

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

**LİZİN BAZLI YENİ BİYOUYUMLU MALZEME SENTEZİ VE
UYGULAMALARI**

Mehmet ÇOLAK

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**DİYARBAKIR
ŞUBAT 2014**

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın hocam Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN danışmanlığında yapılmıştır. Çalışmalarım esnasında hem laboratuvarında hem de ihtiyaç duyduğum her konuda bilgi ve deneyimlerini esirgemediği için kendilerine sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Diğer taraftan, aynı laboratuvarı paylaştığımız saygıdeğer hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma destek ve yardımlarından ötürü teşekkür ediyorum.

Bu çalışmaya laboratuvar imkânı sağlayan Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Dekanlığına ve bu teze emeği geçen tüm Fen Fakültesi çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu çalışmaya **114-Z-142** no'lu proje adı altında maddi destek sağlayan TÜBİTAK'a, **12-FF-70** no'lu proje ile destek sağlayan Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmalarım esnasında her zaman beni destekleyen ve yardımlarını esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
EK LİSTESİ.....	X
KISALTMA ve SİMGELER.....	XI
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	3
2.1. L-Lizin Bazlı Organojelatörler.....	3
2.1.1. Kolayca Hazırlanabilen L-Lizin Lmwgs.....	3
2.2. Dumb-Bell Organojelatörler.....	6
2.3. İki Bileşenli Organogelatörler.....	7
2.4. Diğer Organojelatörler	12
2.5. L-Lizin Bazlı Hidrojelatörler.....	14
2.6. Pozitif Yüklü L-Lizin Hidrojelatörleri.....	14
2.7. Negatif Yüklü L-Lizin Hidrojelatörleri.....	17
2.8. İyonik Olmayan L-Lizin Hidrojelatörler.....	20
3. MATERYAL VE METOT.....	23
3.1. Materyal.....	23

3.1.1.	Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	23
3.1.2.	Karakterizasyon İçin Kullanılan Cihazlar	23
3.2.	Metot.....	24
3.2.1.	Genel Prosedürler.....	24
3.2.1.1.	N ^e -Alkanoat-L-Lizin Sentezi.....	24
3.2.1.2.	N ^e -Alkanoil-L-Lizin Sentezi.....	24
3.2.1.3.	N ^e -Alkanoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür Sentezi.....	25
3.2.1.4.	N ^e -Alkanoil-L-Lizin Etil Ester Sentezi (I. Yöntem).....	25
3.2.1.5.	N ^e -Alkanoil-L-Lizin Etil Ester Sentezi (II. Yöntem).....	26
3.2.1.6.	İki Bileşenli Jelatör Hazırlama.....	26
3.2.2.	Sentez Yöntemleri	27
3.2.2.1.	N ^e -Laurat-L-Lizin Sentezi (1a).....	27
3.2.2.2.	N ^e -Lauroil-L-Lizin Sentezi (1b).....	27
3.2.2.3.	N ^e -Lauroil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür Sentezi (1c).....	28
3.2.2.4.	N ^e -Lauroil-L-Lizin Etil Ester Sentezi (1d).....	29
3.2.2.5.	N ^e -Lauroil-L-Lizin Etil Ester Sentezi (1d).....	30
3.2.2.6.	N ^e -Lauroil-L-Lizin Etil Ester Naproksenat Sentezi (1e).....	31
3.2.2.7.	N ^e -Lauroil-L-Lizin Etil Ester İbuprofenat Sentezi (1f).....	32
3.2.2.8.	N ^e -Miristat-L-Lizin Sentezi (2a).....	33
3.2.2.9.	N ^e -Miristoil-L-Lizin Amit Asit Sentezi (2b).....	34
3.2.2.10.	N ^e -Miristoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür Sentezi (2c).....	34
3.2.2.11.	N ^e -Miristoil-L-Lizin Etil Ester Sentezi (2d).....	35
3.2.2.12.	N ^e -Miristoil-L-Lizin Etil Ester Sentezi (2d).....	36

3.2.2.13.	N ^e -Miristoil-L-Lizin Etil Ester Naproksenat Sentezi (2e).....	37
3.2.2.14.	N ^e -Miristoil-L-Lizin Etil Ester İbuprofenat Sentezi(2f).....	38
3.2.2.15.	N ^e -Palmitat-L-Lizin Sentezi (3a).....	39
3.2.2.16.	N ^e -Palmitoil-L-Lizin Sentezi (3b).....	40
3.2.2.17.	N ^e -Palmitoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklörür Sentezi (3c).....	40
3.2.2.18.	N ^e -Palmitoil-L-Lizin Etil Ester (3d).....	41
3.2.2.19.	N ^e -Palmitoil-L-Lizin Etil Ester (3d).....	42
3.2.2.20.	N ^e -Palmitoil-L-Lizin Etil Ester Naproksenat Sentezi (3e).....	43
3.2.2.21.	N ^e -Palmitoil-L-Lizin Etil Ester İbuprofenat Sentezi (3f).....	44
4.	BULGULAR VE TARTIŞMA.....	47
5.	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	55
5.1.	Önerilen Çalışmalar	55
6.	KAYNAKLAR.....	57
	EKLER.....	63
	ÖZGEÇMİŞ.....	105

ÖZET

LİZİN BAZLI YENİ BİYOUYUMLU MALZEME SENTEZİ VE UYGULAMALARI

DOKTORA TEZİ

Mehmet ÇOLAK

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

2014

Geçen on yılda düşük mol kütleli jelatörlerin kendi kendiyile bir araya gelmesiyle oluşan supramoleküler jeller, dikkat çeken bir konu olmuştur. Jelatörlerin bir araya gelmesindeki (self assembly) başlıca yürütücü kuvvetler; hidrojen bağı, π - π yığılması, van der Waals etkileşimleri, koordinasyon çekimleri, yük transfer etkileşimleri vs. gibi moleküller arası kovalent olmayan etkileşimlerdir. Bu kovalent olmayan etkileşimler, nano boşlukları olan supramoleküler yapıların oluşumuna neden olur. Sonradan, bu yapı içerisindeki nano boşluklara sıvı hapsedilmesiyle de jeller oluşur.

Hidrojen bağı, donör-akseptör etkileşimi, metal iyon koordinasyonu ve asit-baz etkileşimleri ile oluşan iki bileşenli jelatörler, mikroskopik ve makroskopik özellikleri hassas olarak ayarlanabilen, yeni yumuşak malzemelerin geliştirilmesine, neden olmuştur. Bununla birlikte iki bileşenli jelatördeki her iki bileşen kendileri jel oluşturma özelliğine kendileri sahip olmamakla birlikte; iki bileşenli bileşik oluşturulmasıyla organojelatör olarak işlev gösterebilirler. N^ε-Lauroil-L-lizinin etil esterini baz bileşeni; yağ asitlerinin ise asit bileşeni olarak kullanılmasıyla, Hanabusa ve gurubu tarafından organojelatörlerin tuz formundaki ilk örnekleri gösterilmiştir.

Bu çalışmada N^ε-Lauroil-L-lizin etil esterine ek olarak, N^ε-alkanoil-L-lizin etil esterlerini baz bileşeni (N^ε-miristoil-L-lizin etil ester, N^ε-palmitoil-L-lizin etil esterler); Naproksen ve İbuprofeni de asit bileşeni seçerek toplam 6 adet, yeni iki bileşenli, anyonu NSAID ilaç aktif maddesi olan topikal, biyoyumlu potansiyel organojelatörler sentezlendi.

Anahtar Kelimeler: L-Lizin Bazlı Organojelatörler, Biyoyumluluk, Düşük Mol Kütleli Organojelatör, Organik Sentez, NSAID.

ABSTARCT

SYNTHESIS AND APPLICATION OF NEW LYSINE BASED BIOCOMPATIBLE MATERIALS

PhD THESIS

Mehmet ÇOLAK

UNIVERSITY OF DICLE
INSTITUTE OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES
DEPARTMEN OF CHEMISTRY

2014

The driving forces for selfassembly of gelators are mainly intermolecular interactions, such as hydrogen bonding, π - π stacking, van der Waals interactions, coordination forces, charge transfer interactions, etc. These non-covalent interactions give rise to the formation of supramolecular structures of gelators and subsequently results in the immobilization of the fluid.

Interestingly, research efforts have been focused on two-component gelators formed through hydrogen bonding, donor-acceptor interaction, metal ion coordination and acid-base interactions, which offer the potential of developing soft materials with highly tunable microscopic and macroscopic properties.

Although the two compounds forming two-component gelators do not have organogelation properties by themselves, they can function as an organogelator by the formation of a two component compound.

The gelation behavior of organic salt type organogelators, consisting of N^ε-lauroyl-L-lysine ester and aliphatic acids have been illustrated by Hanabusa groups.

In this study, novel N^ε-alcanoyl-L-lysine esters derivatives (N^ε- myristoyl, N^ε-palmitoyl) in addition to N^ε-Lauroyl-L-lysine ester were synthesized and used as a base component; Naproxen and Ibuprophen were used as a acid component, thus, 6 new two-component, topical, biocompatible potential organojelators were prepared.of which anion is NSAID drug active materials.

Key Words: L-Lysine Based Organogelators, Biocompatibility, Low Molecular Weight Organogel, Gel, Organic Synthesis, NSAID.

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>		<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1.	NSAID İlaçlarından İbuprofen ve Naproksen' in ticari jel formları	47

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>		<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1.	1-32 nolu bileşiklerin kimyasal yapıları	4
Şekil 2.2.	Organojelatörler 33-39	5
Şekil 2.3.	Organojelatörler 40-45	6
Şekil 2.4.	Dumb-bell tipi L-Lizin organojelatörler	6
Şekil 2.5.	Dendritik L-Lizin jelatörler	8
Şekil 2.6.	İki bileşenli bir sistemde TNF ve L-Lizin türevi	9
Şekil 2.7.	İki bileşenli bir jelatörün kendiliğinden (self-assembly) toplanması	9
Şekil 2.8.	In situ (yerinde) jelleşme reaksiyon şeması	10
Şekil 2.9.	In situ (yerinde) jelleşme reaksiyon şeması	10
Şekil 2.10.	N ^e -Lauroil-L-Lizin etil ester ve ticari olarak elde edilebilen alifatik asitler sırasıyla bileşen 1 ve bileşen 2 yapıları	11
Şekil 2.11.	Organı tuz bileşiklerinin oluşumu	11
Şekil 2.12.	69 ve 70 ve fotoaktif Rutenyum (II) komplekslerin yapıları	12
Şekil 2.13.	69-72 nolu bileşiklere ait TEM görüntüleri	13
Şekil 2.14.	L-Lizin amfifileri	14
Şekil 2.15.	Pozitif yüklü L-Lizin hidrojelatörleri	15
Şekil 2.16.	Pozitif yüklü pendant gruplarla L-Lizin hidrojelatörleri	16
Şekil 2.17.	Negatif yüklü L-Lizin hidrojelatörleri	17
Şekil 2.18.	Dumb-bell L-Lizin hidrojelatörleri	18
Şekil 2.19.	İki bileşenli L-Lizin hidrojelatörleri	19
Şekil 2.20.	İki bileşenli sistemlerin hidrojelleşme süreçleri	20
Şekil 2.21.	L-Lizin aldonamitleri	21
Şekil 2.22.	N ^a -Asetil-N ^e -lauroil-L-Lizin	21
Şekil 3.1.	N ^e -Alkanoat-L-Lizin sentezi	24
Şekil 3.2.	N ^e -Alkanoil-L-Lizin sentezi	24
Şekil 3.3.	N ^e -Alkanoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür sentezi	25
Şekil 3.4.	N ^e -Alkanoil-L-Lizin Etil Ester Sentezi	25
Şekil 3.5.	N ^e -Alkanoil-L-Lizin Etil Ester sentezi	26

Şekil 3.6.	İki Bileşenli Jelatör sentezi	26
Şekil 3.7.	N ^e -Laurat-L-Lizin sentezi	27
Şekil 3.8.	N ^e -Lauroil-L-Lizin sentezi	27
Şekil 3.9.	N ^e -Lauroil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür sentezi	28
Şekil 3.10.	N ^e -Lauroil-L-Lizin Etil Ester sentezi	29
Şekil 3.11.	N ^e -Lauroil-L-Lizin Etil Ester sentezi için ikinci yöntem	30
Şekil 3.12.	N ^e -Lauroil-L-Lizin Etil Ester Naproksenat sentezi	31
Şekil 3.13.	N ^e -Lauroil-L-Lizin Etil Ester İbuprofenat sentezi	32
Şekil 3.14.	N ^e -Miristat-L-Lizin sentezi	33
Şekil 3.15.	N ^e -Miristoil-L-Lizin sentezi	34
Şekil 3.16.	N ^e -Miristoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür sentezi	34
Şekil 3.17.	N ^e -Miristoil-L-Lizin Etil Ester sentezi	36
Şekil 3.18.	N ^e -Miristoil-L-Lizin Etil Ester sentezi için ikinci yöntem	36
Şekil 3.19.	N ^e -Miristoil-L-Lizin Etil Ester Naproksenat sentezi	37
Şekil 3.20.	N ^e -Miristoil-L-Lizin Etil Ester İbuprofenat sentezi	38
Şekil 3.21.	N ^e -Palmitat-L-Lizin sentezi	39
Şekil 3.22.	N ^e -Palmitoil-L-Lizin sentezi	40
Şekil 3.23.	N ^e -Palmitoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür sentezi	41
Şekil 3.24.	N ^e -Palmitoil-L-Lizin Etil Ester sentezi	42
Şekil 3.25.	N ^e -Palmitoil-L-Lizin Etil Ester sentezi için ikinci yöntem	42
Şekil 3.26.	N ^e -Palmitoil-L-Lizin Etil Ester Naproksenat sentezi	43
Şekil 3.27.	N ^e -Palmitoil-L-Lizin Etil Ester İbuprofenat sentezi	44
Şekil 4.1.	NSAID' lerin iki bileşenli organojelatör formülasyonları (ALE- NSAID)	49
Şekil 4.2.	N ^e -Alkanoil-L-Lizin esterlerinin genel yapısı (ALE)	50

EK LİSTESİ

Ek Listesi

Sayfa No

Ek 1. IR ve NMR Spektrumları

63

KISALTMA ve SİMGELER

ALE	: Alkanoil-L-Lizin
Ar	: Aril
CDCl₃	: Dötero kloroform
CD₃OD	: Dötero metanol
CRB	: Karbopol
DCM	: Diklorometan
DMSO-d₆	: Dötero dimetilsülfoksit
EtOH	: Etanol
HPC	: Hidroksipropilselüloz
Hz	: Hertz
IR	: İnfrared spektroskopisi
K₂CO₃	: Potasyum karbonat
LMWG	: Low Molecular Weight Gelator
Lys	: Lizin
MGC	: Minimum jel konsantrasyonu
MeOH	: Metanol
NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans
NSAID	: Non steroidal antienflamatuar ilaçlar
Ru(bpy)₃	: Tris(bipyridine)ruthenium(II)
SEM	: Scanning electron microscope
TEM	: Transmission electron microscope
Tg	: Jelin erime sıcaklığı
THF	: Tetrahidrofuran
TLC	: Thin layer chromatography (İnce tabaka kromatografisi)
TNF	: Trinitrofloren
δ	: Kimyasal kayma
ν	: Frekans cm ⁻¹

1.GİRİŞ

Supramoleküler jel oluşturan düşük molekül kütleli jelatörler (LMWGs), yeni soft (yumuşak) malzemeler olarak potansiyel uygulamaları ve eşsiz özelliklerinden dolayı oldukça ilgi çekmişlerdir. Bu konuda oldukça kapsamlı kitap ve derleme yazılmıştır (Terech ve Weiss 1997, Terech ve ark. 2002, Estroff ve Hamilton 2004, Sangeetha ve Maitra 2005, de Loos ve ark. 2005, F. Fages 2005, Weiss ve Terech 2006). Çoğu supramoleküler jel, hidrojen bağı, van der Waals, π -yığılması, koordinasyon, elektrostatik ve yük transfer etkileşimleri gibi non-kovalent etkileşimlerin olağan düzenlenmesinin sonucu olarak kendiliğinden bir araya gelen uzun nanofiberler (supramoleküler jeller) oluştururlar. Supramoleküler jeller arasındaki fiziksel düzen ve non-kovalent çapraz bağlar üç boyutlu bir network meydana getirirler. Çözücü, bu nano boşluklar içinde hapsedilir. Düşük molekül kütleli organojelatörler, sarmal ve istiflenmiş, nano parçacıklar, nano tabakalar, nano şerit ve nano fiberler gibi çeşitli nano yapılar oluştururlar. Düşük molekül kütleli organojelatör ve uygun çözücünün seçilmesi, onların nano yapılarının kontrol edilmesini sağlar. Örneğin, düşük molekül kütleli organojelatörler mezogözenekli polimer malzemelerin imalatı ve inorganik malzemelerin nano ölçekli dizaynı (Smith, 2007) için organik bir şablon olarak kullanılmaktadır (Tan ve ark. 2005, Kobayashi ve ark. 2002, Che ve ark. 2004). Buna ek olarak, LMWGs hidroksiapatitin mineralizasyonu (Yang ve ark. 2007) iskelet ve kalsit kristallerin büyütülmesinde matriks (Hartgerink ve ark. 2001) olarak kullanılmıştır. Öteki uygulamaları ise jel elektrotları olarak (Estroff ve ark. 2004, Kubo ve ark. 2002), sıvı kristaller (Mohmeyer ve ark. 2004), fotokimyasal uygulama (Kato ve ark. 2007, Jong ve ark. 2004), eczacılıkta (Yagai ve ark. 2005, Kiyonaka ve ark. 2004), ilaç salınımı ve gen aktarımında kullanılmalarıdır (Yang ve ark. 2007, Tiler ve ark. 2003).

Diğer taraftan, hidrojellerin gıda, kozmetiklerde kıvamlaştırıcı olarak, doku nakli ve ilaç salınımında doku elyafları olarak, destek matriksi şeklinde kullanım alanlarına rağmen, supramoleküler hidrojeller ve hidrojelatörler için verilebilecek örnekler sınırlıdır. Hidrojeller doğal ve sentetik polimerlerden oluşmaktadır (Moreau ve ark. 2004, Okano ve ark. 1997). Lipowitz 1841 de ürik asidi kullanarak bir supramoleküler hidrojel oluşumunu bulduktan (Osada ve Gong 1998) sonra; Brenzinger, 1892 de

dibenzoil sisteinin jelleşmesini rapor etmiştir (Lipowitz 1841). Buna ek olarak da bromofenol mavisi ve uzun bir alkil zincirine sahip alifatik asitlerden (alkali tuzlar) oluşan hidrojelatörleri yine aynı yıl bildirmiştir (Brezinger 1892).

Muhtemelen, polimer hidrojelatörlerin bulunuşu, bu alandaki araştırmaların aktivitesini azaltmıştır. Hidrojelatörler üzerine yazılan makalelerin sayısı organojelatörlerinkinden çok daha az olmasına rağmen, hidrojelatörler üzerine yapılan çalışmalar 2000 yılından sonra hızla artmıştır.

Birçok organik bileşik arasında, L-glisin, L-alanin, L-valin, L-izolösin, L-lösin, L-lizin, L-fenilalanin, L-triptofan, L-serin ve L-tirozin içeren L-amino asitler, düşük molekül kütleli jelatörlerin hazırlanmasında bir platform olarak kullanılırlar. Çünkü canlı bir bedenin yapı taşı olan L-amino asitler, biyoyumluluk, biyodegradasyon özellikleri yanında toksik olmayan, çevre dostu materyallerdir. Buna ek olarak L-amino asitler ticari olarak nispeten düşük fiyatlarla elde edilebilmektedir. L-amino asit türevlerinin sentetik olarak elde edilme yöntemleri mevcuttur. L-amino asit bazlı hidrojelatörler ve organojelatör moleküllerinin, kendiliğinden bir araya gelebilme özellikleri ve jelleşme davranışlarını inceleyen çalışmalar vardır. Özellikle, L-lizin bazlı düşük molekül kütleli organojelatörler çok çalışılmıştır. Bu çalışmada, L-lizin bazlı düşük molekül kütleli potansiyel organojelatörler sentezlenmiştir. Bunların supramoleküler jelleşme özellikleri tezin kapsamı dışında tutulmuştur.

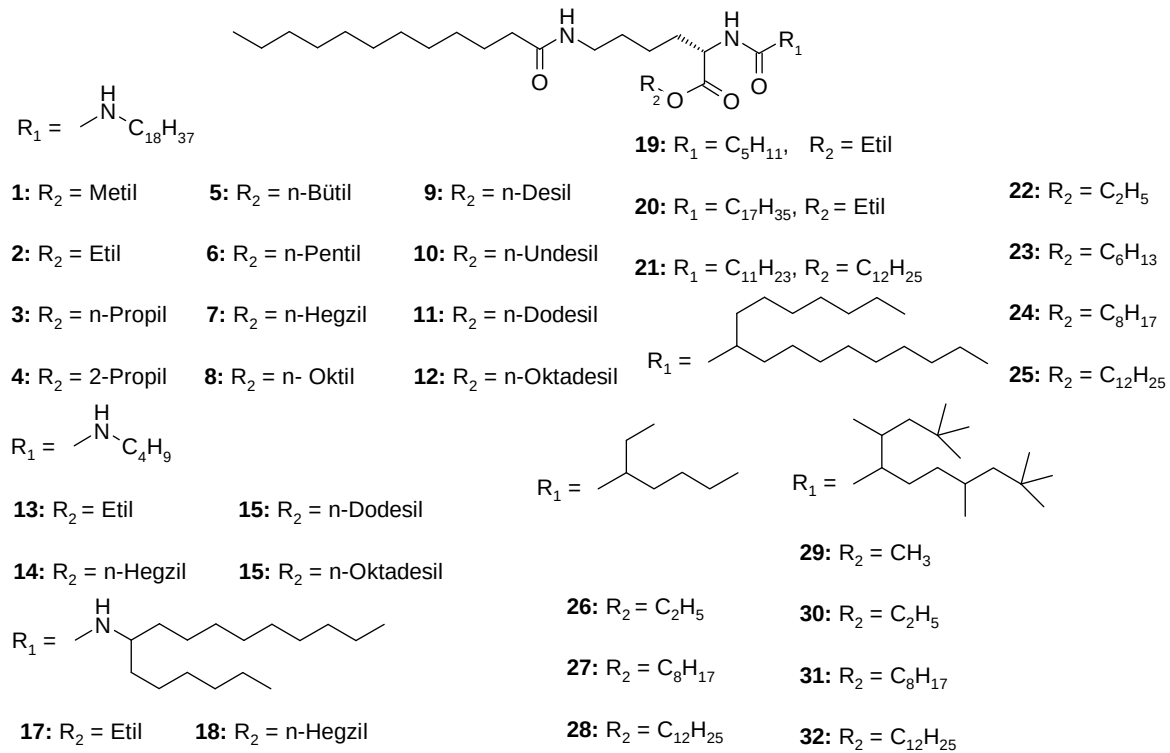
2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. L-Lizin Bazlı Organojelatörler

2.1.1. Kolayca Hazırlanabilen L-Lizin Düşük Molekül Kütleli Organojelatörleri (Low Molecular Weight Gelators-LMWGs)

N^{ϵ} -Lauroil- N^{α} -stearilaminokarbonil-L-Lizin etil ester (**2**) (Şekil 2.1) L-Lizin bazlı organojelatör olarak ilk kez rapor edilmiştir (Amis ve Lamer 1939). Diğer ilgili bileşikler (**1-3**, **18**) hazırlanmıştır ve bunların organojelleşme özellikleri incelenmiştir. Bu bileşikler ticari olarak temin edilebilen N^{ϵ} -Lauroil-L-Lizin' in esterifikasyonu ve akabinde alkil izosiyanatların ilavesiyle kolayca sentezlenebilirler. Alkanlar, alkoller, ketonlar, esterler, siklik eterler, aromatik çözücüler, polar çözücüler, mineral ve bitkisel yağlar gibi organik çözücülerin geniş bir bölümüyle organojeller oluşturabilen **2** bileşiğine tam güçlü organojelatör olarak bakılabilir. İlgili bileşiklerin diğer bir gurubu N^{ϵ} -Lauroil-L-Lizin esterler ile açıl klorürlerden hazırlanmışlardır (**19-32**).

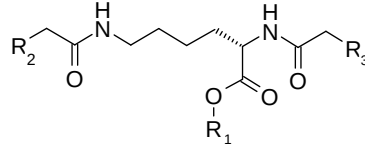
Organojelleşme yeteneği önemli ölçüde organojelatörlerin kimyasal yapısına bağlıdır; örneğin ester ve N^{α} pozisyonundaki alkil guruplarına bağlıdır. Bu durum üre guruplarının amit gurubuna göre daha kuvvetli hidrojen bağı gerçeğine bağlanmaktadır. Üre bağına sahip olan (**1-18**) organojelatörlerin organojelleşme kabiliyetleri, amit bağı (**19-32**) olanlarıkinden daha iyidir. Söz konusu (**1-18**) bileşiklerin, N^{α} pozisyonundaki alkil zincirlerinin uzunluğunun artmasıyla organojelleşme kabiliyeti artar. Ester guruplarındaki alkil zincirlerinin uzunluğunun artmasıyla ise organojelleşme kabiliyeti azalır. **1-18** deki düz alkil gurupları, organojelleşme için favori olmakla birlikte, dallanmış alkil zincirine sahip organojelatörlerden dritikalkil zincirleri (**29-32**) hariç, daha iyi organojelleşme kabiliyeti gösterirler (**19-32**).



Şekil 2.1. 1-32 nolu bileşiklerin kimyasal yapıları

Üre bağının etkisini göstermek için Şekil 2.2 de 33-39 bileşikler hazırlanmıştır; 33-36 nolu bileşikler, potansiyel altı hidrojen bağına sahip olan üre-üre tipi bileşikler (dört N-H ve iki C=O), 37-38 potansiyel beş hidrojen bağı tarafı olan amit-üre tipi bileşikler (üç N-H ve iki C=O) ve 39 dört potansiyel hidrojen bağlanma tarafına sahip olan amit-amit tipi bileşiktir (Hanabusa ve ark. 2000). 35, 38 ve 39 Hemen hemen aynı van der Waals çekimine sahip olacaklardır (aynı alkil guruplu) ve hidrojen bağı yapabilme kuvvetleri $35 > 38 > 39$ dur. Bunların arasında, 35 (beş hidrojen bağı yapma tarafına sahip olan) en iyi organojel verme kabiliyetine sahiptir. 39 (amit-amit tip) Herhangi bir jelleşme yeteneğine sahip olmadığı tespit edilmiştir. Organojelleşme kabiliyeti, hidrojen bağı yapma kuvveti ve potansiyeli ile uyumludur. Aynı hidrojen bağlanma kuvveti oluşturma durumunda, organojelleşme kabiliyeti, alkil zincirinin uzunluğuna bağlıdır (van der Waals kuvveti). Üre-üre tipli 33-36 da van der Waals kuvveti sırası $33 < 34 < 35 < 36$ dır. Amit-üre tipli 37 ve 38 ($37 < 38$), 36 ve 38 ise sırasıyla üre-üre ve üre-amit tipli en iyi organojelleşme kabiliyetine sahip organojelatörlerdir. Optimum sayıda hidrojen bağlanma tarafının varlığı ve alkil zincir uzunluğu, hidrojen bağı kuvvetleri ve van der Waals kuvvetlerinin dengeli oluşu organojelleşme açısından çok önemlidir.

Bütün bu bileşikler içerisinde, bu kuvvetlerin en iyi kombinasyonu sağlayan sahip olan **36**, en iyi organojelleşme kabiliyetine sahip organojelatördür.



üre-üre tipi

33: $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = R_3 = \text{NHC}_6\text{H}_{13}$

34: $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = R_3 = \text{NHC}_8\text{H}_{17}$

35: $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = R_3 = \text{NHC}_{12}\text{H}_{25}$

36: $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = R_3 = \text{NHC}_{18}\text{H}_{37}$

amit-üre tipi

37: $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{C}_{11}\text{H}_{23}$, $R_3 = \text{NHC}_6\text{H}_{13}$

38: $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{C}_{11}\text{H}_{23}$, $R_3 = \text{NHC}_{12}\text{H}_{25}$

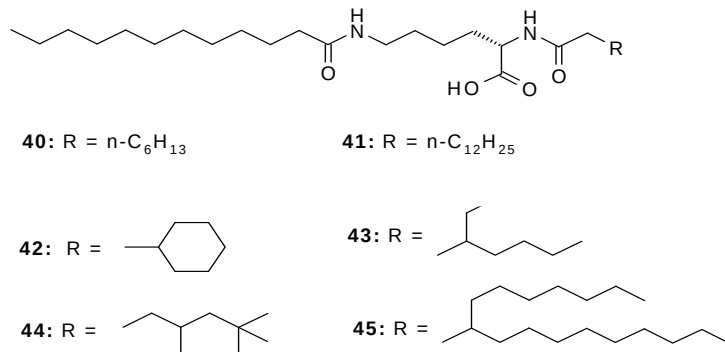
amit-amit tipi

39: $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R_2 = \text{C}_{11}\text{H}_{23}$, $R_3 = \text{NHC}_{12}\text{H}_{25}$

Şekil 2.2. Organojelatörler 33-39

LMGWs, 33-36, ticari olarak temin edilebilen diizosiyanat ve alkil aminlerden tek adımlı prosedür ile basitçe hazırlanabilirler. Benzer şekilde N^{α} , N^{ϵ} - diasil-L-lizine dayanan LMWG sınıfı bileşikler N^{ϵ} -dodesil-L-Lizinin asil klorürlerle tek adımlı sentez prosedürü ile sentezlendiler ve organojelleşme özellikleri incelendi (Suzuki ve ark. 2003). Bütün diasil-L-Lizin türevleri, ticari olarak temin edilebilen N^{ϵ} -Lauroil-L-Lizin ve alkanol klorürlerin etkileştirilmesiyle oldukça yüksek verimlerle hazırlandılar. İlaveten bu sentezlerin tek adımlı prosedür olduğundan ve büyük ölçeklerde de yapılabilir olmasından dolayı endüstriyel uygulamalar için uygundur. Bu bileşikler, alkollerde ve kloroformda kolayca çözünürler. Organojelleşme özellikleri, özellikle N^{α} pozisyonuna bağlı alkil guruplarına önemli ölçüde bağlıdır; Şekil 2.3 de verilen dallanmış alkil zincirlerine sahip olan 42-45 nolu bileşikler, düz alkil zincirli (40-41) olanlardan daha iyi organojelleşme kabiliyeti gösterdiler. 40 ve 41 den, 40 nispeten iyi organojelleşme kabiliyeti gösterirken; 41 (daha uzun alkil gurubuna sahip olan) güçlükle organojel oluşturmıştır. Organojelleşme özelliği göz önüne alınan molekülün hidrofobik-hidrofilik dengesine bağlıdır (Terech ve Weiss 1997, Estroff ve Hamilton 2004, Sangeetha ve Maitra 2005, de Loos ve ark. 2005, F. Fages 2005). 40 organojelleşme için uygun bir dengeye sahipken; 41 in alkil zinciri çok uzun olabilmekte ve çökmeye neden olmaktadır. 42-45, hidrokarbonlar, esterler, ketonlar, siklik eterler, aromatik çözücüler, propilen karbonat ve γ -bütirolakton, bitkisel ve mineral yağlar, glikoller gibi birçok organik çözücülerde ve yağlarda jel verdiler;

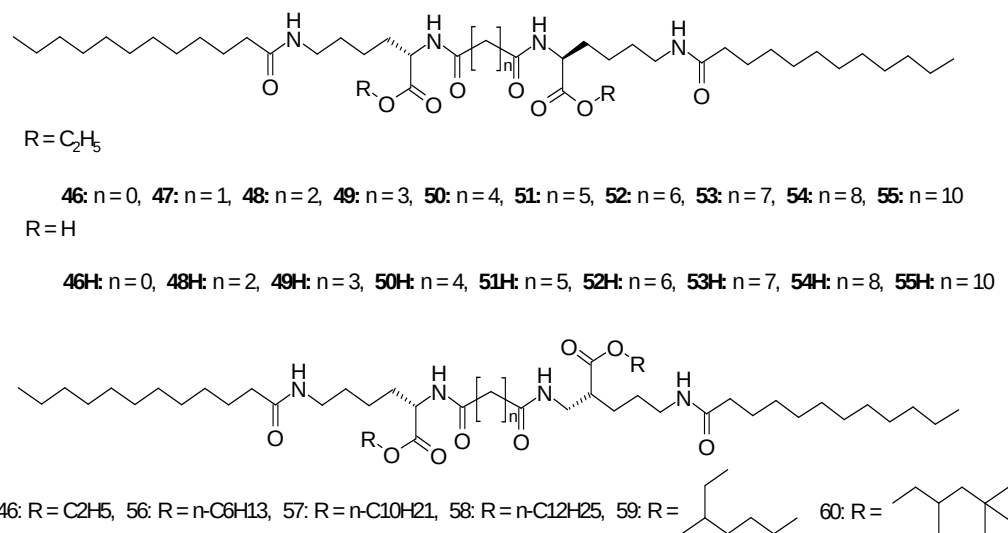
özellikle izostearik asit gurubu (2-heptilundekanoil grubu) içeren **45**, en iyi jelleşme kabiliyeti göstermiştir.



Şekil 2.3. Organojelatörler 40-45

2.2. Dumb-bell tipi Organojelatörler

Bir bağlayıcıya bağlı iki kola sahip yapılar, **dumb-bell tipi organojelatörler** olarak adlandırılırlar. Dumb-bell tipli L-Lizin türevleri **19-32** nolu bileşikler ile aynı prosedüre göre hazırlanırlar. Bunlar *N*^c-Lauroil-L-Lizin esterler ile diasitdiklorürlerin tepkimesi sonucu elde edilirler. Bağlayıcıların (linkerlar) etkisini değerlendirmek amacıyla dumb-bell tipi L-Lizin türevleri ve onların etil esterleri sentezlenmiştir (**46-55** ve **46H-55H**, Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Dumb-bell tipi L-Lizin organojelatörler.

Bu bileşikler özellikle oksalik gurubuyla bağlı olan **46** ve **46H** yapıları, çoğu organik çözücünde organojel formundadır ve iyi bir organojelleşme kabiliyetine sahiptir. Ester yapısında alkil grupları değişik, dumb-bell tipli L-Lizin' in okzalil türevlerinin çoğu bu yolla sentezlenmiştir (Suzuki ve ark. 2008). Beklendiği gibi, okzalil türevleri iyi jelleşme yeteneğine sahiptirler. FT-IR ve ¹H NMR ölçümleri amit guruplarının intermoleküler (moleküler arası) hidrojen bağı verdikleri gösterilmiştir. Üç boyutlu ağ oluşumu, kendiliğinden bir araya toplanan nanoliflerin oluşumuna yol açar. Ayrıca, bu okzalilamid organojelatörler termal olarak oldukça kararlı; özellikle dallanmış alkil ester guruplarına sahip **59** ve **60** nolu siklohegzan jellerini 70 °C de, sırasıyla ağırlıkça % 1.2 ve % 0.7 jelatör derişiminde oluşturabilirler.

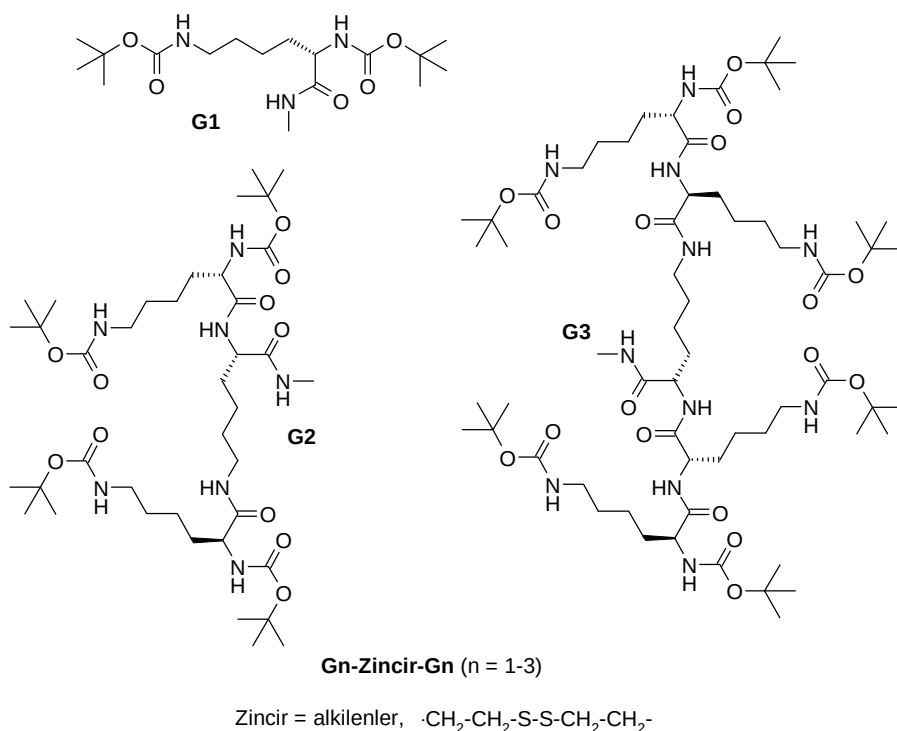
Dallanmış alkil ester guruplarına sahip okzalamit türevlerinin basit ve etkili sentezleri, ucuza mal olmaları, termal kararlılıkları ve organojelleşme yetenekleri göz önünde tutulursa, mükemmel organojelatörlerdir. Ayrıca, uzatıcı olarak polimerlerin kullanıldığı, L-Lizin bazlı dumb-bell tipi organojelatörler çalışılmıştır (Suzuki ve ark. 2003).

L-Lizin jelatörlerini araştıran birkaç gurup olmasına rağmen, dendrimerin boyutuna göre fiziksel özelliklerinin kontrolü ve dendritik L-Lizin organojelatörler, Smith tarafından rapor edilmiştir (Suzuki ve ark. 2007, Love ve ark. 2004). Dendritik L-Lizin bazlı, dumb-bell tipi organojelatörlerin jel-sol geçiş sıcaklıkları, dendritik L-Lizin birimlerinin jenerasyonunun artmasıyla artmıştır. Buna ek olarak, nanoliflerin çapı ve onların başka bir nanolife olan uyumunun her ikisi de artan dendritik işlevsellik sayesinde artmıştır.

2.3. İki Bileşenli Organogelatörler

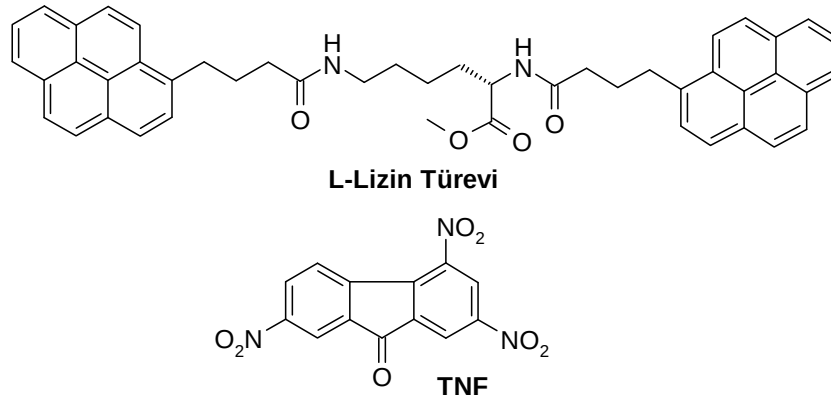
İki bileşenli jel sistemleri, ilk kez 1993 de Hanabusa ve McPherson tarafından rapor edilmiştir (Hanabusa ve ark. 1993, Xu ve ark. 1993). İki bileşenli jel sistemleri, hidrojen bağı, donör-akseptör etkileşimi, metal-iyon koordinasyonu ve asit baz etkileşimleri sonucu kendiliğinden toplulaşan, mikroskopik ve makroskopik özellikleri ayarlanabilen, yumuşak malzemelerdir. Kararlı iki bileşenli bir sistem, ayrı ayrı bileşenleri, kendi kendilerine sınırlı jelleşme yeteneğine sahipken; iki bileşenli bir bileşiğin oluşumuyla birlikte sadece bir organojelatör olarak işlev görebilirler.

Bunla birlikte bazı iki bileşenli jel sistemlerinde, bileşenlerden biri organojelatördür, ikinci bileşenin eklenmesi, ilk bileşenle iki bileşenli yeni yapının oluşumu sonucu olarak jelleşme prosesini değiştirir. Buna ek olarak, minimum jel konsantrasyonu (MGC), T_g (jelin erime noktası) ve jelin sağlamlığı (gel strength) gibi fiziksel özellikler ve jelleşme kabiliyeti sıklıkla değişir. L-Lizin bazlı iki bileşenli jelatörlerin jel sistemleri ilk kez Smith ve iş arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (Partridge ve ark. 2001). Bu grup α,ω -diamino alkanlar ve dendritik L-Lizin türevleri arasında, asit baz etkileşimlerine dayanan iki bileşenli bir jel rapor etmişlerdir (**Şekil 2.5**).



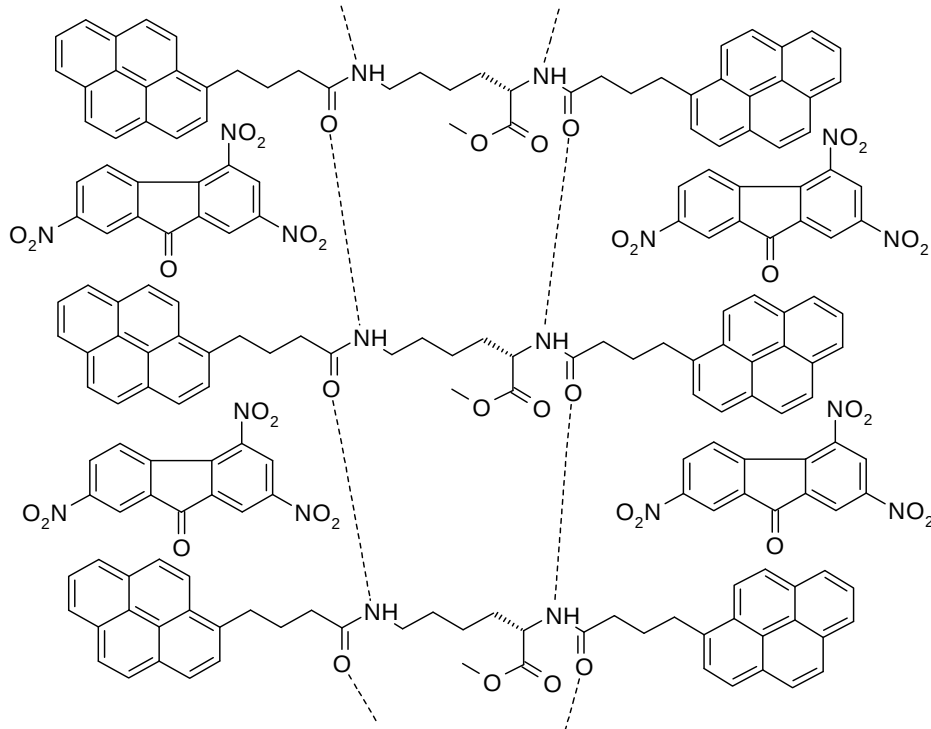
Şekil 2.5. Dendritik L-Lizin jelatörleri.

Toluen ve sikloheksan gibi aprotik organik çözücülerini jelleştiren bu iki bileşenli sistemler, optikçe transparan ve termal olarak geri dönüşlü jeller verirler. Jel-sol faz geçiş sıcaklığı (T_{gel}) daimin spacer grubunun uzunluğu ile kontrol edilir. Ayrıca spacer ünitesinin uzunluğu 6 dan 12 ye doğru kademeli olarak arttıkça, T_{gel} 4 °C den 105 °C ye doğru ciddi bir şekilde artar. Son zamanlarda, trinitrofloren (TNF) ve piren arasında donör-akseptör etkileşimine dayanan iki bileşenli jel sistemleri; bir bağlayıcı olarak L-Lizin metil ester ve iki piren parçasının amit ünitesini birleştiren dumb-bell tipi L-Lizin türevi (**Şekil 2.6**) sentezi rapor edilmiştir (Moffat ve Smith ark. 2008).



Şekil 2.6. İki bileşenli bir sistemde TNF ve L-Lizin türevi.

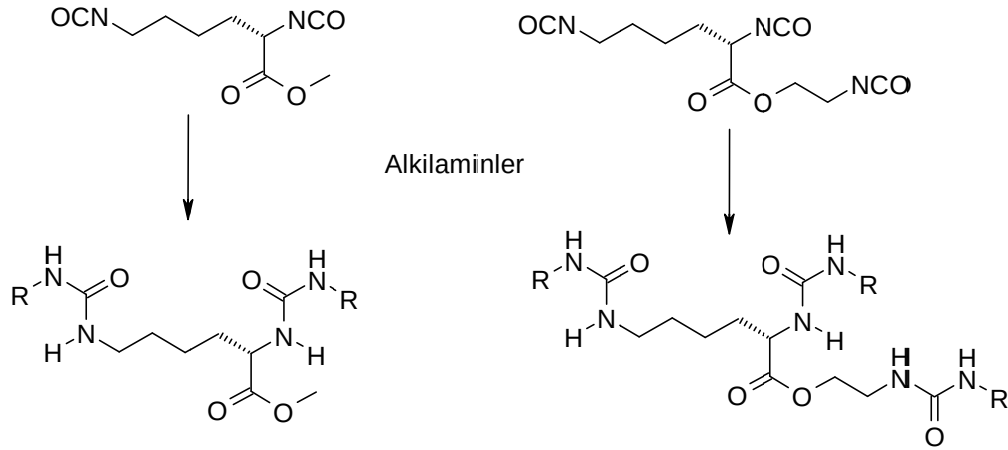
L-Lizin türevi ve trinitrofloren (1:2) içeren, bu iki bileşenli jel, aromatik çözücülerde jelleştirebilmektedir. Donör-akseptör etkileşimleri Piren ve TNF arasındaki kompleksleşmeyi sağlar, bu da hidrojen bağları oluşumuna götürür, sonuç olarak bu şekilde oluşan yapı blokları nanolifleri ve üç boyutlu ağ yapısını oluşturur (**Şekil 2.7**).



Şekil 2.7. İki bileşenli bir jelatörün kendiliğinden (self-assembly) toplanması.

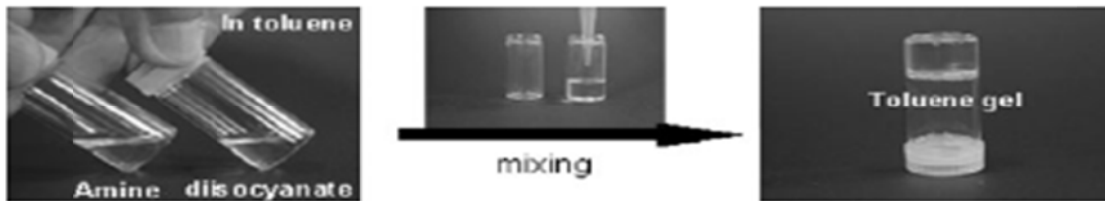
2003 de Suzuki ve çalışma arkadaşları “oda sıcaklığında yerinde kendiliğinden jelleşme” adlı çalışmayı tebliğ etmişlerdir. Yerinde kendiliğinden organojelleşme

oldukça reaktif metil 2,6-diizosiyanatohegzanoat ya da 2-izosiyanatoetil 2,6-diizosiyanatohegzanoat ve alkil aminlerin karıştırılmasıyla başarılı (Şekil 2.8). Karıştırmanın olduğu yerde oda sıcaklığında organojelleşme gerçekleşir. Bu metot, bir katılma reaksiyonu sonucunda iki bileşenli organojel sistemine götürür.



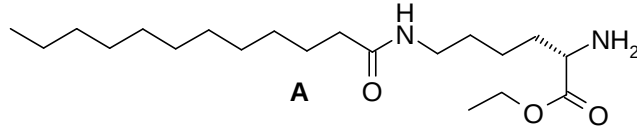
Şekil 2.8. In situ (yerinde) jelleşme reaksiyon şeması.

Örneğin; alkil amin ve izosiyanat bileşiklerinin toluendeki çözeltilerinin karıştırılmasından sonra, toluen jeli birkaç saniye içinde oluşur (Şekil 2.9). Bu yöntemin (yerinde organojelleşme) yararları şöyle sıralanabilir: i) ısıtmaksızın, ii) organojelleşmenin oda sıcaklığında gerçekleşmesi, iii) kısa sürede organojelleşme ve iv) jelleşme çözücülerini ile geleneksel organojelleşme yönteminin tersine bir sıcaklık işlemini içermez.



Şekil 2.9. Oda sıcaklığında in situ (yerinde) jelleşme.

Son zamanlarda, bir asit baz etkileşimine dayanan supramoleküler organojeller, uzun alkil zincirlerine sahip alifatik asitler ile L-Lizin türevlerini içeren iki bileşenli organojel sistemleri örnek olarak verilebilir (Suzuki ve ark. 2007). *N*^c-Lauroil-L-Lizin etil ester ve ticari olarak elde edilebilen alifatik asitler sırasıyla bileşen 1 ve bileşen 2 olarak kullanılmıştır (şekil 2.10).



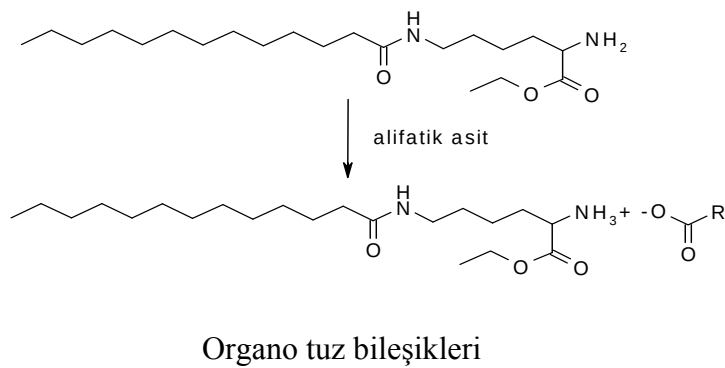
61:Oktanoik asit; **62:**Nonik asit; **63:**Laurik asit

64: Tridekanoik asit; **65:**Tetradekanoik asit

66: Pentadekanoik asit; **67:** Palmitik asit; **68:** Stearik asit

Şekil 2.10. *N*^e-Lauroil-L-Lizin etil ester ve ticari olarak elde edilebilen alifatik asitler sırasıyla bileşen 1 ve bileşen 2 yapıları.

L-Lizin türevleri ve alifatik asitlerin organik çözücülerde ve yağlarda, güçlükle jelleşirken, L-Lizin türevi ve alifatik asit çözeltilerinin ikisini de içeren karışım organojelleşme oluşturabilir. İki bileşenli sistemler yağlarda iyi bir organojelleşme yeteneği gösterirken; fakat organik çözücülerde jelleşme göstermemiştir. Özellikle **A** ve stearik asidin (**68**) kombinasyonu, silikon yağlarda, siklik silikon yağlarda, sıvı parafinde, squalen ve mineral yağlarda oldukça iyi organojelleşme yeteneği göstermiştir. L-Lizin ve alifatik asitler arasında organik tuz bileşiklerinin oluşumu, yani asit baz etkileşimleri, iki bileşenli organojel yapılarında anahtar etkileşimlerden biridir (**Şekil 2.11**). Gerçekten de *N*^e-Lauroil-L-Lizin etil ester ve alifatik asitlerin organo tuz bileşikleri, iki bileşenli sistem olarak yağlar için aynı organojelleşme özelliğini gösterirler.

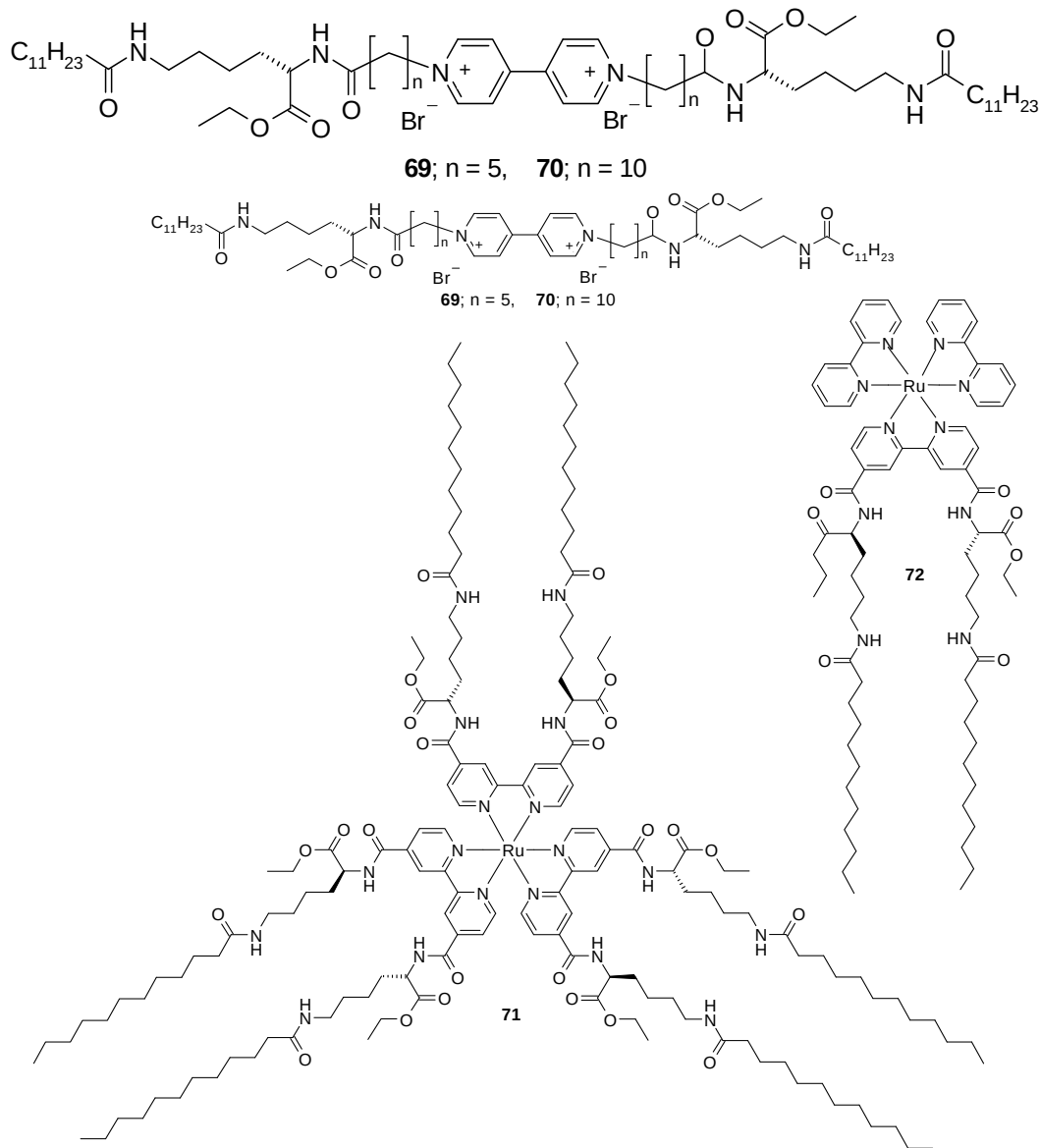


Şekil 2.11. Organo tuz bileşiklerinin oluşumu

Sıcaklık kontrollü FT-IR çalışmaları gösterdi ki, organojelleşme hidrojen bağı ve van der Waals etkileşimlerine ek olarak; asit baz etkileşimi sayesinde gerçekleşir. Ayrıca, organo tuz jelatörleri nispeten rijit ve termal olarak kararlı jeller oluştururlar.

2. 4. Diğer Organojelatörler

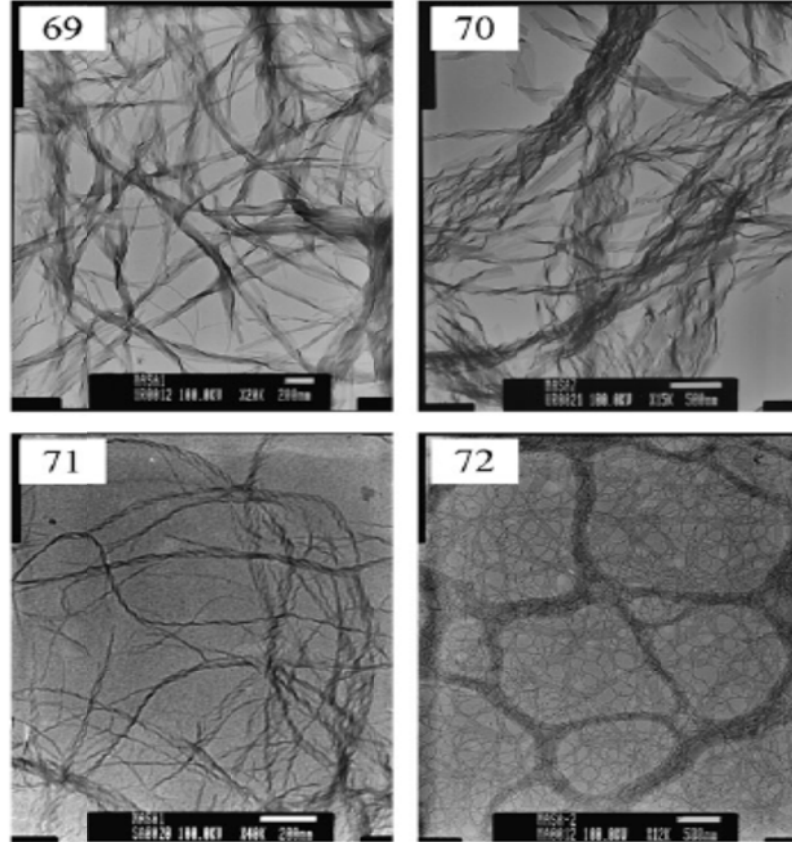
L-Lizin organojelatörlerini kendiliğinden bir araya getiren kovalent olmayan çekimleri, kendi kendine organize olabilen elektroaktif violojenler (**69** ve **70**) ve fotoaktif Rutenyum (II) kompleksleri sentezlenmiştir (**Şekil 2.12**) (Suzuki ve ark. 2002a, Suzuki ve ark. 2002b).



Şekil 2.12. **69** ve **70** ve fotoaktif Rutenyum (II) komplekslerinin yapıları;

Bu bileşikler bazı organik çözücülerde nanometre ölçeğinde organize olarak toplanmış jeller oluşturur. Bu violojenler ince liflerin (**69**) dolanmasıyla veya düğümlenmesiyle (**70**) bazı aromatik çözücülerde üç boyutlu bir network meydana

getirirler. **72** Nolu bileşik bazı aromatik çözücülerde jel oluşturma yeteneğine sahip olmasına karşın, **71** aynı şartlarda izotropik çözeltiler oluşturur. **72**' nin minimum jelleşme konsantrasyonu benzen içinde (2 g/l) ve toluen içinde ise (4 g/l) dir. Toluenden hazırlanan **71** ve **72** yapılarının TEM görüntüleri **Şekil 2.13** de gösterilmiştir.



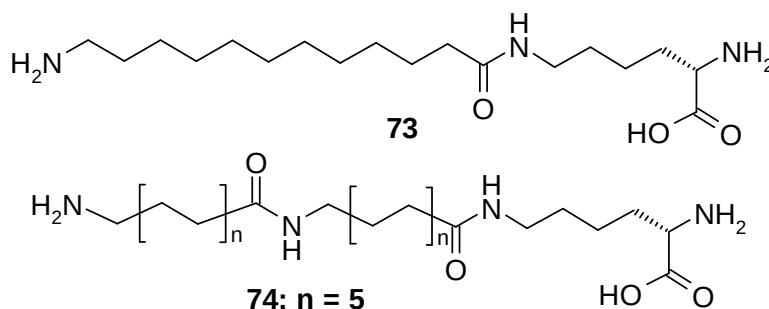
Şekil 2.13. 69-72 nolu bileşiklere ait TEM görüntüleri.

71 ve **72** Lif yapıları oluşturmalarına karşın, **72** liflerin dolanmasıyla oldukça mükemmel bir network oluşturur. Bu silsileli ağ yapısı **72**' nin jel yapısı oluşturmalarının nedenidir. Enteresan bir şekilde **71** helis yapısı meydana getirir. Verilebilecek bir elektron çifti içeren $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{+2}$ / violojen sisteminde, yük ayırım reaksiyonu, MV^{+2} / $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{+2}$ ye benzer etkinlikle, $\text{Ru}(\text{III})$ ' ün yeniden indirgenmesinin hızlandırılması ve geri elektron transferinin kısıtlanmasından dolayı ilerler (Suzuki ve ark. 2002). Diğer yandan, $\text{Ru}(\text{II})$ kompleksleri (**71** ve **72**) ışığa karşı duyarlıdırlar. Daha düşük söndürme hızlarına ve verim kaybına rağmen, **71** ve **72** ile olan fotoliz reaksiyonu, $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{+2}$ ile olan fotoliz reaksiyonundan daha etkindir. Supramoleküler duyarlayıcıda donör reaksiyonlarının arttırılmış hızı ve daha yavaş geri elektron aktarım hızının

geliştirilmesi sağlanır (Suzuki ve ark. 2002a). Ayrıca, nano yapı violojendeki alkilen uzatıcının uzunluğunun değiştirilmesiyle ve Ru (II) komplekslerindeki L-Lizin bazlı bipyridin ligandlarının sayısı ile kontrol edilebilir.

2.5. L-Lizin Bazlı Hidrojelatörler

Yukarıda belirtildiği gibi hidrojelatör bir asır önce bulunmasına karşın, son zamanlara kadar hidrojelatörler ile suyun jelleşmesi kimyacıların dikkatini çekmemiştir (Osada ve Gong 1998). Hidrojelatör araştırmaları organojelatörlerin geliştirilmesiyle şimdi daha hızlı gelişme göstermektedir. Yaygın olarak kullanılan polimerlerin hidrojeller ile karşılaştırıldığında, supramoleküler hidrojellerin biyoyumluluğu, kendiliğinden reversible oluşları, sentetik olarak erişilebilirliklerin ve fiziksel ve kimyasal özelliklerinin yanında moleküler organizasyonlarının oldukça karmaşıklığına karşın kontrol edilebilirliğinden ötürü yararlıdır. Simetrik olmayan amfifillerin hidrojelatör olarak işlev gösterdiği raporunda L-Lizin bazlı hidrojelatörler ilk kez Fuhrhop tarafından bildirilmiştir (Fuhrhop ve ark. 1993hidrojelatör) (Şekil 2.14).



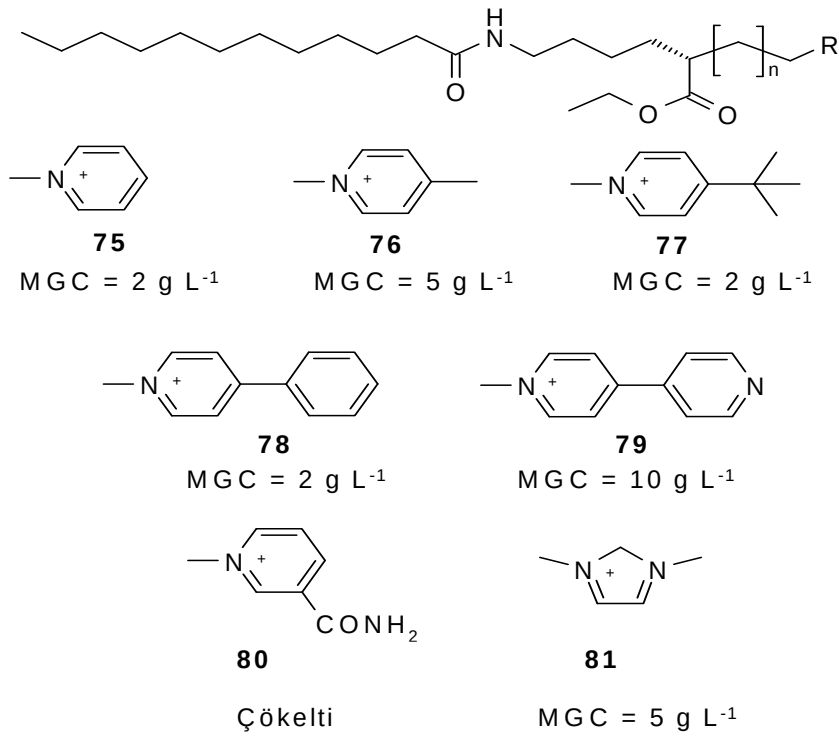
Şekil 2.14. L-Lizin amfifileri;

Suzuki ve çalışma arkadaşları aktif bir şekilde L-Lizin bazlı organojelatörleri araştırmışlardır. Suzuki ve arkadaşları organojelatörlerin kendiliğinden toplanma özelliklerine ve jelleşme davranışlarına odaklanmışlardır. Organojelatörlerin hidrojelatörlere dönüştürülmesinde bazı L-Lizin bazlı hidrojelatörler geliştirmişlerdir. Bu strateji organojelatörler içine yüklü veya yüksüz hidrofilik grupların girişini içerir.

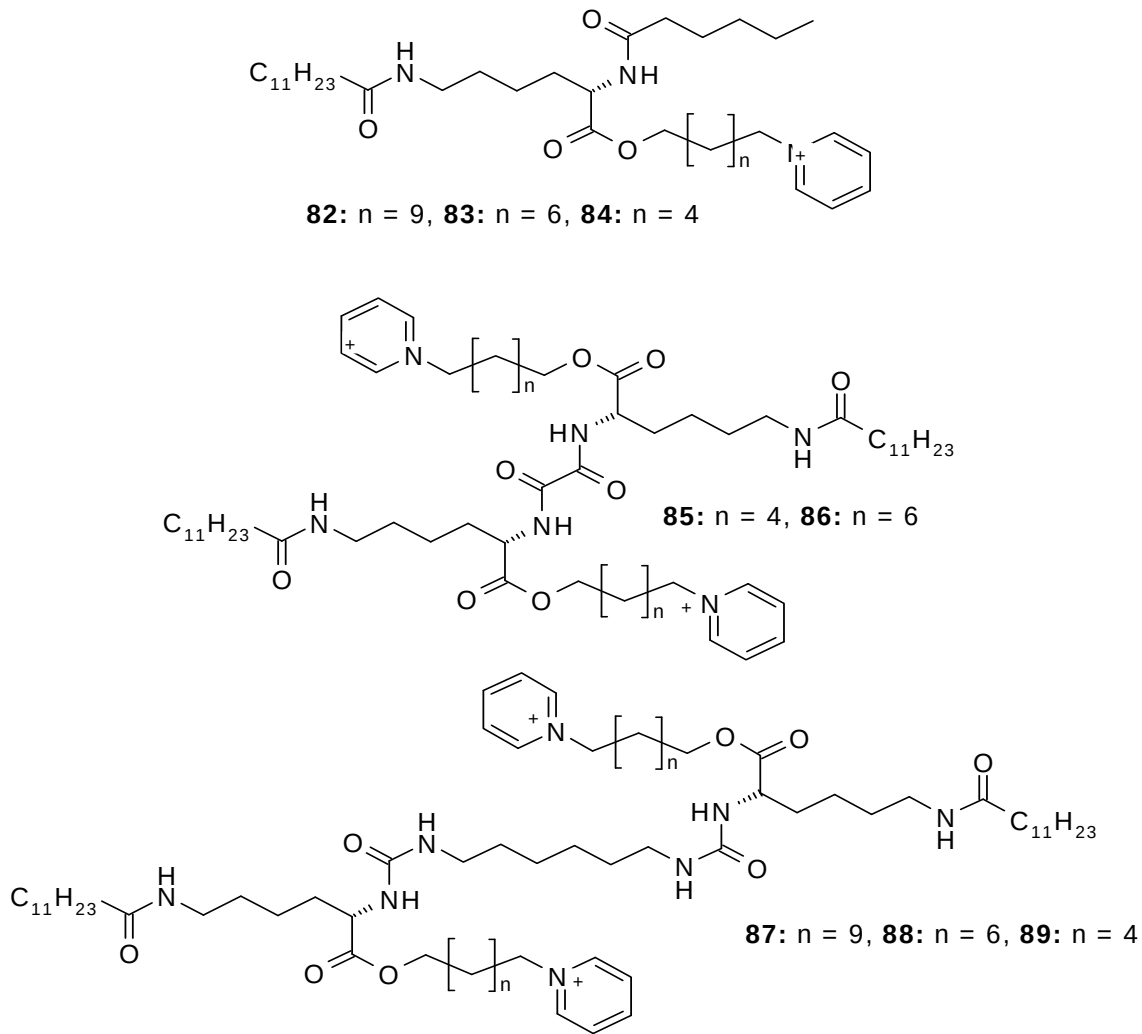
2.6. Pozitif Yüklü L-Lizin Hidrojelatörleri

Piridinium veya imidazolium gibi pozitif yüklü katyonları içeren suda çözülebilen L-Lizin organojelatörleri bromla fonksiyonelize olmuş L-Lizin türevleri ile pridin

(veya N-metylimidazol) kuaternizasyon tepkimesi sonucu elde edilmiştir. Hidrojelatörlerin iki tipi hazırlanmıştır: bunlardan biri, terminal gruplarının birinde pozitif bir yüke sahip olan (**Şekil 2.15**) (Suzuki ve ark. 2003a); diğeri ise pendant grubunda bir yüke sahip olandır (**şekil 2.16**) (Suzuki ve ark. 2003b). **80** Nolu bileşik hariç olmak üzere, terminal gurubu yüklü bütün hidrojelatörler kütlece % 1 in altında saf su ile jelleşebilir, özellikle **77** ve **78** kütlece % 0,2 de jel formundadırlar. Bunun anlamı bir jelatör molekülü 20.000 den daha fazla su molekülünü içine hapsedebilir (entraped). Yüklü pendant hidrojelatörleri, **82**, kütlece % 0,1 de (41.000 su molekülü sadece 1 hidrojelatör molekülü tarafından hapsedilmiştir) bir hidrojel formunda olabilen mükemmel bir higrojelatör gibi işlev görür.



Şekil 2.15. Pozitif yüklü L-Lizin hidrojelatörleri;



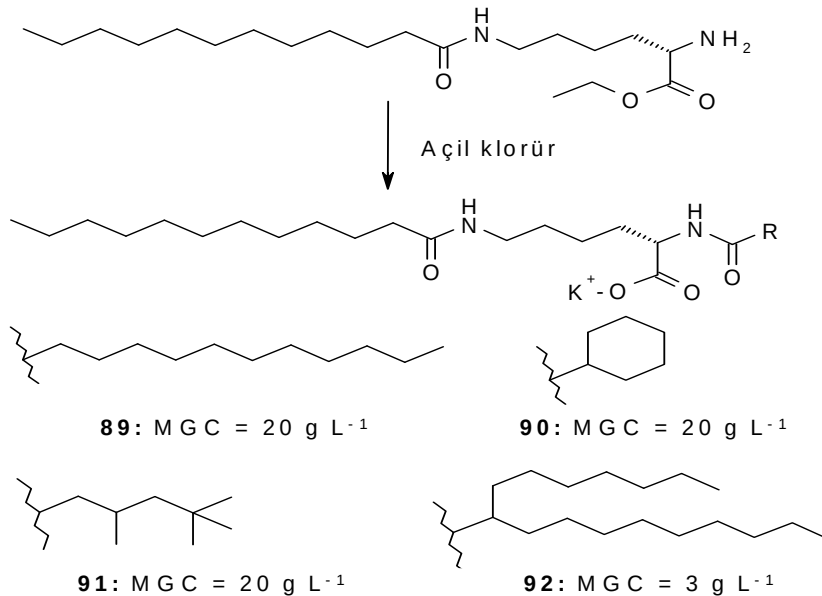
Şekil 2.16. Pozitif yüklü pendant gruplarla L-Lizin hidrojelatörleri;

Hidrojelleşme yeteneği önemli ölçüde L-Lizin ve piridinyum grubu arasındaki alkilen uzatıcıların uzunluğuna bağlıdır; alkilen spacer grubunun uzunluğundaki azalma hidrojelleşme yeteneğini azaltır. Örneğin; **84** nolu bileşik hiçbir hidrojelleşme yeteneği göstermemiştir. İlginç bir biçimde, **88** nolu dump-bell tip bileşiği 30 g L^{-1} de bir hidrojel formunda olabilmektedir. FT-IR, ^1H NMR ve Floresan çalışmaları hidrojelleşmenin hidrojen bağı ve hidrofobik etkileşimler sayesinde oluştuğunu göstermiştir. Birçok uygulamada hidrojelatör kullanımı için, hidrojelleşme özellikler tuzlu çözeltilerde, inorganik asitleri (HCl , H_2SO_4 ve H_3PO_4) içeren sulu çözeltilerde, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, inorganik tuzlar (CaCl_2 , MgCl_2 , NaCl ve KCl) gibi çeşitli koşullar altında (pH, iyonik güç gibi) araştırılmıştır. Bileşikler **75** ve **83**, inorganik asitler ve tuzları içeren ve pH 0-11 arasında sulu çözeltilerde, kütlece % 1 in altında bile hidrojel oluşturma yeteneğine sahiptir. Bileşik **84** (saf suda hidrojelleşme göstermemiştir) H_2SO_4 ve H_3PO_4 hariç sulu

çözeltilerde hidrojel formundadır. Dump-bell tipi hidrojelatörlerin, hidrojelleşme yetenekleri, inorganik asitler ve tuzların eklenmesiyle artar ve kütlece % 0,5' in altında hidrojel oluştururlar. Ayrıca, hidrojellerin fiziksel özelliklerinin saf su ile karşılaştırıldığında, iyonlar varlığında iyileştiği bulunmuştur. Bu da yüksek bir iyonik güçte, alkil zincirleri arasındaki hidrofobik etkileşimlerin olduğunu gösterir.

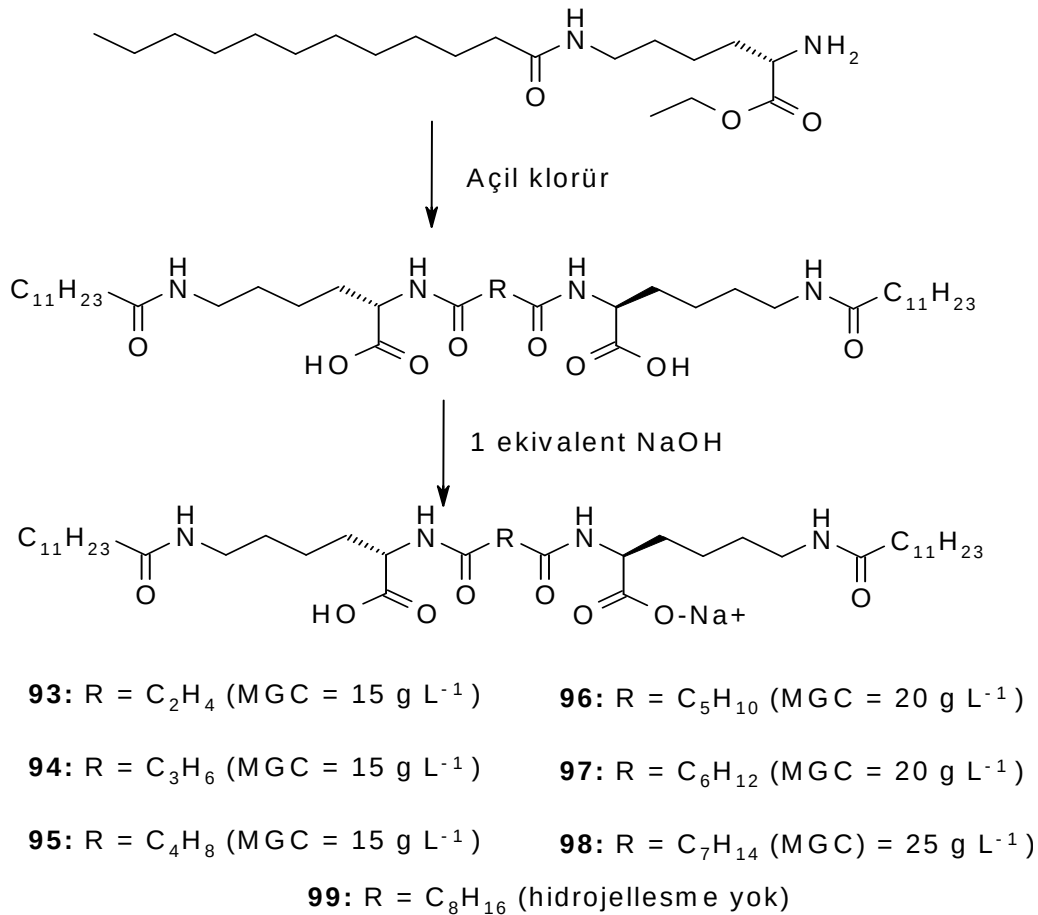
2.7. Negatif Yüklü L-Lizin Hidrojelatörleri

L-Lizin organo jelatörlerin içine negatif bir yükün girmesi alkalın koşullarında de-esterifikasyon yoluyla başarılı ve negatif yüklü L-Lizin türevleri bir alkali metal tuzu olarak elde edilir. Bu bileşikler elde etmek için kullanılan asıl sentetik prosedür, alkanol klorürler ve başlangıç maddesi olarak *N*^c-Lauroil-L-Lizin kullanarak tek adımlı bir tepkimede elde edilir (**Şekil 2.17**) (Suzuki ve ark. 2004). **89-91** Nolu bileşikler 20 g L⁻¹ de jel formundadırlar ve bileşik **92** saf suda 3 g L⁻¹ de jel oluşturabilen çok iyi bir hidrojelleşme yeteneğine sahiptir. Şaşırtıcı bir şekilde, **90** ve **91** nolu bileşikler, karşıt katyonları Na⁺ ile değiştirildiği zaman kendi hidrojelleşme yeteneklerini kaybederler. **89** Nolu bileşiğin sodyum tuzu **89** gibi benzer hidrojelleşme kabiliyetine sahiptir ve ısıtmaya ihtiyaç duymadan suda jel oluşturabilir. Ca⁺² ve Mg⁺² gibi bivalent katyonların eklenmesiyle suda çözünmeyen çapraz bağlı bileşikler elde edilir.



Şekil2.17. Negatif yüklü L-Lizin hidrojelatörleri;

Diğer taraftan, dumb-bell tipi L-Lizin türevleri, alkanol klorürlerin yerine diasit klorürleri kullanan benzer bir yöntemle sentezlenirler. Bu durumda, **Şekil 2.18** de gösterildiği gibi iki basamaklı bir tepkime gerekir.

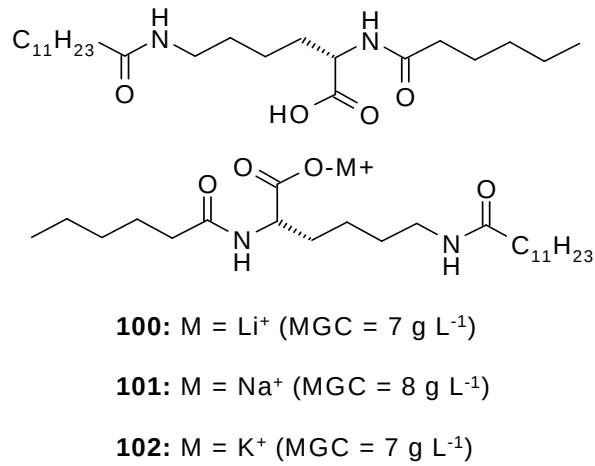


Şekil 2.18. Dumb-bell tip L-Lizin hidrojelatörleri;

Sodyum tuzu bileşiklerinin hazırlanması tek basamaklı bir tepkime şeması gerektirmesine rağmen, onlar suda çözünerek hidrojel formunu oluşturamazlar. Bu nedenle, dikarboksilik asit formlarının sentezinden sonra, **93-99** nolu bileşikler yarı nötralizasyon yoluyla elde edilirler. Hidrojelleşme yeteneği alkilen spacer grubunun uzunluğunun artmasıyla azalır ve **99** nolu bileşik bir hidrojel oluşturamaz. **93-99** Nolu bileşikler tuzlu çözeltilerde, 0,1 M NaCl çözeltisinde ve % 50 EtOH çözeltilerinde hidrojel oluştururlar. Bileşik **99** bu çözeltilerde oluşturmasına rağmen, saf suda jel formunda değildir. Ayrıca, hidrojellerin fiziksel özelliklerine alkilen ara parçalarının (spacer gruplarının) tek-çift etkileri gözlenmiştir ve çift sayıda alkilen zinciri içeren

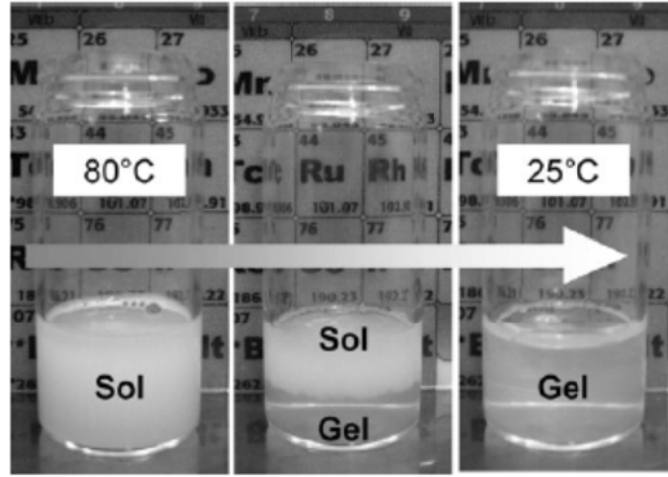
jelatörlerin termal olarak kararlı hidrojel oluşturdıkları bulunmuştur (Suzuki ve ark. 2005).

Negatif yüklü hidrojelatörler, pozitif yüklü L-Lizin hidrojelatörleriyle karşılaştırıldıklarında, **92** nolu bileşik hariç, diğerleri daha düşük hidrojelleşme yeteneği göstermişlerdir. Hidrojelleşme yeteneğini geliştirmek için, iki bileşenli yapılardan yararlanılmıştır (Suzuki ve ark. 2008). *N^α*-hegzanoil-*N^ε*-Lauroil-L-Lizin (karboksilik asit şekli) suda çözünmez, oysa bunların alkali metal tuzları (negatif yüklü) suda oldukça iyi çözünür (ve doğal olarak hidrojelleşme yeteneği göstermezler). Karboksilik asit şekli ve bunların alkali metal tuzlarının bire bir (1:1) oranıyla oluşan **100-102** nolu iki bileşenli yapılar, kütlece % 1' in altında hidrojel oluşturlar (**Şekil 2.19**).



Şekil 2.19. İki bileşenli L-Lizin hidrojelatörleri;

Bunlar sadece saf suda değil aynı zamanda tuzlu çözeltilerde, NaCl ve KCl çözeltilerinde jel oluşturabilirler ve bunların hidrojelleşme yetenekleri kullanılan alkali metallere bağımsızdır. İki bileşenli sistemler benzersiz bir hidrojelleşme işlemi gösterirler (**Şekil 2.20**). 80 °C de elde edilen sıcak opak çözelti soğuma işlemiyle 25 °C de saydam bir hidrojel formuna dönüşür ve bu termal olarak geri dönüşümlü bir durumdur. FE-SEM gözlemleri iki bileşenli jelatörlerin küresel kümelenmeden (sıcak opak çözeltilerden) nanoliflere (hidrojellere) dönüştüğünü göstermiştir (Suzuki ve ark. 2008).

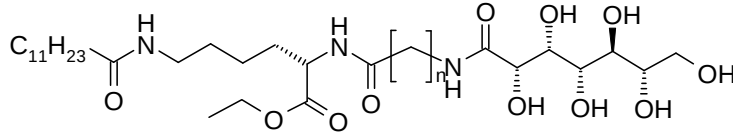
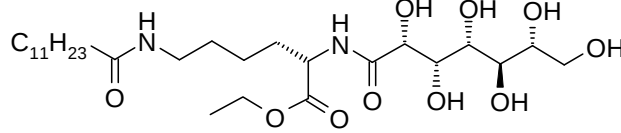


Şekil 2.20. İki bileşenli sistemlerin hidrojelleşme süreçleri;

Negatif yüklü L-Lizin türevlerinin çoğu, sadece hidrojelleşme yeteneği değil aynı zamanda organojelleşme yeteneği de göstermiştir; yani, bunlar ‘‘amfifilik jelatörler’’ olarak adlandırılmıştır. Örnek olarak; dumb-bell tipi jelatörler aromatik çözücülerde organojelleşme yeteneği göstermişlerdir (Suzuki ve ark. 2005). İki bileşenli jelatörler aromatik çözücülerde, bitkisel ve mineral yağlarda organojel formunda olabilirler. Buna karşın, pozitif yüklü jelatörler organojelleşme yeteneğine sahip değildir.

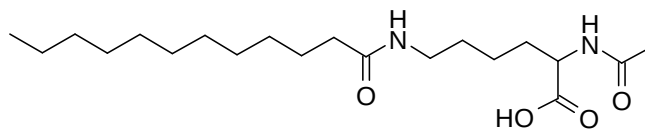
2.8. İyonik Olmayan L-Lizin Hidrojelatörler

Hidrojelatörler için diğer bir strateji; şekerler, nükleotitler, hidroksil grupları ve aldonamitler gibi suda çözünebilen ve iyonik olmayan grupların girişidir. Pozitif yüklü L-Lizin hidrojelatörlerine dayanarak **103-105** nolu üç tane L-Lizin aldonamit bileşiği sentezlenmiştir (**Şekil 2.21**) (Suzuki ve ark. 2007). Bu bileşikler hidrojelatör olarak işlev görürler.

**103:** $n = 11$ **104:** $n = 5$ **105****Şekil 2.21.** L-Lizin aldonamitleri;

Şaşırtıcı bir şekilde, **105** nolu bileşik, bir jelatör molekülünün 62.000 su molekülünü immibolize edebilen (bir tane **75** nolu hidrojelatör molekülü 12.600 su molekülünü immibolize etmektedir) ve 0.5 g L^{-1} de saydam jel oluşturan bir süper hidrojelatördür. Buna ek olarak, **105** nolu bileşik; asitlerde [HCl , H_2SO_4 , H_3PO_4 ve $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0.7 g L^{-1})], inorganik tuzlarda [NaCl , KCl , MgCl_2 ve CaCl_2 (2 g L^{-1})] ve tuzlu su (salin) çözeltisi (0.3 g L^{-1}) gibi çeşitli sulu çözeltilerde etkili jeller oluşturabilir. Hidrojelatör **75** ile karşılaştırıldığı zaman, **105** nolu bileşiğe dayalı hidrojelatörler iyi fiziksel özelliklere sahiptirler. Süper hidrojelatör **105**, Suzuki ve arkadaşları tarafından sentezlenen en iyi hidrojelatördür.

Yukarıda belirtildiği gibi, N^{α} -hegzanoil- N^{ϵ} -Lauroil-L-Lizin suda çözünmez, N^{α} pozisyonundaki alkil zincir uzunluğunun azalması sudaki çözünürlüğü beraberinde getirmiştir. Hegzanoil grubunun yerine, N^{α} pozisyonunda bir asetil grubuna sahip **106** nolu bileşik (**Şekil 2.22**), suda çözünebilir ve bir hidrojelatör (saf su için $\text{MGC}=2 \text{ g L}^{-1}$ ve tuzlu su çözeltisi için ise 2 g L^{-1}) olarak işlev görür (Suzuki ve ark. 2013). Buna ek olarak, saf su jeli nispeten yüksek bir jel-sol sıcaklığını [$T_{\text{gel}}=65 \text{ }^{\circ}\text{C}$ (35 g L^{-1})] ve düşük bir geçiş entalpisini (47 kJ mol^{-1}) göstermektedir.

**106:** $\text{MGC} = 2 \text{ g L}^{-1}$ **Şekil 2.22.** N^{α} -Asetil- N^{ϵ} -Lauroil-L-Lizin.

3.MATERYAL ve METOT

3.1. MATERYAL

Tepkimelerde kullanılan maddeler hava ve neme karşı duyarlı olduklarından cam malzemeler ve çözücüler kurutularak reaksiyonlar yüksek saflıkta argon veya azot atmosferinde gerçekleştirilmiştir. Her tepkimede oluşan ürün(ler) saflaştırılıp yapıları IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları ile aydınlatılmıştır. Her bileşiğe ait IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları, element analizi sonuçları, optik çevirme açıları ve erime noktalarına ait veriler metot kısmında verilmiştir.

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

1. L-Lizin	8. Metanol	15. Diklorometan
2. Laurik asit	9. Ksilen	16. Naproksen
3. Miristik asit	10. Benzen	17. İbuprofen
4. Palmitik asit	11. Etanol	18. Dietileter
5. Sodyum hidroksit	12. Sodyum sülfat	
6. Morfolin	13. Kloroform	
7. Hiroklorikasit	14. Tetrahidrofuran	

Bu maddeler Merck, Fluka, Sigma-Aldrich firmalarından sağlanmıştır.

3.1.2. Karakterizasyon İçin Kullanılan Cihazlar

1. FT-IR Spektrometer (Mattson 1000, ATI UNICAM)
2. NMR (Buker AV 400)
3. Erime noktası cihazı (Gallenkamp MPD 350 BM 2.5)
4. Polarimetre (Perkin Emler 341).
5. Element analizi /CARLO-ERBA Model 1108).

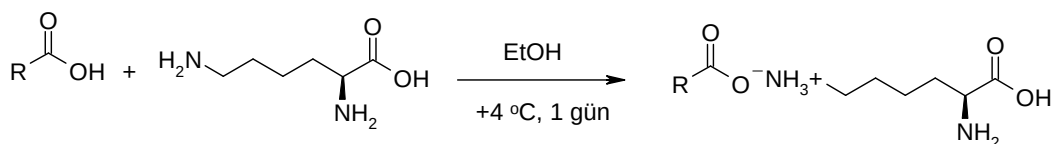
3.2. METOT

Yapılan çalışmaları iki ana başlıkta toplamak mümkündür.

- i. İki bileşenli biyoyumlu potansiyel organojelatörlerin baz bileşenlerinin (N^c-alkanoil-L-Lizin Etil Ester) hazırlanması.
- ii. Hazırlanan bu bileşikleri Naproksen ve İbuprofen ile etkileştirerek, anyonu ilaç aktif maddesi olan, iki bileşenli biyoyumlu potansiyel organojelatörlerin hazırlanması.

3.2.1. Genel Prosedürler

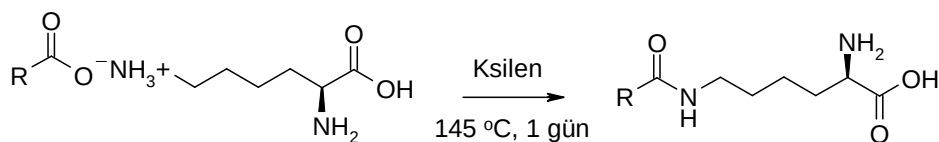
3.2.1.1. N^c-Alkanoat-L-Lizin Sentezi



Şekil 3.1. N^c-Alkanoat-L-Lizin sentezi.

500 mL'lik bir reaksiyon balonuna 0.1 mol yağ asidinin 20 mL metanol içindeki çözeltisi konulur. Bu çözelti üzerine 0.1 mol L-Lizin'in 50 mL saf su içindeki çözeltisi eklenerek 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırılır. Karışım +4 °C de 1 gün bekletilir. 1 günün sonunda balon içinde çöken beyaz katılar su trompundan süzülüp, % 50 (v:v) Su: MeOH çözücü sistemiyle yıkanarak saf ürün elde edilir.

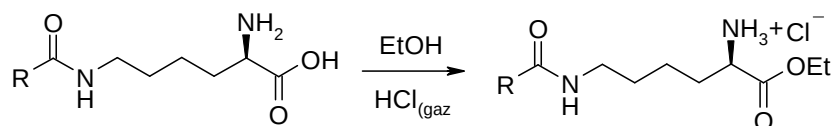
3.2.1.2. N^c-Alkanoil-L-Lizin Sentezi



Şekil 3.2. N^c-Alkanoil-L-Lizin sentezi.

0.1 mol N^c-Alkanoat-L-Lizin 500 mL'lik bir reaksiyon balonuna konulur ve üzerine 200 mL ksilen eklenir. Balona Dean-Stark aparatı takılarak, 1 gün boyunca kaynatılır. Karışım 1 günün sonunda oda sıcaklığına kadar soğutulur ve ortamda çöken katı parçacıklar su trompundan süzülür. Süzülen katılar % 50 (v:v) Su: EtOH karışımı ile yıkanır, kurutulur.

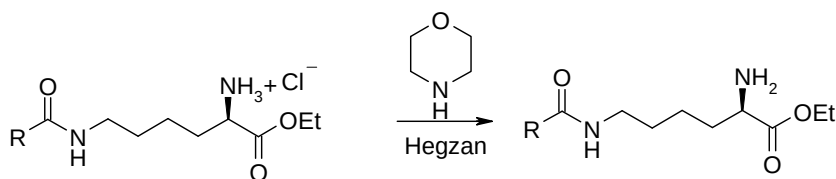
3.2.1.3. N^c-Alkanoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür Sentezi



Şekil 3.3. N^c-Alkanoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür sentezi.

0.03 mol N^c-Alkanoat-L-Lizin'in 100 mL EtOH içindeki süspansiyonundan 0 °C de kuru HCl gazı geçirilir. İlk başta süspansiyon olan reaksiyon ortamı, homojen bir çözelti oluşturur. Bu çözelti, +4 °C de 1 gün bekletilir. Daha sonra çözücü ve HCl gazının fazlası (çözeltiden azot gazı geçirilerek) uzaklaştırılır. Kalan koyu kahverengi yağimsı madde, 250 mL'lik bir reaksiyon balonuna alınarak reaksiyon karışımından suyu uzaklaştırmak için üzerine 100 mL benzen ilave edilir. Sisteme Dean-Stark aparatı takılarak 1 gün boyunca kaynatılır. 1 günün sonunda benzen uçurulur. Bu ürün önce benzen : THF (v:v) (10 : 1), daha sonra Eter : MeOH (v:v) (10 : 1) çözücü sistemleriyle yıkanır, kurutulur.

3.2.1.4. N^c-Alkanoil-L-Lizin Etil Ester Sentezi (I. Yöntem)

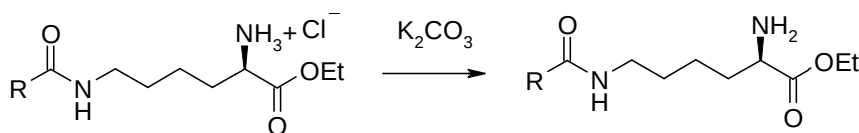


Şekil 3.4. N^c-Alkanoil-L-Lizin Etil Ester Sentezi.

0.015 mol N^c-Alkanoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür tuzu 100 mL'lik bir behere konulup, üzerine 50 mL hegzan eklenir. Oluşan süspansiyona aşırı miktarda morfolin ilave edilerek, oda sıcaklığında 15 dakika karıştırılır. Daha sonra sıcaklık 60 °C ye

yükselti olarak Hegzan fazı sıcak sıcak süzölür. Soğuyan hegzan fazında çöken katılar tromptan süzölerek, kurutulur.

3.2.1.5. N^c-Alkanoil-L-Lizin Etil Ester Sentezi (II. Yöntem)



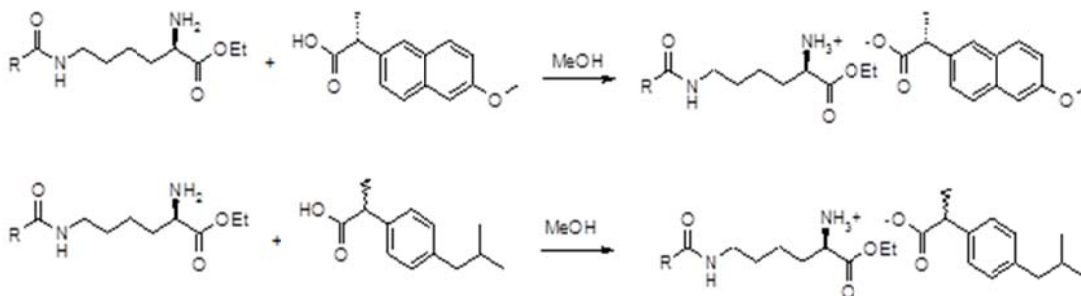
R = C₁₁H₂₃, C₁₃H₃₁, C₁₅H₃₅

Şekil 3.5. N^c-Alkanoil-L-Lizin Etil Ester sentezi.

0.015 mol N^c-Alkanoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür tuzunun 50 mL CHCl₃ içindeki süspansiyonuna, 0 °C de 10 mL derişik K₂CO₃ çözeltisi eklenerek karıştırılır. Su fazı ayrıca 3 x 50 mL CHCl₃ ile ekstrakte edilir, CHCl₃ fazları birleştirilerek, ardından brain ile yıkanır ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, süzölür. Organik çözücü uzaklaştırılır, geriye kalan katı madde hegzandan kristallendirilir.

3.2.1.6. İki Bileşenli Jelatör Hazırlama

R = C₁₁H₂₃, C₁₃H₃₁, C₁₅H₃₅

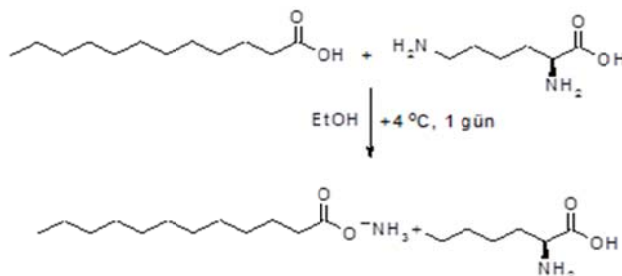


Şekil 3.6. İki Bileşenli Jelatör sentezi.

1.5 mmol N^c-alkanoil-L-Lizin Etil Ester (baz bileşeni) 6.5 mL MeOH içinde çözölür. Bu çözeltiye 1.4 mmol Naproksen veya İbuprofenin 6.5 mL MeOH içindeki çözeltisi eklenerek oda sıcaklığında bir saat karıştırılır. Daha sonra MeOH uçurulur, geriye kalan katı madde, eter ile yıkanarak su trompundan süzölür ve kurutulur.

3.2.2. Sentez Yöntemleri

3.2.2.1. N^c-Laurat-L-Lizin Sentezi (1a)



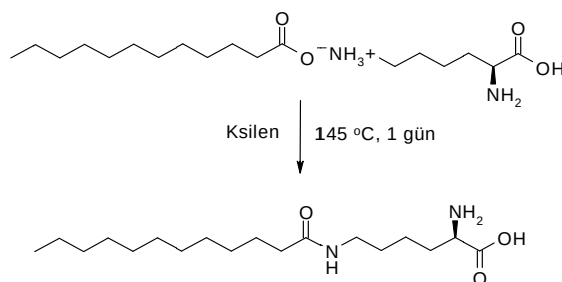
Şekil 3.7. N^c-Laurat-L-Lizin sentezi.

500 mL'lik bir reaksiyon balonuna, 20 gr (0.1 mol) Laurik asidin 20 mL Metanol içindeki çözeltisi konuldu. Bu çözelti üzerine 14.6 gr (0.1 mol) L-Lizin'in 50 mL saf su içindeki çözeltisi eklenerek 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım +4 °C de 1 gün bekletildi. 1 günün sonunda balon içinde çöken beyaz katılar su trompundan süzüldü, % 50 (v:v) Su:MeOH çözücü sistemiyle yıkandı. Beyaz renkli katı ürün saf olarak elde edildi. Verim 25 gr (%74), E.n: 201-205 °C.

IR (Kbr pellet, cm⁻¹): 2994, 2925, 2852, 2783, 2700, 1582, 1512, 1405.

Element Analizi C₁₈H₃₈N₂O₄ için hesaplanan: C 66.44; H 10.86; N 4.08; O 18.63;
bulunan: C 66.40, H 10.90, N 4.11, O 18.51.

3.2.2.2. N^c-Lauroil-L-Lizin Sentezi (1b)



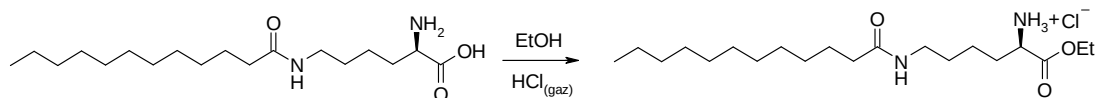
Şekil 3.8. N^c-Lauroil-L-Lizin sentezi.

25 gr (0.072 mol) N^c-laurat-L-Lizin 500 mL' lik bir reaksiyon balonuna konuldu ve balona 200 mL ksilen eklendi. Balona Dean-Stark aparatı takılarak 1 gün boyunca kaynatıldı. Karışım 1 günün sonunda oda sıcaklığına alındı ve ortamda çöken katı parçacıklar su trompundan süzüldü. Süzülen katılar % 50 (v:v) Su : EtOH ile yıkanıp kurutuldu. Beyaz renkli katı ürün elde edildi. Verim 20 gr (% 84). E.n: 232-234 °C.

IR (Kbr pellet, cm⁻¹): 3309, 3202, 3091, 3055, 2919, 2850, 1682, 1640, 1540, 1467, 1414, 1335, 1261, 1100, 1021, 804.

Element Analizi C₁₈H₃₆N₂O₃ için hesaplanan: C 66.02; H 10.77; N 8.25; O 14.66;
bulunan: C 66.03, H 10.25, N 8.01, O 14.77.

3.2.2.3. N^c-Lauroil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür Sentezi (1c)



Şekil 3.9. N^c-Lauroil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür sentezi.

9.8 gr (0.03 mol) N^c-lauroil-L-Lizin' in 50 mL EtOH içindeki süspansiyonundan 0 °C de kuru HCl gazı geçirildi. İlk başta süspansiyon olan reaksiyon karışımı, HCl gazı geçtikten sonra homojen bir çözelti oluşturdu. Bu çözelti +4 °C de 1 gün bekletildi. Daha sonra çözelti içindeki HCl gazının fazlası azot geçirilerek uzaklaştırıldı. Çözücü uçuruldu. Kalan koyu kahverengi yağimsı madde, 250 mL'lik bir reaksiyon balonuna alınarak reaksiyon karışımından suyu uzaklaştırmak için üzerine 100 mL benzen ilave edildi. Sisteme Dean-Stark aparatı takılarak 1 gün boyunca kaynatıldı. 1 günün sonunda benzen uçuruldu. Koyu kahverengi yağimsı madde yerine, beyaz renkli katı ürün elde edildi. Bu ürün önce benzen:THF (v:v) (10:1), daha sonra eter: MeOH (v:v) (10:1) çözücü sistemleriyle yıkandı geriye kalan beyaz renkli ürün benzen içinde kaynatıldı ve

soğuyunca katı madde süzülüp, kurutuldu. Beyaz renkli katı ürün elde edildi. Verim 8.2 gr (% 70), E.n: 114-116 °C, $[\alpha]_D^{25} = +37.5^\circ$ (c=10, EtOH).

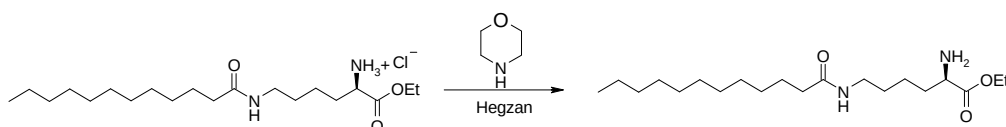
^1H NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) 0.85 (t, CH_2CH_3 , 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.21-1.51 (m, $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_9$ ve OCH_2CH_3 , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^*_{25}$ H), 1.80-1.90 (m, $\text{CH}_2\text{CH}^*\text{NH}_3^+$, 2H), 2.02 (t, CH_2CO , 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.00 (t, CONHCH_2 , 2H, $J = 5.5$ Hz), 3.93-3.95 (m, NH_3^+CH^* , 1H), 4.20 (q, OCH_2CH_3 , 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.86 (bs, CONH , 1H), 8.63 (bs, NH_3^+ , 3H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 14.43, 21.63, 22.02, 25.78, 26.64, 29.00, 29.27, 29.41, 29.46, 29.50, 30.08, 31.76, 35.88, 38.31, 38.58, 52.05, 62.23, 169.96, 172.45.

IR (Kbr pellet, cm^{-1}): 3322, 2912, 2872, 1741, 1645, 1542, 1481, 1227, 1028.

Element Analizi $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ için hesaplanan: C 61.28; H 10.29; N 7.15; O 12.24; Cl 9.04; **bulunan:** C 61.30, H 10.24, N 7.08, O 12.13, Cl 9.11.

3.2.2.4. N^{ϵ} -Lauroil-L-Lizin Etil Ester Sentezi (1d) (I. Yöntem)

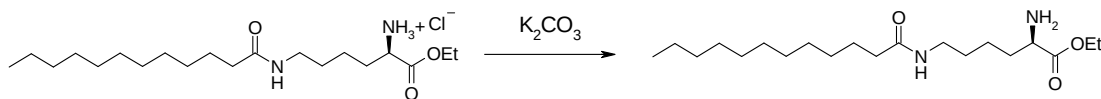


Şekil 3.10. N^{ϵ} -Lauroil-L-Lizin Etil Ester sentezi.

6 gr (0.015 mol) N^{ϵ} -lauroil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür 250 mL' lik bir behere konulup, üzerine 100 mL hegzan eklendi. Oluşan süspansiyona aşırı miktarda morfolin ilave edilerek, oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra sıcaklık 60 °C ye yükseltilerek hegzan fazı sıcak sıcak süzüldü. Hegzan fazı soğuyunca ürün beyaz kristaller halinde ayrıldı, çöken beyaz kristaller vakumda süzülüp, kurutuldu. Beyaz

renkli katı ürün elde edildi. Verim 4 gr (% 73), E.n: 61.5-62 °C, $[\alpha]_D^{25} = +39.2^\circ$ (c=10, EtOH).

3.2.2.5 N^c-Lauroil-L-Lizin Etil Ester Sentezi (1d) (II. Yöntem)



Şekil 3.11. N^c-Lauroil-L-Lizin Etil Ester sentezi için ikinci yöntem.

6 gr (0.015 mol) N^c-Lauroil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür tuzunun 50 mL CHCl₃ içindeki süspansiyonuna, 0 °C de, 50 mL derişik K₂CO₃ çözeltisi eklendi. Daha sonra su fazı 3 x 50 mL CHCl₃ ile ekstrakte edilerek, birleştirilen CHCl₃ fazları ardından brain ile yıkandı ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, süzöldü. Organik çözücü (CHCl₃) uzaklaştırıldı, geriye kalan katı madde hegzandan kristallendirildi. Oluşan beyaz renkli kristaller vakumda süzölüp, kurutuldu. Beyaz renkli katı ürün elde edildi. Verim 5.1 gr (% 95), E.n: 61.5-62 °C, $[\alpha]_D^{25} = +39.2^\circ$ (c=10, EtOH).

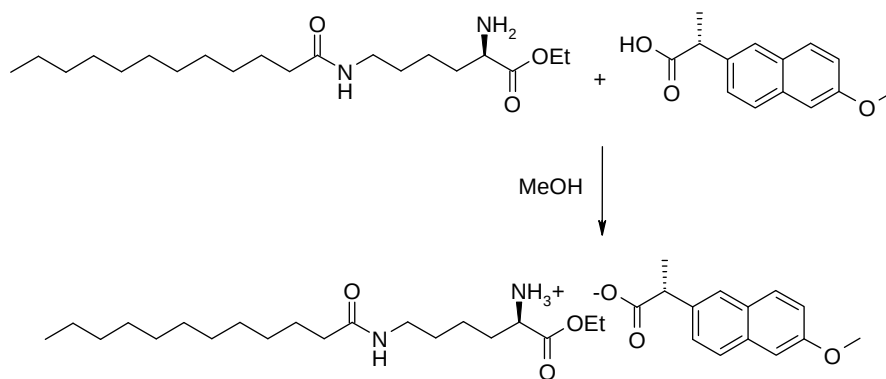
¹H NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 0.87 (t, CH₂CH₃, 3H, J= 7.1 Hz), 1.24-1.28 (m, (CH₂CH₂)₉ ve OCH₂CH₃, 21 H), 1.42-1.49 (m, CH₂CH₂CH^{*}NH₃⁺, 2H), 1.50-1.60 (m, -CH₂CH₂CH^{*}NH₃⁺, 2H) 2.14 (t, CH₂CO, 2H, J= 7.6 Hz), 2.12-2.15 (bs, NH₂CH^{*}, 2H) 3.24 (q, CONHCH₂, 2H, J= 6.5 Hz), 3.40-3.43 (m, NH₂CH^{*}, 1H), 4.16 (q, OCH₂CH₃, 2H, J= 7.1 Hz), 5.67 (bs, CONH, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 16.77, 22.66, 22.95, 25.82, 29.33, 29.36, 29.49, 29.59, 29.61, 31.89, 34.17, 36.89, 39.15, 54.26, 60.93, 173.15, 175.73;

IR (Kbr pellet, cm⁻¹): 3385, 3307, 3087, 2919, 2852, 1727, 1634, 1556, 1466, 1377, 1284, 1194, 1138, 1022, 849.

Element Analizi C₂₀H₄₀N₂O₃ için hesaplanan: C 67.37; H 11.31; N 7.86; O 13.46;
bulunan: C 67.35, H 11.12, N 7.95, O 13.06.

3.2.2.6. N^e-Lauroil-L-Lizin Etil Ester Naproksenat Sentezi (1e)



Şekil 3.12. N^e-Lauroil-L-Lizin Etil Ester Naproksenat sentezi.

0.54 gr (1.5 mmol) N^e-Lauroil-L-Lizin Etil Ester (baz bileşeni), 6.5 mL MeOH içinde çözüldü. Bu çözeltiye 0.322 gr (1.4 mmol) Naproksen'in 6.5 mL MeOH içindeki çözeltisi eklenerek oda sıcaklığında bir saat karıştırıldı. Daha sonra MeOH uçuruldu, geriye kalan katı madde, eter ile yıkanarak su trompundan süzüldü ve kurutuldu. Beyaz renkli katı ürün elde edildi. Verim 0.81 gr (% 95). E.n: 91-92 °C, $[\alpha]_D^{25} = +139.2^\circ$ (c=10, EtOH).

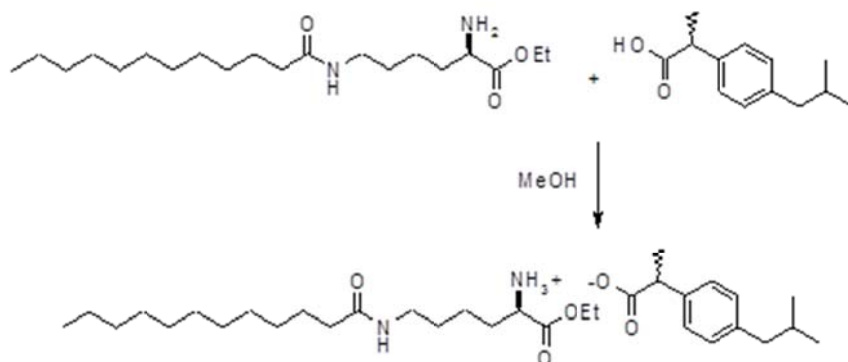
¹H NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 0.89 (CH₂CH₃ t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.22-1.25 (m, (CH₂CH₂)₉ ve OCH₂CH₃, 21 H), 1.30-1.40 (m, CH₂CH₂CH⁺NH₃, 2H), 1.53 (d, CH⁺CH₃, 3H, $J = 7.1$ Hz) 1.58-1.71 (m, CH₂CH₂, 4H), 2.10 (t, CH₂CO, 2H, $J = 7.8$ Hz), 3.12 (q, CONHCH₂, 2H, $J = 6.5$ Hz), 3.47 (q, PhCH⁺CH₃, 1H, $J = 7.1$ Hz) 3.68-3.80 (m, NH₃⁺CH⁺, 1H), 3.9019 (s, 3H), 4.15 (q, OCH₂CH₃, 2H, $J = 7.1$), 5.81 (bs, CONH, 1H), 6.40 (bs, 3H), 7.08-7.66 (m, Ar-H, 6H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 16.85, 22.70, 25.84, 28.90, 29.36, 29.54, 29.63, 29.65, 31.92, 32.71, 36.74, 38.86, 46.32, 53.37, 55.28, 61.40, 105.54, 118.81, 125.88, 126.55, 128.91, 129.24, 133.52, 136.80, 157.47, 173.52, 173.97, 179.14.

IR (Kbr pellet, cm^{-1}): 3532, 3439, 3346, 3050, 2925, 2851, 1747, 1645, 1605, 1538, 1464, 1384, 1223, 1029.

Element Analizi $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_6$ için hesaplanan: C 69.59; H 9.28; N 4.72; O 16.36;
bulunan: C 69.57, H 9.22, N 4.69, O 16.43.

3.2.2.7. N^{c} -Lauroil-L-Lizin Etil Ester İbuprofenat Sentezi (1f)



Şekil 3.13. N^{c} -Lauroil-L-Lizin Etil Ester İbuprofenat sentezi.

0.54 gr (1.5 mmol) N^{c} -Lauroil-L-Lizin Etil Ester (baz bileşeni), 6.5 mL MeOH içinde çözüldü. Bu çözeltiye 0.29 gr (1.4 mmol) İbuprofen'in 6.5 mL MeOH içindeki çözeltisi eklenerek oda sıcaklığında bir saat karıştırıldı. Daha sonra MeOH uçuruldu, geriye kalan katı madde, eter ile yıkanarak su trombundan süzülde ve kurutuldu. Beyaz renkli katı ürün elde edildi. Verim 0.8 gr (% 98). E.n: 71-73 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +41.6^{\circ}$ (c=10, EtOH).

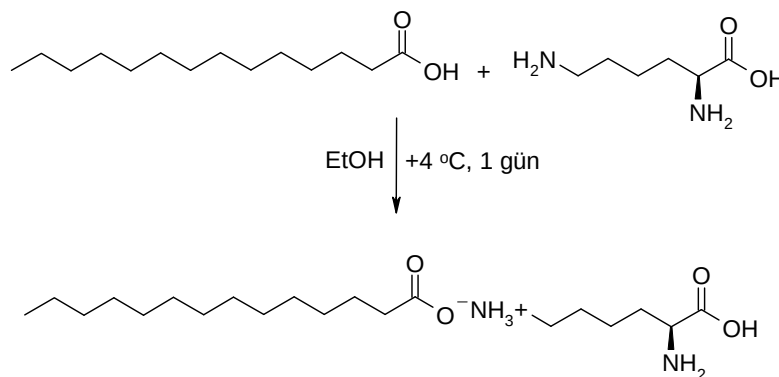
^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) 0.88 (CH_2CH_3 ve $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ t, 9H), 1.24-1.28 (m, $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_9$ ve OCH_2CH_3 , 21 H), 1.45 (d, CHCH_3 , 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.44-1.46 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^+\text{NH}_3^+$, 2H), 1.60-1.78 (m, CH_2CH_2 , 4H), 1.83 (h, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 1H, $J = 6.7$ Hz), 2.14 (t, CH_2CO , 2H, $J = 7.8$ Hz), 2.43 (d, PhCH_2 , 2H, $J = 6.7$ Hz), 3.17 (p, CONHCH_2 , 2H, $J = 2.6$ Hz), 3.52 (q, PhCHCH_3 , 1H, $J = 7.1$ Hz) 3.61-3.66 (m, NH_3^+CH^* , 1H), 4.17 (m, OCH_2CH_3 , 2H), 5.99 (bs, CONH , 1H), 6.86 (bs, 3H), 7.06-7.22 (m, Ar-H, 4H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) 16.85, 19.70 22.69, 25.87, 28.75, 29.35, 29.40, 29.44, 29.56, 31.92, 32.09, 36.69, 38.75, 45.04, 46.01, 53.11, 61.59, 127.26, 129.16, 138.76, 140.14, 173.13, 173.74, 179.37.

IR (Kbr pellet, cm^{-1}): 3300, 3048, 2930, 2874, 1737, 1638, 1545, 1458, 1383, 1224, 1023.

Element Analizi $\text{C}_{33}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_5$ için hesaplanan: C 70.42; H 10.39; N 4.98; O 14.21;
bulunan: C 70.40, H 10.45, N 4.89, O 14.15.

3.2.2.8. N^{ϵ} -Miristat-L-Lizin Sentezi (2a)

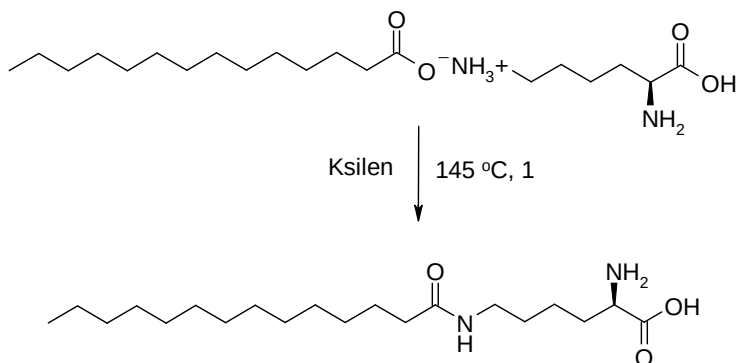


Şekil 3.14. N^{ϵ} -Miristat-L-Lizin sentezi.

500 mL'lik bir reaksiyon balonuna, 22.8 gr (0.1 mol) Miristik asidin, 20 mL Metanol içindeki çözeltisi konuldu. Bu çözelti üzerine 14.6 gr (0.1 mol) L-Lizin' in 50 mL saf su içindeki çözeltisi eklenerek 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım +4 °C de 1 gün bekletildi. 1 günün sonunda balon içinde çöken beyaz katılar su trompundan süzüldü ve % 50 (v:v) Su: MeOH çözücü sistemiyle yıkandı. Beyaz renkli katı ürün saf olarak elde edildi. Verim 30 gr (%80), E.n: 202-206 °C.

IR (Kbr pellet, cm^{-1}): 3694, 3636, 3534, 3443, 3408, 3372, 2920, 1583, 1510, 1407, 1325.

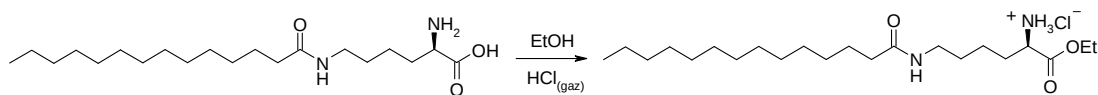
Element Analizi $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$ için hesaplanan: C 67.88; H 11.12; N 3.77; O 17.22;
bulunan: C 67.86, H 11.08, N 3.76, O 17.50.

3.2.2.9. N^c-Miristoil-L-Lizin Amit Asit Sentezi (2b)Şekil 3.15. N^c-Miristoil-L-Lizin sentezi.

30 gr (0.08 mol) N^c-Miristat-L-Lizin 500 mL' lik bir reaksiyon balonuna konuldu ve balona 250 mL ksilen eklendi. Balona Dean-Stark aparatı takılarak 1 gün boyunca kaynatıldı. Karışım 1 günün sonunda oda sıcaklığına alındı ve ortamda çöken katı parçacıklar su trompundan süzüldü. Süzülen katılar % 50 (v:v) Su : EtOH ile yıkanıp kurutuldu. Beyaz renkli katı ürün elde edildi. Verim 25 gr (% 88). E.n. 227-230 °C.

IR (Kbr pellet, cm⁻¹): 3328, 3064, 2919, 2851, 1639, 1518, 1525, 1470, 1412, 1354, 1325, 935, 815, 720, 668.

Element Analizi C₂₀H₄₀N₂O₃ için hesaplanan: C 67.56; H 11.06; N 7.88; O 13.50;
bulunan: C 67.58, H 11.09, N 7.77, O 13.49.

3.2.2.10. N^c-Miristoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür Sentezi (2c)Şekil 3.16. N^c-Miristoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür sentezi.

10.7 gr (0.03 mol) N^c-Miristoil-L-Lizin'in 100 mL EtOH içindeki süspansiyonundan 0 °C de, kuru HCl gazı geçirildi. İlk başta süspansiyon olan reaksiyon karışımı HCl gazı geçtikten sonra homojen bir çözelti oluşturdu. Bu çözelti

+4 °C de 1 gün bekletildi. Daha sonra çözelti içindeki HCl gazının fazlası, azot geçirilerek uzaklaştırıldı. Çözücü uçuruldu. Kalan yağimsı madde, 250 mL'lik bir reaksiyon balonuna alınarak üzerine 100 mL benzen ilave edildi. Reaksiyon karışımından suyu uzaklaştırmak için sisteme Dean-Stark aparatı takılarak 1 gün boyunca kaynatıldı. 1 günün sonunda benzen uçuruldu. Yağimsı madde yerine beyaz katı ürün elde edildi. Bu ürün önce benzen: THF (v:v) (10: 1), daha sonra eter: MeOH (v:v) (10: 1) çözücü sistemleriyle yıkandı ve geriye kalan beyaz renkli ürün benzen içinde kaynatıldı ve soğuyunca katı madde süzülüp, kurutuldu. Beyaz renkli katı ürün elde edildi. Verim 10.3 gr (% 82). E.n: 115-117 °C; $[\alpha]_D^{25} = +35.6^\circ$ (c=10, EtOH).

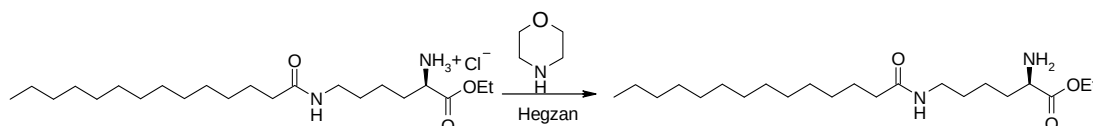
¹H NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) 0.85 (t, CH₂CH₃, 3H, *J*= 7.0 Hz), 1.21-1.26 (m, (CH₂CH₂)₁₁ ve OCH₂CH₃, 25 H), 1.37-1.59 (m, NHCH₂CH₂CH₂, 4H), 1.76-1.80 (m, CH₂CH⁺NH₃⁺, 2H), 2.02 (t, CH₂CO, 2H, *J*= 7.4 Hz), 3.01 (t, CONHCH₂, 2H, *J*= 5.8 Hz), 3.92-3.95 (m, NH₃⁺CH⁺, 1H), 4.22 (q, OCH₂CH₃, 2H, *J*= 7.0 Hz), 7.81 (bs, CONH, 1H), 8.59 (bs, NH₃⁺, 3H).

¹³C NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 14.43, 21.63, 21.75, 22.03, 22.56, 25.78, 29.01, 29.17, 29.27, 29.41, 29.49, 29.53, 30.09, 31.76, 35.88, 38.32, 38.61, 52.24, 62.16.

IR (Kbr pellet, cm⁻¹): 3521, 3419, 3309, 3238, 3192, 3150, 3075, 2950, 1742, 1645, 1543, 1479, 1229.

Element Analizi C₂₂H₄₅N₂O₃Cl için hesaplanan: C 62.91; H 10.56; N 6.67; O 11.43; Cl 8.44; **bulunan:** C 62.93, H 10.51, N 6.67, O 11.40, Cl 8.45.

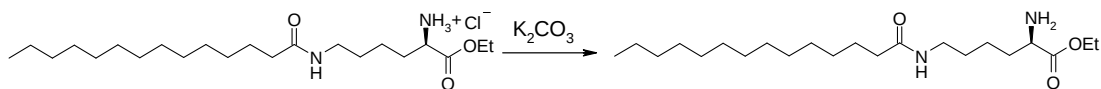
3.2.2.11. N^c-Miristoil-L-Lizin Etil Ester Sentezi (2d) (I. Yöntem)



Şekil 3.17. N^c-Miristoil-L-Lizin Etil Ester sentezi.

6.3 gr (0.015 mol) N^e-Miristoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür 100 mL' lik bir behere konulup, üzerine 50 mL hegzan eklendi. Oluşan süspansiyona aşırı miktarda Morfolin ilave edilerek, oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra sıcaklık 60 °C ye yükseltilerek hegzan fazı sıcak sıcak ayırma hunisinde ayrıldı. Hegzan fazı soğuyunca, ürün beyaz kristaller halinde çöktü; çöken beyaz kristaller vakumda süzülüp, kurutuldu. Beyaz renkli katı ürün elde edildi. Verim 5.2 gr (% 90), E.n: 68.5-69.1 °C, $[\alpha]_D^{25} = +59.5^\circ$ (c=10, EtOH).

3.2.2.12. N^e-Miristoil-L-Lizin Etil Ester Sentezi (2d) (II. Yöntem)



Şekil 3.18. N^e-Miristoil-L-Lizin Etil Ester sentezi için ikinci yöntem.

6.3 gr (0.015 mol) N^e-Miristoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür tuzunun 50 mL CHCl₃ içindeki süspansiyonuna 0 °C de 50 mL derişik K₂CO₃ çözeltisi eklendi. CHCl₃ fazı ayrıldı. Su fazı 3 x 50 mL CHCl₃ ile ekstrakte edildi, birleştirilen CHCl₃ fazları brain ile yıkandı ve organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, süzüldü. CHCl₃ döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Geriye kalan katı madde hegzandan kristallendirildi. Oluşan beyaz renkli kristaller, vakumda süzülüp, kurutuldu. Beyaz renkli katı ürün elde edildi. Verim 5.8 gr (% 94), E.n: 68.5-69.1 °C, $[\alpha]_D^{25} = +59.5^\circ$ (c=10, EtOH).

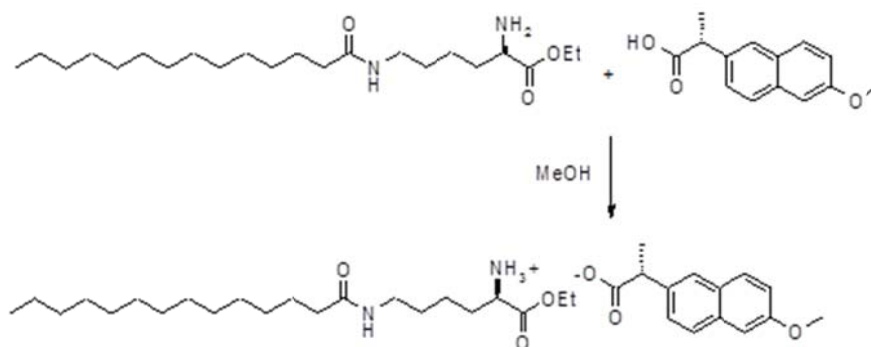
¹H NMR (CDCl₃-d₁) : δ (ppm) 0.86 (t, CH₂CH₃, 3H, J= 7.1 Hz), 1.23-1.42 (m, (CH₂CH₂)₁₁ ve OCH₂CH₃, 25H), 1.44-1.78 (m, NHCH₂CH₂CH₂, 4H), 1.76-1.78 (m, CH₂CH⁺NH₃⁺, 2H), 2.13 (t, COCH₂, 2H, J= 7.4 Hz), 3.24 (p, CONHCH₂, 2H, J= 6,2 Hz), 3.25-3.43 (m, NH₃⁺CH⁺, 1H), 3,79 (bs, NH₂, 2H), 4.16 (q, OCH₂CH₃, 2H, J= 7.1 Hz), 5.72 (bs, CONH, 1H).

^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$): δ (ppm) 14.08, 14.22, 22.65, 22.95, 25.81, 29.32, 29.36, 29.48, 29.61, 29.64, 31.88, 34.24, 36.84, 39.14, 54.26, 60.88, 173.17, 175.82.

IR (Kbr pellet, cm^{-1}): 3382, 3303, 3188, 3031, 2970, 2924, 2854, 2819, 1721, 1636, 1540, 1470, 1179.

Element Analizi $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_3$ için hesaplanan: C 68.71; H 11.53; N 7.28; O 12.48; bulunan: C 68.69, H 11.63, N 7.04, O 12.44.

3.2.2.13. N^c-Miristoil-L-Lizin Etil Ester Naproksenat Sentezi (2e)



Şekil 3.19. N^c-Miristoil-L-Lizin Etil Ester Naproksenat sentezi.

0.58 gr (1.5 mmol) N^c-Miristoil-L-Lizin Etil Ester (baz bileşeni), 6.5 mL MeOH içinde çözüldü. Bu çözeltiye 0.322 gr (1.4 mmol) Naproksen'in 6.5 mL MeOH içindeki çözeltisi eklenerek oda sıcaklığında bir saat karıştırıldı. Daha sonra MeOH uçuruldu, geriye kalan katı madde eter ile yıkanarak su trompundan süzülde ve kurutuldu. Beyaz renkli katı ürün elde edildi. Verim 0.9 gr (% 98). E.n: 91.1-93 °C, $[\alpha]_D^{25} = +160.8^\circ$ (c=10, EtOH).

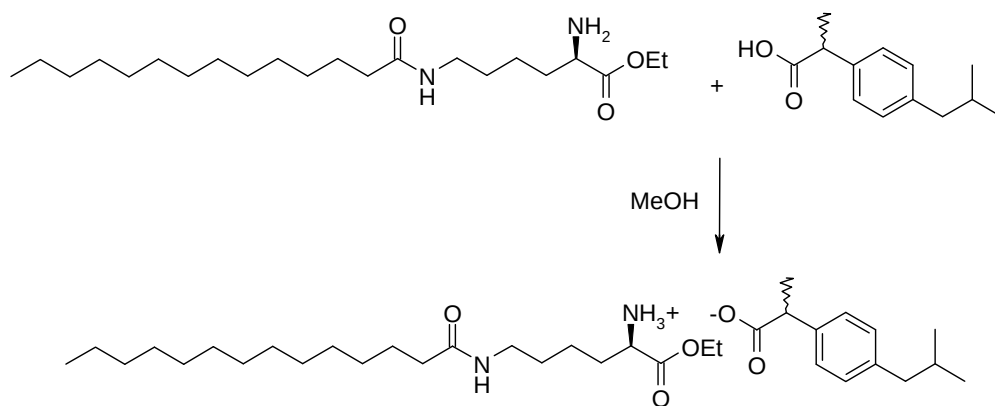
^1H NMR (CDCl_3) : δ (ppm) 0.89 (CH_2CH_3 t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.22-1.26 (m, $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_{11}$ ve OCH_2CH_3 , 25 H), 1.38-1.75 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^+\text{NH}_3^+$ ve CH^+CH_3 , 9H), 2.11 (t, CH_2CO , 2H, $J = 7.8$ Hz), 3.13 (q, CONHCH_2 , 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.51 (q, PhCH^+CH_3 , 1H, $J = 7.0$ Hz), 3.80-3.81 (m, NH_3^+CH^+ , 1H), 3.91 (s, OCH_3 , 3H), 4.16 (q, OCH_2CH_3 , 2H, $J = 7.0$), 5.85 (bs, CONH , 1H), 6.24 (bs, 3H), 7.10-7.68 (m, Ar-H, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) 14.18, 18.66, 22.32, 22.70, 25.84, 28.83, 29.37, 29.42, 29.55, 29.67, 29.68, 29.71, 31.93, 32.39, 36.73, 38.83, 46.04, 53.30, 55.29, 61.54, 105.55, 118.87, 125.93, 126.47, 127.00, 128.91, 129.25, 133.59, 136.43, 157.53, 173.50, 173.61, 179.07.

IR (Kbr pellet, cm^{-1}): 3340, 3160, 3035, 2960, 2836, 2789, 1747, 1645, 1542, 1389, 1213, 1035.

Element Analizi $\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_6$ için hesaplanan: C 70.32; H 9.51; N 4.56; O 15.61; **bulunan:** C 70.31, H 9.50, N 4.60, O 15.60.Ü

3.2.2.14. N^c-Miristoil-L-Lizin Etil Ester İbuprofenat Sentezi (2f)



Şekil 3.20. N^c-Miristoil-L-Lizin Etil Ester İbuprofenat sentezi.

0.58 gr (1.5 mmol) N^c-Miristoil-L-Lizin Etil Ester (baz bileşeni), 6.5 mL MeOH içinde çözüldü. Bu çözeltiye 0.29 gr (1.4 mmol) İbuprofen'in 6.5 mL MeOH içindeki çözeltisi eklenerek oda sıcaklığında bir saat karıştırıldı. Daha sonra MeOH uçuruldu, geriye kalan katı madde eter ile yıkanarak tromptan süzüldü ve kurutuldu. Beyaz renkli katı ürün elde edildi. Verim 0.83 gr (% 94). E.n: 72-74 °C, $[\alpha]_D^{25} = +80.5^\circ$ (c=10, EtOH).

^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) 0.90 (t, CH_2CH_3 ve $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 9H), 1.26-1.30 (m, $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_{11}$, OCH_2CH_3 , 25H), 1.48-1.50 (m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 1H), 1.62 (d, CHCH_3 , 3H, $J = 7.1$ Hz), , 1.63-1.88 (m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, 6H), 2.16 (t, CH_2CO , 2H, $J = 8.0$ Hz), 2.45 (d, PhCH_2 , 2H, $J = 7.1$ Hz), 3.22 (p, CONHCH_2 , 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.57-3.71 (m,

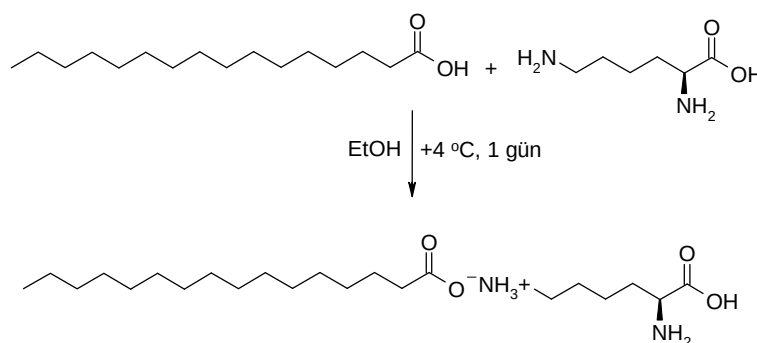
PhCHCH₃ ve NH₃⁺CH₂^{*}, 2H), 3.74-4.22 (m, OCH₂CH₃, 2H), 5.90 (bs, NH₃⁺, 3H) 6.29 (bs, CONH, 1H), 7.09-7.24 (m, Ar-H, 4H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ (ppm) 16.85, 19.70, 22.40, 22.70, 25.86, 28.89, 29.38, 29.42, 29.55, 29.67, 29.71, 30.19, 31.93, 32.61, 36.79, 38.86, 45.05, 45.26, 53.42, 61.52, 127.26, 129.31, 137.77, 140.56, 173.65, 173.83, 179.26.

IR (Kbr pellet, cm⁻¹): 3780, 3707, 3662, 3575, 3515, 3322, 2955, 2920, 1743, 1643, 1546, 1461, 1388, 1227, 1023.

Element Analizi C₃₅H₆₂N₂O₅ için hesaplanan: C 68.71; H 11.53; N 7.28; O 12.48; bulunan: 68.70, H 11.85, N 7.23, O 12.49.

3.2.2.15. N^c-Palmitat-L-Lizin Sentezi (3a)



Şekil 3.21. N^c-Palmitat-L-Lizin sentezi.

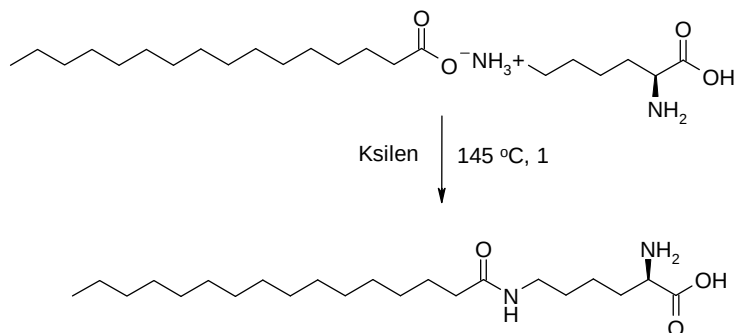
500 mL'lik bir reaksiyon balonuna, 25.6 gr (0.1 mol) palmitik asidin 20 mL metanol içindeki çözeltisi konuldu. Bu çözelti üzerine 14.6 gr (0.1 mol) L-Lizin' in 50 mL saf su içindeki çözeltisi eklenerek 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım +4 °C de 1 gün bekletildi. 1 günün sonunda balon içinde çöken beyaz katılar su trompundan süzüldü ve % 50 (v:v) Su: MeOH çözücü sistemiyle yıkandı. Beyaz renkli katı ürün saf olarak elde edildi. Verim 32 gr (%80), E.n: 203-207 °C.

IR (Kbr pellet, cm⁻¹): 3411, 2920, 2849, 1582, 1511, 1409, 1320, 720.

Element Analizi $C_{22}H_{46}N_2O_4$ için hesaplanan: C 69.13; H 11.35; N 3.51; O 16.01;

bulunan: C 69.15, H 11.40, N 3.55, O 16.09.

3.2.2.16. N^c-Palmitoil-L-Lizin Sentezi (3b)



Şekil 3.22. N^c-Palmitoil-L-Lizin sentezi.

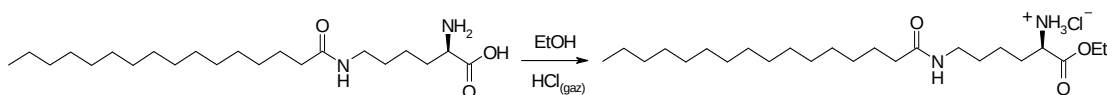
32 gr (0.080 mol) N^c-Palmitat-L-Lizin 500 mL' lik bir reaksiyon balonuna konuldu ve balona 250 mL ksilen eklendi. Balona Dean-Stark aparatı takılarak 1 gün boyunca kaynatıldı. Karışım 1 günün sonunda oda sıcaklığına alındı ve ortamda çöken katı parçacıklar su trompundan süzüldü. Süzülen katılar % 50 (v:v) Su : EtOH ile yıkanıp, kurutuldu. Beyaz renkli katı ürün elde edildi. Verim 26 gr (% 85). E.n. 228-231 °C.

IR (Kbr pellet, cm^{-1}): 3328, 3064, 2919, 2851, 1639, 1518, 1525, 1470, 1412, 1354, 1325, 935, 815, 720, 668.

Element Analizi $C_{22}H_{44}N_2O_3$ için hesaplanan: C 69.89; H 11.30; N 7.30; O 12.51;

bulunan: C 69.90, H 11.32, N 7.25, O 12.50.

3.2.2.17. N^c-Palmitoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür Sentezi (3c)



Şekil 3.23. N^c-Palmitoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür sentezi.

11.5 gr (0.03 mol) N^c-Palmitoil-L-Lizin'in 25 mL EtOH içindeki süspansiyonundan 0 °C de, kuru HCl gazı geçirildi. İlk başta süspansiyon olan reaksiyon karışımı HCl gazı geçtikten sonra homojen bir çözelti oluştu. Bu çözelti +4 °C de 1 gün bekletildi. Daha sonra çözelti içindeki HCl gazının fazlası azot geçirilerek uzaklaştırıldı. Çözücü uçuruldu. Kalan yağimsı madde, 250 mL'lik bir reaksiyon balonuna alınarak üzerine 100 mL benzen ilave edildi. Reaksiyon karışımından suyu uzaklaştırmak için sisteme Dean-Stark aparatı takılarak 1 gün boyunca kaynatıldı. 1 günün sonunda benzen uçuruldu. Yağimsı madde yerine beyaz katı ürün elde edildi. Bu ürün önce benzen: THF (v:v) (10:1), daha sonra eter: MeOH (v:v) (10:1) çözücü sistemleriyle yıkandı ve geriye kalan beyaz renkli ürün benzen içinde kaynatıldı ve soğuyunca katı madde süzülüp, kurutuldu. Beyaz renkli katı ürün elde edildi. Verim 10.1 gr (% 75). E.n: 118.5-120.2 °C; $[\alpha]_D^{25} = +36.8^\circ$ (c=10, EtOH).

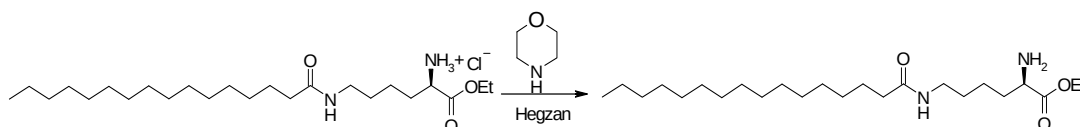
¹H NMR (MeOD-d₄) : δ (ppm) 0.92 (t, CH₂CH₃, 3H, J= 6.9 Hz), 1.31-1.62 (m, (CH₂CH₂) ve OCH₂CH₃, 33H), 1.91-1.98 (m, CH₂CH⁺NH₃⁺, 2H), 2.20 (t, CH₂CO, 2H, J= 7.4 Hz), 3.21 (t, CONHCH₂, 2H, J= 6,5 Hz), 4.03-4.07 (m, NH⁺CH₂⁺, 1H), 4.3317 (q, OCH₂CH₃, 2H, J= 6.9 Hz).

¹³C NMR (MeOD-d₆): δ (ppm) 11.55, 11.57, 20.41, 20.85, 24.20, 27.07, 27.47, 27.58, 27.75, 27.88, 27.90, 28.26, 30.19, 34.31, 36.83, 51.05, 60.72, 167.59, 173.50.

IR (Kbr pellet, cm⁻¹): 3323, 2918, 2850, 1742, 1654, 1542, 1480, 1227, 1195, 1027, 719.

Element Analizi C₂₄H₄₉N₂O₃Cl için hesaplanan: C 64.33; H 10.80; N 6.25; O 10.71; Cl 7.91; **bulunan:** C 64.32, H 10.72, N 6.26, O 10.75, Cl 7.94.

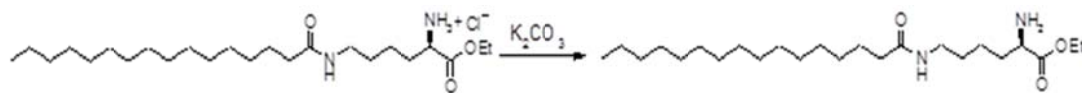
3.2.2.18. N^c-Palmitoil-L-Lizin Etil Ester (3d) (I. Yöntem)



Şekil 3.24. N^c-Palmitoil-L-Lizin Etil Ester sentezi.

6.7 gr (0.015 mol) N^e-Palmitoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür, 100 mL' lik bir behere konulup, üzerine 50 mL hegzan eklendi. Oluşan süspansiyona aşırı miktarda Morfolin ilave edilerek, oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra sıcaklık 60 °C ye yükseltilerek hegzan fazı sıcak sıcak ayırma hunisinde ayrıldı. Hegzan fazı soğuyunca ürün beyaz kristaller halinde ayrılarak su trompundan süzülüp, kurutuldu. Beyaz renkli katı ürün elde edildi. Verim 5.2 gr (% 84), E.n: 61.5-62 °C, $[\alpha]_D^{25} = +25.5^\circ$ (c=10, EtOH).

3.2.2.19. N^e-Palmitoil-L-Lizin Etil Ester (3d) (II. Yöntem)



Şekil 3.25. N^e-Palmitoil-L-Lizin Etil Ester sentezi için ikinci yöntem.

6.7 gr (0.015 mol) N^e-Palmitoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür tuzunun 50 mL CHCl₃ içindeki süspansiyonuna 0 °C de 50 mL derişik K₂CO₃ çözeltisi eklendi. CHCl₃ fazı ayrıldı. Daha sonra su 3 x 50 mL CHCl₃ ile ekstrakte edildi. Birleştirilen CHCl₃ fazları brain ile yıkandı ve Na₂SO₄ üzerinden kurutulup, süzüldü. CHCl₃ döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Geriye kalan katı madde, hegzandan kristallendirildi. Oluşan beyaz renkli kristaller su trompundan süzülüp, kurutuldu. Beyaz renkli katı ürün elde edildi. Verim 5.76 gr (% 94), E.n: 61.5-62 °C, $[\alpha]_D^{25} = +25.5^\circ$ (c=10, EtOH).

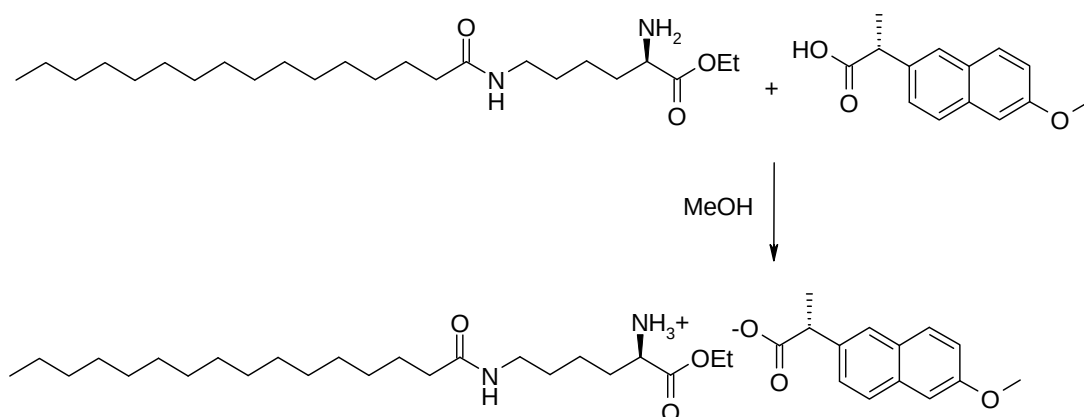
¹H NMR (CDCl₃-d₁) : δ (ppm) 0.85 (t, CH₂CH₃, 3H, J= 7.0 Hz), 1.23-1.28 (m, CH₂CH₂ ve OCH₂CH₃, 29H), 1.43-1.80 (m, NHCH₂CH₂CH₂CH₂, 6H), 2.14 (t, COCH₂, 2H, J= 7.4 Hz), 3.23 (t, CONHCH₂, 2H, J= 6,5 Hz), 3.56-3.66 (m, NH₃⁺CH₂^{*}, 1H), 3,79 (bs, NH₂, 2H), 4.17 (q, OCH₂CH₃, 2H, J= 7 Hz), 6.03 (bs, CONH, 1H).

^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$): δ (ppm) 14.10, 14.20, 14.34, 22.67, 22.80, 23.07, 25.86, 28.38, 29.15, 29.34, 29.41, 29.64, 29.68, 31.90, 32.91, 33.27, 36.81, 39.00, 39.14, 52.07, 53.92, 60.48, 60.69, 61.27, 173.50, 174.50.

IR (KBr pellet, cm^{-1}): 3530, 3412, 3305, 3131, 2920, 2852, 1725, 1640, 1541, 1468, 1179.

Element Analizi $\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_3$ için hesaplanan: C 69.36; H 11.72; N 6.79; O 16.63; bulunan: C 69.35, H 11.90, N 7.00, O 16.67.

3.2.2.20. N^c-Palmitoil-L-Lizin Etil Ester Naproksenat Sentezi (3e)



Şekil 3.26. N^c-Palmitoil-L-Lizin Etil Ester Naproksenat sentezi.

0.62 gr (1.5 mmol) N^c-Palmitoil-L-Lizin Etil Ester (baz bileşeni), 6.5 mL MeOH içinde çözüldü. Bu çözeltiye 0.322 gr (1.4 mmol) Naproksen'in 6.5 mL MeOH içindeki çözeltisi eklenerek oda sıcaklığında bir saat karıştırıldı. Daha sonra MeOH uçuruldu, geriye kalan katı madde eter ile yıkanarak su trompundan süzülde ve kurutuldu. Beyaz renkli katı ürün elde edildi. Verim 0.9 gr (% 95). E.n: 82.1-83 °C, $[\alpha]_D^{25} = +149.6^\circ$ (c=10, EtOH).

^1H NMR (CDCl_3) : δ (ppm) 0.89 (CH_2CH_3 t, 3H, $J = 7$ Hz), 1.20-1.25 (m, CH_2CH_2 ve OCH_2CH_3 , 29 H), 1.53-1.73 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^*\text{NH}_3^+$ ve CH^*CH_3 , 9H), 2.11 (t, CH_2CO , 2H, $J = 7.8$ Hz), 3.11 (q, CONHCH_2 , 2H, $J = 6.5$ Hz), 3.50 (q, PhCH^*CH_3 , 1H,

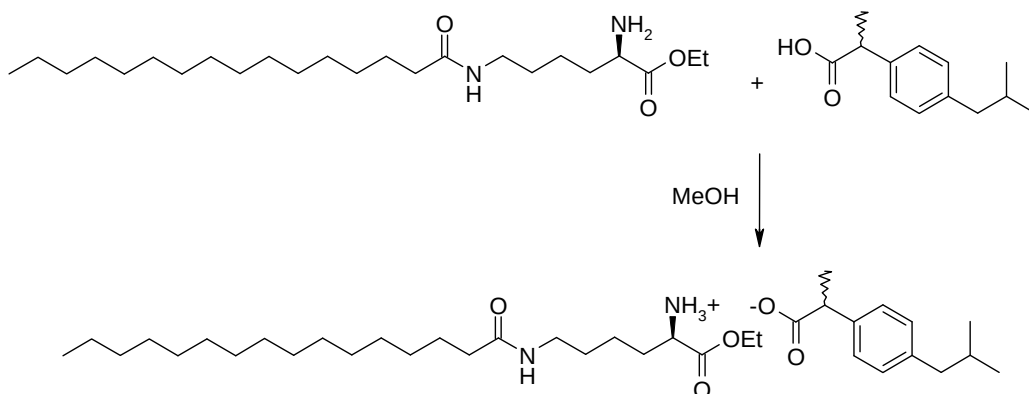
$J= 7.1$ Hz) 3.76-3.82 (m, NH_3^+CH^* , 1H), 3.90 (s, OCH_3 , 3H), 4.14 (q, OCH_2CH_3 , 2H, $J= 7.$), 5.88 (bs, CONH , 1H), 6.43 (bs, 3H), 7.09-7.66 (m, Ar-H, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) 14.11, 18.64, 22.23, 22.68, 25.83, 28.83, 29.36, 29.42, 29.54, 29.66, 29.70, 31.92, 32.41, 36.69, 28.82, 46.32, 53.27, 55.26, 61.46, 105.57, 118.79, 125.86, 126.54, 126.92, 128.92, 129.22, 133.53, 136.82, 157.49, 173.49, 173.56, 178.99.

IR (Kbr pellet, cm^{-1}): 3338, 3062, 2919, 2850, 1748, 1646, 1603, 1539, 1466, 1386, 1265, 1225, 1031.

Element Analizi $\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_6$ için hesaplanan: C 70.99; H 9.72; N 4.36; O 14.93; bulunan: C 70.97, H 9.89, N 4.56, O 14.96.

3.2.2.21. N^c-Palmitoil-L-Lizin Etil Ester İbuprofenat Sentezi (3f)



Şekil 3.27. N^c-Palmitoil-L-Lizin Etil Ester İbuprofenat sentezi.

0.62 gr (1.5 mmol) N^c-Palmitoil-L-Lizin Etil Ester (baz bileşeni), 6.5 mL MeOH içinde çözüldü. Bu çözeltiye 0.29 gr (1.4 mmol) İbuprofen'in 6.5 mL MeOH içindeki çözeltisi eklenerek oda sıcaklığında bir saat karıştırıldı. Daha sonra MeOH uçuruldu, geriye kalan katı madde eter ile yıkanarak su trompundan süzülde ve kurutuldu. Beyaz renkli katı ürün elde edildi. Verim 0.8 gr (% 98). E.n: 74.2-75.6 °C, $[\alpha]_D^{25} = +81.6^\circ$ (c=10, EtOH).

^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) 0.89 (t, CH_2CH_3 ve $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 9H), 1.26-1.28 (m, CH_2CH_2 , OCH_2CH_3 ve $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}^*\text{NH}_3^+$, 31 H), 1.47 (d, CHCH_3 , 3H, $J= 7.1$ Hz), 1.44-1.49 (m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 1H), 1.60-1.88 (m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, 4H), 2.11 (t, CH_2CO ,

2H, $J = 7.8$ Hz), 2.44 (d, PhCH_2 , 2H, $J = 6.7$ Hz), 3.21 (p, CONHCH_2 , 2H, $J = 6.1$ Hz), 3.65-3.71 (m, PhCHCH_3 ve NH_3^+CH^* , 2H), 4.19 (m, OCH_2CH_3 , 2H), 5.75 (bs, NH_3^+ , 3H) 6.03 (bs, CONH , 1H), 7.08-7.23 (m, Ar-H , 4H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ (ppm) 16.85, 19.70, 22.70, 25.86, 28.87, 29.38, 29.43, 29.56, 29.67, 29.71, 30.18, 31.93, 32.37, 32.51, 36.78, 38.86, 45.04, 45.40, 52.44, 53.40, 61.60, 127.25, 129.28, 138.05, 140.45, 173.43, 173.67, 178.90.

IR (KBr pellet, cm^{-1}): 3399, 3297, 3256, 3161, 3086, 2989, 2917, 2848, 2801, 1742, 1640, 1546, 1480, 1224, 1023.

Element Analizi $\text{C}_{37}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_5$ için hesaplanan: C 71.80; H 10.75; N 4.53; O 12.92; bulunan: C 71.79, H 10.80, N 4.65, O 12.72.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

NSAID' lerin oral yoldan verilmesinde gastrointestinal sistem (mide-bağırsak) üzerindeki olumsuz etkiler (kanama, ülser, vb.) nedeniyle bu grupta ilaçların deri yolu ile verilebilmesine yönelik çok sayıda güncel araştırmalar yapılmaktadır. Deri yolu ile ilaç verilmesinde karşılaşılan bariyer problemi nedeniyle, NSAID' ler gibi ilaçlar için de yeni formülasyonların geliştirilmesine yönelik çalışmalar vardır. Özellikle NSAID' lerin jel formülasyonları bu amaçlarla geliştirilmiştir. Bu amaçlara uygun çevre ve canlı ile uyumlu (biyouyumlu) malzemelerden, NSAID' lerin (non steroidal anti inflammatory drug) yeni jel formlarının eldesi oldukça önemlidir. NSAID ilaçlarının jel formülasyonları piyasada satılmaktadır (Levent Üstüneş, 2013) (**Tablo 4.1**). Ayrıca NSAID' lerin jel formülasyonlarında ilacın peneerasyonunu sağlayacak ingredientlerin eklenmesiyle de bariyer probleminin aşılmasına yönelik araştırmaların yoğun bir şekilde yapıldığını görmekteyiz.

İlacın adı	Etken madde	Yardımcı madde	Etken madde yüzdesi
Artil jel	İbuprofen	Metilparaben, Levomentol, Saf su, Propilen glikol, Karbopol, Trietanolamin	% 5
Gerofen Jel	Ibuprofen	Alkol % 99,5 (V/V), sodyum metabisülfite	% 5
Mednap Jel	Naproxen	Sodyum metabisülfite	% 10
Naponal Jel	Naproxen	Alkol % 99,5 (V/V), sodyum metabisülfite	% 10
Naprosyn Jel	Naproxen	Alkol % 99,5 (V/V), sodyum metabisülfite, gül esansı	% 10
Neoprofen Jel	Ibuprofen	Etil alkol, propilen glikol, karbomer	% 5
Suprafen Jel	Ibuprofen	Metilparaben	% 5

Tablo 4.1. NSAID İlaçlarından İbuprofen ve Naproxen' in ticari jel formları;

NSAID' ların, **Tablo 4.1**'de verilen ticari jel formülasyonlarında, ilaç aktif maddesi yanında, jelatör olarak polimerik yapılı karbopol (CRB), hidroksipropilselüloz (HPC) türevi bileşikler; ilacın deriden geçişini artırıcı ilave katkı maddeleri (ingredient) olarak; etil alkol, propilen glikol, metilparaben, üre gibi maddeler içermektedir. NSAID' ların kontrollü salımı ile birlikte, dermal olarak verilmeye elverişli, daha az katkılı, jel matriks içinde yeni formülasyonlarının geliştirilmesi, bu açıdan önemlidir. Sentetik ve doğal polimerik malzemelerin biyobozunumlarının ve vücuttan atılımlarının güç olması nedeniyle ilaçların jel formülasyonlarının hazırlanmasında, düşük mol kütleli yeni

organo ve hidrojelatörlerin bulunması, ilaç matriks tasarımıındaki yeni trendlerdir. Ayrıca ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılan organojelatörlere klasik örnek, Lecitin' dir. Lecitin gibi biyouyumlu malzemelerin doğal kaynaklardan izolasyonu, pahalı ve ihtiyacı karşılayacak oranlarda olmayışı nedeniyle; sentetik, biyouyumlu ilaç taşıyıcı yeni organojelatörler tasarlamaya ve geliştirmeye yönelik çalışmalara literatürde rastlanmaktadır.

Ayrıca düşük mol kütleli organojelatörlerin, düşük mol kütleli hidrojelatörlere göre aşağıdaki avantajlara sahip olmaları nedeniyle; çalışmamızda düşük mol kütleli potansiyel yeni organojelatörlerin sentezi hedeflenmiştir.

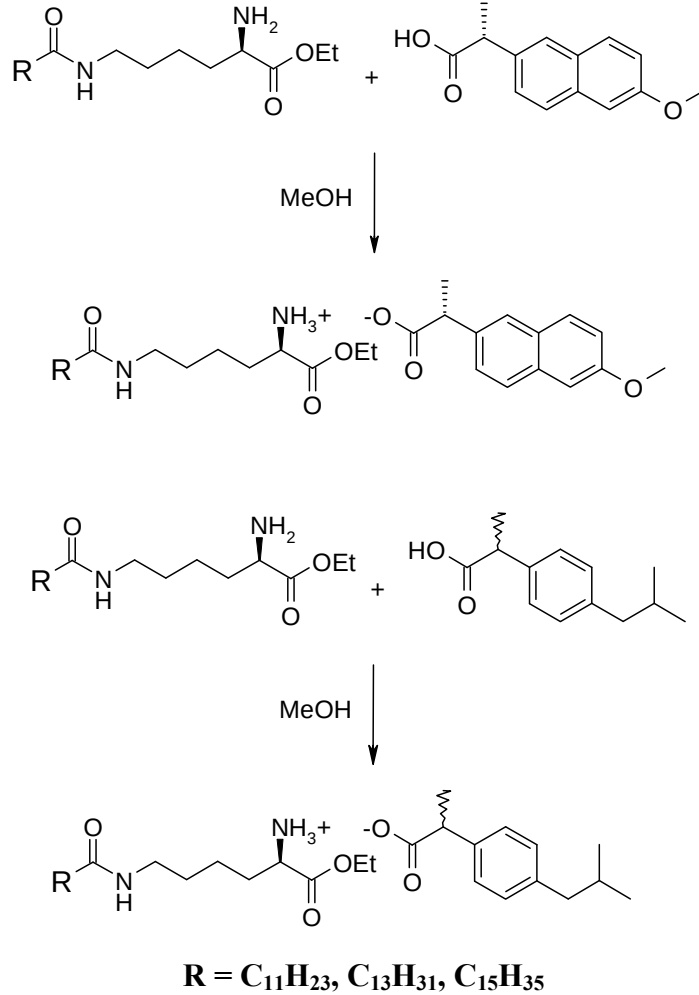
Organojelatörlerin, Polimerik yapılı jelatörlere ve Hidrojelatörlere göre avantajları:

- İlacın deriden geçişini hızlandırır. Penetrasyon özellikleri vardır.
- Organik karakterlerinden ötürü mikrobiyal kontaminasyona dirençlidirler.
- Biyouyumlulukları ve biyobozunmaları, polimerik jelatörlere (karbopol 941 gibi) göre daha kolaydır ve düşük toksisiteye sahiptirler.
- Dış uyarıcılara karşı hızlı yanıt verici termal reversibilitateye sahiptirler.
- Polimerik jelatörlere göre organojelatör daha düşük miktarlarda kullanılırlar.
- Non-immünojenik özellikleri ilaçların uzun süreli kullanımlarına imkan verir.
- Organojeller nemden etkilenmezler.
- Organojel içine ilacın yüklenmesi kolay ve basittir.

Değişik uygulamalar açısından önemli olan, organojelatörlerin, ucuz, basit ve etkili sentezleri arzu edilir. Organojelatörlerin ilaç matriksi olarak, kontrollü ilaç salımında kullanımları söz konusu olduğunda; toksik ve iritan olmayan, biyobozunumu kolay olmalarını gerektirir. Bütün bu amaçlara uygun, çevre ve canlı ile uyumlu malzemelerden organoletör sentezlemek için: Amino asitler, yağ asitleri, şekerler, terpenler gibi doğada bol bulunan ve ucuz olan, biyouyumlu kiral malzeme havuzu oluştururlar.

Çalışmamızda, organojelatörlerin iki bileşenli tuz formları şeklinde tasarlanarak; katyon bileşeninin geçiş arttırıcı (enhancer) özelliği taşıyacak olması; anyon bileşeninin de aktif ilaç bileşeni seçilmesi, NSAID'lar için yeni bir ilaç salım sistemi oluşturacaktır. Bütün bu amaçları karşılamak üzere N^c-Alkanoil-L-Lizin esterlerini (N^c-Lauroil-L-Lizin

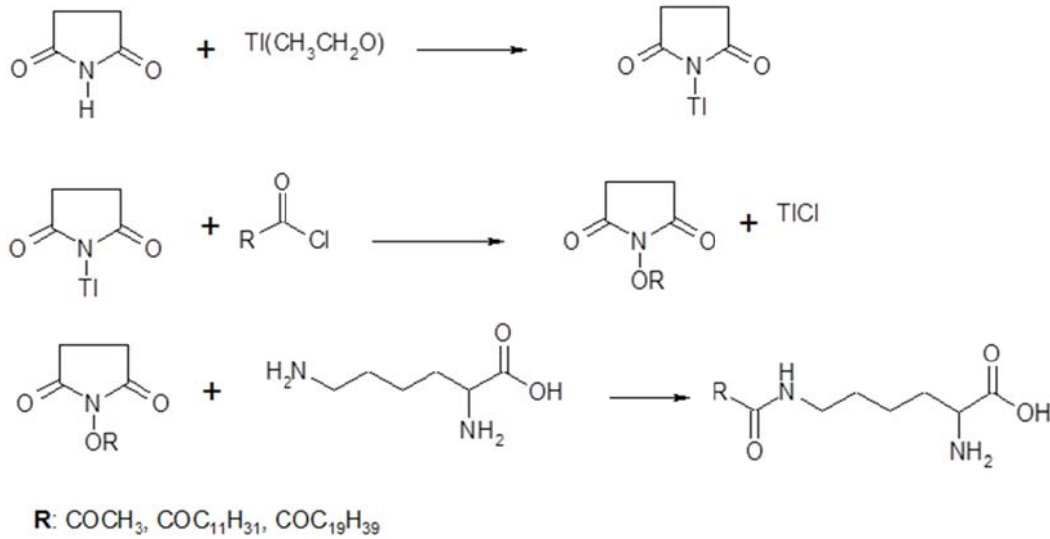
etil ester, N^e-Miristoil-L-Lizin etil ester, N^e-Palmitoil-L-Lizin etil ester) baz bileşeni olarak; ilaç etken maddesi olan İbuprofen ve Naproksen'in asit bileşeni olarak kullanılmasıyla iki bileşenli, biyouyumlu potansiyel organojelator formülasyonunda toplam 6 adet yeni (prodrug formları) kompleks tuzları hazırlandı (Şekil 4.1 1-3 e, f).



Şekil 4.1. NSAID' lerin iki bileşenli organojelator formülasyonları (**ALE-NSAID**).

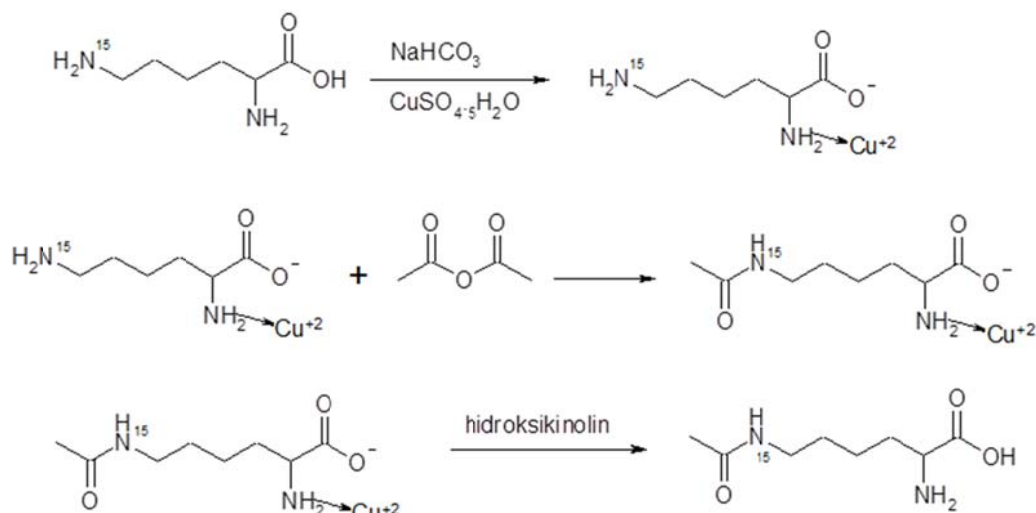
NSAID' lar, tuz yapısında, iki bileşenli jelator olarak tasarlanmıştır. NSAID' lar, jelatorün asit bileşenini teşkil ederken; N^e-Alkanoil-L-Lizin esterleri ise ilacın dermal ve transdermal geçişini artırıcı işlevi olan L-Lizin' in yağ asidi esterleri olarak tasarlanmıştır. Böylece NSAID' ların bu yeni jel formülasyonlarında, ilacın iki bileşenli tuz formu, hem jelator, hem de enhancer işlevsellikte tasarlanmıştır.

N^ε-Lauroil-L-Lizin esteri, literatürde bazik amino asitlerin N^ε-açıl türevlerinin sentezi patent olarak 1975 de yayımlanmıştır. Ajinomoto Co., Inc., Tokyo, Japan firması kullanım hakkını elinde bulundurmaktadır. Bu bileşiklerin bir diğer sentez yöntemi ise, N-hidroksisüksinimid'in Talyum (I) tuzu ve karşılık gelen asit klorürlerinden yağ asitlerinin N-hidroksisüksinimid esterlerinin kantitatif olarak elde edilmesi; ve bu reaktif esterlerin, amino asit esterleri ile organik çözücülerde veya su ortamında açillenmesine dayanmaktadır. Bu yöntem, Lizin gibi bazik amino asitlerin yan zincirdeki amino grubunun seçici (regioselektif olarak) olarak açillenmesini sağlayan bir yöntemdir (**Şekil 4.2**). Yöntem 1975 de yayımlanıp (Paquet ve ark 1975), 1977 de ise patent haline getirilmiştir (Paquet ve ark 1977).



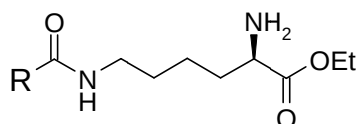
Şekil 4.2. Paquet ve arkadaşları tarafından geliştirilen yöntem

Bir diğer yöntem ise Lizin' in bakır (II) kompleksi ile α-amino grubunun kompleksleştirilerek; N^ε üzerinden açillenmesidir. Bakır (II) iyonu, açillenmiş amino asit kompleksinden, 8-hidroksikinolin ile uzaklaştırılarak prosedürün tamamlanmasına dayanır (**Şekil 4.3**). Bu yöntemle açilleyici olarak sadece asetik anhidrit kullanılarak; ¹⁵N^ε etiketli, asetil Lizin' in hazırlanmasında kullanılmıştır (Dose ve ark 2011).



Şekil 4.3. $^{15}\text{N}^\epsilon$ etiketli, asetil Lizin' in hazırlanması

Çalışmamızda, NSAID'ların enhancer işlevselliği kazandırılmış tuz formülasyonlarının sentezinde, baz bileşeni olarak N^ϵ -Alkanoil-L-Lizin esterleri kullanıldı (Şekil 4.2). Bu bileşikler, sentez aşamaları için anahtar bileşiklerdir.



Şekil 4.4. N^ϵ -Alkanoil-L-Lizin esterlerinin genel yapısı (ALE)

Bu nedenle çalışmamızın ilk aşamasında, N^ϵ -Alkanoil-L-Lizin (ALE) türevlerinin sentezi için, literatürdeki sentetik zorlukları aşacak, yeni sentez prosedürleri geliştirildi. N^ϵ -Alkanoil-L-Lizin' in etil ester türevleri, baz olarak pahalı morfolin kullanılmasına dayanan Hanabusa K' nin yöntemi yerine; baz olarak daha ucuz olan K_2CO_3 ' ün kullanıldığı ve verimin yüksek olduğu bir yöntem geliştirildi. Sentez yöntemlerinin patentli oluşu ve bazı yöntemlerin (bakır kompleksi ile yürütülen) tepkime basamak sayısının fazla olması nedeniyle, hedef moleküllerimiz olan N^ϵ -Alkanoil-L-Lizin' in etil ester türevlerinin literatür yöntemlerine göre daha basit ve

çevreci, sentez yöntemleri ilk olarak geliştirilmiştir. Elde edilen ürünlerin yapılarının aydınlatılmasında ^1H NMR, ^{13}C NMR, element analizi ve IR Spektroskopisi kullanıldı.

Çalışmada ilk olarak N^{e} -Alkanoat-L-Lizin (**1a-3a**) tuzları hazırlandı. Hazırlanan bu tuzların çözünürlük problemlerinden dolayı bu bileşiklere ait ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları alınamadı. N^{e} -Alkanoat-L-Lizin (**1a-3a**) türevlerinin yapıları, element analizi ve IR spektrumu ile doğrulandı. **1a-3a** tuzları, 1 mol su kaybı ile amitleştirilerek N^{e} -Alkanoil-L-Lizin (**1b-3b**) türevlerine dönüştürüldü. Oluşan bu bileşiklerin de çözünürlük problemlerinden dolayı, ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları alınamadı. Bu yüzden N^{e} -Alkanoil-L-Lizin (**1b-3b**) türevleri için element analizi ve IR spektrumu çekildi. IR spektrumundaki CO-NH (ν : $\sim 1640\text{ cm}^{-1}$) ve N-H (ν : $\sim 3320\text{ cm}^{-1}$) deki karakteristik pikler, beklenen yapıyı doğrulamaktadır.

Bu basamaktan sonra N^{e} -Alkanoil-L-Lizin etil ester hidroklorür (**1c-3c**) bileşikleri hazırlandı. Bu bileşikler hazırlanırken; amit fonksiyonu korunarak, Lizin' in karboksil gurubu, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ de kuru HCl geçirilerek esterleştirildi. HCl gazı geçişine, (**1b-3b**) nin Etanol içindeki süspansiyonu, tamamen çözününceye kadar devam edildi. N^{e} -Alkanoil-L-Lizin bileşikleri, N^{e} -Alkanoil-L-Lizin etil ester hidroklorür (**1c-3c**) türevlerine dönüştürüldü. Bu yapıların, artık çözünürlük problemleri olmadığından, ^1H NMR, ^{13}C NMR, spektrumları alınabildi. Ayrıca spesifik çevirme açısı ve IR spektrumları ile (**1c-3c**) yapıları karakterize edildi. IR spektrumlarındaki ester bandına ait CO-OR (ν : $\sim 1730\text{ cm}^{-1}$) ve eter bandına ait C-O-C (ν : $\sim 1020\text{ cm}^{-1}$) deki diagnostik pikler, amid ester yapısının (**1c-3c**) oluştuğunu göstermektedir. N^{e} -Alkanoil-L-Lizin etil ester hidroklorür (**1c-3c**) bileşiklerine ait ^1H NMR spektrumuna bakıldığı zaman; δ 1.35 ppm civarındaki 3H seviyesindeki triplet ve δ 4.3 ppm civarındaki 2 hidrojen seviyesindeki quartet pikleri, ester yapısındaki OCH_2CH_3 gurubunun varlığına işaret etmektedir. N^{e} -Alkanoil-L-Lizin etil ester hidroklorür (**1c-3c**) bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda diğer bir karakteristik sinyali δ 8.6 ppm civarında 3H seviyesindeki birli yayvan piktir. Bu pik, protonlanmış amin gurubuna ait NH_3^+ pikidir. Bunun dışında, 7.9 ppm civarında, 1H seviyesinde broad singlet, yapıdaki CO-NH, grubundaki amid protonuna ait piktir. Bu pik, CO-NH, amid yapısının oluştuğunun kanıtıdır. Ayrıca amid bağının varlığı, IR spektrumundan da anlaşılmaktadır: (ν : 1640 cm^{-1} amid I bandı, ν : 1540 cm^{-1} amid II bandı ve ν : 3320 cm^{-1} NH bandı).

Bir sonraki aşama, N^c-Alkanoil-L-Lizin etil ester hidroklorür (**1c-3c**) tuzlarının, bazla muamelesi, N^c-Alkanoil-L-Lizin etil ester (**1d-3d**), yani iki bileşenli organojelatörlerin baz bileşeninin elde edildiği basamaktır. Bunun için materyal-metot kısmında, iki farklı yöntem verilmiştir. N^c-Alkanoil-L-Lizin etil ester yapılarına ait ¹H NMR spektrumuna bakıldığı zaman; δ 8.6 ppm civarındaki 3H seviyesinde broad singlet, yani NH₃⁺ sinyali, HCl kaybedince oluşan yeni bileşik yapılarında, bu sinyalin kaybolup, yerine 2H seviyesinde yaklaşık δ 2.1 ppm civarında broad singled sinyalinin gelmesi, yapının tuzdan kurtulduğuna işaret etmektedir. Oluşan bu yeni serbest amin gurubu, hedeflenen iki bileşenli, biyouyumlu potansiyel organojelatör formülasyonundaki tuz yapılarında baz bileşeni olarak kullanılmıştır. **1c-3c** yapılarının HCl tuzundan kurtarılması, amin-ester fonksiyonel gruplarını serbest hale getireceğinden; molekül içi, potansiyel, bir amin-ester iç reaktivitesi yaratacaktır. Tuz yapısından baz bileşenine geçiş, NSAID' lerin iki bileşenli organojelatör formülasyonlarının (**ALE-NSAID**) hazırlanacağı aşamada, (**1c-3c**)→(**1d-3d**) dönüşümü yapılmalıdır.

NSAID' lerin iki bileşenli organojelatör formülasyonları. (**ALE- NSAID**)' ler, asit bileşen olarak naproxen'nin kullanılması durumunda **1e-3e**; ibuprofen kullanılması durumunda ise **1f-3f** hedef yapıları elde edilmiştir.

1e-3e, 1f-3f, hedef yapıları, asit-baz reaksiyonu sonucu oluşmaktadır. Oluşan bu yapıların ¹H NMR spektrumuna bakıldığında; en belirgin olan 2H seviyesinde yaklaşık δ 2.1 ppm civarındaki broad singled sinyalinin yerine; δ 6 ppm civarında 3H seviyesinde broad singlet sinyalinin gelmesi, beklenen yapının (N^c-Alkanoil-L-Lizin etil ester İbuprofenat veya Naproksenat) oluştuğunu bize göstermektedir. Ayrıca **1f** bileşiğinin (N^c-Alkanoil-L-Lizin etil ester İbuprofenat)'ın ¹H NMR spektrumunda, girdi maddelerinden farklı olarak, δ 7-8 ppm arasında yaklaşık 4H seviyesindeki pikler disüstitüe benzen halkasına ait piklerdir. δ 0.9 ppm civarındaki 9H seviyesindeki pik, asit bileşeninde bulunan metil gruplarına aittir. **1e-3e**, naproksenat tuzlarının ¹H NMR spektrumunda, aromatik bölgedeki sinyallerin integrasyonu, 6H seviyesindedir. Ayrıca, Naproksendeki OCH₃ gurubundan kaynaklanan δ 3.9 ppm civarında 3H seviyesinde bir singlet görülmektedir. Tuz yapısındaki bu pikler beklenen yapının oluştuğunu bize göstermektedir.

Buna ek olarak İbuprofen ilaç aktif maddesinin ^{13}C NMR spektrumunda δ 173-179 ppm arasında 3 farklı pik, yapıdaki üç farklı CO grubuna ait pikler olup; beklenen yapının oluştuğunu bize göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumundaki bu 3 sinyalden 2 tanesi, N^e-Alkanoil-L-Lizin etil ester (baz bileşeni) grubundan; üçüncüsü ise asit bileşeninden (İbuprofen) ileri gelmektedir. Aynı diagnostik piklerin varlığı nedeniyle, Naproksen tuzları için de benzer değerlendirmeler yapılabilir. **ALE-Nap'** in ^{13}C NMR spektrumundaki 10 farklı aromatik karbon sinyali görülürken; **ALE-Ib'** nin, ^{13}C NMR spektrumunda ise 4 farklı aromatik karbon sinyali vardır. Tüm bu yapılara ait IR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları Ek 1, Ek 2 ve Ek 3 de verilmiştir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

NSAID' lerin iki bileşenli organojelatör formülasyonları, (**ALE-NSAID**)' ler, asit bileşeni olarak naproxen'nin kullanılması durumunda **1e-3e**; ibuprofen kullanılması durumunda ise **1f-3f** hedef yapıları elde edilmiştir. Naproksen ve İbuprofen' in düşük molekül kütleli potansiyel organojel yapıları, piyasada satılan karbopol (CRB), hidroksipropilselüloz (HPC) türevi polimerik analoglarına alternatif yapılar olarak geliştirilmiştir. Organojelatör yapısındaki baz bileşeninin enhancer özelliği taşıması, piyasadaki jel formunda satılan analoglarına göre daha az katkılı ilaç taşıyıcı matriks olması sağlanmıştır. Hazırlanan **ALE-NSAID**' lerde baz bileşeninin ilacın deriden geçişini hızlandırıcı penetrasyon özelliği taşıması; organik karakterinden ötürü mikrobiyal kontaminasyona dirençli oluşu, nemden etkilenmeyişi yapıya ilave avantajlar sağlayacaktır. Bütün bunlara ilaveten, **ALE-NSAID**' lerin baz bileşeninin biyouyumlu (Lizin ve yağ asidi) malzemelerden tasarlanılmış olması; ilaç taşıyıcı sistemin sentezinin kolay ve basit olması gibi avantajlara sahiptir.

5.1. ÖNERİLEN ÇALIŞMALAR

1. **ALE- NSAID**' lerin jelleştirilmesi, EtOH, Propilenglikol, Su, Gliserin gibi seyrelticiler içerisinde denenecektir.
2. Minimum jelleşme konsantrasyonları belirlenecektir.
3. % w-Tg grafiklerinden (vant Hoff grafikleri) hazırlanan jellerin, jel-sol geçiş entalpileri belirlenecektir.
4. Hazırlanacak ilaç yüklü jellerle, ilaç salım deneyleri yapılacaktır. İlaç salımının pH, jelleştirme sıvısı, ilaç derişimine bağlılığı incelenecektir.
5. Jel matriksindeki NSAID' ların deriden geçişine ilişkin enhancer deneyleri sentetik selülozik membranlar ve fare deneyleri Franz-difüzyon hücresi ile yapılacaktır. Piyasadaki İbuprofenin ve Naproxen' in jel formülasyonlarıyla karşılaştırmalı olarak da bu difüzyon çalışmaları yapılacaktır.
6. Enhancer ve jelatör yapısının biyouyumlulukları, Hela-cell line toksisite ve iritasyon deneyleri ile incelenecektir.

7. İbuprofen ve Naproksen dışında diğer NSAIDs (Florbiprofen, Ketoprofen ve Diklofenak) ile benzer çalışmalar yapılacaktır.

8. Jel formülasyonlarının kararlılığına ve deriden geçişine etki yapması beklenen diğer yardımcı maddelerin (β -siklodekstrin, üre, 2-propanol, terpenler) etkisi incelenecektir.

Not: 5, 6 ve 8 nolu önerilen çalışmalar, ortak, disiplinler arası çalışmalarla yapılacaktır.

6. KAYNAKLAR

- Amis, E. S. and Lamer, V.K., 1939. The Gelatin Of Brom Phenol Blue. *Science*, 90, 90.
- Brezinger, Z., 1892. Aroyl L-Lizin Derivatives. *Phisiol. Chem.*, 16, 537.
- Che, S., Liu, A., Ohshima, T., Sakamoto, K., Terasaki, O., Tatsumi, T., 2004. Synthesis And Characterization Of Chiral Mesoporous Silica. *Nature*, 429, 281–284.
- Dose A., Liokatis S., Theillet F., Selenko P., Schwarzer D., *Chem. Bio.*, 6, 419-424, 2011
- Estroff, L. A. and Hamilton, A.D., 2004. Water Gelation by Small Organic Molecules. *Chem. Rev.*, 104, 1201–1217.
- Estroff, L. A., Addadi, L., Weiner, S., Hamilton, A.D., 2004. An Organic Hydrogel As A Matrix For The Growth Of Calcite Crystals. *Org. Biomol. Chem.*, 2, 137–141.
- Fages, F., 2005. Low Molecular Mass Gelators: Design, Self-assembly, Function. *Top. Curr. Chem.*, Springer, New York, 2005, vol. 256.
- Fuhrhop, J.-H., Spiroski, D., Boettcher, C., 1993. Molecular Monolayer Rods And Tubules Made Of .Alpha.-(L-Lysine).Omega.-(Amino) Bolaamphiphiles. *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 1600–1601.
- Hanabusa, K., Nakayama, H., Kimura, M., Shirai, H., 2000. Easy Preparation and Prominent Gelation of New Gelator Based on L-Lysine. *Chem. Lett.*, 1070–1071.
- Hanabusa, K., Miki, T., Taguchi, Y., Koyama, T., Shirai, H., 1993. Two-Component, Small Molecule Gelling Agents. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1382–1383.
- Hartgerink, J. D., Beniash, E., Stupp, S. I., 2001. Self-Assembly and Mineralization of Peptide-Amphiphile Nanofibers. *Science*, 294, 1684–1688.
- Jong, J. J. D., Lucas, D. N., Kellogg, R. M., Esch, J. H., Feringa, B. L., 2004. Reversible Optical Transcription of Supramolecular Chirality into Molecular Chirality. *Science*, 2004, 304, 278–281.
- Kato, T., Hirai, Y., Nakano, S., Moriyama, M., 2007. Liquid-Crystalline Physical Gels. *Chem. Soc. Rev.*, 36, 1857–1867.

- Kiyonaka, S., Sada, K., Yoshimura, I., Shinkai, S., Kato, N., Hamachi, I., 2004. Semi-Wet Peptide / Protein Array Using Supramolecular Hydrogel. *Nat. Mater.*, 3, 58–64.
- Kobayashi, S., Hamasaki, N., Suzuki, M., Kimura, M., Shirai, H., Hanabusa, K. 2002. Preparation of Helical Transition-Metal Oxide Tubes Using Organogelators as Structure-Directing Agents. *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 6550–6551.
- Kubo, W., Kitamura, T., Hanabusa, K., Wada, Y., Yanagida, S., 2002. Quasi-Solid-State Dye-Sensitized Solar Cells Using Room Temperature Molten Salts And A Low Molecular Weight Gelator. *Chem. Commun.*, 374–375.
- Levent Üstüneş, RX MEDIA PHARMA (İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı), 2013.
- Lipowitz, A., 1841. Gelation Of An Aqueous Solution Of Lithium Urate. *Ann. Chem. Pharm.*, 38, 348.
- Loos, M., Feringa, B. L., Esch, J. H., 2005. Design and Application of Self-Assembled Low Molecular Weight Hydrogelators. *Eur. J. Org. Chem.*, 3615-3631.
- Love, C. S., Hirst, A. R., Chechik, V., Smith, D. K., Ashworth, I., Brennan, C., 2004. One-Component Gels Based on Peptidic Dendrimers: Dendritic Effects on Materials Properties. *Langmuir*, 20, 6580–6585.
- Mohmeyer, N., Wang, P., Schmidt, H.-W., Zakeeruddin, S. M., Gratzel, M., Quasi-Solid-State Dye Sensitized Solar Cells With 1,3:2,4-Di-O-Benzylidene-D-Sorbitol Derivatives As Low Molecular Weight Organic Gelators. 2004. *J. Mater. Chem.*, 2004, 14, 1905–1909.
- Moreau, L., Barthelemy, P., Maataoui, M. El, Grinstaff, M. W., 2004. Supramolecular Assemblies of Nucleoside Phosphocholine Amphiphiles. *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 7533–7539.
- Moffat, J. R., Smith, D. K., 2008. Metastable Two-Component Gel—Exploring The Gel Crystal Interface. *Chem. Commun.*, 2248–2250.
- Okano, T., Biorelated Polymers and Gels, Academic Press, San Diego, CA, 1998; R. Dagani, *Chem. Eng. News*. 1997, 75, 26.
- Osada, Y., Gong, J. P., 1998. Soft and Wet Materials: Polymer Gels. *Adv. Mater.*, 10, 827–837.
- Partridge, K. S., Smith, D. K., Dykes, G. M., McGrail, P. T., 2001. Supramolecular Dendritic Two-Component Gel. *Chem. Commun.*, 319–320.

Paquet A., *Can. J. Chem.*, vol. 54, 733-737, 1975

Paquet A., <http://www.patentgenius.com/patent/4126628.html>, 1977

Sangeetha, N., Maitra, U., 2005. Supramolecular Gels: Functions And Uses. *Chem. Soc. Rev.*, 34, 821–836.

Smith, D. K., 2007. Low Molecular Weight Organic Gelators, Special Issue, *Tetrahedron*. 63, 7285–7494.

Suzuki, M., Morris, N. D., Mallouk, T. E., 2002a. Photosensitized Production Of Doubly Reduced Methylviologen Followed By Highly Efficient Methylviologen Radical Formation Using Self-Assembling Ruthenium(II) Complexes. *Chem. Commun.*, 1534–1535.

Suzuki, M., Waraksa, C. C., Mallouk, T. E., Nakayama, H., Hanabusa, K., 2002b. Enhanced Photocatalytic Reduction of Methyl Viologen by Self-Assembling Ruthenium(II)Poly(Pyridyl) Complexes with L-Lysine Containing Side Chains. *J. Phys. Chem. B*, 106, 4227–4231.

Suzuki, M., Nigawara, T., Yumoto, M., Kimura, M., Shirai, H., Hanabusa, K., 2003. L-Lysine based gemini organogelators: their organogelation properties and thermally stable organogels. *Org. Biomol. Chem.*, 1, 4124–4132.

Suzuki, M., Nakajima, Y., Yumoto, M., Kimura, M., Shirai, H., Hanabusa, K., 2003. Effects of Hydrogen Bonding and van der Waals Interactions on Organogelation Using Designed Low-Molecular-Weight Gelators and Gel Formation at Room Temperature. *Langmuir*, 9, 8622–8624.

Suzuki, M., Yumoto, M., Kimura, M., Shirai, H., Hanabusa, K., 2003a. A Family of Low-Molecular-Weight Hydrogelators Based on L-Lysine Derivatives with a Positively Charged Terminal Group. *Chem.–Eur. J.*, 9, 348–354.

Suzuki, M., Yumoto, M., Kimura, M., Shirai, H., Hanabusa, K., 2003b. Hydrogel Formation Using New L-Lysine-Based Low-Molecular-Weight Compounds with Positively Charged Pendant Chains. *Helv. Chim. Acta*, 86, 2228–2238.

Suzuki, M., Yumoto, M., Kimura, M., Shirai, H., Hanabusa, K., 2004. New Low-Molecular-Mass Gelators Based on L-Lysine: Amphiphilic Gelators and Water-Soluble Organogelators. *Helv. Chim. Acta*, 87, 1–10.

Suzuki, M., Nanbu, M., Yumoto, M., Shirai, H., Hanabusa, K., 2005. Novel dumbbell-form low-molecular-weight gelators based on L-lysine: their hydrogelation and organogelation properties. *New J. Chem.*, 29, 1439–1444.

Suzuki, M., Setoguchi, C., Shirai, H., Hanabusa, K., 2007. Organogelation by Polymer Organogelators with a L-Lysine Derivative: Formation of a Three-Dimensional Network Consisting of Supramolecular and Conventional Polymers. *Chem.–Eur. J.*, 13, 8193–8200.

Suzuki, M., Saito, H., Shirai, H., Hanabusa, K., 2007. Supramolecular Organogel Formation Triggered By Acid–Base Interaction In Two-Component System Consisting Of L-Lysine Derivative And Aliphatic Acids. *New J. Chem.*, 31, 1654–1660.

Suzuki, M., Owa, S., Shirai, H., Hanabusa, K., 2007. Supramolecular Hydrogel Formed By Glucoheptonamide Of L-Lysine: Simple Preparation And Excellent Hydrogelation Ability, *Tetrahedron*. 63, 7302–7308.

Suzuki, M., Yumoto, M., Shirai, H., Hanabusa, K., 2008. A Family Of Low-Molecular-Weight Organogelators Based On N^{α},N^{ϵ} -Diacyl-L-Lysine: Effect Of Alkyl Chains On Their Organogelation Behaviour. *Tetrahedron*. 64, 10395–10400.

Suzuki, M., Yumoto, M., Shirai, H., Hanabusa, K. 2008. Supramolecular Gels Formed by Amphiphilic Low-Molecular-Weight Gelators of N^{α},N^{ϵ} -Diacyl-L-Lysine Derivatives. *Chem.–Eur. J.*, 14, 2133–2144.

Suzuki, M., Abe, T., Shirai, H., Hanabusa, K. 2013. Polymer organogelators (unpublished).

Tan, G., Singh, M., He, J., John, V. T, McPherson, G. K. 2005. Use of a Self-Assembling Organogel as a Reverse Template in the Preparation of Imprinted Porous Polymer Films. *Langmuir*, 21, 9322–9326.

Tiller, J. C. 2003. Increasing the Local Concentration of Drugs by Hydrogel Formation. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 42, 3072–3075.

Terech, P., Weiss, R. G. 1997. Low Molecular Mass Gelators of Organic Liquids and the Properties of their Gels. *Chem. Rev.*, 97, 3133–3159.

Terech P., Deme, B., Aubouy, M., Weiss, R. 2002. Self-assembled Fibrillar Networks Special Issue. *Langmuir*, 18, 7095–7244.

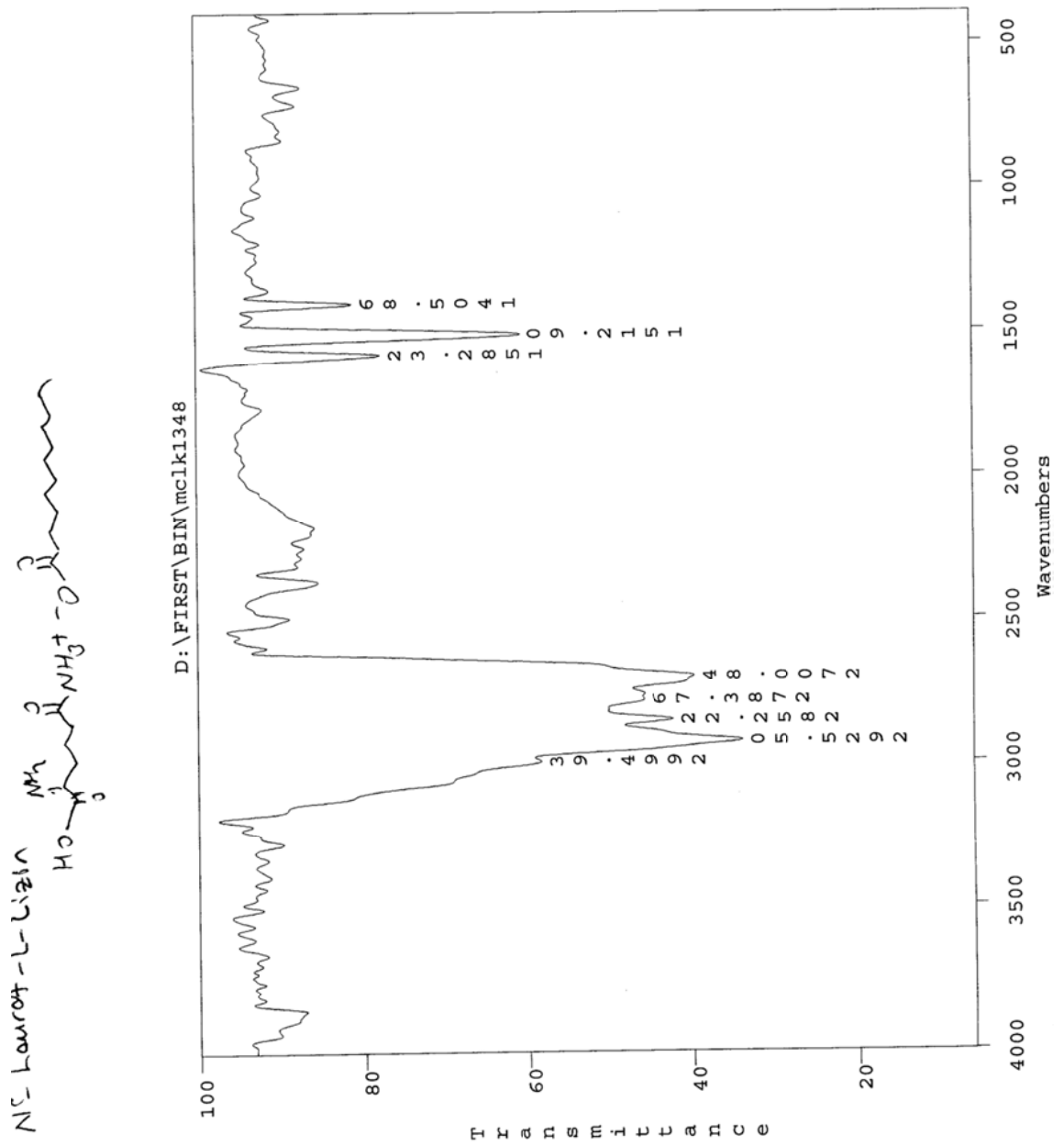
Weiss, R. G., Terech, P. 2006. *Molecular Gels: Materials with Self-assembled Fibrillar Networks*. Springer, 978, Dordrecht.

Xu, X., Ayyagari, M., Tata, M., John, V. T., McPherson, G. L. 1993. Reverse Micellization And Gelation. *J. Phys. Chem.*, 97, 11350–11353.

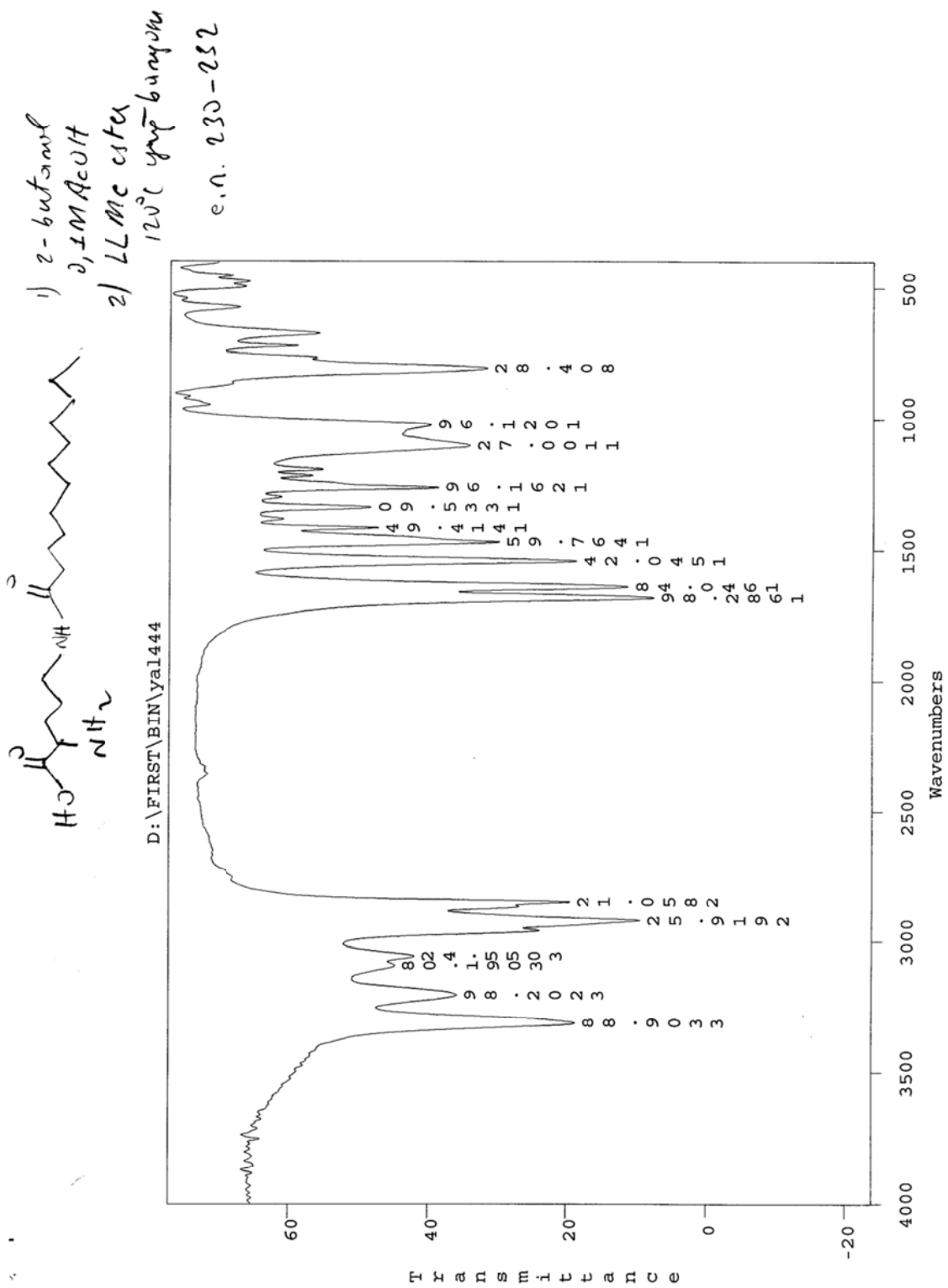
Yagai, S., Karatsu, T., Kitamura, A. 2005. Melamine-Barbiturate/Cyanurate Binary Organogels Possessing Rigid Azobenzene-Tether Moiety. *Langmuir*, 21, 11048–11052.

Yang, Y., Suzuki, M., Owa, S., Shirai, H., Hanabusa, K. 2007. Control of Mesoporous Silica Nanostructures and Pore-Architectures Using a Thickener and a Gelator. *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 581–587.

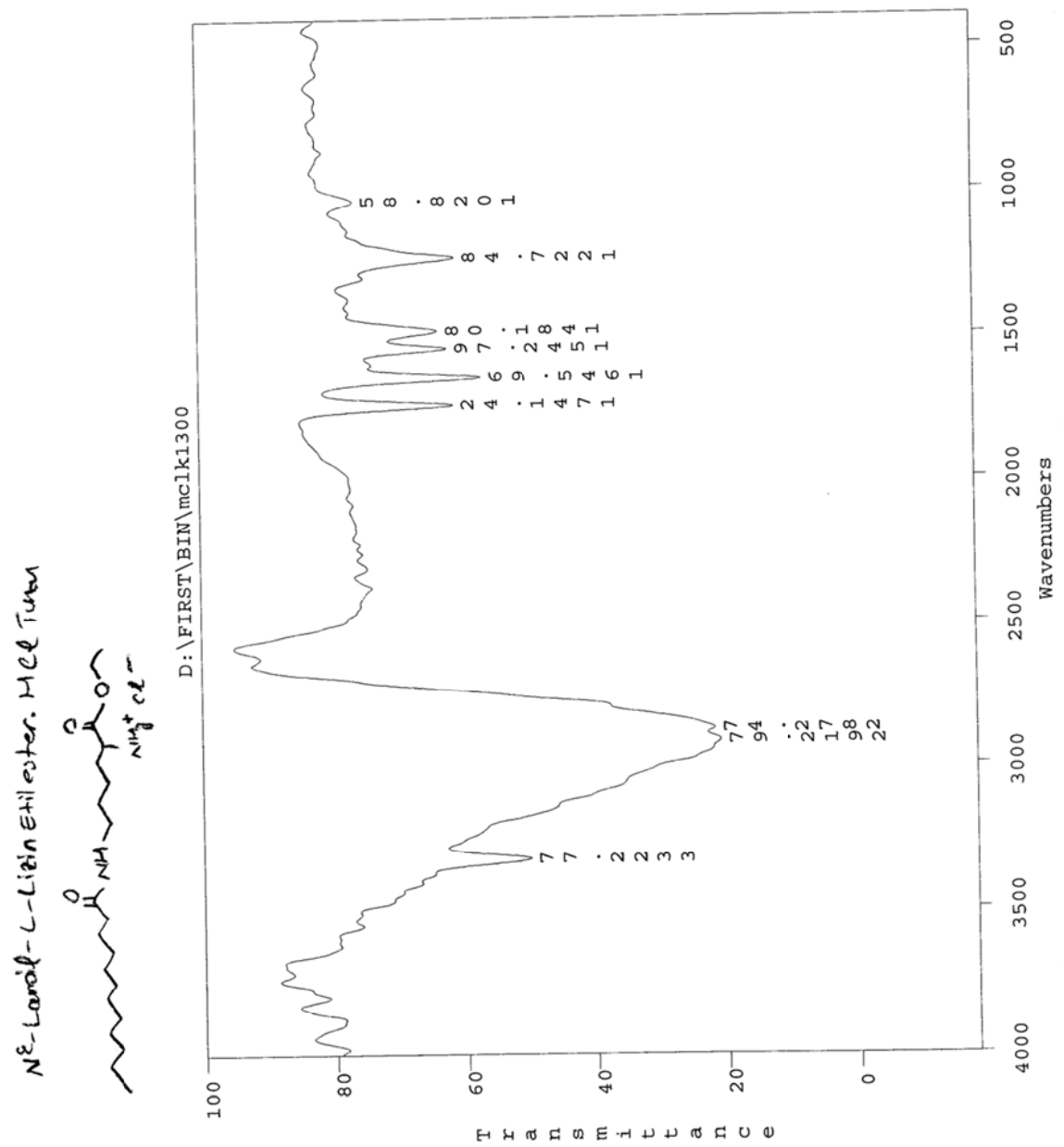
Yang, Z., Liang, G., Ma, M., Abbah, A. S., Lu, W. W., Xu, B. 2007. D-Glucosamine-based supramolecular hydrogels to improve wound healing. *Chem. Commun.*, 843–845.



Spektrum 1. N^c-Laurat-L-Lizin IR Spektrumu

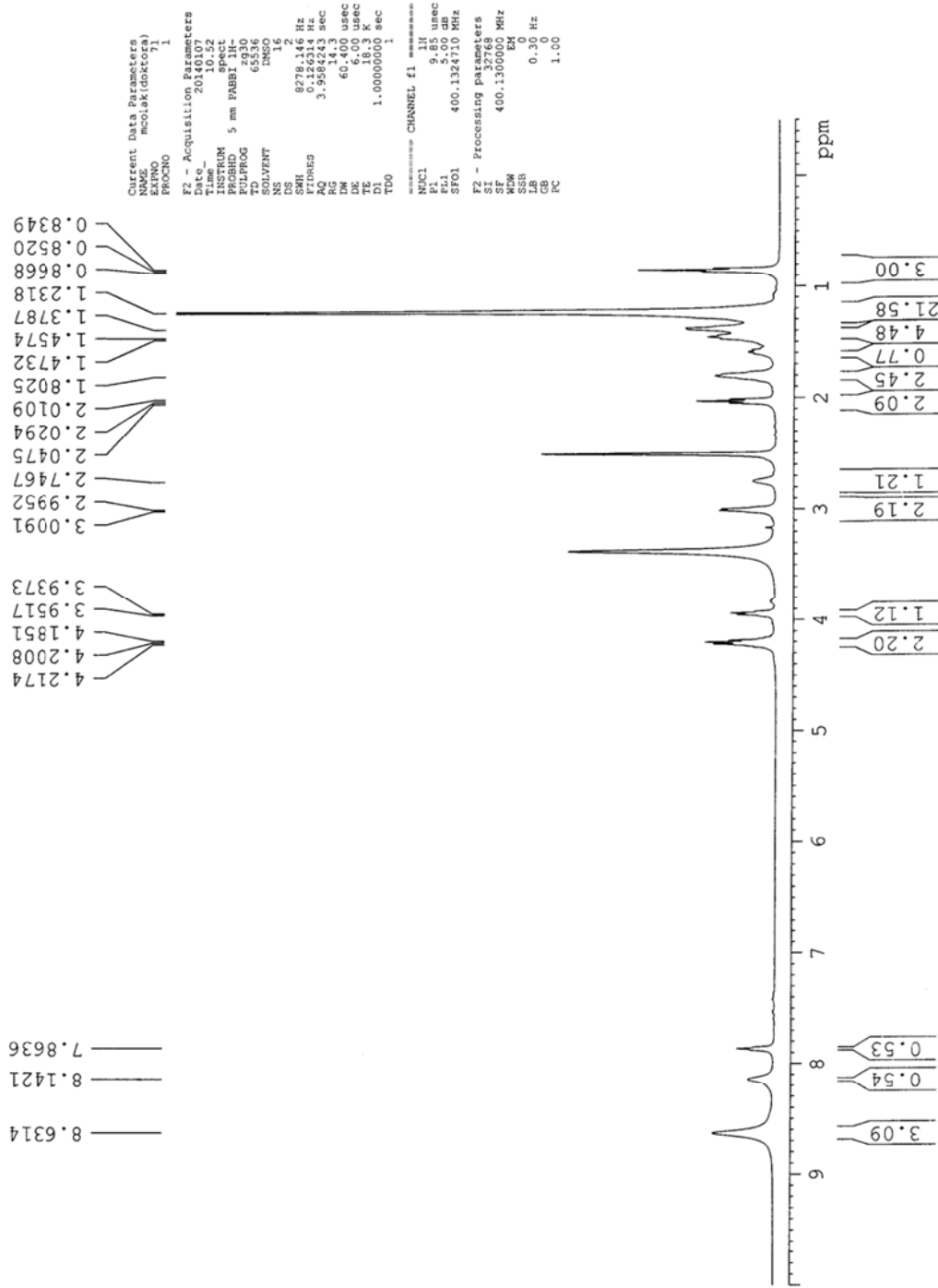


Spektrum 2. N^ε-Lauroil-L-Lizin IR Spektrumu



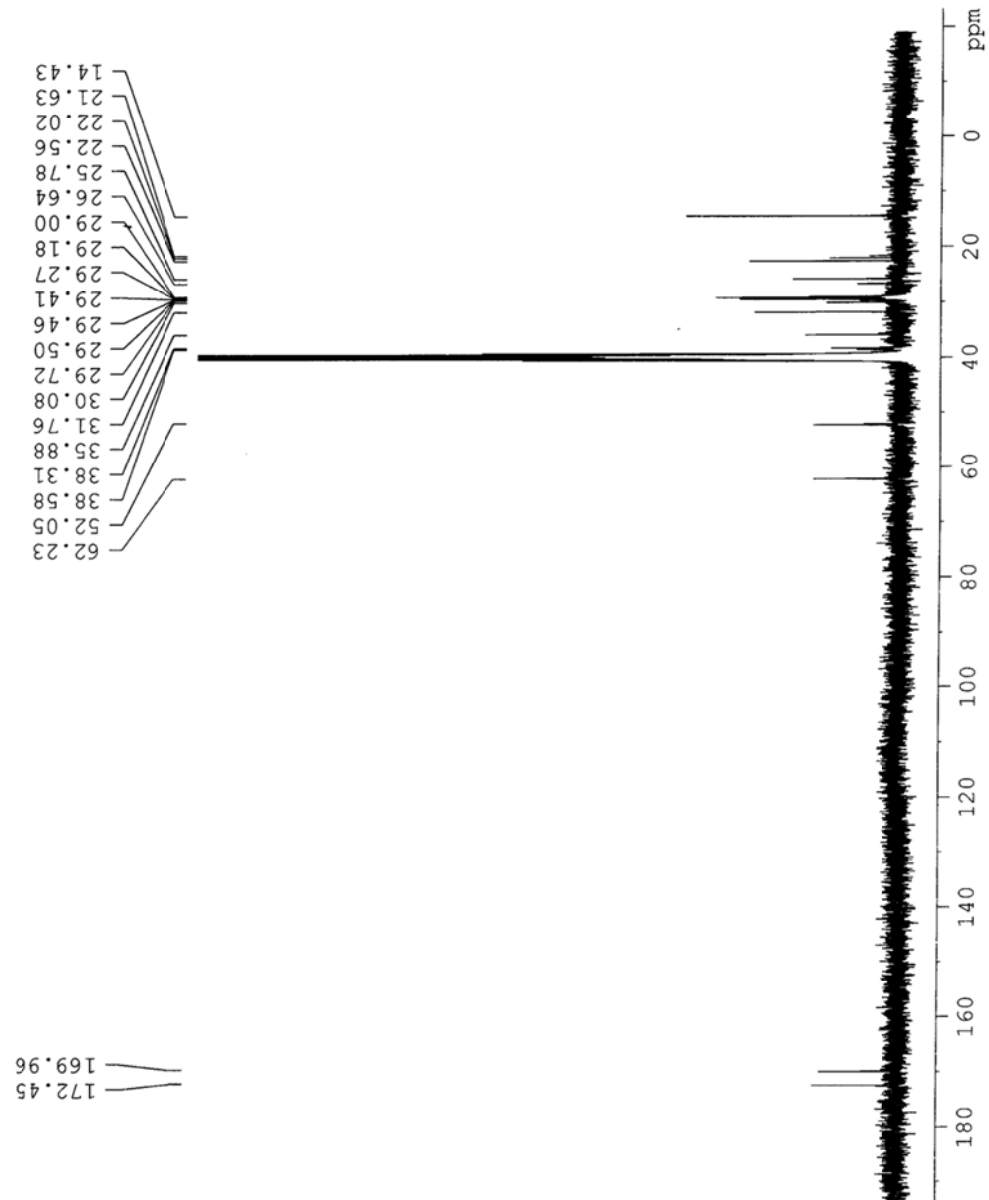
Spektrum 3. N^ε-Lauroil-L-Lizin etil ester Hidroklorür IR Spektrumu

N-epsilon-lauroil-L-lizin etil ester
HCl tuzu

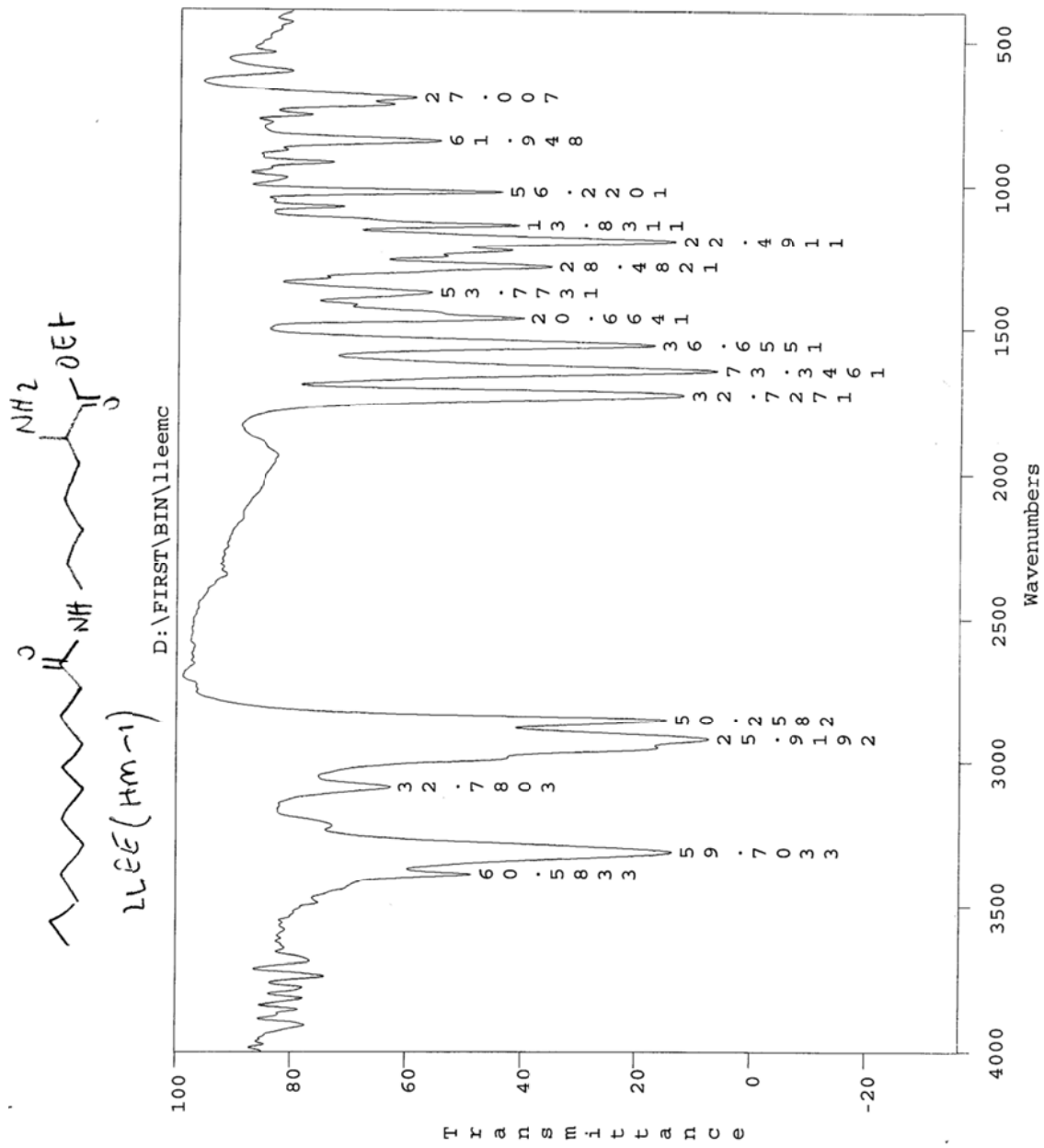


Spektrum 4. N^ε-Lauroil-L-Lizin etil ester Hidroklorür ¹H NMR Spektrumu

N-epsilon-lauroil-L-lizin etil ester
HCl tuzu

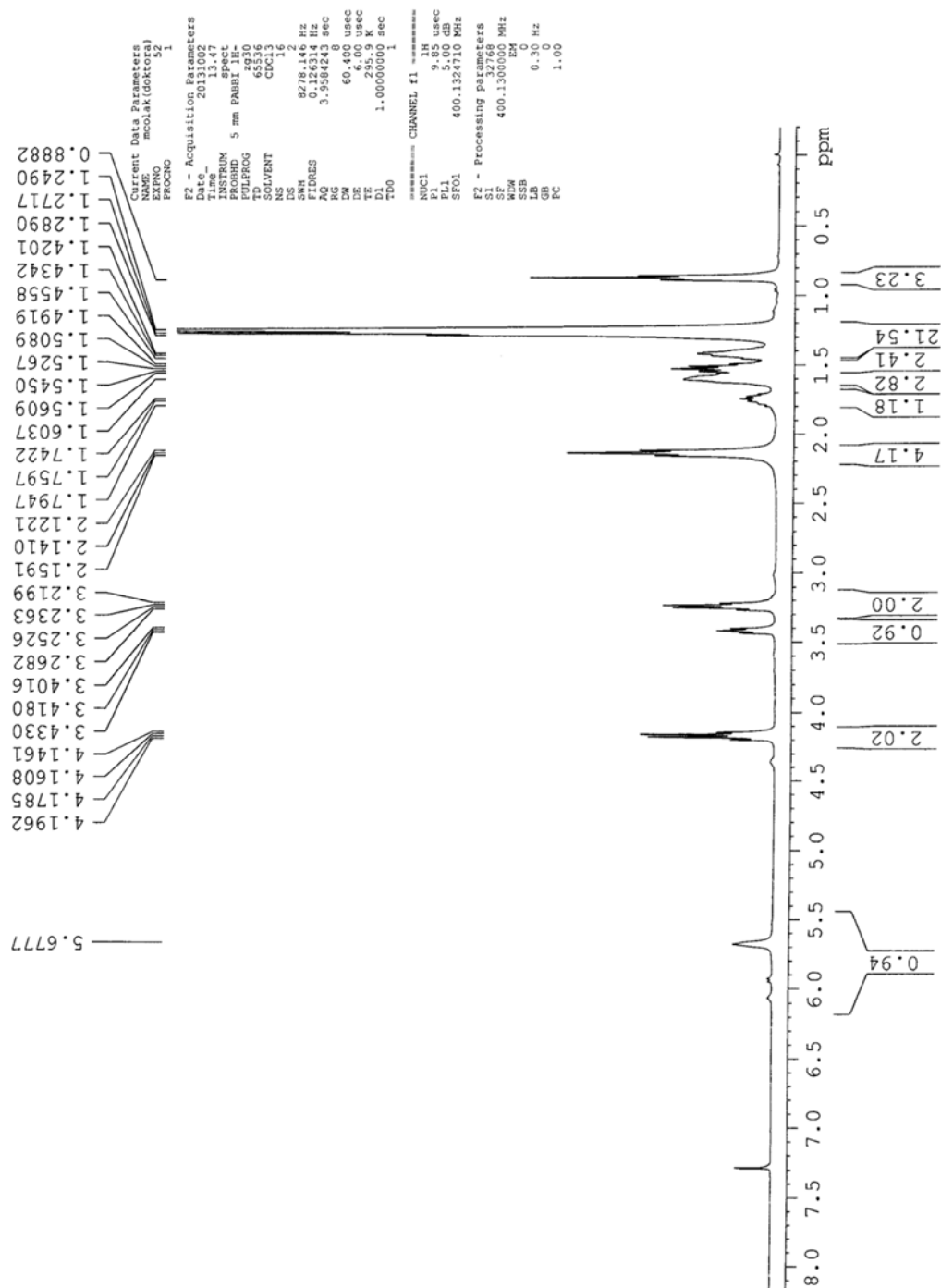


CURR. BURN. PARAMETERS	
NAME	VALUE
EXTNO	72
MODAL(modals)	1
PROCNO	1
F2 - Acquisition Parameters	
Date=	2045107
Time=	12.00
INSTRUM	aspect
PROBHD	5 mm PA11 1h-
FLUOR	FLUORAC
TD	455.56
SOLVENT	DMSO
TD	95.4
SPR	2380.814 Hz
F2CORES	0.36598 Hz
TD	1.06766 Hz
TD	1.134
TD	20.850 usec
TD	18.00 usec
TD	3.00 usec
D1	2.0000000 sec
d11	0.3000000 sec
TA	1.8999999 sec
TDO	1.9999999 sec
CHANNEL f1 13C	
NUC1	13C
P1	13.33 usec
PL1	76.00 dB
PD1	100.627639 MHz
CHANNEL 2 1H	
NUC2	1H
P2	wait13c
PL2	70.00 usec
PD2	50.00 dB
PD3	27.00 dB
PD4	27.00 dB
PD5	27.00 dB
PD6	27.00 dB
PD7	40.00 dB
PD8	40.00 dB
PD9	40.00 dB
PD10	40.00 dB
PD11	40.00 dB
PD12	40.00 dB
PD13	40.00 dB
PD14	40.00 dB
PD15	40.00 dB
PD16	40.00 dB
PD17	40.00 dB
PD18	40.00 dB
PD19	40.00 dB
PD20	40.00 dB
PD21	40.00 dB
PD22	40.00 dB
PD23	40.00 dB
PD24	40.00 dB
PD25	40.00 dB
PD26	40.00 dB
PD27	40.00 dB
PD28	40.00 dB
PD29	40.00 dB
PD30	40.00 dB
PD31	40.00 dB
PD32	40.00 dB
PD33	40.00 dB
PD34	40.00 dB
PD35	40.00 dB
PD36	40.00 dB
PD37	40.00 dB
PD38	40.00 dB
PD39	40.00 dB
PD40	40.00 dB
PD41	40.00 dB
PD42	40.00 dB
PD43	40.00 dB
PD44	40.00 dB
PD45	40.00 dB
PD46	40.00 dB
PD47	40.00 dB
PD48	40.00 dB
PD49	40.00 dB
PD50	40.00 dB
PD51	40.00 dB
PD52	40.00 dB
PD53	40.00 dB
PD54	40.00 dB
PD55	40.00 dB
PD56	40.00 dB
PD57	40.00 dB
PD58	40.00 dB
PD59	40.00 dB
PD60	40.00 dB
PD61	40.00 dB
PD62	40.00 dB
PD63	40.00 dB
PD64	40.00 dB
PD65	40.00 dB
PD66	40.00 dB
PD67	40.00 dB
PD68	40.00 dB
PD69	40.00 dB
PD70	40.00 dB
PD71	40.00 dB
PD72	40.00 dB
PD73	40.00 dB
PD74	40.00 dB
PD75	40.00 dB
PD76	40.00 dB
PD77	40.00 dB
PD78	40.00 dB
PD79	40.00 dB
PD80	40.00 dB
PD81	40.00 dB
PD82	40.00 dB
PD83	40.00 dB
PD84	40.00 dB
PD85	40.00 dB
PD86	40.00 dB
PD87	40.00 dB
PD88	40.00 dB
PD89	40.00 dB
PD90	40.00 dB
PD91	40.00 dB
PD92	40.00 dB
PD93	40.00 dB
PD94	40.00 dB
PD95	40.00 dB
PD96	40.00 dB
PD97	40.00 dB
PD98	40.00 dB
PD99	40.00 dB
PD100	40.00 dB
PD101	40.00 dB
PD102	40.00 dB
PD103	40.00 dB
PD104	40.00 dB
PD105	40.00 dB
PD106	40.00 dB
PD107	40.00 dB
PD108	40.00 dB
PD109	40.00 dB
PD110	40.00 dB
PD111	40.00 dB
PD112	40.00 dB
PD113	40.00 dB
PD114	40.00 dB
PD115	40.00 dB

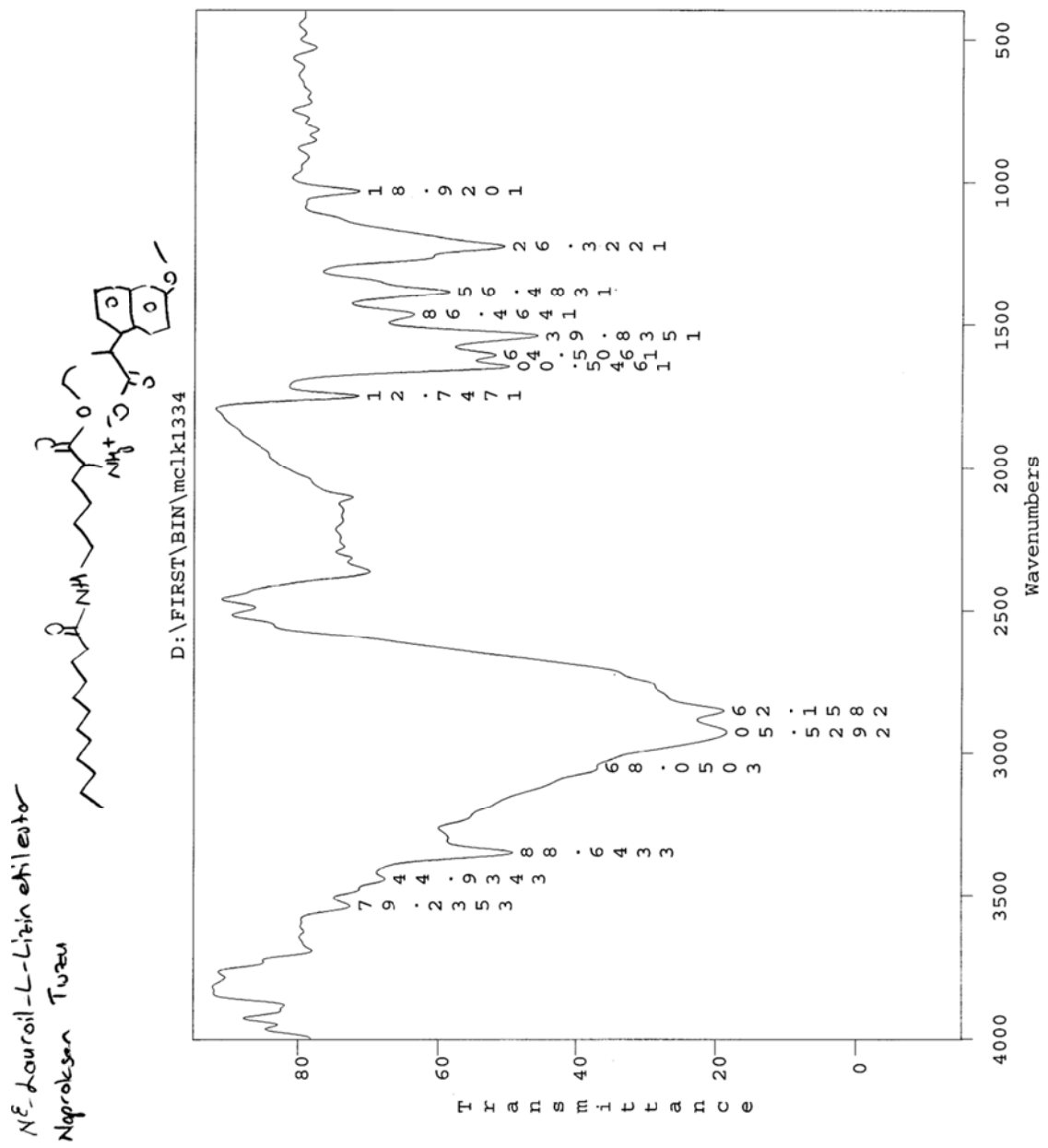


Spektrum 6. N^ε-Lauroil-L-Lizin etil ester IR Spektrumu

N-epsilon-Lauroil-L-lizin etil ester

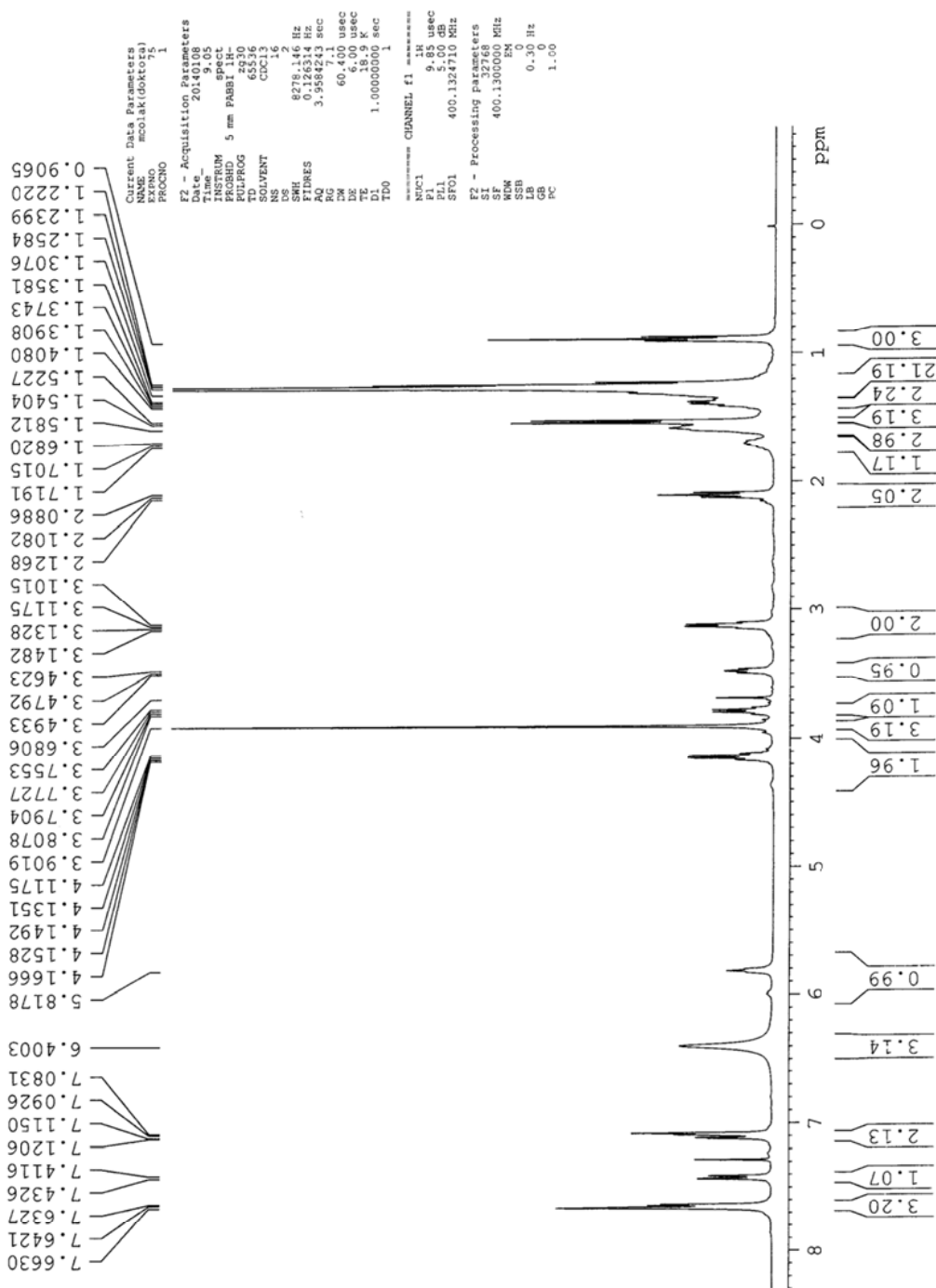
Spektrum 7. N^ε-Lauroil-L-Lizin etil ester Hidroklorür ¹H NMR Spektrumu





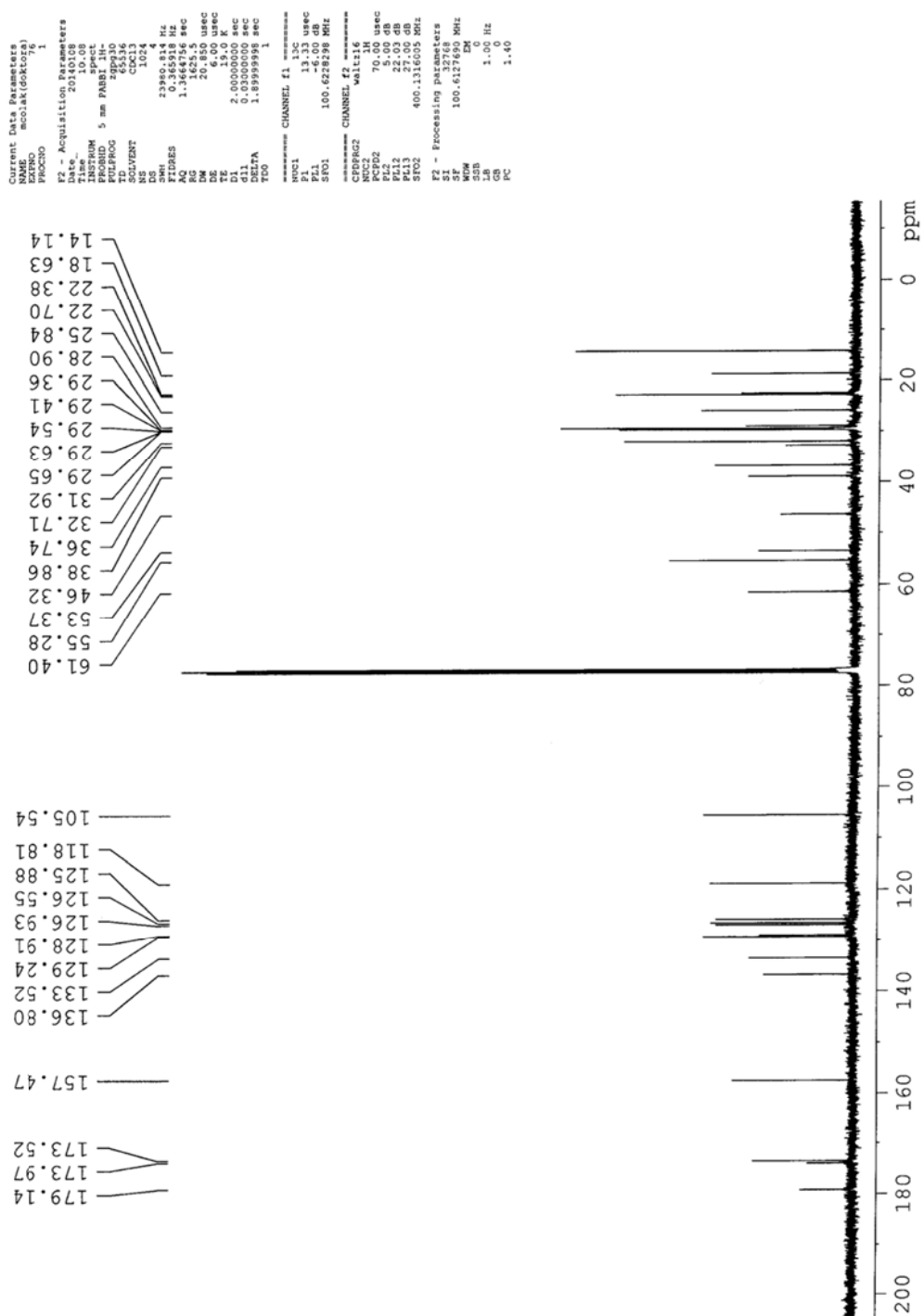
Spektrum 9. N^ε-Lauroil-L-Lizin etil ester Naproksenat IR Spektrumu

N-epsilon-Lauroil-L-lizin etil ester
Naprosken

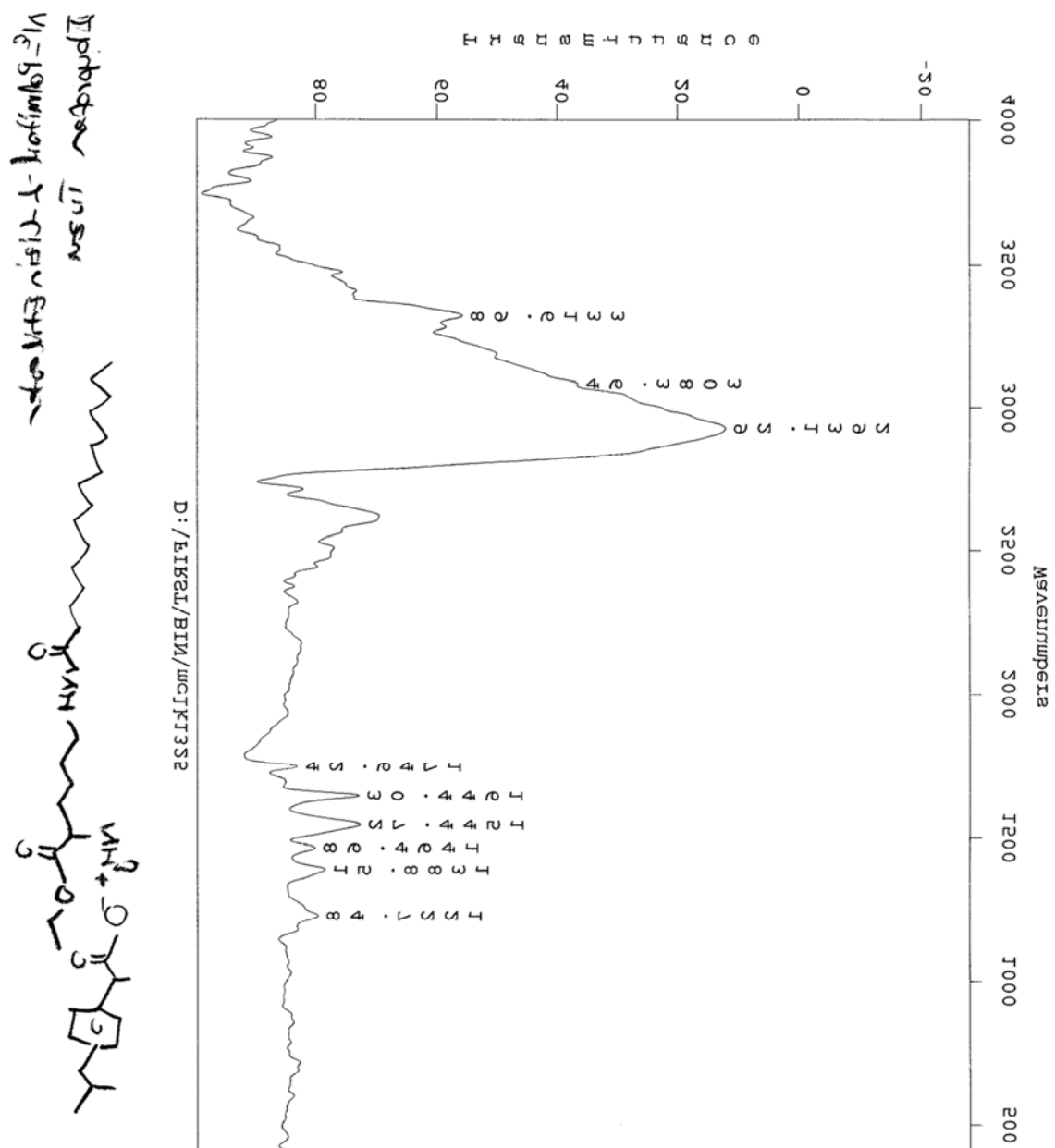


Spektrum 10. N^ε-Lauroil-L-Lizin etil ester Naproskenat ¹H NMR Spektrumu

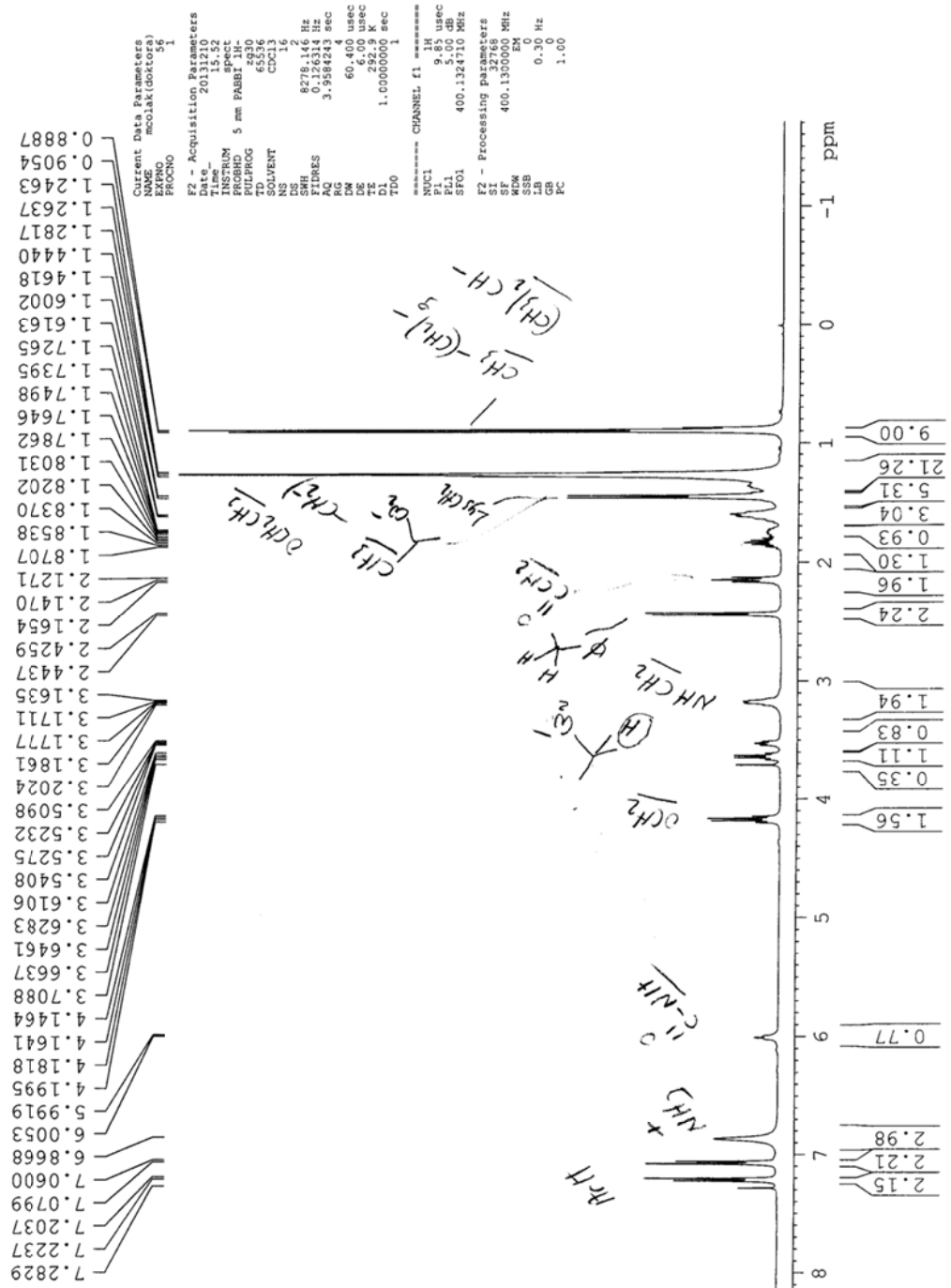
N-epsilon-Lauroil-L-lizin etil ester
Naprosken



Spektrum 11. N^ε-Lauroil-L-Lizin etil ester Naproskenat ¹³C NMR Spektrumu

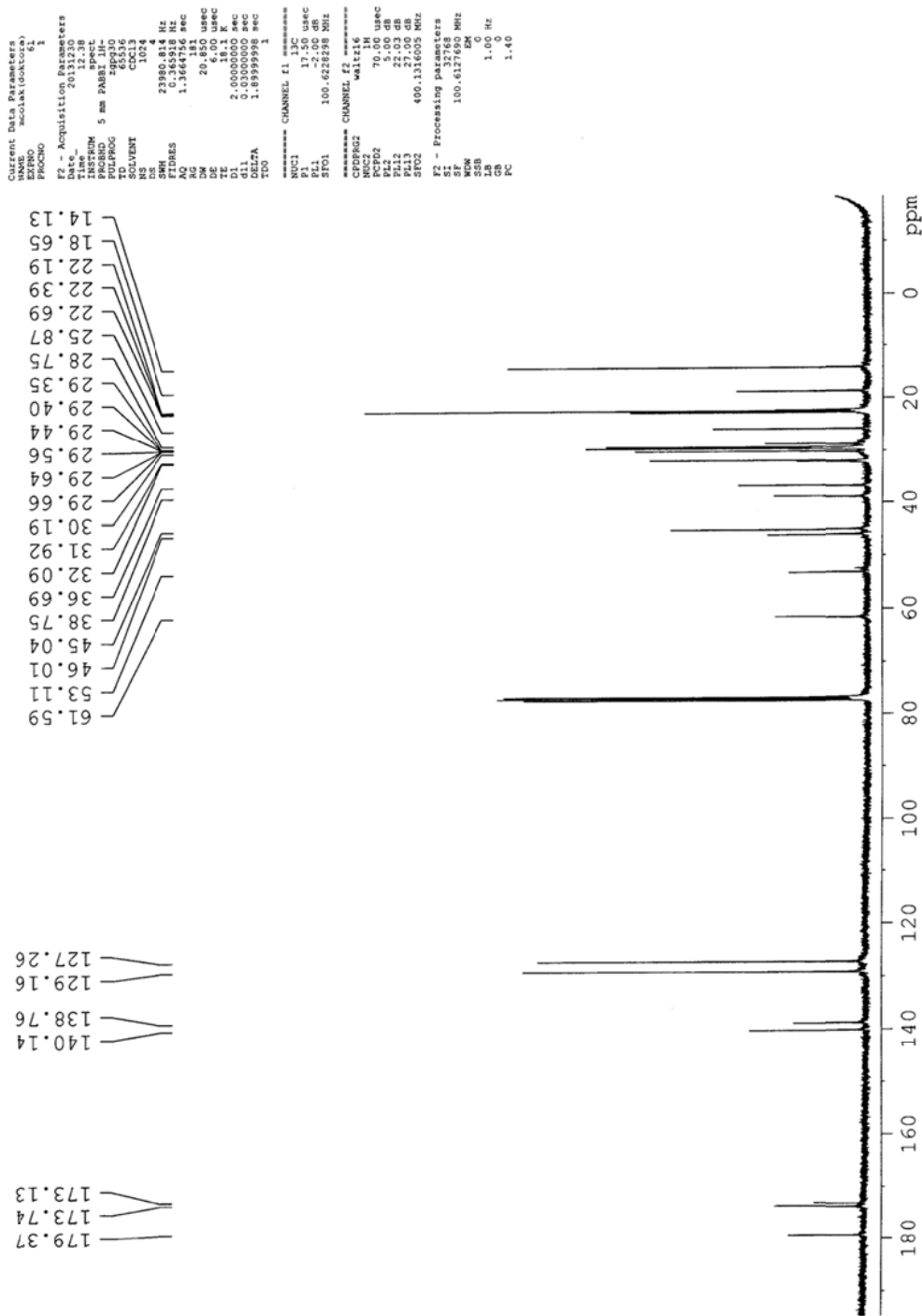


Spektrum 12. N^{ϵ} -Lauroil-L-Lizin etil ester İbuprofenat IR Spektrumu

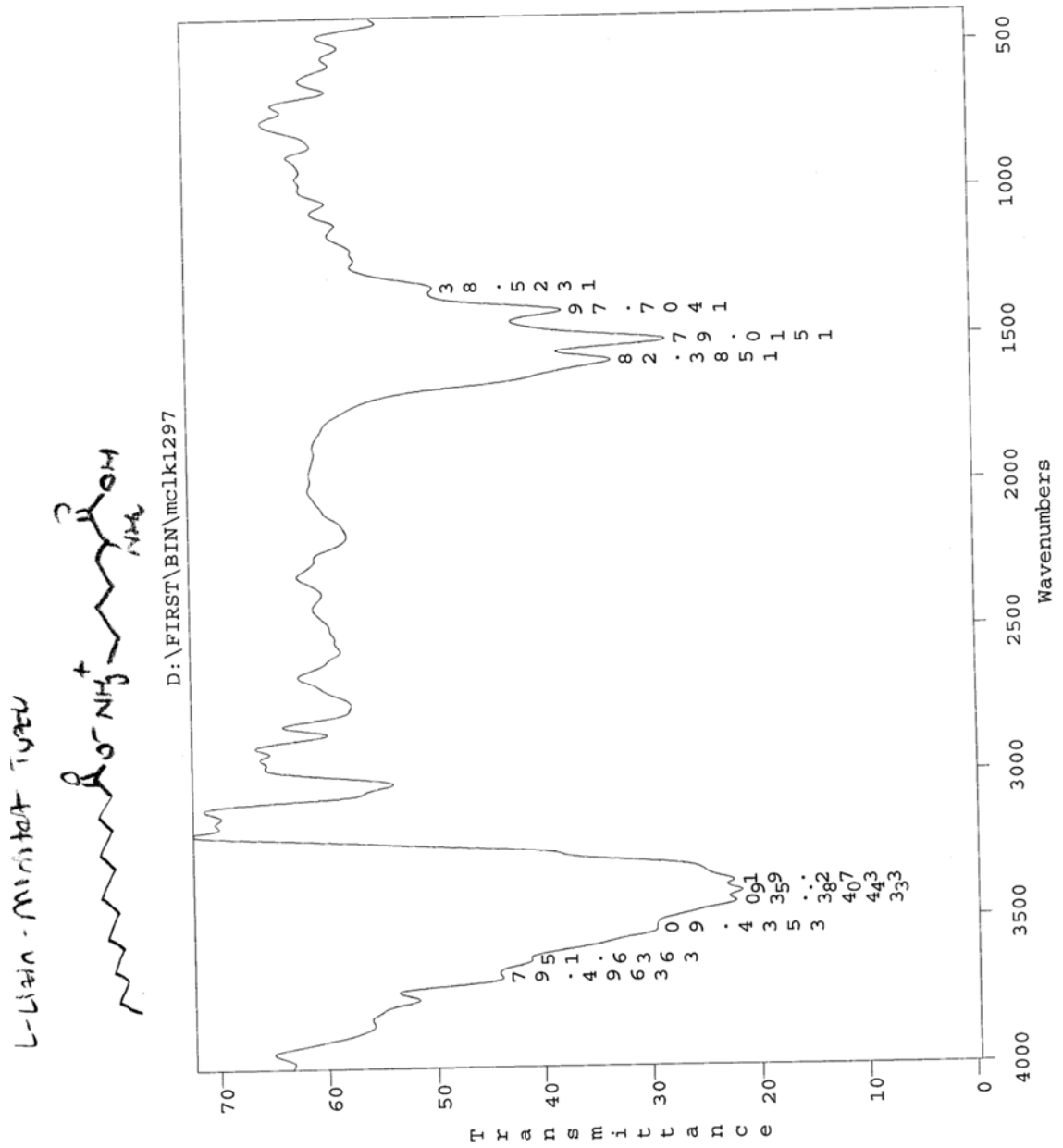


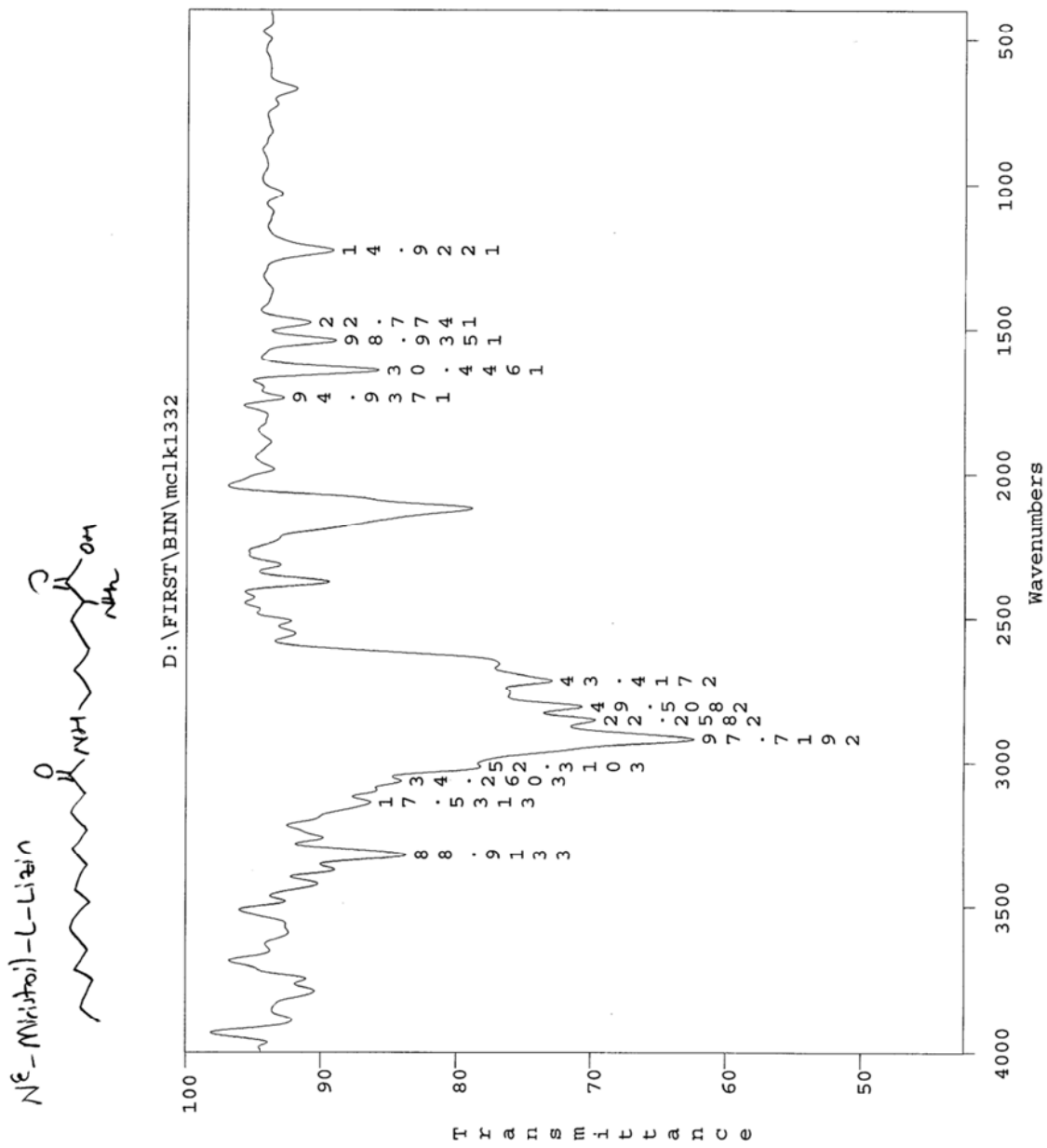
75

N-epsilon-lauroil-L-lizin etil ester
Ibuprofen tuzu

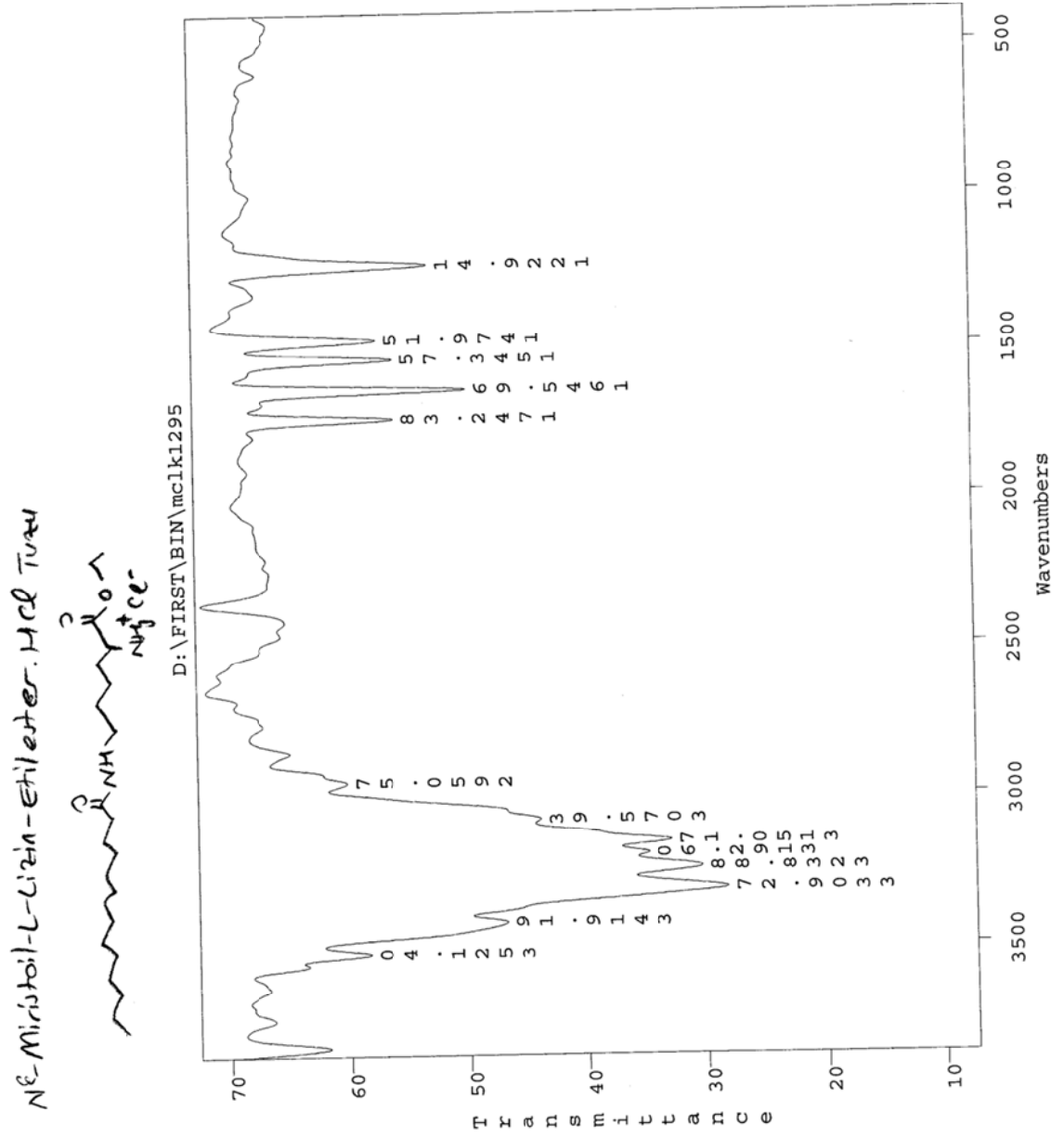


Spektrum 14. N^ε-Lauroil-L-Lizin etil ester İbuprofenat ¹³C NMR Spektrumu

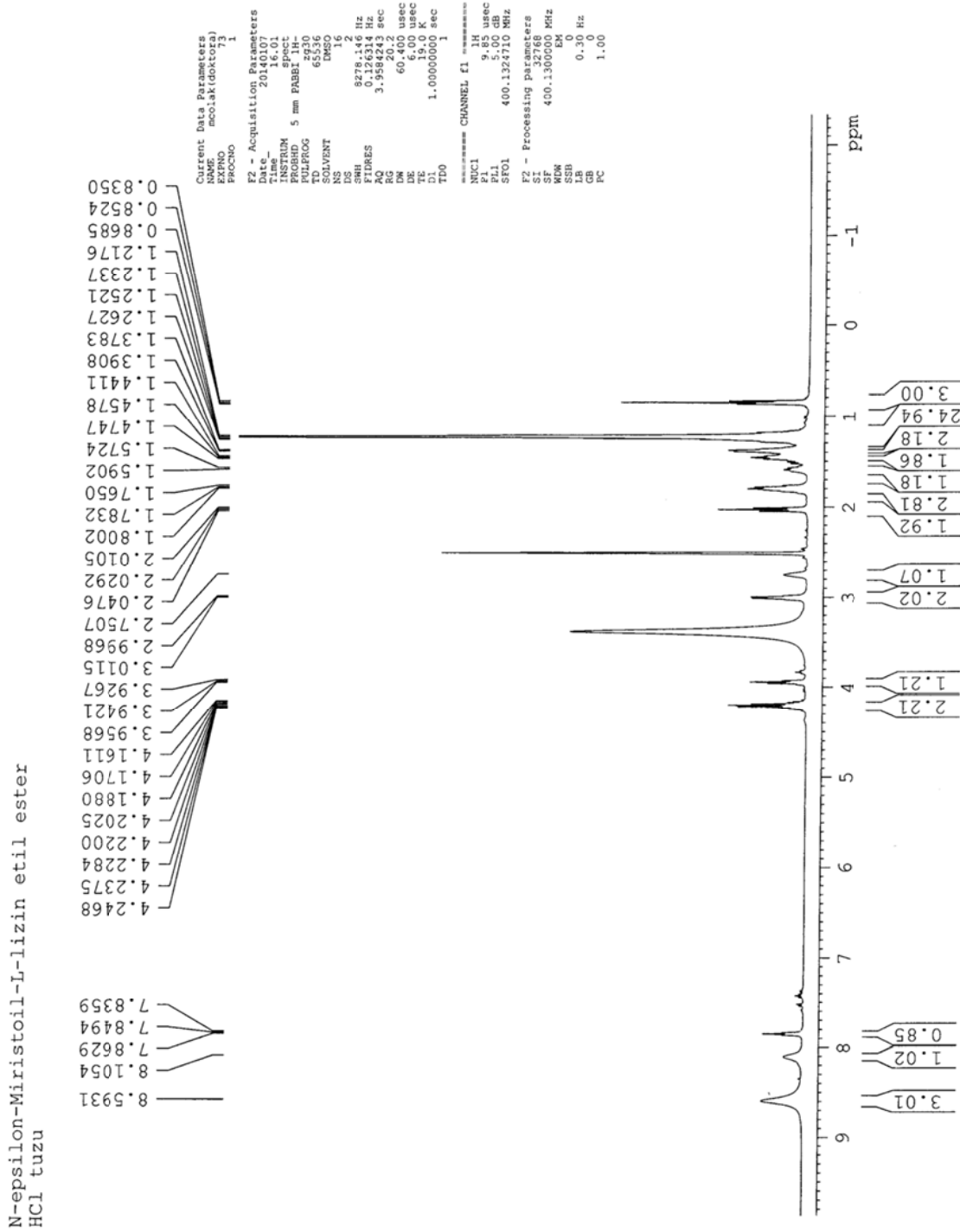
Spektrum 15. N^c-Miristat-L-Lizin IR Spektrumu



Spektrum 16. *N*^ε-Miristoil-L-Lizin IR Spektrumu

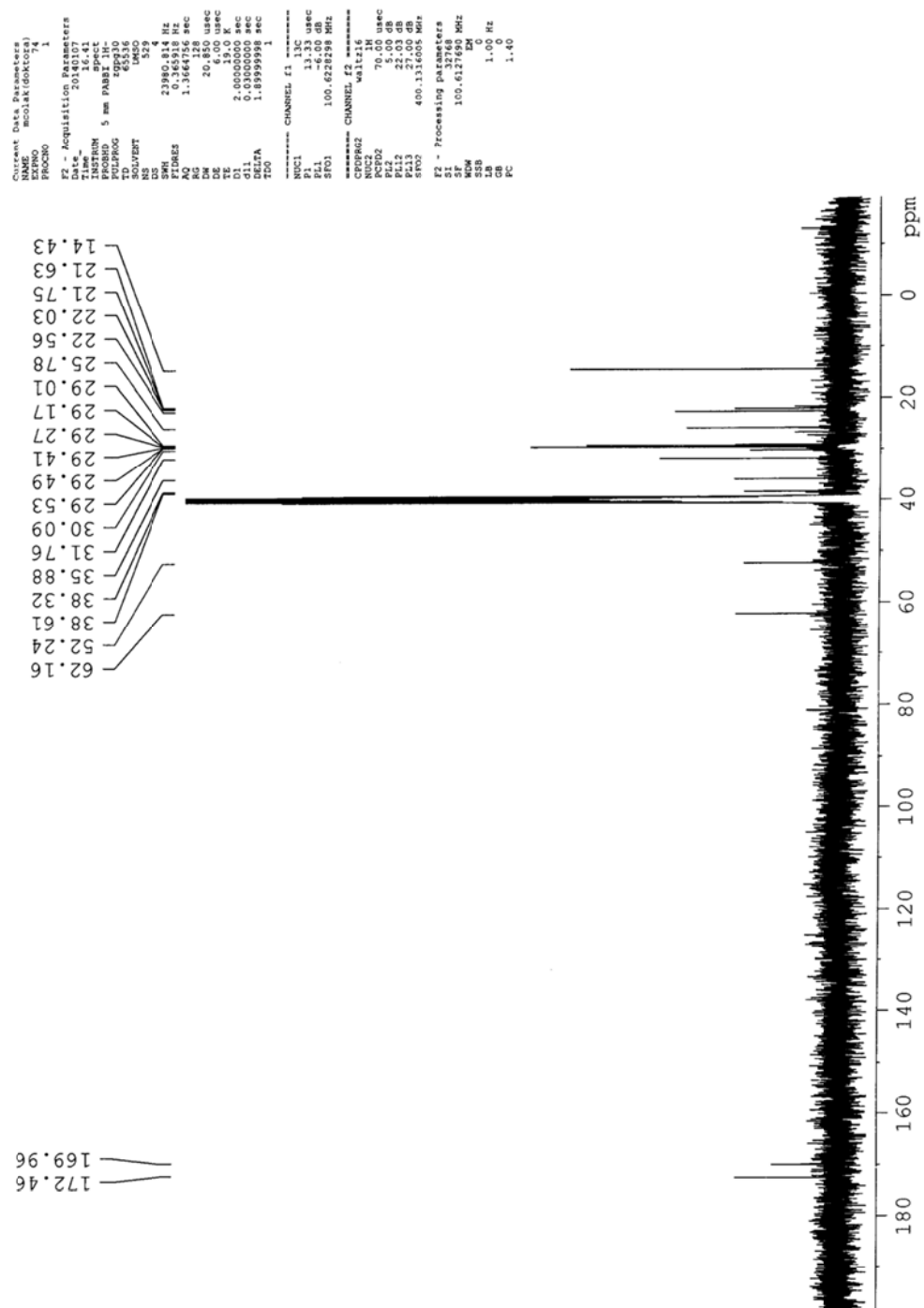


Spektrum 17. N^ε-Miristoil-L-Lizin etil ester Hidroklorür IR Spektrumu

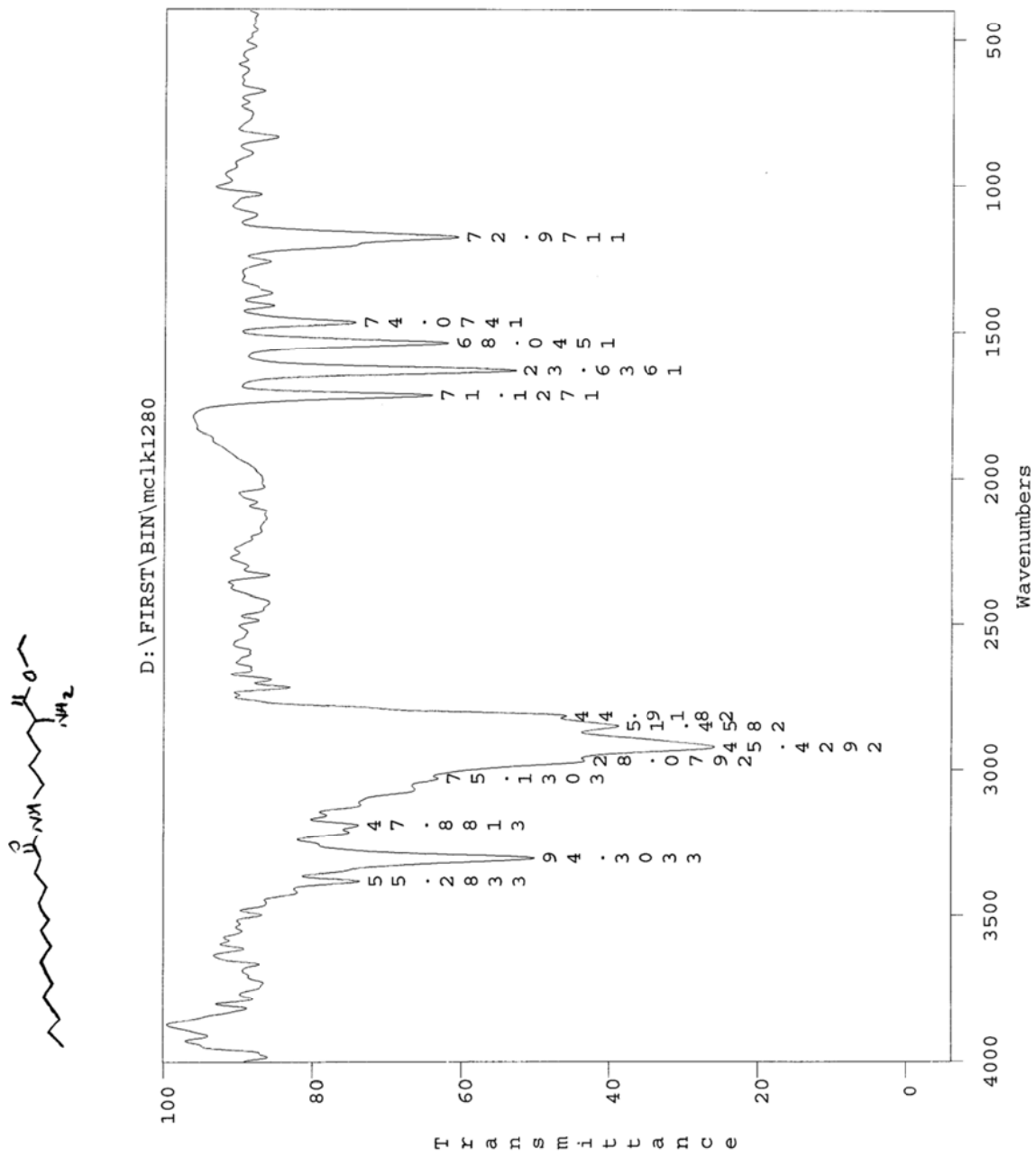


Spektrum 18. N^ε-Miristoil-L-Lizin etil ester Hidroklorür ¹H NMR Spektrumu

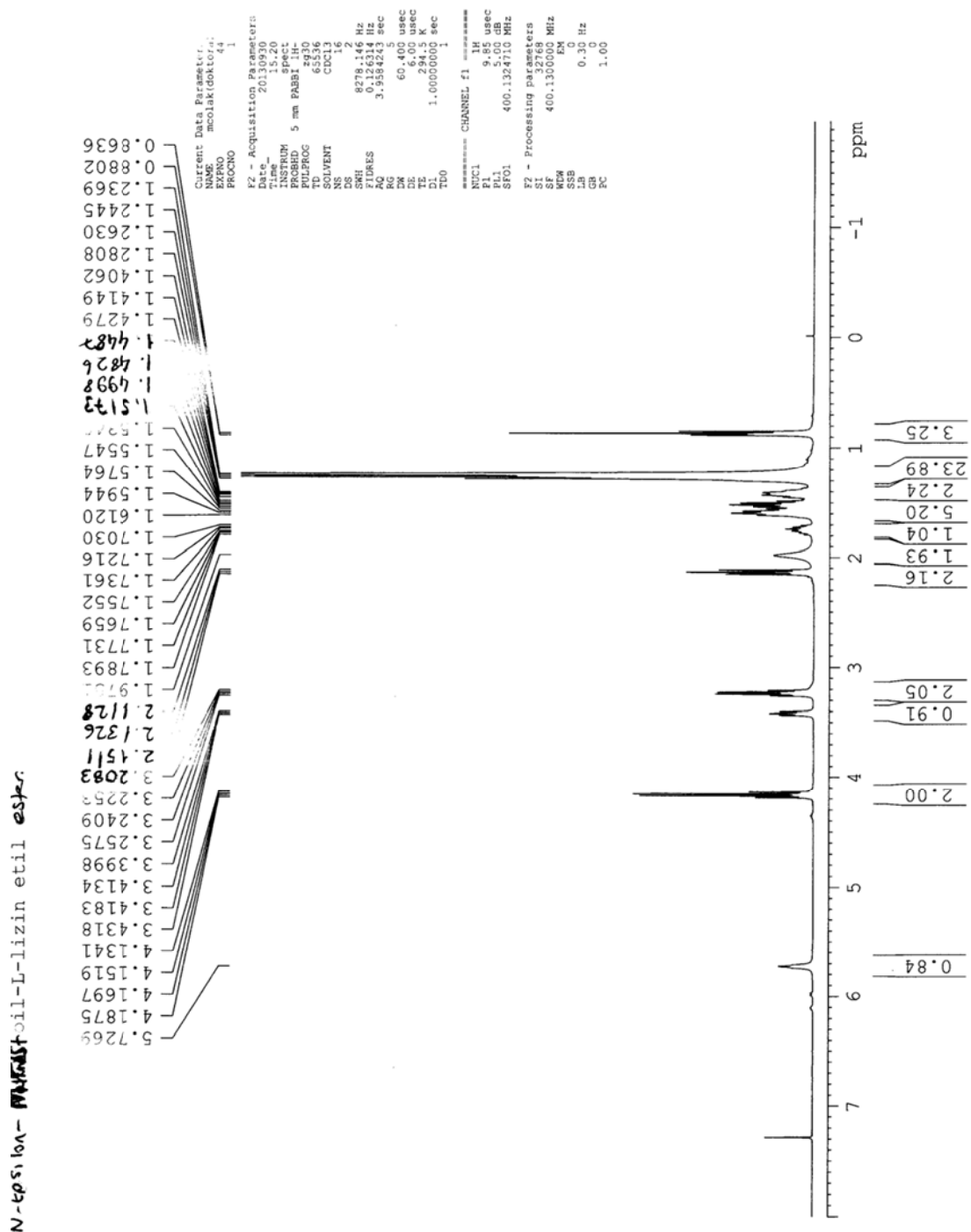
N-epsilon-Miristoil-L-lizin etil ester
HCl tuzu



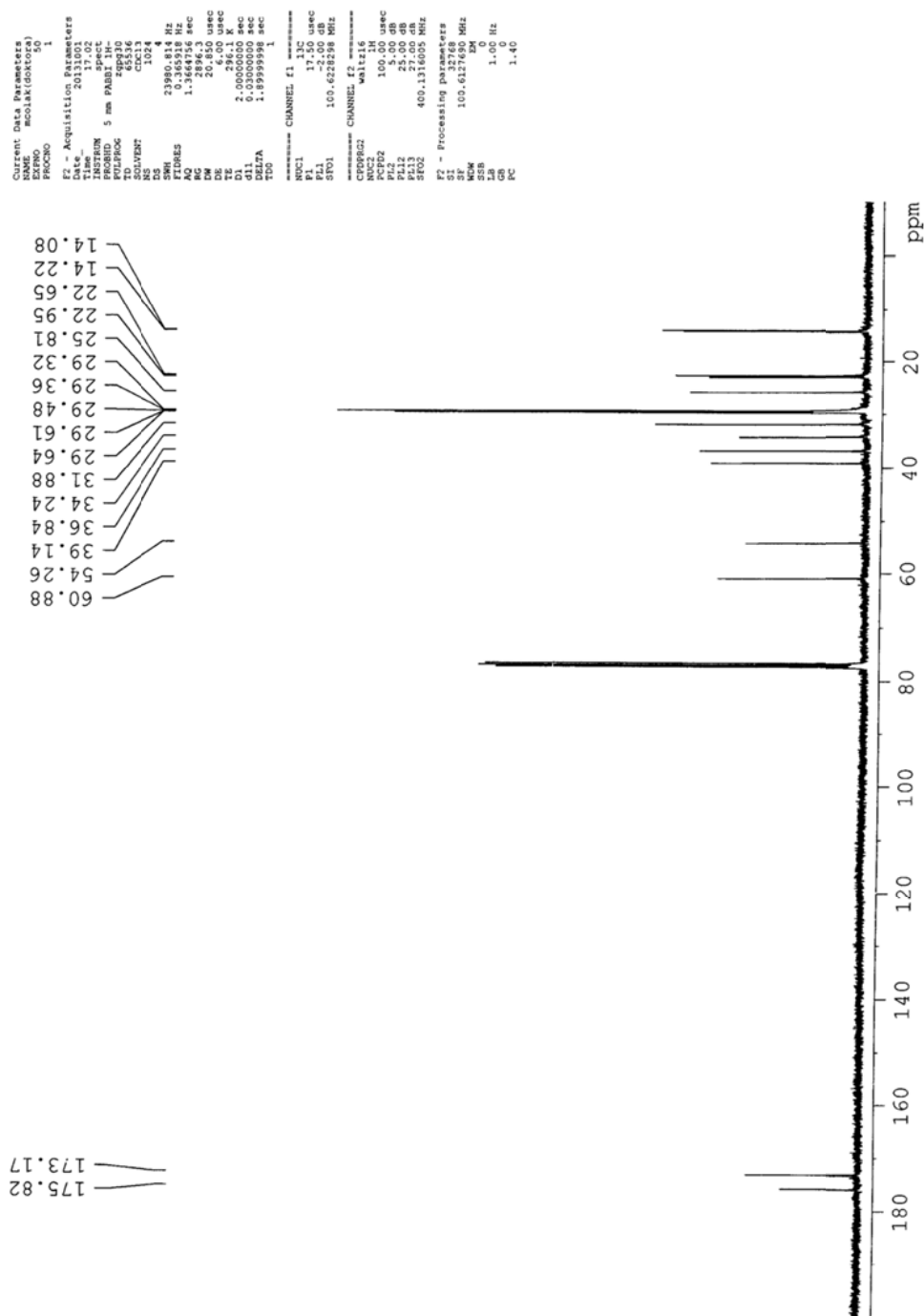
Spektrum 19. N^ε-Miristoil-L-Lizin etil ester Hidroklorür ¹³C NMR Spektrumu

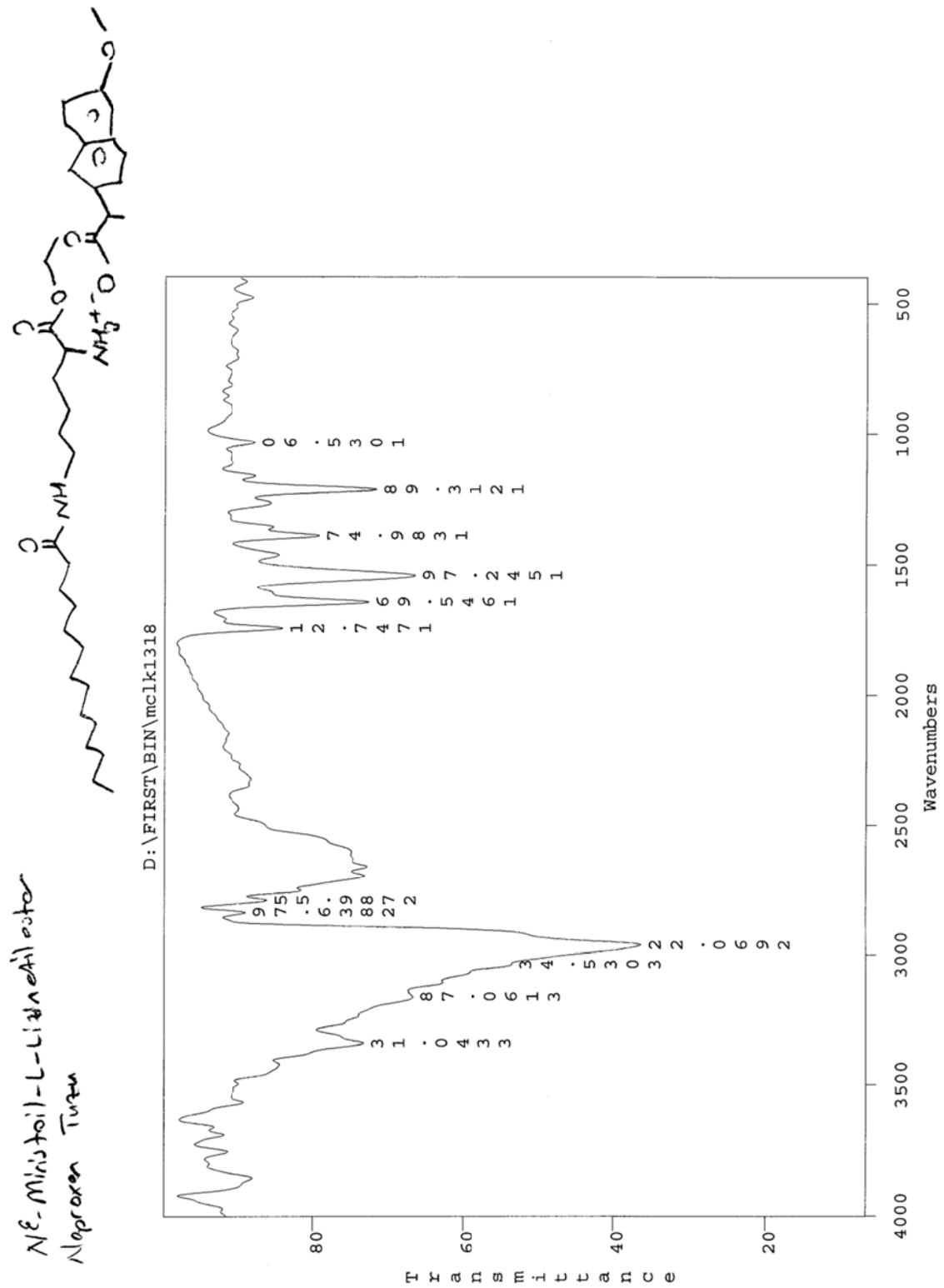


Spektrum 20. N^ε-Miristoil-L-Lizin etil ester IR Spektrumu

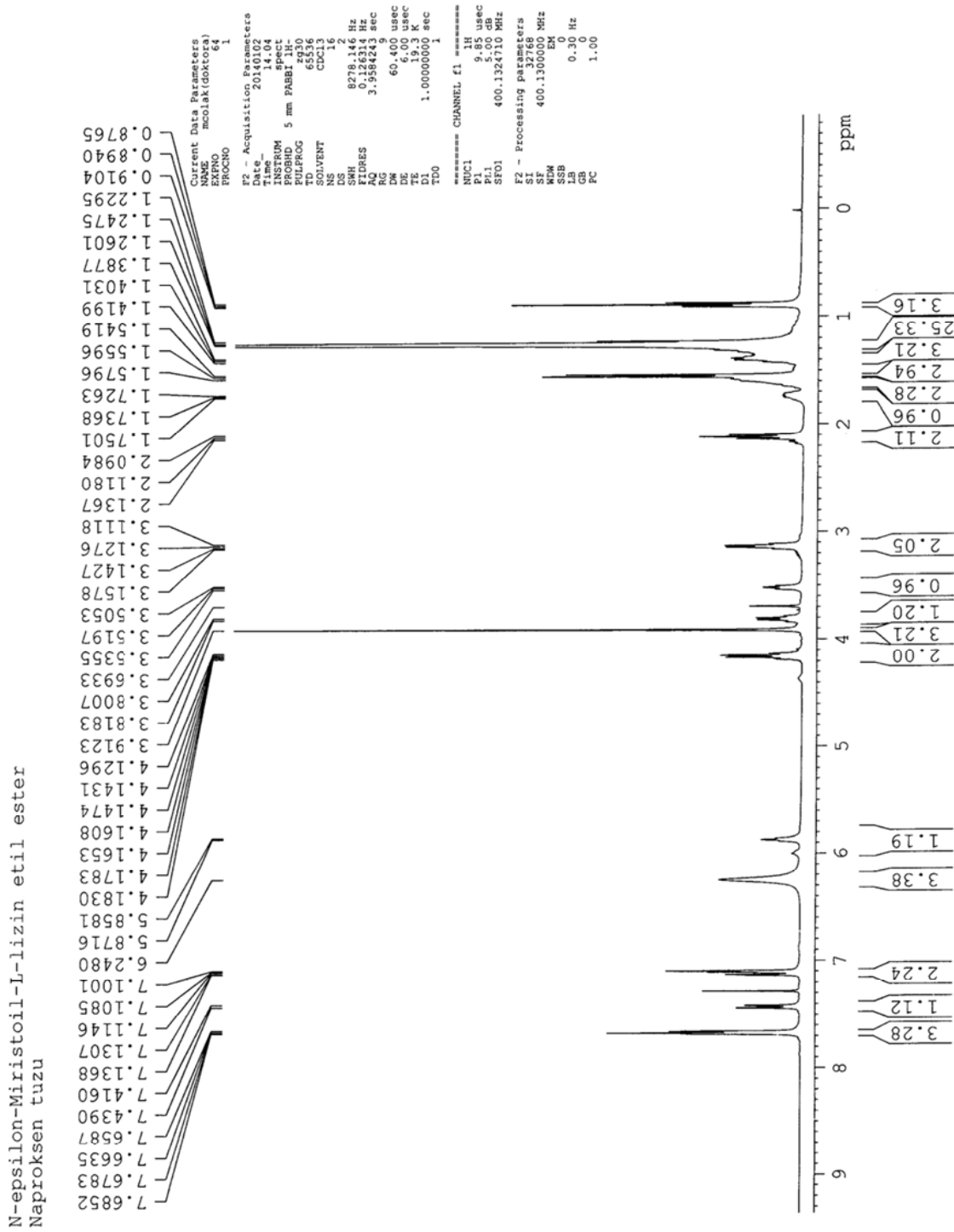
Spektrum 21. N^c-Miristoil-L-Lizin etil ester ¹H NMR Spektrumu

N-epsilon-Miristoil-L-lizin etil ester

Spektrum 22. N^ε-Miristoil-L-Lizin etil ester ¹³C NMR Spektrumu

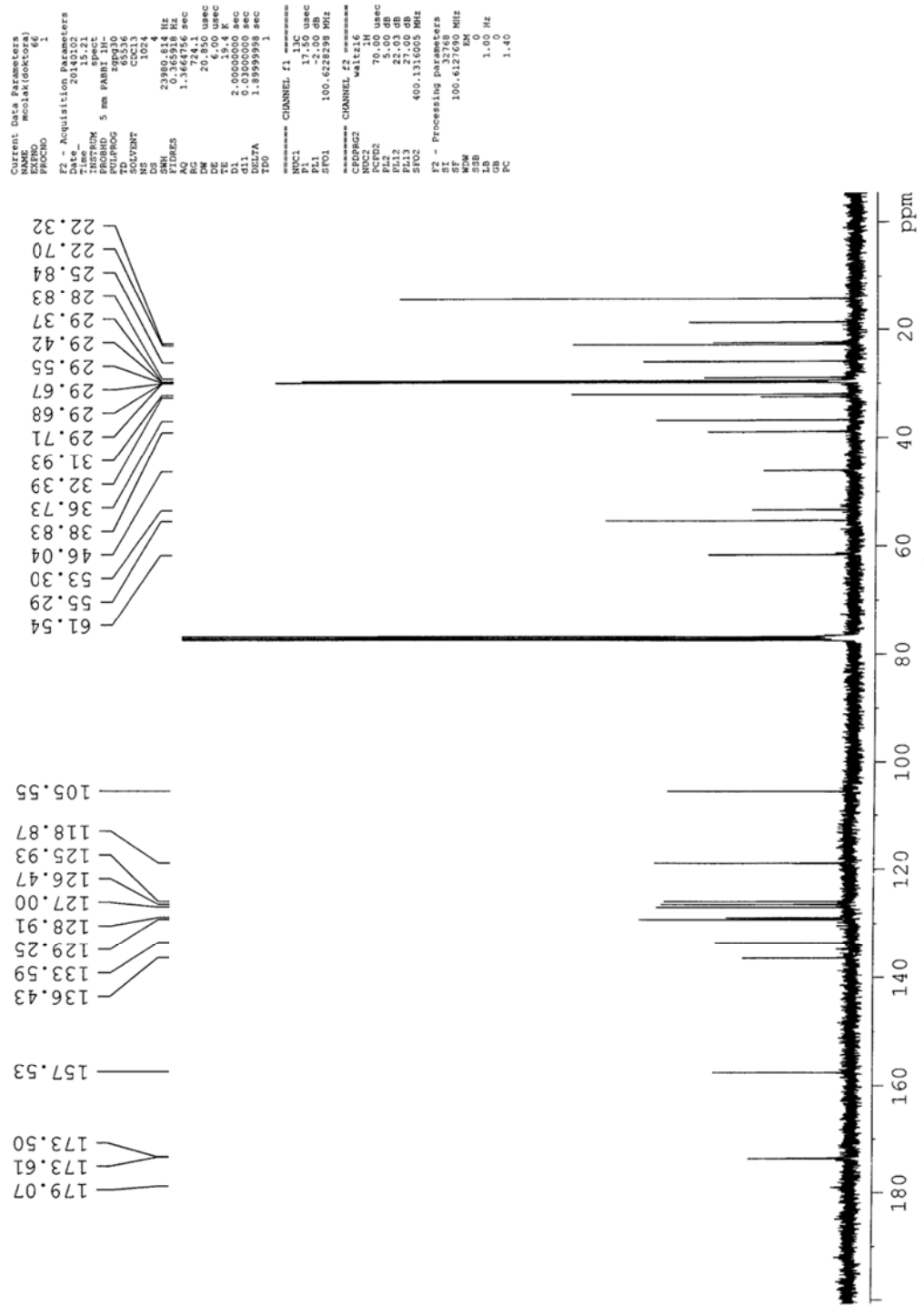


Spektrum 23. N^c-Miristoil-L-Lizin etil ester Naproksenat IR Spektrumu

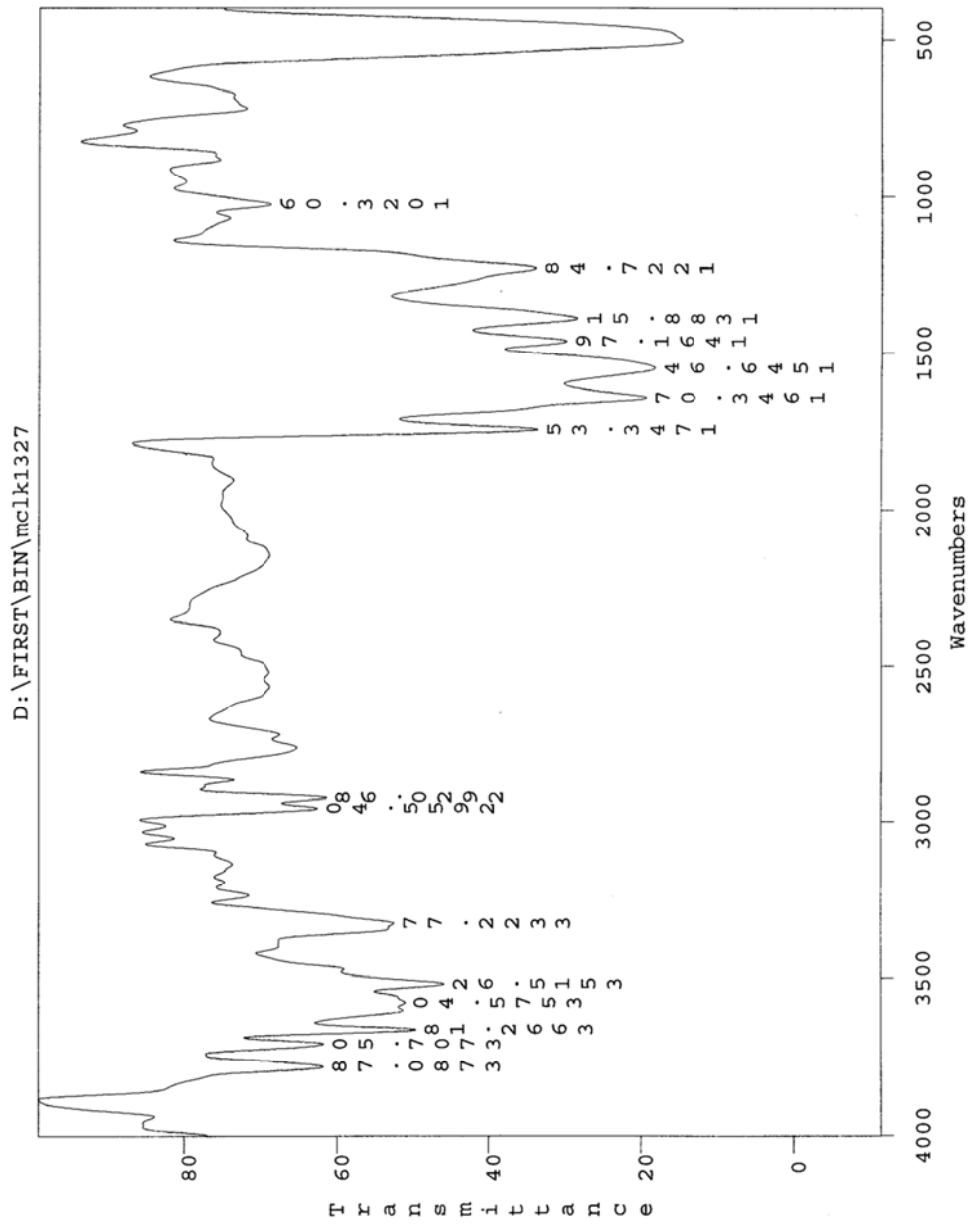


Spektrum 24. N^ε-Miristoil-L-Lizin etil ester Naprosenat ¹H NMR Spektrumu

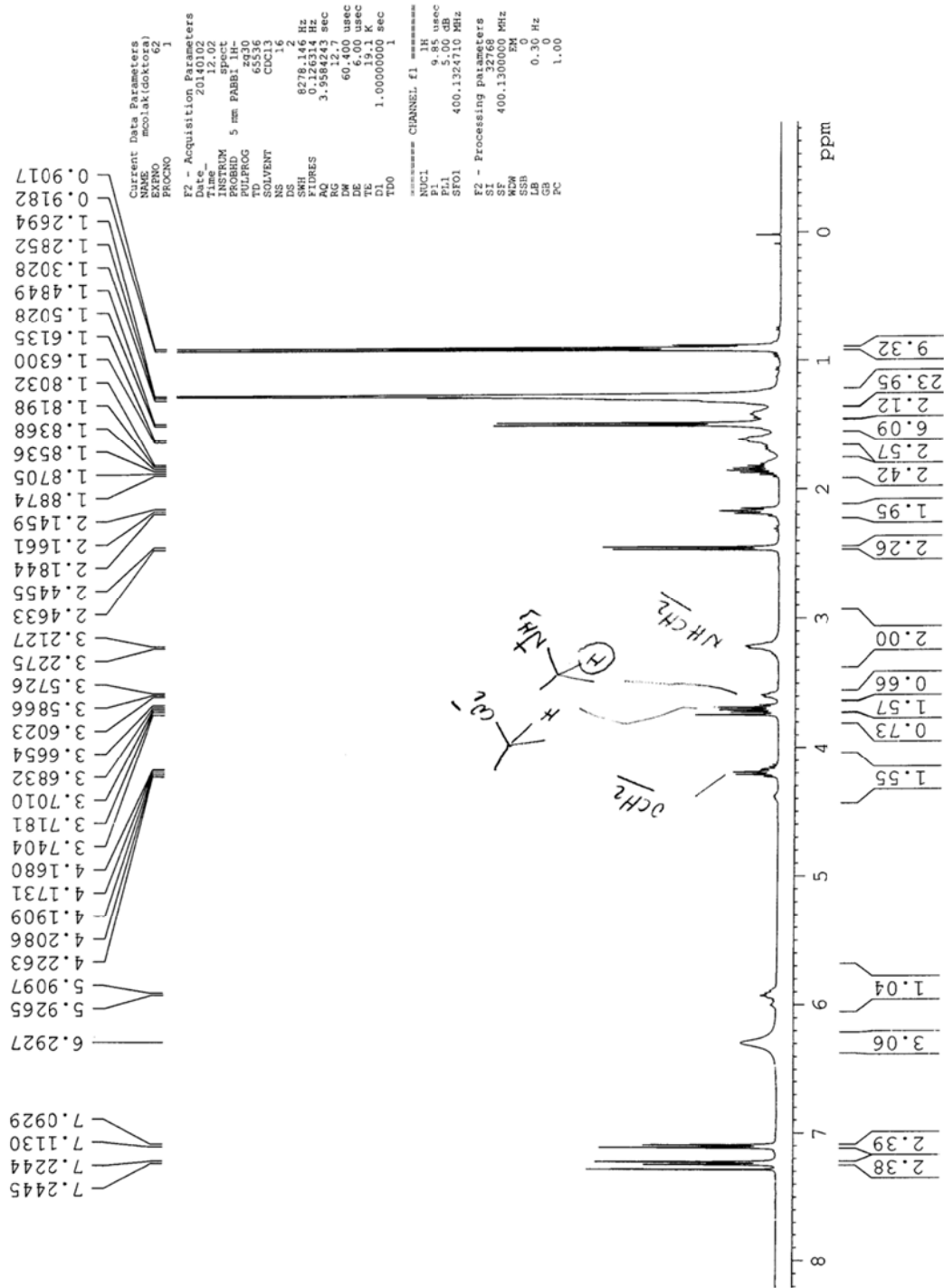
N-epsilon-Miristoil-L-lizin etil ester
Naproksen tuzu



Spektrum 25. N^ε-Miristoil-L-Lizin etil ester Naproksenat ¹³C NMR Spektrumu

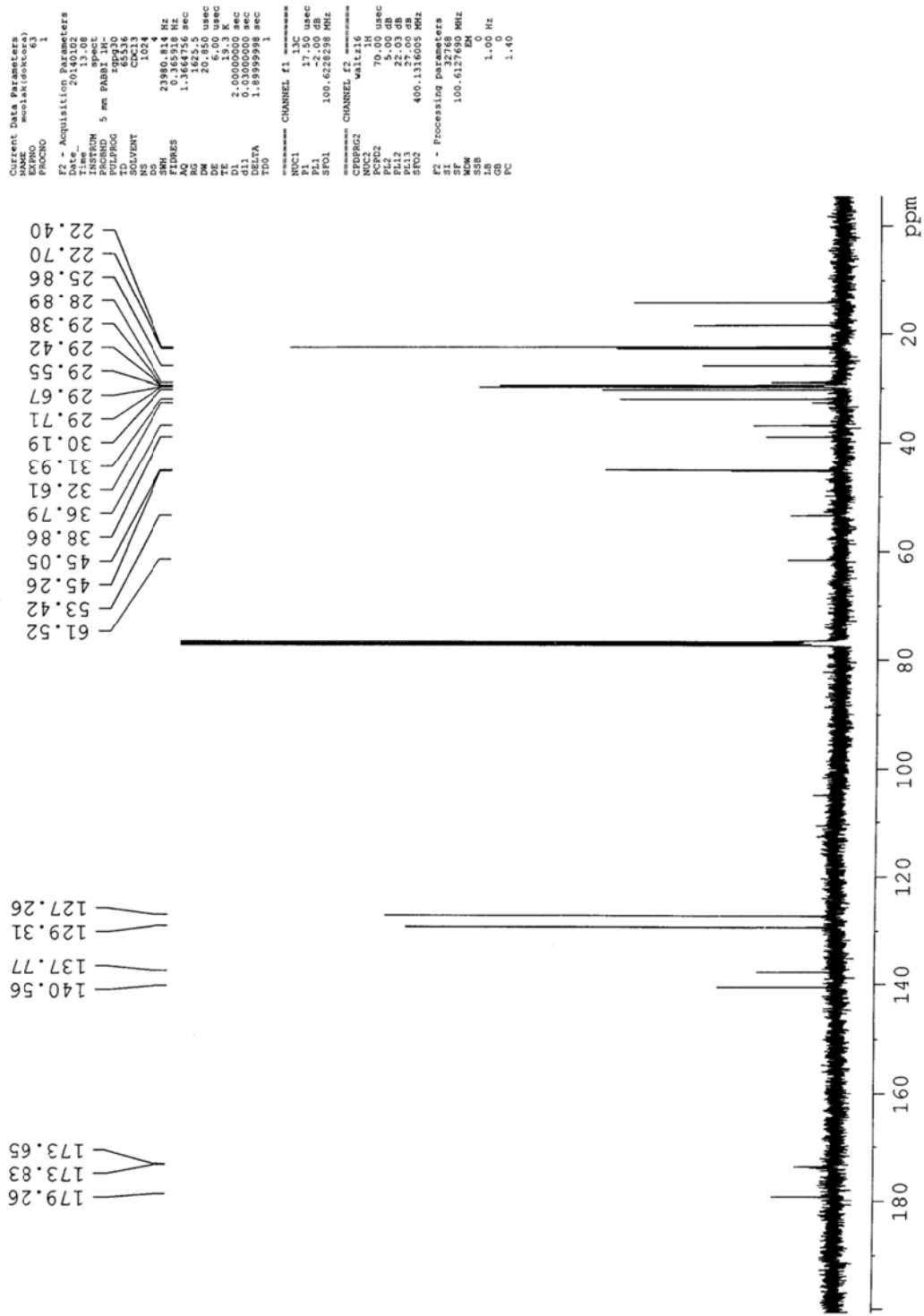


Spektrum 26. *N*^ε-Miristoil-L-Lizin etil ester İbuprofenat IR Spektrumu

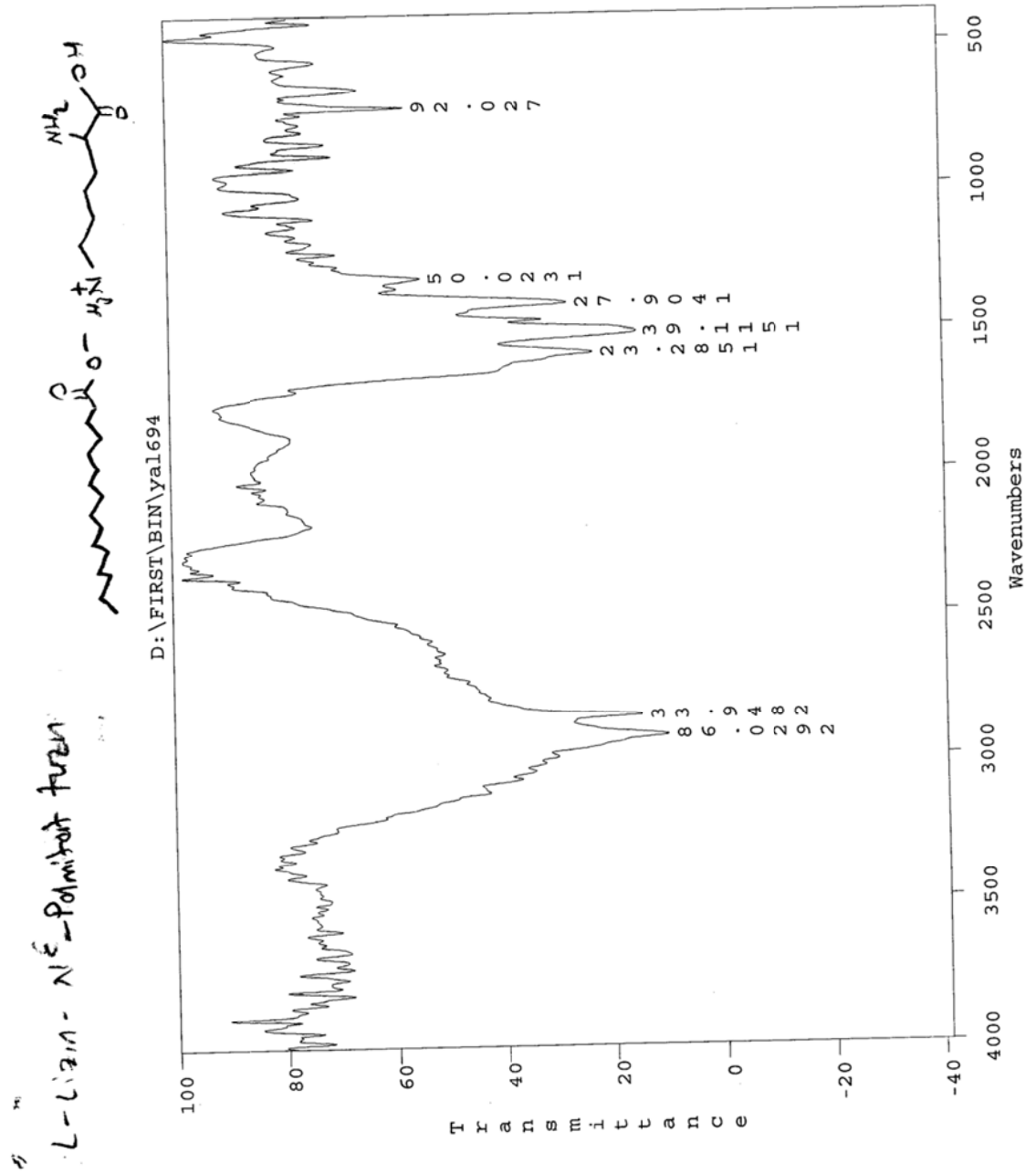


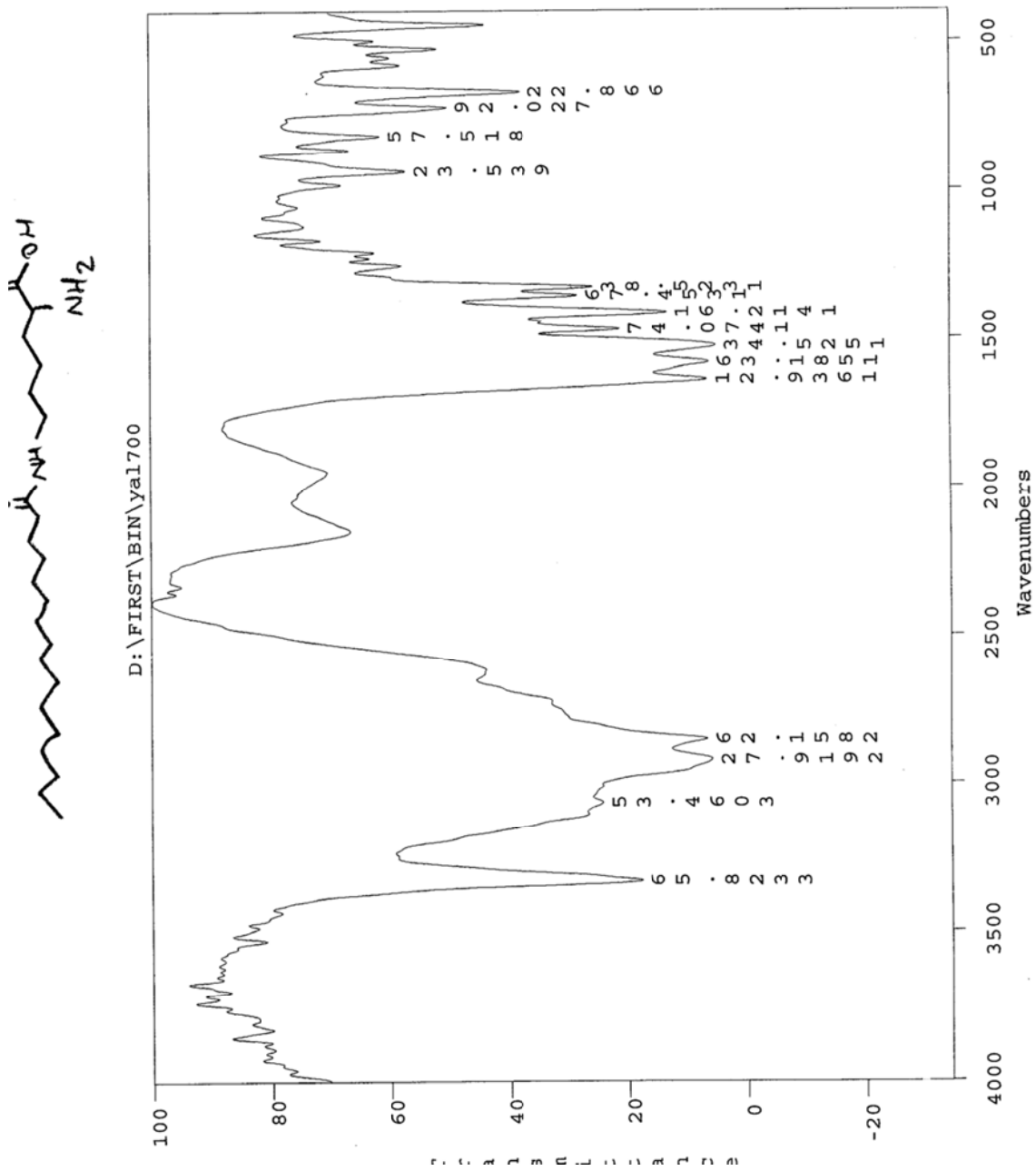
89

N-epsilon-Miristoil-L-Lizin etil ester
Ibuprofen tuzu

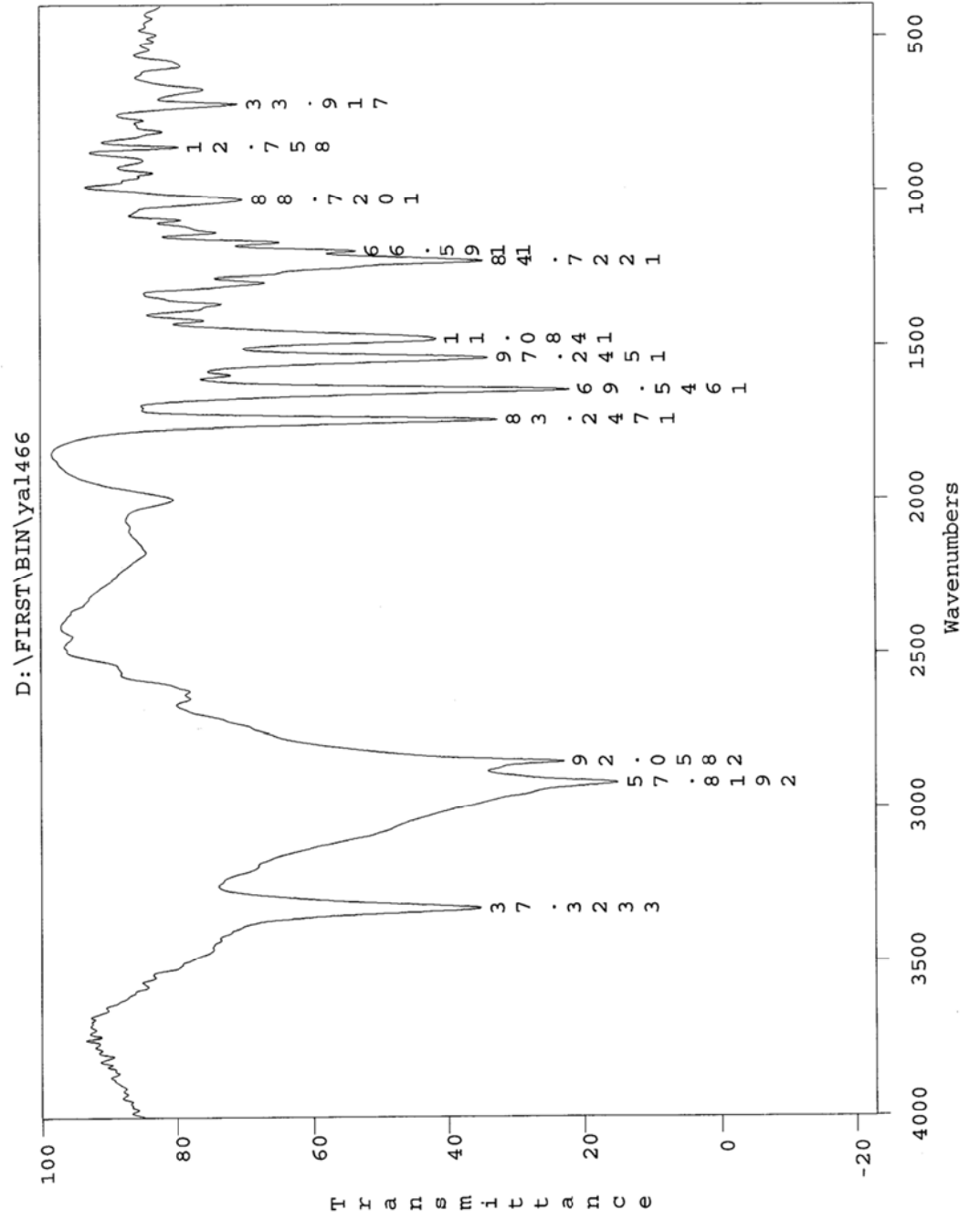


Spektrum 28. N^ε-Miristoil-L-Lizin etil ester İbuprofenat ¹³C NMR Spektrumu

Spektrum 29. N^ε-Palmitat-L-Lizin IR Spektrumu

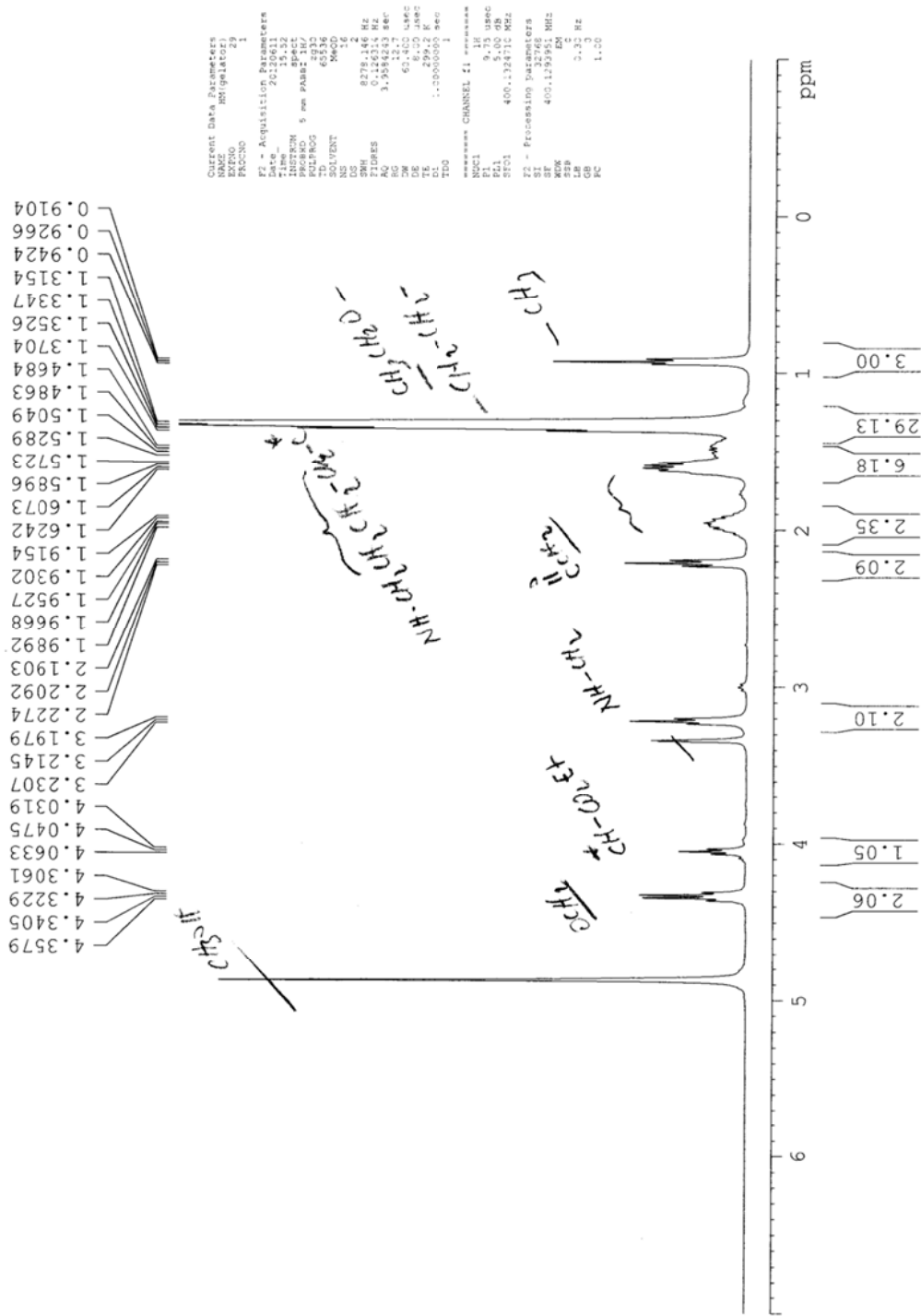


Spektrum 30. N^ε-Palmitoil-L-Lizin IR Spektrumu

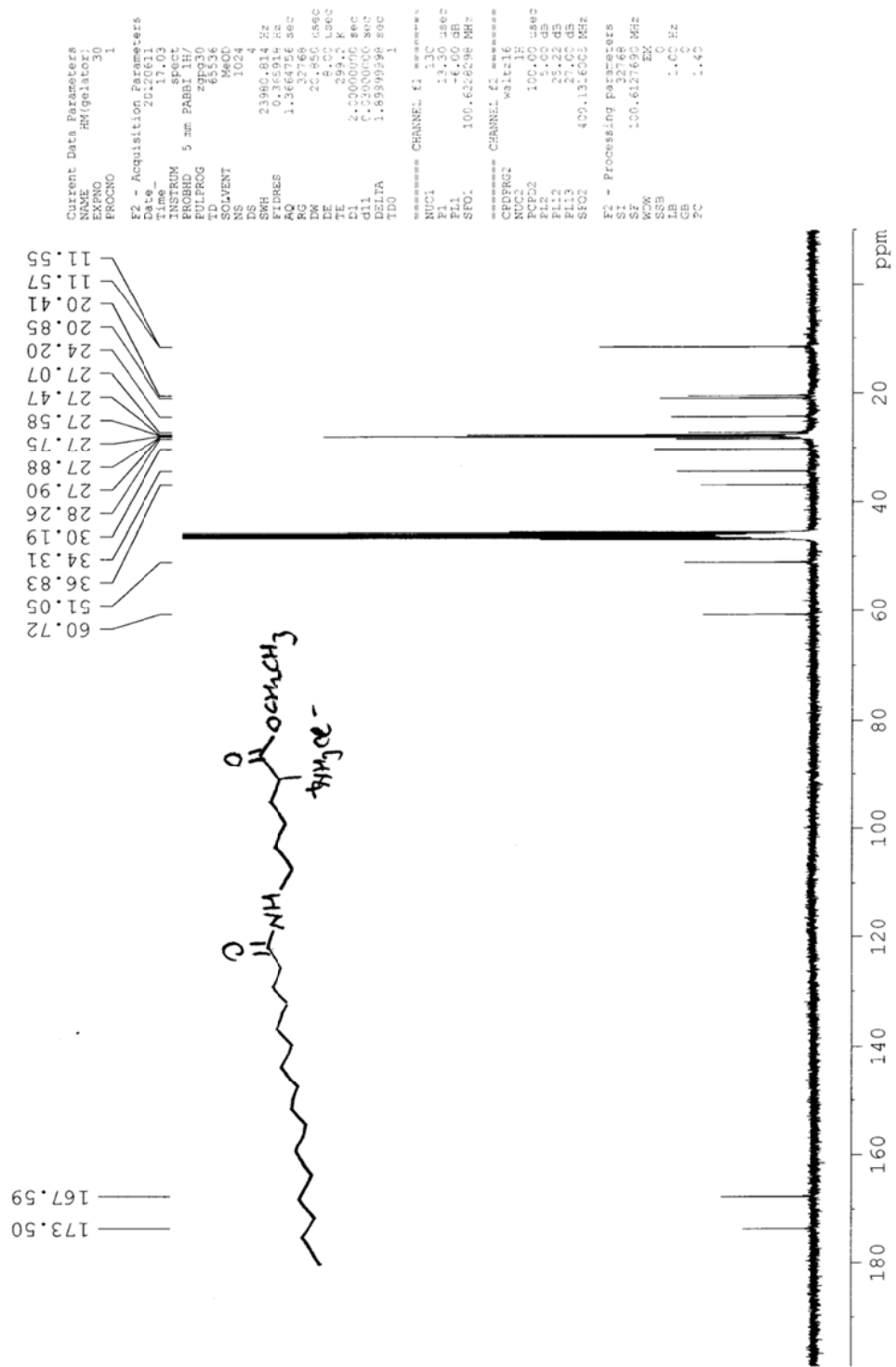


Spektrum 31. N^ε-Palmitoil-L-Lizin etil ester Hidroklorür IR Spektrumu

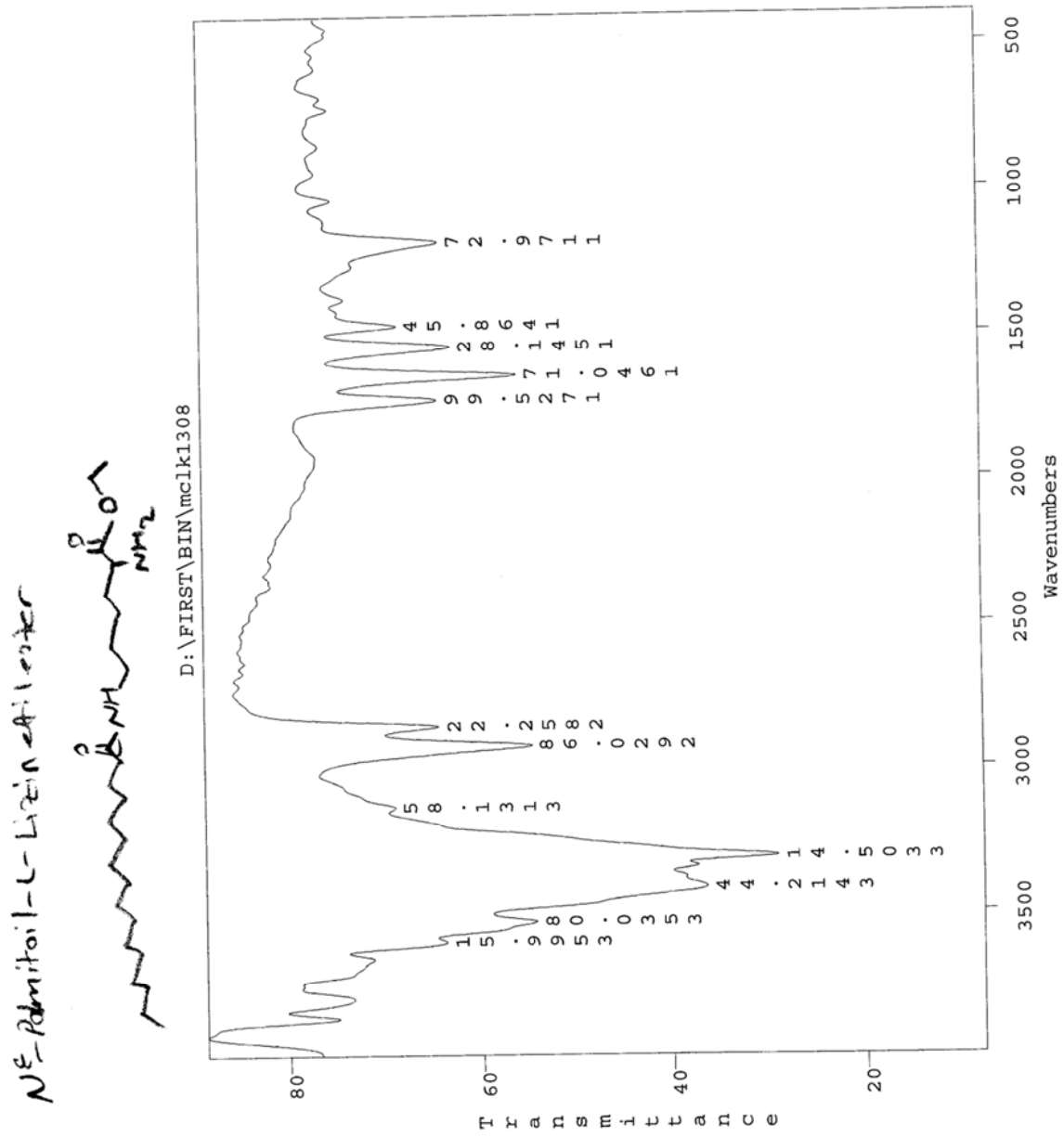
Lizin-palmitat-etilester.HCl(THF)



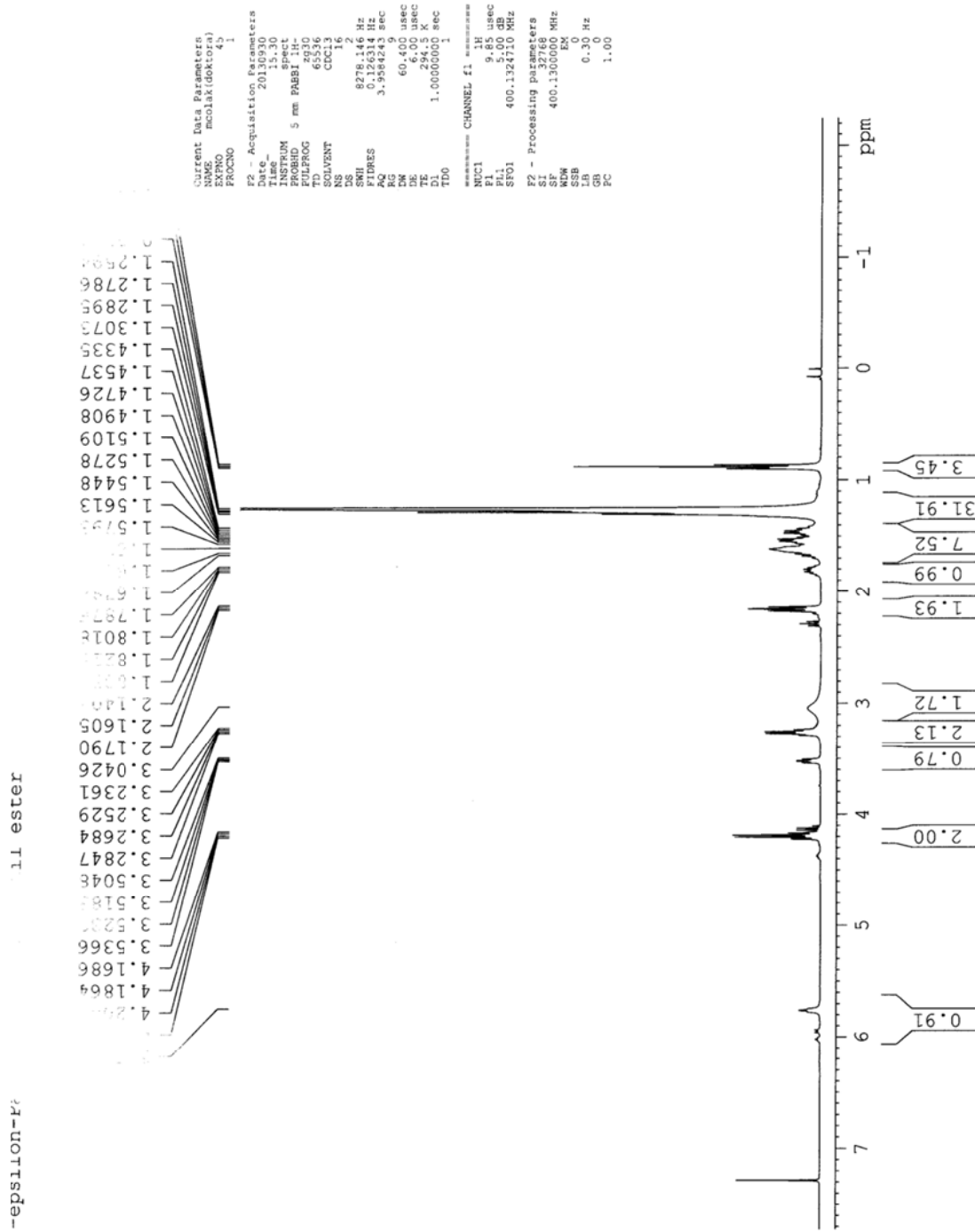
Spektrum 32. N^ε-Palmitoil-L-Lizin etil ester Hidroklorür ¹H NMR Spektrumu



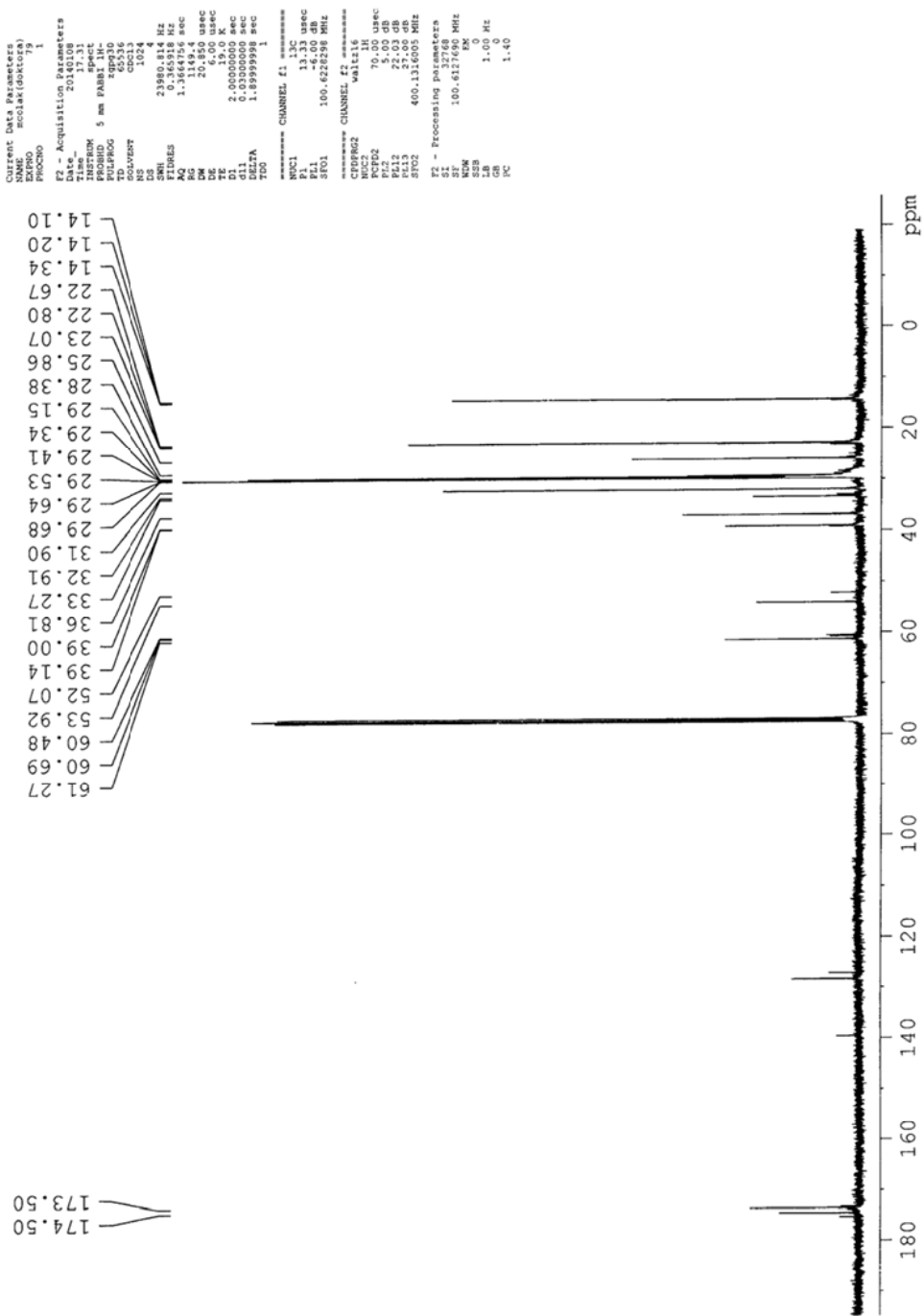
Spektrum 33. N^e-Palmitoil-L-Lizin etil ester Hidroklorür ¹³C NMR Spektrumu



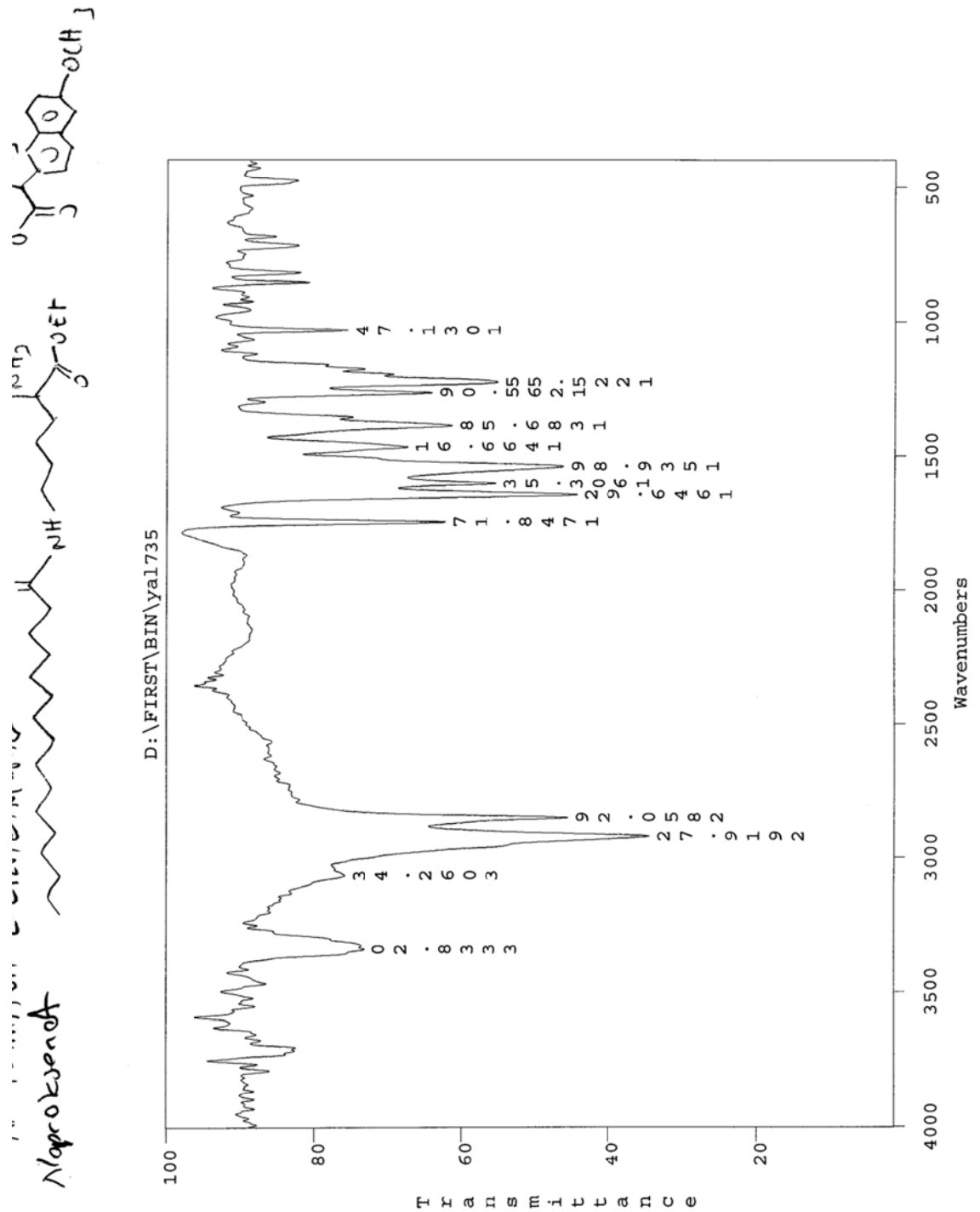
Spektrum 34. N^c-Palmitoil-L-Lizin etil ester IR Spektrumu

Spektrum 35. N^ε-Palmitoil-L-Lizin etil ester ¹H NMR Spektrumu

N-epsilon-Palmitoil-L-lizin etil ester

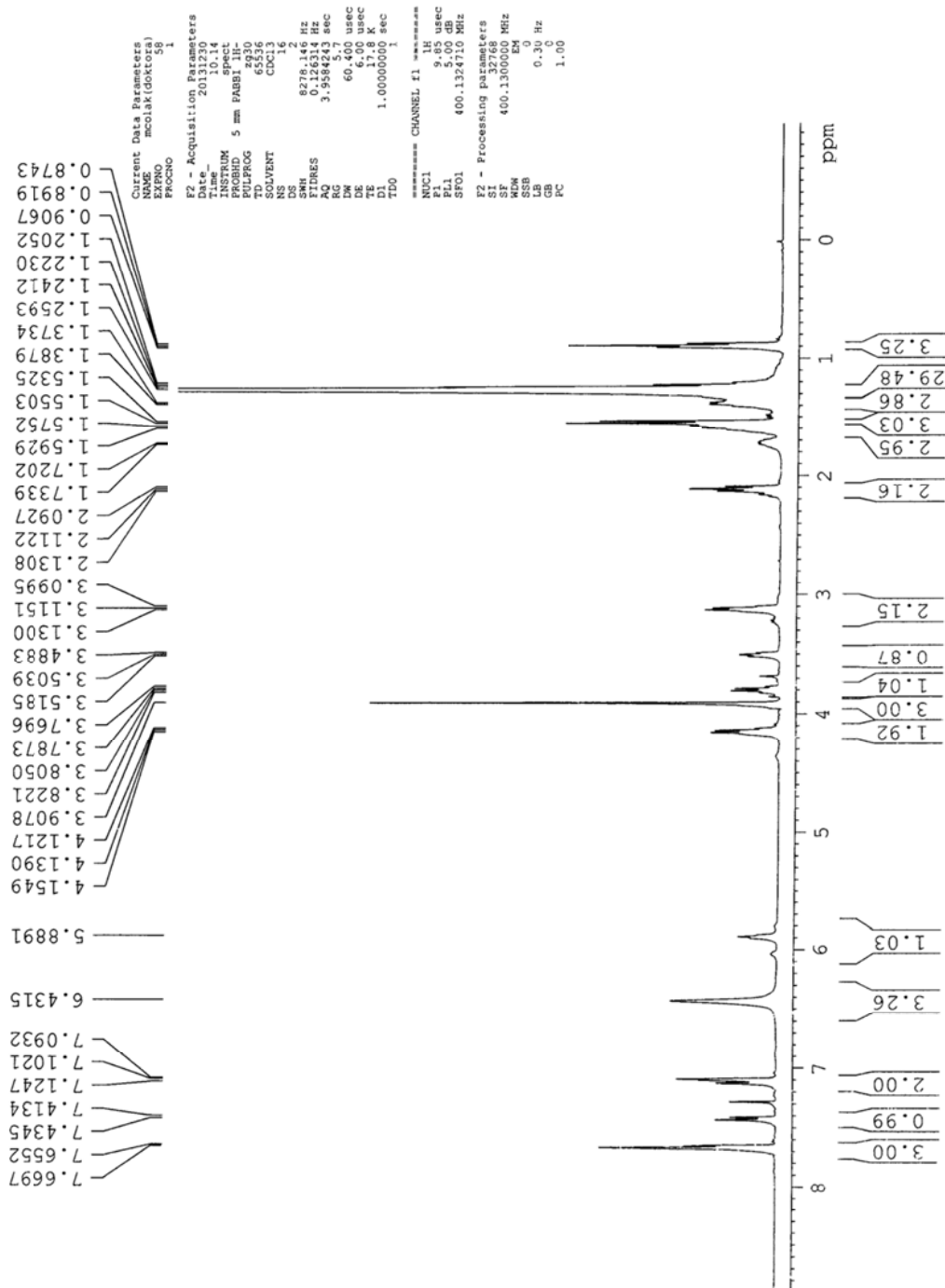


Spektrum 36. N^ε-Palmitoil-L-Lizin etil ester ¹³C NMR Spektrumu

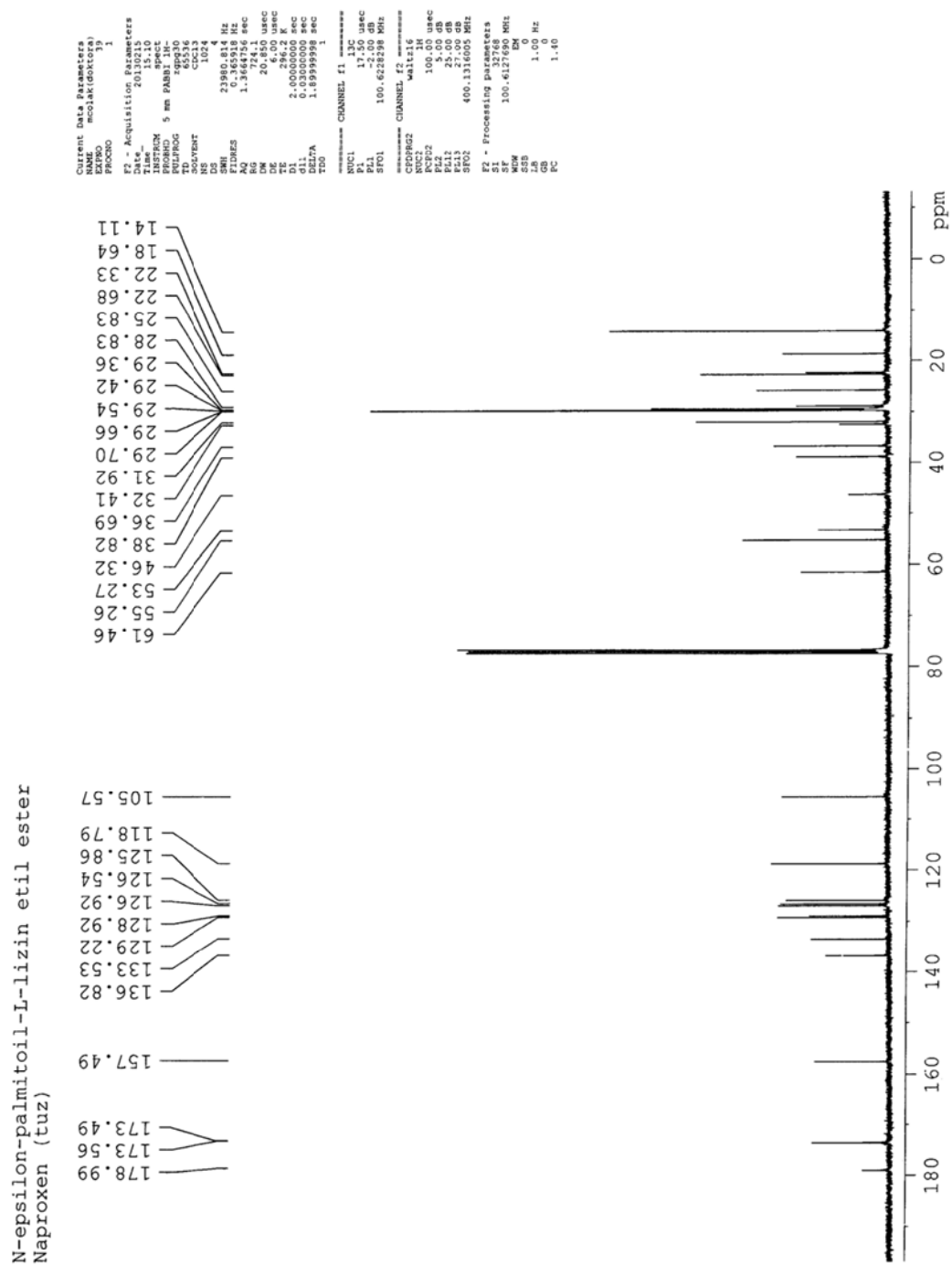


Spektrum 37. N^c-Palmitoil-L-Lizin etil ester Naproksenat IR Spektrumu

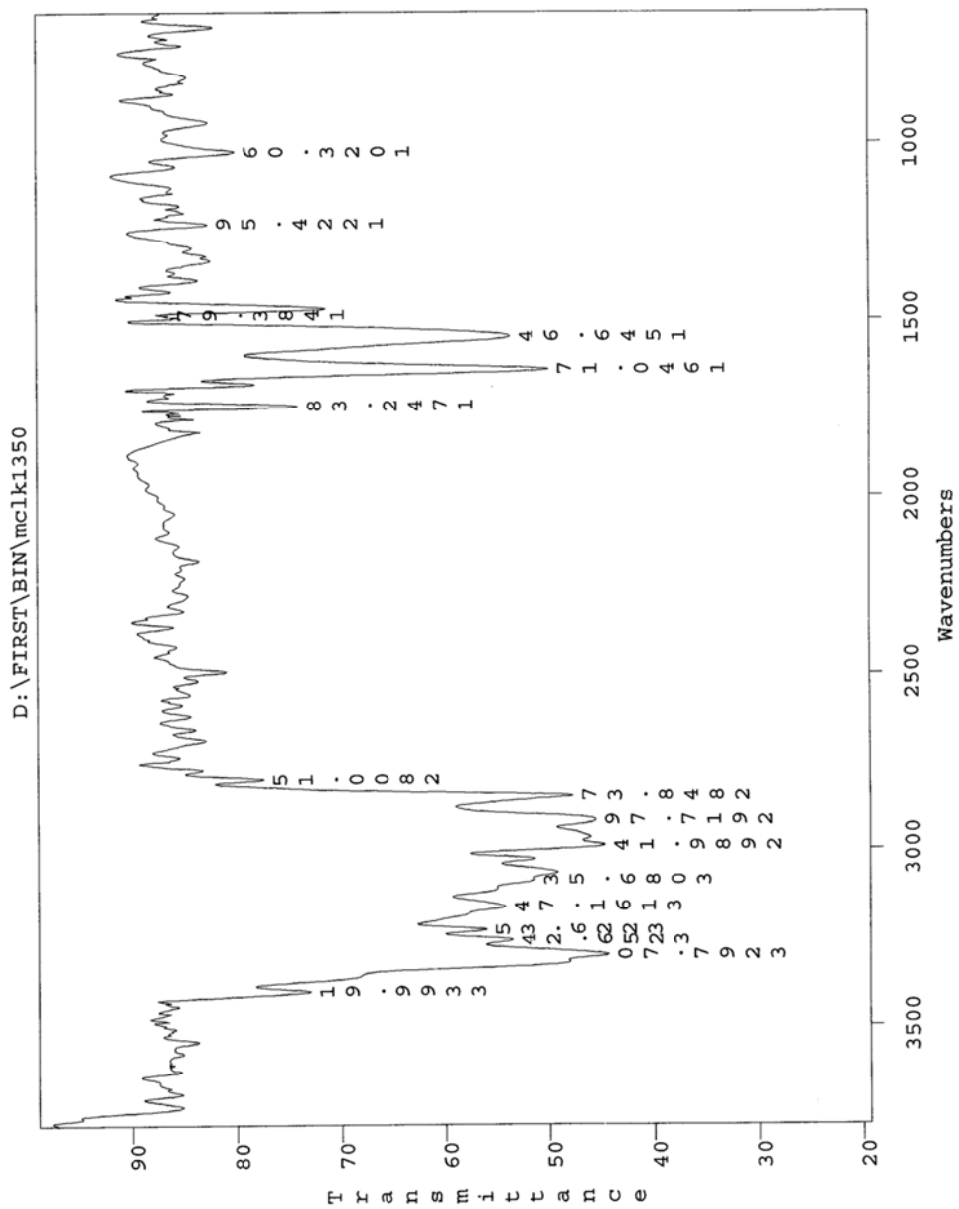
N-epsilon-Palmitoil-L-lizin etil ester
Naproksen tuzu



Spektrum 38. N^ε-Palmitoil-L-Lizin etil ester Naproksenat ¹H NMR Spektrumu

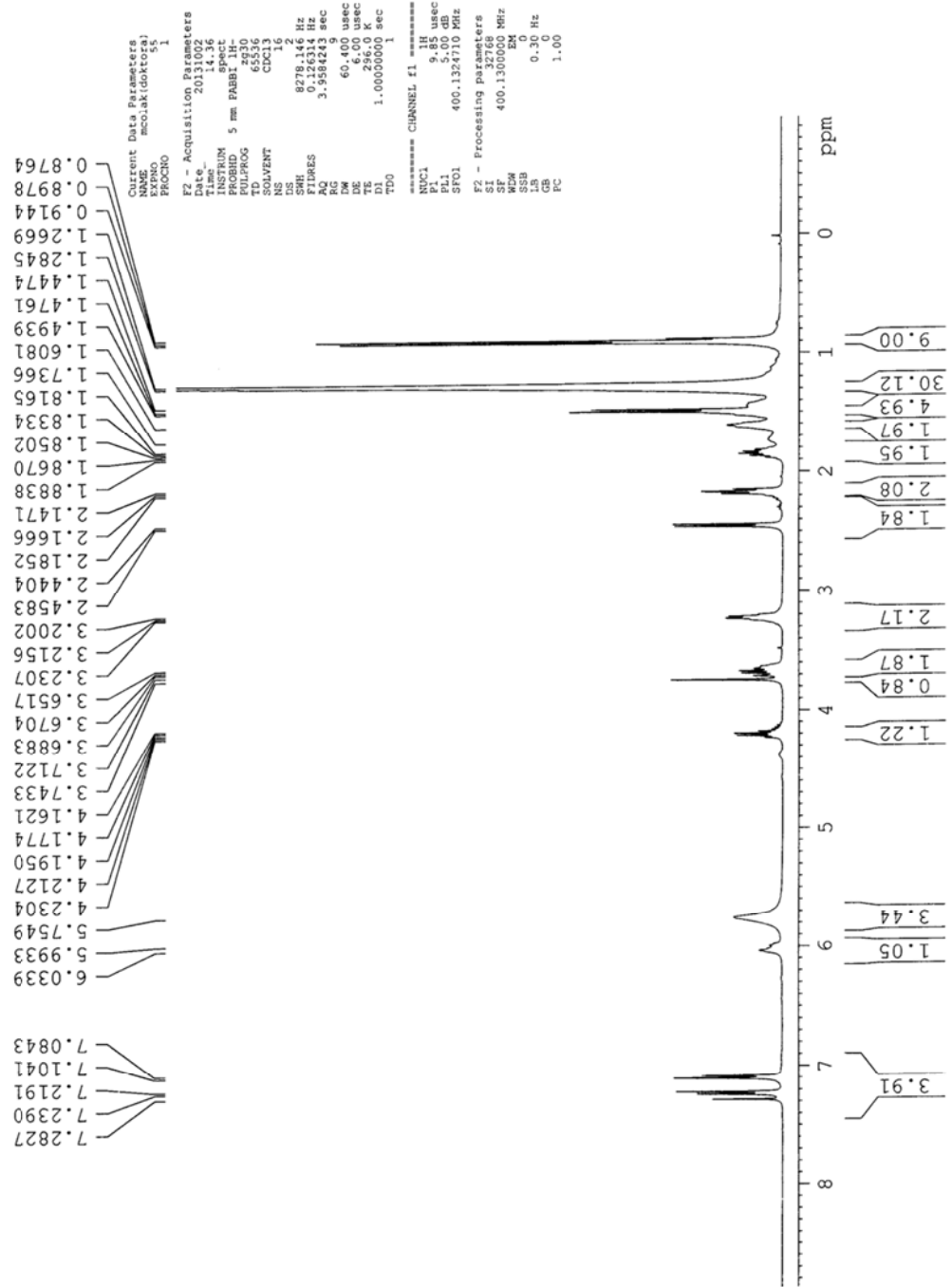
Spektrum 39. N^ε-Palmitoil-L-Lizin etil ester Naproksenat ¹³C NMR Spektrumu

N^c-Palmitoil-L-Lizin etil ester
İbuprofenat

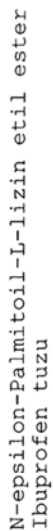


Spektrum 40. N^c-Palmitoil-L-Lizin etil ester İbuprofenat IR Spektrumu

N-epsilon-Palmitoil-L-Lizin etil ester
İbuprofen tuzu



Spektrum 41. N^ε-Palmitoil-L-Lizin etil ester İbuprofenat ¹H NMR Spektrumu



Spektrum 42. N^c-Palmitoil-L-Lizin etil ester İbuprofenat ¹³C NMR Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mehmet ÇOLAK
Doğum Yeri : Diyarbakır
Doğum Tarihi : 18.11.1979
Medeni Hali : Evli ve 2 çocuk babası
Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Ziya Gökalp Lisesi/Diyarbakır 1993-1996
Lisans : Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü 2000-2004
Yüksek Lisans : Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü 2005-2007
Doktora : Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü 2009-2014