaynaşması	255
1.11.6 Heteroatom Sübstitüentli BODIPY'lerin Eldesi.....	256
1.11.6.1 Elektrofilik Sübstitüsyon Reaksiyonlarının Kullanımı	256
1.11.6.2 Sülfolama	256
1.11.6.3 Nitrolama	257
1.11.6.4 Halojenasyon.....	257
1.11.6.5 Halojenlenmiş BODIPY'lere Nükleofilik Atak.....	257
1.11.6.6 Paladyum Aracılığıyla C-H Bağlarının Türevlendirilmesi	259
1.11.6.7 <i>meso</i> - Pozisyonuna nükleofilik atak	260
1.11.7 BODIPY Bileşiklerinin Fotofiziksel Özellikleri	262
1.11.7.1 Işıkla Uyarılmış Elektron Aktarımı (PET).....	262
1.11.7.2 Molekül İçi Yük Transferi (ICT)	265
1.11.7.3 Rezonans Enerji Transferi (RET)	266
1.11.8 BODIPY Moleküllerinin Uygulama Alanları.....	268
1.11.8.1 pH Sensörü Olarak Kullanımı.....	268
1.11.8.2 Anyon ve Katyon Sensörü	270

1.11.8.3	Biyomolekül Problemleri ve Biyolojik Sistemlerin Araştırılması.....	271
1.11.8.4	BODIPY Moleküllerinin Boyalarda Kullanımı	272
1.11.8.5	BODIPY Moleküllerinin Foto Uyarıcı Olarak Kullanımı	272
1.12	Kaliksarenler	273
1.12.1	Kaliksarenlerin Tarihçesi.....	273
1.12.2	Kaliksarenlerin Kompleks Oluşumu	274
1.12.2.1	Üst Kenar İşlevselleştirme Prosedürleri.....	275
1.12.2.2	Kaliksarenlerin Alt Kenar İşlevselleştirilmesi	276
1.12.2.3	Organik Moleküllerin Sulu Olmayan Kompleksasyonu.....	277
1.12.3	Kaliksarenlerin Sentezi.....	280
1.12.3.1	Kaliksarenlerin Aşamalı Sentezi	280
1.12.3.1.1	Hayes-Hunter-Kfimmerer Sentezi	280
1.12.3.1.2	Böhmer, Chhim ve Kammerer Sentezi	281
1.12.3.1.3	Moshfegh ve Hakimelahi Sentezi	282
1.12.3.1.4	No ve Gutsche Sentezi	283
1.12.3.2	Kaliksarenlerin Tek Basamaklı Sentezi	284
1.12.4	Kaliksarenlerin Fiziksel ve Spektroskopik Özellikleri.....	285
1.12.4.1	Kaliksarenlerin Şekli.....	285
1.12.4.2	Kaliksarenlerin Erime Noktaları	287
1.12.4.3	Kaliksarenlerin Çözünürlükleri.....	287
1.12.4.4	Kaliksarenlerin Infrared Spektrumları	288
1.12.4.5	Kaliksarenlerin Ultraviyole Spektrumları.....	288
1.12.4.6	Kaliksarenlerin NMR Spektrumları	289
1.12.4.7	Kaliksarenlerin Kütle Spektrumları	290
1.12.5	Kaliksarenlerin Konformasyonel Özellikleri.....	290
1.12.5.1	Konformasyonel Hareketli Kaliksarenler	290
1.12.5.2	Konformasyonel Hareketsiz Kaliksarenler	291
1.12.6	Fonksiyonelleştirilmiş Kaliksarenler	292
1.12.7	Kaliksaren ve Kaliksaren Türevlerinin Fizyolojik Özellikleri	293
1.12.8	Kaliksarenlerin Uygulama Alanları.....	294
1.12.8.1	Kaliksarenlerin Enzim Mimik Olarak Kullanılması	294
1.12.8.2	Molekül / İyon Taşıyıcı Kaliksarenler	295
1.12.8.3	Sabit Faz Olarak Kaliksarenlerin Kromatografide Kullanılması.....	296
1.12.8.4	Sensör Olarak Kullanılan Kaliksarenler	297
1.12.8.5	Kaliksarenlerin Katalizör Olarak Kullanımı	298
1.12.8.6	Kaliksarenlerin Enantiyomerlerin Tanınmasında Kullanılması.....	299
1.12.8.7	Kaliksarenlerin Anti-Kanserojen Alanında Kullanımı	300
1.13	Dendrimerler	302
1.13.1	Dendrimerlerin Tarihçesi.....	302
1.13.2	Dendritik Mimariler.....	304
1.13.3	Dendritik moleküllerin tanımı ve sınıflandırılması	306
1.13.4	Dendritik Moleküller için Sentetik Yöntemler	308
1.13.4.1	İraksak Sentez	308
1.13.4.2	Yakınsak Sentez.....	309
1.13.4.3	Yeni Sentetik Yöntemler.....	310
1.13.4.3.1	Ortogonal Sentez.....	310
1.13.4.3.2	Çift aşamalı yakınsak yöntem.....	311
1.13.4.3.3	Çift Üstel Yöntem	311
1.13.4.3.4	Hipermonomer Yöntemi	312

1.13.4.4	Katı Faz Sentezi	313
1.13.4.5	Koordinasyon Kimyasal Sentez	314
1.13.4.5.1	Çekirdek Birimi Olarak Metal Kompleksi.....	314
1.13.4.5.2	Dallanma Ünitesi Olarak Metal Kompleksleri	315
1.13.4.6	Supramoleküler Sentez	316
1.13.4.7	Aşırı Dallanmış Polimerler	318
1.13.4.8	Dendronize Lineer Polimerler.....	319
1.13.4.8.1	Polimer-Analog Yöntemi.....	320
1.13.4.8.1.1	Greft-to Yöntemi	320
1.13.4.8.1.2	Greft-from Yöntemi	320
1.13.4.8.2	Makromonomer Yöntemi.....	321
1.13.4.9	Dendro İzomerler	322
1.13.5	Fonksiyonel Dendrimerler.....	323
1.13.5.1	Mono Fonksiyonlu Dendrimerler	323
1.13.5.1.1	Fonksiyonel Çekirdek	323
1.13.5.1.2	Fonksiyonel Çevre	324
1.13.5.1.2.1	Terminal Grupların Fonksiyonlandırılması.....	325
1.13.5.1.2.2	Dendrimer Büyümesinden Önce Periferik Grupların Tanıtılması	325
1.13.5.1.3	Dendrimer Yapı İçindeki Fonksiyonel Birimler	326
1.13.5.2	Multifonksiyonel Dendrimerler	326
1.13.5.2.1	Çok Fonksiyonlu Moleküler Çevre.....	327
1.13.5.2.2	Molekülün Farklı Kısımlarında İki Farklı Fonksiyonel Birim	328
1.13.6	Dendrimer Çeşitleri ve Sentezleri.....	328
1.13.6.1	Akiral Dendrimerler.....	328
1.13.6.1.1	POPAM Dendrimerler	328
1.13.6.1.2	PAMAM Dendrimerler	330
1.13.6.1.3	POMAM Dendrimerler	331
1.13.6.1.4	Polilisin Dendrimerler.....	331
1.13.6.1.5	Dendritik Hidrokarbonlar.....	332
1.13.6.1.6	Stilbenoid Dendrimerler.....	333
1.13.6.1.7	Aşırı Dallanmış Polibenzenler	333
1.13.6.1.8	Porfirin Temelli Dendrimerler	334
1.13.6.1.9	Polianyonik Dendrimerler.....	335
1.13.6.1.10	Silikon Temelli Dendrimerler.....	336
1.13.6.1.11	Metallodendrimerler	336
1.13.6.2	Kiral Dendrimerler.....	337
1.13.6.2.1	Kiral Dendrimerlerin Sınıflandırılması.....	337
1.13.6.2.2	Molekülün Çevresindeki Kiralite.....	338
1.13.6.2.2.1	Periferik Kiral Birimleri Olan Dendrimerler Üzerinde Çalışmalar.....	338
1.13.6.2.2.2	Periferik Kiral Birimlerle Dendrimerlerin Olası Uygulamaları	339
1.13.7	Dendritik Moleküllerin Fotofiziksel Özellikleri.....	339
1.13.7.1	Enerji Transferi	340
1.13.7.1.1	Dexter Mekanizması: Radyasyon emisyonu ile enerji transferi	340
1.13.7.1.2	Förster Mekanizması: Dipol-dipol etkileşimleri ile enerji transferi	340
1.13.7.1.3	Dendritik Moleküller Alanından Örnekler.....	340
1.13.8	Dendrimerlerin Karakterizasyonu	341
1.13.8.1	Sıvı Kromatografisi.....	341
1.13.8.2	Jel Geçirgenlik Kromatografisi.....	341
1.13.8.3	Jel elektroforezi.....	341

1.13.8.4	NMR Spektroskopisi.....	342
1.13.8.5	Kütle Spektroskopisi.....	342
1.13.8.6	X-ışını Kristal Yapı Analizi.....	342
1.13.8.7	Küçük Açılı Saçılma.....	343
1.13.8.8	Transmisyon Elektron Mikroskopisi.....	343
1.13.8.9	Kayroptik Yöntemler.....	343
1.13.9	Dendrimerlerin Uygulama Alanları.....	343
1.13.9.1	Kataliz ve Membran Teknolojisinde Dendrimerler.....	343
1.13.9.1.1	Katalizör Destekleri Olarak Dendrimerler.....	344
1.13.9.1.2	Membran Reaktörleri İçin Katalitik Dendrimerler.....	344
1.13.9.2	Enantiyoselektif Katalizde Dendrimerler.....	345
1.13.9.3	Faz Transfer Katalizörleri Olarak Dendrimerler.....	345
1.13.9.4	Kimyasal Maddelerdeki Pigmentler ve Katkı Maddeleri.....	346
1.13.9.5	Ekranlar ve Elektronik (opto) Dendrimerler.....	347
1.13.9.6	Biyomimetik, Sensör Teknolojisi, Tanılamada Dendrimerler.....	348
1.13.9.7	Tıbbi Teşhislerde Dendrimerler.....	352
1.13.9.8	Medikal Uygulamalarda Dendrimerler.....	353
2.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	354
3.	KAYNAKLAR.....	356
	ÖZGEÇMİŞ.....	419

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1: Lehn'e göre geleneksel supramoleküler "konukçu-konuk" kimyasının tanımı (Steed, 2012).....	1
Şekil 1.2: a-) Sert kilit ve anahtar ve b-) indüklenmiş uyum modelleri enzim-substrat bağlanması.	3
Şekil 1.3: Supramoleküler kimyadaki anahtar paradigmlar.	4
Şekil 1.4: İyon-iyon etkileşimlerinin X-ışını kristal yapısı örneği (Amonyum-Fe(CN) ₆) (Varshey, 2012).	5
Şekil 1.5: K ⁺ 'nin X-ışını kristal yapısı ile kapsüllenmiş dibenzo-18-taç-6.	6
Şekil 1.6: Kristal halinde agentofilik ve aurofilik etkileşimler.	6
Şekil 1.7: Hidrojen bağı: a-) karboksilik asit dimer ve b-) DNA baz eşleşmesi.	8
Şekil 1.8: α,ω-iyodo perfloroalkanların kristal ambalaj görünümü, (konakçının I'si ve konuk iyot arasındaki etkileşimler yoluyla kapsüllenmiştir).	8
Şekil 1.9: Benzen dimerinin üç geometrisi ve (d) çeşitli geometrilerde idealleştirilmiş π-atamları arasındaki etkileşim (Jennings, 2001; American Chemical Society).9	9
Şekil 1.10: a-) Na ⁺ ile bir lariat kron eterinin indolü arasındaki katyon-π etkileşimlerinin X-ışını kristal yapıları b-) amonyum ve CoCl ₄ arasındaki amonyum-π ve iyon-iyon etkileşimleriyle sürdürülen beş bileşenli sistem.	10
Şekil 1.11: CB[6] hidrofobik boşluğu ve elektron bakımından zengin portallarının 1,6-diamonyumheksana bağlanması (Isaacs, 2009).	11
Şekil 1.12: CB[6] ile kapsüllenmiş p-ksilendiamonyum klorürün X-ışını kristal yapısı (Amonyum katyonları portallara yakinken hidrofobik bağlayıcı boşluktadır). 13	13
Şekil 1.13: Thioflavin T.'nin Yapısı.	14
Şekil 1.14: CB[7] ile kapsüllenmiş 2,3-diazabisiklo[2.2.2]okt-2-en(DBO).	15
Şekil 1.15: Trans-[PtCl(NH ₃) ₂] ₂ -μdzpm] ²⁺ (yukarıda) ve CB[7] ile oksaliplatin (aşağıda) arasındaki kompleksleşme (Jinjeon, 2005).	15
Şekil 1.16: CB[7]'nin enzim tahlilleri için bir sensör olarak kullanımının şematik görünümü.	17
Şekil 1.17: CB[8] ile misafirleri sarmalayan üçlü ev sahibi konuk sistemi 2,6-dihidroksinaftalin ve metilviolojen ve bunun analogları.	18
Şekil 1.18: Bu bileşiğin triflat tuzu Isaacs tarafından CB[10]'u CB[5]xCB[10] kompleksinden izole etmek için kullanılmıştır.	19
Şekil 1.19: CB[10] kompleksi ve moleküler mekanik görünümü (üstten görünüşü (a) ve yandan görünüşü (b)).	20
Şekil 1.20: Reaktanların CB[6] ile eşzamanlı kompleksleştirilmesiyle katalize edilen siklokatalizasyon kesitinin enine kesitsel görünümü (Mock, 1989).	21
Şekil 1.21: CB[6] ve CB[7] ile hidroliz katalizinde Nau ve arkadaşları tarafından kullanılan stratejinin şematik görünümü. Asit kararsız reaktif grup sarı, sabitleme grubu yeşil ile gösterilir.	22
Şekil 1.22: CB[7]'nin CT033 üzerinde konumlandırılması, delokalize CB[7] iki bağlama pozisyonu (yukarıdaki) ve CT233 arasında mekik, CB[7] kuaterner amonyum merkezini (aşağıdaki) kapsüllemektedir (Zhao, 2009).	24
Şekil 1.23: CB[7] ile düşük pH'da (yukarıda) ve daha yüksek pH'da bir viologen konuk arasında kompleks oluşması.	27
Şekil 1.24: CB[7] ile bir borosilikat şişede, bir kuvars küvet içinde ve bir borosilikat şişede 1 mM derişimde Rhodamine 6G'nin yoğunluğu değişim grafiği.	29

Şekil 1.25: Perilen molekülünün kimyasal yapısı ve numaralandırılması.	30
Şekil 1.26: a-) Perilenin isimlendirilmesi, b-) rilenlerin genel yapısı ve c-) perilen diimidlerin fonksiyonel bölgeleri (PDI).	31
Şekil 1.27: PTCDA'nın kimyasal yapısı ve türevlendirme pozisyonları.	32
Şekil 1.28: PTCDA'nın sentezi.	32
Şekil 1.29: PDI'lerin basit eldesi.	33
Şekil 1.30: Endüstriyel pigmentler olarak yaygın bir şekilde kullanılan üç PDI'nın kimyasal yapıları.	34
Şekil 1.31: İmid pozisyonunda farklı sübstitüentlerle asimetric PDI'ların hazırlanması için iki yöntem.	35
Şekil 1.32: Simetric PDI'in sentez yöntemleri.	36
Şekil 1.33: Bay konumlarında çeşitli sübstitüentlerle PDI'lerin hazırlanması.	37
Şekil 1.34: 2,5,8,11-sübstitüentli PDI'lerin Hazırlanması.	38
Şekil 1.35: 1,2,5,6,7,8,11,12- oktakloro PDI'nın hazırlanması.	38
Şekil 1.36: UV-vis emilimi (düz çizgi) ve emisyon (kesikli çizgi), toluende tipik bir PDI spektrumları.	39
Şekil 1.37: DFT'ye göre N, N'-dimetil PDI'nın sınır yörüngeleri hesaplamaları.	39
Şekil 1.38: İki bay sübstitüentli PDI türevinin (mavi ve kırmızı) bir foton absorpsiyonu (çizgiler) ve 2PA spektrumları (veri noktaları olan çizgiler), çözelti; toluen (American Chemical Society 1994).	41
Şekil 1.39: PDI tabanlı supramoleküllerin oluşturulmasında metal koordinasyona yönelik (sol) ve hidrojen bağına yönelik (sağ) kendi kendine birleşme.	44
Şekil 1.40: Bir porfirin PDI porfirin üçlüsü örneği.	45
Şekil 1.41: Çözeltide işlenebilir bazı PDI tabanlı elektron taşıma malzemeleri.	46
Şekil 1.42: Bazı perilen türevleri.	47
Şekil 1.43: Perilendibenzimidazole (PTCBI), bakır ftalosiyanın (CuPc) ve ilk verimli organik güneş pilinin cihaz yapısı.	48
Şekil 1.44: a-) N,N-bis(1-etilpropil)-3,4: 9,10-perilendiimid, b-) heksa (alkilfenil) sübstitüentli heksabenzokoron ve toplu heterojonksiyonlu güneş pilinin cihaz yapısı.	49
Şekil 1.45: İlk perilen duyarlılaştırıcılardan biri ve boyaya duyarlı güneş pilinin cihaz yapısı.	50
Şekil 1.46: PDI-DNA konjugatına örnek bir sentez.	51
Şekil 1.47: Bodipy-perilen kompakt elektron verici/alıcı çiftlerinin hazırlanması.	52
Şekil 1.48: a-) Absorpsiyon spektrumları b-) amfifilin TEM görüntüsü (Schmidt, 2007).	53
Şekil 1.49: π - π istiflemeli PDI'lar aracılığıyla kovalent olmayan şekilde işlevselleştirilmiş karbon nanotüp.	53
Şekil 1.50: Ftalosiyanın ve porfirin yapısı.	54
Şekil 1.51: Ftalosiyanınların numaralandırılması ve isimlendirilmesi.	55
Şekil 1.52: Metalsiz ftalosiyanın sentezi: I. lityum, pentanol ve hidroliz II. Hidrokinon ile eritme III. DBU ile pentanolde kaynatma IV. Amonyak, metanol, sodyum metoksit V. Yüksek kaynama noktasına sahip alkolde kaynatma.	56
Şekil 1.53: Metal içeren ftalosiyanınların genel sentez metotları.	56
Şekil 1.54: Simetric olmayan şekilde ikame edilmiş A ₃ B tipi ftalosiyanınların hazırlanmasına yönelik istatistiksel yoğunlaştırma stratejisinin genel şematik görünümü.	57
Şekil 1.55: a-) Subftalosiyanınların Kobayashi halkası açma tepkimesi. b-) Eksenel pozisyonlarda ligandlara sahip bir metaloftalosiyanın şematik yapısı.	58
Şekil 1.56: İki etinil köprü, ftalosiyanın bazlı çok bileşenli sistem örnekleri (Jimenez 2007).	59

Şekil 1.57: Perilen bazlı triadın yapısı.	59
Şekil 1.58: Metalli ftalosiyanın bileşiklerinin kristal yapılarının şematik olarak gösterimi. a) ve b) α -formu, c) ve d) β -formu.	61
Şekil 1.59: Ftalosiyanın molekülünün geometrik yapısının şematik gösterimi. a) kare düzlem, b) kare düzlem piramidal, c) tetragonal simetri ve d) 8 koordinasyonlu sistem.	61
Şekil 1.60: Ftalosiyanın moleküllerinin floresans spektrumları.	63
Şekil 1.62: Fotokimyasal ölçüm sistemi.	64
Şekil 1.61: a-) Dexter tipi ve b-) Förster tipi enerji transferinin şematik gösterimi.....	64
Şekil 1.63: Ftalosiyanın moleküllerinin singlet oksijen ölçümleri sırasındaki UV spektrumu değişimi.....	65
Şekil 1.64: Ftalosiyanın molekülünün fotobozunması.....	66
Şekil 1.65: Ftalosiyanın moleküllerinin floresans söndürme ölçümleri sırasında floresans emisyon değişimleri.....	66
Şekil 1.66: Metallsiz(-) ve metalli(-) ftalosiyanınların UV-Vis spektrumları	68
Şekil 1.67: PcH_2 'nin dodekan çözeltilisinde derişime bağı UV-VIS spektrumu derişim aralığı (okların yönü derişim artışını göstermektedir).....	70
Şekil 1.68: Ftalosiyanın halkasının moleküler orbital gösterimi.	71
Şekil 1.69: Merkez metal iyonu ile ftalosiyanın halkası arasındaki muhtemel yük transfer geçişleri.....	71
Şekil 1.70: a-) Au (111) üzerindeki ZnPc ve Zn porfirinden oluşan bimoleküler bir C_{60} dizisinin STM görüntüsü. b-) Bimoleküler olarak C_{60} dizisinin üstten ve yandan görünümü için önerilen modeller.....	73
Şekil 1.71: a-) bis (phthalocyaninato) terbiyum (III) ile kompleks yapısı b-) Yüksek düzeyde yönlendirilmiş pirolitik grafit (HOPG) üzerine damla dökülmüş ftalosiyanın kompleksinin yüksek çözünürlüklü taramalı tünel mikroskobu (HR-STM) görüntüsü.....	74
Şekil 1.72: CuPc tel benzeri nano yapıların 20-25 nm genişliğindeki altın nanopartiküllerin üzerinde dikey büyümesini gösteren SEM görüntüsü (Mbenkum, 2006).	74
Şekil 1.73: Ftalosiyanın sekiz 2,6-diizopropilfenoksi ikame edicisini taşıyan kübik paketleme düzenlemesi (Mckeown, 2005).	75
Şekil 1.74: a-) RuPc kompleksinin şematik moleküler yapısı. (b) Dijital resim, RuPc kompleksinin bir çözeltide birkaç metal iyonunu göstermektedir. Soldan sağa: iyon yok, Hg (II), Cd (II), Cu (II), Zn (II), Pb (II), Fe (III), Ni (II), Mg (II), Ca (II), Li (I), K (I). Tüm metal iyonları su solüsyonlarından eklenmiştir (toplam derişim 30 mM).	77
Şekil 1.75: PDT'nin şematik olarak gösterimi.	78
Şekil 1.76: Porfirin yapısı ve numaralandırılması.	79
Şekil 1.77: Adler yöntemi ile porfirin sentezi.	79
Şekil 1.78: Metal porfirinin tipik bir doğrusal soğurma spektrumu.	80
Şekil 1.79: Porfirinlerin Fischer (soldaki) ve IUPAC (sağdaki) numaralaması.....	81
Şekil 1.80: Porfirin ve bazı porfirin moleküllerinin adlandırılması.....	81
Şekil 1.81: <i>Ethio</i> - türü porfirinlerin UV spekturumu ve metalloporfirinlere ait UV Spektrumu.....	82
Şekil 1.82: Hemoglobinin ve klorofil yapısı.	84
Şekil 1.83: Vitamin B ₁₂ yapısı.....	84
Şekil 1.84: Tetrafenilporfirinin Rothemund sentezi.	85
Şekil 1.85: Tetrafenilporfirinin Adler sentezi.	85
Şekil 1.86: Tetrafenilporfirinin Lindsey sentezi.	86
Şekil 1.87: Trans-substitüentli 5,15-diarilporfirinin MacDonald sentezi.	87

Şekil 1.88: Fischer tarafından sentezlenen ilk porfirin.	87
Şekil 1.89: Rothemund tarafından sentezlenen porfirin.	87
Şekil 1.90: Fonksiyonel grup kullanılarak porfirin sentezi.	88
Şekil 1.91: Asitsiz ortamda porfirin sentezi.	88
Şekil 1.92: Propiyonik asit ile porfirin sentezi.	88
Şekil 1.93: Dealkilasyon ile porfirin sentezi.	89
Şekil 1.94: Porfirin ve bazı porfirin türevlerinin yapıları.	89
Şekil 1.95: Porfirin, klorin ve bakterioklorin yapıları.	90
Şekil 1.96: Porfirinden β -süstitüe porfirin sentezi.	90
Şekil 1.97: 2,3,7,8,12,13,17,18 oktametilporfirin (OMP) sentezi.	91
Şekil 1.98: OEP sentezi.	91
Şekil 1.99: N-Süstitüe porfirin sentezi.	92
Şekil 1.100: Metil sülfonat ile N-süstitüe porfirin sentezi.	92
Şekil 1.101: Tetrafenilporfirinden N-süstitüe porfirin sentezi.	93
Şekil 1.102: N-konfuse porfirinlerin tauotomer formları.	93
Şekil 1.103: N-porfirin sentezi.	94
Şekil 1.104: Alkil-NCP sentezi.	94
Şekil 1.105: Monoazaporfirin sentezi.	95
Şekil 1.106: 1,19-Dibromobiladen ile monoazaporfirin sentezi.	95
Şekil 1.107: Diazaporfirin sentezi.	96
Şekil 1.108: Tetraazaporfirin yapısı.	96
Şekil 1.109: Tetraazaporfirin sentezi.	96
Şekil 1.110: Malonitril ile tetraazaporfirin sentezi.	97
Şekil 1.111: Dimetilfumaronitril ile oktametiltetraazaporfirin sentezi.	97
Şekil 1.112: Porfirin ve bazı heterosüstitüe porfirin yapıları.	98
Şekil 1.113: 21-tiyaporfirin sentezi.	98
Şekil 1.114: 21-oksaporfirin sentezi.	98
Şekil 1.115: Meso-heterotetrafenilporfirin sentezi.	99
Şekil 1.116: Meso-heterotetrafenilporfirin sentezi.	99
Şekil 1.117: 21,23-diheteroporfirin sentezi.	100
Şekil 1.118: Karışık heterotetrafenilporfirin sentezi.	100
Şekil 1.119: 21,22-Diheteroporfiri sentezi.	100
Şekil 1.120: 21,22-diheterosüstitüe porfirin sentezi.	101
Şekil 1.121: Meso-süstitüe porfirin sentezi.	101
Şekil 1.122: Lindsey ve arkadaşları tarafından sentezlenen porfirin.	102
Şekil 1.123: Simetrik olmayan mezo-süstitüe porfirin sentezi.	103
Şekil 1.124: Lindsey yöntemi ile simetrik olmayan porfirin sentezi.	103
Şekil 1.125: Hem sentezinde enzim eksikliğinde oluşan hastalıklar.	106
Şekil 1.126: Siklodekstrinin yapısı.	113
Şekil 1.127: SGTaz'ın üç boyutlu görünümü.	114
Şekil 1.128: Doğal siklodekstrinlerin kimyasal yapıları.	115
Şekil 1.129: Doğal siklodekstrinlerin boşluk hacimleri.	115
Şekil 1.130: Siklodekstrinin üç boyutlu yapısı.	117
Şekil 1.131: Siklodekstrinlerin, kesik koni şeklindeki gösterimi ve açık formülü.	117
Şekil 1.132: Hidroksil gruplarının siklodekstrin molekülü üzerindeki konumları ve hidrofobik ve hidrofilik kısımları.	118
Şekil 1.133: α , β ve γ CD'lerin kimyasal yapıları.	118
Şekil 1.134: Sırasıyla α -, β -, γ -, siklodekstrinlerin moleküler boyutları.	119
Şekil 1.135: CD'nin metillenmesi.	124
Şekil 1.136: CD'nin hidroksialkillenmesi.	125

Şekil 1.137: CD'nin sülfobutileterlenmesi.	125
Şekil 1.138: CD'nin açılması.....	126
Şekil 1.139: CD'nin Karboksimetiletilenmesi.	126
Şekil 1.140: CD'nin sülfatlanması.	126
Şekil 1.141: Siklodekstrin ve toluen arasındaki içerik kompleksleşmesinin gösterimi.	129
Şekil 1.142: Molar oranlardaki kompleks konfigürasyonları.	130
Şekil 1.143: Bir inklüzyon bileşiğinin hazırlanması.	131
Şekil 1.144: 1:1 oranındaki konuk-konak arasındaki denge hali molar.....	133
Şekil 1.145: Faz çözünürlük değişimi.	134
Şekil 1.146: Püskürterek kurutma metoduyla kompleks hazırlanması.	138
Şekil 1.147: Farmasötik teknolojide kullanılan siklodekstrin içerik komplekslerinin bazı yararları (Taneri, 2004).....	142
Şekil 1.148: Mide-bağırsak kanalında dissolusyon ve ayrışma sonrasındaki ilacın içerikli kompleksden absorpsiyonu.....	144
Şekil 1.149: Katenanın kristal yapısı.	150
Şekil 1.150: 34,34-katenana giden deneysel yol.	150
Şekil 1.151: Organik katenan örnekleri.	152
Şekil 1.152: Geçiş metali tabanlı şablon stratejisi ve RCM kullanılarak katenan sentezlerinin prensibi.	152
Şekil 1.153: [2]katenan sentezi şunları içerir; a-) Dişlilerin arasından geçmek b-) Sarma stratejisi.....	153
Şekil 1.154: Sentezlenen bazı organometalik katenanlar.....	154
Şekil 1.155: [2]katenanın kendi kendine toplanması.	155
Şekil 1.156: Katenanın(13) X-ray kristalografik yapısı(sol: top ve çubuk gösterimi ve sağ: CPK gösterimi).	156
Şekil 1.157: İki moleküler halkanın hızlı kaymasının olası mekanizmaları: a, geleneksel mekanizma; b, transmetalasyon mekanizması. Bu şemaların yalnızca yolların topolojisini vermektedir. Dolayısıyla, mekanizma b'deki ikinci transmetalasyon herhangi bir Pd-N bağı arasında gerçekleşebilir.....	157
Şekil 1.158: Moleküler kilit kavramının gösterimi.	157
Şekil 1.159: Katenan (15)'in geri dönüşümsüz oluşumunun şematik gösterimi.	158
Şekil 1.160: Katenan (15)'in deneysel olarak dönüşümsüz oluşumu.	158
Şekil 1.161: Kendi kendine oluşan [2]katenan.	159
Şekil 1.162: Pd(II)-piridin koordinat bağlarını içeren dikdörtgen bir moleküler kutu.	160
Şekil 1.163: Tek bir bileşen olan katenan oluşumu.	160
Şekil 1.164: X-ışını kristalografik yapısı katenan (23) (CPK görünümü).	161
Şekil 1.165: Katenanların seçici oluşumu.	161
Şekil 1.166: Üç tür sekiz bileşenli katenan oluşumu.	162
Şekil 1.167: a) Sauvage'ın değiştirilebilir heterojenat (158). b) [2]katenat (159)'un oksidasyon-durum-kontrollü kontrollü üç farklı konformasyonu arasında geçişi.	164
Şekil 1.168: Sauvage'ın ortak uyumlar arasında pH kaynaklı geçişi.....	165
Şekil 1.169: Uygun Pd ¹¹ 'nin katyonlarının değişken koordinasyon modlarını kullanan bir [2]katenan için iki eş-uyum arasında üç-durumlu bir anahtarlama işlemi.	166
Şekil 1.170: Üç farklı istasyonun bir benzilamid makrosikline bağlanma afinitesinin modifiye edilmesinin, üç ayrı ko-konformasyon arasında geçiş yapılmasına	167
Şekil 1.171: [3]Katenan döner motoru. a) [3]Katenanın yapısı (165)-(E,E). b) Yönlü anahtarlama işleminin gösterimi. Koşullar: i) UV (350 nm); ii) UV (254 nm); iii) ısı.....	168

Şekil 1.172: Beer'nin bir katenan içine bir ferrosen motifinin katılması, (167)'de anyon bağlanmasının elektrokimyasal olarak algılanmasına izin verir, bunun da klorür anyonlarını seçici olarak bağladığı bulunmuştur. Karşılık gelen kilitlenmemiş (167) makrosiklinin, anyonların bazikliği tarafından dikte edilen bağlanma seçiciliği sergilediği bulunmuştur ($BzO^>H_2PO_4^->Cl^->HSO_4^-$).....	169
Şekil 1.173: a-) Katenan gösteren dairesel DNA'nın elektron mikrofisi topoloji b-) DNA'nın iki bileşen halkasının vurgulanması c-) Hopf bağlantısı olarak katenan.....	170
Şekil 1.174: Bakteriyofajda bulunan proteinlerin "chainmail" dizilimi HK97s kapsid (renkli bölümler bireysel protein halkalarını vurgular). a) Küresel kapsidi oluşturan birbirine geçen proteinlerin tekrarlayan modeli. b) Üç protein halkasının birbiriyle kenetlendiği kapsidin bir enine kesiti. c) Protein halkalarının üst üste geldiği konumun büyütülmüş görüntüsü.....	171
Şekil 1.175: Sentetik DNA'nın tek ipliklerinden katenanların oluşturulması. Tamamlayıcı DNA dizileri (renkli küreler ile temsil edilir) sarmallara katlanır, ipliklerin müteakip ligasyonu katenanları verir.....	172
Şekil 1.176: Rotaksan Yapısı.....	173
Şekil 1.177: Rotaksan kompleksinin genel görünümü (Bravo, 1998).....	174
Şekil 1.178: Siklodekstrin makrosiklli bir rotaksanın yapısı (Stanier, Clegg ve William, 2001).....	174
Şekil 1.179: Bazı rotaksan komplekslerinin görünümleri (Tian and Wang, 2006).....	174
Şekil 1.180: Rotaksan Komleksinde Mekik Hareketi.....	175
Şekil 1.181: [3]rotaksan ve yan dallı zincirli rotaksan görünümü (O'Neill, 2015).....	175
Şekil 1.182: Pseudorotaksanın şekli.....	176
Şekil 1.183: Mekanik olarak kilitlenmiş mimarilere yol açan dört farklı metodu gösteren çizim.....	176
Şekil 1.184: Threading (capping) Metodu ile Rotaksan Sentezi.....	177
Şekil 1.185: Clipping metodu ile [2]rotaksan sentezi (Balzani, 2000).....	178
Şekil 1.186: Slipping Metodu ile Rotaksan Sentezi.....	179
Şekil 1.187: Aktif Metal Template Metodu ile Rotaksan Sentezi.....	180
Şekil 1.188: Merrifield reçinesi kullanılarak Harrison ve arkadaşları tarafından hazırlanan ilk [2]rotaksan.....	180
Şekil 1.189: Schill ve arkadaşları sentezlenen [2]katenanın yönlendirilmiş sentezindeki anahtar ara maddeler.....	181
Şekil 1.190: Bir makrosikl olan β -CD kullanarak [2]rotaksanın sentezi.....	182
Şekil 1.191: Clipping metodu ile desteklenen, [2]rotaksana karşılık gelen bir makrosiklin H bağları ile birleşimi.....	182
Şekil 1.192: Busch tarafından sentezlenen bir [2]rotaksan, amonyum iyonları ve taç eter arasındaki kompleks etkileşimlerin kullanılması.....	183
Şekil 1.193: Stoddart ve iş arkadaşları tarafından π - π etkileşimlerini kullanan bir [2]rotaksanın sentezi (reaksiyon %5 verimle ilerler).....	184
Şekil 1.194: Rotaksanlarda mekik ve halka içi spin hareketleri.....	184
Şekil 1.195: Uygulanan etki ile aracı oluşturulan tersinir moleküler mekik.....	185
Şekil 1.196: İlk moleküler mekik.....	186
Şekil 1.197: Rotaksanlarda halka içi spin hareketi.....	187
Şekil 1.198: Asit- Baz etkileşimli rotaksanda mekik hareketi.....	187
Şekil 1.199: π - π etkileşimi ile rotaksanda mekik hareketi.....	188
Şekil 1.200: Rotaksanda Işık Enerjisi ile Hareketin Sağlanması.....	189
Şekil 1.201: Rotaksanlarda Isı Enerjisi ile Hareketin Sağlanması.....	190

Şekil 1.202: 2 durumlu bir moleküler anahtar olarak işlev gören bir [2] rotaksanın şematik gösterimi.	191
Şekil 1.203: Amfifilik rotaksandan oluşturulmuş LB film.	192
Şekil 1.204: Kiral rotaksan 1.1 ile boşluktan kiralite transferi ile katalize edilen asimetric benzoin yoğunlaşması.	193
Şekil 1.205: Kementli psödorotaksan formasyonu.	194
Şekil 1.206: Kementli psödorotaksan kullanan enamidlerin enantioselektif hidrojenasyonu(O'Neill, 2015).	194
Şekil 1.207: Moleküler Transistör Olarak Hazırlanan Rotaksan.	195
Şekil 1.208: Taç eterin genel yapısı (18-crown-6).	196
Şekil 1.209: (3)'ün Katekol ve dihidropiran ile sentezi (kısmen korunmuş katekol (1)).	197
Şekil 1.210: Pedersen'in adlandırılmasına göre bazı crown eterler (Maas 1977).	198
Şekil 1.211: Bütanolün içerisinde NaOH ve dihalojenürün tepkimesi ile dibenzo taç eter bileşiğinin elde edilmesi.	199
Şekil 1.212: K ⁺ iyonu ile 18-crown-6 oluşumu.	200
Şekil 1.213: Template etki ile oluşan molekül örnekleri.	201
Şekil 1.214: Potasyum metalinin kalıplaştırma etkisi ile taç eter halkalarının oluşumu. .	201
Şekil 1.215: Potasyum metalinin kalıplaştırma etkisi ile taç eter halkalarının oluşumu. .	202
Şekil 1.216: Aromatik taç polieterlerin bis-fenolün bir diklorür ile kondenzasyonu.	202
Şekil 1.217: 2.5-bis(hidroksimetil)furan ile polieter ditosilatın THF içinde kondenzasyonu ile taç eter sentezi.	203
Şekil 1.218: Donör atomuna sahip 2-süstitüe 1,3-bis(bromometil)benzen grubu olan taç eterlerin görünümü.	204
Şekil 1.219: Süstitüe azataç eter sentezi.	205
Şekil 1.220: Süstitüe oksa crown eter sentezi.	206
Şekil 1.221: a-) 18-crown-6'nın kristal formu b-) K ⁺ ile kompleks oluşturmak için ideal D _{3d} simetrisi.	210
Şekil 1.222: RbNCS'nin dibenzo-18-crown-6 ile oluşturduğu kompleksin x-ışını yapısı.	211
Şekil 1.223: Sandviç şeklindeki crowneter komplekslerinin genel yapısı.	211
Şekil 1.224: Potasyum kompleksi ile benzo-15-crown-5'in bis ligand yapısı.	212
Şekil 1.225: 18-crown-6'nın seçiciliği: 18-crown-6'nın suda metal katyonları ile tepkimesine ait log K değerleri, katyon çapının 18-crown-6'ya oranı.	213
Şekil 1.226: Faz transfer katalizörü olarak taç eterlerin kullanılması.	217
Şekil 1.227: Benzo-15-crown-5'in polimerizasyon tepkimesinde faz transfer katalizörü olarak kullanılması.	218
Şekil 1.228: Antitümör aktif maddeleri sentezinde kullanılan makro halkalı polieterler.	219
Şekil 1.229: Taç eter boyaların sentetik olarak elde edilmesi.	221
Şekil 1.230: 1,3,4-tiyadiazol-2,5-ditiyolün askorbik aside özgü seçiciliği.	222
Şekil 1.231: Taç molekülünün DNA yapısındaki fosfat grubu ile etkileşmesi.	223
Şekil 1.232: Makrosiklik ve Makrobisiklik Yapı Örnekleri.	225
Şekil 1.233: Bazı Kriptandların Görünümleri.	226
Şekil 1.234: Diazobisikloalkanların Farklı Konformasyonları.	226
Şekil 1.235: (a) kompleksiz [2.2.2] kriptandın kristal yapıları; (b) [2.2.2] kriptandın potasyum kompleksi; (c) [2.2.2] kriptandın bis-borohidrid türevi.	228
Şekil 1.236: a-) Kriptand ve NH ₄ ⁺ Kompleksinin Kristal Yapısı, b-) Kriptand ve Cl-Kompleksinin Kristal Yapısı (Hamilton, 1984).	229
Şekil 1.237: Azot atomlu klasik diaza [2.2.2] kriptandı (Hamilton, 1984).	230
Şekil 1.238: Elipsoidal kriptandların kademeli kuaternizasyon-demetilasyon sekansı ile dimetile siklik diaminlerden hazırlanışı (Hamilton, 1984).	230
Şekil 1.239: Tris piridino (a) ve bis-tren (b) yapıları.	231

Şekil 1.240: Silindirik Kriptandların Genel Yapısı.....	232
Şekil 1.241: Kulstad ve Malmsten tarafından izole edilen 1,10-diaza-18-taç-6.	232
Şekil 1.242: Kulstad-Malmsten yaklaşımını kullanarak elde edilen kriptand ve yan ürün.233	
Şekil 1.243: Ditosilat kullanılarak elde edilen kriptand (Krzysztof ve Krakowiak,1993).234	
Şekil 1.244: Tetralaktam ile trietilenglikolditosilat'ın reaksiyonundan kriptand eldesi (Brandes, 1998).....	234
Şekil 1.245: Tetraalkollerden Kriptand Eldesi.....	235
Şekil 1.246: Diazapoliokzamacrosiklikler üzerinden kriptand [2.2.2] eldesi (Dietrich, 1973).....	236
Şekil 1.247: Bazı Kriptandların Yapıları.	238
Şekil 1.248: Monosikl ve monosikla molekül gruplarının bağlanması.	238
Şekil 1.249: Anyonik Kriptandlar.	240
Şekil 1.250: Protonlanmış Makrosikl Yapıları.	241
Şekil 1.251: Taç eter merkezli sitokrom P450.	242
Şekil 1.252: Etil asetoasetatin potasyum enolatı normal olarak katyona iki yönlü şelasyonla stabilize edilen (Z, Z) konfigürasyonunu.....	244
Şekil 1.253: BODIPY bileşiğinin kimyasal yapısı.....	247
Şekil 1.254: Çeşitli prob ve iyon algılama ajanı olarak kullanılan BODIPY bileşikleri. .	248
Şekil 1.255: BODIPY çekirdeğinde 2,6 konumunda elektrofilik substitüsyon tepkimesi.249	
Şekil 1.256: BODIPY çekirdeğinde 3,5-pozisyonunda yapılan modifikasyon.	249
Şekil 1.257: BODIPY molekülünde bor merkezinde modifikasyon.....	250
Şekil 1.258: BODIPY ve dipirometenin numaralandırması.	250
Şekil 1.259: Pirol ve aldehitlerden BODIPY sentezi.	251
Şekil 1.260: BODIPY'lerin açıl klorür ve pirollardan sentezi.....	251
Şekil 1.261: BODIPY moleküllerinin karboksilik asit türevlerinden sentezi.	252
Şekil 1.262: BODIPY molekülünün asimetric olarak sübtitüe sentezi.	252
Şekil 1.263: BODIPY ve aza-BODIPY moleküllerinin yapılarının gösterimi.	253
Şekil 1.264: Pozitif yükün BODIPY çekirdeğinde delokalizasyonu.	254
Şekil 1.265: 2,6 fonksiyonalize BODIPY yapısına örnek moleküller.	255
Şekil 1.266: Aromatik halka kaynaşmış BODIPY örnekleri.	255
Şekil 1.267: Tetrametil-BODIPY üzerinde elektrofilik atak.	256
Şekil 1.268: Sülfolanmış BODIPY türevi.....	256
Şekil 1.269: Nitrolanmış BODIPY türevi.	257
Şekil 1.270: BODIPY molekülünün türevi.	257
Şekil 1.271: S _N Ar reaksiyonları yoluyla BODIPY türevleri.....	258
Şekil 1.272: BODIPY türevlerinin eldesi.	259
Şekil 1.273: BODIPY türevlerinin sentezi.....	260
Şekil 1.274: Siyanit katılmasıyla siyanopirrometen-BF ₂ kompleksi eldesi.....	261
Şekil 1.275: Sülfür-anilino-BODIPY türevlerinin sentezi.	262
Şekil 1.276: BODIPY molekülünün floresans göstermesi ve enerji seviyeleri.	263
Şekil 1.277: İndirgen ve yükseltgen elektron aktarımı.	264
Şekil 1.278: Molekül içi yük transferi.....	265
Şekil 1.279: pH'a ve çözücüye bağlı floresans değişimi.	265
Şekil 1.280: Rezonans enerji transferi.	267
Şekil 1.281: RET mekanizmasının genel gösterimi.....	267
Şekil 1.282: Förster ve Dexter türü RET mekanizması gösterimi.	268
Şekil 1.283: IET'nin ortadan kalkması ile asidik ortamda floresans yapan bir molekül. .	269
Şekil 1.284: BODIPY temelli çeşitli pH sensörleri.	269
Şekil 1.285: BODIPY molekülünün çekirdeğinden yararlanılarak üretilen anyon ve katyon sensörleri.....	270

Şekil 1.286: RET mekanizması ile çalışan bir Ag ⁺ sensörü (Coskun, 2005).....	271
Şekil 1.287: Biyolojik sistemlerde kullanılan bazı BODIPY temelli moleküller.	271
Şekil 1.288: Kolesterol probu olarak kullanılan BODIPY temelli molekül (Li, 2006). ...	272
Şekil 1.289: Aromatik halka kaynaşmış BODIPY molekülleri.	272
Şekil 1.290: BODIPY temelli foto uyarıcı olarak kullanılan molekül.....	273
Şekil 1.291: Bir kaliks krateri ile bir kaliks[4]arenin bir moleküler modelinin karşılaştırılması.....	273
Şekil 1.292: Kaliks[4]arenin düzlemsel (sol) ve üç boyutlu (sağ) gösterimi.....	274
Şekil 1.293: Kaliks[n]arenlerin IUPAC (üstte) ve Gutsche tarafından isimlendirilmesi..	274
Şekil 1.294: Fonksiyonel kaliksarenlere <i>p</i> -kinonemethide yolu.	276
Şekil 1.295: Tribenzoat yoluyla <i>p</i> -monoallilikaliks[4]arenin sentezi.	277
Şekil 1.296: Tetra-(<i>p</i> -nitrobenzoiloksi)-kaliks[6]arenlerin yapısı.	278
Şekil 1.297: Karboksilik asitlerle çift boşluklu kaliksarenin kompleksleşmesi.....	279
Şekil 1.298: Çift boşluklu kaliksarenin fenollerle kompleksleşmesi (parantez içindeki sayılar, butilamin varlığında fenoldür).	279
Şekil 1.299: <i>p</i> -metilikaliks[4]arenin 10 aşamalı sentezi (Hayes ve Hunter yöntemi).....	280
Şekil 1.300: Kammerer ve diğerleri tarafından sentezlenen kaliksarenler (Hayes ve Hunter yöntemi ile).....	281
Şekil 1.301: Kaliksaren[4]arenlerin yakınsak, aşamalı sentezi (Böhmer, Chhim ve Kammerer yöntemi).....	282
Şekil 1.302: Moshfegh ve Hakimelahi yöntemi ile Kaliks[4]arenlerin yakınsak, aşamalı sentezi.	283
Şekil 1.303: No ve Gutsche yöntemiyle kaliks[4]arenlerinin yakınsak aşamalı sentezi... 284	
Şekil 1.304: <i>p</i> -ter-bütikaliks[4]aren' in tek basamaklı sentezi.	285
Şekil 1.305: <i>p</i> -fenilikaliksarenlerin boşluk doldurma moleküler modelleri.	286
Şekil 1.306: Q-R-Kaliks[6]arene (üst sıra) ve Q-R-kaliks[8]arene (alt sıra) sıkıştırılmış biçimleri.....	286
Şekil 1.307: Fenollerin ve formaldehitin lineer oligomerlerinin erime noktaları.	287
Şekil 1.308: Kaliksarenlerin IR spektrumları.....	288
Şekil 1.309: <i>p</i> -tert-butilfenol ve formaldehidin yoğunlaşmasından elde edilen lineer ve siklik oligomerlerin ¹³ C NMR spektrumları.	289
Şekil 1.310: Kaliks[4]aren konformasyonları.	290
Şekil 1.311: Çeşitli sıcaklıklarda <i>p</i> -tert-butikaliks[4]arene ve <i>p</i> -tert-butikaliks[8]arene ait ¹ H-NMR spektrumları (CDCl ₃ ve piridin- <i>d</i> ₅ 'te).....	291
Şekil 1.312: Kaliksarenler, kaliksaren esterler ve kaliksaren eterler.	292
Şekil 1.313: Fonksiyonelleştirilmiş kaliksin[4]arenler sentezi.	293
Şekil 1.314: Fonksiyonlaştırılmış kaliksarenler üzerinde enzim modellerinin şematik gösterimi.	294
Şekil 1.315: Açıltransferaz aktivite gösteren kaliks[4]aren türevleri.....	295
Şekil 1.316: <i>p</i> -Alkilikaliks[4]aren'in kompleks oluşturma mekanizması.....	295
Şekil 1.317: Cu ⁺² için kullanılan kaliks[4]aren bazlı sabit faz.....	296
Şekil 1.318: Sabit faz olarak kullanılan kiral kaliks[4]aren.....	297
Şekil 1.319: Piren grupları içeren <i>p</i> -ter-bütıl kaliks[4]aren ile metal iyonunun kompleks yapısı.....	297
Şekil 1.320: Kaliks[n]aren, monomeri ve katalizör olarak kullanılması.	298
Şekil 1.321: Esterleşme reaksiyonunda kaliks(4)arenin katalizör olarak kullanılması....	298
Şekil 1.322: Tetra-(S)-di-2-naftilprolinol kaliks[4]aren ve enantioseçici moleküler tanınmada kullanılan konuk türleri.....	299
Şekil 1.323: Üre grubu taşıyan farklı kaliks[8]aren molekülleri.	301
Şekil 1.324: N,N'-dimetilamin grupları ile türevlendirilmiş kaliksaren molekülü.	302

Şekil 1.325: Dendrimerlerin moleküler yapısı (a) ve yapıların genel görünümü (b).....	302
Şekil 1.326: Kademeli molekülün ilk sentezi.	303
Şekil 1.327: Poli (amidoamin) dendrimerlerin sentezi (PAMAM; Tomalia ve arkadaşlarına göre).	304
Şekil 1.328: Doğada dendritik yapılar, Ara alanlarda “misafirlerin” (ökse otu) barındırılmasından önce ve sonra ağaçların dallanması.	305
Şekil 1.329: Dendrimer yapısı ile üç dendron.....	306
Şekil 1.330: Artan olarak kabul edilen aşamalı küresel form carbosilane dendrimerler için gösterilen nesil sayısı sıfırdan üçüncü kuşağa.	306
Şekil 1.331: Dendritik moleküllerin sınıflandırılması.	307
Şekil 1.332: İraksak sentez. C =bağlantı noktaları; F = aktif, korumasız fonksiyonel grup; P =korumalı, pasif (koruyucu grup) işlevsellik.	309
Şekil 1.333: Yakınsak sentez (C =birleştirme grubu; F =fonksiyonel grup; P =koruyucu grup).....	310
Şekil 1.334: Ortogonal sentez (C =birleştirme grubu; P =korunan grup).....	311
Şekil 1.335: Çift aşamalı yakınsak yöntem (C =birleştirme grubu, F =fonksiyonel grup).311	
Şekil 1.336: Çift üstel yöntem (C =birleştirme grubu, F =fonksiyonel grup; P =korumalı grup).....	312
Şekil 1.337: Hipermonomer yöntemi (C birleştirme ünitesi, F fonksiyonel grup, S koruyucu grup).....	313
Şekil 1.338: Katı faz sentezi.....	313
Şekil 1.339: Katı bir fazda dendritik moleküllerin ıraksak sentezi (C =birleştirme grubu, F =fonksiyonel grup; P =koruyucu grup).	314
Şekil 1.340: Metalodendrimerler.	315
Şekil 1.341: Bir dendritik metal kompleksinin çekirdek birimi olarak lantanid iyonu....	316
Şekil 1.342: Dendritik iki bileşenli gelator supramoleküler sentez.	317
Şekil 1.343: Tasarlanmış tanıma ve çekirdek ünite örnekleri, H donör ve alıcı üniteler..	318
Şekil 1.344: Dendrimerlerin supramoleküler yapımı (Hirsch ve arkadaşlarına göre).	318
Şekil 1.345: Aşırı dallanmış dendritik sentezi polimer (F =fonksiyonel grup, C =bağlantı bölgesi).	319
Şekil 1.346: Graft-to yöntemiyle dendronize lineer polimerlerin sentezi.....	320
Şekil 1.347: Graft-from yöntemiyle dendronize lineer polimerlerin sentezi.	320
Şekil 1.348: Makromonomer yöntemi.	321
Şekil 1.349: Dendronize doğrusal bir polimer molekülünün silindirik şekli.....	321
Şekil 1.350: Dendro-izomerler dört uç gruplu (Üst: şematik; alt: özel örnek).	322
Şekil 1.351: 8 ve 10 uç gruplu dendro izomer örnekleri.....	323
Şekil 1.352: a) Yakınsak b) supramoleküler ve c) ıraksak fonksiyonel çekirdekli dendrimerlerin sentezi.	324
Şekil 1.353: a) ıraksak sonuç üzerine moleküler çevre b) yakınsak dendrimer büyümesi.325	
Şekil 1.354: Çeşitli iki işlevlilik (A-F) ve çok işlevlilik kavramları (G).	327
Şekil 1.355: Ayrı moleküler segmentlerde iki farklı periferik gruba sahip iki fonksiyonlu bir dendrimerin yakınsak sentezi (Vögtle 2009).	327
Şekil 1.356: Üçüncü kuşak (G3) POPAM dendrimeri dört fonksiyonlu çekirdek ünitesi ve AB ₂ dallanması (kuşaklar gri tonlarında gösterilir).....	329
Şekil 1.357: POPAM dendrimerlerinin sentezi.....	329
Şekil 1.358: Terminal aza-taç eter ve ferrosen üniteli POPAM dendrimeri.	330
Şekil 1.359: PAMAM dendrimerlerinin - tetrafonksiyonel etilendiamin çekirdeği ile sentezi.	331
Şekil 1.360: Toplam 80 bor atomlu polilislin. (Dendrimer dallarından birinde peptit bağlı lizin yapı taşı yeşil renkle gösterilmiştir).....	332

Şekil 1.361: Supertriptilin sentezi.....	333
Şekil 1.362: Doğrusal polifenilenler.....	334
Şekil 1.363: Sakata ve arkadaşları tarafından sentezlenen mandala dendrimer.....	335
Şekil 1.364: Polikasyonik fosfor bazlı dendrimerler.....	336
Şekil 1.365: Metalodendrimerlerin sınıflandırılması.....	337
Şekil 1.366: Kiral dendrimerlerin sınıflandırılması (A-E). (Kiralite bileşenlerinin) konumu kırmızı bir yıldızla işaretlenmiştir).....	338
Şekil 1.367: Dexter mekanizmasına göre enerji transferi.....	340
Şekil 1.368: Förster mekanizmasına göre enerji transferi.....	340
Şekil 1.369: Katalitik olarak aktif birimlerin (ML) bir dendrimere sabitlenmesi olası modları.....	344
Şekil 1.370: Membran reaktörler için filtreleme aparatı.....	345
Şekil 1.371: Beşinci kuşak, sert uç gruplarını β -siklodekstrin ile kaplayarak POPAM dendrimerini suda çözünür dendrimere dönüştürülmesi.....	347
Şekil 1.372: PLED ekranların yapımı (Dendrimer yeşil renkli tabakada bulunur).	347
Şekil 1.373: Bir glikodendrimer örneği.	349
Şekil 1.374: Kuvars mikro dengesinin çalışma şekli ((Sol), (Sağ: Kuvars kristal osilatörün kaplanması için konuk seçici konakçı bileşik (seçici) olarak bir dendrimer.)Kırmızı: Seçici katman; yeşil: çeşitli analit bileşenleri).	350
Şekil 1.375: Proton pompası.	351
Şekil 1.376: 16 terminalli Siklam dendrimer (iyonofor) naftalin floroforlar (Balzani ve Vögtle).	351
Şekil 1.377: Şematik Gadomer 24 : 24 gadolinyum iyonu (yeşil) 24 çevresel olarak bağlı siklen ligandına bağlanır; 18 lizin ünitesi dendritik yapı iskeletini oluşturur. 352	
Şekil 1.378: Bir tavşanın kan damarlarının dendritik bir Gadomer kontrast maddesi ile görüntülenmesi (kırmızıyla gösterilmiştir).	353
Şekil 1.379: Termolitik olarak aktif PAMAM dendrimer (gen transferi).....	353

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1.1: Seçilmiş PDI'ların absorpsiyon ve floresans maksimum, pik absorpsiyon aktiviteleri ve floresans kuantum verimleri	40
Tablo 1.2: Bazı PDI'lar için Yarım Dalga Redoks Potansiyelleri (V)	42
Tablo 1.3: Sekonder porfirin bozuklukları	109
Tablo 1.4: Hem biyosentez yolu enzimler ve sınıflama ve kendi defektleri ile beraber hastalıkların kalıtsallıkları	110
Tablo 1.5: α -CD, β -CD, γ -CD'lerin özellikleri	116
Tablo 1.6: α -, β -, γ -, siklodekstrinlerin fizikokimyasal özellikleri	119
Tablo 1.7: Siklodekstrinlerin farklı sıcaklıklarda sudaki çözünürlüğü (Frömming ve Szejtli, 1994).....	120
Tablo 1.8: CD'lerin farklı organik çözücülerdeki çözünürlükleri (g/100 mL, 25 °C)	121
Tablo 1.9: Farmasötik açıdan önemli olan β -CD türevleri.....	123
Tablo 1.10: Siklodekstrinlerin ilaç salım süresi veya bölgesine etkileri (Hiryama 1999)	144
Tablo 1.11: Siklodekstrinlerin, ilaçların oral yolla uygulanmasında ait örnekler (Challa, 2005).....	145
Tablo 1.12: Dermal ve transdermal ilaç salınımı amacıyla topikal ilaç formülasyonlarında siklodekstrinlerin kullanımı ile salım ve permeabilite çalışmaları	147
Tablo 1.13: CD:İlaç inklüzyon kompleksi içeren ticari formülasyonların bazıları	149
Tablo 1.14: Bazı crown eterlerin erime noktaları (°C).....	207
Tablo 1.15: Metal iyonlarının iyonik çapı ve polieterlerin halka genişliği	210
Tablo 1.16: [2.2.2] Kriptandının Alkali Metal Komplekslerinin Yapısal Özellikleri	227
Tablo 1.17: PET ve ICT arasındaki farklar	266
Tablo 1.18: <i>p</i> -allilikaliks[4]arenin aroilasyonundan elde edilen ürün bileşimi ve <i>p</i> -süstitüe ArCOCl ile <i>p</i> -tert-butikaliks[4]aren	276
Tablo 1.19: Lüminesans türleri ve uyarılma şekilleri	339

SEMBOL LİSTESİ

Sembol Adı	Açıklama
CB[n]	Kükürbituril
CD	Siklodekstrin
DMSO	Dimetilsülfoksit
HILIC	Hidrofilik etkileşim kromatografisi
HOMO	En yüksek dolu moleküler orbital
ICT	Molekül içi yük transferi
LUMO	En düşük dolu olmayan moleküler orbital
nm	Nanometre
OFET	Organik alan etkili transistörler
Pc	Ftalosiyanın
PDI	Perilen-3,4,9,10-tetrakarboksilikasit di imit
PDT	Fotodinamik terapi
PET	Işıkla uyarılmış elektron aktarımı
PS	Fotosensitizer
RET	Rezonans enerji transferi
SAM	Kendinden montajlı tek tabakalar
SWNT	Tek çeperli karbon nanotüp

ÖNSÖZ

Yüksek lisans öğrenimim boyunca maddi ve manevi yardımları ile beni destekleyen, çalışmalarım sırasında her türlü destek ve ilgisini gördüğüm, bilgi ve tecrübeleriyle bana rehberlik eden değerli danışman hocam, sayın Doç. Dr. Funda YÜKRÜK' e en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında yanımda bulunan ve yüksek lisans eğitimim boyunca her türlü olumlu veya olumsuz koşullarda her zaman yanımda olan annem Hadise CEYLAN, babam Mehmet CEYLAN ve ablam Elif TÜRKÖĞLU' na teşekkür ederim.

Balıkesir, 2021

Barış CEYLAN

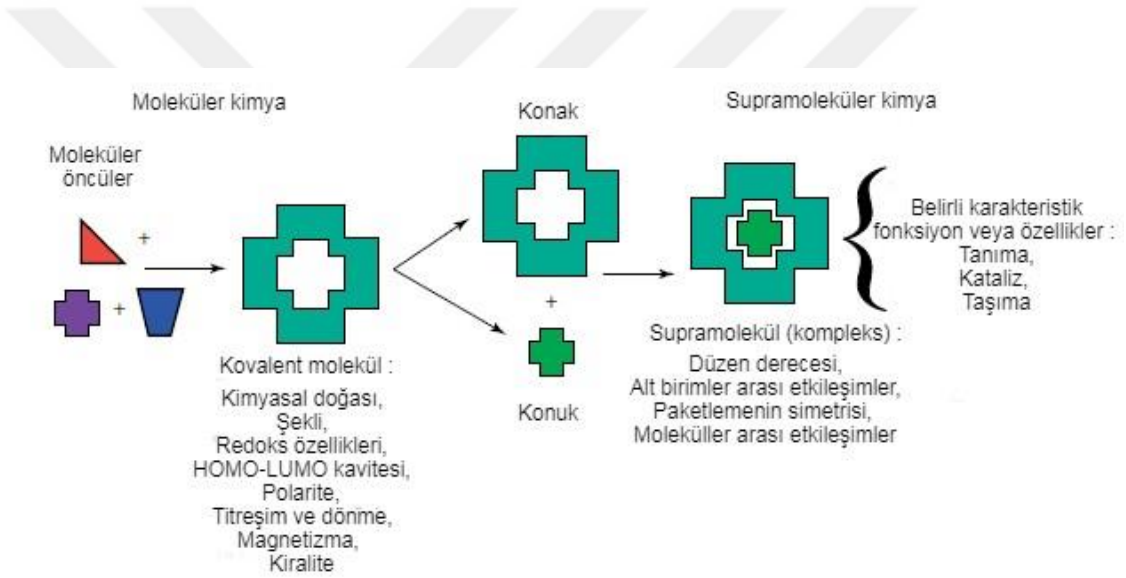


1. GİRİŞ

1.1 Supramoleküler Kimya

1.1.1 Supramoleküler Kimya Tarihi

“Supramoleküler” kelimesi erken ortaya çıkmasına rağmen Webster Sözlüğü’ne 1903 yılında, “Süper moleküler modern kimya” anlamıyla girmiştir. Bu tanım 1978’de Lehn tarafından “moleküler kimyada düzenekler ve moleküller arası bağlar” olarak değiştirilip kabul görmüştür. Supramoleküler kimyanın klasik açıklamaları onu “molekülün ötesindeki kimya”, “kovalent olmayan bağın kimyası” ve “moleküler olmayan kimya” ve hatta “Lego kimyası” olarak tanımlar. Bu alandaki ilk çalışmalar, birbirleriyle kovalent olmayan bir şekilde etkileşime giren iki bileşenden, bir konakçı ve bir konuktan oluşan süper moleküllerin oluşumu ile ilgili olmuştur (Şekil 1.1) (Lehn, 1988).



Şekil 1.1: Lehn’e göre geleneksel supramoleküler “konakçı-konuk” kimyasının tanımı (Steed, 2012).

Konak, büyük bir merkezi delik veya boşluğa sahip olan bir enzim veya sentetik siklik bileşik gibi büyük bir molekül veya agregadır. Konuk bir monatomik katyon, basit bir inorganik anyon, bir iyon çifti veya bir hormon, feromon veya nörotransmitter gibi daha sofistike bir molekül olabilir. Daha biçimsel olarak, konak, yakınsak bağlanma bölgelerine sahip moleküler varlık olarak tanımlanır (örneğin, Lewis temel verici atomlar, hidrojen bağ donörleri, gibi). Konuk, ıraksak bağlanma bölgelerine (örneğin, Lewis asidik bir küresel metal katyonu veya hidrojen bağı kabul eden halojenür anyonu) sahiptir. Buna karşılık, bir bağlanma alanı, bir kovalent olmayan etkileşimde yer alabilen konak veya konuğun bir

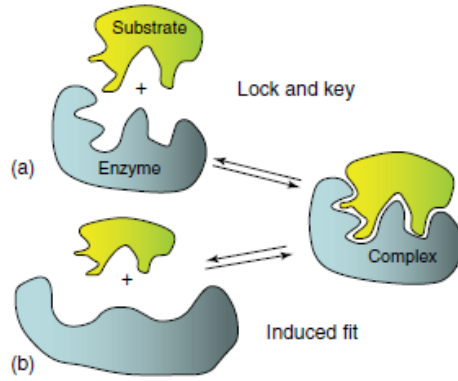
bölgesi olarak tanımlanır. Konak-konuk ilişkisi Donald Cram tarafından şu şekilde tanımlanmıştır; “Kompleksler, kovalent bağlar dışındaki elektrostatik kuvvetler tarafından benzersiz yapısal ilişkilerde bir arada tutulan iki veya daha fazla molekül veya iyonlardan oluşur. Moleküller kompleksler genellikle hidrojen bağıyla, iyon eşleştirmesiyle, π -asit, π -baz etkileşimleriyle, metalden liganda bağlanarak, Van der Waals çekici kuvvetlerle, çözücüyü yeniden organize ederek ve kısmen yapılmış veya kırılmış kovalent bağlarla bir arada tutulur. Yüksek yapısal organizasyon genellikle yalnızca çoklu bağlanma yerleri aracılığıyla üretilir. Oldukça yapılandırılmış bir moleküler kompleks, en az bir ana konak ve bir konuk bileşeninden oluşur. Bir konak-konuk ilişkisi, tamamlayıcı bir stereo elektronik içerir, konak-konuk bileşiğinin bağlanma yerleri düzenlenir. Konak bileşeni, bağlanma yerleri kompleks içinde birleşen organik bir molekül veya iyon olarak tanımlanır.” Yapılan çalışmalar sonucunda zeolitler ve polioksometalatlar gibi çok sayıda inorganik konakçı veya benzer işlevleri yerine getiren metal-organik çerçeveler gibi karışık metal-organik koordinasyon bileşikleri sentezlendiğinden, bu açıklamadaki “organik” kelimesi kaldırılarak bu tür bileşikler aynı bölüm altında düşünülebilir (Müller, 1995).

Orijinal supramoleküler konak-konuk kompleksleri, konunun sığıdığı içsel bir moleküler boşluğa sahip olan bir konak molekülü içerir; bu nedenle, başlangıçta tüm madde formlarında (katı, sıvı/çözelti ve gaz fazı) kararlıdırlar. Konak-konuk kavramı, Pedersen’in 1960’ların sonlarında modern supramoleküler kimyayı doğuran ve kapsamlı klatrat veya katı-hal inklüzyon kimyası ve alkali metal iyonları için konaklar üzerine yaptığı çalışmadan çok daha eskidir. Bu alan, 1756’da Axel Cronstedt tarafından keşfedilen zeolitlerin veya “kaynayan taşların” ve Joseph Priestley tarafından 1778’de hazırlanan klatrat hidratların veya “anormal buzların” ikiz tanımlarıyla başlar (Steed, 2012).

Biyolojik reseptör-substrat supramoleküler kimyası ve genelleme ile modern konakçı-konuk kimyasının tamamı üç temel konseptte dayanmaktadır:

- Paul Ehrlich’in 1906’da moleküllerin bağlanmazlarsa hareket etmediklerini belirterek, biyolojik bir reseptör kavramını ortaya atmıştır.
- 1894 yılında Emil Fischer, enzimler tarafından reseptör-substrat bağlanması çalışmasının bir parçası olarak, bağlanmanın seçici olması gerektiği belirtmiştir. Bunu, konunun reseptör veya konakçıya tamamlayıcı geometrik bir boyuta veya

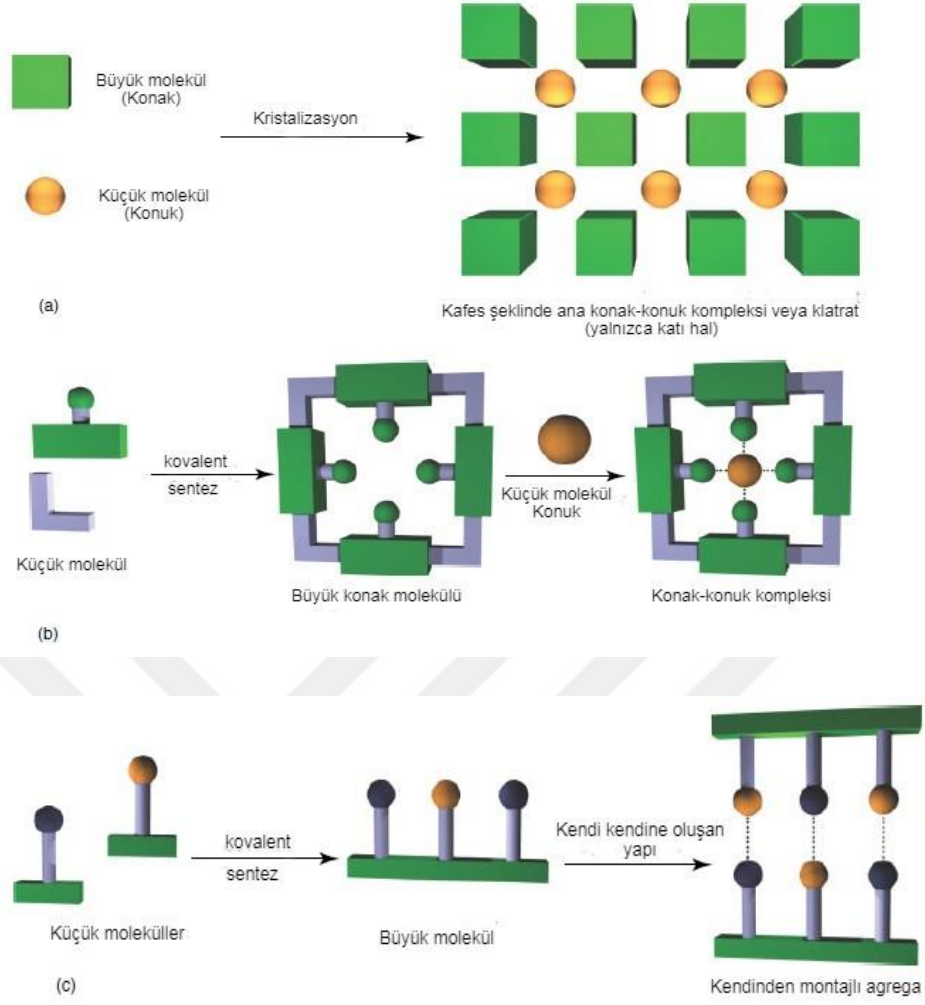
şekle sahip olduğu sterik uyumun kilit ve anahtar görüntüsü ile tanımlamıştır (Şekil1.2). Bu konsept moleküler tanımanın temelini oluşturmuştur.



Şekil 1.2: a-) Sert kilit ve anahtar ve b-) indüklenmiş uyum modelleri enzim-substrat bağlanması.

- Seçici bağlanmanın, konak ile konuk arasındaki çekiciliği veya karşılıklı yakınlığı içermesi, Alfred Werner'in 1893 koordinasyon kimyası teorisinin bir genellemesidir; burada metal iyonları, yönlü bağlarla bağlanan ligandların düzenli bir polihedron ile koordine edilir. Reseptör-substrat kimyası 1958'de Koshland'ın "uyarılmış uyum" modeliyle büyük bir paradigma değişikliğine uğrayarak biyolojik ve abiyotik supramoleküler kimyanın temelleri atılmıştır.

Temel olarak, supramoleküler kimya, moleküllerin veya moleküler varlıkların ayrık özelliklere sahip karşılıklı etkileşimi ile ilgilidir. Bu etkileşim genellikle kovalent olmayan tiptedir (hidrojen bağı, dipolar etkileşim veya π -istifleme gibi "moleküller arası bir bağ"). Supramoleküler kimyanın birçok tanımının anahtarı, modülerlik yönüdür. Süper moleküller, geniş anlamda, bileşenlerinin özelliklerinden türetilen daha büyük bir varlık oluşturmak için bir dizi bileşenin (bir veya daha fazla türde) kendiliğinden veya tasarım gereği bir araya geldiği kümelerdir. Bu kümeler, bir molekülün diğerini enkapsüle ettiği konak-konuk tipinde olabilir veya içinde herhangi bir konukçu olmayan, karşılıklı olarak tamamlayıcı veya kendi kendini tamamlayan, benzer büyüklükte bileşenler içerebilir. Böylelikle supramoleküler kimyanın evrimini orijinal katı hal "klatrat" paradigmasından (Şekil 1.3a), moleküler konak-konuk paradigması (Şekil 1.3b) aracılığıyla kendi kendine birleşme paradigmasına (Şekil 1.3c) kadar izleyebiliriz (Steed, 2012).



Şekil 1.3: Supramoleküler kimyadaki anahtar paradigmler.

Günümüzde supramoleküler kimya, konak ve konuk kimyası değil, aynı zamanda kendi kendine birleşmenin tüm yönlerini de kapsayacak şekilde gelişmiştir. Araştırmalar, artan karmaşıklık ve dolayısıyla giderek karmaşıklaşan işlevsellik ve bu karmaşıklığın elde edilmesini sağlayan moleküler bileşenlerde depolanan bilgiler üzerinedir.

1.1.2 Supramoleküler Etkileşimler

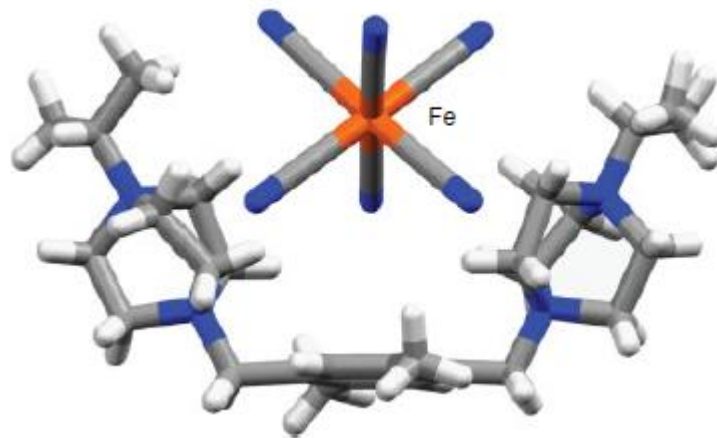
Supramoleküler bileşikler, kovalent olmayan etkileşimlerle oluşturulur. Kovalent olmayan etkileşimler, çok çeşitli çekici ve itici kuvvetler içerir. En yaygın kovalent olmayan etkileşimler; yönlü ve yönsüz etkileşim, iyon-iyon ve Van der Waals güçleri, iyon-dipol ve dipol-dipol etkileşimleri, kapalı kabuklu metal-metal etkileşimleri, koordinasyon bağı, hidrojen bağı, halojen bağı, π - π etkileşimleri ve katyon- π ve anyon- π etkileşimleridir (Varshey, 2012).

1.1.2.1 Yönlü ve yönsüz etkileşim

Supramoleküler etkileşimler, spesifik özellikler ve işlevler sergileyen molekül ve/veya iyon topluluklarını oluşturmak için kullanılır. Yönsel kuvvetler özellikle yararlıdır çünkü etkileşen türlerin geometrik ve uzaysal kontrolü optimize edilebilir. Bununla birlikte, yönsüz kuvvetler, etkileşim halindeki ortakların göreceli mesafelerinin belirlenmesinde önemli olabilir ve kovalent bağlarla entegre edildiğinde, bir montaj sürecindeki ortakların yönelimlerini etkileyebilir (Varshey, 2012; Shan, 2010).

1.1.2.2 İyon-iyon ve Van der Waals kuvvetleri

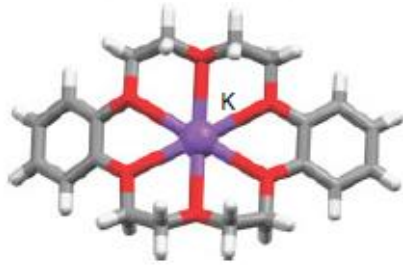
İyon-iyon ve Van der Waals kuvvetleri, her ikisi de yönsüz olmak üzere, güç açısından uç noktalarda yer alır. İyon-iyon etkileşimleriyle sürdürülen materyallerin prototip örnekleri basit inorganik tuzların kristal yapılarıdır. Katyon ve anyon arasındaki elektrostatik çekim, iyonik kuvvetlerin yönsüz doğasını yansıtan bir izotropik kafeste (örneğin, NaCl) ortaya çıkar. Biçimsel pozitif ve negatif yüklerin moleküler türlere (örneğin, makrosikl) entegrasyonu, iyon-iyon etkileşimleri yoluyla supramoleküler ilişkinin yönsel kontrolünü sağlayabilir (örneğin, konak-konuk sistemleri) (Şekil 1.4). Van der Waals etkileşimleri, bir elektron bulutunun bitişik bir çekirdeğin yakınlığı ile polarizasyonundan kaynaklanır. “Yumuşak” olarak kabul edilen moleküller, en belirgin Van der Waals etkileşimlerini sergiler; bu, özellikle çözücü etkilerinin ortadan kaldırıldığı yoğunlaştırılmış bir fazda (örneğin, Katı hal) önemlidir (Shan, 2010).



Şekil 1.4: İyon-iyon etkileşimlerinin X-ışını kristal yapısı örneği (Amonyum-Fe(CN)₆) (Varshey, 2012).

1.1.2.3 İyon-dipol ve dipol-dipol etkileşimler

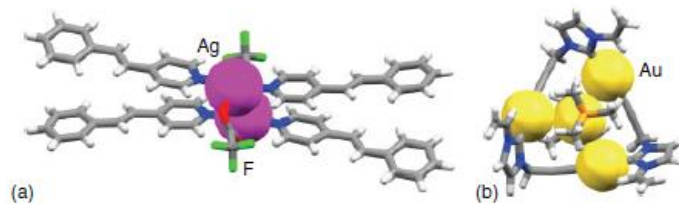
İyon-dipol ve dipol-dipol etkileşimleri, sırasıyla bir dipol ile bir iyon ile nötr bir molekül veya dipollü iki molekül arasındaki elektrostatik çekimden kaynaklanır. Etkileşimler orta ila zayıf güçtedir. Metal katyonların çözülmesi (örneğin, Hidrasyon) iyon-dipol etkileşimleriyle belirlenirken, yüksek kutuplu moleküller (örneğin, Nitriller) arasındaki etkileşimler dipol-dipol etkileşimleriyle belirlenir (Şekil 1.5). Etkileşimler ağırlıklı olarak elektrostatığe dayansa da, polar moleküllerin anizotropik doğasından bir derece yönlülük ortaya çıkar. Dipol-dipol etkileşimleri, toplu fiziksel özellikleri (örneğin, kaynama noktası) etkileyebilir ve göreceli zayıflıktan dolayı, çoğu zaman etkileşen moleküllerin çoklu uzamsal düzenlemelerine ve geometrilerine yol açar (Blake, 1996).



Şekil 1.5: K^+ 'nın X-ışını kristal yapısı ile kapsüllemiş dibenzo-18-taç-6.

1.1.2.4 Kapalı kabuklu metal-metal etkileşimleri

$D^8-d^{10}-s^2$ sistemlerinin (örneğin, Ag(I)) kapalı kabuklu metal katyonları arasındaki etkileşimler, inorganik, organometalik ve metalorganik alt birimlerin montajının stabilize edilmesine önemli katkıda bulunur. Bu etkileşimler iyonik ve kovalent bağlardan daha zayıftır, ancak hidrojen bağlarıyla karşılaştırılabilir. Öne çıkan örnekler, sırasıyla agentofilik ve aurofilik kuvvetler şeklinde Ag(I) ve Au(I) iyonlarının etkileşimlerini içerir (Şekil 1.6) (Chu, 2005). Etkileşimler, ligand destekli ve ligand destekli olmayan ortamlarda mevcut olabilir. Ligandları içeren Van der Waals etkileşimleri, bu kapalı kabuk kuvvetlerine dayalı bir montaj işleminin yönlülüğünü etkileyebilir (Varshey, 2012).



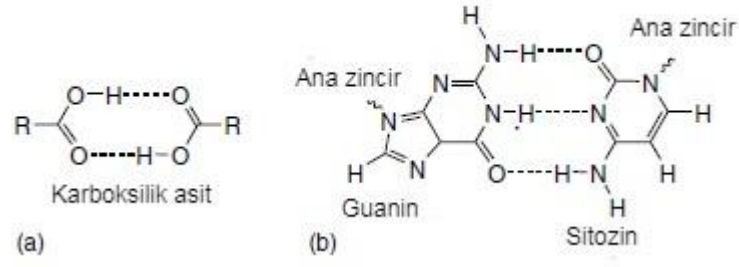
Şekil 1.6: Kristal halinde agentofilik ve aurofilik etkileşimler.

1.1.2.5 Koordinasyon Bağı

Koordinasyon bağlarının yapısal tezahürleri, geçiş metali iyon komplekslerini içeren Werner'in çalışmasında tartışıldığı gibi derin kökler bulurken, koordinasyon bağları, supramoleküler kimyada yaygın bir uygulama bulmuştur. Koordinasyon bağları ara güçtedir ve hidrojen bağlarına benzer şekilde tersine çevrilebilir. İnert veya kararsız bir koordinasyon bağının seçimi, supramoleküler yapıların montajı için çok önemlidir. Kararlı bir yapı elde edildiğinde, kararsız koordinasyon bağları, gelişmiş ligand kararlılığı sağlamak için dikkate değer bir işbirliği sergileyebilir. Koordinasyon bağları, aynı zamanda, işlevi supramoleküler yapılara aktarmak için inorganik kimya alanı tarafından sağlanan araçlar yelpazesi sunar. Sonuç olarak, koordinasyon bağları, hem metal iyonları hem de ligandlar manyetizma, optik gibi yollarla çok moleküllü yapıların ve malzemelerin özelliklerini değiştirmek için benzersiz ve çekici bir yol sunar (Leininger, 2000).

1.1.2.6 Hidrojen Bağı

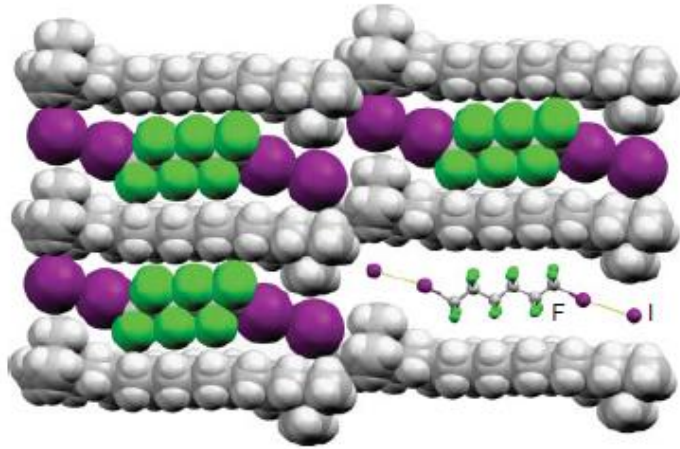
Hidrojen bağı, nispeten güçlü ve oldukça yönlü bir doğası nedeniyle, genellikle "ana anahtar" anizotropik etkileşim olarak tanımlanır. Hidrojen bağının ilk tanımı, 1931'de kimyasal bağın doğasını açıklayan bir makalede Linus Pauling tarafından yapılmıştır. Pauling, hidrojen bağını, bir A-H kovalent bağda A'nın H'ye göre elektronegatifliği elektronları geri çekebilecek ve protonları kısmen korunmasız bırakabilecek şekilde olduğunda oluşan bir bağ olarak tanımlamıştır. Verici A-H bağı ile etkileşime girebilmek için, alıcı B'nin bir çift elektrona veya polarize edilebilir π elektrona sahip olması gerekir. Burada bir hidrojen atomu, iki atom A ve B arasında bir köprü görevi görür. Hidrojen bağlarının yapısal sonuçlarını da gösteren prototip bir örnek, iki O-H...O kuvveti tarafından sürdürülen karboksilik asit dimeridir (Şekil 1.7a). Hidrojen bağları doğada her yerde bulunur, substratların enzimler tarafından tanınmasını gerektirir ve DNA'nın çift sarmal yapısının korunmasından sorumludur (Şekil 1.7b). Uluslararası Teori ve Uygulamalı Kimya Birliği (IUPAC), hidrojen bağını, "X'in H'den daha elektronegatif olduğu bir molekülden bir hidrojen atomu veya bir X-H moleküler fragmanı arasında çekici bir etkileşim" olarak belirtmiştir (Minch, 1999; Varshey, 2012).



Şekil 1.7: Hidrojen bağı: a-) karboksilik asit dimer ve b-) DNA baz eşleşmesi.

1.1.2.7 Halojen Bağı

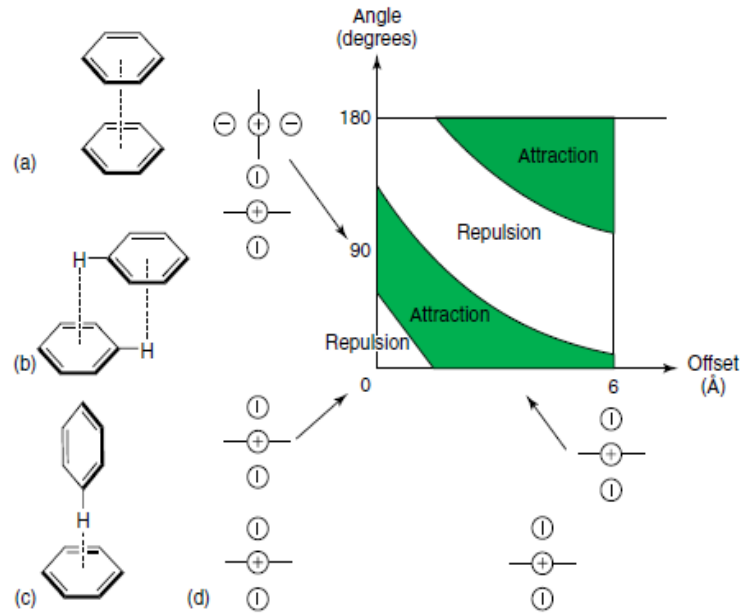
Halojen bağlama kavramına büyük ölçüde Resnati ve Metrangolo tarafından 1990'larda ve 2000'lerde öncülük edilmiştir. Bir halojen bağının en basit tanımı, elektron eksikliği olan bir halojen atomu (yani verici) ile elektron açısından zengin bir atom (yani alıcı) arasındaki çekici bir etkileşimdir. Deneysel ve teorik çalışmalar, verici atomu içeren kovalent bağ ve halojen bağı etkileşimi ile tanımlanan açının doğrusallığa doğru güçlü bir eğilim sergilediğini göstermiştir. Halojen bağının oluşumuna, halojen atomunu verici molekülün geri kalanına bağlayan kovalent bağın uzaması eşlik edebilir. Perflorlu veya doymamış (örneğin asetilenik, aromatik) gruplar gibi elektron çeken substitüentlere bağlı halojen atomları, ana hidrokarbona kıyasla daha iyi halojen bağı vericileri olarak işlev görür (Şekil 1.8). Daha az elektronegatif atom ve anyonlar daha iyi halojen-bağı alıcılarıdır. Bu nedenle N-atomu, O-atomundan önemli ölçüde daha verimli bir halojen-bağı alıcısıdır ve I-atom, çok güçlü N-bazlardan daha iyi bir alıcı sağlar (Jones, 2008; Varshey, 2012).



Şekil 1.8: α,ω -iyodo perfloroalkanların kristal ambalaj görünümü, (konakçının I'si ve konuk iyot arasındaki etkileşimler yoluyla kapsülendirilmiştir).

1.1.2.8 π - π etkileşimi

π -yüzeyleri arasındaki etkileşimler, biyolojik moleküllerin birleşimini belirlemede rol oynar, DNA'nın diziyeye bağlı yapısı önemli bir örnektir. Teorik ve deneysel çalışmalar, π - π etkileşimlerinin doğasının anlaşılmasını sağlamıştır (Churchill, 2010). Uygulamalı çalışmalar, aromatik halkaların genellikle uçtan yüze ve yüz yüze geometrilere dayalı yönelimleri benimseme eğiliminde olduğunu ortaya koymuştur. Önemli bir referans olan benzen dimer için en az üç olası yapı tanınmaktadır; bunlar, ofset paralel, T-şekilli kenardan-yüze ve eğimli-T yapılarıdır (Şekil 1.9). Etkileşim enerjileri genellikle bir kulombik ve Van der Waals terimine bölünür, ilki nispi yük dağılımına ve ikincisi temas yüzey alanına bağlıdır. Benzen uçtan-yüze geometrisi $1-2 \text{ kcal mol}^{-1}$ düzeyinde daha karardır. Hem uçtan-yüze hem de yüz-yüze geometriler, tamamlayıcı elektrostatik etkileşimlerin rol oynadığı yapısal olarak farklı konakçılar içinde aromatiklerin kompleksleşmesini başarılı bir şekilde tanımlamıştır (Hunter, 1994; Fyfe, 1997).



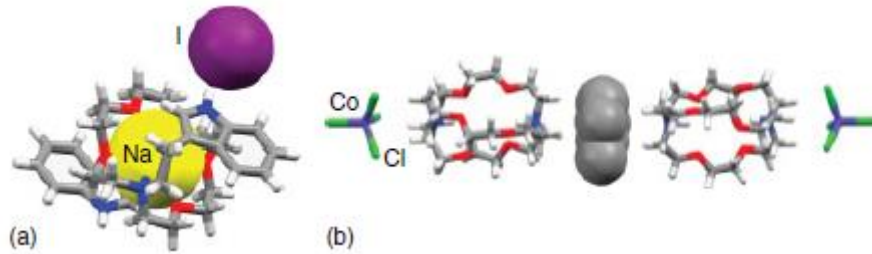
Şekil 1.9: Benzen dimerinin üç geometrisi ve (d) çeşitli geometrilerde idealleştirilmiş π -atomları arasındaki etkileşim (Jennings, 2001; American Chemical Society).

1.1.2.9 Katyon- π ve anyon- π etkileşimi

Katyon- π etkileşimi, bir katyonun π -elektronlara (örneğin benzen, asetilen) bağlanmasını içerir. İlk kütle spektrometresi ve iyon siklotron rezonans çalışmaları, alkali metal katyonlarının (örneğin, Na^+) basit aromatlara güçlü bir şekilde bağlandığını ortaya koymuştur. Daha sonra, Deakyne ve Meotner, organik iyonların (örneğin,

alkilamonyumlar) aromatikler için afiniteler sergilediğini göstermiştir. Daha sonraki zamanlarda, Dougherty ve meslektaşlarının kapsamlı çalışmaları, çeşitli sentetik reseptörlerde başarıyla gösterilen katyon- π etkileşimi modellerini oluşturmuştur (Ma, 1997).

Katyon- π etkileşiminin elektrostatik olduğu ve ayrıca bir polarizasyon bileşeni içerdiği kabul edilir. Benzen gibi aromatik bir sistem, düzlemin üstünde ve altında nispi negatif yük bölgelerini tanımlayan kalıcı bir dört kutuplu moment içerir. Bir katyon, negatif bölge ile elektrostatik bir etkileşim şeklinde uygun bir çekici kuvvet olacaktır. Bir siklophan formundaki sentetik reseptörler, moleküler tanımda katyon- π etkileşimlerinin önemini gösterirken, yapısal etkiler doğrudan tek kristalli X-ışını kristalografisi kullanılarak gözlemlenmiştir. Gokel ve çalışma arkadaşlarının lariat kron eterlerini içeren çalışmaları, Na^+ ve indol etkileşiminin, konformasyonunu stabilize etmek için katyon- π etkileşiminin yapısal bir rolünü ortaya çıkarmıştır (Şekil 1.10a) (Hu,2002; Varshey, 2012). Üçüncül bir amonyum iyonu ile toluen arasındaki etkileşim de yapısal olarak bir sandviç kompleksinde karakterize edilmiştir (Şekil 1.10b) (Macgillivray, 1996).



Şekil 1.10: a-) Na^+ ile bir lariat kron eterinin indolü arasındaki katyon- π etkileşimlerinin X-ışını kristal yapıları b-) amonyum ve CoCl_4 arasındaki amonyum- π ve iyon-iyon etkileşimleriyle sürdürülen beş bileşenli sistem.

Bu etkileşimler sayesinde farklı özelliklere sahip birçok supramoleküler yapılar sentezlenmiştir. Sentezlenen bu maddelerin bazılarının kronolojik olarak sıralanışı aşağıda gösterilmektedir;

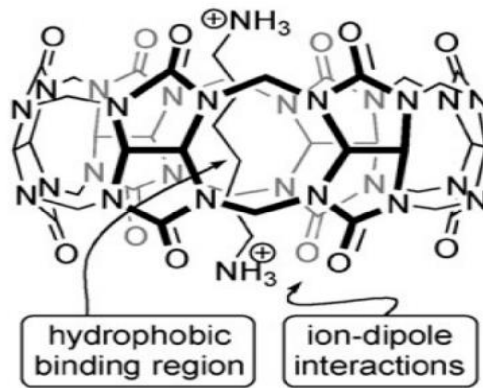
- ✓ Kükürbituriller
- ✓ Perilenler
- ✓ Ftalosiyeninler
- ✓ Porfirinler

- ✓ Siklodekstrinler
- ✓ Katenanlar
- ✓ Rotaksanlar
- ✓ Taç eterler
- ✓ Kriptandlar
- ✓ BODIPY molekülleri
- ✓ Kaliksarenler
- ✓ Dendrimerler

1.2 Kükürbituriller

1.2.1 Kükürbiturillerin Tarihçesi

Kükürbituriller (CB[n]), glikoluril birimlerinden oluşan makrosiklik konakçı moleküllerdir. Kükürbiturildeki n değeri 5,6,7,8 ve 10 olabilir. Kükürbiturillerin ismi molekül kabak şekline benzediği için, Latince’de kabak içeren bitki ailesinin adı olan “cucurbitaceae” kelimesinden türetilmiştir. Başlangıçta Mock tarafından karakterize edilen ve ilk olarak Behrend tarafından sentezlenen kükürbituriller, günümüzde cucurbit[6]uril (CB[6]) olarak adlandırılmaktadır. Kükürbituril moleküllerinin boşluğu nonpolarıdır. Hidrofobik olarak konuklara bağlanmada idealdir. Bununla beraber, karbonil astarlı portallar elektronca zengin ve elektrostatik etkileşimler yoluyla pozitif yüklü konuklara bağlanmak için uygundur (Şekil 1.11). Kükürbituriller ilk olarak 1905 yılında Behrend tarafından sentezlenmiştir (Lagano, 2005).



Şekil 1.11: CB[6] hidrofobik boşluğu ve elektron bakımından zengin portallarının 1,6-diamonyumheksana bağlanması (Isaacs, 2009).

1.2.2 Bazı Kükürbituril Konakları

Behrend ve Mock CB[6]'yı sentezlemek için sentetik yöntemler kullandıklarında başka bir CB[n] homologu gözlemlenmemiştir. Kimon Kim ve Anthony Day, bağımsız olarak farklı cucurbit[n]uril homologlarını tepkime karışımından ayırmak için yöntemler geliştirmişlerdir. Bunların sonucunda kükürbituril homologları n=5,6,7,8 ve 10 elde edilmiştir. Kim ve Day, CB[n] homologlarının sentezinde Mock ve Behrend'tan farklı olarak daha düşük sıcaklıklar ve daha düşük derişimli asitler kullanarak tepkime ortamını değiştirmişlerdir. Kim, 9 M sülfürik asit ve 75-90 °C'lik tepkime sıcaklıklarını kullanırken Day, konsantre HCl ve 100 °C'lik sıcaklık kullanmıştır. Bu homologların izolasyonu, artık daha geniş çeşitlilikte kükürbituril boşluk boyutlarının mevcut olması nedeniyle, kükürbiturillerin konakçı olarak popülaritesini önemli ölçüde arttırmıştır, böylece bir konakçı, belirli bir konuğunkine daha uygun bir boyutta seçilebilmektedir. Ek olarak, tek sayıda glikoluril birimi CB[5] ve CB[7] içeren kükürbituriller, suda eşit sayıda monomerden oluşarlardan daha iyi çözünürlüğe sahiptir. Bu gelişmiş çözünürlük, tek sayıda glikoluril monomeri taşıyan makrosikliklerin azalan simetrisine bağlı olabilir (Kim, 2000 ; Day, 2001).

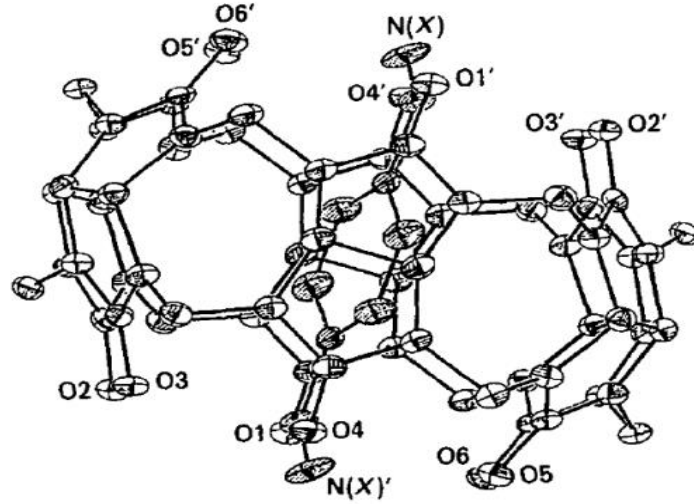
1.2.2.1 Kükürbit[6]uril

CB[6]'nın boşluk boyutu yaklaşık olarak α -CD ile aynıdır ve her iki konakçı da hidrofobik boşluklara sahiptir. Bununla birlikte, CB[6] α -CD'den ve taç eterler gibi diğer birçok konakçıdan farklıdır, örneğin daha katıdır. Sonuç olarak, CB[6]'yı içeren bağlanma, daha esnek α -CD konukçusunu içeren bağlamaya kıyasla daha seçici olabilir.

CB[6], keşfedilen CB[n] ailesinin ilk üyesi olduğundan, supramoleküler konakçı olarak ilk incelenen moleküllerdendir. CB[6]'ya bağlanan organik konuk serileri, Mock ve Shih tarafından incelenen alkilamonyum ve alkandiamonyum tuzlarını içermiştir. Bu konukların zincir uzunlukları çeşitlidir ve alkilamonyum konukları için bağlanma sabiti en yüksek düzeydedir (10^5 M^{-1}) (Mock, 1983,1986).

Konuk n-bütillamonyum olduğunda, alkandiamonyum konukları $[\text{NH}_3(\text{CH}_2)_n\text{NH}_3]^{2+}$ iken, bağlanma $n=6(2,8 \times 10^6 \text{ M}^{-1})$ olan konuklar için daha güçlü olmuştur, bunu $n=5(2,4 \times 10^6 \text{ M}^{-1})$ olanlar da takip etmiştir. Bu amonyum konuklarının hidrofobik alkil grupları CB[6] boşluğunu destekleme eğilimindedir ve kompleksleşme üzerine proton NMR rezonanslarında yukarı doğru kaymalar gösterir. Bu arada, konukların protonlanmış

amonyum bileşeni CB[6] konağının elektronca zengin portallarında bulunur ve burada elektrostatik etkileşimler yoluyla bağlanabilirler. Bunun daha fazla kanıtı, CB[6] ile *p*-ksilendiamonyum klorür (Şekil 1.12) arasındaki bağlanma için X-ışını kristalografisi yoluyla Freeman tarafından gözlemlenmiştir. Portallarda bulunan amonyum grupları ve boşluktaki hidrofobik bağlayıcı belirtilmiştir (Mock, 1983,1986; Fremann, 1984; Geresko, 2002).



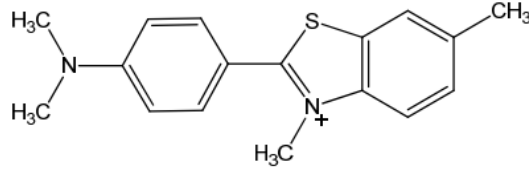
Şekil 1.12: CB[6] ile kapsülenmiş *p*-ksilendiamonyum klorürün X-ışını kristal yapısı (Amonyum katyonları portallara yakinken hidrofobik bağlayıcı boşluktadır).

1.2.2.2 Kükürbit[5]uril (CB[5])

CB[5], CB[n] ailesinin en küçük üyesidir. Kim ve Day tarafından bağımsız olarak izole edilmiştir (Kim, 2000; Day 2001). Bundan önce, CB[5], dekametilkükürbit[5]uril türevi sentezlenerek 1992'de Stoddart ve arkadaşları tarafından karakterize edilmiştir (Flinn, 1992). CB[5] eşit sayıda glikoluril birimi ile sudaki homologları üzerinde gelişmiş çözünürlüğe sahiptir (Lee, 2003).

CB[5] organik alifatik konuklara da bağlanabilir (Jansen, 2001). CB[5] ile benzer boşluk büyüklüğüne sahip olan, ancak daha katı olan dekametilkükürbit[5]uril ile karşılaştırıldığında, CB[5]'in 1,6-diamonyumheksan ve spermin gibi konukları bir inklüzyon konuğu (boşluktaki alifatik grup ile), daha katı dekametilkükürbit[5]uril bu alifatik konuklarla bir inklüzyon kompleksi oluşturamamıştır. 1,6-diamonyumheksan ve CB[5] arasında dışlama kompleksinin (konuğun konakçıya harici olarak bağlandığı) bir kristal yapısı elde edilir, burada alkildiamonyum konuk iki CB[5] türevinin portallarına

bağlanır (her konakçı için bir amonyum merkezi), heksil grubu iki konakçı arasında köprü oluşturur. Buschmann ve arkadaşları, CB[5] ile spermin gibi konuklar arasında alifatik inklüzyon komplekslerinin oluşmasına izin vermek için çözeltiyi ısıtmanın gerekli olduğunu belirterek bunun, nispeten küçük portallar için gerekli olduğunu önermişlerdir. Thioflavin T'nin (Şekil 1.13) CB[5] ve CB[7] ile bağlanması karşılaştırılmıştır. CB[7]'nin bir inklüzyon kompleksi oluşturmak için Thioflavin T ile bağlandığı gözlenirken, daha küçük CB[5] makrosikle ile dış bağlanma gözlenmiştir (Wego, 2002; Dutta, 2009).



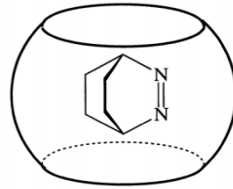
Şekil 1.13: Thioflavin T.'nin Yapısı.

Dekametilkükürbit[5]uril nötral gaz ve solvent moleküllerinin, bağlanıldığı gözlemlenmiştir. Bu konakçı tarafından kapsüllenmiş gazlar arasında N₂, O₂, He, Ne, Ar, H₂, N₂O, NO, CO, CO₂ ve asetilenin yanı sıra asetonitril, metanol ve su gibi çözücü molekülleri bulunmaktadır. CH₄, Kr ve Xe gibi daha büyük gazlar, 80 °C'de ısıtıldıktan sonra emilmelerine rağmen, oda sıcaklığında bir dekametilkükürbit[5]uril konakçı çözeltisi ile absorbe edilememiştir. Dekametilkükürbit[5]uril, amonyum katyonlarıyla kolayca bağlanır, elektrosprey kütle spektrometrisi kullanılarak amonyum iyonlarıyla kapatılmış portallarının her ikisi ile makrosikle kapsüllenmiş N₂, O₂, asetonitril ve metanol gibi konuklar içeren kompleksler gözlemlenmiştir (Kellersberger, 2001; Miyahara, 2002). Miyahara ve arkadaşları, dekametilkükürbit[5]uril, sulu çözeltide amonyum katyonları ile kaplanmış portallarıyla gaz moleküllerini emebilirken, konakçının katı haldeyken gazları emmesine izin vermek için bu amonyum katyonlarının çıkarılması gerektiğini belirtmişlerdir (Miyahira, 2002).

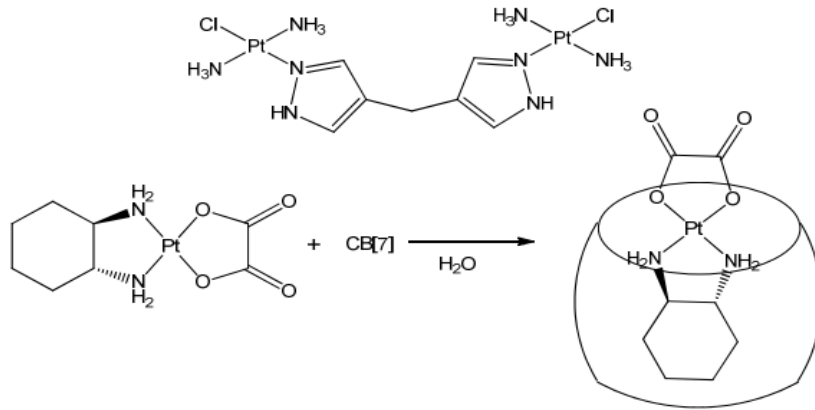
1.2.2.3 Kükürbit[7]uril (CB[7])

CB[7], CB[6] keşfinden bu yana, üzerindeki gelişmiş çözünürlüğünün yanı sıra çok çeşitli konukları barındırabilen boşluk büyüklüğü sayesinde en popüler CB[n] homologu haline gelmiştir. Prototip CB[6] gibi, CB[7] hem katyonik konuklara portallarının yakınındaki elektrostatik etkileşimler, hem de hidrofobik boşluğu nedeniyle nötr konuklar ile bağlanabilmektedir. CB[7], Kim ve Kaifer tarafından $2.0 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ bağlanma sabiti ile

diksiyonik metilviolojen konuğuna bağlandığını gözlemlenirken, benzer boyuttaki boşluğa göre biraz daha küçük olan β -CD CB[7], metiltviolojen diksiyonuna belirgin bir şekilde bağlanmadığı görülmüştür. Metilviolojen türlerinin, iki kere yüklü türden tek başına yüklü konuğa indirilmesinden sonra, bağlanma sabiti yaklaşık olarak $8.5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ 'e düşürülür. Metilviolojenin nötr formuna daha fazla indirgenmesi, bağlanma sabitinde $2.5 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ 'e daha dramatik bir azalmaya yol açar, nötr türlerin CB[7]'ye göre β -CD'den daha zayıf bir bağlanma sabiti vardır ($1.4 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$). Metilviolojen bağlanma afinitesindeki bu azalma, konuğun elektron bakımından zengin portallarla bağlanmasını güçlendirmede elektrostatik etkileşimlerin önemini yansıtmaktadır. Bu eğilim, katyonik yükü azaldıkça metilviolojene bağlanma afinitesinde bir artış gören β -CD için gözlenenin tersidir. Metilviolojen ve türevlerini içeren çalışmalara ek olarak, CB[7] ile konak-konuk çalışmaları cis-stilben, o-karboran, imidazol türevleri, gibi konuklarla gerçekleştirilmiştir. Nau ve arkadaşları DBO'nun CB[7] ile kompleksleştirilmesinin DBO'nun polarizasyonunda önemli değişikliklere neden olduğunu belirtmişlerdir. DB[7] boşluğunda (Şekil 1.14). DBO'nun polarizasyonunun, çözücü perfloroheksandakinden bile daha az olduğu bulunmuştur. Kapsüllenmiş DBO'nun fotofiziksel özellikleri, gaz fazında gözlenenlere benzer olduğu görülmüştür (Kim, 2002; Ong, 2002, 2004; Moon, 2004; Yuan, 2007; Marquez, 2001).



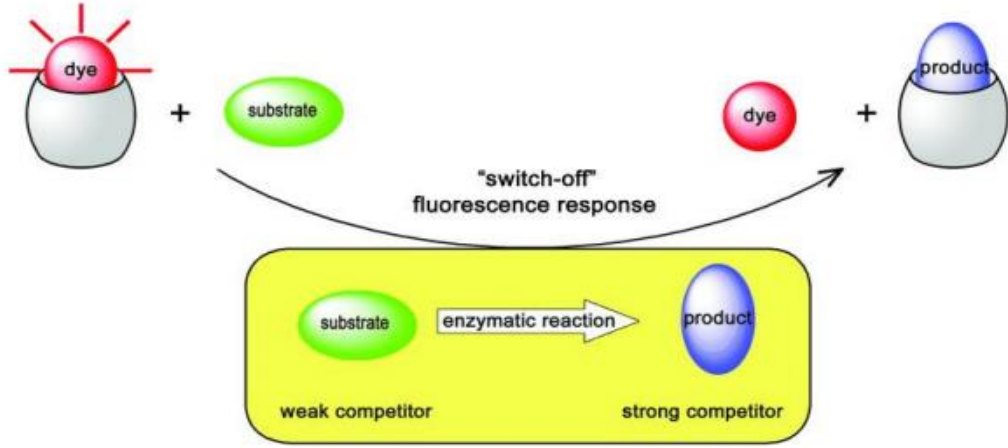
Şekil 1.14: CB[7] ile kapsüllenmiş 2,3-diazabisiklo[2.2.2]okt-2-en(DBO).



Şekil 1.15: Trans- $[\{\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2\text{-}\mu\text{dzpm}]^{2+}$ (yukarıda) ve CB[7] ile oksaliplatin (aşağıda) arasındaki kompleksleşme (Jinjeon, 2005).

CB[7]'nin Day ve arkadaşları tarafından çeşitli platin bazlı anti-kanser ilaçlarıyla (Şekil 1.15) bağlandığı gözlemlenmiştir (Wheate, 2004; Kemp, 2007). Ayrıca bu özellikleri ile CB[7], metalosen bazlı anti-kanser ilaçlarına (titanosen ve molibdocen içeren) ve albendazol ve kamptotesin gibi organik anti-tümör ilaçlarının sentezinde de kullanılmaktadır (Buck, 2008; Zhao, 2008; Dong, 2008). Kamptotesinin CB[7] ile komplikasyonu ilacın çözünürlüğünü 70 kata kadar, albendazolün CB[7] ile komplikasyonunun sudaki çözünürlüğünü 2000 kat arttırdığı görülmüştür. CB[7], dinükleer platin içeren ilaçlarla kompleks hale getirildiğinde, ilacın ayrışmasına neden olabilecek tiol içeren proteinlere bağlanma gibi istenmeyen yan tepkimeler sebebiyle ayrışmaya karşı daha dirençli oldukları için aktif olmayan metabolitlere karşı ilaçların stabilitesi geliştirilmiştir. Kim ve arkadaşları ayrıca ilaç oksaliplatin CB[7]'ye bağlandığında guanosin ve metiyonin ile ayrışmaya daha dirençli olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu ilaçların stabilizasyonunun, en azından kısmen, konağın mevcudiyeti tarafından sokulan ve nükleofillerin kapsüllenmiş ilaca yaklaşmasını önleyen sterik hacim nedeniyle olduğuna inanılmaktadır (Wheate, 2006; Dong, 2008; Zhao, 2008; Bali, 2006; Kemp, 2007).

Nau ve arkadaşları, tümör büyümesi ve enflamasyonunda önemli rol oynayabilen amino asit dekarboksilazları izlemek için kullanılan enzim tahlillerinde bir sensörün parçası olarak CB[7]'yi kullanmak için bir yöntem geliştirdiler. Yarışmacı olarak bir floresan boya olan Dapoxyl kullanılmıştır. Bu boya, CB[7] için amino asit substratlarından daha güçlü bir bağlanma afinitesine sahip olduğu, ancak karboksilatlarının yarılmasından sonra ürünlerinden daha düşük bir bağlanma sabitine sahip olduğu için seçilmiştir. Böylece, boyayı başlangıçta CB[7] boşluğundan değiştiremeyen amino asit, karboksilat grubunu enzim tarafından parçaladığında, ürün daha sonra CB[7] boşluğundan değiştirilmiştir (Şekil 1.16). Dapoxyl'in floresan sinyali serbest biçimi ve CB[7] bağlı türleri arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiğinden, boyanın floresan sinyalindeki bir değişiklik, dekarboksillenmiş amino asit tarafından yer değiştirdiğini belirtmek için kullanılabilir.



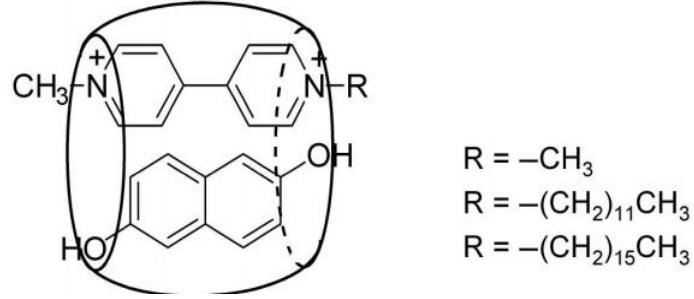
Şekil 1.16: CB[7]'nin enzim tahlilleri için bir sensör olarak kullanımının şematik görünümü.

Burada floresan boya, CB[7] için amino asitten (substrat) daha güçlü bir afiniteye sahiptir. Bununla birlikte, amino asidin karboksilatının enzimatik yarılmışından sonra, dekarboksillenmiş ürün, boyanın floresan sinyalinde bir değişiklik meydana getirir. (Hennig, 2007; Bailey, 2008).

1.2.2.4 Kükürbit[8]uril (CB[8])

γ -CD ile benzer boşluk hacmine sahip CB[8]'in ana supramoleküler özellikleri genellikle diğer CB[n] homologlarınıninkine benzemektedir ve boşluğu münferit konuklara bağlanacak kadar büyüktür. CB[8]'i daha küçük homologlarından farklı kılan CB[8] boşluğunun aynı anda iki konuyu kolayca ağırlayabilmesidir (Jon, 2001; Deroo, 2009). CB[7] aynı zamanda protonlanmış 2-aminopiridin gibi iki konuya aynı anda bağlanma kapasitesine sahip olmasına rağmen, daha büyük CB[8] bu şekilde daha çeşitli konukları kapsülleyebilir. Ek olarak, CB[8]'in daha büyük boşlukları siklen(1,4,7,10-tetraazasiklododekan) ve siklam(1,4,8,11-tetraazasiklotetradekan) gibi daha büyük konuklara bağlanmasına izin verir. Böylece bir "makrosikle içinde makrosikle" kompleksi oluşur. Kim ve arkadaşları daha sonra siklen ve siklam makrosiklerini kapsülleyen CB[8]'in supramoleküler komplekslerini oluşturmak için tetraaza makrosiklerini CB[8] boşluğu içinde bakır(II) ve çinko(II) ile metalatlayabilmişlerdir. Bunlar da geçiş metallerine bağlanmıştır. CB[8], fulleren gibi daha büyük konuklara bağlanma yeteneği göstermiştir. İki fulleren konuk dışarıdan bağlı CB[8]'ye, her portalına bir tane bağlanır (Wang, 2006; Kim, 2001; Jiang, 2006).

İki konuk aynı anda CB[8]'ye bağlandığında, konuklar naftalen türevleri, stilben türevleri, sinnamik asitler, kumarinler, viyolog türevleri olabilir (Şekil 1.17) (Jeon, 2002; Kim, 2001; Bush, 2005).



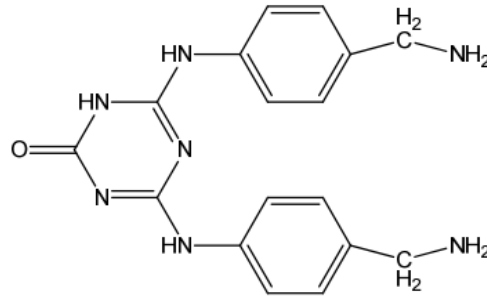
Şekil 1.17: CB[8] ile misafirleri sarmalayan üçlü ev sahibi konuk sistemi 2,6-dihidroksinaftalin ve metilviyolojen ve bunun analogları.

İki konuğun kompleksi, CB[8] konağının esasen bir tepkime kabı olarak hareket etmesine izin verebilir ve meydana gelebilecek tepkimeler, kapsüllenmiş iki konuğun birbiriyle aynı veya farklı olmasına bağlı olarak değişebilir. Benzer bir çift olefin konuk bağlandığında fotodimerizasyon bildirilmiştir. Fotodimerizasyonu katalize etmenin yanı sıra, CB[8]'in varlığının da konukların stereoselektif dimerizasyonunu kolaylaştırdığı bulunmuştur. Örneğin diaminostilben durumunda, dimerizasyon E izomeri için gerçekleşir, fakat Z izomerinin fotodimerizasyonu CB[8] olmadan tercih edilir. Ek olarak, CB[8] varlığında anti dimer üzerinde sin dimerin oluşturulması için bir 95:5 seçicilik gözlenirken, γ -CD varlığında sin-anti oranı 4:1'dir. CB[8] konakçı olarak kullanıldığında fotodimerizasyonun devam edebilmesi için sadece yarım saatlik UV ışınlanması gereklidir, γ -CD kullanıldığında 72 saat gereklidir. İki benzer konuk, sinnamik asit türevleri gibi asimetrik olduğunda, fotodimerizasyon ürünü, konukta bulunan geometriye ve fonksiyonel gruplara bağlı olarak konukların kafa kafaya veya kuyruktan kuyruğa olup olmadığına bağlıdır. Konukların düzenlenmesi CB[8] boşluğuna en iyi uyumu sağlar. CB[8] iki misafire bağlandığında, sistem artık üçlü bir komplekstir. Tetrathiafulvalenin CB[8] boşluğuna 1:2 konak konuk kompleksi olarak kapsüllendiğinde bir π -dimer oluşturduğu ve CB[8] eklenmesi üzerine tetrathiafulvalenin EPR sinyalinin kaybıyla kanıtlandığı gösterilmiştir. EPR sinyalinin söndürülmesinin, iki katyon radikal konuğunun CB[8] boşluğundaki birleşmesinden kaynaklandığına inanılmaktadır (Ziganshena, 2004; Pattabiraman, 2005, 2006).

1.2.2.5 Kükürbit[10]üril (CB[10])

CB[10], CB[n] homologlarının en büyüğüdür ve ayrıca izole edilecek serinin en yeni üyesidir. CB[10], Day ve arkadaşları tarafından 2002 yılında daha küçük CB[5] makrosiklini kapsayan bir kompleks olarak karakterize edilmiş olup ve bu sistem genellikle CB[5] γ CB[10] olarak adlandırılmaktadır (Day, 2002).

Daha sonraki zamanlarda, Isaacs ve arkadaşları CB[5]'den CB[5]'in CB[5] γ CB[10] kompleksini, 4,6-bis(4-((aminomethyl)phenylamino)-1,3,5-triazin2(1H)-one) ile CB[10]'un yerini değiştirmek için yeterli afinite ile CB[10]'a bağlanabilen, bir CB[10] çökelti olarak izole etmişlerdir (Şekil 1.18). CB[10]'un kafadan kuyruğa göre düzenlenmiş bu konağın iki eşdeğerini içerdiği bulunmuştur. Bu arada CB[5] bu misafirle dışarıdan da olsa ayrı ayrı bağlanmıştır. CB[10]'daki ikinci eşdeğer nispeten zayıf bir şekilde bağlanır ve CB[10]'dan metanol ile yıkanarak yer değiştirebilir. 1:1 kompleksi asetik anhidrid içinde ısıtılır ve daha sonra serbest CB[10] elde etmek için yıkanır (Liu, 2005).

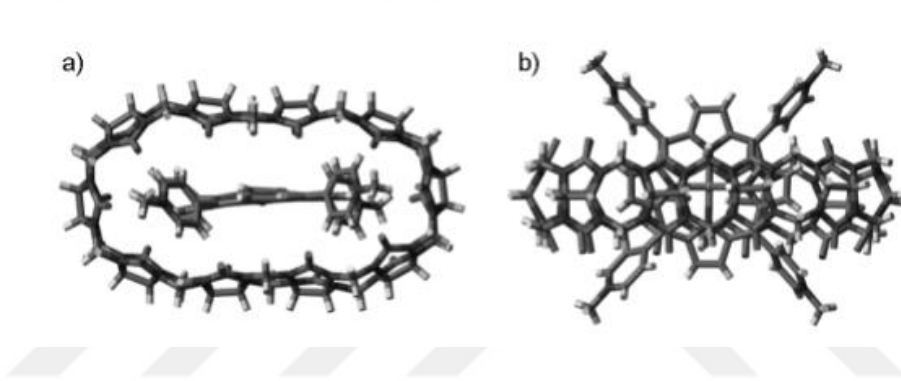


Şekil 1.18: Bu bileşiğin triflat tuzu Isaacs tarafından CB[10]'u CB[5] γ CB[10] kompleksinden izole etmek için kullanılmıştır.

CB[10] büyük bir boşluğa sahip olduğundan ve CB[5]'e bağlanma konusunda güçlü bir eğilim gösterdiğinden, Isaacs ve arkadaşları, α -CD, CB[6], kaliks[4]aren gibi küçük konakçılar için CB[10]'un afinitesini araştırmışlardır. CB[10], CB[5] ile kompleks oluşturma yeteneğini korurken, CB[6] veya α -CD ile kompleks oluşturamadığı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, *p*-metildimetilaminokaliks[4]aren ile bir kompleks oluşturduğu gözlemlenmiştir.

Son zamanlarda CB[10]'nin supramoleküler kimyası, porfirin türevlerine ve çeşitli aromatik aminlere sahip üçlü komplekslerine kadar genişletilmiştir. Porfirin konuğu CB

[10]'da hem apo formunda hem de çinko (II), demir (III) ve manganez (III) gibi geçiş metalleri ile koordine edildiğinde kapsüllenmiştir. Moleküler modelleme, CB[10] makrosiklinin porfirine bağlanmayı kolaylaştırmak için bir şekilde düzleştiğini ve CB[10]'un küçük homologlarından daha esnek olduğunu göstermektedir (Şekil 1.9). CB[10]'nin bozulmasına ve kromoforik konukların fotofiziksel özelliklerinin CB[n] ile kompleksleşme üzerine sıklıkla değişmesine rağmen CB[10]'nın, kapsülleme üzerine porfirin konuklarının UV-Visible spektrumlarında λ_{max} 'da önemli bir değişiklik gözlenmemiştir. Aynı şekilde, CB[10]'ye bağlandıklarında bu metalleri içeren porfirinlerin Fe(III/II) ve Mn(III/II) elektrokimyasında sadece küçük değişiklikler gözlemlenmiştir (Liu, 2008).



Şekil 1.19: CB[10] kompleksi ve moleküler mekanik görünümü (üstten görünüşü (a) ve yandan görünüşü (b)).

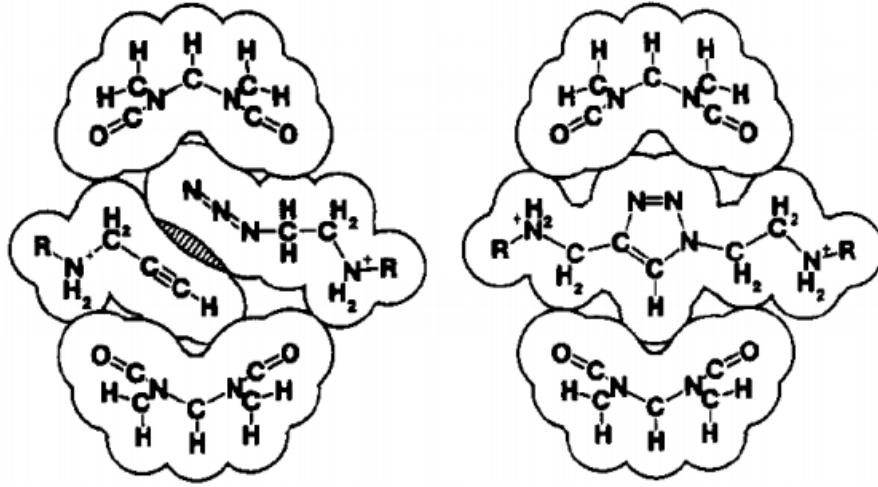
1.2.3 Kükürbit[n]uril Uygulamaları

Kükürbituriller çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır. Tepkimelerin katalizi ve inhibisyonu, moleküler sensörler, moleküler anahtarlar ve makineler, ilaç dağıtımına yönelik uygulamalar ve ilaçların kontrollü salımını, çevresel iyileştirme kükürbiturillerin uygulama alanlarından bazılarıdır.

1.2.3.1 Kataliz ve Konukların Stabilizasyonu

CB[n]'nin kimyasal bir tepkime için katalizör görevi görme yeteneği, CB[6]'nin karakterizasyonundan hemen sonra Mock tarafından bulunmuştur. CB[6]'nin iki elektronca zengin portalı olduğundan, iki katyonik reaktanı da yakınlaştırma potansiyeline sahip olduğunu fark etmiştir. İki yöneltici, aynı anda makrosikle bağlandığında hızlandırılmış tepkime gerçekleşir. CB[6] tarafından katalizlenen bu erken tepkimeler siklokatılma tepkimeleridir. 1983'teki ilk gözlem, alkinler ve alkil azidler arasındaki 1,3-siklokatılma

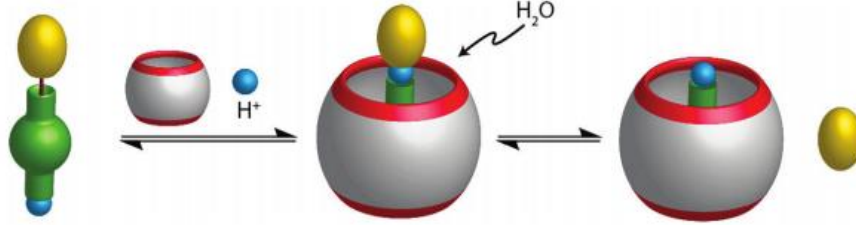
tepkimesinin 5.5×10^4 faktörle hızlandırılmasıdır. Bu reaktanların her ikisinde de CB[6]'nın karşıt portallarına ilgi duyan katyonik amonyum grupları bulunurken, iki misafirin alkin ve azid kısımları boşluk içinde birbirlerine yakın bulunur. (Şekil 1.20). Görünüşe göre bu tepkime, bir tepkimenin geçiş durumu ile bir enzim arasındaki tamamlayıcılığın, enzim ile reaktanlar arasındaki daha büyük olması gerektiğini belirten Pauling kataliz prensibini gösteren nadir bir kataliz örneği olmuştur. Bu katalizin buna benzer diğer özellikleri enzimlerle gözlenen, ürünün CB[6]'dan salınımının hız sınırlama aşaması olduğu, tepkime hızının yüksek derişimde reaktanlarla bir sınıra ulaştığı ve substratın reaktif olmayan üçlü komplekslerin oluşumu ile inhibe edildiği belirtilmiştir. Mock ayrıca, reaktanlar yeterince hacimli ise, ürünün CB[6]'dan ayrılmayabileceğini ve bunun yerine bir rotaksan oluşacağını belirtmiştir. Mock'in CB[6] katalizlenmiş alkinler ve azidler arasındaki 1,3-siklodilasyonu daha sonra Steinke ve arkadaşları tarafından rotaksanların oluşumu için kullanılmıştır. Ek olarak, Steinke bu yöntemi oligotriazolollerin hazırlanması için kullanmıştır (Krasia, 2001; Tuncel, 2004; Mock 1983).



Şekil 1.20: Reaktanların CB[6] ile eşzamanlı kompleksleştirilmesiyle katalize edilen siklokatalizasyonun enine kesitsel görünüşleri (Mock, 1989).

Sonraki zamanlarda, Nau ve arkadaşları, N-benzoil-kadaverin, mono-N-(tert-butoksi) karbonil kadaverin ve benzaldoksım gibi konukların asit hidrolizini katalizlemek için CB[6] ve CB[7] kullanmışlardır (Şekil 1.21). Nau gerçekleştirdikleri çalışmada, konuk tarafından bağlanma üzerine deneyimlenen pKa kaymaları nedeniyle asit katalizörleri olarak CB[6] ve CB[7] makrosiklleri kullanmıştır. Bu sistemlerde Nau, CB[6] veya CB[7] konağına güçlü bir şekilde bağlanan ankraj gruplarına bağlı asitte kararsız

substratlar kullanmıştır. Reaktif grup, kükürbituril portalına yakın konumlandırılıp konuğun protonlanması indüklenmiştir. Bu da hidroliz tepkimesini katalize etmiştir. Konuklara bağlı olarak, reaktif substratlar amid, karbamat ve oksim fonksiyonel grupları içerirken, bağlama grubu önceki iki grup için kadaverin ve oksim substrat için bir benzil grubu içermektedir (Nau, 2009).



Şekil 1.21: CB[6] ve CB[7] ile hidroliz katalizinde Nau ve arkadaşları tarafından kullanılan stratejinin şematik görünümü. Asit kararsız reaktif grup sarı, sabitleme grubu yeşil ile gösterilir.

CB[n] homologlarından CB[8], iki aromatik konuğu kolayca barındırabilen daha büyük boşluk büyüklüğü sayesinde, katalizör olarak kullanımında en yaygın ilgiyi çekmiş görünmektedir. CB[8] boşluğunda fotodimerizasyon reaksiyonları kolayca gözlenir. CB[7] katalizinde gözlemlendiği gibi, boşluğa en iyi uyan konukların geometrik düzenlemesine bağlı olarak, bir stereoizomer için diğerine göre seçicilik gözlenir (Barooah, 2008; Pattabiraman, 2006).

Kolayca ayrışma veya izomerizasyona maruz kalabilecek konukların stabilizasyonu, bazı durumlarda, özellikle ilaç ayrışmaya yatkın hale gelirse, kükürbituriller bir ilaç verme aracı olarak uygulamasını daha da geliştirebilir. Konakçı, kararsız bir ilacın ömrünü uzatmak için kullanılabilir, böylece hala aktif olur veya hedefe ulaştığında gerekli stereokimiyayı korur. Aslında, kükürbituriller moleküler kaplar olarak hareket etmenin yanı sıra, “moleküler eldiven kutuları” olarak da işlev görebilir (Saleh, 2008).

1.2.3.2 İlaç Taşıyıcı Sistemler

Kükürbiturillerin ilaç taşıyıcı araçlar olarak kullanılmasına büyük ilgi gösterilmiştir. Day ve Kim CB[7] ve platin bazlı anti-kanser ilaçları arasındaki kompleksi incelemiştir (Kemp, 2007; Jinjeon, 2005).

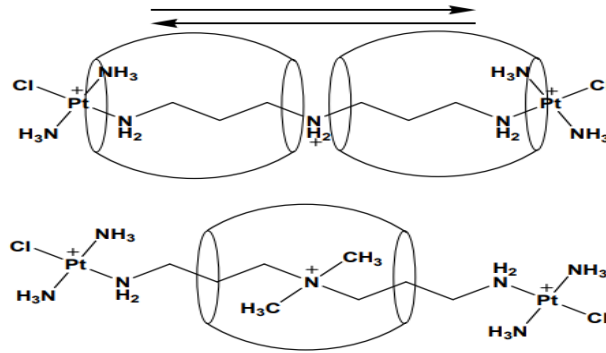
Nau ve arkadaşları tiyabendazol ilacını CB[7]’ye bağlayıp makrosikl ile kompleksleşmenin

hem ilacın aktif formunun oluşumunu katalize ettiğini hem de bu aktif formun stabilitesini arttırdığını gözlemlemişlerdir. Tiabendazolün bir ilaç olarak kullanılmasına yönelik geleneksel sınırlamalar, aktif siklik sülfenamid formuna yavaş dönüşümdür, aynı zamanda ilacın aktif formu kararsızdır ve asidik ortamlarda kolayca dimerizasyon ve ayrışmaya uğrar. Bu ilaç midede mide asidi üretimini azaltmak için kullanıldığından, etkinliği için asidik bir ortamda stabilite gereklidir. Nau ve arkadaşları, ilacın aktif formunun oluşumunun yarı ömrünün, CB[7] olmadan beş dakikadan CB[7] varlığında yirmi saniyeye düştüğünü bulmuşlardır. İlacın aktif formunun bu stabilizasyonunun itici gücü, CB[7] ile bir konuğun kompleksi protonlanmış formunu stabilize edeceğinden, kompleksleşmeye bağlı bir pKa kaymasıdır (Saleh, 2008).

İlerleyen yıllarda Kim ve arkadaşları işlevselleştirilmiş CB[6]'ya dayanan nanoparçacıkların ilaç taşıyıcı araçlar olarak kullanımını araştırmışlardır. Nanopartiküller içeren bu CB[6]'nın hazırlanması, CB[6]'nin doğrudan işlevselleştirilmesini kullanır. (Alliloksi)₁₂CB[6] ve 6-merkaptohexanol arasındaki foto tepkimesinden (3-(6-hidroxyhexanethio)propan-1-oxo)_n CB[6] elde edilir. Yaklaşık 160 ila 190 nm çaplı nanoparçacıklar sonikasyon ile su ve minimum miktarda etanol karışımı içinde yarım saat boyunca (3-(6-hidroksiheksandis)propan-1-oksi)_n CB[6]'yı oluşturur. Nil kırmızısı veya anti-kanser ilacı paklitaksel gibi hidrofobik konukların nanoparçacıklara kolayca yüklenebileceğini bulmuşlardır. Aynı zamanda nanopartikülün yüzeyi, CB[6] makrosikline yüksek afinitesi olan bir spermidin ankrajı ve floresan izotiyasiyanat veya folat gibi ek gruplar kullanılarak kovalent olmayan bir şekilde modifiye edilebilir. İnsan yumurtalık karsinomu HeLa hücreleri büyük miktarlarda folik asit gerektirdiğinden ve kanser hücresi üzerinde aşırı ifade edilen folat reseptörlerine sahip olduğundan, araştırmacılar nanopartiküllerin kanser hücreleri tarafından alınımını arttırmak için spermidin-folat konjugatını kullanmayı amaçlamışlardır. Floresan boya olarak nanopartiküller için bir işaretleyici olarak Nil kırmızısı içeren nanopartiküller kullanmışlardır. Nanopartikülün dışındaki CB[6] makrosiklelerinin spermidin-folat konjugatına da bağlı olan nanopartiküllerin, 37 °C'de bir saatlik inkübasyondan sonra hücrelere kolayca alındıklarını, spermidin-folat konjugatına bağlı olmayan nanoparçacıklar için benzer koşullar altında çok az veya hiç alım olmadığını gözlemlemişlerdir. Bu, harici folat ligandlarını taşıyan nanopartiküllerin, folat reseptörü aracılı endositoz nedeniyle alımın arttığını göstermektedir. HeLa hücreleri nanoparçacıkların yokluğunda paklitaksel ile inkübe edildiğinde, CB[6] nanoparçacıkları (iç kısımda) ile kapsüllenmiş paklitaksel ve

ayrıca spermidin-folat konjüгатına bağlı CB[6] nanoparçacıkları ile kapsüllenmiş paklitaksel ile yüzeylerinde, ilgili IC50 değerlerinin 1.24, 0.33 ve 0.08 $\mu\text{g mL}^{-1}$ olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuçlar, CB[6] nanopartikülleri tarafından kapsüllendiğinde ilaç aktivitesinde bir artış gözlendiğini göstermiştir. Bu nanoparçacıklar spermidin-folat konjüгатına bağlandığında daha fazla gelişme elde edilmiştir. Özet olarak, bu CB[6] tabanlı nanoparçacıklar yüksek ilaç yükleme kapasitesine sahip ve kovalent olmayan bir şekilde ayarlanabilen ve nanoparçacıkların hücrelere alınmasını artırmak için kullanılabilen yüzeylere sahip bir platform sağlamıştır (Park, 2009).

Day ve çalışma arkadaşları tarafından yayınlanan bir bildiri de, CB[7] ve CB[8] arasında, iki platin merkezi ve üç amin ligandı içeren yeni trikatyonik moleküllerle kompleks olduğu bildirilmiştir. Bu bileşikler $\text{trans-}[\{\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2(\mu\text{-NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2)]^{3+}$ (CT033) ve $\text{trans-}[\{\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2(\mu\text{-NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2)]^{3+}$ (CT233)'dir (Şekil 1.22). Bu bileşikler fareler üzerinde denenmiştir. Lösemi L1210 ve sisplatine dirençli L1210/DDP alt çizgisine karşı aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir. CT033'ün CB[7] ve CB[8] tarafından komplekslenmesi üzerine (her bir makrosikle için ayrı deneylerde), makrosiklerin, boşlukları terminal platin ucu ile merkezi amonyum arasındaki bağlayıcıları kapsülleyerek iki bağlayıcı makrosklin bir psödrotaksan oluşturduğu bulunmuştur. CT233 bileşiği, merkezi ikincil amonyum azotunun bir kuaterner amonyum grubu verecek şekilde metillenmesiyle CT033'ten farklıdır. CT233 CB[7] ve CB[8]'e bağlandığında, kükürbiturillerin kuaterner amonyum merkezi üzerinde lokalize olduğu gözlemlenmiştir. Metil amonyum protonları için en büyük yukarı alan kaymaları gözlemlenmiştir. Bu da merkezi kuaterner amonyum katyonunun kükürbiturilin boşluğunun derinlerine gömüldüğünü göstermektedir (Wyman, 2008; Zhao, 2009).



Şekil 1.22: CB[7]'nin CT033 üzerinde konumlandırılması, delocalize CB[7] iki bağlama pozisyonu (yukarıdaki) ve CT233 arasında mekik, CB[7] kuaterner amonyum merkezini (aşağıdaki) kapsüllemektedir (Zhao, 2009).

Kükürbiturillerin ilaçlar için konakçı olarak kullanılmasından kaynaklanabilecek çeşitli faydalar vardır. İlacın verilmesine ek olarak konakçılar, bir ilacın yavaş veya kontrollü salımı için de yararlı olabilir. Ayrıca, duruma bağlı olarak, bir ilacın çözünürlüğünü de geliştirebilir, istenmeyen toksisitesini azaltabilir, stabilitesini artırabilir veya ilacı aktive edebilirler (Zhao, 2008,2009; Wheate, 2004).

1.2.3.3 Ayırma

Karcher ve arkadaşları su arıtımı için CB[6] kullanımını, özellikle tekstil atık sularından reaktif boyaların uzaklaştırılmasını araştırmışlardır. Karcher ve arkadaşları CB[6]'yı daha faydalı katı halde hazırlamak için bir cam kolona yerleştirilen silika üzerine döktüler. CB[6], çözünmeyen agregatlar olarak boyalarla başarılı bir şekilde kompleksleşirken, CB[6]'nın çözünmesi ise bir sorun oluşturuyordu. Bu özellik CB[6]'yı yüksek sodyum derişimine sahip olan tekstil atık sularıyla test ettiklerinde bir sorun haline gelmiştir (Karcher, 2001, 1999).

İlgili makaleler yayınlandığında, kükürbiturillerin kovalent olarak bağlama yöntemleri bilinmemekteydi. Sonraki zamanlarda, Kim ve arkadaşları tarafından CB'in doğrudan işlevselleştirilmesi kullanılarak ele alınmış ve silika sabit fazlarına başarıyla immobilize edilmiştir. Silika jel üzerine sabitlenmiş perhidroksi-CB[6] ile Liu ve çalışma arkadaşları, türevlendirilmiş CB[6] taşıyan silikaların hidrofilik etkileşim kromatografisi (HILIC) için sabit bir faz olarak kullanılabileceğini bulmuşlardır. HILIC kromatografisi, normal faz kromatografisine biraz benzerdir, çünkü hareketli faz genellikle polar değildir, ancak normal faz kromatografisinde hareketli faz su içermezken, HILIC kromatografisinde hareketli faz çoğunlukla az miktarda suyla karıştırılmış organik çözücüler içerir. Hem, HILIC hem de normal faz kromatografisinde sabit faz hidrofildir. Liu ve arkadaşları HILIC kromatografisinde sabit faz içerisinde immobilize edilmiş CB[6]'yı alkaloidleri ayırmak için başarılı bir şekilde kullanılabileceğini bulmuşlardır. Özellikle hareketli faz 80:20 asetonitril ve 5 mM Na₂HP0₄ sulu tampon çözeltisi karışımı gibi yüksek bir organik içeriğe sahip olduğunda. Bu, ayrılmanın ana itici gücü olan elektrostatik etkileşimler ve hidrojen bağı gibi polar moleküller arasındaki etkileşimleri içeren hidrofilik etkileşimlerle tutarlı olmuştur. Sulu faz, pH 3.48 olduğunda ayırma gerçekleştirilmiştir. Bu arada, alkaloidler mobil fazdaki sulu tampon bileşeninin pH'ı arttıkça daha uzun süre muhafaza edilirken, hem alkaloidler hem de CB[6] protonlandığında düşük pH'da, özellikle pH 2.5'in altında, elektrostatik itme yaşamaya başlamışlardır. Sabit faz ve alkaloidler taşıyan

perhidroksi-CB[6]'nın dış kısmı ile hidrofilik etkileşimler birincil itici güç iken, daha düşük organik çözücü içeriğine sahip daha polar bir hareketli faz kullanıldığında, ayırma da gözlenmiştir. Bu ayırım daha az polar hareketli fazın kullanıldığı zaman kadar iyi tanımlanmamış olmasına rağmen hidrofobik etkinin, sabit faza bağlı perhidroksi-CB[6]'nın hidrofobik boşluğuna bağlı olarak ayırmada ikincil bir itici güç olabileceğini düşündürmektedir (Hwang, 2007; Jon, 2003; Liu, 2004; Nagarajan, 2006; Nguyen, 2008; Yoshida, 2004).

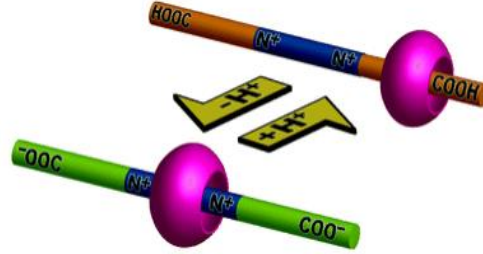
Kükürbituriller, siklodekstrinler ve kaliksarenler gibi diğer konakçılara kıyasla daha yüksek seçiciliğe sahip olma eğilimindedir, bu da ayırmalarda ve kendi kendine sıralama sistemlerinde potansiyel kullanımını kolaylaştırır.

1.2.3.4 Moleküler Anahtarlar

Moleküler anahtarlar, özellikleri pH, elektrokimyasal potansiyel, sıcaklık veya solvent polaritesi gibi harici uyanlarla değiştirilebilen sistemlerdir. CB[8] ve konukçu-konuk sisteminin stokiyometresinin elektrokimyasal olarak etkilendiği metilviolojen arasındaki kompleks örnek verilebilir. Metilviolojen iki kez şarj edildiğinde, iki katyonik metilviolojen konuklar arasındaki elektrostatik itme sonucunda 1:1 sistem olarak bağlanır. Bununla beraber, metilviolojen konuk azaldığında, bir CB[8] konağı ve iki monokatyonik metilviolojeni olan 1:2 kompleksi kolayca gözlenir (Jeon, 2002).

Mock ve Pierpont tarafından, moleküler anahtar görevi gören CB'ye sahip bir konak-konuk sisteminin ilk raporu, CB[6] ve $\text{PhNH}(\text{CH}_2)_6\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ arasındaki kompleks içindir. Burada CB[6] pH ile kontrol edilmektedir. Kaifer ve arkadaşları CB[7] ile merkezi viyolojen birimleri içeren konuklar arasında psödrotaksanlar rapor etmişlerdir, CB[7] pozisyonu pH ile kontrol edilmiştir. Viyolojen, molekülü her iki ucunda terminal karboksilik asitlerle alifatik bağlayıcılara sahiptir. Viyolojen deney boyunca dikatyonik olurken, terminal karboksilik asitler anyonik karboksilatlar vermek üzere daha yüksek pH'da protondan arındırılarak zwitter iyon durumuna gelir. Daha düşük pH değerinde, Kaifer konunun karboksilik asit ile viyolog birimi arasındaki terminal alifatik bağlayıcılara bağlandığını gözlemlemiştir. Bununla birlikte, karboksilik asitler protondan arındırıldığında, yaklaşık pH 5'in üzerinde, CB[7] doğrudan viyolojen üzerine bağlanmak üzere göç eder (Şekil 1.23). CB[7], elektrostatik itme nedeniyle negatif yükleri daha yüksek pH'da terminal karboksilatlardan uzaklaşmıştır. Bu sistem sterik hacim açısından

bir rotaksan değil, bir psödorotaksan olsa da, daha yüksek pH'da anyonik karboksilatlar CB[7]'nin ayrışmasında bir bariyer görevi gördüğü için bir rotaksan gibi davranmıştır (Mock, 1990; Sindelar, 2006).



Şekil 1.23: CB[7] ile düşük pH'da (yukarıda) ve daha yüksek pH'da bir viologen konuk arasında kompleks oluşması.

Ayrıca, Nau, NaCl eklediğinde, konağın CB[7] boşluğundan çıkarıldığını ve aynı zamanda kompleksleşmeye bağlı pKa kaymasının azaldığını gözlemlemiştir (Barooah, 2011).

Kim ve arkadaşları CB[7]'nin oluşumu, pH'ın yanı sıra sıcaklık tarafından tetiklenen bir hidrojel oluşturabildiğini bulmuşlardır. CB[7] ve seyreltik sülfürik asit içeren ısıtılmış bir çözeltinin soğumasına izin verildiğinde, 42 °C civarında bir sol jele geçiş meydana gelmiştir. Sistem ısıtıldığında, 43-57 °C arasında bir jel-sol geçişi meydana gelmiştir. Kim ve arkadaşları, hidrojeli elde etmek için kullanılanlara benzer koşullardan elde edilen CB[7]'nin kristal yapısına dayanarak, fakat daha düşük bir CB[7] derişimi ile hidrojel oluşumu için itici gücün CB[7] portalları ile su molekülleri veya hidronyum iyonları arasında hidrojen bağı olduğuna inanıyorlardı. CB[7] esaslı hidrojinin oluşumu için optimum pH aralığı, pH 0 ile 2 arasındadır. pH 2'nin üzerinde, CB[7], soğutma üzerine katı bir çökelti oluştururken, çözelti, pH 0'ın biraz üstünde soğuduktan sonra berrak kalmıştır. Alkali katyonların varlığı, muhtemelen portallara bağlanacak ve böylece hidrojel oluşumunu bozarak CB[7] hidrojellerinin oluşumunu bastırmıştır (Hwang, 2007).

Cis izomeri olarak CB[7] ile sabit bir konuk oluşturan 0.1 eşdeğer 4,4'-diaminostilben, asidik CB[7] çözeltisine dahil edildiğinde, soğuduktan sonra bir jel oluşur. Bu durumda, beyaz jel 365 nm'de iki saatlik UV ışınlanmasından sonra sarı bir çözeltiliye dönüşür. On iki saatlik ısıtma ve ardından oda sıcaklığına kademeli olarak soğutma, açık sarı bir jel verir. Sırasıyla sol ve jeli oluşturan alternatif UV işlemi ve ısıtma bu geri dönüşümlüdür ve

birçok kez tekrarlanabilir. Trans-4,4'-diaminostilben ve CB[7] arasında oluşan inklüzyon kompleksi, konuğun bir amonyum terminali arasındaki etkileşimi içerir, ancak konuk cis izomer olduğunda, her iki amonyum terminalin de CB[7] portallarına bağlanır. Konuk cis izomer tarafından her iki portal ile etkileşim, jelin oluşumunu, sadece bir portal ile etkileşime giren konuğun trans izomerinden daha fazla bozar. Bu, bir hidrojel oluşumunu etkileyen bir konak-konuk kompleksindeki konuk konfigürasyonunun ilk raporu olmuştur.

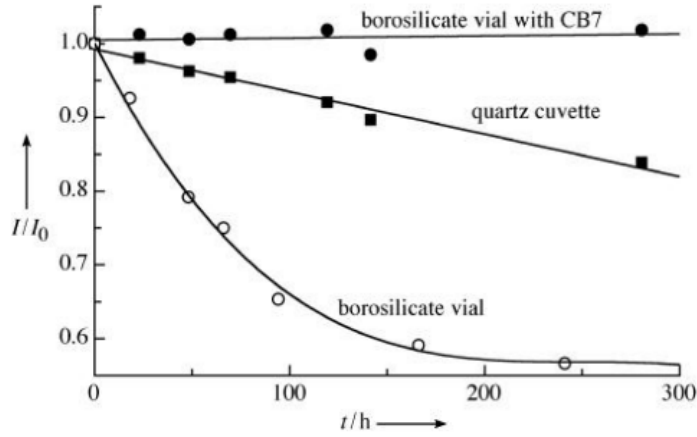
1.2.3.5 Kimyasal Sensörler ve Görüntüleme

Birçok durumda, kükürbituril ve konuk arasındaki kompleks, konuğun spektroskopik özelliklerinde bir değişikliğe neden olur. Bu özellik, konukçu ve konuk arasındaki kompleksi ölçmek için yararlı olmakla birlikte, aynı zamanda CB'in afinitesine sahip olduğu belirli bir bileşiğin varlığını saptamaya yönelik uygulamalarda da kullanılabilir.

Amino asit dekarboksilazlar gibi enzimleri saptamak için, kükürbiturillerin biyosensör olarak kullanımını Nau ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Kim ve arkadaşları ayrıca CB[7]'nin glikoz sensörleri olarak kullanılabilme yeteneğini de göstermiştir (Bailey, 2008; Hwang 2007).

Nau ve arkadaşları CB[7]'nin boya rhodamine 6G'ye bağlandığını ve ayrıca boyayı stabilize etmeye yardımcı olduğunu bulmuşlardır. CB[7] yokluğunda, boyanın floresan ömrü sulu çözelti içinde 4.08 ns iken, CB[7]'ye bağlandığında 4.76 ns olduğu görülmüştür. Bu boya için bildirilen en uzun ömürdür. Nau ve arkadaşları, CB[7] ile bağlanarak boyaların floresan ömrünün artırılmasını mikroskop ile görüntülenebileceğini belirtmişlerdir. Boyanın floresan ömründeki bu artış görünüşte CB[7] boşluğunun düşük polarizasyonundan kaynaklanmaktadır. CB[7]'nin yokluğunda ve varlığında sırasıyla $2.7 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$ 'den $2.3 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$ 'e bir azalma ile boyanın radyasyonsuz bozunma hızında küçük bir azalma kaydedilmiştir. Bu azalma, CB[7] varlığında boyada, boyayı çevreleyen su tarafından sönümlendirilmesinden korunmasını sağladığını göstermektedir. Bununla beraber, Nau CB[7]'nin rhodamin 6G'nin flor ışıltama bozulmasının azaltabileceğini belirtmiştir. 1 kW cm^{-2} 'nin altındaki ışılama seviyeleri kullanıldığında boyanın fotostabilitesinin 1,5 kat arttığını ve 10 MW cm^{-2} 'de yüksek ışılama seviyeleri uygulandığında 30 kat arttığını bulmuşlardır. Dengeleyici olarak CB[7] uygulandığında boyanın fotostabilitesindeki bu gelişmede, eş odaklı lazerli tarama mikroskopisi ile anlaşılabilceğini belirtmişlerdir. Kullanılan diğer dengeleyicilerin aksine, CB[7] bir

sönümlendirici olarak hareket etmez ve otofloresansa maruz kalmaz. CB[7]'nin rhodamin 6G gibi stabilize edici boyalar için kullanımının bir başka potansiyel yararı, boyanın cam ve plastik yüzeylere adsorpsiyonunu azalttığı bulunmuştur. Bir borosilikat flakonunda birkaç hafta depolanan 1 μ M rhodamin 6G çözeltisinin floresan yoğunluğu, CB[7] tarafından kapsülendiğinde birkaç haftalık depolamadan sonra hiçbir kayıp göstermemiştir (Şekil 1.24). Bununla birlikte, CB[7] yokluğunda, boya sekiz günlük bir süre boyunca floresans yoğunluğunda dramatik bir azalma göstermiştir. Rhodamine 6G gibi boyalarla ilgili olarak CB[7]'nin son bir uygulaması, boya lazerleri için kullanılanlar gibi daha yüksek derişimlerde (0.1 mM'nin üzerinde) boyaların agregasyonunu azaltabilmesidir (Mohanty, 2005-2007).



Şekil 1.24: CB[7] ile bir borosilikat şişede, bir kuvars küvet içinde ve bir borosilikat şişede 1 mM derişimde Rhodamine 6G'nin yoğunluğu değişim grafiği.

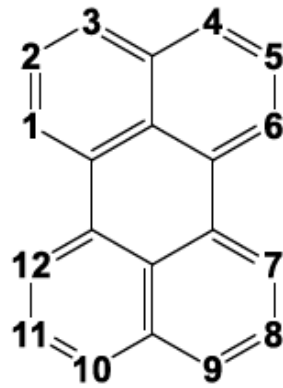
Li ve arkadaşları CB[7] ile kompleksin palmatin ve dehidrokridalin gibi alkaloidlerin floresanını arttırdığını bulmuşlardır. Bu alkaloidlerin her ikisi de biyolojik olarak önemlidir, çünkü palmatinin anti-mikrobiyal, anti-sıtma, anti-enflamatuar ve anti-tümör aktivitelerine sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte dehidrokridalin asetilkolinesterazı inhibe edebilir. Fotodinamik terapi için izokinolin alkaloidlerinin kullanılmasına ilgi duyulsa da, bunların uygulanması düşük kuantum verimleri ile sınırlandırılmıştır. Li ve arkadaşları CB[7]'nin varlığında floresan kuantum veriminin, CB[7] yokluğunda kuantum verimlerine kıyasla sırasıyla palmatin ve dehidrokridalin için 8.2 ve 5.8 faktörleri ile etkileyici bir artış gözlemlemişlerdir. İyileştirme, bir UV lambası altında tutulduğunda çözeltilerin floresanının çıplak gözle görülebilmesi için yeterli

olmuştur. CB[7] palmatin ve dehidrokridalin içeren çözeltiler, sırasıyla sarı ve mavi floresansı göstermiştir. Buna karşın, CB[7]'den yoksun olan her alkaloidin benzer çözeltileri gözlemlenebilir floresan göstermemiştir. Bu da, CB[7]'nin bu alkaloidlerin varlığını tespit etme ve fotofiziksel özelliklerini geliştirerek fotodinamik tedavi için kullanılabileceklerini göstermiştir (Li, 2009).

1.3 Perilenler

1.3.1 Perilenlerin Tarihçesi

Perilenler, $C_{20}H_{12}$ molekül formülüne sahip polisiklik aromatik düzlemsel hidrokarbonlardır (Lee, 1999). İlk kez 1910 yılında, susuz alüminyum triklorür ile peri pozisyonlardaki iki naftalin biriminin oksidatif bağlanmasından perilen elde eden Roland Scholl tarafından keşfedilmiş ve sentezlenmiştir. Aromatik halkaların bu yoğunlaşması, mucidinin adını “Scholl reaksiyonu” olarak almıştır ve perilen, peri-dinaftalenin kısa şeklidir. Perilenler, doğal olarak kömür katranında bulunabilen polisiklik aromatik bir moleküllerdir (Scholl, 1910).

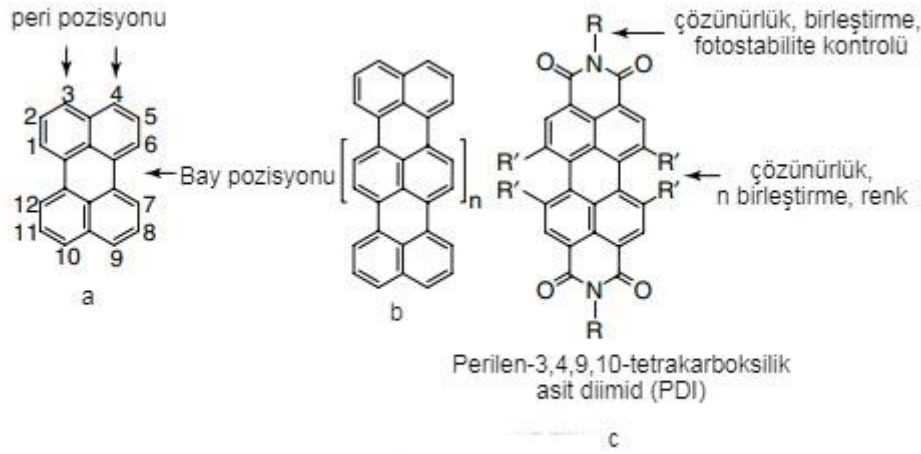


Şekil 1.25: Perilen molekülünün kimyasal yapısı ve numaralandırılması.

Perilenlerin halka sistemi düzlemseldir ve tersine simetrik olup D_{2h} nokta grubuna aittir. Polimerlere benzer şekilde, perilen iskelet yapısı da uzatılabilir (Şekil 1.26b). Bu sınıfın en küçük ama en önemli homologue perilendir (Schmidt, 2010).

Perilen-3.4.9.10-tetrakarboksilik asit diimidlerin (PDI'lar) sentezi için başlangıç malzemesi perilen-3.4.9.10-tetrakarboksilik asit dianhidrürdür (PTCDA). Anhidrit, yoğunlaşma tepkimeleri ile kolaylıkla imide dönüştürülebilir. PDI'lar iki farklı şekilde değiştirilebilir: imid veya bay konumları veya her ikisi de işlevselleştirilebilir (Şekil 1.26c). Her iki

pozisyondaki süstitüentler, çözünlük ve birleştirme davranışını etkiler; ayrıca, perilen boyalarının fotostabilitesi ve rengi, R ve R' dayanakları vasıtasıyla kontrol edilebilir (Würthner, 2004).



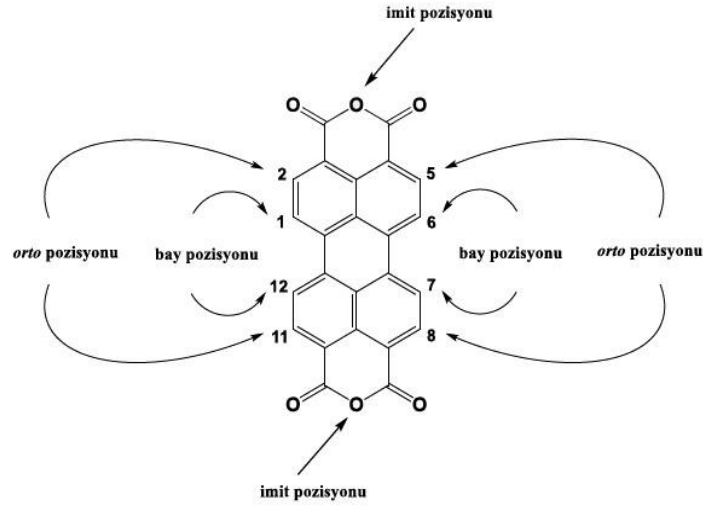
Şekil 1.26: a-) Perilenin isimlendirilmesi, b-) rilenlerin genel yapısı ve c-) perilen diimidlerin fonksiyonel bölgeleri (PDI).

Perilen türevleri, düşük çözünlükleri nedeniyle 1950'lerin sonlarına kadar sadece varil boyaları olarak kullanılmıştır. Çözünür perilen bileşikleri geliştirilir geliştirilmez flüoresansları ve ticari kullanımları gerçekleştirilmiştir. Günümüzde sarı, turuncu, kırmızı, pembe, mor veya siyahı renklendirmek için birçok farklı perilen pigmenti ticari olarak mevcuttur (Schmidt, 2010).

1.3.2 Perilen Türevleri ve Özellikleri

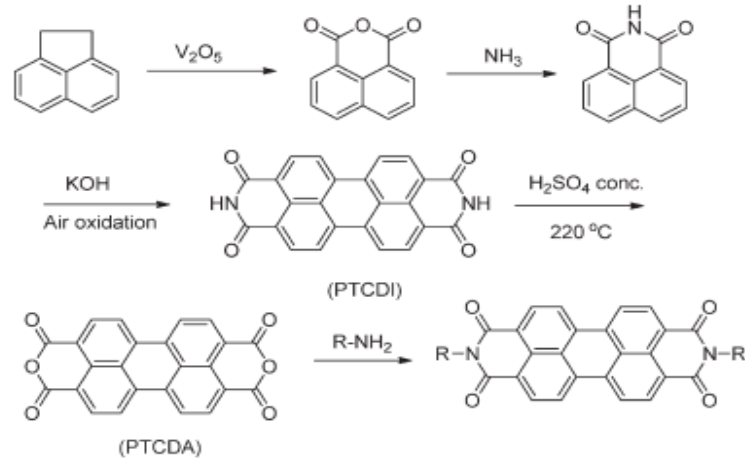
1.3.2.1 Perilen-3,4,9,10-Tetrakarboksilikasit Dianhidrid (PTCDA)

1912'de perilen-3,4,9,10-tetrakarboksilik asit dianhidritin (PTCDA) keşfiyle beraber perilen türevlerinin sentezi hız kazanmıştır (Huang2011). Şekil 1.27'de gösterildiği gibi PTCDA, perilen çekirdeğinin 3, 4, 9, 10 pozisyonlarında asit anhidrit grubu bulunmaktadır. PTCDA'nın anhidrit grubundaki oksijen atomunun güçlü elektron ilgisi sebebiyle, elektron yoğunluğu molekülün zıt uçlarına doğru çekilir. Böylece molekülün gövde kısmında nispeten elektron eksikliği oluşur. PTCDA'daki elektron yoğunluğu dağılımı, anhidrit ve gövde kısmında yüksek reaktiviteye neden olur. PTCDA, anhidrit gruplarından ve 1,6,7,12 karbonları üzerinden kolayca türevlendirilebildikleri için perilen esaslı türevlerin başlangıç molekülleridir.



Şekil 1.27: PTCDA'nın kimyasal yapısı ve türevlendirme pozisyonları.

PTCDA asenaftenin hava ile oksidasyonu sonucunda sentezlenen naftalik anhidritin amonyakla işleme tabi tutulmasından sonra 1,8-naftalen dikarboksilik asit imit sentezlenmektedir. Perilen 3,4,9,10-tetrakarboxilik diimit (PTCDI), 1,8-naftalen dikarboksilik asit imitin kostik alkali (KOH) ile erimiş tepkime karışımının hava oksidasyonu ile sentezi gerçekleştirilir. Daha sonra PTCDA, PTCDI katısının yaklaşık 220 °C'de derişik sülfirik asit ile hidrolizi sonucunda meydana gelir.

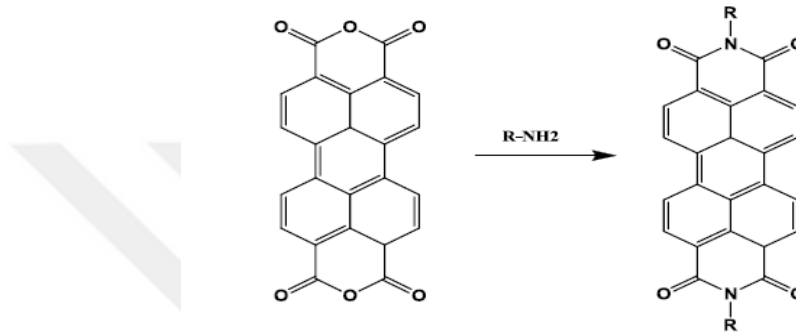


Şekil 1.28: PTCDA'nın sentezi.

1.3.2.2 PDI ve Türevleri

Perilen-3,4,9,10-tetrakarboxilik asit diimit (PDI) ve türevleri, mükemmel derecede çok yönlü, kararlı ve geniş bir alanda teknolojik uygulamalar için kullanılan organik

moleküllerdir. PDI'ler 1913'te Kardos tarafından keşfedilmiştir. PDI'lerin mükemmel kimyasal, termal, foto ve hava dayanımları özellikleri onları endüstriyel renklendiriciler olarak kullanımına olanak sağlamıştır. İlk olarak, PDI'lerin kullanımı organik çözücülerdeki zayıf çözünme sebebiyle endüstriyel pigmentlerle sınırlanmış ve yüksek floresan kuantum verimle foto-kararlılık gibi diğer mükemmel özellikleri 1959'a kadar keşfedilememiştir. PDI kimyasındaki sentetik ilerlemeler, yeterince iyi çözünürlük ve farklı özellik gösteren moleküller elde edilmiştir (Huang, 2011).



Şekil 1.29: PDI'lerin basit eldesi.

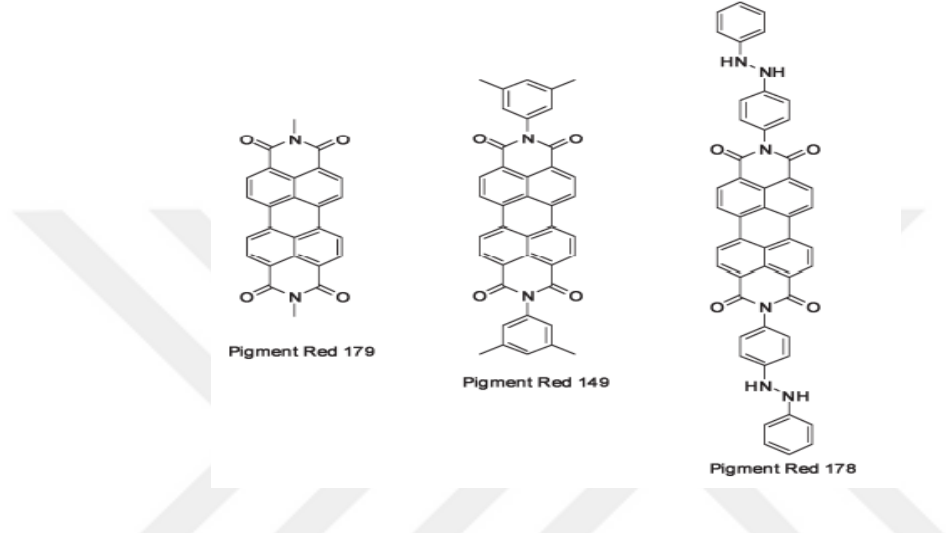
PDI'ler; imit, bay ve orto pozisyonlarından farklı kombinasyonlar kullanılarak farklı kimyasal ve fiziksel özelliklere sahip PDI türevleri elde edilir. Bu türevler elde edilirken;

- PDI'ler imit konumundan türevlendirildiğinde büyük ölçüde çözünürlüğü ve katı-hal rengini değiştirir. Ama optik ya da elektronik özelliklerinin modifikasyonu açısından sınırlı kalmaktadır (Huang, 2011; Kazmaier,1994).
- PDI'leri bay konumlarından (1, 6, 7 ve 12) türevlendirildiğinde hem çözünürlük artar hem de optik ve elektronik özelliklerinde değişimler görülmektedir (Huang, 2011; Würthner 2004).
- PDI'ler orto konumlarından (2, 5, 8 ve 11) türevlendirildiğinde PDI çekirdeğinin kimyasal modifikasyonu için düzlemselliğinin korunmasını sağlamaktadır (Huang, 2011; Nakazono, 2009).

1.3.2.2.1 İmit Pozisyonundan Türevlendirme

Hem araştırma hem de endüstriyel alanlarda, PDI türevlerini sentezlemek için birincil başlangıç materyali PTCDA kullanılmaktadır. PTCDA ile bir alkil amin veya bir anilin arasındaki yoğunlaşma tepkimesi, genellikle yüksek verimle uygun PDI türevlerinin

oluşmasına neden olur. Boya ve pigment endüstrilerinde, PTCDA ile çeşitli alifatik aminler veya anilinler arasındaki tepkimelerinden yüksek erime noktalarına sahip çözünmez simetrik organik perilen diimidler kolayca elde edilebilir. Örneğin, Pigment Kırmızısı 179, Pigment Kırmızısı 178 ve Pigment Kırmızısı 149 gibi çoğu çözünmez PDI pigmentinin endüstriyel ölçekte sentezleri, PTCDA ve ilgili aminlerden veya anilinlerden % 90'ın üzerinde verim sağlar (Şekil 1.30) (Maki, 1952; Huang, 2011).

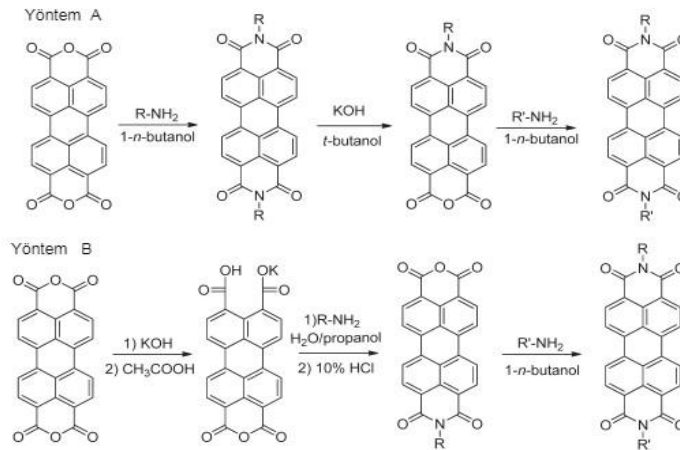


Şekil 1.30: Endüstriyel pigmentler olarak yaygın bir şekilde kullanılan üç PDI'nın kimyasal yapıları.

Pigment endüstrisi için çözünmez ve yüksek erime noktalı PDI bazlı materyaller gerekli olmasına rağmen, organik elektronikler için PDI'lar üzerindeki mevcut çalışma, ışıkla indüklenen prosesler ve süper moleküler organizasyon çalışmaları genellikle yaygın solventlerde makul çözünürlüğe sahip PDI'lar gerektirir. Sonuç olarak, yüksek oranda çözünür PDI'lar için sentetik yöntemler, imid pozisyonlarında ya da bay pozisyonlarında süstitent kullanılarak geliştirilmiştir. İlk olarak 1990 yılında Langhals ve arkadaşları tarafından açıklanan organik çözünür simetrik PDI'lara yönelik ilk ve en yaygın olarak kullanılan yaklaşım, PDI imid pozisyonlarında çözünürleştirici alkil veya aril süstitüentler kullanmaktır. Hacimli süstitüentler, PDI kromoforunun düzleminin dışına itilir, böylece PDI moleküllerinin yüz yüze π - π istiflenmesi sınırlanır. Diklorometan, kloroform ve klorobenzen gibi halojenlenmiş çözücüler, bu türden N, N'-dialkil ve diaril PDI türevleri için tipik olarak iyi çözücülerdir. Suda çözünür PDI'lar, Newkome tipi karboksilatlar, fosfat yüzey aktif maddeler, poligliserol dendronlar ve siklodekstrin dahil olmak üzere hidrofilik kısımların imid pozisyonlarındaki süstitüentlere dahil edilmesiyle elde

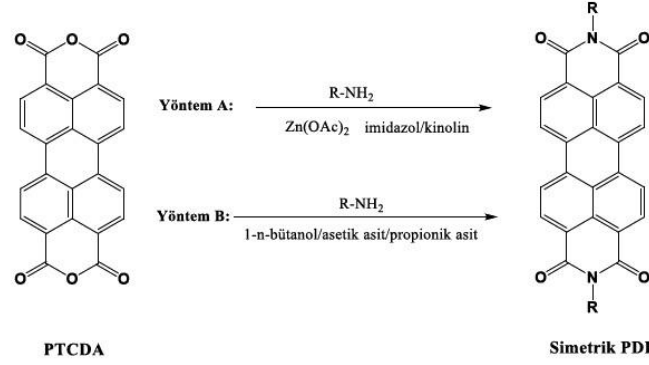
edilmiştir. Hemen hemen tüm PDI pigmentlerinin, protonasyon yoluyla konsantre sülfürik asitte çözülebileceğini ve asit çözeltilisini suyla seyrelterek geri kazanılabileceğini belirtmek gerekmektedir (Rademacher, 1982; Huang, 2011; Nagao, 1997).

Her birinde farklı süstitüent bulunduran simetrik olmayan PDI'ların imide pozisyonu da rapor edilmiştir. PTCDA'dan iki farklı aminin aynı anda veya ardışık olarak eklenmesiyle bu türden bileşikler elde etme girişimleri, aminlerin PTCDA ile reaktivitesindeki farklılıklar nedeniyle genellikle başarısızdır. Tipik olarak, baskın tür iki simetrik PDI olmakla birlikte, istenen ürünlerin sadece izleri gözlenir. Buna göre, bu tipteki PDI'lar genellikle daha karmaşık çok adımlı yöntemler kullanılarak sentezlenmelidir. Bu tür bir yöntem (Şekil 1.31, yöntem A), simetrik PDI'lerin perilen monoimid, monoanhidrit moleküllerin kısmi hidrolizine dayanır, bu tepkimenin verimi %50 olarak bulunmuştur. Karışık imid-anhidridin ikinci bir amin veya anilin ile imidizasyonu istenen asimetrik PDI'yı sağlar. Bir o-fenilendiamin türevi ile karışık bir imidanhidrürden karışık bir imidbenzoimidazol de hazırlanabilir. Doğrudan PTCDA'nın imidizasyonundan tipik olarak perilen monoanhidrit monoimid bileşiklerinin sentezi zordur. Asimetrik PDI sentezine başka bir pratik yaklaşım, Tam-Chan ve arkadaşları tarafından 1990'ların sonunda tanımlanmıştır (Şekil 1.31, yöntem B). PTCDA'nın karışık bir anhidrit dikarboksilat tuzuna kısmi hidrolizini, ardışık imidizasyon tepkimeleri izler. Bununla birlikte, A yöntemi, tipik olarak istenen malzemeyi daha yüksek verimle sağladığından ve saflaştırma genellikle daha kolay olduğundan daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Lindner, 2007; Nagao, 1997; Huang, 2011; Hüttner, 2008).



Şekil 1.31: İmid pozisyonunda farklı süstitüentlerle asimetrik PDI'ların hazırlanması için iki yöntem.

PTCDA imit pozisyonlarından simetrik olarak da türevlendirilebilir. Bu şekilde türevlendirildiğinde çözünür PDI boyalar elde edilebilir. Simetrik olarak türevlendirmede en çok yöntemler Şekil 1.32’de gösterilmektedir. PTCDA’nın aromatik anilin ve alifatik primer aminle, imidazol veya kinolin gibi yüksek kaynama noktasına sahip çözücüler içerisinde (k.n.>160⁰C) susuz Zn(OAc)₂ (%10-30 molar oranlı) katalizörlüğünde yoğunlaşma tepkimesi en yaygın olarak kullanılan yöntemdir.

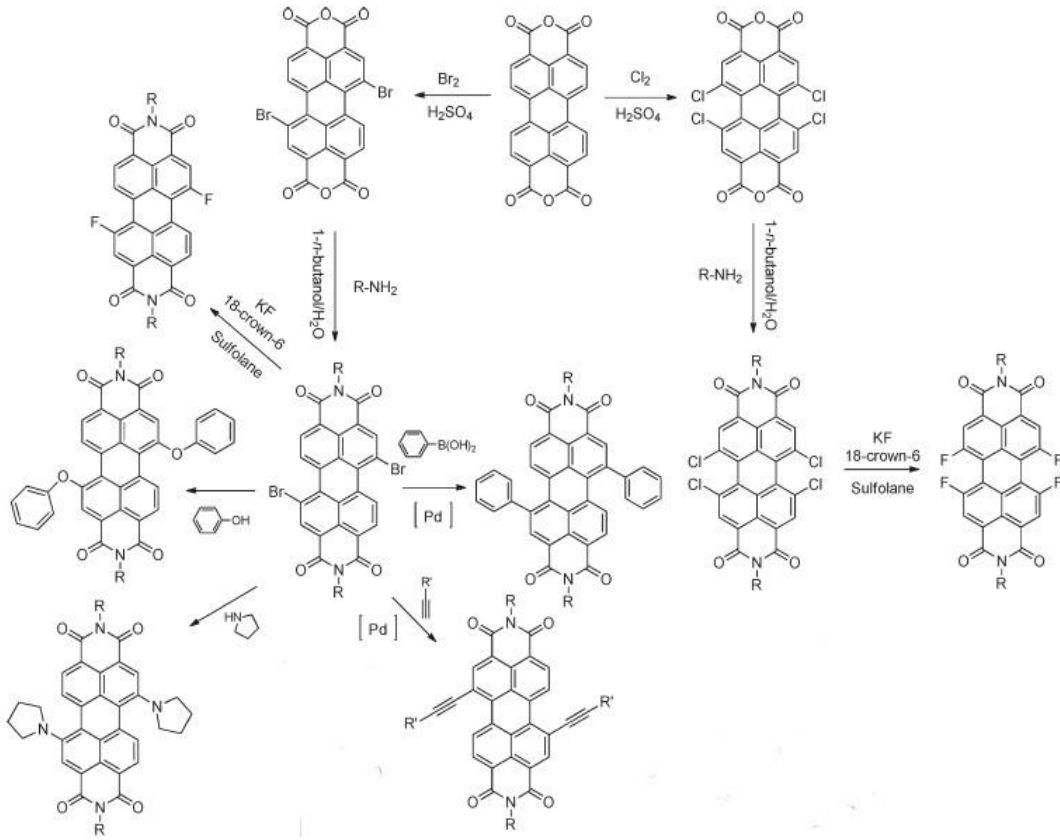


Şekil 1.32: Simetrik PDI’in sentez yöntemleri.

1.3.2.2.2 Bay Pozisyonundan Türevlendirme

Aril veya ariloksi gruplarının PDI’ların bay (1,6,7 ve/veya 12) pozisyonlarına eklenmesi çözünürlüğü arttırmak için kullanılabilir, sübstitüentler sterik etkileşimlerle PDI düzleminden çıkarılır. Ayrıca bu gruplar ve bromo gibi daha küçük sübstitüentler, PDI’lerde iki naftalin yarım biriminin bükülmesine yol açabilir. Her iki etki de yüz yüze yığılmayı ve PDI’lerin çözünürlüğünü bozar. Hacimli grupların bölme konumlarına dahil edilmesi, çözünürlüğü birkaç büyüklük derecesinde artırabilir; örneğin, 1, (6) 7-dibromo N, N-dioktil PDI, yaygın organik çözücüler içinde makul çözünürlük gösterirken, bromlanmamış analogu çoğu organik çözücüde çözünmez. Bay pozisyonundan türevlendirme, PDI’ların moleküler düzeyde elektronik ve optik özelliklerini önemli ölçüde değiştirmek için de kullanılabilir. Şekil 1.33’te gösterildiği gibi, PDI’lerin tetrakloro ve dibromo türevleri, çok çeşitli diğer bay sübstitüentli türevlerin sentezi için anahtar ara maddelerdir ve genellikle karşılık gelen halojenlenmiş PTCDA türevlerinin imidizasyonu ile elde edilir. PTCDA’nın sülfürik asit ve klor ile tetraklorinasyonu prosedürü Seybold ve iş arkadaşları tarafından 1980’lerde literatüre eklenmiştir (Würthner, 2004; Seybold, 1989). Son zamanlarda 1,6,7,12-tetrakloro PDI’lerin sülfolan içinde potasyum florür ile yüksek sıcaklıkta bir katalizör varlığında tepkimesi, karşılık gelen tetrafloro türevlerini

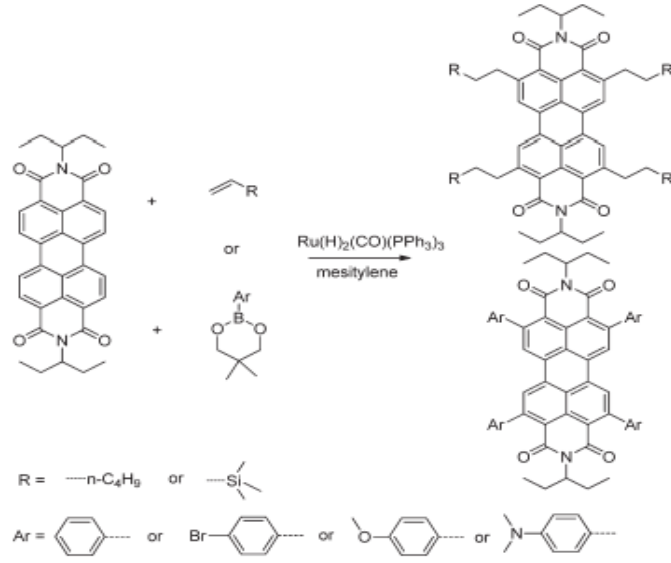
sentezlemek için kullanılmıştır. Ortaya çıkan fluoro türevleri, OFET’lerde elektron taşıma malzemeleri olarak kullanılmıştır (Würthner, 2006).



Şekil 1.33: Bay konumlarında çeşitli sübstitüentlerle PDI’lerin hazırlanması.

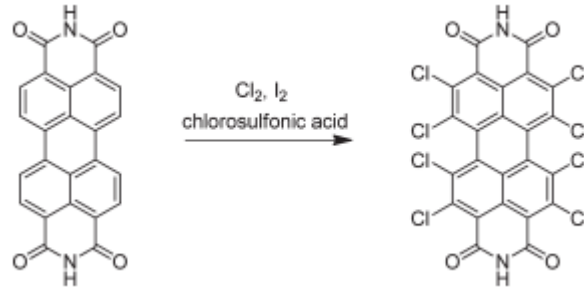
1.3.2.2.3 Orto Pozisyonundan Türevlendirme

PDI’lerin orto pozisyonundan (2,5,8,11) türevleri literatürde oldukça sınırlıdır. Rutenyumla katalize edilen C-H bağı aktivasyonunun, bu pozisyonlarda perilen diimidlerin doğrudan arilasyonu veya alkilasyonu için etkili olduğu bulunmuştur (Şekil 1.34) (Nakazono, 2009). Alkil gruplarının bu pozisyonlara dahil edilmesi, substitüe edilmemiş analoglarınkilere göre katı hal flüoresan kuantum verimini önemli ölçüde artırır. Organik çözücülerde iyi çözünürlük de elde edilebilir. Bay substitüent yoluyla çözündürmenin aksine burada düzlemsellikten PDI çekirdeklerinde ciddi bozulma görülmemektedir. Bu özellik, güçlü π - π etkileşimlerinin moleküller arasında etkili elektronik bağlantıya yol açabilir. Buda OFET’lerde ki uygulamalar için faydalı olabilir.



Şekil 1.34: 2,5,8,11-substitüentli PDI'lerin Hazırlanması.

Gsanger ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 1,2,5,6,7,8,11,12-oktakloroperilen-3,4:9,10-tetrakarboksilik asit diimid, PTCDI'nin 80 °C'de klorosülfonik asit içinde klorlanmasıyla yüksek verimde sentezlenmiştir (Şekil 1.35). Bununla birlikte, bu malzemenin sınırlı çözünürlüğü nedeniyle, OFET uygulamaları için yeterli saflığa sahip olmadığı belirtilmiştir (Gsanger, 2009).



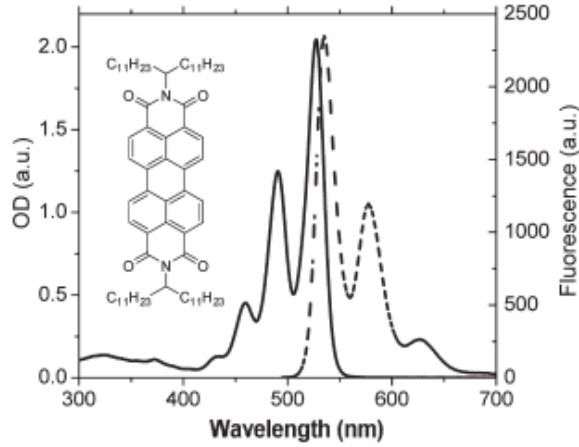
Şekil 1.35: 1,2,5,6,7,8,11,12- oktakloro PDI'nin hazırlanması.

1.3.2.3 PDI'ların Fiziksel Özellikleri

1.3.2.3.1 PDI'larda Absorpsiyon ve Floresans

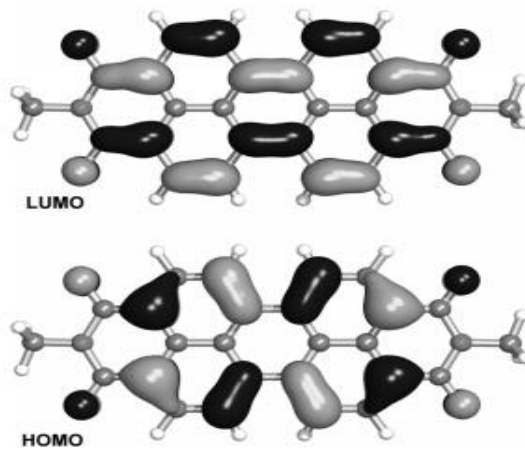
Birleşme etkilerinin yokluğunda, tipik N,N'-dialkil veya diaril PDI'ların perilen çekirdeği üzerinde substitüent olmayan en düşük enerjili elektronik geçişleri, 525 nm'de maksimum ve $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 'e yaklaşan pik aktiviteleri ile yapılandırılmış absorpsiyonlardır. Şekil 1.36'da gösterildiği gibi tipik bir küçük Stokes shift sergileyen, toluen ve kloroform gibi

çözücülerde absorpsiyon spektrumunun bir ayna görüntüsü olarak görünen floresans spektrumu örnek verilebilir. Çoğu durumda, flüoresans kuantum verimleri neredeyse birdir ve tekli uyarılmış durum ömürleri oldukça uzundur (Würthner, 2004; Ford, 1987).



Şekil 1.36: UV-vis emilimi (düz çizgi) ve emisyon (kesikli çizgi), toluende tipik bir PDI spektrumları.



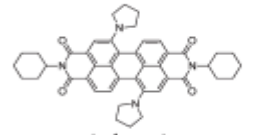
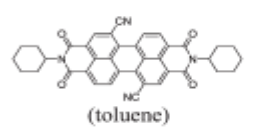
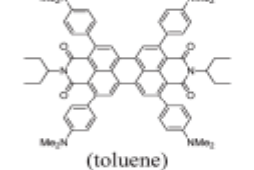
Çekirdekdeki substitüent hem emilimi hem de PDI'lerin emisyon özellikleri önemli ölçüde etkileyebilir. Şekil 1.37'de gösterildiği gibi, bay konumlarında (2, 5, 8 ve 11 konumlarında) önemli HOMO ve LUMO katsayıları vardır. Buna göre, HOMO'nun π -donör substitüent tarafından kararsız hale getirilerek LUMO'nun π -alıcıları tarafından stabilize edilir. Her iki durumda da spektrumda batokromik kaymaların oluşması beklenir (Würthner, 2004; Zhao, 1999).



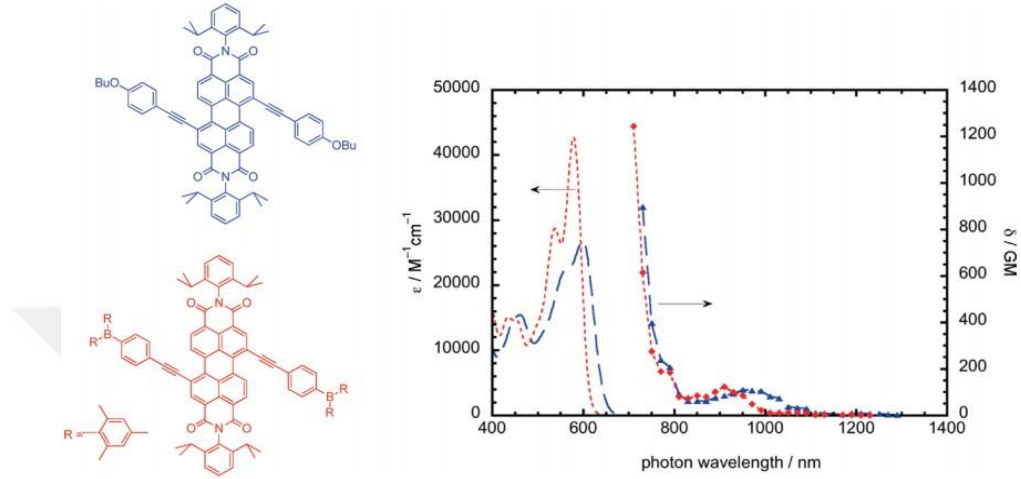
Şekil 1.37: DFT'ye göre N, N'-dimetil PDI'nın sınır yörüngeleri hesaplamaları.

Pek çok durumda, bay substitüentlerin verdiği sterik etkiler, PDI çekirdeğinde bir bükülmeye yol açarak potansiyel olarak bir hipokromik kaymaya yol açsa da, belirtilen etkiler genellikle baskındır. Örneğin, 1,7-difenoksi *p*-verici sübstitüentlere sahip PDI'lerin absorpsiyon ve emisyon spektrumları, bay substitüent olmadan analog PDI'lar için görülen vibronik yapının bir kısmını korur, ancak sırasıyla 20 ve 40 nm ile batokromik kaymalar görülür. Buna göre, flüoresansın rengi sarı veya sarı-yeşilden turuncuya değişir. Pirolidino grupları gibi daha güçlü π -vericiler daha da önemli değişimlere yol açar; 1,7-dipirrolidino PDI'lar, substitüe olmamış analoglara göre 150 nm'nin üzerinde bir batokromik kayma nedeniyle hem katı halde hem de çözeltide koyu yeşil görünür. Bu tür bileşiklerde optik geçiş, önemli miktarda amino-PDI dört kutuplu yük aktarım karakteri kazanır. Ayrıca bu bileşiklerin flüoresans kuantum verimleri de önemli ölçüde azalmıştır (Tablo 1). Floro, kloro ve bromo substitüentleri, yalnızca birkaç nanometrelik batokromik kaymalara yol açar. Siyano substitüentler, PDI ve CN lokalize boş orbitaller arasındaki büyük enerji uyumsuzluğundan dolayı π -alıcı karakterlerine rağmen benzer davranışlara yol açarlar ve bu da LUMO'nun HOMO'ya göre sadece küçük bir diferansiyel stabilizasyonuna yol açar. Tablo 1'de gösterildiği gibi, flüoresan kuantum verimleri siyano türevleri için yüksek kalır (Huang, 2011).

Tablo 1.1: Seçilmiş PDI'ların absorpsiyon ve floresans maksimum, pik absorpsiyon aktiviteleri ve floresans kuantum verimleri.

Compound (solvent)	$\lambda_{abs-max}$ / nm	ϵ_{max} / $M^{-1}cm^{-1}$	λ_{em-max} / nm	Φ_f / %	Ref
 (CH ₂ Cl ₂)	526	88000	533	100	79
 (CH ₂ Cl ₂)	526	94000	537	100	12
 (toluene)	686	46000	721	35	65
 (toluene)	530	47000	545	100	10,18
 (toluene)	528	59000	--	--	76

Perilen çekirdeğin anülasyonunun PDI ile ilgili türlerin optik özellikleri hakkında çeşitli etkileri olabilir. Basit PDI'lerin spektrumlarına göre karmaşık diimidlerinkiler önemli ölçüde hipokromik olarak kaymıştır. Şekil 1.38'de görüldüğü gibi karmaşık diimidlerde en düşük enerji geçişleri önemli ölçüde batokromik olarak kaydığı gözlemlenir.




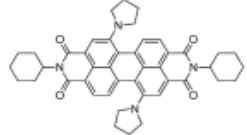
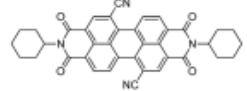
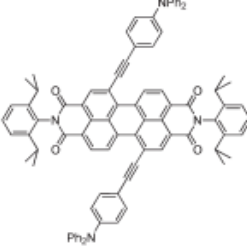
Şekil 1.38: İki bay substitüentli PDI türevinin (mavi ve kırmızı) bir foton absorpsiyonu (çizgiler) ve 2PA spektrumları (veri noktaları olan çizgiler), çözelti; toluen (American Chemical Society 1994).

1.3.2.3.2 PDI'ların Redoks Özellikleri

Bazı PDI'lar için elektrokimyasal veriler Tablo 1.2'de gösterilmiştir. Tablo 1.2'de gösterildiği gibi, çekirdekte substitüent olmayan tipik basit N, N'-dialkil veya diaril PDI'lar için, uygun organik çözücülerde iki tersine çevrilebilir indirgeme dalgası ve bir tersinir oksidasyon dalgası gözlemlenebilir. N,N' substitüentler redoks potansiyelleri üzerinde çok az etkiye sahiptir; N,N'-difenil substitüentler elektron çeken N,N'-di grupları ile değiştirmek bile indirgeme kolaylığını sadece 0.11 V artırır. Bu substitüentlerin optik veriler üzerindeki etkisinde olduğu gibi, redoks potansiyelleri üzerindeki orta dereceli etkileri, imid nitrojen atomlarının LUMO ve HOMO'daki bir düğüm düzlemindeki konumu ile ilişkili olabilir. Nitrojen atomları yörünge enerjileri imid yoluyla aktarılan indüktif etkilerle değiştirilir. Tersine, çekirdek üzerindeki substitüentler, redoks potansiyelleri üzerinde belirgin etkilere sahip olabilir. Örneğin, bay konumlarında kuvvetli elektron çeken siyano veya floro substitüentlere sahip PDI'lar, bay konumunda olmayan analoglara göre 0.3-0.4 V daha kolay indirgenir ve ayrıca daha az oksitlenir; redoks özelliklerindeki bu değişiklikler, öncelikle bu grupların, her ikisi de doğrudan bağlı karbon

atomları üzerinde önemli katsayılara sahip olan sınır yörüngeleri üzerindeki indüktif etkisinden kaynaklanmaktadır. Bay konumlarında π -donör pirolidino substitüentlere sahip türevler, bay substitüenti olmayan analoglara göre 0.3 V daha az kolaylıkla indirgenmiş ve 1.0 V daha kolay oksitlendiği gözlemlenmiştir. Ariletilen bay konumunda substitüentlere sahip PDI türevleri, aril gruplarının π -verici veya π -alıcı grupları taşıyıp taşımadığına bakılmaksızın, substitüe edilmemiş perilen diimitlere kıyasla genellikle biraz daha kolay indirgenir, bu da LUMO'nun konjuge substitüentler üzerinde bir miktar yer değiştirmesini gösterir (Würthner ,2004; Lukas, 2002; Sivamurugan 2010).

Tablo 1.2: Bazı PDI'lar için Yarım Dalga Redoks Potansiyelleri (V).

Compound (solvent)	$E_{1/2}^{-2/-}$	$E_{1/2}^{0/-}$	$E_{1/2}^{+/0}$	Ref
 (MeCN)	-1.21	-0.98	+1.21	79
 (PrCN)	-1.46	-1.28	+0.16	65
 (PrCN)	-0.92	-0.59	-	10,18
 (CH ₂ Cl ₂)	-1.21	-0.92	+0.61 ^a	33

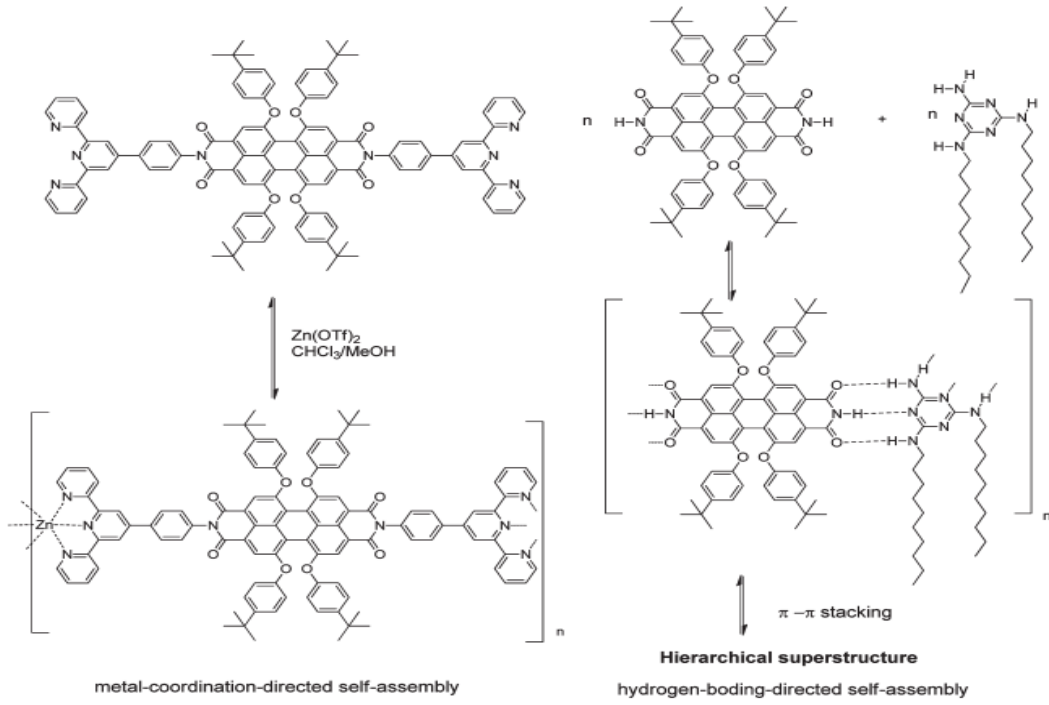
1.3.2.3.3 PDI'lerin Katı Hal Yapıları ve Kendi Kendine Montajı

PDI'ların katı haldeki moleküler paketleme davranışını anlamak için 1980'lerin başından beri endüstriyel alanda PDI pigmentlerinin renkleri nasıl kontrol edebileceği uygulamaları kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Kristal yapılar, düz PDI çekirdeklerinin genellikle moleküllerin ana eksenlerinin birbirine paralel olduğu ve düzlemler arası mesafenin grafitteki ara katman mesafesine benzer olarak 3,4 Å olduğu π yığınları oluşturduğunu ortaya koymaktadır. İmid pozisyonlarındaki substitüentler, istifleme davranışını önemli ölçüde etkileyebilir. Katı haldeki komşu boyalar arasında boyuna ve enine olmak üzere,

kristal kafesteki π -sistemlerinin moleküller arası etkileşimlerini önemli ölçüde etkilemekte ve böylece katı halde kırmızıdan neredeyse siyaha değişen renklere yol açmaktadır. Öte yandan, bay konumundaki substitüentler genellikle molekül içi sterik etkileşimler nedeniyle düzlemsellikten π -sistemlerinin bozulmasına neden olur; bu genellikle önemli ölçüde PDI'ların π -istiflenmesini, özellikle katı haldeyken bozar (Würthner, 2004; Lindner, 2007; Hadicke, 1986).

Katı PDI'lerin paketlenmesi, iyi moleküller arası yörünge örtüşmesinin yük taşıyıcı hareketliliği ile ilişkili olduğu organik elektronik uygulamaları bağlamında da incelenmiştir. Yapıdaki N,N'-substitüentler, floralkil imid substitüentlerle PDI'larda gözlemlenen havada kararlı elektron taşınmasını açıklamak için de kullanılmıştır.

Artan bir ilgi alanı da, fonksiyonel moleküler mimariler oluşturmak için π - π istifleme, hidrojen bağı ve/veya metal ligand koordinasyonu gibi etkileşimleri kullanarak PDI türevlerinin süper moleküler organizasyonuna odaklıdır. PDI tabanlı malzemeler kullanarak ilginç optik ve elektriksel özelliklere sahip yeni malzemeler geliştirilmiştir. PDI tabanlı supramoleküler yapılar oluşturmada metal koordinasyona yönelik ve hidrojen bağına yönelik kendi kendine birleştirme örnekleri Şekil 1.39'da gösterilmektedir (Würthner, 1999; Dobra, 2002).



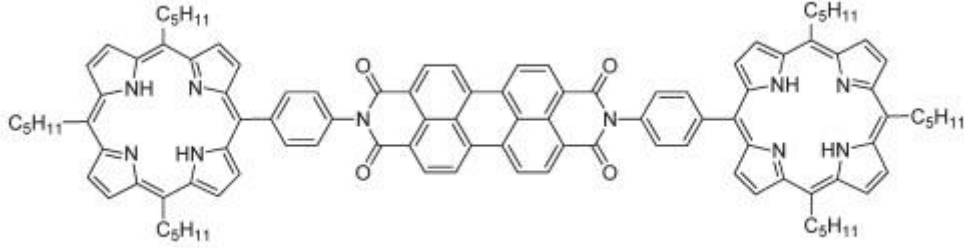
Şekil 1.39: PDI tabanlı supramoleküllerin oluşturulmasında metal koordinasyona yönelik (sol) ve hidrojen bağına yönelik (sağ) kendi kendine birleşme.

1.3.2.3.4 Foto İndüksiyonlu Elektron Transferinde PDI'ler

İlk olarak elektron alıcısı olarak PDI'ları içeren foto indüklenmiş elektron transfer (ET) tepkimeleri geniş çapta araştırılmıştır. Hem PDI tabanlı alıcılar hem de politiofenler gibi elektron vericiler arasındaki moleküller arası ET ve kovalent bağlı donör PDI molekülleri içindeki intramoleküler ET, tipik olarak, PDI'lerin kolayca tanımlanabilen radikal-anyon veya danyon absorpsiyonlarından yararlanan geçici absorpsiyon spektroskopisi kullanılarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bu tür araştırmalar, foto indüklenmiş elektron transferinin temel fiziksel kimyası hakkında bilgi sağlar ve aynı zamanda OPV'ler ve yük transferine dayalı optik sınırlama gibi foto indüklenmiş ET'den PDI tabanlı malzemelere kadar olan teknolojilerin geliştirilmesiyle ilgilidir (Gronheid, 2002; Jimenez, 2007; Shoaee, 2010).

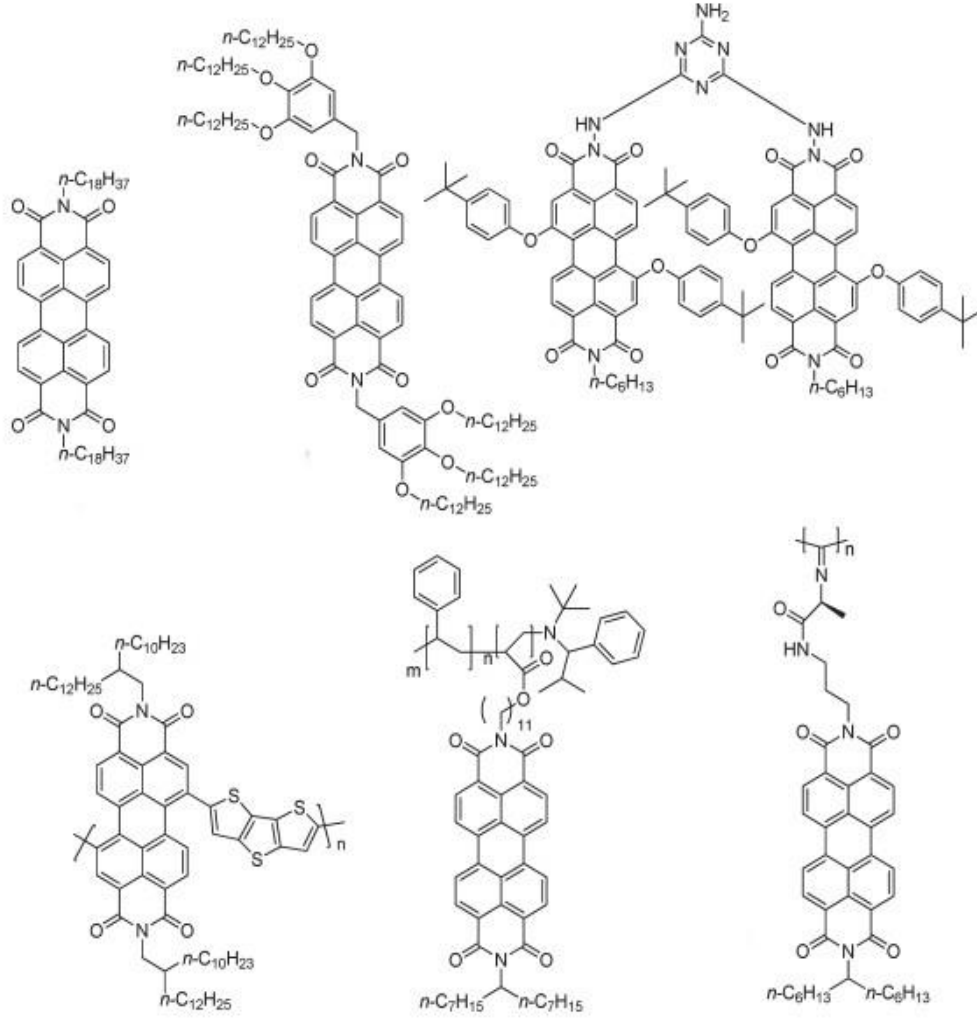
Porfirin ve PDI içeren sistemlerde ışıkla indüklenmiş ET, özellikle 1990'larda Wasielewski ve Lindsey tarafından kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Şekil 1.40'da, Wasielewski ve arkadaşları tarafından 1992'de bildirilen bir PDI ve iki porfirin parçası içeren bir donör-alıcı-donör molekülü gösterilmektedir. Bir PDI radikal-anyon absorpsiyonunun büyümesi ve azalması, 585 nm'de porfirin parçalarının foto-

uyarılmasının, $1.1 \times 10^{11} \text{ s}^{-1}$ 'lik bir hız sabiti ile $D^+ - A^- - D$ yükten ayrılmış bir durumun oluşmasıyla sonuçlandığını ve müteakip yük rekombinasyonunun bir sabit hızla ($9,1 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$) gerçekleştiğini gösterir (Shoae, 2010; Huang, 2009).



Şekil 1.40: Bir porfirin PDI porfirin üçlüsü örneği.

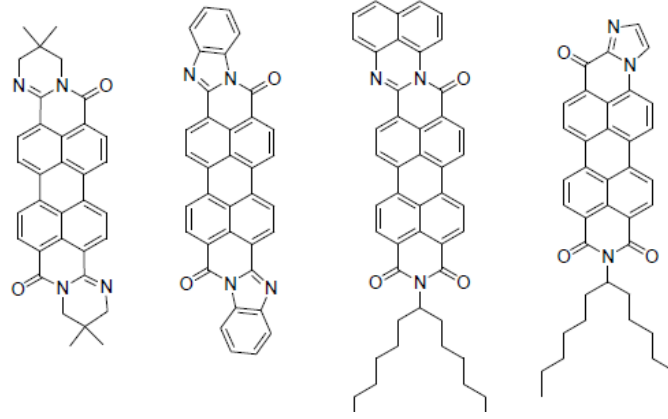
Sonraki zamanlarda, yüksek hareket kabiliyetine sahip PDI'ların nemli işlenmesi araştırılmıştır; incelenen malzemelerin bir kısmı Şekil 1.41'de gösterilmektedir. PR-TRMC kullanılarak, sütun şeklindeki sıvı kristalli (LC) bir malzemenin LC fazında $0.1 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$ yük hareketliliği ve kristal fazda $0.2 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$ kadar yüksek bir yük taşıyıcı hareketliliği sergilediği bulunmuştur (Struijk, 2000).



Şekil 1.41: Çözeltide işlenebilir bazı PDI tabanlı elektron taşıma malzemeleri.

1.3.2.4 Diğer Perilen Türevleri

PDI'lerin karbonil gruplarında yapılacak değişikliklerle farklı özelliklere sahip perilen türevleri sentezlenebilir (Şekil 1.42). İmin grupları yerine karbonil grupları geçtiğinde Şekil 1.41'deki moleküller oluşmaktadır. Diamino grubu içeren uygun reaktifler (1,2-diamino benzen, 1,8-diaminonaftalin gibi) kullanılarak yapılan kondenzasyon sonucunda iminli yapılar oluşmaktadır. Bu tür iminli türevlerin hidroliz olma kararlılıkları diimitlere göre daha azdır. Ancak imin grupları, altı üyeli halkalarla birlikte moleküle bağlanırsa kararlılık biraz artar. Ayrıca kararlılığa molekülün yapısında geminal metil gruplarının bulunmasıyla da ulaşılabilir. Perilenlerin karbonil grupları üzerinde yapılan bu tür modifikasyonlar absorpsiyon ve emisyon spektrumlarında kaymalara sebep olur (Langhals, 2005).



Şekil 1.42: Bazı perilen türevleri.

Böyle PDI türevlerinin de floresans kuantum verimleri %100'e çok yakındır. Genellikle boya endüstrisinde oldukça fazla kullanılmaktadırlar. Ayrıca düşük indirgenme potansiyellerine sahip olduklarından dolayı organik güneş pillerinde elektron alıcı tabaka olarak kullanılmaktadır (Würthner, 2001).

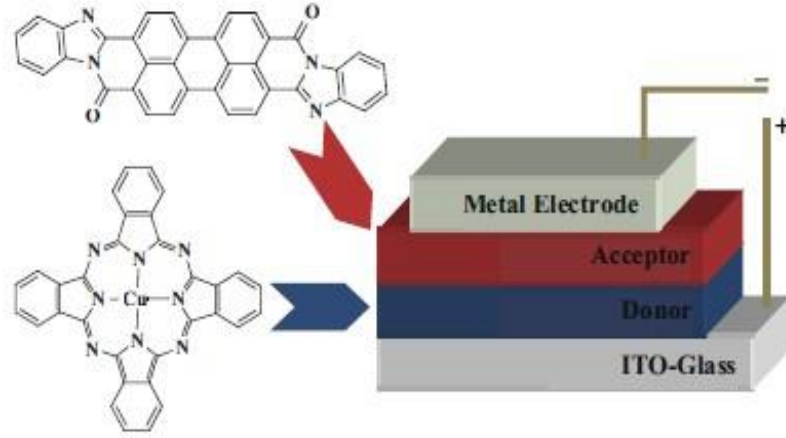
1.3.3 Perilen ve Türevlerinin Uygulama Alanları

1.3.3.1 Güneş Pillerinde Perilen Pigmentleri

Basit moleküler dekorasyon yöntemlerine dayanarak, perilen ve perilen türevlerinin fotovoltatik uygulaması, molekül, polimer ve boyaya duyarlı güneş pilleri dahil olmak üzere tüm organik güneş pillerini kapsamaktadır.

1986'da Tang ilk verimli organik güneş pilini yayınlamıştır. Cihaz, perilenedibenzimidazol (PTCBI) ve bakır ftalosiyanınin (CuPc) iki aktif tabakalı yapısını içeren bir sandviç yapıda imal edilmiştir. Aktif organik katmanlar indiyum kalay oksit (ITO) ile metal elektrot arasında yer alır. Şekil 1.43'te gösterildiği gibi, verici (CuPc) ve alıcı (PTCBI) bileşikleri ITO kaplı substrat (cam) üzerinde katman katman biriktirilir. Alıcı katmanın üstüne, metal elektrot da vakum altında bırakılır. Cihaz üzerinde ışık parladığında, verici ve alıcı malzemeler (aktif katman) tarafından emilen fotonlar, elektronların ve deliklerin Coulomb kuvvetleri tarafından bağlandığı elektronik uyarılmış durumların oluşumuna yol açar. Bu Coulomb-korelasyonlu elektron deliği çiftleri eksitonlar olarak tanımlanır. Eksitonlar, yük ayrımının meydana geldiği verici-alıcı malzemelerin ara yüzüne yayılır. Orada eksitonlar elektronlara ve deliklere ayrışır. Son olarak, serbest yük taşıyıcıları, dahili elektrik alanı

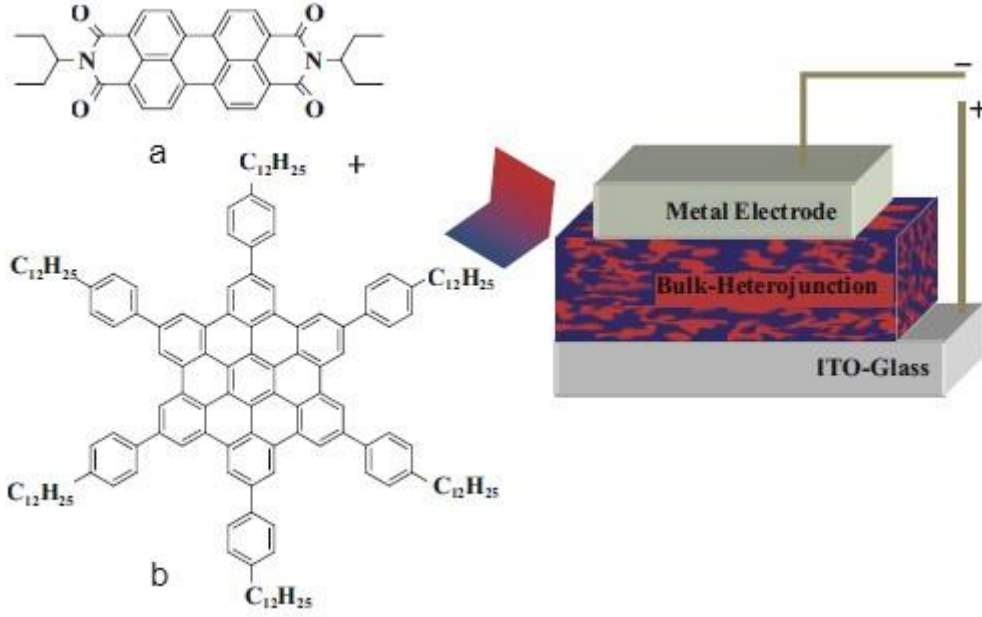
yardımıyla karşılık gelen elektrotlarına (deliklerden ITO'ya ve elektronlardan metal elektrotlara) hareket eder (Deng, 2011).



Şekil 1.43: Perilendibenzimidazole (PTCBI), bakır ftalosiyenin (CuPc) ve ilk verimli organik güneş pilinin cihaz yapısı.

1.3.3.2 Güneş Pillerinde Perilen Boyaları

Perilen pigment bazlı organik güneş pillerinden farklı olarak, perilen boya bazlı organik fotovoltailer, spin-kaplama, çöktürme-kesmen, ekran görüntüsü ve damla döküm gibi çözeltilerle işlenmiş baskı teknikleriyle üretilebilir. Verici ve alıcı molekülleri ortak bir çözücü içinde çözebilir ve ardından malzemeler substratlar üzerine basılabilir. Sonuç olarak, verici fazının alıcı faz ile yakından karıştırıldığı toplu heterojonksiyon (farklı bant aralıklarına sahip iki yarı iletken arasındaki bağlantı) oluşumunda, eksitonlar, verici-alıcı ara yüzüne daha kolay erişebilir ve daha sonra, verici-alıcı ara yüzündeki deliklere ve elektronlara ayrılabilir. Boş yük taşıyıcıları daha sonra, donörlerin veya alıcıların sürekli yolunu izleyerek karşılık gelen elektrotlara hareket etmektedir. Bu yöntem kullanılarak, iyi çözünen N,N'-bis(1-etilpropil)-3,4:9,10-perilendiimid (Şekil 1.44a), hekza(alkilfenil)-substitüentli heksabenzokoronon (Şekil 1.44b) kloroform içinde karıştırılmıştır (Schmidt, 2001).



Şekil 1.44: a-) N,N-bis(1-etilpropil)-3,4: 9,10-perilendiimid, b-) heksa (alkilfenil) substitüentli heksabenzokoronon ve toplu heterojonksiyonlu güneş pillinin cihaz yapısı.

1.3.3.3 Perilen Polimerleri ve Oligomerleri İçeren Güneş Pilleri

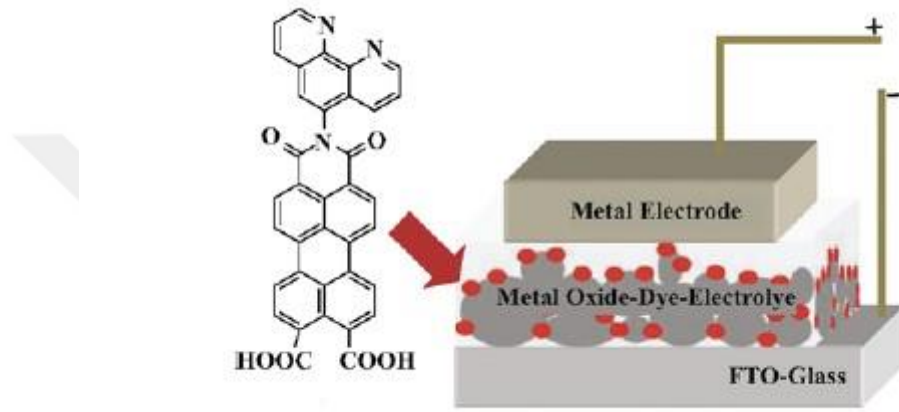
Verici-alıcı karışımına sahip toplu-heterojonksiyonlu güneş pillerinde, düzensiz bir nano ölçekli karışımında yük taşınması ve toplama, faz sınırları ve süreksizlikler tarafından engellenebilir. Verici ve alıcının tek bir polimer veya oligomer zincirinde kovalent bağlantısı bu dezavantajların üstesinden gelebilir. Bu nedenle perilen boyaları, fotovoltaik uygulamalar için verici alıcı oligomerleri veya polimerleri oluşturmak için diğer elektron veren gruplara bağlanmıştır. İnamoleküler verici-alıcı kombinasyonu, donör ve alıcı kısımlar arasındaki ışıkla uyarılan enerjiyi ve elektron transferini artırabilir. Böylelikle birçok perilen kopolimeri geliştirilmiştir. Üç tür kovalent bağlı verici-alıcı polimer vardır. Bunlar;

- Donör olarak yarı iletken polimerler ile ilave alıcı grupları.
- Alternatif (rastgele veya normal) verici-alıcı kopolimerler
- İki bloklı kopolimerlerde düzenlenmiş genişletilmiş donör ve alıcı birimleridir.

Donör ve alıcı kısımlar arasındaki kuvvetli moleküller arası ve inamoleküler etkileşimler nedeniyle, son iki yöntemin önemli avantajları olabilir. Blok kopolimerlerdeki her bir segmentin ayrı bir fazda toplanma eğilimi, iyi düzenlenmiş bir nano ölçekli morfoloji oluşturmak için bir araç sağlar (Deng, 2011).

1.3.3.4 Gratzel Güneş Pillerinde Perilenler

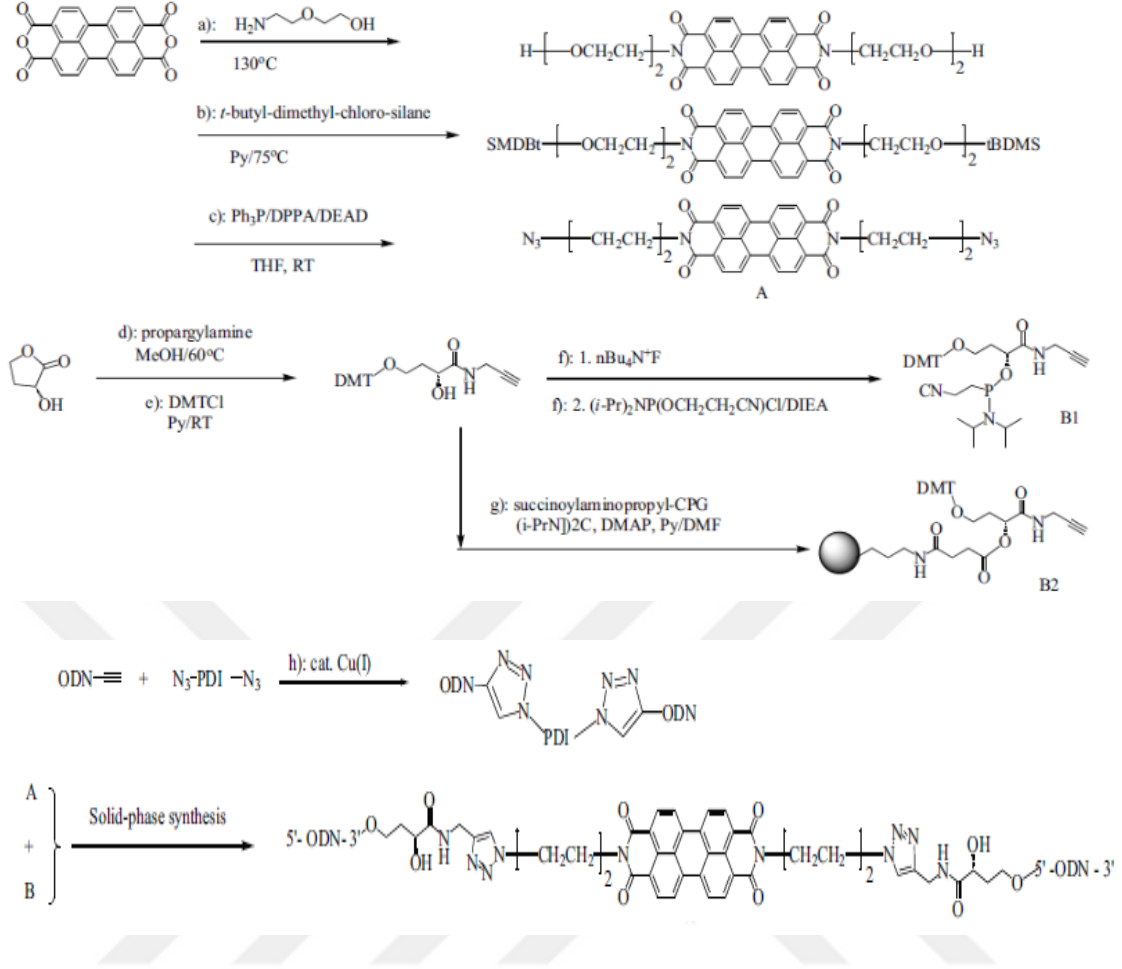
Heterojonksiyonlu güneş pillerindeki kullanımlarının tamamlayıcısı olarak perilenler (ilk olarak Gratzel ve O'Regan tarafından 1991'de yayınlanan, Gratzel hücreleri olarak da adlandırılır) inorganik yarı iletken yüzeylere bağlanmak için bağlı gruplar olarak görev yapan karboksilik asit veya anhidrit grupları ile kolayca işlevselleştirilebildikleri için boyayla duyarlılaştırılmış güneş pillerinde duyarlılaştırıcılar olarak uygulanmıştır (Burfeindt, 1996).



Şekil 1.45: İlk perilen duyarlılaştırıcılardan biri ve boyaya duyarlı güneş pilinin cihaz yapısı.

1.3.3.5 PDI-DNA Konjugatları

PDI-DNA konjugatları, hem PDI ünitelerini hem de DNA segmentlerini içeren bir katlama sınıfını temsil eder; burada PDI üniteleri, etilen glikol bağlayıcılar kullanılarak ss-DNA omurgasına bağlanır. Buna bağlı olarak, PDI parçasını DNA'ya dahil etmek için iki yöntem bulunmaktadır. Birincisi, PDI birimlerini, PDI'lar ve DNA omurgası arasındaki esnek bağlayıcılar kullanarak DNA'nın omurgasına entegre etmektir. Bu yaklaşım, PDI parçalarının olduğu π - π istiflenmesi katlanabilir PDI/DNA konjugatları üretir. İkinci yöntem, bir veya birkaç DNA bazıyla PDI kısımları yer değiştirilerek olur. Bu tür PDI'lerin flüoresan fonksiyonları, DNA dinamiklerini veya biyolojik olayları araştırmak için, bir baz olarak işlev görür (Wagner, 2006; Zeidan, 2008).

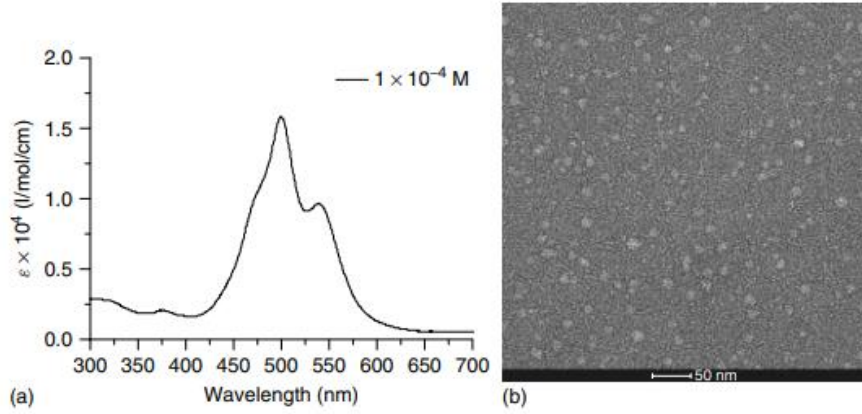


Şekil 1.46: PDI-DNA konjugatına örnek bir sentez.

1.3.3.6 Fotodinamik Terapide Perilenler

Spin-yörünge-yük-transfer sistemler arası geçiş (SOCT-ISC), ağır atom içermeyen üçlü fotosensitize (PS) edicilerin hazırlanmasında yararlıdır. Wang ve arkadaşları tarafından, verimli SOCT-ISC'yi gösteren bir dizi perilen-bodipy kompakt elektron verici/alıcı ikili hazırlanmıştır. SOCT-ISC verimliliğini etkileyen faktörler arasında geometri, burulmanın potansiyel enerji yüzeyi, bağlayıcı atomları için dönme yoğunluğu, çözücü polaritesi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda dikkat çekici bir şekilde, bu ağır atom içermeyen üçlü PS'ler, geleneksel ağır atom PS'ye kıyasla ihmal edilebilir bir karanlık toksisite ile yeni bir verimli fotodinamik terapi (PDT) reaktif türü olarak gösterilmiştir (Wang, 2019).

Görünür ışık foto uyarımı üzerine organik bileşiklerde üçlü uyarılmış durumların verimli üretimi özellikle foto-redoks katalitik preparatif organik tepkimelerdeki uygulaması nedeniyle ilgi çekicidir. $S_1 \rightarrow T_n$ geçişinin elektron spini izinsiz olması nedeniyle, bir



Şekil 1.48: a-) Absorpsiyon spektrumları b-) amfifilin TEM görüntüsü (Schmidt, 2007).

SWNT'lerin olağanüstü mekanik ve elektronik özelliklerine rağmen, SWNT uygulamalarında, demetler oluşturma eğilimleri nedeniyle su ve/veya organik çözücülerdeki çözünürlükleri yapılarından dolayı engellenir. Diğer bir sorun, SWNT'lerin homojen, iyi tanımlanmış bileşikler olmaması, ancak her zaman farklı SWNT türlerinin bir karışımı olarak üretilmesidir. Farklı uzunluk ve çaplarda ve farklı kiralitelerde yarı iletken ve metalik SWNT'ler vardır. Bu sorunların üstesinden gelmek için, iyi tanımlanmış işlevselleştirme mümkün olmadan önce SWNT'leri ayırmak gerekir. Bu işlem için bir çözüm, PDI'lar gibi polisiklik aromatik bileşiklerle kovalent olmayan işlevselleştirme olabilir. Kovalent olmayan strateji, kovalent işlevselleştirme yerine SWNT'lerin ana özelliklerinden ödün vermeden çok işlevli grupları uygulama avantajına sahiptir. Ayrıca sp^2 karbon omurgası değişmez. Perilen boyaları, makul büyüklükteki π -sistemleri nedeniyle yeterli polisiklik aromatik bileşiklerdir. Perilenler mükemmel elektron alıcılarıdır ve bu nedenle, elektron vericileri olarak SWNT'ler ile SWNT tabanlı elektron verici alıcı hibritler oluşturmak mümkündür (Ehli, 2009).



Şekil 1.49: π - π istiflemeli PDI'lar aracılığıyla kovalent olmayan şekilde işlevselleştirilmiş karbon nanotüp.

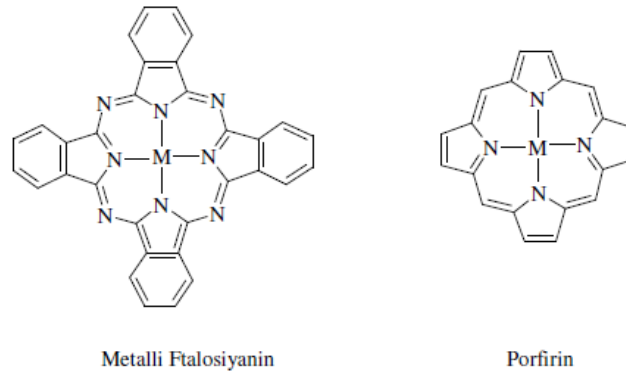
1.3.3.8 Perilenlerin Diğer Uygulama Alanları

Perilen ve türevlerinin, yüksek floresans kuantum verimi, yüksek fotokimyasal stabilite ve güçlü elektron-akseptör gibi farklı özellikler sergilemeleri bir çok alanda kullanılmalarına imkan sağlamaktadır. Organik alan etkili transistörler, boya lazerleri, biyo etiketleme ve biyofarmasötik uygulamalar gibi alanlarda kullanılabilirler.

1.4 Ftalosiyanimler

1.4.1 Ftalosiyanimlerin Tarihçesi

Ftalosiyanim (Pc) ifadesi, ilk kez 1933'te Prof. Reginald P.Linstead tarafından kullanılmıştır. Ftalosiyanim kelimesi; Yunanca'da kaya yağı anlamına gelen "nafta" ve koyu mavi anlamına gelen "siyanin" kelimelerinden meydana gelmiştir. Ftalosiyanimler, dört iminoizindolin biriminin kondenzasyonu ile oluşan ürünlerden meydana gelen, yüksek konjugasyonlu 18π -elektron sistemli düzlemsel makrosiklik moleküllerdir. Dört izindolin biriminin kondenzasyon ürünü olduklarından dolayı bu moleküllere, tetrabenzotetraazaporfirinler de denmektedir (Şekil 1.50). Her ne kadar porfirinlere benzeselerde porfirinler gibi doğada bulunmazlar (Delatorre, 2009).

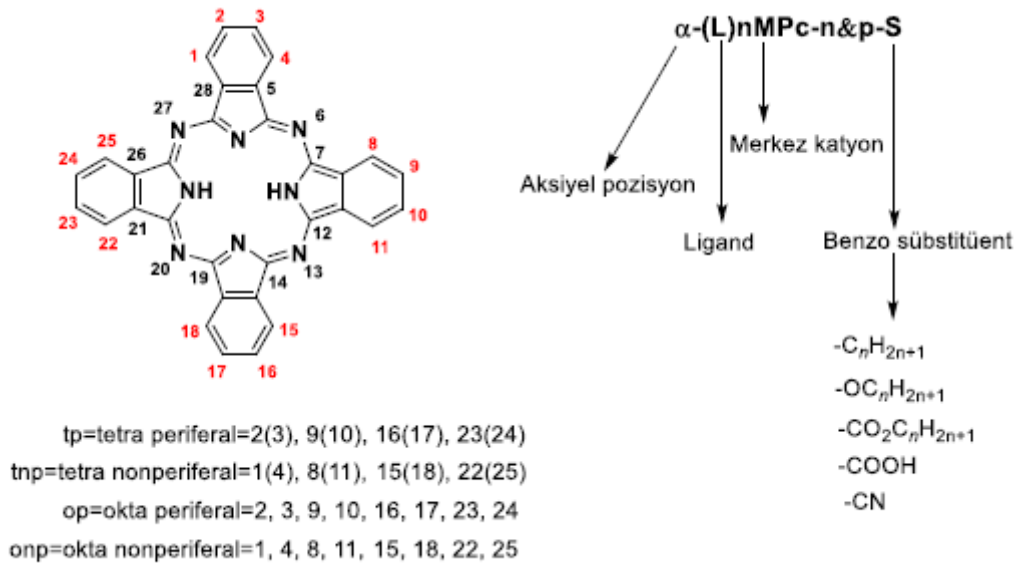


Şekil 1.50: Ftalosiyanim ve porfirin yapısı.

Ftalosiyanimler, moleküler malzemeler ve nanoteknolojik cihazların düzenlenmesinde moleküler yapı taşları olarak kullanılabilirler. Ayrıca yarı iletken ve elektrokromik cihazlarda, bilgi depolama sistemlerinde ve sıvı kristal renkli ekranlarda aktif bileşenler olarak da kullanılmaktadır (Delatorre, 2000).

1.4.2 Ftalosiyeninlerin Adlandırılması

Ftalosiyannlar (Pc) metal içerirse, metalin (katyon) adı önce yazılır (Örneğin, RuPc gibi). Genel olarak ftalosiyenin halkasının numaralandırma sistemi Şekil 1.51’de gösterilmiştir. Uygun olan fonksiyonelleşme için benzen birimleri üzerinde 16 uygun konum bulunur. 2,3,9,10,16,17,23,24 numaralı karbon atomları çevresel “p” (peripheral) konumlar ve 1,4,8, 11,15,18,22,25 numaralı karbon atomları çevresel olmayan “np” (non-peripheral) konumlar olarak isimlendirilirler (Dmitrenok, 2006).

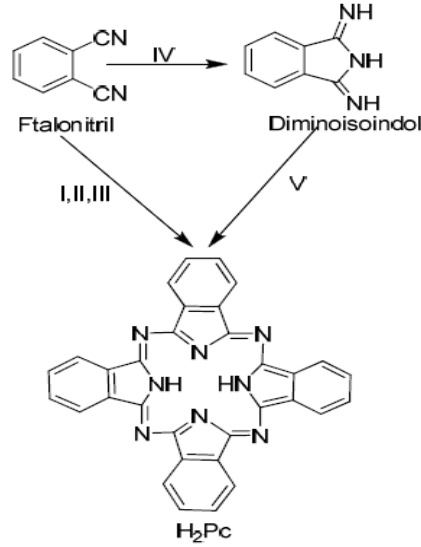


Şekil 1.51: Ftalosiyeninlerin numaralandırılması ve isimlendirilmesi.

1.4.3 Ftalosiyeninlerin Sentezi

1.4.3.1 Metalsiz Ftalosiyenin (H₂Pc) Sentezi

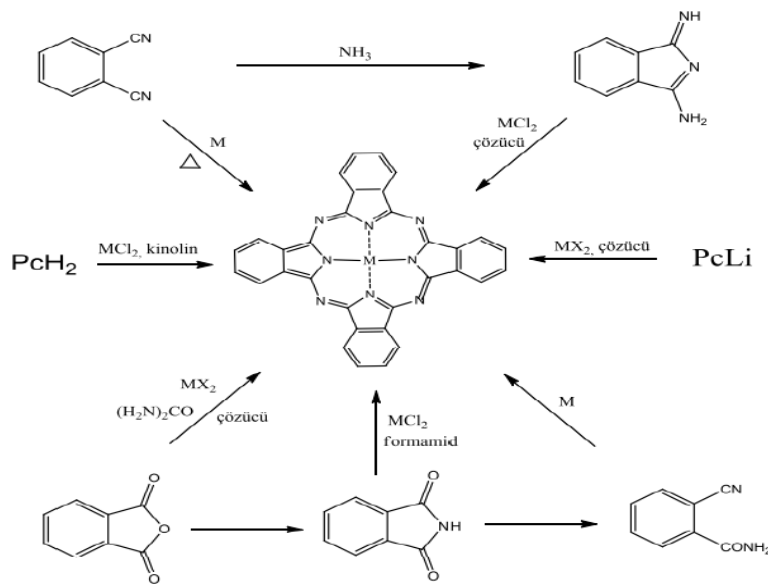
Genel olarak ftalosiyeninlerin öncü maddesi ftalonitrildir. Ftalonitrilden metalsiz ftalosiyenin oluşturmanın çeşitli yöntemleri bulunmaktadır (Şekil 1.52). Ftalonitrilin hidrokinonun erime noktasındaki siklotramerizasyonu ile, ftalonitrilin n-pentanol içerisinde çözünmüş lityum metali çözeltisi ile kaynatılması sonucunda elde edilebilirler.



Şekil 1.52: Metalsiz ftalosiyanın sentezi: I.lityum, pentanol ve hidroliz II. Hidrokinon ile eritme III. DBU ile pentanolde kaynatma IV. Amonyak, metanol, sodyum metoksit V. Yüksek kaynama noktasına sahip alkolde kaynatma.

1.4.3.2 Metalli Ftalosiyanın (MPc) Sentezi

Bu tür ftalosiyainler, ftalonitril veya diiminoizoindolin ile metal veya metal tuzlarının tepkimesinden sentezlenirler. Bununla beraber, ftalik anhidrit veya ftalimidin, inert bir çözücü içerisinde amonyum molibdat katalizörüyle metal tuzu ve üre ile tepkimelerinden sentezlenebilir. Bunlara bir diğer alternatifte metalsiz ftalosiyainlere metal eklenmesi veya lityum metali içeren ftalosiyainlerin uygun koşullarda bir başka metal ile yer değiştirerek metaloftalosiyainler sentezlenebilir (Şekil 1.53) (Wöhrle, 1985).

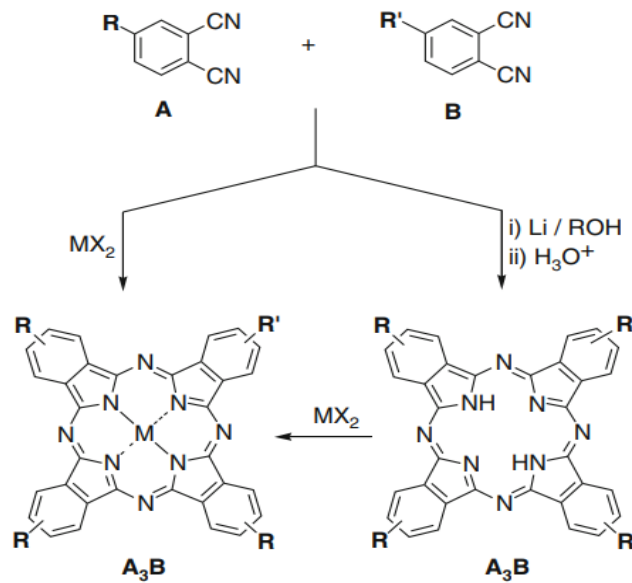


Şekil 1.53: Metal içeren ftalosiyainlerin genel sentez metotları.

1.4.3.3 Tek Fonksiyonlu Ftalosiyanın Sentezi

Ftalosiyanın sentezi genellikle, makrosiklik yapıyı oluşturmak için birleşen ftalonitril veya diiminoisoindolin öncülerinin tepkimesini içerir (Delaescosura, 2003). Halka düzenlemesi böylece dört izoindol birimi tarafından yayılarak 1,3-pozisyonlarında aza-köprülerle birleştirilir. Çoğu zaman bu tepkime, halka oluşumu sırasında bir şablonun işlevini yerine getiren metal iyonların varlığında gerçekleştirilir. Ftalosiyanın çevresindeki dört benzen halkasının bir sonucu olarak, bu tür yapıların kimyasal değişimi, temelde aromatik hidrokarbonlarla ilgili sentetik yöntemlerle gerçekleştirilir. Ftalosiyanın modifikasyonu ile ilgili olarak, makrosiklik yapının çevresine dahil edilebilecek fonksiyonel grupların sayısında her hangi bir zorunluluk bulunmamaktadır.

Tek işlevli A₃B-tipi ftalosiyanın sentezinde çeşitli stratejiler arasında en çok kullanılan yöntem, iki farklı ftalonitril veya diiminoisoindolin istatistiksel olarak A ve B'nin 3:1 eşdeğerlik oranlarında (veya A'nın biraz fazlası) tepkimesi sonucunda meydana gelen sentezdir (Şekil 1.54) (Delatorre, 2000).



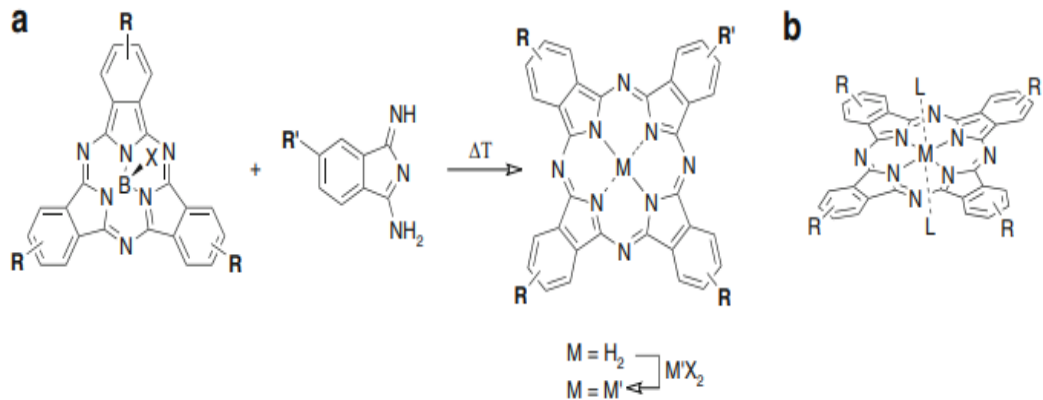
Şekil 1.54: Simetrik olmayan şekilde ikame edilmiş A₃B tipi ftalosiyanın hazırlanmasına yönelik istatistiksel yoğunlaştırma stratejisinin genel şematik görünümü.

Böylelikle bileşik A, örneğin tert-butil veya mono dioksieter grupları gibi kimyasal olarak inert bir kısmı tutarken; B ise ftalosiyanın yapısına dahil edilecek fonksiyonu verir. Bununla birlikte, kimyasal olarak inert hacimli grupların dahil edilmesi sadece

çözünürlüğü artırmakla kalmaz, aynı zamanda sıklıkla gözlemlenen güçlü ftalosiyanınlerin toplanmasını da önleyebilir. Bu gruplar genellikle elektron veren veya elektron çeken karakterleri nedeniyle hedeflenen ftalosiyanınin özelliklerini ayarlamaya yardımcı olur. Çoğu durumda, bu tür birimlerin mevcudiyeti, simetrik A_4 ve diğer daha yüksek işlevselleştirilmiş (A_2B_2 , AB_3 , gibi.) ftalosiyanın homologlarının olağan saflaştırma teknikleriyle ayrılmasından sonra makul verimlerde istenen yapı kolay hazırlanabilir (Hirth, 1997).

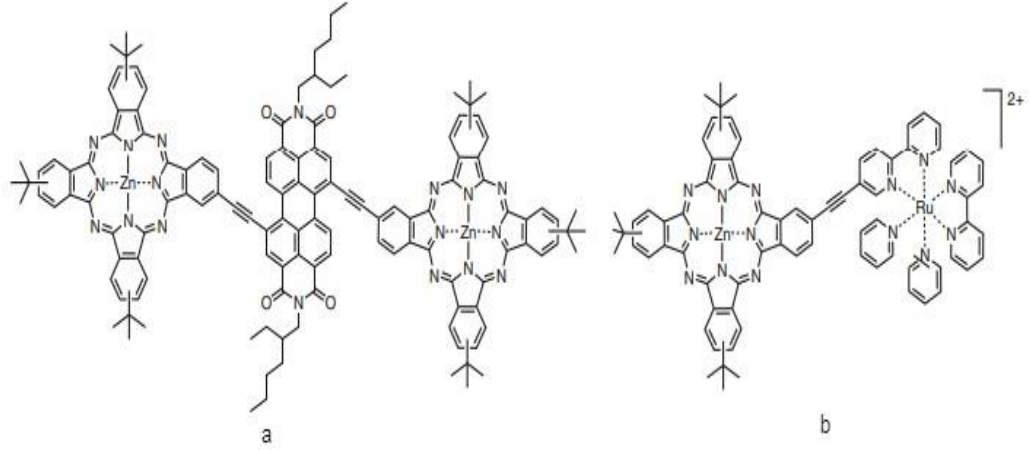
Boşluğunda bir bor atomu taşıyan üç izoindolin biriminin makrosiklik yapısı, işlevselleştirilmiş bir diiminoisoindolin varlığında açılır (Şekil 1.55a). Bu nedenle, bu işlevselleştirilmiş diiminoindolin parçasının uygulanması, istenilen A_3B -tipi ftalosiyanınin oluşumuna yol açar. Bununla birlikte, bu yöntem seçicilikten yoksundur ve elde edilen verimler genellikle zayıftır.

Tek işlevli ftalosiyanınler elde etmenin başka bir olası yöntemi, eksenel modifikasyondur. Ftalosiyanınin boşluk merkezine eksenel ligandların sokulabileceği örneğin silikon veya rutenyum atomları iyi bilinen türlerdir (Şekil 1.55b). Buna uygun olarak, eksenel ligand koordinasyonu yoluyla işlevselleştirme, son zamanlarda çok bileşenli sistemlerin üretimi için kullanılmıştır. Bazı porfirin (Cambridge, 2005), perilen (Rodriguez, 2006) ve fullerenler (El-khouly, 2003) de, eksenel olarak değiştirilen ftalosiyanınlerden meydana gelir.



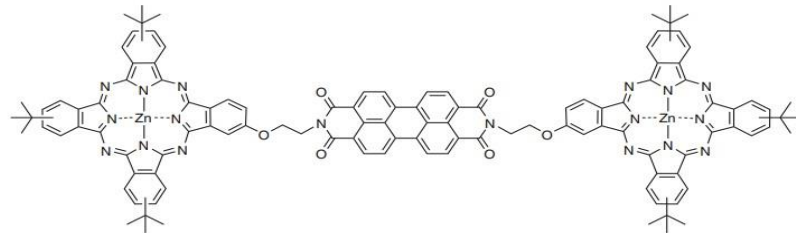
Şekil 1.55: a-) Subftalosiyanınlerin Kobayashi halkası açma tepkimesi. b-) Eksenel pozisyonlarda ligandlara sahip bir metaloftalosiyanınin şematik yapısı.

Torres ve arkadaşları perilen-ftalosiyanın sistemlerini hazırlamışlardır (Şekil 1.56). Bu triadların sentezi, iki farklı yol izlenerek paladyum ile katalize edilen çapraz bağlanma yoluyla gerçekleştirilmiştir (Jimenez, 2007). İlk olarak perilendiimidin 1 ve 7 pozisyonları bromlanır daha sonra etinil ile işlevselleştirilmiş bir ftalosiyanın ile birleştirilerek %16 verimle istenilen yapıyı elde etmişlerdir.



Şekil 1.56: İki etinil köprülü, ftalosiyanın bazlı çok bileşenli sistem örnekleri (Jimenez 2007).

Ftalosiyanın amin fonksiyonunun, diğer fotoaktif veya elektroaktif türlerin kolay bir şekilde dahil edilmesine izin verdiği için çok yönlü olduğu da bulunmuştur. Özellikle bu tür amino fonksiyonelleştirilmiş ftalosiyanınlar, Şekil 1.56'deki gibi diimid oluşturmak için perilen dianhidrür ile kolayca tepkimeye sokulabilir (Şekil 1.57) (Fukuzumi, 2008). Sırasıyla bir aralıklı amino veya bir anilino grubu taşıyan ftalosiyanın yapı blokları, karşılık gelen çok bileşenli tertibatların yapımı ile sonuçlanacak şekilde, iki bileşenin imidazol içinde eritilmesiyle perilen yapısına uygulanmıştır. Bu tür yapılara giden yol, ftalonitrilin perilene ilk katılması ve ardından makrosiklin oluşumu ile gerçekleştirilebilir (Liu, 2004).



Şekil 1.57: Perilen bazlı triadın yapısı.

1.4.4 Ftalosiyeninlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

1.4.4.1 Ftalosiyeninlerin Kimyasal Özellikleri

Ftalosiyenin molekülleri yapılarında bulunan izoiminoindolin birimlerinden dolayı gergin bir yapıya sahiptirler. Sentezlenen ürünlerde metalsiz ftalosiyeninlerin ürün verimi, metal içeren ftalosiyeninlerin sentezine göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bunun nedeni metalli ftalosiyenin sentezinde ortamda bulunan metal iyonunun template etkisidir. Ftalosiyenindeki iminoindolin biriminin hidrojen atomları, metal iyonu ile kolaylıkla yer değiştirerek metalli ftalosiyenin bileşimini oluştururlar. Ftalosiyenin bileşiklerinin kimyasal özelliklerini, merkezde bulunan metal atomu etkiler (Bayır, 1999).

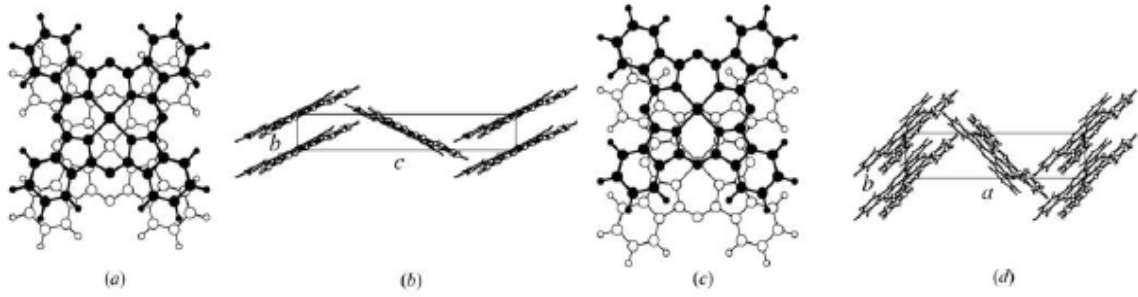
Metal içeren ftalosiyeninler, elektrovalent ve kovalent olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Elektrovalent ftalosiyeninler, genellikle alkali ve toprak alkali metallerini içermektedirler. Bunlar çoğunlukla metalsiz ftalosiyeninlerin sentezinde kullanılırlar. Kovalent ftalosiyeninler daha kararlı yapılardır. Ftalosiyenin ile metal arasındaki kuvvetli bir bağ vardır. Ftalosiyenin moleküllerinin kararlılığı, ortamdaki kavite çapıyla metal iyonu çapının birbirlerine uyumlu bağıdır. Metallerin çapı, ftalosiyenin halkasının kavite çapı değerinden önemli ölçüde büyük veya küçükse metal, ftalosiyenin halka boşluğundan ayrılır.

Ftalosiyeninlerin termal ve kimyasal kararlılıkları bulunmaktadır. Güçlü baz ve asitlere karşı dayanıklıdır. Yalnızca nitrik asit, potasyum permanganat veya dikromat gibi kuvvetli oksitlerle tepkimeye sokulduğunda yükseltgenme ürünü olan ftalimide dönüşürler ve böylece makrohalka yapısı bozunur. Çok fazla rastlanmasada benzen halkalarına nitro, siyano grupları, triflorometil, triflorometiltio gibi flor içeren substituentler eklendiğinde, fenilsulfonil gibi elektronegatif gruplarla ftalosiyeninlerin yükseltgen maddelere karşı stabilitesi artabilir (Wöhrle, 1987).

1.4.4.2 Ftalosiyeninlerin Fiziksel Özellikleri

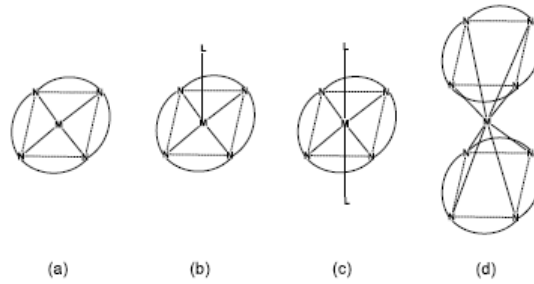
Fiziksel anlamda ftalosiyeninlerin en önemli özelliği, kendine özgü renkleri ve sahip oldukları yüksek kararlılıklarıdır. Ftalosiyeninlerin renkleri, kimyasal ve kristal yapısına göre maviden yeşile kadar çeşitlilik gösterir. Örneğin, ticari ismi “Phthalocyanine Green G” olan bakır ftalosiyenininin substitüe klor atomlarının sayısı arttığında ftalosiyenininin renginin maviden yeşile doğru kaydığı saptanmıştır. Üretim koşullarına göre ftalosiyeninlerin birçok kristal yapısı bulunmaktadır (Robertson, 1935,1937).

Ftalosiyenin α -formu ve β -formu en önemli kristal yapılarıdır. β -formu termodinamik olarak daha karardır. α -formu ise daha sık bir şekilde üst üste istiflenmiş ftalosiyenin moleküllerinden oluşmaktadır. α -formu $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ ısıtıldığında, daha karard olan β -formuna dönüşür (Şekil 1.58) (Hoshino, 2003). Düzlemsel metaloftalosiyenin ve metalsiz ftalosiyenlerde görülen bir başka kristal yapı ise x-formudur. α -formunun öğütülmesiyle oluşan H_2Pc 'nin x-formu, infrared bölgede kuvvetli absorpsiyona sahiptir. Bununda, optoelektronik uygulamaların fotoduyarlılığını arttırdığı gözlemlenmiştir (Sharp, 1968).



Şekil 1.58: Metalli ftalosiyenin bileşiklerinin kristal yapılarının şematik olarak gösterimi. a) ve b) α -formu, c) ve d) β -formu.

Ftalosiyenin moleküllerinin neredeyse hepsinde makrohalka düzlemseldir ve bu düzlemsellikten sapmanın da 0.3 \AA kadar olduğu gözlemlenmiştir. Metaloftalosiyenin molekülünün simetrisi D_{4h} iken metal içermeyen ftalosiyenin simetrisi ise D_{2h} simetrisine uymaktadır. Şekil 1.59'da gösterildiği gibi metal atomuna bağlı olarak 4 koordinasyon sistemli kare düzlemsel, çeşitli moleküllerin aksiyal olarak metale bağlanmasıyla 5 koordinasyon sistemli kare düzlemsel piramidal, 6 koordinasyon sistemli tetragonal simetri oluşmaktadır. Bununla beraber lantanit grubu bir metal ile ftalosiyenin molekülü 8 koordinasyon sistemli bir molekül meydana getirmektedir (Delatorre, 1998).



Şekil 1.59: Ftalosiyenin molekülünün geometrik yapısının şematik gösterimi. a) kare düzlem, b) kare düzlem piramidal, c) tetragonal simetri ve d) 8 koordinasyonlu sistem.

1.4.5 Ftalosiyeninlerin Fotofiziksel ve Fotokimyasal Özellikleri

Ftalosiyeninlerde fotofiziksel ve fotokimyasal olaylar madde ile ışığın etkileşimi sonucunda meydana gelmektedir. Bu olayların oluşabilmesi için elektromanyetik radyasyonun elektrik alan vektörü ile ilgili molekülün dipol momentinin etkileşmesi gerekir. Bu etkileşme sonucunda elektromanyetik radyasyon molekül tarafından absorpsiyonu ile fotofiziksel veya fotokimyasal olaylar meydana gelebilir.

1.4.5.1 Fotofiziksel Özellikler

1.4.5.1.1 Floresans Kuantum Verim (Φ_F)

Moleküle gönderilen ışık absorplandığında kimyasal olaylar ile floresans ve fosforesans gibi fotofiziksel olaylara, moleküller arası enerji aktarımına gibi birçok olaya sebep vermektedir. Beraber meydana gelen bu olaylardan her hangi birinin hızının absorplanan ışık şiddetine oranı, meydana gelen olay için kuantum verimi olarak tanımlanmaktadır. Kuantum verimi fotokimyasal tepkimelerde, tepkime hızının absorplanan ışık şiddetine oranıdır.

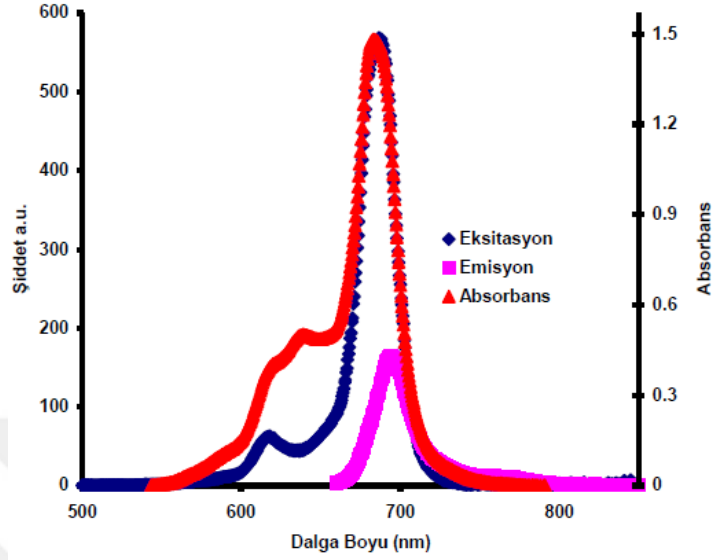
Kuantum verimi floresans ve fosforesans gibi fotofiziksel olaylar içinde aynı şekildedir. Genel olarak yayımlanan ışık şiddetinin absorplanan ışık şiddetine oranı 1'den küçüktür. DMSO içerisinde ZnPc'nin floresans kuantum verimi 0.20'dir (Ogunsipe, 2004). ZnPc referans alınarak herhangi bir molekülün floresans kuantum verimi hesaplanabilir (Şekil 1.60) (Fery-forgues, 1999; Maree, 2002).

$$\Phi_F = \Phi_F(\text{Std}) \frac{F \cdot A_{\text{Std}} \cdot \eta^2}{F_{\text{Std}} \cdot A \cdot \eta_{\text{Std}}^2}$$

Bu formülde;

- Φ_F , numunenin floresans kuantum verimi
- $\Phi_{F(\text{Std})}$, standart bileşiğin flüoresans kuantum verimi
- F, numunenin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan
- F_{Std} , standart bileşiğin floresans emisyon eğrisinin altındaki alan
- A, numunenin absorbanı
- A_{Std} , standart bileşiğin absorbanı

- η , numunenin çözüldüğü çözücünün refraktif indisi
- η_{std} , standart bileşimin çözüldüğü çözücünün refraktif indisi

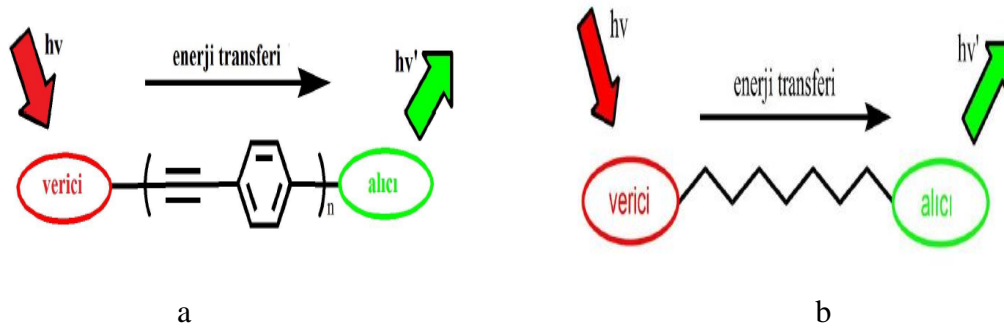


Şekil 1.60: Ftalosiyenin moleküllerinin floresans spektrumları.

1.4.5.1.2 Enerji Transferi

Donör ve akseptör kromofor gruplar içeren bir molekülün, donör kromofor grubunun bir ışık kaynağı ile uygun dalga boyunda uyarılmasıyla temel hale dönerken, enerjisini temel halde bulunan akseptör kromofor grubuna transfer ederek uyarılmasını sağlar. Bu enerji transferi molekül üzerindeki donör ve akseptör grubun içerdiği kimyasal bağ aracılığıyla (Dexter tipi) (Dexter, 1953) veya molekül üzerindeki donör ve akseptör grubun aralarındaki mesafe aracılığıyla (Förster tipi) (Förster, 1948) gerçekleşebilir.

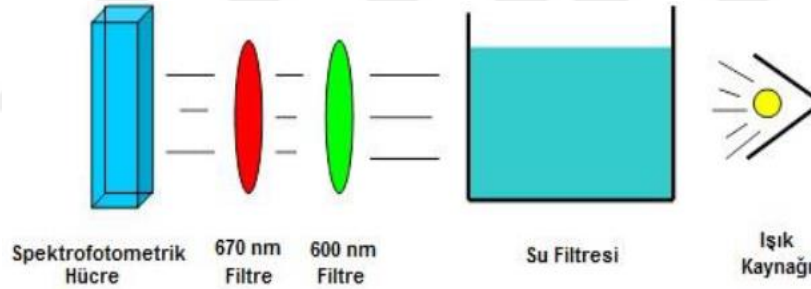
Dexter tipi enerji transferinde (Şekil 1.61a) kromofor grupları arasında konjugasyon olur. Böylelikle enerji transferi bağ aracılığıyla meydana gelir. Orbital örtüşmesi 10 Å'dan kısa olan enerji transferini kısıtlamasına rağmen akseptör-donor gruplar arasındaki enerji transferi için önemli bir parametresidir. Akseptör-donor kromofor grupların ve bağlanan molekülün yapısı, akseptör-donor kromofor grupların düzenlenmesi enerji transfer hızını etkilemektedir



Şekil 1.61: a-) Dexter tipi ve b-) Förster tipi enerji transferinin şematik gösterimi.

1.4.5.2 Fotokimyasal Özellikler

Fotokimyasal özelliklerin ölçümleri Şekil 1.62’de gösterilen sistem kullanılarak yapılmaktadır. Bu ölçümlerde ışık kaynağı olarak 300Watt’lık General Electric quartz lamba; ultraviyole ve infrared radyasyonları filtre etmek için 600 nm’lik bir filtre ve ayrıca bir su filtresi kullanılmaktadır.

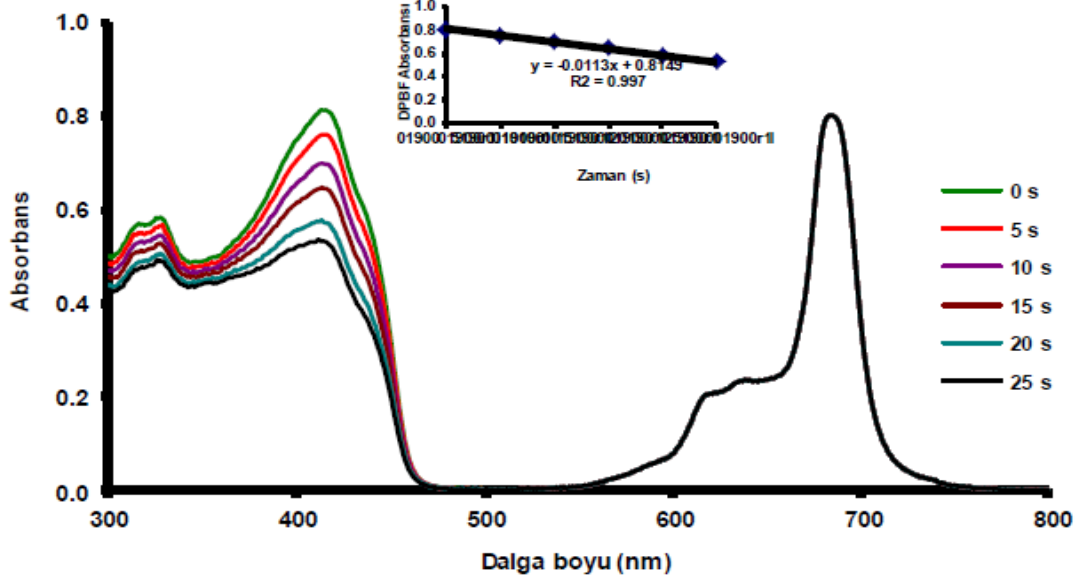


Şekil 1.62: Fotokimyasal ölçüm sistemi.

1.4.5.2.1 Singlet Oksijen Kuantum Verimi (Φ_{Δ})

Singlet oksijen oluşumu, moleküler O_2 ’in ya da oksijenli organik molekülün direkt ışıkla uyarımı ile oluşur. Verimi düşük olduğundan uygulamaya yönelik kullanımı biraz güçtür. Bu nedenle çeşitli fotosensitizerler kullanılarak daha yüksek verimle singlet oksijen sentezlenebilir. Singlet oksijen kuantum verimi (Φ_{Δ}) teoride, meydana gelen singlet oksijenin mol sayısının, absorplanan fotonun mol sayısına oranı olarak tanımlanır. Pratikte ise meydana gelen singlet oksijenin bir sönmüleyici aracılığıyla tüketilmesi ile saptanır. Ftalosiyenin moleküllerinde singlet oksijen kuantum verimi hesaplanmasında genellikle sönmüleyici olarak 417 nm’de absorpsiyona sahip olan DPBF (1,3-difenilisobenzofuran)

molekölü kullanılmaktadır (Şekil 1.63) (Göl, 2012; Durmuş, 2011). Örneğin, süstitüe olmamış ZnPc DMSO içerisindeki singlet oksijen kuantum verimi 0.67'dir.

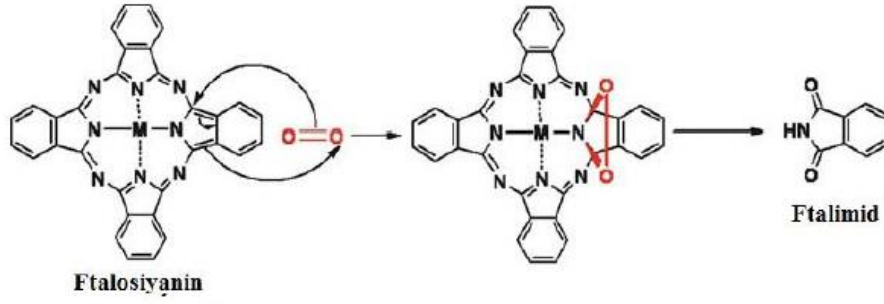


Şekil 1.63: Ftalosiyenin moleküllerinin singlet oksijen ölçümleri sırasındaki UV spektrumu değişimi.

1.4.5.2.2 Fotobozunma Prosesi

Moleküllerin fotobozunması fotokimyasal bir olaydır. Absorbe edilen ışık (enerji), moleküllerin arasına geçerek onların depolimerizasyon, dehidrojenasyon ve dehidrometilasyon gibi çeşitli kimyasal tepkimelere maruz kalmalarına neden olur. Bununla beraber, karboniller, karboksiller, peroksitler, hidroperoksitler ve konjuge çift bağlar gibi kromoforik gruplarda oluşabilir. Bu kromofor gruplar, renk veren hidrokarbon gruplarına bağlanabilen özel yapılardır.

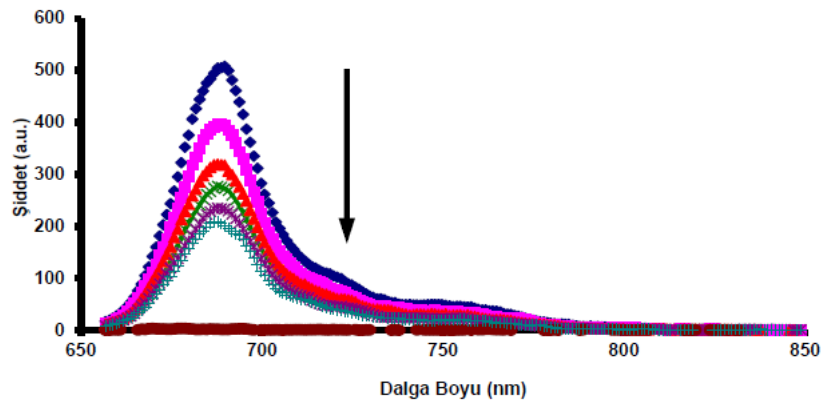
Ftalosiyeninlerin fotobozunmaları sırasında oluşan singlet oksijen ftalosiyenin halkasına katılarak depolimerizasyona meydana gelir. Böylece ayrılma tepkimeleri oluşur. Oluşan bu ayrılma tepkimesi bir Diels-Alder tepkimesidir. Bu tepkimede ftalosiyenin halkası bir dien, singlet oksijen ise dienofil olarak davrandığı gözlemlenmiştir (Şekil 1.64).



Şekil 1.64: Ftalosiyenin molekülünün fotobozunması.

1.4.5.2.3 Floresans Söndürme

Floresans söndürme çalışmaları, fotosensitizer moleküllerdeki enerji transfer işlemlerinin incelenmesinde uygulanır. Işığa maruz bırakılan enerji alarak uyarılmış hale geçen fotosensitizer moleküller, enerjilerini söndürücü moleküllere aktarır. Bu işlemlerin fotodinamik terapi çalışmalarında önemli bir yeri bulunmaktadır. Ftalosiyenin moleküllerinde bu ölçümler için genel olarak iki tip söndürücü kullanılır. Organik çözücüler için hidrokinon veya benzokinon kullanılır. Suda çözünebilen ftalosiyenin molekülleri için bir protein olan BSA (Bovine Serum Albumin) söndürücü olarak kullanılır. Sabit derişimde hazırlanan fotosensitizer çözelti içerisinde artan derişimlerde söndürücü eklenerek floresans emisyon spektrumlarındaki değişimler incelenir (Şekil 1.65).



Şekil 1.65: Ftalosiyenin moleküllerinin floresans söndürme ölçümleri sırasında floresans emisyon değişimleri.

1.4.6 Ftalosiyeninlerin Genel Safılaştırma Yöntemleri

Herhangi bir bağlı grup bulundurmeyen ftalosiyeninler ve metal türevleri, derişik sülfürik asitte çözülmeleri ardından suda çöktürülerek (Byrne, 1934) veya süblimasyon ile (Dent,

1934; Barrett, 1936) kolayca saflaştırılabilirler. Isı ve aside karşı ftalosiyanınların kararlılıkları yüksek olduğundan klasik saflaştırma yöntemleri uygulanabilir. Bununla beraber bu tür moleküllerin çözünme sorunları olması sebebiyle genel kristallendirme veya kromatografi yöntemleri ile saflaştırılmaları gerçekleştirilmemektedir. Çözünebilen ftalosiyanınlar için ekstraksiyon ve kristallendirme ile saflaştırılma işlemleri gerçekleştirilebilir (Barrett, 1936). Ftalosiyanın moleküllerinin çözünürlüğünü artırmak için gruplar eklenerek aşağıdaki saflaştırma yöntemleri uygulanabilir:

- Derişik sülfirik asitte çözüp ardından soğuk su ya da buz ile tekrar çöktürmek
- Amino grubu bulduran ftalosiyanınlar derişik HCl'de çözölüp daha sonra seyreltik baz çözeltileriyle yeniden çöktürölerek
- Alümina kolondan uygun çözücölülerle yıkamak ve çözücölünün uzaklaştırılması ya da yeniden kristallendirme ile
- Silika jel doldurulmuş kolondan normal, flaş veya vakum yöntemlerinden birinin uygulanmasıyla
- Jel-permisyon yöntemi ile
- Çözünölr olmayan ftalosiyanınları çeşitli çözücölülerle yıkamak suretiyle safsızlıkları uzaklaştırarak
- Çözünölr ftalosiyanınları çözünölr olmayan safsızlıklardan çeşitli çözücölülerle sıcak ekstraksiyonu yapılıp, çözücölünün uzaklaştırılması ile ya da ekstrakte edilmiş ftalosiyanının yeniden kristallendirilmesi ile
- Süblimasyon tekniğıyle
- Diğer teknikler; HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisi) ve TLC (ince tabaka kromatografisi) ile saflaştırılabilirler

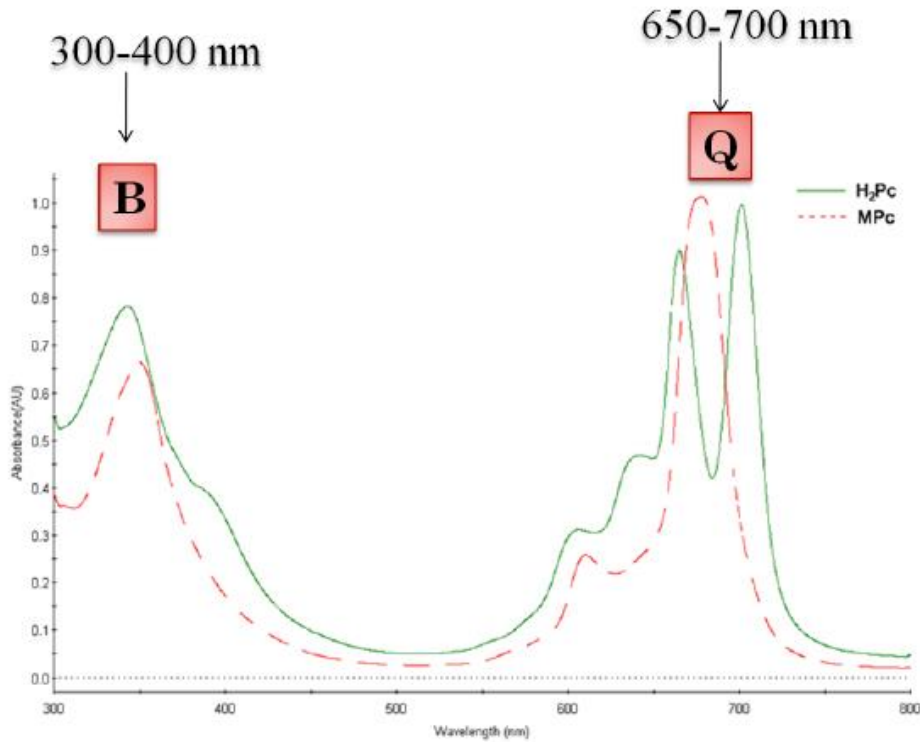
Bu saflaştırma yöntemlerinin uygulanmasında bir takım zorluklarla karşılaşılabilir. Yan grup bulduran ftalosiyanınların moleköl ağırlığında meydana gelen değışiklik, bağılı gruplar arasındaki dipol etkileşimi değıştirir. Bu etkileşimin artması sonucunda, bu tür ftalosiyanınlar süblimasyon tekniğı ile saflaştırılamazlar (Pawlowski, 1980). Yan gruplara sahip ftalosiyanınlar için sülfirik asit ile saflaştırma yönteminde, oktasubstitue ftalosiyanınların bazıları sülfirik asit içerisinde soğukta çözülmüş olsalar bile bozunmaktadırlar. Sülfirik asit varlığında bazı yan gruplara sahip metal ftalosiyanınların sülfirik asit içerisinde çözünmölüyor olmalarına rağmen fenil halkalarının sülfolandığı gözlemlenmiştir (Elvidge, 1957). Bu nedenlerden dolayı, yan grup içeren ftalosiyanınların

sülfürik asitte çözündürülmesi ve ardından çöktürülmesi nadir kullanılan bir saflaştırma yöntemidir.

1.4.7 Ftalosiyanın Spektroskopik Özellikleri

1.4.7.1 UV-Vis spektroskopisi

Ftalosiyanın moleküllerinin UV-Vis spektrumunda iki adet karakteristik pik gözlenir. Bu işlem bir ftalosiyanın molekülünün meydana gelip gelmediğini ya da ftalosiyanın molekülünün metal içerip içermediğini anlamak için kullanılabilir. Metal içermeyen ftalosiyanınler moleküler simetriden dolayı ikiye yarılmış çift band halinde gözlenir, metalli ftalosiyanınler tek ve daha şiddetli band verir. Böylelikle metalli ve metallsiz ftalosiyanınler 670-720 nm arasında karakteristik spektrumlarıyla tanınırlar. Birinci pik, 300-400 nm civarında gözlenmekte olup B bandı 330-230 nm aralığında N ve L bandları şeklindedir. İkinci pik ise 650-700 nm arasında oluşur ve Q bandı olarak bilinir. Q bandının özelliği, molekülün simetrisine göre biçimlenmesidir. Örneğin D_{4h} simetrisindeki molekülde tek bir pik gözlenirken, D_{2h} simetrisinde ikili pik gözlenir (Leznoff, 1989).



Şekil 1.66: Metallsiz(-- ve metalli(-) ftalosiyanınlerin UV-Vis spektrumları (Ceyhan, 2005).

1.4.7.2 NMR Spektroskopisi

Ftalosiyeninlerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları, makrosiklik π -sistemi sebebiyle büyük diyamanyetik halka akım kaymaları göstermektedir (Maskasky, 1972). Ftalosiyenin moleküllerinin aromatik protonlarının sinyalleri düşük alanda görülmektedir. Aksiyal olarak bağlanmış ligandların protonları, yüksek alana doğru büyük bir kayma yaparlar. Yüksek alana kayma, makrosiklikteki protonların konumlarına ve aralarındaki uzaklığa bağlıdır. Bu özellik $^1\text{H-NMR}$ kaydırma reaktifleri kullanılarak belirlenebilir. Düzlemsel ftalosiyenin moleküllerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarının, agregasyon sebebiyle, farklı derişim ve sıcaklıklarda aromatik ve merkezi halka protonlarının büyük bir kayma gösterdiği gözlemlenmiştir (Terekhov, 1996). Agregasyon, ek aksiyal ligandlarla veya 1,4-pozisyonundaki uzun yan zincirlerle engellendiğinde bu etki azalabilir.

1.4.7.3 IR Spektroskopisi

Ftalosiyenin moleküllerinin FT-IR spektrumlarında gözlenen bandların sayısının oldukça yüksek olması ve makrosiklik sistemin büyük olması sebebiyle, tüm bandların karakterize edilmesi zordur (Hamuryudan, 2003). Metalsiz ve metalli ftalosiyenin moleküllerinin FT-IR spektrumları arasındaki fark net bir şekilde tanımlanamamaktadır. Aralarındaki fark ftalosiyenin iç kısmındaki N-H titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Metalsiz ftalosiyeninlerde, metalli ftalosiyeninlerden farklı olarak 3290 cm^{-1} civarında N-H gerilme titreşim bandı görülür (Kroenke, 1964). Genel olarak metalli ftalosiyeninlerin IR spektrumları birbirine benzerlik gösterirler. Metalli ve metalsiz ftalosiyeninlerin IR spektrumunda aromatik halkadan dolayı karakteristik bantlardan C-H gerilme bandı $3000-3050\text{ cm}^{-1}$ civarında, C-C gerilme titreşim bandı $1450-1600\text{ cm}^{-1}$ arasında görülmektedir.

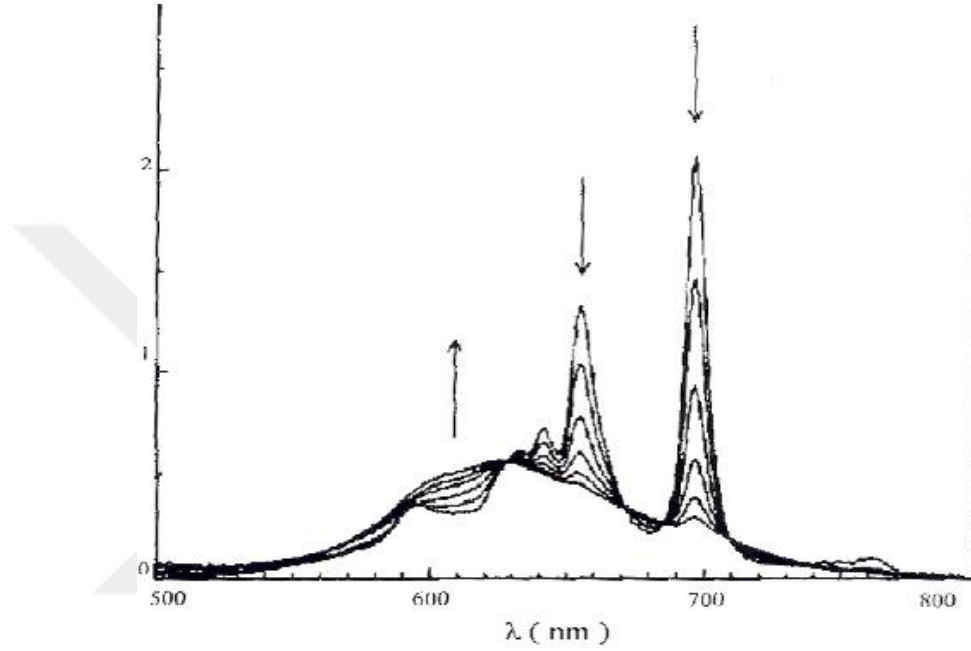
1.4.8 Ftalosiyeninlerin Agregasyon Özellikleri

Agregasyon, iki veya daha fazla ftalosiyenin molekülü halkasının moleküller arası çekim kuvvetleri sayesinde üst üste istiflenmesidir. Ftalosiyeninlerin agregasyonuna etki eden unsurlar şunlardır:

- Derişim etkisi
- Çözücü etkisi
- Faz hali (katı, sıvı, gaz)
- Merkez iyonun atom ağırlığının artması
- Sıcaklık

- Merkez iyonun aksiyal pozisyonlarına çift karakterli ligandların bağlanması
- Çözelti ortamına eklenen alkali veya toprak alkali tuzların etkisi (Sielcken, 1987)

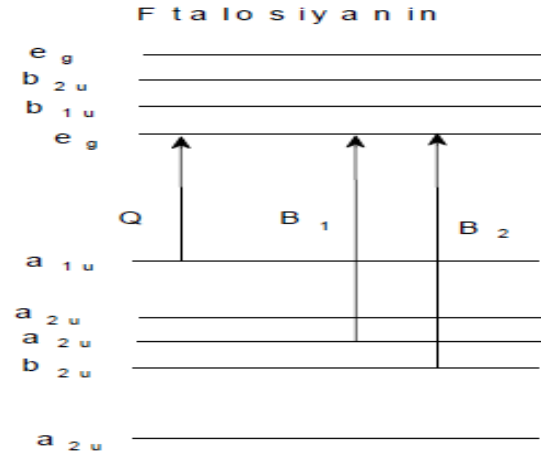
Örnek olarak yüksek derişimin agregasyona neden olduğu 2,3,9,10,16,17,23,24-oktakis (PcH₂) ftalosiyaninin dodekan çözeltisinde farklı derişimlerdeki absorpsiyon spektrumları incelenerek gözlemlenmiştir (Şekil 1.67).



Şekil 1.67: PcH₂'nin dodekan çözeltisinde derişime bağlı UV-VIS spektrumu derişim aralığı (okların yönü derişim artışı göstermektedir).

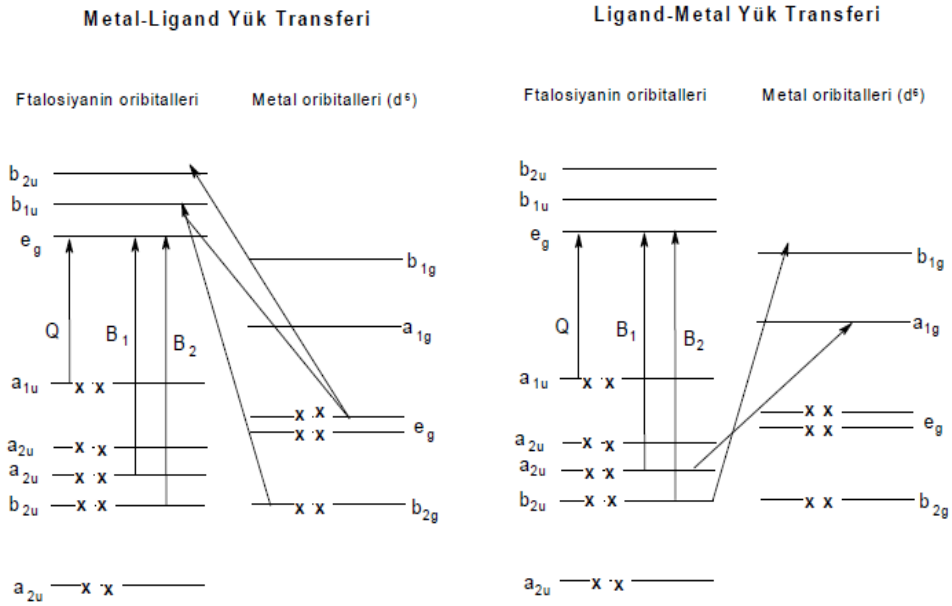
1.4.9 Ftalosiyaninlerin Elektronik Yapıları

Ftalosiyaninlerin moleküler orbitalleri için detaylı bir şekilde teorik hesaplamalar gerçekleştirilmiştir (Hale, 1987). Bu hesaplamalar doğrultusunda, ftalosiyanin halkasının dejenere olmuş en yüksek enerjili dolu iki molekül orbitali a_{2u} ve a_{1u} , en düşük enerjili boş orbitali e_g olarak tanımlanmıştır (Şekil 1.68). Çözelti içerisindeki metal ftalosiyaninin spektrumunda yoğun Q bandı, $E_u (a_{1u}^1 e_g^1)$ simetrisine sahip ilk uyarılmış tek hal ile $A_{1g} (a_{1u}^2)$ temel hali arasındaki ikili dejenere geçişten meydana gelmiştir. $\pi-\pi^*$ geçişine olanak sağlayan B bandı ise bir a_{2u} ve aynı e_g orbitali arasındaki bir geçişten kaynaklanmaktadır (Hale, 1987).



Şekil 1.68: Ftalosiyenin halkasının moleküler orbital gösterimi.

MPC türevlerinde, d^0 ve d^{10} elektronik konfigürasyonuna sahip metaller dışındaki tüm metal iyonları ile ftalosiyenin halkası arasında, metalden liganda veya ligandan metale bir yük transfer geçişi olabilir. Bu geçiş 200 ile 1000 nm arasında görülebilir (Kobayashi, 1995). Yük transfer bandlarının yönü ve enerjisi, metal atomunun oksidasyon basamağı ve spinine bağlıdır. MPC türevlerinde görülebilecek muhtemel yük transfer geçişleri Şekil 1.69'da gösterilmiştir.



Şekil 1.69: Merkez metal iyonu ile ftalosiyenin halkası arasındaki muhtemel yük transfer geçişleri.

1.4.10 Ftalosiyenin Uygulama Alanları

1.4.10.1 Ftalosiyenin Temelli Nanoyapılar

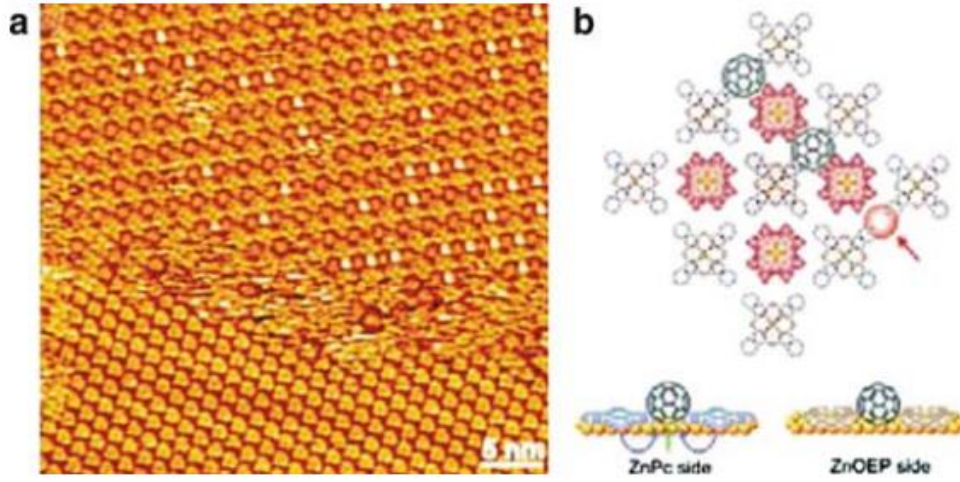
Ftalosiyeninlerin veya ftalosiyenin analogları, transistörler (FET'ler), gaz sensörleri veya fotovoltaik hücreler gibi yapılarla beraber sıralı supramoleküler yapıların oluşumunda kullanılmaktadırlar. Spektro ve mikroskopik teknikler kullanılarak ftalosiyenin tabanlı bileşikler rapor edilerek bu bileşiklerin yapısal ve fiziksel özellikleri incelenmektedir (Yoshimoto, 2007; Victoria Martinez, 2009).

1.4.10.1.1 Ftalosiyenin Katlayıcılar

Ftalosiyenin katlayıcıların oluşumunu açıklayan birkaç çalışma yapılmıştır. Ultra yüksek vakumda veya katı sıvı arayüzünde ftalosiyenin türevlerinin organizasyonunu taramalı tünelleme mikroskopuyla (SEM) incelenerek rapor edilmiştir (Lu, 1996; Chizhov, 2000 17).

Ag(111) ve Au(111) üzerinde simetrik olarak ikame edilmiş kloro ve fenoksi substitüentli ftalosiyeninler süblimasyon teknikleri ile organize edilmiştir. Ftalosiyenin substitüenti alkoksi ise, hacimli fenoksi substitüent dönme derecelerinin, adsorbe edilmiş ftalosiyenin birimlerine çanak benzeri bir yapı yüklediği ve bunun da makrosikl çekirdeğin metal yüzeyle etkileşimini mümkün kıldığı gözlemlenmiştir (Koudia, 2006; Abel, 2006; Samuely, 2008).

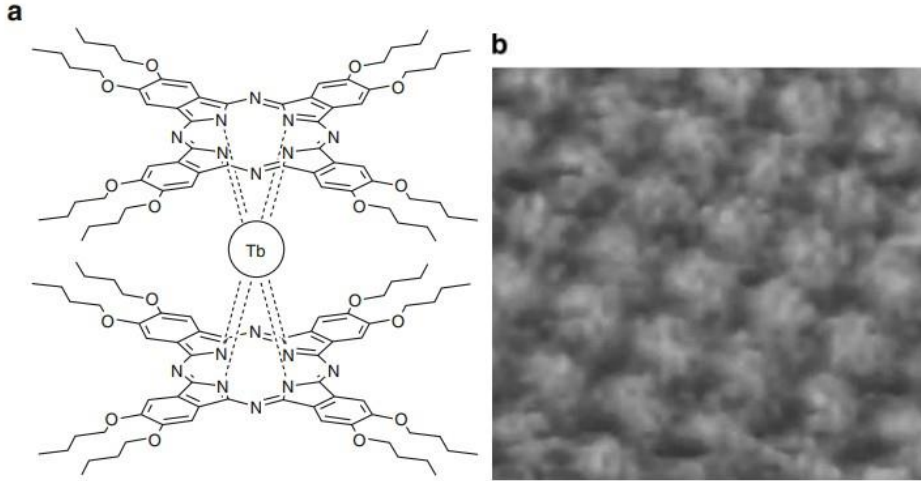
Ag(111) üzerine adsorbe edilen bazı ftalosiyeninler tarafından sunulan yarı kararlı, 2-D paketlenme motifleri, fullerenler veya koranlar gibi 2 boyutlu tamamlayıcı konuk moleküllerin organizasyonu için şablonlar olarak kullanılmışlardır (Stohr, 2001; Calmettes, 2008). Ayrıca üç bileşenli bir sistemde hazırlanabilir. Örneğin, Au substratın hem bir ZnPc hem de bir Zn porfirin içeren bir çözeltiye daldırılması, oldukça düzenli bir, hem Pc hem de porfirinin 2-D düzenlemesi seçici olarak hapsolmuş üçüncü bir bileşenin iki molekülü olarak hareket edebilen supramoleküler yapıyı oluşturur (Şekil 1.70) (Yoshimoto, 2008).



Şekil 1.70: a-) Au (111) üzerindeki ZnPc ve Zn porfirinden oluşan bimoleküler bir C₆₀ dizisinin STM görüntüsü. b-) Bimoleküler olarak C₆₀ dizisinin üstten ve yandan görünüşleri için önerilen modeller.

1.4.10.1.2 Çözelti Tekniği ile Yüzeylerde PC'lerin Kendi Kendine Organizasyonu

Ftalosiyanın tabanlı nano ölçekli sistemlerin üretimi için çözelti ile işlenebilir tekniklerin kullanılması, nanoyapılı mimarilerin hazırlanması için vakum tekniklerine kıyasla nispeten ucuz ve teknolojik olarak çekici bir yöntemdir. Tek molekülü mıknaş (SMM) alkoksi substitüentli bis (ftalosiyano) terbiyum(III), Şekil 1.71a'daki molekülün hazırlanmasında ftalosiyaninlerin mükemmel kendi kendini organize etme yeteneği görülmektedir. Ayrıca molekülün manyetik özelliğide incelenmiştir. Bu kompleksin çözeltisinin pirolitik grafit üzerine bir damla dökümü, STM tarafından gözlemlendiği gibi tek dağılmış molekülün 2-D alanlarının oluşumuna yol açar (Şekil 1.71b) (Gomez-Segura, 2006).

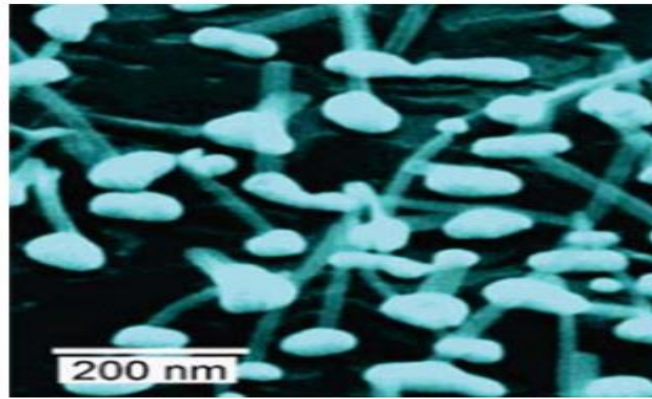


Şekil 1.71: a-) bis (phthalocyaninato) terbiyum (III) ile kompleks yapısı b-) Yüksek düzeyde yönlendirilmiş pirolitik grafit (HOPG) üzerine damla dökülmüş ftalosiyanın kompleksinin yüksek çözünürlüklü taramalı tünel mikroskobu (HR-STM) görüntüsü.

1.4.10.13 PC Temelli Nanoteller ve Nanopartiküller

Ftalosiyanın, π - π istifleme etkileşimi ile sütunlu yığınlar halinde toplanma eğilimi güçlü olan moleküllerdir. Makro döngüleri olmasına rağmen, bu sistemlere dayanan geniş alanlı, sıralı agregaların oluşumu nadiren bildirilmiştir (Guldi, 2005; Engelkamp 1999).

Altın nanopartiküller üzerindeki 1-D nanoyapılar, aynı zamanda altın nanopartiküllerin perfloranmış CuPc molekülleri için çekirdeklenme yerleri olarak hareket ettiği ve anizotropik büyümelerini teşvik ettiği ve en boy oranı yüksek olan 1-D yapıları buhar fazlı taşıma yoluyla da elde edilmiştir (Şekil 1.72) (Mbenkum, 2006).

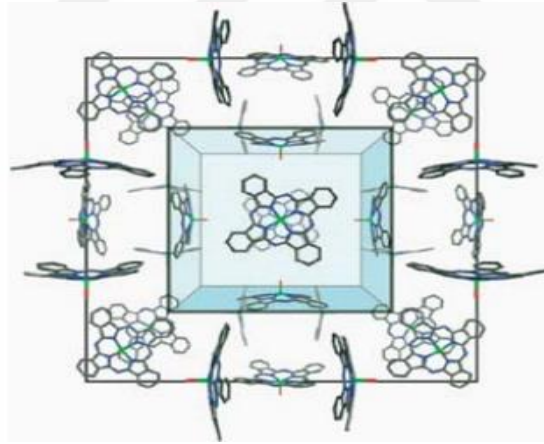


Şekil 1.72: CuPc tel benzeri nanoyapıların 20-25 nm genişliğindeki altın nanopartiküllerinin üzerinde dikey büyümesini gösteren SEM görüntüsü (Mbenkum, 2006).

PC tabanlı nanoparçacıklar ayrıca, iki binaftil ünitesi ile substitüe edilip optik olarak aktif metal içermeyen bir ftalosiyaninden çözelti döküm yöntemi kullanılarak da hazırlanabilir. Aynı işlem bir yüzey aktif madde varlığında gerçekleştirildiğinde, TEM ve SEM görüntülerinde içi boş küre nanoyapılarının oluşumu gözlemlenmiştir. Düşük açılı XRD ve elektronik absorpsiyon spektroskopisi ile bu nano ölçekli içi boş kürelerin yüz yüze konfigürasyonda yığılmış Pc molekülleri tarafından oluşturulduğu saptanmıştır (Lv, 2008).

1.4.10.1.4 Ftalosiyaninlerin Klatratlara Nanoyapılanması

Ftalosiyanin (Mckeown, 2005) veya octaazaftalosiyanin (Makhseed, 2008) makrosiklleri kristalin, nano-gözenekli materyallerin bir araya getirilmesi için yapı taşları olarak kullanılabilirler. Asetonun CHCl_3 içindeki ftalosiyanin çözeltisine yavaş difüzyonu ile elde edilen kristallerin tek kristal XRD analizi, bir kübik şeklindedir. Böyle bir yapıda, küpün altı yüzünün her biri, 2.33 nm'lik bir küp kenarı ve en az 8 nm^3 'lük bir boşluk hacmi olan bir ftalosiyanin ünitesinden oluşur (Şekil 1.73).



Şekil 1.73: Ftalosiyaninünitesinin sekiz 2,6-diizopropilfenoksi ikame edicisini taşıyan kübik paketleme düzenlemesi (Mckeown, 2005).

1.4.10.2 Fonksiyonel Cihazlarda Aktif Bileşenler Olarak Ftalosiyaninler

1.4.10.2.1 Organik Alan Etkili Transistörler

Organik alan etkili transistörler (OFET'ler) üzerine yapılan araştırmalar sonucunda, esas olarak amorf silikonla rekabet edecek kadar iyi taşıyıcı hareketlilik değerlerine sahip yeni OFET malzemelerinden geliştirilmiştir.

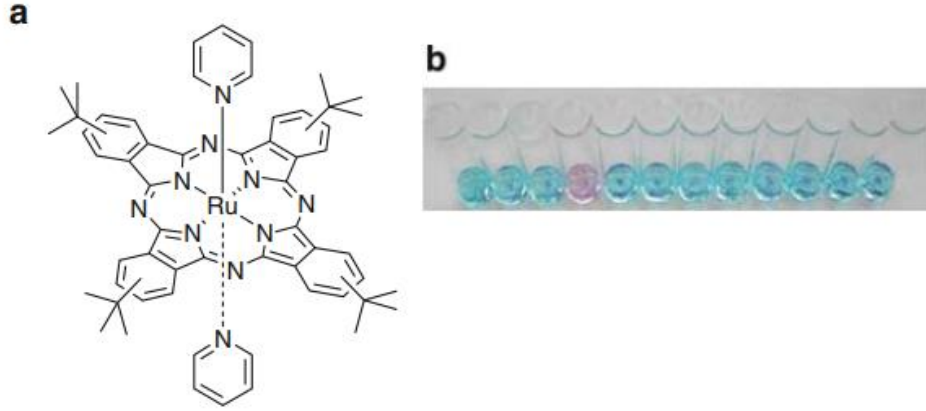
Ftalosiyanimler OFET uygulamaları için umut verici aktif maddelerdir, bu ailede en çok araştırılan üyeler CuPc ve CoPc'dir (Bao 1997, Ofuji 2005). Vakum biriktirilmiş ince filmler, iki ftalosiyanimato metal kompleksi kullanılarak yapılmış bir sandviç tipi cihazın vakumla biriktirilmiş ince filmleri için $0.11 \text{ cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$ 'e yükselen bir değer olan $105-103 \text{ cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$ aralığında hareketlilik göstermiştir (Zhang, 2004). Tek bir kristal CuPc tabanlı OFET için $1.0 \text{ cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$ kadar yüksek mobilite değerleri rapor edilmiştir. Bu, ftalosiyanim tabanlı cihazlar için en yüksek değeri temsil etmektedir (Delatorre, 2009). Ayrıca, Langmuir-Blodgett (LB) tekniği, moleküler düzeyde filmin hem yapısının hem de kalınlığının ince kontrolüne izin verdiği için ftalosiyanim bazlı OFET'in hazırlanmasında da kullanılabilir.

1.4.10.2.2 Sensörler, Işık Yayan Cihazlar ve Optik Bilgi Kayıt Ortamı

Ftalosiyanim tabanlı cihazları ticari olarak uygun sensörlere entegre etme olasılığı, özellikle ftalosiyanim tabanlı elektronik malzemelerin geliştirilmesiyle daha fazla artmıştır (Desaja, 2005).

Bu bağlamda, ftalosiyanimler ayrıca yüksek foto ve termal kararlılık, ışık spektrumunun uzak görünür bölgesinde güçlü soğurma ve geri dönüşümlü redoks işlemleri gibi benzersiz fiziksel özellikleri nedeniyle algılama uygulamalarında da kullanılmıştır. Ftalosiyanimlerin oksidasyon durumundaki değişikliklere genellikle renklerinde değişiklikler eşlik ettiğinden, algılama uygulamaları için ilginç bir özelliktir (Mortimer, 1997).

İnce ftalosiyanim filmlerinin oksidasyon durumuna bağlı olarak tersine çevrilebilir elektrokromik değişikliklere uğradığı gözlemlenmiştir (Leclaire, 2005; Silver, 1991,1992). Örneğin, RuPc kompleksi (Şekil 1.74a), makrosiklin Cu(II) ile yükseltilmiş bir elektron oksidasyonu nedeniyle çarpıcı bir renk değişikliği yaşar. Böylece saf sulu çözeltilerde Cu(II) iyonlarının seçici ve oldukça hassas kolorimetrik tespiti için yararlı bir araç sağlar (Şekil 1.74b) (Rodriguez, 2008).



Şekil 1.74: a-) RuPc kompleksinin şematik moleküler yapısı. (b) Dijital resim, RuPc kompleksinin bir çözeltide birkaç metal iyonunu göstermektedir. Soldan sağa: iyon yok, Hg (II), Cd (II), Cu (II), Zn (II), Pb (II), Fe (III), Ni (II), Mg (II), Ca (II), Li (I), K (I). Tüm metal iyonları su solüsyonlarından eklenmiştir (toplam derişim 30 mM).

1.4.10.2.3 Ftalosiyanın Güneş Pillerinde Uygulamaları

Hem bulunabilirlik hem de çevre sorunları açısından elektrik üretimi için fosil yakıtların kullanımına ilişkin artan endişe, “temiz” enerji kaynaklarının üretimi için yeni teknolojilerin araştırılmasına yol açmıştır. Bu bağlamda, güneş enerjisi dönüşümü en umut verici ve uygulanabilir olanlardan birini temsil etmektedir.

Ftalosiyanınler, güneş spektrumunun UV/mavi ve kırmızı/yakın IR bölgesinde yoğun emilim sunarken, zengin bir redoks kimyası ve *p*-tipi yarı iletken özellikleri korurken, fotovoltaik sistemler için mükemmel moleküllerdir.

Ftalosiyanınlerin fotovoltaik cihazlarda aktif bileşenler olarak kullanımına ilişkin birçok araştırma yapılmıştır. Bu tür cihazlarda, ışık toplama ve verici birim olarak görev yapan ftalosiyanınler, yarı iletken polimerler ve/veya fullerenler gibi alıcı moleküller ile birlikte ya da ayrı ayrı moleküller arası karışık verici/alıcı katmanlarında kullanılmıştır (Troshin, 2007).

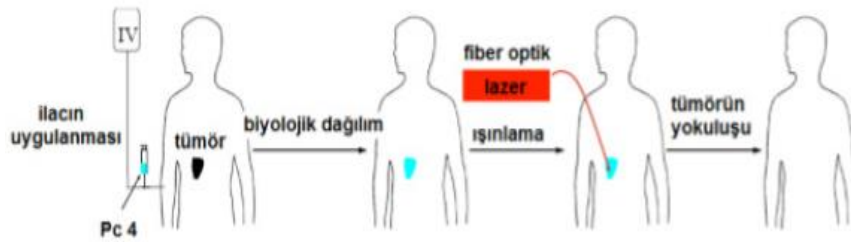
Eksenel konumunda karboksilik bir kısım taşıyan bir RuPc, DSSC uygulamaları için de test edilmiştir (Morandeira, 2007). Geçici absorpsiyon ve kararlı durum (absorpsiyon ve emisyon) ölçümleri, böyle bir sistem için elektron enjeksiyonunun RuPc üçlü halinden TiO₂ iletim bandına geçişi gözlemlenmiştir (O’Regan, 2008).

1.4.10.2.4 Ftalosiyeninlerin Boya Endüstrisinde Kullanımı

Ftalosiyeninlerin ışığı absorplayabilmelerinden dolayı boyar madde özellikleri bulunmaktadır. Sentezlenen bakır ftalosiyeninler manastır mavisi ticari ismiyle ticari alanda üretilmeye başlanmıştır. Ftalosiyeninler günümüzde de mavi ve yeşil boyar madde olarak kullanılmaktadırlar. Ftalosiyeninler genel olarak yüzeylerin renklendirilmesinde veya tekstil endüstrisinde oldukça sık kullanılmaktadır (Kobayashi, 2006).

1.4.10.2.5 Ftalosiyeninlerin Fotodinamik Tedavide Kullanımı

Ftalosiyeninler veya türevleri tıp alanındaki uygulamalarda oldukça fazla kullanılmaktadır. Fotodinamik tedavi (PDT) en önemli kullanım alanıdır. Fotodinamik tedavi iki basamaktan oluşmaktadır. İlk olarak ışığa karşı hassasiyet gösteren ftalosiyenin gibi maddeler kanserli hücre içerisine veya etrafına yerleştirilmeye çalışılmaktadır. Bu işlemden sonra ftalosiyenin görünür bölge ışığına maruz bırakılarak buradaki zararlı hücre ölümünün gerçekleşmesi sağlanmaktadır (Şekil 1.75). Ftalosiyeninler fotodinamik tedavide ikinci jenerasyon molekülleri olarak kullanılır. Ftalosiyeninlerde gözlenen 300-400 nm'deki absorpsiyon bandının daha düşük olması fotodinamik tedavi çalışmaları için bir avantajdır. Böylece hastaların derilerinin ışığa karşı gösterdikleri hassasiyet azalmıştır. Ftalosiyeninlerde bulunan 18π -elektron sistemi kırmızı lazer ışığı absorplayarak aldığı enerjiyle triplet oksijeni singlet oksijene dönüştürüp reaktif hale getirir. Bu yüzden fotodinamik tedavide oldukça fazla kullanılırlar (Bonnett, 1995; Dougherty, 1998).



Şekil 1.75: PDT'nin şematik olarak gösterimi.

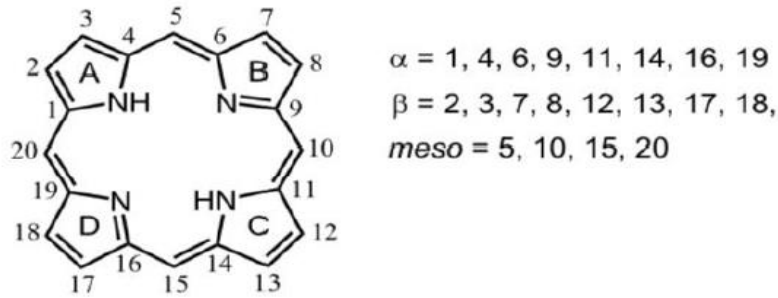
1.4.10.2.6 Ftalosiyeninlerin Diğer Alanlarda Kullanımı

Ftalosiyenin molekülleri eşsiz fiziksel ve kimyasal özellikleri sayesinde; elektrofotografide fotovoltanik hücrelerde, veri depolamada, düşük boyutlu iletkenlerde, gaz sensörlerde, lineer olmayan optikte, optik disklerde, elektrokatalitik ajan olarak birçok uygulamalarda kullanılmaktadır. Ayrıca yükseltgenme veya indirgenme tepkimelerinde katalizör veya fotokatalizör olarak ve petrolde oktan oranını artırmada da kullanılabilirler.

1.5 Porfirinler

1.5.1 Porfirinlerin Tarihçesi

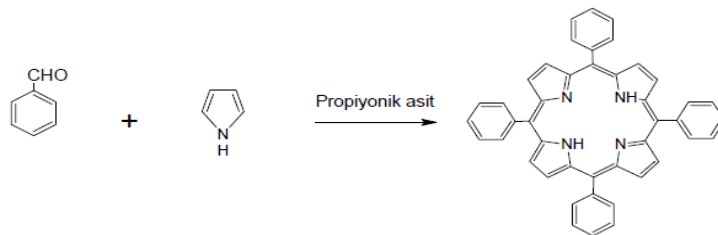
Porfirinler, alfa (α) karbonlarından metin köprüleri yoluyla birbirine bağlanan dört pirol halkası içeren heterosiklik makrosikl moleküllerdir (Şekil 1.76). 22π -elektronlu büyük bir konjuge sistem oluştururlar. Delokalize aromatik sistemi oluşturmak için yalnızca 18 tanesi yeterlidir ($18+4\pi$ Huckel aromatikliği) (Cristina, 2012,2014; Khan, 2013).



Şekil 1.76: Porfirin yapısı ve numaralandırılması.

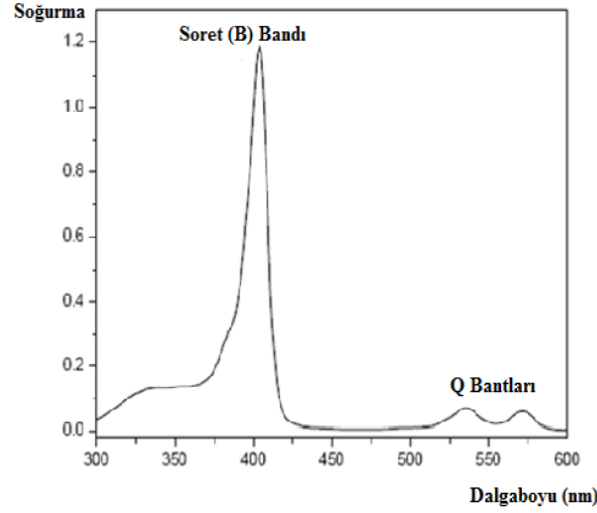
Porfirinlerde makrosikl üzerinde elektrofilik yerdeğiştirmenin farklı reaktivite ile gerçekleşebileceği iki farklı bölge vardır. Bunlar; meso denilen 5,10,15 ve 20 pozisyonları ve β -pirol pozisyonları olarak adlandırılan 2,3,7,8,12,13,17 ve 18 pozisyonlarıdır (Whorle, 1997).

Porfirinlerin ismi Yunanca'da mor anlamına gelen "porphura" kelimesinden türetilmiştir (Goldoni, 2001). Porfirin sentezi ilk kez 1936 yılında ağzı kapalı bir tüpte ve azot atmosferi altında, aldehit fonksiyonel grubuna sahip bazı bileşiklerle pirolün metanol-piridin çözeltisinde $90-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 30 saat ısıtılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Aldehit olarak formaldehit, asetaldehit, propiyonaldehit, butiraldehit, benzaldehit ve furaldehit kullanılmıştır (Rothmund, 1935,1936). Verimi kullanılan pirolün gramı başına yaklaşık 1 mg olan bu yöntem, 1967 yılında Adler ve arkadaşları tarafından geliştirilerek daha verimli hale getirilmiştir.



Şekil 1.77: Adler yöntemi ile porfirin sentezi.

Porfirinler yapılarındaki çift bağlar nedeni ile, 420 nm civarında Soret bandı olarak adlandırılan soğurma bandı oluştururlar. Bu band aynı zamanda B bandı olarak da adlandırılabilir. Görünür yakın infrared bölgede ise birden fazla Q bandına sahiptirler. Q bantların sayısı porfirine eklenen metale bağlı olarak değişir. B bandı $S_0 \rightarrow S_2$ geçişini, Q bantları $S_0 \rightarrow S_1$ geçişini temsil eder.



Şekil 1.78: Metal porfirinin tipik bir doğrusal soğurma spektrumu.

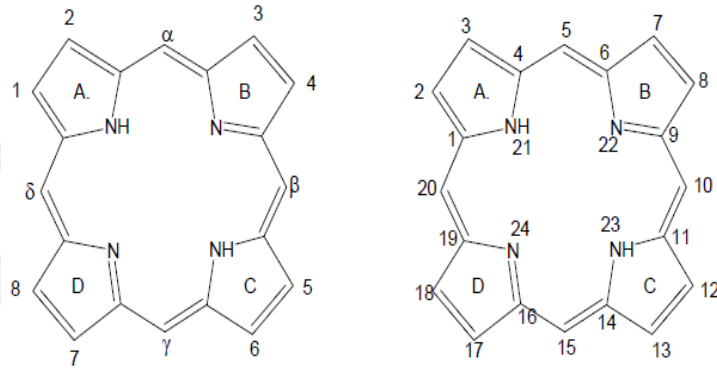
Tek ve çift bağlar aracılığı ile porfirinler, görünür ışığı soğurarak UV etkisi altında pembe kırmızımsı renk oluştururlar. Böylelikle porfirinlerin vücut sıvılarında ölçülmesi sağlanabilir.

Porfirin molekülleri önemli bir ısı ve kimyasal kararlılığa sahiptirler. Porfirinlerde makrosikl halka yapısı ve kimyasal reaktivite yapıya esneklik verir, bununla beraber kimyasal, fiziksel ve optoelektronik parametrelerin uygun hale gelmesini sağlar. Porfirinlerde; moleküler simetri, metal kompleksleri, moleküler dipol momentlerinin yönelimi, π -sistemlerinin konjugasyon dereceleri ve uygun alıcı-verici yan gruplar aracılığıyla uyarılmış durum özellikleri kolaylıkla değiştirilebilir (Senge, 2007).

Makrosiklinin boyutu, periyodik tablodaki neredeyse tüm metal iyonlarını ve bir dizi metali bağlamak için mükemmeldir (Goldoni 2001).

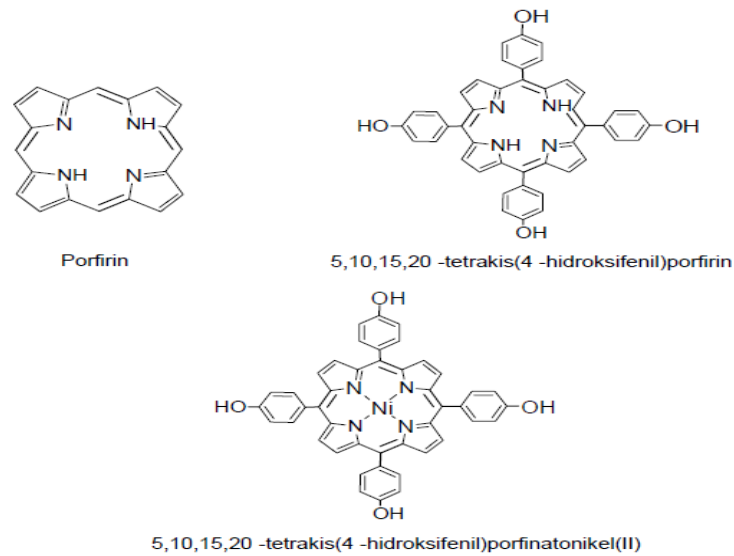
1.5.2 Porfirinlerin Adlandırılması

Porfirinler adlandırılırken Fischer ve UIPAC adlandırılması olarak iki farklı yöntem kullanılır. Fischer adlandırılmasında temel yapıyı porfirin olarak metenil köprüleri alfa, beta, gama ve delta olarak belirtilmiştir. UIPAC adlandırılmada ise temel yapı porfirin olarak alınarak tüm atomlar 1-24 arası numaralandırılmıştır. Numaralandırma sağa doğru yapılır. Burada azot atomları en son numaralandırılır. Pirol halkaları A, B, C, D harfleri ile gösterilir (Şekil 1.79).



Şekil 1.79: Porfirinlerin Fischer (soldaki) ve IUPAC (sağdaki) numaralaması.

Porfirinlerin adlandırılmasında ilk önce, numaralandırmaya göre süstitüentlerin yerleri, sayısı ve cinsleri belirtilerek porfirin eklenir. Bu durum metalle porfirinlerde ise süstitüentler belirtildikten sonra *porfirinato* getirilip metalin adı ve yükü ile belirtilir.

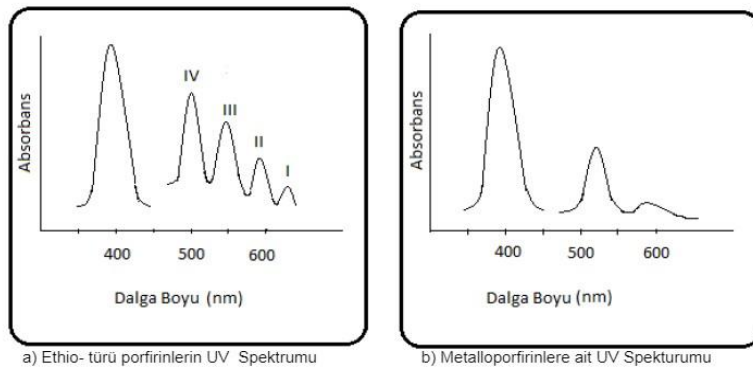


Şekil 1.80: Porfirin ve bazı porfirin moleküllerinin adlandırılması.

1.5.3 Porfirinlerin Spektroskopik Özellikleri

UV/VIS spektroskopisi porfirinlerin saptanmasında en çok kullanılan yöntemlerden biridir. Porfirin molekülleri karakteristik olarak 390-425 nm arasında kuvvetli absorpsiyon B bandına sahiptirler. B bandının maksimum absorpsiyon dalga boyu porfirin türevinin β veya mezo-sübstitüye olmasına göre değişir. B bandının yanı sıra porfirin molekülleri 480-700 nm arasında Q bantları olarak isimlendirilen dört adet zayıf absorpsiyon bandı oluştururlar. Q bantlarının şiddeti porfirinlerin sübstitüentleri ve halkada metal olup olmadığı hakkında bilgi verir (Whorle, 1997).

Porfirin molekülleri, Q bantlarının şiddeti ve sayısına göre sınıflandırılır. Metal bulandırmayan serbest porfirin moleküllerinin dalga boyları IV,III,II,I şeklinde azalan dört Q bandına sahiptir. Bu bantların şiddetleri IV>III>II>I biçiminde sıralandığında *ethio-* türü spektrum olarak isimlendirilir ve β -sübstitüentlerin tümünün alkil gurubuna sahip olduğu görülür (Şekil 1.81a). Porfirin molekülleri β pozisyonlarında karbonil veya vinil gibi elektron çeken sübstitüentler bulduklarında Q bantlarının şiddeti III>IV>II>I şeklinde oluşur. Böyle spektrumlara *rhodo-* türü spektrumlar denir. Porfirin molekülünde elektron çeken grupların halkada farklı pirol birimlerinde bulunması durumunda oluşan spektrum *oxo-rhodo-* türü spektrum olarak isimlendirilir ve Q bantlarının şiddeti III>II>IV>I şeklinde oluşur. Porfirin molekülünün üzerindeki β pozisyonları dörtten az olmayacak şekilde boş durumda ise oluşan spektrum *phyllo-* türü spektrum olarak isimlendirilir ve Q bantlarının şiddetinin sırası IV>II>III>I şeklinde oluşur. Bu durum metalloporfirinlerde ise; serbest porfirin eşleniklerine göre yapısı daha simetrik olduğundan Q bantlarının sayısı dörtten ikiye düşer ve Şekil 81b'de verilen karakteristik UV spektrumlarına sahiptirler (Whorle, 1997).



Şekil 1.81: *Ethio-* türü porfirinlerin UV spektrumu ve metalloporfirinlere ait UV Spektrumu.

Tüm aromatik moleküller gibi porfirinlerde karakteristik $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarına sahiptirler. Anizotropik etki ile porfirin halkasında bulunan NH protonları yüksek alana kayarak yaklaşık 5 ppm'de rezonans olurlar. Halkanın üzerinde bulunan pirolik protonlar ise antiperdelenme ile yaklaşık 8-9 ppm kaymaktadır.

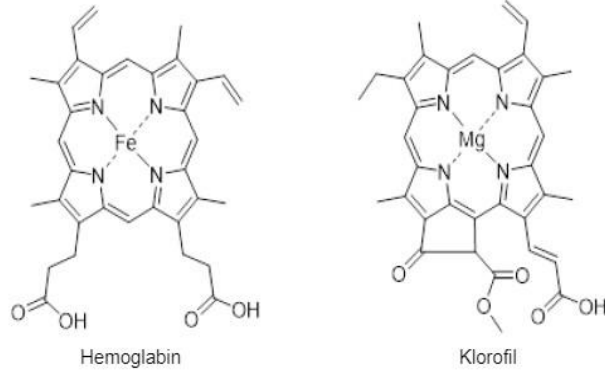
Porfirin moleküllerinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları ise NH tautomerizmi ile halka üzerindeki α ve β karbon sinyallerinin genişlemesi sebebiyle karmaşık bir şekilde gözlenir. Bu sinyallerin genişlemesi en çok α karbonları üzerinde etkilidir. Bu karbonlar spektrumda gözlemlenemeyecek şekilde rezonans olurlar.

1.5.4 Porfirinlerin Biyolojik Fonksiyonları

Porfirin molekülü, halkada bulunan dört azot atomu sayesinde periyodik tablodaki hemen hemen bütün iyonlarla etkileşime girebilir. Porfirinlere metal iyonlarının bağlanması ile meydana gelen moleküller metalporfirinler olarak isimlendirilirler. Bu moleküller birçok biyolojik aktivitelerde rol alırlar. Bununla beraber porfirinler, oksijen transferi ve depolanması (hemoglobin ve miyoglobin), elektron transferi (sitokrom c, sitokrom oksidaz) ve enerji dönüşümü (klorofil) gibi biyokimyasal süreçlerde hayati önemleri nedeniyle en yaygın araştırılan tetrapirrolik aromatik makrosikler olarak bilinir.

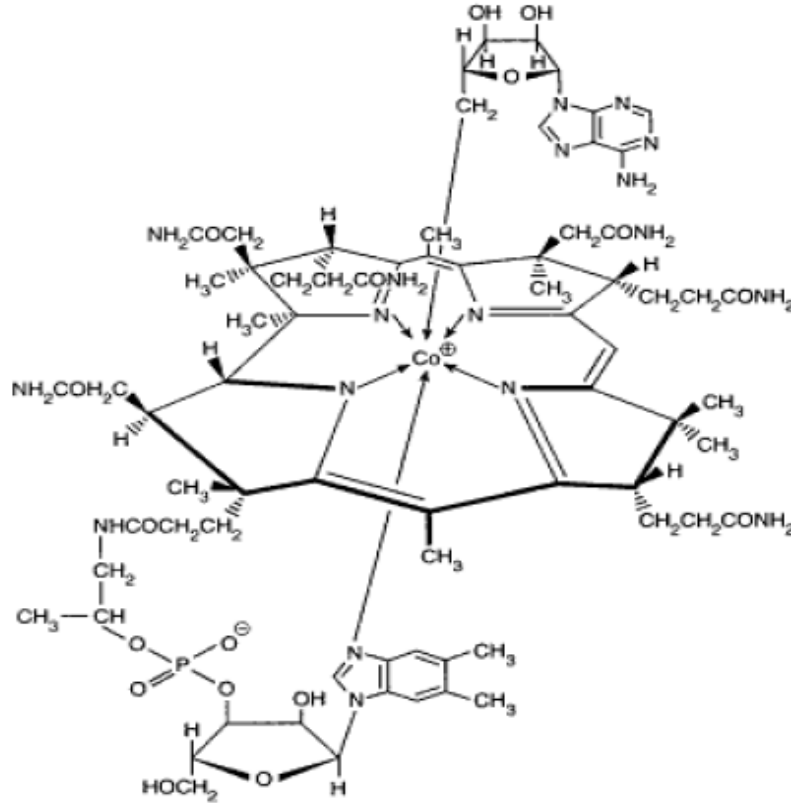
Porfirin ve türev yapıları; oksijen taşınması (hemoglobin ve miyoglobin), elektron taşınması (sitokrom a, b ve c), hidroksilasyon (sitokrom P450), nitrik oksit sentaz ve ışık emilimi (klorofil) için protez grupları olarak da işlev görmektedirler.

Porfirinler doğada en fazla hemoglobin ve klorofillerde bulunur. Şekil 1.82'de gösterildiği gibi, bu porfirin makrosikllerinin merkezinde, pirol birimlerinin azot atomlarına bir metal atomu şelatlanır. Hem ve ilgili porfirinlerde bu merkezi metal atomu demirdir ($\text{Fe}^{+2}/\text{Fe}^{+3}$); klorofil içinde, magnezyumdur (Mg^{+2}).



Şekil 1.82: Hemogloblin ve klorofil yapısı.

B₁₂ vitamini, nükleik asitlerin sentezinde önemli bir bileşik olan “corrin” adı verilen benzer bir yapı da içerir. Molekülün çekirdeği, çeşitli bağlı yan gruplara sahip bir korrin halkasıdır. Bu halka, karşı taraflarda bir C-CH₃ metilen bağlantısı ile bir tarafta, bir tarafta bir C-H metilen bağlantısı ile ve pirollerden ikisi doğrudan birleştirilen dört pirol alt biriminden oluşur (Şekil 1.83). Bu nedenle bir porfirin gibidir, ancak köprülenen metilen gruplarından biri çıkarılır. Her pirolün azotu, merkezi kobalt atomuyla koordine edilir (Aveline, 1995; Gandhi, 2010).

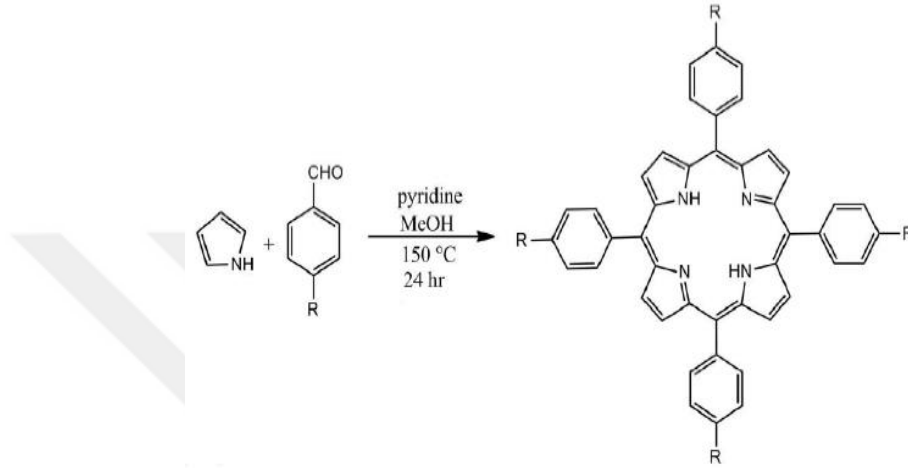


Şekil 1.83: Vitamin B₁₂ yapısı.

1.5.5 Porfirinlerin Genel Sentez Yöntemleri

1.5.5.1 Rothemund Yöntemi

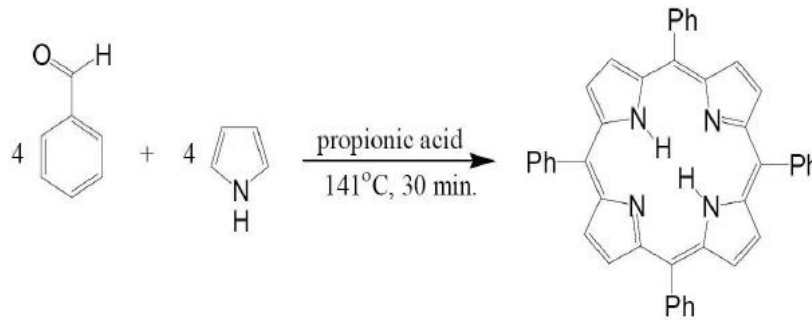
Tetrafenilporfirinin (TPP) ilk sentezi Rothemund tarafından 1936'da gerçekleştirilmiştir. Bileşik, piridin ve benzaldehitin piridin içinde, kapalı bir tüpte 150 °C'de 24 saat boyunca tepkimeye sokulması, ardından elde edilen porfinojenin oksidasyonu ile sentezlenmiştir (Şekil 1.84) (Rothemund, 1941).



Şekil 1.84: Tetrafenilporfirinin Rothemund sentezi.

1.5.5.2 Adler Yöntemi

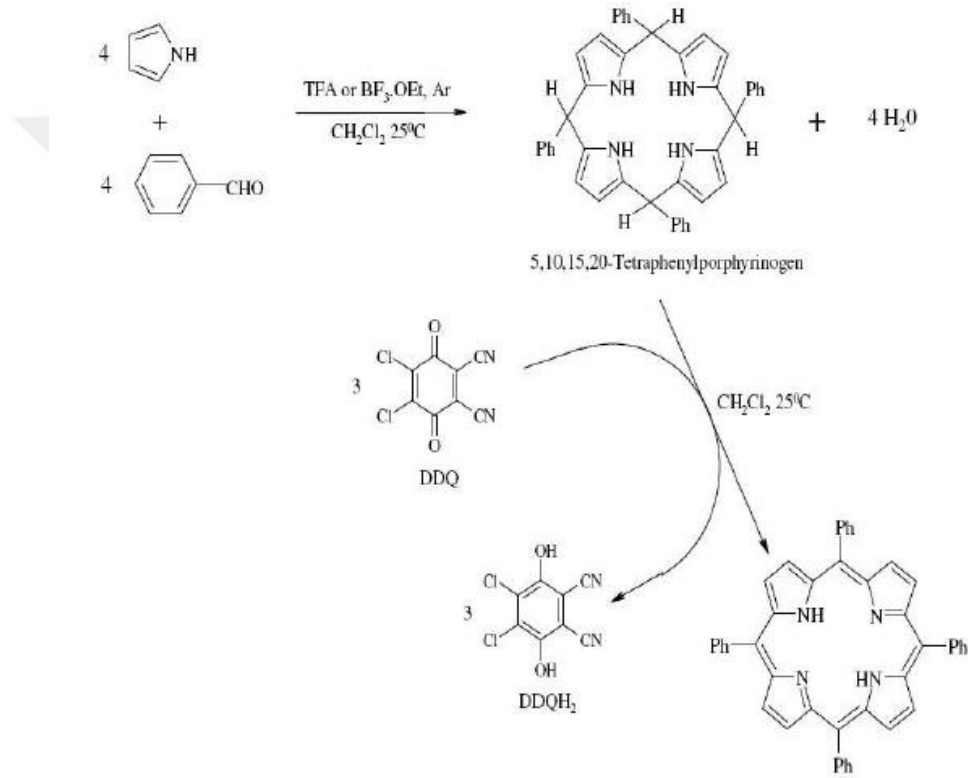
1960'ların ortalarında Adler ve arkadaşları mezo-sübstitüe edilmiş porfirinlerin sentezlerini değiştirmişlerdir. Benzaldehit ve pirolü geri akışta propionik asit (141 °C) içinde yüksek derişimlemlerde 30 dakika boyunca hava varlığında tepkimeye sokmuşlardır (Şekil 1.85) (Adler, 1967).



Şekil 1.85: Tetrafenilporfirinin Adler sentezi.

1.5.5.3 Lindsey Yöntemi

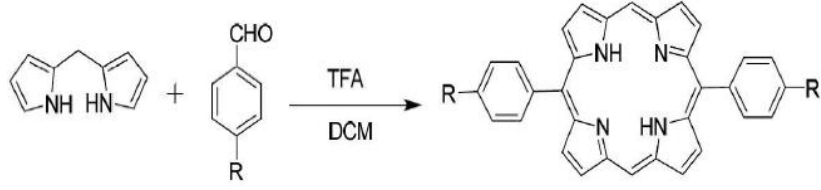
Lindsey yönteminde, mezosüstitüe edilmiş porfirinlerin yumuşak koşullar altında sentezlenmesi için yeni bir yaklaşım, yani porfirinlerin iki aşamalı tek balonda oda sıcaklığında sentez gerçekleştirilmiştir (Lindsey, 1986,1987). Bu yaklaşım, Lewis asidi katalizörleri olarak trifluoroasetik asit, BCl_3 veya BF_3 kullanılarak diklorometan içerisinde pirol ve aldehitlerin oda sıcaklığında yoğunlaşmasını gerektirir. Daha sonra, ikinci bir adımda, porfirinojeni karşılık gelen klorsuz porfirine okside etmek için stokiyometrik miktarda DDQ veya p-kloranil eklenir (Lindsey, 1987) (Şekil 1.86).



Şekil 1.86: Tetrafenilporfirinin Lindsey sentezi.

1.5.5.4 MacDonald [2+2] Yoğuşma Tepkimesi

1960'larda MacDonald, trans substitüentli mezoporfirinlerin sentezlenmesi için başka bir yol sağlamıştır. Bu yöntem, 5,15 diarilporfirin vermek üzere TFA ve DCM varlığında formil grubu yerine difirrometan veya diğer aldehitlerin kullanımını içerir. Bu yöntem birçok trans-süstitüe edilmiş porfirin sentezlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Şekil 1.87) (Arsenault, 1960).

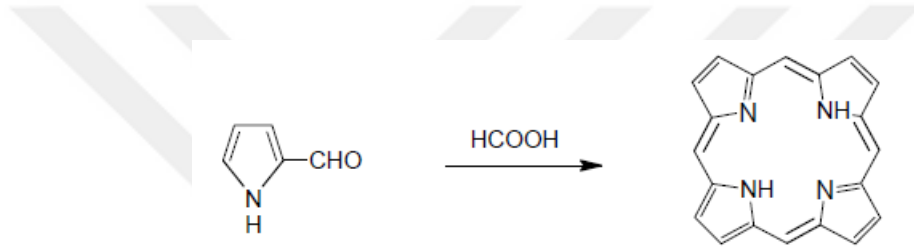


Şekil 1.87: Trans-substitüentli 5,15-diarilporfirinin MacDonald sentezi.

1.5.6 Porfirinlerin Sentezi

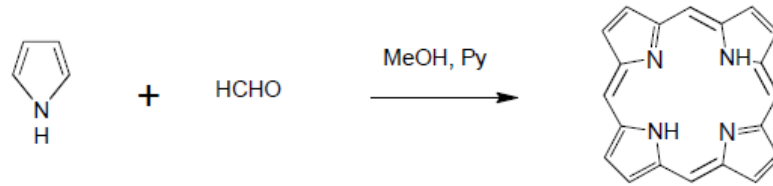
1.5.6.1 Sübstitüe Olmayan Porfirinler

Porfirinlerin ilk kez elde edilmesi pirolaldehitin formik asitli ortamda kondenzasyonu yoluyla gerçekleşmiştir (Şekil 1.88) (Fischer, 1936).



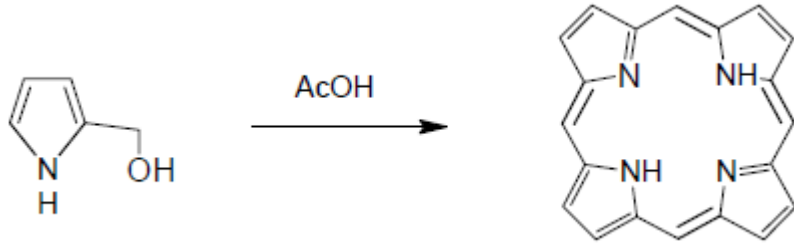
Şekil 1.88: Fischer tarafından sentezlenen ilk porfirin.

Porfirinler daha sonraki yıllarda Rothemund tarafından pirol ve formaldehitin metanol varlığında yüksek sıcaklık ve basınç altındaki tepkimesinden düşük verimli bir şekilde sentezlenmiştir (Şekil 1.89) (Rothemund, 1935,1939).



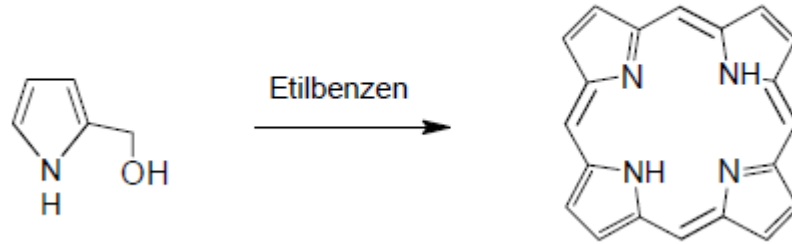
Şekil 1.89: Rothemund tarafından sentezlenen porfirin.

Yapılarında oksijen bulunduran fonksiyonel gruplar kullanılarak da porfirinler sentezlenmektedir. Buna örnek olarak, 2-hidroksimetilpirolden glasiyal asetik asit varlığında potasyumpersülfat başlatıcısı kullanılarak porfirinler elde edilmiştir (Şekil 1.90) (Krol, 1959).



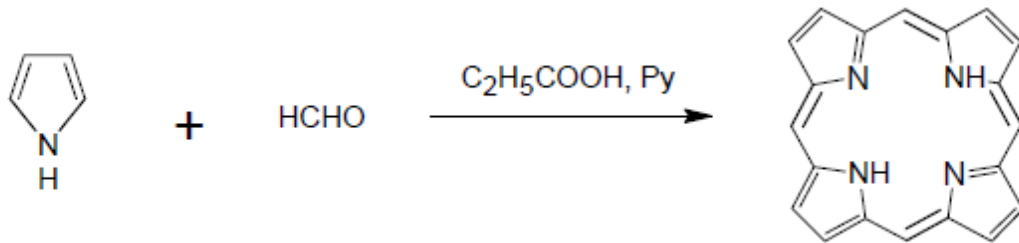
Şekil 1.90: Fonksiyonel grup kullanılarak porfirin sentezi.

Tepkime asit içermediğinde ise, 2-hidroksimetilpirol 100 °C etilbenzende 10 gün süreyle kaynatılarak düşük verimde klorinsiz porfirin elde edilmiştir (Şekil 1.91). Bu tepkimede 2-hidroksimetilpirolün miktarındaki değişiklik, porfirin veriminin ve safsızlığını değiştirdiği saptanmıştır (Quimby, 1975).



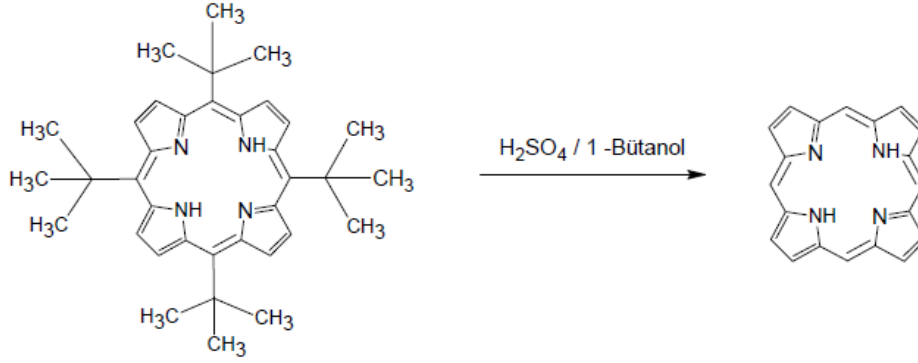
Şekil 1.91: Asitsiz ortamda porfirin sentezi.

En yaygın olarak kullanılan porfirin sentezi, propiyonik asit varlığında piridin eklenmesi ile formaldehit ve pirolden porfirin elde edilir (Şekil 1.92). Sentezlenen porfirin düşük verime sahip olmasına rağmen, saflaştırma işlemlerinin kolay olması sebebiyle diğer sentez yöntemlerine göre avantajlıdır (Neya, 1993).



Şekil 1.92: Propiyonik asit ile porfirin sentezi.

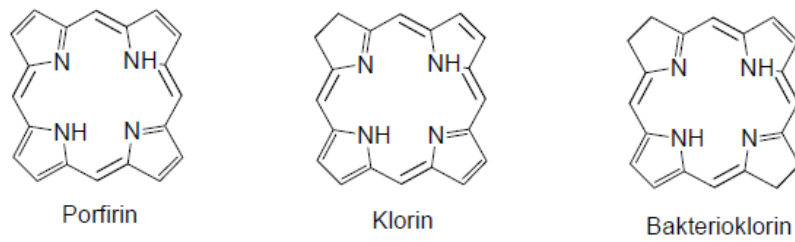
Detersiyerbütilyasyon ile hem kısa sürede hem de yüksek verimle porfirinler sentezlenebilir. İlk olarak pivalaldehit ve pirolden meso-tetra (tert-butil) porfirin sentezi gerçekleştirilir (Senge, 1999). 1-bütanol ve sülfürik asitin aynı miktardaki karışımı içindeki meso-tetra(tert-butil) dealkilasyonundan sübstitüe olmayan porfirinler sentezlenebilir (Şekil 1.93). Tepkime %74 verimle 90 °C'de 15 dakikada tamamlanır (Neya, 2002).



Şekil 1.93: Dealkilasyon ile porfirin sentezi.

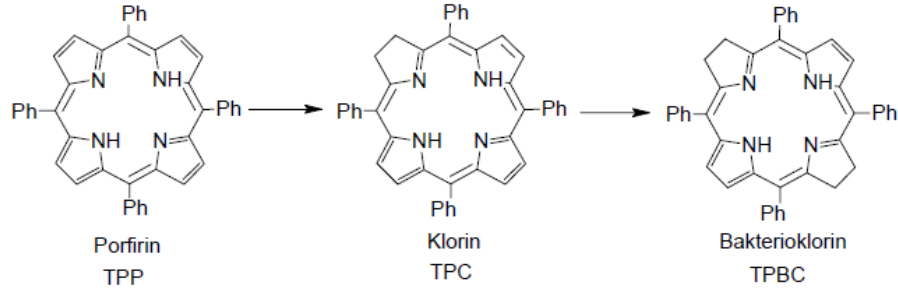
1.5.6.1.1 Porfirinlerin Bazı Türevleri

Porfirinlerin β,β' -bağlarından birinin indirgenmesiyle bir porfirin türevi olduğu saptanan klorinler meydana gelmektedir. Klorinlerin *trans*- β,β' -bağlarından birinin indirgenmesiyle de bakterioklorin meydana gelir.



Şekil 1.94: Porfirin ve bazı porfirin türevlerinin yapıları.

Klorin ve bakterioklorinlere diimitler aracılığıyla porfirinler indirgenebilir (Corey, 1961). Porfirinlerin kenar çift bağlarının indirgenmesiyle ilk önce tetrafenilklorin (TPC) daha sonra da tetrafenilbakterioklorin (TPBC) meydana gelmektedir. TPP'den TPC'yi uzaklaştırılmasında, benzen ve fosforik asit çözeltisi kullanıp ekstrakte yapmak yeterlidir (Hunig, 1963).

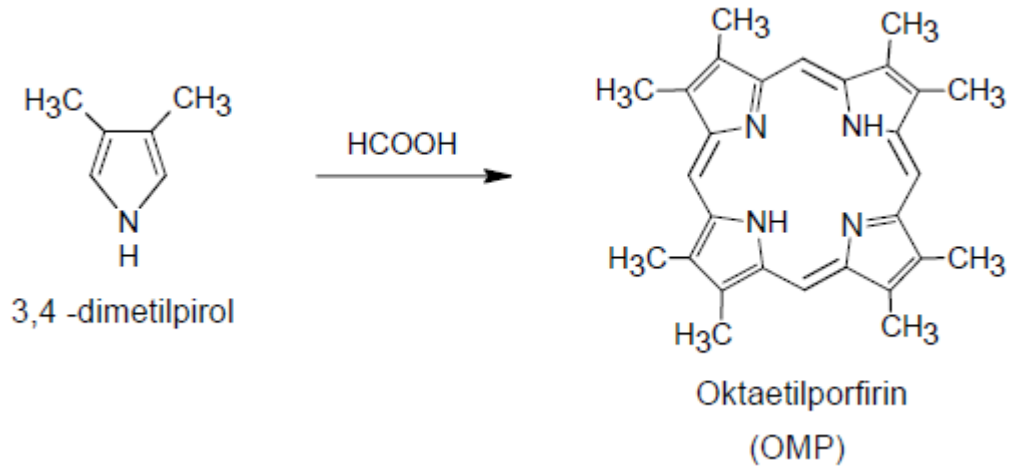


Şekil 1.95: Porphirin, klorin ve bakterioklorin yapıları.

1.5.6.2 Sübstitüe Porphirinler

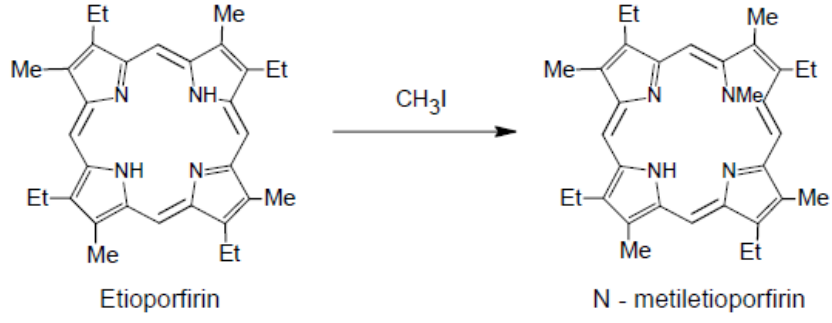
1.5.6.2.1 β -sübstitüe Porphirinler

Porfirinlerin sentezlenmesinde kullanılan metotlardan neredeyse hepsi β -sübstitüe porfirinlerin sentezinde de kullanılmaktadır. β -sübstitüe piroller bu moleküllerin sentezinde kullanılır. Örnek olarak 3,4-dimetilpirol ile formik asidin tepkimesinden meydana gelen 2,3,7,8,12,13,17,18 oktaetilporfirin verilebilir. Meydana gelen molekülün β -konumunda sekiz tane metil grubu bulunur.



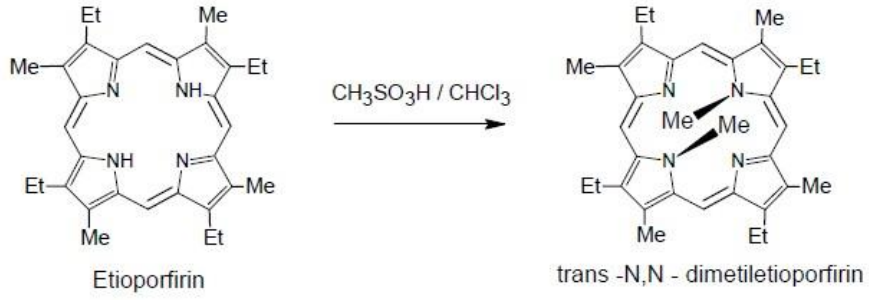
Şekil 1.96: Porfirinden β -sübstitüe porfirin sentezi.

Ayrıca 3,4-dimetilpirol ve formaldehit kullanılarak verimi yüksek olan OMP meydana getirilebilir (Şekil 1.97). Bunlara benzer şekilde β -sübstitüe porfirinler formaldehit ve β -sübstitüe pirol kullanılarak sentezlenebilir (Treibs, 1968).



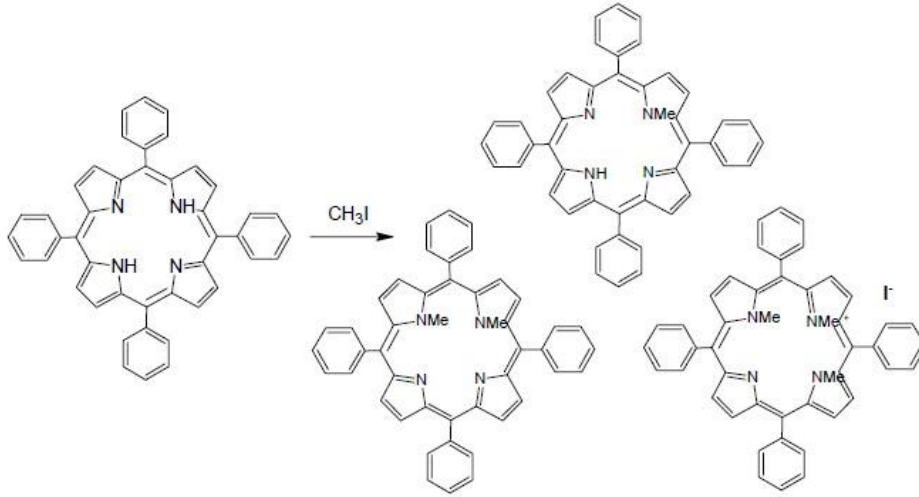
Şekil 1.99: N-Süstitüe porfirin sentezi.

N-Süstitüe porfirin elde etmede etioporfirinler, güçlü alkil molekülleri (metil sülfonatlar) ile kloroform varlığında tepkimeye girdiğinde iki azot atomunun da trans pozisyonunda alkilendiği saptanmıştır (Aptinas, 1978).



Şekil 1.100: Metil sülfonat ile N-süstitüe porfirin sentezi.

Metil sülfonatlar veya metil iyodürün tetrafenilporfirin ile etkileşiminden mono-,di-,tri-, N-metil karışımları sentezlenmiş olup cis pozisyonunda alkillenme meydana geldiği gözlemlenmiştir (Lavallee, 1974).

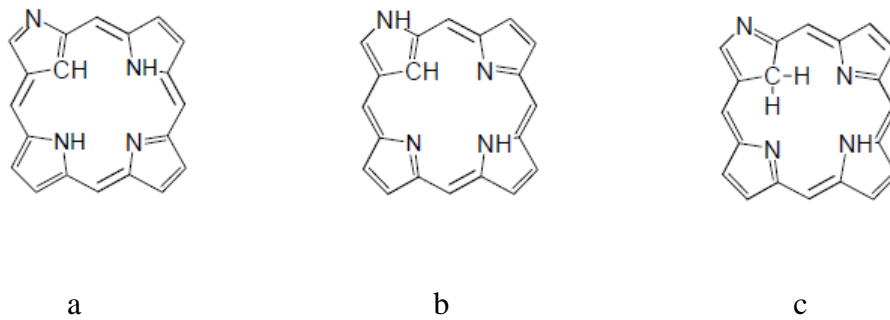


Şekil 1.101: Tetrafenilporfirinden N-süstitüe porfirin sentezi.

N-süstitüeporfirinler Ni^{+2} , Cu^{+2} , Zn^{+2} , Mn^{+2} , Co^{+2} , Fe^{+2} , Fe^{+3} gibi geçiş metalleri ile kompleks verebilirler. Meydana gelen moleküldeki metal atomunun makrosiklik yapıdaki azot atomları ile eş düzlemlili olduğu ayrıca metal iyonunun çevresindeki koordinasyon geometrisinin kare piramidal yapıya doğru kaydığı saptanmıştır (Yang, 2001).

1.5.6.3.2 N-Konfuse Porfirinler

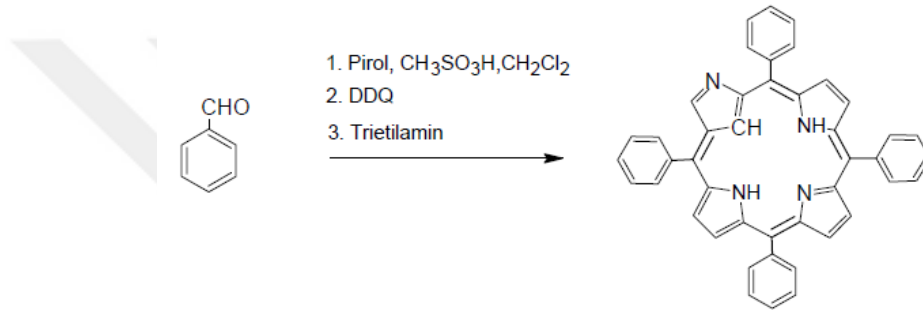
Mekanik ve biyolojik özellikleri sayesinde porfirin ve türevlerinin proton tautomerliği üzerinde oldukça fazla çalışmalar yapılmıştır (Maity, 2000). Porfirinlerde tautomerlik halka içinde dört azot atomunun arasında hızlı bir şekilde meydana gelir. Burada tautomerlerin her birinin kararlılığı aynı olmaktadır. N-konfuse porfirinler (NCP) ise bir pirol halkasının ters çevrilmesi ile meydana gelen merkezinde üç, kenarında bir azot atomu bulunduran porfirin izomerleridir (Furuta, 1994).



Şekil 1.102: N-konfuse porfirinlerin tauotomer formları.

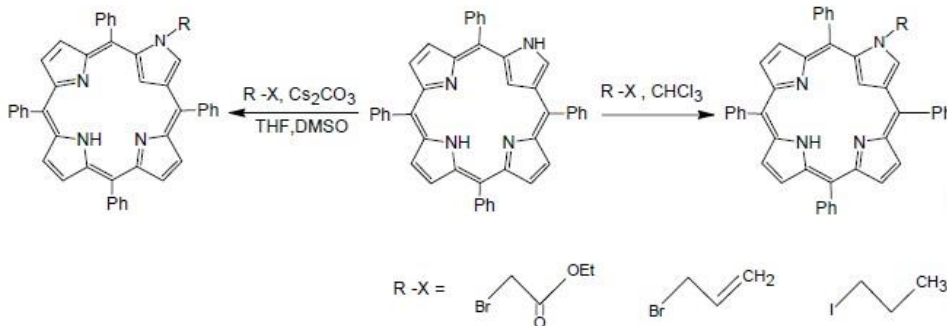
Tautomerlerin bu formlarının kararlılıkları ve yapıları farklıdır. N-konfuse tetrafenilporfirinin kloroform içindeki tautomerleri araştırıldığında fonksiyonel yoğunluk teorisi hesaplamalarında, üç tautomer içerisinde a'nın en kararlı izomer olduğu gözlemlenmiştir (Szterenber, 1997). N-konfuse porfirinlerin metal komplekslerinde ise b en kararlı yapıdır (Furuta, 2000).

Diklorometan varlığında aldehit ile pirolerin metansülfonik asit ile tepkimesi ve daha sonra 2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokinon ile yükseltgenmesiyle N-konfuse porfirinler meydana gelir.



Şekil 1.103: N-porfirin sentezi.

Alkil-NCP'ler iki farklı yolla sentezlenebilir. NCP kloroform varlığında alkil halojenür (R-X)'in aşırısı ile tepkimeye sokularak NCP sentezlenir. Bir diğer sentezde ise NCP, tetrahidrofuran (THF):dimetil sülfoksit (DMSO) (25:1) varlığında çözülüp sezyum karbonat ve alkil halojenür ile tepkimeye sokularak sentez gerçekleştirilir (Qu, 2006).

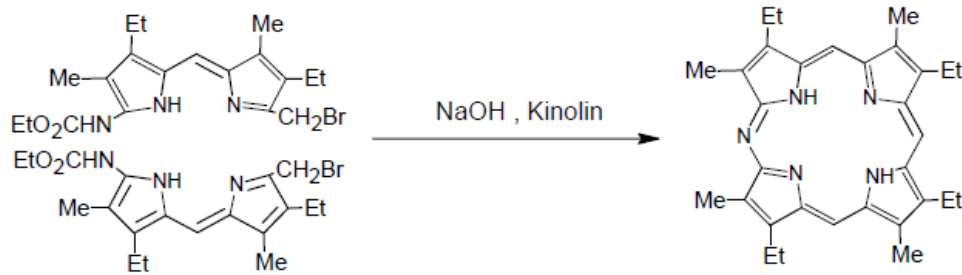


Şekil 1.104: Alkil-NCP sentezi.

1.5.6.4 Azoporfirinler

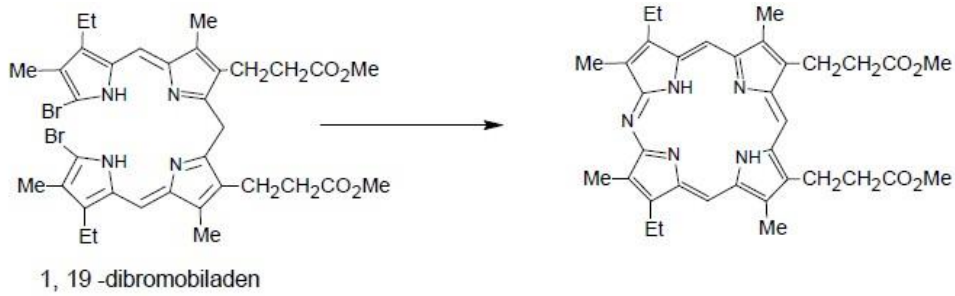
1.5.6.4.1 Monoazaporfirinler

Bu porfirin türünün sentezi, Fischer tarafından uygulanan pirometanın sentez temeline dayanır. Bu porfirinler meso-C'larından bir tanesinin azot atomu ile sübstitasyonu ile meydana gelirler. Sodyum hidroksit ve kinolin varlığında α -brommetil- α' -üretan türevlerinin kendiliğinden kondenzasyonu gerçekleşerek monoazaporfirin sentezlenir (Endermann, 1939).



Şekil 1.105: Monoazaporfirin sentezi.

Monoazaporfirinler, % 45 verimle 1,19-dibromobiladen ve sodyumazidden de elde edilmiştir (Broadhurst, 1971).

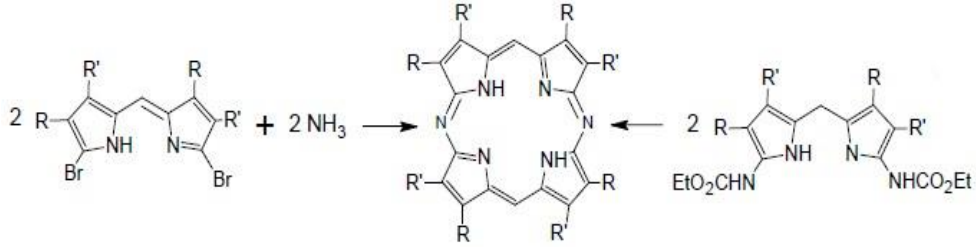


Şekil 1.106: 1,19-Dibromobiladen ile monoazaporfirin sentezi.

1.5.6.4.2 Diazaporfirinler

Bu tür porfirinlerde meso konumunda iki azot atomu bulunur. Bu azot atomları birbirlerine cis veya trans pozisyonlarında olabilir. Simetrik α,γ -diazaporfirinler oldukça kolay bir şekilde elde edilirler (Fischer, 1936).

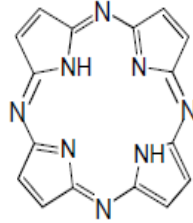
5,5'-dibrompirometenin amonyak ile tepkimesinden diazaporfirinler elde edilir. Fakat tepkime sonrasında izomer karışımları meydana gelir. Bununla beraber pirometanın 5,5'-bisüretan türevinin 160-170 °C' deki alkali etanol çözeltisi içerisinde de diazaporfirinler elde edilebilir (Fischer, 1937).



Şekil 1.107: Diazaporfirin sentezi.

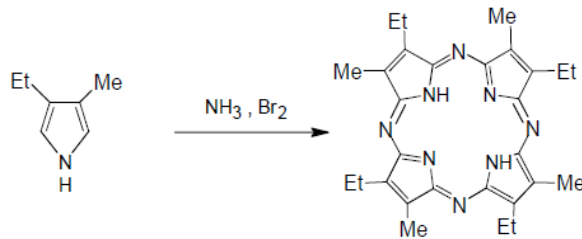
1.5.6.4.3 Tetraazaporfirinler

Pirol halkaları birbirlerine imino köprüleri ile bağlandığında tetraazaporfirinler elde edilirler.



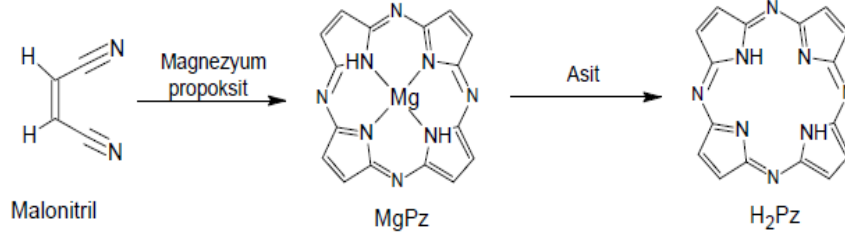
Şekil 1.108: Tetraazaporfirin yapısı.

Tetraazaporfirinler, ilk olarak 3-etil-4-metilpirolün amonyak varlığında bromlanması ile izomer karışım şeklinde elde edilmişlerdir.



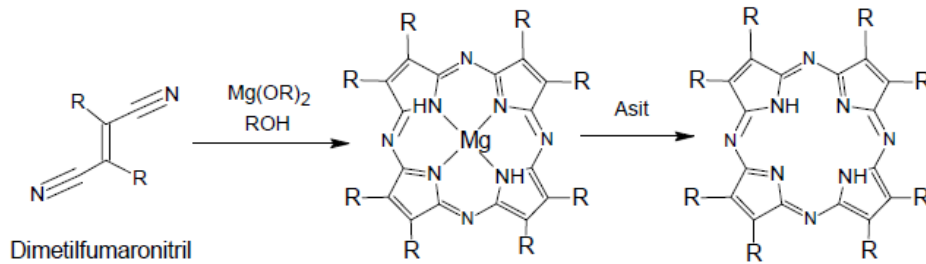
Şekil 1.109: Tetraazaporfirin sentezi.

Ayrıca tetraazaporfirinler, malonitril ile magnezyumpropoksit ile etkileşerek %15 verimle magnezyum tetraazaporfirin sentezlenerek serbest baz haline getirilir (Lindstead, 1952).



Şekil 1.110: Malonitril ile tetraazaporfirin sentezi.

Dimetilfumaronitrilin magnezyum alkoksit veya dimetilmalonitrilin magnezyum kompleksinin ısıtılması sonucunda %50 verimle oktametiltetraazaporfirin sentezlenmiştir (Bagulay, 1955).

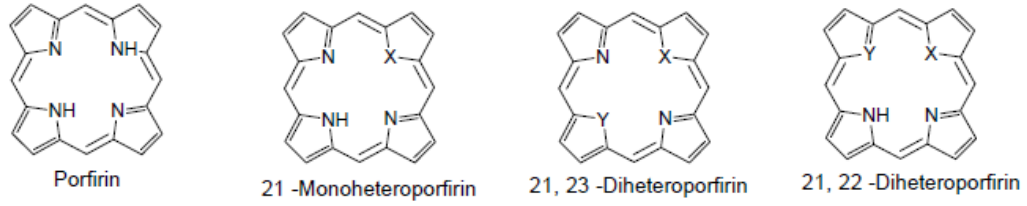


Şekil 1.111: Dimetilfumaronitril ile oktametiltetraazaporfirin sentezi.

1.5.6.5 Porfirin Halkasında Heteroatom Bulunduran Moleküller

Porfirinlerde pirol halkasında bulunan azot atomunun yerine başka bir hetero atom içeren moleküllerin sentezini ilk olarak Pandian ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Pandian ve arkadaşları tiyoporfirin molekülünü sentezlemişlerdir. Bu molekülün sentezi 1 mol 2,5-p-tolilhidroksimetil, 2 mol hidroksibenzaldehit ve 3 mol pirol ile propiyonik asit varlığında gerçekleştirilmiştir (Pandian, 1994).

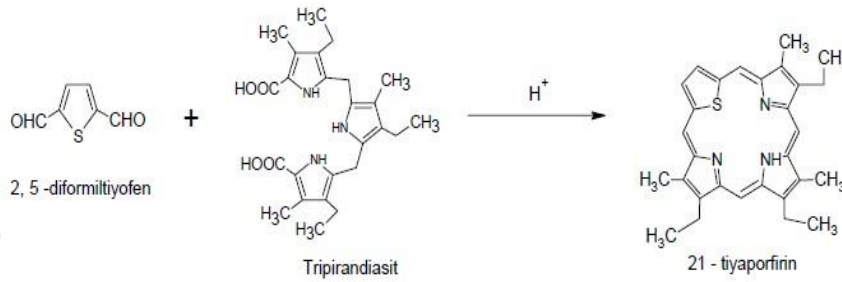
Porfirin halkasındaki bu değişim ile halkanın fiziksel ve kimyasal özellikleri değiştiği gözlemlenmiştir (Latos, 2000).



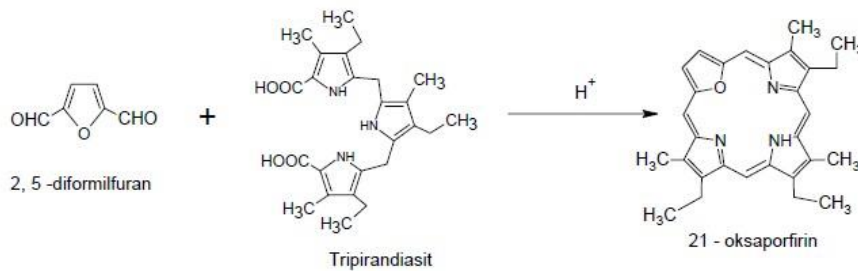
Şekil 1.112: Porfirin ve bazı heterosüstitüe porfirin yapıları.

1.5.6.5.1 21-Monoheteroporfirinler

Bu moleküller, alkillenmiş β -piroller ile *meso*-süstitüe olmayan 21-oksaporfirinler ve 21-tiyaporfirinler sentezlenmiştir. Tiyofen veya 2,5-diformilfuran HBr varlığında bu sentez gerçekleştirilerek tripirandiasit ile tepkimeye sokulup %25 verimle 21-oksaporfirin ve %12 verimle de 21-tiyaporfirin ayrı ayrı sentezlenmiştir (Broadhurst, 1969, 1970).

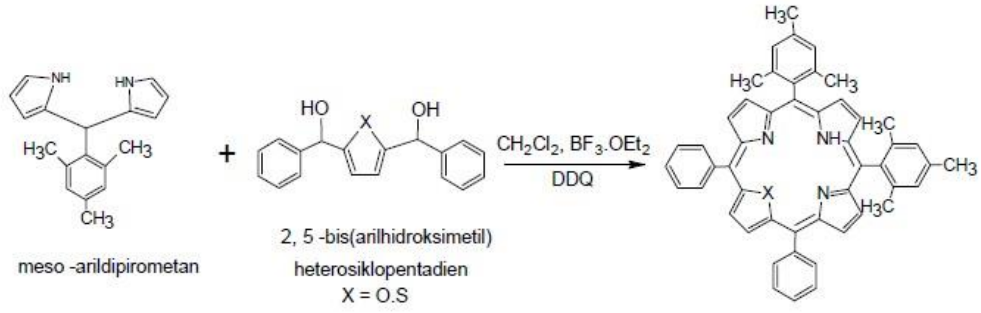


Şekil 1.113: 21-tiyaporfirin sentezi.



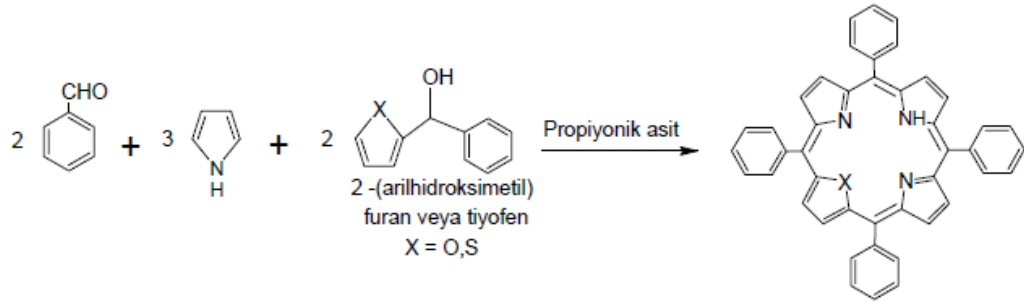
Şekil 1.114: 21-oksaporfirin sentezi.

Heterosiklopentadienin diolleri ile *meso*-arildipirometanın CH_2Cl_2 'deki asit katalizli tepkimelerinden de *meso*-heterotetrafenilporfirin elde edilebilir. (Srinivasan, 1997).



Şekil 1.115: Meso-heterotetrafenilporfirin sentezi.

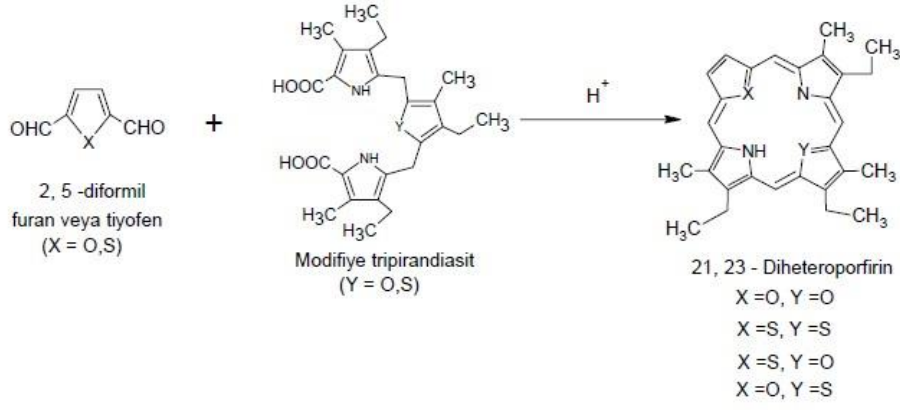
Ayrıca 2 mol 2-arilhidroksimetil veya tiyofen ile 2 mol arilaldehit ve 3 mol pirolün tepkimesinden de elde edilebilir (Gupta, 2004).



Şekil 1.116: Meso-heterotetrafenilporfirin sentezi.

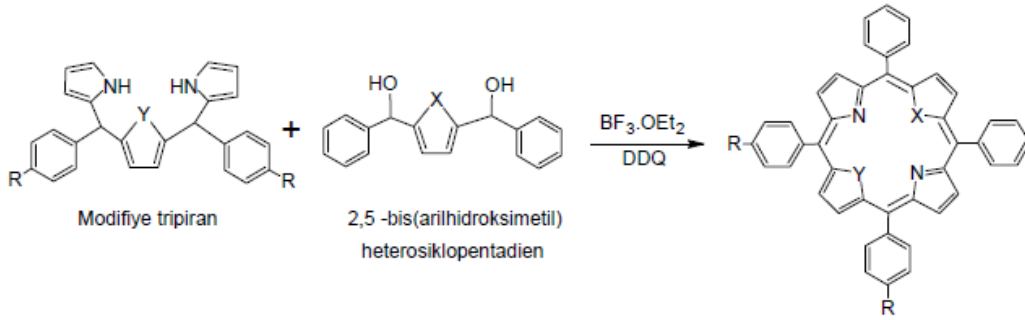
1.5.6.5.2 21,23-Diheteroporfirinler

Bu moleküller, tiyofen veya 2,5-diformilfuranın modifiye tripirandiasit ile asit katalizli kondenzasyon sonucunda meydana gelirler. Bu şekilde sadece meso-süstitüe olmayan 21,23-diheteroporfirinler sentezlenebilir (Grigg, 1970).



Şekil 1.117: 21,23-diheteroporfirin sentezi.

Karışık heterotetrafenilporfirinler, uygun 1 mol heterosiklopentadien diollerinin modifiye tripiran ile oda sıcaklığındaki tepkimesinden elde edilirler (Lindsey, 1987).



Şekil 1.118: Karışık heterotetrafenilporfirin sentezi.

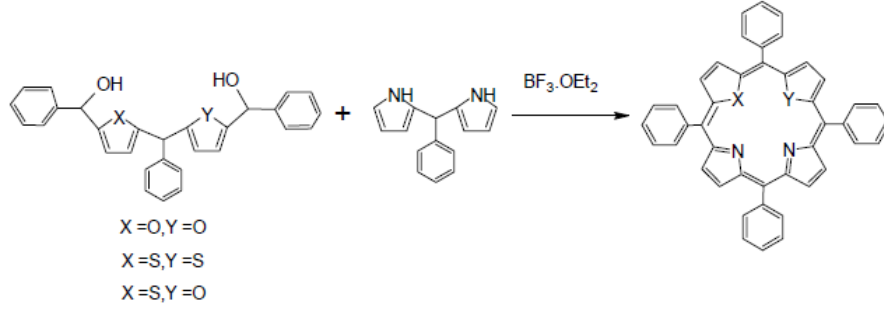
1.5.6.5.3 21,22-Diheteroporfirinler

Bu moleküller, 5,5'-diformildifuril ile dipirometan diasitin asit katalizli kondenzasyonundan elde edilmişlerdir (Grigg 1971).



Şekil 1.119: 21,22-Diheteroporfiri sentezi.

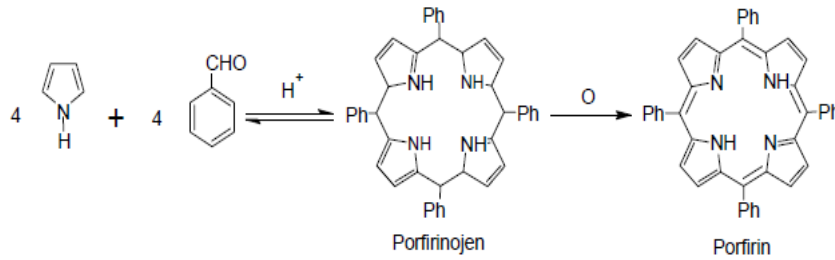
Oksijen ve kükürt atomlarını bulunduran 21,22-diheterosüstitüe porfirinler farklı bir yöntem ile elde edilebilirler (Lee, 1999).



Şekil 1.120: 21,22-diheterosüstitüe porfirin sentezi.

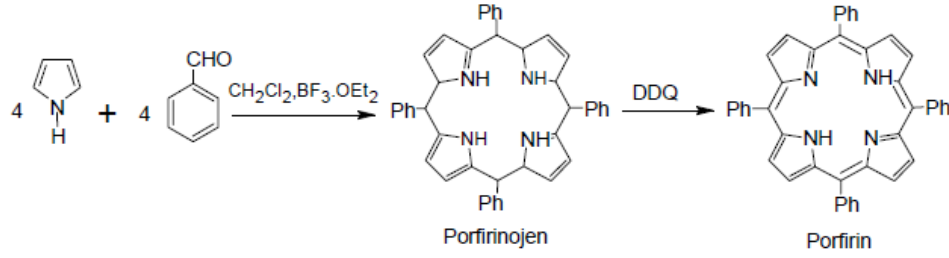
1.5.6.6 Meso-Süstitüe Porfirinler

Bu porfirinler, iki pirol halkasını birbirine bağlayan meten karbonunda süstitüe grupların (aril, alkil, NO₂, NH₂ gibi) bulunmasıyla meydana gelir. meso-süstitüe porfirin sentezinin en kısa yolu, bir benzaldehit ile pirolün asit varlığında kondenzasyonudur. Fakat, porfirinojen meydana gelmesi nedeniyle bu işlemi oksidasyon basamağı takip eder. Rothemund ve Menotti bu şekilde meso-süstitüe porfirinleri sentezlemiştir. Ancak büyük miktarlardaki moleküller için bu işlem uygun değildir (Rothemund, 1941).



Şekil 1.121: Meso-süstitüe porfirin sentezi.

Daha sonraki yıllarda Lindsey ve arkadaşları, ilk olarak pirol ve benzaldehit CHCl₃ veya CH₂Cl₂ ortamında BF₃.O(Et)₂ katalizörlüğünde tepkimeye sokulur. Meydana gelen porfirinojen aynı ortamda *p*-kloranil veya 2,3-diklor-5,6-disiyano-1,4-benzokinon (DDQ) ilavesi ile porfirine dönüştürülür. Bu yöntem, yüksek miktarlardaki moleküller için daha uygun görülmüştür (Lindsey, 1987).

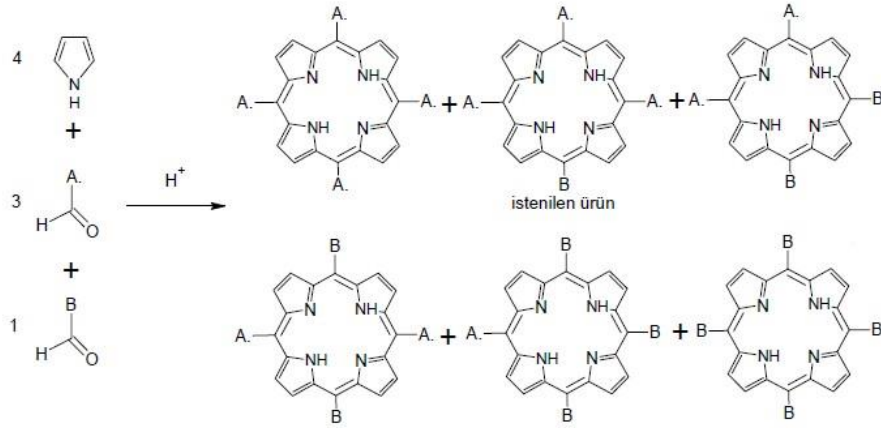


Şekil 1.122: Lindsey ve arkadaşları tarafından sentezlenen porfirin.

Porfirin eldesinde kullanılan aromatik aldehitlerin meta ve para konumlarında substitüent içermeleri durumunda, meydana gelen ürünlerde izomer oluşması olmazken; orto substitüe aromatik aldehitler kullanılması durumunda atrop izomerlikten kaynaklanan izomerler oluşabilir. Böyle izomerlik meso karbonuna bağlı olan fenil halkasının orto konumundaki substitüe grup, fenil halkasının σ bağı etafında dönmesinin bloklanmasından kaynaklanır. Orto konumundaki grup porfirin düzleminin üstünde ise α -atrop, altında ise β -atrop izomeri meydana gelir. Bir meso süstitüe porfirin molekülü, fenil halkasındaki orto süstitüentlerinin porfirin düzlemine göre pozisyonları sebebiyle $\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$; $\alpha, \alpha, \beta, \beta$; $\alpha, \alpha, \alpha, \beta$ ve $\alpha, \beta, \alpha, \beta$ olmak üzere dört çeşit atrop izomer içermektedir. Kromatografik işlemlerle bu izomerler birbirlerinden ayrılabilir veya birbirlerine dönüştürülebilirler (Lindsey, 1980). Bu izomerlerin ayrılmasında kullanılan bir diğer yöntem, izomer karışımlarının 130°C naftalin içerisinde ısıtılmasıyla $\alpha, \beta, \alpha, \beta$ izomere dönüştürülebilirler (Rose, 1993). Ayrıca fenil halkasının orto konumunda olan süstitüe grup küçük ise fenil halkasının σ bağı etrafında dönerek $\alpha \leftrightarrow \beta$ izomerine dönüşümü gerçekleşebilir. Gruplar büyük olduğunda bu dönüşümün gerçekleşmediği gözlemlenmiştir (Perlmutter, 1988).

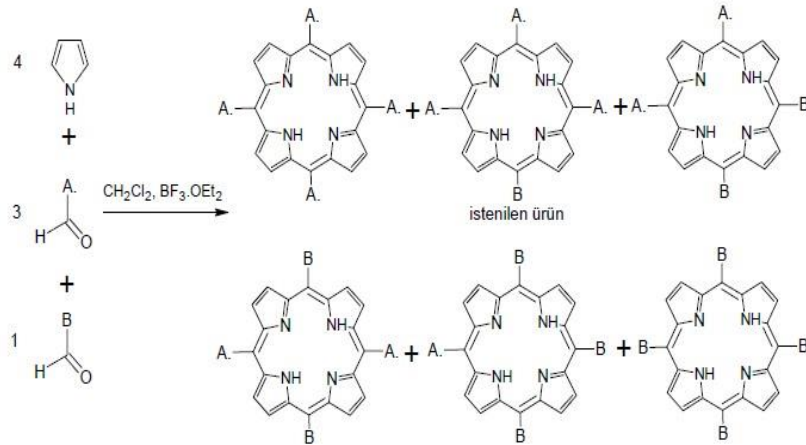
1.5.6.6.1 Simetrik Olmayan Mezo-Süstitüe Porfirinler

Bu moleküllerin sentezi, iki farklı pirol ve aldehitin asit varlığındaki kondenzasyonu ile meydana gelirler. Oluşan porfirin ürünleri belirlenerek istenen porfirin molekülünün sentezi kolon kromatografisi ile elde edilir (Sun, 1986). Bu şekilde sentezlenen simetrik olmayan porfirinlerin ayrılması oldukça zordur. Ayrıca sentezlenen porfirinlerin verimi düşük olmaktadır.



Şekil 1.123: Simetrik olmayan mezo-sübstitüe porfirin sentezi.

Lindsey'in mezo-sübstitüe porfirinlerde uyguladığı yöntem, simetrik olmayan porfirinlerin elde edilmesinde de kullanılabilir. Diğerinden farklı olarak burada iki farklı aldehitin kullanılır (Lindsey, 1994).



Şekil 1.124: Lindsey yöntemi ile simetrik olmayan porfirin sentezi.

1.5.7 Fotodinamik Tedavide Porfirinlerin Önemi

Fotodinamik tedavi (PDT) ışığa duyarlı fotosensitizerlerin hedef dokudaki aktivasyonu temelinde dayanan, neoplastik ve neoplastik olmayan hastalıklarda kullanılan bir tedavi biçimidir. Işığa duyarlı maddelerin vücuda verilmesi ve hedef dokuda ışıkla uyarılmasıyla birlikte bir takım fotokimyasal ve fotofiziksel tepkimeler gerçekleşmektedir.

Günümüzde PDT de oldukça fazla kimyasal moleküller kullanılmaktadır. Porfirinler ve porfirin başlangıç molekülleri, PDT amacıyla kullanılabilen moleküller arasındadır. 1900'lu yılların başlarında akridin turuncusunun ışık ile tepkime vermesiyle toksik bir etki olduğu gözlemlenerek, PDT'nin temelleri oluşturulmuştur. Mayer-Betz tarafından ilk kez uygulandığında hematoporfirin ve türevlerinin rat tümörlerinde biriktiği gözlemlenmiştir (Mayer-Betz, 1913).

Porfirin ve porfirin türevlerinin PDT'de etkinliği tümör damar yapısını bozmasına bağlıdır. PDT'de genellikle fotosensitizerler uygulandıktan sonra 30 dakika ile 7 gün arasında bir bekleme süresi olmaktadır. Bu süre içerisinde fotosensitizerin normal dokudan temizlenmesi, tümör dokusunda ise tutulması beklenmektedir. Bu işlemlerden sonra ışık aktivasyonu ile fototoksitate oluşturulmaktadır. PDT uygulamalarında sentetik fotosensitizerler yerlerine onların başlangıç maddelerinin uygulanarak fotosensitizerlerin tümör içinde sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Delta aminolevulinik asit (ALA) "hem" sentezi sırasında doğal olarak oluşan bir başlangıç maddesidir. "Hem" sentezinin son basamağı, fotosensitizer olan protoporfirin IX'un (PPIX) "hem"e dönüşümüdür. Fizyolojik şartlarda "hem" sentezinde ALA sentaz hız kısıtlayıcı basamak olup "hem" tarafından negatif feedback ile kontrol edilmektedir. Dışarıdan ALA verilmesi halinde, kontrol mekanizmaları by-pass olarak ara yoldaki ürünler artmaktadır. Bu sırada ferroselataz enzimi normal fizyolojik aktivitede olduğu için PPIX ortamda artarak hücrelerde birikir. Bu da hücrelerin fotosensitif duruma gelmesini sağlar. İnsanlarda, hayvanlarda ve hücre kültürlerinde ALA bazlı PDT'nin mekanizmasını anlamak amacıyla bir çok çalışmalar gerçekleştirilmiştir (Malik, 1987; Iinuma 1994).

ALA temelli tedavi primer olarak nonmelanom deri kanserlerinde kullanılmaktadır. ALA topikal olarak uygulanıp gönderilen ışık kolaylıkla deriye ulaşabilmektedir (Kennedy, 1992). ALA kutanöz lezyonlarda kolaylıkla uygulanırken, diğer lokalizasyondaki tümörler için oral olarak 60 ng/kg dozunda kullanılmalıdır. Oral kanserlerde sistemik ALA uygulamasında olumlu sonuçlar rapor edilmiştir. Barret ozofoagus, prekanseröz displazi ve erken ozofojal karsinomlarda da oral ALA ile etkili tedavi görüldüğü gözlemlenmiştir (Barr, 1996; Tan, 1999).

PDT, tedavi endikasyonlarıyla beraber aynı zamanda tanı amacıyla da kullanılabilir. Erken, karsinoma insitu, maliniteler ve prekanseröz lezyonları tespiti için de bir takım çalışmalar yapılmaktadır. PDT'nin uygulandığı alanlar arasında, minimal invaziv tanı işlemleri; mesane (Koenig, 2008; Kriegmair, 1996), oral kavite (Leunig, 2000), akciğer (Baumgartner, 1996), üst ve alt gastrointestinal sistem ve serviks gibi yapılarda optik aletler yardımı ile ALA-PPIX flüoresanına bakılarak, muhtemel biyopsi alanlarının belirlenmesinde de kullanılabilir.

1.5.8 Porfirin Bozuklukları

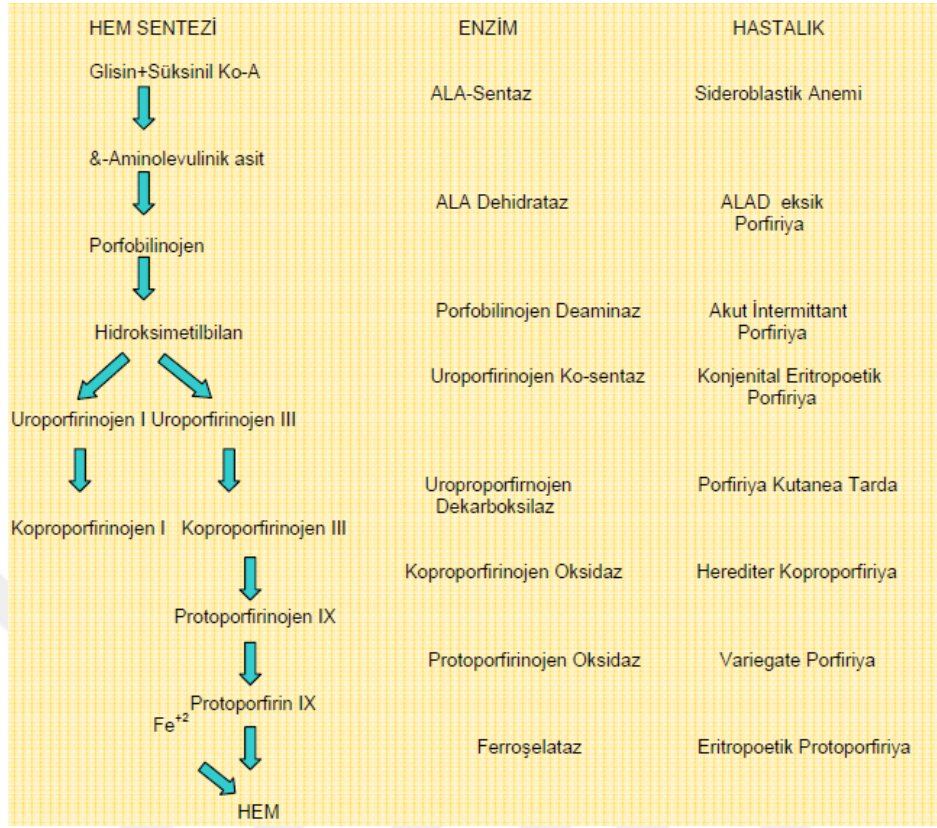
Porfirin bozuklukları porfiriya olarak adlandırılmaktadır. Porfiriya, porfirin-hem biyosentezi yolundaki enzimlerin bozukluğu sonucunda bazı ara ürünlerin kan ve dokularda aşırı birikimine yol açan, bir çeşit hastalıktır (Schwartz, 2009). Porfiriya kutanea tarda hariç bütün porfirin bozuklukları “Mandelian Kalıtım Paterni” gösterirler. Bu hastalıklarla ilgili oldukça fazla araştırmalar yapılmıştır.

Ülkemizde bu hastalıklar üzerindeki çalışmalar 1950'lerden sonra daha fazla olmuştur. Bu zamanlarda, “epidemik sekonder porfiriya kutanea tarda” (Türk porfiriyası) olarak adlandırılan vakalar oluşmuştur. Bu vakalar, güneydoğu anadolu bölgesinde zararlı bir mantar türünün buğdaylara zarar vermesini önlemek amacı ile heksaklorobenzenle ilaçlandıktan sonra bu buğdaylarla yapılan ürünlerin tüketilmesi sonucu oluştuğu saptanmıştır. Ürünleri kullanan özellikle çocuklarda porfiriya kutanea semptomları (yüzde kızarma ve kıllanma) oluşmuştur. Hastalığa yakalananların idrarları UV ışıkla incelendiğinde parlak ve kırmızı olduğu gözlemlenmiştir (Göçmen, 1989; Jarrel 2002).

Porfirin bozuklukları temel olarak ikiye ayrılır. Bunlar primer ve sekonder porfirin bozukluklarıdır. Primer porfirin bozuklukları kalıtsal, sekonder porfirin bozuklukları edinseldir.

1.5.8.1 Primer Porfirin Bozuklukları

Bu hastalıklar, “hem” biyosentez aşamasındaki spesifik enzim aktivitelerinin kısmi ya da tamamen eksik olmasından kaynaklanan metabolik hastalıklardır (Şekil 1.125). Bu hastalığın klinik belirti ve bulguları, eksik olan enzimden bir önceki metabolitin birikimine ya da bir sonraki metabolitin eksikliğine bağlı olarak oluşmaktadır. Biyolojik materyallerde biriken metabolit porfiriyanın türüyle ilgilidir.



Şekil 1.125: Hem sentezinde enzim eksikliğinde oluşan hastalıklar.

Primer porfiriya, hepatik ve eritropoetik olarak iki gruba ayrılırlar. Bu hastalıklar porfirinlerin başlangıç maddeleri ve porfirinlerin birikim yerlerine bağlıdır. Hepatik porfiriya, nöropsikiyatrik semptomlarla kendini gösterirken, eritropoetik porfiriya ise deride fotosensizitasyon (deride biriken porfirinler yaklaşık 400 nm dalga boyunda UV ışık ile serbest radikal üretirler) olarak daha fazla görülürler. Eritropoetik porfiriya genel olarak akut ataklar halinde oluşurlar ve porfirin başlangıç maddeleri (PBG, ALA) vücutta birikir (Murphy, 1999).

1.5.8.1.1 Hepatik Porfirin Bozuklukları

Bu hastalıklar; akut intermittant porfiriya (AIP), hereditör koproporfiriya (HC), variegate porfiriya (VP), porfiriya kutanea tarda (PCT) ve ALAD eksikliğine bağlı porfiriya olmak üzere beş grupta toplanmıştır.

1.5.8.1.1.1 Akut İntemittant Porfiriya (AIP)

Bu hastalık, porfobilinojen deaminaz enzim eksikliğine bağlı olarak meydana gelmektedir. Fotosensitivitenin olmadığı bir porfirin bozukluğudur. Otozomal dominant geçiş gösterir ama klinik penetrasyonu değişken olabilir. Prevalansı 1-2/100000 arasında değişir. Klinik presentasyonu şiddetli karın ağrıları, bulantı kusma ile veya periferik motor nöropati ve otonom nöropati (sinuzal tasikardi, postural hipotansiyon, uriner retansiyon vb.) gibi nörolojik semptomlar görülebilir.

PBG ve ALA'nın fazlasının idrar ile atılımı akut ataklar sırasında karakteristiktir. PBG ve ALA'nın derişimleri ile klinik semptomların şiddeti paralel değildir. ALA ve PBG'nin normal olduğu latent dönemlerde eritrosit PBG deaminaz enzim analizi ile teşhis oluşturulabilir. Gaitada ve idrarda porfirin değerleri normal düzeydedir.

1.5.8.1.1.2 Herediter Koproporfiya (HC)

Bu hastalık, koproporfirinojen oksidaz enziminin eksikliğine bağlı olarak meydana gelmektedir. Bu hastalıkta da AIP'ya benzeyen klinik semptomlar görülür. Burada AIP'dan farklı olarak %30 hastada deri lezyonları oluşabilir. Otozomal dominant geçişlidir. Akut ataklar sırasında, idrar PBG ve ALA'nın atımı yanında, gaita koproporfirin III atımının da arttığı gözlemlenmiştir.

1.5.8.1.1.3 Variegate porfiriya (VP)

Bu hastalık, protoporfirinojen oksidaz enzim eksikliğine bağlı olarak meydana gelmektedir. Akut atakları ile birlikte, travma ve güneşe hassas deri lezyonları bu hastalık için spesifiktir. Hiperpigmentasyon elde ve yüzde sıklıkla oluşur. Otozomal dominant geçişlidir. Akut ataklar sırasında idrar PBG, ALA ve koproporfirin atılımı yanında, gaita protoporfirin atılımında da artış görüldüğü gözlemlenmiştir. Eritrosit porfirinleri normal düzeydedir.

1.5.8.1.1.4 Porfiriya Kutanea Tarda (PCT)

Bu hastalık, uroporfirinojen dekarboksilaz enzim eksikliğine bağlı olarak meydana gelmektedir. Dünyada en yaygın olarak görülen porfirin bozukluğudur. Nöropsikiatrik semptomlar oluşmazken güneşe maruz kalan alanlarda, kronik eritem ve ulserasyonlarla karakterizedir. Cilt lezyonları erkeklerde puberteden sonra oluşur. Cilt lezyonlarına ek

olarak hiperpigmentasyon, alında, yanakta ve kol bölgesinde hipertrikoz (asırlı kıllanma), bazı alanlarda alopesi ve skleroderma benzeri farklılıklar da oluşabilir (Vantuylvanserooskerken, 2010). Otozomal resesif geçişlidir. Primer ve sekonder formları bulunmaktadır. Bu iki formdan farklı Tip 3 olarak adlandırılan uroporfirinojen dekarboksilaz enzim aktivitesinin normal olduğu, bir form daha belirtilmiştir (Sassa, 2006). Bu formun içeriği tam olarak bilinmemektedir. İdrarda ALA ve PBG düzeyleri normal iken, idrar uroporfirininde çok fazla artış meydana gelir.

1.5.8.1.1.5 ALAD Eksikliğine Bağlı Porfiriya

Bu hastalıkta idrar ALA artışı gözlemlenmektedir. Şimdiye kadar çok az kişide bu hastalığa rastlanılmıştır.

1.5.8.1.2 Eritropoetik Porfirin Bozuklukları

Bu hastalıklar, eritropoetik protoporfiriya (EPP) ve konjenital eritropoetik porfiriya (CEP) olmak üzere iki gruba ayrılır.

1.5.8.1.2.1 Eritropoetik Protoporfiriya (EPP)

Bu hastalıklar, mitokondriyal bir enzim olan ferroselatazin yetersizliğinde oluşan, eritrosit protoporfirinin yüksek derişimlerde bulunduğu olduğu orta derecede fotosensitizasyon ile devam eden bir porfirin bozukluğudur. Bu hastalıkta protoporfirin karaciğerde de birikir. Değişken geçiş özelliği bulunmaktadır. Fakat genel olarak otozomal dominant geçişlidir. Ferroselatazin aktivitesi kemik iliğinde, periferik kanda, karaciğerde azalmış durumda bulunur. Küçük yaşlarda güneşe maruz kalan bölgelerde en çok yanaklarda, burunda ve elin dorsal kesimlerinde kısa bir sürede oluşan ağrı, yanma, eritem hastalığın semptomlarındandır. Lezyonlar nedbesiz (doğal bir yaralanmanın ya da bir ameliyat sırasındaki cerrahi işlemin ardından, derinin dermis tabakasındaki yaralanmanın doğal bir sonucu olup, iyileşme sırasında fonksiyonel deri dokusunun bağ dokusu ile yer değiştirmesi sayesinde ortaya çıkan bir belirti) olarak aylarca kalabilir. Eritrosit protoporfirini yüksek seviyede; idrar ALA, PBG ve total porfirinleri normal seviyede olur. Eritrosit protoporfirinin hepatobiliyer sistemde fazla birikmesine bağlı olarak bu hastalarda kolestaz ve karaciğer hasarı gibi komplikasyonlar oluşabilmektedir.

1.5.8.1.2.2 Konjenital Eritropoetik Porfiriya (CEP, Gunther hastalığı)

Bu hastalıklar, uroporfirinojen III sentaz eksikliği sonucu meydana gelmektedir. Otozomal resesif geçişlidir. Çok nadir yakanılınan bir porfirin hastalığıdır. Çocukluk döneminin erken yaşlarında ortaya çıkar. Hemolitik anemi ve parmaklarda, burunda ve kulakta şiddetli bir şekilde kronik deri lezyonları görülür. Kaslarda ve kirpiklerde kayıp, hatta kıkırdak doku kaybı bile meydana gelebilir. Uroporfirin I, koproporfirin I ve koproporfirinojen I dokularda birikir. Bunlar vücuttan idrar ve gaita ile atılır. İdrar ALA ve PBG atımı normal seviyededir.

1.5.8.2 Sekonder Porfirin Bozuklukları

Bu hastalıklarda porfirin metabolizması bozuklukları kalıtsal enzim eksikliğinden değil de, toksin ya da ilaçlarla sekonder olarak meydana gelen enzim inhibisyonuna bağlıdır (Tablo 1.3). Bu hastalıklar ilk kez 1987 yılında porfirinuri ve porfirinemiler şeklinde Doss ve çalışma arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Doss ve çalışma arkadaşları idrarda uroporfirin artışı olmadan yüksek koproporfirin artışı, ALA ve PBG artışını eritrositlerde ise çinko-protoporfirin artışını gözlemlemişlerdir (Doss 1987).

Tablo 1.3: Sekonder porfirin bozuklukları.

Genetik bozukluklar Dubin-Johnson sendromu Hereditör tirozinemi Bronz bebek sendromu	Karaciğer hastalıkları Siroz Kronik aktif hepatit Kolestaz
Metabolik bozukluklar Hematolojik hastalıklar (Lösemi, talasemi, inefektif eritropoez) Fe metabolizma bozuklukları Fe eksikliği anemisi Hemosiderozis Hemokromatozis	Maligniteler Hepatosellüler karsinom Pankreatik karsinom
Toksik nedenler Ağır metal zehirlenmeleri Organotoksinler Alkol	İnfeksiyöz hastalıklar Akut poliomyelit Mononükleozis

Tablo 1.4: Hem biyosentez yolu enzimler ve sınıflama ve kendi defektleri ile beraber hastalıkların kalıtsallıkları.

ENZİM	KROMO-ZOMDA-Kİ YERİ	HASTALIK	KALITSALLIK	HEPATİK	ERİTROPOETİK	A K U T	KUT AN ÖZ
ALA Sintaz Eritroid	Xp 11.21	Sideroblas-tik Anemi	X'e bağlı Resesif				
ALA Dehidrataz	9q34	ADP	Otozomal Resesif	X		X	
Porfobilinoje n Deaminaz	11q24.1 q24.2	Akut interminat porfiria (AİP)	Otozomal Dominant	X		X	
Üroporfirinoj en III kosintaz	10q25.2	Konjenital Eritropoe-tik porfiria	Otozomal Resesif	X			X
Üroporforinoje n Dekarboksilaz	1p34	Porfiria kuatena tarda (PCT)	Otozomal Dominant	X			X
		Hepato eritropoetik porfiria (HEP)	Otozomal Resesif	X	X		X
Koproporfirinj en oksidaz	3q12	Hereditör koproporfiria (HCP)	Otozomal Dominant	X		X	X
Protoporfirinoj en Oksidaz	1q22yada 23	Variet porfiria (VP)	Otozomal Dominant	X		X	X
Ferroçelataz	18q21.3 ya da 22	Eritropoetik protoporfiria (EEP)	Otozomal Dominant		X		X

1.5.9 Porfirinlerin Kullanım Alanları

Porfirinler kimyada büyük ilgi görmektedir. Bu sebeple porfirinler üzerinde birçok bilim adamı tarafından deneysel ve teorik olarak çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Fotofiziksel özelliklere ve iyi tanımlanmış üç boyutlu geometrilere sahip porfirin ve porfirin türevleri, kimyada ilgi çekici sentetik hedefler oluşturmuştur (Götz, 2009). Porfirinler, hem, klorofil ve B₁₂ vitamini gibi biyolojik moleküller için önemli öncü bileşikler olup doğal olarak oluşabilirler (Calvete, 2004; Peters, 2006).

Porfirinler elektron transferi, oksijen bağlama ve C-H bağı aktivasyonu gibi önemli kimyasal işlemlerde görev yaparlar (Götz 2009; Peters 2006). Porfirin makro döngüsünün temel yapısı, dört metin köprüsü ile birbirine bağlanmış dört pirolük alt birimden oluşur. Porfirinin kimyasal stabilitesini değiştirmeden, mevcut pirol pozisyonlarında merkezi atom ve/veya çevresel süstitüentlerin varyasyonundan oluşan çok sayıda yapısal değişiklik elde edilebilir (Calvete, 2004; Starners, 2001).

Porfirinlerin UV ışık altında absorplanmaları, onların optik materyaller üretiminde kullanılmalarına olanak sağlamaktadır. Porfirinlerin bu özelliğinden yola çıkılarak doğrusal olmayan optik özelliklere sahip organik ve organometalik bileşikler ve cihaz konfigürasyonları önerilmiş ve geliştirilmiştir.

Birçok bilim adamı porfirinlerin fotofiziksel, elektrokimyasal ve kimyasal özelliklerini ayarlamak için porfirinleri dendrimerler içinde kapsüllenmesi için araştırmalarda bulunmuşlardır (Hecht, 1999,2000; Li, 2009; Matos, 2000). Porfirinlerin boyutlarının büyük olması ve konuk-konak etkileşimleri olasılığı nedeniyle dendritik sensörlerin ve katalizörlerin tasarımı için öncü moleküller oldukları saptanmıştır (Hecht, 1999). Ayrıca porfirinler ve metaloporfirinler; süstitasyon tipi ve pozisyonuna, duyarlılıklarından ve komşu kromoforların varlığından dolayı dendrimerik yapıların özelliklerinin değerlendirilmesinde kullanılan fotofiziksel problemlerdir.

Porfirinler, moleküler sensörler, moleküler tanıma, bor nötron yakalama terapi (BNCT), virüs yıkımı, DNA'nın ayrıştırılması, veri depolama, non-lineer optik uygulamalar, güneş pilleri, hidrojen eldesi, katalitik uygulamalar ve elektrokromizm gibi birçok alanda uygulanarak kullanılırlar.

BNCT, termal nötronların seçici olarak tümör hücrelerine yerleşmiş ^{10}B çekirdekleri ile çevrenmesidir. Nötronların çevrenmesiyle dokuya yaklaşık 2.4 MeV kinetik enerjili ^7Li ve ^4He çekirdekleri saçılır. Saçılan parçacıklar aşırı sitotoksik etki meydana getirirler. Bu parçacıklar dokular içerisinde en fazla bir hücre çapı kadar yol alabilirler. Bu sebepten dolayı sadece içinde buldukları tümör hücrelerinin ölümünü gerçekleştirebilirler.

Polipridil rutenyum kompleksleriyle oluşturulan nano kristal yapıları boyar maddeler, duyarlaştırılmış güneş pillerinin ışıktan elektrik enerjisine dönüşümleri başarılı bir şekilde sonuçlandırılmıştır (Nazeeruddin, 2005; Han, 2012). Fakat bu işlemin maliyetinin yüksek olması ve rutenyumun yaygın olarak bulunmaması sebebiyle daha ucuz ve güvenilir boyar maddelerin sentezine başvurulmuştur.

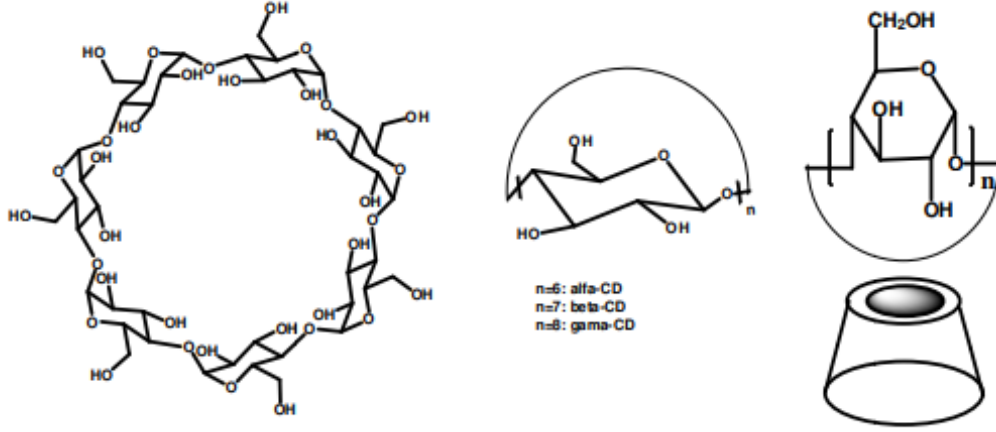
Bitki ve bakterilerin fotosentetik merkezlerindeki enerji porfirin tabanlı kromoforlarda toplanmaktadır (Hasobe, 2005). Absorplanan ışık enerjisi, kimyasal enerjiye dönüştürülür. Fotosentetik tepkime merkezlerinde meydana gelen enerji aktarımından yola çıkılarak güneş pili uygulamalarında da porfirin molekülü sentezlenmiştir (Li, 2013). Porfirin temelli boyar maddelerin avantajları; görünür bölgedeki yüksek absorpsiyon katsayıları, rijit molekül yapıları ve tepkime vermeye uygun dört mezo ve sekiz beta pozisyonları içermesidir.

O'Regan ve Gratzel tarafından 1991 yılında ilk boyar madde ile duyarlaştırılmış güneş pili (DSSC) yapılmıştır. Elde edilen bu pil günümüzde 'Gratzel hücresi' olarak adlandırılmaktadır (O'Regan ve Gratzel, 1991). DSSC'lerde porfirinlerin kullanıldığı ilk çalışmada Gratzel tarafından 1993 yılında gerçekleştirilmiştir.

1.6 Siklodekstrinler

1.6.1 Siklodekstrinlerin Tarihçesi

Nişastanın enzimatik olarak parçalanmasıyla maltoz, maltotrioz ve glukoz oluşur. Oluşan yapı düz zincirli veya dallanmış olarak bulunan maltooligomerlerdir. Bu yapılar dekstrinler olarak adlandırılırlar (Szejtli, 1988). Dekstrinler amorf, higroskopik, heterojen yapılar halinde bulunurlar (Frömming ve Szejtli, 1994).



Şekil 1.126: Siklodekstrinin yapısı.

Siklodekstrin, glukotransferaz enzimiyle nişastanın parçalanması sonucunda oluşan primer ürün bir intermoleküler tepkimeye girerek, birbirlerine α -(1,4) glukozidik bağlarla bağlanmış 6,7,8-D-glukopiranoz üniteleriyle oluşan ve hidrofobik bir iç boşluk ile hidrofilik dış yüzeye sahip siklik oligosakkaritler (siklodekstrinler) meydana gelir (Szejtli, 1991).

Siklodekstrinler (CD'ler) ilk kez 1891 yılında Villiers tarafından çalışılmıştır. Yapılan çalışmada nişasta içeren ortamda büyüyen *Bacillus amylobacter* mikroorganizmanın kültür ortamından, az miktarda kristal bir madde izole edilmiştir. Bu kristal maddenin selüloza benzemesi nedeniyle maddeye *cellulosine* ismi verilmiştir.

Villiers'in çalışmasının ardından 1903-1911 yılları arasında Schardinger yaptığı çalışmalarda elde edilen kristal yapının kristal dekstrin α ve kristal dekstrin β adının verildiği iki oligo sakkarit olduğunu belirtmiştir. Daha sonra CD'lerin enzim kaynağı olan *Bacillus macerans*'ı izole etmeyi başararak, siklik oligo sakkaritlerinin izolasyonunu ve hazırlanış aşamalarının yapılmasının öncülerinden biri olmuştur. Peingsheim 1911-1935 yılları arasında yaptığı araştırmalarda bu yapıların pek çok kimyasal madde ile stabil sulu kompleksler meydana getirdiğini belirtmiştir.

Freudenberg ve Meyers-Delius tarafından 1938 yılında yapılan çalışmada, CD'lerin α -(1,4) ile bağlı D-glukopiranoz ünitelerinden oluştuğunu bildirmişlerdir. Freudenberg ve Cramer tarafından 1953 yılında yapılan çalışmada γ -CD keşfederek CD'lerin kimyasal yapılarını

açıklamışlardır. Powell ve Wetters yaptıkları çalışmada 6, 7, 8 glukopiranoz ünitelerinden oluşan (α -), (β -) ve (γ -) CD'leri bulmuşlardır. French ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise delta ve epsilon CD'ler elde edilmiştir (Bekers, 1991; Çelebi, 1987; Harada, 1984).

1.6.2 Siklodekstrinlerin Oluşumu

CD'lerin oluşumu iki basamakla gerçekleşir. İlk olarak *Bacillus macerans*, *Klebsiella pneumonia* veya *Alcalophile bacillus* suşlarından siklodekstrin glikozil transferaz enzimi elde edilir.



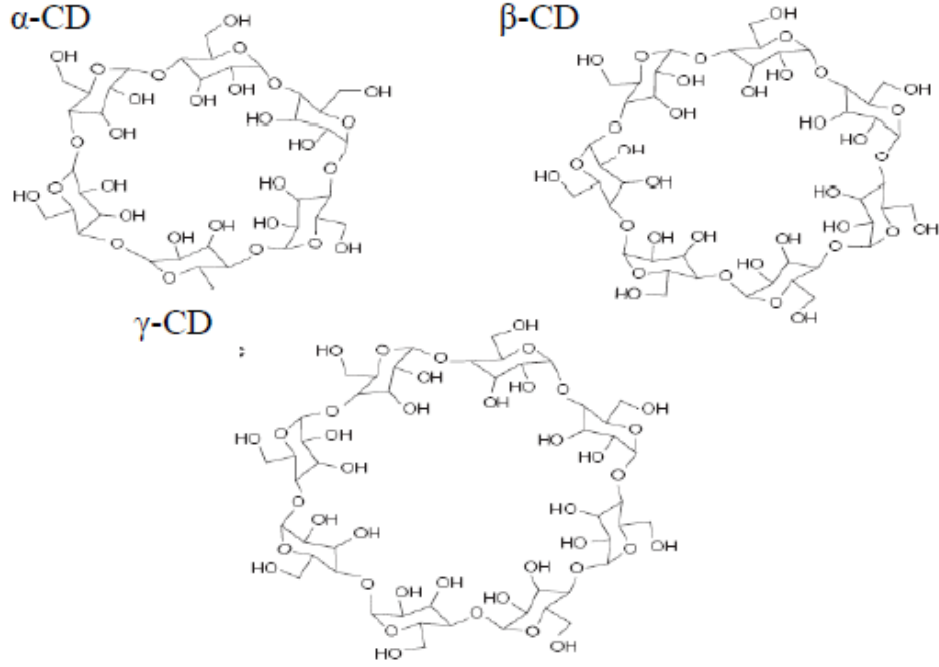
Şekil 1.127: SGTaz'ın üç boyutlu görünümü.

Kültür ortamının hücre bulundurmeyen filtratı ham olarak enzimi içermekte olup, daha sonra konsantrasyon artırılarak saflaştırılır. Hidrolize olmuş nişastanın bu enzimle etkileşimi sonucunda (α -), (β -) ve (γ -) CD'ler ve asiklik dekstrinlerin bir karışımı oluşur. Nişastanın enzimatik degradasyonu ile meydana gelen siklik ve asiklik ürünler değişik yöntemlerle birbirlerinden ayrılırlar (Szejtli, 1994).

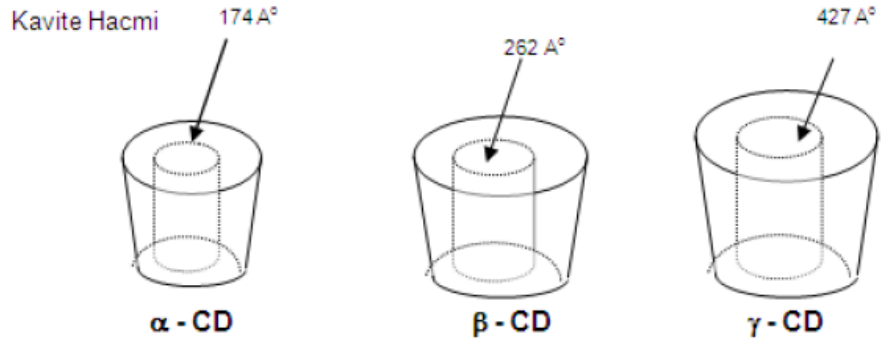
1.6.3 Doğal Siklodekstrinler

Doğal siklodekstrinler glukopiranoz birimlerinden meydana gelen; makrohalka şeklinde, kristalize, homojen maddelerdir. Siklodekstrinler, moleküldeki α -1,4-glukozidik bağlı glukopiranoz birimlerinin sayısına göre adlandırılırlar. α -CD, β -CD, γ -CD'ler birer doğal siklodekstrinlerdir. α -CD, β -CD ve γ -CD'nin kimyasal yapıları ve kavite hacimleri Şekil

1.128. ve Şekil 1.129’da gösterilmiştir. Ayrıca Tablo 1.5’te bu üç siklodekstrinin özellikleri gösterilmiştir (Bilensoy ve Hıncal, 2008).



Şekil 1.128: Doğal siklodekstrinlerin kimyasal yapıları.



Şekil 1.129: Doğal siklodekstrinlerin boşluk hacimleri.

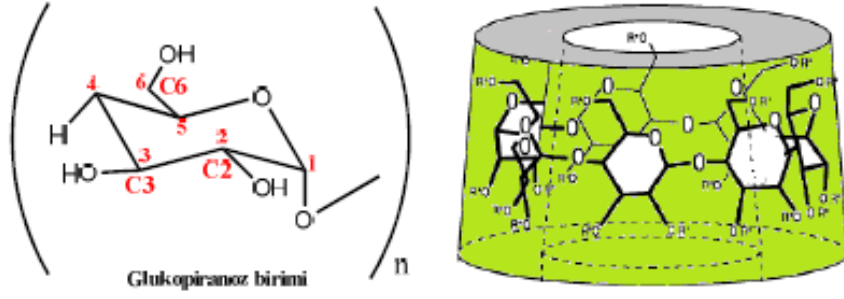
Tablo 1.5: α -CD, β -CD, γ -CD'lerin özellikleri.

Siklodekstrin	Glukopiranoz ünite sayısı	Boyutlar (nm)			Halka açılma $t_{1/2}$ (sa)
		Derinlik	Dış çap	İç çap	
α -CD	6	0.78	1.37	0.57	33
β -CD	7	0.78	1.53	0.78	29
γ -CD	8	0.78	1.69	0.95	15

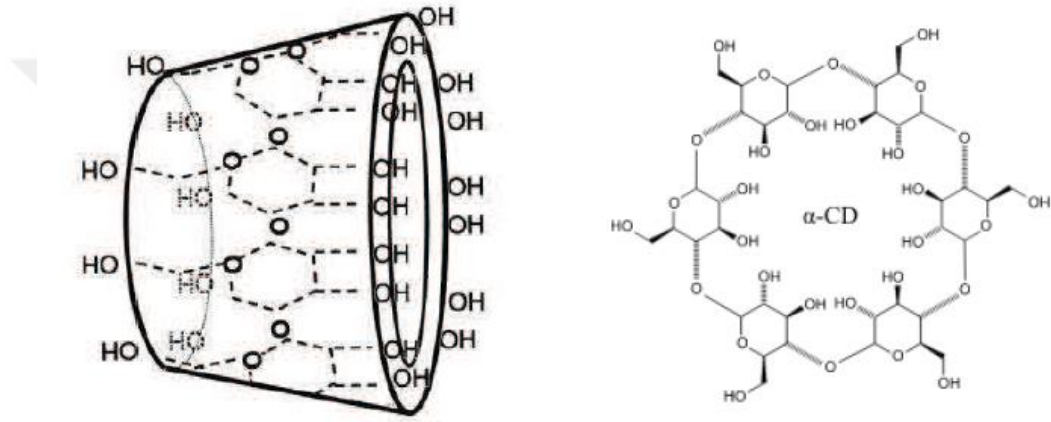
1.6.4 Siklodekstrinlerin Fizikokimyasal Özellikleri

Siklodekstrinler en az altı glikopiranoz ünitesinden meydana gelirler. Sterik engel sebebiyle altıdan az glikopiranoz ünitesi içeren siklodekstrinler oluşmaz. Altı adet glikopiranoz birimi içerenler alfa (α -), yedi adet içerenler beta (β -), sekiz adet içerenler gama (γ -) siklodekstrin (CD) olarak isimlendirilirler. Teorik olarak sekizden fazla glukopiranoz ünitesi içeren siklodekstrinler de elde edilebilir. Nitekim 10 glikopiranoz ünitesi içeren ϵ (epsilon), 11 glikopiranoz ünitesi içeren ζ (zeta), 12 glikopiranoz ünitesi içeren η (eta) ve 13 glikopiranoz ünitesi içeren θ (teta) CD'ler bilinmektedir. Bu moleküllerin sudaki çözünürlüklerinin yüksek olması ve düşük kompleks oluşturması gibi özellikleri nedeniyle fazla kullanılmamaktadırlar.

Siklodekstrinler, glukopiranoz ünitelerini birbirine bağlayan bağların serbest rotasyon yetenekleri olmadığından, siklodekstrinler silindirik bir molekül görüntüsünden ziyade kesik koniyi anımsatan bir yapıya sahiptirler (Şekil 1.130). Bu yapıya göre primer hidroksil grupları kesik koninin dar kısmında bulunan glukoz ünitelerinde ki C_6 atomunda, sekonder hidroksil grupları geniş kısımda C_2 ve C_3 atomlarında bulunurlar (Şekil 1.131). Buna göre her bir glukoz birimi 3 süstitüe olabilen hidroksil grubu içerir; buda α -CD için 18 , β -CD için 21 ve γ -CD için 24 adet tepkimeye girebilecek hidroksil grubu demektir (Szente ve Szejtli, 1999).

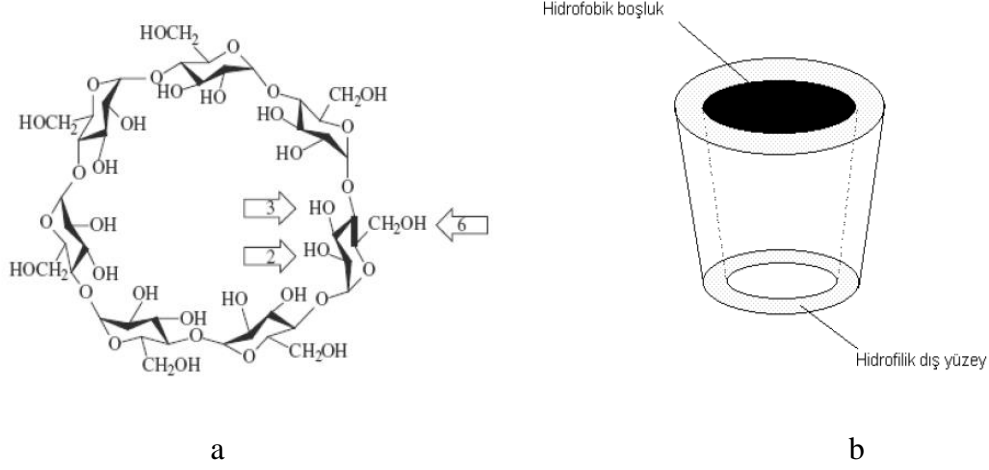


Şekil 1.130: Siklodekstrinin üç boyutlu yapısı.



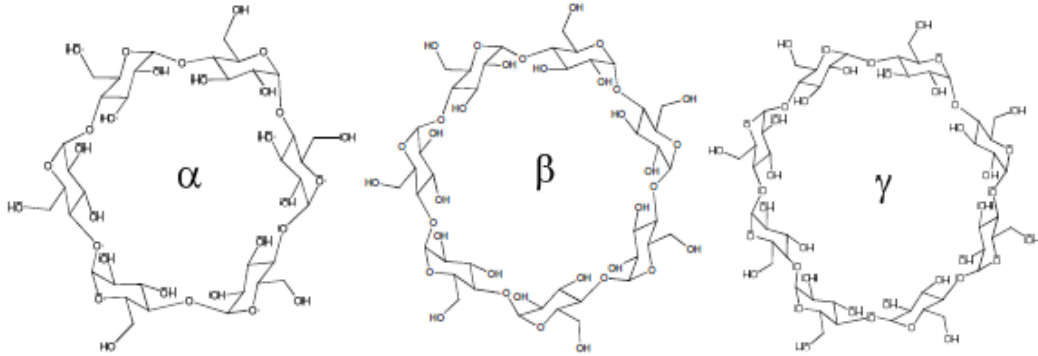
Şekil 1.131: Siklodekstrinlerin, kesik koni şeklindeki gösterimi ve açık formülü.

Siklodekstrinlerde boşluğun içi oksijen köprüleri ve hidrojen atomları ile kaplıdır. Burada glikopiranoz birimlerinin hidroksil grupları dış yüzeye hidrofilik bir özellik vermektedir. Boşluğun glikozidik oksijen köprüleri ile sıralanmasıyla, C₂ ve C₃ atomlarındaki sekonder hidroksil grupları arasındaki hidrojen bağları, boşluğa hidrofobik bir özellik kazandırmaktadır (Şekil 1.132b) (Duchene ve Wouessidjewe, 1990).



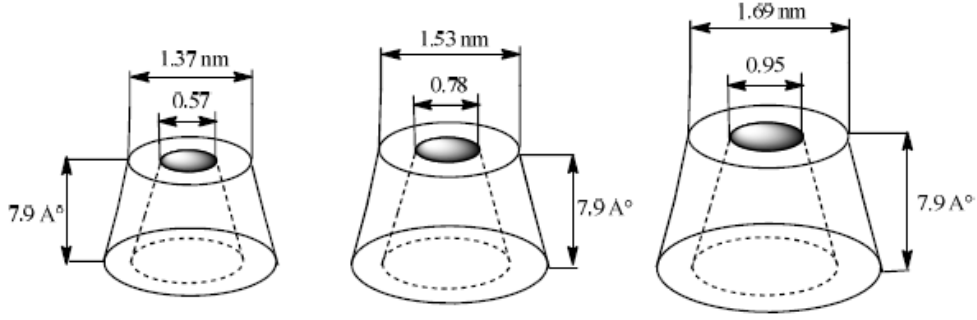
Şekil 1.132: Hidroksil gruplarının siklodekstrin molekülü üzerindeki konumları ve hidrofobik ve hidrofilik kısımları.

En fazla kullanılan siklodekstrinler (α), (β) ve (γ) CD'lerdir (Şekil 1.133).



Şekil 1.133: α , β ve γ CD'lerin kimyasal yapıları.

Siklodekstrinlerle konak-konuk türü komplekslerin oluşturulması, siklodekstrinlerin boşluk çaplarıyla ilgilidir. α -CD en küçük çapa 5 Å sahiptir, bu nedenle kompleks oluşturmak için çok uygun değildir. β -CD'nin çapı 6 Å, γ -CD'nin çapı ise 8 Å olup pek çok molekül ile kompleks oluşturabilmektedirler (Şekil 1.134).



Şekil 1.134: Sırasıyla α -, β -, γ -, siklodekstrinlerin moleküler boyutları.

Siklodekstrinler; tatlı, beyaz, nem çekmeyen, kokusuz, kristal toz yapısında maddelerdir. Siklodekstrinler, sükröz veya nişasta kadar kararlı olup, bozulmadan yıllarca saklanabilirler. α, β, γ -, siklodekstrinlerin fizikokimyasal özellikleri Tablo 1.6.'da gösterilmiştir.

Tablo 1.6: α -, β -, γ -, siklodekstrinlerin fizikokimyasal özellikleri.

Siklodekstrinler	α -CD	β -CD	γ -CD
Glukoz sayısı	6	7	8
Boşluk çapı (Å°)	5	6	8
Yükseklik (Å°)	7.9	7.9	7.9
Çap (Å°)	14.6	15.4	17.5
Yaklaşık boşluk hacmi (Å°)	174	262	427
Molekül ağırlığı	973	1135	1297
Sudaki çözünürlük (mg/10mL)	14.5	1.85	23.2
Erime noktası (°C)	275	280	275
Kristal suyu % ağırlık	10.2	13.2-14.5	8.13-17.7
1 g CD'deki □□ boşluk hacmi (mL)	0.10	0.14	0.20

CD'ler kristal durumdayken kanal ve kafes formu olmak üzere iki farklı halde bulunurlar. Kanal formunda kafa-kuyruk ya da kafa-kafa halinde CD'ler birbirleri üzerine dizilip, iç boşlukları kanal oluşturur. Kompleks yapacak olan konuk moleküller oluşan kanal içerisine girerler. Kafes formunda ise bir CD molekülünün boşluğu her iki taraftan

CD'lerle örtülür. Kafes formu kristal yapıda CD molekülleri, çapraz veya briket duvar yapısı halinde bulunurlar. Kristal formdaki CD'lerde su molekülleri hem CD içerisindeki boşlukta hem de kristal yapının iç bölümlerinde bulunmaktadır. Konuk-konak kompleksleri, uygun büyüklükteki konuk molekülleri ile su moleküllerinin yer değiştirmesiyle gerçekleşir (Szejtli, 1989; Frömning ve Szejtli, 1994).

CD'ler, 200°C'nin üzerinde bozunmaya başlarlar, sabit bir erime noktaları bulunmamaktadır. Araştırmalar sonucunda erime noktası, gözlemlenen termoanalitik özellikler moleküldeki su içeriğine, kristal yapısına, ısıtma hızına ve atmosferik koşullara bağlı olarak değişebilir. CD'lerin çözelti durumundaki konformasyonları kristal halde görülen ile hemen hemen aynıdır. Bu özellik primer ve sekonder hidroksil gruplarının çözünmüş ya da kristal durumda iken benzer konformasyonda olduklarını gösterir. Bu durum ise CD'lerin olağan dışı çözünürlüklerini açıklar. α -CD ve γ -CD'in çözünürlüğü β -CD'inkinden sırasıyla 7 ve 14 kat daha yüksektir. β -CD, esnek olmayan bir yapıya sahiptir. α -CD'deki hidrojen bağı köprüsü tamamlanmamıştır. γ -CD ise daha esnektir. β -CD molekülünde molekül içi oluşan hidrojen bağları CD molekülünün monosiklik yapısını kararlı yapılarak CD molekülünün sabit bir yapı almasına neden olmaktadır. Bununla beraber bu hidrojen bağları CD molekülünün su ile etkileşimini engelleyerek β -CD'in çözünürlüğünün düşük olmasına sebep olmaktadır. Genel olarak doğal CD'lerin sudaki çözünürlüğü sıcaklık değişimi ile paralel olarak değişmektedir (Bekers, 1991; Frömning ve Szejtli, 1994; Szejtli, 2004)

Tablo 1.7: Siklodekstrinlerin farklı sıcaklıklarda sudaki çözünürlüğü (Frömning ve Szejtli, 1994).

Sudaki çözünürlük (mg CD/g su)			
T (°C)	α -CD	β -CD	γ -CD
20	90	16.4	185
25	127	18.8	256
30	165	22.8	320
35	204	28.3	390
40	242	34.3	460
45	285	44.0	585
50	347	52.7	-

Tablo 1.8: CD'lerin farklı organik çözücülerdeki çözünürlükleri (g/100 mL, 25 °C).

Organik çözücü	α -CD	β -CD	γ -CD
Metanol % 100	çözünmez	çözünmez	> 0.1
Metanol % 50	0.3	0.3	208
Etanol % 100	çözünmez	çözünmez	> 0.1
Etanol % 50	> 0.1	1.3	2.1
İzopropanol	çözünmez	çözünmez	> 0.1
Aseton	çözünmez	çözünmez	> 0.1
Kloroform	çözünmez	çözünmez	çözünmez
Piridin	7	37	
Tetrahidrofur	çözünmez	çözünmez	çözünmez
Dimetilformamid	54	32	
Dimetilsülfoksit	2	35	
Etilenglikol	9	21	
Propilenglikol	1	21	
Gliserin	çözünmez	4.3	

1.6.5 Siklodekstrin Türevleri

Siklodekstrinlere modifiye yapılarak farklı özellikler kazandırmak amacıyla fizikokimyasal özelliklerinin değiştirilmesi, kompleks oluşum kapasitelerinin artırılması ile kimyasal olarak yeni özelliklere sahip moleküller elde edilebilir. Elde edilen fonksiyonlandırılmış siklodekstrinler, doğal siklodekstrinlerden farklı, hatta daha iyi özelliklere sahip moleküller olabilmektedirler.

Siklodekstrinlerde modifikasyonların başlangıç noktası olan fonksiyonel gruplar çok fazla bulunmaktadır. Modifikasyonların başlangıç noktası olan bu fonksiyonel gruplar α -CD'de 18, β -CD'de 21 ve γ -CD'de bulunan 24 adet hidroksil gruplarıdır. Bu kadar çok sayıda hidroksil grubunun bulunması, siklodekstrinlere çok fazla kimyasal modifikasyon olanağı sağlamaktadır. Siklodekstrinlerin hidroksil gruplarının dikkate alındığında önemli iki unsur bulunmaktadır. Bunlar:

- 1-) Hidroksil gruplarının nükleofilik gücü
- 2-) Kullanılan reaktiflerin siklodekstrinlerle kompleks oluşturma kabiliyetleri

C₃ konumundaki -OH grubunun reaktivitesi en düşüktür. C₂ konumundaki hidroksil daha asidik olduğundan reaktivitesi biraz daha yüksektir. C₆ konumundaki -OH grubu daha nükleofilik olduğundan reaktivitesi oldukça yüksektir. Hidroksil gruplarının reaktivitelerinin farklı olması sebebiyle siklodekstrinler seçimli olarak türevlendirilebilir.

Siklodekstrinlerin modifiye edildiklerinde sağladığı avantajları şu şekilde sıralayabiliriz:

- Suda çözünürlüğü az olan moleküllerin çözünürlüğünü arttırmak, suda çok az çözünen β -CD'nin çözünürlüğünü arttırmak
- Suda çözünebilir moleküllerin, ilaçların salınım özelliklerini değiştirmek, kontrollü salınımını sağlamak
- Kompleks oluşum kapasitesinde artış sağlamak
- CD'lerin biyolojik membranlardan geçişini arttırmak
- Doğal CD'lerin önemli bir yan etkisi olan hemoliz ve nefrotoksisiteyi ortadan kaldırmak
- CD'lere kendi kendine düzenleme özelliği kazandırarak ilaç taşıyıcı sistem oluşturmak (Bilensoy, E. ve Hincal,2008).

1.6.5.1 Siklodekstrinlerin Fonksiyonlandırılması

Siklodekstrinler mono ve çoklu olmak üzere iki şekilde fonksiyonlandırılır. Mono fonksiyonlandırmada siklodekstrin molekülüne sadece bir hidroksil grubu üzerinden bir molekülün bağlı olduğu düşünülmelidir. Çoklu fonksiyonlandırmada ise birden fazla hidroksil grupları üzerinden bir molekülün bağlı olduğu düşünülmelidir.

Mono fonksiyonlandırma, hidroksil gruplarının bir elektrofil ile tepkimesi sonucu elde edilir. Hidroksil gruplarının farklı konumlarda bulunması istenilen yerlerde modifikasyon yapmamızı sağlar. Farklı konumların, reaktivite ve kimyasal özelliklerinin farklı olması, özel ürünlerin elde edilmesinde kullanılabilir (Bender, 1978).

En çok kullanılan başlangıç molekülü, mono-6-deoksi-6-tosil- β -siklodekstrin (TsCD)'dir. TsCD, *p*-toluensülfonilchlorürün β -CD ile tepkimeye girmesi ve ürünün suda kristallendirilmesiyle elde edilir (Mazzaglia, 2003; Sortino, 2006). Bu sülfonathlı CD'ler bir ara basamak gibi kullanılarak türevli siklodekstrinlerin eldesine geçilir. Bazı nükleofiller siklodekstrindeki tosil gruplarıyla yer değiştirerek, modifiye siklodekstrinlerin eldesinde kullanılırlar. Bu nükleofiller; azid, iyodür, tiyoasetat,

hidroksilamin, aril ya da poli-alkilamin gibi nükleofillerdir (Petrak, 2005; Challa, 2005; Loftsson, 1997).

Siklodekstrinlerin türevleri üç ana grup içerisinde toplanır:

1-) Hidrofilik siklodekstrinler: Sudaki çözünürlüğü düşük olan ilaçların çözünürlüğünü ve çözünme hızını arttırlar (Kimura, 2000).

2-) Hidrofobik siklodekstrinler: Suda çözünebilir ilaçların çözünme hızını geciktirir, ilaçların taşıyıcılardan salımlarını değiştirirler (Horiuchi, 1990).

3-) İyonize siklodekstrinler: İnküzyon kompleksi oluşturma kapasitesini artırır (Gorecka, 1995), çözünme hızını değiştirir (Savolainen, 1998) ve ilaçların lokal irritasyonunu azaltırlar (Stella, 1995)

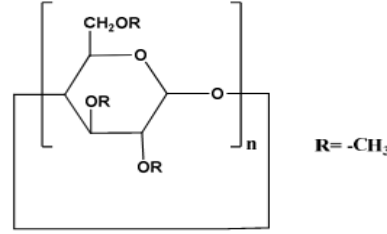
Tablo 1.9: Farmasötik açıdan önemli olan β -CD türevleri.

Siklodekstrin türevi	Süstitüent konumu	Süstitüent
Hidrofilik türevler <ul style="list-style-type: none"> • Metillenmiş β-CD • Hidrosialkillenmiş β-CD • Dallanmış β-CD 	2,6-; 2,3,6- Rastgele 6-	-O-CH ₃ -OCH ₂ -CH(OH)-CH ₃ -glukozil, -maltozil
Hidrofobik türevler <ul style="list-style-type: none"> • Etilenmiş β-CD • Parasetillenmiş β-CD 	2,6-; 2,3,6- 2,3,6-	-O-CH ₂ -CH ₃ -O-CO(CH ₂) _n CH ₃
İyonize olabilen türevler <ul style="list-style-type: none"> • Karboksialkil β-CD • Karboksimetil, etil β-CD • Sülfatlar • Alkil Sülfonatlar 	Rastgele 2,6-; 3- Rastgele Rastgele	-O-(CH ₂) _n -COONa -O-CH ₂ COONa; -OCH ₂ CH ₃ -O-SO ₃ Na -O-(CH ₂) _n -SO ₃ Na

β -CD boşluğunun, dar kısmında 7 adet birincil hidroksil grubu, geniş kısmında ise 14 adet ikincil hidroksil grubu bulunur. Tüm modifikasyonların başlangıç noktası bu hidroksil gruplarıdır ve pek çok fonksiyonel grup bu makrosiklik halkaya yerleştirilebilir (Szejtli, 1994).

İlaç taşıyıcı sistemlerin formülasyonunda yaygın olarak kullanılan CD'lerin türevlendirme yöntemleri aşağıda verilmiştir:

a-) Metillenmiş siklodekstrinler: C₂ ikincil ya da C₆ birincil hidroksil gruplarından (dimetil siklodekstrin) ya da C₂, C₃ ve C₆ (trimetil siklodekstrin) hidroksil gruplarının metilasyonu ile elde edilir. Metillenmiş siklodekstrinlerin en önemli dezavantajı sıcaklığın artmasıyla çözünürlüğün azalmasıdır. Buda hemolitik etki oluşturur. β -CD'nin metilasyonunun kısmi olmasına bağlı olarak gözlenen bu dezavantaj, ilacın güçlü bağlanmasına ve güçlü hemolitik etkinin oluşmasına neden olur (Debouzy, 1998).



Şekil 1.135: CD'nin metillenmesi.

b-) Hidroksialkillenmiş Siklodekstrinler: Alkali ortamda β -CD'in propilen oksit ile kondensasyonu sonucunda β -CD'in bir ya da birkaç hidroksiline 2-hidroksipropil grubunun bağlanmasıyla β -CD'ler hazırlanır (Duchene, 1990). Substitüsyon derecesi, böyle bir heterojen ürünü tanımlar ve bu da değişik şekillerde ifade edilebilir:

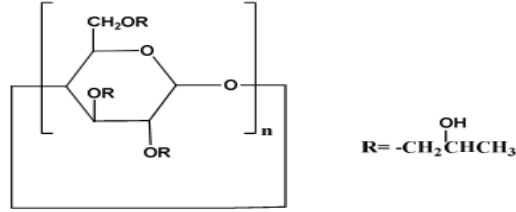
Substitüsyon derecesi (S): Bir glukopiranoz ünitesi üzerindeki substitüe olmuş hidroksillerin sayısıdır, bu sayı 1,2 veya 3 olabilir.

Ortalama substitüsyon derecesi (DS): Glukoz ünitesi başına substitüe olmuş hidroksillerin ortalama sayısıdır. CD halkasında bu sayı 0-3 aralığında değişebilir.

Ortalama molar substitüsyon (MS): Glukoz ünitesi başına hidroksipropil gruplarının sayısıdır. Bu değer 3.0'dan büyük olabilir çünkü propilen oksit, hidroksipropil substitüentinin hidroksil grubu ile etkileşebilir böylece oligomerik hatta propilen glikol yan zincirleri oluşur.

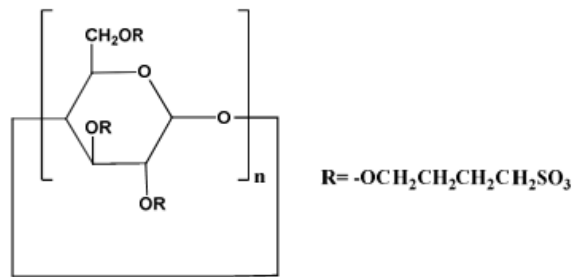
MS/DS=DP oranı, propilen glikol yan zincirinin polimerizasyon derecesini gösterir.

Süstitüsyon derecesi yükseldikçe yüzey aktivitesi, böylelikle de apolar özellik artar. Süstitüsyon ve derişim derecelerine bağı olan 2-hidroksipropil- β -CD'nin (HP- β -CD) ilaç çözümdürücü kapasitesi dimetil- β -CD'den (DİMEB) daha düşüktür (Szejtli, 1994).



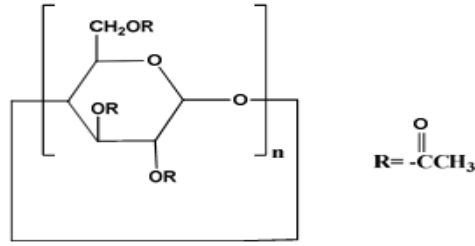
Şekil 1.136: CD'nin hidroksialkillenmesi.

c-) **Sulfobutileter gruplu- β -siklodekstrinler:** Suda çözümlü ve hidroksipropil siklodekstrinlere üstünlüğü kompleksleşme kapasitesinin yüksek olmasıdır (Zia, 1997). Kolesterol ve diğler membran lipidleri ile 1:2 oranında kompleks oluşturabilmesi sebebiyle diğler CD türevlerinden daha güvenlidir. Ticari adı ile Captisol® parenteral ve oküler sistemlerde kullanıldığı gibi osmotik tabletlerde de kullanılır. Bununla beraber dondurularak kurutmada yardımcı madde olarak kullanılmıştır.



Şekil 1.137: CD'nin sülfobutileterlenmesi.

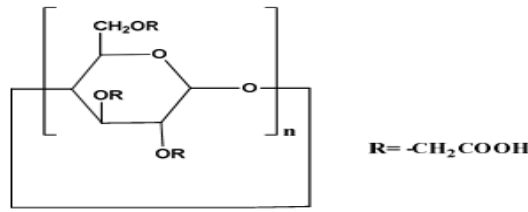
d-) **Açillenmiş siklodekstrinler:** Sudaki çözümlüğü süstitüsyon derecesine bağı olarak değışir. Çözümlüğü polaritesi az olan çözümlerde artar. Hidrofobik yapısından dolayı suda çözümlen ilaçların kontrollü salınımını sağılar (Komiya, 1984; Yavuz, 2009).



Şekil 1.138: CD'nin açillenmesi.

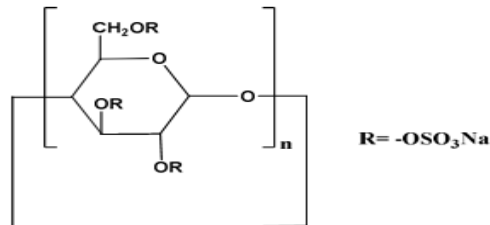
e-) Karboksimetiletillenmiş-β-siklodekstrinler (CME-β-CD):

İyonize siklodekstrinlerden olup enterik tipte taşıyıcı sistem hazırlamada kullanılır. Konuk-konak kompleksi oluşturma kapasiteleri ilacın partikül büyüklüğüne, yapısına ve yüküne bağlı olarak değişmektedir (Uekama, 1989; Yavuz, 2009).



Şekil 1.139: CD'nin Karboksimetiletillenmesi.

f-) Sülfatlanmış siklodekstrinler: Anyonik yapıdadır. Anjiogenik ve antiviral özelliklerinin yanı sıra heparin benzeri aktiviteye sahiptir (Uekama, 1998; Anand, 1990; Yavuz, 2009).



Şekil 1.140: CD'nin sülfatlanması.

g-) Amfifilik siklodekstrinler: Doğal siklodekstrinlerin farmasötik uygulamalardaki sınırlamalarını ortadan kaldırmak için sentezlenmiştir. Amfifilik siklodekstrinlerin yüzey aktif özelliklerini alifatik zincirin uzunluğu, yapısı, bağ tipi etkilemektedir.

Amfifilik siklodekstrinler ile nanopartiküller herhangi bir polimer, makromolekül veya sürfaktan kullanılmadan kendiliğinden oluşmaktadırlar. Bu nedenle nanopartikül hazırlanmasında sıklıkla tercih edilirler (Bilensoy ve Hıncal, 2008; Yavuz, 2009).

1.6.6 Siklodekstrinlerin Farmakokinetiği ve Toksikolojisi

1.6.6.1 Siklodekstrinlerin Enzimatik Degredasyonu

Siklodekstrinlerin, nişastanın hidrolizine neden olan enzimlere karşı rezistans göstermeleri önemli özellikleridir. β -amilaza karşı dayanıklıdırlar. α -amilaza karşı ise molekülün içine etki ettiklerinden dolayı siklodekstrinlerin hidrolizine neden olabilirler.

Metabolizmaya oral yolla alınan doğal siklodekstrinler ince bağırsaktan geçişte hidrolize olamazlar. Kalın bağırsakta, bakteri florasının oluşturduğu hidroliz ile enzimatik bozunmaya uğrarlar. Memelilerin metabolizması siklodekstrinleri parçalayamaz (Frömming ve Szejtli, 1994).

1.6.6.2 Memelilerde Siklodekstrinlerin Absorbsiyonu ve Metabolizması

Memelilerin metabolizmasına oral yolla alınan siklodekstrinler farmasötik şekiller ya da gıda yardımcı maddeleri olarak tüketilir. Siklodekstrinler serbest yada içerik kompleksleri halinde bulunabilirler. Siklodekstrinlerin insan metabolizmasındaki işlevi şu şekildedir:

- Kompleks hızlı bir şekilde çözünür. Daha sonra kompleksi meydana getiren konak-konuk molekülü arasında bir oluşma-ayırışma dengesi meydana gelir.
- Konuk molekül hızlı bir şekilde absorbe edilerek sistemin dolaşımına geçer. Siklodekstrinin çok az bir miktarı bağırsak kanalından absorbe edilir.
- Siklodekstrinin büyük bir bölümü kolon mikroflorası tarafından hidrolize edilerek kolonda metabolize edilir.
- Maltoz ve glukoz gibi birincil metabolitler nişasta gibi metabolize olarak absorbe edilir. Dışarıya korbondioksit ve su şeklinde atılırlar. Siklodekstrin metabolizması ile nişasta metabolizması arasındaki temel fark; nişastanın ince bağırsakta, siklodekstrinin kolonda metabolize olmasıdır.

1.6.6.3 Siklodekstrinlerin Toksikolojisi

1.6.6.3.1 Oral Toksisite

Mide-bağırsak kanalından absorbe olmaması sebebiyle siklodekstrinlerle yapılan bütün toksisite çalışmaları sonucunda siklodekstrinlerin toksik olmadığı saptanmıştır. Oral yolla alınan doğal siklodekstrinlerin kullanılmaları sonucunda toksik tepkimeler oluşmadığı görülmüştür. Ayrıca yüksek dozlarda siklodekstrinlerle beslenen hayvanlarda da ölüm gözlenmemiştir. Siklodekstrinlerin uzun süreli kullanımında ise kan verilerinde ve organlarda her hangi bir fizyolojik anomali gözlemlenmemiştir. Siklodekstrinlerin insanlarda ilaç ve tat stabilizasyonu amacıyla günlük kullanımı doz olarak 1-2 gramı geçmemelidir (Bekers, 1991; Irie 1997).

1.6.6.3.2 Parenteral Toksisite

Siklodekstrinlerin yalnızca yüksek dozlarda parenteral uygulanması sonucunda toksisite belirtileri görülmüştür. Oluşan toksisite nefrotoksisite ile karakterize edilir. Bununla beraber proksimal tüplerde renal değişimler, sitoplazmik vakuolasyon, hücre parçalanması ve amorf mineralizasyon gözlemlenmiştir. γ -CD en uygun ilaç taşıyıcısı olarak kullanılan siklodekstrindir. Bunun nedeni, γ -CD'nin ve γ -CD ile oluşturulan komplekslerin çözünürlüklerinin yüksek olması ve hızlı bir şekilde enzimatik degradasyona uğramalarıdır.

Parenteral yolla verilen siklodekstrinler insan eritrositlerinin şekillerini değiştirebilirler. Böylece hemoliz meydana gelebilir. Ayrıca siklodekstrinler fosfolipid ve kolesterol gibi membran bileşenlerini serbestleştirerek hemolize neden olabilirler (Bekers, 1991).

1.6.6.3.3 Mutajenite ve Teratoloji

Siklodekstrinlerle deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda herhangi bir mutajenik ve teratojenik etki gözlemlenmemiştir (Frömming ve Szejtli, 1994).

1.6.6.3.4 Dermal Etkiler

Doğal siklodekstrinler kullanılarak deney hayvanlarının derisinde dermal irritasyon potansiyeli incelenmiştir. Yüksek derişimlerde doğal siklodekstrinlerle yapılan işlemler sonucunda irritasyon oluşumu gözlemlenmiştir. Bu da siklodekstrinlerin deriden lipidleri ayırma yeteneklerine bağlı bir sonuçtur (Irie, 1997).

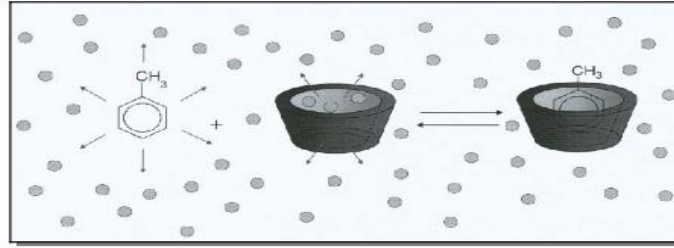
1.6.6.3.5 Göz İrritasyonu

β -CD, γ -CD ve HP- β -CD'ler gözlerde irritasyon oluşturmazken, α -CD irritasyon etkisini az da olsa gösterir fakat korreziv etki göstermez (Taneri, 2004).

1.6.6.3.6 Siklodekstrin Türevlerinin Toksikolojileri

HP- β -CD'ler en çok üzerinde çalışılan siklodekstrin türevidir. Yapılan çalışmalar sonucunda HP- β -CD'in mide-bağırsak kanalından çok güç absorbe olduğu saptanarak uygulanan dozun en az %3.25'nin metabolize olduğu gözlemlenmiştir. Genel olarak incelendiğinde; yan etki veya lokal irritasyon görülmemiş, yaşamsal parametreler değişmemiş, hematolojik ve klinik testlerde herhangi bir anormallik gözlemlenmemiştir (Frömming ve Szejtli, 1994).

1.6.7 Siklodekstrinlerle Oluşturulan İçerik Kompleksler

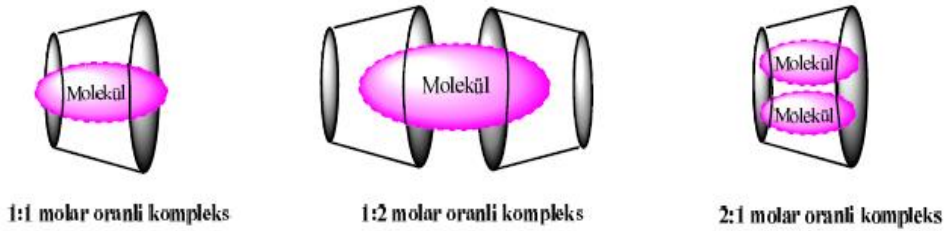


Şekil 1.141: Siklodekstrin ve toluen arasındaki içerik kompleksleşmesinin gösterimi.

Siklodekstrinlerin kendi yapısında bulunan boşluk boyutlarına uygun olan diğer moleküllerle doldurulması ile meydana gelen kompleksler “içerik kompleksler” olarak adlandırılır (Şekil 1.141). Siklodekstrin boşluğuna gelecek konuk molekülün çeşidini molekülün kimyasal özelliklerinden daha çok geometrik özellikleri belirler. İçerik kompleksin oluşabilmesi için siklodekstrinin boşluğunun içine konuk molekülün tamamen veya kısmen girmiş olması gerekmektedir. Siklodekstrinler yapılarında bulunan apolar hidrofob molekülleriyle boşluğa uygun olan konuk moleküllerin boşluk içerisine girebilmesi için bir lipofilik ortam oluşturur. Siklodekstrin boşluğuna genel olarak hidrofobik moleküller, hidrofilik moleküllerden daha çok ilgi gösterirler. Katı, sıvı ve gaz moleküller siklodekstrinlerle etkileşerek katı yapıda kompleksler oluşturabilirler. Böylelikle gaz ya da sıvılar, katı yapılara dönüşebilir (Cromwell, 1985).

Siklodekstrinlerin içerik kompleksi oluşturabilmesi için önemli faktörler vardır. Bunlar; geometrik uyum ve molar oran, polarite ve yük, konuk-konak moleküllerinin bulunduğu ortamdır.

Farklı iç boyutları olan α -CD, β -CD ve γ -CD'ler farklı boyutlardaki moleküllerin yerleşmesine imkan tanır. Çok küçük boyutlu moleküller siklodekstrin molekülleri tarafından çevrelenemeyip boşluğa yerleşemezler, çok büyük moleküllerde boşluğa penetre olamazlar ve kompleks oluşmaz. Fakat siklodekstrin boşluğundan daha büyük moleküllerle kompleks oluşturabilir. Büyük moleküllerin kenar zincirleri yada belirli grupları siklodekstrinin boşluğuna penetre olarak kompleks oluşturabilirler. Büyük boşluklara sahip siklodekstrinler çökmüş bir yapı gösterirler. Bunların boşlukları γ -CD'den küçüktür. Konuk molekül boşluğa yerleşemeyecek kadar büyükse 2:1 molar oranlı kompleks oluşabilir (Szejtli, 1998).



Şekil 1.142: Molar oranlardaki kompleks konfigürasyonları.

Siklodekstrin boşluğuna konuğun hidrofobik kısmı siklodekstrinle maksimum etkileşim sağlayacak şekilde yerleşir (Şekil 1.142). Konuğun hidrofiik kısmı ise kompleksin dış bölgesinde yer alır (Frömming ve Szejtli, 1994).

İçerikli komplekslerin meydana gelebilmesi için yalnızca moleküllerin stereokimyası yeterli değildir. Bunun yanında konuk molekülünün polaritesi de önemlidir. Genel olarak hidrofobik moleküller sulu çözeltiler içinde, siklodekstrin boşluğuna daha çok ilgi gösterirler. Sudan daha çok hidrofilik özelliği bulunan konuk moleküller çoğunlukla kompleks oluşturmazlar. Kompleks meydana gelebilmesi için konuk molekülünün sudan daha fazla apolar bir yapıda olması gerekmektedir. Kuvvetli iyonize olabilen ve güçlü hidrofilik yapıya sahip suda iyi çözünebilen ya da hidrate olabilen grupların kompleks oluşturma yetenekleri çok zayıftır veya bulunmamaktadır (Bekers, 1991; Planchon, 1993).

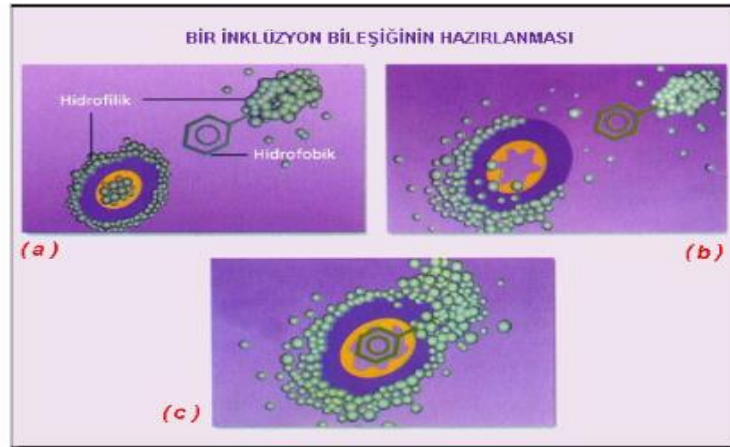
İçerik komplekslerinin stabilitesi siklodekstrine bağlı olan grupların hidrofobik karakterleriyle orantılıdır. Uygun pozisyondaki etil ya da metil sübstitüenti içerik kompleksinin stabilitesini artırır. Örneğin, karbonil grubuna göre orto pozisyonundaki metil grubu hidrofilik karbonil grubu üzerinde koruyucu etkiye sahiptir. Bu da tüm kompleksin hidrofilik karakterini artırır. Aynı grubun para pozisyonundaki metil grubunun etkisi çok daha düşük seviyededir.

İçerik kompleks oluşumlarında çözücü kullanmak bir kural değildir. Siklodekstrinler ve konuk moleküller toz olarak birbirleriyle karıştırılarak içerik kompleksi elde edilebilir. Ancak çoğu zaman bir çözücü kullanılır (Frömming ve Szejtli, 1994).

1.6.8 Konak-Konuk Molekül Etkileşmesinin Enerjisi ve Tepkime Mekanizması

Konuk molekülünün siklodekstrin boşluğuna yerleşmesi, boşluğun içinde yer alan su molekülleri ile polaritesi daha zayıf konuk moleküllerinin yer değiştirmesi sonucunda meydana gelir. Bu olay enerji bakımından apolar konuk molekülü ile hidrofobik boşluk arasında tercih edilen bir etkileşmedir. Kompleksleşmeyi sağlayan itici kuvvet net olarak bilinmese de aşağıda belirtilen etmenlerin etkili olduğu belirtilmiştir (Taneri, 2004):

- 1-) Siklodekstrindeki su molekülünün yerine daha zayıf polar yapıda olan bir molekül geçerek maksimum verimlilikte bir etkileşim oluşmasının tercih edilmesi
- 2-) Kompleksleşme oluşurken siklodekstrin-halka gerilmesinin zayıflaması
- 3-) Konuk-konak molekül arasındaki Van der Waals etkileşimleri
- 4-) Konuk-konak molekül arasında çoğunlukla zayıf olarak hidrojen bağlarının oluşumu



Şekil 1.143: Bir inklüzyon bileşiğinin hazırlanması.

Kompleks oluşum mekanizması aşağıdaki adımlardan oluşur (Cramer, 1967):

- Su molekülleri siklodekstrin boşluğundan ayrılarak, gaz haline tekabül eden bir enerji seviyesine ulaşır. Böylece hidrojen bağları ve Van der Waals etkileşimleri zayıflar. Bu arada serbest su moleküllerinin üç boyutlu rotasyonel dereceleri artar.
- Direncin zayıflamasına paralel olarak siklodekstrin halkasının konformasyon enerjisi düşer.
- Apolar konuk molekülü hidrate olan yapısına su almadan ideal gaz gibi davranarak siklodekstrinin boşluğuna yerleşir.
- Van der Waals etkileşimleri ve ara sırada hidrojen bağları ile kompleks meydana gelir.
- Yer değiştiren su molekülleri gaz halden sıvı hale kondense olur. Entalpi ve entropideki değişimler suyun kondensasyonunda görülen ile aynıdır.
- Su molekülü konuk molekülünün dışarıda kalan bölümünü çevreler ve siklodekstrin molekülünün hidrate kabuğu ile birleşerek kompleks meydana gelir.

1.6.9 İçerik Kompleks Oluşum Stabilite Sabitinin Hesaplanması, Kararlılığı ve Faz Çözünürlük Grafikleri

Siklodekstrin kullanılarak elde edilen içerik kompleksleriyle; biyoyararlılığının iyileştirilmesi, absorpsiyon hızının artması ve gecikmesi, çözelti yada katı fazda stabilizasyon, çözünürlüğün artırılması gibi etkilerin tamamı kompleksin stabilitesine ve çözünürlüğüne bağlıdır.

Kompleks serbest bileşenleri ile devamlı denge halindedir. Kompleksin stabilite sabiti (K_c) aşağıdaki formülle ifade edilir:

$$K_c = \frac{[M_n-CD_m]}{[M]^n \cdot [CD]^m} \quad [M] \cong S_0$$



şeklindedir. Burada;

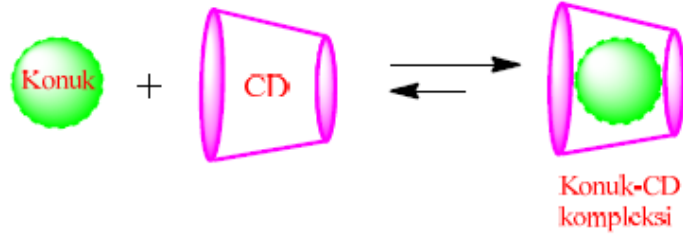
CD : Siklodekstrin

M : Konuk molekül

M_n-CD_m : Kompleksi ifade etmektedir.

K_c : Kompleks sabiti

1:1 molar oranındaki konuk-konak arasındaki denge hali aşağıda gösterilmiştir (Şekil 1.144):

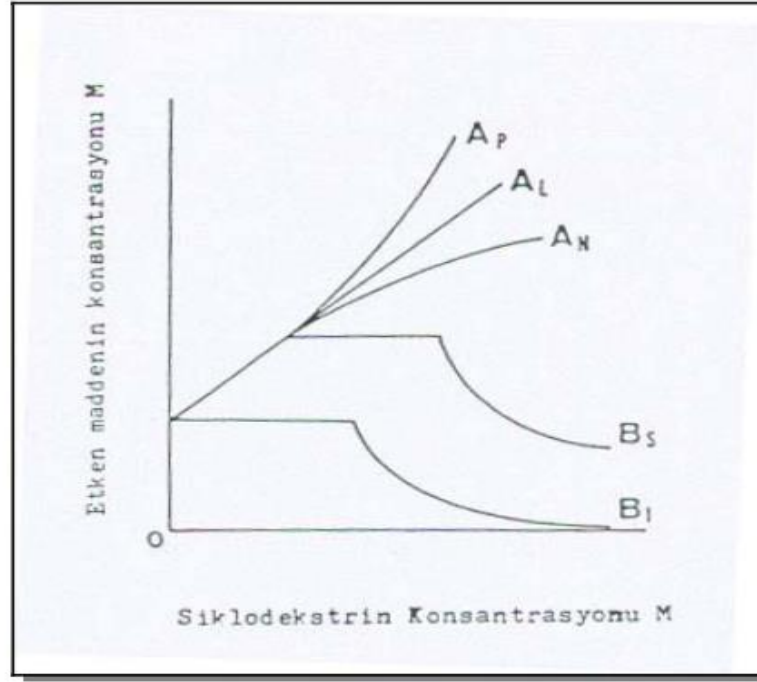


Şekil 1.144: 1:1 oranındaki konuk-konak arasındaki denge hali molar.

Su ile doymuş sulu konuk çözeltilerinde serbest konuk derişimi $[M]$, neredeyse S_0 'a eşit olur. Bu bilgi dahilinde verim S_0 'ın, K_c 'nin yada her ikisinin birlikte artırılmasıyla gerçekleştirilebilir (Laftsson, 1998). Kompleksleşme verimi konuk molekülün başlangıçta sudaki çözünürlüğü (S_0), ile konuk-siklodekstrin kompleksinin stabilite sabitinin çarpımına eşit olur. Yani;

$$K_c \cdot S_0 = \frac{[M-CD]}{[CD]}$$

Birleşme katsayısının hesaplanması ve molar oranın belirlenmesi için geliştirilen en kapsamlı bildirge Higuchi ve Connors'un tanımladığı faz çözünürlük grafikleridir. Herhangi bir içerik kompleksinin faz çözünürlük diyagramını çizabilmek için, siklodekstrinin farklı derişimlerdeki sulu çözeltilerine aşırı miktarda etken madde eklenerek belirli bir sıcaklıkta dengeye gelene kadar karıştırılır. Sistem dengeye geldikten sonra sulu çözeltideki etken maddenin derişimi ölçülür ve etken maddenin derişiminin, siklodekstrinin derişimine karşı grafiği çizilir. Faz çözünürlük diyagramı A ve B tipi olmak üzere ikiye ayrılır (Şekil 1.145) (Şahin, 1998; Taneri, 2004).



Şekil 1.145: Faz çözünürlük değişimi.

Çözünen bir kompleks meydana gelirse, A tipi; çözünürlüğü düşük ise B tipi faz çözünürlük izotermleri görülür. B_s tip grafikler, sınırlı çözünürlüğe sahip komplekslerin; B₁ tipi ise çözünmeyen komplekslerin oluşumunu gösterir. B tipi grafiklerde substrat ve ligand arasındaki kompleks oluşumuna bağlı olarak çözünürlük artmaktadır. Belirli bir noktadan sonra kompleks maksimum çözünürlüğe ulaşırken daha fazla siklodekstrin ilavesi ile çözünürlükte bir artış görülmemektedir. Daha sonra kompleksin çökmeye başladığı bu tip grafikler ise B_s tip olarak adlandırılır. B₁ tipi grafik ise içerik kompleksi tamamen çözünmediği için başlangıçtaki artış kaydedilemez (Frömming ve Szejtli, 1994).

Çalışılan siklodekstrin derişim aralığında, kompleksin çözünürlük sınırına ulaşılmazsa, A tipi izotermiden söz edilebilir. A_L tipinde etken madde çözünürlüğü siklodekstrin derişimine bağlı olarak doğrusal bir artış gösterir. A_P tipinde ise doğrusallıktan pozitif bir sapma oluşur, bu da kompleksin stokiyometrisinde devamlı bir artışa sebebiyet verir. A_N tipinde ise sistem daha da karmaşık bir hal alıp net bir şekilde açıklanamamakla birlikte, doğrusallıktan negatif bir sapma meydana gelir. Bu hal, konuk molekülün miktarının artışını, çözünen-çözücü etkileşiminde bir değişimi veya her ikisini de gösterebilir.

1:1 içerik kompleksi için kompleks stabilite sabitinin (K_C) değerleri grafiğin başlangıç doğrusal bölümünün eğim ve kesişiminden hesaplanabilir. Elde edilen sabitin büyük olması oluşan ürünün stabilitesi yönünden ve konuk molekülün siklodekstrinin boşluğuna uyum göstermesi açısından önem kazanmaktadır. Fakat konuk molekülün, boşluğu kolayca terk ederek absorplanabilmesi için de çok fazla büyük olmaması gerekmektedir (Lach, 1964).

1.6.10 İçerik Komplekslerini Hazırlama Yöntemleri

1.6.10.1 Çözelti İçerisinde Siklodekstrin Komplekslerinin Hazırlanması

Bu yöntem suda çözünen veya çözünmeyen siklodekstrin:etken madde komplekslerinin hazırlanmasında kullanılmaktadır. Suda çözünebilir etken maddeler siklodekstrinin sıcak sulu çözeltisi üzerine etken madde eklenerek, karışım içerik kompleksi çökene kadar karıştırılır. Eğer çökme gerçekleşmez ise ortam soğutulularak içerik kompleksinin çökmesi sağlanır (Frömming ve Szejtli, 1994). Fakat bu yöntem suda çözünen etken maddeler için yaygın olarak kullanılan bir yöntem değildir.

1.6.10.2 İçerik Kompleksi Hazırlama Metotları

1.6.10.2.1 Çözelti İçerisinde Siklodekstrin Komplekslerinin Hazırlanması

Bu metot suda çözünen ve çözünmeyen CD:etken madde komplekslerinin hazırlanmasında kullanılır. Siklodekstrinin sıcak sulu çözeltisi üzerine etken madde eklenerek karışım, içerik kompleksi çökene kadar karıştırılır. Çökmenin gerçekleşmediği hallerde içerik kompleksi parçalanmıyorsa ortam soğutulularak çökme işlemi gerçekleştirilir. Bu metot suda çözünebilir etken maddeler için yaygın olarak kullanılmamaktadır (Frömming ve Szejtli, 1994).

Suda çözünmeyen ya da çok az miktarda çözünen etken maddelerde ise; yüksek miktarda etken madde siklodekstrin çözeltisine eklenir. Meydana gelen süspansiyon bir süre (7-10 gün) boyunca çalışılan sıcaklık değerinde sık sık karıştırılır. Daha sonra süspansiyon santrifüjde ya da süzülerek CD:etken madde kompleksi ayrılır. CD:etken madde kompleksinin katı formlarını elde etmek için su, kompleks çözeltisinden evaporasyon ya da süblimasyon metoduyla uzaklaştırılır (Loftsson, 1996).

1.6.10.2.2 Birlikte Çöktürme Metodu

En yaygın olarak kullanılan metottur. Belli bir miktardaki konuk molekülünün organik çözücüdeki sıcak (60-70 °C) çözeltisi, siklodekstrinin sudaki çözeltisine yavaş bir şekilde ilave edilir. Bu işlem yapılırken çözelti karıştırılmalıdır. Bu şekilde oluşan kompleksin çökmesi sağlanır. Çökme gerçekleştikten sonra vakum altında organik çözücü uçurulur. Çöken ürün ayrılarak kurutulur, toz haline getirilip elenerek homojenize edilir (Çelebi 1987).

Aşırı miktarda çözücü ve enerji kullanımı, işlemlerin uzun zamanda sonuçlanması bu metodun dezavantajlarından. Ayrıca siklodekstrin ile çözücü molekülleri arasında istenmeyen inklüzyon kompleksleri oluşabilir (Taneri, 2004).

1.6.10.2.3 Nötralizasyon Metodu

İyonize olabilen etken maddelerin katı kompleksleri bu metotla hazırlanabilirler. Bazı etken maddeler asidik bir çözeltide, asidik etken maddelerde bazı bir çözeltide çözümlenirler. Etken maddenin tamamı çözüldüğünde uygun miktardaki siklodekstrin çözeltiye ilave edilerek devamlı karıştırılır. İyonize olarak suda çözünen etken madde ile siklodekstrin berrak bir çözelti meydana getirir. Çözelti etken maddenin iyonize olmadığı pH değerine getirilerek etken maddenin çözünürlüğü azaltılır. Böylelikle kompleks çözeltiden uzaklaştırılmış olur. Daha sonra, oluşan katı kompleks filtrasyon ya da santrifüj ile çözücüden ayrılır (Loftsson, 1999).

1.6.10.2.4 Çimento (Slurry) Metodu

Bu metotla içerik kompleks meydana gelebilmesi için siklodekstrinin tamamen çözünmesi gerekmemektedir. Siklodekstrin katı maddesinin bir kısmı (%40-60) eklenerek karıştırılır. Sıvı faz çözelti içerisinde siklodekstrinle doymuş olacaktır. Konuk moleküller çözelti içerisinde siklodekstrinlerle kompleksleşirler. Kompleks sıvı fazın dışında kristallenir veya çöker. Siklodekstrin kristalleri çözünerek sıvı fazı kompleks meydana getirmek için doyurmaya devam eder. Kompleks filtrasyon ya da santrifüjlenerek çözeltiden ayrılır (Delvalle, 2004).

Bu metodun bazı avantajları; organik çözücü kullanılmaması, yüksek verim eldesi, düşük enerji tüketimi ve üretimin büyük miktarlarda olmasıdır. Uzun sürelerde hazırlanması ve

birlikte çöktürme metoduna kıyasla burada elde edilen kompleksin saflığının daha az olması bu metodun önemli dezavantajıdır.

1.6.10.2.5 Pasta Metodu

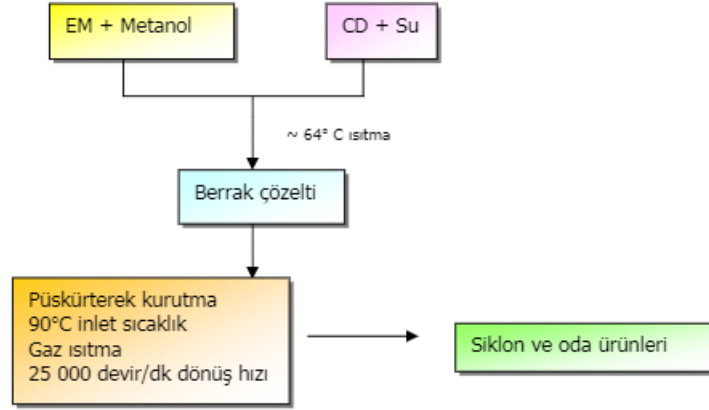
Temel olarak bu metod çimento metodundan türetilmiştir. Pasta meydana getirebilmek için az miktarda su, bir kap içerisinde siklodekstrinle karıştırılır. Kompleks oluşumu için geçen zaman konuk moleküle bağlıdır. Meydana gelen kompleks doğrudan kurutabilinir veya az miktar su ile yıkanıp filtrasyon veya santrifüjle alınır. Ayrıca pastalar sert kütleler oluşturarakta kuruyabilirler (Delvalle, 2004).

1.6.10.2.6 Katı Fazda Kompleks Oluşturma

Siklodekstrin ve konuk molekülünün havanda ezilerek öğütüldüğü fiziksel bir karıştırma ile kompleks meydana gelir. Bu metotta, konuk molekül ve siklodekstrin arasında tamamlanmamış komplekslerin oluştuğu belirtildiğinde bir etkileşim olduğu saptanmıştır (Kata, 1987). Bu metod, ağızda dağılan tabletin kötü tadının maskelenmesinde yada verilen molekülün çözünürlük sorununun giderilmesinde yararlı olabilir. Bu metodun dezavantajı stabil olmayan kristal komplekslerinin oluşumu ve depolama sırasında tekrar kristalize olabilmeleridir. Bu sebeple meydana gelen kompleksler nemden korunmalıdır (Nakai, 1978).

1.6.10.2.7 Dondurarak ve Püskürterek Kurutma Metotları

Belli bir miktardaki konuk molekülünün organik çözücüdeki çözeltisiyle sudaki çözeltisi karıştırılır. Dondurarak kurutma metodunda çözelti soğutularak (-40 °C) dondurulur ve vakum altında kurutularak içerik kompleksi oluşur. Püskürtmeyle kurutmada ise, berrak bir çözelti oluşana dek karışım ısıtılır (64 °C). Daha sonra bir kurutma hava odası içinde bir rotasyonel atomizer başlığından püskürtülerek kompleks hazırlanır (Şekil 1.146) (Taneri, 2004).



Şekil 1.146: Püskürterek kurutma metoduyla kompleks hazırlanması.

Dondurarak ve püskürterek kurutma metotlarının hızlı olması, meydana gelen içerik kompleksinin partikül büyüklüğünün kontrol edilebilmesi, meydana gelen tozun verimliliğinin yüksek olması gibi avantajları vardır. Dezavantajları ise saflığı düşük içerik kompleksi oluşabilmesi, amorf içerikli moleküller oluşması ve kullanılan araç gereçlerin kısıtlı olmasıdır (Taneri, 2004).

1.6.10.2.8 Kapalı Kaptaki Isıtma Metodu

Siklodekstrin molekülü ve etken madde, bir kap içerisine belirli bir oranda su buharı adsorbe edildikten sonra karıştırılarak kapatılır. İçerik kompleksi oluşturmak için 43-142 °C arasında herhangi bir sıcaklık derecesine kadar ısıtılır. Bu metot azot gazı basıncı altında da yapılabilir. Ayrıca bu metodun ısıya dayanıklı uçucu moleküller için de kullanılması uygundur (Cheirsilp ve Rakmai, 2016).

1.6.11 Siklodekstrinlerin İçerik Komplekslerinin Karakterizasyonu

Siklodekstrin ve konuk molekülün, süspansiyon, çözelti ya da pat halinde karıştırılması ile oluşan mikrokristal tozun homojen bir içerik kompleksi olduğu kesinlik içermez. Bir çok içerik komplekslenemez veya çözelti içerisinde kompleks oluşturabilir. Bunun yanında izole edilen katı ürün konak-konuk molekülünün çok iyi dağılmış karışımı olabilir. Bir çok halde ürün; kompleks ya da kompleksleşmemiş konuk molekülle siklodekstrin karışımıdır. Bu nedenle oluşan komplekslerdeki konuk molekülün içeriği, konuk molekülün tamamı veya bir kısmı siklodekstrin boşluğuna katılıp katılmadığı, kompleksleşen ve kompleksleşmeyen konuk molekülünün oran ve miktarı saptanmalıdır. Bu verileri elde etmede termodinamik ve fizikokimyasal metotlar uygulanmaktadır (Çelebi, 1987).

1.6.11.1 X-Işını Kırınımı Metodu

İçerik kompleksi oluşumunun belirlenmesinde en çok yaygın olarak kullanılan metottur. Belirli bir kaynaktan X ışını belli bir açı ile oluşan maddeler üzerine gönderilirse maddenin kristal haliyle ilgili olarak bir dedektör tarafından algılanabilen yükseklikte pikler oluşur. X ışını λ , kristal düzlemine geliş açısı θ bilirse oluşan pikin 2θ değerinden d uzaklığı hesaplanabilir. Kristal yapıdaki kırınım sonucunda elde edilen eğri verileri incelendiğinde amorf, kristal ve polimorf maddeler için karakteristik olduğu gözlemlenmiştir. Elde edilen X ışını analizinde kompleks bileşenlerinin karakteristik pikleri kaybolmuş ve yeni pikler elde edilmişse içerik kompleksinin oluştuğu gözlemlenir. Meydana gelen içerik kompleksi daha fazla amorf yapı gösterir (Ficarra, 2000; Çelebi, 1987).

1.6.11.2 Nükleer Magnetik Rezonans (NMR) Metodu

İçerik kompleksinin konak-konuk moleküllerinin belirlenmesinde kullanılan bir metottur. Siklodekstrin ve etken maddenin belirli konumlarının manyetik alanda oluşturduğu sinyallerin değişimlerinden siklodekstrinle etken madde arasındaki etkileşimin olduğu yerler saptanmaktadır. Bir NMR spektroskopisinde konak-konuk molekülünün bağlanma yerleri boyunca etkileşimler analiz edilerek içerik kompleks oluşumu saptanmıştır (Athanassiou, 2003; Qin, 2002).

1.6.11.3 Termal Analiz Metotları

Termal metotlar sıcaklık ile sistemin; kütle, hacim ya da tepkime ısısında değişme gibi özellikleri arasındaki dinamik ilişkinin ölçümüne dayanmaktadır. En çok kullanılan termoanalitik metotlar; diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC), diferansiyel termal analiz (DFA) ve termogravimetrik analiz (TGA) metotlarıdır.

Termoanalitik metotlar konak-konuk molekül oranlarının ya da incelenen kompleksteki su veya uçucu bileşen içeriğinin belirlenmesinde kullanılırlar. Termoanalitik metotlar yalnızca erime ve kaynama noktası siklodekstrin molekülünün termal bozunma aralığının altında olan ya da $60-250$ °C'de uçucu olan konuk moleküller içeren komplekslerde uygulanabilirler (Szejtli, 1988; Frömming ve Szejtli, 1994).

1.6.11.3.1 Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Metodu

İçerik kompleksinin oluşumunun anlaşılmasında kullanılan bir metottur. Genel olarak siklodekstrinlerde 100 °C'nin altında su kaybı ve 250 °C'nin üstünde dekompoze meydana geldiğinden dolayı bu metot kristalize etken madde 120-250 °C sıcaklık aralığında eriyorsa uygulanabilir.

Bu metotta konak ve konuk moleküllere devamlı ve sabit bir hızda artan sıcaklık uygulanır. Aynı ısı miktarı veren iki ısıtıcıyla ısıtılan konak ve konuk moleküllerinin eşit sıcaklıkta olması için konak ya da konuk molekülün ısısı artırılır. Verilen ısı miktarı, konakta meydana gelen endotermik veya ekzotermik tepkimeler sonucunda kazanılan veya kaybedilen ısıyı kompanse etmektedir. Termogramlarda temel çizginin altında görülen minimalar endotermik, üstünde görülen maksimalar da ekzotermik pik olarak isimlendirilir (Şenel, S., Çakoğlu, Ö., Şumnu, M., Duchene, D. ve Hincal, A.A. 1992). Burada termogramların pik alanları konağın miktarına, fiziksel ve kimyasal entalpisine, iletkenlik ve dağılım unsurlarına bağlıdır (Eldin, 2008).

Bu metot moleküler enkapsülasyonun ne kadar başarılı olduğunun belirlenmesinde, termal analizin ise içerik komplekslerinin belirlenmesinde uygulandığı saptanmıştır (Pose, 2002; Brown, 2002).

1.6.11.3.2 Diferansiyel Termal Analiz (DTA) Metodu

Termal analiz metotları içinde ilk kullanılan metottur. Bu metotta kimyasal bir sistemle absorplanan ya da dışarı verilen ısı; bu sistem ile inert bir referans molekülü arasındaki sıcaklık değişimi ölçülerek belirlenir. Kimyasal sistemin ve inert molekülün sıcaklıkları sabit olarak artırılmaktadır (Şenel, S., Çakoğlu, Ö., Şumnu, M., Duchene, D. ve Hincal, A.A. 1992).

Termal analizle birlikte siklodekstrin moleküllerinin, içerik kompleksleriyle adsorbantları birbirlerinden ayırt edilir. Bununla beraber kompleks ısıtma işlemine tabi tutulursa moleküler katılmaya bağlı olarak özel termal etkiler de karakterize edilebilir.

1.6.11.3.3 Termogravimetrik Analiz (TGA) Metodu

Bu metotta sıcaklık artırılırken konunun miktarı her sıcaklık değerinde kaydedilir. Kütle-sıcaklık grafiği çizilerek nicel ve nitel veriler edilir.

1.6.11.3.4 UV/VİS Spektroskopisi Analiz Metodu

İçerik kompleks meydana gelirken UV/VIS spektroskopisiyle konuk molekülünün absorpsiyon spektrumunda meydana gelen değişimler belirlenir. Bu spektrumlarda küçük kaymalar gözlemlensede içerik kompleksleri tanımlamada yaygın olarak kullanılan metottur.

1.6.11.3.5 Infrared (IR) Spektroskopisi Analiz Metodu

Bu metotta içerik kompleksinin büyük bir kısmı siklodekstrine ait karakterize bantlarla karakterize edilir. Bundan içerik kompleks oluşumu çok az etkilenir. Konuk molekülüne ait bantlarsa kayar ve büyüklükleri değişir (Muro, 1999).

1.6.11.3.6 Circular dichroism (CD) Spektroskopisi Analiz Metodu

CD spektroskopisi sulu çözeltide siklodekstrin boşluğundaki konuk molekülünün boşluğun içine tamamen girip girmediğini belirlemek için kullanılır.

1.6.11.3.7 Fourier Transform Infrared (FTIR) Spektroskopisi Analiz Metodu

Bu metotta konuk molekülünün spektral özelliklerindeki değişimler belirlenir. Konuk molekülünün yapısındaki karakteristik kimyasal bağlarla ilgili spektrumların oluşmaması ya da küçülmesi; serbest durumda bulunan molekül sayısının azalmış olduğunu ya da hiç kalmadığını belirtir. FTIR spektroskopisi katı ve sıvı içerik komplekslerde kullanılır.

1.6.11.3.8 Kromatografik Metotlar

Bu tür metotlar yaygın olarak uçucu moleküller için kullanılmaktadır. Bir içerik kompleksi her hangi bir çözücüye karşı dayanıklıysa bunun için ince tabaka kromatografisi kullanılabilir. İçerik kompleks meydana geldiğinde konuk molekülünün Rf değerinde bir değişim olur. Bu değişim içerik kompleks oluşumunu tek başına tanımlamaz. Gaz kromatografisi ve yüksek basınçlı sıvı kromatografisi gibi metotlarla da içerik komplekslerinin analizi gerçekleştirilebilir (Basan, 2001).

1.6.12 Siklodekstrinlerin Kullanım Alanları

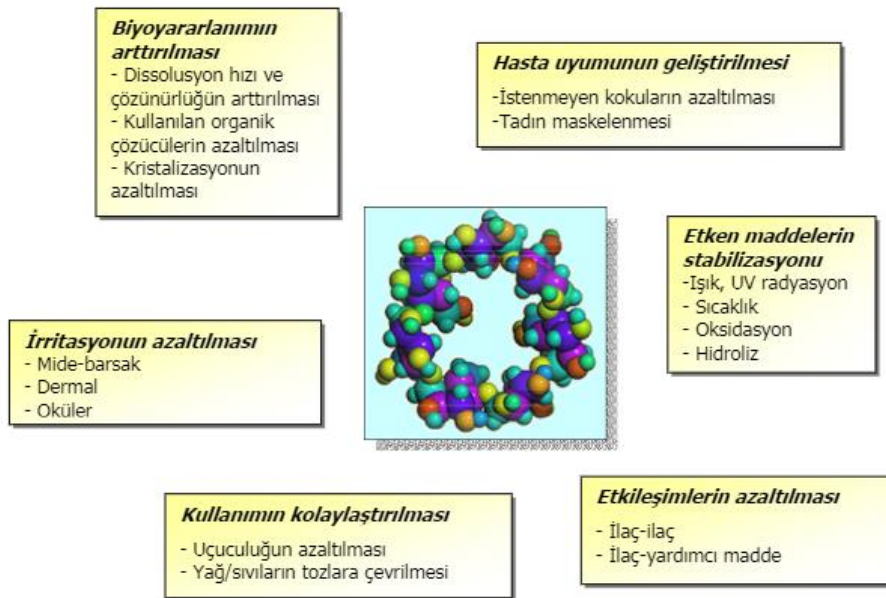
Siklodekstrinler, konuk moleküller ile içerik kompleksi oluşturarak bu moleküllerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin değişmesine neden olurlar. Bu sebeple siklodekstrinler tarım, eczacılık, kozmetik, kimya ve gıda gibi bir çok endüstriyel alanlarda kullanılmaktadır (Sian, 2005). Siklodekstrinlerin konuk moleküller ile oluşturduğu içerik

komplekslerinin bazı avantajları aşağıda verilmiştir (Delvalle, 2004) :

- Uçucu moleküller ile içerik kompleksler oluşturarak uçuculuğun azalmasını sağlarlar.
- Boyar maddeler ve pigmentlerin, kötü koku ve tatların maskelenmesini sağlarlar.
- Fiziksel özelliklerini değiştirerek sıvı molekülleri toz haline getirir.
- Işık ya da oksijene duyarlı molekülleri stabilize ederler.
- Suda az çözünen veya çözünmeyen moleküllerin çözünürlüğünün artmasını sağlarlar.
- Bazı kompleks moleküllerin mikroorganizmalar tarafından bozunmasını önlerler.
- Konuk moleküllerinin kimyasal özelliklerini değiştirebilirler.

1.6.12.1 Farmasötik Teknolojide Siklodekstrinlerin Kullanımı

Suda az çözünen veya çözünmeyen moleküllerin çözünürlüğünün ve biyoyararlanımının artırılmasında siklodekstrinler kullanılır (Loftsson, 2005). Katı halde molekülün stabilitesi arttırıldığında hidroliz, dehidratasyon, fotodekompozisyon ve oksidasyon gibi olaylara karşı etken maddeyi korurlar (Loftsson, 1996).



Şekil 1.147: Farmasötik teknolojide kullanılan siklodekstrin içerik komplekslerinin bazı yararları (Taneri, 2004).

1.6.12.2 Siklodekstrinlerin Oral Preparatlarda Kullanımı

Siklodekstrinler; kötü tat ve kokuyu maskeleyebilmesi, ilacın çözünürlüğünü arttırarak çözünme hızı ve derecesini yani biyoyararlılığının arttırılmasını, ilacın mide-bağırsak kanalından geçişi sırasındaki salım süresini arttırmaları ve lokal doku irritasyonlarını azaltabilmelerinden dolayı oral uygulamalarda oldukça fazla kullanılmaktadır (Uekama, 1995; Rajewski, 1995; Savolainen, 1998).

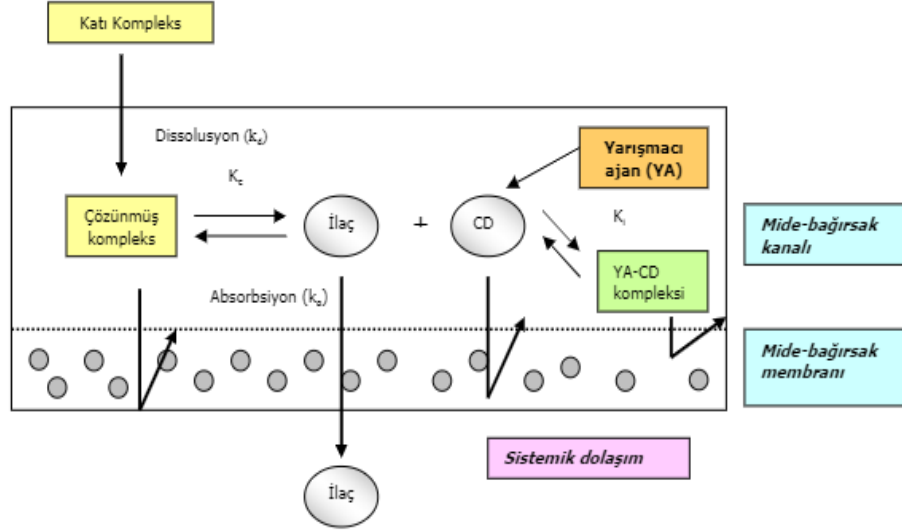
Siklodekstrinlerin biyolojik membranlarla etkileşimi ve penetrasyonu incelendiğinde biyolojik membranların yapıtaşlarını uzaklaştırdıkları saptanmıştır. Örneğin; sıçan intestinal membranları ile yapılan çalışmalarda α -CD'nin membrandaki fosfolipidleri, β -CD'nin de selektif olarak kolesterol moleküllerini uzaklaştırdığı gözlemlenmiştir (Carrier, 2007).

İlaç oral yolla tek başına uygulandığında mide-bağırsak kanalında yavaş bir şekilde ve kısmen çözüldüğü gözlemlenmiştir. Oral yolla uygulanan ilaçlarda siklodekstrin molekülleri kullanılarak, ilaçların absorbe olmadan önce mide-bağırsak kanalının sulu ortamında çözünmesini, suda az çözünen moleküllerin çözünürlük ve çözünme hızlarını arttırarak biyoyararlılığının iyileştirilmesini sağlarlar (Otagiri, 1976; Challa, 2005). Oral biyoyararlanımı iyileştirmek için genellikle hidrofilik siklodekstrinler kullanılır. İlaçların mide-bağırsak kanalından geçiş süresini arttıran hidrofobik siklodekstrinlerde kullanılabilir. Ayrıca midedeki düşük pH değerine bağlı olarak meydana gelebilecek istenmeyen durumların oluşumunu engellemek için çözünürlüğü pH değerine bağlı olan siklodekstrin türevleri kullanılabilir (Savolainen, 1998; Uekama, 1993).

Siklodekstrinler oral yolla uygulanan ilaçların absorpsiyonunu, mukozal membrandan geçişi arttırıp ya da mukozal membranın modifikasyonu ile de değiştirebilirler. Serbest siklodekstrinler membran bileşenlerini uzaklaştırıp membranın taşıma özelliklerini değiştirerek ilacın absorpsiyonunu kolaylaştırırlar (Stella 1997).

Siklodekstrin-ilacın kompleksinin stabilite sabitinin büyüklüğü de önemli bir etkidir. Dissolusyon ve ayrışma dengeleri çözünen serbest ilaç miktarını tayin eder. Kompleks stabilite sabiti (KC) ile de ayrışma derecesi elde edilir. Stabilite sabiti küçük olan içerik kompleksi hemen ayrışır. Büyük olan kompleks ise daha az ayrışır. Buda etken maddenin salımının güçlenmesine, pik kan seviyeleri ve biyoyararlılığının düşük olmasına neden olur.

Bu durumu ortadan kaldırmak için siklodekstrin ile etkileşimi fazla olan yarışmacı bir ajan eklenerek siklodekstrin-ilaç kompleksinden etken maddenin serbest duruma geçirilmesi sağlanır (Taneri, 2004).



Şekil 1.148: Mide-bağırsak kanalında dissolusyon ve ayrışma sonrasındaki ilacın içerikli komplesten absorpsiyonu.

Tablo 1.10: Siklodekstrinlerin ilaç salım süresi veya bölgesine etkileri (Hiriyama 1999).

Salım Özelliği	Amaç	CD
Ani salım	Suda çözünürlüğü düşük ilaçların, çözünme hızını ve absorpsiyonlarını arttırmak	HP- β -CD, DM- β -CD, SBE- β -CD ve Dallanmış- β -CDler
Uzatılmış salım	Suda çözünen ilaçların salımını geciktirmek	Etil- β -CD, Açıl- β -CD
Modifiye salım	Uzatılmış terapötik etki ile daha dengeli oral biyoyararlanım sağlamak	Çeşitli CD'lerin bir arada veya başka ekscipyanlarla kullanılması
Geciktirilmiş, pH bağımlı salım (Enterik)	İlaçların asit ortamda korunması	CME- β -CD
Bölgeye özel salım	Kolona hedefleme	İlaç:CD konjugatları

Tablo 1.11: Siklodekstrinlerin, ilaçların oral yolla uygulanmasında ait örnekler (Challa, 2005).

Etki	CD	İlaç
Çözünürlük ve çözünme hızında artışa bağlı biyoyararlanım artışı	β -CD	Ketoprofen, Griseofulvin, Terfenadin
	HP- β -CD	Albendazol, Ketoprofen, Fenitoin, Gliklazid
	SBE7- β -CD	Spiranolakton
	DM- β -CD	Takrolimus
	M- β -CD	Albendazol
	ME- β -CD	Fenitoin
Terapötik etkinin yoğunluğunda veya süresinde artış	β -CD	Terfenadin, Tolbutamid
	HP- β -CD	Tolbutamid, Amilobarbiton
Permeabilite artışı	HP- β -CD	Flutamid
Gastrointestinal stabilitede artış	HP- β -CD	Rutin
	γ -CD	Digoksin
Dil altı biyoyararlanımda artış	HP- β -CD	Klomipramin, Testosteron
Bukkal biyoyararlanımda artış	HP- β -CD	Danazol
	SBE7- β -CD	Danazol

1.6.12.3 Siklodekstrinlerin Parantral Preparatlarda Kullanımı

Siklodekstrinlerin parantral uygulanması, etken maddenin çözünürlüğünü ve sulu ortamdaki stabiliteini artırır ve uygulama bölgesindeki etken madde iritasyonunu azaltır. Parantral uygulamada genel olarak suda yüksek çözünürlüğü bulunan ve toksisiteleri az olan HP- β -CD ve SBE- β -CD'ler gibi amorf türevler kullanılmaktadır (Singla, 2002; Stevens, 1999).

1.6.12.4 Siklodekstrinlerin Oftalmik Preparatlarda Kullanımı

Oftalmik preparatlarda biyoyararlanım ve stabiliteyi arttırmak, etken maddenin iritasyonunun azaltılması ve etken maddenin sudaki çözünürlüğünün artırılması için siklodekstrinler kullanılır (Loftsson, 1999).

HP- β -CD varlığında hidrofilik yapıda etken madde olan pilokapinin biyoyararlanımının arttığı saptanmıştır. Böylece lipofilik ve hidrofilik etken maddeler için siklodekstrinlerin oftalmik preparatlarda kullanılabileceği belirtilmiştir (Keipert, 1996).

Udupa ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada oftalmik enfeksiyonların tedavi edilmesinde uygulanan antimikrobiyal ajan olan norfloksasin ve siprofloksasinin 1:1 oranında β -CD ile meydana getirdiği komplekslerin, etken madde stabilitesini, biyoyararlanımını ve terapötik etkisini arttırdığını gözlemlemişlerdir (Udupa, 1992).

1.6.12.5 Siklodekstrinlerin Nazal Preparatlarda Kullanımı

Nazal preparatlarda uygulanan siklodekstrinler etkili yardımcı moleküllerdir. Siklodekstrinler etken maddenin sudaki çözünürlüğünü ve/veya nazal mukozanın permeabilitesini artırarak nazal ilaç taşınımını arttırmaları. Siklodekstrinlerle yapılan çalışmalarda genellikle peptit yapısında bulunan moleküllerin nazal biyoyararlanımlarını arttırdığı saptanmıştır (Challa 2005, Merkus 1999). Örneğin, β -CD ve DM- β -CD kullanılarak sodyum deoksikolatın toksisitesinin azaldığı, midazolamın nazal absorpsiyonu SBE- β -CD ile arttığı tespit edilmiştir (Loftsson, 2001; Marttin, 1998).

1.6.12.6 Siklodekstrinlerin Rektal Preparatlarda Kullanımı

Rektal prepatlarda CD-etken madde komplekslerinin supozitoarlar ya da sıvağlardan uygulandığında etken maddenin salınımını ya da etken maddenin mukozadan absorpsiyonunu artırarak biyoyararlanımın artmasını sağlarlar. Böylece etken maddenin sıvağda ya da absorpsiyon bölgesinde stabilitesi artar ve etken maddeden dolayı oluşan iritasyon azalır. Supozitoarlar etken maddenin salımı; çözünürlüğe, partiyon katsayısına, taşıyıcının moleküler yapısına, partikül boyutuna ve etken madde taşıyıcı arasındaki tepkimelere bağlıdır. Uekama ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada α -CD morfinin, mukozal permeabilitesinin artırarak ve morfinin degradasyonunun azaltarak, rektal absorpsiyonunu artırıldığı belirtilmiştir (Uekama, 1995; Cramer, 1967; Matsuda, 1999).

1.6.12.7 Siklodekstrinlerin Dermal Uygulamalarda Kullanımı

Dermal uygulamalarda siklodekstrinler, lokal ve sistematik kullanımda etken maddelerin salınımlarını optimize etmek için kullanılırlar. Hidrofilik siklodekstrin türevlerinin ve doğal siklodekstrinlerin dermal ve transdermal uygulamalarda kullanımlarına ait örnekler Tablo 1.12'de gösterilmiştir. Burada siklodekstrinler lipofilik yapıda olan etken maddelerin çözünürlüğünü ve stabilitesini arttırmaları (Matsuda, 1999). Bununla beraber etken maddenin sıvağdan salımının uzaması, meydana gelebilecek yan etkilerin azaltılması ve etken

maddelerin transdermal absorpsiyonun azalması sağlanabilir. Siklodekstrinlerin işlevlerinin verimli bir şekilde gerçekleşmesi için uygun sıvağ seçimi önemli bir etkindir (Micheal, 2005). Örnek olarak kortikosteroidlerin hidrofilik siklodekstrinler ile su içeren merhemlerde in vitro salım hızlarını arttırırken diğer merhemlerde ilaç salınımını uzatabilirler (Uekama, 1998).

Tablo 1.12: Dermal ve transdermal ilaç salınımı amacıyla topikal ilaç formülasyonlarında siklodekstrinlerin kullanımı ile salım ve permeabilite çalışmaları.

İlaç	Siklodekstrin	Kaynak
Asitresin	RAMEB	Loftsson 1995
Alkannin	HP- β -CD	Chen 1996
Beklometazon dipropiyonat	γ -CD	Uekama 1985
Metil paraben	HP- β -CD	Tanaka 1995
Deksametazon asetat	HP- β -CD , β -CD	Lopez 2000
Etil-4 bifenil asetat	DİMEB, HP- β -CD , β -CD	Arima 1990, 1996
Melatonin	HP- β -CD	Lee 1998
Prednisolon	β -CD, γ -CD	Uekama 1987
Mikonazol	α -CD, β -CD	Tenjarla 1998

1.6.12.8 Siklodekstrinlerin Kontrollü İlaç Salınımında Kullanılmaları

Siklodekstrinler, ilaçlarla kompleksler meydana getirebilme yetenekleri ile farmasötik formülasyonlarda taşıyıcı materyal olarak hedef bölgeye istenilen süre içerisinde etken maddenin taşınımını yaparlar. Siklodekstrinlerin hidrofilik türevleri suda az miktarda çözünebilen ilaçların sudaki çözünürlüğünü arttırırlar. Hidrofobik türevleri ise suda çözünebilen ilaçların taşıyıcı sistemde çözünme miktarını düşürür. Bunlarda ilaçların hemen veya uzatılmış salım yapan formülasyonlarında kullanılır (Horiuchi, 1990; Hirayama, 1988). Nifedipinin uzatılmış, nikardipinin de kontrollü salım tabletleri β -CD ve HP- β -CD kullanılarak oluşturulmuştur (Fernandes, 2002; Villar, 1999).

1.6.12.9 Siklodekstrinlerin Kolona Spesifik İlaç Taşınımında Kullanılmaları

Siklodekstrinlerin çok azı absorplanarak mide ve incebağırsakta hidrolize uğrarlar. Kolona ilaç taşınımında siklodekstrinlerin hidroliz olabilmesi önemli bir etkindir. α -CD ile prednizolon kompleksi, β -CD triamsinolon kompleksleri siklodekstrinlerin kolona spesifik olarak ilaç taşınımında örnek gösterilebilir (Minami, 1998; Challa, 2005).

1.6.12.10 Siklodekstrinlerin Protein ve Peptid Taşınımında Kullanılmaları

Bazı protein ve peptidlerin taşınımı bir takım problemlere (kimyasal ve enzimatik stabilite, biyolojik membranlarda zayıf absorpsiyon gibi) yol açmaktadır. Siklodekstrinlerin hücre membranlarıyla etkileşimi protein, peptid ve oligonükleotidler için uygun bir taşıyıcı olmalarını sağlamaktadır. Siklodekstrinler veya türevleri kullanılarak glukagon, insülin ve kalsitoninin absorpsiyonunun arttığı saptanmıştır (Challa, 2005; Irie, 1999).

1.6.12.11 Siklodekstrinlerin Gen ve Nükleotid Taşınımında Kullanılmaları

Gen taşınımında viral olmayan vektörler taşınmaktadır. Siklodekstrinlerle terapötik nükleik asitlerin taşınımı araştırılmıştır. Siklodekstrinler ve türevleri kullanıldığında; oligonükleotidlerin *in vivo* taşınımında, endonükleazlara karşı olan duyarlılıkları, kan damarından dışarı ve hücrel membranlardan geçebilmesi gibi problemleri ortadan kaldırdığı görülmüştür (Dass, 2002).

1.6.12.12 CD'lerin Beyine Hedefleme ve Beyine İlaç Taşınımında Kullanılmaları

Kimyasal taşıyıcı sistemde (CDS); antitümör, steroid ve kalsiyum kanal antagonisti gibi ajanların 1-metil-1,4-dihidronikotinik asit ile enzimatik kuvvetli bağlarla kovalan bağlayarak lipofilik duruma gelmesi ve beyine hedeflemenin olmasını sağlamalıdır. Fakat bu lipofilik özellik ilaçların sudaki çözünürlüğünü azaltır. Burada HP- β -CD kullanılarak ilaçların sudaki çözünürlüğü artırılır. Böylece dihidronikotinik asitin sulu çözeltideki kimyasal stabilitesi artarak kimyasal taşıyıcı sistemde çözünürlük problemi giderilir (Kouji, 2002).

Kan-beyin bariyerinin geçilebilmesi zor olduğundan peptidlerin absorpsiyonu pek olası değildir. Fakat P-glikoproteininin sızıntı fonksiyonunu inhibe etmesiyle DM- β -CD gibi siklodekstrinlerle bu moleküllerin beyine taşınımı gerçekleştirilebilir.

1.6.12.13 CD'lerin Çözünürlük, Çözünme Hızı ve Biyoyararlanıma Etkileri

Biyoyararlanımı az olan ilaçların birçoğu sudaki çözünürlüğü az veya yüksek oranda kristal yapıda moleküllerdir. CD aracılığı ile suda çözünebilir CD:ilaç kompleksleri elde edilebilir. CD'ler zor kompleks oluşturabilen ilaçların çözünürlüklerini, bir hidrofilik taşıyıcı gibi etki göstererek arttırabilirler. Bu şekilde çözünürlük arttırıcı olarak genellikle daha az dallanmış yapıları olduğundan metillenmiş CD'ler tercih edilir (Nagarsenker, 1999; Bettinetti, 1992).

1.6.12.14 CD'leri İnküzyon Kompleksi Halinde İçeren Ticari Formülasyonlar

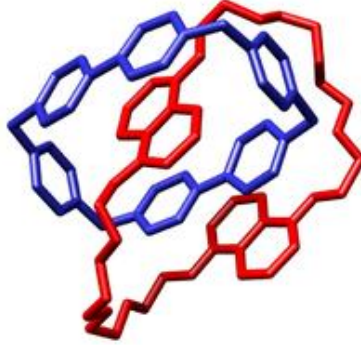
CD veya CD türevleri kullanılarak ilaçların çözünürlükleri, biyoyararlanımları ve stabiliteleri arttırılabilir. Bu amaçla Türkiye'de ve dünyada kullanılan CD ve CD türevlerinin kullanıldığı oral ve injektabl ticari formülasyonların bazıları Tablo 1.13'te gösterilmiştir.

Tablo 1.13: CD:İlaç inküzyon kompleksi içeren ticari formülasyonların bazıları.

Bileşik	Ticari İsim	Formülasyon	Endikasyon	Firma/ Ülke
PGE-1/ α -CD	Prostandin	Intra-arteriyel infüzyon	Kronik arter tıkanıklığı.	Ono/Japonya
PGE-1/ α -CD	Prostandin 500	Intra-arteriyel infüzyon	Operasyonlarda hipotansiyon kontrolü	Ono/Japonya
PGE-1/ α -CD	Edex Cavarject	intrakavernöz	Erektile disfonksiyon	Schwarz/Germany Pharmacia&Upjohn/İsveç
PGE-2/ β -CD	Prostarmon E	Dil altı tablet	Doğumu başlatma	Ono/Japonya
OP-1206/ α -CD	Opalmon	Tablet	Buerger hastalığı	Ono/Japonya
Beneksat/ β -CD	Ulgut	Kapsül	Antiülser	Teikoku/Japonya
İyot/ β -CD	Mena-Gargle	Gargara	Boğaz dezenfektanı	Kyushin/Japonya
Dekzametazon Glyteer/ β -CD	Glymesason	Merhem	Analjezik, anti-inflamatuvar	Fujinaga/Japonya
Nitrogliserin/ β -CD	Nitropen	Dil altı tablet	Koroner dilatör	Nippon Kayaku/Japonya
Oral Sefalosporin/ β -CD	Meiact	Tablet	Antibiyotik	Meiji Seika/Japonya
PGE-1/ α -CD	Prostavaşin	Intra-arteriyel	Vazodilatör	Schwarz/Almanya
Piroksikam/ β -CD	Brexin	Tablet	Analjezik, anti-inflamatuvar	Chiesi/İtalya
Piroksikam/ β -CD	Cycladol	Tablet	Analjezik, anti-inflamatuvar	İ.E.Ulagay/Türkiye
İtrakonazol/HP - β -CD	Sporanox	Oral çözelti	Antifungal	Janssen/Belçika
Vorikonazol/ SBE - β -CD	Vfend	i.v. infüzyon	Antifungal	Pfizer/Türkiye
Ziprasidon mesilat/SBE - β -CD	Geodon	i.m. injeksiyon	Antipsikotik	Pfizer/Türkiye

1.7 Katenanlar

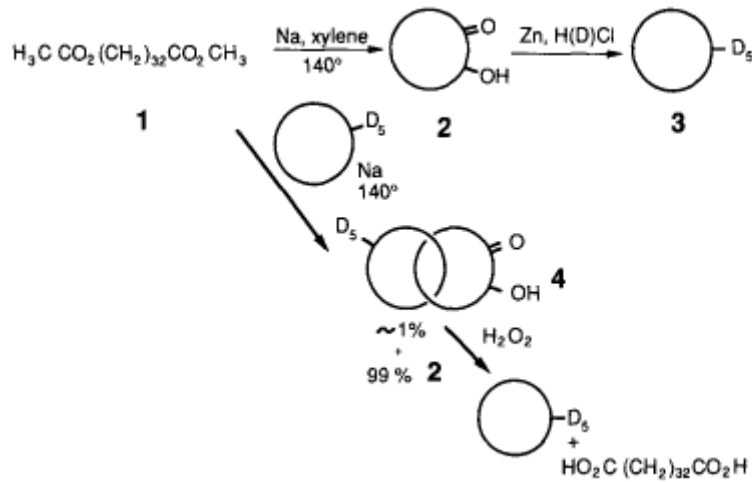
1.7.1 Katenanların Tarihçesi



Şekil 1.149: Katenanın kristal yapısı.

Kilitli halkalardan ilk kez 1956 yılında Harvard'da bir seminerde M.S. Newman tarafından bahsedilmiştir. Konuşmadan sonra resmi olmayan tartışmada Ohio State, L. Friedman'da lisansüstü bir öğrenci çok aşamalı bir katenan sentezi için tezini sunmuştur. Tezin sonucunda reaksiyonun, bağlı ve kimyasal olarak bağlı halkaları birleştiren iki bağın yarılmasıyla oluşacağı önerilmiştir.

Sonraki zamanlarda Newman öğrencinin önerisini göz önünde bulundurarak katenanların oluşturulması ve tespit edilebilmesi için istatistiksel bir yaklaşım geliştirmiştir. Burada inert bir C_{20} siklik bileşik varlığında lineer bir öncüden bir C_{30} halkasının sentezi, siklizasyondan önce daha küçük halkaların bazılarının işlenmesini sağlamalıdır. Bir CsO ürünü, kilitli bir sistemin varlığını gösterir.



Şekil 1.150: 34,34-katenana giden deneysel yol.

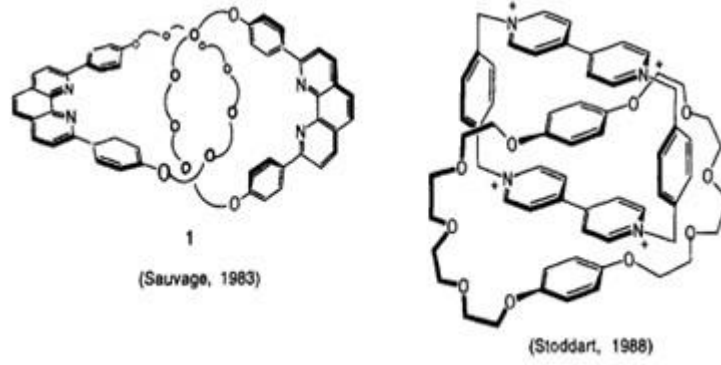
Daha sonraki zamanlarda halkadaki boşluğu doldurma modelleri üzerinde çalışılmış ve bir polietilen zincirinin geçmesi için bir halkada C_{20} 'nin gerekli olduğu bulunmuştur. Daha büyük halkalar, yeterince açık uyumlara sahip olma olasılıklarının daha yüksek olması nedeniyle tercih edilmiştir. Bir α,ω diester'in asiloin yoğunlaşması, özellikle karbosikllere etkili bir yol sunmuştur. 34 karbon atomu içeren diasit ile, bu düşünceler hedef olarak 34,34-katenan molekülü sentezlenmiştir (Şekil 1.150).

3'ün kromatografik olarak uzaklaştırılmasından sonra, katenan, 4, 3 ve 1'in bölünmesi yapının kritik kanıtıydı. Şekil 1.151'de de görüldüğü gibi oluşan yapı bir zincir şeklini anımsattığından Latince de zincir anlamına gelen “catena” kelimesinden türetilerek catenane olarak adlandırılmıştır. Diğer uygulamalarda dış açma ile ilgili daha fazla bilgi Harrison ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir. Onlar bir polimetilenin, uçlar kapatıldığında bir hooplan veya rotaksan oluşturmak üzere Memfield reçinesine bağlı bir C_{30} halkasını geçirebileceğini göstermişlerdir. Bir halka karışımı kullanılarak alkan zincirlerinin, C_{24} 'ü ve daha büyük halkaları, arttıran bir olasılıkla daha büyük döngüleri ipliklediği bulunmuştur. Luttringhaus ve ark. ve Lemal tarafından gerçekleştirilen sentezlerde ikinci bir halkanın kapatılmasının yüksek verimle katenanlara yol açtığı sistemler elde edilmiştir (J.P. Sauvage, 1999).

1.7.2 Katenanların Sentezi

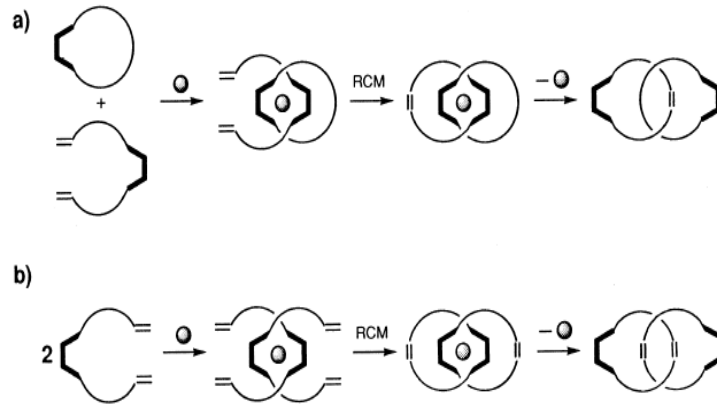
1.7.2.1 Geçiş Metali İçeren Katenanlar

Metal içeren birbirine kenetlenen bileşiklerin kendi kendine montaj sürelerini anlamak için incelenebilecek birçok faktör vardır. Bunlar farklı bağların işbirliği, termodinamik denge, elektrostatik ve sterik etkileşme olabilir. Aslında, kovalent olmayan etkileşimler üzerine son zamanlarda yapılan kapsamlı çalışmalar kimyagerlerin eskiden sentetik mücadelenin hedefi olan kilitli bileşiklerin kendi kendine birleşmelerinin tasarlamasını ve gerçekleştirilmelerini sağlamıştır. Son zamanlarda geliştirilen çeşitli yöntemler arasında, metal aracılı kendi kendine montaj stratejisi, katenanların inşası için çok verimli bir yöntem sunmaktadır. Metal iyonları içeren kendi kendine toplanan bu tür katenanlar, koordinat bağlarının işbirliğine ve zayıf etkileşimlere önem verilerek araştırılmaktadır. Tamamen organik katenanların kendi kendine birleştirme işlemiyle hazırlanması, özellikle Sauvage, Stoddart, Hunter, Vogtle, Leigh ve diğerleri tarafından geliştirilenler önemli ölçüde ilgi çekicidir (Şekil 1.151) (J.P Sauvage, 1999).



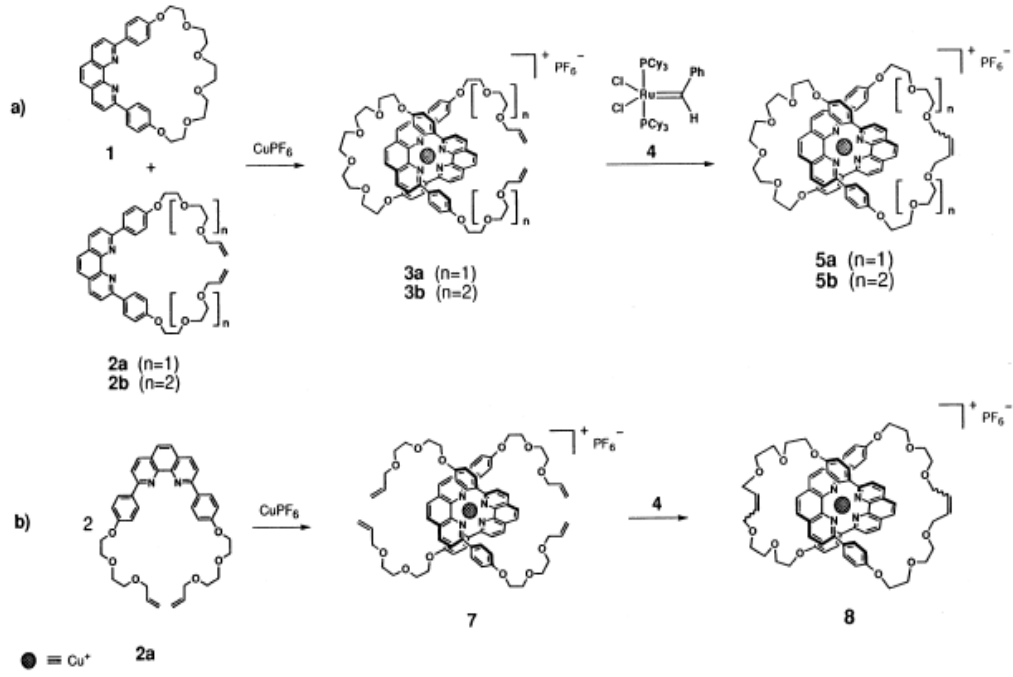
Şekil 1.151: Organik katenan örnekleri.

Katenanların ilk metal geçişli sentezleri uzun zaman önce gösterilmiştir. Mevcut çalışmada, bakır(I) toplama ve yönlendirme merkezi olarak kullanılmıştır, önceden sentezlenmiş bir halka aracılığıyla iç içe geçecek veya işlenecek moleküler diziler olefinik gruplar tarafından son olarak fonksiyonelleştirilir. Katenan sentezinin prensibi Şekil 1.152’de gösterilmektedir.



Şekil 1.152: Geçiş metali tabanlı şablon stratejisi ve RCM kullanılarak katenan sentezlerinin prensibi.

Sentezi için kullanılan yapılar bir halkaya veya siklik olmayan bir birime dahil edilen 2,9-difenil-1,10-fenantrolin (dpp) şelatına dayanırlar. Organik öncüler ve hazırlanan bileşikler Şekil 1.153’te gösterilmektedir.



Şekil 1.153: [2]katenan sentezi şunları içerir; a-) Dişlilerin arasından geçmek b-) Sarma stratejisi.

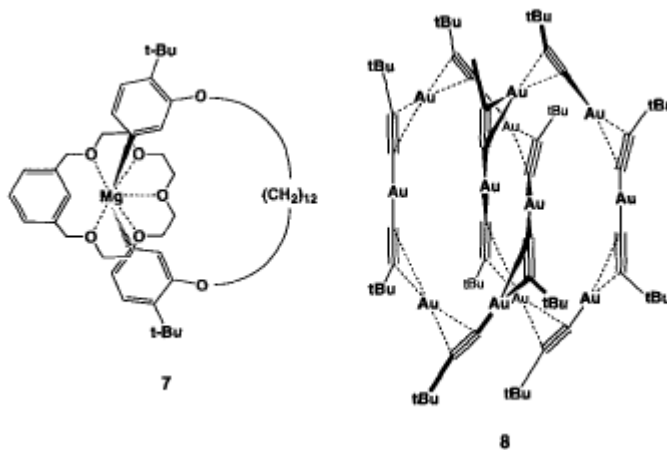
Şekildeki 2a ve 2b, 2,9-di(p-hidroksifenil)-1,10-fenantrolinin ile 2-(2-kloroetoksi) etanol/ Na_2CO_3 ve 2-[2-(2-kloroetoksi) etoksi] etanol/ Na_2CO_3 alkillenmesiyle hazırlanmıştır. Sırasıyla, Na_2CO_3 ardından alifatik alkollerin alilbromid ile alkillenmesi/ NaH . 30 üyeli halkayı 1 stokiyometrik miktarlarda $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4^+ \cdot \text{PF}_6^-$ ve koordine açık zincir ünitesi 2a veya 2b, dişli sistem 3a veya 3b kantitatif olarak oluşturulmuştur. Kompleksler 3a veya 3b, katalizör 4 ($4=\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)_2$, $\text{Ru}=\text{CHPh}$, $\text{Cy}=\text{Sikloheksil}$, $\text{Ph}=\text{Fenil}$) ile moleküler RCM'ye, son derece iyi verimler halinde (yaklaşık %90) karşılık gelen katenatlar 5a veya 5b verecek şekilde sunulmuştur. Bileşikler 5a ve 5b, 30 üyeli yanında sırasıyla 32 veya 38 üyeli bir olefinik halka içerir. Diğer bileşikler de, $^1\text{H-NMR}$, FAB-MS (FAB, hızlı atom bombardımanı) ile karakterize edilmiştir. 5a veya 5b'de yeni oluşturulan çift bağ çoğunlukla trans'dur. Bakır katenatlarının 5a ve 5b'nin KCN ile demetallasyonu ile, sırasıyla 6a ve 6b katenatları oluşmuştur. İç içe geçmiş kompleks 7, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4 \text{PF}_6^-$ 'nin iki eşdeğer 2a ile reaksiyona sokulmasıyla nicel olarak oluşturulmuştur. 7'deki 2 kat RCM, sadece birbirine geçen halka sistemine 8'in oluşmasına yol açmıştır (%90 verim). Bu katenat, 32 üyeli iki halkadan oluşur. Karşılık gelen serbest katenant 9, 8'in KCN ile demetallasyonu yoluyla nicel olarak elde edilmiştir. Şekil 1.152'teki [2]-katenanları hazırlamak için elde edilen siklizasyon verimleri, hidrojen bağlarının, konformasyonel kısıtlamaların veya diğer şablon etkilerinin mevcut olduğu diğer birçok büyük halka için

olanlardan yüksektir. Mevcut aşamada, 5a, 5b ve 8 yapmak için RCM'ye dayalı sentetik prosedürün neden bu kadar yüksek verimli olduğunu açıklamak zordur. Bu yöntem daha kompleks katenanlar elde etmede öncü olmuştur (Gwenael Rapenne, Jean-Pierre Sauvage, 1998).

Kendi kendine montaj yoluyla katenanlara bir başka büyüleyici yaklaşım, katenan çerçevelerinin montajını şablonlayan veya yöneten metal koordinasyonunu içerir. Metal içeren katenanların en çok ilgi odağı ise Pd(II) bağlantılı katenanların kendi kendine montajı olacaktır (J.P. Sauvage, 1999).

1.7.2.2 Organometalik Katenanlar

Karbon-magnezyum bağları olan organometalik katenan(7) yakın zamanda elde edildi. Bu komplekslerin, Grignard Mg-C bağının geçici olarak ayrıldığını gösteren işlenmemiş komplekslerle dengede olduğu gösterilmiştir. Bir başka ilginç organometalik katenan Mingos tarafından bildirilen “altın katenandır”(8). 7'nin yapısı X-ışını kristalografisiyle belirlenir ve hem n^1 hem de n^2 koordinasyon modlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Mingos tarafından sentezlenen katenanda halkalar içindeki altın-altın mesafeleri 3.22-3.35 Å aralığındadır, bu da metal atomları arasında zayıf etkileşimlerin varlığını gösterir. Benzimidazol esaslı ligandların ve geçiş metallerinin kompleksleştirilmesi yoluyla helisatların kendi kendine montajı üzerine sistematik bir çalışma rapor edilmiştir.

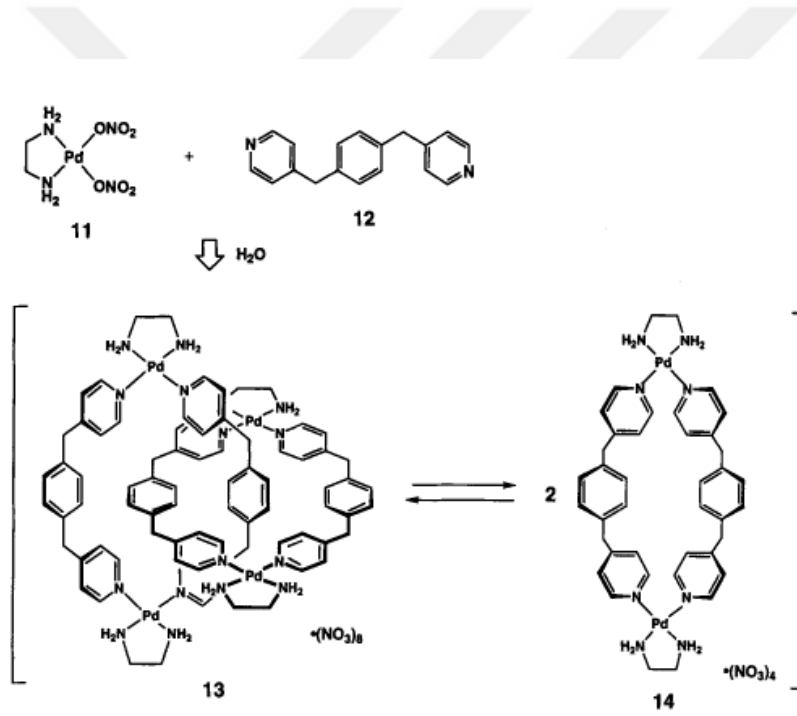


Şekil 1.154: Sentezlenen bazı organometalik katenanlar.

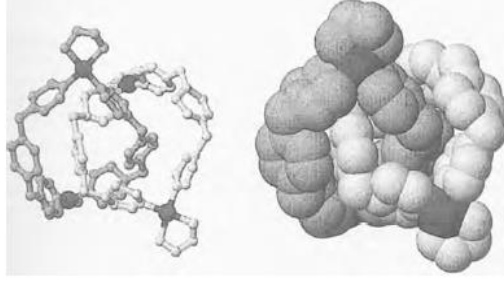
1.7.2.3 [2]Katenan İçeren Kendi Kendine Oluşan (en)Pd (II) Birimler

1.7.2.3.1 Koordinasyon Katenanının Kantitatif Olarak Kendiliğinden Oluşumu

1994 yılında metal içeren katenan (Şekil 1.155 (13))'ün küçük bileşen molekülleri (Şekil 1.155(11)) ve (12)'den kendi kendine birleştiği bulunmuştur. Bu eşsiz molekülün, bazı karakteristik yönleri ile tanınmış “sihirli halkaların” numarasını anımsatan monomer halkası (Şekil 1.155(14)) ile hızlı bir denge içinde olduğu gösterilmiştir. İlk olarak, önceki katenan sentezleri, bir ipliğin üzerindeki bir halkanın vidalanması ve ardından ipliğin ucunun bağlanması için sentetik bir adım atmış olsa da, bu yaklaşım, önceden oluşturulmuş iki moleküler halkanın kendiliğinden üretilmesini içerir. İkinci olarak, katenan sentetik zorluk olmadan kendiliğinden kantitatif verimle oluşturulur. Üçüncüsü, moleküler halkalar çözelti koşullarına bağlı olarak bağlanabilir ve bağlantısız olabilir (J.P. Sauvage, 1999).



Şekil 1.155: [2]katenanın kendi kendine toplanması.

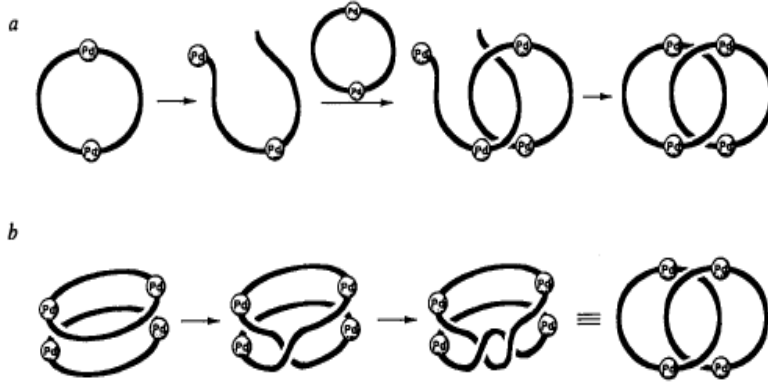


Şekil 1.156: Katenanın(13) X-ray kristalografik yapısı(sol: top ve çubuk gösterimi ve sağ: CPK gösterimi).

1.7.2.3.2 Hızlı Geçiş Mekanizması (Mobius Şeridi Mekanizması)

İki ayrı halkadan katenan oluşumu için, en makul açıklama bir halkanın ayrılmasını, iplik üzerinde başka bir halkaya iplik geçirmeyi ve ipliğin uçlarının yeniden bağlanmasını içerir (Şekil 1.157a).

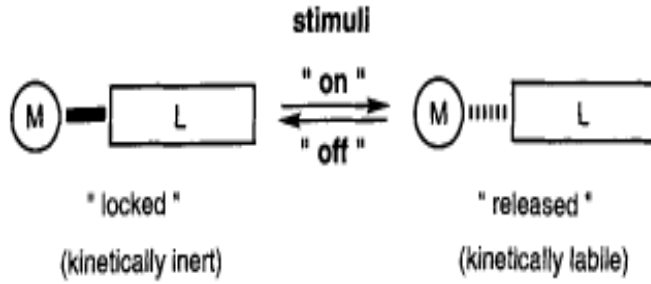
Katenan (13) ve monomer halkası (14) arasındaki denge o kadar hızlıdır ki, birinden diğerine transfer işlemini gözleme girişimleri bugüne kadar başarısız olmuştur. Aslında, hızlı dönüşümün, monomer ve katenan arasındaki kimyasal değişimin varlığı NMR spektroskopisi ile elde edilmesi amaçlanmıştır. NMR spektroskopik deneylerin ve birkaç başka deneyin dikkatle ele alınması mekanizmaya iki önemli bakış açısı kazandırmıştır. (13) ile (14) arasındaki karşılıklı etkileşime bir ara ürün katılmalı ve her iki halkada da tersinir koordinat bağları bulunmalıdır. Böylece, iki molekül halka arasındaki iki ardışık ligand değişimini içeren alternatif bir “Mobius şerit mekanizması” güçlü bir şekilde desteklenmiş ve halkaların birbirlerinin etrafında birlikte bükülmesi sağlanmıştır (Şekil 1.157b) (J.P Sauvage, 1999).



Şekil 1.157: İki moleküler halkanın hızlı kaymasının olası mekanizmaları: a, geleneksel mekanizma; b, transmetalasyon mekanizması. Bu şemaların yalnızca yolların topolojisini vermektedir. Dolayısıyla, mekanizma b'deki ikinci transmetalasyon herhangi bir Pd-N bağı arasında gerçekleşebilir.

1.7.2.3.3 Moleküler Halkaların Geri Dönüşümsüz Birbirlerine Kenetlenmesi

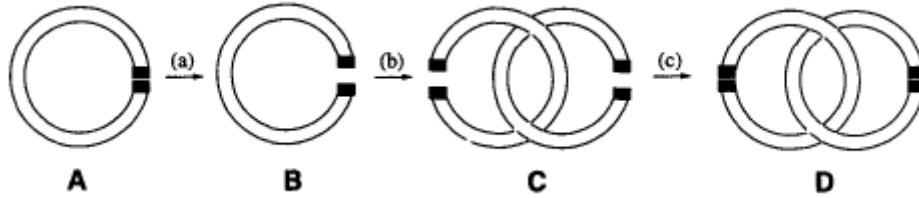
Açıklanması zor olan bir başka gözlem, önceden oluşturulmuş iki monomer halkasından bir katenanın geri dönüşümsüz oluşumudur. Örneğin, katenan (13), monomer halkası (14) ile dengededir. Kararsız koordinat bağı, katenan birleştirildikten sonra dondurulabilirse, asla iki halkaya ayrılmayan tam bir katenan elde edilebilir.



Şekil 1.158: Moleküler kilit kavramının gösterimi.

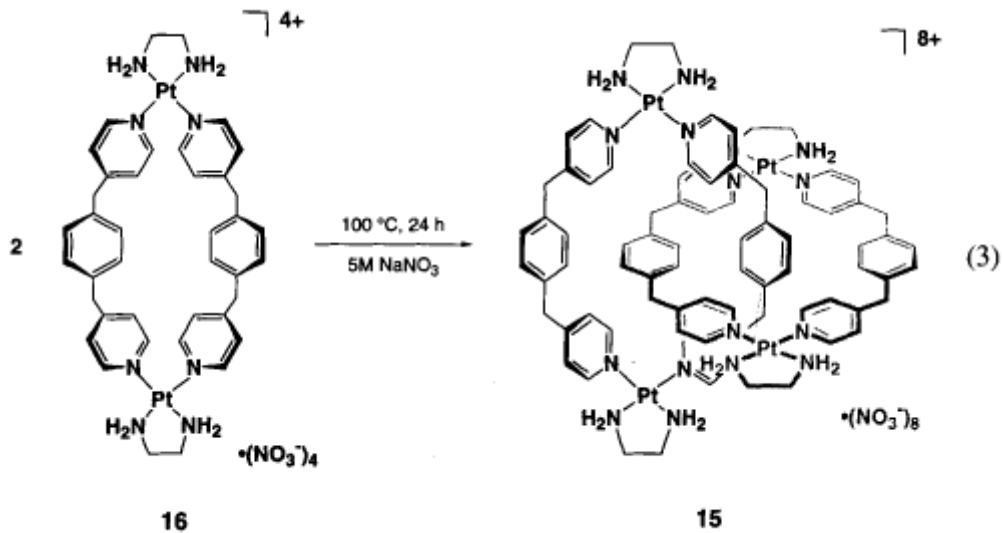
Böyle bir tek yönlü katenan oluşumu, bir platin(II) muadili sistemde bir “moleküler kilit” konsepti kullanılarak elde edilmiştir. Dış uyaranlar altında geçici olarak kararsız hale gelen etkisiz bir koordinat bağı moleküler kilit olarak adlandırılabilir, çünkü uyaranları açıp kapatarak moleküler yapıları serbest bırakıp dondurabilir (Şekil 1.159). Platin(II)-pridin (Pt(II)-Py) koordinat bağı, normal şartlar altında geri dönüşümsüz (kilitli) olduğu için yüksek sıcaklıklarda yüksek oranda polar ortamda geri dönüşlü (serbest) hale geldiği için termal olarak değiştirilebilir. Böylece bir moleküler kilit olabilir. Moleküler kilidin

makrosiklik bir omurgaya eklenmesi, Şekil 1.159'daki şematik diziyeye göre iki moleküler halkanın geri döndürülemez şekilde kilitlenmesini mümkün kılmıştır. Başlangıçta, kilitte (A) bir moleküler halka bulunur. Ardından, tuz ilave edilerek ve ısıtılarak kilit açılır (B), bir katenat çerçevesi (C) kendi kendine kenetlenir. Son olarak, bu çerçeve tuzun uzaklaştırılması ve soğutulması (D) ile kilitlenir.



Şekil 1.159: Katenan (15)'in geri dönüşümsüz oluşumunun şematik gösterimi.

Deneysel olarak, sulu bir moleküler halka (16) çözeltisine sodyum nitrat ilave edilir ve çözelti, 100 °C'de ısıtılır. Daha sonra, (16) ve katenat dimer (15) arasındaki denge, polar ortam tarafından katenana doğru itilir. Yüksek bir verimle kendi kendine bir araya getirildikten sonra katenan (15), yüksek bir verimle bir ClO_4 tuzuyla izole edilir. Bu şekilde elde edilen katenan (15)'in, çerçevesi kilitli olduğu için sulu çözelti içinde iki halkaya ayrılmadığı rapor edilmiştir (Şekil 1.160) (J.P. Sauvage, 1999).



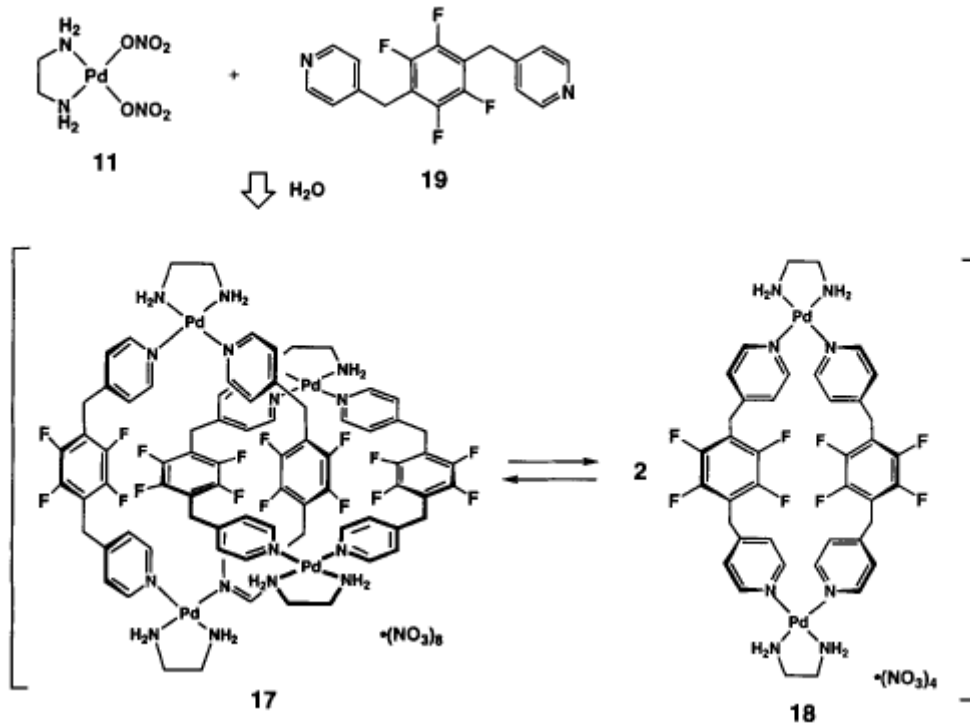
Şekil 1.160: Katenan (15)'in deneysel olarak dönüşümsüz oluşumu.

1.7.2.3.4 Pd(II)-Bağlantılı Katenanların Kendi Kendine Kenetlenmesinde

Elektronik Etkiler

(14)'ün iki halkası arasındaki elektronik etkileşimleri incelemek için florlu analogu incelenmiştir. Florlanmış makrosikl (17)'nin de [2]katenan (18) ile dengede olduğu bulunmuştur, ancak denge oranı (17)'ye doğru uzanma eğilimindedir (Şekil 1.161).

Florlu ligand (19)'dan katenan oluşumu görünüşte (12)'den daha etkilidir. Bu fark büyük olasılıkla platin dahil katenan (14) kristal yapısında gözlemlendiği gibi, katenan (13)'ün kenar-yüz veya CH- π etkileşimi nedeniyledir. Bu yapıda, iki fenilen ünitesi veya bir fenilen ve bir piridin halkası arasında etkili kenardan yüze aromatik temasları gözlemlenebilir (J.P. Sauvage,1999).

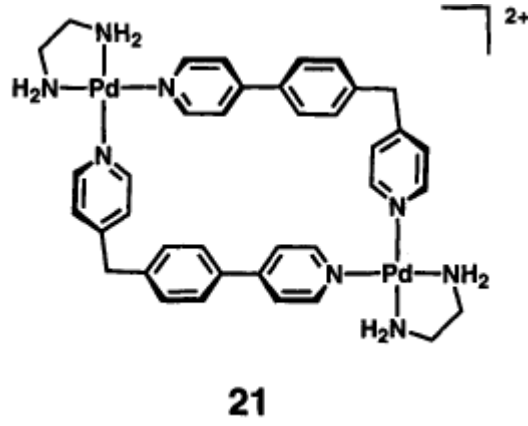


Şekil 1.161: Kendi kendine oluşan [2]katenan.

1.7.3 Pd(II) Bağlantılı Katenanların Montajı ve Üretimi

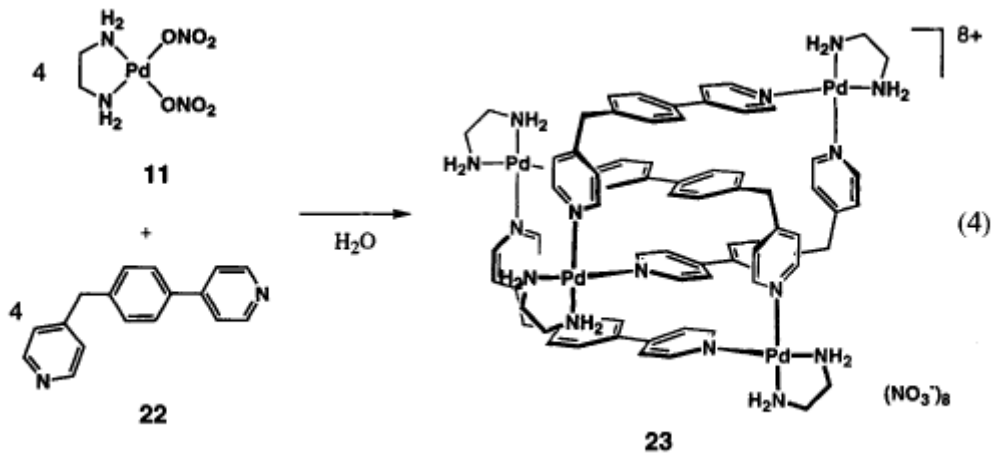
1.7.3.1 Dikdörtgen Molekül Kutularından Katenanların Nicel Oluşumu

Katenan (13)'ün kendi kendine montajı için itici güç, iki monomer halkası arasındaki verimli aromatik temastır. Bu nedenle, Pd(II)-piridin koordinat bağlarını içeren dikdörtgen bir moleküler kutu (21) tasarlanmıştır (J.P Sauvage, 1999).

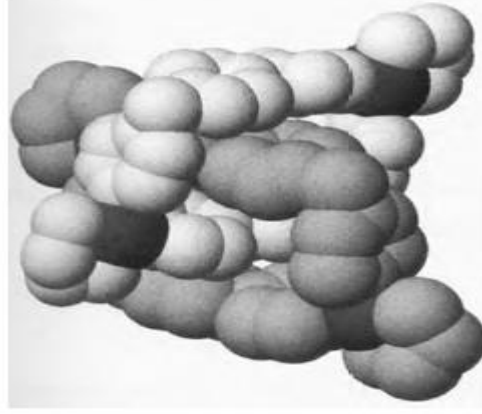


Şekil 1.162: Pd(II)-piridin koordinat bağlarını içeren dikdörtgen bir moleküler kutu.

Kuvvet alanı hesaplamasıyla, bu kutunun boşlukta uygun bir düzlemler arası ayrılmaya sahip olacağı öngörülmüştür. Bu nedenle, inorganik kutunun (21) iki molekülünün katenat bir dimere kayması beklenir. Aslında, (11) ve ligand (22)'yi birleştirdiğimizde, tek bir bileşen olan katenan (23) oluşumunu gözlemlenir.



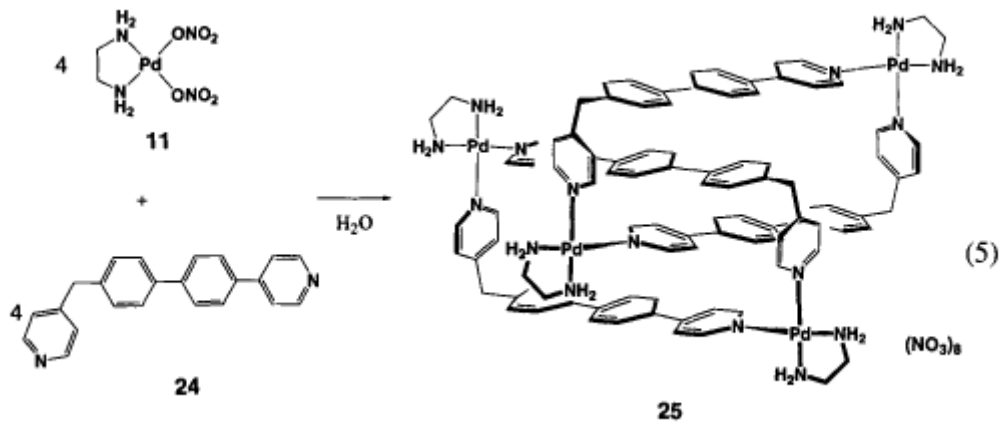
Şekil 1.163: Tek bir bileşen olan katenan oluşumu.



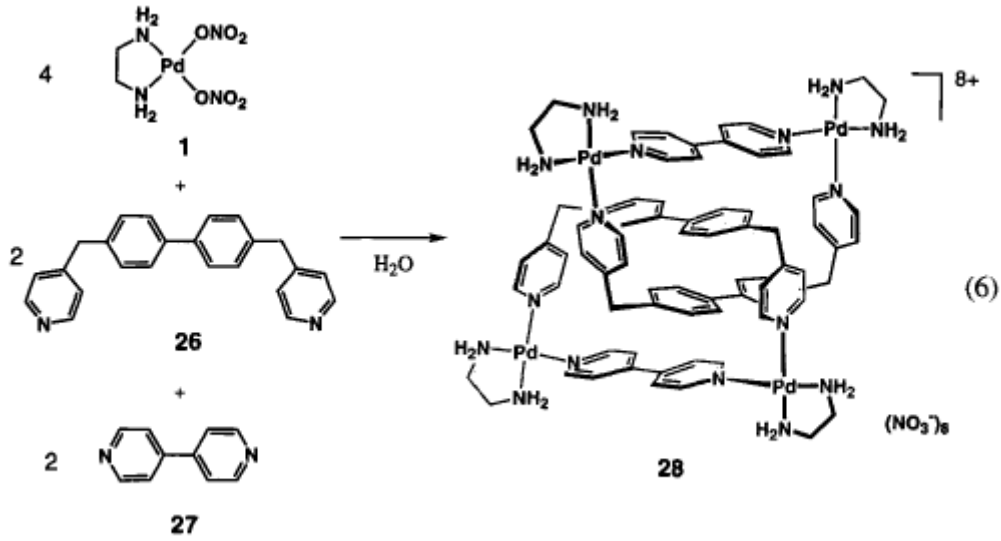
Şekil 1.164: X-ışını kristalografik yapısı katenan (23) (CPK görünümü).

1.7.3.2 Katenanların Seçici Oluşumu Üç Tür-Sekiz Bileşen

(23) ve (25) numaralı katenanların kendi kendine başarılı bir şekilde bir araya getirilmesi ve dikkate değer stabiliteleri, bileşen halkaları için dikdörtgen kutu yapılarının katenasyon için çok etkili olduğunu ima eder. Böylece, (11) ve iki farklı ligandan dikdörtgen çerçevelerin yapısı da tasarlanmıştır. Şaşırtıcı bir şekilde, bu üç bileşenli sistemler çok iyi çalışmış ve niceliksel verimle (28) ve (31)'deki katenanlara yüksek verimli üç tür sekiz bileşenli kendi kendine birleşme ($4x1+2x26+2x27$ ve $4x1+2x29+2x30$) gözlemlenmiştir. Dikdörtgen yapılar Van der Waals düzlemler arası 3.5 \AA , bileşen halkalarında, boşluğa bir aromatik halkanın bağlanması için ideal bir mesafedir (J.P. Sauvage, 1999).



Şekil 1.165: Katenanların seçici oluşumu.



Şekil 1.166: Üç tür sekiz bileşenli katenan oluşumu.

1.7.3.3 Kapsam ve Sınırlamalar

Metal bağlantılı katenanların kendi kendine montajı ile ilgili başka bir soru, aynı prensip temelinde rasyonel olarak çeşitli katenan molekülleri tasarlamamanın mümkün olup olmadığıdır. Kilitli moleküllerin kendi kendine toplanmasını kontrol eden ana faktörleri açıklamak için, bir dizi pridin bazlı köprü ligandları, katenanların kendi kendine toplanması açısından incelenmiştir.

Pd(II)-bağlı katenanların kendi kendine toplanması öngörülebilir. Bileşen halkaları, uygun bir ara düzlem mesafesine sahip bir boşluğa sahip olduğunda, katenanlar verimli bir şekilde elde edilir. Bununla birlikte, eğer boşluk çok büyük veya çok küçükse, katenanlar monte edilmez. Dolayısıyla, metal içeren katenanlar kendi kendine birleştirme ile elde edilecekse, iki koşul yerine getirilmelidir. İlk olarak, bileşen halkaları tersinir koordinat bağları içermelidir. İkincisi de, her iki bileşen halkası da düzlemler arası yaklaşık olarak 3.5 Å boşluğa sahip olmalıdır (J.P. Sauvage, 1999).

1.7.4 Katenanların Kullanım Alanları

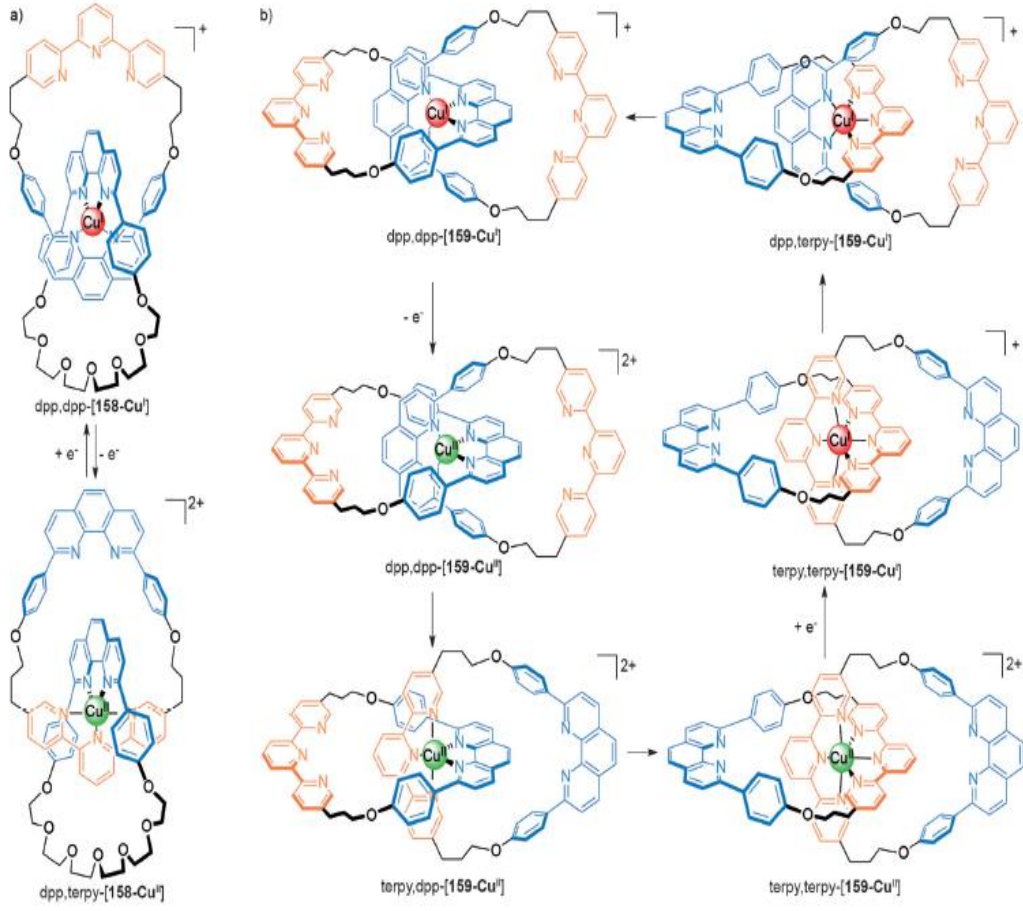
Katenanların iç içe geçmiş mimarisi işlev için birkaç farklı şekilde kullanılabilir. Bileşenlerinin maruz kalabileceği büyük genlik hareketlerinin dinamikleri, katenanları moleküler makinelerde kullanım için çekici adaylar haline getirir. Halkaların görelî konumunun değiştirilmesi bir anahtar olarak kullanılabilir veya bir halkanın birbirine göre

360° dönüşünün net yönü, bir döner motor için temel olarak uygundur. Kilitli halkaların oluşturduğu boşluk, fonksiyonel grupları 3D alanda hassas pozisyonlarda tuttuğunda substratları mükemmel bir özgüllükle bağlamak için kullanılabilir (Gil Ramirez, 2015).

1.7.4.1 Moleküler Anahtarlar

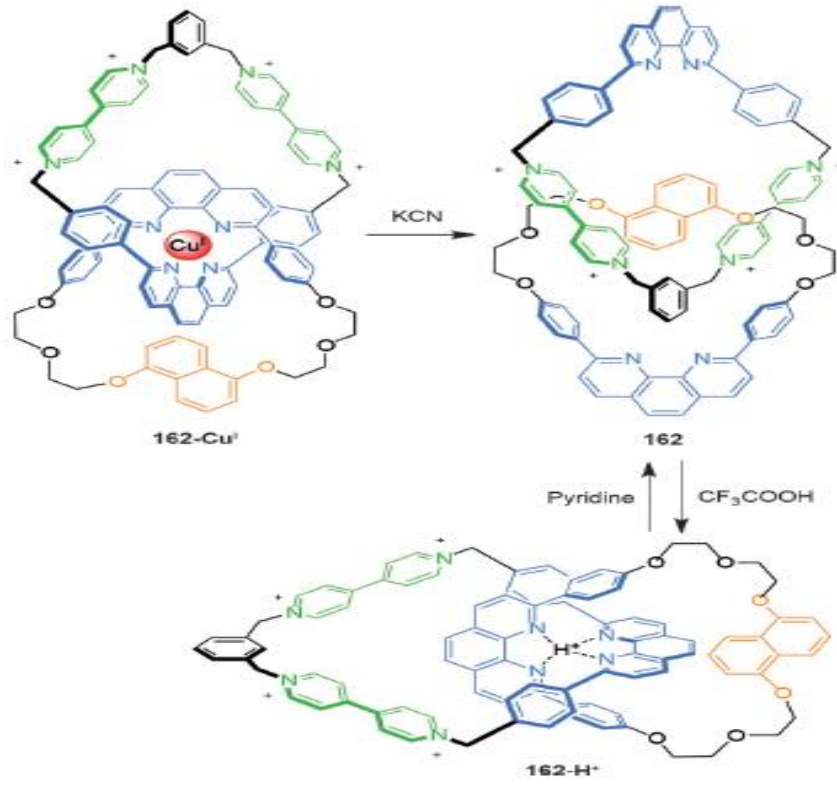
Sauvage ve arkadaşları, hetero-[2]katenat(158)'de halka hareketleri üzerinde hem elektrokimyasal hem de fotokimyasal kontrol göstermiştir (Şekil 1.167a). Birçok metal-ligand etkileşimi kinetik olarak stabil olabilse de, farklı oksidasyon durumlarının tercih edilen koordinasyon geometrilerindeki fark, [2]katenanlarda konfigürasyonel geçiş sağlamak için kullanılabilir. Metal merkezinin dpp, dpp-[158-Cu¹] (kimyasal veya elektrokimyasal yollarla) içerisinde oksidasyonu, koordinasyon numaraları (Cu¹¹ için) tercih edilen 6>5>4'tür. Böylece, beş koordinatta bir konfigürasyon değişikliği dpp'de elde edilen durum terpy-[158-Cu¹¹] gözlemlenir. Anahtarlama işleminde bileşenler arası hareketin kinetiği oksidasyondan sonra metastabil dpp, dpp-[158-Cu¹¹] durumunun oluşması nedeniyle nispeten yavaştır. İşlem; dpp, dpp-[158-Cu¹]’i yenilemek için indirgeme üzerine tersine çevrilebilirken, metastabil bir dpp, terpy-[158-Cu¹] durumu geçişi bir kez daha yavaşlatır.

Her bir halkanın iki dişli bir dpp ünitesi ve üçlü bir terpi bölgesi içerdiği ile ilgili homo-[2] katenat (159) (Şekil 1.167b) daha karmaşık davranışlar sergiler. Dpp'de, dpp-[159-Cu¹], bakır iyonu normal tetrahedral düzenlemede iki dpp birimiyle koordine edilir. Metal katyonunun oksidasyonunu takiben, halkaların çevrenmesi, tercih edilen altı-koordineli türleri terpi, terpi[159-Cu¹¹] vermek üzere ilerler. Bu sürecin bir ara beş koordinatlı tür (terpy, dpp-[159-Cu¹¹]) vermek için bir halkanın diğerine göre devrilmesi ile meydana geldiği gösterilmiştir. İlişkili birçok koordinasyon kompleksine kıyasla, işlem nispeten hızlıdır ve ligand yeniden düzenlemesi çok küçük zaman aralığında meydana gelir. İşlem, aynı beş koordinat geometrisi yoluyla, Cu¹'ye (yani, dpp aracılığıyla, terpy-[159-Cu¹]) indirgeme ile tamamen geri dönüşümlüdür (Gil Ramirez, 2015).



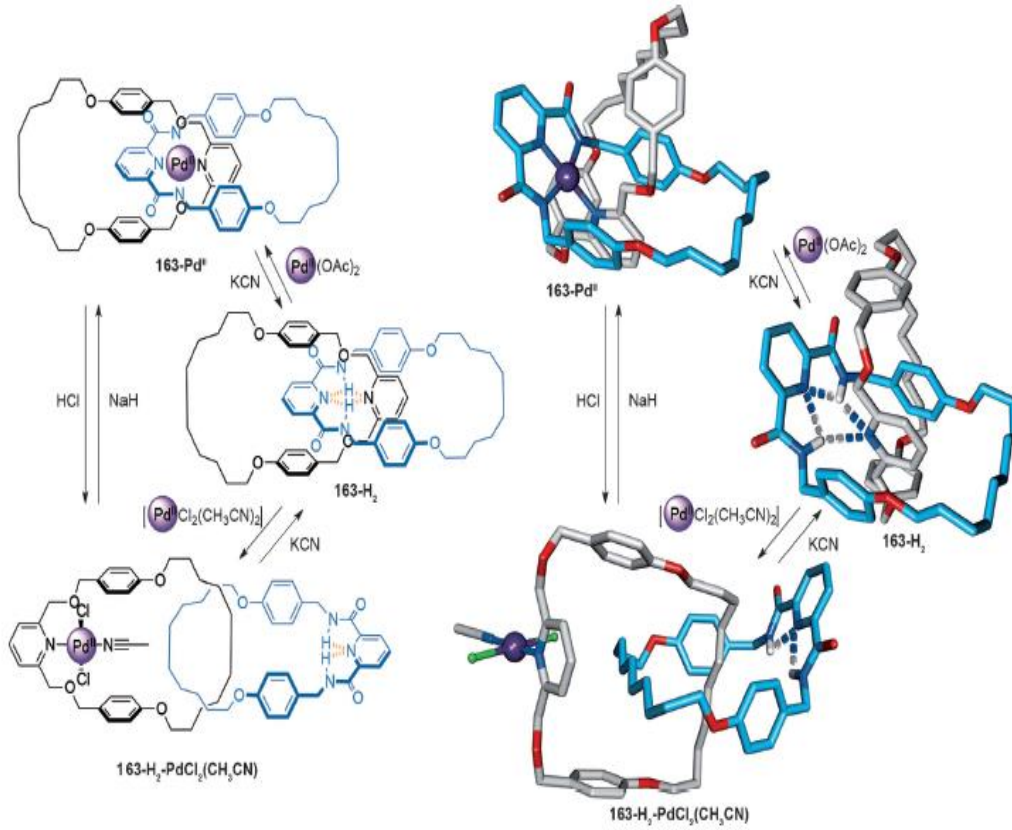
Şekil 1.167: a) Sauvage'ın değiştirilebilir heterojenat (158). b) [2]katenat (159)'un oksidasyon-durum-kontrollü kontrollü üç farklı konformasyonu arasında geçişi.

İyi tanımlanmış iki ko-konformasyon arasında bir [2]katenanın pH ile indüklenen değişimi Sauvage ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (Şekil 1.168). (162) ve (162-H⁺) arasındaki katenan ko-konformasyonlarının geri dönüşümlü olarak değiştirilmesi, katenanın protonlanması ve deprotonlanması ile elde edilir.



Şekil 1.168: Sauvage'ın ortak uyumlar arasında pH kaynaklı geçişi.

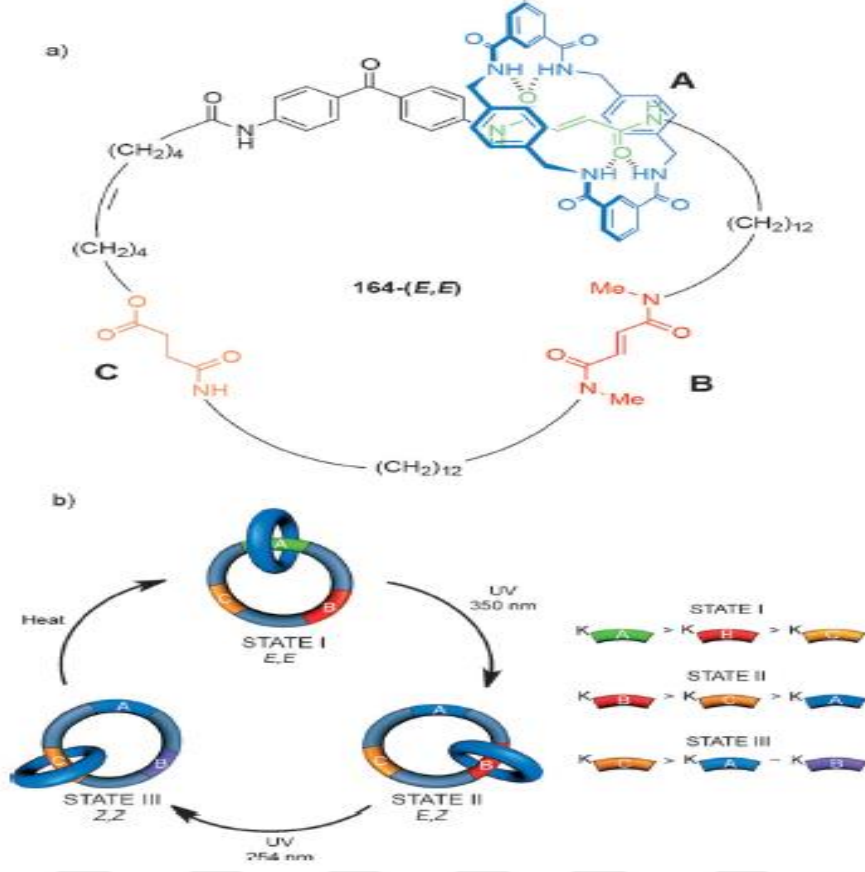
Metal koordinasyonu/demetalasyon ve hidrojen bağının bir kombinasyonu [2]katenan (163)-Pd^{II}'nin tersinir şekilde değiştirilmesine yol açar (Şekil 1.169). Hem 163-Pd^{II} hem de (163)-H₂'de, her makrosiklinin pridin grupları, sırasıyla metal koordinasyonu ve hidrojen bağlanmasına dahil olmaları ile yakın tutulur. Bununla birlikte, (163)-H₂'ye [PdCl₂- (CH₃CN)₂] ilavesi, bir halkanın diğerine göre 180° döndürüldüğü tercih edilen bir eş-konformasyona sahip (163)-H₂-PdCl₂ (CH₃CN) üretir. Anahtarlama işlemi, amid azot atomlarının NaH ile protonsızlaştırılması veya bazik bir Pd^{II} tuzunun demetalasyonu ve yeniden verilmesi ile tersine çevrilebilir (Gil Ramirez, 2015).



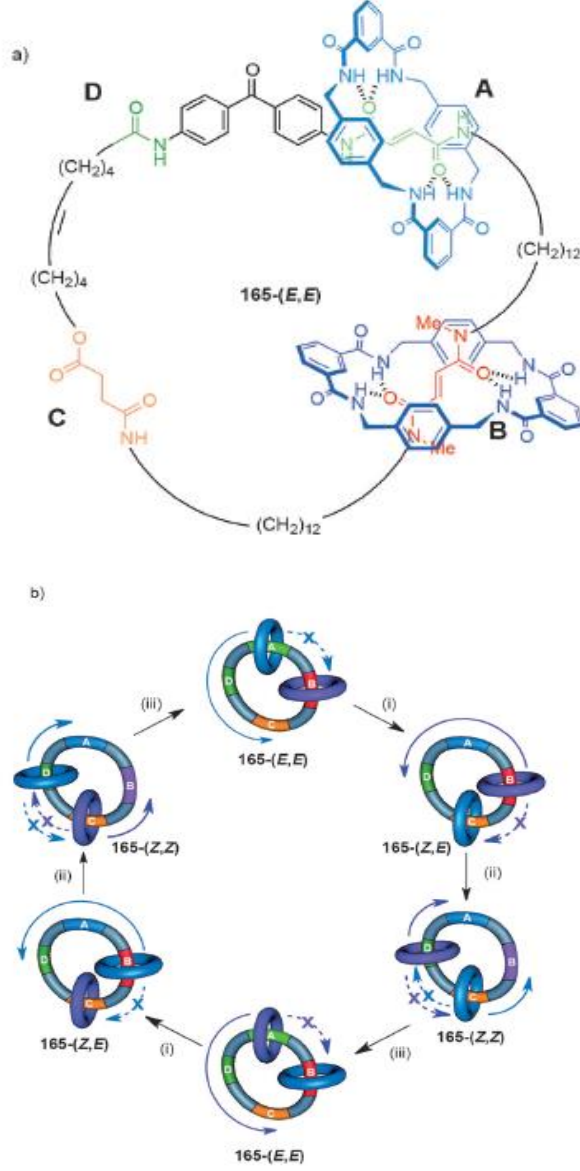
Şekil 1.169: Uygun Pd^{II}'nin katyonlarının değişken koordinasyon modlarını kullanan bir [2]katenan için iki eş-uyum arasında üç-durumlu bir anahtarlama işlemi.

1.7.4.2 Döner Motor Olarak Katenanlar

Bir katenandaki bir makrosikl için mevcut olan Brown hareketinin yollarını kısıtlamak için kinetik bariyerler getirmek, net yönlü dönme hareketi ve bir moleküler motor üretmek için kullanılabilir. [3]katenan (165) (Şekil 1.171), sadece bir başka benzilik amid makrosiklinin ilave edilmesiyle [2]katenan (164)'ten (Şekil 1.170) farklıdır ve konumunu kontrol etmek için aynı ayarlanabilir istasyon bağlama afinitelerine sahiptir (Gil Ramirez, 2015).



Şekil 1.170: Üç farklı istasyonun bir benzilamid makrosikline bağlanma afinitesinin modifiye edilmesinin, üç ayrı ko-konformasyon arasında geçiş yapılmasına izin verdiği [2]katenan a-) [2]katenan (164)-(E,E)'nin yapısı b) Anahtarlama işleminin gösterimi.

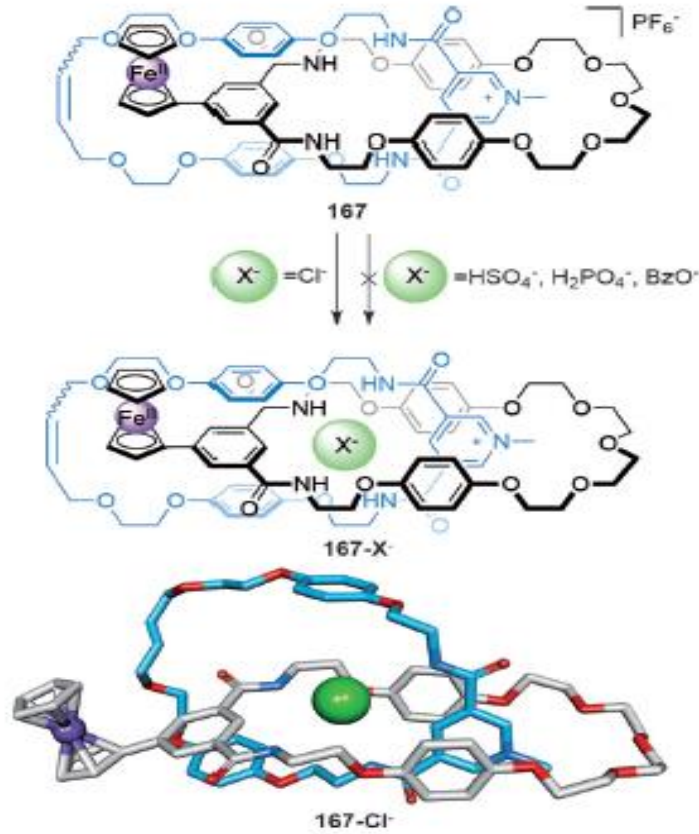


Şekil 1.171: [3]Katenan döner motoru. a) [3]Katenanın yapısı (165)-(E,E). b) Yönlü anahtarlama işleminin gösterimi. Koşullar: i) UV (350 nm); ii) UV (254 nm); iii) ısı.

Üç farklı eşbiçimleme arasında yönelimsiz geçiş [2]katenan (164) ile meydana getirilebilir (Şekil 1.170a). Daha büyük makrosikl halkaya üç “istasyon” dahil edilmiştir: A (yeşil), B (kırmızı) ve C (sarı). Her istasyon daha küçük benzilik amid makrosiklesi için farklı bir bağlanma afinitesine sahiptir. A ve B’deki fumaramid gruplarının afinitesi, benzofenon grubunun A’ya yakınlığı nedeniyle iki istasyon için farklı dalga boylarında meydana gelen maleamid (Z) formuna fotoizomerleştirme ile büyük ölçüde azaltılabilir (Gil Ramirez, 2015).

1.7.4.3 Anyon ve Katyon Seçici Konakçı Olarak Katenanlar

Katenan oluşumu için itici güç genellikle bileşenler ve/veya bir şablon arasındaki çekici kovalent olmayan etkileşimlerdir. Bu etkileşimler genellikle kilitli yapı birleştirildikten sonra başlar ve böyle bir katenanın oluşturduğu 3D uzaydaki herhangi bir boşluk daha sonra yüksek özgüllüğe sahip alt tabakaları bağlamak için genellikle iyi eşleşen uygun pozisyonlarda fonksiyonel gruplara sahiptir. Bu özelliklerin, özellikle anyon şablonuyla sentezlenen katenanlarda yararlı olduğu saptanmıştır. Bu da katenanların foto veya elektrokimyasal olarak bağlanma olaylarına sinyal verecek şekilde modifiye edilmesine yol açmıştır. Beer ve iş arkadaşları, oksoanyonlar üzerinde klorür anyonlarını seçici olarak kompleksleştirmek için ferrosen türevlendirilmiş [2]katenan (167)'yi (Şekil 1.172) kullanarak bağlanmayı elektrokimyasal olarak rapor etmişlerdir (Gil Ramirez, 2015).

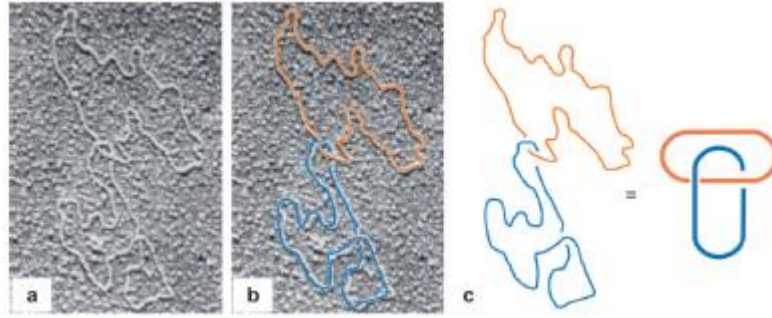


Şekil 1.172: Beer'nin bir katenan içine bir ferrosen motifinin katılması, (167)'de anyon bağlanmasının elektrokimyasal olarak algılanmasına izin verir, bunun da klorür anyonlarını seçici olarak bağladığı bulunmuştur. Karşılıklı gelen kilitlenmemiş (167) makrosiklinin, anyonların bazikliği tarafından dikte edilen bağlanma seçiciliği sergilediği bulunmuştur (BzO⁻>H₂PO₄⁻>Cl⁻>HSO₄⁻).

Klorürün bağlanması, ferrosenin ferrosiniuma oksidasyonunu kolaylaştırır ve siklik voltametri ile tespit edilebilir. (167)-Cl⁻'in X-ışını yapısı, anyon bağlanmasındaki seçiciliğin muhtemelen katenan boşluğunun daha büyük anyonları barındıramayacak kadar küçük olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir (Gil Ramirez, 2015).

1.7.4.4 Doğal Olarak Oluşan Katenanların Biyopolimerlerde Kullanımı

Katenanlara ilk olarak sentetik yollar yapan kimyagerlere göre, mekanik olarak bağlı moleküler halkalar doğal olarak oluşur. 1967'de elektron mikroskopisinde HeLa hücrelerinin mitokondrilerinden ve insan lösemik lökositlerinden izole edilen dairesel DNA'dan oluşan katenanlar ortaya çıkarıldı (Şekil 1.173). O zamandan beri, birçok farklı kilitli DNA topolojisi keşfedildi ve sentezlendi. Topoizomeraz enzimleri DNA topolojisini kontrol etmekten sorumludur. Bunlar, dolaşmış DNA'ya bağlanarak ve daha sonra moleküler iplikleri çözen ve çift sarmalda boşluklar oluşturmak için fosfat omurgasını keserek işlev görürler. Transkripsiyon ve replikasyondan sorumlu enzimler, ilgili genetik sekansları düzgün bir şekilde okumak için birbirine kilitlenmemiş tek DNA ipliklerine erişim gerektirdiğinden, DNA katenanlarının ve düğümlerinin oluşumu ve çözülmesi hem hücre üretimi hem de gen ekspresyonu için önemlidir (Gil Ramirez, 2015).



Şekil 1.173: a-) Katenan gösteren dairesel DNA'nın elektron mikrofrafisi topoloji b-) DNA'nın iki bileşen halkasının vurgulanması c-) Hopf bağlantısı olarak katenan.

Proteinlerde, genellikle açık düğümler biçiminde dişli dolaşıklıklar, üçüncül yapıları için çok önemli olabilir ve bu nedenle işlevleri için de önemli olabilir. Protein katenanlar da doğal sistemlerde keşfedilmiştir. Bakteriyofaj HK97s kapsidinin X-ışını kristal yapısındaki gibi “moleküler zincir postası” oluşturmak için birbiriyle kilitlenmiş siklik proteinlerden oluşan bir ağdan oluşacaktır (Şekil1.174). Nispeten ince bakteriyofaj kapsidinin, proteinleri bu şekilde kenetleyerek ek stabilite kazandığı, böylece zorlu ortamlarda bile virüs

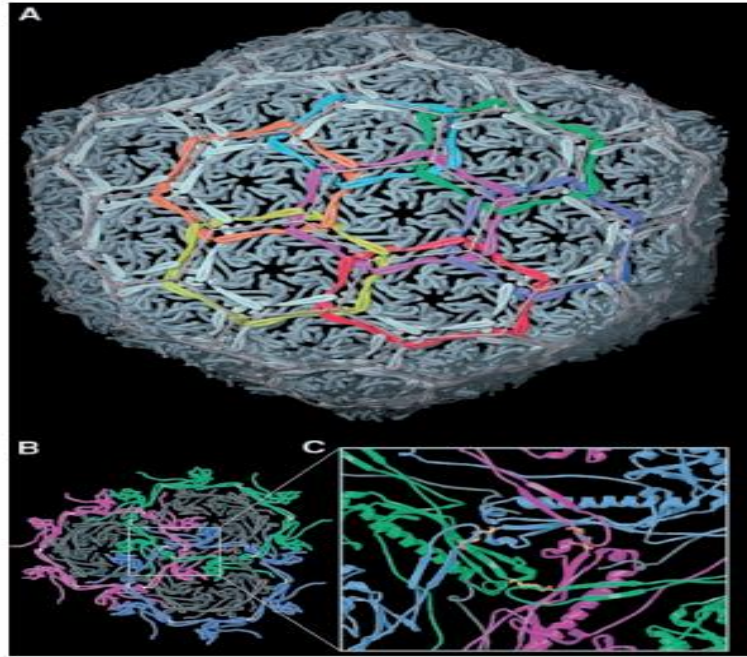
replikasyonu için gerekli kapsid içinde bulunan genetik bilgilerin korunması için iyi bir yol sağladığı düşünülmektedir. Bilinen doğal protein katenanlar:

1-) İntramoleküler disülfür bağlarının oluşumunun biyopolimerlerin birbirine kenetlenmiş bir dimerik montajına yol açtığı *Pyrobaculum aerophilum* citrate synthase (PaCS) proteinleridir. Bu özellik, bir termofil (yani yüksek sıcaklıklarda gelişen bir organizma) olduğu göz önüne alındığında *Pyrobaculum aerophilum* için özellikle önemli olabilecek proteinlerin termal stabilitesini artırır.

2-) Mutant Sığırdaki Kilitli İki Protein Halkası mitokondriyal peroxiredoxin III

3-) Kilitli oktamerler oluşturan *Deinococcus radiodurans* bakterisinde rekominator DNA onarımı için kullanılan Rekombinasyon R (RecR) proteinleri, önerilen bir düzenleme, RecR halkalarının onarım işlemi sırasında açılmasını ve kapanmasını ve DNA kelepçesi olarak işlev görmesini sağlayabilir.

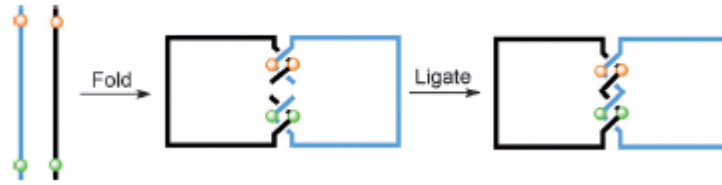
4-) *E. coli* Sınıf ribonükleotid redüktaz (RNR) katenanlar. Ayrıca, arkeolojik *Acidianus* A1-3'te bulunan CS₂ hidrolaz enzimlerinde doğal olarak oluşan katenanların keşfini destekleyen kanıtlar vardır (Gil Ramirez, 2015).



Şekil 1.174: Bakteriyofajda bulunan proteinlerin “chainmail” dizilimi HK97s kapsid (renkli bölümler bireysel protein halkalarını vurgular). a) Küresel kapsidi oluşturan birbirine geçen proteinlerin tekrarlayan modeli. b) Üç protein halkasının birbiriyle kenetlendiği kapsidin bir enine kesiti. c) Protein halkalarının üst üste geldiği konumun büyütülmüş görüntüsü.

1.7.4.5 Sentetik Olarak Elde Edilen Katenanların Biyopolimerlerde Kullanımı

Son yıllarda DNA tanıma dizilerinin ve otomatik sentezin programlanabilirliği, katenanların ve diğer daha karmaşık topolojik yapıların DNA'dan hazırlanmasını sağlamıştır. DNA katenanlarına yönelik sentetik yollar genellikle, ayrı bir iplik üzerinde bulunan tamamlayıcı bir dizi ile çift sarmallı sarmal dönüşlere katlanmak üzere tasarlanan belirli nükleik asit sekansları içeren tek DNA ipliklerinin kullanımını içerir, böylece DNA iplikçikleri arasında geçiş noktaları oluşturur. Katenanlar gevşek uçların ligasyonu ile oluşturulur (Şekil 1.175). Sağ veya sol elle sarmal bükümler oluşturmak için B veya Z DNA kullanılarak yapısal düzeneğe ek bir kontrol seviyesi verilebilir. Bu yaklaşımları kullanarak Seeman ve arkadaşları Borromean halkaları, kesilmiş oktahedron ve DNA küpleri gibi bir dizi DNA yapısını sentezlemişlerdir. Son zamanlarda, moleküler makine olarak olası kullanımları için sentetik DNA katenanlarındaki halkaların göreceli hareketini kontrol etmek için çaba gösterilmiştir (Gil Ramirez, 2015).



Şekil 1.175: Sentetik DNA'nın tek ipliklerinden katenanların oluşturulması. Tamamlayıcı DNA dizileri (renkli küreler ile temsil edilir) sarmallara katlanır, ipliklerin müteakip ligasyonu katenanları verir.

Tasarımları ve sentezleri DNA muadillerinden daha fazla zorluk çıkarsa da, protein katenanlar da başarıyla sentezlenmiştir. Bir tümör baskılayıcı proteinin (p53) ikiye ayırma içbükey peptid ipliklerini oluşturmak için dimerik katlanması, moleküller arası siklizasyonla doğal kimyasal legasyon sonucunda bir katenan oluşur (Gil Ramirez, 2015).

1.8 Rotaksanlar

1.8.1 Rotaksanların Tarihçesi

Moleküllerin mekanik olarak birbirine geçebileceği fikri ilk olarak 1906-1912 yılları arasında Alman bilim adamı Richard Martin Willstätter tarafından ortaya konulmuştur. 1953 yılında Avusturyalı bilim adamı Otto Richard Frisch tarafından aynı fikrin önerisi yayınlanmıştır. Otto Richard Frisch yayınladığı öneride moleküller arası bu etkileşimi mekanik bağ olarak tanımlamıştır.



Şekil 1.176: Rotaksan Yapısı.

1950’ler de Lüttringhaus, Cramer, Kohler ve Dietrich, Wasserman ve Van Gulick mekanik bağlantılı halkaları araştırmış olsalar da yalnızca Lüttringhaus'un girişimi o yıllar da yayınlanmıştır. Wasserman tarafından 1960’ta ilk başarılı sentez gerçekleştirilmiştir. Kısa bir süre sonra Frisch ve Wasserman yayınladıkları makalede atomların sırası, bağ türleri ve üç boyutlu atomların etrafındaki bağların karmaşık bir moleküler yapıyı tanımlamak için yetersiz olduğunu söylemişlerdir (Harrison ve Shuyen, 1967).

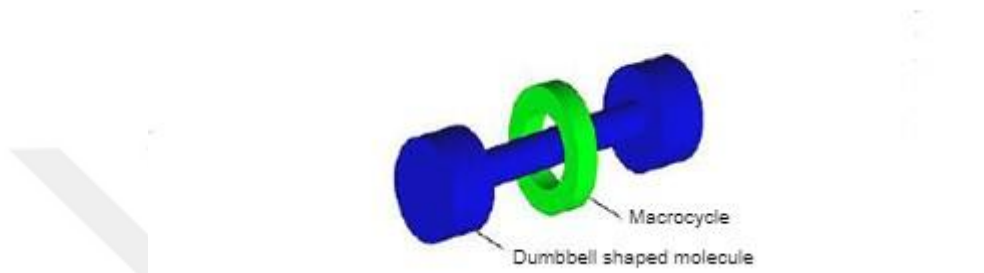
Moleküler yapının; karakteristik özellik değişmeden bir molekülün planlı olmayan bozulma-gerilme, bükülme, bağların dönmesi, birbirlerini kırmaları veya içinden geçmeleri gibi konularla ilgili olduğunu belirtilmiştir. Frisch ve Wasserman yaptıkları analizlerde, bir dambıl ile birbirine geçen bir halkayı içeren bir molekül olduğunu tespit etmişlerdir. Bulunan molekül “hooplane” (çember şeridi) terimi olarak belirtilmiştir.

Doğrusal bir zincirle dişli döngüsel bir halkadan oluşan tek bir molekül kavramı Frisch ve Wasserman tarafından açıklandıktan sonra 1967’de Harrison ve arkadaşları, Schill ve Zollenkopf aynı zamanlarda bu kavramı rotaksan sentezine genişletilip, hooplane terimide Harrison ve arkadaşları daha sonra da Schill ve Zollenkopf tarafından rotaksan olarak adlandırılmıştır. Rotaksan ismini latince tekerlek anlamına gelen “rota” ve eksen anlamına gelen “aks” kelimelerinden almıştır. Rotaksanlar, bir ya da daha fazla halkadan geçen ve iki uç bölgesinde durdurucu olarak rol oynayan hacimli gruplar içeren en az bir zincirden oluşan moleküler sistemlerdir. Zincirin uçlarındaki gruplar halkanın ve zincirin ayrılmasına izin vermez (O’Neill, 2015).

1.8.2 Rotaksanların Yapıları

Rotaksanlar, bir ya da daha fazla halkadan geçen ve iki uç bölgesinde durdurucu olarak rol oynayan hacimli gruplar içeren en az bir zincirden oluşan moleküler sistemlerdir. Zincirin uçlarındaki gruplar halkanın ve zincirin ayrılmasına izin vermez (O'Neill, 2015).

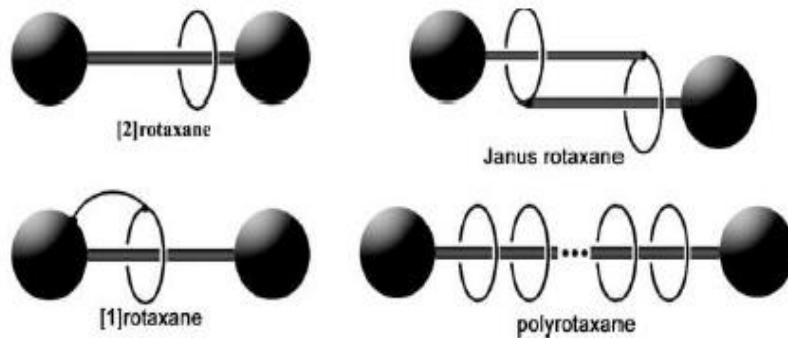
Temel olarak basit bir rotaksan bir halka ve bir dambıldan oluşmaktadır (Şekil 1.177). Bu moleküler sistem [2]rotaksan olarak tanımlanmıştır (Yerin, Harada ve Akira, 2008).



Şekil 1.177: Rotaksan kompleksinin genel görünümü (Bravo, 1998).

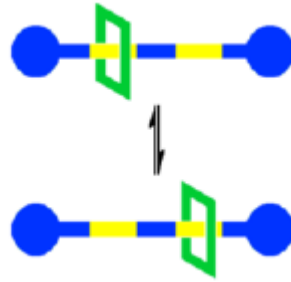


Şekil 1.178: Siklodekstrin makrosiklik bir rotaksanın yapısı (Stanier, Clegg ve William, 2001).



Şekil 1.179: Bazı rotaksan komplekslerinin görünümleri (Tian and Wang, 2006).

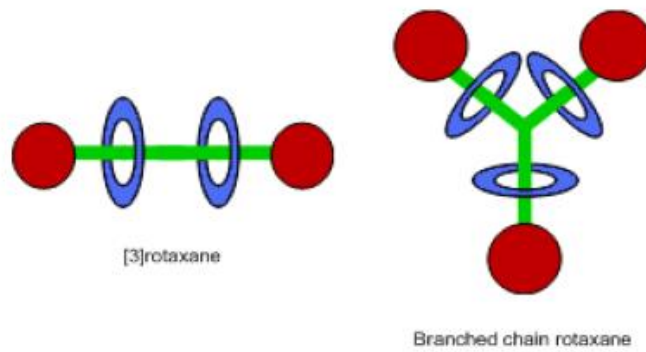
Halkanın eksen üzerinde hareket edebilmesi için dışarıdan, kimyasal, fotokimyasal veya elektrokimyasal etki gerekmektedir. Bu etkiler ile moleküle istenilen hareketler yaptırılabilir. Her hareket farklı durumlar oluşturur. Molekülün makro boyutta bir makine gibi çalışması sağlanır. Rotaksan molekülüne etki ile yaptırılan hareketlerden biri de mekik hareketidir. Bu hareket makrosiklik halkanın eksen üzerinde bulunan birden fazla istasyon arasında gidip-gelme hareketidir (Şekil 1.180). Bu tersinir bir harekettir. Dışarıdan uygulanan bir etki ile gerçekleşir (Tian and Wang, 2006).



Şekil 1.180: Rotaksan Komleksinde Mekik Hareketi.

1.8.3 Rotaksanların Adlandırılmaları

Şimdiye kadar, bir halka ve bir dambıldan oluşan sadece temel rotaksan morfolojisi düşünülmüştür (Şekil 1.178). Bu moleküler sistem, moleküldeki kilitli bileşenlerin sayısını gösteren bir [2]rotaksan olarak tanımlanır. Bu [2] rakamı rotaksan molekülündeki birbirine bağlı bileşenlerin sayısını gösterir. Genel bir kural olarak, [n] rotaksan, dambıl bileşenine bağlanan n-1 halka sistemlerini içermelidir. Daha karmaşık sistemler için Vögtle ve arkadaşları tarafından önerilen adlandırma kullanılabilir (Şekil 1.181) (O'Neill, 2015).



Şekil 1.181: [3]rotaksan ve yan dallı zincirli rotaksan görünümü (O'Neill, 2015).

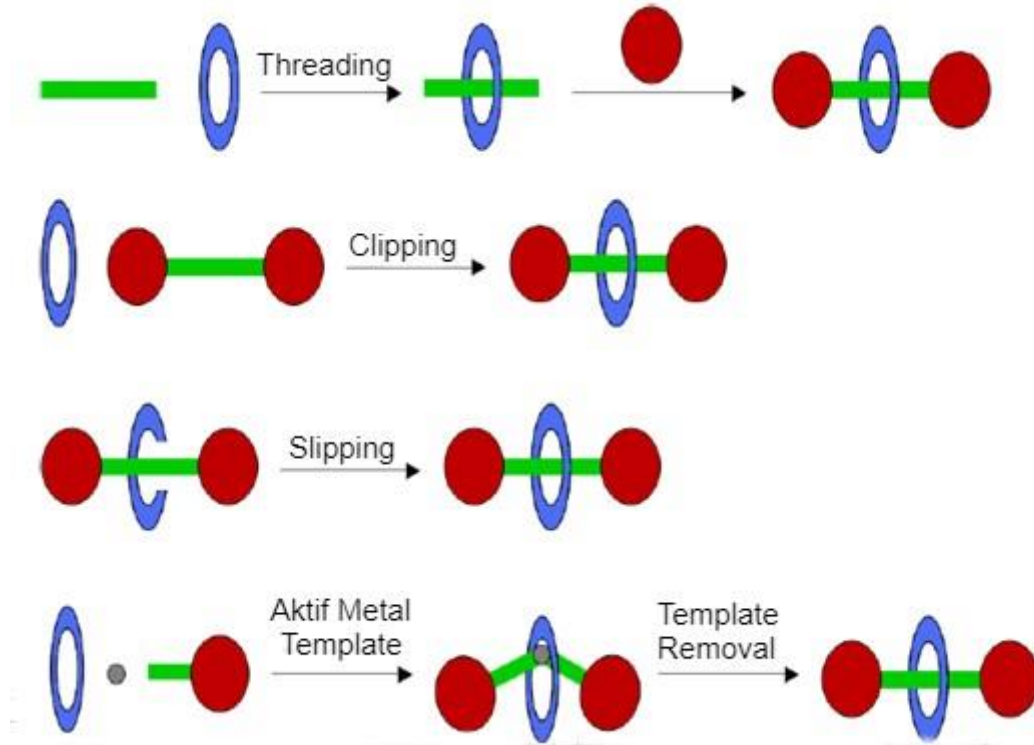
Makrosiklik halkanın eksen boyunca dizildiği ancak eksenin uç gruplarının bulunmadığı supramoleküler sistemlerde pseudorotaksan olarak adlandırılırlar. Bunlara aynı zamanda yalancı rotaksanda denir (Şekil 1.182) (Cantrill, 2000).



Şekil 1.182: Pseudorotaksanın şekli.

1.8.4 Rotaksanların Sentez Yöntemleri

Rotaksanların sentezi için farklı metotlar bulunmaktadır. Bu metotlar threading (capping), clipping, slipping ve aktif metal template metotlarıdır.

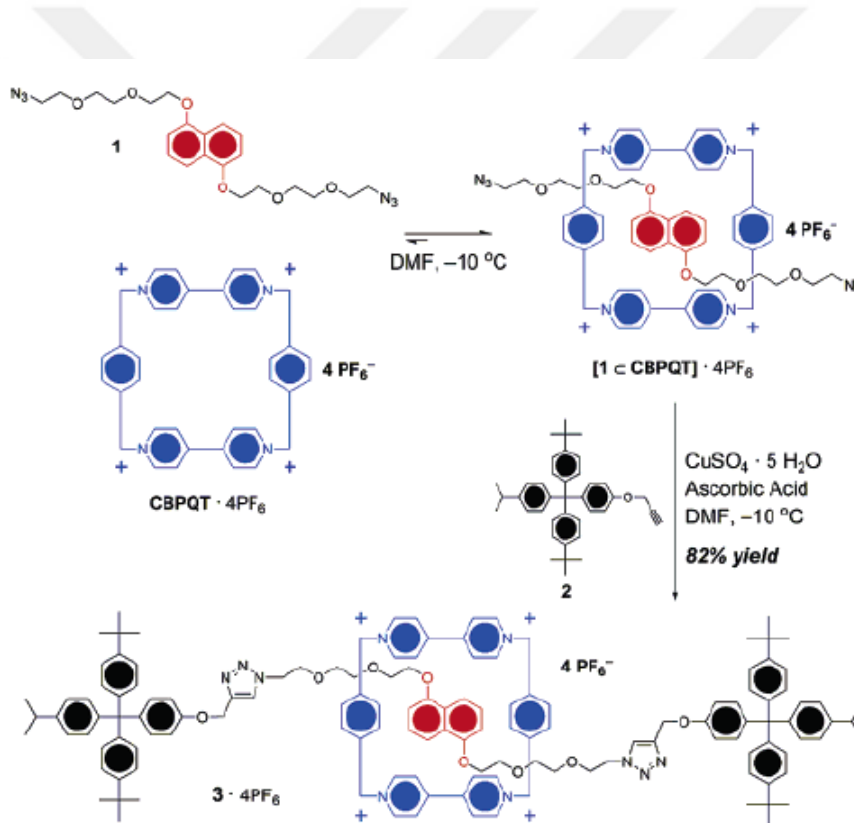


Şekil 1.183: Mekanik olarak kilitlemiş mimarilere yol açan dört farklı metodu gösteren çizim.

1.8.4.1 Threading (capping) Metodu ile Rotaksan Sentezi

İlk olarak halka ve eksen ile pseudorotaksan oluşur. Daha sonra eksenin uç kısımları kapanır.

Bu metod ile elde edilen rotaksana örnek olarak 2006 yılında Dichtel tarafından yapılan çalışma gösterilebilir. Halka, π -elektron alıcı siklobis (paraquat-*p*-fenilen) (CBPQT⁴⁺)'dir. Eksen, iki tarafı azit grupları ile sonlandırılmış glikol zinciri içeren 1,5-dioxinaftalen (DNP) türevidir. Halka ve eksen ayrı ayrı sentezlenmiştir. Öncelikle halka 10 °C'de DMF içinde eksene geçirilerek pseudorotaksan yapısı oluşturulmuştur. Propargileter ile fonksiyonlandırılmış durdurucu olarak da adlandırılan uç grup, eksenin her iki ucuna aynı şartlar altında askorbik asit varlığında geçirilmiştir (Şekil 1.184) (Dichtel, 2006).

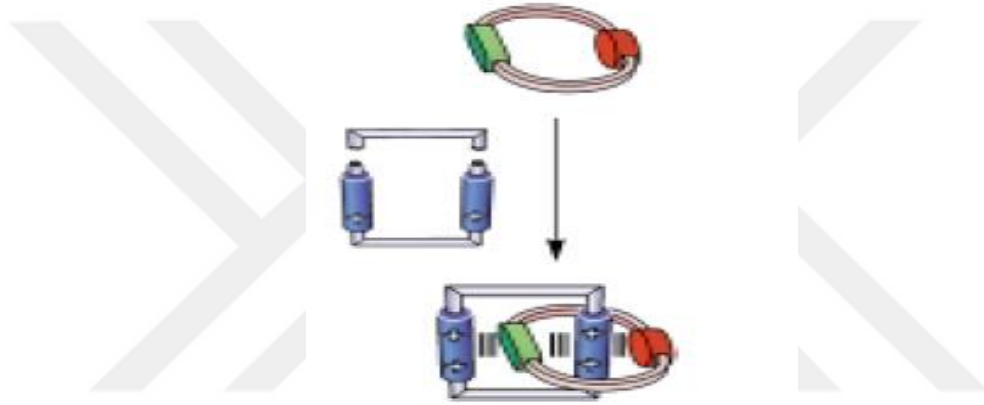


Şekil 1.184: Threading (capping) Metodu ile Rotaksan Sentezi.

1.8.4.2 Clipping Metodu ile Rotaksan Sentezi

Clipping metodunda, önceden durdurulmuş bir makrosikl üzerine bir dönüş eklemek için moleküllerin birbirlerini tanımasından yararlanır. Bundan sonraki zincir dönüşü makrosikleasyonu istenen kilitli türlerin izolasyonuna yol açar.

Clipping metoduna 2000 yılında J. Fraser Stoddart tarafından yapılan çalışma örnek olarak verilebilir. Eksen, trizopropilsilil gruplarının durdurucu olarak davrandığı dambıl yapısında polieter zincirleri ile uç gruplara bağlı olan hidrokinon istasyonu içerir. Halka olarak kullanılacak yapı bipiridin içeren dikatyonik yapıdır. Eksen ve halka ayrı ayrı sentezlenmiştir. Asetonitril içinde eksen, bipiridin içeren dikatyonik yapı ve 1,4-bis(bromometil)benzen karışımı oda sıcaklığında karışmaya bırakılmıştır ve bipiridin içeren dikatyonik yapının 1,4-bis(bromometil)benzen ile siklizasyonu gerçekleşerek hidrokinon içeren eksen üzerinde tetrakatyonik siklofan CBPQT⁴⁺ oluşmuştur. Bu şekilde halka eksen üzerinde kapanarak rotaksan yapısı oluşur (Amabilino, 1995).



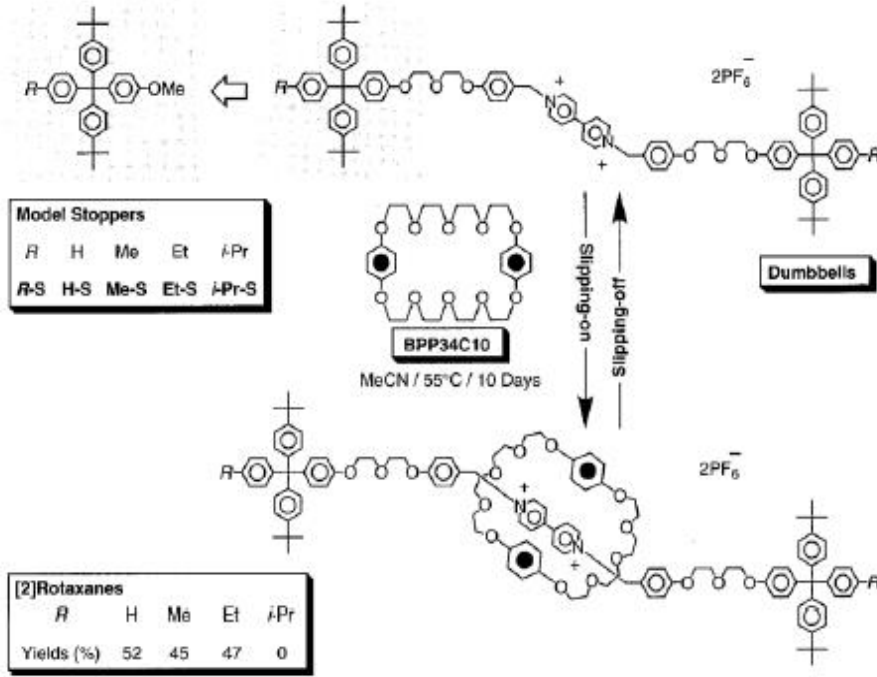
Şekil 1.185: Clipping metodu ile [2]rotaksan sentezi (Balzani, 2000).

1.8.4.3 Slipping Metodu ile Rotaksan Sentezi

Slipping metodu ile yapılan sentezde halka ve uç gruplar ile kapatılmış dambıl yapısındaki eksen ayrı ayrı sentezlenmiştir. Maddeler çözelti içerisinde birlikte ısıtılarak halkanın eksenin uç kısımlarından geçmesi sağlanır. Reaksiyonun sonunda karışım soğutulur ve halka eksen üzerinde asılı kalır. Böylece eksenin uç kısmındaki durdurucu gruplar halkanın şekline göre uygun duruma gelir. Bu gruplar halka için oda sıcaklığında durdurucu olarak etki ederken, sıcaklık yükseltildiğinde halkanın kaymasını ve eksenden çıkmasını sağlar.

Bu metoda ile yapılan bir çalışmada, uç gruplar ile kapatılmış dambıl yapısındaki eksen ve halka ayrı ayrı sentezlenmiştir. Eksen π -elektronu olmayan bipiridinyum içeren dambıl şeklinde moleküldür. Halka ise π -elektronu çok fazla olan bis-*p*-fenilen-34-crown-10 (BPP34C10)'dur. Eksen ve halka karışımının asetonitrilde 10 gün boyunca 55 °C'de ısıtılmasıyla halkanın eksenle π - π etkileşimiyle bir arada bulunduğu rotaksan molekülü

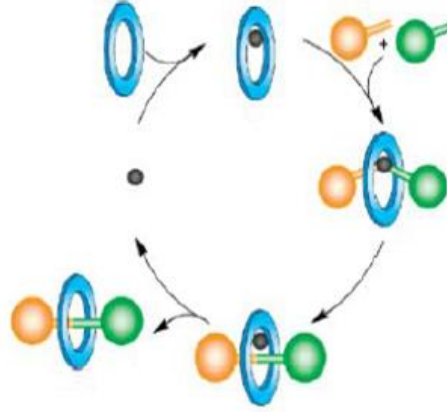
sentezlenmiştir (Şekil 1.186). Makrosiklik halkanın kavite düzleminin küçülmesi veya durdurucu grupların boyutunun artması aktivasyon enerjisini yükseltir. Yeterli miktarda aktivasyon enerjisi sağlandığında halka, uç grupları aşır bir nevi kayarak eksene yerleşmektedir. Uygun olan sıcaklıkta halkanın kavite düzlemi durdurucu gruplardan kayarak geçecek duruma gelmiştir (Raymo, 1998).



Şekil 1.186: Slipping Metodu ile Rotaksan Sentezi.

1.8.4.4 Aktif Metal Template Metodu

Aktif metal template metodunda, bir metal iyonu kullanarak moleküller bir araya getirilir ve kovalent bağların oluşumu katalizlenir. Azit-Alkin Huisgen Cycloaddition (CuAAC) yöntemi kullanılarak (CuAAC “klik” reaksiyon) bu metot ile bir çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmada metal atomunun gerçekleşen tepkime sırasında eşzamanlı olarak hem bileşenler arasında kovalent bağın oluşumunu katalizlemiş hem de kalıp etkisi yaratarak birbirinden farklı mekanik olarak bağlı interlocked yapıların bir arada olmasını sağladığı gözlemlenmiştir. Pridin içeren makrosiklik halkanın kavitesinde metal atomunun koordinasyonu sonucunda, tek taraflı olarak uç gruplar ile kapatılmış biri alkin diğeri azit grubu içeren iki yapı ekseni oluşturmak üzere birbirlerine kovalent bağla bağlanırlar (Şekil 1.187) (Aucagne, 2007).

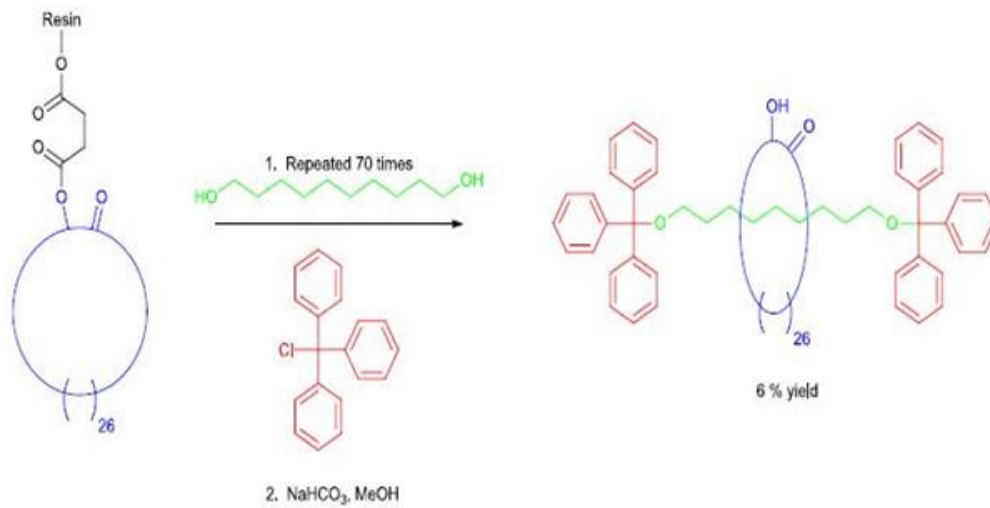


Şekil 1.187: Aktif Metal Template Metodu ile Rotaksan Sentezi.

1.8.5 Rotaksanlarla Yapılan Reaksiyonlar

Frisch ve Wasserman'ın birbirine bağlanmış yapılar hakkındaki araştırmaları bir makrosikl zincirine geçirme olasılığına dayanıyordu. Harrison ve arkadaşları bu kavramı rotaksan sentezine genişlettiler. Merrifield reçinesine bağlı makrosikl ile 1,10-tri fenil klorürün reaksiyonunu birçok kez araştırdılar. Bunun sonucunda %6 verimle [2]rotaksan sentezi gerçekleştirildi.

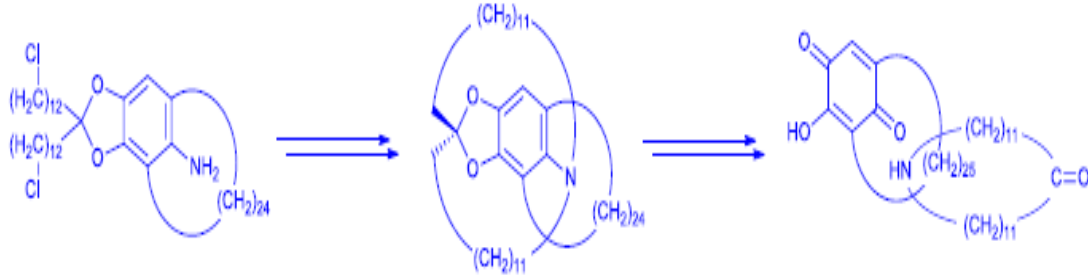
Rotaksan formasyonunda sıklıkla az sayıda çekici güçler (Vander walls güçleri gibi) olduğundan onların stratejileri merkezdeki entropik etkilerdi (O'Neill, 2015).



Şekil 1.188: Merrifield reçinesi kullanılarak Harrison ve arkadaşları tarafından hazırlanan ilk [2]rotaksan.

1.8.5.1 Kovalent Bağ Oluşumu ile Yönlendirilmiş Rotaksan Sentezi

Yönlendirilmiş sentez terimi ilk olarak Schill ve iş arkadaşları tarafından, ürünün istenen topolojisini sağlamak için bir [2]katenan sentezinin anahtar aşamalarında kovalent bağlar kullanılmışlardır.



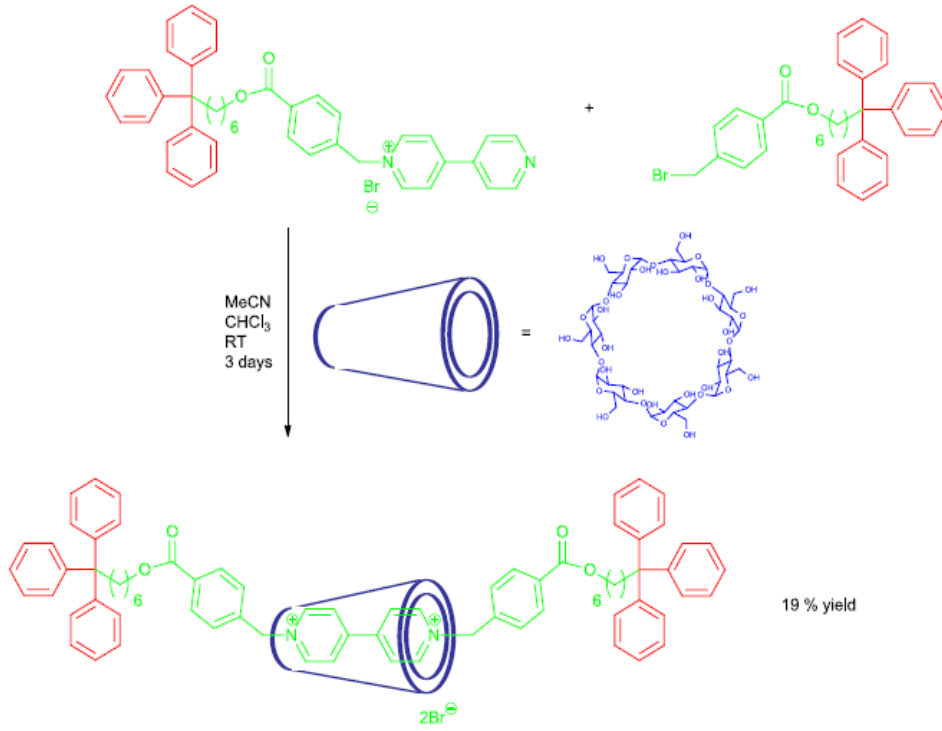
Şekil 1.189: Schill ve arkadaşları sentezlenen [2]katenanın yönlendirilmiş sentezindeki anahtar ara maddeler.

Asetal gruptaki tetrahedral geometri, bir halkanın diğerinin etrafında oluşmasını ve %30'luk bir kovalent bağlı katenat verimi sağlamıştır. Daha sonra hidroliz sonunda istenen [2]katenan oluşmuştur. Bu tekniğin başarılı olması yeni stratejilerin gelişmesine olanak sağlamıştır (O'Neill, 2015).

1.8.5.2 Rotaksanlarda Siklodekstrin Aracılı Kalıp Sentezi

Siklodekstrinler siklik oligosakkaritlerdir, iç kısımları hidrofobik dış cepheleri hidrofildir. Misafir molekölü boyut ve şekline göre seçip sabit bir geometri ile birleşirler. Siklodekstrin kompleksinin gelişimi için yapılan araştırmalarda Ogino ve iş arkadaşları tarafından ilk kez rotaksan sentezi için Co(III) kompleksi durdurucu grup olarak kullanılmıştır.

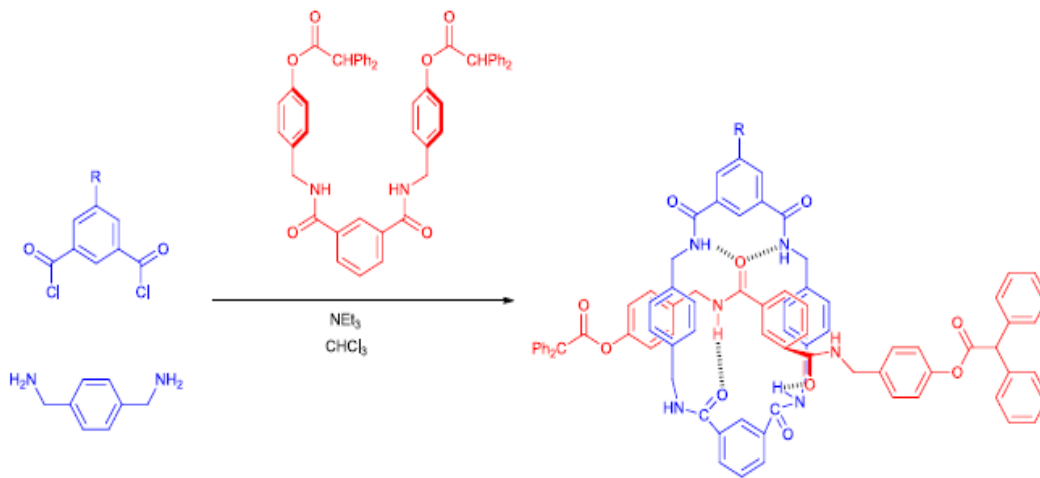
Wenz ve iş arkadaşları bir β -CD mono-stopper 4,4'-bipyridine kullanarak %19 verimle [2]rotaksan elde etmişlerdir (Şekil 1.90) (O'Neill, 2015).



Şekil 1.190: Bir makrosikl olan β -CD kullanarak [2]rotaksanın sentezi.

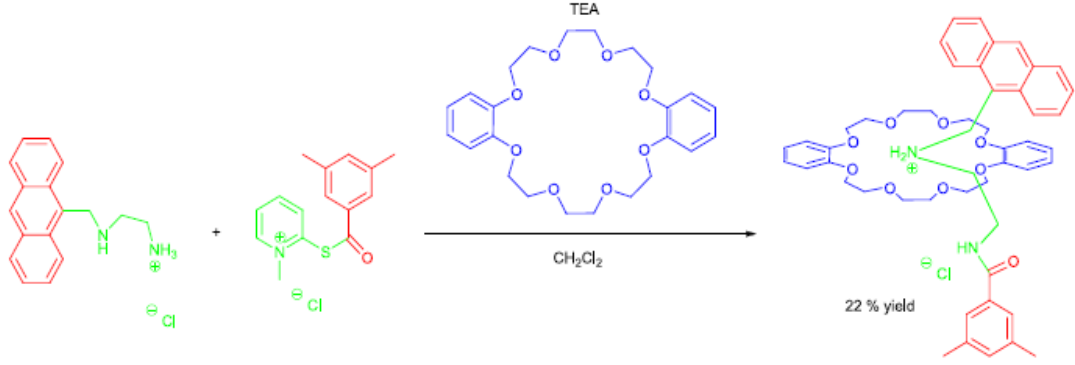
1.8.5.3 Rotaksanlarda Hidrojen Bağ Aracılı Kalıp Sentezi

Leigh ve iş arkadaşları bir amit zinciri etrafında H bağları ile birleşen bir amit makrosikl sentezlemişlerdir. Elde edilen [2]rotaksanın hem zincirin hem de makrosiklın hidrojen bağlama gereksinimlerini karşıladığını görülmüştür. Bunun sonucunda bir rotaksan, bağımsız makrosiklın kloroformda 10^5 kat daha fazla çözüldüğü gözlemlenmiştir.



Şekil 1.191: Clipping metodu ile desteklenen, [2]rotaksana karşılık gelen bir makrosiklın H bağları ile birleşimi.

Hidrojen bağından yararlanan kilitli sistemlerle ilgili bir sentetik metodda, karmaşık etkileşimlerin kullanılmasını içerir. Bu teknik Busch ve Stoddart tarafından kullanılmıştır. Tipik olarak, hidrojen bağlanma yeri, moleküler iplik içinde merkezi olarak bulunan elektron eksikliği olan bir amonyum iyonudur. Amonyum iyonu, taç eter makrosiklinde konumlandırılmış elektronca zengin oksijen atomları için bir afinite gösterir, böylece rotaksan oluşumunu %22'lik bir verim ile destekler.

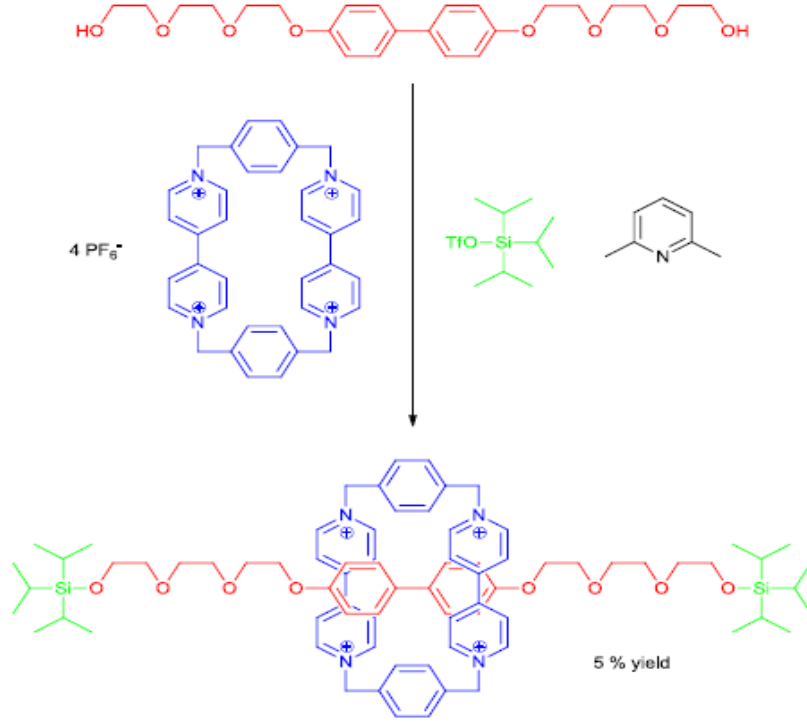


Şekil 1.192: Busch tarafından sentezlenen bir [2]rotaksan, amonyum iyonları ve taç eter arasındaki kompleks etkileşimlerin kullanılması.

Daha sonraki zamanlarda Leigh ve arkadaşları, uyarlanmış bir hidrojen bağlama şablonu kullanarak rotaksan oluşturma reaksiyon için eşi görülmemiş bir verim elde ettiler (%97). Bu, etkili hidrojen bağı alıcıları (amidler) ile birleştirilmiş, iplik bağlama bölgelerinin yapısal sertliğinden ve ön organizasyonundan faydalanılarak başarılmıştır. Ayrıca, bu verimli şablon, hidrojen bağıyla birleştirilmiş rotaksanları hazırlamak için zayıf hidrojen bağı alıcılarının (Örneğin, Esterler) bile kullanılmasına izin vermiştir (O'Neill, 2015).

1.8.5.4 Rotaksanlarda π -elektron verici/ π -elektron alıcı Etkileşimleri

1980'lerin sonlarında, Stoddart ve arkadaşları, parakuat için bir reseptör ünitesi (π -elektron eksikliği olan bipyridinyum halkaları içeren bir molekül) olarak seçilen bipyridinyum tuzlarının benzo taç eterleri ile verimli bir şekilde kompleks oluşturduğunu keşfettiler. Parakuat esaslı tuzlar, π -elektron bakımından zengin benzo taç eterlerinin paralel aromatik halkaları içinde koordine edilir, bu da daha sonra karşılık gelen rotaksanı vermek üzere durdurulabilen psödorotaksan tipi yapılarla sonuçlanır (O'Neill, 2015).

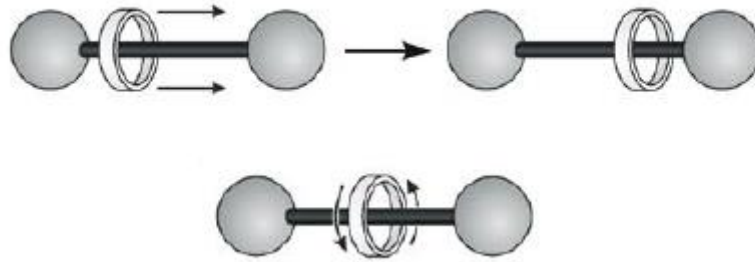


Şekil 1.193: Stoddart ve iş arkadaşları tarafından π - π etkileşimlerini kullanan bir [2]rotaksanın sentezi (reaksiyon %5 verimle ilerler).

π - π etkileşimlerinin birbirine kenetlenmiş mimarilere uygun bir yol olarak geliştirilmesi, çok çeşitli katenan ve rotaksan sistemlerinin iki, üç ve daha fazla aromatik donör yüzeyi ile sentezlenmesine yol açmıştır (O'Neill, 2015).

1.8.6 Rotaksanların Hareket Çeşitleri

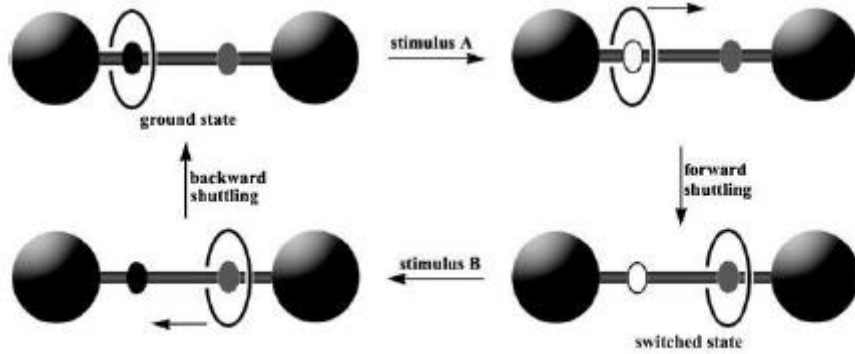
Rotaksanlar; halka ve eksen arasındaki etkileşimlere bağlı olarak hareket edebilirler. Rotaksanlar mekik hareketi ve halka içi spin hareketi yaparlar (Balzani, 2006).



Şekil 1.194: Rotaksanlarda mekik ve halka içi spin hareketleri.

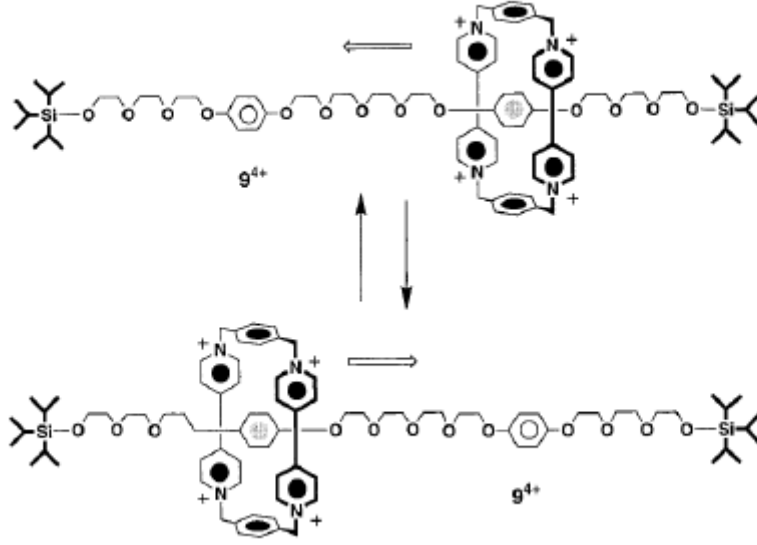
1.8.6.1 Rotaksanlarda Mekik Hareketi

Mekik hareketi halka; ekseninde bulunan iki farklı istasyon arasında gidip gelir. Halka iki istasyonda da farklı etkileşimlerle bir arada bulunur. Kuvvetli etkileşimle bir arada bulunduğu istasyonu tercih eder. Böylece rotaksan yapısına dışarıdan kimyasal veya fiziksel herhangi bir etki edildiğinde eksenlerde bulunan istasyonların bağlanma özellikleri değişerek halka daha kuvvetli etkileşimlerle bir arada bulunacağı istasyonu tercih eder. Bu şekilde yapı mekik hareketini gerçekleştirebilir. Dışarıdan uygulanan etki ortadan kalktığında veya farklı bir etki ile ilk durum sağlanabilir. Bu şekilde mekik hareketi tersinir olarak gerçekleşmiş olur. Böyle oluşturulan yapılar moleküler mekik olarak ifade edilir. (Tian and Wang, 2006).



Şekil 1.195: Uygulanan etki ile aracı oluşturulan tersinir moleküler mekik.

İlk moleküler mekik 1991 yılında Anelli ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir (Anelli, 1991). Elde edilen bu yapı, eksen polieter zincirleriyle birbirinden ayrılmış π elektronlarınca zengin iki hidrokinon istasyonu bulundurur. Yapının iki ucunda da durdurucu olarak triizopropilsilil grupları vardır. Düzlemsel dambıl yapısındaki molekülde halka siklik tetrakasyonik siklofandır (Balzani, 1998). Elde edilen molekül clipping yöntemine göre sentezlenmiştir. Halka eksen üzerinde kapanmıştır. Rotaksan molekülünün iki hidrokinon istasyonu arasındaki mekik hareketleri CD_3COCD_3 içinde değişik sıcaklıklarda alınan 1H -NMR spektrumlarından anlaşılmıştır. Bu sıcaklık değerlerinde halka ve eksen arasındaki π - π etkileşimi farklı olmaktadır.

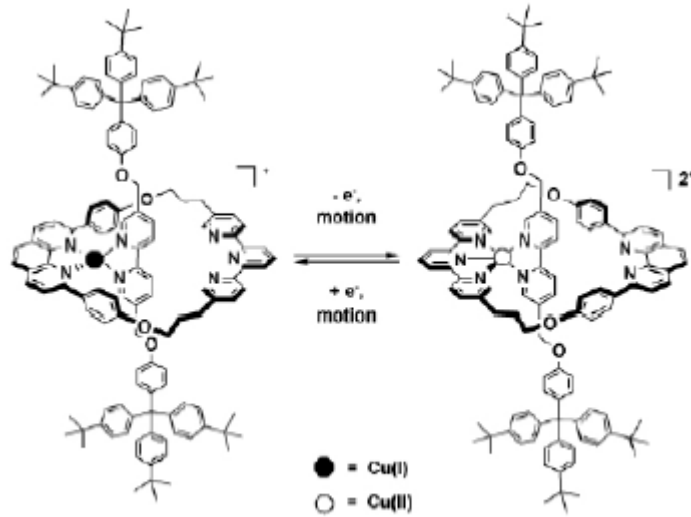


Şekil 1.196: İlk moleküler mekik.

Mekik hareketini oluşturmak için etki eden kuvvet, kararlı olan yapının bağlanma özelliklerini zayıflatıcı nitelikte olmalıdır. Hareket için etki eden kuvvetler; π - π etkileşimleri, asit-baz etkileşimleri, elektrik enerjisi, çözücü değişimi, ısı ve ışık enerjisi olabilir (Tian and Wang, 2006).

1.8.6.2 Rotaksanlarda Halka İçi Spin Hareketi

Rotaksandaki halkanın eksen etrafında dönmesi halka içi spin hareketidir. 2004'te Poleschak tarafından yapılan bir çalışmada; halka iki dişli 1,10-fenantrolin ve üç dişli terpridin ligandı içermektedir. Eksen ise iki dişli 2,2'-bipridin ligandı içermektedir (Şekil 1.197). Cu metali kullanılarak kalıp etkisi sayesinde hareket sağlanmıştır. Cu(I)'ın tetrahedral geometride dört koordinasyonlu halde kararlı olması sebebiyle 1,10-fenantrolin ve 2,2'-bipridin ligandlarıyla tetrahedral geometride dört koordinasyonlu yapıdadır. Moleküler yapı elektrokimyasal bir şekilde uyarıldığında Cu(II) kompleksi terpridin içeren halka ve 2,2'-bipridin içeren eksen ile beşli koordinasyonda üçgen çift piramit veya kare piramit geometride kararlı olduğu durumda bulunmak üzere halka spin hareketi yapar. Hareketin dönüşümlü voltametri ile yapılan ölçüm sonucunda milisaniyede gerçekleştiği rapor edilmiştir (Poleschak, 2004).

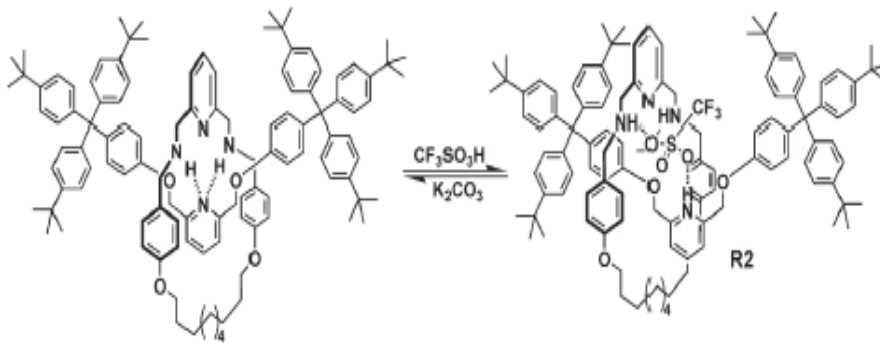


Şekil 1.197: Rotaksanlarda halka içi spin hareketi.

1.8.7 Rotaksanların Hareketine Etki Eden Etmenler

1.8.7.1 Asit-Baz Etkileşimi

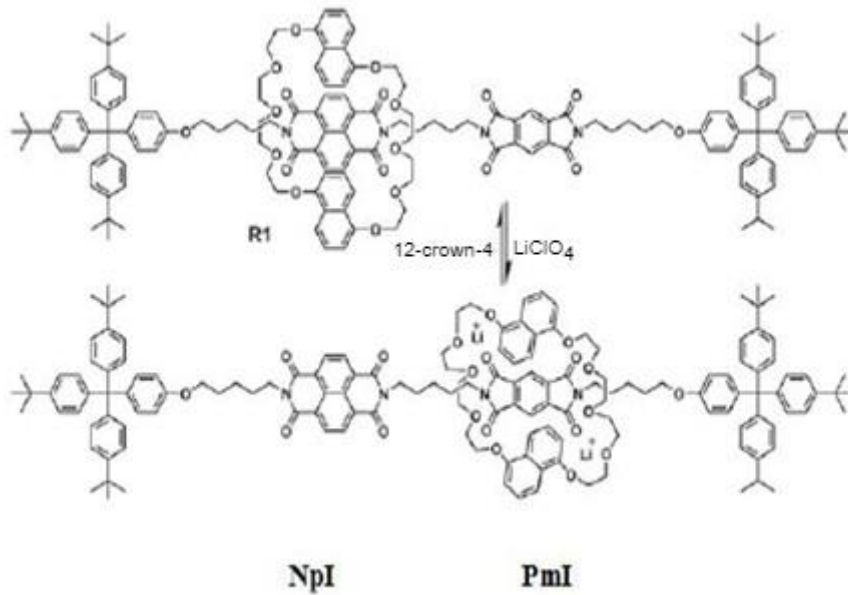
Asit-Baz etkileşimli (Şekil 1.198) bir rotaksan yapısında piridin bulunduran eksen ve amid grubu bulunduran makrosiklik bir halkadan oluşmaktadır. Eksendeki piridin grubunun azot atomu ile CDCl_3 içerisindeki makrosiklik halkanın amid grubunun hidrojen atomları arasında hidrojen bağı oluşmaktadır. Yapıya triflorometansülfonik asit (TfOH) eklendiğinde piridin atomu protonlanarak hidrojen bağı bozulur. Halka piridin içeren eksenden uzaklaşır. Ortamdan TfOH'yı uzaklaştırmak için ortama K_2CO_3 ilave edilir. TfOH uzaklaştırıldıktan sonra halka, bileşenler arasında hidrojen bağının olduğu ilk pozisyonda bulunmak için hareket eder. Rotaksanın yapısında tersinir olarak bu şekilde mekik hareketi gerçekleşmiş olur (Leigh, 2005).



Şekil 1.198: Asit- Baz etkileşimli rotaksanda mekik hareketi.

1.8.7.2 π - π Etkileşimi

π - π etkileşimi (Şekil 1.199) nötral haldeki makrosiklik halka piromellitik diimitten(PmI) daha fazla elektron çekici olan 1,4,5,8-naftalentetrakarboxilat diimit üstündedir. Ortama LiClO_4 eklendiğinde yapıda Li^+ kompleksi oluşur. Makrosiklik halkada bulunan polieter zincirlerindeki oksijen atomları ile oluşan Li^+ iyonu arasında kuvvetli bir polar-dipol etkileşimi oluşur. Bu sebepten ötürü halka PmI istasyonu üzerinde bulunmayı tercih eder. Böylece makrosiklik halka, eksendeki NpI istasyonundan PmI istasyonuna mekik hareketini gerçekleştirmiş olur. Ortama [12]taç-4 eklenmesi Li^+ iyonunu uzaklaşmasını sağlar. Böylece halka ilk haline yani NpI istasyonuna hareket eder (Iijima, 2004).



Şekil 1.199: π - π etkileşimi ile rotaksanda mekik hareketi.

1.8.7.3 Çözücü Değişimi

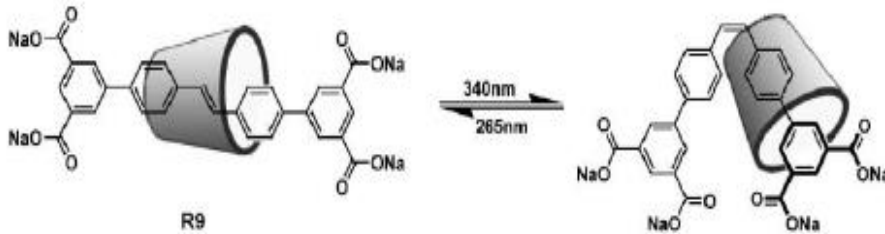
Karboksi amid ve uç grup olarak fullerene sahip halkadan oluşan rotaksan molekülü DMSO içinde iken, herhangi bir etkileşimin olmadığı alkil zinciri üzerinde de halka bulunmaktadır. Çözücü DCM olarak değiştirildiğinde ise halkadaki karboksi amit hidrojen atomları ile eksendeki karboksi oksijen atomları arasında hidrojen bağı oluştuğundan dolayı halka, fulleren uç gruplu eksen tarafına kayar. Bu şekilde hareket sağlanmış olur (Daros, 2003).

1.8.7.4 Elektrik Enerjisi

Elektron verici grubun yükseltgenmesi veya elektron alıcı grubun indirgenmesi ile π - π etkileşimi yardımıyla moleküler makine sistemlerinde bir hareket sağlanabilir. Elektriksel bir potansiyel uygulanarak bu redoks tepkimeleri yapılabilir. Tersinir olarak hareket elde edilebilmesi için tekrardan bir potansiyel uygulamak gerekir. Bir potansiyel uygulanarak redoks tepkimeleriyle kontrollü olarak meydana getirilen rotaksana Amaroли ve arkadaşlarının çalışması örnek verilebilir. Eksende iki dişli fenantrolin ve üç dişli terpiridin bulunmaktadır. Halka da ise iki dişli fenantrolin bulunmaktadır. Bu eksenler halka için istasyon görevi görmektedir. Bu yapıda Cu metalinin kalıp etkisi kullanılmıştır. Başlangıçta Cu^+ tetrahedral geometride dördümlü koordinasyonda kararlı bir yapısı bulunduğu için fenantrolin içeren halka fenantrolin içeren eksen üzerinde bulunmaktadır. Moleküler yapı elektrokimyasal bir etki ile uyarıldığında Cu^{2+} beşli koordinasyonda üçgen çift piramit veya kare piramit geometride kararlı olur. Bu sebepten dolayı fenantrolin içeren halka terpiridin içeren eksen üzerinde bulunmak üzere mekik hareketi yapar ve beş koordinasyonlu Cu(II) kompleksi oluşur (Amaroli, 1999).

1.8.7.5 Işık Enerjisi

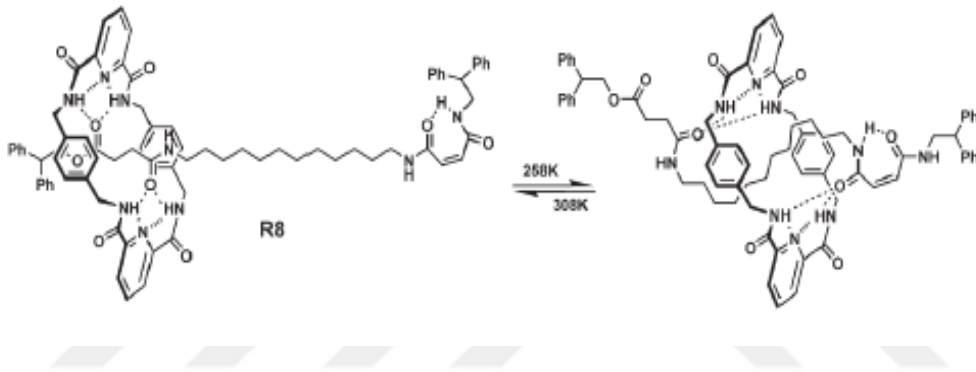
Aşağıdaki Şekil 1.200'de de görüldüğü gibi halkası α -CD ve ekseni stilbenden oluşan rotaksan molekülünde; stilben grubunun farklı dalgaboylarında 265 nm ve 340 nm ışık ile E/Z izomerlerine dönüşümü, α -CD tersinir hareketine neden olur. Işık enerjisi yardımıyla hareket elde edilen rotaksan komplekslerinde hiçbir şekilde bir kimyasal atık oluşmadığı için çevreye duyarlı en temiz aynı zamanda en hızlı yöntem olarak kabul edilir (Stainer, 2002).



Şekil 1.200: Rotaksanda Işık Enerjisi ile Hareketin Sağlanması.

1.8.7.6 Isı Enerjisi

Rotaksanların serbest entalpi değişimine ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$) neden olan etkenler halkada mekik hareketinin gerçekleşmesini sağlarlar. Entropi değişimi uygun olduğunda mutlak sıcaklığın azaltılması veya arttırılmasıyla bir istasyondan diğer istasyona halkanın hareketi gerçekleşir. Hareketi entropi değişimi ile sağlanan rotaksan kompleksinin yapısı Şekil 1.204'te gösterilmektedir. Makrosiklik halka 308 °K'de süsünimid istasyonu üzerindedir. Sıcaklık 258 °K'e kadar azaltıldığında fumaramid ve süsünimittteki amid grupları ile halka arasında hidrojen bağı meydana gelir. Eksendeki alkil zinciri "S" şeklini alır (Şekil 1.201) (Bottari, 2003).



Şekil 1.201: Rotaksanlarda Isı Enerjisi ile Hareketin Sağlanması.

1.8.8 Rotaksanların Uygulama Alanları

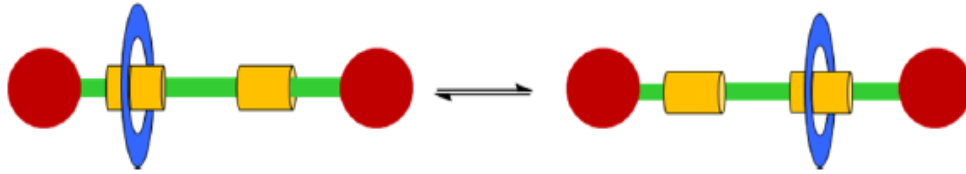
Moleküler kilitli mimariler keşfedildiklerinden bugüne kadar, sadece akademik meraktan veya güzelliğinden değil, aynı zamanda birbirine bağlı olmayan analoglarına kıyasla ilginç fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı yoğun araştırma ilgisine doğru ilerlemiştir. Ek olarak, moleküler ölçekte kontrollü mekanik harekete izin verme konusundaki doğal yetenekleri sayesinde, nanoteknoloji alanında potansiyel uygulamalar sağlamak için kullanıldıkları anlamına gelmektedir.

Bu tür iki uygulama, moleküler anahtarların ve moleküler makinelerin geliştirilmesidir; burada harici bir uyarıcı, genel bir görevi yerine getirmek amacıyla molekülün mekanik hareketini kontrol eder. Mekanik olarak birbirine kenetlenmiş yapıların doğası, onları bu tür moleküler anahtarların ve makinelerin temelini oluşturmak için ideal adaylar haline getirir. Rotaksanlardaki bileşenlerin birbirine göre hareket edebilme, fakat hareketin

kontrol edilebilir olması için yeterince sınırlı kalması, bu yapıların bu alanda merkezi bir rol oynamasına neden olmuştur.

1.8.8.1 Rotaksanların Moleküler Servisler ve Anahtarlar Olarak Kullanımı

Rotaksanların kullanımı, hem moleküler servisler hem de anahtarlar olarak kullanıldığında özellikle verimli olmuştur (Şekil 1.202). Makrosiklinin iplik boyunca bir “tanıma” bölgesinden diğerine hareket edebilmesi, makinenin işlevi için çok önemlidir. Bu tanıma bölgeleri, makrosiklinin molekül içi etkileşiminin bir biçimini oluşturabileceği aks boyunca yer alan konumlardır. Makrosiklinin hareketi bir tanıma bölgesinden diğerine indüklenebiliyorsa, iki durumlu bir sistem kontrol edilebilir bir anahtara benzeyebilir. Koordineli bir metal merkezinin redoksu, pH ve ışık dahil olmak üzere, bu tür rotaksan bazlı makineleri kontrol etmek için çeşitli dış uyaranlardan faydalanılmıştır.



Şekil 1.202: 2 durumlu bir moleküler anahtar olarak işlev gören bir [2] rotaksanın şematik gösterimi.

1.8.8.2 Ara Yüzeylerde LB (Line Broadening) Film Oluşturma

Rotaksanlar nano ölçekte kayıt yapma alanında uygulama görmüşlerdir, bu nedenle rotaksan, indiyum-kalay oksit (ITO) kaplı cam üzerinde bir Langmuir-Blodgett filmi olarak bırakılmıştır. Bir taramalı tünel mikroskobunun probunun ucuna bir voltaj uygulanması, uç bölgesindeki makrosikl halkalarının dambıl halinin farklı bir kısmına geçmesi ve verilen konformasyonun moleküllerin yüzeyden yukarıya 0.3 nanometre kadar çıkmasını sağlar. Bu yükseklik farkı bir bellek noktası için yeterlidir (O’Neill, 2015).

Rotaksanların yardımıyla Langmuir-Blodgett film (LB) tekniği ile elektronik aygıt elde etmek için birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan bir tanesi de iki farklı konformasyonel bölge arasında moleküler mekik olarak hazırlanmış bununla beraber moleküler düğme işlevi görebilecek bir rotaksan kompleksinin yapısıdır (Şekil 1.203). Düzlemsel titanyum ve platin metal elektrotları arasına amfifilik rotaksan LB film olarak

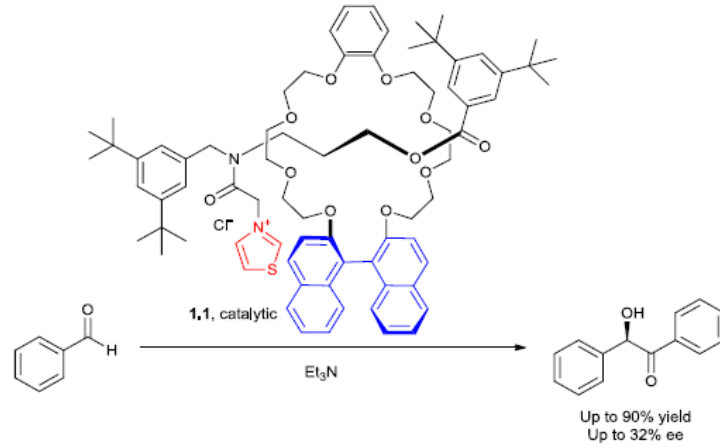
dizayn edilmiştir. Elde edilen bu aygıt farklı voltajlara ayarlanabildiği gibi fonksiyonlandırılıp kullanılabilir olduğu belirtilmiştir (Stewart, 2004).



Şekil 1.203: Amfifilik rotaksandan oluşturulmuş LB film.

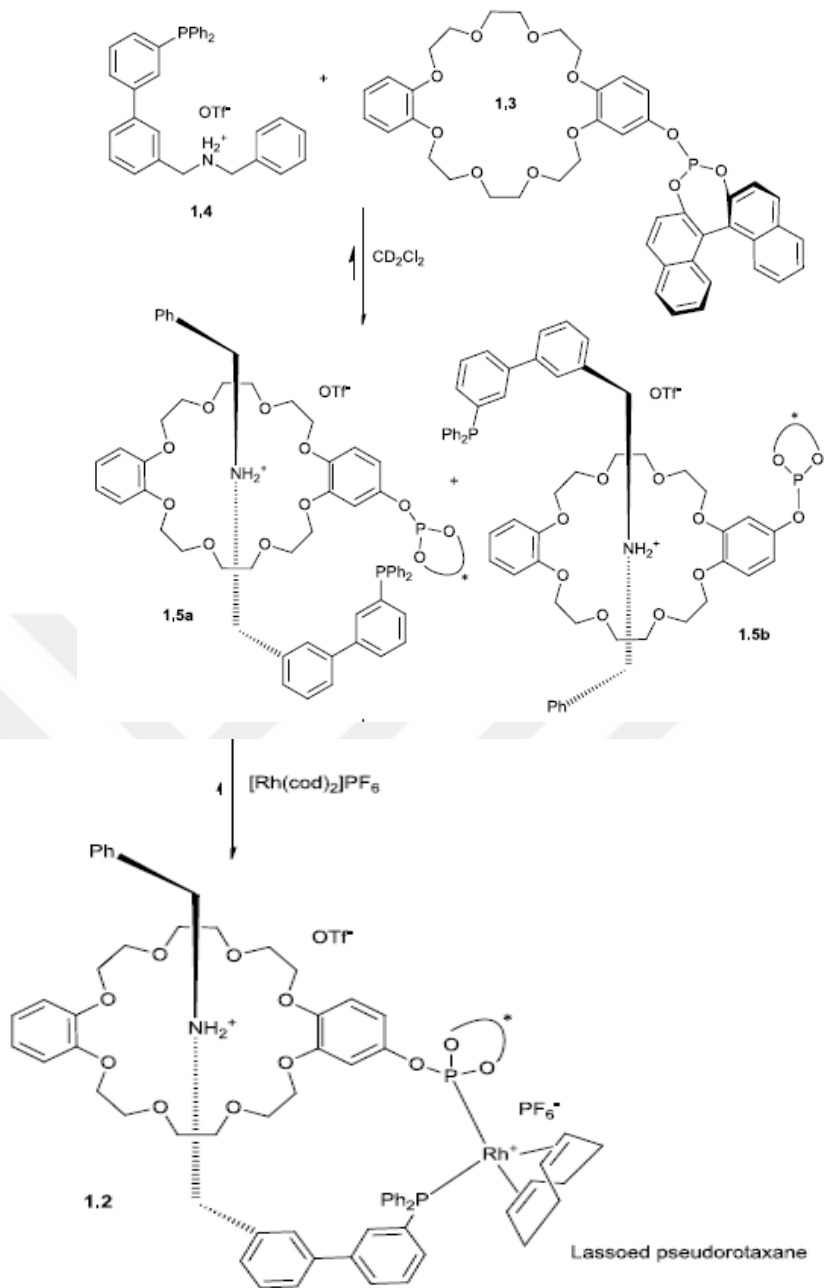
1.8.8.3 Rotaksanların Asimetrik Katalizde Kullanımı

Rotaksanların daha yeni bir uygulaması, hızla gelişen asimetrik kataliz alanındadır. Kiral bir rotaksan tarafından katalize edilen enantiyoselektif reaksiyonun ilk örneği Takata ve çalışma arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Rotaksan bileşenleri tarafından oluşturulan kimyasal alanın, kovalent olmayan bağlanmaya dayanan kiral bir transfer alanı sağladığını ve (BINOL'den türetilen) tekerleğin aksel kiralitesinin aks üzerindeki akiral katalitik bölgeye (tiazolium kısmı) aktarılabilceği gösterilmiştir. (Şekil 1.204). Rotaksan 1.1'in benzaldehitin benzoin yoğunlaşmasını %32'ye kadar katalize ettiği bulunmuştur. Takata ve arkadaşları, kiral tekerlek bileşeninin aks üzerinde bir akiral tiazolium tuzu kısmını çevrelediği böyle bir rotaksanda, rotaksan alanının enzim benzeri asimetrik reaksiyon alanı olarak kabul edilebileceğini öne sürmüşlerdir. Bu konsept kanıtı çalışmasında elde edilen enantioselektivite oldukça mütevazi olmakla birlikte, benzersiz kiralite transferi, rotaksanları kimyasal fonksiyonlar için kullanma potansiyelini göstermektedir (O'Neill, 2015).

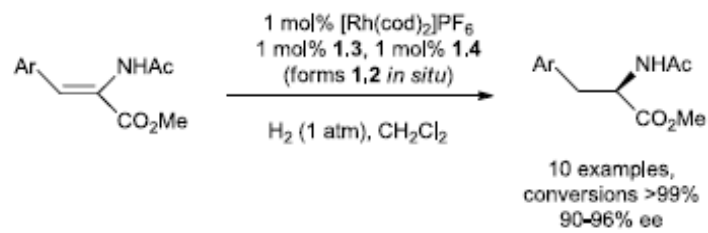


Şekil 1.204: Kiral rotaksan 1.1 ile boşluktan kiralite transferi ile katalize edilen asimetric benzoin yoğunlaşması.

Nishibayashi ve arkadaşları, enamidlerin rodyumla katalize enantioselektif hidrojenasyonunda etkili bir şekilde kullanılan psödorotaksan yapısına dayanan yeni bir kenetleme ile ikidişli kiral ligandı geliştirmeye devam etmişlerdir. Nishibayashi'nin "kementli" psödorotaksan Şekil 1.205'teki 1.2, 1.5a ve 1.5b'lik bir diastereomerik karışım oluşturmak üzere kiral taç eter 1.3'ün amonyum ipliği 1.4 ile eklenmesiyle oluşturulmuştur. Müteakip olarak $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{PF}_6$ eklenmesi 1.2'nin sadece bir diastereomerini oluşturmuştur (Şekil 1.206). Enamidlerin psödorotaksan 1.2 (yerinde oluşturulmuş) ile rodyum katalizli enantiyoselektif hidrojenasyonu, yüksek dönüşümler ve yüksek enantiyoselektiviteler ile devam ettirilmiştir ve bu, geçiş metali katalizli enantioselektif katalizde kiral bir ligand olarak kullanılan ilk örnek olduğu belirtilmiştir (O'Neill, 2015).



Şekil 1.205: Kementli psödorotaksan formasyonu.

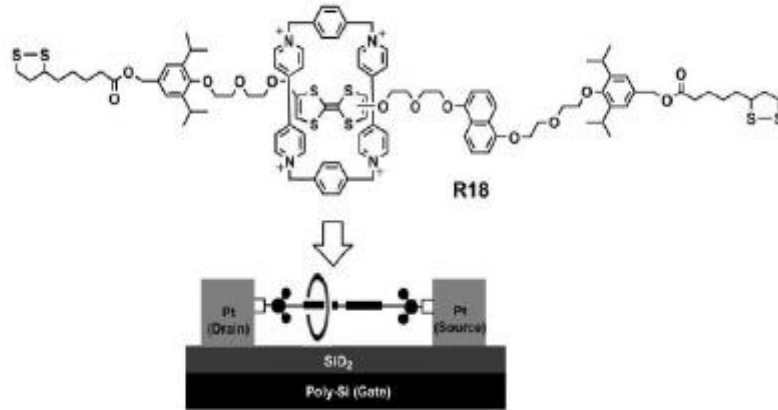


Şekil 1.206: Kementli psödorotaksan kullanan enamidlerin enantiyoselektif hidrojenasyonu(O'Neill, 2015).

Fan ve çalışma arkadaşları da, enamidlerin rodyum katalizli enantiyoselektif hidrojenasyonu için benzer psödorotaksanlar rapor etmişlerdir, ancak indirgenmiş ürünler, Nishibayashi'ye kıyasla daha düşük enantiyoselektivite (%68-88) elde edilmiştir (O'Neill, 2015).

1.8.8.4 Rotaksanların Moleküler Transistör Olarak Kullanımı

Rotaksanlar moleküler transistör olarak hazırlanıp kullanılabilirler. Silisyumdan oluşan metal bir plaka üzerine yerleştirilmiş 30 nm inceliğinde SiO_2 film üzerine on dört çift platin elektrot yerleştirilmiştir. Bu cihazın üzerine seyreltik rotaksan R18 kompleksinden üzerine bir damla damlatılmıştır. Damlatılan madde kurutulmuştur. Daha sonra tel ile sarılıp voltaj uygulayarak iki bölge arasında harekete geçen rotaksan kompleksinin davranışları I-V (akım-volt) ölçümleri alınarak incelenmiştir. Bu şekilde basit bir moleküler transistör oluşturulmuştur (Yu, 2003).



Şekil 1.207: Moleküler Transistör Olarak Hazırlanan Rotaksan.

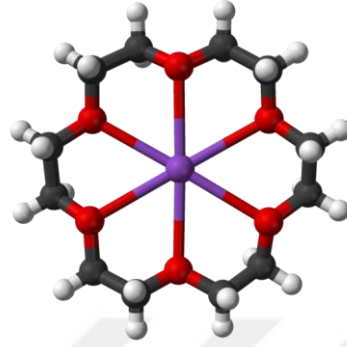
1.8.8.5 Elektrot Yüzeyine Kaplama

Rotaksan molekülleri elektrotların üzerlerine bağlanabilen organik moleküllerdir. Rotaksanların bu şekilde kullanılabilmesine 2003 yılında Weber ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma örnek olarak verilebilir. Eksende birbirine disülfid köprüsü ile bağlı iki tane 1,10-fenantrolin ligandı bulunmaktadır. Her iki eksendeki fenantrolin ligandları fenantrolin içeren makrosiklik halka ile Cu(I) kompleksi halindedir. Kompleks [3]rotaksan yapısındadır. Kompleks, bir eksen ve iki halkadan oluşmaktadır. Rotaksan kompleksi alkil tiyollerinin varlığında elektrokimyasal metotlarla kovalent bağlı olacak şekilde tek bir tabaka halinde altın elektrot yüzeyine SAM (Self-assembled monolayers) oluşturmak üzere

tutunmuştur. Dönüşümlü voltametri ile disülfit köprüsünün açılması ve rotaksan monotabakasının oluşumu belirlenmiştir (Weber, 2003).

1.9 Taç eterler

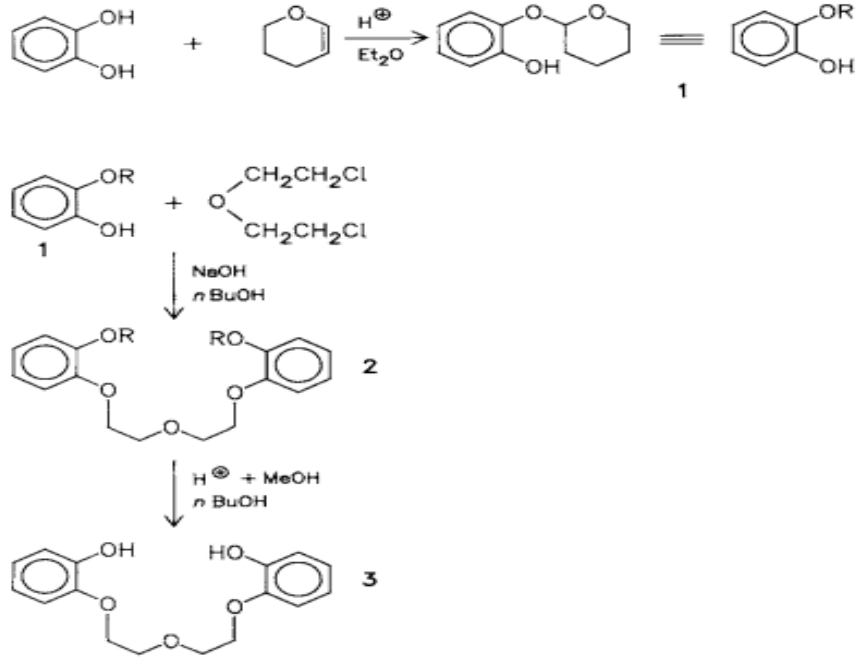
1.9.1 Taç Eterlerin Tarihçesi



Şekil 1.208: Taç eterin genel yapısı (18-crown-6).

Pedersen uzun bir süre petrol ürünleri ve kauçuğun otooksidasyonunun antioksidanlar ile yavaşlatılması üzerine çalışmalar yapmıştır. Otooksidasyon katalizi için vanadyum ve bakır elementleri kullanılmıştır. Böylece metal deaktivatörler diye isimlendirilen ve metal tuzları inaktif çok dişli yapılara dönüştürüp, katalitik aktivitelere etki eden yapılar geliştirilmiştir. İlk olarak geliştirilen N,N'-bis(o-hidroksibenzilden)-1,2-propandiamin bakır metali için iyi bir deaktivatör olup endüstride uzun yıllar kullanılmıştır.

Sonraki yıllarda Pedersen, iki ve daha fazla dişli fenolik ligandlarla vanadil grubunun (VO) katalitik özellikleri üzerine çalışmalar yapmıştır (Şekil 1.209) (Pedersen, 1988).



Şekil 1.209: (3)'ün Katekol ve dihidropiran ile sentezi (kısmen korunmuş katekol (1)).

Bu çalışmasında Pedersen, kısmen korunmuş katekolun yaklaşık olarak %10 oranında değişmeden kalan katekol ile karıştığını gözlemlemiş ve bu karışımı saflaştırmıştır. Yapılan saflaştırma işlemlerinde düşük miktarlarda beyaz kristal elde edilmiştir (verim %4). Elde edilen kristal moleküller ipeksi, fibröz yapıya ve hidroksilik çözücülerde çözünmeyen özelliklere sahiplerdi. Pedersen, elde edilen bu moleküller üzerinde farklı analizler yapmıştır. Molekülün element analizine göre ilk önce 2:3-benzo-1,4,7-trioksasiklonon-2-en olduğu düşünülmüş fakat molekül ağırlığının farklı olduğunu görünce elde edilen molekülün aromatik crown bileşiklerinin ilki olan 18 üyeli bir halkaya sahip dibenzo-18-crown-6 olduğu belirtilmiştir (Pedersen, 1988).

1967 yılında E.I.' du. Pont de Nemours laboratuvarlarında C.J. Pedersen tarafından ilk kez taç eterlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Taç eterler keşfedildikleri andan itibaren, kimyasal özellikleri, alkali ve toprak alkali metal katyonlarına karşı gösterdikleri karakteristik duyarlılıkları sebebi ile araştırmacıların ilgi odağı olmuştur. (Pedersen, 1967,1970). Taç eterler 4-20 arası oksijene sahip, etilen veya propilen köprülerinden oluşan halkalı yapıda moleküllerdir. Pedersen taç eterlerin katyonun oksidasyon basamağına bağlı olmayarak katyonlar ile 1:1, 2:2, 2:1, 3:2 kompleksler oluşturabildiklerini belirtmiştir. Özellikle oluşan 1:1 yapısındaki bileşikte halkalı eter tarafından katyon tamamıyla sarılı durumdadır. Kompleksteki oksijen atomlarının oluşturduğu C^+-O^- dipollerinin eksi yükleri katyonla

elektrostatik olarak karşılıklı etkileşerek kararlı yapıların oluşması sağlanmaktadır. Bu alandaki çalışmaları ile Pedersen, Lehn ve Cram'a 1987 yılında Nobel Kimya ödülü verilmiştir (Pedersen, 1967,1970,1972).

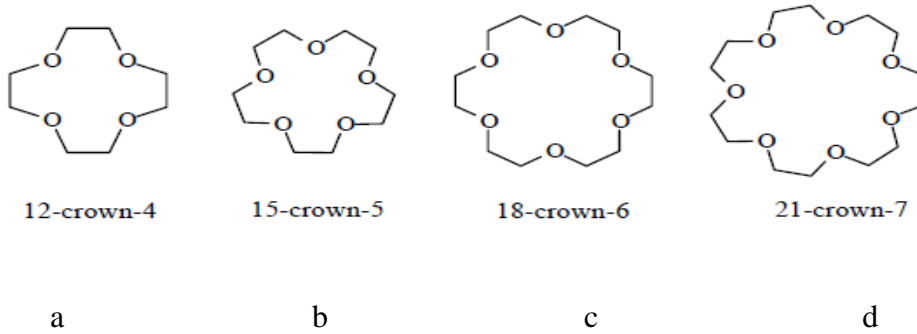
1.9.2 Adlandırılması

Pedersen sentezlediği moleküllerin adlarının IUPAC adlandırma kuralları ile verilen adların karmaşık ve uzun olması nedeni ile farklı bir adlandırma önerisinde bulunmuştur. Pedersen bu adlandırmada moleküllerin konformasyonlarını dikkate alarak, moleküllerin “taç” a benzer şekiller oluşturması sebebiyle İngilizcede taç anlamına gelen “crown” molekülleri ismini vermiştir (Maas 1977). Pedersen’in önerdiği adlandırma yapılırken şu sıra takip edilmelidir:

- 1-) Hidrokarbon halkalarının sayısı ve türü
- 2-) Polieter halkasındaki atomların sayısı
- 3-) Crown ismi
- 4-) Polieter halkasındaki oksijen atomlarının sayısı (Pedersen, 1967)

Bu şekilde yapılan adlandırmaya 3,6,9,12,15,18-heksaoksasiklooktadekan UIPAC adına sahip bileşiği Pedersen 18-crown-6 adlandırmıştır (Şekil 1.210c). Günümüzde de yaygın olarak bu isim kullanılmaktadır.

IUPAC Sistemine göre	Pedersen'e göre
1,4,7,10-tetraoksasiklododekan	12-crown-4
1,4,7,10,13-pentaoksasiklopentadekan	15-crown-5
1,4,7,10,13,16-heksaoksasiklooktadekan	18-crown-6
1,4,7,10,13,16,19-heptaoksasikloheptadekan	21-crown-7



Şekil 1.210: Pedersen'in adlandırılmasına göre bazı crown eterler (Maas 1977).

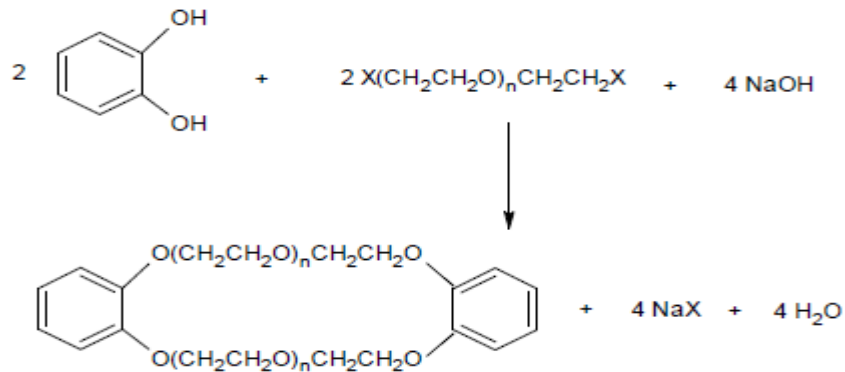
1.9.3 Taç Eterlerin Sentezi

Yeni makro halkalı ligand elde etmek için genel olarak iki tür yöntem kullanılır. Bunlar direkt yöntem ve template (kalıp) etki yöntemleridir.

1.9.3.1 Direkt Yöntem

Bu yöntemde halkalaşma bilinen bir tepkimeyle devam eder. Halkadaki metal iyonu yönlendirici etkisi göstermez. Bu yöntemde halkada alkoksit veya fenoksit iyonları ile tosilat veya halojenürün nükleofilik olarak yer değiştirmesi gerçekleşir. Böyle tepkimeler genellikle çok yavaş ilerler (Şekil 1.211) (Gokel ve Korzeniowski, 1982).

Bu tip tepkimelerde istenilen makro halkalı molekül için, gerekli aktif bölgeleri birleştiren eşit mol derişiminde iki reaktif alınarak 1:1 kondenzasyon oluşur. Böyle tepkimeler, tepkime çözeltisinde bir başka bileşikle moleküller arası kondenzasyon oluşturmadan kendi içerisinde baş kuyruk tepkimesi vererek yarı kondanse olmuş molekül sayısını arttırarak halka oluşumunu destekleyen yüksek seyreltme koşulları altında gerçekleştirilir.



Şekil 1.211: Bütanolün içerisinde NaOH ve dihalojenürün tepkimesi ile dibenzo taç eter bileşiğinin elde edilmesi.

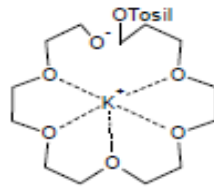
Bu tepkimelerde en çok uygulanan yöntem, reaktantları damlalıklardan aynı anda yavaş bir şekilde ilave etme ve daha küçük tepkime hacminde çalışmaktır. Böylece tepkime çözeltisinde her hangi bir zamanda tepkimeye girmemiş reaktif derişimi son derece düşüktür. Uzun sürmesi dezavantajının yanında uygun sistemler kullanıldığında çok iyi verimler elde edilebilir (Rosen, 1969).

1.9.3.2 Template Etki Yöntemi

Makro halkalı ligand sentezi, metal katyonu varlığında çok sayıda makro halkalı moleküller oluşturmak için kullanılmıştır. Metal iyonu reaktantların pozisyonlarını yönlendirerek makro halka oluşumunu kolaylaştırır. Metalin bu yönlendirici etkisine template etki denir.

Halka oluşumu tepkimelerinde, iki aktif uç taşıyan molekülün kendi ucunu bulması ile diğer molekülün aktif ucunu bulması arasında bir yarış vardır. Şayet molekülün diğer molekülü bulması zorlaştırılırsa, oligomerleşmenin önüne geçilerek halka oluşumu kolaylaştırılmış olur. Buna örnek olarak, ortamda bulunan bir katyon ile polietilenoksi maddeleri için reaksiyon başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Negatif oksijen ve pozitif katyon arasında polar bir etkileşim olduğu için oksijenler katyon çevresinde kendiliğinden organize olma eğilimindedir. Katyon çevresinde halka veya yarı halka oluşturarak, iki ucun bir araya gelme ihtimali büyük ölçüde artırılır (Gokel, 1991).

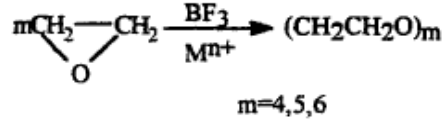
Taç eterlerin oluşmasında alkali metal iyonlarının template etkisi ile kullanılmasının kinetik çalışması da yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda, alkali metal iyonlarının katalitik etkinliği, taç eterlerle etkileşme gücüne paralel bir eğilim gösterir. Metal iyonu taç eterle ne kadar kuvvetli bağ yapabilme yeteneğine sahipse; taç eter oluşumu içinde o kadar iyi bir katalizör olur (Mandolini, 1977,1984). Halkalı ürün oluşturulması metal iyonunun sayesinde gerçekleşir. Halka oluşumu reaksiyonu için metal template etki oluşturur. 18-crown-6 eldesinde K^+ 'u reaksiyon oluşumunu kolaylaştırmıştır (Green 1972).



Şekil 1.212: K^+ iyonu ile 18-crown-6 oluşumu.

Şekil 1.212'da görüldüğü gibi ideal bir metal kalıbın oluşması için en iyi uyum siklik ürünün boşluk büyüklüğüne bağlıdır. Daha küçük Li^+ iyonu 12-crown-4, daha büyük olan Na^+ iyonu da 15-crown-5 oluşturmak için kullanıldıkları belirtilmiştir (Cook 1974).

Template etki ile oluşturulan bir diğer sentez ise etilen oksidin siklooligomerizasyonudur. BF_3 katalizör olarak; alkali, toprak alkali ve transisyon metallerinin floroborat, florofosfat ya da floroantimot tuzları katyon olarak kullanılmıştır. Sentezlenen halkalı ürün oranının tepkime ortamına eklenen katyonun çapına bağlı olarak değiştiği gözlemlenmiştir. $\text{Ca}(\text{BF}_4)$ ile %50 tetramer, $\text{Zn}(\text{BF}_4)_2$ ve $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ ile %90 pentamer, $\text{Cs}(\text{BF}_4)$ ve $\text{Rb}(\text{BF}_4)$ ile de yalnızca heksamer olduğu görülmüştür (Şekil 1.213) (Dale, 1976).



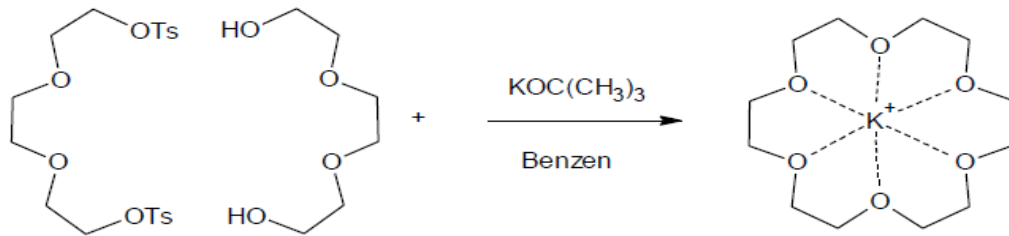
Şekil 1.213: Template etki ile oluşan molekül örnekleri.

Oligomerizasyon ve polimerizasyon gibi tepkimelerin kısmen veya tamamen etkisiz hale getirilmesi bu yöntemin avantajıdır. Seçici halka oluşması ise bir diğer avantajıdır. Uygun metal iyonunun seçimi ile istenilen makro halkalı ligand elde edilebilir. Yöntemin dezavantajı ise metal iyonuna koordine olan makro halkalı ligandı metalsiz makro halkaya dönüştürmek bazı durumlarda zorlaşır. Ayrıca yöntem çoğunlukla belli bir metal iyonu için spesifiktir ve genelleme yapılamaz (Dietrich, 1985).

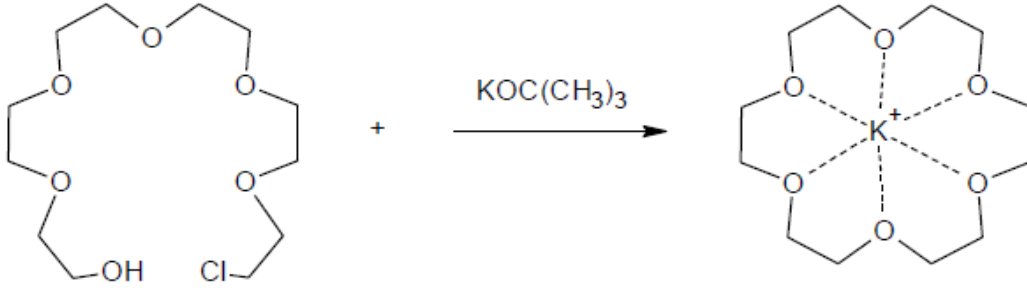
1.9.3.3 Taç Eter Sentezlerinde Genel Yöntemler

1.9.3.3.1 Williamson Tepkimesi

Taç eterlerin eldesinde temel tepkime williamson tepkimesidir. Halka oluşumu tepkimeleri oldukça yavaş olmasına rağmen tosilat veya bir halojenle fenoksit veya alkoksitin nükleofilik olarak yer değiştirmesini kapsamaktadır (Pedersen, 1967).



Şekil 1.214: Potasyum metalinin kalıplaştırma etkisi ile taç eter halkalarının oluşumu.

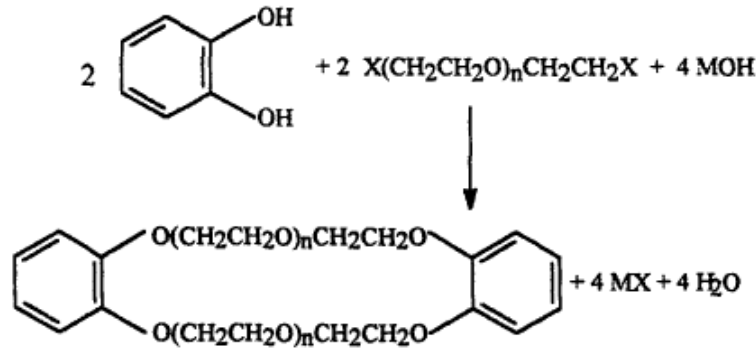


Şekil 1.215: Potasyum metalinin kalıplaştırma etkisi ile taç eter halkalarının oluşumu.

Halkanın büyüklüğüne göre baz seçimi yapılmalıdır. Şekil 1.214 ve Şekil 1.215'teki tepkimeler için K^+ uygundur ve potasyum tersiyer butilat gibi bir baz kullanılabilir.

1.9.3.2 Aromatik Taç Polieterlerin Bis-Fenolün Bir Diklorür ile Kondenzasyonu

Aromatik taç polieterler genel olarak bis-fenolün bir diklorürle kondenzasyonu sonucunda elde edilirler (Pedersen, 1967).



Şekil 1.216: Aromatik taç polieterlerin bis-fenolün bir diklorür ile kondenzasyonu.

Elde edilen ürün, template etkiyle kondenzasyonu artıran M^+ kationunun cinsine bağlıdır. Örnek olarak; NaOH yerine KOH kullanıldığında elde edilen dibenzo-18-crown-6'nın miktarında artış görülmüştür (Green, 1972).

Aromatik taç eterler hidrojenasyon ile uygun olan bir katalizörle sikloheksan türevlerine dönüştürebilirler (Pedersen, 1967). Pedersen'in çalışmalarını örnek alan birçok araştırmacı taç eterlerin sentezini geliştirmek için çalışmalarda bulunmuşlardır. 18-crown-6 sentezi

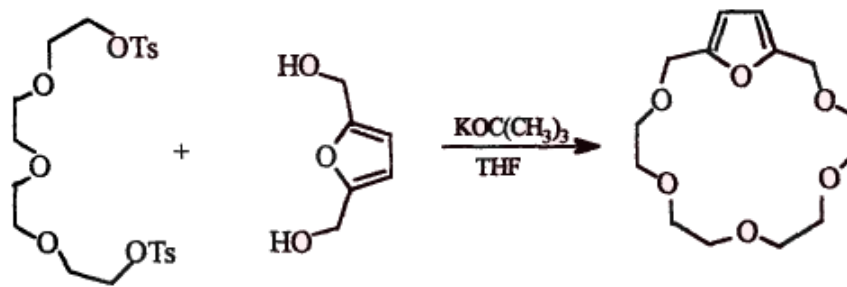
için trietilen glikol, trietilen glikol diklorür ile %10 sulu THF içerisinde tepkimeye sokulmuştur. Elde edilen ürün asetonitril ile kristal oluşturur. Yüksek vakumda ve yavaş ısıtmada asetonitril buharlaştırılarak saf 18-crown-6 elde edilir (Gokel, 1974).

15-crown-5 ve 12-crown-4 sentezleri için farklı yöntemler geliştirilmiştir. Örneğin etilen oksidin dietil eter çözeltisinde trietil aliminyumun katalizör olarak kullanılması ile 12-crown-4 elde edilmiştir (Anet, 1973).

Oksijen atomları ile kükürt atomlarının yer değiştirdiği çok sayıda taç eter molekülü sentezlenmiştir. Ditiyollerin terminal süstitüe eter diklorürle kondenzasyonu sonucunda benzo-15-crown-5, dibenzo-15-crown-5, dibenzo-18-crown-6 ve benzo-18-crown-6'nın iki veya dört tane kükürt atomu içeren analogları elde edilmiştir (Pedersen, 1971).

1.9.3.3 2.5-bis(hidroksimetil)furan ile Polieter Ditosilatın THF İçinde Kondenzasyonu ile Taç Eter Sentezi

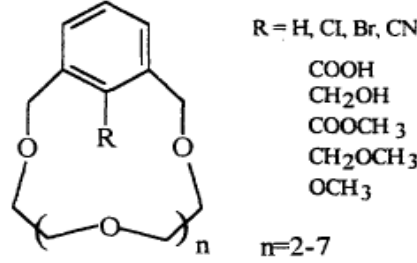
Tetrahydrofuran ya da furan gibi heterosiklik halkalar içeren taç eterler; 2,5-bis(hidroksimetil)furan ile bir polieter ditosilatın THF içerisindeki kondenzasyonu ile oluşturulur. Şekil 1.217'deki gibi kendi halka yapılarında hetero halkalı donör gruplar içeren diğer makrosiklik sistemlerin önemli bir kısmına örnek teşkil eder (Timko, 1974,1977).



Şekil 1.217: 2.5-bis(hidroksimetil)furan ile polieter ditosilatın THF içinde kondenzasyonu ile taç eter sentezi.

Makro halkasında heterosiklik ve aromatik yan gruplara sahip taç eterlerin yanında, 2-pozisyonunda makro halkaya dahil olmayan ve ilave donör atomu taşıyan süstitüente sahip taç eterlerde sentezlenmiştir. Böyle halkalar genellikle 2-yanında karbometoksi, karboksil ve diğer grupları taşıyan 1,3-bis(bromometil) benzenin uyumlu polietilen

glükollerle uygun koşullar altında reaksiyonu sonucu elde edilirler. THF içerisindeki eşit mol sayısına sahip polietilen glükol ve dibromür karışımının, azotlu ortamda karışan sodyum hidrit ve THF karışımına damlalıklarla eklenir (Newcomb, 1975; Moore, 1977).



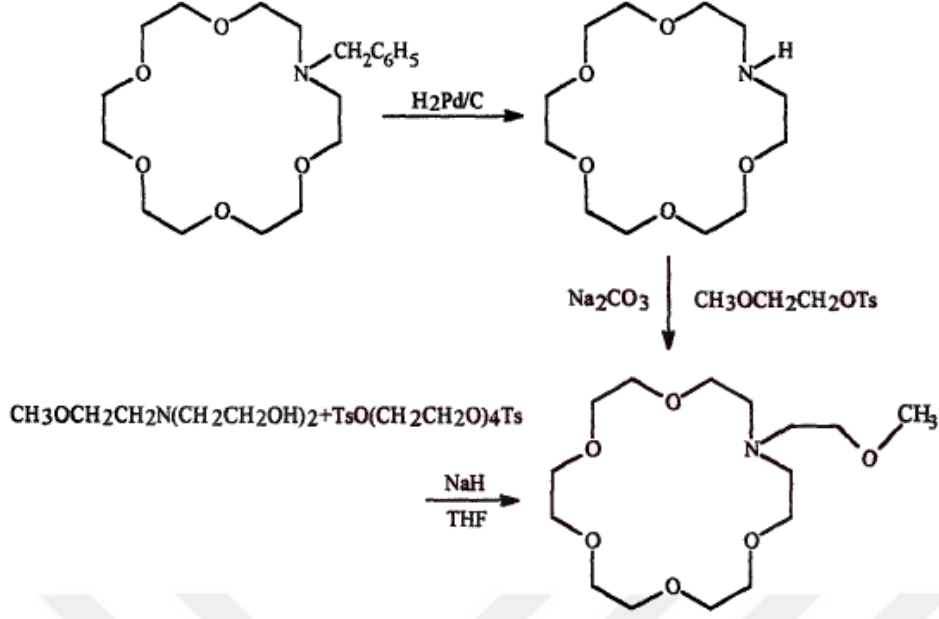
Şekil 1.218: Donör atomuna sahip 2-sübstitüe 1,3-bis(bromometil)benzen grubu olan taç eterlerin görünümü.

Taç polieterlerin bir üyeside, halkasında diokso grubu bulunduran taç eterlerdir. Bu taç eterler genellikle halkanın büyüklüğüne uyumlu polietilen glükol ile diglikolik asit klorürün benzen içerisindeki kondenzasyonu sonucunda elde edilirler (İzatt, 1977).

1.9.3.4 Lariat Taç Eter Sentezi

Yan zincirinde bazik Lewis donör grubu bulunduran ve katyon bağlamaya müsait bir makro halkaya sahip olan taç eterler lariat taç eterler olarak adlandırılır. Günümüzde bazı araştırmacılar tarafından yan zincirde donör grubu bulundurmayan sübstitüe eterleri de bu şekilde adlandırılmaktadır.

Lariat-aza taç eterler N-sübstitüe dietanolaminin NaH varlığında uygun oligoetilen glükol ditosilat ile THF içerisindeki kondenzasyonla elde edilirler. Alternatif olarak başta N-benzilmonoaza taç eterler hazırlanır. Hidrojenasyonla uygun azataç eter hazırlanır. Daha sonra uygun oligoetilen glükol monometil eter kullanılarak tosilatla alkilenir.(Şekil 1.219).Yan zincirde üç ya da daha fazla oksijen bulunduğu zaman sübstitüe dietanolamin çeşitli tuzları kuvvetli bağladığından saflaştırma oldukça zor olur. Bu gibi hallerde direkt sübstitüe taç eter hazırlamadan önce aza taç eter hazırlanarak alkilenir (Schultz, 1982,1985).



Şekil 1.219: Sübstütüe azataç eter sentezi.

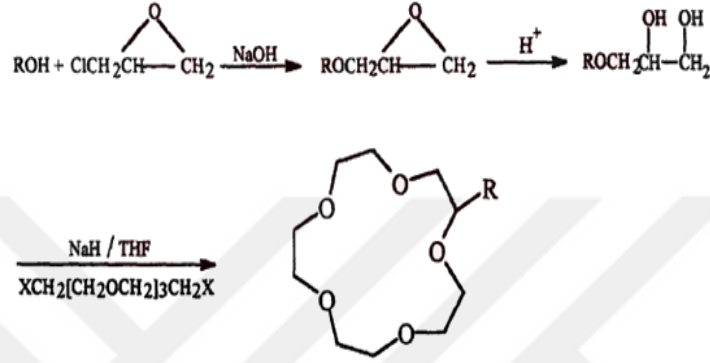
Bağlı olan yan gruplar aril, oligoetilen glikol monometil eter, alil veya alkil molekülleri olabilir.

Birincil aminlerin 1,11-diiyodo-3,6,9-trioksa undekan ile Na_2CO_3 varlığında asetonitril içersindeki kondenzasyonuyla monoaza-12-crown-4 ilave donör grubu bulunduran N-sübstütüe türevleri elde edilebilir (Calverley, 1982). Buna benzer bir yöntem kullanılarak diaza-18-crown-6 türevleride elde edilebilir. Fakat burada saflaştırma sorunu ve düşük verimle karşılaşılabilir (Gatto, 1984). Bu yöntem bir alternatif yöntem geliştirilmiştir. Yeni öne sürülen yöntem çok fazla basamak içermesine rağmen bazı avantajlarda getirmiştir. 4,10-diaza-15-crown-5, 4,10-diaza-18-crown-6 ve 4,13-diaza-18-crown-6'nın N,N'-disübstütüe türevleri uygun bir ikincil amin ile uyumlu etilen glikol diiyodürün tepkimesi ile elde edilir. Yöntemin avantajları şu şekilde sıralanır;

- 1-) Başlangıç maddelerinin çok yönlülüğü
- 2-) Verimin yüksek olması
- 3-) Saflaştırmanın kolaylıkla yapılabilmesi
- 4-) Sentezin basit bir şekilde yapılabilmesi

Örnek verirsek; 4,10-diaza-18-crown-6 uygun dibenzil türevlerinin hidrojenasyonu ile elde edilebilir. Sübstitüe olmayan taçların alkilasyonu ilave iki yan zincir içeren lariat eterleri oluşturduğundan daha fazla çok yönlülük sağlanır (Gatto, 1986).

Birçok lariat eterler 15-crown-5'in yan zincirlerinden sentezlenmiştir. Bu tür taç eterlerin elde edilme yöntemi Şekil 1.220'de gösterilmiştir (Gokel, 1980; Nakatsuji, 1983).



Şekil 1.220: Sübstitüe oksa crown eter sentezi.

Şekil 1.220'deki sentezde R grubu $\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ -o, $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_3)_3$, CH_2OCH_3 , CH_2OH , $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ olabilir (Czech 1980).

1.9.4 Taç Eterlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

1.9.4.1 Fiziksel Özellikleri

Aromatik makro halkaya sahip eterler, kristal ve renksiz moleküllerdir. Bağlı olan benzen gruplarının sayısını arttırmak makro halkalı bir eterin erime noktasını yükseltir. İki veya daha fazla benzen grubu bağlı olan eterler alkolde ve sık kullanılan çözücülerde az çözünür. Bu eterler oda sıcaklığında suda çok az çözünüp kloroform ve metilen klorürde çok fazla çözünürler (Pedersen, 1967,1972,1988).

Tablo 1.14: Bazı crown eterlerin erime noktaları (°C).

Taç Eter İsmi	Erime Noktası (°C)
Benzo-18-crown-6	43-44
18-crown-6	39-40
Benzo-15-crown-5	79-79.5
Dibenzo-18-crown-6	164
Dibenzo-14-crown-4	150-152
Tribenzo-18-crown-6	190-192
Dibenzo-30-crown-10	106-107.5
Tetrabenzo-24-crown-8	150-152
Dibenzo-60-crown-20	<25

Polieterlerin doymuş olanları, renksiz olarak düşük erime noktalı katı veya viskoz sıvı şeklinde bulunurlar. Bu eterler diğerlerine göre hemen hemen tüm çözücülerde daha fazla çözünürler. Çözünürlükleri suda bile kolayca görülebilir. Makro halkalı taç eterler termal kararlılık gösterebilirler. Ancak yüksek sıcaklıklarda havadaki oksijenden etkilendikleri için oksijenle temastan korunmalıdırlar (Pedersen, 1967,1972,1988).

Aromatik taç eterler, metanolde yaklaşık 275 nm’de maksimum absorpsiyonları gözlenir. Doymuş makro halkalı taç eterlerin ise 220 nm üzerinde absorpsiyon gözlemlenmemiştir. (Pedersen, 1967,1972,1988).

Aromatik taç eterlerde 1230 cm^{-1} bir band, doymuş makro halkalı taç eterlerde ise 1100 cm^{-1} ’de karakteristik IR bandı gözlemlenmiştir (Pedersen, 1988).

Aromatik ve doymuş makro halkalı taç eterler rutenyum katalizörü varlığında katalitik hidrojenasyon ile elde edilebilirler. Birden fazla sikloheksan halkası bulunduranlar köprü-bağı izomerisi gösterirler. Bu izomerler kromatografi ile birbirinden ayrılırlar (Frensdorff 1971).

1.9.4.2 Kimyasal Özellikleri

Makro halkaya sahip polieterler, eterlere benzer özellikler gösterirler. Aromatik taç eterler aromatik moleküllere özgü elektrofilik reaksiyonları verirler. Dibenzo-18-crown-6'nın konsantre sülfirik asit içerisinde sülfolanmasıyla UV spektrumu 277 nm'den 284 nm'ye genişler, absorpsiyon katsayısı da daha uzun dalga boyuna kayar ve 8100 den 7900 e azalarak hassas olmayan bir spektrum verir. Eğrinin şekli sodyum sülfat eklenmesiyle değişmez. Absorpsiyondaki farklılıklar sübstitisyondan kaynaklanabilir. Aromatik taç molekülleri nitrolanabilir, halojenlenebilir ya da asidik ortamda *p*-formaldehit ile kondenzasyon ürünü olan polieter halkaları içeren form aldehit reçineleri oluşturulabilir (Pedersen, 1967,1972,1988). Eterlerin parçalanmasına sebebiyet veren tepkimelerle bozunurlar. Doymuş makro halkalı polieterler, aromatik türevleri rutenyum katalizörlüğünde hidrojenlenerek meydana gelirler. Aromatik yan grup bulduran makro halkalı taç eterler Friedel-Crafts açillendirme tepkimesi verebilirler. Oluşan sübstitüe açil benzo taç eterler NaBH_4 ile indirgenerek γ -hidroksi alkil benzo taç eterler de oluşturulabilir (Parish 1978).

1.9.5 Taç Eterlerin Kompleksleşme Özellikleri

Tuzlarla ve belirli bazı moleküllerle kompleks oluşturması makro halkalı polieterlerin en önemli özellikleridir. Özellikle alkali ve toprak alkali metaller, amonyum iyonu ve diğer moleküllerle kararlı kristal kompleksler ya da kompleks çözeltiler oluşturulabilir. Komplekslerinin net erime noktalarının olması, direkt yöntemle elde edilmeleri karakteristiktir. Kompleksler genellikle aşağıdaki yöntemlerle hazırlanırlar (Pedersen, 1967,1970,1971,1972,1988);

- 1-) Polieterler ve tuzlar farklı oranlarda karıştırılarak ısıtılır. Burada çözücü kullanılmaz.
- 2-) Farklı oranlardaki polieter ve tuz uygun bir çözücüde çözünerek çözücü vakum altında buharlaştırılarak uzaklaştırılır.
- 3-) Farklı oranda polieter ve tuz sıcaklığı minimum seviyede olan çözücüde çözülerek süzülür. Daha sonra oda sıcaklığına bırakılır. Kristallerin soğuyarak ya da çözücü kaybıyla çökmesi sağlanır. Çökelek süzülerek soğuk çözücüyle yıkanır ve kurutulur.
- 4-) Farklı oranlardaki polieter ve tuz genel olarak tuzu iyi çözebilen bir çözücüde ısıtılır. Oluşan bulanık görünümlü çözelti 5-10 dakika karıştırılır. Oluşan kristaller soğuduktan sonra 3'teki işlemler uygulanır.

5-) Su ile karışmayan bir çözücüde çözülmüş olan poliyeter suda çözülmüş tuzla karıştırılır. İki çözücüde de başlangıçtaki moleküllerden daha az çözünen kompleks kristal halde ayrılır.

Genellikle, doymuş halkalı poliyeter kompleksler aprotik çözücülerde çözümlenir. Fakat tuz kompleksleri doymuş alifatik hidrokarbonlarda çözünmez. Kompleksler için nitriller, dimetil sülfoksitler, nitrohidrokarbonlar ve amitler iyi çözücülerdir. Potasyum tuzları bu çözücülerde veya aprotik çözücülerde çözünmezler. Potasyum asetat, potasyum nitrat gibi yüksek örgü enerjisine sahip tuzlar aprotik çözücülerde kompleksler oluşturmazlar. Bunlar alkollü ya da protik çözücülerle kompleks oluşturabilirler fakat oluşan kompleksler katı olarak elde edilemezler. Bunun nedeni ise kompleks yapmamış komponentlerden birisi, çözücü konsantrasyonuna getirildiğinde çöker (Pedersen, 1967,1972).

Yüksek dielektrik sabiti olan organik çözücüler kompleksler için iyi çözücülerdir. Fakat saf kompleksler genellikle suda bozunurlar. Sıcaklık ve suyun oranı, bozunma hızı ve genişliği etkiler (Pedersen, 1967,1988).

Tuz ve makro halkalı poliyeter arasındaki kompleks oluşumu için üç faktör bulunur;

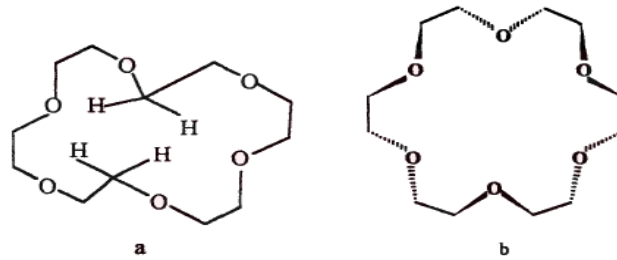
- 1-) Komplekslerin kristal bir şekilde izolasyonu
- 2-) Aromatik moleküllerin UV spektrumunda karakteristik değişiklik
- 3-) Tuz ve poliyeterin değişik çözücülerdeki çözünürlüğünün farklı olması (Pedersen, 1988).

Halkada bulunan oksijen atomlarının oluşturduğu dipol ile merkez metal iyonları arasındaki elektrostatik iyon-dipol çekimi sonucu kompleksleşme meydana gelir. Meydana gelen kompleksin halka boşluğu ve metal iyonun bağlanma büyüklüğü, kompleksin kararlılığı ve oluşma stokiyometresi ile orantılıdır. Metalin iyonik çapı halkaya uyumlu büyüklükteyse 1:1, poliyeter halka boşluğu metalin iyonik çapından küçükse 2:3 ya da 1:2 metal ligand kompleksleri oluşur. Böyle meydana gelen yapılara genel olarak sandwich kompleksler denilir. Poliyeter boşluğu metale göre çok büyük olduğunda ise tamamlanmamış kompleksleşme meydana gelerek 1:1 ve 2:1 metal-ligand kararlı kompleksleri oluşur. Bazı metal iyonlarının iyonik çapı ve poliyeterlerin halka genişliği Tablo 1.15'te gösterilmiştir (Pedersen, 1967,1971 ve Gokel, 1991).

Tablo 1.15: Metal iyonlarının iyonik çapı ve polieterlerin halka genişliği.

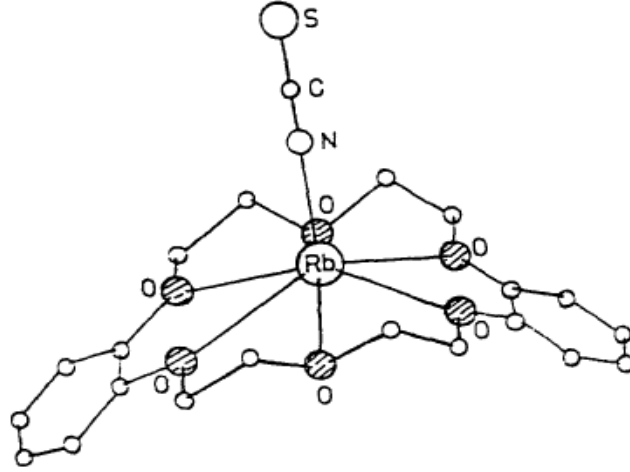
Polieter halkası	Boşluk çapı (Å°)	İyon	İyonk çapı
14-Cr-4	1.2-1.5	Li ⁺	1.36
15-Cr-5	1.7-2.2	Na ⁺	1.94
18-Cr-6	2.6-3.2	K ⁺	2.66
21-Cr-7	3.4-4.3	Rb ⁺	2.94
		Cs ⁺	3.34
		Ag ⁺	2.52
		Ba ⁺²	2.68

18-crown-6'nın kompleks yapmamış kristal yapısı bu tür ligandlara en iyi örnektir. Serbest ligand da halka boşluğu içeriye doğru yönelen metilen grupları tarafından doldurulur (Şekil 1.221a). Serbest liganda K⁺ etki ettiğinde kompleks oluşturmak için ideal olan D_{3d} simetrisine konformasyonel bir şekilde yeniden organize olur (Şekil 1.221b). K⁺ yerine rubidyum tiyosiyanat kullanıldığında; rubidyum iyonunun merkezden 1.2 Å° uzaklaştığı, C-C bağ uzaklığının geniş iç hareket sebebiyle K⁺ kompleksinden daha kısa olduğu, Rb-O bağ uzaklığının K⁺ kompleksinden daha uzun olduğu görülmüştür (Seiler, 1974; Dobler 1974).



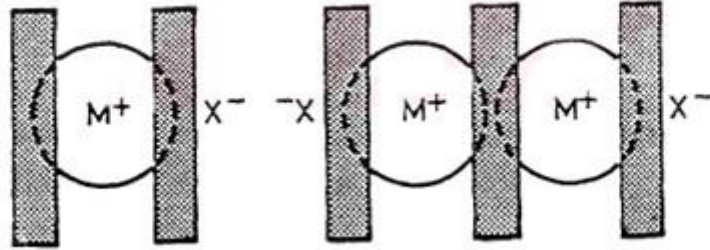
Şekil 1.221: a-) 18-crown-6'nın kristal formu b-) K⁺ ile kompleks oluşturmak için ideal D_{3d} simetrisi.

Benzo grubu bulunduran polieterlerin metallerle yaptıkları komplekslere bakıldığında süstitüe olmayan analoglarına eşit stokiyometride metal-ligand kompleksler oluştuğu görülür. RbNCS'nin dibenzo-18-crown-6 ile yaptığı 1:1 metal ligand kompleksini örnek verebiliriz.



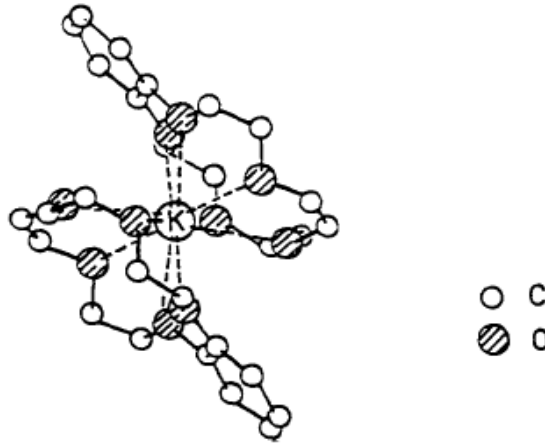
Şekil 1.222: RbNCS'nin dibenzo-18-crown-6 ile oluşturduğu kompleksin x-ışını yapısı.

Katyonun çapı, polieterin halka boşluğundan büyük olduğunda Şekil 1.223'deki gibi 1:2 ya da 2:3 stokiyometriye sahip sandviç tipi kompleksler oluşur.



Şekil 1.223: Sandviç şeklindeki crowneter komplekslerinin genel yapısı.

Böyle kompleksleşmeye örnek olarak benzo-15-crown-5'in KI ile yaptığı 1:2 metal-ligand kompleksi verilebilir. Sandviç kompleksin merkezine K^+ iyonu yerleşir. İki ligand molekülünün oksijen donörleri, pentagonal anti-prizmatik koordinasyon geometrisi oluşturur. Kompleks oluşturmuş katyonla I^- anyonu arasında bir etkileşim olmaz (Shoham, 1987).



Şekil 1.224: Potasyum kompleksi ile benzo-15-crown-5'in bis ligand yapısı.

Polieterin halka boşluğu metal iyonunun çapından çok büyük olduğu durumlarda; taç eter kendi boşluğunda iki metal iyonu ile koordine olabilir (Bush, 1972).

1.9.6 Kompleks Kararlılığını ve Katyon Seçimini Etkileyen Faktörler

1.9.6.1 Katyon Yükü ve Tipi

1.9.6.1.1 Alkali ve Toprak Alkali Katyonlar

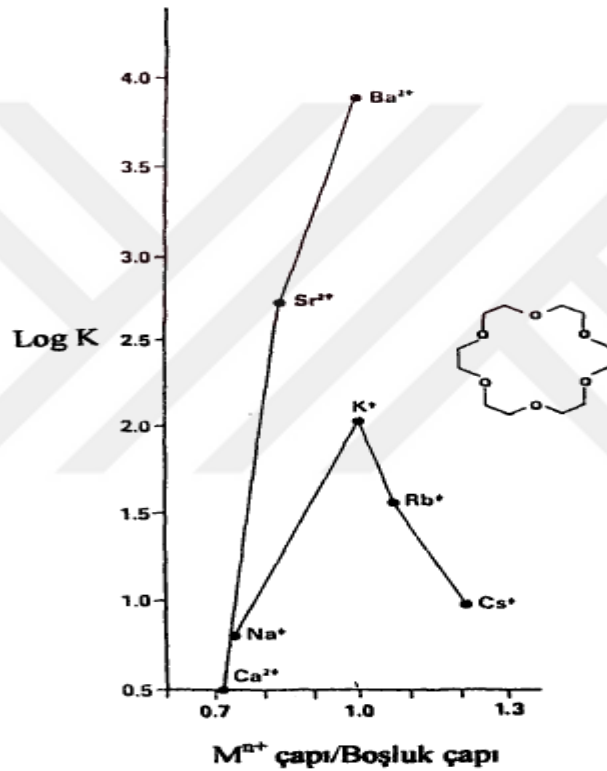
Bu iyonların makro halkalı ligandlarla kompleksleşmesi, elektrostatik olarak birbirlerine bağlandıkları düşünülmektedir. Bazik olan ligand gruplar küresel bir pozitif yükün etrafında düzenli bir şekilde dağılma eğilimi gösterirler. Bu sayede koordinasyon sayısı ve geometrisinde çeşitlilik meydana gelir. Örneğin; K^+ ile oluşan komplekslerde, 18-crown-6 kompleksi 6 koordinasyonlu, dibenzo-27-crown-9 kompleksi 9 koordinasyonlu, bis-benzo-15-crown-5 kompleksi 10 koordinasyonludur. Alkali ve toprak alkali metal katyonlar için önemli unsur elektron bakımından bazik bir çevre olmasıdır. Sterokimyasal koşullara fazla ihtiyaç duyulmamaktadır (Lamb, 1979; İzatt, 1985).

Kompleksleşmede, toprak alkali ve alkali metal iyonlarının büyüklüğü önemli bir etkidir. Küçük olan iyonlar Li^+ gibi iyonlar, büyük olan Cs^+ gibi iyonlara kıyasla daha güçlü kuvvetle tutunurlar. Ayrılırken de daha çok enerji uygulanır. Büyük katyonlar küçük katyonlar gibi ligandları çekemezler. Bu sayede katyon komplekslerinin kararlılığı spektrumun iki ucunda da belirlenir. Dipozitif iyonların aynı büyüklükteki monopozitif iyonlara göre kararlılık sabitleri daha büyüktür. Bu durumun tam tersi küçük iyonlarda mevcuttur. Yaklaşık aynı büyüklükteki Na^+ ve Ca^{2+} bulunan ortamda, 18-crown-6 Na^+ 'yı tercih eder (İzatt, 1976; Frensdorff, 1971)

1.9.6.2 Katyon Ligand Boşluğu ve Relatif Büyüklüğü

İyonik kristallerin yarı çaplarıyla taç eterler, kompleksleşmeye bağlı olarak meydana gelen halkanın boşluğuna uygun metal iyonlarla kararlı kompleksler yaparlar (Pedersen 1967).

Ligandla katyon arasındaki büyüklük göz önüne alındığında aradaki bağ enerjisi donör gruplarının katılımı ile artacaktır. Makro halka çok büyük olursa metal iyonu boşlukta duramaz. Makro halka çok küçük olursa da metal iyonu boşluğa giremez. Şekil 1.225'da 18-crown-6'nın kararlılık sabitlerinin katyonun boşluk yapısına oranı ile değişimi gösterilmiştir (Sieger, 1981; Lamb, 1979).



Şekil 1.225: 18-crown-6'nın seçiciliği: 18-crown-6'nın suda metal katyonları ile tepkimesine ait log K değerleri, katyon çapının 18-crown-6'ya oranı.

Şekil 1.225'da görüldüğü üzere 18-crown-6'nın toprak alkali ve alkali metalleri ile oluşturduğu komplekslerde maksimum kararlılık yaklaşık belirli bir metal iyonu boşluk çapı oranında oluşur. Halka boşluğuna tam olarak uyan büyüklükteki katyonlar Ba²⁺ ve K⁺ dır (İzatt, 1976).

Crown eterlerden dibenzo-27-crown-9 hariç diğer büyük eterler Na⁺ iyonu ile daha az

kuvvetli kompleksler yaparlar. Daha büyük ligandların daha büyük iyonlara yönelmeleri beklenmez. Dibenzo-30-crown-10 ve dibenzo-27-crown-9 molekülleri en güçlü komplekslerini Rb^+ ve K^+ ile oluştururlar. Genellikle 18-crown-6'dan büyük olan, toprak alkali ve alkali katyonlar için, geniş çaplı crownların boşluk büyüklüğü ve seçiciliğin diğer etmenlerin belirlenmesinde önemli bir yeri vardır. Makro halkalı polieterlerin seçiciliğinin boşluk büyüklüğü ile bağlantısı 18-crown-6 ve 21-crown-7 ve bunların süstitüe analogları ile sınırlıdır. Genellikle küçük makro halkalı polieterler boşluklarına küçük katyonları, büyük olanlara göre daha iyi alırlar (Lamb, 1979).

1.9.6.3 Donör Atomların Sayısı

Makro halkalı polieterlerin büyüklüğü değişmeden, halkadaki donör atomlarının sayısı değiştirilerek yeni çalışmalar yapılmıştır. Örneğin; Cram tarafından 18-crown-5'in t-butilin amonyum iyonunu 18-crown-6'dan daha zayıf tuttuğu belirtilmiştir (Lamb, 1979). Lewis bazik donör grubu bulunduran lariat crown eterlerde, donör atomu metallere sarılarak etkileşim yapabilecek bir şekilde bulunduğu, meydana gelen kompleksin kararlılığının biraz arttığı gözlemlenmiştir (Kaifer, 1982).

1.9.6.4 Donör Atomunun Tipi

Crown eter halkasındaki bir eter oksijeninin azot ile süstitasyonu, ligandın toprak alkali ve alkali metal iyonları için ilgisi azalırken aynı büyüklükteki geçiş metal iyonlarının komplekslerinin kararlılığında az miktarda artışa neden olur. Örneğin Ag^+ gibi. Oksijenin yerine sülfür geçerse daha fazla değişim meydana gelir. 18-crown-6'da bir oksijenin pridinin bir azotu ile yer değiştirmesi, ligandın t-butil amonyum iyonuna bağlanma gücünü iki katına çıkarır. Aromatik furan oksijenlerinin bazik özelliklerinin düşük olması zayıf bağlanmalarına sebep olur (Lamb, 1979).

1.9.6.5 Kararlılığa ve Seçiciliğe Çözücü Etkisi

Makro halkalı polieterlerde kompleksleşme oluşumunda, makro halkalar ve çözücüler yarış halindedirler. Böylelikle çözücünün değiştirilmesi ligandın bağlanma özelliklerini değiştirebilir. Düşük çözme gücüne ve dielektrik sabitine sahip çözücüler daha fazla kompleks kararlılığına sebep olurlar (Lamb, 1979; İzatt, 1985). Metanoldeki tepkimelerin suya göre daha kararlı kompleksler verdiği belirtilmiştir. Çözücünün donör sayısı kompleks kararlılığını etkileyen önemli bir etmen olduğu belirtilmiştir (Frensdorff, 1971).

Büyük katyonlar ile çalışıldığında komplekslerin kararlılığı çözücü tarafından daha az etkilenmektedir. Seçicilik en fazla güçlü çözücülerde belirlidir. Katyonlar küçük ise seçicilik daha iyi belli olur. Düşük polar ortamda solvent ve katyonun etkileşmesi ligandın büyüklüğüne bağlı seçicilikle aynıdır (Lamb, 1979; Arnett, 1971).

1.9.6.6 Makro Halkalı Eterlerde Aromatik Türevler

18-crown-6'nın metanolde Ba^{2+} ile oluşturduğu kompleksin oluşum sabiti K^+ ile oluşturduğu kompleksinden daha büyüktür. Bununla beraber dibenzo-18-crown-6'ya K^+ bağlanması Ba^{2+} 'nin bağlanması daha kolaydır. Bu değişiklik aromatik sübstitüentlerden kaynaklanmaktadır. Teorik olarak liganda rijitlik veren benzo gruplarının elektron çekici gücü oksijen atomlarının elektron verme kabiliyetini azaltır ve böylece metal-ligand etkileşme gücünde azalmaya neden olur (Lamb, 1979; İzatt, 1985).

Büyük katyonlarda liganddaki bağ yapıcı bütün atomların etkilenmesiyle sübstitüent daha fazla etki etmektedir. Katyonların küçük olanları ise ligand üzerindeki en bazik bölgeyi seçerler. Bu şekilde sübstitüent etkisini en aza indirgerler (İzatt, 1985).

Crown eterlerde, halkanın kararlılık ve seçicilik etkisi benzo gruplarının yerine siklohekza grupları bağlandığında azalır. Azalmanın nedeni alifatik sübstitüent içeren ligandın daha esnek olması ve özelliğinin sübstitüent içermeyen makro halkaya daha yakın olmasıdır. Dibenzo-18-crown-6'nın dinitro türevinin Na^+ için ilgisinin DMF'deki sübstitüent içermeyen ligandla karşılaştırıldığında daha az olduğu gözlemlenmiştir. Bu olay NO_2 'nin elektron çekici özelliği ile açıklanabilir. Oksijen donörlerinin elektronları delokalize olarak ilgi azalmaktadır. NH_2 sübstitüenti kullanılırsa kompleks kararlılığı daha az artar (Lamb, 1979; İzatt, 1985).

1.9.7 Taç Eterlerin Kullanım Alanları

1.9.7.1 Kompleks Oluşumu ve Çözünürlük

Diklosiklohekzano-18-crown-6'nın KOH kompleksinin hidrokarbon çözeltilisindeki aktivitesi, çözülmeden kalan hidroksil iyonunun varlığından kaynaklanır. Buradaki hidroksil sterik engelli esterin karbonil grubuna atağı, normal çözünmüş hidroksil iyonundan çok daha kolay hücum eder (Pedersen, 1967).

Çözeltilerde, tuz varlığında kompleks oluşturan makro halkalı crown eterler, oluşturdukları kompleks moleküllerinden dolayı hem tuzun hem de eterin çözünürlüğünde önemli miktarda artışa sebebiyet verirler. Dibenzo-18-crown-6'nın potasyum tiosiyanat

kompleksinin metanoldeki çözünürlüğü örnek olarak verilebilir. Burada dibenzo-18-crown-6 çözünürlüğü kendi çözünürlüğünden yüz kat daha fazladır (Pedersen, 1967).

Potasyum ve sezyum metallerinin disikloheksano-18-crown-6 varlığında dietil eter ve THF de çözünmesi makro halkalı polieterlerde çözünürlüğün gelişmesinde önemli bir etkendir (Dye, 1970)

1.9.7.2 Katyon Deaktivasyonu

Crown eterler katyonları çözüp anyonları da aktif hale getirir. Bu süreçte katyonun deaktivasyonu da gerçekleşebilir. Makro halka katyonunun etrafını çevrelediğinde katyonun lewis asidik özelliği ligand tarafından doyurularak bir tepkimede kullanılmaya hazır halde olmayacaktır (Gokel, 1991).

THF çözeltisi içerisinde lityum alüminyum hidrürün sikloheksanon ile tepkimesi incelenmiştir. Koordine yapıcı ligand yokluğunda katyonda indirgenme gerçekleşerek hızlı bir şekilde sikloheksanol meydana gelir. Tepkime karışımına belirli miktarda [2.1.1] kriptand eklendiğinde her hangi bir indirgenme olayı gözlemlenmemiştir. Lityum alüminyum hidrür güçlü bir indirgeyici madde olmasına rağmen, hidrid oluşumunun etkili olabilmesi için lityumun karbonile koordine olması gerekmektedir (Gokel, 1991).

Cannizzaro tepkimesi hidrür transferini gerektiren diğer bir tepkimedir. Hidrür transferinin oluşabilmesi için siklik geçiş kompleksi bir lewis asidine ihtiyaç duyar. Cannizzaro tepkimesine taç eter eklendiğinde taç eter ürünün verimini düşürmektedir. Diğer bir ilginç olay sterik engeli olan quarterner amonyum iyonu alkali metal iyonunun yerine geçtiğinde Cannizzaro tepkimesi oluşmamaktadır (Gokel, 1976).

1.9.7.3 Ekstraksiyon ile Katyon Bağlama

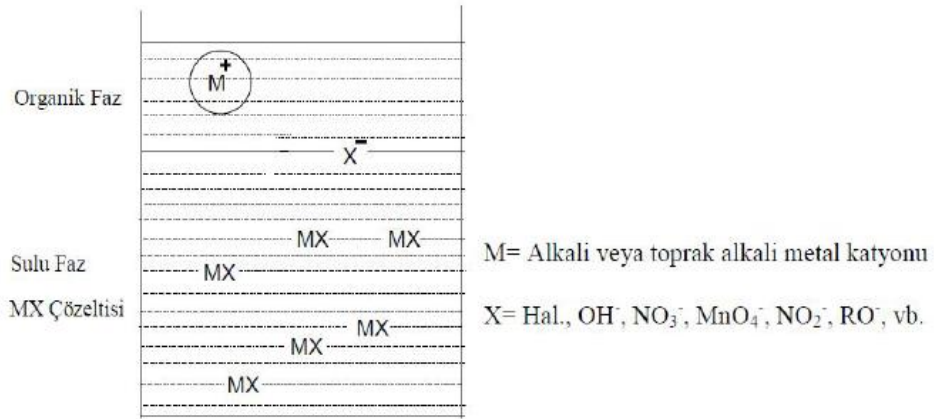
Makro halkalı polieter kompleksleri önemli ölçüde organik çözücülerde çözünebildiklerinden dolayı tuzlar sulu çözeltilerden polieter içeren organik çözeltilere ekstrakte olabilirler. Fakat ekstraksiyonun etkili olabilmesi için anyonun büyük ve yüksek derecede polarizlenebilir olması gerekmektedir. Örneğin, analizi kolaylaştırmak için yaklaşık 360 nm'de absorpsiyona sahip pikrat anyonu eklenir. Bu nedenle pikrat ekstraksiyonu relatif kompleksleşme gücünün nicel tayini için büyük oranda kullanılmıştır. Ekstraksiyon verimliliği katyon için katyonun polieter halkasına uyumlu olduğunda arttığı gözlemlenmiştir. Ekstraksiyonun verimliliği yalnızca kompleksleşme gücüne değil bununla

birlikte bütün türlerin her iki fazda da çözünürlüğüne bağlıdır. Su-diklorometan sisteminde sodyum pikratın disikloheksano-18-crown-6'nın dibenzo-18-crown-6' ya göre onaltı kat daha iyi ekstrakte edildiği bulunmuştur (Pedersen, 1972).

Alkali metal pikratlar ortamda 18-crown-6 var iken benzen fazında bulunmaktadır. Ekstraksiyon verimliliğinin ortamda K^+ varken en fazla, Na^+ varken an az olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada da kloroform içerisinde diskloheksano-18-crown-6 varlığında sütteki Sr^{2+} 'nın Ca^{2+} 'dan ayrıldığı görülmüştür (Gokel, 1976).

1.9.7.4 Taç Eterlerin Faz Transfer Katalizörü Olarak Kullanımı

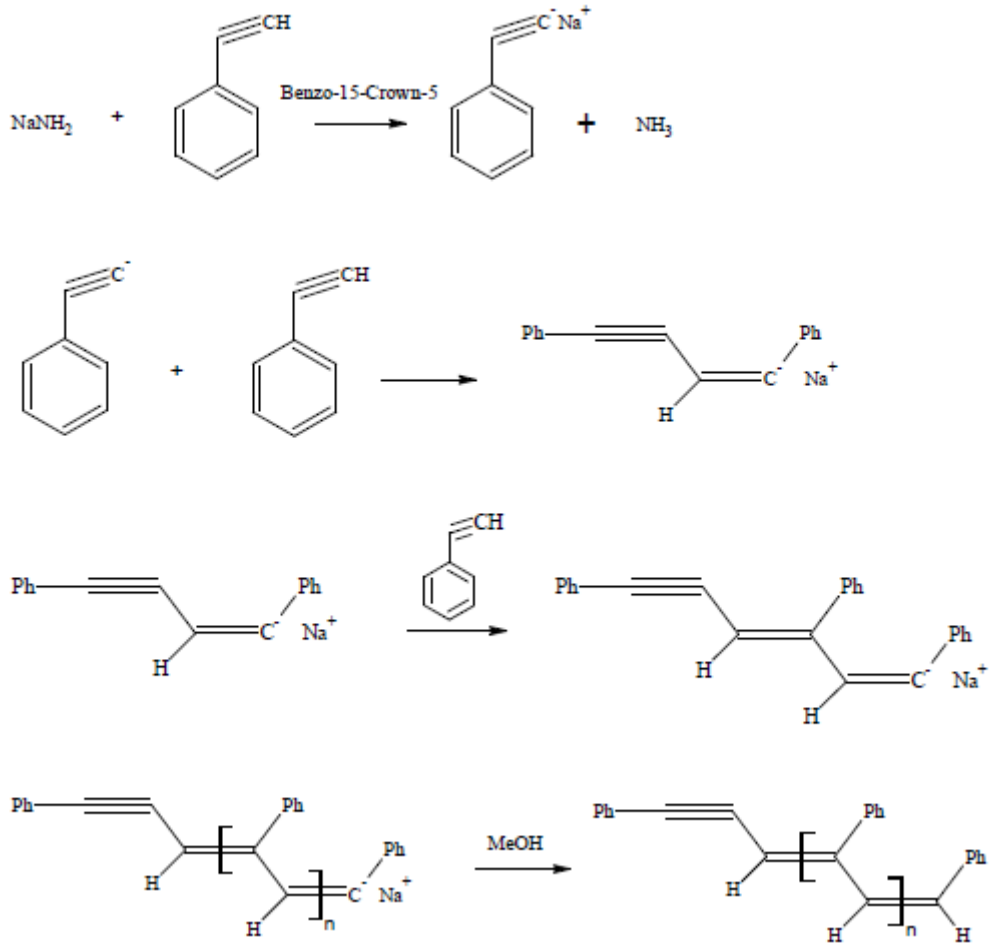
S_N tepkimelerinde taç eterler katalizör görevi görebilirler. Birbiri ile karışan ya da karışmayan su-organik çözücü sistemlerinde, nükleofil içeren inorganik tuz su içerisinde taç eterde organik çözücüde bulunurlar. Karışmış olan çözelti içinde serbest kalan nükleofil, organik çözücü içerisinde çözünebilir duruma gelir. Bu sayede içerisinde crown eter olmayan organik çözücülerde çözünmeyen çok fazla inorganik reaktiflerin tepkimeye girmeleri sağlanır.



Şekil 1.226: Faz transfer katalizörü olarak taç eterlerin kullanılması.

Tepkime sulu ve organik fazın kesiştiği yerde gerçekleşmektedir. Taç eterler nükleofili sulu fazdan organik faza taşırlar. Taç eterler tuzları apolar çözücülerde çözünür hale getirirler.

Taç eterler polimerizasyon tepkimelerinde de faz transfer katalizörü olarak görev yapabilirler. Bu durumda katyonun çapı ve makro halkanın boşluk büyüklüğünün uyumluluğu önemli bir etkidir. Bu tepkimelerde katalizör olarak dibenzo-18-crown-6, 18-crown-6, benzo-15-crown-5, 15-crown-5, 12-crown-4 kullanılır. Ortamda benzo-15-crown-5 ve 15-crown-5 olduğu zaman NH_2^- anyonunun en aktifliğinin maksimum seviyede olduğu görülmüştür. Na^+ iyonunun çapının bu iki makro halkalı polieterin boşluk büyüklüğü ile uyumlu olması güçlü kompleksler meydana getirir. 18-crown-6'nın halka boşluğu Na^+ için küçük, 12-crown-4'ün halka boşluğu Na^+ için büyüktür (Jane, 1994).

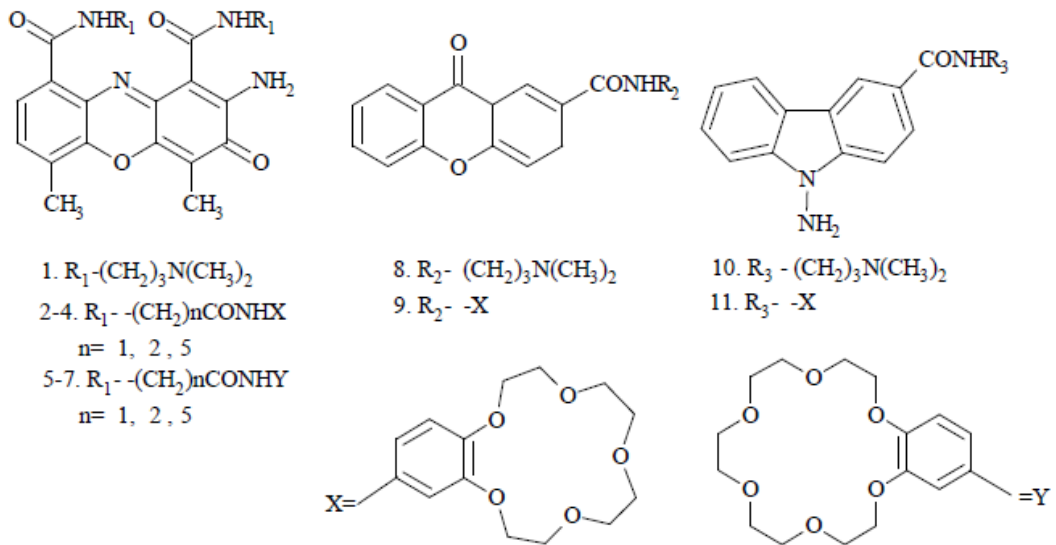


Şekil 1.227: Benzo-15-crown-5'in polimerizasyon tepkimesinde faz transfer katalizörü olarak kullanılması.

1.9.7.5 Taç Eterlerin Antitümör İlaçlarda Kullanımı

DNA'dan RNA sentezinin yapılamamasında, moleküllerin antitümör aktivitesinin DNA ile etkileşme kapasitesinden ileri gelir. Etkisi böyle olan antitümör ilaçlar yapılırken en çok

konuşulan konuların başında bu ilaçların tümör hücreleri için bir belirliliğinin olmamasıdır. Bu sebeple ilaçların sentezlenmesi aşamasında ilaçların DNA ile etkileşmesinin dış etkenlerden etkilendiği göz ardı edilmemelidir. Tümörlü ve normal hücrelerde ortamın iyonik konformasyonu farklıdır. K^+ ve Na^+ iyonların derişimleri hücrelerde yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Burada taç eterler alkali metal katyonları ile kompleks oluştururlar. Taç eterler katyonların çapına bağlı olarak farklı stokiyometrilere farklı kompleksler oluşturabilirler. Taç eter halka boşluluğunun büyüklüğü ve oksijen donör atomlarının sayısı, alkali metal katyonunun iyonik yarı çapı ve koordinasyon sayısı ile uyumlu ise 1:1 kompleksler oluşturulabilir. Katyonun çapı taç eterin halka boşluğundan büyükse metal katyon iki taç eterle bir araya gelerek sandviç kompleksleri oluşur. DNA'nın çift sarmalı ile etkileşecek moleküllere ilave olarak katyonlara göre seçici taç eter grubu içeren moleküllerin sentezi biyolojik olarak yeni ilaçların meydana getirilmesinde önemli bir rol üstleneceği düşünülmektedir. DNA'nın çift sarmalında araya girebilen farklı grupların taç eter türevleri sentezlenmiştir. Rusya da St. Petersburg Teknoloji Enstitüsünde K^+ ve Na^+ ile kompleks oluşturabilen taç eter birimleri içeren phenoxazones, xanthones ve carbazolesin serisi sentezlenmiştir. Sentezlenen ürünler antitümör aktiviteye sahiptir. Aktivite; taç eter molekülünün halka boşluğunun büyüklüğüne ve bağlayıcı uzunluğa bağlıdır (Bogdanov 2009).



Şekil 1.228: Antitümör aktif maddeleri sentezinde kullanılan makro halkalı polieterler.

1.9.7.6 Taç Eterlerin Kontrollü Mekanizmalarda Kullanımı

Taç eterlerin kendiliğinden katyon bağlaması özelliği bir kontrol mekanizması yardımıyla değişip değişmediği incelenmiştir. Burada amaç makro halkada hızlı bir şekilde oluşan taç eterlerin kendi kendilerine kompleks oluşturduklarını gözlemlemektir. İşlem başarılı bir şekilde tamamlanırsa, taç eterler katyonu ortaya çıkarmak için kullanılabilirlerdi (Gokel, 1991; Göçmen, 1993).

Makro halka boşluğunda genel olarak; oksidasyon-redüksiyon kontrolleri, pH kontrolü, fotokimyasal kontroller ve termal kontroller olmak üzere dört tane kontrol mekanizması belirtilmiştir.

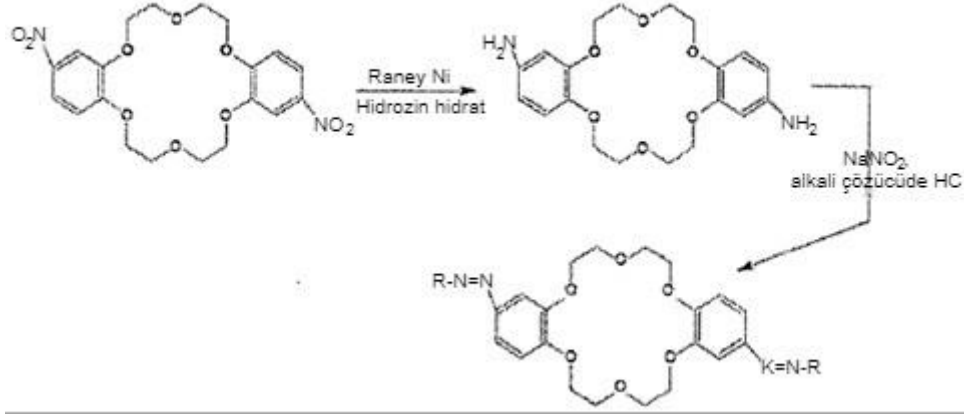
1.9.7.7 İyon Membran Dengelemede Taç Eterlerin Kullanımı

Makro halkalı polietilerler toprak alkali ve alkali metal iyonlarına karşı yüksek seçicilik ve yüksek ilgi göstermektedirler. Bu şekildeki moleküller biyolojik sistemlerde iyon taşınmasında model moleküller olarak kullanılmaktadır (Harris, 1977).

Taç eterlerin, biyolojik sistemlerdeki türleri tanıma ve seçici olarak bağlayabilmesi en önemli özelliklerindedir. Doğal iyonoforların seçicilik özelliklerini taklit etmek için farklı türlerde makro halkalı ligandlar sentezlenerek kullanılmıştır (Gokel, 1991).

1.9.7.8 Taç Eterlerin Boya Endüstrisinde Kullanımı

Genellikle halka kapanması ve süstitüsyonla beraber oluşturulan 1,3,4-tiyodiazol türevlerinin halka sistemleri, özellikle boya yapımında, optikçe aktif sıvı kristallerinin yapımında ve eser elementlerin tayininde ilgi odağı haline gelmiştir. Taç eter yardımıyla Agrawal ve Pandya tarafından sentezlenen eterazo boyar maddesi farklı renkler elde etmek için kullanılır.



Şekil 1.229: Taç eter boyaların sentetik olarak elde edilmesi.

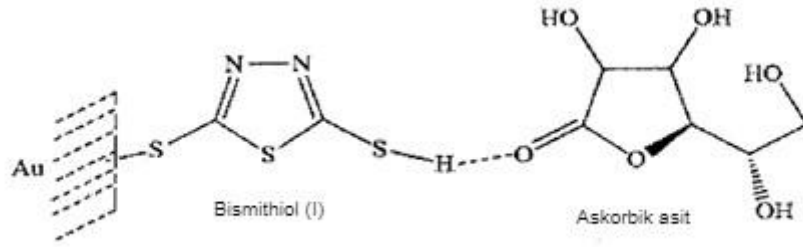
Taç eterlerin kullanıldığı bir başka alan da biyosensörlerdir. Yapılan deneysel bir çalışmada 4-aminobenzo-15-crown-5 tanımlayıcı bileşik olarak polimerin yapısına bağlanarak K⁺, Li⁺, Ca²⁺, Ba²⁺ ve Na⁺ katyonlarına karşı sensör özelliği incelenmiştir (Başak, 1986).

1.9.7.9 Taç Eterlerin Biyoloji ve Tarımda Kullanımı

Makro halkalı polieteterlerin alkali ve toprak alkali metal iyonlarıyla kompleks oluşturması taç eterleri supramoleküler kimyada ilgi odağı haline getirmiştir. Bununla beraber metal iyonlarının seçici komplekslerinin sentezi için yeni iyonofarlar geliştirilmiştir. Bu çalışmaların ilerlemesiyle birlikte ekosistem için zararlı olan Hg²⁺ ve Cd²⁺ gibi metal iyonlarının ortamdaki uzaklaştırılması sağlanmıştır.

Canlı vücudunda cıvanın belli bir oranın üstünde olması beyin, kalp, mide ve bağırsağa zararlı etkiler verebilir. Bunun yanında cıvanın yüksek ya da düşük derişimlerde bulunması; merkezi sinir sisteminin bozulmasına, kalıtsal aktarım bozukluklarına ve endokrin sistemine önemli ölçüde zarar verir. Vasimalai ve arkadaşları 2-merkaptto-5-amino-1,3,4-tiyadiazol, 2-merkaptto-5-metil-1,3,4-tiyadiazol ve 2,5-dimerkaptto-1,3,4-tiyadiazol ile agnanopartiküllü moleküller sentezlemişlerdir. Ortama Hg(II)'nin ilave edilmesiyle 677 nm'de maksimum emisyon yoğunluğu gözlemlenmiştir. Hg(II)'nin derişimi emisyondaki değişim ile hesaplanmıştır. Deneysel veriler ICP-AES yöntemiyle kıyaslanıp başarılı sonuçlar rapor edilmiştir (Vasimalai, 2012).

Kalimuthu ve arkadaşları tarafından deneysel bir çalışmada idrarda ürik asitin yüksek oranda olmasıyla ortaya çıkan Lesch Nyan hastalığının tanısında ve teşhisinde altın elektrotun yüzeyine dimerkapto tiyadazolü immobilize ederek ürik asit miktarını belirlemişlerdir. İmmobilize olan tiyadiazoldeki tiyal grubunun hidrojen atomu ile askorbik asitin oksijen atomu arasında H bağı oluşturarak askorbik asitin ortamdan uzaklaştırılması sağlanır. Bu sayede insan vücudu üzerine her hangi bir tanısal tedavi yöntemi uygulamadan ürik asit miktarının belirlenebileceği hızlı ve pratik bir yöntem geliştirilmiştir (Kalimuthu, 2006).



Şekil 1.230: 1,3,4-tiyadiazol-2,5-ditiyolün askorbik aside özgül seçiciliği.

Tiyocrown eterlerin farklı kimyasal özelliklere sahip metal iyonlarına afiniteleri farklılık göstermektedir. Hg^{2+} , Ag^+ ve Cd^{2+} iyonlarına yüksek ilgi gösterirken K^+ ve Na^+ gibi iyonlara karşı düşük veya ilgi göstermeyebilirler.

Taç eterler faz transfer tepkimelerinde tepkime verimini ve hızını arttırdıklarından katalizör görevi görürler. Bununla birlikte taç eterler hücrelerde K-Na seçiciliğinin düzenlenmesinde ve iyon seçici elektrot yapımında kullanılan önemli moleküllerdir (Guida, 1980; Katayama 1985).

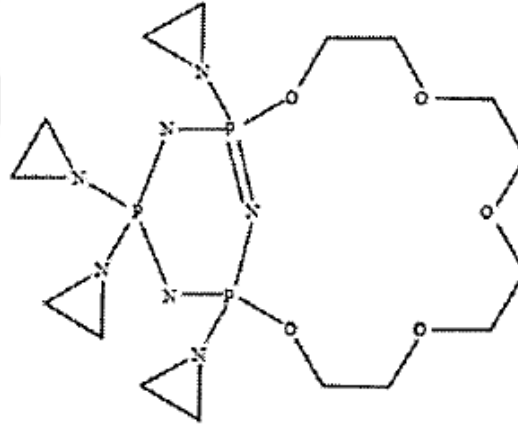
1.9.7.10 Taç Eterlerin Farmakoloji ve Tıp Alanında Kullanımı

Günümüzde aktif durumda kullanılan ilaçlara ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır. Bu artış bir sorun teşkil eder. Bu sorunu en aza indirmek için yeni moleküllerin tasarımı oldukça önemlidir. Bu yolda tiyadiazollerin antitümör moleküller olarak kullanımı oldukça yaygındır. Bu moleküller antitüberküloz, antikonvulsant, antianaljezik alanlarda kullanılabilirler (Zghab, 2014).

Tiyadiazol türevleri tıbbi kimyada önemli bir yere sahiptir. Bununla beraber tiyadiazol iskeleti bulunduran ve doğal olarak meydana gelen sentetik moleküllerin değişik farmakolojik özellikleri bulunmaktadır. Tiyadiazol halkası bulunduran taç eterler antiparazit ve antimikrobiyel ilaçların yapımında kullanılırlar. 1,2,3-tiyadiazol halkası bulunduran taç eterler antifungal, antihistaminik, antitümör gibi alanlarda tedavi için gerekli ilaçları sentezlemede başlangıç maddesi olarak kullanılırlar (Zghab, 2014; Mrozek, 2000).

1,3,4-tiyadiazol türevi olan asetazolamid kalp yetmezliği, epilepsi ve glakom hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Can, 1988).

Taç eterler kanser hastalığının tedavisinde de kullanılırlar. Deneysel olarak taç eterlerin DNA ve proteinler gibi biyolojik moleküllerle etkileşimleri rapor edilmiştir. Burada K^+ ve Na^+ ile zenginleştirilen taç eter molekülü DNA yapısındaki fosfat grupları ile kompleks oluşturur. Böylece DNA yapısına kuvvetli bir şekilde bağlanır (Şekil 1.231).



Şekil 1.231: Taç molekülünün DNA yapısındaki fosfat grubu ile etkileşmesi.

Taç eterlerin DNA'yı ayırması alanındaki uygulamalar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Yapılan bir çalışmada bis sülfon taç eterin sentezi yapılmıştır. Elde edilen ürün bir gün boyunca tampon çözeltide bekletilmiştir. Çalışmanın sonunda sentezlenen taç eterin DNA'yı ayırdığı gözlemlenmiştir. K^+ ve Na^+ katyonları varlığında 90-200 mM derişim bandında moleküllerin bölünme tepkimelerinde daha etkili olduğu görülmüştür. Yapılan bu deneysel çalışmada taç eterlerin 1-20 mM derişim aralığında yaklaşık 50 kanser türüne karşı etkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak kanser hücrelerinde büyümenin ve çoğalmanın durduğu görülmüştür (Kerwin, 1994).

1.9.7.11 Diğer Bazı Uygulamalar

Hareketsiz makro halkalı polieter sistemleri sentezlenerek bazı analitik uygulamalarda ve faz transfer katalizlerinde kullanılmışlardır. Böyle hareketsiz sistemler genel olarak uyumlu fonksiyonel gruba sahip makro halkaların bir çapraz bağlayıcıyla kopolimerizasyonu ile veya polimer zincirinde fonksiyonel gruba sahip olan makro halkaların bağlanmasıyla oluşurlar. Hidroksi metil benzo-18-crown-6 ve metil benzo-15-crown-5'in polimerik yapıları böyle moleküllere örnek olarak verilebilir. Böyle polimerik maddeler kromatografik sabit fazlarda iyon seçici membran olarak kullanılmaktadırlar. Bu tür moleküller nötral ligand oldukları için metal katyonun tutulmasına bir anyonda eşlik edebilir. Bu şekilde elektronötrallite sağlanmış olur. Bu tür reçineler anyon ve katyonları ayırmak içinde kullanılmaktadır (Down, 1959).

Endüstriyel uygulamalarda tiyadiazoller ve türevleri genellikle, biyoaktif moleküller olarak, aşınmaya karşı koruyucu maddeler ve korozyon engelleyiciler gibi yağlayıcı katkı maddelerinde ve katot pil sistemlerinde kullanılırlar (Hipler, 2003).

Polar fonksiyonel gruplar ve yapısında N, S, O bulunduran organik moleküllerde yüzeyler üzerinde meydana getirdikleri kuvvetli adsorpsiyon nedeniyle çok sık kullanılan inhibitörlerdir. Örneğin; bakır bir yüzeye 2,5-dimerkapto-1,3,4-tiyadiazolün immobilize olmasıyla asidik çözelti içerisinde bakırın korozyonunu engellemektedir (Qin, 2011).

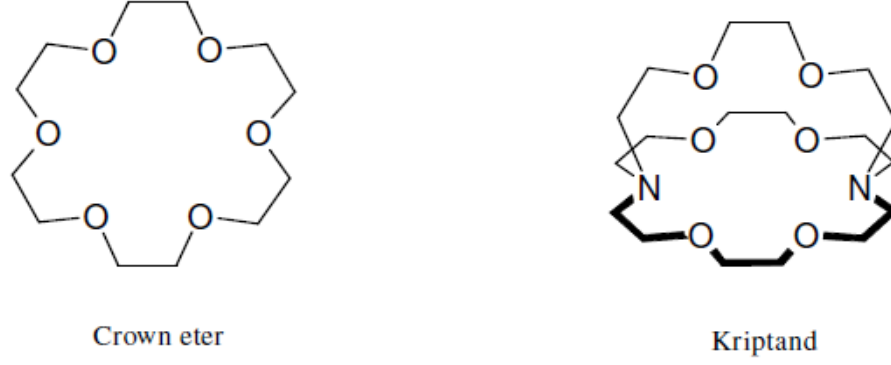
Taç eterlerle karbon elektrotların modifiye edilebilmesi ile voltametrik yöntemlerle kurşun tayinin yapıldığı belirtilmiştir. Bu yöntemler neticesinde taç eterler, ticari numunelerin hazırlanmasında kullanılmışlardır (İjleri, 2001).

1.10 Kriptandlar

1.10.1 Kriptandların Tarihçesi

Pedersen tarafından taç eterlerin keşfedildiği yıllarda Fransız bilim adamı Jean Marie Lehn tarafından, nötr katyon taşıyıcılar için bilinen tarzda katyonların etrafını sarıp kuşatacak katyon kompleksleştirme reaktiflerini geliştirmeye çalışılmaktaydı. Jean Marie Lehn tarafından, makrosiklinin zıt köselerine bağlanmış üç zincir içeren taç eterler sentezlenmiştir. Sentezlenen bu moleküllerin katyonları bir kapsül gibi içine alarak kuşattığını ve böylece son derece kararlı kompleksler oluşturulduğu görülmüştür (Dietrich,

1969). Jean Marie Lehn ve çalışma arkadaşları, iki halka içeren bu yeni makrosiklik ligandlar için Yunanca'da "gizli, saklı" anlamına gelen "kriptand" ismini önermişlerdir. Katyonlar kriptandların boşluğu içine tamamen yerleştiği zaman oluşan kompleks de "kriptat" olarak adlandırılmıştır (Gokel, 1991).



Şekil 1.232: Makrosiklik ve Makrobisiklik Yapı Örnekleri.

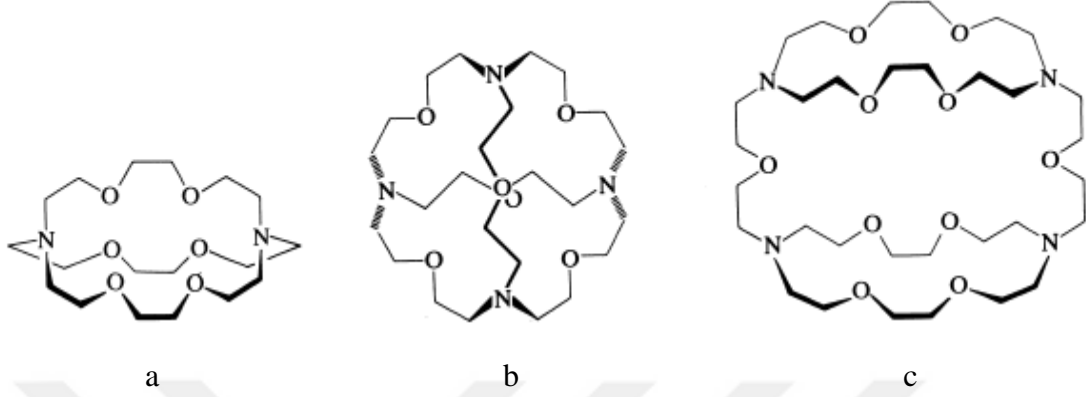
1.10.2 Kriptandlar ve Taç Eterler Arasındaki Farklar

Kriptandlar ile taç eterler birbirlerine benzer özelliklere sahip moleküllerdir. Her iki molekül grubunda da tekrarlanan (CH_2CH_2O) birimleri bulunmaktadır. Kriptandlar da taç eterler gibi alkali metaller ile sağlam kompleksler oluştururlar. Fakat taç eterlerde iki boyutlu düzlemsel kavite varken, kriptandlarda üç boyutlu küresel kavite vardır. Kriptandlar özellikle bu üç boyutlu yapılarından dolayı mükemmel bir iyon seçiciliği ve kararlılığı sergilemektedirler. Taç eterler ise genellikle katyon bağlama kararlılığına sahiptirler (Nilgün, 2011).

1.10.3 Kriptandların Adlandırılması

Taç eterlerin geliştirilmesinde önemli bir adım da, Lehn tarafından taç eter-alkali metal katyon komplekslerinin, makrosiklinin ek bir oligoeter zinciri ile köprülenmesiyle stabilize edilebileceğini söylemesidir (Şekil 1.233a.). Elde edilen kafes türlerine kriptand ve karşılık gelen metal komplekslerine de kripta adı verilmiştir. Köşeli parantez içindeki her zincirdeki oksijen atomlarının sayısının spesifik olarak sınıflandırılmış, kriptandın önünde olduğu diaza kriptandları için küçük bir isimlendirme getirilmiştir. Bu isimlendirmede, kriptand [2.2.2] kriptandı olarak adlandırılır. Zincirlerden biri sadece bir oksijen ile türevlendirilirse [2.2.1] kriptandı olur. Kriptandlar, c dahil edilmesinin matematiksel sembolü kullanılarak formüle edilir; örneğin, [2.2.2] kriptandın potasyum kompleksi $[K^+ c$

2.2.2] olur. İki köprü başı azot atomuna (Şekil 1.233a.) sahip orijinal bisiklo kriptandlar daha sonra küresel üç başlı bisiklo (Şekil 1.233b.) ve silindirik üç başlı bisiklo (Şekil 1.233c.) dahil olmak üzere çok çeşitli ligand sistemlerine ayrılmıştır (Hamilton, 1984).



Şekil 1.233: Bazı Kriptandların Görünümleri.

1.10.4 Kriptandların Yapısı

1.10.4.1 Kristal Yapı

Simmons ve Park öncülüğünde yapılan bir NMR çalışmasında, kriptandların başlangıç maddeleri olan komplekslenmemiş diazabisikloalkanların üç farklı konfigürasyonda çözülebildiğini gösterilmiştir. Her iki azotun yalnız çiftlerinin olduğu ekzo-ekzo boşluktan uzağa, her iki yalnız çiftin boşluğa işaret ettiği endo-endo ve içinde bir dış çifti diğeri dışında olan ekzo-endo şeklindedir (Şekil 1.234).



Şekil 1.234: Diazobisikloalkanların Farklı Konformasyonları.

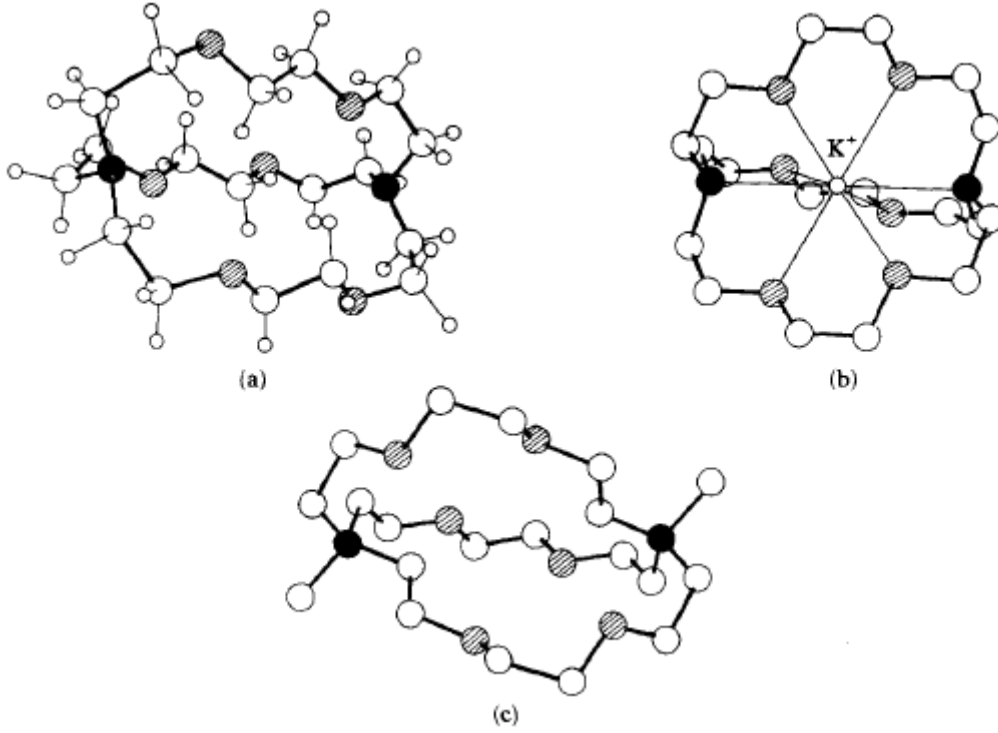
Komplekslenmemiş [2.2.2] kriptandın kristal yapısı, endo-endo konformasyonuna sahip olduğunu gösterir (Şekil 1.235a). Üç $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ biriminin tümü transtır ve kavite bölgesinde iki metilen grubu bulunur. K^+ komplekslemesinde ligand yeniden organize olur (Şekil 1.235b); her üç $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ grubu da altı oksijen atomunun, yük dipol etkileşimleri yoluyla boşluğun ortasındaki K^+ ya bağlanmasını sağlayan bir gauche konformasyonu alır. Endo-endo konfigürasyonu korunur ve azotlu yalnız çiftler benzer şekilde kompleksleşmeye katılır. K^+ katyonu, $\text{K}^+ \text{-N}$ ve $\text{K}^+ \text{-O}$ mesafelerinin atomların Van der

Waals yarıçaplarının toplamına ve K^+ 'nin iyonik yarıçapına eşit olduğu mükemmel bir uyumla 14 yalnız çift elektron tarafından kapsülendir. Katyonun iyonik yarıçapı arttıkça ligand, daha büyük katyonları dahil etmek için belirli sınırlar içinde deforme olmalıdır; taç eter komplekslerinin aksine, bisiklik ligand katyonun kompleks yapan atomlardan uzaklaşmasını önler. Tablo 1.16'da gösterildiği gibi katyonun iyonik yarıçapı büyüdükçe N-N ve O-O (farklı zincirlerde) mesafelerinin ve N-C-C-O dihedral açısının arttığını görülmektedir. Boşluğun bu genişlemesi, $K^+ > Rb^+ > Cs^+$ eğilimini gösteren komplekslerin stabilitesine yansır. Daha küçük Na^+ katyonunu karşılamak için bisiklik ligand önemli ölçüde bozulmalı ve Na^+ kompleksinin K^+ 'ya göre daha düşük stabilitesine neden olmalıdır.

Ekzo-ekzo konfigürasyonunun bir örneği, içinde büyük borohidrit gruplarının her ikisinin de boşluktan uzağa işaret ettiği [2.2.2] kriptandın (Şekil 1.235) bis (boran-amin) türevi ile görülür. Buna karşılık, [1.1.1] kriptandın mono (boran-amin) türevi, kristal içinde bir endo-ekzo yapısını oluşturur.

Tablo 1.16: [2.2.2] Kriptandının Alkali Metal Komplekslerinin Yapısal Özellikleri.

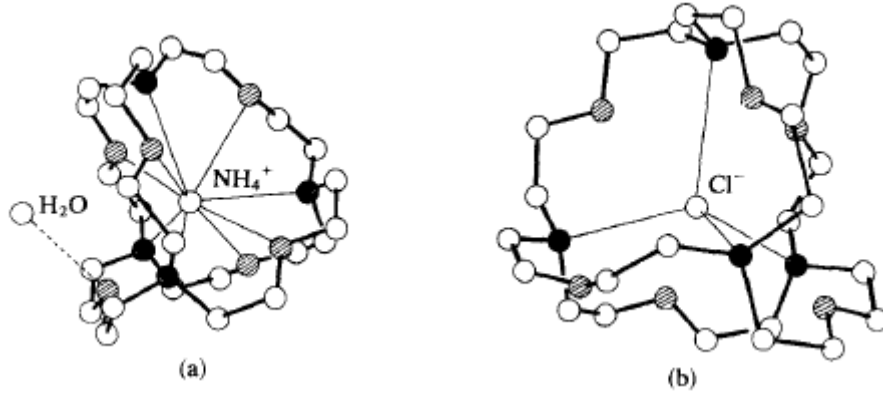
<i>Cation</i>	<i>Ionic radius</i> (Å)	<i>N—N distance</i> (Å)	<i>O—O (on different chains)</i> <i>distance</i> (Å)	<i>N—C—C—O</i> <i>dihedral angle</i> (°)
K^+	1.38	5.75	4.26	54
Rb^+	1.49	6.00	4.39	57
Cs^+	1.70	6.07	4.50	70



Şekil 1.235: (a) kompleksiz [2.2.2] kriptandın kristal yapıları; (b) [2.2.2] kriptandın potasyum kompleksi; (c) [2.2.2] kriptandın bis-borohidrid türevi.

Karmaşık olmayan kriptandların kendi üzerine katlanma ve kendi boşluklarını doldurma eğilimi, her köprü üzerinde bir piridin halkası içeren diaza kriptandının kristal yapısı ile güzel bir şekilde gösterilmiştir. Piridin halkalarından ikisi molekülün çevresinde beklenen pozisyonda bulunurken üçüncü piridin katlanır ve boşluğun içini kaplar. Piridin düzlemi merkezi işaret eder. Bu ligandın nitrojenleri, 114° normal bir C-N-C açısı ile endo-endo konformasyonundadır. İlginç bir şekilde, daha küçük bir tris-piridin kriptandı homologue, 120° kristalografik olarak eşdeğer C-N-C bağ açıları ile düzlemsel olan köprübaşı nitrojenlere sahiptir. Azotun aksine, köprübaşı karbonlu bir dizi kriptandın kristal yapıları da rapor edilmiştir. Şekil 1.236a'daki elipsoidal kriptandlar genel olarak nispeten zayıf alkilamonyum katyonlarıdır. Bununla birlikte, küresel kriptand, tetrahedral NH_4^+ katyonunu kompleksleştirecek kadar büyük bir tetrahedral boşluğu tanımlayan dört azot atomu içerir. Bu kompleksin kristal yapısı (Şekil 1.236a) dört nitrojenin hepsinin endo konfigürasyonunda olduğunu ve NH_4^+ katyonunu kapsüllediğini doğrular. Eter oksijenleri elektrostatik olarak NH_4^+ ile etkileşime girer, bunlardan biri ayrıca bir su molekülüne hidrojenle bağlanır. Bu protonlanma şekli, merkezi boşluğa anyonları karmaşık hale getirebilir. Şekil 1.236b, dört protonlu nitrojene bağlanmış hidrojen boşluğunun

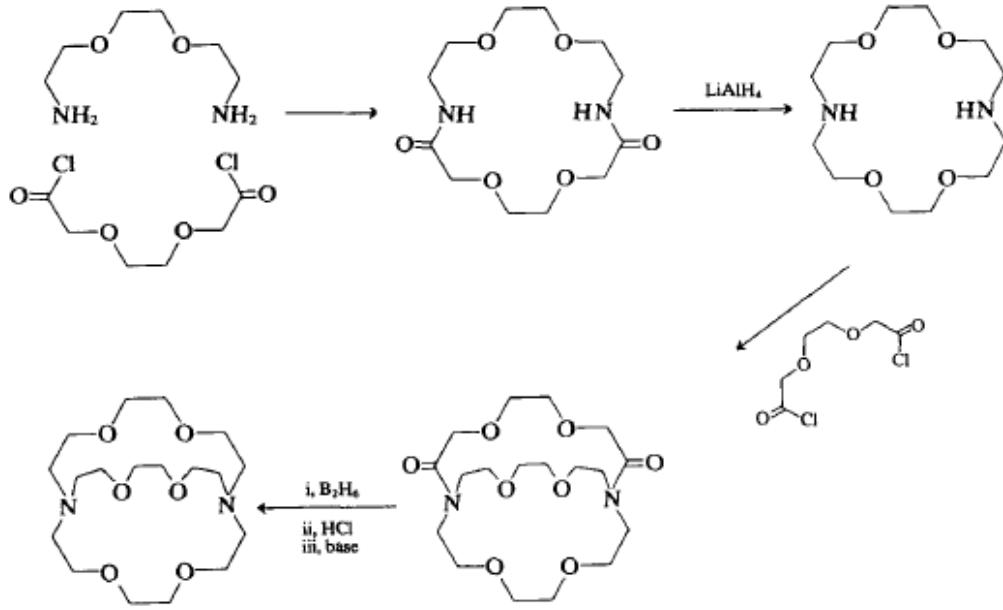
merkezinde CF ile tetraprotonlanmış klorür anyon kompleksinin kristal yapısını gösterir (Hamilton, 1984).



Şekil 1.236: a-) Kriptand ve NH₄⁺ Kompleksinin Kristal Yapısı, b-) Kriptand ve Cl⁻ Kompleksinin Kristal Yapısı (Hamilton, 1984).

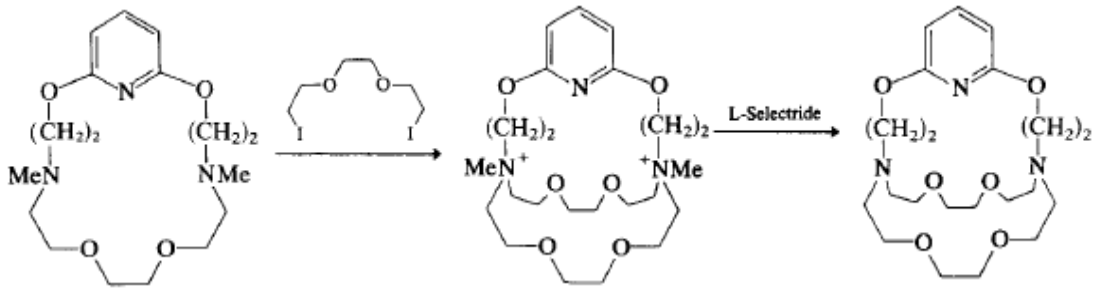
1.10.4.2 Ellipsoidal Kriptandlar

Lehn'in köprübaşı azot atomlu klasik diaza [2.2.2] kriptandı başlangıçta kademeli yolla hazırlanmıştır (Şekil 1.237). Amit oluşumu ve indirgeme sekansı için, farklı heteroatomların ve katılan grupların makro-bisikla hazır hale getirilmesi amaçlanmıştır. Ancak bunun için yüksek seyreltme koşulları gerekliydi ve toplam verim düşüktü. Sonraki zamanlarda, basit başlangıç materyalleri kullanılarak [2.2.2] kriptandı için tek aşamalı bir yol rapor edilmiştir. Bu temel yollar birçok farklı kriptaya uygulanmıştır (Hamilton, 1984).



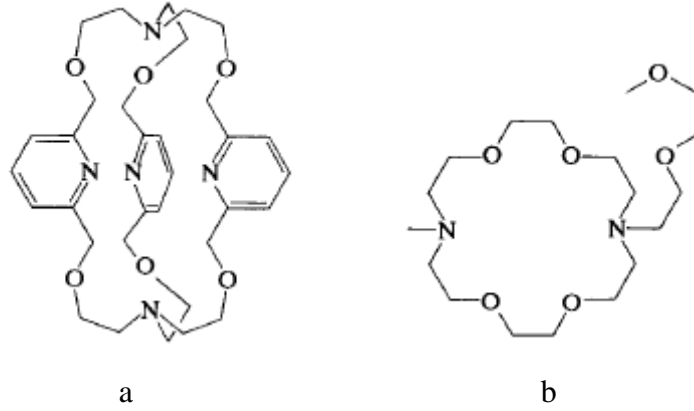
Şekil 1.237: Azot atomlu klasik diaza [2.2.2] kriptandı (Hamilton, 1984).

Elipsoidal kriptandlar ayrıca bir diboran veya lityum alüminyum hidrit indirgeme aşamasına olan ihtiyacı ortadan kaldırarak doğrudan alkilleme prosedürleri ile sentezlenebilir. [1.1.1] kriptand durumunda, son amin alkilasyon aşamasının verimleri, bir şablon olarak hareket eden amin protonu tarafından arttırılır. Doğrudan alkilasyon yönteminin yararlı bir uzantısıda, elipsoidal kriptandlar, Şekil 1.238’de gösterilen kademeli kuaternizasyon-demetilasyon sekansı ile dimetile siklik diaminlerden hazırlanmıştır.



Şekil 1.238: Elipsoidal kriptandların kademeli kuaternizasyon-demetilasyon sekansı ile dimetile siklik diaminlerden hazırlanışı (Hamilton, 1984).

Bazı elipsoidal kriptandlar aynı anda üç köprünün oluşmasıyla hazırlanırlar. Bu yolla hazırlanan elipsoidal kriptandlar düşük verimler nedeniyle sınırlı kullanım alanı bulmuştur, ancak tris-piridino sistemi ve bis-tren dahil olmak üzere bazı kriptandların sentezinde kullanılmıştır.



Şekil 1.239: Tris piridino (a) ve bis-tren (b) yapıları.

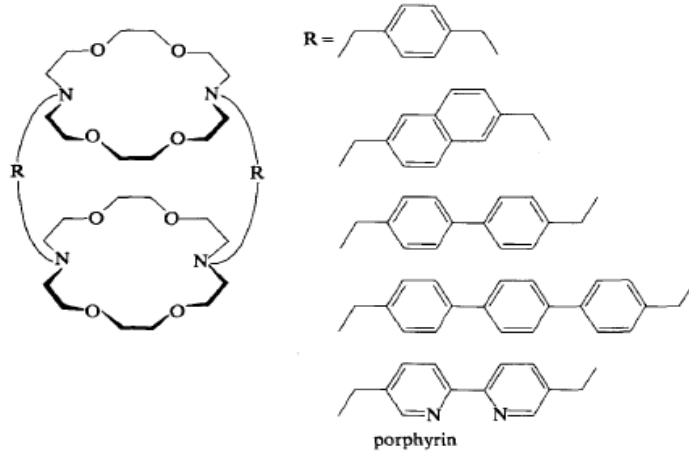
Elipsoidal kriptandlarda azot köprübaşlarının varlığı, kompleksleşmeye katılarak hem kararlılığı hem de ortaya çıkan komplekslerin suda çözünürlüğünü artırır.

Ayrıca bu kriptandlar, hızlı nitrojen ters çevirme işlemlerinde ligandın sertliğini azaltır ve çözeltide hızlı dengelenen termodinamik karışımlara yol açar (Hamilton, 1984).

1.10.4.3 Silindirik Kriptandlar

Silindirik kriptandlar son zamanlarda yeni topolojik özelliklere sahip çok uçlu ligandlar ve ayrıca iki metal atomu içerdiği için potansiyel şelatlar olarak artan ilgi görmektedir.

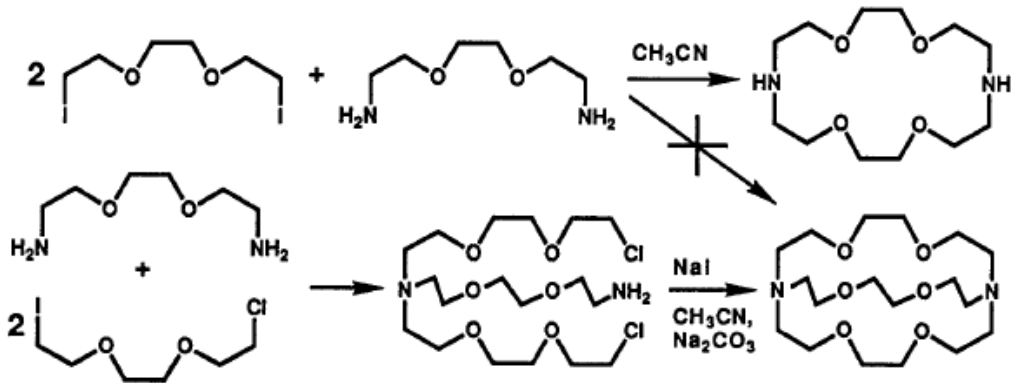
Çoğu silindirik kriptand, kolayca temin edilebilen diaza taç eterine dayanmaktadır. Amit oluşumu ve indirgeme veya doğrudan alkilasyon yollarıyla birleştirilmesiyle çok sayıda simetrik ve simetrik olmayan bis-diaza taç eterleri hazırlanabilir. (Şekil 1.240). Her ne kadar diaza taç eterinin uygun bir dihalid ile yoğunlaşması, silindirik kriptata bir adımda verilecekse de, verimler düşüktür. Kademeli amid oluşumunu azaltma yolu, sert yan kollar (örneğin fenil, bifenil) durumunda %90 kadar yüksek olabilen iyi toplam verimler verir. Farklı sayıda oksijen veya heteroatom içeren diğer bazik eter birimlerine dayanan birkaç silindirik kriptand hazırlanmıştır. Sentetik stratejiler genellikle aynıdır (Hamilton, 1984).



Şekil 1.240: Silindirik Kriptandların Genel Yapısı.

1.10.5 Kriptandların Sentezi

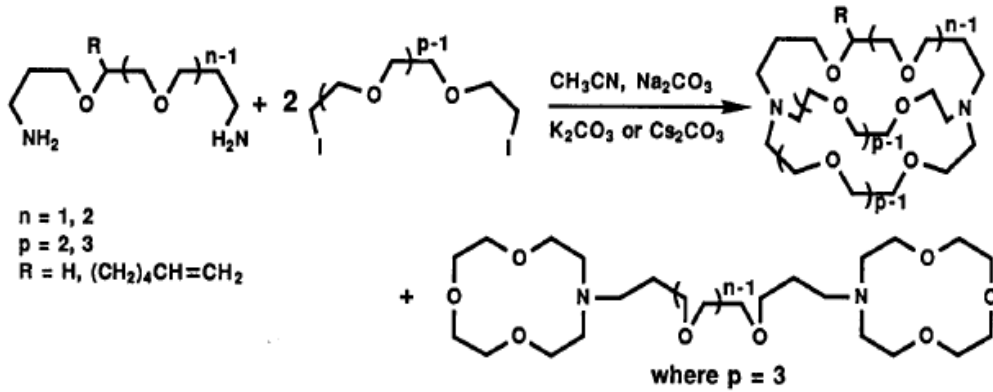
İlk kriptandların hazırlanması birçok adım gerektirir. Newkome ve arkadaşları, dihalopiridinlerin trietanolamin ile tek aşamalı 3:2 siklizasyonu yoluyla, piridin içeren bazı kriptandları düşük verimle hazırladılar. Kulstad ve Malmsten tek adım 2:1'de 1,8-diiyodo-3,6-dioksaoktan ve diammin analogu kriptandın hazırlanmasını denemiştir. Ne yazık ki, sadece 1,10-diaza-18-taç-6'yı Şekil 1.241'de gösterildiği gibi izole etimler ve kloro iyodo bileşiğinden iki aşamalı bir tepkimeyle %6 verimle [2.2.2] kriptandı hazırlamışlardır. Bu kloro iodo hazırlamak için uygun bir yöntem değildir. [2.2.2] kriptand başlangıç malzemesi olarak uygun değildir. Fazladan bir adım gerektirir. Tek aşamalı işlemlerle sert aromatik gruplar içeren kriptandları hazırlamada başarılı olunmuş, ancak metal iyonunu çıkarmak için genellikle ekstra adımlara ihtiyaç duyulmuştur (Krzysztof ve Krakowiak, 1993).



Şekil 1.241: Kulstad ve Malmsten tarafından izole edilen 1,10-diaza-18-taç-6.

Kriptandları hazırlamak için en uygun yöntem, Kulstad ve Malmsten tarafından yukarıda gösterilen tek adımlı işlem olacaktır. Başarısız olmalarına rağmen, çalışmaları tekrarlanmış ve baz olarak K_2CO_3 , Cs_2CO_3 ve $MgCO_3$ kullanıldığında bazı [2.2.2] kriptandı elde edildiği bulunmuştur. Elde edilen ürünlerin yanında çok fazla yan üründe oluşmuştur.

Kulstad-Malmsten yaklaşımını kullanarak, bir köprünün aşağıda gösterildiği gibi iki propilen kısmı içerdiği bir dizi kriptand hazırlanmıştır. Kriptand [2Pr₂.2.2] (Pr; propilen ünitesi) %31 verimle izole edilmiştir; [2Pr₂-3.3], % 19; ve [3Pr₂.2.2], % 34 verimle izole edilmiştir. Bu işlem ayrıca bir m-fenilen grubu (%21), iki propilen birimi ve bir azot (%17) veya kükürt (%38) heteroatomu içeren bir köprü veya tetraetilenoksi ünitesi (%33) kapsamaktadır. Reaktan olarak, tetraetilen glikol (p=3) diiyodid türevi kullanıldığında 2-aza-12-taş-4 grubunun bir alkaleneoksi ünitesi ile bağlandığı zaman bir bis (aza-12-taş-4) yan ürünü izole edilmiştir.

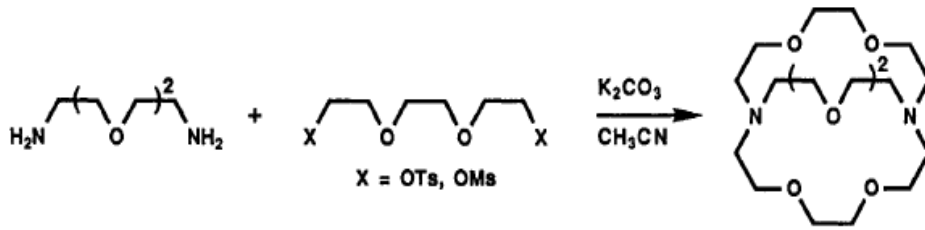


Şekil 1.242: Kulstad-Malmsten yaklaşımını kullanarak elde edilen kriptand ve yan ürün.

Bu bis (aza-12-taş-4), büyük boşluklu kriptandlarının istendiği ana ürün %26 verimle elde edilmiştir. Dokuz üyeli halkaların oluşmasındaki zorluk nedeniyle p=2 olduğunda bis-crown yan ürünü gözlenmemiştir. Kriptand ve bis (aza-12-taş-4) yan ürünü aynı moleküler formüllere ve ¹H-NMR spektrumlarına sahiptir. ¹³C-NMR spektrumları ve silika jel TLC özellikleri ile ayırt edilebilirler. Kriptandlar için TLC noktası onların diğer moleküllerden ayrılmasında önemli değere sahiptir.

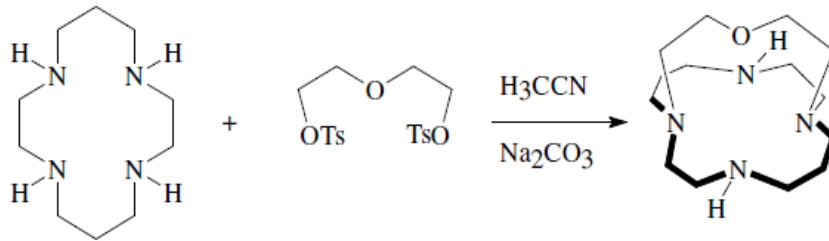
Genellikle, ayrılan grup oluşan bir nükleofilik reaksiyonunun seyrinin belirlenmesinde çok önemlidir. Trietilen glikol diiyodür türevinin diammin analogu ile işlenmesi yararlı ve

verimli kriptand vermediği halde [2.2.2] kriptand, trietilen glikol ditosilat türevi ile yapılan aynı reaksiyonda %38 verim elde edilmiştir. Yine aynı şekilde dimesilat kullanılarak benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kriptandların elde edilmesinde satın alınabilir olduğundan ditosilat kullanımı tavsiye edilmiştir. Ditosilat kullanımı ayrıca [2.2.1], [3.2.2] kriptandlarının %50 verimle, [3.3.2]kriptandının %40 verimle ve diğer benzer kriptandların hazırlanmasına olanak sağlar. Bu tek adımlı yöntem basittir ve ucuz başlangıç malzemeleri kullanır. Bu işlem basit alifatik kriptandların hazırlanması için tercih edilen yöntem olabilir (Krzysztof ve Krakowiak, 1993).



Şekil 1.243: Ditosilat kullanılarak elde edilen kriptand (Krzysztof ve Krakowiak,1993).

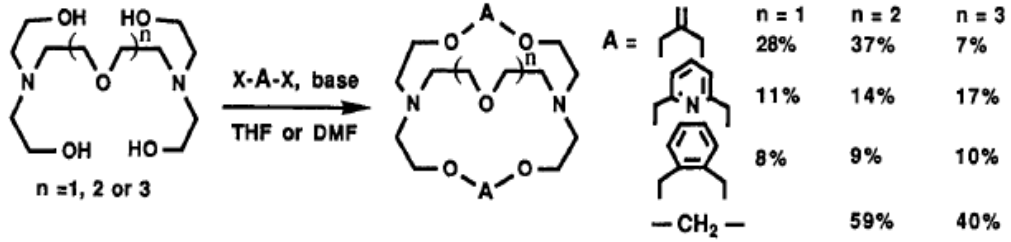
Benzer şekilde Siklam kullanılarak, dietilen glikol ditosilat ve susuz Na_2CO_3 kuru asetonitril içerisinde yaklaşık 12 saat veya üzeri geri soğutucu altında kaynatılır. Oluşan ürün alümina kolondan ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 97:3) geçirilerek saflaştırılır. Daha sonra 1 M KOH sulu çözeltisi ile yıkanır. Elde edilen ürün yağ halinde olur (Brandes, 1998).



Şekil 1.244: Tetralaktam ile trietilenglikolditosilat'ın reaksiyonundan kriptand eldesi (Brandes, 1998).

Kriptandlar ayrıca Şekil 1.245'te gösterildiği gibi özel olarak hazırlanmış tetrakalkollerden tek aşamalı bir işlemle de hazırlanabilir. Şekilde de görüldüğü gibi, bu yöntem, her biri iki köprüde bir metilen birimi içeren iki kriptandın mükemmel veriminde hazırlanmasına

olanak sağlar. (2-Metilenen) propilen birimini içeren ürün ve oluşan kriptandlar için verimler de iki durumda iyi olmuştur.

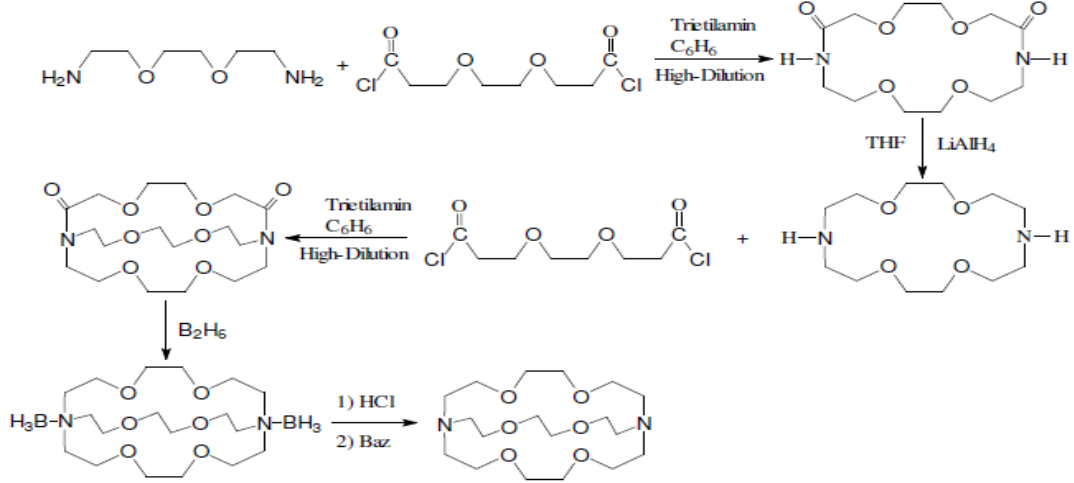


Şekil 1.245: Tetraalkollerden Kriptand Eldesi.

Tetraalkol başlangıç materyalleri dietanolamin ve bir diklorür veya bir diasit diklorürden %90 verimle hazırlanıp, ardından indirgenmiştir.

Bu üç yeni tek adımlı yöntemin, karmaşık moleküllerle yapılan çalışmaları ve büyük ölçekli uygulamalar için her tür kriptandı kullanılabilir hale getirilebileceği düşünülmektedir (Krzysztof ve Krakowiak, 1993).

Kriptandlar, diazopolimakrosiklikler kullanılarak da elde edilebilir. Çözücü olarak benzen kullanılıp seyreltik ortamda 1,8-diamino-3,6-diokzaoktan ile triglikolildiklorür trimetilaminle reaksiyona girerek monosiklik diazapolietter oluşturulur. Elde edilen diazapolietter THF'li ortamda LiAlH_4 'le indirgenir. Bu işlemten sonra sentezlenen diamino makrosiklik, 1 mol triglikolildiklorürle reaksiyona sokulur. Elde edilen diamit türevi, diboran ile reaksiyona sokularak indirgenir. Üzerine 6 M HCl eklenerek dihidroklorür tuzu elde edilir. Elde edilen tuz su ile çözünür. Daha sonra bir iyon değiştirici kolondan geçirilir. Böylelikle saf halde [2.2.2] kriptand sentezlenmiş olur. Bu yöntem ile farklı sayıda eterik oksijen içeren kriptand [1.1.1]'den kriptand [3.3.3]'e kadar pek çok kriptand sentezlenebilir (Dietrich, 1973).



Şekil 1.246: Diazapoliokzamacrosiklikler üzerinden kriptand [2.2.2] eldesi (Dietrich, 1973).

1.10.6 Kriptand Kompleksleri (Kriptatlar)

[2.2.2]kriptand gibi makrobisiklik ligandlar, üç köprü ile birbirine bağlanmış iki köprübaşı atomundan oluşurlar (azot, karbon, fosfor, vb.). Çoğunlukla küreseldirler ve kararlı kompleks moleküller oluşturmak için, kafes yapıli kavitelelerinde metal iyonlarını sarıp kuşatabilme yeteneğine sahiptirler. [2.2.2] kriptandı 1968 yılında Lehn ve arkadaşları tarafından sentezlendikten sonra, çok fazla sayıda makrobisiklik ve makropolisiklik bileşik sentezlenmiştir. Bu moleküllerin kompleksleşme özellikleri incelenmiştir (Zhang, 1998).

Kriptandlarla yapılan kararlı kompleks yapıların oluşumuna etkileyen; boyut-uyum ilişkisi, kriptandların simetrisi, etilen grubunun propilen ile yerdeğistirmesi, benzo süstitüsyonu ve çözücünün türü gibi faktörler bulunmaktadır.

Kriptandların geometrik şekilleri oldukça sert bir yapıya neden olur. Kriptandlarla oluşturulan komplekslerinin termodinamik kararlılıkları, kriptandın boşluk çapı ve katyon büyüklüğü arasındaki uyuma bağlıdır. Kriptand [2.1.1] Li⁺'nu, [2.2.1] Na⁺'nu, [2.2.2] K⁺'nu kavite çapı-katyon büyüklüğü ilişkisi sebebiyle kuvvetlice bağlamaktadır (Izatt, 1991,1995).

Benzenin kriptand moleküllerine katılması durumunda, kriptandla kompleks oluşturan moleküle metal iyonunun bağlanmasında azaltma ve seçiciliğın düştüğü gözlemlenmiştir.

Kriptanda katılan diğer substituentlerde benzer özellikler göstermiştir (Tümler, 1977; Cox, 1981; Buschmann, 1986).

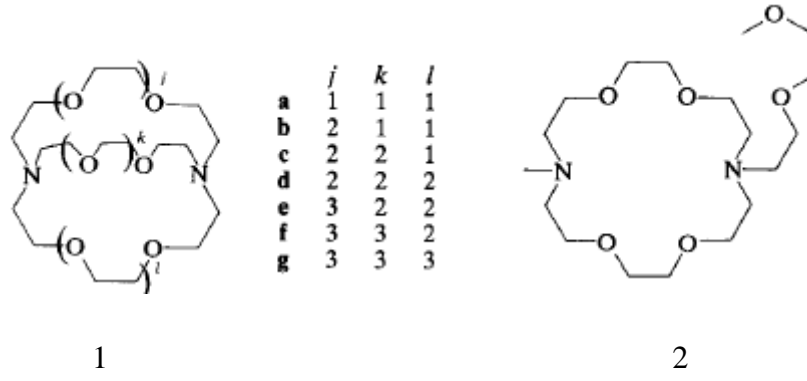
Kriptand komplekslerinin kararlılığını etkileyen önemli bir etkende çözücüdür. Kriptandların katyonlarla metanol varlığında 1:1 tepkimesindeki kararlılık sabitleri, onların suda gerçekleşen aynı tepkimelerdeki kararlılık sabitlerinden daha büyüktür (Izatt, 1985).

1.10.7 Kriptandların Tepkimeleri

Kriptandlar, basit eter veya amin içeren moleküller ile aynı fonksiyonel grup kimyasının özelliklerini gösterir. Bu makropolisiklik türlerin dikkat çekici reaktivitesi esas olarak fonksiyonel grupların bileşiminden değil, üç boyutlu düzenlemelerinden türetilir. Güçlü katyon kompleksleşmesinin önemli özelliği, moleküler üst yapıda eter ve amin grupları tarafından tanımlanan boşluğun topolojisi ile belirlenir (Hamilton, 1984).

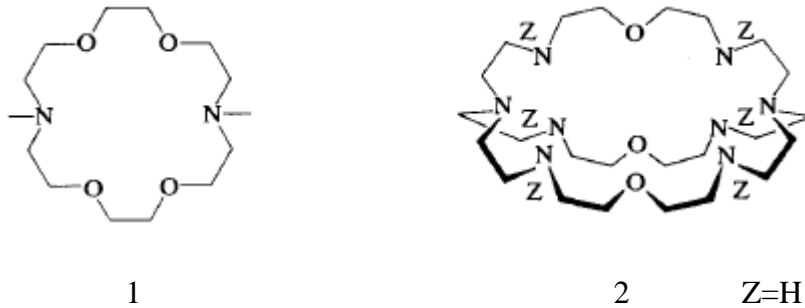
1.10.7.1 Alkali ve Toprak Alkali Katyon Kompleksi

Donör atomların üç boyutlu bir düzenlemesinin karmaşıklığı arttırması üzerine bu karmaşıklığı ortadan kaldırmak için yapılan çalışmalar, makrobisiklik kriptatların gelişmesine yol açtı. Lehn ve iş arkadaşları ilk kriptandları, beş dereceye kadar alkali metal katyon kompleksi için stabilite sabitlerini arttırdı. Örneğin, [2.2.2] kriptandın (Şekil 1.247) K^+ kompleksi için $\log K_s$, monosiklik analog (Şekil 1.248) için 4.38'e kıyasla 9.5 idi. Bu etki makrosiklik etkiye benzer şekilde makrobisiklik kriptat etkisi olarak adlandırıldı. Taç eterlerde olduğu gibi, kriptandların kompleksleşme seçiciliği, ligand tarafından tanımlanan boşluğun boyutu değiştirilerek değiştirilebilir. Daha küçük kriptandlar durumunda, bu davranış, boşluğun hem genişlemesini hem de kasılmasını sınırlayan kafes benzeri yapı ile vurgulanır ve taç eterlerinde olduğu gibi, büyük katyonların verici atomlardan hareketleri uzaklaşır. Sonuç olarak [2.1.1] -, [2.2.1] - ve [2.2.2] -kriptandlar sırasıyla Li^+ , Na^+ ve K^+ için belirgin bir seçicilik gösterir. Kararlılık sabitlerindeki bu keskin fark ve sonuç olarak boşluktan daha büyük veya daha küçük katyonlara karşı ayrımcılık "pik seçicilik" olarak bilinir. Daha büyük, daha esnek kriptandlar, farklı boyutlardaki iyonları bağlamak için boşluklarını bozabilir. [3.2.2] -, [3.3.2] - ve [3.3.3] - kriptandlar (Şekil 1.247e,f ve g), K^+ için Na^+ üzerinde yüksek seçiciliğe sahiptir, ancak K^+ , Rb^+ ve Cs^+ arasında çok az farklılık gösterir. Bu davranış plato seçiciliği olarak adlandırılır (Hamilton, 1984).



Şekil 1.247: Bazı Kriptandların Yapıları.

Alkali toprak katyonları, uygun boyutta kriptandlarla alkali katyonlardan daha güçlü bir şekilde komplekslenir. Bağlanmada çok sayıda elektron çifti (Şekil 1.247d için 14) iki değerlikli katyon ile güçlü ve elverişli bir elektrostatik etkileşim sağlar. Böylece, [2.2.2] kriptandı ile Ba^{2+} kompleksi için uygulanabilirlik sabiti K^+ için olandan 10^4 kat daha büyüktür. [2.2.2] kriptandın bir OCH_2CH_2O ünitesi 4 (CH_2) ile değiştirildiğinde, fark 10^2 'ye düşer. Kararlılıktaki azalma kısmen iki oksijen verici atomunun kaybindan değil, aynı zamanda kompleks katyonun çözücünden 4 (CH_2) birimi tarafından verimli bir şekilde korunmasından da kaynaklanmaktadır. Burada 10^6 seçiciliğinde tersine dönüşü temsil eden bu etkinin sebebi kripta olmalıdır çünkü 4 (CH_2) türeviyle aynı bağlanma alanlarına sahip monosikl (Şekil 1.248), Ba^{2+}/K^+ stabilite sabit oranına [2.2.2] kriptand etki etmektedir. Kriptand, altı oksijen ve dört azot atomunun oluşturduğu küresel bir boşluğu tanımlar. Bu, küresellik alkali ve alkali toprak katyonlarını kompleksleştirmek için ideal bir topolojidir ve K^+ , Rb^+ , Cs^+ ve Ba^+ kompleksleri bildirilmiştir. Özellikle Cs^+ kompleksi bilinen en kararlı yapıdır (Hamilton, 1984).



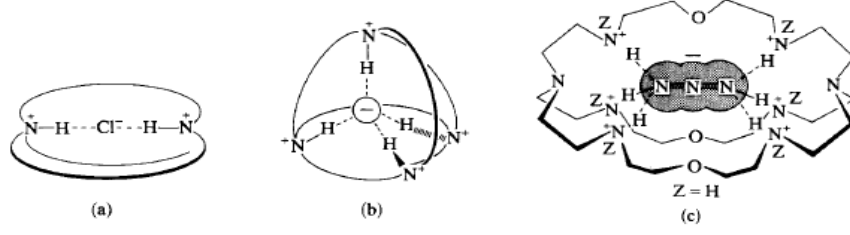
Şekil 1.248: Monosikl ve monosikla molekül gruplarının bağlanması.

Kriptand oksijen atomlarının kükürt veya azot ile değiştirilmesinin neden olduğu elektrostatik etkileşimin azalması, alkali ve toprak alkali komplekslerinin stabilitesinin azalmasına da neden olur. Ancak geçiş metali kriptalarının stabilitesi büyük ölçüde artar. Örneğin, kriptandın içindeki bir oksijenin NMe ile değiştirilmesi, Cd^{2+} 'yı kriptandan 10^5 kat daha güçlü kompleksleştiren bir kriptand verir. Azot içeren büyük kriptandlar sentezlendiğinde, iki geçiş metali iyonunun boşluğa bağlandığı görülmüştür. Silindirik makrotrisiklik kriptandların dinükleer geçiş metali kompleksleri de incelenmiştir. Dinükleer sistemler, doğrudan veya köprülü ligand aracılı metal-metal etkileşimleri olasılığı sunar.

Kriptandların endo-endo konformasyonu, proton kriptaları oluşturmak için dahili olarak protonlanabilir. Küçük kriptandlarla, [1.1.1]- ve [2.1.1] -kriptand, iki dahili proton H_2O ve OH^- dan o kadar etkili bir şekilde korunur ki deprotonasyon güçlü bazda bile çok yavaş gerçekleşir. Alkali katyon kriptaları stabilize edebilir. Dye ve çalışma arkadaşları bu yöntemle birkaç alkali metal anyonu izole etmişlerdir. Sodyum türlerine (Na^+ [2.2.2] kriptand Na^-) altın metal kristallerini kullanarak geniş bir Na^+ -kriptat rezonansı ve dar, yüksek bir Na^- rezonansı olan bir ^{23}Na NMR verdiği elde edilmiştir. Ağır geçiş sonrası metallerin kristalli anyonik kümeleri ilk olarak karşı iyonlar olarak alkali metal kriptatları ile elde edilmiştir (Hamilton, 1984).

1.10.7.2 Anyon Kompleksi

Halkada azot atomları içeren kriptandlar protonlanabilir veya anyonik türlerin kompleksleştirilmesi için uygun pozitif yüklü bir boşluk oluşturmak üzere alkillenir. Diazabisikloalkanlar üzerindeki çalışmalarında Simmons ve Park endo-endo izomerlerini protonlamıştır ve bir klorür anyonunun boşluğun içine bağlanabileceğini göstermiştir (Şekil 1.249a). Kompleks, elektrostatik etkileşimlerle stabilize edilmiştir. Anyon ve pozitif kavite ve ayrıca iki $N^+-H \cdots Cl^-$ hidrojen bağı olduğu görülmüştür. Benzer şekilde asit çözeltisindeki sferoidal kriptand, Cr iyonlarını tetrahedral bir dizi $N^+-H \cdots Cl^-$ bağlarıyla kompleksleştiren tetraprotonlu bir boşluk oluşturmuştur (Şekil 1.249b). Bu makrotrisiklik kompleks için stabilite sabiti makrobisiklik kompleksinkinden oldukça büyüktür.



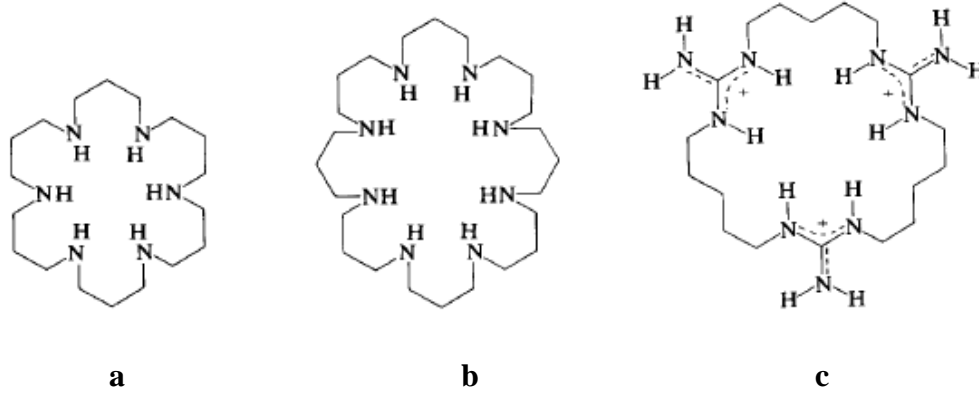
Şekil 1.249: Anyonik Kriptandlar.

Sülfat, karboksilat ve fosfat gibi daha büyük anyonik türler, reseptörler olarak daha büyük makropolisikliklerin hazırlanmasını gerektirir.

Uzatılmış “bis-tren” kriptandı heksaprotonasyonda bir anyon reseptörü oluşturur. Azid iyonları, üç $N^+-H \cdots N^-$ hidrojen bağının iki piramidal dizisi ile stabilize edilmiş 1: 1 kompleks vermek için pozitif yüklü boşluğun içine bağlanır (Şekil 1.249c). NO_2^- , NO_3^- , HCO_2^- ve Cl^- gibi diğer küçük anyonlar, heksaprotonlu kriptandın doğrusal triatomik türler için seçici bir reseptör olduğunu gösteren çok daha zayıf kompleksler oluşturur.

Lehn ve arkadaşları tarafından bir dizi monosiklik anyon reseptörü de hazırlanmıştır. Bu dizide büyük halka poliaza makrosiklleri sentezlenmiştir (Şekil 1.250a ve b) ve farklı boyutta kationik boşluklar oluşturmak için protonlanmıştır. Bu türler sulu çözelti içinde inorganik ve organik polianyonlarla güçlü kompleksler oluşturmuştur. Küçük ve yüksek oranda yüklü anyonlar, elektrostatik etkileşimlerin bağlanma için çok önemli olduğunu doğrulayan en kuvvetli şekilde kompleksleştirilir. Örneğin, oksalat>malonat>süksinat> fumarat gibi. Bazı kompleksleşme seçiciliği de gösterilmiştir, fumarat gibi büyük dianyonlar daha büyük makrosikle değil de daha küçük makrosikle üzerinde bağlanmayı tercih ederler.

Protonlanmış poliaza makrosiklleri (Şekil 1.250a ve b) ayrıca kompleks metal heksasiyanit anyonlarını da içerir. Hem $Fe(CN)_6^{4-}$ hem de $Ru(CN)_6^{4-}$ oksitlenmemiş anyondan daha oksitlenmesi zor olan 1: 1 kompleksleri oluşturur. Anyonik oksidasyon potansiyelindeki değişiklikler, dahil olan $M(CN)_6^{4-}$ türünden bağımsızdır ancak makrosiklinin büyüklüğüne (Şekil 1.250a- $6H^+$ için 130 mV ve b- $8H^+$ için 165 mV) göre değişir. Bu, kompleks anyonlarının redoks potansiyelinin, çevredeki makrosiklin yüküne bağlı olarak elektrostatik etkilerle kontrol edildiğini gösterir (Hamilton, 1984).



Şekil 1.250: Protonlanmış Makrosikl Yapıları.

Lehn ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, guanidinyum gruplarını makrosikllere bağlamışlardır (Şekil 1.254c). Elde edilen poliguanidinium tuzları, suda fosfat ve karboksilat anyonları ile stabil kompleksler oluşturur. Poliamonyum anyon reseptörlerinin aksine, bu türler geniş bir pH aralığında protonlanmış halde kalır ve anyon seçici elektrotların geliştirilmesinde önemli bir potansiyele sahiptir (Hamilton, 1984).

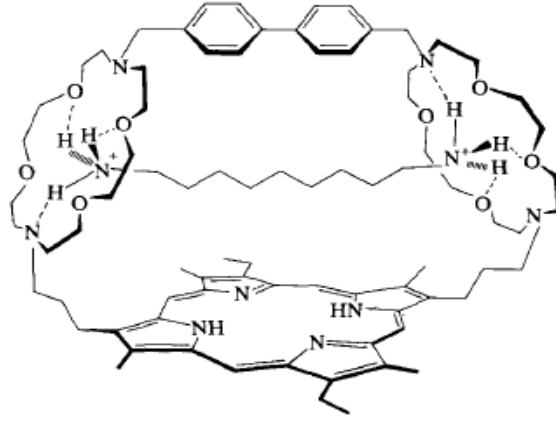
1.10.8 Kriptandların Uygulama Alanları

Koordinasyon kimyasına kriptandlar ve diğer makropolisikliklerin eklenmesi ile kimyagerlere yeni ve orijinal kullanımların tasarlanabileceği yeni alanlar geliştirilmiştir. Günümüzde; kimya, polimer bilimi, eczacılık ve endüstriyel süreçlerin dallarında kriptandlar kullanılmaktadır.

1.10.8.1 Biyolojik Modellemede Kriptandların Kullanımı

1.10.8.1.1 Bağlanma Bölgelerinde

1990'lı yıllarda, yan kollardan biri olarak porfirin türevli simetrik olmayan silindirik bir kriptand hazırlanmıştır. Uzun zincirli alkildiamonyum pik tuzları, boşluğun içine bağlanır ve porfirinler, yöne bağlı halka akımının üzerinde tutulan substratın merkezi metilen protonları nedeniyle NMR ölçümleri, 3 p.p.m'den daha büyük geniş alan değişimleri gösterir (Şekil 1.251). Bu model sistem, bitişik bir substrat bağlanma alanına sahip bir metaloporfirin içerdiği bilinen önemli monoksijenaz enzimi sitokrom P450'nin aktif bölgesini temsil eder (Hamilton, 1984).



Şekil 1.251: Taç eter merkezli sitokrom P450.

1.10.8.1.2 Kriptandların Organik Sentezde Kullanımı

1.10.8.1.2.1 Anyon Aktivasyonu

Kompleksleşmede, kriptandlar hidrofilik alkali veya toprak alkali metal iyonlarını düşük polariteli çözücülerde çözünebilir büyük hidrofobik katyonik türlere dönüştürür. Katyon organik ligand ile çevriliyken ona eşlik eden çevresindeki molekül sadece zayıf bir şekilde çözülür. 'Yalın' anyon güçlü bir şekilde çözülmediği ve daha küçük boyutunun bir sonucu olarak daha yüksek bir etkili yüke sahip olduğu için oldukça reaktiftir. Kriptandlar tarafından yapılan anyon aktivasyonunun bu özelliği, organik sentezde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Katyonun organik ligand tarafından daha verimli bir şekilde kapsülendiği makrobisiklik kriptat komplekslerinde bu iyon çifti etkileşimleri azalır ve anyonun reaktivitesi artırılır. Bu etki, K^+ , dibenzo[18]-taç-6 ile karşılaştırıldığında [2.2.2]kriptandı ile kompleksleştirildiğinde Bu^+OK^- 'ta Bu^+OH^- 'un 10^4 'lük bir faktörle daha yüksek ayrışma sabitinde görülür. Arttırılmış anyon reaktivitesi, engellenmiş ester metil mesitoatın benzen içinde süspanse edilmiş toz potasyum hidroksit ile reaksiyonuyla açıklanmaktadır. Hidroliz, [2.2.2] kriptandın varlığında, taç eterlerin varlığından ($73.8\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 21 saat) çok daha hızlıdır ($25\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 12 saat) (Hamilton, 1984).

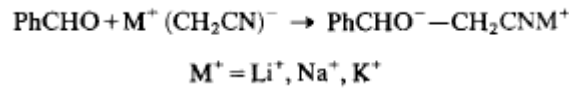
1.10.8.1.2.2 Katyon İnhibisyonu

Anyon reaksiyon hızları arttıkça, katyonların dahil olduğu reaksiyon oranlarının kriptand kompleksleşmesinde azalması beklenir. Katyon inhibisyonunun bu etkisi özellikle karbonil gruplarına nükleofilik eklemelerde görülür. Karbonil gruplarının lityum alüminyum hidrid

ve sodyum borohidrid ile indirgeme oranları, [2.1.1] -ve [2.2.2]kriptandlar yardımı ile azaltılır. Bir karbonil grubundaki reaksiyonun kompleksleşme ile yavaşlama derecesi, katyonun reaksiyon mekanizmasına katılımının bir ölçüsü haline gelir. Örneğin α,β -doymamış karbonil bileşikleri, LiAlH_4 ile işlendiğinde hızlı 1,2-hidrit ilavesi geçirir. [2.1.1]kriptandın varlığında lityum aktivasyon etkisi azalır, reaksiyon daha yavaştır.

Anyon aktivasyonu ile karbonil gruplarına ilave tepkimelerinin katyon inhibisyonu arasındaki denge, asetonitril anyonun benzaldehid ile tepkimesi örnek verilebilir. Katyon Li^+ olduğunda, [2.1.1]kriptandın eklenmesi tepkime oranını önemli ölçüde azaltır ve katyon inhibisyonunun baskın olduğunu gösterir. $\text{M}=\text{K}^+$ olduğunda, [2.2.2]kriptandın eklenmesi, hızı baskın bir anyon aktivasyonu ile artırır. Son olarak $\text{M}=\text{Na}^+$ olduğunda, iki etki iptal edilir ve tepkime hızı [2.2.1]kriptand ilavesinden etkilenmez (Hamilton, 1984).

Anyon aktivasyonu ile karbonil gruplarına ilave reaksiyonlarının katyon inhibisyonu arasındaki denge;



1.10.8.1.2.3 Reaktif Çözündürme ve Faz Transfer Katalizi

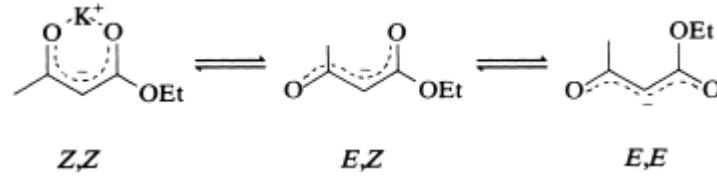
Kriptandlar, normal olarak çözünmeyen bazı reaktifleri düşük polariteli çözücülerde çözümlenebilir. Reaktif ve reaktan arasındaki birlikte-çözülebilirlik problemleri bu şekilde aşılabilir ve reaksiyon daha düşük koşullar altında gerçekleştirilebilir.

Ticari olarak temin edilebilen tüm faz transfer katalizörleri ve kriptandlar yakın zamanda yapılan çalışmalarda maliyetler göz önüne alındığında onium tuzları ve polietilen glikoller tercih edilen katalizörlerdir (Hamilton, 1984).

1.10.8.1.2.4 Kriptandların Reaksiyon Mekanizmalarının Kontrolü

Polar ara maddeleri içeren reaksiyonların katyonik kompleks yapıcı ajanların eklenmesinden etkilenebileceği beklenmemektedir. Katyon inhibisyonunun α,β -doymamış karbonillerin OAlH_4 azalmasının bölgesel seçilebilirliği üzerindeki etkisine benzer şekilde, alkilasyon reaksiyonlarının seyri kompleks yapıcı maddelerden etkilenebilir. Etil asetoasetatın potasyum enolatı normal olarak katyona iki yönlü şelasyonla stabilize edilen

(Z,Z) konfigürasyonunu (Şekil 1.252) alır ve etil alkol iyodür ile C-alkilasyonu gerçekleştirir. [2.2.2] kriptandına ek olarak K^+ karmaşıktır ve (Z, Z) formu (E, Z) ve (E, E) formlarına göre stabilize edilmiştir. Böylece oksijen atomları daha erişilebilir hale gelir ve etil iyodür ile reaksiyon 4: 1 C- ile O-alkilasyon oranı verir. Ayrıca, anyon aktivasyonu tepkime hızını 4000 kat artırır (Hamilton, 1984).



Şekil 1.252: Etil asetoasetatın potasyum enolatı normal olarak katyona iki yönlü şelasyonla stabilize edilen (Z, Z) konfigürasyonunu.

1.10.8.2 Kriptandların Analitik Uygulamalarda Kullanımı

1.10.8.2.1 Ayırma Yöntemlerinde Kullanımı

Kriptandların seçici katyon bağlanma özellikleri, metal iyonlarının ayrılmasında belirgin ticari uygulamalara sahiptir ve bunlar yakın zamanda gözden geçirilmiştir. Alkali ve toprak alkali metal ayırmaları için birçok sıvı-sıvı ekstraksiyon sistemi geliştirilmiştir. Karşı iyonun sertliği ekstraksiyon katsayısı ile ters orantılı olduğundan, genellikle pikrat gibi büyük ve yumuşak anyonlar kullanılır. Kriptandların ve taç eterlerin sadece farklı metal iyonlarını değil, aynı metal iyonunun farklı izotoplarını ayırdığı gösterilmiştir. ^{40}Ca ve ^{48}Ca 'lık bir karışımın sıvı-sıvı (organik-sulu) ekstraksiyonunda, disikloheksil [18]-crown-6'nın organik fazı ^{40}Ca ile organik ayırma faktörü $1.008 \pm 0,0016$ ile zenginleştirdiği bulunmuştur. Kompleksleştirici ajanlar olarak [2.2.1]- ve [2.2.2]kriptand kullanılarak benzer zenginleştirmeler bildirilmiştir. Sodyum izotoplarının (^{22}Na ve ^{24}Na), kloroform-su sistemindeki çok sayıda taç eteri ve kriptand tarafından değişen derecelerde ayrılması sağlanmıştır. [2.2.1]kriptandın bir kloroform çözeltisi, tercihen 1.036 ayırma faktörü ile sulu çözeltiden 7Li iyonuna göre 6Li iyonunu ekstrakte etmek için de kullanılmıştır.

Kriptandlar kolon kromatografisinde sabit faz olarak da kullanılabilir. Farklı katyon seçiciliği olan çok çeşitli kromatografik sistemler, kompleksleştirici ajanın silika jel gibi katı bir destek üzerinde emilmesi, elüent içinde çözündürülmesi veya daha genel olarak uygun polimerik taç eter veya kriptandın hazırlanmasıyla üretilmiştir (Hamilton, 1984).

1.10.8.2.2 Kararlılık Belirleme Yönteminde Kullanılması

Analitik kimyada kriptandların en önemli uygulaması iyon seçici elektrotların geliştirilmesinde olmuştur. Bir referans elektrotu incelenen çözeltilerden ayıran sıvı zar içine farklı kompleks yapıcı maddeler ekleyerek, farklı katyonların konsantrasyonunu seçici olarak ölçmek mümkündür. Kompleksleştirici ajanın seçiciliği, hangi katyonun konsantrasyonunun ölçüleceğini belirler. Bu tipteki en eski elektrotlar doğal iyonofor valinomisini, Na⁺ ve K⁺ için basit cam membran elektrotlardan 200 kat daha büyük bir seçicilik sergilemiştir. Sentetik kriptandlar da iyon seçici elektrotlara dahil edilmiştir (Hamilton, 1984).

1.10.8.2.3 Polimer Biliminde Kullanımı

Kriptandların büyük ölçekte endüstriyel amaçlar için kullanılması masrafları tarafından engellenir. Bu problemin potansiyel olarak faydalı bir yolu, kompleks yapıcı ajanı polimerik bir omurgaya bağlamak ve böylece geri kazanılmasını kolaylaştırmaktır. Kriptandları içeren çok sayıda çözünür ve çözünmeyen polimer geliştirilmiş ve son zamanlarda gözden geçirilmiştir. Bu polimerler sıvı ve katı faz ayırma tekniklerinde kullanılmıştır.

Kriptandlar ayrıca polimerizasyon işleminde değiştiriciler olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Polimerlere kriptandların eklenmesi; anyonik polimerizasyon, polimerizasyon hızında ve nihai polimerin veriminde güçlü bir şekilde değişim meydana getirir. Ayrıca molekül ağırlığında artış gerçekleşir (Hamilton, 1984).

1.10.8.2.4 Farmakolojide Kullanımı

Günümüzde kriptandların ilaç olarak potansiyeline büyük ilgi duyulmaktadır. Seçici metal iyon kompleksi özellikleri, fizyolojik olarak önemli metal iyonlarının hassas dengesini bozmadan zehirli ağır metal iyonlarının (örneğin, Hg²⁺ ve Pb²⁺) bir organizmadan uzaklaştırılmasına izin verebilir. [2.2.2]kriptand sıçanlarda kurşun zehirlenmesi tedavisinde kullanılmıştır. Tedavinin ardından, idrarda atılan kurşun konsantrasyonunu ortalama 40 faktör ile arttırdığı gözlemlenmiştir. ⁸⁵Sr zehirli sıçanların [2.2.2]kriptandı ile detoksifikasyonunda da benzer şekilde sonuçlar görülmüştür.

Kriptandların ilaç olarak geliştirilmesindeki önemli bir sorun, toksik oldukları iddia edilmektedir. Pedersen, disikloheksil [18]-taç-6'nın, oral yoldan alınması için akut bir

ölümcül dozu olan sıçanlarda 300 mg kg^{-1} olan önemli toksisite sergilediğini bildirmiştir. Bununla birlikte, bu sorun, kompleks yapıcı maddeye uygun ikame ediciler dahil edilerek aşılabılır (Hamilton, 1984).

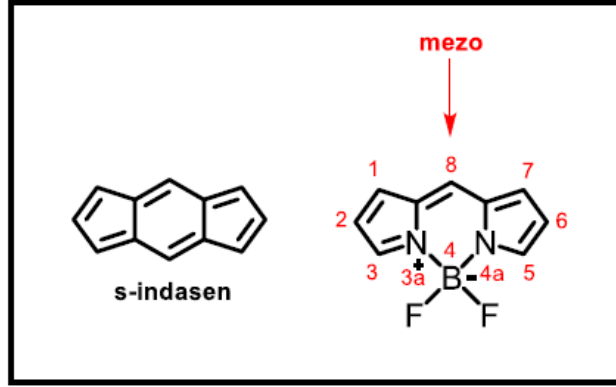
1.10.8.2.5 Molekülerdinamikte Kullanımı

Molekülerdinamik solüsyonlarda temel sorunları ortadan kaldırmak için susuz [2.2.2] kriptand kullanılmıştır. [2.2.2]kriptand K^+ gibi yüksek stabilite ve seçiciliğe sahip küresel katyonlarla kompleks oluşturan ve bunları sıvı zarlardan taşıyan ilk sentetik kafes bileşiğidir. [2.2.2]kriptand deneysel çalışmaların miktarı ve mevcut birçok yapısal ve termodinamik veri nedeniyle teorik çalışmalar için iyi bir adaydır. Gaz fazında ve çözeltide birçok simülasyona tabi tutulan 18-taç-6'ya, [2.2.2] gibi kriptandlar, daha yüksek stabilite ve selektiviteye sahip katyon komplekslerine ve daha verimli taşınmaya yol açar. Ayrıca [2.2.2], yüklü iyonoforlarla karşılaştırıldığında su ile spesifik etkileşimler gösterebilen bir nötr iyonofor sınıfını temsil eder (P. Auffinger and C. Wipff, 1990)

1.11 BODIPY

1.11.1 BODIPY Moleküllerinin Tarihçesi

Adları BODIPY (Boron dipirometen) olarak kısaltılan ve bilinen, 4,4-difloro-4-borata-3a-azonia-4a-aza-s-indasen bileşikleri (Şekil 1.253), özellikle son yıllarda, sahip oldukları yüksek floresans özellikleri sebebiyle biyologlar ve biyokimyagerler tarafından biyomoleküllerin vücut içerisinde görüntülenmesinde ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır. İlk kez 1968 yılında Treibs ve Kreuzer tarafından elde edilmesine rağmen bu bileşiklere uzun bir süre ilgi görülmemiştir (Treibs, 1968). Daha sonraki zamanlarda bu boyaların biyolojik ajan olarak kullanılabilmesinin fark edilmesiyle yeni BODIPY tabanlı boyalar tasarlanmış ve biyomoleküller için ajan olarak literatürde yer almıştır (Monsma, 1989). Zamanla bu bileşiklerin fotofiziksel özellikleri ve kimyasal reaktiflikleri üzerine daha temel araştırmalar ortaya çıkmaya başlamıştır (Loudet, 2007; Ulrich, 2008).

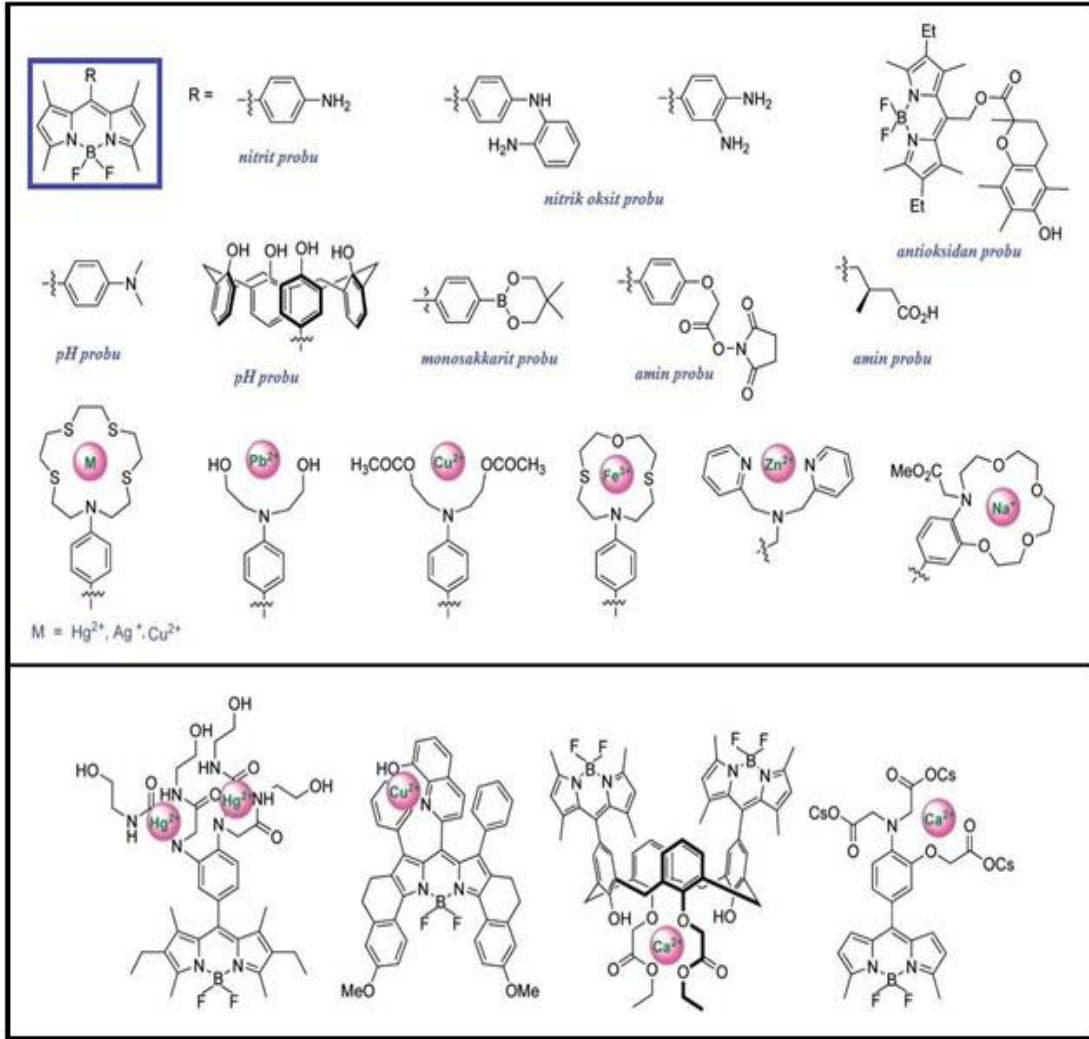


Şekil 1.253: BODIPY bileşiğinin kimyasal yapısı.

Bu bileşikler yüksek floresan özellikleri ve geniş absorpsiyon katsayısına sahip olmalarının yanında; düşük oranlı sistemler arası geçiş, yüksek kimyasal kararlılık, iyi çözünürlük, iyi bir termal ve fotokimyasal kararlılık gösterirler. BODIPY bileşiklerinin, çevresel değişikliklere (pH gibi) ve oksijen bulunduran atomlara karşı yüksek dayanıklı olduğu saptanmıştır (Goze, 2006). Bu bileşiklerin absorpsiyon ve emisyon özellikleri, BODIPY çekirdeğinde yapılacak modifikasyonlar (molekül konjugasyonunu arttıran sübstitüentler eklenmesi gibi) ile değiştirilebilir. Bu değişim absorpsiyon ve emisyon bölgelerinin daha uzun dalga boylarına kaymasına neden olur (Loudet, 2007; Ulrich, 2008). Bu tür modifikasyonlar BODIPY bileşiklerini biyomoleküllerin etiketlenmesi (Perronet 2007), iyon algılama (Boens, 2012), light-harvesting (ışık hasatlayıcı) sistemler (Singh, 2014; Ziessel, 2011), gibi uygulamalar için cazip hale getirmiştir. Ayrıca molekül üzerine yapılmış olan modifikasyonlar böyle bileşiklerin, floresans görüntüleme ajanı (Kowada, 2015) ve fotosensitizer olarak PDT uygulamaları için kullanımları sağlamıştır (Kamkaew, 2013).

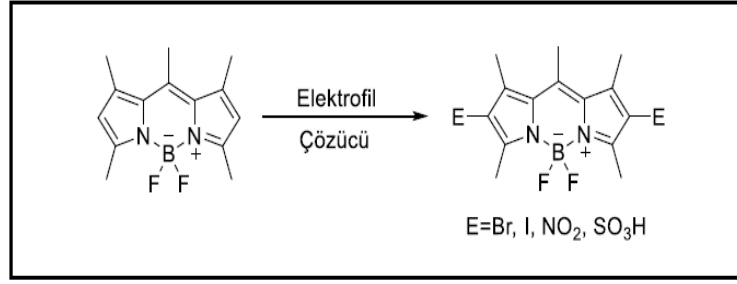
1.11.2 BODIPY Bileşiklerinin Kimyası

BODIPY çekirdeğinin sentezinde iki pirol halkası ile elektrofilik karbonil bileşikleri kullanılır. İki molekül arasında metilen köprüsü oluşur. Elektrofilik karbonil bileşiğinin türüne göre aynı zamanda oluşacak olan BODIPY bileşiğinin mezo pozisyonunda sübstitüsyonu da yapılmış olur. Böylece mezo pozisyonunda farklı bir reaksiyona olanak tanıyacak grup (-OH, Br, I, NH₂, NO₂, N₃) ihtiva eden BODIPY bileşiği elde edilmiş olur. Bununla birlikte mezo pozisyonunda yapılan modifikasyonlar ile Şekil 1.254'te gösterilen BODIPY bileşiklerine prob ve iyon algılama özellikleri kazandırılmıştır (Loudet, 2007).



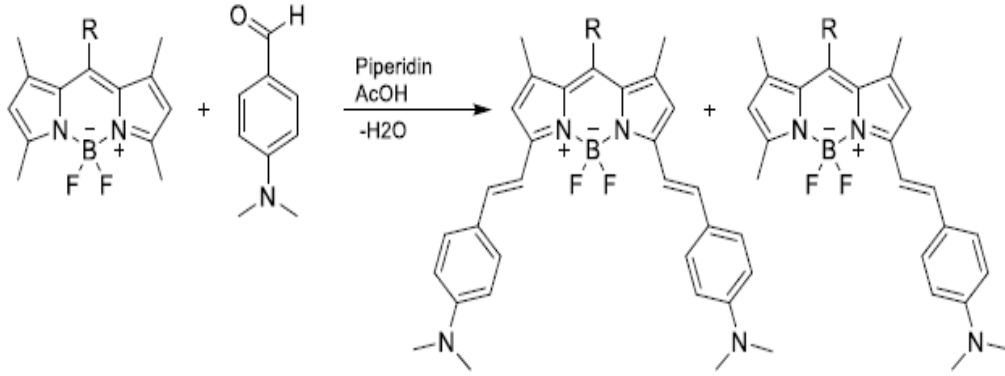
Şekil 1.254: Çeşitli prob ve iyon algılama ajanı olarak kullanılan BODIPY bileşikleri.

BODIPY bileşiğini ilk sentezleyen Treibs ve Kreuzer, BODIPY’de elektrofilik sübstitüsyon tepkimelerinin klorosülfonik asit varlığında 2 ve 6 pozisyonlarında daha kolay oluştuğunu belirtmişlerdir (Treibs, 1968). Bu çalışmalar, sonraki yıllarda suda çözünebilir BODIPY bileşiklerinin sentezlenmesine imkan sağlamıştır (Boyer, 1994). Nitro (Shah, 1990), brom (Atılgan, 2006) ve Sonogashira tepkimesine (Godoy, 2010) imkan sağlayacak iyot grubu içeren yeni BODIPY türevleri elde edilmiştir (Şekil 1.255) (Yogo 2005).



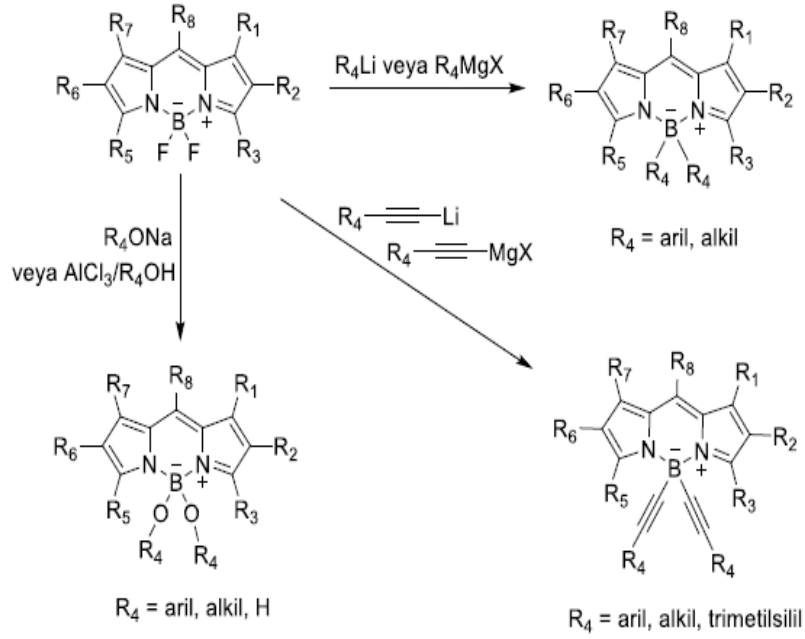
Şekil 1.255: BODIPY çekirdeğinde 2,6 konumunda elektrofilik substitüsyon tepkimesi.

BODIPY molekülleri 3,5 pozisyonunda, nükleofilik karaktere sahip olan metil grupları içerirler. Metil grupları kolaylıkla deprotonlanarak aromatik aldehit grubu yapıya eklenerek stiril grubu oluşur. Mezo veya 2,6-pozisyonlarında yapılan modifikasyonlar floresans ve absorbans dalga boylarını arttırdığı gözlemlenmiştir. 3,5-pozisyonlarında yapılan modifikasyonların ise π -elektron konjugasyonunu arttırarak batokromik etki ile dalga boylarının artışına neden olur (Ulrich 2008). Şekil 1.256'da 3,5-pozisyonundan gerçekleşen Knoevenagel kondenzasyon tepkimesi olarak bilinen modifikasyon gösterilmektedir (Saki, 2006).



Şekil 1.256: BODIPY çekirdeğinde 3,5-pozisyonunda yapılan modifikasyon.

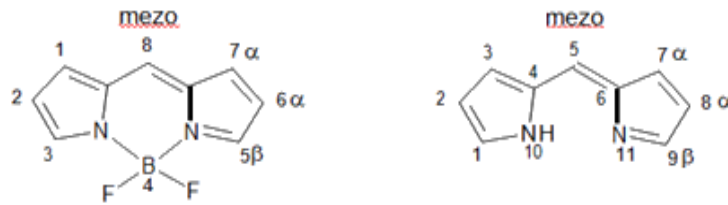
BODIPY molekülleri ile yapılan modifikasyonlardan biri de molekülün bor merkezine yapılan substitüsyonlardır. Ziessel ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda Şekil.1.257'de gösterildiği gibi bor atomuna bağlı florların aril (Goze, 2006), etinil aril (Goze, 2007) ve etinil (Goze, 2006) grupları ile değiştirilebildikleri gösterilmiştir (Ulrich, 2005).



Şekil 1.257: BODIPY molekülünde bor merkezinde modifikasyon.

1.11.3 BODIPY bileşiklerinin adlandırılması

IUPAC adlandırma sistemiyle 4,4-difloro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indasen olarak adlandırılan BODIPY halkasının numaralandırılması diğer moleküllere göre (dipirometanlar ve dipirometenler) farklıdır. Ancak geleneksel adlandırma yönteminde kullanılan α -, β - ve *mezo*- konumları aynıdır (Şekil 1.258).

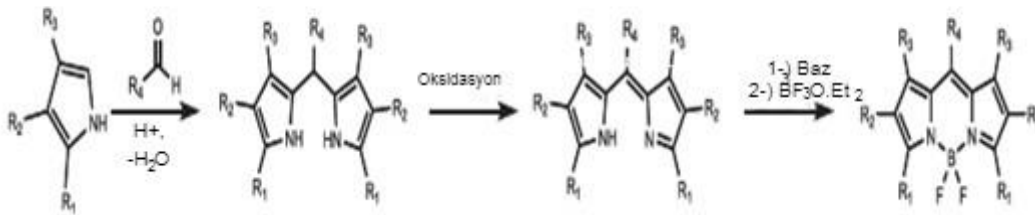


Şekil 1.258: BODIPY ve dipirometenin numaralandırması.

Treibs ve Kreuzer tarafından 1968'de BODIPY boyar maddeleri sentezlenmiştir (Treibs, 1968). Birçok miktarda süstitüe BODIPY molekülleri elde edilmiş olmasına rağmen süstitüe olmayan BODIPY halkasının elde edilmesi zaman almıştır (Tram, 2009). Böyle olmasının nedeni ansüstitüe dipirometan çekirdeğinin nükleofilik katımlara karşı duyarlı olmasıdır.

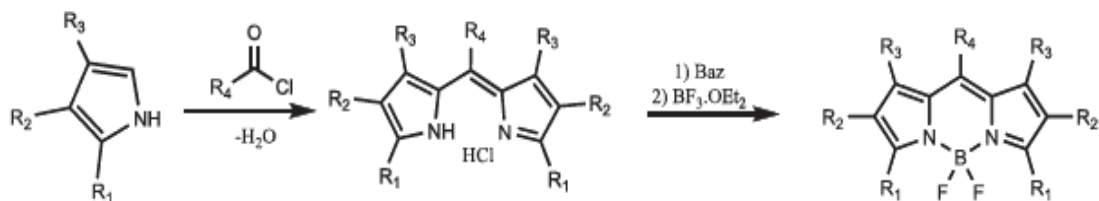
1.11.4 BODIPY Moleküllerinin Sentez Yöntemleri

Simetrik ve asimetric olan BODIPY molekülleri farklı tepkimeler sonucu elde edilirler. Simetrik olan BODIPY molekülleri pirolerin aldehit, anhidrit veya açil klorürlerle tepkimesinden elde edilirken; asimetric olan BODIPY molekülleri ketopirolle tepkimeleri sonucu elde edilir. En yaygın olarak kullanılan yöntem pirol ve aldehitlerin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı yöntemdir. En yüksek verim bu yöntemle elde edilmektedir. Burada 1 eşdeğer aldehitin 2 eşdeğer pirolle uygun olan asit varlığında (trifloroasetik asit gibi) oda sıcaklığındaki kondenzasyonu sonucunda dipirometen ara ürünü oluşur. Oluşan ara ürün ilk olarak DDQ (2,3-dikloro-5,6-disiyano-1,4-benzokionon) veya *p*-kloronil ile oksidasyona uğrar. Daha sonra BF₃.OEt₂ (triflorür dietileterat) ile kompleksleşmesi sonucunda BODIPY molekülü elde edilir. Çok sayıda BODIPY molekülü bu yöntem kullanılarak elde edilmiştir (He, 2011).



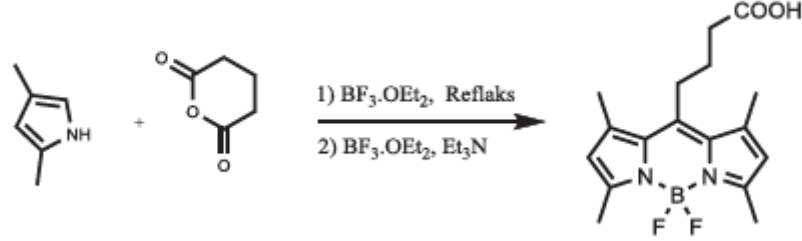
Şekil 1.259: Pirol ve aldehitlerden BODIPY sentezi.

BODIPY molekülleri pirolerin açil klorürlerle kondenzasyonundan da elde edilebilirler. Tepkimede ara ürün olarak dipirometen hidroklorür tuzları oluşur. Bunlar tepkime sonunda ayrılıp saflaştırılabilirler ancak BODIPY molekülün sentezi aşamasında saflaştırılamazlar. Bu yöntemde başlangıç reaktifi olarak karboksilik asitlerde kullanılabilir. Bunların fosfor triklorür veya tiyanül klorür ile tepkimeye sokularak açil klorürlere dönüştürülmeleri gereklidir (Bonardi, 2008).



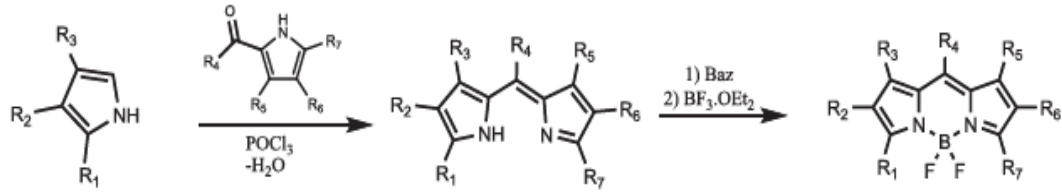
Şekil 1.260: BODIPY'lerin açil klorür ve pirolerden sentezi.

Karboksilik asit türevleri de açıl klorürlerin yerlerine kullanılabilirler. Burada BODIPY molekülüne bağlı serbest karboksil grubu daha sonra farklı işlevsel bir gruba dönüşebilmektedir (Şekil 1.261) (Li 2006).



Şekil 1.261: BODIPY moleküllerinin karboksilik asit türevlerinden sentezi.

Asimetrik olarak süstitüe olan BODIPY molekülleri Lewis asidi katalizörlüğünde (fosfor oksiklorür gibi) ketopirolerin diğer pirol bileşiklerle kondenzasyonu sonucunda sentezlenirler (Şekil 1.262) (Krumova, 2010).



Şekil 1.262: BODIPY molekülünün asimetrik olarak süstitüe sentezi.

1.11.5 BODIPY Çekirdeğinin Türevlendirilmesi

BODIPY moleküllerinin fotofiziksel özelliklerinin yanında elektronca zengin olmaları bu moleküllerin türevlendirilmesi ve elde edilmesi çeşitli tepkime tiplerine reaktivetisinden dolayı oldukça kolaydır. BODIPY çekirdeğinin her pozisyonuna farklı fonksiyonel gruplar bağlanabilir. Türevlendirme işlemlerinde genellikle pirol, açıl klorür ve aldehitler başlangıç maddesi olarak kullanılır. Floresans ve absorpsiyon özellikleri BODIPY çekirdeğinin etrafındaki elektron dekolazisyonunun boyutundan ve bağlı olan konjuge süstitüentlerden oldukça etkilenir. BODIPY çekirdeğine bağlanabilen fonksiyonel grupların bağlanma aşamalarında bir takım eksiklikleri mevcuttur. Bilim adamları bu eksikliklerin en az düzeye indirmek için farklı stratejiler geliştirmişlerdir. Bunları şöyle sıralayabiliriz:

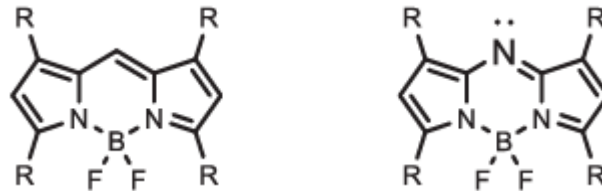
1-) 2 ve 6 pozisyonlarında elektrofilik yerdeğiştirme tepkimeleri

- 2-) 3 ve 5 pozisyonlarındaki elektrofilik metil grupları aracılığıyla fonksiyonel stiril gruplarının eklenmesi
- 3-) 3 ve 5 pozisyonlarında nükleofilik yerdeğiştirme
- 4-) Halojen türevli BODIPY'ler ile palladyum katalizli çapraz kenetleme
- 5-) Mezo karbonunun azot ile yerdeğiştirmesi
- 6-) Aromatik halkaların pirol birimiyle birleştirilmesi
- 7-) Pirolun yerine izoindol ve indol türevlerinin kullanılması
- 8-) Bor atomuna bağlı flor atomlarının nükleofilik yer değiştirmesi

BODIPY molekülleri 2,3,5 ve 6 pozisyonlarında halojenlerle metal katalizli çapraz kenetleme tepkimesi verebilirler. Suzuki-Miyaura kenetlenmesi buna örnek olarak verilebilir (Yogo, 2005; Ziessel, 2007).

1.11.5.1 Mezo-C Konumundan Yapılan Türevlendirmeler

Mezo-C pozisyonlarından yapılan türevlendirmeler pirolik pozisyonundaki yer değiştirmeye göre daha hızlı meydana gelir. Buradaki fonksiyonel gruplar BODIPY sentezinin ilk aşamasında kullanılan açıl klorür ve aldehitten gelir. Bu yöntem çok yönlü özelliklere sahip grupların yapıya monte edilmesi için kullanılan en yaygın yöntemdir. Bu gruplara örnek olarak iyon yakalayan ligandlar, donör ve akseptör gruplar, biyomolekül ve suda çözünebilen gruplar örnek olarak verilebilir. Mezo-C atomunun N atomu ile yerdeğiştirmesiyle aza-BODIPY olarak bilinen moleküller meydana gelir (Şekil 1.263). Aza-BODIPY'ler de yüksek molar absorplanma katsayısına ve ortalama bir floresans kuantum verimine sahiptirler. N atomu üzerindeki yalın çift yapıyı karalı yaparak HOMO-LUMO enerji aralığını etkiler. Kararlılığın artışı emisyon ve absorpsiyon spektrumunda 650-850 nm aralığında kırmızıya kayma meydana getirir (Ulrich, 2008; Raymer, 2009; McDonnell, 2006).



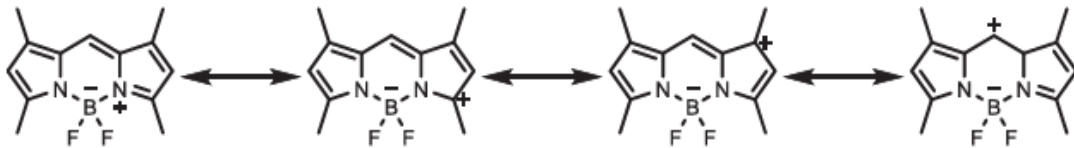
Şekil 1.263: BODIPY ve aza-BODIPY moleküllerinin yapılarının gösterimi.

1.11.5.2 1.3.5 ve 7 Pozisyonlarının Türevlendirilmesi

BODIPY çekirdeğinde elektron yoğunluğu dokuz karbon ve iki azot grubunun içerisinde yoğunlaştığından 1,3,5 ve 7 pozisyonlarında metil grupları kuvvetli nükleofiliktir. Burada 3 ve 5 pozisyonlarında metil grupları en nükleofilik davranışa sahiptir ve ortamın kısmen bazik olması durumunda kolaylıkla proton kaybederler.

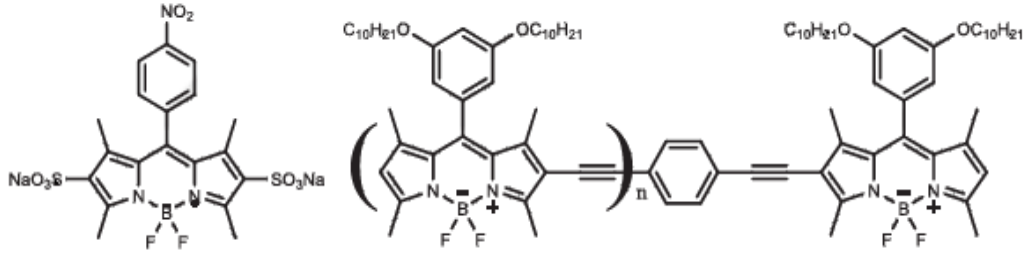
3 ve 5 pozisyonlarına konjugasyon ilavesi, 2 ve 6 pozisyonuna göre daha büyük (50-100 nm) batokromik kayma meydana getirir. Bu dört pozisyonda stirilik gruba dönüştüğünde en büyük kayma meydana gelir. 3 ve 5 pozisyonunda bulunan brom, klor ve iyot gibi iyi ayrılabilen gruplar elektron bakımından fakir BODIPY moleküllerini oluştururlar. Bu moleküller nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesi verirler. Bununla beraber 3 ve 5 pozisyonlarında halojen bulunmasıyla paladyum destekli kenetleme tepkimeleriyle yapıya etil, etenil ve aril türevli BODIPY moleküllerinin sentezi gerçekleştirilebilir.

BODIPY moleküllerinin çekirdeklerinin rezonans yapıları araştırıldığında 2 ve 6 pozisyonlarında en düşük pozitif yüke sahip olduğu görülmüştür (Şekil 1.264). Bu sebeple 2 ve 6 pozisyonları elektrofilik aromatik yer değiştirme tepkimeleri için en uygun pozisyonlardır.



Şekil 1.264: Pozitif yükün BODIPY çekirdeğinde delokalizasyonu.

Elektrofilik aromatik yerdeğiştirme tepkimelerine halojenleme, nitrolama, sülfolama ve formilleme örnek olarak verilebilir. Bu tepkimeler fazla olmamasına rağmen bu şekilde moleküllerinin sentezi yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Suda çözünmeyen BODIPY merkezinin optik özelliklerini etkilemeden suda çözünürlüğünü arttırmak için sülfogrupları kullanılır. Halojenlerin özellikle brom ve iyodun bu pozisyonlarda yapıda olması, halojensiz BODIPY'e göre emisyon ve absorpsiyon spektrumlarında daha fazla batokromik kaymaya ve sönmülemeye neden olur (Dost, 2006; Descalzo, 2008).



Şekil 1.265: 2,6 fonksiyonize BODIPY yapısına örnek moleküller.

1.11.5.3 Bor Merkezinin Türevlendirilmesi

BODIPY molekülünün yapısında bulunan BF_2 şelatındaki flor atomlarının başka atomlarla yer değiştirmesi ile yeni BODIPY molekülleri elde edilebilir. Flor atomu; karbonla yer değiştirdiğinde fotokararlı C-BODIPY, etille yer değiştirdiğinde yüksek lüminesansa sahip E-BODIPY, oksijenle yer değiştirdiğinde redoks aktif olan O-BODIPY molekülleri meydana gelir. Bor şelatının modifiyesi, floroforun Stoke kaymasını arttırdığı gözlemlenmiştir. Florun yer değiştirmesinin gerçekleşmesi için organolityum ve grignard bileşikler gibi organometalik moleküllerinin kullanılması gereklidir (Loudet, 2007).

1.11.5.4 Halka Kaynaşması

BODIPY molekülünün absorpsiyon ve emisyon spektrumlarının IR ve kızıl ötesi bölgesi aralıklarına kaydırmak için bir elektron delokalizasyon yolu gereklidir. Buda Knoevenagel kondenzasyonu ile gerçekleştirilebilir. Konjugasyonu arttırmanın bir diğer yöntemi de benzen halkasının pirol halkasına direk olarak kaynaşmasıdır.

BODIPY molekülünün çekirdeğine aromatik halka kaynaştırması uzun dalga boylu boyaların elde edilmesinde kullanılmaktadır. Bu boyalar yakın ve uzak IR ışığı yayabildiklerinden dolayı biyolojik görüntülemelerde önemli moleküller olmuşlardır (Chen, 2000).

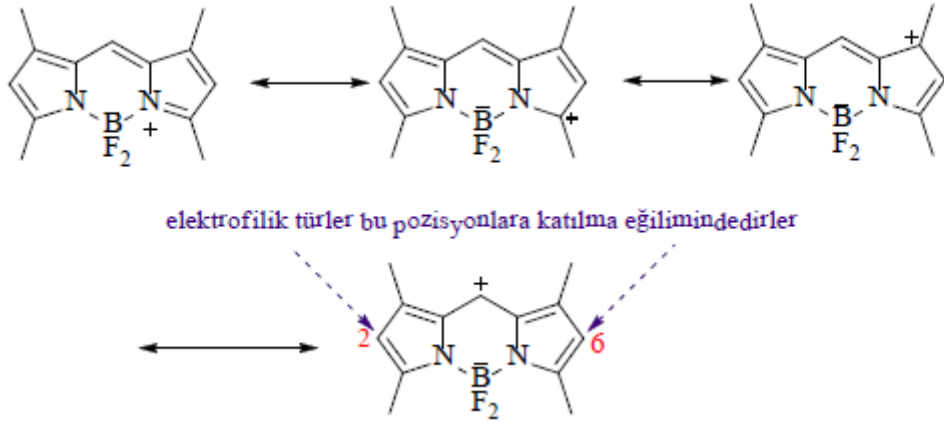


Şekil 1.266: Aromatik halka kaynaşmış BODIPY örnekleri.

1.11.6 Heteroatom Süstitüentli BODIPY'lerin Eldesi

1.11.6.1 Elektrofilik Süstitüsyon Reaksiyonlarının Kullanımı

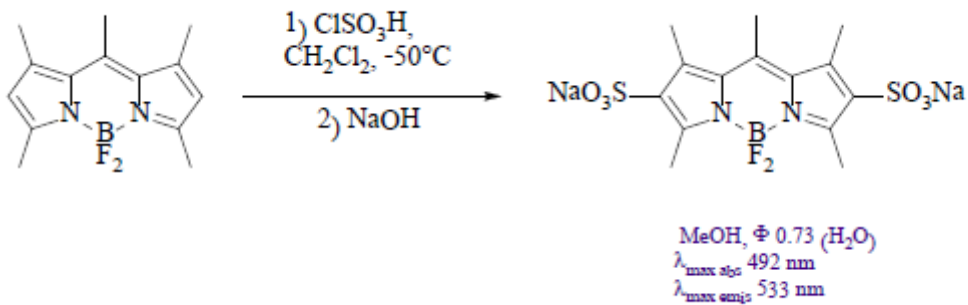
BODIPY molekülünün çekirdeğinin mezomerik yapıları dikkate alındığında 2 ve 6 pozisyonları en az pozitif yüke sahiptir. Böylece elektrofilik yerdeğiştirme tepkimelerinde 2 ve 6 pozisyonları aktif olarak önemli bir etkindir (Şekil 1.267). Araştırılan çalışmalarda pirolün pozisyonlarının dolu olduğu yapılar incelenmiştir.



Şekil 1.267: Tetrametil-BODIPY üzerinde elektrofilik atak.

1.11.6.2 Sülfolama

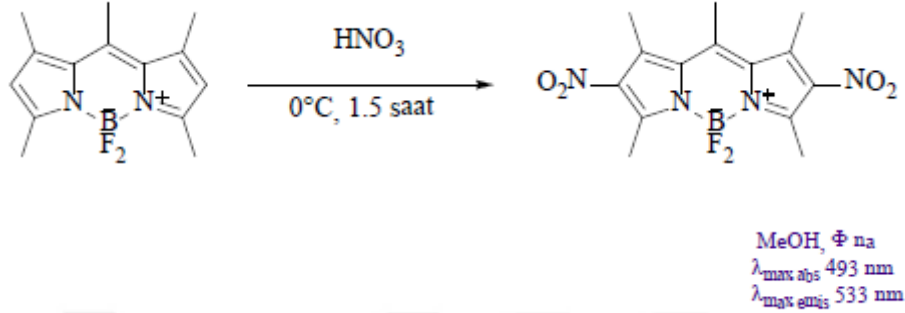
Az sayıda sülfolanmış BODIPY türevi rapor edilmiştir. Bu moleküller tetra- yada penta-süstitüe BODIPY'lerin klorosülfonik asit ile muamelesinin ardından bir baz ile nötralizasyon sonucu sentezlenmiştir (Şekil 1.268). Bir eşdeğer klorosülfonik asit kullanımıyla mono-sülfolanmış sistemler de elde edilebilir (Loudet, 2007).



Şekil 1.268: Sülfolanmış BODIPY türevi.

1.11.6.3 Nitrolama

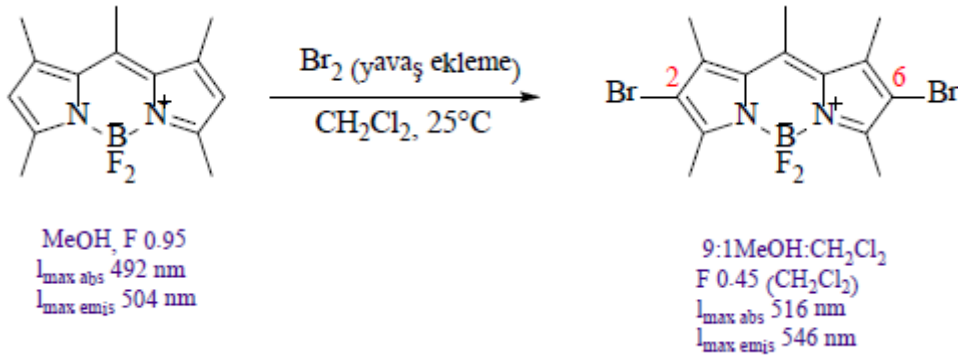
Sentetik olarak hazırlanmış Şekil 1.269’da görülen BODIPY türevi nitrik asit ile 0 °C’de oluşturulmuştur. BODIPY molekülüne nitro gruplarının bağlanması molekülün floresans kuantum verimlerinde ani bir düşüşe neden olmaktadır (Pavlopoulos, 1999).



Şekil 1.269: Nitrolanmış BODIPY türevi.

1.11.6.4 Halojenasyon

1,3,5,7,8-pentametil sübtitüe BODIPY türevi Şekil 1.270’te gösterilmiştir. Burada brom sübtitüentlerin BODIPY molekülüne bağlanması molekülün hem UV absorpsiyon hem de emisyon maksimum değerlerinin önemli bir şekilde kırmızı bölgeye kaymasına neden olurken, ağır atom etkisiyle de floresans kuantum veriminin düşmesine sebep olmuştur.

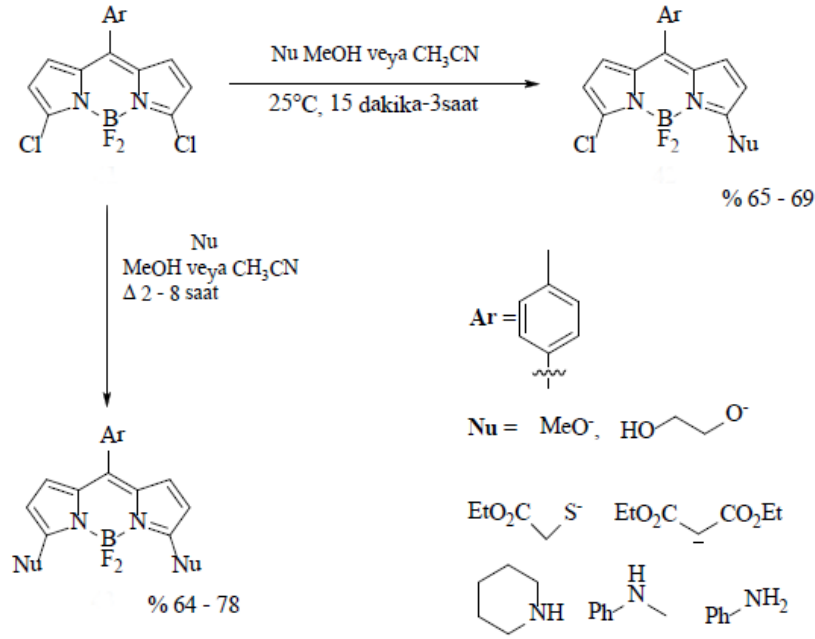


Şekil 1.270: BODIPY molekülünün türevi.

1.11.6.5 Halojenlenmiş BODIPY’lere Nükleofilik Atak

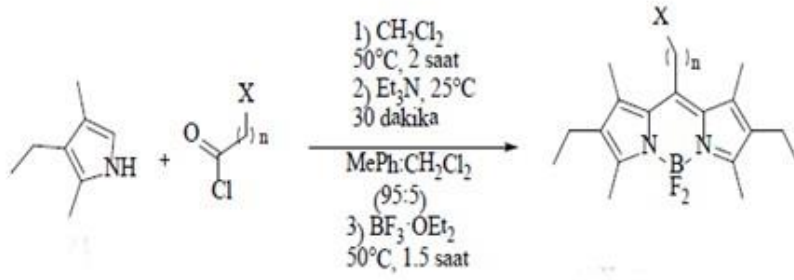
BODIPY molekülünün çekirdeğinin 3 ve 5 konumlarındaki sübtitüentleri oluşturabilmek için en çok kullanılan yöntem; uygun sübtitüe piroller ile de novo sentezleridir. Bununla beraber 3,5-dikloro-BODIPY türeviyle, nükleofilik sübtitüsyon yoluyla aynı ürün

oluşabilmektedir (Rohand, 2006; Baruah, 2005). Bu tepkimelerde şimdiye kadar nükleofiller, alkoksitler, aminler, tiyoalkoksitler ve dietilmalonat anyonu kullanılmıştır. Bu tepkimeler monosübstitüsyon basamağında durdurulabilir ya da tepkime şartları zorlanarak disübstitüsyon ürününe geçilebilir (Şekil 1.271). Diğer sentez yöntemleri ile sentezlenmesi zor olan asimetrik ve simetrik heterosübstitüe BODIPY moleküllerinin sentezi için çok kullanışlı bir yöntemdir.



Şekil 1.271: S_NAr reaksiyonları yoluyla BODIPY türevleri.

Şekil 1.271'deki yapılar için BODIPY molekülünün çekirdeğine eklenmiş elektron sağlayıcı grupların spektroskopik etkileri araştırıldığında 3 ve 5 sübstitüe yapıların hem absorpsiyon hem emisyon ve hem de floresans kuantum verimlerinde önemli ölçüde değişimler gözlemlenmiştir. 8-(ω -Haloalkil)-BODIPY türevleri oldukça kullanışlı çıkış maddeleridir. Bu yapılar 3-etil-2,4- dimetilpirolün, ω -haloaçil klorürle kondenzasyonundan kolayca sentezlenebilirler (Şekil 1.272) (Amat, 2007).

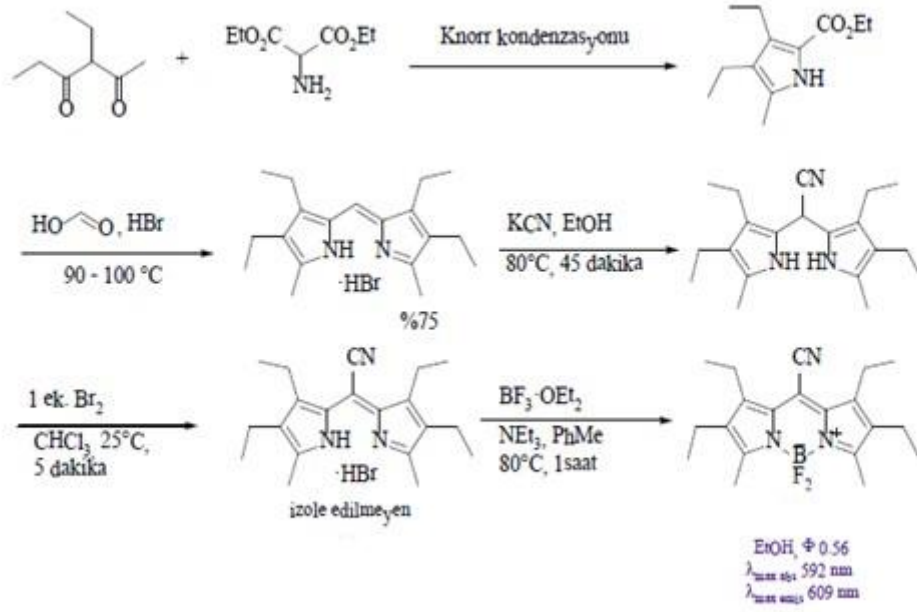


Şekil 1.272: BODIPY türevlerinin eldesi.

BODIPY molekülünün türevleri nükleofilik süstitüsyon tepkimeleriyle fonksiyonlandırılabilirler (Hiddeg, 2006; Alvarez, 2008). Bu sebeple B molekülünü içeren yapılar floresans elektrofiller, sistein kalıntılarının işaretlenmesi için disülfidler, floresans amino asitler ve metal iyonları için kimyasal algılayıcılar gibi çok fazla yapının öncüsüdürler.

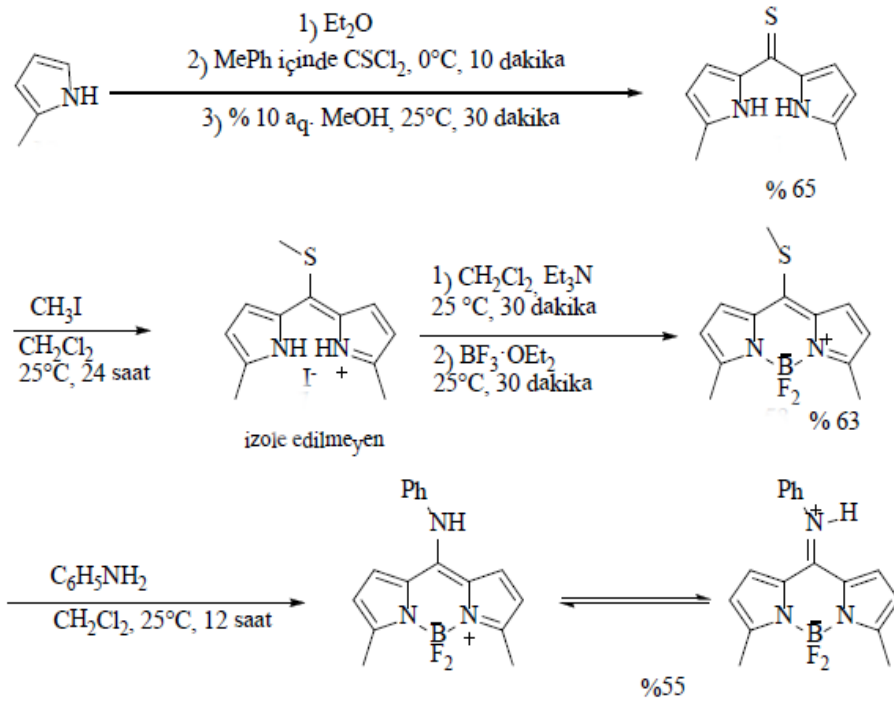
1.11.6.6 Paladyum Aracılığıyla C-H Bağlarının Türevlendirilmesi

Paladyumun katalizör olarak kullanıldığı tepkimelerle piroller türevlenebilirler (Beck, 2006; Rieth, 2004). Bu metot yeni BODIPY moleküllerinin türevlerinin elde edilmesinde kullanılmakla beraber, çiftleşme tepkimelerinden önce halojenlenmiş ya da metallenmiş bir ara ürün oluşturmadan BODIPY molekülünün çekirdeğinin konjugasyonunu genişleterek direk bir yol izlerler. Yüksek derecede floresans özellik gösteren mono ya da disüstitüe türevleri bu metotla sentezlenmiştir (Thivierge, 2007).



Şekil 1.274: Siyanit katılmasıyla siyanopirrometen-BF₂ kompleksi eldesi.

Sülfür içeren BODIPY moleküllerinin normal şartlardaki sentezi, tiyofosgenin sübstitüe pirolle olan tepkimesinden oluşan tiyoketonun sentezi ile başlar. Daha sonra oluşan bu yapının dipirrometen ara ürününü sentezlemek için çeşitli elektrofillerle tepkimesinin ardından, baz varlığında bor triflorürle etkileşmesi sonucu tiyo-BODIPY türevi sentezlenmiştir. Sentezlenen bu molekül ile *meso*-tiyoalkil gruplarının nükleofillerle yerdeğiştirme tepkimesi sonucunda anilin-sübstitüe BODIPY türevinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.275). Yeni sentezlenen moleküle amin bağlanması floresansı yok eder. Bunun sebebi amin grubundan BODIPY molekülünün çekirdeğine foto uyarımlı elektron transferidir.



Şekil 1.275: Sülfür-anilino-BODIPY türevlerinin sentezi.

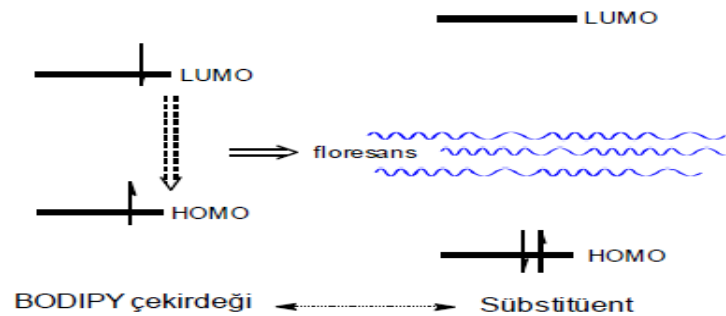
1.11.7 BODIPY Bileşiklerinin Fotofiziksel Özellikleri

BODIPY molekülünün çekirdeğine bağlı olan grupların elektron verme ya da alabilme özelliklerine bağlı olarak BODIPY çekirdeği elektron veya yük alıcı/verici olarak davranabilmektedir. Bu sebeple BODIPY moleküllerinde elektron aktarımına ait PET mekanizması, yük geçişlerine ait ICT ve RET mekanizmaları gözlemlenmiştir. Bu mekanizmalar üzerinde araştırmalar yapılarak BODIPY moleküllerinin farklı uygulama alanları ortaya çıkarılmıştır.

1.11.7.1 Işıkla Uyarılmış Elektron Aktarımı (PET)

Işıklı uyarılmış elektron transferi (Photoinduced electron transfer, PET) foton enerjisi ile uyarılmış elektronun BODIPY molekülünde bir gruptan diğer bir gruba geçişe neden olmaktadır. Bu geçiş, BODIPY molekülünün çekirdeğinden sübstitüente doğru olabileceği gibi sübstitüentten BODIPY molekülünün çekirdeğine doğru da olabilir. Burada asıl önemli olan BODIPY molekülünün çekirdeğinin ve sübstitüent grubun bağlı elektron verebilme veya alabilme yeteneğidir. Mesela sübstitüent grup eğer nitro grubu gibi elektron çekici özelliği fazla olan bir grup ise BODIPY molekülünün çekirdeği elektron donörü olarak davranacaktır. Eğer sübstitüent amin veya alkoksi grupları gibi elektron verici bir grup ise BODIPY molekülünün çekirdeği elektron akseptörü olacaktır. BODIPY

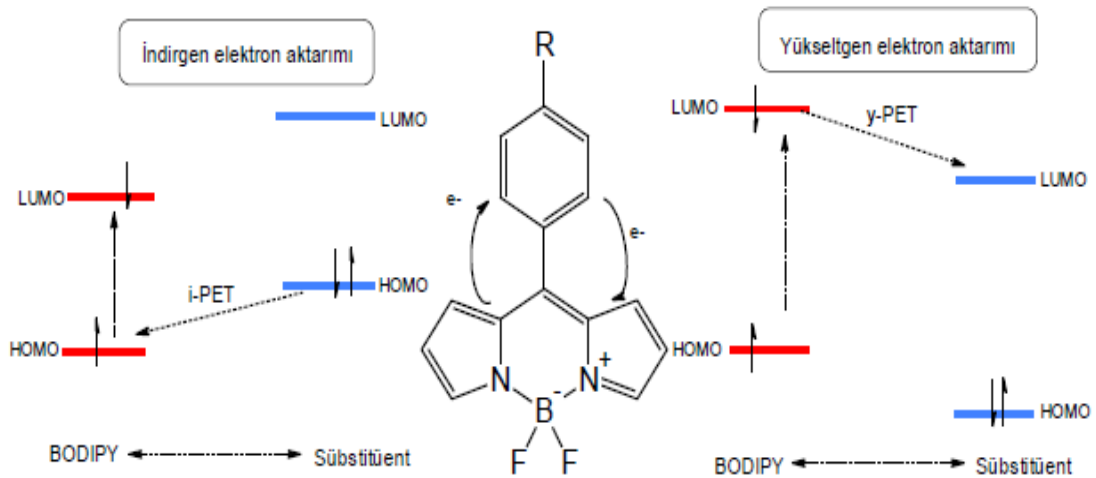
mokekülleri ile yapılan elektrokimyasal çalışmalarla BODIPY molekülü çekirdeğinin akseptör mü veya donör mü olduğuna karar verilir. BODIPY molekülünün çekirdeği indirgenmesi veya yükseltgenmesi, floresansın sönümlenmesine sebep veren bir mekanizmadır (PET). Bunun daha iyi anlaşılabilmesi için molekülün ve süstitüentin HOMO ve LUMO enerji seviyeleri üzerinden mekanizmayı açıklamak daha anlamlı olacaktır. BODIPY molekülü ışıkla uyarıldığı zaman HOMO enerji seviyesinde bulunan iki elektrondan birisi daha yüksek enerjili LUMO enerji seviyesine geçmektedir. Bu yüksek enerjili singlet durum kararsız olduğu için buradaki elektron enerjisini ışıma olarak verip eski haline yani HOMO enerji seviyesine dönmektedir. BODIPY molekülünün çekirdeğinin HOMO ve LUMO enerji seviyesi süstitüentin enerji seviyeleri arasında kalıyorsa floresans gözlemlenmektedir (Şekil 1.276). PET mekanizması Şekil 1.277’de gösterilmiştir. PET genelde BODIPY molekülünün çekirdeğinin mezo pozisyonundaki süstitüentten kaynaklanmaktadır (Loudet, 2007). Çünkü BODIPY molekülün çekirdeği ile mezo pozisyonunda bulunan süstitüentler arasında konjugasyonu sağlayan çift bağlar bu iki pozisyonun birbirlerine dik olması nedeniyle çakışmamaktadır. Bu durum nedeniyle mezo pozisyonuna bağlı süstitüentler molekülün absorpsiyonuna fazla etki etmemektedir. Fakat BODIPY molekülünün çekirdeği ile meso grubu arasında oluşabilecek bir elektron aktarımı her zaman bağ üzerinden olmak zorunda değildir. PET mekanizmasına göre elektron geçişi bağ üzerinden olmamaktadır ve özellikle mezo pozisyonunda fenil grubuna bağlı nitro grubu gibi elektron çekici veya amin grubu gibi elektron verici süstitüentlerin bulunması halinde PET mekanizması uyarınca floresans sönümlenmektedir. Ayrıca bu tür grupların fenil halkasının hangi konumunda olduğu da önemlidir. Örneğin nitro grubu meta pozisyonunda olduğunda PET mekanizmasına bağlı olarak BODIPY molekülü floresans göstermezken para pozisyonuna bağlı BODIPY molekülü floresans göstermektedir.



Şekil 1.276: BODIPY molekülünün floresans göstermesi ve enerji seviyeleri.

İki çeşit PET mekanizması vardır. Bunlar indirgen ve yükseltgen mekanizmalardır. Her iki halde de PET sönümlenmeye neden olur. Bu mekanizmaların temelinde BODIPY molekülünün çekirdeği ile bu çekirdeğe bağlı sübstitüentin birbirlerine göre bağlı olarak HOMO ve LUMO seviyeleri vardır. İndirgen PET gerçekleşmesi için BODIPY molekülünün çekirdeğine bağlı sübstitüentin HOMO enerji seviyesinin BODIPY molekülünün çekirdeğinin HOMO ve LUMO enerji seviyelerinin arasında olması gerekmektedir. Bu koşul sağlandığında, BODIPY molekülünün çekirdeği uyarıldığı zaman sübstitüentin dolu HOMO enerji seviyesinden BODIPY molekülünün çekirdeğinin HOMO enerji seviyesine elektron aktarımı gerçekleşir ve floresans sönümlenir (Loudet, 2007).

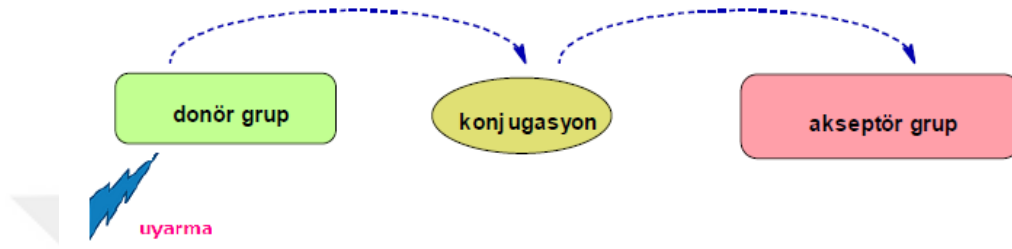
Yükseltgen PET mekanizmasının gerçekleşmesi için ise BODIPY molekülünün çekirdeğine bağlı sübstitüentin LUMO enerji seviyesinin BODIPY molekülünün çekirdeğinin HOMO ve LUMO enerji seviyelerinin arasında olması gerekmektedir. Bu halde BODIPY molekülünün çekirdeği uyarıldığı zaman uyarılan elektron temel singlet haline geçmek yerine sübstitüentin boş LUMO enerji seviyesine geçer. Sonuç olarak floresansın olabilmesi için ana şart olan uyarılmış singlet halinden temel singlet hale geçme durumu gerçekleşmediği için floresans sönümlenir. İndirgen ve yükseltgen PET mekanizmalarında BODIPY molekülünün çekirdeğine bağlı sübstitüentin elektron çekme veya verme yeteneği son derece önemlidir. Mezo pozisyonunda olan fenil grubunda alkil veya alkoksi grupları gibi elektron veren grupların bulunduğu halde indirgen PET, nitro gibi elektron çekici grupların bulunduğu halde yükseltgen PET mekanizmaları gerçekleşir (Boens, 2012).



Şekil 1.277: İndirgen ve yükseltgen elektron aktarımı.

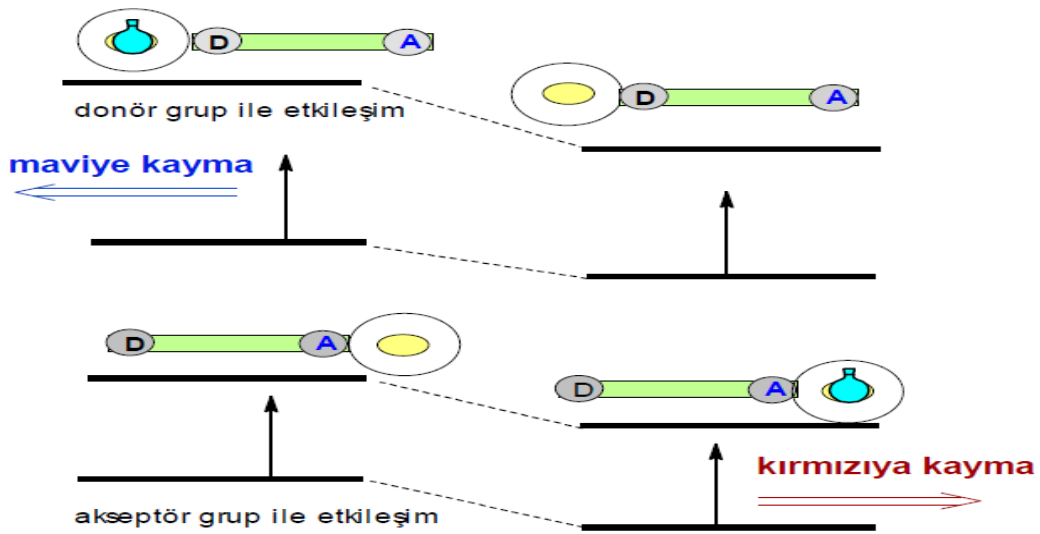
1.11.7.2 Molekül İçi Yük Transferi (ICT)

ICT mekanizması, molekül içinde elektrik yükünün transferini içerir. ICT mekanizmasında BODIPY moleküllerinde elektron veren grup ve elektron alan grup bulunur. BODIPY molekülünün çekirdeği elektron veren grup olarak davranır. ICT mekanizmasında elektron transferi çift bağlar üzerinden gerçekleşir. Işıkla uyarılan donör grupta uyarılan elektron konjuge grup üzerinden elektron alan akseptör gruba iletilir (Şekil 1.278).



Şekil 1.278: Molekül içi yük transferi.

Donör ve akseptör gruplar birbirlerinden uzakta ise konjugasyon olamayacağı için ICT olmaz. Bu mekanizmanın pH'a ve çözücüye bağlılığı çok yüksektir (Boens, 2012). Mekanizma çözücüye ve ortamın asitliğine bağlıdır. Buda ICT'de molekülün tamamında elektriksel yükün yer değiştirmesine bağlı olarak molekülün momentinde değişmelere neden olur (Şekil 1.279).



Şekil 1.279: pH'a ve çözücüye bağlı floresans değişimi.

BODIPY molekülünün çekirdeğine elektron verici bir grup bağlandığı zaman, yapıda H⁺ veya geçiş metalleri gibi katyonlarla etkileşirse, elektron veren grubun donör özelliği azalır ve bu konjugasyonun azalmasına neden olur (Boens, 2012). Bu olayda S₀- S₁ geçişine ait kararlılığı azaltır ve sonuç olarak floresansta daha kısa dalga boylarına (maviye) kayma gözlenir (Şekil 1.279). Bununla beraber BODIPY molekülünün çekirdeğine bağlı olan ve akseptör olarak davranan grupla etkileşen bir katyon elektron alan sübstituent grubun akseptör özelliğini düşürür. Böylece geçiş halinin kararlılığı artar ve daha uzun dalga boylarına (kırmızıya) kayma meydana gelir (Loudet, 2007). Genel olarak PET ve ICT arasındaki temel farklar Tablo 1.18’de belirtilmiştir.

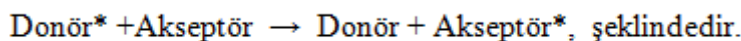
Tablo 1.17: PET ve ICT arasındaki farklar.

PET	ICT
Floresans ya çok azdır veya yoktur	Floresans hep vardır ancak Stoke’s kaymaları görünür
Elektron delokalizasyonuna bağlılığı azdır	Elektron delokalizasyonu önemlidir
Yaygın olarak nitel analizlerde kullanılır	Yaygın olarak nicel analizlerde kullanılır

Molekül içi yük transfer mekanizması daha çok 3,5-pozisyonlarında yapılan yapıda çift bağ uzatması gerçekleştiği hallerde gözlemlenir. Bunun sebebi yük transferinin çift bağlar üzerinden olmasıdır.

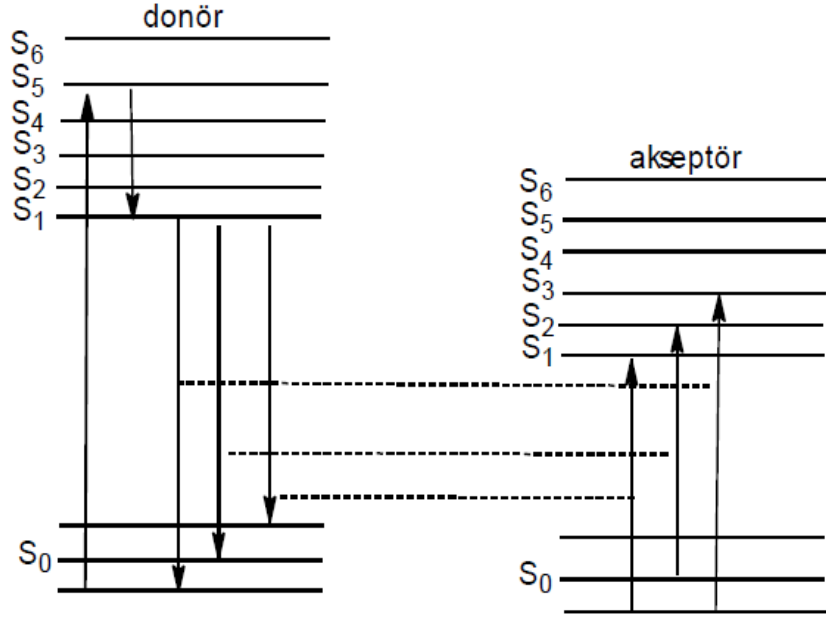
1.11.7.3 Rezonans Enerji Transferi (RET)

RET mekanizması aynı molekülde iki farklı floresans yapan grup olduğu zamanlarda gözlemlenebilir. Bu floresans yapan gruplardan bir tanesi gelen fotonları absorplar ve daha sonra enerjisini diğer gruba aktarır. RET mekanizması Şekil 1.280’deki gibi ifade edilebilir. RET mekanizmasının genel ifadesi;

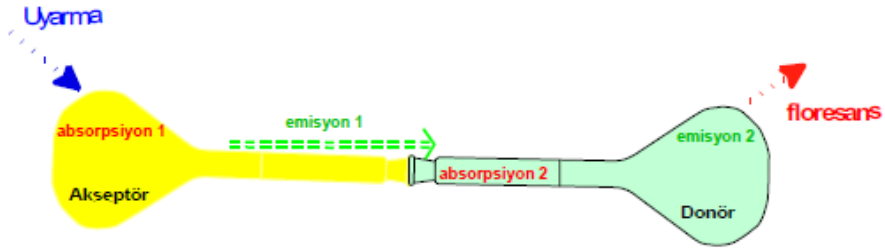


RET mekanizmasının oluşabilmesi için floresans gösteren grupların absorpsiyon ve emisyon pikleri çakışmalıdır. Yani; floresans gruplardan bir tanesi ışınla uyarıldığında uyarma dalga boyundan daha büyük dalga boyunda emisyon yapacaktır. Emisyonun dalga

boyu diğer molekülün uyarılma dalga boyuna denk olduğunda bu floresans grup birinci gruptan bu enerjiyi alır ve uyarılmış hale geçer, daha sonra emisyon olarak aldığı enerjiyi ışımaya, floresans olarak yayar (Şekil 1.280 ve 1.281) (Boens, 2012).

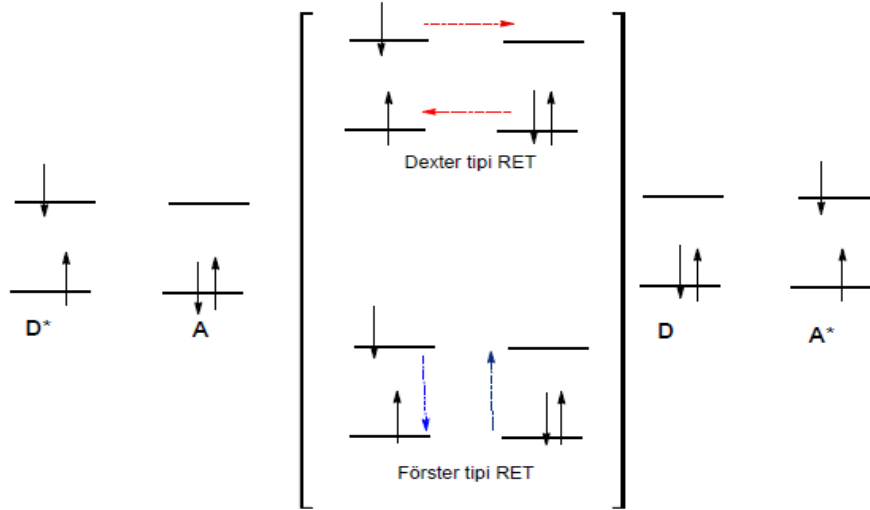


Şekil 1.280: Rezonans enerji transferi.



Şekil 1.281: RET mekanizmasının genel gösterimi.

Förster ve Dexter türü olmak üzere RET mekanizmaları ikiye ayrılır. Bu ikisi arasındaki fark ise enerji geçişinin bağ üzerinden veya moleküller arası boşluktan olmasından kaynaklandığı gözlemlenmiştir (Şekil 1.282).



Şekil 1.282: Förster ve Dexter türü RET mekanizması gösterimi.

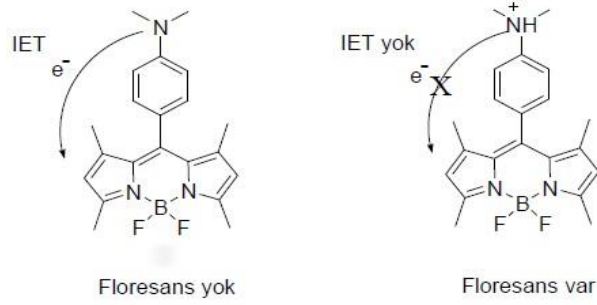
Dexter türü enerji transferi “bağ üzeri elektron transferi” olarak bilinmektedir. Bu mekanizmanın temelinde akseptör ile donör grup arasındaki orbital eşleşmesi bulunmaktadır. Bu mekanizmaya göre donör ve akseptör grupların Şekil 1.282’de gösterildiği gibi HOMO ve LUMO enerji seviyeleri arası karşılıklı elektron transferi gerçekleşir. Bu transfer iki grubun orbital-orbital eşleşmesi yapmasına bağlıdır. Genel olarak birbirlerine 10 Å’den daha kısa uzaklıkta bulunan iki kromofor arasında olduğu gözlemlenmiştir. Förster türü enerji transferi ise orbital eşleşmesine bağlı değildir. Bu sebeple donör ve akseptör gruplar arasında konjugasyon olmayabilir. Förster türü enerji transferinde önemli olan olaylar kromoforların emisyon ve absorpsiyon piklerinin birbiriyle çakışması, donör ve akseptör gruplar arası uzaklık, donör grubun floresans kuantum verimi sayılabilir. Förster türü enerji transferi mekanizmasında verici grubun flüoresans kuantum verimi azalırken alıcı grubun artmaktadır (Boens, 2012).

1.11.8 BODIPY Moleküllerinin Uygulama Alanları

1.11.8.1 pH Sensörü Olarak Kullanımı

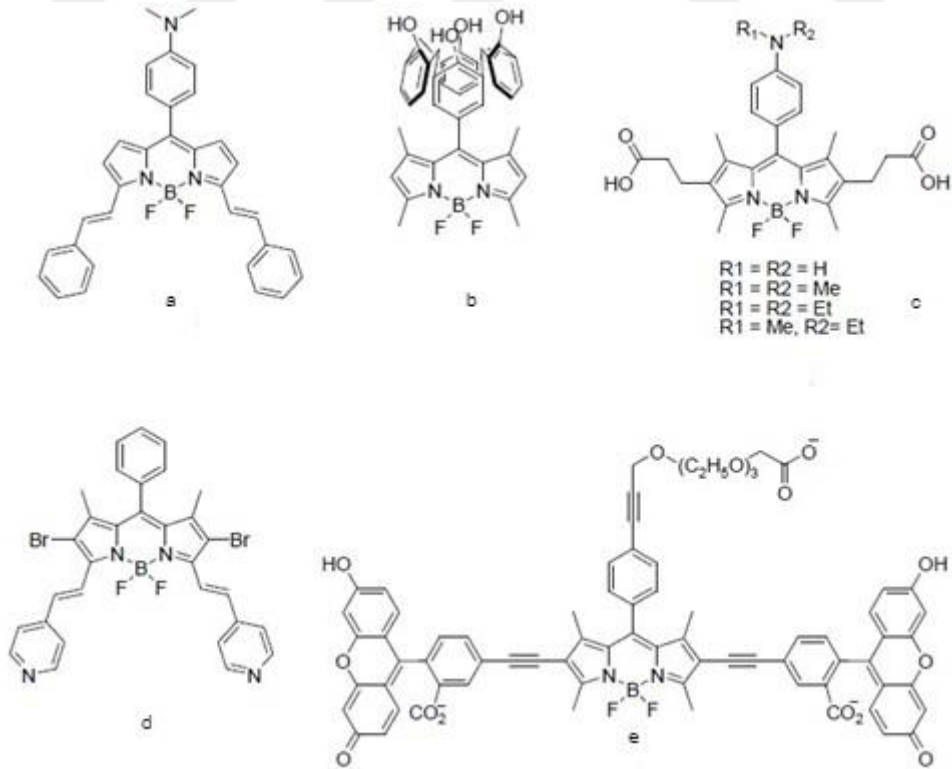
BODIPY moleküllerinin pH sensörü olarak kullanılmasıyla ilgili ilk çalışmalar Daub ve Wolfbeis tarafından gerçekleştirilmiştir. BODIPY molekülleri kullanılarak elde edilen ilk pH sensörü (Şekil 1.283) nötral ve bazik ortamda floresans yapmazken ortam asidik olduğunda floresans oluştuğu ve şiddetinin ortamın asitliği arttıkça arttığı gözlemlenmiştir. Molekül nötr durumdayken indirgen IET sebebiyle floresans gözlemlenmez. Fakat mezo-anilin protonlandığı zaman bu grubun HOMO seviyesi düşer ve indirgen IET

gerçekleşmez. Molekül bu şekilde floresans yapmaya başlar (Şekil 1.283) (Kollmannsberger, 1997; Werner, 1997).



Şekil 1.283: IET'nin ortadan kalkması ile asidik ortamda floresans yapan bir molekül.

Elde edilen bu yapının ardından Daub ve Wolfbeis IET mekanizmasından yola çıkarak bazik ortamda çalışabilen bir molekül tasarlamışlardır (Gareis, 1997). Bu çalışmaların ışığında daha sonraki zamanlarda IR'de ışımaya yapan (Şekil 1.284a), nötral bölgede kullanılabilen (Şekil 1.284b), biyolojik sistemlerde çalışabilen (Şekil 1.284c) ve RET mekanizması kullanılarak ratiometrik çeşitli BODIPY temelli pH sensörleri geliştirilmiştir.

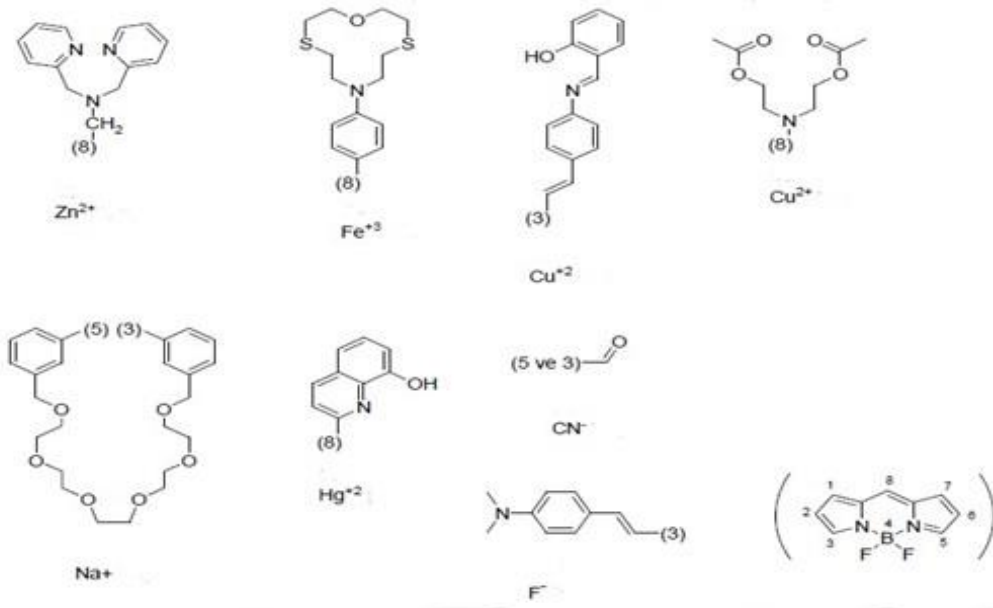


Şekil 1.284: BODIPY temelli çeşitli pH sensörleri.

Kobayashi ve arkadaşları tarafından geliştirilen (Şekil 1.288c) BODIPY molekülleri kanserli hücreleri görüntülemeye kullanılmıştır (Urano 2008). Elde edilen moleküllerde mezo-fenil üzerindeki amin grubu IET'ye sebep olduğu için tümörlü hücrelerin dışındaki nötral bölgelerde floresans vermediği gözlemlenmiştir. Eğer moleküller asidik (pH=5-6) tümörün içine girdiğinde amin protonlanarak IET kesilir. Molekül floresans yaparak kanserli hücreler seçimli olarak görüntülenebilir. BODIPY molekülündeki N atomu üzerindeki farklı atom veya gruplar pK_a değerleri farklı (3.8-6.0) moleküller sağlamaktadır.

1.11.8.2 Anyon ve Katyon Sensörü

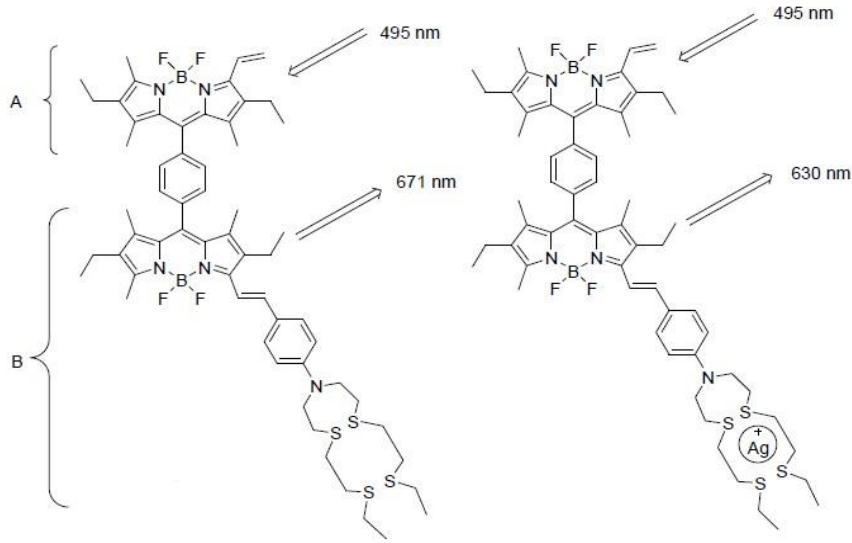
RET ve IET mekanizmaları kullanılarak çeşitli BODIPY temelli anyon ve katyon sensörleri geliştirilmiştir (Şekil 1.285). Anyon/katyon sensörlerinde reseptör grup büyük oranda ya da sadece belirli bir anyon/katyon ile etkileşim yapmalıdır. Diğer anyon/katyonların varlığı molekülün floresans özelliklerinin değişimine sebep vermemelidir.



Şekil 1.285: BODIPY molekülünün çekirdeğinden yararlanılarak üretilen anyon ve katyon sensörleri.

RET mekanizması kullanılarak gümüş katyonunun nicel analizi gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.286). Modifiye edilmemiş BODIPY molekülünün çekirdeği (A) 495 nm'de absorpsiyon yaparken, modifiye edilmiş çekirdek (B) aynı dalga boyunda absorpsiyon yapmadığı görülmüştür. Molekül 495 nm ışık ile uyarıldığında A kısmının absorbe ettiği ışık B kısmı

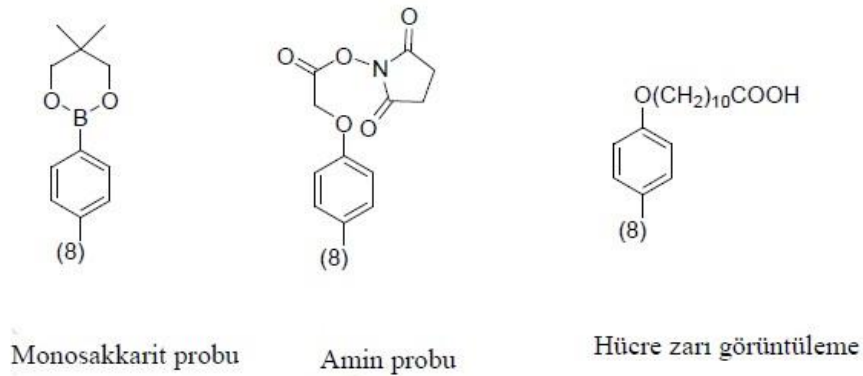
tarafından alınıp floresans olarak verilmektedir. Bu floresansın dalga boyu 671 nm iken molekül gümüş iyonu ile etkileşim oluşturduğunda bu değer 630 nm'ye kaymaktadır.



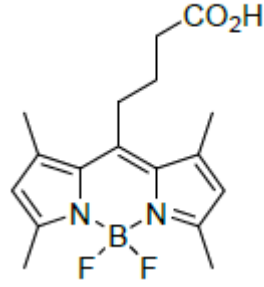
Şekil 1.286: RET mekanizması ile çalışan bir Ag^+ sensörü (Coskun, 2005).

1.11.8.3 Biyomolekül Problemleri ve Biyolojik Sistemlerin Araştırılması

BODIPY moleküllerine bağlanılabilen fonksiyonel grupların biyomoleküllerle kimyasal bağlar oluşturması sağlanabilir. Böylelikle floresan monosakkarit ve amin problemleri elde edilmiş ve bu moleküllerin florometrik yöntemler ile analizi gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.287). Sugawara ve arkadaşları; oleik asit içeren kesecikleri, kendi sentzedikleri BODIPY molekülleri sayesinde floresans mikroskobu ile gözlemlemişlerdir (Şekil 1.287). Şekil 1.288'de bir kolesterol probu gösterilmektedir (Li, 2006).



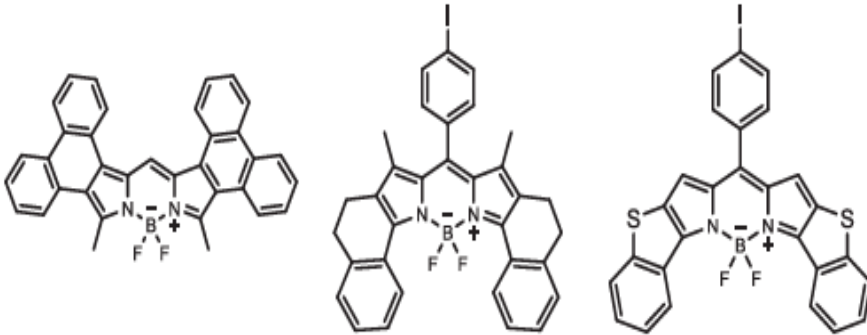
Şekil 1.287: Biyolojik sistemlerde kullanılan bazı BODIPY temelli moleküller.



Şekil 1.288: Kolesterol probu olarak kullanılan BODIPY temelli molekül (Li, 2006).

1.11.8.4 BODIPY Moleküllerinin Boyalarda Kullanımı

Uzak ve yakın IR ışığı yayan boyalar, biyolojik görüntülemeye önemli moleküllerdir. BODIPY molekülünün çekirdeğine aromatik halka kaynaştırması uzun dalga boylu boyaları elde etmekte kullanılmaktadır (Şekil 1.289). Çeşitli benzen, süstitüe benzen, indol, izoindol ve daha büyük aromatik sistemleri kaynaşık olarak bulunduran BODIPY molekülünün çekirdekleri serbest yapıdaki benzerlerine kıyasla kırmızıya kaymış, daha parlak ışık yayan floroforları oluşturabilir. Tüm bu değişik BODIPY molekülünün çekirdeğinin modifiye etme yollarının hepsi boyaların yoğunluğunu büyük oranda artırır. Kolayca sentezlenebilen ve fonksiyonlandırılabilen bu küçük moleküllerin kullanım alanları oldukça yaygındır (Chen, 2001).

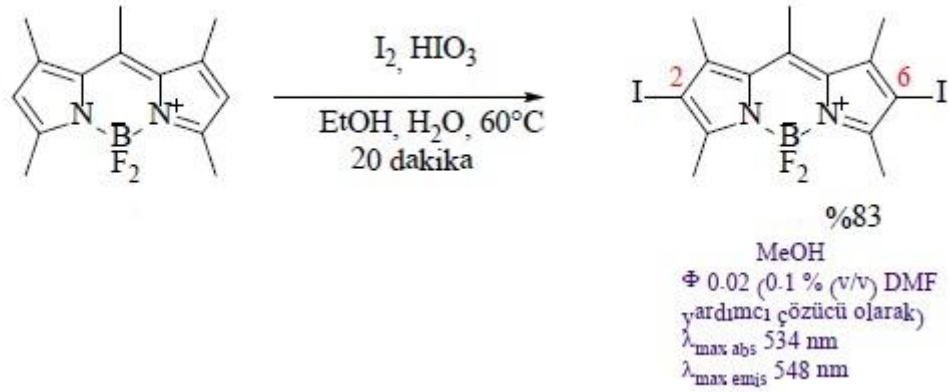


Şekil 1.289: Aromatik halka kaynaşmış BODIPY molekülleri.

1.11.8.5 BODIPY Moleküllerinin Foto Uyarıcı Olarak Kullanımı

BODIPY molekülünün çekirdeğine 2,6-Diiyodo-tetrametil bağlandığı zaman elde edilen BODIPY türevi foto uyarıcı olarak kullanılmaktadır (Şekil 1.290). Bu molekül BODIPY

molekülünün çekirdeğinde UV-absorbsiyon ve emisyon değerlerini maksimum alana kaydırır. Floresans kuantum verimini büyük oranda düşürür. Ayrıca BODIPY molekülleri güneş pilleri ve moleküler mantık kapılarının tasarlanmasında kullanılır.



Şekil 1.290: BODIPY temelli foto uyarıcı olarak kullanılan molekül.

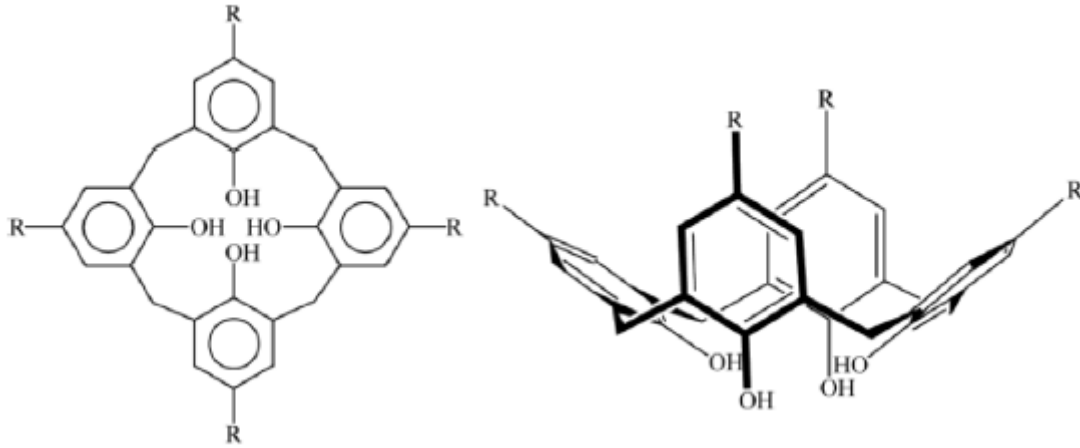
1.12 Kaliksarenler

1.12.1 Kaliksarenlerin Tarihçesi

Kaliks[n]aren terimi Yunanca'da taç veya vazo anlamına gelen “chalice” ve organik kimyada, moleküllerdeki halkayı ifade eden “aren” kelimelerinden türemiştir. Moleküldeki “n” ifadesi bağlı olan fenolik grupların sayısını belirtmektedir. Kaliks[n]arenler, formaldehit ile *p*-süstitüe fenoller arasında, bazik ortamdaki kondenzasyon tepkimesi sonucu meydana gelirler. Kaliks[n]arenler hidroksil gruplarına göre orto pozisyonundan metilen köprüleri ile birbirine bağlanarak oluşan, halka yapılı esnek oligomer moleküllerdir (Gutsche, 1978).

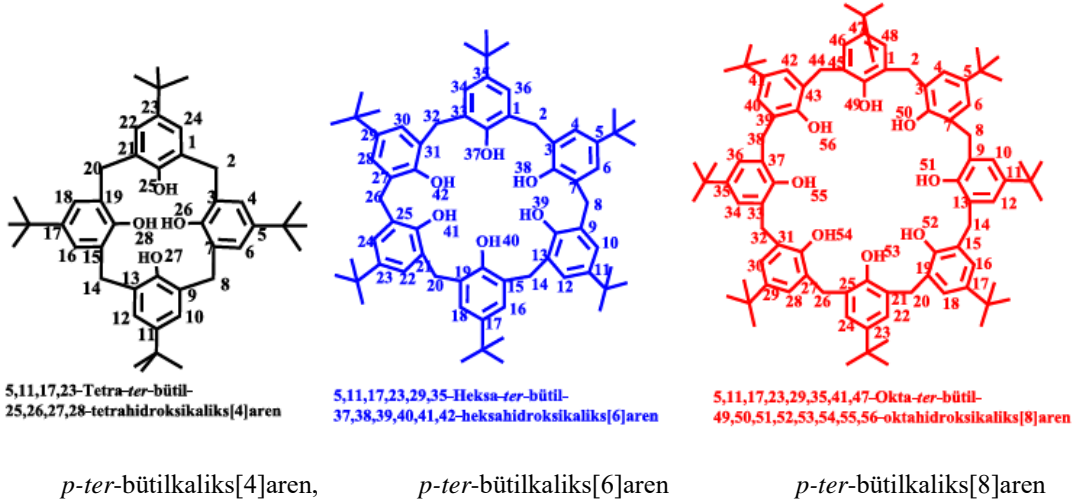


Şekil 1.291: Bir kaliks krateri ile bir kaliks[4]arenin bir moleküler modelinin karşılaştırılması.



Şekil 1.292: Kaliks[4]arenin düzlemsel (sol) ve üç boyutlu (sağ) gösterimi.

Kaliksarenler makrosiklik moleküller olduğundan IUPAC sistemine göre isimlendirilmesi zordur. Gutsche bu molekülleri isimlendirmede yeni bir öneri sunmuştur. Gutsche, farklı substitue fenoller için kaliksarenler isimlendirilirken fenolün substitue kısmını kaliksarenlerin önüne yazmıştır. Bu öneri 1978 yılındaki IUPAC kongresinde kabul edilmiş bu moleküller isimlendirilmiştir (Gutsche, 1989).



Şekil 1.293: Kaliks[n]arenlerin IUPAC (üstte) ve Gutsche tarafından isimlendirilmesi.

1.12.2 Kaliksarenlerin Kompleks Oluşumu

Birçok kaliksaren katı hal kompleksleri oluşturur, bu özellik bileşiklerin yapıları oluşturulmadan önce bile gözlemlenmiştir. Fenolden türetilmiş kaliksarenler arasında,

örneğin, *p*-tert-butilkaliks[4]aren, kloroform, benzen, toluen, ksilen ile veya anisol; *p*-tert-butilkaliks[5]aren, izopropil alkol ve aseton ile kompleksler oluşturur. Bununla birlikte konuk molekülün kaliksaren tarafından tutulma kuvveti, seri içinde büyük ölçüde değişir. Döngüsel tetramer ve heksamer misafirlerini çok sıkı tutarken, vakum altında yüksek sıcaklıklarda uzun ısıtmadan sonra bile kalan miktarları muhafaza edilir. Döngüsel oktamer oda sıcaklığında ve atmosferik basınçta birkaç dakika bekledikten sonra konuk kloroformunu kaybeder. Döngüsel oktamer, kloroformdan ayrıldıktan sonra beyaz bir toza dönüşerek kristalleşir. Kaliksaren kristalize edilirken çözücü içindeki karbon ve hidrojen analiz değerleri dikkate alınmalıdır (Brouwer, 1996; Atwood, 1991; Ross, 1997).

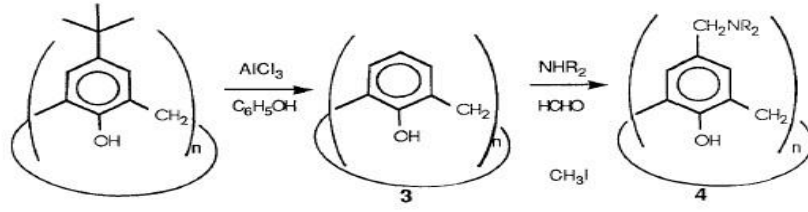
1990'lardan ve günümüze kadar oldukça fazla katı hal kaliksaren kompleksi için X ışını verileri rapor edilmiştir. Bunlardan bazıları; konuk kaynaklı asimetri gösteren *p*-tert-butilkaliks[4]aren nitrobenzen kompleksi, *p*-metil kompleks teorisini araştırmak için *p*-tert-butilkaliks[4]arenin *n*-pentan ve sikloheksan kompleksleri, H₂O ve aromatik *p* elektronları arasındaki hidrojen bağı için *p*-sulfonatokaliks[4]arenin sodyum tuzunun H₂O kompleksi, *p*-tert-butilkaliks[7]arenin piridin kompleksi, bir kaliks biscrown bileşiğinin MeNO₂ kompleksleri ve bir piridin köprülü kaliksarendir (Mayzel,1995).

Katı hal kaliksaren komplekslerinin yapısının belirlenmesi, X-ışını kristalografina zengin bir araştırma alanı sağlamıştır. Bununla birlikte, kaliksaren kompleksasyonunun ana odağı, çözücü kompleksler olmuştur.

Komplekslerin kesin yapıları en çok doğrudan X-ışını kristalografisi ile elde edilir. Ayrıca bir kaliksarenin kompleksleşme etkinliğinin önemi ve faydasının, sadece kompleksleşme sabitinin mutlak büyüklüğüne değil, aynı zamanda bir konukçu olarak bir grup misafir arasında ayırım yapma yeteneği de göz önünde bulundurulmalıdır (Mayzel,1995).

1.12.2.1 Üst Kenar İşlevselleştirme Prosedürleri

İşlevselleştirilmiş kaliksarenler, potansiyel katalizörler olarak ilgi çekicidir ve çeşitli varlıkların siklik oligomerlerin hem üst hem de alt kenarlarına bağlanması için önemli bir çaba sarf edilmiştir. Üst kenar işlevselleştirmesi, alüminyum klorürle katalize edilen debutilasyon ve ardından, elektrofilik ikame yolu ile gerçekleştirilir. Şekil 1.294'te görüldüğü gibi Mannich bazlarını (4) vermek için debutillenmiş bir kaliksarenin (3) formaldehit ve çok çeşitli dialkilaminlerle yoğunlaştırılmasını içerir (Gutsche, 1985).



Şekil 1.294: Fonksiyonel kaliksarenlere *p*-kinonemethide yolu.

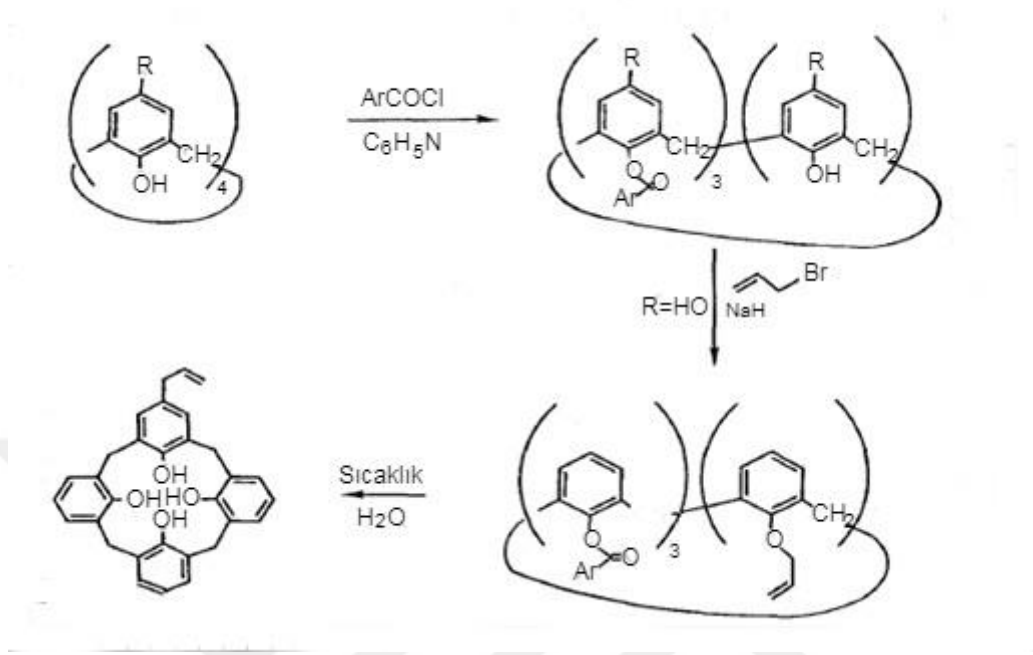
1.12.2.2 Kaliksarenlerin Alt Kenar İşlevselleştirilmesi

Kaliksarenlerin alt kenarındaki OH grupları, ikame edicilerin tanıtımı için hazır bir kulp sağlar ve bu sayede çok sayıda ester ve eter yapılmıştır. Kaliks[4]arenlerinin aroilasyonu Tablo 1.18’de gösterilen aroil halojenürler kullanılarak incelemeler yapılmıştır. Ürünlerin uygunluğu ¹H-NMR ölçümleri ile belirlenmiştir. Tablo 1.19’da gösterilen ürün karışımları, konformasyonel ara dönüşüm oranı ile türetme hızı arasındaki rekabetin sonucu olarak yorumlanır, birincisi ne kadar yavaş ve ikincisi ne kadar hızlı olursa, koni konformerinin oluşumu o kadar muhtemel olacaktır (Gutsche, 1985).

Tablo 1.18: *p*-allilikaliks[4]arenin aroilasyonundan elde edilen ürün bileşimi ve *p*-süstitüe ArCOCl ile *p*-tert-butikaliks[4]aren.

<i>p</i> -R grubu ile ArCOCl	δ_{para}	Ürün	
		<i>p</i> -allilikaliks[4]aren	<i>p</i> -tertbutikaliks[4]aren
OCH ₃	-0.27	1,3-alt	koni (%90) 1,3-alt (%5)
C(CH ₃) ₃	-0.20	1,3-alt	koni (%80) 1,3-alt (%20)
CH ₃	-0.17	1,3-alt	koni (%90) 1,3-alt (%5)
H	0	1,3-alt	koni (%98) 1,3-alt (%0,001)
Br	0.23	1,3-alt	koni
CN	0.66	koni	koni
NO ₂	0.76	koni	koni

Çözücü etkilerinin tepkimelerde rol oynadığı gösterilmiştir. Örneğin, THF yerine piridin kullanımı kaliks[4]arenlerden triaroilatlar elde etmek için bir yol sağlar (Şekil 1.295).

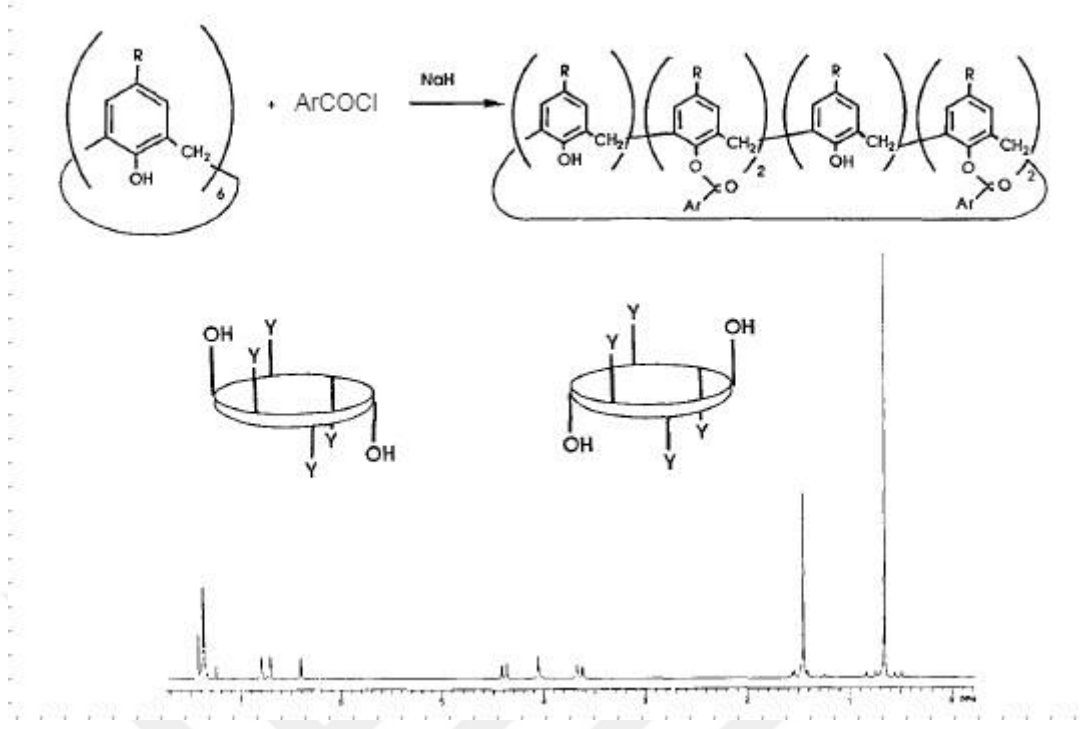


Şekil 1.295: Tribenzoat yoluyla *p*-monoalkilikaliks[4]arenin sentezi.

Sterik etkilerin, örneğin mükemmel bir di aroilat verimi sağlayan ve bir çift boşluklu kaliksarenin sentezi için bir başlangıç materyali olarak 3,5 dinitrobenzoil klorür tepkimesiyle, aroilasyon tepkimesinin sonucunu etkilediği gözlemlenmiştir.

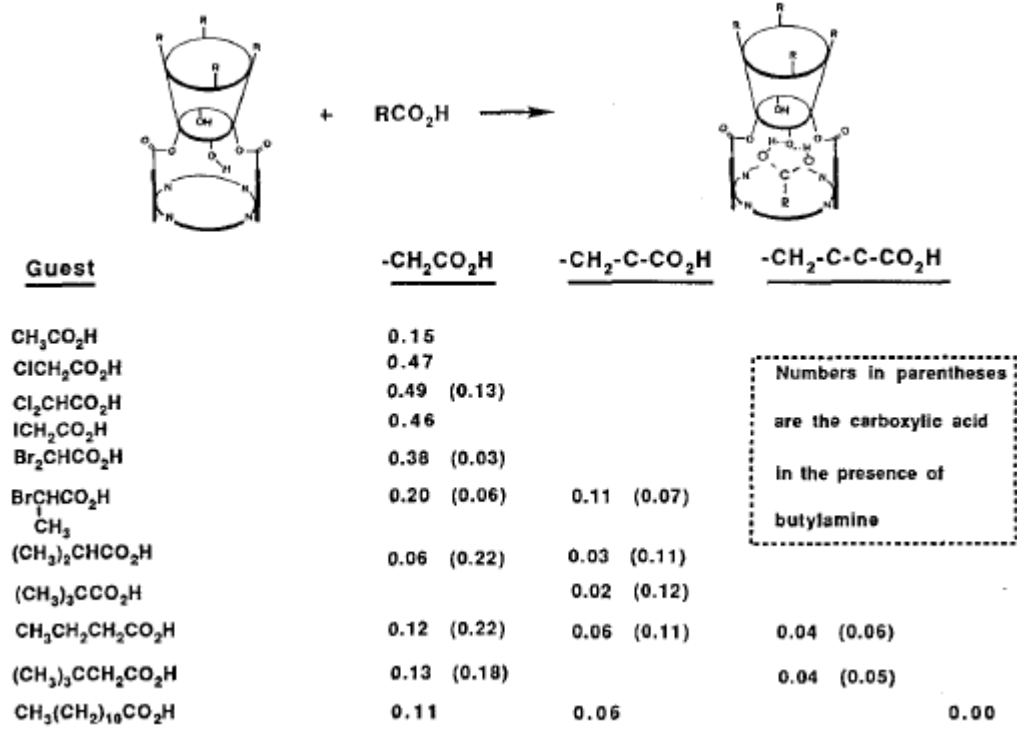
1.12.2.3 Organik Moleküllerin Sulu Olmayan Kompleksasyonu

Kaliksarenlerin asetonitril çözeltilisindeki aminlerle etkileşimi biraz detaylı bir şekilde incelenerek ve kaliksarenlerden amine bir protonun aktarıldığı, bir kaliksaren anyonu ve bir amonyum iyonu üreten iki aşamalı bir dizinin gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Bununla birlikte organik çözeltideki diğer organik moleküllerin çoğunda, basit kaliksarenler veya kaliksaren türevleri, güçlü kompleksler oluşturmada çok az eğilim göstermiştir. Bir kaliks[4]arenin fazla NaH ve *p*-nitrobenzoil klorür ile muamele edilmesiyle hazırlanan bu bileşiğin yapısı ¹H-NMR çalışmaları ile gösterilmiştir. ¹H-NMR özelliklerinin daha yakından incelendiğinde, muhtemelen aromatik kısımların diğer aromatik kısımlar tarafından yaratılan boşluğu doldurmak için içe doğru eğildiği, böylece harici konuk molekülleri dışarıda bırakan bir form olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 1.296: Tetra-(*p*-nitrobenzoiloksi)-kaliks[6]arenlerin yapısı.

Çift boşluklu kaliksarenler, organik çözücüler içinde kompleksler oluşturma konusunda önemli bir eğilim göstermektedir. Özellikle, karboksilik asitlerin asidik bileşiklerle etkileşime girmeleri amaçlanmaktadır. Burada karmaşıklık derecesi, konuk molekülün rezonanslarının kimyasal değişimlerdeki değişikliklerin büyüklükleri bir ölçü olarak alınmıştır. Asetonitril kadar zayıf asidik moleküller bile çift boşluklu kaliksarenler önemli $^1\text{H-NMR}$ kaymaları gösterir (Gutsche, 1987).



Şekil 1.297: Karboksilik asitlerle çift boşluklu kaliksarenin kompleksleşmesi.

<u>Guest</u>	<u>H_{orto}</u>	<u>H_{meta}</u>	<u>H_{para}</u>
Phenol	0.04	0.05	0.06
o-Nitrophenol	0.01 (0.02)	0.02 (0.02)	0.02 (0.02)
m-Nitrophenol	0.02 (0.09); 0.03 (0.12)	0.13 (0.08)	0.25 (0.13)
p-Nitrophenol	0.04 (0.14)	0.10 (0.08)	
2,4-Dinitrophenol	0.00	0.01; 0.03	
2,5-Dinitrophenol	0.01	0.02	0.00
Picric Acid		0.04	

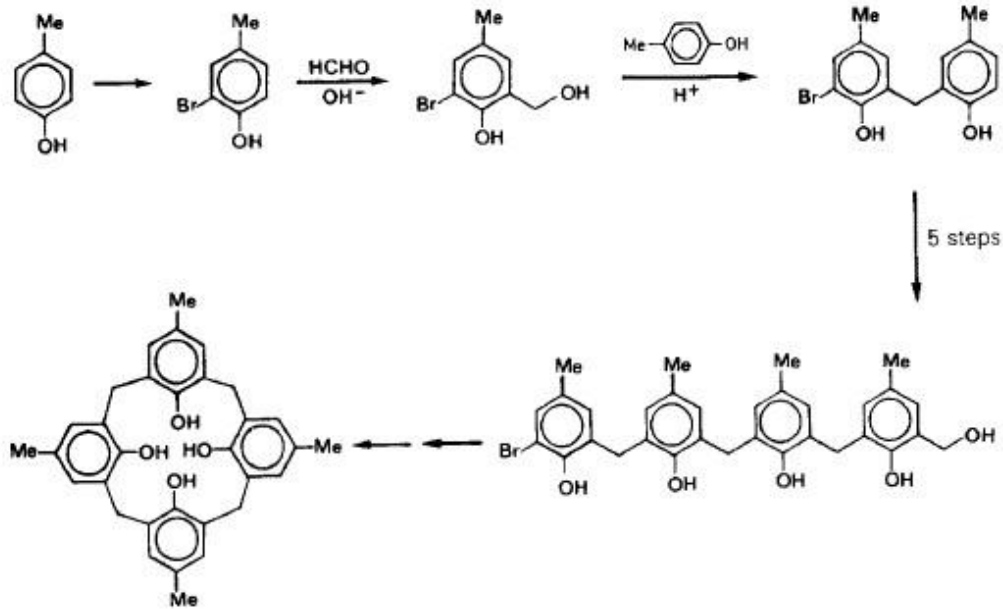
Şekil 1.298: Çift boşluklu kaliksarenin fenollerle kompleksleşmesi (parantez içindeki sayılar, butilamin varlığında fenoldür).

1.12.3 Kaliksarenlerin Sentezi

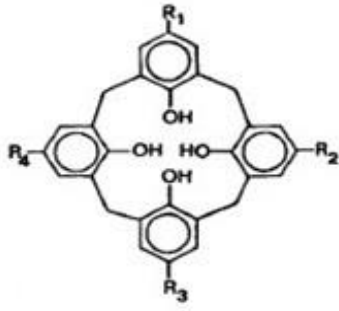
1.12.3.1 Kaliksarenlerin Aşamalı Sentezi

1.12.3.1.1 Hayes-Hunter-Kfimmerer Sentezi

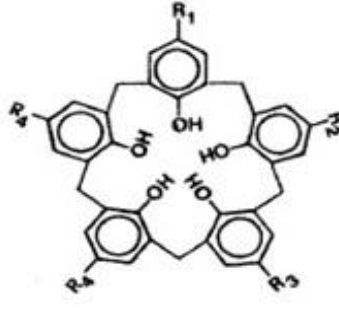
Zinke'nin p-süstitüent fenollerin ve formaldehitin yoğunlaşmasından siklik tetramerleri izole ettiği iddiasına dikkat çeken Hayes ve Hunter, 1956'da "rasyonel" sentez dedikleri şeyle bu tür yapılar için ek kanıt sağlamaya çalışmışlardır (Hayes, 2007). *p*-kresol ile başlayarak, bromlama ile o-pozisyonlarından birini korumuşlar ve daha sonra sırayla metilen grupları (bazla indüklenen hidroksimetilasyon ile) ve aril grupları (asitle katalize edilmiş arilasyon ile) eklemiştirler. Bu şekilde elde edilen o-bromo-o'-hidroksimetil doğrusal tetramer, bromdan arındırıldıktan sonra Şekil 1.299'daki gibi siklize edilmiştir. Hayes ve Hunter ürününün Zinke ürünü ile karşılaştırılmamış olmasına rağmen, bu sentezin genel olarak Zinke tetramerik yapısı için örtük bir kanıt olarak kabul edildiği görülmektedir (Gutsche, 1984). Daha sonraki zamanlarda, Kammerer ve çalışma arkadaşları, Hayes ve Hunter sentezini geliştirerek, Şekil 1.308'de gösterilen siklik tetramerler, pentamerler, heksamerler ve heptamerler dahil olmak üzere bir dizi metil ve tert-bütill süstitüentli kaliksarenler hazırlamışlardır (Kammerer, 1972-1978; Hoppel, 1975; Gutsche, 1984).



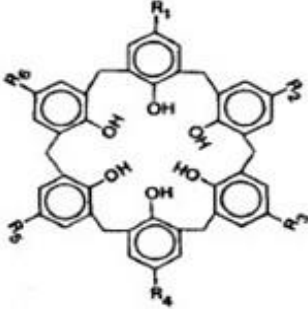
Şekil 1.299: *p*-metilkaliks[4]arenin 10 aşamalı sentezi (Hayes ve Hunter yöntemi).



	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>e</i>	<i>f</i>	<i>g</i>
R ₁	H	Me	Me	Me	Me	Me	t-Bu
R ₂	H	Me	Me	Me	t-Bu	t-Bu	t-Bu
R ₃	Me	Me	Me	t-Bu	Me	t-Bu	t-Bu
R ₄	Me	Me	t-Bu	t-Bu	t-Bu	t-Bu	t-Bu
R ₅							
R ₆							
Ref.	90)	20)	89)	89,90)	89)	21,89)	21,89,90)



	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>
R ₁	Me	t-Bu	t-Bu
R ₂	Me	Me	t-Bu
R ₃	Me	Me	t-Bu
R ₄	Me	Me	Me
R ₅			
R ₆			
Ref.	21,93)	93)	93)

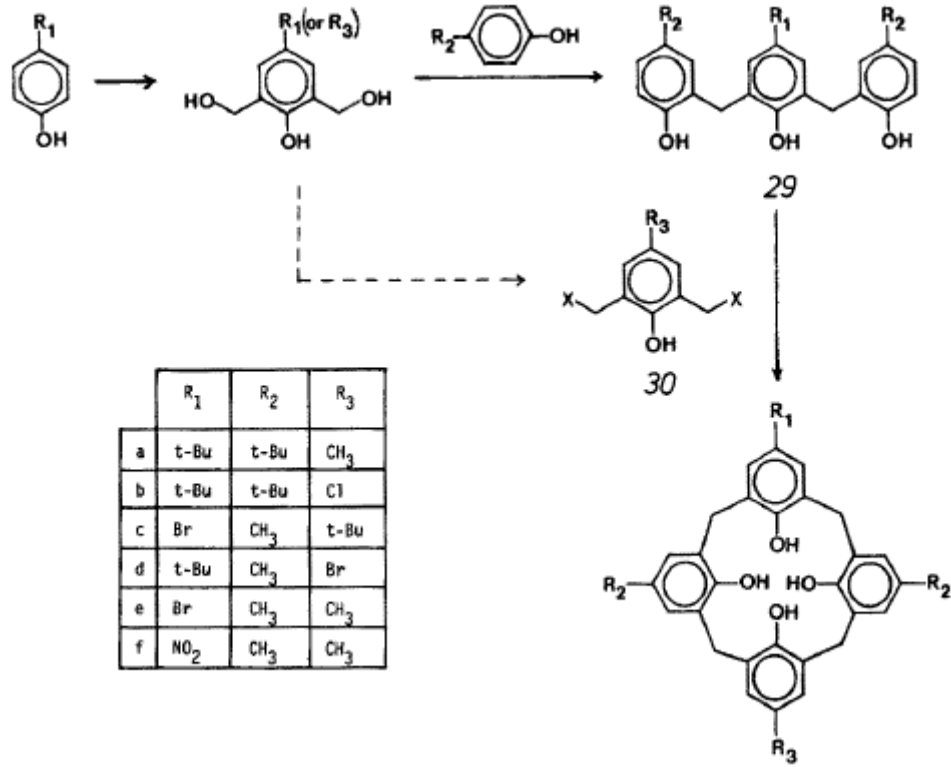


	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>
R ₁	Me	t-Bu	t-Bu
R ₂	Me	Me	Me
R ₃	Me	Me	Me
R ₄	Me	Me	t-Bu
R ₅	Me	Me	Me
R ₆	Me	Me	Me
Ref.	92)	92)	92)

Şekil 1.300: Kammerer ve diğerleri tarafından sentezlenen kaliksarenler (Hayes ve Hunter yöntemi ile).

1.12.3.1.2 Böhmer, Chhim ve Kammerer Sentezi

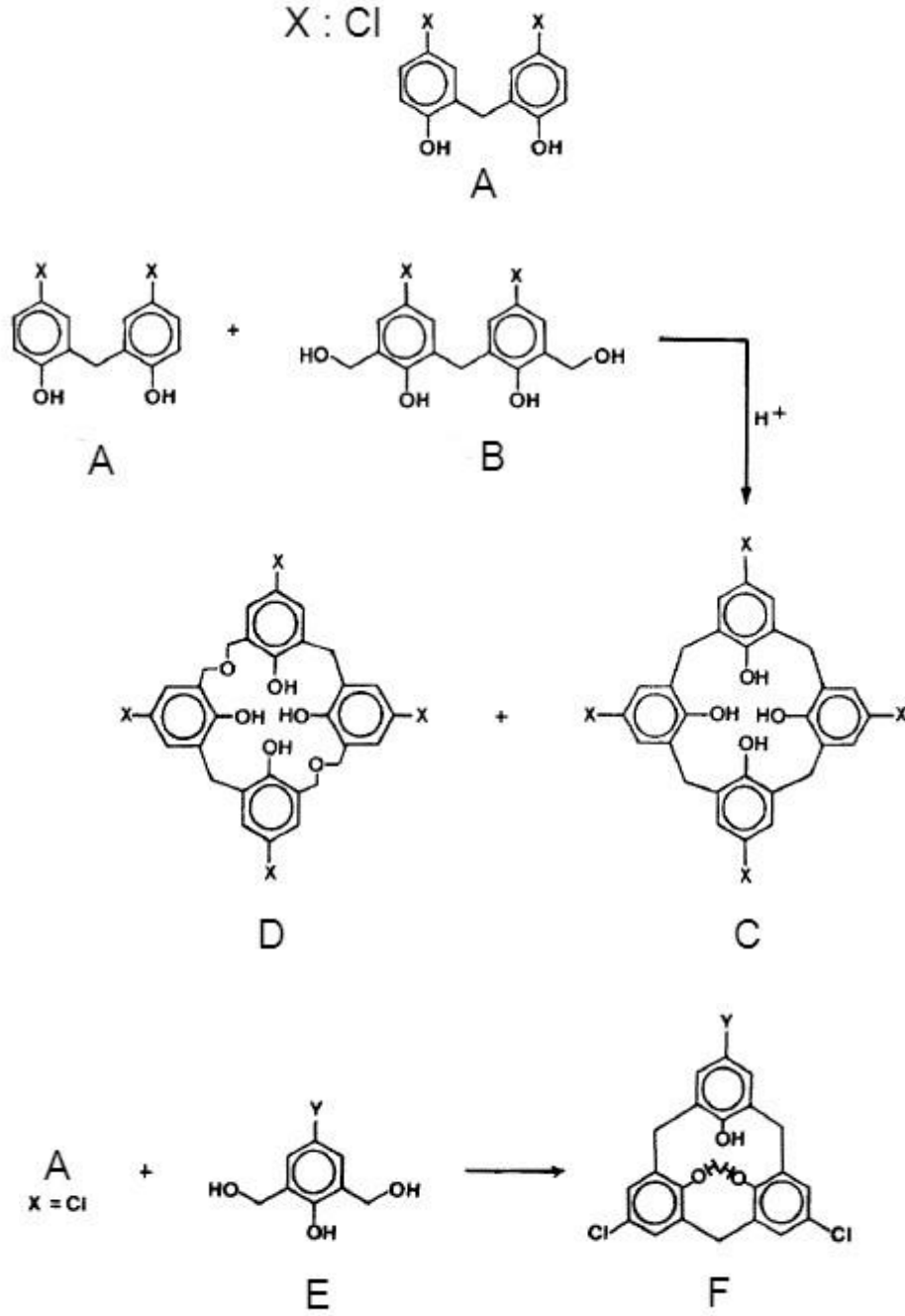
Hayes ve Hunter sentezindeki eksiklikleri fark eden Böhmer, Chhim ve Kammerer, sıralı yaklaşımın esnekliğinin çoğunu koruyan daha yakınsak bir yaklaşım keşfettiler (Böhmer 1979). Bu işlem Şekil 1.301'de de gösterildiği gibi bir 2,6-bishalometilfenol ile bir doğrusal trimerin yoğunlaştırılmasını içerir. Kısa olması bu yöntemin avantajı olsada yöntemin verimi oldukça düşüktür.



Şekil 1.301: Kaliksaren[4]arenlerin yakınsak, aşamalı sentezi (Böhmer, Chhim ve Kammerer yöntemi).

1.12.3.1.3 Moshfegh ve Hakimelahi Sentezi

Moshfegh, Hakimelahi ve arkadaşları başlangıç malzemeleri olarak dimer A ve bis (hidroksimetil) dimer B kullanıldığında, oluşan kaliksarenin (C) %65 verimle üretilmiştir. Benzer şekilde, dimer A'nın (X:Cl) 4-halo-2,6-bis (hidroksimetil) fenol (E) ile yoğunlaştırılmasıyla, %69-90 oranında p-halokaliks[3]arenler (F) elde edilmiştir (Şekil 1.302). Bu yöntemde verim oldukça iyi bulunmuştur (Gutsche, 1984).

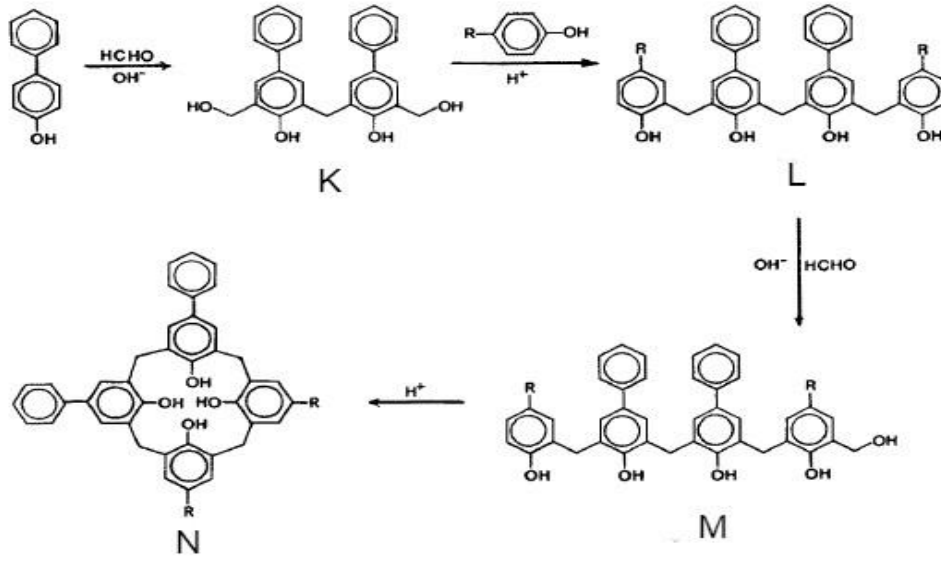


Şekil 1.302: Moshfegh ve Hakimelahi yöntemi ile Kaliks[4]arenlerin yakınsak, aşamalı sentezi.

1.12.3.1.4 No ve Gutsche Sentezi

Başka bir yakınsak sentez, Hayes ve Hunter yönteminin işlevsel grup esnekliğinin bir kısmını koruyan ve kaliksarenleri kataliz çalışmaları için yeterince büyük miktarlarda mevcut kılmak için yeterince yüksek verimle veren No ve Gutsche tarafından geliştirilmiştir (Kwang, 1982). Şekil 1.303'te gösterilen 4 aşamalı dizide bir *p*-sübstitüent

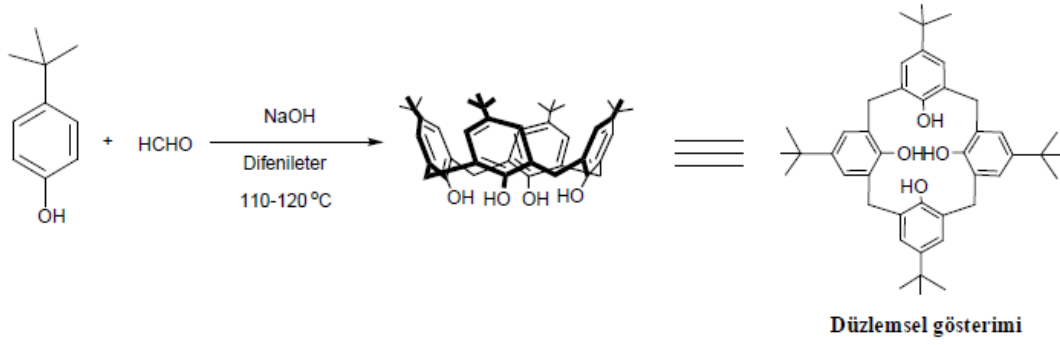
fenol (örneğin, *p*-fenilfenol), bis (hidroksimetil) dimer K üretmek için kontrollü koşullar altında formaldehit ile işlenir; dimer, doğrusal tetramer L'yi (örneğin R: tert-bütül) vermek üzere iki eşdeğer *p*-süstitentli fenol (örneğin *p*-tert-bütülfenol) ile yoğunlaştırılır ve tetramer, M'yi (örneğin, R: tert-bütül) vermek üzere monohidroksimetillenerek kaliks[4]areni (örneğin R: tert-Bütül) vermek üzere siklize edilmiştir. Genel verim sadece %10 olmasına rağmen, başlangıç malzemeleri ucuzdur ve çalışma ve saflaştırma prosedürleri genellikle basit ve anlaşılırdır.



Şekil 1.303: No ve Gutsche yöntemiyle kaliks[4]arenlerinin yakınsak aşamalı sentezi.

1.12.3.2 Kaliksarenlerin Tek Basamaklı Sentezi

Gutsche ve arkadaşları, Zinke-Cornforth çalışmalarını göz önünde bulundurarak yeni bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu yöntemde; *p*-ter-bütülfenol, %37 formaldehit çözeltisi ve fenol'e bağlı olarak 0.045 eşdeğer orana karşılık gelen miktarda NaOH karışımı önce 110-120 °C arasında 2 saat ısıtılmıştır. Meydana gelen ürün difenil eterle 2 saat geri soğutucu altında kaynatılarak tepkime karışımının oda sıcaklığına gelmesi için bir süre bekletilir. Karışım etil asetat ile etkileştirilerek süzülür ve toluen ile tekrar kristallendirilerek 342-344 °C'de eriyen beyaz renkli *p*-ter-bütüikaliks[4]aren elde edilir (Şekil 1.304) (Gutsche, 1989).

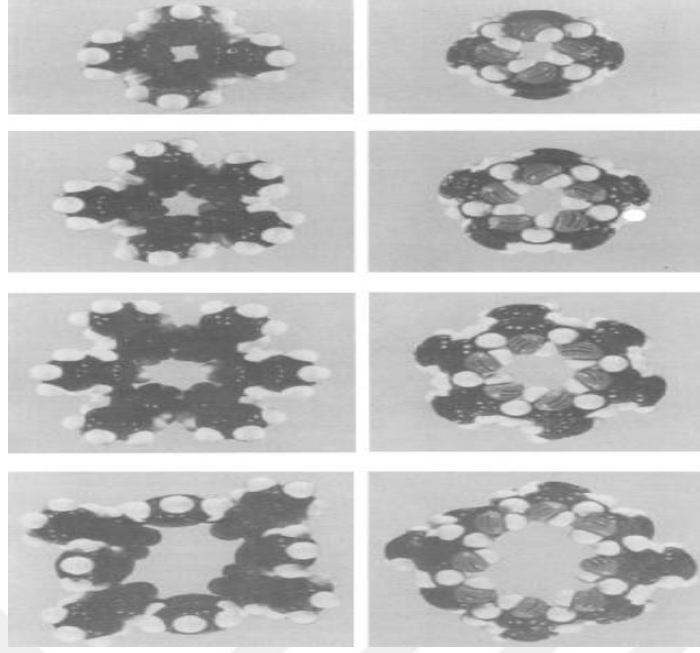


Şekil 1.304: *p*-ter-bütikaliks[4]aren' in tek basamaklı sentezi.

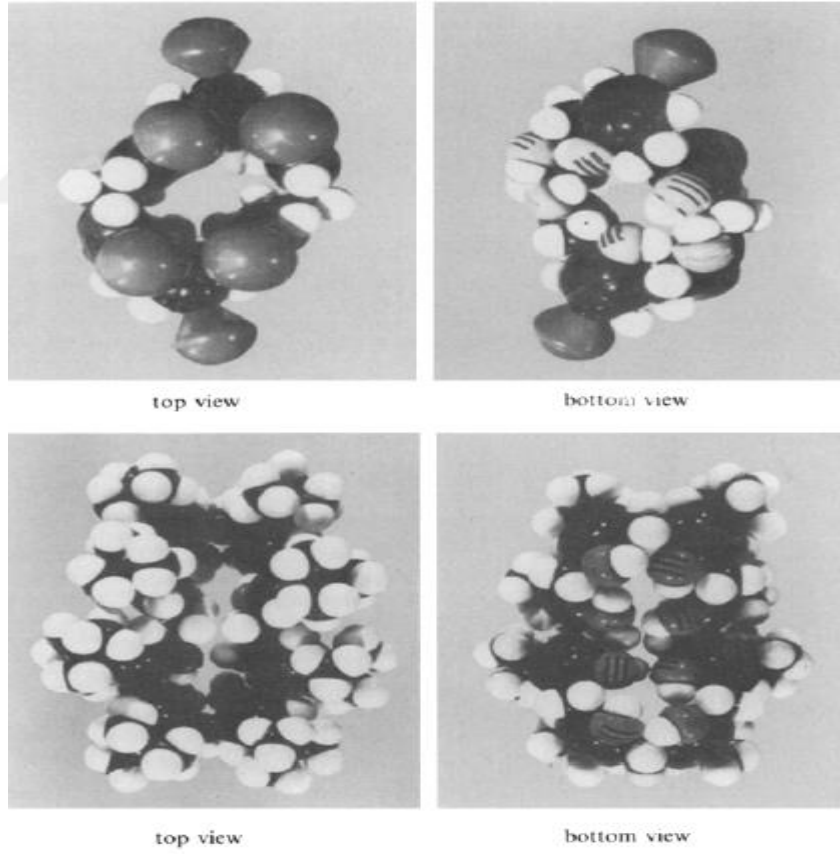
1.12.4 Kaliksarenlerin Fiziksel ve Spektroskopik Özellikleri

1.12.4.1 Kaliksarenlerin Şekli

Kaliks krateri olarak bilinen bir Yunan vazosunun şekli ile döngüsel tetramerin şekli arasında bir benzerlik algılanarak bu moleküllere kaliksaren adı verilmiştir. Kaliksarenler koni olarak belirtilen şekli alıyorsa Şekil 1.305'te gösterildiği gibi, makrosiklik dizideki aren gruplarının sayısı arttıkça boyutları artan boşluklara sahip oldukları görülmektedir. Bu boşlukların şekillerinin zamanla değişmez olup olmadığı, kaliksarenin esnekliğine bağlıdır; açık konformasyonun var olup olmadığı, molekül içi hidrojen bağı etkileşimlerine bağlıdır. Örneğin, kaliks[6]arenler ve kaliks[8]arenler, Şekil 1.306'da gösterildiği gibi, polar olmayan çözücülerde çözelti içinde kanallar arası sıkışmış biçimlerde mevcut olduğuna dair kanıtlar vardır. X-ışını kristalografik belirlemeleri, katı halde kaliks[4]arenler koni konformasyonunda bulunur. Kaliks[5]arenler koni konformasyonun içinde bulunur ve kaliksin türevleri, kaliks[6]arenler ve kaliks[8]arenler, koni konformasyonundan ziyade alternatif arenidir.



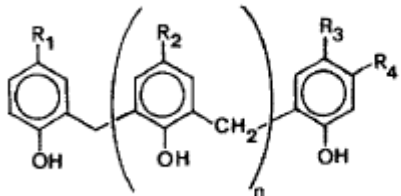
Şekil 1.305: *p*-fenilkaliksarenlerin boşluk doldurma moleküler modelleri.



Şekil 1.306: Q-R-Kaliks[6]arene (üst sıra) ve Q-R-kaliks[8]arene (alt sıra) sıkıştırılmış biçimleri.

1.12.4.2 Kaliksarenlerin Erime Noktaları

Kaliksarenlerin karakteristik bir özelliği, alışılmadık derecede yüksek erime noktalarıdır. Moshfegh, Hakimelahi ve meslektaşları tarafından bildirilen *p*-halokaliks[4]arenler ve *p*-halokaliks[3]arenler haricinde, bugüne kadar hazırlanan tüm kaliksarenlerin erime noktaları 250 °C'nin üzerinde, çoğu durumda çok daha yüksektir. Örneğin, *p*-tert-butilikaliks[4]aren 344-346 °C'de erir, *p*-tert-butilikaliks[6]aren 380-381 °C'de erir ve *p*-tert-butilikaliks[8]aren 411-412 °C'de erir; *p*-fenilikaliks[4]aren 407-409 °C ve *p*-fenilikaliks[8]aren 450 °C'nin üzerinde erir. Esterler ve eterler gibi kaliksarenler türevlerine dönüştürüldüğünde erime noktaları düşer. Örneğin, *p*-tert-butilikaliks[4]arenin tetrametil eteri 226-228 °C'de erir ve *p*-tert-butilikaliks[4]arenin tetrabenzil eteri 230-231 °C'de erir. Bununla birlikte, *p*-tert-butilikaliks[4]arenin tetraasetatı 383-386 °C'de erir ve *p*-tert-butilikaliks[6]arenin tetra-trimetilsilil eteri 410-412 °C'de erir. Bu yüksek erime noktalarının aksine, asiklik oligomerler, Şekil 1.307'de gösterilen örneklerde görüldüğü gibi önemli ölçüde daha düşük sıcaklıklarda erimekte (Gutsche, 1989).



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n	m.p.	Ref.
Me	Me	Me	Me	2	192°	89)
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	Me	2	173°	89)
Me	Me	Me	Me	3	126°	93)
Me	Me	Me	H	4	141°	92)
Me	Me	<i>t</i> -Bu	H	4	201°	92)
Me	Me	<i>t</i> -Bu	H	5	210°	91)

Şekil 1.307: Fenollerin ve formaldehitin lineer oligomerlerinin erime noktaları.

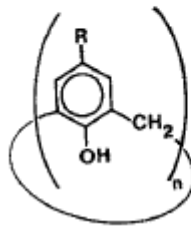
1.12.4.3 Kaliksarenlerin Çözünürlükleri

Kaliksarenlerin bir diğer karakteristik özelliği, organik çözücülerde düşük çözünürlükleridir. Çözünürlüklerinin düşük olması, materyalleri saflaştırmada ve karakterize etmede sıklıkla bir problem yaratır. Bununla birlikte, kaliksarenlerin çoğu, CHCl₃'te ozmometrik moleküler ağırlıkların elde edilmesini sağlar. Ayrıca CDCl₃ ve piridin-d₅'te FT-NMR ölçümlerini mümkün kılmak için yeterli çözünürlüğe sahiptir. Polar olmayan gruplarla süstitüe edilen kaliksarenler arasında, *p*-alikaliksarenler en çok çözünür ve *p*-fenil ve *p*-adamantilikaliksarenler en az çözünür olanlardır. *p*-2-hidroksietil grupları ile süstitüe edilmiş bir kaliks[4]aren, DMSO gibi daha polar çözücüler içinde önemli çözünürlük gösterir. Kaliksarenlerin eterlere ve esterlere dönüştürülmesi genellikle

polar olmayan çözücülerde çözünürlüğü artırır. Örneğin, *p*-fenilkaliks[8]arenin oktametil eteri, CHCl₃'te kaliksarenden daha fazla çözüldüğü gözlemlenmiştir (Gutsche, 1989).

1.12.4.4 Kaliksarenlerin Infrared Spektrumları

Kaliksarenler, kızılötesinin 3200 cm⁻¹ bölgesinde derişimden bağımsız OH germe bantlarını gösterirler. Bu bantlar, Şekil 1.23'de gösterildiği gibi, çok güçlü molekül içi hidrojen bağıny gösterir. Bu, kaliksarenlerin kovalent döngüsel doğası ile benzersiz bir şekilde ilişkili değildir, bununla birlikte, doğrusal oligomerler için, daha önce belirtildiği gibi, kavite bölgesinde OH germe bantları da gösterebilirler. Kaliksarenlerin IR spektrumlarının "parmak izi" bölgeleri çok benzer görünümlere sahiptir, ancak yakından inceleme, makrosiklik halkanın boyutunun belirlenmesinde faydalı olabilecek farklılıkları ortaya çıkarır. Bu nedenle, siklik tetramer, 830 cm⁻¹'de orta derecede güçlü bir absorpsiyon, 750 ve 800 cm⁻¹'de absorpsiyonlarla siklik heksamer ve bu üç absorpsiyondan herhangi birinin olmamasıyla siklik oktarner ile karakterize edilmektedir. Bu kaliksarenlerin alkil eterleri, siklik tetramerler için 850 cm⁻¹'de benzersiz bir absorpsiyon, siklik heksamerler için 810 cm⁻¹'de benzersiz bir absorpsiyon ve siklik oktarnerler için bu absorpsiyonların yokluğunu gösterir.



n	V _{OH} , cm ⁻¹	V _{fingerprint} , cm ⁻¹										
			1290	1180-1250	990	910	870	830	800	780	750	730
4	3130-3180	—	3 bands	—	w	w	m	—	m	—	w	w
5	3280											
6	3150-3160	m	3 bands	w	m	m	—	m	—	s	sh	—
7	3155											
8	3230	m	2 bands	w	w	w	—	—	w	—	—	w

Şekil 1.308: Kaliksarenlerin IR spektrumları.

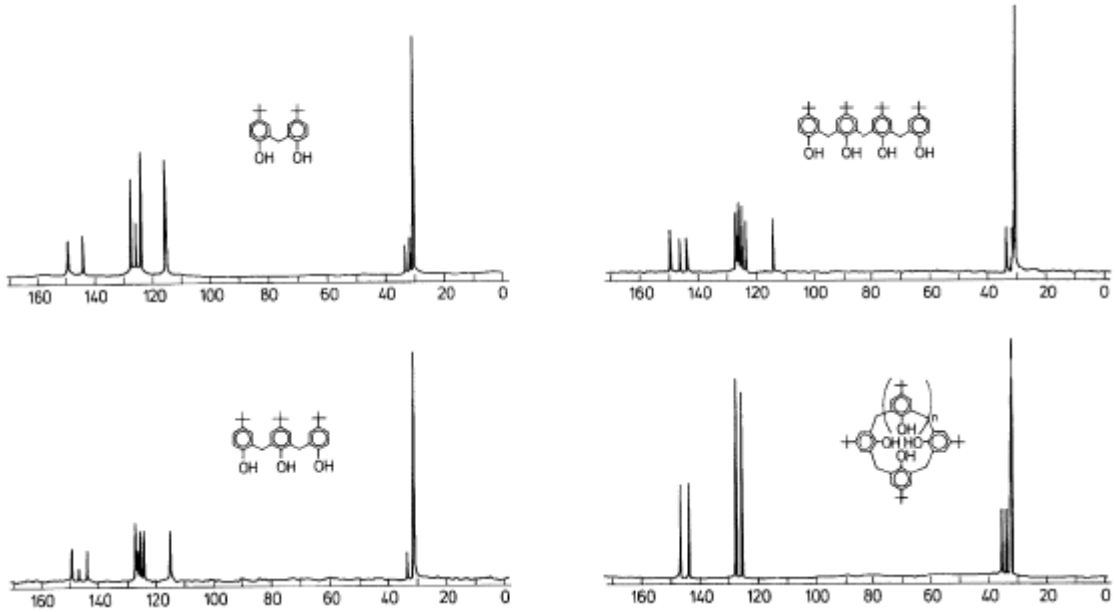
1.12.4.5 Kaliksarenlerin Ultraviyole Spektrumları

Kammerer ve Happel, birkaç kaliks[4]areninin UV spektrumlarını karşılık gelen doğrusal oligomerlerle karşılaştırdılar ve çok az fark buldular; her iki bileşik sınıfı da yaklaşık olarak eşit ekstinksiyon katsayılarıyla yaklaşık 280 nm ve 288 nm'de λ_{max}'a sahiptir. Makrosiklik halkanın boyutu arttıkça; maksimum dalga boyları, molar ekstraksiyon katsayıları artmasına rağmen değişmeden kalır. Aril halkası başına molar ekstraksiyon

katsayıları, 280 nm'de absorpsiyon için yaklaşık olarak sabit kalır ve 288 nm'de absorpsiyon için halka boyutuyla artar. Halka boyutu arttıkça spektrumdaki en önemli değişiklik 280 ve 288 nm absorpsiyon bantlarının yoğunluklarının oranındadır. Siklik tetramer için 280 nm bandın yoğunluğu 288 nm bandından daha büyüktür (oran yaklaşık 1.3), oysa siklik oktamer için tersi doğrudur (oran yaklaşık 0.75). Döngüsel pentamer, heksamer ve heptamer için bantlar yaklaşık olarak eşit yoğunluktadır (Kammerer, 1978).

1.12.4.6 Kaliksarenlerin NMR Spektrumları

Spektral teknikler arasında, NMR, kaliksarenlerin makrosiklik yapısı için en iyi göstergeyi sağlar. Örneğin, *p*-tert-butil serisindeki kaliksarenlerin ^1H -NMR spektrumları, aromatik protonlar için tek bir rezonans, tert-butil protonlar için tek bir rezonans ve metilen protonları için sıcaklığa bağlı bir model gösterir. Şekil 1.309'da, *p*-tert-butil serisindeki üç doğrusal oligomerin ^{13}C -NMR spektrumları ve bir siklik oligomerin uzunluğu arttıkça artan spektral karmaşıklığı, ancak siklizasyon üzerine karmaşıklıkta düşüş gösteren ^{13}C -NMR spektrumları gösterilmektedir. Döngüsel oligomerlerin simetrisi nedeniyle sadece dört aromatik rezonans, bir metilen rezonansı ve iki tert-butil rezonansı gözlenir.



Şekil 1.309: *p*-tert-butilfenol ve formaldehidin yoğunlaşmasından elde edilen lineer ve siklik oligomerlerin ^{13}C NMR spektrumları.

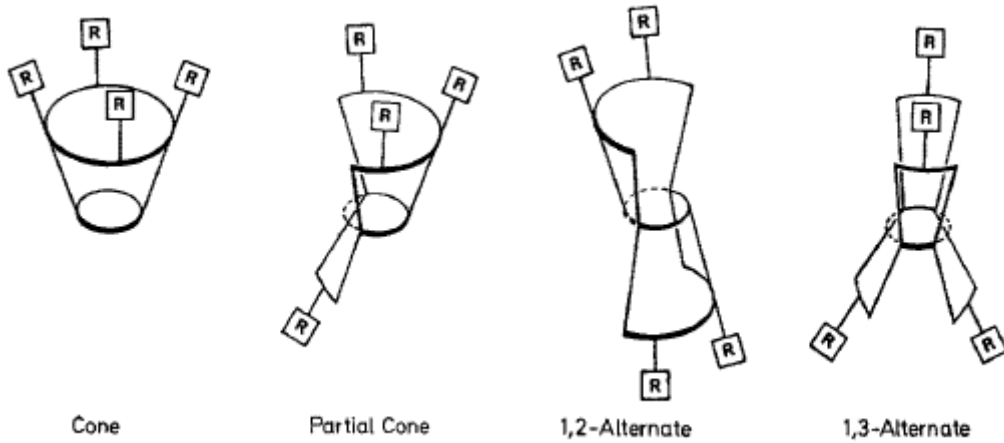
1.12.4.7 Kaliksarenlerin Kütle Spektrumları

Kütle spektrumları, ana iyon sinyali yoluyla kaliksarenlerin moleküler ağırlıklarının belirlenmesi için bir araç sağlar, ancak bu tür bilgiler dikkatli kullanılmalıdır. Örneğin, *p*-tert-butilkaliks[8]arenin kütle spektrumu, m/e 648'de orta derecede güçlü bir sinyal gösterir ve bir siklik tetramere karşılık gelir. Benzer şekilde, *p*-kresol ve *p*-metoksifenolden elde edilen kaliksarenler için, siklik bir tetrameri gösterir gibi görünen, ancak muhtemelen önemli ölçüde daha yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerden kaynaklanan kütle spektral moleküler ağırlıklar bildirilmiştir (Patrick, 1977).

1.12.5 Kaliksarenlerin Konformasyonel Özellikleri

1.12.5.1 Konformasyonel Hareketli Kaliksarenler

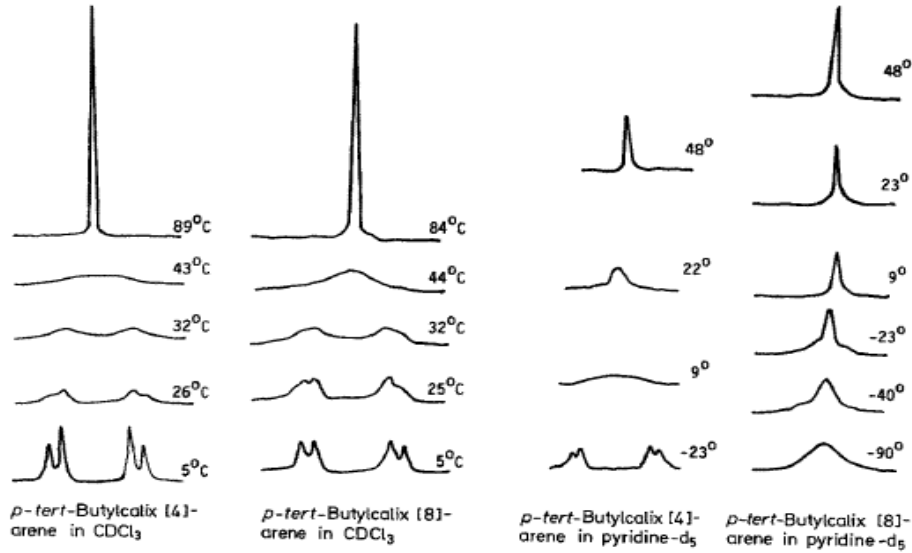
Megson, Ott ve Zinke tarafından benimsenen kaliks[4]arenler alanlarındaki konformasyonel izomerizm olasılığı Cornforth ve arkadaşları tarafından açıklanmıştır (İqbal, 1987). Şekil 1.310'da gösterilen koni, kısmi koni, 1,2-alternate ve 1,3-alternatif biçimler olarak adlandırdığımız dört ayrı formun var olduğunu belirtmişlerdir. Bunların kolayca birbirine dönüştürülebilir olduğu ilk olarak Kammerer ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir.



Şekil 1.310: Kaliks[4]aren konformasyonları.

Kaliks[4]arenin, $ArCH_2Ar$ metilen hidrojenlerinden kaynaklanan rezonansları gözlemleyerek, oda sıcaklığının üzerindeki desenin keskin bir tekli, oda sıcaklığının altında ise bir çift çift olduğunu belirtmişlerdir. Bu, bir koni konformasyonu olarak yorumlanabilir. Yüksek sıcaklıkta hızla ve düşük sıcaklıkta yavaşça birbirine dönüştükleri NMR spektrumlarında görülebilir. Yaklaşık 45 °C'lik bir sıcaklıkta birbirlerine dönüşüm zamanı yaklaşık 100

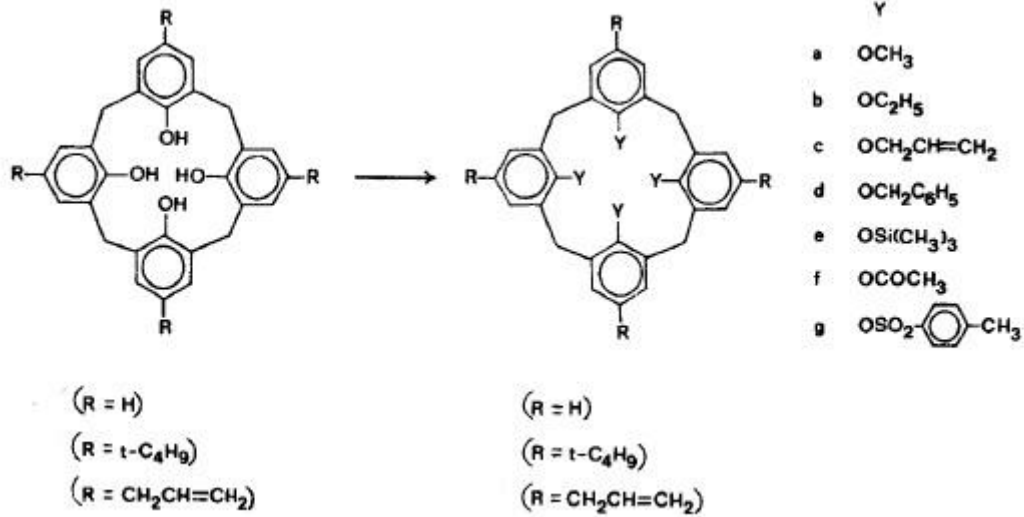
saniye⁻¹ olarak hesaplanmıştır. Benzer bir çalışma, 1977’de Munch tarafından, *p*-(1,1,3,3 tetrametilbutil) fenolden Petrolite yöntemi ile hazırlanan bir kaliksaren kullanılarak bildirilmiştir. Gutsche ve Bauer, oldukça sert kaliks[4]aren ve çok daha büyük ve muhtemelen çok daha esnek olan kaliks[8]arenin aynı dinamik ¹H-NMR davranışını gösterebileceğini belirtmişlerdir (Şekil 1.311) (Gutsche, 1981).



Şekil 1.311: Çeşitli sıcaklıklarda *p*-tert-butylkaliks[4]arene ve *p*-tert-butylkaliks[8]arene ait ¹H-NMR spektrumları (CDCl₃ ve piridin-d₅'te).

1.12.5.2 Konformasyonel Hareketsiz Kaliksarenler

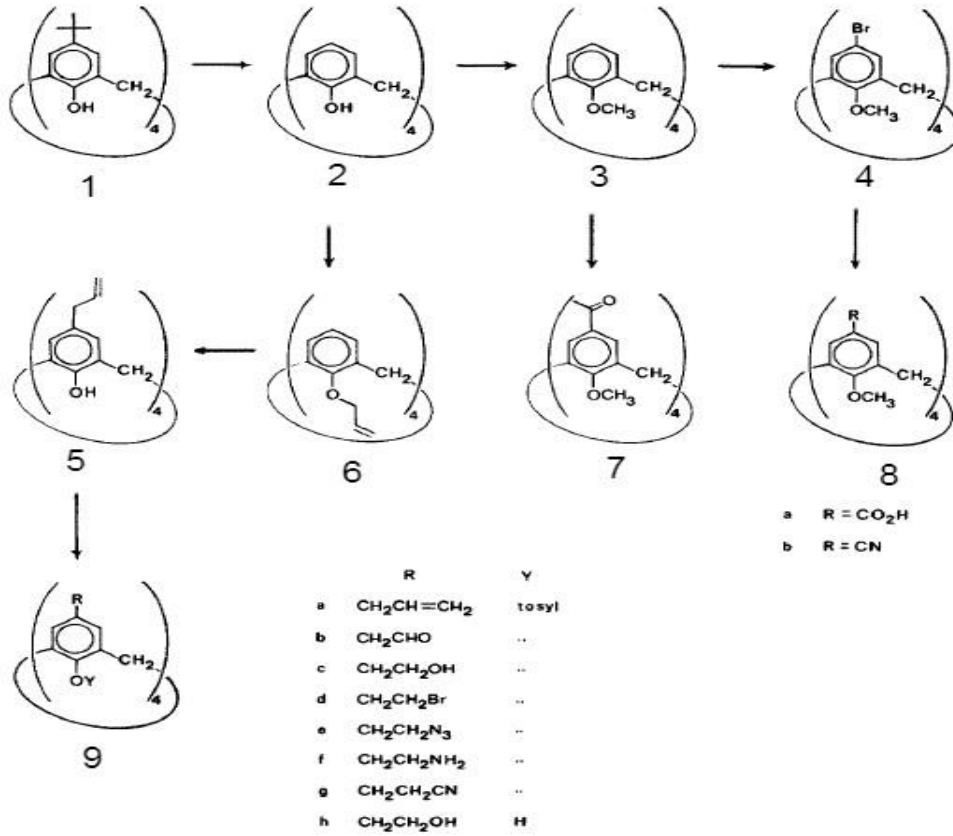
Cram bir “kavitand” ı iyonları veya diğer molekülleri yutacak kadar büyük zorlanmış bir boşluk içeren sentetik bir bileşik olarak tanımlamıştır. Kaliks[4]arenler sentetik bileşiklerdir ve diğer molekülleri yakalama kapasitesine sahiptirler. Bununla birlikte, konformasyonel olarak hareketli oldukları için zorunlu boşlukları yoktur. Boşluklu yapmak için onları bir koni veya kısmi koni konformasyonunda sabitlemek gerekir. Bunu başarmanın bir yolu, fonksiyonel OH'deki hidrojenleri daha büyük gruplarla değiştirmektir. Biçimler arasında dönüşüm gerçekleştiğinde, bir aril grubu C-2/C-6 eksenine etrafında OH gruplarını makrosiklik halkanın merkezine getiren bir yönde döner. Ungaro ve meslektaşları ile Gutsche ve meslektaşları bu yolla konformasyonel sabitleme süreci üzerine araştırmalar yapmışlardır (Helgeson, 1981; Gutsche, 1984).



Şekil 1.312: Kaliksarenler, kaliksaren esterler ve kaliksaren eterler.

1.12.6 Fonksiyonelleştirilmiş Kaliksarenler

Kaliksarenlere olan ilginin ana nedenlerinden biri, enzim mimik olarak kullanılmalarıdır. Ancak enzim mimik olarak kullanılan kaliksarenlerin, çeşitli tiplerde fonksiyonel grupları taşımaları gerekir. *p*-tert-butilikaliksarenlerin, *p*-tert-butil grubu, trans-alkilasyon ile kolayca çıkarılabildiğinden, fonksiyonel grup sokulması için mükemmel öncüler oldukları kanıtlanmıştır. Şekil 1.313'te belirtildiği gibi, *p*-tert-butilikaliks[4]arenin (1) de-tert-butilasyonu, *p*-pozisyonunda işlevselleştirmeye yatkın olan bileşik (2)'yi verir. Örneğin, kaliks[4]arenin (3) tetrametil eterinin brominasyonu düzgün bir şekilde ilerleyerek tetrabromo bileşimini (4) verir, bu da litorizasyon ve ardından karbonatlaşma ile *p*-karboksilikaliks[4]arenin (8a) tetrametil eterini verir veya siyanasyon ile *p*-siyanokaliks[4]arenin (8b) tetrametil eterini verir (Gutsche, 1984).



Şekil 1.313: Fonksiyonelleştirilmiş kaliksin[4]arenler sentezi.

1.12.7 Kaliksaren ve Kaliksaren Türevlerinin Fizyolojik Özellikleri

Fenolik bileşiklerin çeşitli türlerde fizyolojik tepkilere yol açtığı uzun zamandır bilinmektedir. Örneğin, uzun zincirli alkil ikameli katekoller olan urushiol, deriyi saran aktif zehirli vezikül kabarcıklarıdır. Kontakt dermatit, *p*-tert-butilfenol/formaldehit reçineleri, özellikle doğrusal tetramer ile belirlenmiştir. *p*-tert-butilkaliks[4]aren ve *p*-tert-butilkaliks[8]aren, Ames'in mutajenite testine tabi tutulmuş ve negatif değerler verdiği gözlemlenmiştir. Bunun fizyolojik etkinin doğuştan eksikliğinden mi yoksa sadece bu malzemelerin büyük ölçüde çözülmezliğinden mi kaynaklandığı belirsizdir. Halo-süstitüe edilmiş fenoller, bakteriyostatik ajanlar olarak kullanılabilirler. Bunların kullanımı fenol/formaldehit oligomerlerinin bu moleküllerin fizyolojisinin daha fazla araştırılmasını sağlamıştır (Hakimelahi, 1981; Beaver, 1953).

Moshfegh, Hakimelahi ve arkadaşları *p*-halofenollerden ve formaldehitten uzun bir dizi lineer ve asiklik oligomerler hazırlamış ve çeşitli patojenik organizmalara karşı *in vitro* aktivitelerini test etmişlerdir. Doğrusal tetramerler ve siklik tetramerler için önemli aktivite

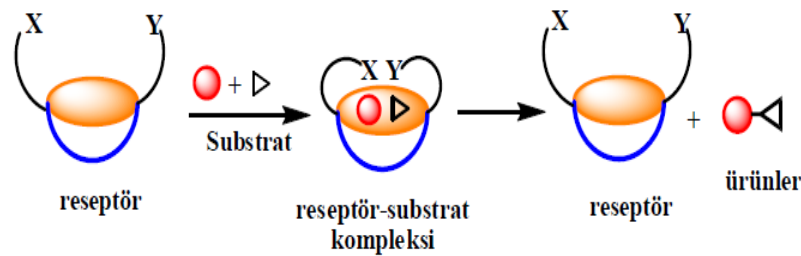
kaydetmişlerdir. Bu aktivitelerin, bileşiklerin kenetleme kabiliyeti (örneğin Fe^{2+} ya doğru) ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Gutsche, 1984).

Basit fenollerin oksialkil türevlerinin yanı sıra fenol/formaldehit yoğunlaştırma ürünleri ile ilgili kapsamlı bir tıbbi ve biyokimyasal literatür mevcuttur. Bu alanda incelemelerdeki en önemli çalışmalardan biri, Cornforth ve çalışma arkadaşlarının *p*-tert-butil ve *p*-(1,1,3,3-tetrametilbutil) kaliksarenlerin polioksietil türevleri üzerindeki çalışmalarıdır (Cornforth, 1955-1973). *p*-(1,1,3,3 tetrametilbutil) fenol ve formaldehit yoğunlaşmasından elde edilen yüksek erime noktalı bileşik kullanılarak dikkatli bir şekilde kontrol edilen deneyler gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerin tüberkülostatik aktivite için yapılan testleri sonucunda, molekülün lipofilik hidrofilik dengesinin en kritik faktör olabileceği bulgusuna varılmıştır (Gutsche, 1984).

1.12.8 Kaliksarenlerin Uygulama Alanları

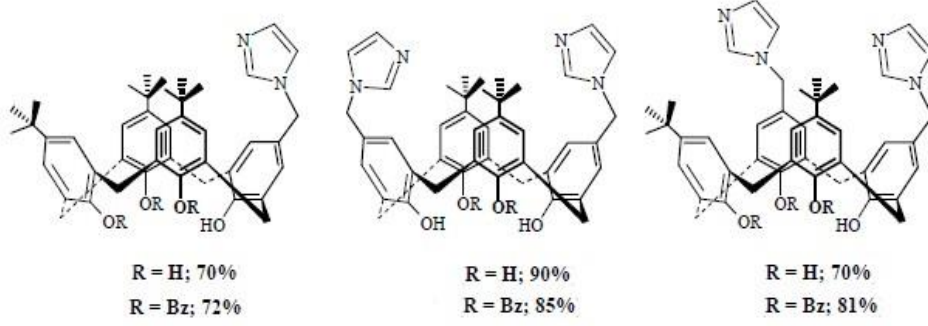
1.12.8.1 Kaliksarenlerin Enzim Mimik Olarak Kullanılması

Gutsche kaliksarenlerin uygun bir şekilde fonksiyonlandırıldığında, enzimlerin yerlerine kullanılabileceklerini önermiştir (Gutsche, 1984). Enzim ile substrat molekülü arasında anahtar kilit ilişkisi bulunmaktadır ve enzimler substratlara özgüdür. Enzim mimik yapısının temeli, enzim aktif bölgesinde kaliksaren bazlı sentetik bir model kullanmaya dayanmaktadır. Kaliksarenler, uygun şekilde fonksiyonlandırıldıklarında enzimlerin aktif bölgelerini oluşturabilirler. Kaliksarenin kavitesi aktif merkez olarak görev yapar ve substratla burada etkileşmesini sağlar. Böylelikle substratlarla etkileşim, katalitik olarak substratların ürünlere dönüşmesini sağlayacaktır (Şekil 1.314).



Şekil 1.314: Fonksiyonlaştırılmış kaliksarenler üzerinde enzim modellerinin şematik gösterimi.

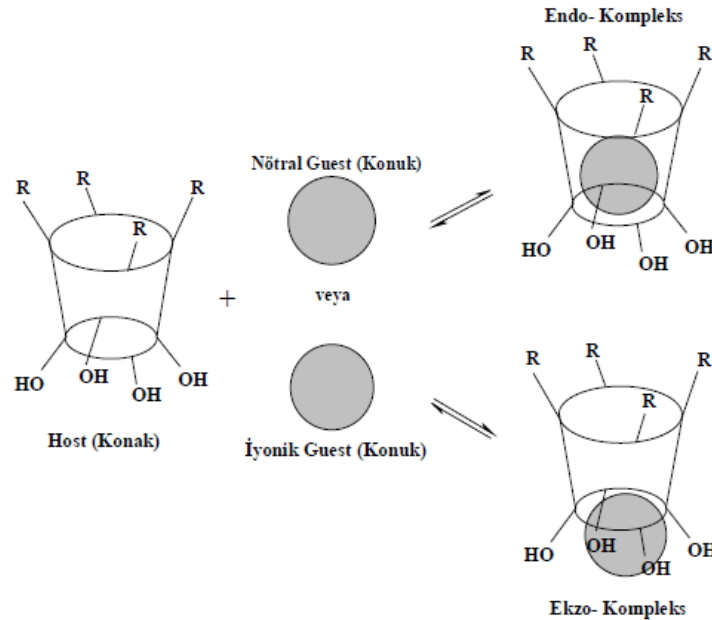
Dospil ve çalışma arkadaşları, kaliks[4]arenin üst kenar üzerine farklı konumlarda imidazol grupları bağlamışlar ve tampon çözeltisi içerisinde *p*-nitrofenil ester molekülünden *p*-nitrofenol sentezi için açıl transferaz enzimine benzer şekilde katalizör olarak kullanmışlardır (Dospil, 2001).



Şekil 1.315: Açıltransferaz aktivite gösteren kaliks[4]aren türevleri.

1.12.8.2 Molekül / İyon Taşıyıcı Kaliksarenler

Kaliksarenler kavitesi ve farklı konformasyonları ile iyonları ve küçük nötral molekülleri tersinir olarak tutabilirler (Şekil 1.316). Bunlar endo ve ekzo kompleksler şeklindedir.

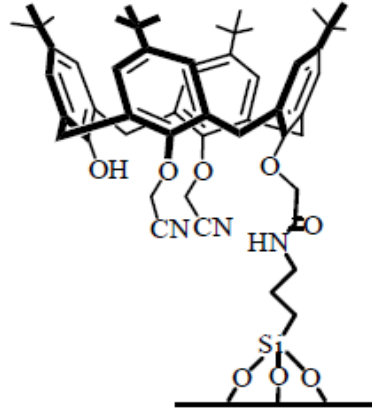


Şekil 1.316: *p*-Alkylkaliks[4]aren'in kompleks oluşturma mekanizması.

Örnek olarak *p*-ter-bütilkaliks[4]arenin benzen, toluen ve anisol gibi çözücülerle verdiği tersinir moleküler kompleksler verilebilir. Kaliksarenlerin, organik moleküllerle oluşturduğu komplekslerin yüksek sıcaklık derecelerinde bile bozunması güçtür. Buda kaliksarenlerin çok sağlam kompleksler verdiğini gösterir. Kaliksarenlerin fenolik OH gruplarındaki hidrojenler güçlü bazlarla etkileşmesiyle iyonlaşması zayıf asidik karakterde olduğunu gösterir. Bu yüzden aminlere proton vererek kompleks oluşturabilirler (Gutsche, 1987).

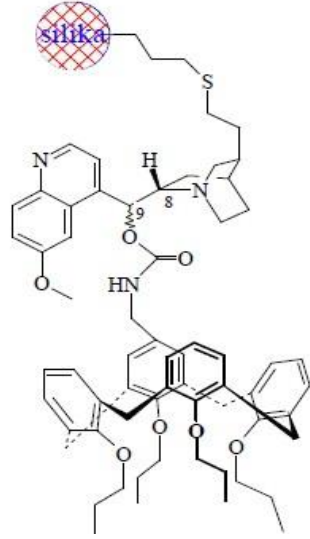
1.12.8.3 Sabit Faz Olarak Kaliksarenlerin Kromotografide Kullanılması

Yapılan bir çalışmada Tabakci ve Yilmaz, aminopropil silika jelle immobilize edilmiş kaliks[4]aren polimerleri sentezlemişlerdir. Cu^{+2} 'nin sulu çözeltilerden uzaklaştırılmasını, sıcaklık ve pH parametrelerini inceleyerek maksimum Cu^{+2} giderilmesinin pH 6 ve 25°C 'de gerçekleştiğini belirtmişlerdir (Şekil 1.317) (Tabakci, 2008).



Şekil 1.317: Cu^{+2} için kullanılan kaliks[4]aren bazlı sabit faz.

Glennon ve çalışma arkadaşları silika bağlı kaliks[4]aren tetra esterini ilk olarak sentezleyerek HPLC'de metal iyonları ve amino asit esterlerinin ayrılmasında kullanmışlardır (Glennon, 1993).

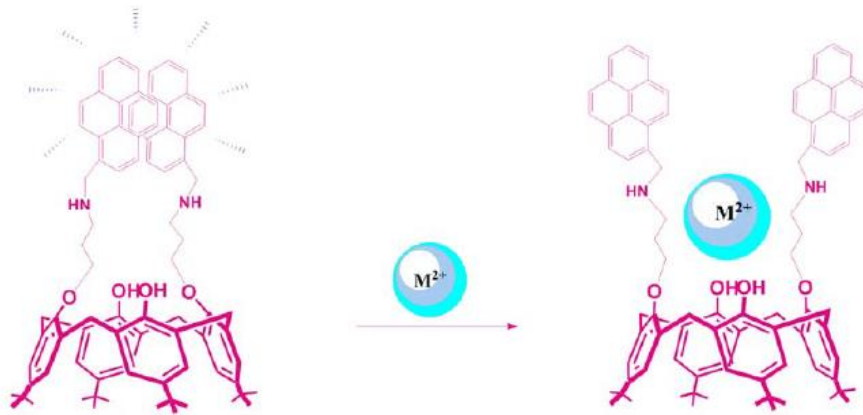


Şekil 1.318: Sabit faz olarak kullanılan kiral kaliks[4]aren.

1.12.8.4 Sensör Olarak Kullanılan Kaliksarenler

p-pozisyonundan veya fenolik-O'den uygun hidrofilik süstitüent içeren kaliksaren türevleri sulu fazda yayılabilirler. Böyle moleküller çapraz-bağlanma tepkimeleri ile tek ve çok katmanlı olarak kararlı hale getirilip (Markowitz, 1988), Langmuir-Blodgett tekniği kullanılarak uygun taşıyıcılara dönüştürülebilmektedir (Brake, 1993; Conner, 1993).

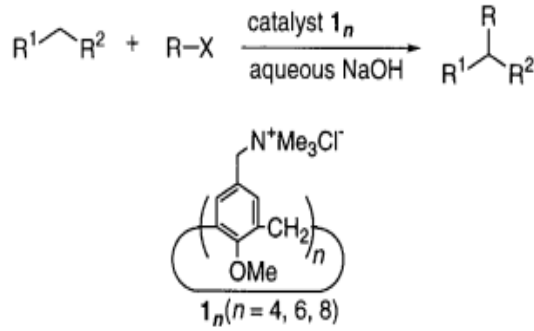
Şahin ve çalışma arkadaşları naftalin türevli kaliks[4]aren molekülünü dokuz basamakta sentezleyerek seçilen farklı metaller arasından bakır iyonuna karşı sensör özelliği gösterdiğini bulmuşlardır. UV ile flüoresan spektroskopisi ile çalışmalarını değerlendirmişlerdir (Şekil 1.319) (Sahin, 2012).



Şekil 1.319: Piren grupları içeren *p*-ter-bütül kaliks[4]aren ile metal iyonunun kompleks yapısı.

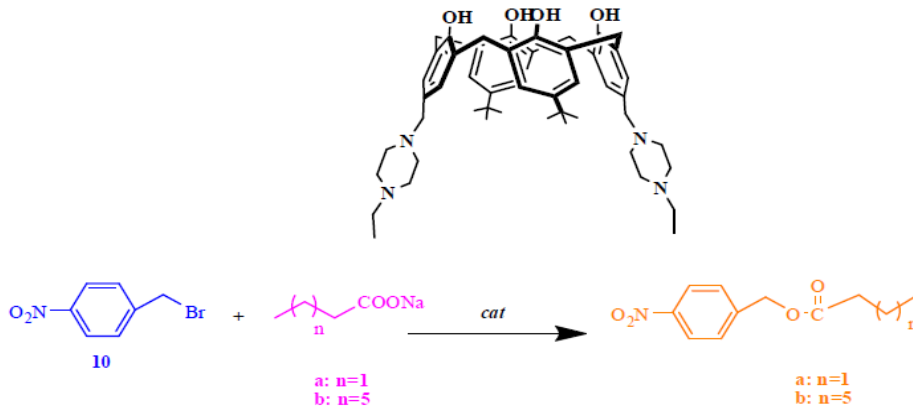
1.12.8.5 Kaliksarenlerin Katalizör Olarak Kullanımı

Shimizu ve arkadaşları, fenolik birimlerin *p*-konumunda trimetilamonyummetil grubu taşıyan, suda çözünen kaliks[n]areni ve monomerini sentezleyerek bu molekülleri faz-transfer katalizörü olarak farklı tepkimelerde kullanmışlardır. Fenilasetonu farklı alkil halojenürlerle alkilleme tepkimesinde katalizör kullanmadan tepkimenin yavaş gerçekleştiğini gözlemlemişlerdir. β -siklodekstrini katalizör olarak kullanıldığında verimin %14, trimetilamonyummetil grubu bulunduran kaliks[4]aren kullanıldığında ise verimin % 85-95'e kadar çıktığı gözlemlenmiştir (Şekil 1.320) (Shimizu, 2001).



Şekil 1.320: Kaliks[n]aren, monomeri ve katalizör olarak kullanılması.

Akceylan ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada faz transfer katalizörü olarak kullanmak için kaliks[4]arenin N-etilpiperazin, diallilamin ve 4-benzilpiperidin türevlerini sentezlemişlerdir. Kaliks[4]arenin N-etilpiperazin türevinin katalizör olarak kullanıldığı esterleşme tepkimesinde oldukça yüksek verim elde edilmiştir (Şekil 1.321) (Akceylan, 2011).

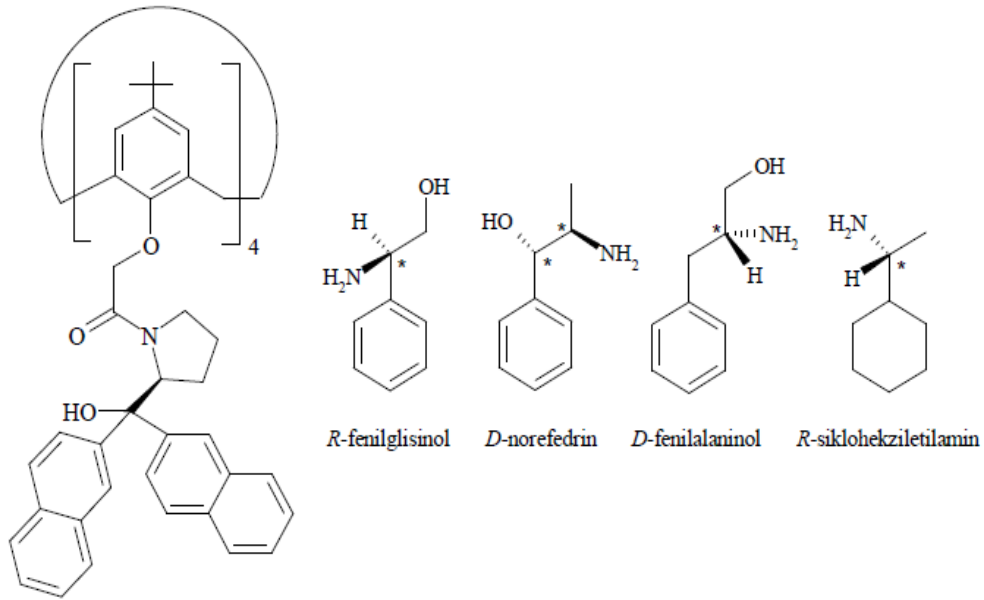


Şekil 1.321: Esterleşme reaksiyonunda kaliks(4)arenin katalizör olarak kullanılması.

1.12.8.6 Kaliksarenlerin Enantiyomerlerin Tanınmasında Kullanılması

Kirallık moleküllerin davranışını ve aktivitesini belirlemektedir. Doğadaki biyolojik moleküller enantiyomerlerin yalnızca birinden meydana gelmiştir. Bütün aminoasitlerin L-formunda olması en iyi örneklerdendir Bu yüzden özellikle ilaçlarda kullanılan maddelerden bir tanesinin bir enantiyomeri olumlu özellik gösterirken diğer enantiyomeri olumsuz özellik gösterebilir. Bu nedenle özellikle aminler, amino alkoller ve amino asitler gibi kiral bileşiklerin enantiyomerik tanınması oldukça önemli olmaktadır (Beckett, 1991; Scott 1993).

Jennings ve Diamond, kaliks[4]arenin flüorosan özellik gösteren kiral bir türevini sentezleyerek çeşitli konuk türleri arasındaki seçicilikleri kaliksarenin floresansının sönməsinden yararlanarak araştırmışlardır (Şekil 1.322). Metanol varlığında fenilglisinol ve norefedrin için mükemmel seçicilik gözlenmiş ve bilinmeyen enantiyomerik kompozisyondaki numuneler %0.62 ve 1.08 ortalama hata ile tek bir floresan ölçümü sonucunda belirlenmiştir (Jennings, 2001).

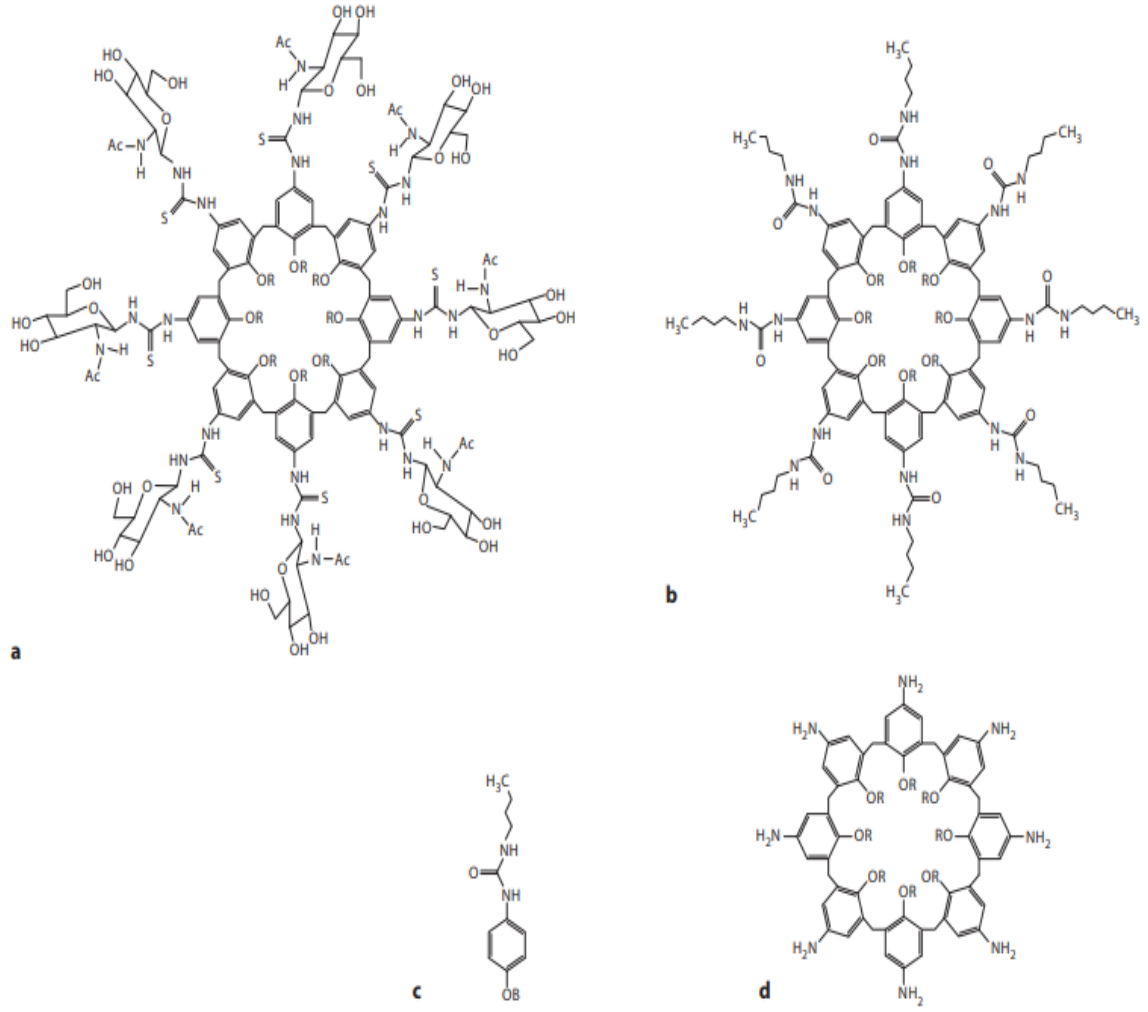


Şekil 1.322: Tetra-(S)-di-2-naftilprolinol kaliks[4]aren ve enantiyoseçici moleküler tanınmada kullanılan konuk türleri.

1.12.8.7 Kaliksarenlerin Anti-Kanserojen Alanında Kullanımı

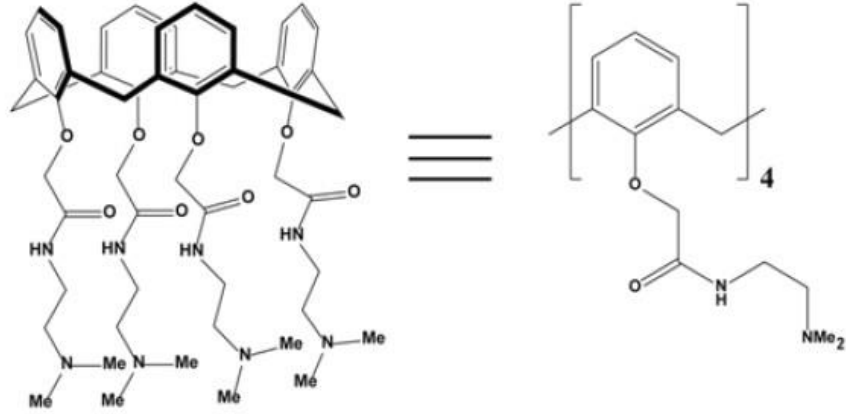
Kaliksarenler ve kaliksaren türevleri üzerinde anti-kanserojen alanındaki araştırmalar oldukça fazla bir şekilde devam etmektedir. Günümüzde kanser sonucu ölüm olan hastalıklar arasında ilk sıradadır. Her yıl kanserden ölen kişi sayısı hızla artmaktadır. Birkaç kanser hücresi radyoterapik ve kemoteropik ilaçlara dayanıklı olduğundan dolayı kanser hücreleri ile savaşabilecek ve bu hücelere karşı etki gösterebilecek yeni moleküllerin sentezlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu yüzden kalik[n]arenler ve kaliks[n]aren türevlerinin, antikarsinojen ve ilaç taşınımı gibi özelliklerinin incelenerek kanser tedavisinde kullanılmak üzere yeni moleküllerin sentezlenmesi önemlidir. Yapılan araştırmalarda dihidrofosfonik asit türevli kaliks[4]aren moleküllerinin lösemi, melanoma ve karaciğer kanseri gibi birçok insan kanser türünde antikarsinojenik etkilerini saptamak amacıyla incelenmiştir. Bu türevlerin özellikle 7,33 µM gibi düşük bir IC50 değeri ile insan akut lenfomablastik lökemia hücrelerine karşı etkili oldukları gözlemlenmiştir (Viola 2010).

Viola ve çalışma akadaşları üre grubu taşıyan farklı kaliks[8]aren türevlerinin antikanser özellikleri araştırmıştır. N-asetil D-glukozamin grubu taşıyan kaliks[8]aren türevinin kanser hücrelerin metastazını ve çoğalmasını engellediğini diğer kaliks[8]aren türevlerinin etkili olmadığı gözlemlenmiştir (Şekil 1.323) (Viola 2010).



Şekil 1.323: Üre grubu taşıyan farklı kaliks[8]aren molekülleri.

Kaliksarenler ve türevlerinin antikanser özelliğine sahip olduğu bir takım araştırmalar sonucu kanıtlanmıştır. Örneğin, N,N-dimetilamin grupları ile türevlendirilmiş kaliksaren molekülünün in vivo ve in vitro çalışmalarının sonucunda 2014 yılında Amerikan patentli olarak yayınlamışlardır (Şekil 1.31) (Patent No: US 8.716.343 B2).



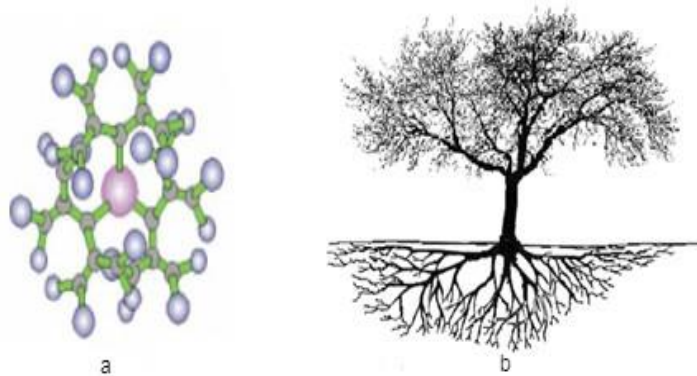
Şekil 1.324: N,N'-dimetilamin grupları ile türevlendirilmiş kaliksaren molekülü.

Consoli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kanser hücrelerinde yüksek oranda ekspresyona gerçekleşen folat reseptörlerine karşı da kaliks[4]aren türevlerinin etkili oldukları gözlemlenmiştir. Bununla beraber bu moleküllerin rahim ve melanoma kanseri hücrelerinin çoğalmalarını engelledikleri belirtilmiştir (Consoli, 2015).

1.13 Dendrimerler

1.13.1 Dendrimerlerin Tarihçesi

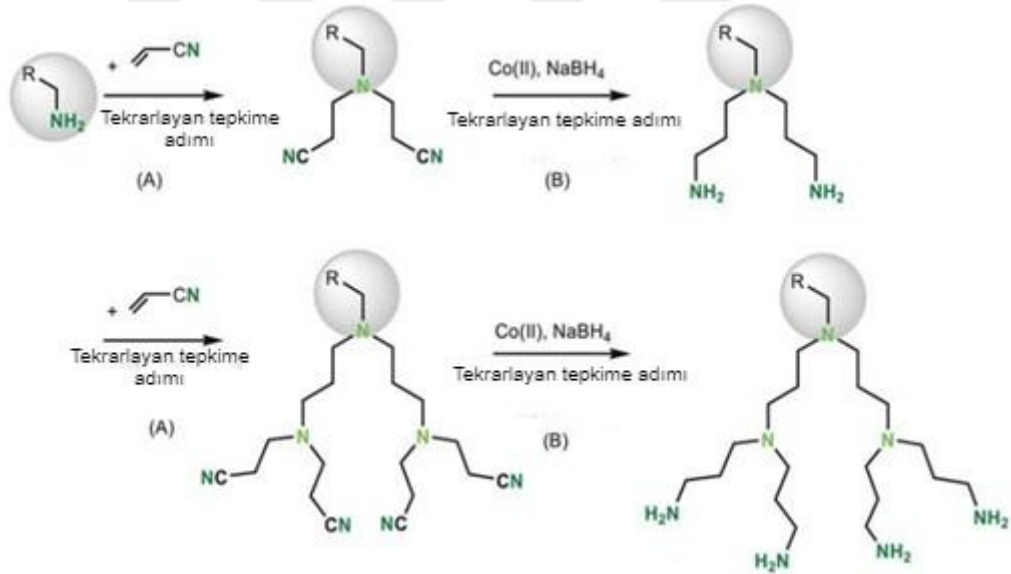
Dendrimerler; küçük moleküllerden başlayarak tekrarlanan birimlerden meydana gelen, üç boyutlu ve yapıları düzenli olan makro moleküllerdir. Dendrimerlerin polimerlerden en önemli farkı belirli bir molekül kütlesi içermeleridir. İç içe geçmiş yapıları, tepkimeye girebilen fazla sayıda uç grup bulunması ve dallar arasındaki boşlukların farklı molekülleri tutabilmeleri sayesinde dendrimerler çok fazla alanda kullanılmaktadır (Boas, 2006; Abbasi, 2014).



Şekil 1.325: Dendrimerlerin moleküler yapısı (a) ve yapıların genel görünümü (b).

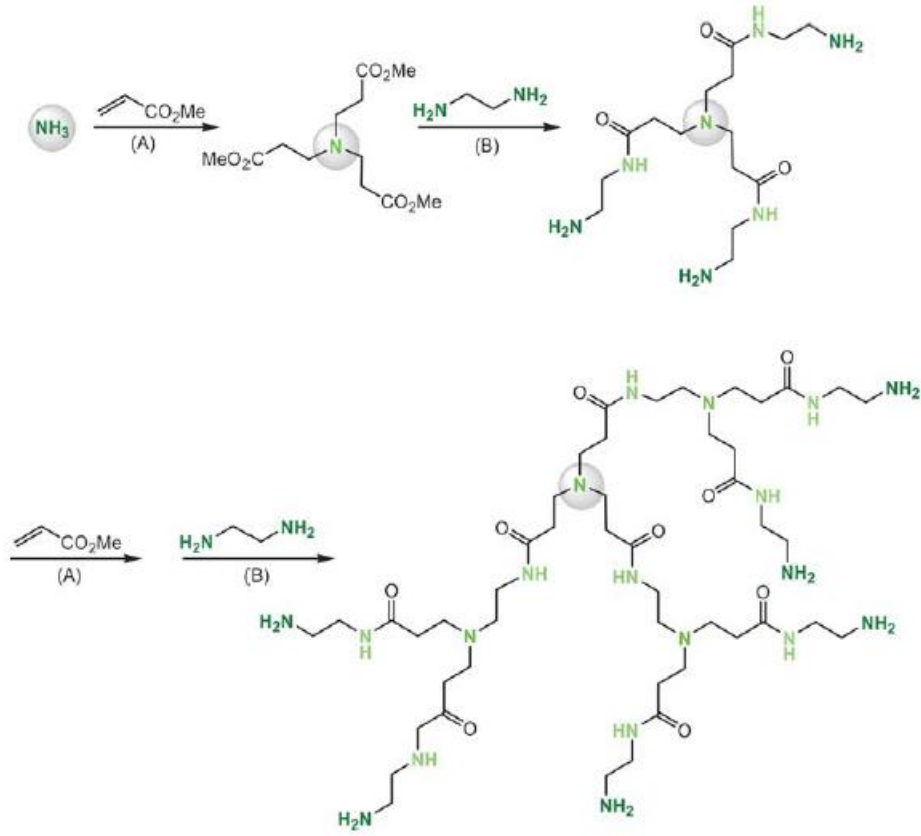
1978’de Vögtle ve arkadaşları tarafından potansiyel olarak sürekli dallanma sergileyen moleküllerin ilk örneği olarak bir dizi sentetik “kademeli molekül” tarif etmişlerdir. Farklı primer monoaminler ve diaminlerden başlayarak, N atomları takip eden her bir tekrarlama adımı sırasında 1-2 dallanma noktası (bir bağı iki yeni moleküle bağlanarak tekrar dallanması) görevi gören propilenamin yapısının aralayıcı birimlerini bağlamak için kademeli sentez gerçekleştirilmiştir.

En basit halde, bir primer monoaminin akrilonitril (bis-siyanoetilasyon) ile iki kat Michael tepkimesi yoluyla dinitril sentezlenmiştir (Şekil 1.326). Daha sonra iki nitril fonksiyonunun Co(II) iyonlarının varlığında sodyum borohidrid ile hidrojenasyon yoluyla indirgenmesi sonucunda terminal diamin sentezlenir. Michael tepkimesi ve ardından indirgeme işlemlerinden oluşan bu sentetik dizinin tekrarı (yineleme), düzenli olarak dallanmış, çok kollu moleküller oluşturulmuştur (Vögtle 2009).



Şekil 1.326: Kademeli molekülün ilk sentezi.

Tomalia, 1985’te “yıldız patlaması dendrimerleri” olarak da adlandırdığı dallı poli (amidoaminler) (PAMAM) geliştirerek (Şekil 1.327) “dendrimer” ismiyle adlandırılmıştır. Dendrimer terimi Yunanca’da ağaç anlamına gelen “dendron” ve kısım anlamına gelen “meros” kelimelerinden türemiştir. İlk kademeli molekül sentezi gibi, sentetik yolla Michael ilavesi ile (amonyağa metil akrilat) dahil etmiştir. Elde edilen ester, fazla etilendiamin ile tepkimeye sokularak birincil triamine dönüştürülmüştür.



Şekil 1.327: Poli (amidoamin) dendrimerlerin sentezi (PAMAM; Tomalia ve arkadaşlarına göre).

1.13.2 Dendritik Mimariler

Dendritik yapılar günlük yaşamda; doğa, bilim, teknoloji, sanat gibi birçok alanda sıkça rastlanmaktadır. Doğal olarak oluşan dendritik yapıların örnekleri, ağaçların ve köklerin (Şekil 1.328), kan damarlarının, sinir hücrelerinin, nehirlerin, yıldırımın, mercanların ve kar taneleri dallanmasında görülebilir. Elektrotlar veya asil metaller üzerine biriken metaller, lifler ve jeller sıklıkla dallanma gösterebilirler. Kertenkele ayaklarının tabanları milyonlarca çok bölünmüş ince saç ucu taşır bu da onlara duvarlara tırmanmalarına olanak sağlar. Bu model; sinekler, örümcekler ve diğer hayvanlarda da görülür. Bir ağ yapısını oluşturmak için ayrı ayrı şekillendirilebilen ve birleştirilebilen yapılar geliştirilmiştir. Yeraltı demiryollarının bölge haritalarında da dendritik desenler görmek mümkündür (Vögtle 2009).



Şekil 1.328: Doğada dendritik yapılar, Ara alanlarda “misafirlerin” (ökse otu) barındırılmasından önce ve sonra ağaçların dallanması.

Dendrimerlerdeki terminal gruplarının doğasına bağlı olarak dendrimerler şekil, kararlılık, çözünürlük, konformasyonel sertlik/esneklik ve viskozite bakımından değişebilmektedir. Artan dallanma sayısı ile istenen işlevselliğe sahip son grupların sayısı artar. Belirli sınırlar içerisinde, bir dendrimerin uygun tasarımı ve sentezi, belirli özelliklerin değiştirilmesine veya istenilen gereksinimlere göre uyarlanabilir (Vögtle, 2009).

Kendine benzer (fraktal) yapıları nedeniyle, dallanabilen veya dallanmış olan bir dendrimerin terminal gruplarının sayısı aşağıdaki denklem yardımıyla hesaplanır:

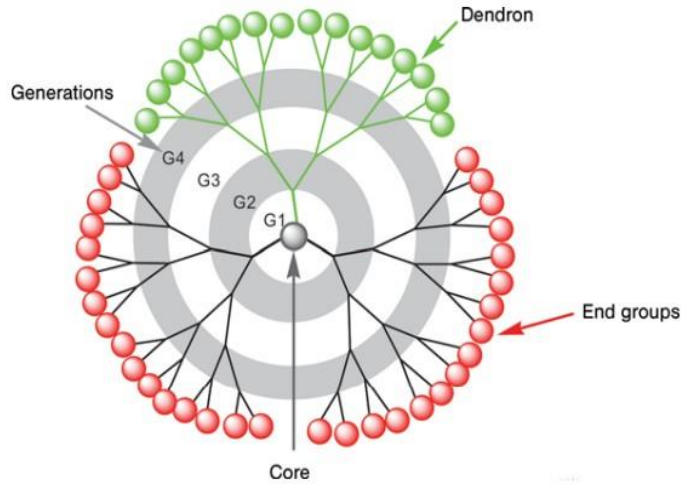
$$n_G = F_k (F_V - 1)^G$$

n_G : G-th kuşağındaki son grupların sayısı

F_k : Çekirdeğin işlevselliği (çekirdekten çıkan bağ sayısı)

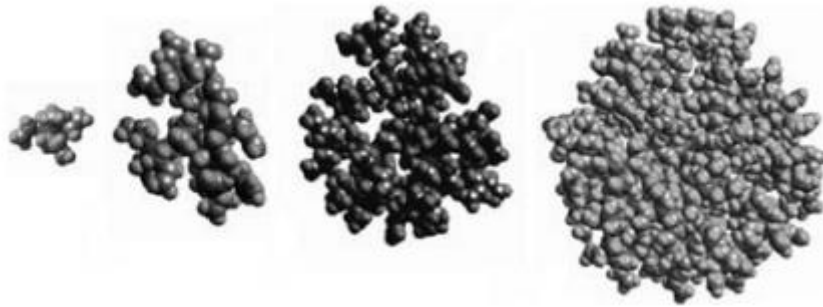
F_V : Dallanma biriminin işlevselliği (dallanma noktasından çıkan bağ sayısı)

G : Dendrimerin kuşağı



Şekil 1.329: Dendrimer yapısı ile üç dendron.

Bu denklem, çekirdek grupların sayısının (eski) fonksiyonel grupların sayısının bir fonksiyonu olarak artmasından daha fazlasını ifade etmez. Dallanma çokluğu kuşak sayısı ile katlanarak artar.



Şekil 1.330: Artan olarak kabul edilen aşamalı küresel form carbosilane dendrimerler için gösterilen nesil sayısı sıfırdan üçüncü kuşağa.

1.13.3 Dendritik moleküllerin tanımı ve sınıflandırılması

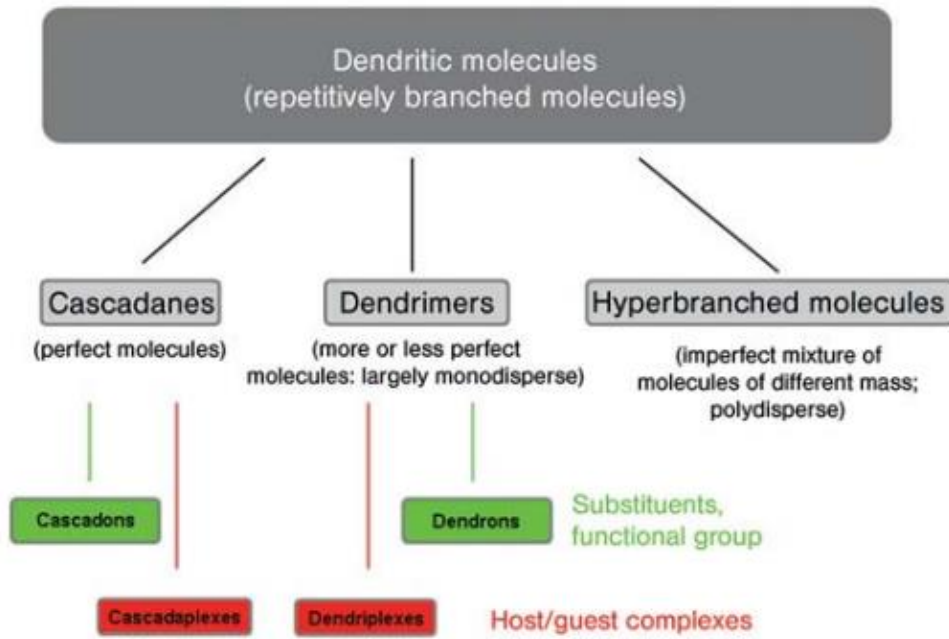
İlk doğru dendritik olarak dallanmış moleküllere kademeli (cascadan) moleküller denilmiştir. Bir kademeli molekül sentezi ile ayrı ayrı hazırlanabilir.

Dendritik moleküller tekrar tekrar dallanmış bileşiklerdir. Bu kolektif terim çeşitli dendrimerleri kapsamaktadır. Bu bileşikler neredeyse mükemmel yapılar sergiler ve monodispers bileşiklerin karakteristik özelliklerini taşırlar. Molekül kütleleri ile ilgili olarak, dendrimerler düşük moleküler kütlelerden başlayarak yüksek moleküler kütlelere

kadar değişir. Kademeli bileşikler sadece doğru, düzenli olarak dallanmış veya kusursuz, hatasız yapıya sahip aynı tür ve aynı ağırlıktaki moleküllerden oluşur. Buna karşı, sentez yöntemlerinden dolayı mükemmel yapılara sahip olmayan aşırı dallanmış bileşikler, farklı kütleli moleküller içerdikleri için çoklu dağılma özellikleri gösterirler.

Dendrimerlerin ve kademeli moleküllerin bazı kısımları süstitüentler veya fonksiyonel molekül grupları olarak işlev görürse, bunlar dendronlar olarak adlandırılırlar.

Kademeli moleküller (cascadananes), örneğin daha küçük konuk moleküllerin dahil edilmesiyle konak/konuk kompleksleri oluşturuyorsa, bunlara karşılık gelen dendrimer bazı komplekslerde dendriplexes olarak adlandırılırlar (Vögtle, 2009).



Şekil 1.331: Dendritik moleküllerin sınıflandırılması.

Bu moleküllerde bilinen diğer (makro) moleküller gibi (örneğin moleküler düğümler, katenanlar, rotaksanlar), dendritik IUPAC Nomenklatür Kurallarına göre adlandırılabilirler. Bununla birlikte, bu kurallar dendritik moleküller gibi karmaşık yapıları yeterli, kesin olarak ve açıkça isimlendirmek için her zaman yeterince kapsamlı değildir.

1.13.4 Dendritik Moleküller için Sentetik Yöntemler

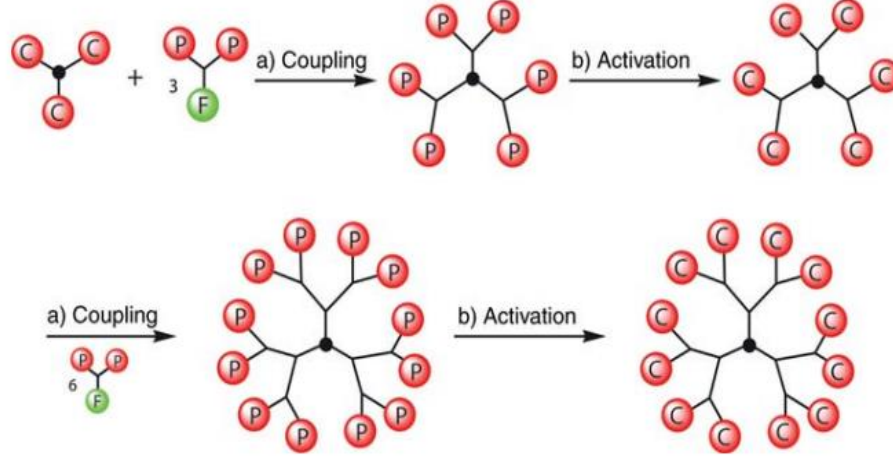
Dendrimer yapılar çok çeşitli şekillerde elde edilebilir. Geçmişte başlıca hedefler, POPAM ve PAMAM dendrimerlerinin yanı sıra Fréchet dendronları ile elde edilen dendrimer yapıları için rutin yöntemlerin genel kullanılabilirliğini sağlamaktı. Bu şekilde kolayca erişilebilen ve kısmen ticari olarak temin edilebilen dendronlar üzerinde yeni dallanma kuşakları inşa etmek, yeni işlevler, gözenekler veya spesifik özellikler (çözünürlük, agregasyon davranışı, philicity, luminesans, katılık, dolgu, kiralite, misafir katılımı, jel oluşumu gibi) ile donatmak hem önemli hem de arzu edilir. Yayımlanan dendrimerlerin sentezine yapılan pek çok katkıya rağmen, bu konuda çok şey istenmektedir. Hala her tür dendrimer ve dendronun daha yüksek nesillerine ve belirli dendrimer ailelerinin yüksek verimli sentezlerine ve bunların tek tek dendrimer molekülündeki farklı süstitüentlerle hedeflenen mono fonksiyonelleştirilmesi, oligo-fonksiyonelleştirilmesi ve çoklu fonksiyonelleştirilmesine ihtiyaç vardır (Vögtle, 2009).

Bu moleküllerin sentezlerinin çoğu genel bir “CFP konsepti” açısından tartışılacaktır. Birleşme yerleri bir C (kırmızı bir alanda), fonksiyonel son gruplar F (bir yeşil alanda) ile belirtilir. İlgili grupların korunan formlarında tepkimeye girmeleri için yapılırsa, karşılık gelen renk kodlaması korunur ve daha sonra korumalı işlevsellik bir P ile işaretlenir (Vögtle, 2009).

1.13.4.1 Iraksak Sentez

Iraksak yöntemine göre bir dendrimerin sentezi (Şekil 1.332), reaktif bağlantı yerleri C dendritik dallar şeklindeki yeni dallanma birimleri reaktif terminal işlevselliği F ile bağlanan çok fonksiyonlu bir çekirdek yapı bloğundan başlayarak adım adım ilerler. Tepkime sırasında, dallanma biriminin diğer fonksiyonel grupları P harfiyle gösterildiği gibi korunur. Birinci tepkime adımından sonra, korunan fonksiyonel grupların P koruması kaldırılır (aktive edilir) ve daha sonra başka dallanma birimleri için yeni reaktif birleşme yerleri C olarak işlev görür. Her bir dallanma birimiyle yeni bir dendrimer üretimi ortaya çıkar. Hem dallanma ünitesinin iki başka birime bağlanmasının hem de aktivasyon aşamasının gerçekleştiği oluşum aşamasından meydana gelen tekrarlayan sentetik sekans, kademeli olarak daha yüksek kuşaklar oluşturur ve dendrimerin içeriden dışarıya doğru büyümesine olanak sağlar (Vögtle, 2009).

İlk geliştirilen ıraksak yöntemin bir avantajı, elde edilebilir yüksek moleküler (nano) yapı mimarisinin yanı sıra tekrarlanan adımların otomasyonu olasılığıdır. Bu nedenle ıraksak yöntem ticari olarak temin edilebilir. POPAM ve PAMAM dendrimerler için tercih edilen yöntemdir (Vögtle 2009).

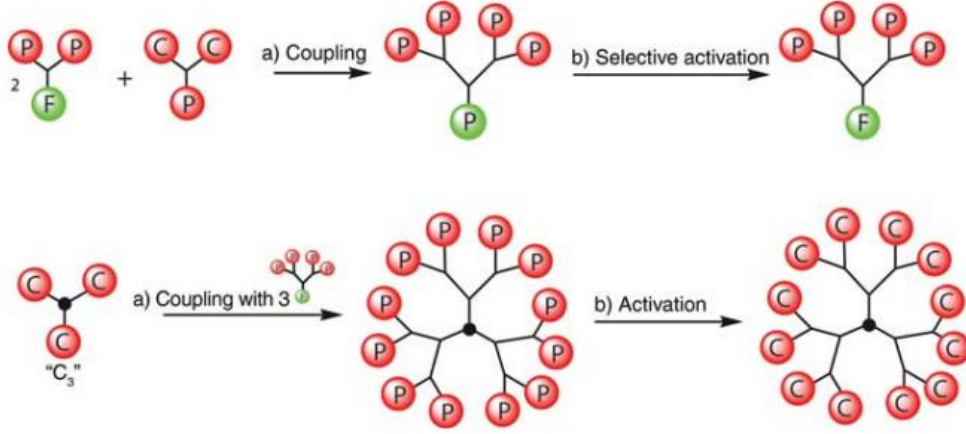


Şekil 1.332: ıraksak sentez. C =bağlantı noktaları; F = aktif, korumasız fonksiyonel grup; P =korumalı, pasif (koruyucu grup) işlevsellik.

1.13.4.2 Yakınsak Sentez

Yakınsak sentez stratejisi, çevreden çekirdeğe, yani dıştan içe doğru zıt yönde ilerler. Fonksiyonelleştirilmiş dendrimer bileşenleri yani dendronlar çok fonksiyonlu bir çekirdek ünitesinin odak noktasına bağlı reaktif terminal gruplarına bağlanır. CFP sembolizmi yine sentez prensibini göstermek için kullanılır (Şekil 1.333).

Diğer iki korumalı bağlantı yeri P'yi taşıyan bir aktif fonksiyonel terminal grubu F'nin, iki aktif bağlantı yeri C'nin yanı sıra aktif olmayan bir fonksiyonel grup P'den oluşan bir dallanma ünitesi ile birleştirilmesi, birinci kuşak dendrimer/dendrona yol açar. Bir sonraki dendron üretiminin daha fazla oluşumu için, bu G1 dendronunun inaktif grubu aktive edilebilir (aşama b) ve iki aktif bölge C ve Şekil 1.333'te gösterilmeyen bir inaktif fonksiyonel grup P ile başka bir dallanma ünitesi oluşturulabilir. İstenen jenerasyonun tüm segment şekilli dendronları, istenen yüksek-kuşak dendrimeri oluşturmak için bir oligo-fonksiyonel çekirdek modülüyle (örneğin, Şekil 1.333'te "C₃" gibi) bir turtanın parçaları gibi tepkimeye girene kadar tekrarlanabilir (Vögtle, 2009).



Şekil 1.333: Yakınsak sentez (C =birleştirme grubu; F =fonksiyonel grup; P =koruyucu grup).

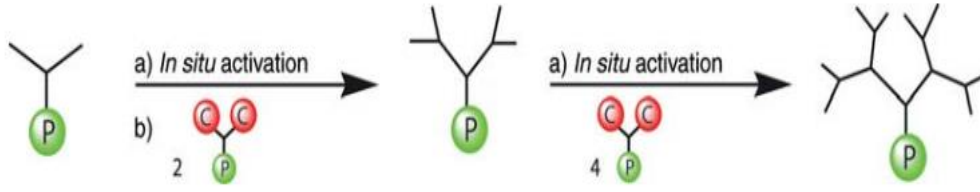
Yüzey bloğu dendrimerleri ise, dendrimer çevresi spesifik moleküler segmentlerde farklı işlevler gösterir. Terminal işlevsellikleri bakımından farklı dendronların ortak bir çekirdek birime birleştirilmesiyle oluşturulurlar (Maraval, 2000).

Yakınsak sentetik strateji, aynı veya farklı nesil dendronları taşıyan, ancak bir çekirdek birime bağlı farklı moleküler yapıları olan parçalı blok dendrimerler gibi makromoleküler yapı mimarilerinin üretimi için çok uygundur. Bu tip dendrimerler, çok işlevli olması nedeniyle ilgi çekicidir (Grayson, 2001).

1.13.4.3 Yeni Sentetik Yöntemler

1.13.4.3.1 Ortogonal Sentez

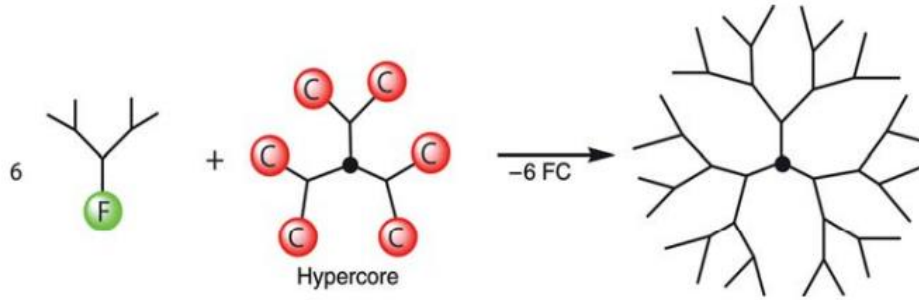
Ortogonal bir sentezde (Tomolia, 2002) dönüşümlü olarak tamamlayıcı bağlantı fonksiyonlarına sahip iki farklı dallanma ünitesi kullanılır ve aktivasyon adımı kullanılmaz (Vögtle, 2009). Ortogonal terimi, işlevselliklerin başlangıçta bağlama koşullarına karşı inert olduğu, ancak istenen sonraki tepkime veya bağlama için yerinde aktive edilebileceği anlamına gelir (Şekil 1.334). Seçilen reaktanlar ve bunun sonucunda ortaya çıkan bağlama ürünü, sonraki tepkime koşullarına karşı inert olmalıdır. Bu koşul yerine getirilirse dendrimer, sadece birkaç adımda ıraksak veya yakınsak olarak yapılabilir (Zeng, 1996).



Şekil 1.334: Ortogonal sentez (C =birleştirme grubu; P =korunan grup).

1.13.4.3.2 Çift aşamalı yakınsak yöntem

Bu yeni varyant yakınsak ve ıraksak yöntemin bir kombinasyonudur. Önemli aşaması, küçük bir dendronun odak noktasında yakınsak sentez ile üretilen aktif bir fonksiyonel grup F ile, farklı sentez tarafından üretilen hipercore olan periferik bağlanma yerleri C olan düşük kuşak çok fonksiyonlu dendrimere bağlanmasıdır (Şekil 1.335) (Wooley, 1991; Miller, 1992).



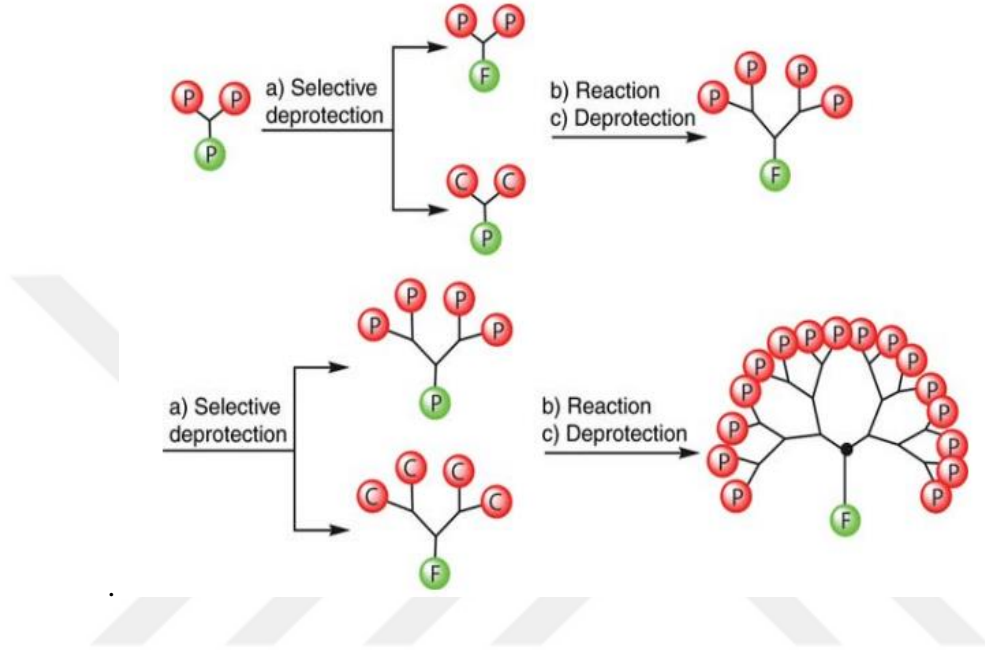
Şekil 1.335: Çift aşamalı yakınsak yöntem (C =birleştirme grubu, F =fonksiyonel grup).

Geleneksel yakınsak senteziyle karşılaştırıldığında, iki aşamalı yöntem; yüksek fonksiyonel monodispers dendrimerler daha hızlı oluşur, terminal fonksiyonelliklerinde bir sıçrama ile birleştirilir, çünkü hipercore'un yüzey işlevleri basit nondendritik çekirdek durumunda olduğundan daha az sterik engelleme maruz kalırlar. Ayrıca, bu yaklaşım farklı iç ve dış dallanma birimlerine sahip dendrimerlerin oluşumunu sağlar (Grayson, 2001).

1.13.4.3.3 Çift Üstel Yöntem

Çift üslü yöntem temel olarak bir dendron için yakınsak bir büyüme stratejisi olarak görülebilir (Klopsch, 1996). İki yönde, çevreye ve odak noktasına doğru sentezi içerir. İki korumalı bağlantı yeri C ve korumalı bir işlevsellik F'den oluşan tamamen korumalı bir

dallanma biriminden başlayarak, fonksiyonel koruma grubu, dallanma birimlerinden birinde etkinleştirilir ve iki bağlantı birimi diğerinde etkinleştirilir. Aktif grup F'ye sahip iki dallanma ünitesi (Şekil 1.336'da yeşil işaretli), iki bağlantı bölgesi C (kırmızı işaretli) olan böyle bir grupla tepkimeye girerse, ikinci kuşak bir dendron oluşur. Sentetik sekansın tekrarlanması, karşılıklı gelen dördüncü kuşak bir dendrona yol açar.

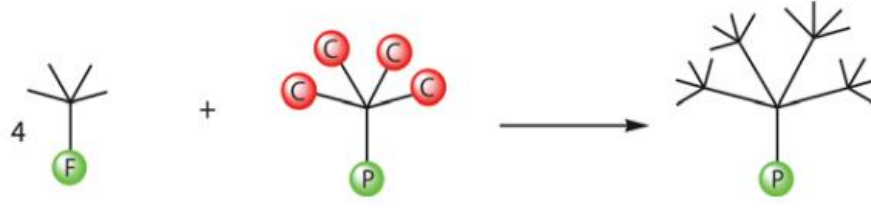


Şekil 1.336: Çift üstel yöntem (C =birleştirme grubu, F =fonksiyonel grup; P =korunmalı grup).

Dördüncü kuşak Fréchet dendronuna erişim böylece bir aşama ile kısaltılabilir, çünkü bu yöntemle yani kuşak sayılarının ikiye katlanmasıyla hiçbir birinci kuşak dendron oluşturulamaz.

1.13.4.3.4 Hipermonomer Yöntemi

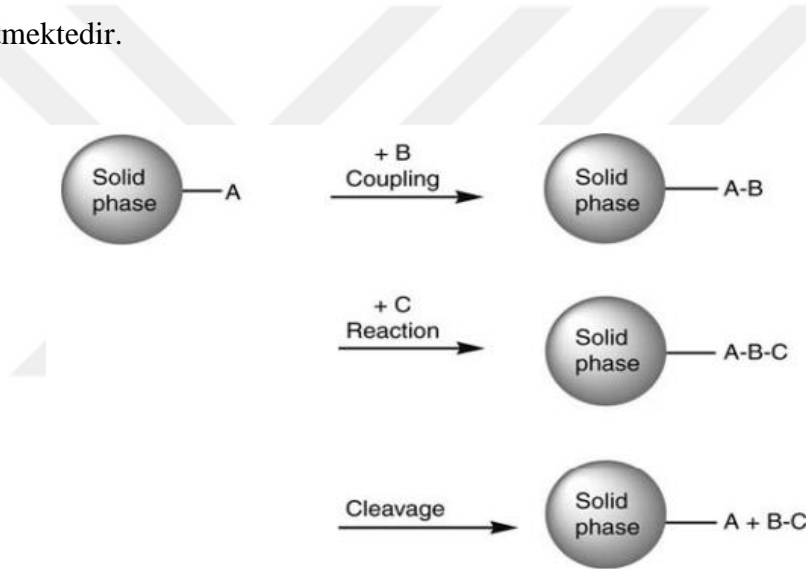
Geleneksel FC₂ veya FC₃ monomerlerine kıyasla, terminal gruplarının sayısı, monomerik FC₄ sentetik yapı blokları (yani hipermonomerler) ile daha hızlı artar (1-4 dallanma). Bununla birlikte, bir dendrimerin inşası için gereken sentetik adımların sayısı, geleneksel yöntemlerle hazırlama durumunda olduğu gibi kalır. Basit CFP şemasına indirgeme üzerine, sentez süreci Şekil 1.337'deki gibidir. Aktif bir fonksiyonel grup F'ye sahip dört dallanma ünitesi, hipermonomer FC₄'ün aktif birleştirme grupları C ile tepkimeye girecek şekilde yapılır, burada hipermonomerdeki fonksiyonel grup F devre dışı bırakılır (Labbe, 1996).



Şekil 1.337: Hipermonomer yöntemi (C birleştirme ünitesi, F fonksiyonel grup, S koruyucu grup).

1.13.4.4 Katı Faz Sentezi

Katı faz yöntemi 1963 yılında Merrifield tarafından peptit sentezi alanında yapılan öncü çalışmalarda bulunmuştur (Merrifield, 1963). Bu sentetik stratejiye olan ilgi, özellikle ilaçlar için yeni aktif bileşenlerin üretimi ile bağlantılı olarak, bu güne kadar hız kesmeden devam etmektedir.

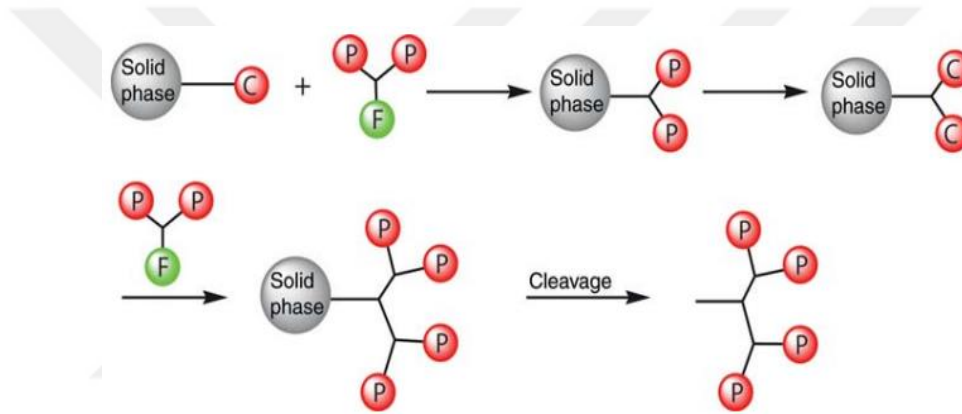


Şekil 1.338: Katı faz sentezi.

Şekil 1.338’de gösterilen sentetik şema, birinci aşamada, önceki bir aşamada ticari olarak temin edilebilen bir katı faza bağlanan fonksiyonel grup A’ya (örneğin, $-NH_2$) bir bağlayıcı yoluyla substratın (B) kovalent bir bağlantısı olarak ilerler. Bu katı faz genellikle çözünmeyen bir polimerik malzemeden oluşur, polistiren en sık olarak genellikle boncuk şeklinde polimerik destek görevi görür. Optimum tepkime için kritik öneme sahip olan, destek malzemesinin büyüme özelliği olmalıdır. Büyüme ne kadar büyük olursa, kimyasal reaksiyonlar için mevcut yüzey alanı da o kadar büyük olur. Yeni substrat C’nin önceden bağlanmış substratla (katı faz-A-B) tepkimesini, katı fazda destekten oluşturulan B-C ürününün (genellikle hidrolitik) yarılması veya substratlar D,E,F ile daha fazla tepkimesi izler. Alt tabaka çözeltileri farklı bir sırayla eklenirse, B-C-D-E-F veya izomerlerine

harfler farklı bir sırayla verilir (Vögtle, 2009).

Mevcut bağlamda, katı faz sentezi esas olarak peptit ve glikopeptid dendrimerlerinin hazırlanması için kullanılmıştır (Esposito, 2003). Örneğin, ikinci jenerasyon dendrimer, dallanmış poliprolin yapı taşlarının katı bir faza art arda ilave edilmesiyle hazırlanabilir (Sanclimens, 2004). Frechet ve arkadaşları tarafından 1991 yılında polistirenler üzerindeki poliamid dendrimerlerin iraksak sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.339) (Uhrich, 1991). PAMAM dendronları dördüncü kuşağa kadar büyütülebilir (Swali, 1997). Katı faz sentezi, temel yapıları “çoklu antijen peptidleri” (MAP) olarak kullanılan polilisin dendrimerler için de kullanılmıştır. Reçine bağlı polilisin dendrimerler bu arada ticari olarak elde edilebilir hale gelmiştir (Sadler, 2002).



Şekil 1.339: Katı bir fazda dendritik moleküllerin iraksak sentezi (C =birleştirme grubu, F =fonksiyonel grup; P =koruyucu grup).

1.13.4.5 Koordinasyon Kimyasal Sentez

Karmaşık ligandların doğasına sahip dendritik yapı taşları merkezi bir metal birimi ile koordine edilebilir (Gorman, 1998). Böyle bir “kendi kendine toplanma” metalodendrimerlere doğrudan kullanım sağlar. Bununla birlikte, bu bağlamda, kovalent olmayan, geri dönüşebilirlik eksikliği nedeniyle bazı kimyagerler tarafından “supramoleküler” olarak görülmesi de, bipyridin azotuna güçlü Ru^{2+} bağının göz önüne alınmaması gerekir. Bu yüzden onu koordinasyon kimyasal açıdan değerlendirilmektedir (Vögtle, 2009).

1.13.4.5.1 Çekirdek Birimi Olarak Metal Kompleksi

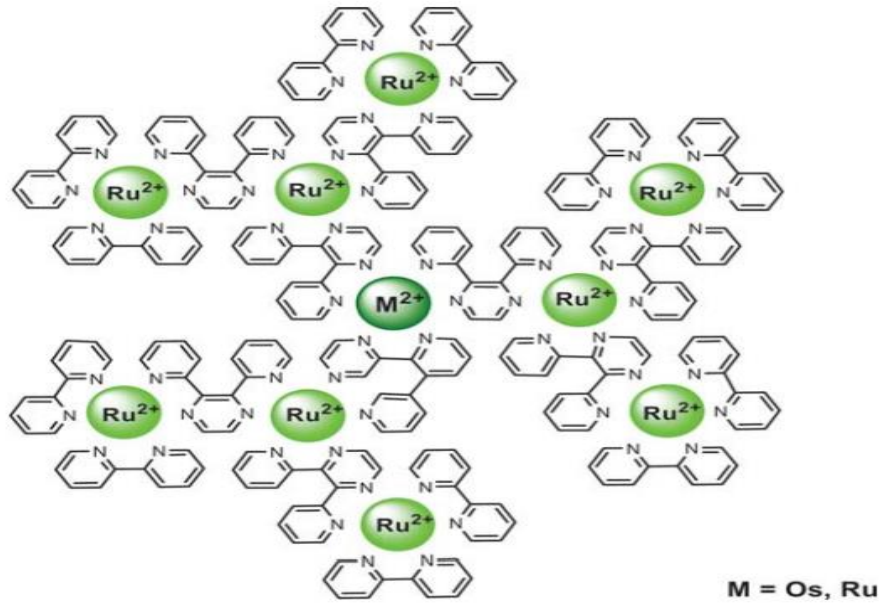
Temel olarak bir metal kompleksi olan dendrimerlerin hazırlanması için temel olarak iki yol vardır. Bu yaklaşımlardan biri, ligand çerçevesi dendritik gruplarla kovalent olarak

ikame edilen önceden yapılandırılmış bir metal kompleksinden başlar. Aida, Diederich ve Kaifer bu stratejiyi kullanmışlardır.

İkinci yol ise, metalodendrimerlerin büyümesi, bir metal katyonunun dendritik ligandlarla kompleksleştirilmesi yoluyla ilerleyebilir. Bu şekilde Balzani, Vögtle, De Cola ve arkadaşları çeşitli dendritik olarak ikame edilmiş bipyridinlerden başlayarak bileşenlerin kendiliğinden bir araya getirilmesiyle fotoaktif rutenyum kompleksleri elde etmişlerdir (Plevoets, 1999).

1.13.4.5.2 Dallanma Ünitesi Olarak Metal Kompleksleri

Balzani ve arkadaşları hem çekirdek hem de dallanma birimi olarak görev yapabilen metal kompleksleri olan dendrimerler sentezlemişlerdir (Balzani, 2001). Şekil 1.340'taki metalodendrimer, sadece polipridin ligandlarından ve geçiş metali iyonlarından yapılır. Bu tür dendritik geçiş metali kompleksleri hem yakınsak hem de ıraksak biçimde sentezlenebilir ve farklı geçiş metali iyonları (rutenyum/osmiyum) dahil edilebilir. Buda, dendrimerin lüminesans özelliklerini etkilemek için bir araç sağlar. Böylece enerji aktarım işlemi, iç metal ve periferik olarak rutenyum iyonuna sahip bir dendrimerde içeriden dışarıya doğru ilerler. Merkezi atom osmiyum ise, enerji transferi zıt yönde, dışarıdan içeri doğru ilerler (Balzani, 1998).



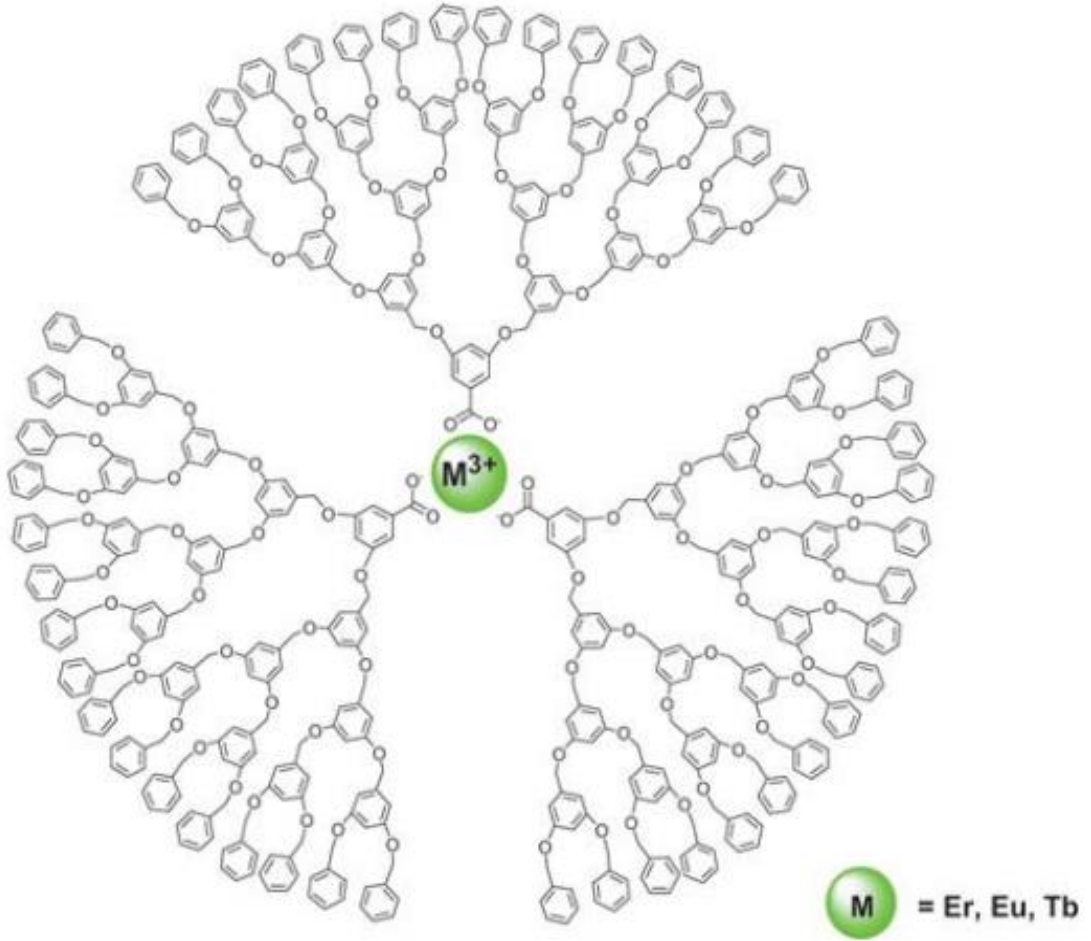
Şekil 1.340: Metalodendrimerler.

Newkome ve arkadaşları dendronların ayrı yapımına izin veren bir ligand/metal/ligand yapısına sahip metalodendrimerler hazırlamışlardır. Burada iki poliamid dendron önceden yapılandırılmış ve rutenyum kompleksine bağlanmıştır (Newkome, 1995).

1.13.4.6 Supramoleküler Sentez

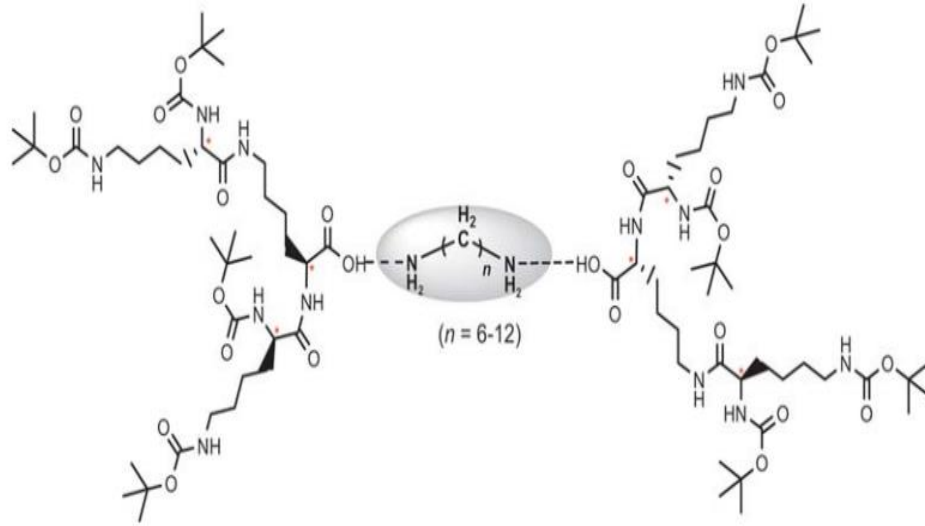
Zaten sunulan yöntemlerin aksine, dendrimerlerin supramoleküler sentezi kovalent bağ oluşumunu içermez, bunun yerine kovalent olmayan etkileşimlerden yararlanır.

Frechet ve çalışma arkadaşları odak noktasında karboksilat fonksiyonel gruplara sahip polieter dendronları dördüncü kuşağa kadar lantanid iyonları ile koordine edebilmişlerdir (Şekil 1.341) (Kawa, 1998). Lantanid triasetatlardan dendron karboksilatlar ile başlayan basit ligand değişimi ile preparasyon, üçlü bir pozitif yük taşıyan lantanit iyonu ile karboksilat grupları arasında baskın olarak iyonik ve geri dönüşümlü etkileşimlerle mümkün olmuştur (Vögtle, 2009).



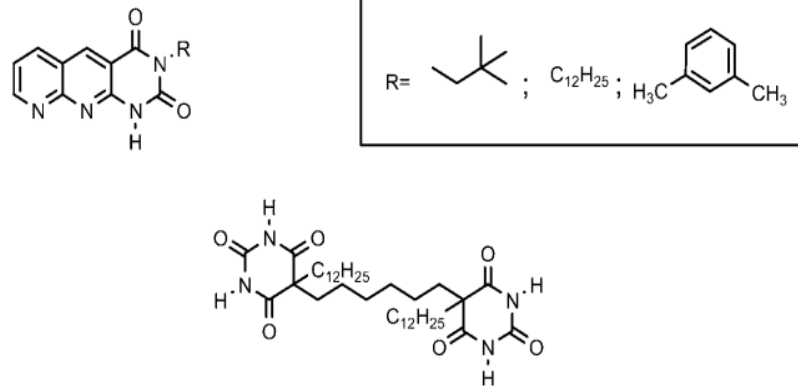
Şekil 1.341: Bir dendritik metal kompleksinin çekirdek birimi olarak lantanid iyonu.

Smith ve arkadaşları tarafından asit-baz/hidrojen bağı etkileşimleri temelinde kendi kendine bir araya gelen "iki bileşenli gelator" diye adlandırılan bir dendritik molekül sentezlemiştir. Dendritik lizin yapı taşları dendron, çekirdek olarak alifatik bir diamin görevi görür (Şekil 1.342). Yapı taşlarının seçimine bağlı olarak, supramoleküler kompleks hiyerarşik kendi kendine organizasyon ile lifli jel fazları oluşturur (Vögtle, 2009).



Şekil 1.342: Dendritik iki bileşenli gelator supramoleküler sentez.

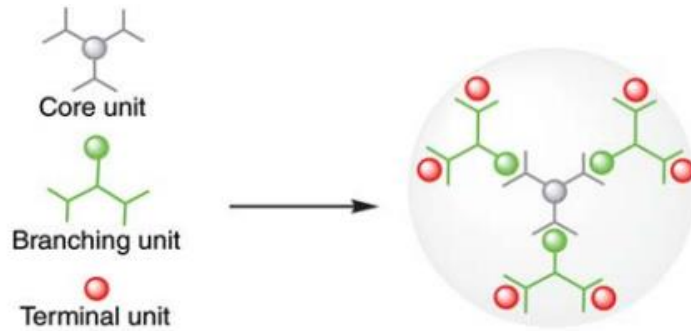
Lüning ve arkadaşları dendrimerlerin oluşturulması için dallanma birimlerinin ve çekirdek birimlerin supramoleküler bağlantı girişimlerini rapor etmiştir. Bu amaçla, yapı blokları, hidrojen bağları yoluyla diğer özdeş olmayan bileşenlerle kendiliğinden seçici kendi kendine bir araya getirilebilen tanıma birimleri (Şekil 1.343) ile donatılmıştır. İstenen bağlanma ve stabilite mukavemetini temin etmek için, tanıma birimlerinin molekülde hidrojen bağlanması için uygun çeşitli pozisyonlara sahip olması gerekmektedir. Ayrıca, belirli alıcı (karbonil oksijen) ve verici özelliklerinin (HN grupları) dizileri, sadece yeterli tamamlayıcı bağlanma sahalarına sahip olan moleküler yapı taşlarının birbirine yapışmasıyla bir “moleküller arası regioselektiflik” üretilir (Vögtle, 2009).



Şekil 1.343: Tasarlanmış tanıma ve çekirdek ünite örnekleri, H donör ve alıcı üniteler.

Bu kavram, çeşitli tanıma üniteleri kullanılarak çekirdek etrafında kontrollü kabuk-kabuk yapısı ile dendrimerlerin kendi kendini organize eden nesil bazında büyümesi için kullanılabilir.

Üç tanıma alanına ve iki tanıma birimine (çekirdek biriminkilerle özdeş) sahip bir çekirdek biriminden başlayarak, bir dallanma birimi hidrojen bağı yoluyla tamamlayıcı bir tanıma alanına bağlanır ve istenen molekül oluşturulur, bunun üzerine uygun uç grupları eklenir (Şekil 1.344). Bu moleküllerin ilki Hirsch ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir (Franz 2005).



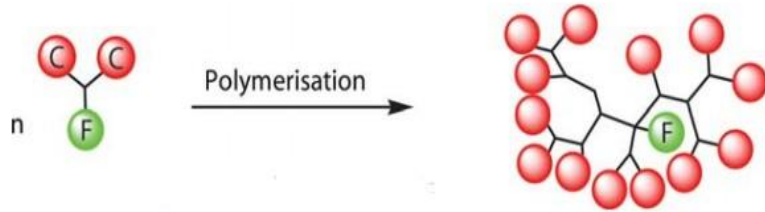
Şekil 1.344: Dendrimerlerin supramoleküler yapımı (Hirsch ve arkadaşlarına göre).

1.13.4.7 Aşırı Dallanmış Polimerler

Dendrimerlerin hazırlanması, başlangıç malzemelerinin yüksek derecede saflığını ve bireysel sentetik adımların yüksek verimlerini gerektirir. Nitekim kusurları gösteren ancak çoğu zaman ideal olarak mükemmel dendritik ilişkilerine benzer özellikler sergileyen

çoklu dağılmış, aşırı dallanmış bileşikler kolayca sentezlenebilir.

Aşırı dallanmış polimerlerin sentezi, bir FC_n monomerinin poliadiyonu, polikondensasyon, radikal polimerizasyonu ve benzerleri yoluyla tek aşamalı bir işlemde ilerler (Şekil 1.345) (Tirelli, 2007). Fonksiyonel F gruplarının, ikinci bir monomer molekülünün fonksiyonel C (birleştirme) grupları ile reaksiyonu, rastgele dallanmış moleküllere yol açar. C grupları fazla miktarda bulunduğu için, çapraz bağlanma tepkimelerinden en başından kaçınılır. Durdurucu bileşenlerin eklenmesiyle tepkime durdurulabilir. Aşırı dallanmış polimerlerin sentezi bir çekirdek moleküle bağlanmayı içermediğinden, sadece FC_n monomerleri birbirleriyle reaksiyona girdiği için, hem dallı moleküller hem de lineer sekanslar oluşabilir. Aşırı dallanmış polimerlerin sentezi sırasında reaktif gruplar varsa, koruyucu bir grup tekniği gereklidir (Vögtle, 2009).



Şekil 1.345: Aşırı dallanmış dendritik sentezi polimer (F =fonksiyonel grup, C =bağlantı bölgesi).

Molekül yapıları ve özellikleri nedeniyle aşırı dallanmış polimerler, doğrusal polimerler ve yüksek dallanmış dendrimerler arasında bir geçişi temsil eder.

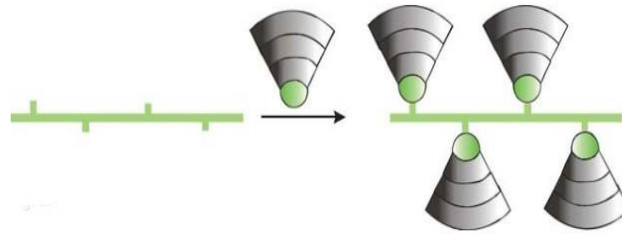
1.13.4.8 Dendronize Lineer Polimerler

Dendronize doğrusal polimerler, dendronları polimerik omurgası boyunca az çok düzenli aralıklarla taşıyan polimerlerdir. Tarak polimerlerine atanabilirler, çünkü dendronların düzenlenmesi bir tarağın dişlerinininkine benzer. Polimer benzeri “graft-to” ve “graftfrom” yaklaşımlarının yanı sıra dendronize lineer polimerlere giden en yaygın sentetik yol makromonomer yöntemidir (Mynar, 2005).

1.13.4.8.1 Polimer-Analog Yöntemi

1.13.4.8.1.1 Greft-to Yöntemi

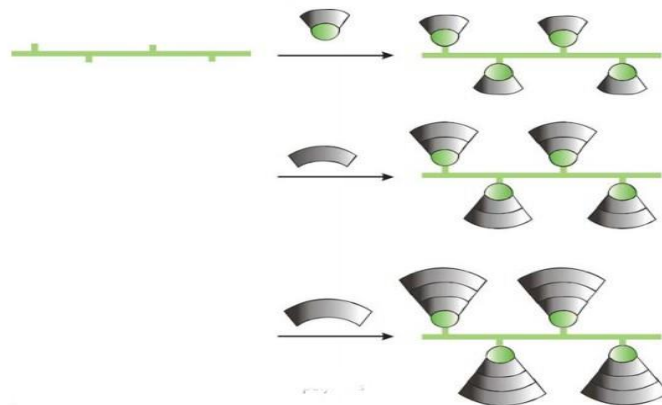
Dendron sayılarını, istenen jenerasyonun yakınsak olarak önceden yapılandırılmış dendritik birimlerinin yoğun bir sekansta sabitlenebildiği fonksiyonelleştirilmiş bir polimer omurgasından başlayan polimer benzeri sentetik stratejiler arasında dendron sayılarının birleştirilmesi için aşılama yöntemidir (Şekil 1.346). Bu varyant, dendronize poli (*p*-fenilen) polimerlerin hazırlanması için kullanılabilir (Karakaya, 1997).



Şekil 1.346: Greft-to yöntemiyle dendronize lineer polimerlerin sentezi.

1.13.4.8.1.2 Greft-from Yöntemi

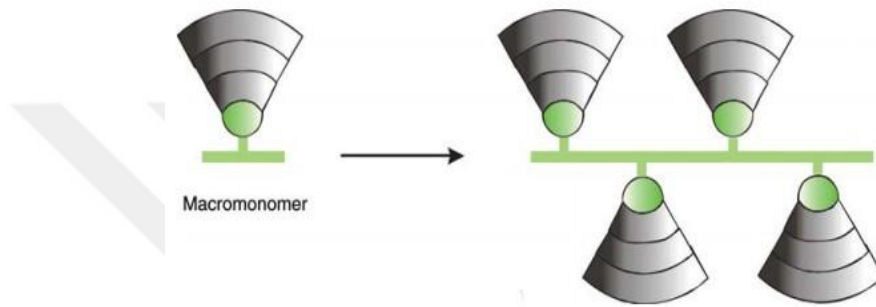
Greft-from stratejisi, “greft-to” yöntemi ile benzerdir. Başlangıç materyali yine dendritik ünitenin kuşaktan kuşağa aktarıldığı işlevselleştirilmiş bir polimerdir. Özellikle, birinci kuşak bir dendron işlevselleştirilmiş bir polimere bağlanır ve daha sonra ıraksak büyümeye maruz kalır (Şekil 1.347). Amidoamin dendrimerler bu şekilde bir polietilenimin (PEI) omurgasından başlayarak hazırlanabilir (Yin, 1998).



Şekil 1.347: Greft-from yöntemiyle dendronize lineer polimerlerin sentezi.

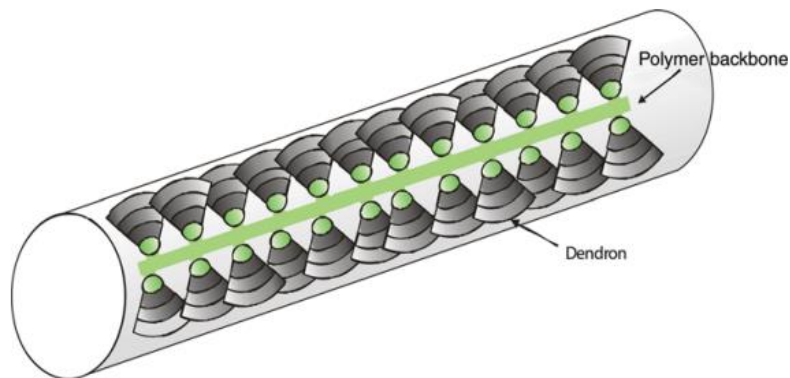
1.13.4.8.2 Makromonomer Yöntemi

Bu yöntemde, polimerizasyona tabi tutulan dendronları taşıyan monomerik yapı taşları olan makromonomerler kullanılır (Şekil 1.348). Percec ve arkadaşları dendronize metakrilat monomerlerinin sentezini ve bunların radikal polimerizasyonunu tarif etmiştir (Percec, 1993). Tekrar eden birim başına bir dendron taşıyan polimerler için konik yan zincirler terimini tanıttılar. Sonuçtaki polimerizasyon aşamasının başarısı için, dendronize monomerlerin vinil, akril veya oksiran uç grupları gibi polimerize edilebilir işlevselliklere sahip olması gerekir.



Şekil 1.348: Makromonomer yöntemi.

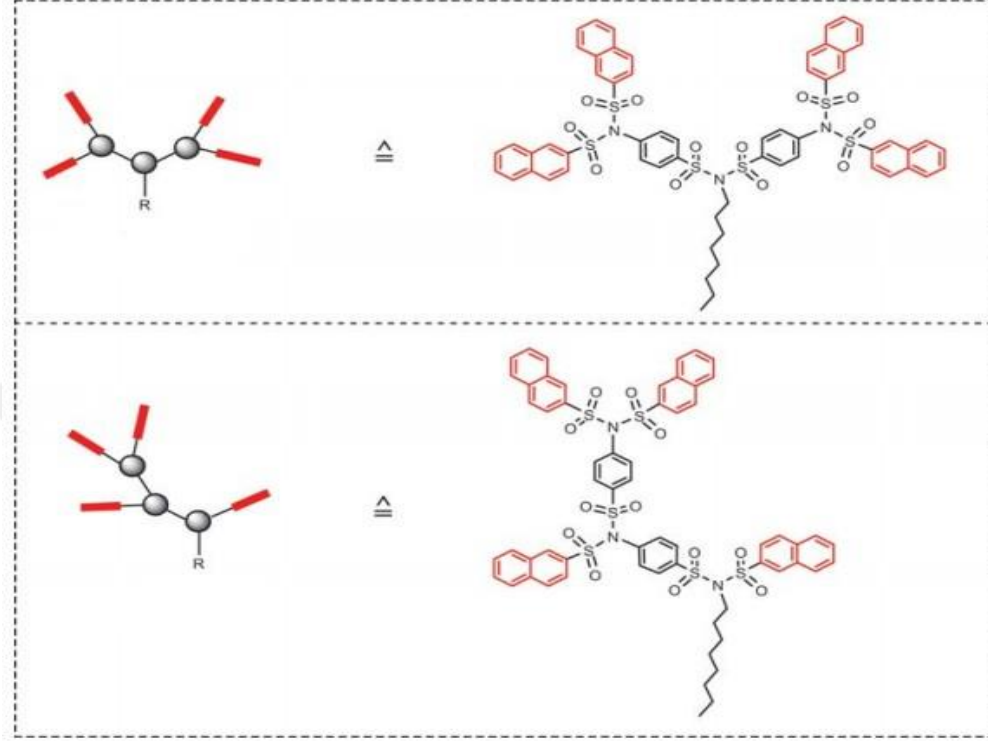
Polimerin dendronlarla aşırı yüklenmesi, polidisperse özellikleri olan “denpol” polimerinin silindirik bir şekline yol açar (Şekil 1.349). Bu nedenle, birleştirilen dendronun boyutunu ve polimer omurgası üzerindeki kapsama yoğunluğunu, polimer tipi (poliakrilat veya polistiren gibi) seçimi yoluyla etkilemek veya hatta kontrol etmek mümkündür.



Şekil 1.349: Dendronize doğrusal bir polimer molekülünün silindirik şekli.

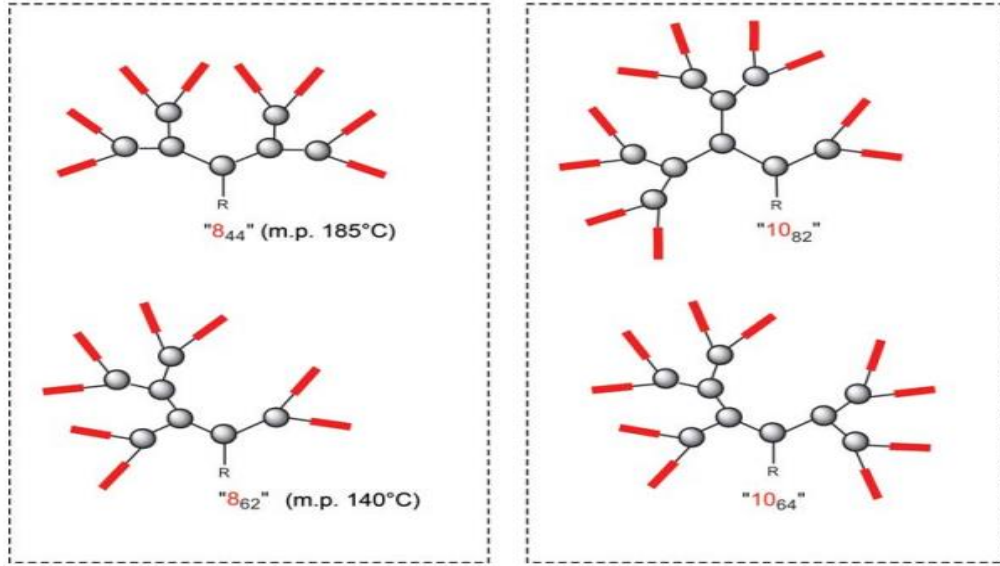
1.13.4.9 Dendro İzomerler

Sülfonamidlerin seçici oluşumu ve ortadan kaldırılması, Şekil 1.350'de gösterilen türdeki dendritik yapıdaki mimarilerin yani dendro izomerlerin sentezine izin verir.



Şekil 1.350: Dendro-izomerler dört uç gruplu (Üst: şematik; alt: özel örnek).

Şekil 1.351'de, çok sayıda çevresel gruba sahip izomerik dendrimerlerin örneklerini göstermektedir. Bu tür izomerlerin erime noktalarının, hidrojen bağlanması ve söz konusu benzen ve naftalin halkalarının verici/alıcı etkileri ve dallanma derecesine bağlı olarak geniş dalgalanmalar gösterdiği gözlemlenmiştir. Ayrıca, dendritik sülfonamidler, yüksek kuşaklarda bile, bir dizi X-ışını kristal yapı analizinden ince yapıları hakkında bilgi elde edilebilecek kadar iyi kristallenebilmektedirler (Lukin, 2006).



Şekil 1.351: 8 ve 10 uç gruplu dendro izomer örnekleri.

1.13.5 Fonksiyonel Dendrimerler

Dendrimerlerin eşsiz yapı mimarisi ve fonksiyonel grupları, kimyasal/fiziksel süreçlere katılabilen iyi tanımlanmış “fonksiyonel (makro) moleküller” tasarlanmasında önemli bir etkidir (Chow, 1998). Fonksiyonel dendrimerler hakkındaki tartışmalarda, daha karmaşık, fonksiyon taşıyan birimler taşıyan dendrimerler ile işlevleri basit kimyasal/fiziksel moleküler özellikleri (çözünürlük, viskozite gibi) kontrol etmeye yarayan dendrimerler arasında bir ayırım yapılır. Her ikisi de bir işlevi yerine getirir.

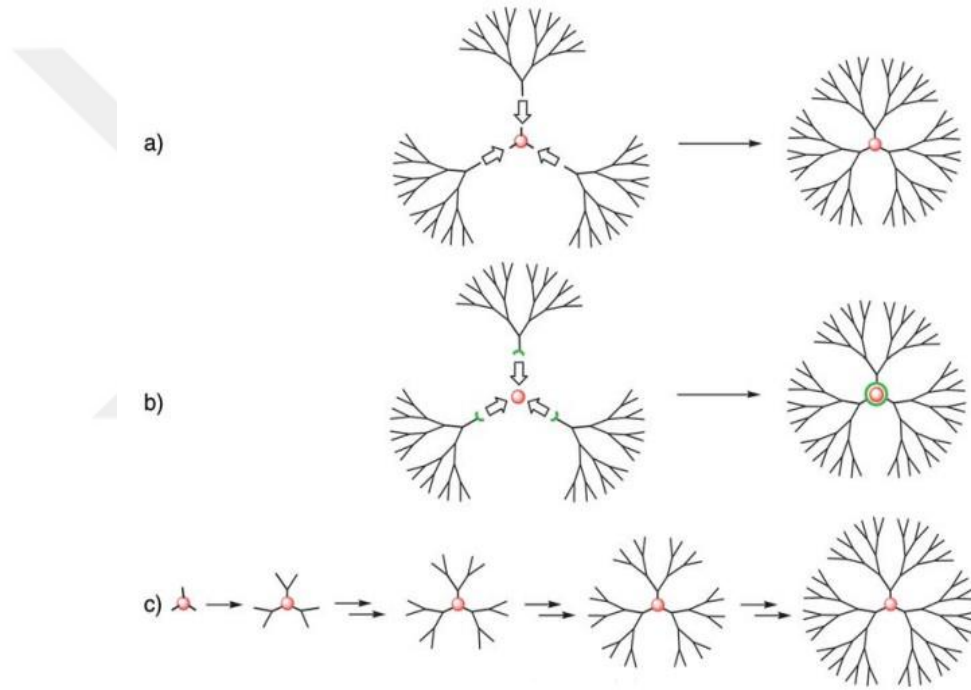
Seçilen fonksiyonel grupların moleküle sokulması yoluyla bir dendrimerin fiziksel/kimyasal özelliklerini yönlendirmenin birçok olasılığı, dendrimerlerin çok çeşitli uygulamalarda kullanılmasını sağlar. Dendrimer yapısı içindeki fonksiyonel birimlerin konumuna ve doğasına bağlı olarak, farklı tipteki fonksiyonel dendrimerler arasında ayırım yapmak mümkündür (Vögtle, 2009).

1.13.5.1 Mono Fonksiyonlu Dendrimerler

1.13.5.1.1 Fonksiyonel Çekirdek

Kural olarak, fonksiyonel bir çekirdeğe sahip dendrimerler, önceden sentezlenmiş dendronların bir fonksiyon taşıyan çekirdek ünitesi ile kovalent bağlanmasıyla yakınsak büyüme yöntemi (Şekil 1.352a) ile sentezlenir. Bazı durumlarda, çekirdek işlevli dendrimerler de supramoleküler bir sentetik strateji ile elde edilebilir (Şekil 1.352b) (Vögtle, 2009). Buna örnek olarak, Balzani ve arkadaşları tarafından geliştirilen geçiş

metali iyonları ile polipiridin ligandlarının yakınsak olarak kendi kendine birleştirme yöntemi verilebilir (Balzani, 1996). Yakınsak ve supramoleküler sentetik stratejinin iraksak yöneme göre avantajı fonksiyonel çekirdek biriminin son sentetik aşamaya kadar sokulmamasıdır. Çekirdek birim, sonraki aktivasyon ve birleştirme aşamaları koşullarında stabil olduğunda, çekirdek tipi çevresindeki dendritik bir kabuğun farklı büyümesi yoluyla farklı tip dendrimerlerin sentezi gerçekleştirilebilir (Şekil 1.352c) (Vögtle, 2009). Fonksiyonel çekirdek bileşenleri etrafında dendritik kabuk oluşumu için yakınsak sentetik strateji, çok daha fazla mükemmellik ve homojenliğe sahip dendritik materyaller sağladığı için en çok yönlü yöntem olarak kabul edilmektedir (Hecht, 2001).



Şekil 1.352: a) Yakınsak b) supramoleküler ve c) iraksak fonksiyonel çekirdekli dendrimerlerin sentezi.

1.13.5.1.2 Fonksiyonel Çevre

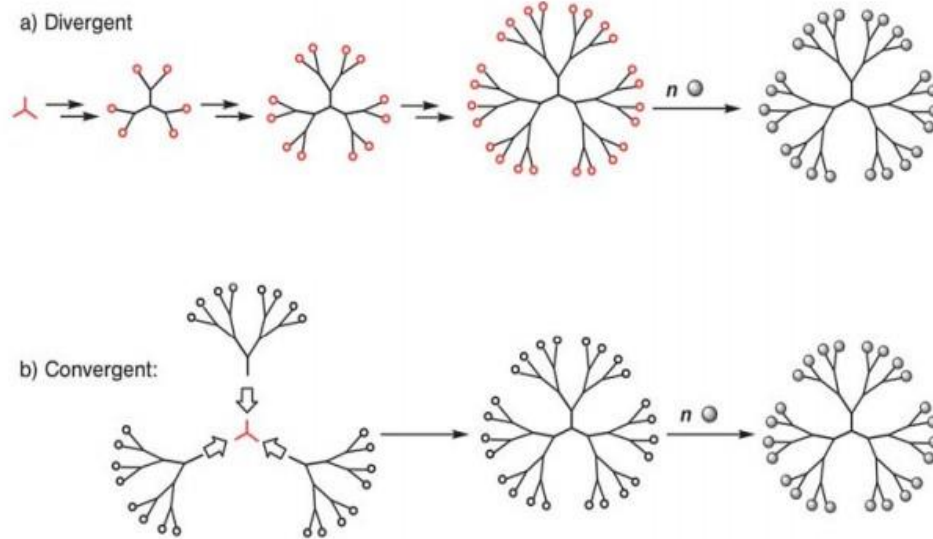
Çok farklı türlerde yapılan çalışmalar, dendritik (makro) moleküllerin kimyasal ve fiziksel özelliklerinin, fonksiyonel çevresel gruplarının doğası gereği büyük ölçüde belirlendiğini gözlemlenmiştir (Kimata, 2003). Böylece bir dendrimerin; stabilitesi, çözünürlüğü, viskozitesi, agregasyonu ve kimyasal reaktivitesi, çevresel gruplar, mekansal ve yüzey yapısı ile aynı şekilde etkilenen konformasyonel esnekliği ile kontrol edilebilir. Burada, ideal olarak büyüyen bir dendrimerin uç gruplarının sayısı, çekirdeğin çokluğunun bir

fonksiyonu olarak başka nesillerin eklenmesi ile katlanarak arttığından, uç grupların molekülün özellikleri üzerindeki etkisi, çekirdek ve dallanma birimlerinin artması ile artmaktadır. Bu nedenle molekülün çevresinin işlevselleştirilmesi, özelliklerin tasarlanması ve yeni uygulama alanlarının açılması için en umut verici ve en basit yöntemi temsil eder. Arzu edilen fonksiyonların güçlendirilmesine ek olarak, fonksiyonel birimlerin veya fonksiyonelliklerin molekülün çevresine iyi erişilebilirliği, dendrimerlerin olası uygulamalarının birçoğu için (örneğin katalizde) belirleyici bir avantajdır.

1.13.5.1.2.1 Terminal Grupların Fonksiyonlandırılması

Tek fonksiyonlu dendritik sistemlerin hazırlanmasına yönelik en basit sentetik yaklaşım, genellikle farklı veya yakınsak büyüme ile oluşturulan mevcut moleküler yapının çevresini işlevsel hale getirmektir (Şekil 1.353) (Vögtle, 2009).

Ticari olarak temin edilebilen, terminal birincil amino gruplarını taşıyan POPAM ve PAMAM dendrimerleri şu anda en yaygın olarak kullanılan diverjansal olarak yetiştirilen dendrimer yapılarıdır. Bunları da yakınsak sentezlenmiş dendritik moleküllerin temsilcileri olarak poli dendronlar veya poli dendrimerler takip etmektedir.



Şekil 1.353: a) İraksak sonuç üzerine moleküler çevre b) yakınsak dendrimer büyümesi.

1.13.5.1.2.2 Dendrimer Büyümesinden Önce Periferik Grupların Tanıtılması

Sonraki dendrimerin periferik gruplarından başlayan yakınsak bir büyüme stratejisi, çevresel olarak homojen şekilde işlevselleştirilmiş dendrimerlere başka bir yaklaşım sunar.

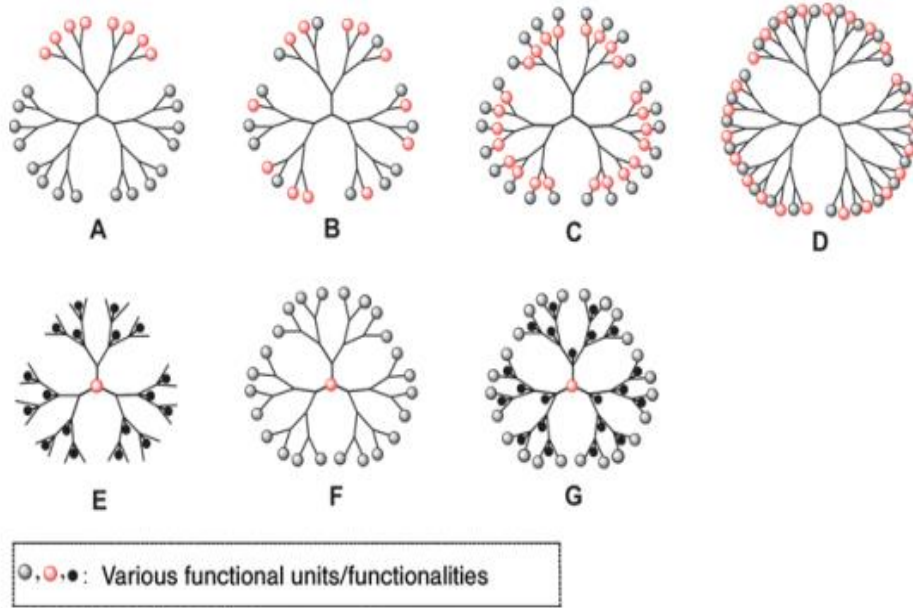
“Postmodifikasyon” varyantına göre, istenen çevresel fonksiyonel oluşumları veya fonksiyonellikleri tanıtmak için önemli ölçüde daha az bağlama adımının gerekli olmasıdır. Sadece yeterli çözünürlük sergileyen ve ne yan tepkimelere neden olmayan ne de sonraki aktivasyon ve eşleştirme aşamaları sırasında bozulmaya uğrayan çevresel gruplar bu şekilde eklenebilir. Poli dendronların tekrarlayan büyümesi sırasında nispeten yumuşak sentetik koşullar birçok periferik grup (siyano, alkil ester, alkil eter, perfloroalkil eter gibi) tarafından tolere edilir. Özellikle çözünürlük, suda çözünürlükten petrol eterindeki çözünürlüğe kadar çok geniş sınırlar içinde ayarlanabilir.

1.13.5.1.3 Dendrimer Yapı İçindeki Fonksiyonel Birimler

Uzun bir süre, dendritik dallara ve tekrar eden birimlerine atfedilen tek işlev, çevre ve çekirdeği birbirine bağlayan bir yapı işleviydi. Dendrimer yapısının iç kısmında, büyük ölçüde dendrimeri oluşturmak için kullanılan tekrar birimlerinin kimyasal özelliklerine ve polaritesine bağlı olan bireysel bir karakteristik (nano) ortam ortaya çıkabilir. Buda, kademeli süreçleri kolaylaştırabilir ve dendrimer dalları arasındaki işbirliği etkileri için bir platform görevi görebilirler (Baker, 2000).

1.13.5.2 Multifonksiyonel Dendrimerler

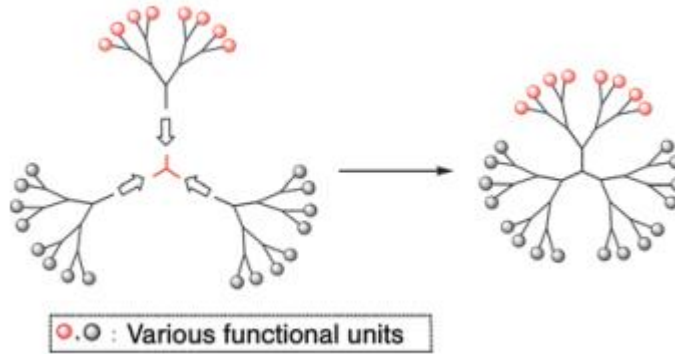
Bir dendrimerin özellikleri sadece fonksiyonel birimlerinin spesifik özellikleriyle değil, aynı zamanda sayıları ve yapısal çeşitliliği ile ve farklı fonksiyonel birimler arasındaki etkileşimlerle belirlenir. Bazı özel uygulamalar ve biyolojik sistemleri taklit etmek için uygun maddelerin geliştirilmesi, birden fazla işlevselliğe sahip bu tür çok fonksiyonlu dendritik sistemleri gerektirir. Çok işlevli moleküler çevreye sahip dendrimerler (Şekil 1.354; Tip A, B, C, D) ile bir fonksiyonun çekirdekte, diğerinde dallanma birimlerinde veya periferide (Tip E, F) bulunur.



Şekil 1.354: Çeşitli iki işlevlilik (A-F) ve çok işlevlilik kavramları (G).

1.13.5.2.1 Çok Fonksiyonlu Moleküler Çevre

Yakınsak sentetik strateji, bir dendrimerin çevresine, aynı zamanda farklı tipte kontrollü sayıda fonksiyonel ünitenin sokulması için temel olarak üstün bir yöntem gibi görünmektedir. Bu nedenle, bir yakınsak sentezi çerçevesinde, uç gruplarında farklılık gösteren iki tür dendron, bir dendrimer molekülü oluşturmak için bir araya getirilebilir veya ortak bir çekirdek birime bağlanabilir (Şekil 1.355). Aynı olarak iki farklı çevresel gruba sahip dendrimerler yüzey bloğu dendrimerleri olarak bilinen moleküler segmentler bu şekilde elde edilebilir. İki periferik grubun sayısal oranı, iki dendron tipinin ilgili üretimine ve kullanılan her dendron tipinin miktarlarına bağlıdır (Hawker, 1994).



Şekil 1.355: Aynı moleküler segmentlerde iki farklı periferik gruba sahip iki fonksiyonlu bir dendrimerin yakınsak sentezi (Vögtle 2009).

1.13.5.2.2 Molekülün Farklı Kısımlarında İki Farklı Fonksiyonel Birim

Hem fonksiyonel bir çekirdeğe hem de çevre taşıyan fonksiyonel birimlere sahip dendrimerlerin birçok örnekleri literatürde mevcuttur. Çoğu durumda, dendrimer kabuk, fonksiyonel çekirdek birimini (örneğin, fotoaktif veya katalitik olarak aktif çekirdek birimi) korumaya ve çözündürmeye yarar ve bunun için çözünürlüğü teşvik eden çevresel gruplarla donatılmıştır.

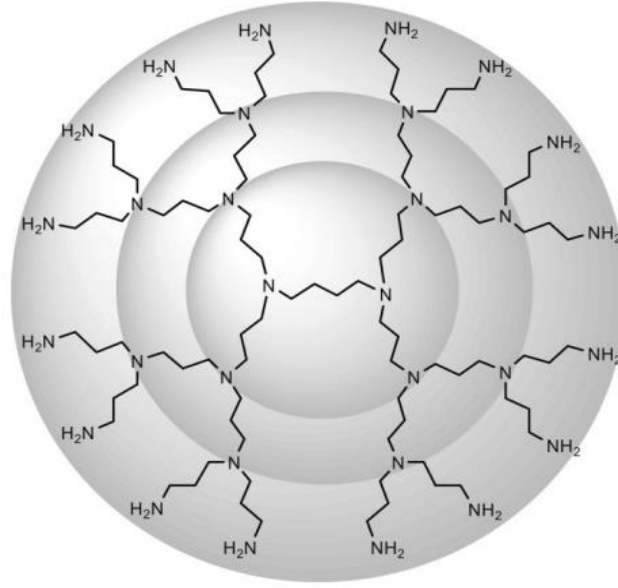
Enerji gradyanları, bir dendrimerin veya dendronun farklı kısımlarına uygun şekilde etkileşime girebilen iki veya daha fazla farklı fonksiyonel ünite dahil edilirse ortaya çıkabilir (Choi, 2001). Bu tür moleküller, genellikle yapısal olarak üretilen bir gradyanın, moleküler çevreden fotoaktif veya redoks aktif merkezi birime enerji veya elektron transfer tepkimelerine izin verdiği dendritik yapılar olacaktır. Frechet ve arkadaşları, ışığın terminal kromofor tarafından toplandığı ve flüoresan odak noktasına odaklandığı iki işlevli bir poli dendronu yakınsak bir şekilde sentezlemişlerdir (Adronov, 2000). Ayrıca naftalin işlevli Frechet tipi dendronlarla merkezi bir tris (bipiridin) Ru(II) kompleksinin etrafını çevrelemek, dendritik yapı yoluyla merkezi rutenyum kompleksine etkili enerji transferi sergileyen dendrimerlere yol açar (Plevoets, 1999).

1.13.6 Dendrimer Çeşitleri ve Sentezleri

1.13.6.1 Akiral Dendrimerler

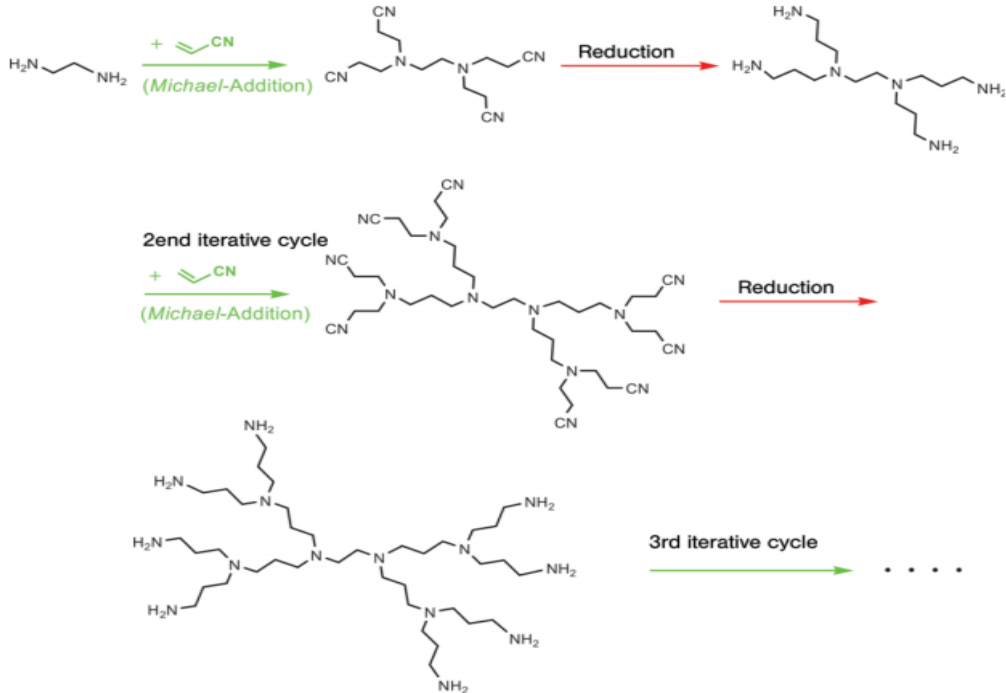
1.13.6.1.1 POPAM Dendrimerler

Bu tip dendrimerler (Şekil 1.356) en yaygın kullanılan dendrimer çeşitleridir. Bunlarda poli (amidoamin) dendrimerler gibi ticari olarak temin edilebilirler. POPAM (polipropilenamin) dendrimerleri, amin azot atomlarının trivalansı nedeniyle sadece AB₂ dallanma birimleri (1-2 tipi dallanma) içerir.



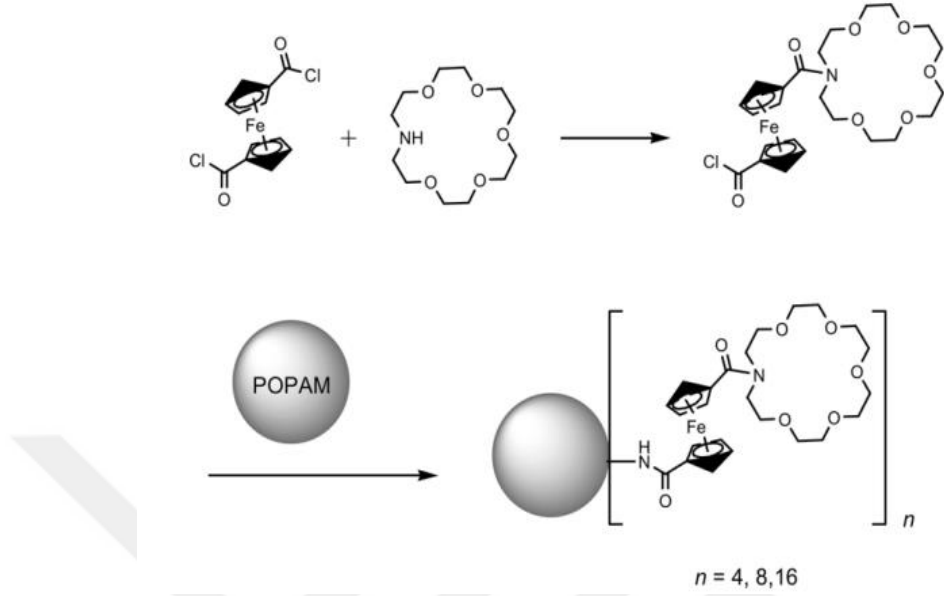
Şekil 1.356: Üçüncü kuşak (G3) POPAM dendrimeri dört fonksiyonlu çekirdek ünitesi ve AB₂ dallanması (kuşaklar gri tonlarında gösterilir).

POPAM dendrimerlerinin ıraksak sentezi, ilk Vögtle ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Akrilonitril, Michael tepkimesinde birincil mono veya oligo diamine ilave edilir (Şekil 1.357). Uygun indirgeyici ajanlar olarak genellikle Co(II) borohidrid kompleksleri kullanılır. Müteakip tekrarlı tepkime döngüleri, akrilonitrilin tekrar tekrar eklenmesine ve ardından sınırlayıcı üretime ulaşıncaya kadar azalmaya izin verir.



Şekil 1.357: POPAM dendrimerlerinin sentezi.

Ayrıca aza-taç eterlerin amidoferrosenil birimleri yoluyla bir POPAM dendrimerinin çevresine bağlanarak (Şekil 1.358) ikinci kuşak bir POPAM dendrimeri sentezlenmiştir.

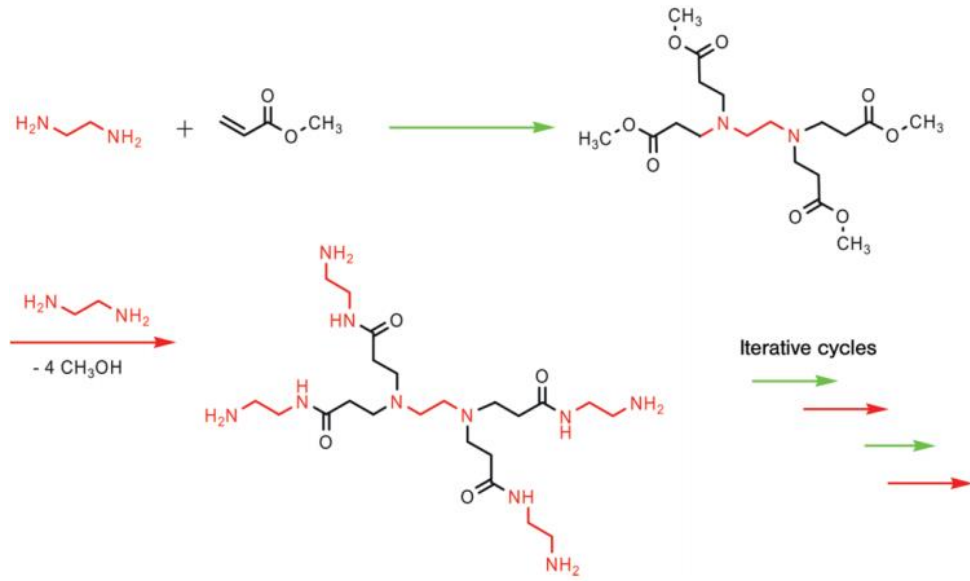


Şekil 1.358: Terminal aza-taç eter ve ferrosen üniteli POPAM dendrimeri.

1.13.6.1.2 PAMAM Dendrimerler

PAMAM (poliamidoamin) dendrimerler POPAM dendrimerlerinden (propilenaminden) farklı olarak molekülde bulunan amid bağlarını ayırırlar. POPAM gibi ticari olarak kullanılabilirler. POPAM dendrimerleri gibi normal PAMAM dendrimerleri sadece AB_2 dallanma birimlerinden oluşur (Vögtle, 2009).

Tomalia 1985 yılında Vögtle ve ark. benzer şekilde, Michael ilavesinde kullanılan akrilonitril reaktifini metil akrilat ile değiştirerek PAMAM dendrimerlerinin ıraksak hazırlanması için (Şekil 1.359). Münferit ester aşamaları ayrıca nesil 0.5, nesil 1.5 ve benzeri olarak tanımlanmıştır (Pugh, 2001).



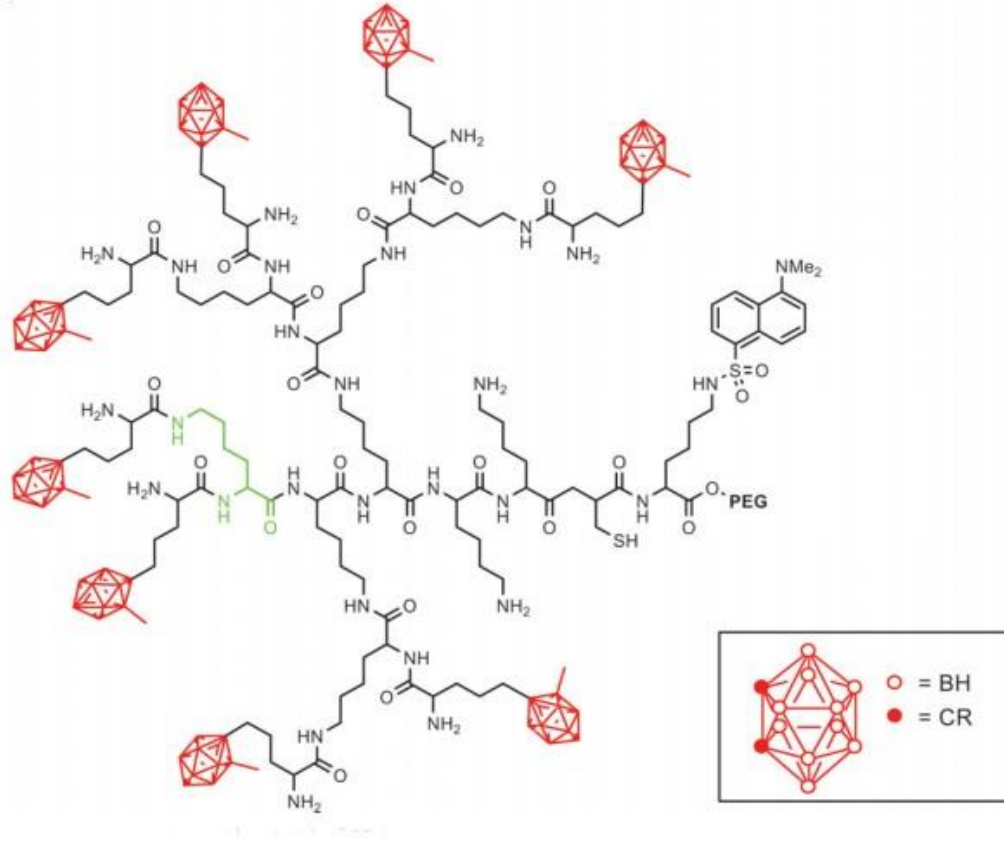
Şekil 1.359: PAMAM dendrimerlerinin - tetrafonksiyonel etilendiamin çekirdeği ile sentezi.

1.13.6.1.3 POMAM Dendrimerler

Bu tip bir dendrimer, bir POPAM çekirdek biriminden başlayarak PAMAM dallanma birimleri ile birleştirilmiştir. Vögtle ve arkadaşları üçüncü kuşağa kadar POPAM/PAMAM hibrit dendrimerler geliştirmişlerdir (Şekil 1.372) (Kenda, 1998).

1.13.6.1.4 Polilisin Dendrimerler

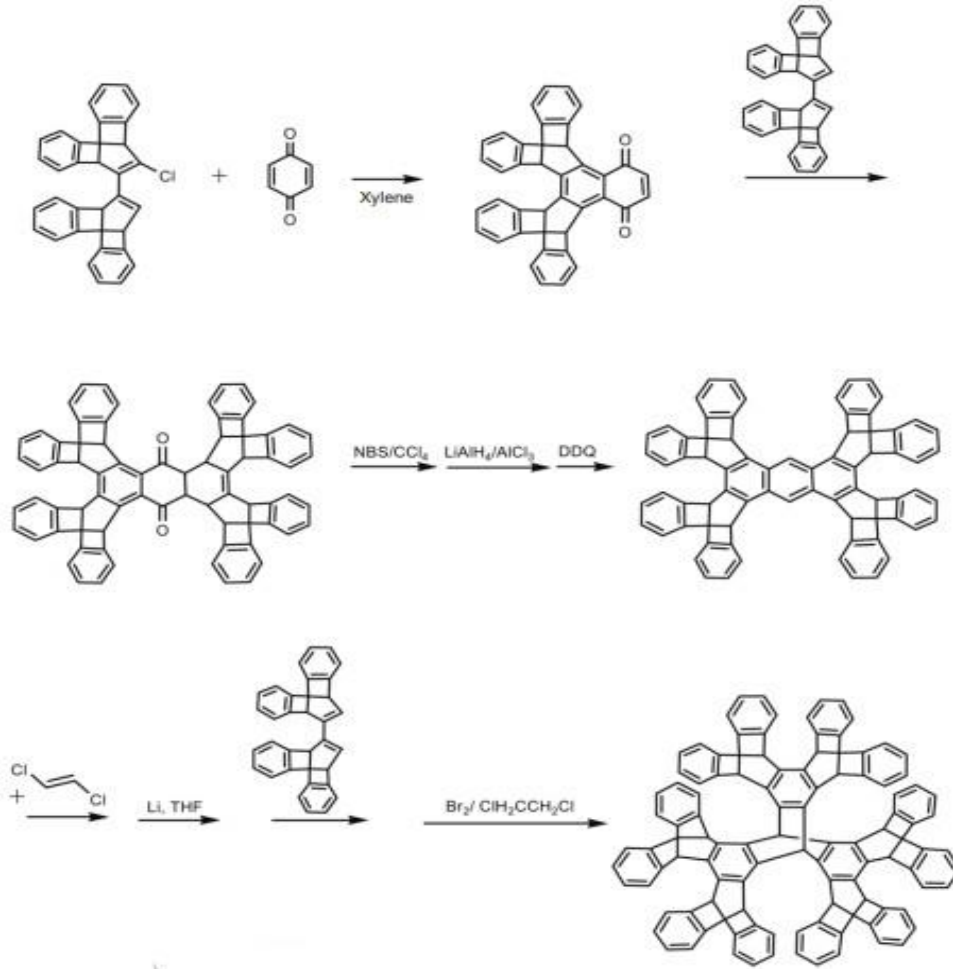
PAMAM dendrimerler gibi, polilisin dendrimerler de büyük ölçüde amid bağları ile karakterize edilir. Bor nötron yakalama terapisinde ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanım için potansiyel terapötik ajanlar olarak ilgi çekmişlerdir. Dendritik polilizinler görünüşte lineer muadillerinden daha düşük bir toksisiteye sahiptir. Şekil 1.360'ta gösterilen ve karboran birimlerinde toplam 80 terminal bor atomu ve bir dansil grubu bulunan polilisin, özel olarak bor nötron yakalama terapisi için tasarlanmıştır.



Şekil 1.360: Toplam 80 bor atomlu polilisin. (Dendrimer dallarından birinde peptit bağlı lizin yapı taşı yeşil renkle gösterilmiştir).

1.13.6.1.5 Dendritik Hidrokarbonlar

Simetrik olmayan C-C bağlarının oluşumundaki temel sentetik problemler nedeniyle neredeyse hiç alifatik hidrokarbon dendrimerler hazırlanmamıştır. Hazırlanan dendritik hidrokarbonların neredeyse tamamı, sentetik olarak elde edilmesi daha kolay olan yoğunlaştırılmış veya birleştirilmiş aren ve çoklu bağlı bileşenlerden oluşur. Kural olarak, bu moleküller genellikle $[CH_2]_n$ birimlerinden oluşan alifatik analoglarından çok daha yapısal olarak serttir (Şekil1.361).



Şekil 1.361: Supertriptilin sentezi.

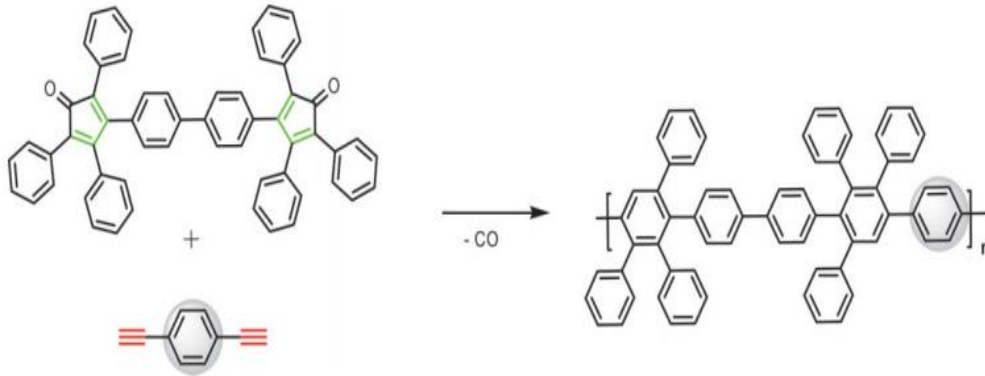
1.13.6.1.6 Stilbenoid Dendrimerler

Meier ve Lehmann stilbenoid kromoforları dendrimerlere dahil etmeyi başarmışlardır. E-yapılandırılmış çift bağlar Wittig-Horner reaksiyonu ile oluşturulmuştur. Başlangıç maddesi olarak metanofosfonik asit dietil ester kullanılmıştır. Wittig-Horner tepkimesinin E-seçiciliği, NMR saptama sınırları içinde konfigürasyonel olarak saf bütün E-izomerik dendrimerler sağlamaya yeterlidir. ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları, kimyasalları olan dendrimerlerin üç katlı simetrisini doğrular, kaymalar buna göre bileşikler serisi içinde benzerdir (Lockman, 2005).

1.13.6.1.7 Aşırı Dallanmış Polibenzenler

Kim ve Webster, aril-aril bağlanması şeklinde ilk aşırı dallanmış poliarenlerin (polifenilenler) temelini atmışlardır. Bu temel üzerine geliştirilen misel yapılar geliştirilmiştir. Diels-Alder reaksiyonuna dayanan ilk çalışma, kopolimerizasyon yoluyla

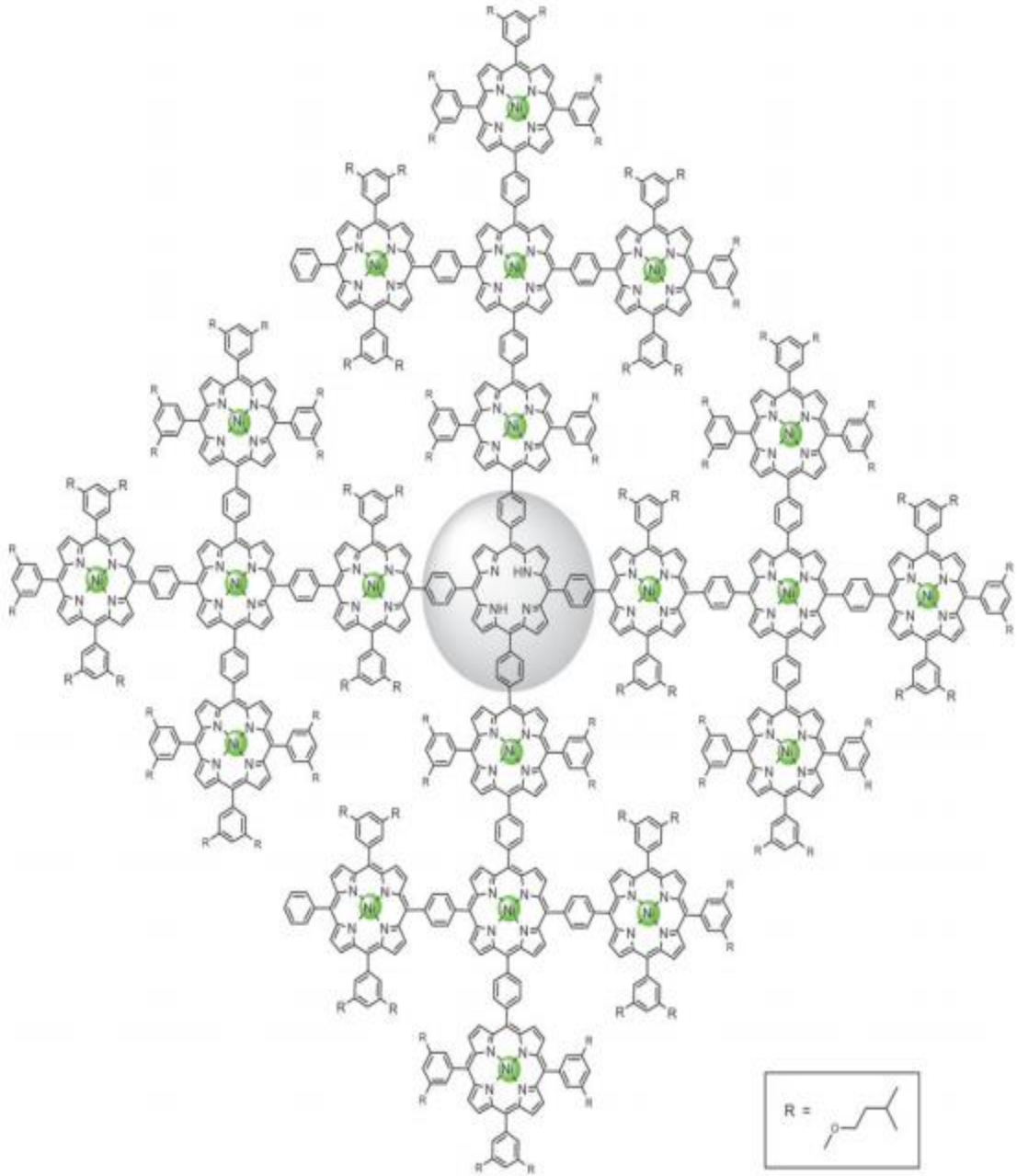
lineer polibenzenlerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.362).



Şekil 1.362: Doğrusal polifenilenler.

1.13.6.1.8 Porfirin Temelli Dendrimerler

Sakata ve arkadaşları hatasız, yüksek derecede simetrik, para-fenilen aralıklı porfirin henikosamerik nikel kompleksinin (Şekil 1.363) karşılık gelen daha düşük kuşakların sentezlenmesinde ve karakterize edilmesinde başarılı olmuştur; ayrıca tek bir molekülün bir STM görüntüsünü elde etmişlerdir. Molekül 21 porfirin birimi içerir. Sentez, formil ile süstitüe edilmiş fenil uç gruplarının pirol birimleriyle kondansasyonu sonucunda gerçekleşir.



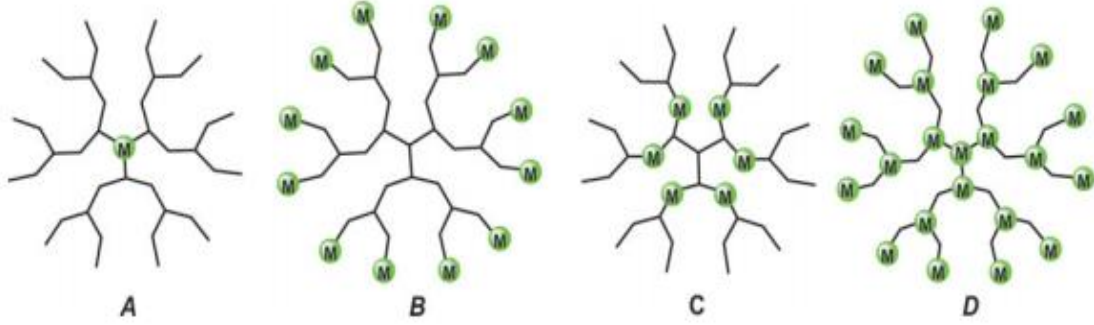
Şekil 1.363: Sakata ve arkadaşları tarafından sentezlenen mandala dendrimer.

1.13.6.1.9 Polianyonik Dendrimerler

Polikatyonik dendritik moleküller genellikle şu şekillerde hazırlanabilir; sentez sırasında pozitif yüklü merkezlerin tanıtılması, dendrimerin nötr gruplarının kationik gruplara dönüşümü ve geçiş metallerinin dendrimere dahil edilerek hazırlanırlar.

Nükleik asidi hücrelere taşıma yeteneği dendrimerin büyüklüğüne bağlıdır. Bu nedenle, üçüncü, dördüncü ve beşinci kuşağın fosfor bazlı dendrimerleri, düşük kuşaklara göre daha

birleştirilmesi enerji transfer gradyanları üretebilir. Metalodendrimerler, dendritik molekülde metal tarafından çevrelenen pozisyona göre Şekil 1.365'deki gibi sınıflandırılabilir.



Şekil 1.365: Metalodendrimerlerin sınıflandırılması.

Dallarında metal kompleks parçalara sahip dendrimerler, özel koordinasyon alanlarının dendrimer iskelesine önceden dahil edilmesini gerektirir. Newkome ve arkadaşları 1,2-dikarba-kloso-dodekaboran gruplarının yerinde yerleştirilmesi için on iki alkin birimine sahip böyle bir dendrimer kullanmışlardır. Bu birimler bir yandan koruyucu grup olarak, diğer yandan katalizör görevi görür (Newkome, 1991).

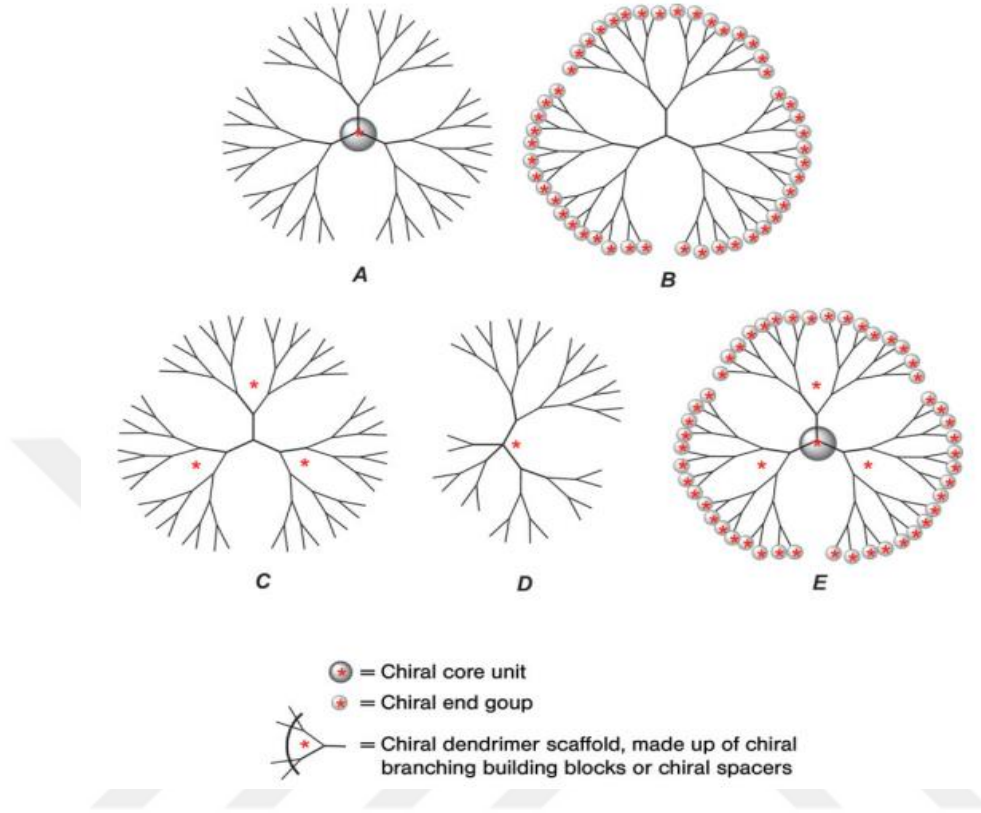
1.13.6.2 Kiral Dendrimerler

1.13.6.2.1 Kiral Dendrimerlerin Sınıflandırılması

Dendritik yapılarda kiralite ilk olarak Denkewalter ve arkadaşları tarafından vurgulanmıştır. Denkewalter ve arkadaşları, l-lizin birimlerinden peptit benzeri dendritik yapıları sentezlemişlerdir. Bu sentezlerin bazılarının zorlu doğasına rağmen, çok sayıda kiral dendritik yapı hazırlanmış ve karakterize edilmiştir. Kiral dendrimerlerin sınıflandırılmasında, kiralitenin moleküle veya kiral modüllerin implante edildiği bölgeye sokulma yolu, ayırt edici kriter olarak kullanılabilir. Kiral dendrimerlerin moleküler tanıma işlemlerinde biyopolimerler için model bileşikler olarak kullanılması, sensör teknolojisi için yeni dendritik malzemelerin geliştirilmesi ve asimetric kataliz olasılığı da bu alanda araştırma için itici güç olmaya devam etmektedir (Vögtle, 2009).

Kiral çekirdekli ve akiral dallı yapıda bulunan dendrimerler; kiral uç gruplarına sahip (A), kiral aralayıcılar veya kiral dallanma birimlerine sahip (B), akustik çekirdek birimine

sahip(C), kiral çekirdeğin yanı sıra kiral dallanma birimleri (D) ve kiral gruplara sahip (E) dendrimerler olmak üzere çeşitli gruplara ayrılırlar.



Şekil 1.366: Kiral dendrimerlerin sınıflandırılması (A-E). (Kiralite bileşenlerinin) konumu kırmızı bir yıldızla işaretlenmiştir).

1.13.6.2.2 Molekülün Çevresindeki Kiralite

Kiral dendrimerlerin üretiminde en yaygın olarak benimsenen yaklaşımlardan biri, kiral birimlerin ayrı ayrı inşa edilmiş bir dendrimerin çevresel işlevlerine bağlanmasıdır.

Alternatif olarak, moleküler çevrede kiraliteye sahip dendrimerler, kiral monomerik birimlerden başlayarak yakınsak yaklaşımla da oluşturulabilir.

1.13.6.2.2.1 Periferik Kiral Birimleri Olan Dendrimerler Üzerinde Çalışmalar

Periferik kiral birimlere sahip bir dendrimerin ilk örneği Newkome ve arkadaşları tarafından 1991'de sentezlenmiştir. Enantiyomerik olarak saf triptofan üniteleri ile ikinci nesil polieter amid dendrimerlerini fonksiyonelleştirmişlerdir (Şekil 1.382). Kiral terminal grubu başına ölçülen optik faaliyetler, bu dendrimer serisinin tüm molekülleri için geçerlidir (Newkome, 1991).

1.13.6.2.2 Periferik Kiral Birimlerle Dendrimerlerin Olası Uygulamaları

Kolayca erişilebilen kiral uç gruplarına sahip dendrimerler, büyük ölçüde asimetrik katalizde veya moleküler tanıma işlemlerinde kullanılmak üzere sentezlenmiştir.

Enfeksiyonların önlenmesinde tıbbi kullanıma uygun biyo-uyumlu dendrimerler elde etme amacıyla, PAMAM dendrimerleri, polieter amid dendrimerleri, arboroller ve POPAM dendrimerleri sentezlenerek periferik amino asit veya şeker birimleri ile çevrelenmiştir (Newkome, 1985; Ashton, 1997).

1.13.7 Dendritik Moleküllerin Fotofiziksel Özellikleri

Dendrimerler; viskozite davranışları, foto-indüklenmiş enerji transferi ve elektron transferi nedeniyle fiziksel özellikleri nedeniyle büyük ilgi görmektedir (Adranov, 2000). Lüminesans, enerjinin girdikten sonra görünür, UV ve IR spektral aralıktaki malzemeler tarafından ışığın yayılması olarak tanımlanmaktadır. Uyarılmış bir durumdan moleküller tarafından ışık kuantumu emisyonu, bir elektronun daha düşük bir enerji seviyesine geçişi ile ilerler. Uyarılmış durumun üretilme şekline bağlı olarak, fotolüminesans, kemolüminesans, radyolüminesans ve termolüminesans arasında bir ayırım yapılır (Tablo 1.19). Fotoğraf ışıltaması durumunda, uyarma ve emisyon arasındaki zaman uzunluğu, floresan mı yoksa fosforesans olarak mı sınıflandırıldığını belirler.

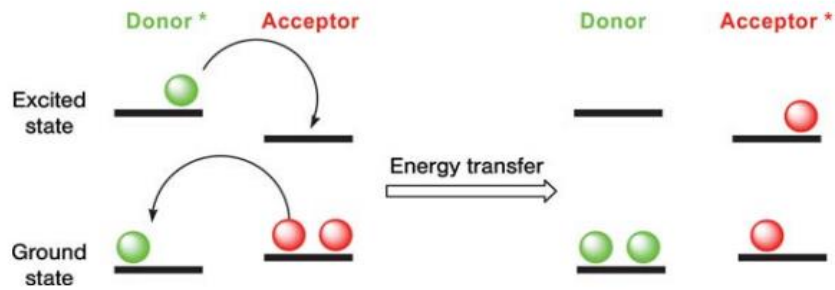
Tablo 1.19: Lüminesans türleri ve uyarlama şekilleri.

Lüminesans Türleri	Uyarma Şekli
Fotolüminesans	Işık emilimi
Kemolüminesans	Kimyasal tepkime
Radyolüminesans	Nükleer radyasyon
Termolüminesans	Termal olarak aktifleştirilmiş iyon rekombinasyonu
Elektrolüminesans	Elektrik alanı

1.13.7.1 Enerji Transferi

1.13.7.1.1 Dexter Mekanizması: Radyasyon emisyonu ile enerji transferi

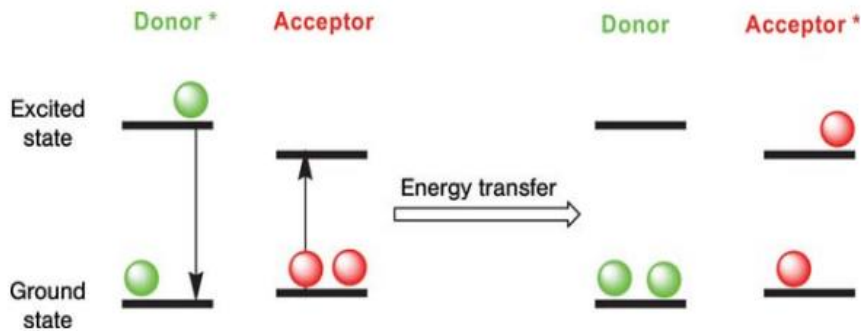
Dexter mekanizması, vericinin uyarılmış durumundan alıcının uyarılmış durumuna elektron değişimini ve eşzamanlı olarak zemin durumundaki bir elektronun alıcıdan vericiye değiş tokuşunu tarif eder (Şekil 1.367). Bu elektron değişimi, verici ve alıcı orbitallerin üst üste binmesini gerektirir, ancak spektral örtüşmeye gerek yoktur. Bu, artan mesafe ile katlanarak azalan kısa menzilli bir etkileşimdir.



Şekil 1.367: Dexter mekanizmasına göre enerji transferi.

1.13.7.1.2 Förster Mekanizması: Dipol-dipol etkileşimleri ile enerji transferi

Enerji vericisinden bir alıcıya elektron değişimine başvurmadan sadece dipol-dipol etkileşimleri yoluyla radyasyona neden olmayan bir enerji transferidir (Şekil 1.368).



Şekil 1.368: Förster mekanizmasına göre enerji transferi.

1.13.7.1.3 Dendritik Moleküller Alanından Örnekler

Prensip olarak, dendrimerler ve dendronlar, lüminesan yapı taşlarının (floroforlar, lüminoforlar) dendrimerin kendisinde, uygun etkileşim ortaklarında (misafirlerde) veya her

ikisinde de bulunacak ve etkileşimleri sırasında gözlemlenebilecek şekilde tasarlanabilir. Bu, supramoleküler (konak-konuk) etkileşimleri termodinamik ve kinetik olarak analiz etmek, sensör etkilerini açıklamak ve teşhis uygulamaları geliştirmek için bir araç sağlar (Balzani, 2005).

1.13.8 Dendrimerlerin Karakterizasyonu

Dendrimerlerin ayrılmaz karakterizasyonu karmaşıktır ve bu nedenle her zaman çeşitli analitik yöntemlere dayanır. Dendrimer analizinde; elementel analizin temelini oluşturan çeşitli NMR tekniklerine ek olarak, kullanılan temel yöntemler kütle-spektrometrisi, kromatografik teknikler, IR ve Raman spektroskopisi, X-ışını yapı analizleri ve elektroforetik teknikleri kullanılabilir. Dendrimer, UV-Vis ve flüoresans spektroskopisinde veya kayroptik ölçüm yöntemlerinde mevcut olması koşuluyla, dendrimer karakterizasyonuna faydalı bir katkı sağlar (Vögtle, 2009).

1.13.8.1 Sıvı Kromatografisi

Sıvı kromatografide mobil faz (eluent), çözülmüş numuneyi sabit fazdan geçirir. Sabit fazın polaritesine bağlı olarak, iki yöntem arasında bir ayrım yapılır: Normal faz (NP) kromatografisi ve ters faz (RP) kromatografisi. NP kromatografisinde silika jel (SiO_2) veya alüminyum oksit (Al_2O_3) gibi sabit bir polar faz ve polar olmayan bir mobil faz kullanılır. Ayırma etkisi, bir numunenin çeşitli bileşenlerinin sabit faz ile farklı etkileşim kuvvetlerinden kaynaklanır (Vögtle 2009).

1.13.8.2 Jel Geçirgenlik Kromatografisi

Polimer ve dendrimer analizinde sıklıkla kullanılan bir kromatografik teknik, genellikle jel geçirgenlik kromatografisi (GPC) olarak da adlandırılan boyut dışlama kromatografisidir. Nispeten az miktarda malzeme ve zaman tüketimi ile bağlı molar kütle, molar kütle dağılımı ve polidispersite indeksinin (PDI) belirlenmesinde açık bir yöntemdir (Bu, 2000).

1.13.8.3 Jel elektroforezi

Biyokimyada jel elektroforezi, çeşitli makromoleküllerin ayrılması için tercih edilen yöntemdir. Ayrıca dendrimer kimyasında ayrılma ve nispi molar kütleleri belirleme ve bir dendrimer numunesinin saflığının kalitatif değerlendirilmesi için bir yöntem olarak kullanılır (Vögtle, 2009).

1.13.8.4 NMR Spektroskopisi

Genellikle bir molekülün sadece belirli özellikleri veya fonksiyonel grupları hakkında bilgi sağlayan diğer spektroskopi türlerinin (örneğin; IR, UV) aksine, NMR spektroskopisi bir molekülün ayrı atomlarına bir pencere açar. NMR spektroskopisi yoluyla yapı aydınlatılması için, bir spektrumun kaydı sırasında ölçülen gerçek bir molekül içindeki bir atom çekirdeğinin rezonans frekansının sadece dış manyetik alana değil, aynı zamanda çekirdeğin elektronik ortamına da (kimyasal kayma) bağlı olması çok önemlidir. Kovalent bağlarla iletilen kimyasal olarak eşdeğer olmayan atom çekirdeği arasındaki manyetik etkileşim, çözünmüş moleküllerin spektrumlarında ince bir yapıya yol açar. Atomların kovalent bağları, bu skaler (J) birleşmeden tanınabilir. Dipolar bağlama ölçümü, nükleer Overhauser etkisi (NOE), daha karmaşık moleküler yapıların belirlenmesi için faydalıdır, çünkü uzaysal olarak yakın olan ancak kimyasal olarak bağlı olmayan atom çekirdeği sinyallerinin yoğunluğunun değişmesine yol açar. Rezonansların kesin olarak atanması halihazırda (1D) veya (2D) NMR ölçümü temelinde gerçekleştirilmiştir, bu tür NOESY deneyleri dendrimer molekülünün farklı kısımlarındaki çekirdekler için dahili nükleer mesafelerin kantitatif olarak belirlenmesini sağlar (Vögtle, 2009).

1.13.8.5 Kütle Spektroskopisi

1978'de ilk "kaskad" sentezi döneminde mevcut olan tek kütle spektrometrik yöntemler elektron darbesi (EI) ve alan desorpsiyonu (FD) kütle spektrometresi olmuştur. Hızlı atom bombardımanı (FAB) kütle spektrometrisi oldukça düşük kütle aralıkları ile sınırlıdır ve düşük polariteli bileşikler için çok uygun değildir. Dendrimer alanında yoğun araştırmalar sonucunda, matris destekli lazer desorpsiyon iyonizasyonu ve elektrosprey iyonizasyonu gibi iyonizasyon yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerle dendrimerlerin analizi daha iyi gerçekleştirilmiştir (Wu, 1998; Frey, 1996).

1.13.8.6 X-ışını Kristal Yapı Analizi

Dendrimerlerin üç boyutlu yapısı doğrudan iki boyutlu yapısal formüllerinden çıkarılamaz. Bununla birlikte, tek-kristal X-ışını yapısal analizleri üç boyutlu moleküler yapı hakkında bir fikir vermektedir (Coppens, 1977). Başka hiçbir yöntem, münferit dendrimer dallarının yapısal bileşenlerinin uyumunun, kristal halinde tam olarak belirlenmesine izin vermez. Bununla birlikte, genellikle dendritik dalların esnekliği düzenli bir kristal kafes oluşumunu önler, böylece X-ışını yapı analizini önler. Dendritik dalların esnekliğini önemli ölçüde sınırlamanın bir yolu, hidrojen bağları oluşturabilen terminal gruplarını tanıtmaktır.

Böylece, üre içeren terminal gruplarının kullanılmasından sonra, birinci kuşak bir POPAM dendrimeri kristalize edilebilir ve X-ışını kristalografisine tabi tutulabilir (Vögtle, 2009).

1.13.8.7 Küçük Açılı Saçılma

Son yıllarda bilim insanlarının dendrimerlerin materyal özelliklerinin karakterizasyonu, teknik ve tıbbi uygulamalarda kullanımları üzerine giderek daha fazla odaklandıkları görülmüştür. Olası uygulamaların çoğu dendrimerlerin çözücüde kullanılmasıyla ilgili olmuştur. Bu gelişme sırasında dendrimer araştırmalarında Küçük Açılı Nötron Saçılması (SANS) ve Küçük Açılı X-ışını Saçılması (SAXS) giderek önem kazanmıştır. Bu saçılma teknikleri, sadece katı halde değil, aynı zamanda çözeltide de 1 nm ila 1 µm arasındaki moleküllerin yapısının, büyüklüğünün ve şeklinin tahribatsız olarak araştırılmasına izin verir (Chu, 2001).

1.13.8.8 Transmisyon Elektron Mikroskopisi

Transmisyon elektron mikroskobu (TEM) evrensel olarak uygulanabilir bir tekniktir. Biyolojide, tıpta, malzeme bilimlerinde ve dendrimer araştırmalarında kullanılır. Modern TEM, atom ölçeğinde mesafeleri açığa çıkaran görüntüler oluşturabilir.

1.13.8.9 Kayroptik Yöntemler

Dendrimer araştırmalarında kullanılan kayroptik yöntemler, yapılarının karakterizasyonu için kiral dendrimerlerin karakteristik bir özelliği olarak optik aktiviteden yararlanır.

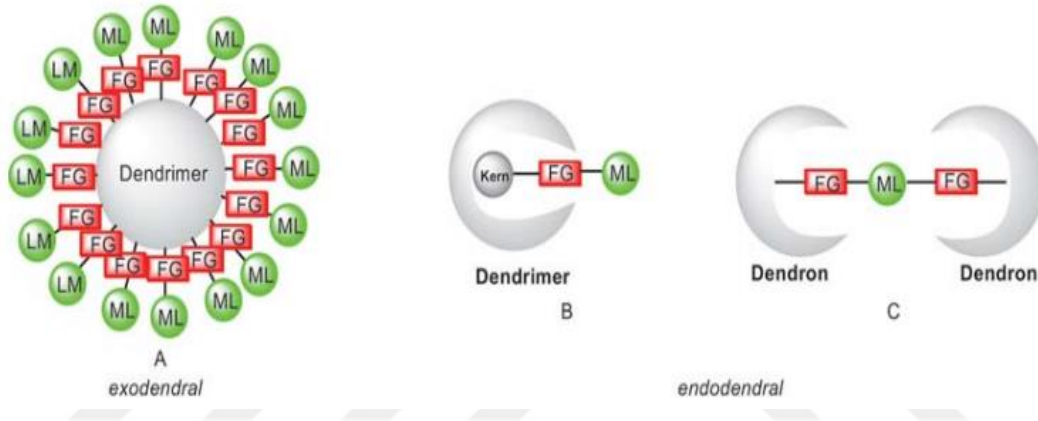
Kayroptik terimi temel olarak bir kiral bileşiğin iki enantiyomeri için zıt işaretlere sahip değerler veren spektroskopik yöntemlere atıfta bulunur. En önemli kayroptik yöntemler arasında optik rotasyon dispersiyonu ve dairesel dikroizm sayısının ölçülmesi bulunur (Barron, 1983).

1.13.9 Dendrimerlerin Uygulama Alanları

1.13.9.1 Kataliz ve Membran Teknolojisinde Dendrimerler

Polimerlere kıyasla dendrimer yapılar, monodispersiteleri, değişkenliği, moleküler iskeletonun yapısal düzenliliği ve sayısız işlevselleştirme olanakları sayesinde katalitik olarak aktif kısımların sabitlenmesi için uygun koşullar sunar. Katalitik birimler gerektiğinde çevre üzerinde, bir dendrimerin çekirdeğinde veya bir dendronun odak noktasında sabitlenebilir. Dendrimerler uygun şekilde çevre çevresinde işlevselleştirilirse, uygun metal

kompleksleri doğrudan molekülün yüzeyine tutturulabilir. Aksine, çekirdekte veya odak noktasında işlevselleştirilmiş dendrimerler, katalitik olarak aktif bölgeyi kabuk yapıları boyunca hedeflenen bir şekilde, örneğin farklı boyutlardaki reaktanlar durumunda substrat seçiciliğini elde etmek için korurlar (Oosterom, 2001). Katalizörlerin karşılık gelen “eksodendral ve endodendral fiksasyonu” kavramları, karbosilan, polieter ve polyester dendrimerlerin fonksiyonelleştirilmesi bağlamında ortaya konmuştur. Eksodendral fiksasyon, katalitik ünitelerin dalların uçlarına bağlanması anlamına gelirken, endodendral fiksasyon durumunda dendrimer/dendronların çekirdeği genellikle aktiftir (Şekil 1.369) (Meder, 2005).



Şekil 1.369: Katalitik olarak aktif birimlerin (ML) bir dendrimere sabitlenmesi olası modları.

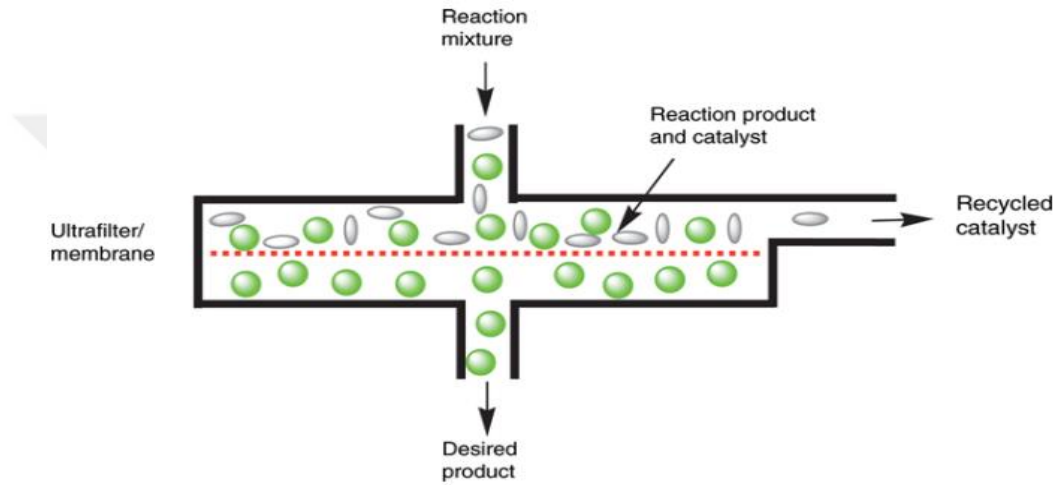
1.13.9.1.1 Katalizör Destekleri Olarak Dendrimerler

Müllen tarafından geliştirilen küresel polifenilen dendrimerler, sertlikleri nedeniyle metal yüzeylerde birikmezler. Bu, katalitik etkileşimler için daha fazla alanı serbest bırakır. Aynı metali taşıyan esnek polimerlerle karşılaştırıldığında, katalitik prosesler için konuk olarak dahil edilen metale daha kolay erişim sağlarlar. Bu tür sert polifenilen dendrimerler bu nedenle yüksek derecede aktif katalizörlerin üretimi için uygun olduğu saptanmıştır. Ayrıca, bu hidrokarbon dendrimerlerin belirgin termal stabilitesi, polimerik katalizörler ile neredeyse mümkün olmayan organik tepkimelere izin verildiği gözlemlenmiştir (Morgenroth, 1997).

1.13.9.1.2 Membran Reaktörleri İçin Katalitik Dendrimerler

İşlevselleştirilmiş dendrimerler, homojen ve heterojen katalizin avantajlarından faydalanmaya izin verir. Küresel yapıları polimer desteklerindeki karşılaştırılabilir

katalizörlerden daha iyi geri kazanımı kolaylaştırır. Reaksiyon karışımından ayrılması belirgin şekilde daha kolaydır, çünkü katalitik dendrimer molekülleri, elde edilen üründen daha büyüktür. Bu özellik dendrimerleri nanoreaktörler olarak çekici kılar. Örneğin, 1,3-diaminopropan tipi POPAM dendrimerleri, sürekli çalışan bir kimyasal membran reaktöründe allilik ikame için katalizör görevi gören paladyum-fosfin kompleksleri için destek olarak membran reaktörlerinde kullanılmıştır. Pahalı katalizör bileşenleri durumunda dendritik katalizör desteğinin iyi geri kazanımı avantajlıdır. Burada ultra veya nanofiltrasyon ile gerçekleştirilir (Şekil 1.370) (Kragl, 1996).



Şekil 1.370: Membran reaktörler için filtreleme aparatı.

1.13.9.2 Enantiyoselektif Katalizde Dendrimerler

Brunner, enansiyoselektif katalizde kullanım için çekirdek fonksiyonelleştirilmiş dendrimer metal katalizörlerini rapor etmiştir. Optik olarak aktif dendrimer ligandları, örneğin stirenin bir Cu(I) katalizli enantiyoselektif siklopropanasyonda etil diazoasetat ile tepkimesinde kullanılmıştır. Bu ligandların hazırlanması için başlangıç bileşiği l-aspartik asittir. Bununla birlikte, (1S,2S)-2-amino-1-fenil-1,3-propanol optik olarak aktif dendrimer ligandlarının sentezi için reaktan görevi görebilir.

1.13.9.3 Faz Transfer Katalizörleri Olarak Dendrimerler

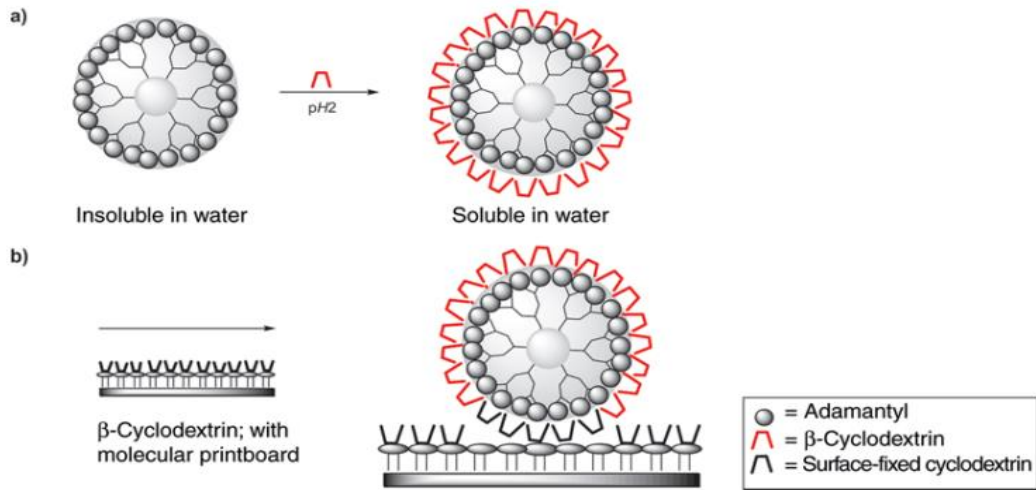
Hem hidrofilik hem de hidrofobik grupları taşıyan amfifil molekülleri, suda miseller oluşturmak için bir araya gelebilir. Misellerle benzer şekilde, uygun şekilde tasarlanmış dendrimer molekülleri, molekülün farklı bölgelerini (çekirdek/yüzey) sergiler. Terminal karboksilat gruplarına sahip dendrimerler apolar çekirdeğe sahip oldukları ve

çevrelerindeki karboksilat grupları sayesinde sulu ortamlarda çözünebildikleri için “misellanoller” olarak adlandırılmıştır. Bir lipofilik dendrimerin hidrofilik uç gruplarla veya zincirlerle fonksiyonelleştirilmesi, lipofilik konuk bileşiklerin faz arayüzünde yerleşmesine izin veren ve daha sonra bunları sulu bir ortama aktarabilen amfifillere yol açar (Frey, 1996).

1.13.9.4 Kimyasal Maddelerdeki Pigmentler ve Katkı Maddeleri

Pigmentlerin dendrimerlere sokulmasıyla; toner malzemeler, kimyasal maddelere katkı maddesi gibi yeni uygulama alanları ortaya çıkmıştır. Xerox Corp. katkı maddesi olarak şarj edici türler olarak dendrimerler içeren kuru bir toner bileşiğinin patentini almıştır. Önceden kullanılan sıvı tonerlerin aksine, kuru tonerler kontrollü yapı (partikülden moleküle) ile spesifik uygulamaya şekil ve boyut olarak uyarlanabilir. Düzgün sferoid yapısı, bu tonerlerin kağıda verimli ve düzgün bir şekilde uygulanabileceği anlamına gelir, bu da renkli baskı için önemlidir. Dendrimer katkı maddelerine sahip tonerler, sıvı muadillerine göre daha az malzeme gerektirir.

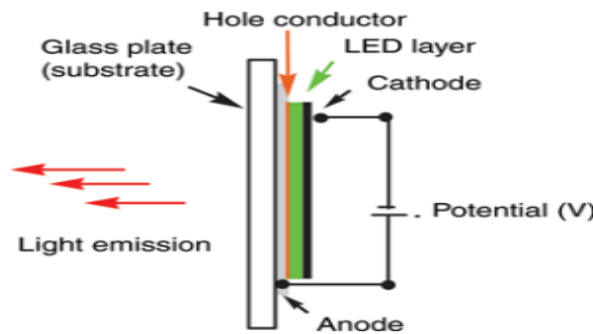
Konuk moleküllerin “moleküler kapsülleme” için Reinhoudt ve arkadaşları toplam 62 tersiyer amino grubu içeren ve çevresi 64 apolar adamantil grubu ile işlevselleştirilen suda çözünmeyen bir beşinci nesil POPAM dendrimerini sentezlemişlerdir. Bu dendrimerin (Şekil 1.387a) suda çözünür olmasını ve elektrostatik etkileşimlerle anyonik konuk molekülleri çekebilmesini ve bunları kapsülleyebilmesini sağlamak için, üçüncül amin azot atomları asit ilavesiyle protonlanmıştır. Hidrofobik sert grupları daha sonra β -siklodekstrin ve kararlı bir sulu su ile moleküler olarak kompleks hale getirilmiştir. Böylece dendrimer çözeltisi elde edilir. POPAM dendrimerinin, Şekil 1.371'deki bir cam yüzeyi üzerinde α -siklodekstrin (konuk) tabakasına (moleküler baskı tahtası) sabitlenmesi, supramoleküler mikro temas baskı ile gerçekleştirilmiştir (Balzani, 2006).



Şekil 1.371: Beşinci kuşak, sert uç gruplarını β -siklodekstrin ile kaplayarak POPAM dendrimerini suda çözünür dendrimere dönüştürülmesi.

1.13.9.5 Ekranlar ve Elektronik (opto) Dendrimerler

Cambridge Display Technology, organik dendrimer bazlı ekranların geliştirildiğini bildirmiştir. Şeffaf bir dendritik anot (indiyum kalay oksit), birkaç ışık yayan ve elektron taşıyan malzeme katmanı ile kaplanır (Şekil 1.372). Bu katmanlardan sonra metal bir katot gelir. Elektrotlar arasında akım akarsa, ışık yayan katmandaki dendrimer malzeme uyarılır ve ışık yayar (Vögtle, 2009).



Şekil 1.372: PLED ekranların yapımı (Dendrimer yeşil renkli tabakada bulunur).

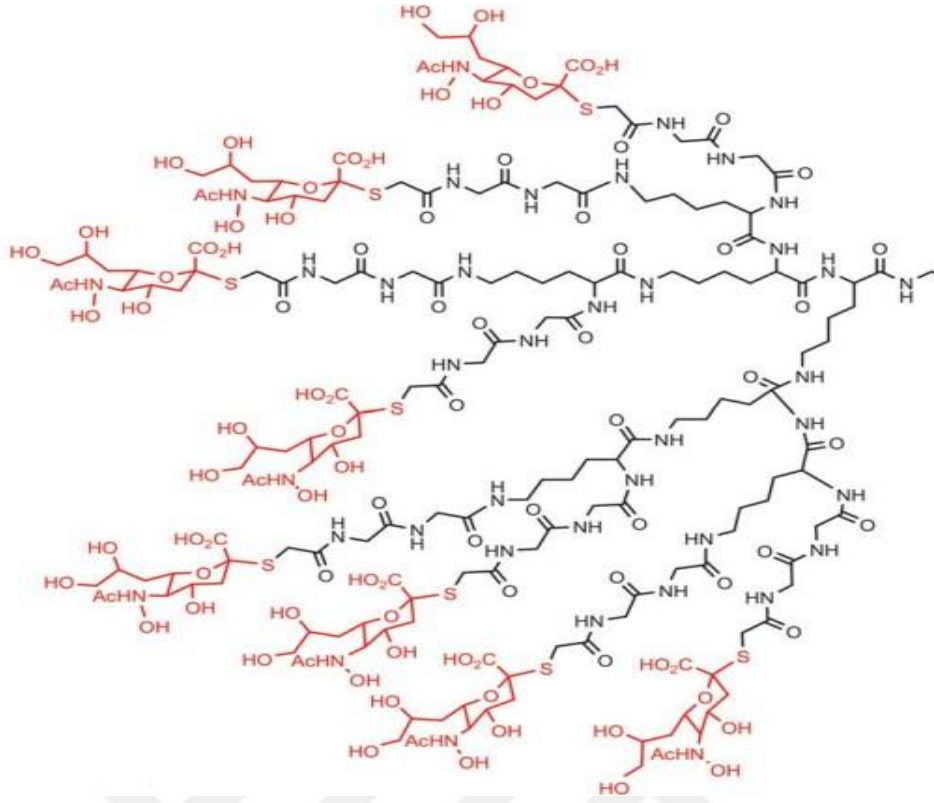
Sıvı kristalli bileşikler genellikle tercihen karşılıklı olarak paralel bir yönelim benimseyen çubuk veya disk şeklindeki organik moleküllerden oluşur. Moleküler yönelim değişikliği bir elektrik potansiyelinin uygulanması, optik özellikleri değiştirir ve görüntüleme uygulamaları için kullanılabilir (Kellogg, 2010).

1.13.9.6 Biyomimetik, Sensör Teknolojisi, Tanılamada Dendrimerler

Dendritik mimariler, protein katlanmasını taklit etmek için kullanılabilir, çünkü amino asitler sınırlı bir alanda birikirler. Sentez, hem doğal hem de doğal olmayan amino asitlerin böyle bir yapay proteine (peptit dendrimeri) dahil edilmesine izin verir, bu da tıp için çekici olabilecek malzemelere yol açmaktadır. Amino asitlerin uygun bir doğası ve dizisi göz önüne alındığında, peptit dendrimerler de enzim benzeri aktiviteler sergileyebilir. Kama şeklindeki dendritik peptit bileşenleri, lizin birimlerinden başlayarak katı faz sentezi ile oluşturuldu. Bu şekilde elde edilen çoklu antijen proteinleri, iki ila sekiz peptid zincirini içermektedir ve tek tek proteinlere göre anlamlı derecede daha iyi immünojeniklik göstermektedirler (Vögtle, 2009).

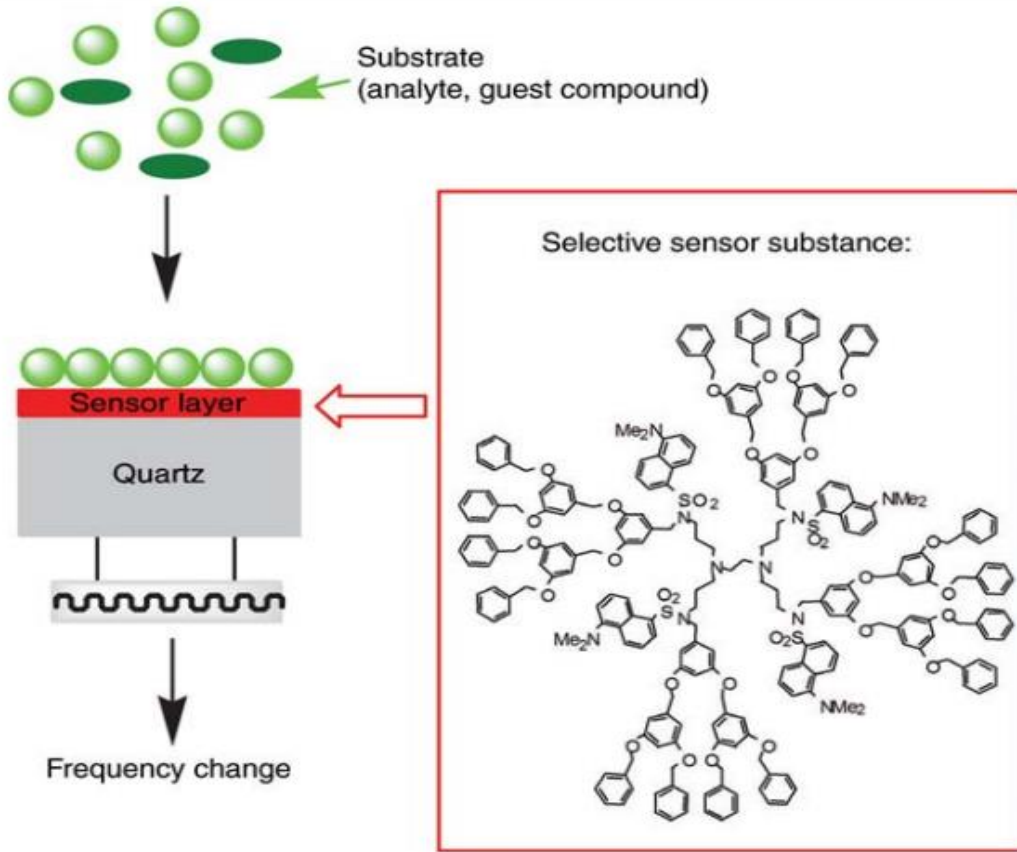
Diederich, elektron transfer proteini sitokromu C'nin bir taklidini üretmiştir. Iraksak sentez yoluyla, bir protein kabuğunu anımsatan elektriksel olarak aktif hem çekirdek merkezini çevreleyen kovalent olarak bağlanmış dendritik bir kabuğa sahip olan suda çözünür bir demir porfirin sentezlemiştir (Vögtle, 2009).

Terminal karbonhidrat yapılarına sahip oligolizin dendrimerleri, iyi tanımlanmış glikokümler yapısı için katı faz sentezi ile işlevselleştirilmiştir. Sentez, lizin moleküllerinin birleştirilmesi yoluyla devam etmiştir. Sekiz amino grubu, aralayıcı işlevli bir sialik asit türevi yoluyla çevreye peptit bağlanması ile meydana gelmektedir (Şekil 1.373) (Vögtle, 2009).



Şekil 1.373: Bir glikodendrimer örneği.

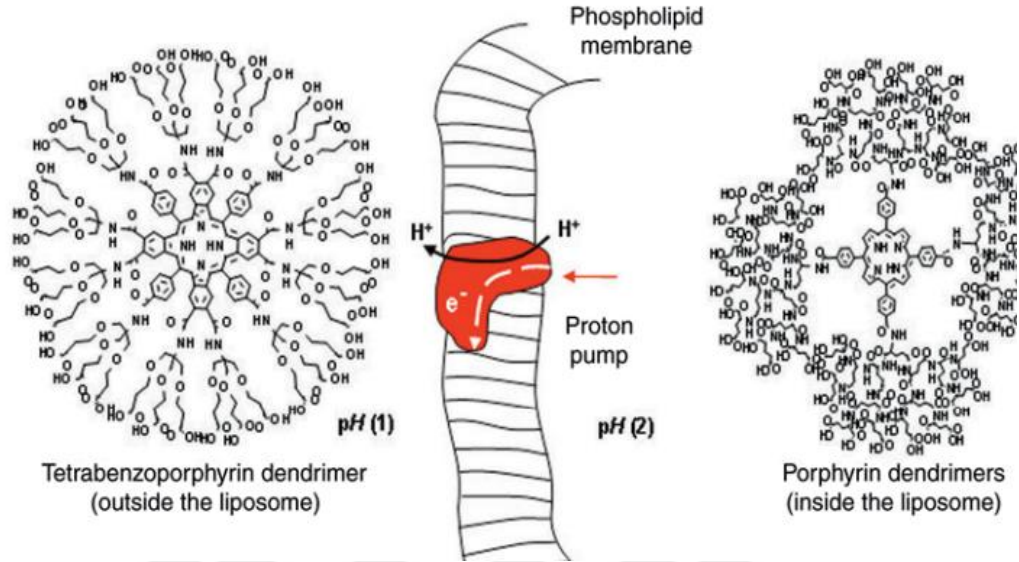
Quartz Mikro Dengesinin (QMB) sensör prensibi, uygun konukçu moleküllerden oluşan hassas bir tabakada analit olarak bir konuk bileşiğinin (iyon, molekül) spesifik olarak dahil edilmesinin mikro gravimetrik tayinine dayanır. Dendrimerler gibi konakçı maddeler, elektrosprey yöntemi ile, buharla çökeltilmiş bir altın kaplama taşıyan mikro denge kuvars diskinde homojen bir tabaka halinde biriktirilebilir. Uygun frekansın alternatif bir potansiyelinin uygulanması üzerine, ölçüm odasındaki kaplanmış mikro terazili kuvars diskleri, çeşitli gaz fazı veya buhar fazı analit maddelerine maruz kalırken rezonans frekanslarında titreşim gerçekleştirilir. Analiz edilecek madde, iyi tanımlanmış bir madde konsantrasyonu taşıyan, sıcaklık kontrollü bir azot akışı ile ölçüm odasına aktarılır. Kaplanmış kuvars kristallerinin frekansı her zaman zamanın bir fonksiyonu olarak ölçülür. Seçici katmanlardan birinde analiz edilen maddenin emilimi, büyüklüğü emilen analit kütlesi ile ters orantılı olan kuvars kristal osilatörünün rezonans frekansının düşmesine yol açar. Frekans değişimi bir elektrik sinyaline dönüştürülür ve analiz edilir. Sensör katmanı, konuk bileşiklerinin bir karışımından belirli bir kimyasal bileşik için yeterince hassas ve seçici ise, o zaman bireysel konukların konsantrasyonları kantitatif olarak karışımlarda belirlenilmektedir (Vögtle, 2009).



Şekil 1.374: Kuvars mikro dengesinin çalışma şekli ((Sol), (Sağ: Kuvars kristal osilatörün kaplanması için konuk seçici konakçı bileşik (seçici) olarak bir dendrimer.) Kırmızı: Seçici katman; yeşil: çeşitli analit bileşenleri).

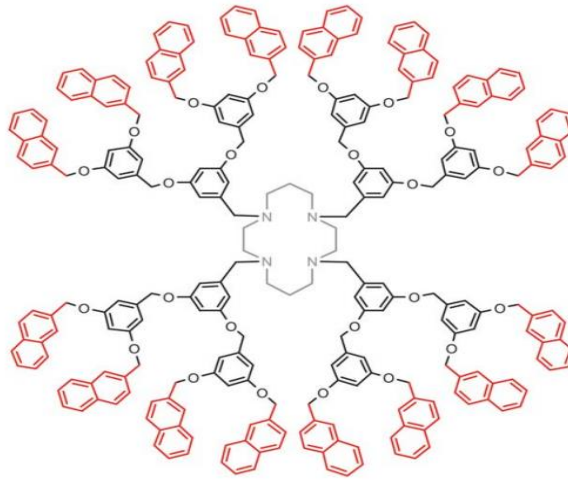
Porfirin dendrimerler küçük moleküler ve iyonik analitler için sensörler olarak uygundur. Sübstitüe edilmemiş metal içermeyen porfirinler genellikle suda zayıf çözünürlük gösterir. Bununla birlikte, bunların hidrofilik dendrimerlere sarıldığına, suda azot atomlarının protonlanması nedeniyle emilim ve emisyon bantlarında belirgin değişiklikler gösterdikleri için floresan pH göstergeleri olarak kullanılabilirler. Newkome yaptığı çalışmada, birinci kuşak tetrabenzoporfirin çekirdeği ve 36 karboksilat uç grubu ile poli dendrimer ve bir poliglütamik asit-porfirin dendrimerindeki porfirin çekirdeğinin pKa değerinin fizyolojik aralığa kaydığını göstermiştir. Biyolojik proton pompası ile ilgili yapılan çalışmada, poliglütamik asit dendrimeri yapay olarak dendritik tetrabenzoporfirin dendrimer çözeltisi içinde süspansiyon haline getirilmiş bir fosfolipid lipozom içine sokulmuştur. Çözeltinin pH değerinde bir değişiklik olduğunda poliglütamik asit dendrimerinde bir floresan tepkisi ortaya çıkarmazken, dışta bulunan tetrabenzoporfirin dendrimeri hemen floresanlanır. Bununla birlikte, yapay proton kanalları lipozom duvarına

sokulursa, her iki tür de pH değerine benzer tepkiler gösterir. Karboksilik gruplar ve molekülün büyüklüğü nedeniyle, porfirin dendrimerler fosfolipid membrana nüfuz edemez (Şekil 1.393) (Finikova 2003).



Şekil 1.375: Proton pompası.

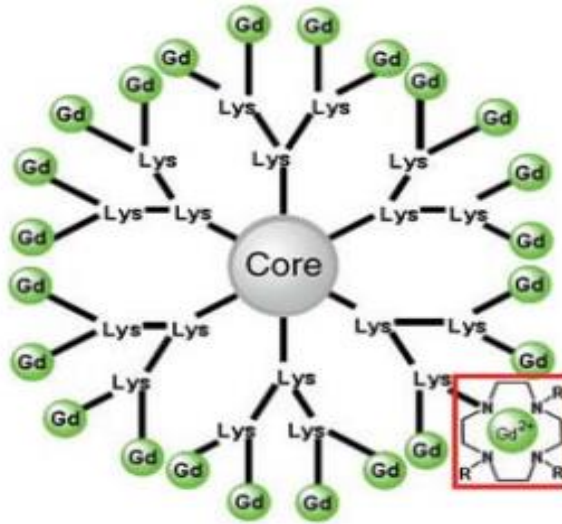
Balzani ve Vögtle, dendritik siklam bileşikleri için sinyal birimlerinin periferel floroforların sayısını artırarak dendritik olarak güçlendirildiğini göstermişlerdir. Mekanizma, farklı kuşaklardaki dendritik ünitelerin sensör sistemine sokulmasından etkilenebilir. Dendronun terminal naftalin grupları ve reseptör arasındaki mesafe, elektron transferi için çok önemlidir (Şekil 1.376) (Saudan2003).



Şekil 1.376: 16 terminalli Siklam dendrimer (iyonofor) naftalin floroforlar (Balzani ve Vögtle).

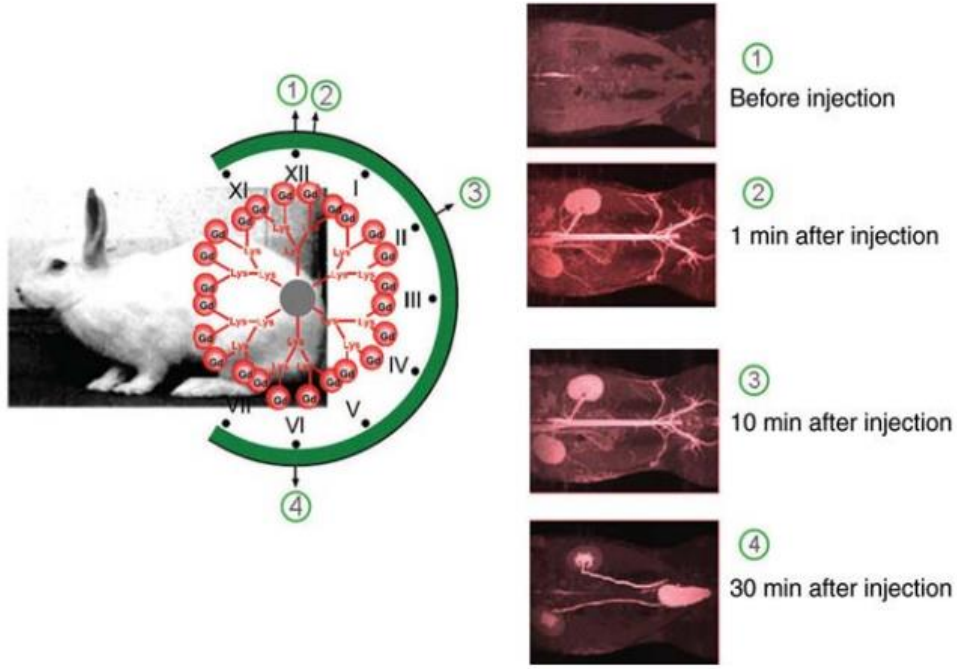
1.13.9.7 Tıbbi Teşhislerde Dendrimerler

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), organların, kan damarlarının veya dokuların insan vücudunda görüntülenmesine izin verir. Bu amaçla, vücudun ana bileşeninin nükleer manyetik rezonans sinyalinin, yani suyun, çıkış noktasına, nihayetinde görünür görüntüler üretmesine izin veren homojen olmayan, iyi tanımlanmış manyetik alanlar üretilir. Paramanyetik metal iyonları içeren kontrast maddelerinin (genellikle enjeksiyon yoluyla) sokulması, incelenen organdaki su protonlarının gevşeme süresini önemli ölçüde kısaltır. Özellikle bu görüntüleme tekniği için, Schering AG ve Berlin, bir trimesik asit çekirdeği ve dallanmış ikinci jenerasyon lizin dendronları olan dendritik kontrast maddesi “Gadomer-24” ü geliştirilmiştir (Şekil 1.377) (Vögtle, 2009).



Şekil 1.377: Şematik Gadomer 24 : 24 gadolinyum iyonu (yeşil) 24 çevresel olarak bağlı siklen ligandına bağlanır; 18 lizin ünitesi dendritik yapı iskeletini oluşturur.

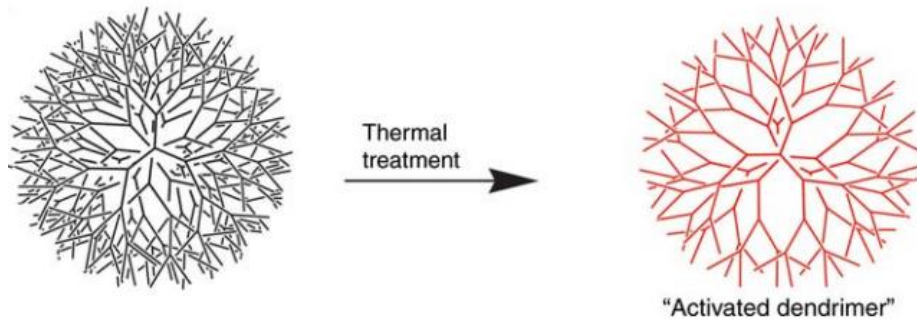
Lisin dendrimerine bağlı gadolinyum kompleksi, kontrast maddesi olarak daha yüksek bir in-vivo stabilite ve dolayısıyla dokuda nispeten basit, ticari olarak temin edilebilen gadolinyum bileşiklerinden daha uzun kalma süresi sergiler. Böylece organların, kan damarlarının ve dokunun daha iyi görüntülenmesini sağlar (Şekil 1.378) (Fischer, 1999).



Şekil 1.378: Bir tavşanın kan damarlarının dendritik bir Gadomer kontrast maddesi ile görüntülenmesi (kırmızıyla gösterilmiştir).

1.13.9.8 Medikal Uygulamalarda Dendrimerler

Dendrimerler; sitostatik ajanlar için taşıyıcı olarak, gen tedavisinde, fotodinamik tedavide, organ ve doku kültürlerinde ve bor nötron yakalama tedavisinde çok fazla kullanılırlar. Ayrıca bir çok nanoteknolojik malzemelerin yapımında da dendrimerlerden yararlanılmaktadır.



Şekil 1.379: Termolitik olarak aktif PAMAM dendrimer (gen transferi).

2. SONUÇ VE ÖNERİLER

Supramoleküler kimyadaki mevcut başarılarla dayanarak, supramoleküler kimyanın gelecekteki gelişiminde bazı eğilimler öngörülebilir. Kimya, fizik, biyoloji ve teknoloji arasında yer alan supramoleküler kimya, bir yandan canlı organizmaların molekül düzeyinde nasıl işlediğini anlamamıza diğer yandan çevre dostu daha verimli cihazların geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Özellikle kendi kendine toplanan daha büyük türler elde etme eğilimi amaçlanmaktadır. Bu bağlamda yapılacak çalışmalar sonucunda istenen özellikleri sergileyen komplekslerin rasyonel tasarımı için daha sağlam bir temel oluşturulması mümkündür. Örneğin, heksakinaz enziminin yapısının aydınlatılmasında Lehn tarafından geliştirilen terminoloji ile, supramoleküler agregaların oluşumunu yönlendirmek için başka bir yapı kullanarak moleküler bir yapıda kodlanmış bilgiler okunabilmektedir (Cragg, 2010).

Son zamanlarda supramoleküllerle yapılan çalışmalar daha çok, kendiliğinden birleştirilmiş kanallar gibi daha yüksek karmaşıklıkta agregatların oluşturulması üzerine olmuştur. Bu tür kanallar, moleküllerin membrandan taşınmasını kolaylaştırmaktadır.

Supramoleküler kimyanın gelişimi yeni alanların oluşumuna yol açmıştır. Bunlardan biri olan biyomimetik supramoleküler kimya alanı araştırmacıların ilgi odağı olmuştur. Bu alandaki çalışmalarla bir örümcek ağını, enzim aktivitesini veya köpeklerin burunlarının koku duyarlılığını taklit etmek, sadece yaşayan dünya hakkındaki bilgimizi derinleştirmekle kalmayacak, aynı zamanda daha küçük ve çok daha verimli cihazların yaratılmasına da yardımcı olacaktır. (Dagani 2000).

Sentezlenen supramoleküllerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin olağanüstü olması nanoteknolojinin gelişmesinde de önemli bir etkidir. Supramoleküllerin özellikleri sayesinde yüksek kalitede ve daha fazla miktarlarda nanotüpler elde edilmektedir. Ayrıca sentezlenen supramoleküller birçok molekül ile bileşik oluşturularak yeni nanoyapıların oluşumuna olanak sağlamıştır.

Günümüzde supramoleküler maddeler tıp alanında oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle fotodinamik terapide; perilen ve ftalosiyanın bazlı supramoleküllerle yapılan çalışmaların başarılı bir şekilde sonuçlandığı gözlemlenmiştir. Tüm dünyayı etkisi altına alan Koronavirüs (Covid-19) pandemisinin tedavisi için porfirin bazlı ilaçlar üretilerek hastalığa karşı olumlu sonuçlar alınması amaçlanmıştır (Arutyunov, 2020).

Geleceğin kimyası olarak görülen supramoleküler kimya her gün gelişmektedir. Sentezlenen supramoleküller birçok uygulama alanının gelişmesine veya yeni uygulama alanlarının oluşumuna katkı sağlamaktadır. Bilim adamları tarafından oldukça fazla araştırılan supramoleküler maddeler gelecekte sağlık ve teknoloji alanında malzemelerin üretilmesinde ham madde olarak kullanılacakları öngörülmektedir.



3. KAYNAKLAR

- Abbasi, E., Aval, S., Akbarzadeh, A., Milani, M., Nasrabadi, H., Joo, S., Pashaei-Asl, R. (2014). Dendrimers: synthesis, applications, and properties. *Nanoscale Research Letters*, 9(1), 247.
- Abel, M., Oison, V., Koudia, M., Maurel, C., Katan, C., and Porte, L. (2006). Designing a New Two-Dimensional Molecular Layout by Hydrogen Bonding. *ChemPhysChem*, 7(1), 82-85.
- Adler, A. D., Longo, F. R., Finarelli, J. D., Goldmacher, J., Assour, J., and Korsakoff, L. (1967). A simplified synthesis for meso-tetraphenylporphine. *The Journal of Organic Chemistry*, 32(2), 476-476.
- Adronov, A., Gilat, S. L., Frechet, J. M. J., Ohta, K., Neuwahl, F. V. R., and Fleming, G. R. (2000). Light Harvesting and Energy Transfer in Laser-Dye-Labeled Poly(aryl ether) Dendrimers. *Journal of the American Chemical Society*, 122(6), 1175-1185.
- Akceylan, E., and Yilmaz, M. (2011). Synthesis of calix[4]arene alkylamine derivatives as new phase-transfer catalysts for esterification reaction. *Tetrahedron*, 67(34), 6240-6245.
- Alvarez, M., Costela, A., Garcia-Moreno, I., Amat-Guerri, F., Liras, M., Sastre, R., Lopez Arbeloa, I. (2008). Photophysical and laser emission studies of 8-polyphenylene-substituted BODIPY dyes in liquid solution and in solid polymeric matrices. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 7(7), 802.
- Amabilino, D. B., and Stoddart, J. F. (1995). Interlocked and Intertwined Structures and Superstructures. *Chemical Reviews*, 95(8), 2725-2828.
- Amat-Guerri, F., Liras, M., Carrascoso, M. L., and Sastre, R. (2007). Methacrylate-tethered Analogs of the Laser Dye PM567-Synthesis, Copolymerization with Methyl Methacrylate and Photostability of the Copolymers. *Photochemistry and Photobiology*, 77(6), 577-584.
- Anand, R., Nayyar, S., Galvin, T. A., Merrill, C. R., and Bigelow, L. B. (1990). Sodium Pentosan Polysulfate (PPS), an Anti-HIV Agent Also Exhibits Synergism with AZT, Lymphoproliferative Activity, and Virus Enhancement. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 6(5), 679-689.

- Anelli, P.-L., Asakawa, M., Ashton, P. R., Bissell, R. A., Clavier, G., Gorski, R., Williams, D. J. (1997). Toward Controllable Molecular Shuttles. *Chemistry-A European Journal*, 3(7), 1113-1135.
- Anet F. A. L., Krane J., Johannes Dale, Kari Daasvatn, Per Olav Kristiansen (1973). The conformation of 1,4,7,10-Tetraoxacyclododecane and its 1:1 Lithium Salt Complexes. *Acta Chemica Scandinavica* 3395-3402.
- Antipas, A., Dolphin, D., Gouterman, M., and Johnson, E. C. (1978). Porphyrins. 38. Redox potentials, charge transfer transitions, and emission of copper, silver, and gold complexes. *Journal of the American Chemical Society*, 100(24), 7705-7709.
- Arima, H., Miyaji, T., Irie, T., Hirayama, F., & Uekama, K. (1996). Possible Enhancing Mechanism of the Cutaneous Permeation of 4-Biphenylacetic Acid by β -Cyclodextrin Derivatives in Hydrophilic Ointment. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 44(3), 582-586.
- Arima H., Adachi H., Irie T. and Kaneto Uekama K. (1990). Improved Drug Delivery Through the Skin by Hydrophilic, β -Cyclodextrins Enhancement of Anti-Inflammatory Effect of 4-Biphenylacetic Acid in Rats. *Improved Drug Delivery by β -Cyclodextrins*. Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan.
- Armaroli, N., Balzani, V., Collin, J.P., Gavina, P., Sauvage, J.P., and Ventura, B. (1999). Rotaxanes Incorporating Two Different Coordinating Units in Their Thread: Synthesis and Electrochemically and Photochemically Induced Molecular Motions. *Journal of the American Chemical Society*, 121(18), 4397-4408.
- Arnett, E. M., and Moriarity, T. C. (1971). Heats of complexing of alkali metal ions with a crown ether in aprotic solvents. *Journal of the American Chemical Society*, 93(19), 4908-4910.
- Arsenault, G. P., Bullock, E., & MacDonald, S. F. (1960). Pyrromethanes and Porphyrins Therefrom¹. *Journal of the American Chemical Society*, 82(16), 4384-4389.
- Arutyunov G.P., Koziolova N.A., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Grigorieva N. Yu., Dzhunusbekova G.A., Malchikova S.V., Mitkovskaya N.P., Ya. C. Orlova , Petrova M.M., Rebrov A.P., Sissakian A.S., Skibitsky V.V., Sugraliev. A.B. 2020. *Cardiology*. 2020; 60 (6)

- Ashton Peter R., Sue E. Boyd, Christopher L. Brown, Sergey A. Nepogodiev, E. W. Meijer, H. W. I. Peerlings, and J. Fraser Stoddart (1997). *Synthesis of Glycodendrimers by Modification of Poly(propylene imine) Dendrimers*. *Chem. Eur. J.* No:6
- Athanassiou, G., Michaleas, S., Lada-Chitiroglou, E., Tsitsa, T., and Antoniadou-Vyza, E. (2003). Antimicrobial activity of β -lactam antibiotics against clinical pathogens after molecular inclusion in several cyclodextrins. A novel approach to bacterial resistance. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 55(3), 291-300.
- Atilgan, S., Ekmekci, Z., Dogan, A. L., Guc, D., and Akkaya, E. U. (2006). Water soluble distyryl-boradiazaindacenes as efficient photosensitizers for photodynamic therapy. *Chemical Communications*, (42), 4398.
- Atwood, J. L., Hamada, F., Robinson, K. D., Orr, G. W., & Vincent, R. L. (1991). X-ray diffraction evidence for aromatic π hydrogen bonding to water. *Nature*, 349(6311), 683-684.
- Aucagne, V., Berna, J., Crowley, J. D., Goldup, S. M., Hanni, K. D., Leigh, D. A., Walker, D. B. (2007). Catalytic "Active-Metal" Template Synthesis of [2]Rotaxanes, [3]Rotaxanes, and Molecular Shuttles, and Some Observations on the Mechanism of the Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne 1,3-Cycloaddition. *Journal of the American Chemical Society*, 129(39), 11950-11963.
- Auffinger, P., and Wipff, G. (1991). Hydration of the 222 cryptand and 222 cryptates studied by molecular dynamics simulations. *Journal of the American Chemical Society*, 113(16), 5976-5988.
- Aveline, B. M., Hasan, T., and Redmond, R. W. (1995). The effects of aggregation, protein binding and cellular incorporation on the photophysical properties of benzoporphyrin derivative monoacid ring A (BPDMA). *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 30(2-3), 161-169.
- Ayten Göçmen, Mustafa Bulut and Çakıl Erk. (1993). Synthesis and characterization of coumarin-crown ethers. *Pure and Appl. Chem.*, Vol. 65, No. 3, pp. 447-450, Technical University of Istanbul, Department of Chemistry, Faculty of Art and Science Maslak, TR-80626, Istanbul, Turkey.
- Badr-Eldin, S. M., Elkheshen, S. A., and Ghorab, M. M. (2008). Inclusion complexes of tadalafil with natural and chemically modified β -cyclodextrins. I: Preparation and

- in-vitro evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 70(3), 819-827.
- Baguley, M. E., France, H., Linstead, R. P., and Whalley, M. (1955). Conjugated macrocycles. Part XXVI. Octamethyltetrazaporphin. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 3521.
- Bailey, D. M., Hennig, A., Uzunova, V. D., and Nau, W. M. (2008). Supramolecular Tandem Enzyme Assays for Multiparameter Sensor Arrays and Enantiomeric Excess Determination of Amino Acids. *Chemistry-A European Journal*, 14(20), 6069-6077.
- Baker, L. A., and Crooks, R. M. (2000). Photophysical Properties of Pyrene-Functionalized Poly(propylene imine) Dendrimers. *Macromolecules*, 33(24), 9034-9039.
- Baki, C. N., and Akkaya, E. U. (2001). Boradiazaindacene-Appended Calix[4]arene: Fluorescence Sensing of pH Near Neutrality. *The Journal of Organic Chemistry*, 66(4), 1512-1513.
- Bali, M. S., Buck, D. P., Coe, A. J., Day, A. I., and Collins, J. G. (2006). Cucurbituril binding of trans- $[\{\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2(\mu\text{-NH}_2(\text{CH}_2)_8\text{NH}_2)]_2^+$ and the effect on the reaction with cysteine. *Dalton Trans.* (45), 5337-5344.
- Balzani, V., Juris, A., Venturi, M., Campagna, S., and Serroni, S. (1996). Luminescent and Redox-Active Polynuclear Transition Metal Complexes. *Chemical Reviews*, 96(2), 759-834.
- Balzani, V., Gomez-Lopez, M., and Stoddart, J. F. (1998). Molecular Machines. *Accounts of Chemical Research*, 31(7), 405-414.
- Balzani, V., Credi, A., Raymo, F. M., and Stoddart, J. F. (2000). *Artificial Molecular Machines. Angewandte Chemie*, 39(19), 3348-3391.
- Balzani, V. (2001). Dendrimers based on photoactive metal complexes. Recent advances. *Coordination Chemistry Reviews*, 219-221, 545-572.
- Balzani, V., Ceroni, P., Giansante, C., Vicinelli, V., Klarner, F.G., Verhaelen, C., Hahn, U. (2005). Tweezering the Core of a Dendrimer: A Photophysical and Electrochemical Study. *Angewandte Chemie*, 117(29), 4650-4654.

- Balzani, V., Credi, A., Silvi, S., and Venturi, M. (2006). Artificial nanomachines based on interlocked molecular species: Recent advances. *Chemical Society Reviews*, 35(11), 1135.
- Bao, Z., Lovinger, A. J., and Dodabalapur, A. (1997). Highly ordered vacuum-deposited thin films of metallophthalocyanines and their applications in field-effect transistors. *Advanced Materials*, 9(1), 42-44.
- Barr, H., Shepherd, N., Dix, A., Roberts, D., Tan, W., and Krasner, N. (1996). Eradication of high-grade dysplasia in columnar-lined (Barrett's) oesophagus by photodynamic therapy with endogenously generated protoporphyrin IX. *The Lancet*, 348(9027), 584-585.
- Barrett, P. A., Dent, C. E., and Linstead, R. P. (1936). 382. Phthalocyanines. Part VII. Phthalocyanine as a co-ordinating group. A general investigation of the metallic derivatives. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1719.
- Barron, L. D., and Long, D. A. (1983). Molecular light scattering and optical activity. Cambridge University Press 1983. *Journal of Raman Spectroscopy*, 14(3), 219-219.
- Barooh, N., Pemberton, B. C., and Sivaguru, J. (2008). Manipulating Photochemical Reactivity of Coumarins within Cucurbituril Nanocavities. *Organic Letters*, 10(15), 3339-3342.
- Barooh, N., Mohanty, J., Pal, H., and Bhasikuttan, A. C. (2011). Supramolecular assembly of hoechst-33258 with cucurbit[7]uril macrocycle. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13(28), 13117.
- Baruah, M., Qin, W., Basaric, N., De Borggraeve, W. M., and Boens, N. (2005). BODIPY-Based Hydroxyaryl Derivatives as Fluorescent pH Probes. *The Journal of Organic Chemistry*, 70(10), 4152-4157.
- Baruah, M., Qin, W., Flors, C., Hofkens, J., Vallee, R. A. L., Beljonne, D., Boens, N. (2006). Solvent and pH Dependent Fluorescent Properties of a Dimethylaminostyryl Borondipyrromethene Dye in Solution. *The Journal of Physical Chemistry A*, 110(18), 5998-6009.

- Basak, A., and Dugas, H. (1986). Design and synthesis of DNA intercalating crown ether molecules. *Tetrahedron Letters*, 27(1), 3-6.
- Basan, H., Göğer, N. G., Ertaş, N., and Orbey, M. T. (2001). Quantitative determination of piroxicam in a new formulation (piroxicam- β -cyclodextrin) by derivative UV spectrophotometric method and HPLC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 26(2), 171-178.
- Baumgartner, R., Huber, R. M., Schulz, H., Stepp, H., Rick, K., Gamarra, F., Roth, C. (1996). Inhalation of 5-aminolevulinic acid: A new technique for fluorescence detection of early stage lung cancer. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 36(2), 169-174.
- Bayır, Z. A., Hamuryudan, E., and Bekaroğlu, Ö. (1999). Synthesis and Characterization of Phthalocyanines Containing Four 11-Membered Triaza Macrocycles. *Journal of Chemical Research*, (12), 702-703.
- Beaver, D. J., Shumard, R. S., and Stoffel, P. J. (1953). Preparation and Bacteriostatic Properties of Substituted Trisphenols. *Journal of the American Chemical Society*, 75(22), 5579-5581.
- Beck, E. M., Grimster, N. P., Hatley, R., and Gaunt, M. J. (2006). Mild Aerobic Oxidative Palladium (II) Catalyzed C-H Bond Functionalization: Regioselective and Switchable C-H Alkenylation and Annulation of Pyrroles. *Journal of the American Chemical Society*, 128(8), 2528-2529.
- Beckett, A. H. (1991). Chirality and its importance in drug development: what are the issues? *Biochemical Society Transactions*, 19(2), 443-446.
- Bekers, O., Uijtendaal, E. V., Beijnen, J. H., Bult, A., and Underberg, W. J. M. (1991). Cyclodextrins in the Pharmaceutical Field. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(11), 1503-1549.
- Bender, M. L., M. Komiyama and Szejtli, J. (1979).: Cyclodextrin Chemistry-Reactivity and Structure, Concepts in Organic Chemistry Vol. 6 (Editors: K. Hafner, J.M. Lehn, C. W. Rees, P. v. R. Schleyer, B. M. Trost and R, Zahradnik) (Cyclodextrin Chemistry. Reaktionsfähigkeit und Struktur, Konzepte der Organischen Chemie Bd. 6). *Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1978.*, 31(1), 32-33.

- Bettinetti, G., Gazzaniga, A., Mura, P., Giordano, F., and Setti, M. (1992). Thermal behaviour and dissolution properties of naproxen in combinations with chemically modified β -Cyclodextrins. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 18(1), 39-53.
- Bilensoy E. and A. Hincal Atilla.A., Cyclodextrin-Based nanomaterials in pharmaceutical field, *Hacettepe University Faculty of Pharmacy, Ankara, Turkey Production and Processes*, edited by Shayne Cox Gad Copyright © 2008 John Wiley & Sons, Inc.
- Boas, U., Christensen, J. B., and Heegaard, P. M. H. (2006). Dendrimers: design, synthesis and chemical properties. *Journal of Materials Chemistry*, 16(38), 3785.
- Boens, N., Leen, V., and Dehaen, W. (2012). Fluorescent indicators based on BODIPY. *Chem. Soc. Rev.*, 41(3), 1130-1172.
- Bogdanov, A. A., Kolonistova, M. O., Sedova, O. B., Moroshkina, E. B., and Urusova, T. A. (2009). Effects of the nature of counterions in solution on interactions of phenoxazones, xanthenes, and carbazoles containing benzo-crown groups with DNA. *Journal of Structural Chemistry*, 50(5), 989-995.
- Bonardi, L., Ulrich, G., and Ziesel, R. (2008). Tailoring the Properties of Boron-Dipyrromethene Dyes with Acetylenic Functions at the 2,6,8 and 4-B Substitution Positions. *Organic Letters*, 10(11), 2183-2186.
- Bonnett, R. (1995). Photosensitizers of the porphyrin and phthalocyanine series for photodynamic therapy. *Chemical Society Reviews*, 24(1), 19.
- Bottari, G., Dehez, F., Leigh, D. A., Nash, P. J., Pérez, E. M., Wong, J. K. Y., and Zerbetto, F. (2003). Entropy-Driven Translational Isomerism: A Tristable Molecular Shuttle. *Angewandte Chemie International Edition*, 42(47), 5886-5889.
- Boyer Joseph H., Morgan Lee R., both of New Orleans, La. Patent Number: 5,189,029
- Boyer, J.H., Sathyamoorthi, G., Allik, T. H., and Chandra, S. (1994). Laser active cyanopyrromethene-BF₂ complexes. *Heteroatom Chemistry*, 5(4), 403-407.
- Böhmer, V., Chhim, P., and Kammerer, H. (1979). *Die Makromolekulare Chemie*, 180(10), 2503-2506.

- Brake, M., Böhmer, V., Kramer, P., Vogt, W., and Wortmann, R. (1993). O-Alkylated p-nitrocalix[4]arenes, synthesis, LB-monolayers and NLO-properties. *Supramolecular Chemistry*, 2(1), 65-70.
- Brandes, S., Lacour, S., Denat, F., Pullumbi, P., and Guillard, R. (1998). Convenient synthesis of new tetraazamacrocyclic-based macrobicycles. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (4), 639-642.
- Bravo, J. A., Raymo, F. M., Stoddart, J. F., White, A. J. P., and Williams, D. J. (1998). High Yielding Template-Directed Syntheses of [2]Rotaxanes. *European Journal of Organic Chemistry*, 1998(11), 2565-2571.
- Broadhurst, M. J., Grigg, R., and Johnson, A. W. (1969). 18 and 22- π -Electron macrocycles containing furan, pyrrole, and thiophen rings. *J. Chem. Soc. D*, 0(24), 1480-1482.
- Broadhurst, M. J., Grigg, R., Shelton, G., and Johnson, A. W. (1970). N-alkylation of porphins and related macrocycles. *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*, (4), 231.
- Broadhurst, M. J., Grigg, R., and Johnson, A. W. (1971). Synthesis of porphin analogues containing furan and/or thiophen rings. *Journal of the Chemical Society C: Organic*, 3681.
- Brouwer, E. B., Enright, G. D., and Ripmeester, J. A. (1996). Guest-induced asymmetry in the structure of p-tert-butylcalix[4]arene-nitrobenzene. *Supramolecular Chemistry*, 7(1), 7-9.
- Brown, M. E., Glass, B. D., and Worthington, M. S. (2002). *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 68(2), 631-646.
- Bu, L., Nonidez, W. K., Mays, J. W., & Tan, N. B. (2000). MALDI/TOF/MS and SEC Study of Astromol Dendrimers Having Cyano End Groups. *Macromolecules*, 33(12), 4445-4452.
- Buck, D. P., Abeysinghe, P. M., Cullinane, C., Day, A. I., Collins, J. G., and Harding, M. M. (2008). Inclusion complexes of the antitumour metallocenes Cp_2MCl_2 (M = Mo, Ti) with cucurbit[n]urils. *Dalton Transactions*, (17), 2328.

- Burfeindt, B., Hannappel, T., Storck, W., and Willig, F. (1996). Measurement of Temperature-Independent Femtosecond Interfacial Electron Transfer from an Anchored Molecular Electron Donor to a Semiconductor as Acceptor. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(41), 16463-16465.
- Bush, M. A., and Truter, M. R. (1972). Crystal structures of complexes between alkali-metal salts and cyclic polyethers. Part IV. The crystal structures of dibenzo-30-crown-10 (2,3:17,18-dibenzo-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28-decaoxacyclotriaconta 2,17-diene) and of its complex with potassium iodide. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, (3), 345.
- Bush, M. E., Bouley, N. D., and Urbach, A. R. (2005). Charge-Mediated Recognition of N-Terminal Tryptophan in Aqueous Solution by a Synthetic Host. *Journal of the American Chemical Society*, 127(41), 14511-14517.
- Byrne, G. T., Linstead, R. P., and Lowe, A. R. (1934). 213. Phthalocyanines. Part II. The preparation of phthalocyanine and some metallic derivatives from o-cyanobenzamide and phthalimide. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1017.
- Calmettes, B., Nagarajan, S., Gourdon, A., Abel, M., Porte, L., and Coratger, R. (2008). Bicomponent Supramolecular Packing in Flexible Phthalocyanine Networks. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(37), 6994-6998.
- Calverley M.J., Dale J., Acta Chem. Scand., Ser. B, (1982). 1,4,7-Trioxa-10-azacyclododecane and Some N-Substituted Derivatives; Synthesis and Cation Complexing. *Acta Chemica Scandinavica B* 36 (1982), 241-247.
- Calvete, M., Yang, G. Y., and Hanack, M. (2004). Porphyrins and phthalocyanines as materials for optical limiting. *Synthetic Metals*, 141(3), 231-243.
- Cammidge, A. N., Berber, G., Chambrier, I., Hough, P. W., and Cook, M. J. (2005). Octaalkylphthalocyaninato ruthenium(II) complexes with mixed axial ligands and supramolecular porphyrin:phthalocyanine structures derived from them. *Tetrahedron*, 61(16), 4067-4074.

- Cantrill, S. J., Pease, A. R., and Stoddart, J. F. (2000). A molecular meccano kit. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (21), 3715-3734.
- Carrier, R. L., Miller, L. A., and Ahmed, I. (2007). The utility of cyclodextrins for enhancing oral bioavailability. *Journal of Controlled Release*, 123(2), 78-99.
- Castellano, F. N., and McCusker, C.E. (2015). MLCT sensitizers in photochemical upconversion: Past, present, and potential future directions. *Dalton Transactions*, 44(41), 17906-17910.
- Ceyhan, T., Altındal, A., Erbil, M. K., and Bekaroğlu, Ö. (2006). Synthesis, characterization, conduction and gas sensing properties of novel multinuclear metallo phthalocyanines (Zn, Co) with alkylthio substituents. *Polyhedron*, 25(3), 737-746.
- Challa, R., Ahuja, A., Ali, J., and Khar, R. K. (2005). Cyclodextrins in drug delivery: An updated review. *AAPS PharmSciTech*, 6(2), E329–E357.
- Cheirsilp Benjamas and Rakmai Jaruporn (2016). Inclusion complex formation of cyclodextrin with its guest and their applications. *Biotechnology for Bioresource Utilization Laboratory, Department of Industrial Biotechnology, Faculty of Agro-Industry, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla 90112, Thailand*.
- Chen, C.Y., Chen, F.A., Wu, A.B., Hsu, H.C., Kang, J.J., and Cheng, H.W. (1996). Effect of hydroxypropyl- β -cyclodextrin on the solubility, photostability and in-vitro permeability of alkannin/shikonin enantiomers. *International Journal of Pharmaceutics*, 141(1-2), 171-178.
- Chen, J., Burghart, A., Derecskei-Kovacs, A., and Burgess, K. (2000). 4,4-Difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY) Dyes Modified for Extended Conjugation and Restricted Bond Rotations. *The Journal of Organic Chemistry*, 65(10), 2900-2906.
- Chizhov, I., Scoles, G., and Kahn, A. (2000). The Influence of Steps on the Orientation of Copper Phthalocyanine Monolayers on Au(111). *Langmuir*, 16(9), 4358-4361.
- Choi, M.S., Aida, T., Yamazaki, T., and Yamazaki, I. (2001). A Large Dendritic Multiporphyrin Array as a Mimic of the Bacterial Light-Harvesting Antenna

- Complex: Molecular Design of an Efficient Energy Funnel for Visible Photons. *Angewandte Chemie International Edition*, 40(17), 3194-3198.
- Chosson, E., Rochais, C., Legay, R., Sopkova de Oliveira Santos, J., Rault, S., and Dallemagne, P. (2011). First and mild synthesis of fluorene-9-malonic acid and some substituted derivatives via the intramolecular hydroarylation of 2-phenylbenzylidenemalonic acids. *Tetrahedron*, 67(14), 2548-2554.
- Chow, H.F., Mong, T. K.K., Nongrum, M. F., and Wan, C.W. (1998). The synthesis and properties of novel functional dendritic molecules. *Tetrahedron*, 54(30), 8543-8660.
- Chu, B., and Hsiao, B. S. (2001). Small-Angle X-ray Scattering of Polymers. *Chemical Reviews*, 101(6), 1727-1762.
- Conner, M., Janout, V., and Regen, S. L. (1993). Molecular sieving by a perforated Langmuir-Blodgett film. *Journal of the American Chemical Society*, 115(3), 1178-1180.
- Conner, M. D., Janout, V., Kudelka, I., Dedek, P., Zhu, J., and Regen, S. L. (1993). Perforated monolayers: Fabrication of calix[6]arene-based composite membranes that function as molecular sieves. *Langmuir*, 9(9), 2389-2397.
- Consoli, G. M. L., Granata, G., Fragassi, G., Grossi, M., Sallese, M., and Geraci, C. (2015). Design and synthesis of a multivalent fluorescent folate-calix[4]arene conjugate: cancer cell penetration and intracellular localization. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 13(11), 3298-3307
- Cook, F. L., Caruso, T. C., Byrne, M. P., Bowers, C. W., Speck, D. H., & Liotta, C. L. (1974). Facile syntheses of 12-crown-4 and 15-crown-5. *Tetrahedron Letters*, 15(46), 4029-4032.
- Coppens, P. (1977). Experimentelle Elektronendichten und chemische Bindung. *Angewandte Chemie*, 89(1), 33-42.
- Corey, E. J., Mock, W. L., & Pasto, D. J. (1961). Chemistry of diimide. Some new systems for the hydrogenation of multiple bonds. *Tetrahedron Letters*, 2(11), 347-352.

- Cornforth, J. W., Hart, P. D., Nicholls, G. A., Rees, R. J. W., and Stock, J. A. (1955). Antituberculous effects of certain surface-active polyoxyethylene ethers. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 10(1), 73-86.
- Cornforth, J. W., Morgan, E. D., Potts, K. T., and Rees, R. J. W. (1973). Preparation of antituberculous polyoxyethylene ethers of homogeneous structure. *Tetrahedron*, 29(11), 1659-1667.
- Coskun, A., Deniz, E., and Akkaya, E. U. (2005). Effective PET and ICT Switching of Boradiazaindacene Emission: A Unimolecular, Emission-Mode, Molecular Half-Subtractor with Reconfigurable Logic Gates. *Organic Letters*, 7(23), 5187-5189.
- Cragg, P. J. (2010). *Supramolecular Chemistry*. Springer Dordrecht Heidelberg London New York, 1-267
- Cramer, F., and Hettler, H. (1967). Inclusion compounds of cyclodextrins. *Die Naturwissenschaften*, 54(24), 625-632.
- Cristina Roldan-Carmona, Olga Malinkiewicz, Alejandra Sorianoa, Guillermo, Minguez Espallargasa, Ana Garcias, Patrick Reinecke, Thomas Kroyer, M. Ibrahim, Dare, Mohammad Khaja Nazeeruddin and Henk J. Bolink (2012-2014). Flexible high efficiency perovskite solar cells. *Electronic Supplementary Material (ESI) for Energy and Environmental Science This journal is © The Royal Society of Chemistry 2014*, 1-3.
- Cromwell, W.C., Bystrom, K., and Eftink, M.R. (1985). Cyclodextrin-adamantanecarboxylate inclusion complexes: Studies of the variation in cavity size. *The Journal of Physical Chemistry*, 89(2), 326-332.
- Czech, B. (1980). Alternative, simple route to hydroxymethyl crown ethers. *Tetrahedron Letters*, 21(43), 4197-4198.
- Dagani R., 2000. *Chem. Eng. News*, 2000, Feb. 28, p. 39.
- Dale, J. and Daasvatn, K. (1976). Selective preparation of cation-complexing cyclic oligoethers from ethylene oxide by a template effect. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (8), 295.

- Da Ros, T., Guldi, D. M., Morales, A. F., Leigh, D. A., Prato, M., and Turco, R. (2003). Hydrogen Bond-Assembled Fullerene Molecular Shuttle. *Organic Letters*, 5(5), 689-691.
- Dass, C. R. (2002). Vehicles for oligonucleotide delivery to tumours. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 54(1), 3-27.
- Davis F. And Higson S. (2011). Crown Ethers, Cryptands and Other Compounds (2011). *John Wiley & Sons, Ltd, Macrocycles*, (2011), 34-76.
- Day, A., Arnold, A. P., Blanch, R. J., and Snushall, B. (2001). Controlling Factors in the Synthesis of Cucurbituril and Its Homologues. *The Journal of Organic Chemistry*, 66(24), 8094-8100.
- Day, A. I., Blanch, R. J., Arnold, A. P., Lorenzo, S., Lewis, G. R., and Dance, I. (2002). A Cucurbituril-Based Gyroscane: A New Supramolecular Form. *Angewandte Chemie*, 114(2), 285-287.
- Debouzy, J. C., Fauvelle, F., Crouzy, S., Girault, L., Chapron, Y., Göschl, M., and Gabelle, A. (1998). Mechanism of α -Cyclodextrin Induced Hemolysis. 2. A Study of the Factors Controlling the Association with Serine-, Ethanolamine-, and Choline-Phospholipids. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87(1), 59-66.
- De la Escosura, A., Martinez-Diaz, M. V., Thordarson, P., Rowan, A. E., Nolte, R. J. M., and Torres, T. (2003). Donor-Acceptor Phthalocyanine Nanoaggregates. *Journal of the American Chemical Society*, 125(40), 12300-12308.
- De la Torre, G., Vazquez, P., Agullo-Lopez, F., and Torres, T. (1998). Phthalocyanines and related compounds: Organic targets for nonlinear optical applications. *Journal of Materials Chemistry*, 8(8), 1671-1683.
- De la Torre, G., Claessens, C. G., and Torres, T. (2000). Phthalocyanines: The Need for Selective Synthetic Approaches. *European Journal of Organic Chemistry*, 2000(16), 2821-2830.
- De la Torre, G., Bottari, G., Hahn, U., and Torres, T. (2009). Functional Phthalocyanines: Synthesis, Nanostructuration, and Electro-Optical Applications. *Structure and Bonding*, 1-44.

- Del Valle, E. M. M. (2004). Cyclodextrins and their uses: A review. *Process Biochemistry*, 39(9), 1033-1046.
- Deng, X., Mammen, L., Butt, H.J. and Vollmer, D. (2011). Candle Soot as a Template for a Transparent Robust Superamphiphobic Coating. *Science*, 335(6064), 67-70.
- Deniz, E., Isbasar, G. C., Bozdemir, O. A., Yildirim, L. T., Siemiarczuk, A. and Akkaya, E. U. (2008). Bidirectional Switching of Near IR Emitting Boradiazaindacene Fluorophores. *Organic Letters*, 10(16), 3401-3403.
- Dent, C. E. and Linstead, R. P. (1934). 215. Phthalocyanines. Part IV. Copper phthalocyanines. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1027.
- De Saja, J. A. and Rodriguez-Mendez, M. L. (2005). Sensors based on double-decker rare earth phthalocyanines. *Advances in Colloid and Interface Science*, 116(1-3), 1-11.
- Deroo, S., Rauwald, U., Robinson, C. V. and Scherman, O. A. (2009). Discrete, multi-component complexes with cucurbit[8]uril in the gas-phase. *Chemical Communications*, (6), 644.
- Descalzo, A. B., Xu, H.J., Xue, Z.L., Hoffmann, K., Shen, Z., Weller, M. G., Rurack, K. (2008). Phenanthrene-Fused Boron-Dipyrromethenes as Bright Long-Wavelength Fluorophores. *Organic Letters*, 10(8), 1581-1584.
- Dexter, D. L. (1953). A Theory of Sensitized Luminescence in Solids. *The Journal of Chemical Physics*, 21(5), 836-850.
- Dichtel, W.R., Miljanic, O.S., Spruell, J.M., Heath, J.R. and Stoddart, J.F. (2006). Efficient Templated Synthesis of Donor-Acceptor Rotaxanes Using Click Chemistry. *Journal of the American Chemical Society*, 128(32), 10388-10390.
- Dietrich, B., Lehn, J.M. and Sauvage, J.P. (1973). Cryptates-XI. *Tetrahedron*, 29(11), 1647-1658.
- Dietrich, B. (1985). Coordination chemistry of alkali and alkaline-earth cations with macrocyclic ligands. *Journal of Chemical Education*, 62(11), 954.
- Dietrich-Buchecker, C., Rapenne, G. and Sauvage, J.P. (1999). Synthesis of catenanes and molecular knots by copper(I)-directed formation of the precursors followed

- by ruthenium(II)-catalysed ring-closing metathesis. *Coordination Chemistry Reviews*, 185-186, 167-176.
- Dmitrenok, A., Iwashita, T., Nakajima, T., Sakamoto, B., Namikoshi, M. and Nagai, H. (2006). New cyclic depsipeptides from the green alga *Bryopsis* species; application of a carboxypeptidase hydrolysis reaction to the structure determination. *Tetrahedron*, 62(6), 1301-1308.
- Dobler, Dunitz, J. D., , M., Seiler, P. and Phizackerley, R. P. (1974). Crystal structure analyses of 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecane and its complexes with alkali thiocyanates. *Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 30(11), 2733-2738.
- Dobrawa, R. and Würthner, F. (2002). Photoluminescent supramolecular polymers: metal-ion directed polymerization of terpyridine-functionalized perylene bisimide dyes. *Chem. Commun.*, (17), 1878-1879.
- Dong, N., Xue, S.F., Zhu, Q.J., Tao, Z., Zhao, Y. and Yang, L.X. (2008). Cucurbit[n]urils (n=7, 8) binding of camptothecin and the effects on solubility and reactivity of the anticancer drug. *Supramolecular Chemistry*, 20(7), 663-671.
- Dospil, G. and Schatz, J. (2001). Synthesis and characterization of imidazole-substituted calix[4]arenes as simple enzyme-mimics with acyltransferase activity. *Tetrahedron Letters*, 42(44), 7837-7840.
- Doss, M. O. (1987). Porphyrinurias and Occupational Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 514(1 Mechanisms of), 204-218.
- Dost, Z., Atilgan, S. and Akkaya, E.U. (2006). Distyryl-boradiazaindacenes: facile synthesis of novel near IR emitting fluorophores. *Tetrahedron*, 62(36), 8484-8488.
- Dougherty, T.J., Gomer, C.J., Henderson, B.W., Jori, G., Kessel, D., Korblik, M., Peng, Q. (1998). Photodynamic Therapy. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 90(12), 889-905.
- Down, J.L., Lewis, J., Moore, B. and Wilkinson, G. (1959). 761. The solubility of alkali metals in ethers. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 3767.

- Duchene, D. and Wouessidjewe, D. (1990). Pharmaceutical Uses of Cyclodextrins and Derivatives. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 16(17), 2487-2499.
- Duggan, S.A., Fallon, G., Langford, S.J., Lau, V.L., Satchell, J.F. and Paddon-Row, M. N. (2001). Crown-Linked Porphyrin Systems. *The Journal of Organic Chemistry*, 66(12), 4419-4426.
- Durmuş, M., Yaman, H., Göl, C., Ahsen, V. and Nyokong, T. (2011). Water-soluble quaternized mercaptopyridine-substituted zinc-phthalocyanines: Synthesis, photophysical, photochemical and bovine serum albumin binding properties. *Dyes and Pigments*, 91(2), 153-163.
- Dutta Choudhury, S., Mohanty, J., Upadhyaya, H.P., Bhasikuttan, A.C. and Pal, H. (2009). Photophysical Studies on the Noncovalent Interaction of Thioflavin T with Cucurbit[n]uril Macrocycles. *The Journal of Physical Chemistry B*, 113(7), 1891-1898.
- Ehli, C., Oelsner, C., Guldi, D.M., Mateo-Alonso, A., Prato, M., Schmidt, C., Hirsch, A. (2009). Manipulating single-wall carbon nanotubes by chemical doping and charge transfer with perylene dyes. *Nature Chemistry*, 1(3), 243-249.
- El-Khouly, M.E., Rogers, L.M., Zandler, M.E., Suresh, G., Fujitsuka, M., Ito, O. and D'Souza, F. (2003). Studies on Intra-Supramolecular and Intermolecular Electron-Transfer Processes between Zinc Naphthalocyanine and Imidazole-Appended Fullerene. *ChemPhysChem*, 4(5), 474-481.
- Elvidge, J.A. and Golden, J.H. (1957). 138. Conjugated macrocycles. Part XXVIII. Adducts from di-iminoisoindoline and arylene-m-diamines, and a new type of crossconjugated macrocycle with three-quarters of the chromophore of phthalocyanine. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 700.
- Endermann, F. and Fischer, H. (1939). Eine neue Synthese für Mono-imido-porphyrine und weitere Bildungsweisen für Di-und-tetra-imido-porphyrine. *Justus Liebig's Annalen Der Chemie*, 538(1), 172-194.
- Engelkamp, H. (1999). Self-Assembly of Disk-Shaped Molecules to Coiled-Coil Aggregates with Tunable Helicity. *Science*, 284(5415), 785-788.

- Esposito, A., Delort, E., Lagnoux, D., Djojo, F. and Reymond, J.L. (2003). *Angewandte Chemie*, 115(12), 1419-1421.
- Fernandes, C.M., Teresa Vieira, M. and B. Veiga, F.J. (2002). Physicochemical characterization and in vitro dissolution behavior of nicardipine-cyclodextrins inclusion compounds. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15(1), 79-88.
- Fery-Forgues, S. and Lavabre, D. (1999). Are Fluorescence Quantum Yields So Tricky to Measure? A Demonstration Using Familiar Stationery Products. *Journal of Chemical Education*, 76(9), 1260.
- Ficarra, R., Ficarra, P., Di Bella, M., Raneri, D., Tommasini, S., Calabro, M., Rustichelli, C. (2000). Study of β -blockers/ β -cyclodextrins inclusion complex by NMR, DSC, X-ray and SEM investigation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 23(1), 33-40.
- Finikova, O., Galkin, A., Rozhkov, V., Cordero, M., Hägerhäll, C. and Vinogradov, S. (2003). Porphyrin and Tetrabenzoporphyrin Dendrimers: Tunable Membrane-Impermeable Fluorescent pH Nanosensors. *Journal of the American Chemical Society*, 125(16), 4882-4893.
- Fischer H. Nobel Lecture Dec, 1930. On haemin and the relationships between haemin and chlorophyll. 166-184.
- Fischer, H. and Gleim, W. (1936). Synthese des Porphins. *Justus Liebig's Annalen Der Chemie*, 521(1), 157-160.
- Fischer, H. and Müller, A. (1937). Einige Komplexsalze der Imido-porphyrine. *Justus Liebig's Annalen Der Chemie*, 528(1), 1-8.
- Fischer, M. and Vögtle, F. (1999). Dendrimers: From Design to Application-A Progress Report. *Angewandte Chemie International Edition*, 38(7), 884-905.
- Ford, W.E. and Kamat, P.V. (1987). Photochemistry of 3,4,9,10-perylenetetracarboxylic dianhydride dyes. 3. Singlet and triplet excited-state properties of the bis(2,5-di-tert-butylphenyl)imide derivative. *The Journal of Physical Chemistry*, 91(25), 6373-6380.

- Förster, T. (1948). Zwischenmolekulare Energiewanderung und Fluoreszenz. *Annalen Der Physik*, 437(1-2), 55-75.
- Flinn, A., Hough, G.C., Stoddart, J.F. and Williams, D.J. (1992). Decamethylcucurbit[5]uril. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 31(11), 1475-1477.
- Franz, A., Bauer, W. and Hirsch, A. (2005). Vollständiger Selbstaufbau von diskreten supramolekularen Dendrimeren. *Angewandte Chemie*, 117(10), 1588-1592.
- Frechet, J.M.J. (2003). Dendrimers and other dendritic macromolecules: From building blocks to functional assemblies in nanoscience and nanotechnology. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 41(23), 3713-3725.
- Freeman, W.A. (1984). Structures of the p-xylylenediammonium chloride and calcium hydrogensulfate adducts of the cavitand "cucurbituril", C₃₆H₃₆N₂₄O₁₂. *Acta Crystallographica Section B Structural Science*, 40(4), 382-387.
- Frensdorff, H.K. (1971). Salt complexes of cyclic polyethers. Distribution equilibria. *Journal of the American Chemical Society*, 93(19), 4684-4688.
- Frey, H., Lorenz, K. and Lach, C. (1996). Dendrimere-von der Ästhetik zur Anwendung? *Chemie in Unserer Zeit*, 30(2), 75-85.
- Frömming, K.H. and Szejtli, J. (1994). Pharmacokinetics and Toxicology of Cyclodextrins. *Cyclodextrins in Pharmacy*, 33-44.
- Fukuzumi, S., Ohkubo, K., Ortiz, J., Gutierrez, A. M., Fernandez-Laazaro, F. and Sastre-Santos, A. (2008). Control of Photoinduced Electron Transfer in Zinc Phthalocyanine-Peryleneimide Dyad and Triad by the Magnesium Ion. *The Journal of Physical Chemistry A*, 112(43), 10744-10752.
- Furuta, H., Asano, T. and Ogawa, T. (1994). "N-Confused Porphyrin": A New Isomer of Tetraphenylporphyrin. *Journal of the American Chemical Society*, 116(2), 767-768.
- Furuta, H., Kubo, N., Maeda, H., Ishizuka, T., Osuka, A., Nanami, H. and Ogawa, T. (2000). N-Confused Double-Decker Porphyrins. *Inorganic Chemistry*, 39(24), 5424-5425.

- Gandhi, V., Thompson, M.L. and Lash, T.D. (2010). Porphyrins with exocyclic rings. Part 24. Synthesis and spectroscopic properties of pyrenoporphyrins, potential building blocks for porphyrin molecular wires. *Tetrahedron*, 66(10), 1787-1799.
- Gareis, T., Huber, C., Wolfbeis, O.S. and Daub, J. (1997). Phenol/phenolate-dependent on/off switching of the luminescence of 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenes. *Chemical Communications*, (18), 1717-1718.
- Gatto, V.J. and Gokel, G.W. (1984). Syntheses of calcium-selective, substituted diaza-crown ethers: a novel, one-step formation of bibrachial lariat ethers (BiBLES). *Journal of the American Chemical Society*, 106(26), 8240-8244.
- Gatto, V. J., Arnold, K.A., Viscariello, A.M., Miller, S.R., Morgan, C.R. and Gokel, G. W. (1986). Syntheses and binding properties of bibrachial lariat ethers (BiBLES): survey of synthetic methods and cation selectivities. *The Journal of Organic Chemistry*, 51(26), 5373-5384.
- Gerasko, O.A., Samsonenko, D.G. and Fedin, V.P. (2002). Supramolecular chemistry of cucurbiturils. *Russian Chemical Reviews*, 71(9), 741-760.
- Gil-Ramirez, G., Leigh, D.A. and Stephens, A.J. (2015). Catenanes: Fifty Years of Molecular Links. *Angewandte Chemie International Edition*, 54(21), 6110-6150.
- Glennon, J.D., O'Connor, K., Srijaranai, S., Manley, K., Harris, S.J. and McKervey, M. A. (1993). Enhanced Chromatographic Selectivity for Na⁺ Ions on a Calixarene-Bonded Silica Phase. *Analytical Letters*, 26(1), 153-162.
- Godoy, J., Vives, G. and Tour, J. M. (2010). Synthesis of Highly Fluorescent BODIPY-Based Nanocars. *Organic Letters*, 12(7), 1464-1467.
- Gokel, G.W., Cram, D.J., Liotta, C.L., Harris, H.P. and Cook, F.L. (1974). Preparation and purification of 18-crown-6[1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecane]. *The Journal of Organic Chemistry*, 39(16), 2445-2446.
- Gokel, G.W. and Durst, H.D. (1976). Principles and Synthetic Applications in Crown Ether Chemistry. *Synthesis*, 1976(03), 168-184.
- Gokel, G.W., Dishong, D.M. and Diamond, C.J. (1980). Lariat ethers. Synthesis and cation binding of macrocyclic polyethers possessing axially disposed secondary

- donor groups. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (22), 1053.
- Gokel G. Monographs in Supramolecular Chemistry Series, Chapter III 1991. Crown ethers and cryptands.
- Goldoni A. Elettra highlights, 2001, Citeseer. Porphyrins: Fascinating molecules with biological significance. *Research Highlights, Atomic, Molecular and Supramolecular Studies*, 64-65.
- Gomez-Segura, J., Diez-Perez, I., Ishikawa, N., Nakano, M., Veciana, J. and Ruiz-Molina, D. (2006). 2-D Self-assembly of the bis(phthalocyaninato)terbium(iii) single-molecule magnet studied by scanning tunnelling microscopy. *Chem. Commun.*, (27), 2866-2868.
- Gorecka, B.A., Sanzgiri, Y.D., Bindra, D.S. and Stella, V.J. (1995). Effect of SBE4- β -CD, a sulfobutyl ether β -cyclodextrin, on the stability and solubility of O⁶-benzylguanine (NSC-637037) in aqueous solutions. *International Journal of Pharmaceutics*, 125(1), 55-61.
- Gorman, C. (1998). Metallodendrimers: Structural Diversity and Functional Behavior. *Advanced Materials*, 10(4), 295-309.
- Goze, C., Ulrich, G. and Ziessel, R. (2006). Unusual Fluorescent Monomeric and Dimeric Dialkynyl Dipyromethene-Borane Complexes. *Organic Letters*, 8(20), 4445-4448.
- Goze, C., Ulrich, G., Mallon, L.J., Allen, B.D., Harriman, A. and Ziessel, R. (2006). Synthesis and Photophysical Properties of Borondipyromethene Dyes Bearing Aryl Substituents at the Boron Center. *Journal of the American Chemical Society*, 128(31), 10231-10239.
- Goze, C., Ulrich, G. and Ziessel, R. (2007). Tetrahedral Boron Chemistry for the Preparation of Highly Efficient "Cascatelle" Devices. *The Journal of Organic Chemistry*, 72(2), 313-322.
- Göl, C. and Durmuş, M. (2012). Investigation of photophysical, photochemical and bovine serum albumin binding properties of novel water-soluble zwitterionic zinc phthalocyanine complexes. *Synthetic Metals*, 162(7-8), 605-613.

- Götz, D.C.G., Bruhn, T., Senge, M.O. and Bringmann, G. (2009). Synthesis and Stereochemistry of Highly Unsymmetric β ,Meso-Linked Porphyrin Arrays. *The Journal of Organic Chemistry*, 74(21), 8005-8020.
- Grayson, S.M. and Frechet, J.M.J. (2001). Convergent Dendrons and Dendrimers: From Synthesis to Applications. *Chemical Reviews*, 101(12), 3819-3868.
- Greene, R.N. (1972). 18-crown-6: A strong complexing agent for alkali metal cations. *Tetrahedron Letters*, 13(18), 1793-1796.
- Griesser, H., Giebler, K., Göhringer, D., Sabirov, T. and Richert, C. (2010). Synthesis of 3'-BODIPY-Labeled Active Esters of Nucleotides and a Chemical Primer Extension Assay on Beads. *European Journal of Organic Chemistry*, 2010(19), 3611-3620.
- Grigg, R., Sweeney, A., Dearden, G.R., Jackson, A.H. and Johnson, A.W. (1970). N-methylation of octaethylporphyrin and octaethylchlorin. *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications*, (20), 1273.
- Gronheid, R., Hofkens, J., Köhn, F., Weil, T., Reuther, E., Müllen, K. and De Schryver, F. C. (2002). Intramolecular Förster Energy Transfer in a Dendritic System at the Single Molecule Level. *Journal of the American Chemical Society*, 124(11), 2418-2419.
- Gsanger, M., Oh, J.H., Könemann, M., Höffken, H.W., Krause, A.M., Bao, Z. and Würthner, F. (2009). A Crystal-Engineered Hydrogen-Bonded Octachloroperylene Diimide with a Twisted Core: An n-Channel Organic Semiconductor. *Angewandte Chemie International Edition*, 49(4), 740-743.
- Guida, W.C. and Mathre, D.J. (1980). Phase-transfer alkylation of heterocycles in the presence of 18-crown-6 and potassium tert-butoxide. *The Journal of Organic Chemistry*, 45(16), 3172-3176.
- Guldi, D.M., Gouloumis, A., Vazquez, P., Torres, T., Georgakilas, V. and Prato, M. (2005). Nanoscale Organization of a Phthalocyanine-Fullerene System: Remarkable Stabilization of Charges in Photoactive 1-D Nanotubules. *Journal of the American Chemical Society*, 127(16), 5811-5813.

- Gupta, I. and Ravikanth, M. (2004). One-Flask Synthesis of Mono and Trifunctionalized 21-Thia and 21-Oxaporphyrin Building Blocks and Their Application in the Synthesis of Covalent and Noncovalent Unsymmetrical Porphyrin Arrays. *The Journal of Organic Chemistry*, 69(20), 6796-6811.
- Gutsche, C.D. and Muthukrishnan, R. (1978). Calixarenes. 1. Analysis of the product mixtures produced by the base-catalyzed condensation of formaldehyde with para-substituted phenols. *The Journal of Organic Chemistry*, 43(25), 4905-4906.
- Gutsche, C.D. and Bauer, L.J. (1981). Calixarenes. 5. Dynamic NMR characteristics of p-tert-butylcalix[4]-arene and p-tert-butylcalix[8]arene. *Tetrahedron Letters*, 22(48), 4763-4766.
- Gutsche, C.D. (1984). The calixarenes. *Topics in Current Chemistry*, 1-47.
- Gutsche, C.D., Levine, J.A. and Sujeeth, P.K. (1985). Calixarenes. 17. Functionalized calixarenes: The Claisen rearrangement route. *The Journal of Organic Chemistry*, 50(26), 5802-5806.
- Gutsche, C.D. and Pagoria, P.F. (1985). Calixarenes. 16. Functionalized calixarenes: The direct substitution route. *The Journal of Organic Chemistry*, 50(26), 5795-5802.
- Gutsche, C.D., Iqbal, M. and Alam, I. (1987). Calixarenes. 20. The interaction of calixarenes and amines. *Journal of the American Chemical Society*, 109(14), 4314-4320.
- Hadicke, E. and Graser, F. (1986). Structures of eleven perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximide) pigments. *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*, 42(2), 189-195.
- Hakimelahi, G.H. and Moshfegh, A.A. (1981). The Synthesis of Polyfunctional Aromatic Ring Systems. Structural Analogues of Phloroglucides, Aranciamycin, Cryptosporin and Terramycin. *Helvetica Chimica Acta*, 64(2), 599-609.
- Hale, H.S., Reitz, E.J., Quitmyer, I.R., Scudder, S.J. and Wing, E.S. (1987). Application of Allometry to Zooarchaeology. *American Antiquity*, 52(2), 304.
- Hamilton, A.D. (1984). Crown Ethers and Cryptands. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 731-761.

- Hamuryudan, E., Merey, S. and Altuntas Bayir, Z. (2003). Synthesis of phthalocyanines with tridentate branched bulky and alkylthio groups. *Dyes and Pigments*, 59(3), 263-268.
- Han, J., Loudet, A., Barhoumi, R., Burghardt, R.C. and Burgess, K. (2009). A Ratiometric pH Reporter For Imaging Protein-dye Conjugates In Living Cells. *Journal of the American Chemical Society*, 131(5), 1642-1643.
- Han, L., Islam, A., Chen, H., Malapaka, C., Chiranjeevi, B., Zhang, S., Yanagida, M. (2012). High-efficiency dye-sensitized solar cell with a novel co-adsorbent. *Energy & Environmental Science*, 5(3), 6057.
- Happel G., Mathiasch B. and Kammerer H. (1975). Darstellung einiger oligomerer Cyclo-{oligo[(2-hydroxy-1,3-phenylen)methylen]}e. Spektroskopische Untersuchung ihrer Pseudorotation. *Die Makromolekulare Chemie*, 176(11), 3317-3334.
- Harada, A. and Takahashi, S. (1984). Preparation and Properties of Cyclodextrin Inclusion Compounds of Organometallic Complexes. Ferrocene Inclusion Compounds. *Clathrate Compounds, Molecular Inclusion Phenomena, and Cyclodextrins*, 791-798.
- Harris, E.J., Zaba, B., Truter, M.R., Parsons, D.G. and Wingfield, J.N. (1977). Specificities of cation permeabilities induced by some crown ethers in mitochondria. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 182(1), 311-320.
- Harrison, I.T. and Harrison, S. (1967). Synthesis of a stable complex of a macrocycle and a threaded chain. *Journal of the American Chemical Society*, 89(22), 5723-5724.
- Hasobe, T., Imahori, H., Kamat, P.V., Ahn, T.K., Kim, S.K., Kim, D., Fukuzumi, S. (2005). Photovoltaic Cells Using Composite Nanoclusters of Porphyrins and Fullerenes with Gold Nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*, 127(4), 1216-1228.
- Hauke, F., Atalick, S., Guldi, D.M. and Hirsch, A. (2006). Covalently linked heterofullerene-porphyrin conjugates; new model systems for long-lived intramolecular charge separation. *Tetrahedron*, 62(9), 1923-1927.

- Hawker, C.J., Wooley, K.L. and Frechet, J.M.J. (1994). Novel macromolecular architectures: Globular block copolymers containing dendritic components. *Macromolecular Symposia*, 77(1), 11-20.
- Hayes, B.T. and Hunter, R.F. (2007). Phenol-formaldehyde and allied resins VI: Rational synthesis of a “cyclic” tetranuclear p-cresol novolak. *Journal of Applied Chemistry*, 8(11), 743-748.
- He, H. and Ng, D.K.P. (2011). A ratiometric near-infrared pH-responsive fluorescent dye based on distyryl BODIPY. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 9(8), 2610.
- Hecht, S., Ihre, H. and Frechet, J.M.J. (1999). Porphyrin Core Star Polymers: Synthesis, Modification, and Implication for Site Isolation. *Journal of the American Chemical Society*, 121(39), 9239-9240.
- Hecht, S., Emrick, T. and Frechet, J.M.J. (2000). Hyperbranched porphyrins-a rapid synthetic approach to multiporphyrin macromolecules. *Chemical Communications*, (4), 313-314.
- Hecht, S. and Frechet, J.M.J. (2001). Dendritic Encapsulation of Function: Applying Nature’s Site Isolation Principle from Biomimetics to Materials Science. *Angewandte Chemie International Edition*, 40(1), 74-91.
- Hecht, D.S., Ramirez, R.J.A., Briman, M., Artukovic, E., Chichak, K.S., Stoddart, J.F. and Grüner, G. (2006). Bioinspired Detection of Light Using a Porphyrin-Sensitized Single-Wall Nanotube Field Effect Transistor. *Nano Letters*, 6(9), 2031-2036.
- Helgeson, R.C., Mazaleyra, J.P. and Cram, D.J. (1981). Synthesis and complexing properties of chiral macrocycles containing enforced cavities. *Journal of the American Chemical Society*, 103(13), 3929-3931.
- Hennig, A., Bakirci, H. and Nau, W.M. (2007). Label-free continuous enzyme assays with macrocycle-fluorescent dye complexes. *Nature Methods*, 4(8), 629-632.
- Hernandez, R., Tseng, H.R., Wong, J.W., Stoddart, J.F. and Zink, J.I. (2004). An Operational Supramolecular Nanovalve. *Journal of the American Chemical Society*, 126(11), 3370-3371.

- Hideg, K. and Kalai, T., (2006). Synthesis of new, BODIPY-based sensors and labels. *Tetrahedron*, 62(44), 10352-10360.
- Hipler, F., Winter, M. and Fischer, R.A. (2003). N-H...S hydrogen bonding in 2-mercapto-5-methyl-1,3,4-thiadiazole. Synthesis and crystal structures of mercapto functionalised 1,3,4-thiadiazoles. *Journal of Molecular Structure*, 658(3), 179-191.
- Hirayama, F., Hirashima, N., Abe, K., Uekama, K., Ijitsu, T. and Ueno, M. (1988). Utilization of Diethyl- β -Cyclodextrin as a Sustained-Release Carrier for Isosorbide Dinitrate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77(3), 233-236.
- Hirayama, F. (1999). Cyclodextrin-based controlled drug release system. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36(1), 125-141.
- Hirth, A., Sobbi, A.K. and Wöhrle, D. (1997). Synthesis of a Monofunctional Phthalocyanine on Silica. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines (JPP)*, 01(03), 275-279.
- Horiuchi, Y., Hirayama, F. and Uekama, K. (1990). Slow-Release Characteristics of Diltiazem from Ethylated β -Cyclodextrin Complexes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79(2), 128-132.
- Hoshino, A., Takenaka, Y. and Miyaji, H. (2003). Redetermination of the crystal structure of α -copper phthalocyanine grown on KCl. *Acta Crystallographica Section B Structural Science*, 59(3), 393-403.
- Huang, J., Wu, Y., Fu, H., Zhan, X., Yao, J., Barlow, S. and Marder, S.R. (2009). Photoinduced Intramolecular Electron Transfer in Conjugated Perylene Bisimide-Dithienothiophene Systems: A Comparative Study of a Small Molecule and a Polymer. *The Journal of Physical Chemistry A*, 113(17), 5039-5046.
- Huang, C., Barlow, S. and Marder, S.R. (2011). Perylene-3,4,9,10-tetracarboxylic Acid Diimides: Synthesis, Physical Properties, and Use in Organic Electronics. *The Journal of Organic Chemistry*, 76(8), 2386-2407.
- Hubin, T.J. and Busch, D.H. (2000). Template routes to interlocked molecular structures and orderly molecular entanglements. *Coordination Chemistry Reviews*, 200-202, 5-52.

- Hüttner, S., Sommer, M. and Thelakkat, M. (2008). n-type organic field effect transistors from perylene bisimide block copolymers and homopolymers. *Applied Physics Letters*, 92(9), 093302.
- Hwang, I., Baek, K., Jung, M., Kim, Y., Park, K.M., Lee, D.W., Kim, K. (2007). Noncovalent Immobilization of Proteins on a Solid Surface by Cucurbit[7]uril-Ferrocenemethylammonium Pair, a Potential Replacement of Biotin-Avidin Pair. *Journal of the American Chemical Society*, 129(14), 4170-4171.
- Iijima, T., Vignon, S.A., Tseng, H.R., Jarrosson, T., Sanders, J.K.M., Marchioni, F., Stoddart, J.F. (2004). Controllable Donor-Acceptor Neutral [2]Rotaxanes. *Chemistry-A European Journal*, 10(24), 6375-6392.
- Iinuma, S., Farshi, S., Ortel, B. and Hasan, T. (1994). A mechanistic study of cellular photodestruction with 5-aminolaevulinic acid-induced porphyrin. *British Journal of Cancer*, 70(1), 21-28.
- Ijleri, V.S. and Srivastava, A.K. (2001). Voltammetric Determination of Lead at Chemically Modified Electrodes Based on Crown Ethers. *Analytical Sciences*, 17(5), 605-608.
- Isaacs, L. (2009). Cucurbit[n]urils: From mechanism to structure and function. *Chem. Commun.*, (6), 619-629.
- Iqbal, M., Mangiafico, T. and Gutsche, C.D. (1987). Calixarenes 21. *Tetrahedron*, 43(21), 4917-4930.
- Irie, T. and Uekama, K. (1997). Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. III. Toxicological Issues and Safety Evaluation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86(2), 147-162.
- Irie, T. (1999). Cyclodextrins in peptide and protein delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36(1), 101-123.
- Izatt, R.M., Terry, R.E., Haymore, B.L., Hansen, L.D., Dalley, N.K., Avondet, A.G. and Christensen, J.J. (1976). Calorimetric titration study of the interaction of several uni and bivalent cations with 15-crown-5, 18-crown-6, and two isomers of dicyclohexo-18-crown-6 in aqueous solution at 25 degree. C and μ . = 0.1. *Journal of the American Chemical Society*, 98(24), 7620-7626.

- Izatt, R.M., Lamb, J.D., Maas, G.E., Asay, R.E., Bradshaw, J.S. and Christensen, J.J. (1977). Synthesis of two novel cyclic polyether-ester compounds and some comparisons of their reactions with Na⁺, K⁺, and B²⁺ ions with those of 18-crown-6 and valinomycin. *Journal of the American Chemical Society*, 99(7), 2365-2366.
- Izatt, R.M., Lamb, J.D., Christensen, J.J. and Haymore, B.L. (1977). Anomalous stability sequence of lanthanide(III) chloride complexes with 18-crown-6 in methanol. Abrupt decrease to zero from gadolinium(3+) ion to terbium(3+) ion. *Journal of the American Chemical Society*, 99(25), 8344-8346.
- Izatt, R.M., Bradshaw, J.S., Nielsen, S.A., Lamb, J.D., Christensen, J.J. and Sen, D. (1985). Thermodynamic and kinetic data for cation-macrocycle interaction. *Chemical Reviews*, 85(4), 271-339.
- Izatt, R.M., Pawlak, K., Bradshaw, J.S. and Bruening, R.L. (1991). Thermodynamic and kinetic data for macrocycle interactions with cations and anions. *Chemical Reviews*, 91(8), 1721-2085.
- Izatt, R.M., Pawlak, K., Bradshaw, J.S. and Bruening, R.L. (1995). Thermodynamic and Kinetic Data for Macrocycle Interaction with Cations, Anions, and Neutral Molecules. *Chemical Reviews*, 95(7), 2529-2586.
- Jane, Y.S. and Shih, J.S. (1994). Crown ether phase-transfer catalysts for polymerization of phenylacetylene. *Journal of Molecular Catalysis*, 89(1-2), 29-40.
- Jansen, K., Buschmann, H.J., WEGO, A., Döpp, D., Mayer, C., Drexler, H.J., Schollmeyer, E. (2001). *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 39(3/4), 357-363.
- Jarrell, J.F., Gocmen, A., Akyol, D. and Brant, R. (2002). Hexachlorobenzene exposure and the proportion of male births in Turkey 1935-1990. *Reproductive Toxicology*, 16(1), 65-70.
- Jennings, K. and Diamond, D. (2001). Enantioselective molecular sensing of aromatic amines using tetra-(S)-di-2-naphthylprolinol calix[4]arene. *The Analyst*, 126(7), 1063-1067.
- Jeon, Y.J., Bharadwaj, P.K., Choi, S., Lee, J.W. and Kim, K. (2002). *Angewandte Chemie*, 114(23), 4654-4656.

- Jiang, G. and Li, G. (2006). Preparation and biological activity of novel cucurbit[8]uril-fullerene complex. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 85(3), 223-227.
- Jin Jeon, Y., Kim, S.Y., Ho Ko, Y., Sakamoto, S., Yamaguchi, K. and Kim, K. (2005). Novel molecular drug carrier: Encapsulation of oxaliplatin in cucurbit[7]uril and its effects on stability and reactivity of the drug. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 3(11), 2122.
- Jimenez, A.J., Spanig, F., Rodriguez-Morgade, M.S., Ohkubo, K., Fukuzumi, S., Guldi, D. M. and Torres, T. (2007). A Tightly Coupled Bis(zinc(II) phthalocyanine)-Perylenediimide Ensemble To Yield Long-Lived Radical Ion Pair States. *Organic Letters*, 9(13), 2481-2484.
- Jon, S.Y., Ko, Y.H., Park, S.H., Kim, H.J. and Kim, K. (2001). A facile, stereoselective [2+2] photoreaction mediated by cucurbit[8]uril. *Chemical Communications*, (19), 1938-1939.
- Jon, S.Y., Selvapalam, N., Oh, D.H., Kang, J.K., Kim, S.Y., Jeon, Y.J., Kim, K. (2003). Facile Synthesis of Cucurbit[n]uril Derivatives via Direct Functionalization: Expanding Utilization of Cucurbit[n]uril. *Journal of the American Chemical Society*, 125(34), 10186-10187
- Kaifer, A. H., Echegoyen, L., Gokel, G.W. and Dupont Durst (1982). ¹³C-NMR relaxation studies of alkali metal cryptate complexes. *Tetrahedron Letters*, 23(43), 4449-4452.
- Kalimuthu, P., Suresh, D. and John, S.A. (2006). Uric acid determination in the presence of ascorbic acid using self-assembled submonolayer of dimercaptothiadiazole-modified gold electrodes. *Analytical Biochemistry*, 357(2), 188-193.
- Kamkaew, A., Lim, S.H., Lee, H.B., Kiew, L.V., Chung, L.Y. and Burgess, K. (2013). BODIPY dyes in photodynamic therapy. *Chem. Soc. Rev.*, 42(1), 77-88.
- Kammerer, H., Happel, G. and Caesar, F. (1972). Die spektroskopische untersuchung einer cyclischen, tetrameren verbindung aus p-kresol und formaldehyd. *Die Makromolekulare Chemie*, 162(1), 179-197.

- Kammerer, H. and Happel, G. (1978). Stufenweise Darstellung von Cyclo{quater[(5-alkyl-2-hydroxy-1,3-phenylen)methylen]}en und ihr Vergleich mit linearen phenolischen Mehrkernverbindungen. *Die Makromolekulare Chemie*, 179(5), 1199-1207.
- Karakaya, B., Claussen, W., Gessler, K., Saenger, W. and Schlüter, A.D. (1997). Toward Dendrimers with Cylindrical Shape in Solution. *Journal of the American Chemical Society*, 119(14), 3296-3301.
- Karcher, S., Kornmüller, A. and Jekel, M. (2001). Cucurbituril for water treatment. *Part I: Water Research*, 35(14), 3309-3316.
- Kata M., Selmeczi B. (1987) Increasing the Solubility of Drugs Through Cyclodextrin Complexation. In: Atwood J.L., Davies J.E.D. (eds) Inclusion Phenomena in Inorganic, Organic, and Organometallic Hosts. *Advances in Inclusion Science*, vol 4. Springer, Dordrecht.
- Katayama, Y., Nita, K., Ueda, M., Nakamura, H., Takagi, M. and Ueno, K. (1985). Synthesis of chromogenic crown ethers and liquid-liquid extraction of alkali metal ions. *Analytica Chimica Acta*, 173, 193-209.
- Kazmaier, P.M. and Hoffmann, R. (1994). A Theoretical Study of Crystallochromy. Quantum Interference Effects in the Spectra of Perylene Pigments. *Journal of the American Chemical Society*, 116(21), 9684-9691.
- Kawa, M. and Frechet, J.M.J. (1998). Self-Assembled Lanthanide-Cored Dendrimer Complexes: Enhancement of the Luminescence Properties of Lanthanide Ions through Site-Isolation and Antenna Effects. *Chemistry of Materials*, 10(1), 286-296.
- Keipert, S. (1996). Interactions between cyclodextrins and pilocarpine. As an example of a hydrophilic drug. *International Journal of Pharmaceutics*, 142(2), 153-162.
- Kellersberger, K.A., Anderson, J.D., Ward, S.M., Krakowiak, K.E. and Dearden, D.V. (2001). Encapsulation of N₂, O₂, Methanol, or Acetonitrile by Decamethylcucurbit[5]uril(NH₄⁺)₂ Complexes in the Gas Phase: Influence of the Guest on "Lid" Tightness. *Journal of the American Chemical Society*, 123(45), 11316-11317.

- Kemp, S., Wheate, N.J., Wang, S., Collins, J.G., Ralph, S.F., Day, A. I., Aldrich-Wright, J.R. (2007). Encapsulation of platinum(II)-based DNA intercalators within cucurbit[6,7,8]urils. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 12(7), 969-979.
- Kenda, B. and Diederich, F. (1998). Supramolekulare Aggregate durch Einfädeln molekularer Stäbe mit Steroid-Endgruppen in dendritische Cyclophane (Dendrophane). *Angewandte Chemie*, 110(22), 3357-3361.
- Kennedy James C. and Roy H. Pottier 1992. Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, 14, 275-292.
- Kerwin, S.M. (1994). Synthesis of a DNA-cleaving bis(propargylic) sulfone crown ether. *Tetrahedron Letters*, 35(7), 1023-1026.
- Khan, T.K., Bröring, M., Mathur, S. and Ravikanth, M. (2013). Boron dipyrin-porphyrin conjugates. *Coordination Chemistry Reviews*, 257(15-16), 2348-2387.
- Kimata, S.I., Jiang, D.L. and Aida, T. (2003). Morphology-dependent luminescence properties of poly(benzyl ether) dendrimers. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 41(22), 3524-3530.
- Kim, J., Jung, I.S., Kim, S.Y., Lee, E., Kang, J.K., Sakamoto, S., Kim, K. (2000). New Cucurbituril Homologues: Syntheses, Isolation, Characterization, and X-ray Crystal Structures of Cucurbit[n]uril (n= 5, 7, and 8). *Journal of the American Chemical Society*, 122(3), 540-541.
- Kim, H.J., Heo, J., Jeon, W.S., Lee, E., Kim, J., Sakamoto, S., Kim, K. (2001). Selective Inclusion of a Hetero-Guest Pair in a Molecular Host: Formation of Stable Charge-Transfer Complexes in Cucurbit[8]uril. *Angewandte Chemie International Edition*, 40(8), 1526-1529.
- Kim, S.Y., Jung, I.S., Lee, E., Kim, J., Sakamoto, S., Yamaguchi, K. and Kim, K. (2001). Macrocycles within Macrocycles: Cyclen, Cyclam, and Their Transition Metal Complexes Encapsulated in Cucurbit[8]uril. *Angewandte Chemie International Edition*, 40(11), 2119-2121.

- Kim, H.J., Jeon, W.S., Ko, Y.H. and Kim, K. (2002). Inclusion of methylviologen in cucurbit[7]uril. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(8), 5007-5011.
- Kimura, K., Hirayama, F., Arima, H. and Uekama, K. (2000). Effects of Aging on Crystallization, Dissolution and Absorption Characteristics of Amorphous Tolbutamide-2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin Complex. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 48(5), 646-650.
- Klopsch, R., Schlüter, A.-D., & Franke, P. (1996). Repetitive Strategy for Exponential Growth of Hydroxy-Functionalized Dendrons. *Chemistry - A European Journal*, 2(10), 1330-1334.
- Klöck, C., Dsouza, R.N. and Nau, W.M. (2009). Cucurbituril-Mediated Supramolecular Acid Catalysis. *Organic Letters*, 11(12), 2595-2598.
- Kobayashi, N., Sasaki, N., Higashi, Y. and Osa, T. (1995). Regiospecific and Nonlinear Substituent Effects on the Electronic and Fluorescence Spectra of Phthalocyanines. *Inorganic Chemistry*, 34(7), 1636-1637.
- Kobayashi, N. and Fukuda, T. (2006). Recent progress in phthalocyanine chemistry: Synthesis and characterization. *Functional Dyes*, 1-45.
- Koenig, F., McGovern, F.J., Larne, R., Enquist, H., Schomacker, K.T. and Deutsch, T.F. (2008). Diagnosis of bladder carcinoma using protoporphyrin IX fluorescence induced by 5-aminolaevulinic acid. *BJU International*, 83(1), 129-135.
- Kollmannsberger, M., Gareis, T., Heintl, S., Daub, J. and Breu, J. (1997). Electrogenerated Chemiluminescence and Proton-Dependent Switching of Fluorescence: Functionalized Difluoroboradiaza-s-indacenes. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 36(12), 1333-1335.
- Komiyama, M., Yamamoto, H. and Hirai, H. (1984). Complex formation of modified cyclodextrins with organic salts in organic solvents. *Chemistry Letters*, 13(7), 1081-1084.
- Koudia, M., Abel, M., Maurel, C., Bliet, A., Catalin, D., Mossoyan, M., Porte, L. (2006). Influence of Chlorine Substitution on the Self-Assembly of Zinc Phthalocyanine. *The Journal of Physical Chemistry B*, 110(20), 10058-10062.

- Kornmüller, A., Karcher, S. and Jekel, M. (2001). Cucurbituril for water treatment. *Part II: Water Research*, 35(14), 3317-3324.
- Kowari, K., Hirosawa, I., Kurai, H., Utoguchi, N., Fujii, M. and Watanabe, Y. (2002). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Human Chorionic Gonadotropin (hCG) after Rectal Administration of Hollow-Type Suppositories Containing hCG. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 25(5), 678-681.
- Kowada, T., Maeda, H. and Kikuchi, K. (2015). BODIPY-based probes for the fluorescence imaging of biomolecules in living cells. *Chemical Society Reviews*, 44(14), 4953-4972.
- Kragl, U. and Dreisbach, C. (1996). Kontinuierliche asymmetrische Synthese in einem Membranreaktor. *Angewandte Chemie*, 108(6), 684-685.
- Krakowiak, K.E., Bradshaw, J.S., An, H.Y. and Izatt, R.M. (1993). Simple methods for the preparation of cryptands. *Pure and Applied Chemistry*, 65(3), 511-514.
- Krakowiak, K.E., Bradshaw, J.S., Kou, X. and Dalley, N.K. (1995). One- and two-step metal ion templated syntheses of the cryptands. *Tetrahedron*, 51(6), 1599-1606.
- Kriegmair, M., Baumgartner, R., Knuchel, R., Stepp, H., Hofstadter, F. and Hofstetter, A. (1996). Detection of Early Bladder Cancer by 5-Aminolevulinic Acid Induced Porphyrin Fluorescence. *The Journal of Urology*, 155(1), 105-110.
- Kroenke, W.J. and Kenney, M.E. (1964). The Infrared Spectra of Some Tin and Lead Phthalocyanines. *Inorganic Chemistry*, 3(5), 696-698.
- Krol, S. (1959). Notes-A New Synthesis of Porphin. *The Journal of Organic Chemistry*, 24(12), 2065-2067.
- Krumova, K. and Cosa, G. (2010). Bodipy Dyes with Tunable Redox Potentials and Functional Groups for Further Tethering: Preparation, Electrochemical, and Spectroscopic Characterization. *Journal of the American Chemical Society*, 132(49), 17560-17569.
- Kwang, H.N. and Gutsche, C.D. (1982). Calixarenes. 8. Short, stepwise synthesis of p-phenylcalix[4]arene and p-phenyl-p-tert-butylcalix[4]arene and derived products. *The Journal of Organic Chemistry*, 47(14), 2713-2719.

- Labbe, G., Forier, B. and Dehaen, W. (1996). A fast double-stage convergent synthesis of dendritic polyethers. *Chem. Commun.*, (18), 2143-2144.
- Lach, J.L. and Chin, T.F. (1964). Schardinger Dextrin Interaction IV. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53(8), 924-927.
- Lagona, J., Mukhopadhyay, P., Chakrabarti, S. and Isaacs, L. (2005). The Cucurbit[n]uril Family. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(31), 4844-4870.
- Langhals, H., Jaschke, H., Bastani-Oskoui, H. and Speckbacher, M. (2005). Perylene Dyes with High Resistance to Alkali. *European Journal of Organic Chemistry*, 2005(20), 4313-4321.
- Lamb, J.D., Izatt, R.M., Christensen, J.J. and Eatough, D.J. (1979). Thermodynamics and Kinetics of Cation-Macrocyclic Interaction. *Coordination Chemistry of Macrocyclic Compounds*, 145-217.
- Latos-Grazynski L. and Wojaczynski, J., (2000). Poly and oligometalloporphyrins associated through coordination. *Coordination Chemistry Reviews*, 204(1), 113-171.
- Lavallee, D.K. and Gebala, A.E. (1974). Facile dissociation of a copper porphyrin. Chlorocopper(II) N-methyltetraphenylporphine. *Inorganic Chemistry*, 13(8), 2004-2008.
- Leclaire, J., Dagiral, R., Fery-Forgues, S., Coppel, Y., Donnadieu, B., Caminade, A.M. and Majoral, J.P. (2005). Octasubstituted Metal-Free Phthalocyanine as Core of Phosphorus Dendrimers: A Probe for the Properties of the Internal Structure. *Journal of the American Chemical Society*, 127(45), 15762-15770.
- Lee, B.J., Cui, J.H., Parrott, K.A., Ayres, J.W. and Sack, R.L. (1998). Percutaneous absorption and model membrane variations of melatonin in aqueous-based propylene glycol and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin vehicles. *Archives of Pharmacal Research*, 21(5), 503-507.
- Lee, C.H. and Cho, W.S. (1999). Synthesis of meso-tetraaryl-21-oxa-22-thiaporphyrin from 2+2 condensation. *Tetrahedron Letters*, 40(50), 8879-8882.

- Lee, J.W., Samal, S., Selvapalam, N., Kim, H.J. and Kim, K. (2003). Cucurbituril Homologues and Derivatives: New Opportunities in Supramolecular Chemistry. *Accounts of Chemical Research*, 36(8), 621-630.
- Lee, S.K., Zu, Y., Herrmann, A., Geerts, Y., Müllen, K. and Bard, A.J. (1999). Electrochemistry, Spectroscopy and Electrogenenerated Chemiluminescence of Perylene, Terrylene, and Quaterrylene Diimides in Aprotic Solution. *Journal of the American Chemical Society*, 121(14), 3513-3520.
- Leigh, D.A., Lusby, P.J., Slawin, A.M.Z. and Walker, D.B. (2005). Rare and Diverse Binding Modes Introduced through Mechanical Bonding. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(29), 4557-4564.
- Leznoff, C.C., Vigh, S., Svirskaya, P.I., Greenberg, S., Drew, D.M., Ben-Hur, E. and Rosenthal, I. (1989). Synthesis and photocytotoxicity of some new substituted phthalocyanines. *Photochemistry and Photobiology*, 49(3), 279-284.
- Li, C., Li, J. and Jia, X. (2009). Selective binding and highly sensitive fluorescent sensor of palmatine and dehydrocorydaline alkaloids by cucurbit[7]uril. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 7(13), 2699.
- Li, Z., Mintzer, E. and Bittman, R. (2006). First Synthesis of Free Cholesterol-BODIPY Conjugates. *The Journal of Organic Chemistry*, 71(4), 1718-1721.
- Li, W.S. and Aida, T. (2009). Dendrimer Porphyrins and Phthalocyanines. *Chemical Reviews*, 109(11), 6047-6076.
- Li, L.L. and Diao, E. W.G. (2013). Porphyrin-sensitized solar cells. *Chem. Soc. Rev.*, 42(1), 291-304.
- Lindner, S.M., Kaufmann, N. and Thelakkat, M. (2007). Nanostructured semiconductor block copolymers: π - π Stacking, optical and electrochemical properties. *Organic Electronics*, 8(1), 69-75.
- Lindoy, L.F. (n.d.). Host-guest chemistry: Macrocyclic hosts and non-metallic guests. *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*, 136-173.
- Lindoy L.F. (1989). The development of mixed donor macrocyclic systems for metal-ion discrimination. *Pure & Appl. Chem.*, Vol. 61, No. 9, pp., 1575-1580.

- Lindsey, S.J., Prathapan, S., E. Johnson, T. and W. Wagner, R. (1994). Porphyrin building blocks for modular construction of bioorganic model systems. *Tetrahedron*, 50(30), 8941-8968.
- Lindsey, J. (1980). Increased yield of a desired isomer by equilibriums displacement on binding to silica gel, applied to meso-tetrakis(o-aminophenyl)porphyrin. *The Journal of Organic Chemistry*, 45(25), 5215-5215.
- Lindsey, J.S., Hsu, H.C. and Schreiman, I.C. (1986). Synthesis of tetraphenylporphyrins under very mild conditions. *Tetrahedron Letters*, 27(41), 4969-4970.
- Lindsey, J.S., Schreiman, I.C., Hsu, H.C., Kearney, P.C. and Marguerettaz, A.M. (1987). Rothmund and Adler-Longo reactions revisited: Synthesis of tetraphenylporphyrins under equilibrium conditions. *The Journal of Organic Chemistry*, 52(5), 827-836.
- Linstead, R.P. and Whalley, M. (1952). 944. Conjugated macrocycles. Part XXII. Tetrazaporphin and its metallic derivatives. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 4839.
- Liu, S. (2004). Preparation and characterization of perhydroxyl-cucurbit[6]uril bonded silica stationary phase for hydrophilic-interaction chromatography. *Talanta*, 64(4), 929-934.
- Liu, S., Zavalij, P.Y. and Isaacs, L. (2005). Cucurbit[10]uril. *Journal of the American Chemical Society*, 127(48), 16798-16799.
- Liu, S., Shukla, A.D., Gadde, S., Wagner, B.D., Kaifer, A.E. and Isaacs, L. (2008). Ternary Complexes Comprising Cucurbit[10]uril, Porphyrins, and Guests. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(14), 2657-2660.
- Liu, M.O., Tai, C.H. and Hu, A.T. (2004). The fluorescent and photoelectric conversion properties of phthalocyanine-perylene tetracarboxylic complexes. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 165(1-3), 193-200.
- Lockman, J.W., Paul, N.M. and Parquette, J.R. (2005). The role of dynamically correlated conformational equilibria in the folding of macromolecular structures. A model for the design of folded dendrimers. *Progress in Polymer Science*, 30(3-4), 423-452.

- Loftsson T., 1998. Increasing the cyclodextrin complexation of drugs and drug bioavailability through addition of water-soluble polymer. *Department of Pharmacy, University of Iceland, Reykjavik Iceland. Pharmazie 11*
- Loftsson T., B.J. Olafsdottir, N Bodor-Eur J Pharm Biopharm, 1991. The effects of cyclodextrins on transdermal delivery of drugs. *Eu. J. Pharm. Biopharm. 37(1)*, 30-33.
- Loftsson, T., Sigurdardottir, A.M. and Olafsson, J.H. (1995). Improved acitretin delivery through hairless mouse skin by cyclodextrin complexation. *International Journal of Pharmaceutics, 115(2)*, 255-258.
- Loftsson, T. and Brewster, M.E. (1996). Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. 1. Drug Solubilization and Stabilization. *Journal of Pharmaceutical Sciences, 85(10)*, 1017-1025.
- Loftsson, T. and Stefansson, E. (1997). Effect of Cyclodextrins on Topical Drug Delivery to the Eye. *Drug Development and Industrial Pharmacy, 23(5)*, 473-481.
- Loftsson, T. (2001). Cyclodextrin solubilization of benzodiazepines: Formulation of midazolam nasal spray. *International Journal of Pharmaceutics, 212(1)*, 29-40.
- Loftsson, T., Jarho, P., Masson, M. and Jarvinen, T. (2005). Cyclodextrins in drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery, 2(2)*, 335-351.
- Loftsson, T. (1999). Cyclodextrins in ophthalmic drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews, 36(1)*, 59-79.
- Lopez, R.F., Collett, J.H. and Bentley, M.V.L. (2000). Influence of cyclodextrin complexation on the in vitro permeation and skin metabolism of dexamethasone. *International Journal of Pharmaceutics, 200(1)*, 127-132.
- Loudet, A. and Burgess, K. (2007). BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties. *Chemical Reviews, 107(11)*, 4891-4932.
- Lu, X., Hipps, K.W., Wang, X.D. and Mazur, U. (1996). Scanning Tunneling Microscopy of Metal Phthalocyanines: d^7 and d^9 Cases. *Journal of the American Chemical Society, 118(30)*, 7197-7202.

- Lukas, A.S., Zhao, Y., Miller, S.E. and Wasielewski, M.R. (2002). Biomimetic Electron Transfer Using Low Energy Excited States: A Green Perylene-Based Analogue of Chlorophylla. *The Journal of Physical Chemistry B*, 106(6), 1299-1306.
- Lukin, O., Gramlich, V., Kandre, R., Zhun, I., Felder, T., Schalley, C.A. and Dolgonos, G. (2006). Designer Dendrimers: Branched Oligosulfonimides with Controllable Molecular Architectures. *Journal of the American Chemical Society*, 128(27), 8964-8974.
- Lv, W., Zhang, X., Lu, J., Zhang, Y., Li, X. and Jiang, J. (2008). Synthesis and Hollow-Sphere Nanostructures of Optically Active Metal-Free Phthalocyanine. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2008(27), 4255-4261.
- Maas, G.E., Bradshaw, J.S., Izatt, R.M. and Christensen, J.J. (1977). Synthesis of a new series of macrocyclic polyether-diester ligands. *The Journal of Organic Chemistry*, 42(24), 3937-3941.
- Maat, L. (2010). Advances in Natural Product Chemistry Attaur Rahman, ed. Harwood Academic Publishers, Chur, Switzerland, 1992 ISBN 3-7186-5319-2. *Recueil Des Travaux Chimiques Des Pays-Bas*, 112(12), 651-651.
- Macrocyclic systems-some further categories. (1989). *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*, 51-89.
- Maity, D.K., Bell, R.L. and Truong, T.N. (2000). Mechanism and Quantum Mechanical Tunneling Effects on Inner Hydrogen Atom Transfer in Free Base Porphyrin: A Direct ab Initio Dynamics Study. *Journal of the American Chemical Society*, 122(5), 897-906.
- Makhseed, S., Ibrahim, F., Samuel, J., Helliwell, M., Warren, J.E., Bezzu, C.G. and McKeown, N.B. (2008). Clathrate Formation from Octaazaphthalocyanines Possessing Bulky Phenoxy Substituents: A New Cubic Crystal Containing Solvent-Filled, Nanoscale Voids. *Chemistry-A European Journal*, 14(16), 4810-4815.
- Malik, Z. and Lugaci, H. (1987). Destruction of erythroleukaemic cells by photoactivation of endogenous porphyrins. *British Journal of Cancer*, 56(5), 589-595.

- Mandolini, L. and Masci, B. (1977). Kinetic evidence for the template effect of added cations on the rate of formation of benzo-18-crown-6 in water solution. *Journal of the American Chemical Society*, 99(23), 7709-7710.
- Mandolini, L. and Masci, B. (1984). Template effects. 6. The effect of alkali metal ions on the formation of benzo-3x-crown-x ethers over a wide range of ring sizes. *Journal of the American Chemical Society*, 106(1), 168-174.
- Maraval, V., Laurent, R., Donnadiou, B., Mauzac, M., Caminade, A.M. and Majoral, J.P. (2000). Rapid Synthesis of Phosphorus-Containing Dendrimers with Controlled Molecular Architectures: First Example of Surface-Block, Layer-Block, and Segment-Block Dendrimers Issued from the Same Dendron. *Journal of the American Chemical Society*, 122(11), 2499-2511.
- Marcos Gomez-Lopez, Jon A Preece and J Fraser Stoddart (1996). The art and science of self-assembling molecular machines. *Nanotechnology 7. Printed in the UK*, 183-192.
- Maree, M.D., Nyokong, T., Suhling, K. and Phillips, D. (2002). Effects of axial ligands on the photophysical properties of silicon octaphenoxypthalocyanine. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 06(06), 373-376.
- Markowitz, M.A., Bielski, R. and Regen, S.L. (1988). Perforated monolayers: porous and cohesive monolayers from mercurated calix[6]arenes. *Journal of the American Chemical Society*, 110(22), 7545-7546.
- Marquez, C. and Nau, W.M. (2001). Polarizabilities Inside Molecular Containers This work was supported by the Swiss National Science Foundation (projects 620-58000.99 and 4047-057552) within the program NFP 47 "Supramolecular Functional Materials". *Angewandte Chemie International Edition*, 40(23), 4387.
- Martin, E., Schipper, N.G., Verhoef, J.C. and Merkus, F.W.H. (1998). Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 29(1-2), 13-38.
- Maskasky, J.E., Mooney, J.R. and Kenney, M.E. (1972). Iron(II) phthalocyanines as nuclear magnetic resonance shift reagents for amines. *Journal of the American Chemical Society*, 94(6), 2132-2133.

- Matos, M.S., Hofkens, J., Verheijen, W., De Schryver, F.C., Hecht, S., Pollak, K.W., Dehaen, W. (2000). Effect of Core Structure on Photophysical and Hydrodynamic Properties of Porphyrin Dendrimers. *Macromolecules*, 33(8), 2967-2973.
- Matsuda, H. (1999). Cyclodextrins in transdermal and rectal delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36(1), 81-99.
- Mayzel, O., Aleksyuk, O., Grynszpan, F., Biali, S.E. and Cohen, Y. (1995). NMR diffusion coefficients of p-tert-butylcalix[n]arene systems. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (11), 1183.
- Mazzaglia, A., Angelini, N., Darcy, R., Donohue, R., Lombardo, D., Micali, N., Scolaro, L. M. (2003). Novel Heterotopic Colloids of Anionic Porphyrins Entangled in Cationic Amphiphilic Cyclodextrins: Spectroscopic Investigation and Intracellular Delivery. *Chemistry-A European Journal*, 9(23), 5762-5769.
- Mbenkum, B.N., Barrena, E., Zhang, X., Kelsch, M. and Dosch, H. (2006). Selective Growth of Organic 1-D Structures on Au Nanoparticle Arrays. *Nano Letters*, 6(12), 2852-2855.
- McDonnell, S.O. and O'Shea, D.F. (2006). Near-Infrared Sensing Properties of Dimethylamino-Substituted BF₂-Azadipyrromethenes. *Organic Letters*, 8(16), 3493-3496.
- McEwen, W.K. (1946). Steric Deformation. The Synthesis of N-Methyl Etioporphyrin I. *Journal of the American Chemical Society*, 68(4), 711-713.
- McKeown, N.B., Makhseed, S., Msayib, K.J., Ooi, L.L., Helliwell, M. and Warren, J.E. (2005). A Phthalocyanine Clathrate of Cubic Symmetry Containing Interconnected Solvent-Filled Voids of Nanometer Dimensions. *Angewandte Chemie*, 117(46), 7718-7721.
- Meder, M.B., Haller, I. and Gade, L.H. (2005). The fixation of bis(2-pyridylimino)isoindolato (BPI) ligands to dendritic carbosilanes. *Dalton Transactions*, (8), 1403.
- Merkus, F. (1999). Cyclodextrins in nasal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36(1), 41-57.

- Merrifield, R.B. (1963). Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide. *Journal of the American Chemical Society*, 85(14), 2149-2154.
- Michel, Y., Perly, B., Djedaini-Pilard, F., Berthommier, E., Baudin, C., Fajolles, C., Mauclaire, L. (2005). A Use of Modified Cyclodextrins as a Transporter for a Radiolabeled Tracer NMR Investigation. *Journal of Inclusion Phenomena*, 51(3-4), 159-163.
- Miller, T.M., Neenan, T.X., Zayas, R. and Bair, H.E. (1992). Synthesis and characterization of a series of monodisperse, 1,3,5-phenylene-based hydrocarbon dendrimers including C₂₇₆H₁₈₆ and their fluorinated analogs. *Journal of the American Chemical Society*, 114(3), 1018-1025.
- Minami, K., Hirayama, F. and Uekama, K. (1998). Colon-Specific Drug Delivery Based on a Cyclodextrin Prodrug: Release Behavior of Biphenylacetic Acid from Its Cyclodextrin Conjugates in Rat Intestinal Tracts after Oral Administration. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87(6), 715-720.
- Miyahara, Y., Abe, K. and Inazu, T. (2002). Molecular Molecular Sieves: Lid-Free Decamethylcucurbit[5]uril Absorbs and Desorbs Gases Selectively This work was supported in part by a Grant-in-Aid for COE Research æDesign and Control of Advanced Molecular Assembly Systems a from the Ministry of Education, Science, Sports, and Culture, Japan (#08CE2005). *The authors also thank Prof. T. Shinmyozu of the Institute for Fundamental Organic Chemistry in Kyushu University for use of a Rigaku RAPID X-ray instrument. Angewandte Chemie*, 114(16), 3146.
- Mock, W.L. and Shih, N.Y. (1983). Host-guest binding capacity of cucurbituril. *The Journal of Organic Chemistry*, 48(20), 3618-3619.
- Mock, W.L. and Shih, N.Y. (1986). Structure and selectivity in host-guest complexes of cucurbituril. *The Journal of Organic Chemistry*, 51(23), 4440-4446.
- Mock, W.L., Irra, T.A., Wepsiec, J.P. and Adhya, M. (1989). Catalysis by cucurbituril. The significance of bound-substrate destabilization for induced triazole formation. *The Journal of Organic Chemistry*, 54(22), 5302-5308.
- Mock, W.L. and Pierpont, J. (1990). A cucurbituril-based molecular switch. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (21), 1509.

- Mohanty, J. and Nau, W.M. (2005). Ultrastable Rhodamine with Cucurbituril. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(24), 3750-3754.
- Mohanty, J., Pal, H., Ray, A.K., Kumar, S. and Nau, W.M. (2007). Supramolecular Dye Laser with Cucurbit[7]uril in Water. *ChemPhysChem*, 8(1), 54-56.
- Monsma, F.J., Barton, A.C., Chol Kang, H., Brassard, D.L., Haugland, R.P. and Sibley, D.R. (1989). Characterization of Novel Fluorescent Ligands with High Affinity for D₁ and D₂ Dopaminergic Receptors. *Journal of Neurochemistry*, 52(5), 1641-1644.
- Montassier, P., Duchene, D. and Poelman, M.C. (1997). Inclusion complexes of tretinoin with cyclodextrins. *International Journal of Pharmaceutics*, 153(2), 199-209.
- Montassier, P., Duchene, D. and Poelman, M.C. (1998). *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry*, 31(3), 213-218.
- Moon, K. and Kaifer, A.E. (2004). Modes of Binding Interaction between Viologen Guests and the Cucurbit[7]uril Host. *Organic Letters*, 6(2), 185-188.
- Moore, S.S., Tarnowski, T.L., Newcomb, M. and Cram, D.J. (1977). Host-guest complexation. 4. Remote substituent effects on macrocyclic polyether binding to metal and ammonium ions. *Journal of the American Chemical Society*, 99(19), 6398-6405.
- Morandeira, A., Lopez-Duarte, I., Martinez-Diaz, M.V., O'Regan, B., Shuttle, C., Haji-Zainulabidin, N.A., Durrant, J.R. (2007). Slow Electron Injection on Ru-Phthalocyanine Sensitized TiO₂. *Journal of the American Chemical Society*, 129(30), 9250-9251.
- Morgenroth, F., Reuther, E. and Müllen, K. (1997). Polyphenylen-Dendrimere: Von dreidimensionalen zu zweidimensionalen Strukturen. *Angewandte Chemie*, 109(6), 647-649.
- Mortimer, R.J. (1997). Electrochromic materials. *Chemical Society Reviews*, 26(3), 147.
- Mrozek, A., Karolak-Wojciechowska, J., Amiel, P. and Barbe, J. (2000). Five-membered heterocycles. Part I. Application of the HOMA index to 1,2,4-trizoles. *Journal of Molecular Structure*, 524(1-3), 151-157.

- Mura, P., Faucci, M., Manderioli, A. and Bramanti, G. (1999). Influence of the preparation method on the physicochemical properties of binary systems of econazole with cyclodextrins. *International Journal of Pharmaceutics*, 193(1), 85-95.
- Murphy. (1999). The cutaneous porphyrias: A review. *British Journal of Dermatology*, 140(4), 573-581.
- Mynar, J.L., Choi, T.L., Yoshida, M., Kim, V., Hawker, C.J. and Frechet, J.M.J. (2005). Doubly-dendronized linear polymers. *Chemical Communications*, (41), 5169.
- Nagao, Y. (1997). Synthesis and properties of perylene pigments. *Progress in Organic Coatings*, 31(1-2), 43-49.
- Nagarajan, E.R., Oh, D.H., Selvapalam, N., Ko, Y.H., Park, K.M. and Kim, K. (2006). Cucurbituril anchored silica gel. *Tetrahedron Letters*, 47(13), 2073-2075.
- Nagarsenker, M., Londhe, V.Y. and Nadkarni, G. (1999). Preparation and evaluation of liposomal formulations of tropicamide for ocular delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 190(1), 63-71.
- Nakai, Y., Nakajima, S., Yamamoto, K., Terada, K. and Konno, T. (1978). Effects of grinding on physical and chemical properties of crystalline medicinals with microcrystalline cellulose. III. Infrared spectra of medicinals in ground mixtures. *Chemical & Pharmaceutical*, 26(11), 3419-3425.
- Nakatsuji, Y., Nakamura, T., Okahara, M., Dishong, D.M. and Gokel, G.W. (1983). Crown cation complex effects. 22. Enhancement of cation binding in lariat ethers bearing a methyl group at the quaternary, pivot carbon atom. *The Journal of Organic Chemistry*, 48(8), 1237-1242.
- Nakazono, S., Easwaramoorthi, S., Kim, D., Shinokubo, H. and Osuka, A. (2009). Synthesis of Arylated Perylene Bisimides through C-H Bond Cleavage under Ruthenium Catalysis. *Organic Letters*, 11(23), 5426-5429.
- Nakazono, S., Imazaki, Y., Yoo, H., Yang, J., Sasamori, T., Tokitoh, N., Osuka, A. (2009). Regioselective Ru-Catalyzed Direct 2,5,8,11-Alkylation of Perylene Bisimides. *Chemistry -A European Journal*, 15(31), 7530-7533.

- Nazeeruddin, M.K., De Angelis, F., Fantacci, S., Selloni, A., Viscardi, G., Liska, P., Gratzel, M. (2005). Combined Experimental and DFT-TDDFT Computational Study of Photoelectrochemical Cell Ruthenium Sensitizers. *Journal of the American Chemical Society*, 127(48), 16835-16847.
- Nevin Çelebi ve Nurhan Erden (1988). Siklodekstrinler III : Siklodekstrinlerin İlaçların Biyoyararlanımlarını Arttırması. *G.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı (14), Etiler, Ankara*, 381-392.
- Newcomb, M. and Cram, D.J. (1975). Effect of centered functional groups on complexing properties of cyclic polyether hosts. *Journal of the American Chemical Society*, 97(5), 1257-1259.
- Newkome, G.R., Yao, Z., Baker, G.R. and Gupta, V.K. (1985). Micelles. Part 1. Cascade molecules: A new approach to micelles. A [27]-arborol. *The Journal of Organic Chemistry*, 50(11), 2003-2004.
- Newkome, G.R., Moorefield, C.N., Baker, G.R., Johnson, A.L. and Behera, R.K. (1991). Alkan-Kaskadenpolymere mit einer Micellen-Topologie: Micellansäure-Derivate. *Angewandte Chemie*, 103(9), 1205-1207.
- Newkome, G.R., Güther, R., Moorefield, C.N., Cardullo, F., Echegoyen, L., Perez-Cordero, E. and Luftmann, H. (1995). Wege zu dendritischen Netzwerken: Bis-Dendrimere durch Verknüpfung von Kaskadenmolekülen über Metallzentren. *Angewandte Chemie*, 107(18), 2159-2162.
- Neya S., Yodo H. and Funasaki N. (1993). Convenient synthesis of porphin. *J. Heterocyclik Chem.*, 30, 549
- Neya, S. and Funasaki, N. (2002). meso-Tetra(tert-butyl)porphyrin as a precursor of porphine. *Tetrahedron Letters*, 43(6), 1057-1058.
- Nicolaou, K.C., Claremon, D.A. and Papahatjis, D.P. (1981). A mild method for the synthesis of 2-ketopyrroles from carboxylic acids. *Tetrahedron Letters*, 22(46), 4647-4650.
- Nguyen, H.P. and Schug, K.A. (2008). The advantages of ESI-MS detection in conjunction with HILIC mode separations: Fundamentals and applications. *Journal of Separation Science*, 31(9), 1465-1480.

- O'Regan, B.C., Lopez-Duarte, I., Martinez-Diaz, M.V., Forneli, A., Albero, J., Morandeira, A., Durrant, J.R. (2008). Catalysis of Recombination and Its Limitation on Open Circuit Voltage for Dye Sensitized Photovoltaic Cells Using Phthalocyanine Dyes. *Journal of the American Chemical Society*, 130(10), 2906-2907.
- O'Regan, B. and Gratzel, M. (1991). A low-cost, high-efficiency solar cell based on dye-sensitized colloidal TiO₂ films. *Nature*, 353(6346), 737-740.
- Ofuji, M., Ishikawa, K., Takezoe, H., Inaba, K. and Omote, K. (2005). Crystallite size effect on the hole mobility of uniaxially aligned copper phthalocyanine thin-film field-effect transistors. *Applied Physics Letters*, 86(6), 062114.
- Ogunsipe, A., Chen, J.Y. and Nyokong, T. (2004). Photophysical and photochemical studies of zinc(II) phthalocyanine derivatives-effects of substituents and solvents. *New J. Chem.*, 28(7), 822-827.
- Okamoto, H., Komatsu, H., Hashida, M. and Sezaki, H. (1986). Effects of β -cyclodextrin and di-O-methyl- β -cyclodextrin on the percutaneous absorption of butylparaben, indomethacin and sulfanilic acid. *International Journal of Pharmaceutics*, 30(1), 35-45.
- O'Neill James Alan Thomas (2015). Studies Towards the Asymmetric Synthesis of Cyclochiral Rotaxanes and Au(III)-oxo Complexes as Catalysts. *Heriot-Watt University School of Engineering and Physical Sciences*, 1-144.
- Onak, T. P. and Wong, G.T.F. (1970). Preparation of the pentagonal pyramidal carborane, 2,3,4,5-tetracarba-nido-hexaborane(6). *Journal of the American Chemical Society*, 92(17), 5226-5226.
- Ong, W., Gomez-Kaifer, M. and Kaifer, A. E. (2002). Cucurbit[7]uril: A Very Effective Host for Viologens and Their Cation Radicals. *Organic Letters*, 4(10), 1791-1794.
- Ong W. and Angel E. Kaifer (2002). Center for Supramolecular Science and Department of Chemistry, *University of Miami, Coral Gables, Florida 33124-0431*.
- Oosterom, G.E., Reek, J.N.H., Kamer, P.C.J. and Van Leeuwen, P.W.N.M. (2001). Übergangsmetallkatalyse mit funktionalisierten Dendrimeren. *Angewandte Chemie*, 113(10), 1878-1901.

- Otagiri, M., Miyaji, T., Uekama, K. and Ikeda, K. (1976). Inclusion complexation of barbiturates with. β -cyclodextrin in aqueous solution. I. Spectroscopic study on the mode of interaction. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 24(6), 1146-1154.
- Pandian, R.P. and Chandrashekar, T.K. (1994). Novel Diporphyrins Containing N_4 and N_3S Cores: Synthesis, Characterization, and Electrochemical Properties. *Inorganic Chemistry*, 33(15), 3317-3324.
- Parish, W.W., Stott, P.E., McCausland, C.W. and Bradshaw, J.S. (1978). Modified crown ether catalysts. 1. Synthesis of alkanoyl, aroyl and alpha-hydroxyalkylbenzo crown ethers. *The Journal of Organic Chemistry*, 43(24), 4577-4581.
- Park, K.M., Suh, K., Jung, H., Lee, D.W., Ahn, Y., Kim, J., Kim, K. (2009). Cucurbituril-based nanoparticles: A new efficient vehicle for targeted intracellular delivery of hydrophobic drugs. *Chem. Commun.*, (1), 71-73.
- Patrick, T.B. and Egan, P.A. (1977). An improved preparation of phenolic [1.1.1.1]metacyclophanes. *The Journal of Organic Chemistry*, 42(2), 382-383.
- Pattabiraman, M., Natarajan, A., Kaanumalle, L.S. and Ramamurthy, V. (2005). Templating Photodimerization of trans-Cinnamic Acids with Cucurbit[8]uril and γ -Cyclodextrin. *Organic Letters*, 7(4), 529-532.
- Pattabiraman, M., Kaanumalle, L.S., Natarajan, A. and Ramamurthy, V. (2006). Regioselective Photodimerization of Cinnamic Acids in Water: Templatation with Cucurbiturils. *Langmuir*, 22(18), 7605-7609.
- Pavlopoulos, T.G. (1999). Photostability of some pyrromethene laser dyes. *Solid State Lasers VIII*.
- Pawlowski, G. and Hanack, M. (1980). A Convenient Synthesis of Octasubstituted Phthalocyanines. *Synthesis*, 1980(04), 287-289.
- Pedersen, C.J. (1967). Cyclic polyethers and their complexes with metal salts. *Journal of the American Chemical Society*, 89(26), 7017-7036.
- Pedersen, C.J. (1970). New Macrocyclic Polyethers. *Journal of the American Chemical Society*, 92(2), 391-394.
- Pedersen, C.J. (1970). Crystalline Salt Complexes of Macrocyclic Polyethers. *Journal of the American Chemical Society*, 92(2), 386-391.

- Pedersen, C.J. (1971). Macrocyclic polyether sulfides. *The Journal of Organic Chemistry*, 36(2), 254-257.
- Pedersen, C.J. and Frensdorff, H. K. (1972). Makrocyclische Polyather und ihre Komplexe. *Angewandte Chemie*, 84(1), 16-26.
- Pedersen, C.J. (1988). The Discovery of Crown Ethers (Noble Lecture). *Angewandte Chemie International Edition in English*, 27(8), 1021-1027.
- Percec, V., Heck, J., Tomazos, D., Falkenberg, F., Blackwell, H. and Ungar, G. (1993). Self-assembly of taper-shaped monoesters of oligo(ethylene oxide) with 3,4,5-tris(p-dodecyloxybenzyloxy)benzoic acid and of their polymethacrylates into tubular supramolecular architectures displaying a columnar mesophase. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (22), 2799.
- Perlmutter, P., Rose, M. and Shehan, P. (1988). Application of nuclear overhauser enhancement techniques to the structural characterisation of “strapped” porphyrins. *Tetrahedron Letters*, 29(12), 1427-1430.
- Perronet, K., Bouyer, P., Westbrook, N., Soler, N., Fourmy, D. and Yoshizawa, S. (2007). Single molecule fluorescence detection of BODIPY-FL molecules for monitoring protein synthesis. *Journal of Luminescence*, 127(1), 264-268.
- Peters, M.V., Goddard, R. and Hecht, S. (2006). Synthesis and Characterization of Azobenzene-Confined Porphyrins. *The Journal of Organic Chemistry*, 71(20), 7846-7849.
- Petrak, K. (2005). Essential properties of drug-targeting delivery systems. *Drug Discovery Today*, 10(23-24), 1667-1673.
- Planchon, P., Pouillart, P., Ronco, G., Villa, P. and Pieri, F. (1993). Differential Elimination of Synthetic Butyric Triglycerides In Vivo: A Pharmacokinetic Study. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 82(10), 1046-1048.
- Plevoets, M., Vögtle, F., De Cola, L. and Balzani, V. (1999). Supramolecular dendrimers with a $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ core and naphthyl peripheral units. *New Journal of Chemistry*, 23(1), 63-69.

- Poleschak, I., Kern, J.M. and Sauvage, J.P. (2004). A copper-complexed rotaxane in motion: Pirouetting of the ring on the millisecond timescale. *Chemical Communications*, (4), 474.
- Pose-Vilarnovo, B., Rodriguez-Tenreiro Sanchez, X., Perez-Marcos, M. B. and Torres-Labandeiraffjuant@usc.es, J.J. (2002). *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 68(2), 657-667.
- Pugh, V.J., Hu, Q.S., Zuo, X., Lewis, F.D. and Pu, L. (2001). Optically Active BINOL Core-Based Phenyleneethynylene Dendrimers for the Enantioselective Fluorescent Recognition of Amino Alcohols. *The Journal of Organic Chemistry*, 66(18), 6136-6140.
- Qin, X., Abe, H. and Nakanishi, H. (2002). NMR and CD studies on the interaction of Alzheimer β -amyloid peptide (12-28) with β -cyclodextrin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 297(4), 1011-1015.
- Qin, T.T., Li, J., Luo, H.Q., Li, M. and Li, N.B. (2011). Corrosion inhibition of copper by 2,5-dimercapto-1,3,4-thiadiazole monolayer in acidic solution. *Corrosion Science*, 53(3), 1072-1078.
- Qu, W., Ding, T., Cetin, A., Harvey, J.D., Taschner, M.J. and Ziegler, C.J. (2006). Facile Peripheral Modification of N-Confused Porphyrin. *The Journal of Organic Chemistry*, 71(2), 811-814.
- Quimby, D.J. and Longo, F.R. (1975). Luminescence studies on several tetraarylporphins and their zinc derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 97(18), 5111-5117.
- Rademacher, A., Markle, S. and Langhals, H. (1982). Lösliche Perylen-Fluoreszenzfarbstoffe mit hoher Photostabilität. *Chemische Berichte*, 115(8), 2927-2934
- Rajewski, R.A., Traiger, G., Bresnahan, J., Jaberaboansar, P., Stella, V.J. and Thompson, D.O. (1995). Preliminary Safety Evaluation of Parenterally Administered Sulfoalkyl Ether β -Cyclodextrin Derivatives. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84(8), 927-932.

- Raymer, B., Kavana, M., Price, A., Wang, B., Corcoran, L., Kulathila, R., Mann, T. (2009). Synthesis and characterization of a BODIPY-labeled derivative of Soraphen A that binds to acetyl-CoA carboxylase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(10), 2804-2807.
- Raymo, F.M., Houk, K.N. and Stoddart, J.F. (1998). The Mechanism of the Slippage Approach to Rotaxanes. Origin of the “All-or-Nothing” Substituent Effect. *Journal of the American Chemical Society*, 120(36), 9318-9322.
- Ried, W. and Dietrich, R. (1963). Ein neuer Zugang zur Indazol-Reihe. *Angewandte Chemie*, 75(11), 476-476.
- Rieth, R.D., Mankad, N.P., Calimano, E. and Sadighi, J.P. (2004). Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Pyrrole Anions with Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides. *Organic Letters*, 6(22), 3981-3983.
- Robertson, J.M. (1935). 136. An X-ray study of the structure of the phthalocyanines. *Part I. The metal-free, nickel, copper, and platinum compounds. Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 615-621.
- Robertson, J. M. and Woodward, I. (1937). 37. An X-ray study of the phthalocyanines. Part III. Quantitative structure determination of nickel phthalocyanine. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 219-230.
- Rodriguez-Morgade, M.S., Torres, T., Atienza-Castellanos, C. and Guldi, D.M. (2006). Supramolecular Bis(rutheniumphthalocyanine)-Perylenediimide Ensembles: Simple Complexation as a Powerful Tool toward Long-Lived Radical Ion Pair States. *Journal of the American Chemical Society*, 128(47), 15145–15154.
- Rodriguez-Morgade, M.S., Planells, M., Torres, T., Ballester, P. and Palomares, E. (2008). A colorimetric molecular probe for Cu(II) ions based on the redox properties of Ru(II) phthalocyanines. *J. Mater. Chem.*, 18(2), 176-181.
- Rohand, T., Baruah, M., Qin, W., Boens, N. and Dehaen, W. (2006). Functionalisation of fluorescent BODIPY dyes by nucleophilic substitution. *Chem. Commun.*, (3), 266-268.
- Ros Da, T., Prato, M., Carano, M., Ceroni, P., Paolucci, F., Roffia, S., Guldi, D. (2000). Synthesis, electrochemistry, Langmuir–Blodgett deposition and photophysics of

- metal-coordinated fullerene-porphyrin dyads. *Journal of Organometallic Chemistry*, 599(1), 62-68.
- Rose, E., Quelquejeu, M., Pochet, C., Julien, N., Kossanyi, A. and Hamon, L. (1993). Large-scale preparation of α , β , α , atropisomer of meso-Tetrakis(o-aminophenyl)porphyrin. *The Journal of Organic Chemistry*, 58(19), 5030-5031.
- Rosen, W. and Busch, D.H. (1969). Nickel(II) complexes of cyclic tetradentate thioethers. *Journal of the American Chemical Society*, 91(17), 4694-4697.
- Ross, H. and Lüning, U. (1997). Concave reagents-23. Synthesis of a calix[6]arene bridged by a 1,10-phenanthroline. *Tetrahedron Letters*, 38(26), 4539-4542.
- Rothmund, P. (1935). Formation of porohyrins from pyrrole and aldehydes. *Journal of the American Chemical Society*, 57(10), 2010-2011.
- Rothmund, P. (1939). Porphyrin Studies. III¹. The Structure of the Porphine² Ring System. *Journal of the American Chemical Society*, 61(10), 2912-2915.
- Rothmund, P. and Menotti, A.R. (1941). Porphyrin Studies. IV¹. The Synthesis of α , β , γ , δ -Tetraphenylporphine. *Journal of the American Chemical Society*, 63(1), 267-270.
- Sadler, K. and Tam, J.P. (2002). Peptide dendrimers: applications and synthesis. *Reviews in Molecular Biotechnology*, 90(3-4), 195-229.
- Sahin, O. and Yilmaz, M. (2012). Synthesis and fluorescence sensing properties of a new naphthalimide derivative of calix[4]arene. *Tetrahedron Letters*, 53(18), 2319-2324.
- Saki, N., Dinc, T. and Akkaya, E.U. (2006). Excimer emission and energy transfer in cofacial boradiazaindacene (BODIPY) dimers built on a xanthene scaffold. *Tetrahedron*, 62(11), 2721-2725.
- Saleh, N., Koner, A.L. and Nau, W.M. (2008). Activation and Stabilization of Drugs by Supramolecular pKaShifts: Drug-Delivery Applications Tailored for Cucurbiturils. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(29), 5398-5401.
- Samuely, T., Liu, S.X., Wintjes, N., Haas, M., Decurtins, S., Jung, T.A. and Stöhr, M. (2008). Two-Dimensional Multiphase Behavior Induced by Sterically Hindered

- Conformational Optimization of Phenoxy-Substituted Phthalocyanines. *The Journal of Physical Chemistry C*, 112(15), 6139-6144.
- Sanclimens, G., Crespo, L., Giralt, E., Royo, M. and Albericio, F. (2004). Solid-phase synthesis of second-generation polyproline dendrimers. *Biopolymers*, 76(4), 283-297.
- Santos, J., Illescas, B.M., Wielopolski, M., Silva, A.M.G., Tome, A.C., Guldi, D.M. and Martín, N. (2008). Efficient electron transfer in β -substituted porphyrin-C60 dyads connected through a p-phenylenevinylene dimer. *Tetrahedron*, 64(50), 11404-11408.
- Sassa, S. (2006). Modern diagnosis and management of the porphyrias. *British Journal of Haematology*, 135(3), 281-292.
- Sathyamoorthi, G., Boyer, J.H., Allik, T.H. and Chandra, S. (1994). Laser active cyanopyromethene-BF₂ complexes. *Heteroatom Chemistry*, 5(4), 403-407.
- Saudan, C., Balzani, V., Gorka, M., Lee, S.K., Maestri, M., Vicinelli, V. and Vögtle, F. (2003). Dendrimers as Ligands. Formation of a 2:1 Luminescent Complex between a Dendrimer with a 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecane (Cyclam) Core and Zn⁺². *Journal of the American Chemical Society*, 125(15), 4424-4425.
- Sauvage J.P. and C. Dietrich-Buchecker 2008. Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots. *A journey through the world of molecular topology*, 1-383.
- Savolainen, J., Jarvinen, K., Matilainen, L. and Jarvinen, T. (1998). Improved dissolution and bioavailability of phenytoin by sulfobutylether- β -cyclodextrin ((SBE)7m- β -CD) and hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD) complexation. *International Journal of Pharmaceutics*, 165(1), 69-78.
- Schmidt-Mende, L. (2001). Self-Organized Discotic Liquid Crystals for High-Efficiency Organic Photovoltaics. *Science*, 293(5532), 1119-1122.
- Schmidt, C.D., Böttcher, C. and Hirsch, A. (2007). Synthesis and Aggregation Properties of Water-Soluble Newkome-Dendronized Perylenetetracarboxydiimides. *European Journal of Organic Chemistry*, 2007(33), 5497-5505.
- Schmidt, C.D. and Hirsch, A. (2010). Water-Soluble Perylene Dyes. *Ideas in Chemistry and Molecular Sciences*, 283-304.

- Scholl, R., Seer, C. and Weitzenböck, R. (1910). Perylen, ein hoch kondensierter aromatischer Kohlenwasserstoff C₂₀H₁₂. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 43(2), 2202-2209.
- Schultz, R. A., Kaifer, A., Durst, H. D., Echegoyen, L., Dishong, D. M., & Gokel, G. W. (1982). Dynamics of sodium cation complexation by carbon- and nitrogen-pivot lariat ethers. *The Journal of Organic Chemistry*, 47(16), 3195-3197.
- Schultz, R.A., White, B.D., Dishong, D.M., Arnold, K.A. and Gokel, G.W. (1985). 12, 15, and 18-Membered-ring nitrogen-pivot lariat ethers: syntheses, properties, and sodium and ammonium cation binding properties. *Journal of the American Chemical Society*, 107(23), 6659-6668.
- Schuster, D.I., Li, K. and Guldi, D.M. (2006). Porphyrin-fullerene photosynthetic model systems with rotaxane and catenane architectures. *Comptes Rendus Chimie*, 9(7-8), 892-908.
- Schwartz, R.A. (2009). Braun-Falco's Dermatology, 3rd ed. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 60(6), 1081.
- Scott, A.K. (1993). Stereoisomers and Drug Toxicity. *Drug Safety*, 8(2), 149-159.
- Seiler, P., Dobler, M. and Dunitz, J.D. (1974). Potassium thiocyanate complex of 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecane. *Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 30(11), 2744-2745.
- Senge, M.O., Fazekas, M., Notaras, E. G. A., Blau, W.J., Zawadzka, M., Locos, O.B. and Ni Mhuirheartaigh, E.M. (2007). Nonlinear Optical Properties of Porphyrins. *Advanced Materials*, 19(19), 2737-2774.
- Seybold, G. (1989). New perylene and violanthrone dyestuffs for fluorescent collectors. *Dyes and Pigments*, 11(4), 303-317.
- Shah, M., Thangaraj, K., Soong, M.L., Wolford, L.T., Boyer, J.H., Politzer, I.R. and Pavlopoulos, T.G. (1990). Pyrromethene-BF₂ complexes as laser dyes:1. *Heteroatom Chemistry*, 1(5), 389-399.
- Sharp, J.H. and Lardon, M. (1968). Spectroscopic characterization of a new polymorph of metal-free phthalocyanine. *The Journal of Physical Chemistry*, 72(9), 3230-3235.

- Shimizu, S., Shirakawa, S., Suzuki, T. and Sasaki, Y. (2001). Water-soluble calixarenes as new inverse phase-transfer catalysts. Their application to aldol-type condensation and Michael addition reactions in water. *Tetrahedron*, 57(29), 6169-6173.
- Shoae, S., Clarke, T.M., Huang, C., Barlow, S., Marder, S.R., Heeney, M., Durrant, J.R. (2010). Acceptor Energy Level Control of Charge Photogeneration in Organic Donor/Acceptor Blends. *Journal of the American Chemical Society*, 132(37), 12919-12926.
- Shoham, G., Cohen, N., Schneider, S. and Mayer, I. (1987). X-Ray Powder Structural Analysis of the Complexes of Benzo-15-Crown-5 with NaClO_4 and KI : $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5]\text{NaClO}_4$ and $[\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5]_2\text{KI}$. *Powder Diffraction*, 2(02), 99-101.
- Sian, H.K., Said, M., Hassan, O., Kamaruddin, K., Ismail, A.F., Rahman, R.A., Illias, R.M. (2005). Purification and characterization of cyclodextrin glucanotransferase from alkalophilic *Bacillus* sp. G1. *Process Biochemistry*, 40(3-4), 1101-1111.
- Sieger, H., Vögtle, F. and Müller, W.M. (1985). Complexation of Uncharged Molecules and Anions by Crown-Type Host Molecules. *Host Guest Complex Chemistry / Macrocycles*, 319-373.
- Sielcken, O.E., Van Tilborg, M.M., Roks, M.F.M., Hendriks, R., Drenth, W. and Nolte, R.J.M. (1987). Synthesis and aggregation behavior of hosts containing phthalocyanine and crown ether subunits. *Journal of the American Chemical Society*, 109(14), 4261-4265.
- Silver, J., Lukes, P., Hey, P. and Ahmet, M.T. (1991). Electrochromism in titanyl and vanadyl phthalocyanine thin films. *Journal of Materials Chemistry*, 1(5), 881.
- Silver, J., Lukes, P., Hey, P. and Ahmet, M.T. (1992). Electrochromism in the transition-metal phthalocyanines. Part 2.-Structural changes in and properties of $[\text{Cr}(\text{pc})]$ and $[\text{Mn}(\text{pc})]$ films. *J. Mater. Chem.*, 2(8), 841-847.
- Singh-Rachford, T.N. and Castellano, F.N. (2010). Photon upconversion based on sensitized triplet-triplet annihilation. *Coordination Chemistry Reviews*, 254(21-22), 2560-2573.

- Singh, S.P. and Gayathri, T. (2014). Evolution of BODIPY Dyes as Potential Sensitizers for Dye-Sensitized Solar Cells. *European Journal of Organic Chemistry*, 2014(22), 4689-4707.
- Singla, A.K., Garg, A. and Aggarwal, D. (2002). Paclitaxel and its formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 235(1-2), 179-192.
- Sindelar, V., Silvi, S. and Kaifer, A.E. (2006). Switching a molecular shuttle on and off: simple, pH-controlled pseudorotaxanes based on cucurbit[7]uril. *Chemical Communications*, (20), 2185.
- Sivamurugan, V., Kazlauskas, K., Jursenas, S., Gruodis, A., Simokaitiene, J., Grazulevicius, J.V. and Valiyaveetil, S. (2010). Synthesis and Photophysical Properties of Glass-Forming Bay-Substituted Perylenediimide Derivatives. *The Journal of Physical Chemistry B*, 114(5), 1782-1789.
- Sortino, S., Mazzaglia, A., Monsù Scolaro, L., Marino Merlo, F., Valveri, V. and Sciortino, M. T. (2006). Nanoparticles of cationic amphiphilic cyclodextrins entangling anionic porphyrins as carrier-sensitizer system in photodynamic cancer therapy. *Biomaterials*, 27(23), 4256-4265.
- St-Jacques, A.D., Wyman, I.W. and Macartney, D.H. (2008). Encapsulation of charge-diffuse peralkylated onium cations in the cavity of cucurbit[7]uril. *Chemical Communications*, (40), 4936.
- Stanier, C.A., O'Connell, M. J., Anderson, H.L. and Clegg, W. (2001). Synthesis of fluorescent stilbene and tolan rotaxanes by Suzuki coupling. *Chemical Communications*, (5), 493-494.
- Stanier, C.A., Alderman, S.J., Claridge, T.D.W. and Anderson, H.L. (2002). Unidirectional Photoinduced Shuttling in a Rotaxane with a Symmetric Stilbene Dumbbell. *Angewandte Chemie*, 114(10), 1847-1850.
- Starnes, S.D., Rudkevich, D.M. and Rebek, J. (2001). CavitandPorphyrins. *Journal of the American Chemical Society*, 123(20), 4659-4669.
- Stella, V. (1995). The effect of SBE4- β -CD on i.m. prednisolone pharmacokinetics and tissue damage in rabbits: Comparison to a co-solvent solution and a water-soluble prodrug. *International Journal of Pharmaceutics*, 120(2), 197-204.

- Stella, V.J. and Rajewski, R.A. (1997). *Pharmaceutical Research*, 14(5), 556-567.
- Stevens, D.A. (1999). Itraconazole in Cyclodextrin Solution. *Pharmacotherapy*, 19(5), 603-611.
- Stewart, D.R., Ohlberg, D.A.A., Beck, P.A., Chen, Y., Williams, R.S., Jeppesen, J.O., Stoddart, J.F. (2004). Molecule-Independent Electrical Switching in Pt/Organic Monolayer/Ti Devices. *Nano Letters*, 4(1), 133-136.
- Stöhr, M., Wagner, T., Gabriel, M., Weyers, B., and Möller, R. (2001). Binary Molecular Layers of C₆₀ and Copper Phthalocyanine on Au(111): Self-Organized Nanostructuring. *Advanced Functional Materials*, 11(3), 175-178.
- Struijk, C.W., Sieval, A.B., Dakhorst, J.E.J., Van Dijk, M., Kimkes, P., Koehorst, R.B.M., Sudhölter, E.J.R. (2000). Liquid Crystalline Perylene Diimides: Architecture and Charge Carrier Mobilities. *Journal of the American Chemical Society*, 122(45), 11057-11066.
- Sun, Y., Martell, A.E. and Tsutsui, M. (1986). The synthesis and proton nuclear magnetic resonance study of some nitro and amino-unsymmetrically meta-substituted tetraphenylporphyrins. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 23(2), 561-565.
- Swali, V., Wells, N.J., Langley, G.J. and Bradley, M. (1997). Solid-Phase Dendrimer Synthesis and the Generation of Super-High-Loading Resin Beads for Combinatorial Chemistry. *The Journal of Organic Chemistry*, 62(15), 4902-4903.
- Szejtli, J. (1988). Cyclodextrin Technology. Topics in Inclusion Science.
- Szejtli, J. (1989). Downstream processing using cyclodextrins. *Trends in Biotechnology*, 7(7), 170-174.
- Szejtli, J. (1991). Helical and Cyclic Structures in Starch Chemistry. *ACS Symposium Series*, 2-10.
- Szejtli, J. Baka, P., Take, L., Szente, L. and Fenichel, L. (1994). Methylation of cyclodextrins by phase-transfer catalysis. *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry*, 18(3), 307-314.
- Szejtli, J. (1998). Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry. *Chemical Reviews*, 98(5), 1743-1754.

- Szejtli, J. (2004). Past, present and future of cyclodextrin research. *Pure and Applied Chemistry*, 76(10), 1825-1845.
- Szente, L. (1999). Highly soluble cyclodextrin derivatives: Chemistry, properties, and trends in development. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 36(1), 17-28.
- Szterenberg, L. and Latos-Grazynski, L. (1997). Structure and Stability of 2-Aza-21-carbaporphyrin Tautomers Prearranged for Coordination. *Inorganic Chemistry*, 36(27), 6287-6291.
- Şenel, S., Çakoğlu, Ö., Şumnu, M., Duchene, D. and Hincal, A.A. (1992). Preparation and investigation of the tenoxicam/ β -cyclodextrin complex. *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry*, 14(2), 171-179.
- Tabakci, M. and Yilmaz, M. (2008). Sorption characteristics of Cu(II) ions onto silica gel-immobilized calix[4]arene polymer in aqueous solutions: *Batch and column studies*. *Journal of Hazardous Materials*, 151(2-3), 331-338.
- Tagmatarchis, N., Prato, M. and Guldi, D.M. (2005). Soluble carbon nanotube ensembles for light-induced electron transfer interactions. *Physica E: Low-Dimensional Systems and Nanostructures*, 29(3-4), 546-550.
- Tan, W., Fulljames, C., Stone, N., Dix, A., Shepherd, N., Roberts, D.J., Barr, H. (1999). Photodynamic therapy using 5-aminolaevulinic acid for oesophageal adenocarcinoma associated with Barrett's metaplasia. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 53(1-3), 75-80.
- Tanaka, M., Iwata, Y., Kouzuki, Y., Taniguchi, K., Matsuda, H., Arima, H. and Tsuchiya, S. (1995). Effect of 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin on Percutaneous Absorption of Methyl Paraben. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 47(11), 897-900.
- Taneri, F., *Bazı Antimikrobiyal Maddelerin Siklodekstrin Komplekslerinin Hazırlanması ve Bunların Farmasötik Formülasyonlarda Kullanımı*. Doktora Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü/Ege Üniversitesi/İzmir
- Tenjarla, S., Puranajoti, P., Kasina, R. and Mandal, T. (1998). Preparation Characterization Evaluation of Miconazole-Cyclodextrin Complexes for Improved Oral Topical Delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87(4), 425-429.

- Terekhov, D.S., Nolan, K.J.M., McArthur, C.R. and Leznoff, C.C. (1996). Synthesis of 2,3,9,10,16,17,23,24-Octaalkynylphthalocyanines and the Effects of Concentration and Temperature on Their $^1\text{H-NMR}$ Spectra. *The Journal of Organic Chemistry*, 61(9), 3034-3040.
- The metal-ion chemistry of poly ether and related macrocyclic systems. *Columbia University Libraries*, © Cambridge Books Online Cambridge University Press, 2009, 91-135.
- The metal-ion chemistry of poly ether and related macrocyclic systems. *Columbia University Libraries*, © Cambridge Books Online Cambridge University Press, 2009, 225-244.
- Thivierge, C., Bandichhor, R. and Burgess, K. (2007). Spectral Dispersion and Water Solubilization of BODIPY Dyes via Palladium-Catalyzed C-H Functionalization. *Organic Letters*, 9(11), 2135-2138.
- Tian, H. and Wang, Q.C. (2006). Recent progress on switchable rotaxanes. *Chemical Society Reviews*, 35(4), 361.
- Timko, J.M. and Cram, D.J. (1974). Furanyl unit in host compounds. *Journal of the American Chemical Society*, 96(22), 7159-7160.
- Timko, J.M., Moore, S.S., Walba, D.M., Hiberty, P.C. and Cram, D.J. (1977). Host-guest complexation. 2. Structural units that control association constants between polyethers and tert-butylammonium salts. *Journal of the American Chemical Society*, 99(13), 4207-4219.
- Tirelli, N. (2007). Branched Macromolecular Structures and their Bio-applications. *Macromolecular Bioscience*, 7(8), 965-967.
- Tram, K., Yan, H., Jenkins, H. A., Vassiliev, S. and Bruce, D. (2009). The synthesis and crystal structure of unsubstituted 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY). *Dyes and Pigments*, 82(3), 392-395.
- Treibs, A. and Haberle, N. (1968). Über die Synthese und die Elektronenspektrenmsubstituierter Porphine. *Justus Liebigs Annalen Der Chemie*, 718(1), 183-207.
- Troshin, P.A., Koeppe, R., Peregudov, A.S., Peregudova, S.M., Egginger, M., Lyubovskaya, R.N. and Sariciftci, N.S. (2007). Supramolecular Association of

- Pyrrolidinofullerenes Bearing Chelating Pyridyl Groups and Zinc Phthalocyanine for Organic Solar Cells. *Chemistry of Materials*, 19(22), 5363-5372.
- Tuemmler, B., Maass, G., Weber, E., Wehner, W. and Voegtle, F. (1977). Noncyclic crown-type polyethers, pyridinophane cryptands, and their alkali metal ion complexes: synthesis, complex stability, and kinetics. *Journal of the American Chemical Society*, 99(14), 4683-4690.
- Tuncel, D. and Steinke, J.H.G. (2004). Catalytic Self-Threading: A New Route for the Synthesis of Polyrotaxanes. *Macromolecules*, 37(2), 288-302.
- Udupa, N. and Bhat, L. (1992). Evaluation of FEW ciprofloxacin (CIP) AND norfloxacin (NOR) formulations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 18(20), 2197-2205.
- Uekama, K., Otagiri, M., Sakai, A., Irie, T., Matsuo, N. and Matsuoka, Y. (1985). Improvement in the percutaneous absorption of beclomethasone dipropionate by γ -cyclodextrin complexation. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 37(8), 532-535.
- Uekama, K., Arimori, K., Sakai, A., Masaki, K., Irie, T. and Otagiri, M. (1987). Improvement in percutaneous absorption of prednisolone by β and γ -cyclodextrin complexations. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 35(7), 2910-2913.
- Uekama, K., Horiuchi, Y., Irie, T. and Hirayama, F. (1989). O-carboxymethyl-O-ethylcyclomaltoheptaose as a delayed-release-type drug carrier: improvement of the oral bioavailability of diltiazem in the dog. *Carbohydrate Research*, 192, 323-330.
- Uekama, K., Horikawa, T., Horiuchi, Y. and Hirayama, F. (1993). In vitro and in vivo evaluation of delayed-release behavior of diltiazem from its O-carboxymethyl-O-ethyl- β -cyclodextrin complex. *Journal of Controlled Release*, 25(1-2), 99-106.
- Uekama, K., Kondo, T., Nakamura, K., Irie, T., Arakawa, K., Shibuya, M. and Tanaka, J. (1995). Modification of Rectal Absorption of Morphine Hollow-Type Suppositories with a Combination of α -Cyclodextrin and Viscosity-Enhancing Polysaccharide. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84(1), 15-20.

- Uekama, K., Hirayama, F. and Irie, T. (1998). Cyclodextrin Drug Carrier Systems. *Chemical Reviews*, 98(5), 2045-2076.
- Uhrich, K.E., Boegeman, S., Frechet, J.M.J. and Turner, S.R. (1991). The solid-phase synthesis of dendritic polyamides. *Polymer Bulletin*, 25(5), 551-558.
- Ulrich, G., Goze, C., Guardigli, M., Roda, A. and Ziessel, R. (2005). Pyrromethene Dialkynyl Borane Complexes for “Cascatelle” Energy Transfer and Protein Labeling. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(24), 3694-3698.
- Ulrich, G., Ziessel, R. and Harriman, A. (2008). The Chemistry of Fluorescent Bodipy Dyes: Versatility Unsurpassed. *Angewandte Chemie International Edition*, 47(7), 1184-1201.
- Urano, Y., Asanuma, D., Hama, Y., Koyama, Y., Barrett, T., Kamiya, M., Kobayashi, H. (2008). Selective molecular imaging of viable cancer cells with pH-activatable fluorescence probes. *Nature Medicine*, 15(1), 104-109.
- Van Tuyll van Serooskerken, A.M., Poblete-Gutierrez, P. and Frank, J. (2010). The Porphyrins: Clinic, Diagnostics, Novel Investigative Tools and Evolving Molecular Therapeutic Strategies. *Skin Pharmacology and Physiology*, 23(1), 18-28.
- Varshey, D.B., Sander, J.R.G., Friscic, T., and MacGillivray, L.R. (2012). *Supramolecular Interactions, Supramolecular Chemistry*.
- Victoria Martinez-Diaz, M. and Bottari, G. (2009). Supramolecular organization of phthalocyanines: From solution to surface. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 13(04n05), 471-480.
- Villar-Lopez, M. (1999). Formulation of triamcinolone acetonide pellets suitable for coating and colon targeting. *International Journal of Pharmaceutics*, 179(2), 229-235.
- Viola, S., Merlo, S., Consoli, G.M.L., Drago, F., Geraci, C. and Sortino, M.A. (2010). Modulation of C6 Glioma Cell Proliferation by Ureido-Calix[8]arenes. *Pharmacology*, 86(3), 182-188.
- Vögtle Fritz, Richardt Gabriele and Werner Nicole 2009. Chapter 1, Dendrimer Chemistry. Copyright © 2009 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 1-24.

- Vögtle Fritz, Richardt Gabriele and Werner Nicole 2009. Chapter 2, Dendrimer Chemistry. *Copyright © 2009 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim*, 25-48.
- Vögtle Fritz, Richardt Gabriele and Werner Nicole 2009. Chapter 3, Dendrimer Chemistry. *Copyright © 2009 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim*, 49-79.
- Vögtle Fritz, Richardt Gabriele and Werner Nicole 2009. Chapter 4, Dendrimer Chemistry. *Copyright © 2009 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim*, 81-167.
- Vögtle Fritz, Richardt Gabriele and Werner Nicole 2009. Chapter 5, Dendrimer Chemistry. *Copyright © 2009 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim*, 169-193.
- Vögtle Fritz, Richardt Gabriele and Werner Nicole 2009. Chapter 6, Dendrimer Chemistry. *Copyright © 2009 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim*, 195-252.
- Vögtle Fritz, Richardt Gabriele and Werner Nicole 2009. Chapter 7, Dendrimer Chemistry. *Copyright © 2009 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim*, 253-287.
- Vögtle Fritz, Richardt Gabriele and Werner Nicole 2009. Chapter 8, Dendrimer Chemistry. *Copyright © 2009 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim*, 289-330.
- Wagner, C. and Wagenknecht, H.A. (2006). Perylene-3,4:9,10-tetracarboxylic Acid Bisimide Dye as an Artificial DNA Base Surrogate. *Organic Letters*, 8(19), 4191-4194.
- Wang, R., Yuan, L. and Macartney, D.H. (2006). Cucurbit[7]uril Mediates the Stereoselective [4+4] Photodimerization of 2-Aminopyridine Hydrochloride in Aqueous Solution. *The Journal of Organic Chemistry*, 71(3), 1237-1239.
- Wang, Z., Ivanov, M., Gao, Y., Bussotti, L., Foggi, P., Zhang, H., Fedin, M. (2019). Spin-Orbit Charge Transfer Intersystem Crossing (ISC) in Compact Electron

Donor-Acceptor Dyads: ISC Mechanism and Application as Novel and Potent Photodynamic Therapy Reagents. *Chemistry-A European Journal*.

- Weber, N., Hamann, C., Kern, J.M. and Sauvage, J.P. (2003). Synthesis of a Copper [3]Rotaxane Able To Function as an Electrochemically Driven Oscillatory Machine in Solution, and To Form SAMs on a Metal Surface. *Inorganic Chemistry*, 42(21), 6780-6792.
- Weber, E. (2006). Macrocyclic Polyether Syntheses. Von G.W. Gokel und S.H. Korzeniowski. Springer-Verlag, Berlin 1982. XVIII, 410 S., geb. DM 238.00. *Angewandte Chemie*, 95(7), 577-577.
- Weber, E. (2007). Crown Ethers. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 471-478.
- Wego, A., Jansen, K., Buschmann, H., Schollmeyer, E. and Döpp, D. (2002). *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 43(3/4), 201-205.
- Werner, T., Huber, C., Heintl, S., Kollmannsberger, M., Daub, J. and Wolfbeis, O.S. (1997). Novel optical pH-sensor based on a boradiaza-indacene derivative. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, 359(2), 150-154.
- Wheate, N.J., Day, A.I., Blanch, R.J., Arnold, A.P., Cullinane, C. and Grant Collins, J. (2004). Multi-nuclear platinum complexes encapsulated in cucurbit[n]uril as an approach to reduce toxicity in cancer treatment. *Chemical Communications*, (12), 1424.
- Wheate, N.J. (2006). Cucurbit[n]uril: A New Molecule in Host-Guest Chemistry. *Australian Journal of Chemistry*, 59(5), 354
- Wöhrle, D. and Preubner, E. (1985). *Die Makromolekulare Chemie*, 186(11), 2189-2207.
- Wöhrle, D., Schmidt, V., Schumann, B., Yamada, A. and Shigehara, K. (1987). Polymeric Phthalocyanines and their Precursors, C₁₃¹ Synthesis, Structure and Electrochemical Properties of Thin Films of Polymeric Phthalocyanines from Tetracarbonitriles. *Berichte Der Bunsengesellschaft Für Physikalische Chemie*, 91(9), 975-981.

- Wöhrle, D. (1997). The colours of life. An introduction to the chemistry of porphyrins and related compounds. *By* L. R. Milgrom, Oxford university press, Oxford 1997, *Advanced Materials*, 9(15), 1191-1192.
- Wu, K.J. and Odom, R.W. (1998). Peer Reviewed: Characterizing Synthetic Polymers by MALDI MS. *Analytical Chemistry*, 70(13), 456A-461A.
- Würthner, F., Thalacker, C. and Sautter, A. (1999). Hierarchical Organization of Functional Perylene Chromophores to Mesoscopic Superstructures by Hydrogen Bonding and π - π Interactions. *Advanced Materials*, 11(9), 754-758.
- Würthner, F., Thalacker, C., Diele, S. and Tschierske, C. (2001). Fluorescent J-type Aggregates and Thermotropic Columnar Mesophases of Perylene Bisimide Dyes. *Chemistry*, 7(10), 2245-2253.
- Würthner, F., Osswald, P., Schmidt, R., Kaiser, T.E., Mansikkamaki, H. and Könemann, M. (2006). Synthesis and Optical and Electrochemical Properties of Core-Fluorinated Perylene Bisimides. *Organic Letters*, 8(17), 3765-3768.
- Würthner, F. (2004). Perylene bisimide dyes as versatile building blocks for functional supramolecular architectures. *Chem. Commun.*, (14), 1564-1579.
- Yang, C.H., Tung, J.Y., Liao, B.C., Ko, B.T., Elango, S., Chen, J.H. and Hwang, L.P. (2001). Monodentate and bidentate trifluoroacetato ligands in bis(trifluoroacetato)-(N-methyl-meso-tetraphenylporphyrinato)thallium(III)-a new dynamic 4:3 piano stool seven-coordinate geometry. *Polyhedron*, 20(28), 3257-3264.
- Yerin, A., Wilks, E.S., Moss, G.P. and Harada, A. (2008). Nomenclature for rotaxanes and pseudorotaxanes (IUPAC Recommendations 2008). *Pure and Applied Chemistry*, 80(9), 2041-2068.
- Yin, R., Zhu, Y., Tomalia, D.A. and Ibuki, H. (1998). Architectural Copolymers: Rod-Shaped, Cylindrical Dendrimers. *Journal of the American Chemical Society*, 120(11), 2678-2679.
- Yogo, T., Urano, Y., Ishitsuka, Y., Maniwa, F. and Nagano, T. (2005). Highly Efficient and Photostable Photosensitizer Based on BODIPY Chromophore. *Journal of the American Chemical Society*, 127(35), 12162-12163.

- Yoshida, T. (2004). Peptide separation by Hydrophilic-Interaction Chromatography: A review. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, 60(3), 265-280.
- Yoshimoto, S. and Itaya, K. (2007). Advances in supramolecularly assembled nanostructures of fullerenes and porphyrins at surfaces. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 11(05), 313-333.
- Yoshimoto, S., Honda, Y., Ito, O. and Itaya, K. (2008). Supramolecular Pattern of Fullerene on 2D Bimolecular “Chessboard” Consisting of Bottom-up Assembly of Porphyrin and Phthalocyanine Molecules. *Journal of the American Chemical Society*, 130(3), 1085-1092.
- Yu, H., Luo, Y., Beverly, K., Stoddart, J.F., Tseng, H.R. and Heath, J.R. (2003). The Molecule-Electrode Interface in Single-Molecule Transistors. *Angewandte Chemie International Edition*, 42(46), 5706-5711.
- Yuan, L., Wang, R. and Macartney, D.H. (2007). Binding Modes of Cucurbit[6]uril and Cucurbit[7]uril with a Tetracationic Bis(viologen) Guest. *The Journal of Organic Chemistry*, 72(12), 4539-4542.
- Zeidan, T.A., Carmieli, R., Kelley, R.F., Wilson, T.M., Lewis, F.D. and Wasielewski, M. R. (2008). Charge-Transfer and Spin Dynamics in DNA Hairpin Conjugates with Perylenediimide as a Base-Pair Surrogate. *Journal of the American Chemical Society*, 130(42), 13945-13955.
- Zeng, F., & Zimmerman, S.C. (1996). Rapid Synthesis of Dendrimers by an Orthogonal Coupling Strategy. *Journal of the American Chemical Society*, 118(22), 5326-5327.
- Zghab, I., Trimeche, B., Touboul, D. and Jannet, H.B. (2014). A regioselective 1,3-dipolar cycloaddition for the synthesis of novel spiro-chromene thiadiazole derivatives. *Comptes Rendus Chimie*, 17(2), 171-178.
- Zhang, X.X., Izatt, R.M., Bradshaw, J.S. and Krakowiak, K.E. (1998). Approaches to improvement of metal ion selectivity by cryptands. *Coordination Chemistry Reviews*, 174(1), 179-189.
- Zhang, J., Wang, J., Wang, H. and Yan, D. (2004). Organic thin-film transistors in sandwich configuration. *Applied Physics Letters*, 84(1), 142-144.

- Zhao, Y. and Wasielewski, M.R. (1999). 3,4:9,10-Perylenebis(dicarboximide) chromophores that function as both electron donors and acceptors. *Tetrahedron Letters*, 40(39), 7047-7050.
- Zhao, Y., Buck, D.P., Morris, D.L., Pourgholami, M.H., Day, A.I. and Collins, J.G. (2008). Solubilisation and cytotoxicity of albendazole encapsulated in cucurbit[n]uril. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 6(24), 4509.
- Zhao, Y., Bali, M.S., Cullinane, C., Day, A.I. and Collins, J.G. (2009). Synthesis, cytotoxicity and cucurbituril binding of triamine linked dinuclear platinum complexes. *Dalton Transactions*, (26), 5190.
- Zia, V., Rajewski, R.A., Bornancini, E.R., Luna, E.A. and Stella, V.J. (1997). Effect of Alkyl Chain Length and Degree of Substitution on the Complexation of Sulfoalkyl Ether β -Cyclodextrins with Steroids. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86(2), 220-224.
- Ziessel, R., Ulrich, G. and Harriman, A. (2007). The chemistry of Bodipy: A new El Dorado for fluorescence tools. *New Journal of Chemistry*, 31(4), 496.
- Ziessel, R. and Harriman, A. (2011). Artificial light-harvesting antennae: electronic energy transfer by way of molecular funnels. *Chem. Commun.*, 47(2), 611-631.
- Ziganshina, A.Y., Ko, Y.H., Jeon, W.S. and Kim, K. (2004). Stable π -dimer of a tetrathiafulvalene cation radical encapsulated in the cavity of cucurbit[8]uril. *Chem. Commun.*, (7), 806-807.

