



T.C.  
BATMAN ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

İKİ YENİ  $C_2$ -SİMETRİK KİRAL AMİT  
BİLEŞİĞİNİN SENTEZİ VE JELLEŞME  
ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS

Elif KÖTEKOĞLU

Danışman  
Dr. Öğr. Üyesi Deniz BARIŞ CEBE

Ağustos-2021  
BATMAN  
Her Hakkı Saklıdır

## TEZ KABUL VE ONAYI

Elif KÖTEKOĞLU tarafından hazırlanan “İKİ YENİ  $C_2$ -SİMETRİK KİRAL AMİT BİLEŞİĞİNİN SENTEZİ VE JELLEŞME ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI” adlı tez çalışması, 19/08/2021 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Batman Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

### Jüri Üyeleri

### İmza

#### Başkan

Doç. Dr. Nevin ARSLAN

.....

#### Danışman

Dr.Öğr.Üyesi Deniz BARIŞ CEBE

.....

#### Üye

Dr.Öğr.Üyesi Beşir DAĞ

.....

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Doç. Dr. Ömer Faruk ERTUĞRUL  
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışması Batman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BTÜBAP) Koordinatörlüğü tarafından BTÜBAP-2018-FED-3 nolu projenin bir kısmını oluşturmaktadır.

## **TEZ BİLDİRİMİ**

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

## **DECLARATION PAGE**

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Elif KÖTEKOĞLU

19/08/2021

## ÖZET

### YÜKSEK LİSANS TEZİ

## İKİ YENİ $C_2$ -SİMETRİK KİRAL AMİT BİLEŞİĞİNİN SENTEZİ VE JELLEŞME ÖZELLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Elif KÖTEKOĞLU

BATMAN ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Deniz BARIŞ CEBE

2021, 73 Sayfa

Jüri

Doç. Dr. Nevin ARSLAN

Dr. Öğr. Üyesi Deniz BARIŞ CEBE

Dr. Öğr. Üyesi Beşir DAĞ

Jeller, apolar (organojeller) veya polar (hidrojeller) olmak üzere ağ yapısı içerisinde bulunan, immobilize olmuş dış bir solvante sahip, yarı-katı formülasyona sahip yapılardır. Jellerin kullanım alanları gıda, tıp, biyomateryal, kozmetik ve diğer teknolojilerin geniş bir yelpazesinde uygulamaya sahiptir. Günlük yaşamda kontak lenslerin yanı sıra kozmetik endüstrisinde, saç jölelerinde, diş macunlarında, şampuan ve sabunlarda, kontrollü ilaç salınımında, sensörlerde, yiyecek üretiminde, fotoğrafçılıkta, boya giderimde ve doku mühendisliğindeki potansiyel uygulamalarıyla en yararlı sistemler arasındadır.

Çalışmamızda, *L*-izolösinden iki yeni düşük mol kütleli  $C_2$ -simetrik kiral tetraamit bileşiği sentezlenmiş olup, organojelatör olarak kullanılmıştır. Bu organojelatörlerin etil laurat, etil miristat, etil palmitat, izopropil laurat, izopropil miristat, izopropil palmitat gibi farklı zincir uzunluklarına sahip yağ asidi etil esterleri ile anisol, ksilen, likit parafin, toluen, dietilen glikol, 1-dekanol, n-dodekan ve kloroform gibi organik çözücülerle jelleşme özelliği araştırılmıştır. Seçilen bu jelleştirme sıvıları, ilaç ve kozmetik endüstrisinde yaygın olarak kullanılan organik çözücülerdir. Hem biyouyumlu olmaları hem de deri yoluyla ilaç verilmesinde, deriden geçişi artırıcı özelliklerinin olması nedeniyle jelleştirme sıvıları olarak seçilmiştir. Oranojelatörlerin belirtilen sıvılar içerisindeki minimum jel konsantrasyonları (MJK) belirlenerek, jellerin erime sıcaklıkları olan  $T_g$  değerleri tespit edilmiş ve  $\Delta H_g$  jelleşme entalpisi değerleri Van't Hoff denkleminde bulunmuştur. Bu şekilde sentezlenen organojelatörlerin, jelleşme yetenekleri ve jelleşme kapasiteleri yanında, termal kararlılıkları tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Biyouyumluluk, düşük mol kütleli organojelatörler, *L*-izolösün, organojel, tetraamit bileşikler.

**ABSTRACT**

**MS THESIS**

**SYNTHESIS OF TWO NEW  $C_2$ -SYMMETRIC CHIRAL AMIDE COMPOUNDS  
AND INVESTIGATION OF THEIR GELATION PROPERTIES**

**Elif KÖTEKOĞLU**

**INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES  
OF BATMAN UNIVERSITY  
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE  
DEPARTMENT OF CHEMISTRY**

**Advisor: Asst. Prof. Deniz BARIŞ CEBE**

**2021, 73 Pages**

**Jury**

**Assoc. Prof. Nevin ARSLAN**

**Asst. Prof. Deniz BARIŞ CEBE**

**Asst. Prof. Beşir DAĞ**

Gels are non-polar (organogels) or polar (hydrogels) structures in a network of semi-solid formulations with an immobilized external solvent. Gels have different applications in a wide range of fields such as food, medicine, biomaterial, cosmetics and other technologies. In addition to contact lenses in daily life, it is among the most useful systems with its potential applications in the cosmetic industry, hair gels, toothpastes, shampoos and soaps, controlled drug release, sensors, food production, photography, paint removal and tissue engineering.

In our study, two new low molecular mass  $C_2$ -symmetric chiral tetraamide compounds were synthesized from *L*-isoleucine and used as an organogelator. Gelation properties of these organogelators were investigated with fatty acid ethyl esters having different chain lengths such as ethyl laurate, ethyl myristate, ethyl palmitate, isopropyl laurate, isopropyl myristate, isopropyl palmitate, and with organic solvents such as anisol, xylene, liquid paraffin, toluene, diethylene glycol, 1-decanol, n-dodecane and chloroform. These selected gelation fluids are organic solvents commonly used in the pharmaceutical and cosmetic industries. They have been chosen as gelation fluids because of their biocompatibility and their ability to increase the penetration through the skin in drug administration. By determining the minimum gel concentrations (MGC) of the organogelators in the specified liquids, the  $T_g$  values, which are the melting temperatures of the gels, were determined and the gelation enthalpy values of  $\Delta H_g$  were found from the Van't Hoff equation. The thermal stability of organogelators synthesized in this way, as well as their gelation abilities and gelation capacities, were determined.

**Keywords:** Biocompatibility, low molecular mass organogelator, *L*-isoleucine, organogel, tetraamide compounds.

## ÖNSÖZ

Bu çalışma, Batman Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı Üyelerinden sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Deniz BARIŞ CEBE danışmanlığında yürütülmüştür. Bu çalışmanın gerçekleşmesinde, iki yıl boyunca bilgilerini bizlerle paylaşan, tecrübelerini ve zamanını esirgemeyerek bana her fırsatta yardımcı olan değerli hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Deniz BARIŞ CEBE'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, bana çalışma imkanı sunan Kimya Bölümüne, üzerimde emeği geçen Doç. Dr. Tarık ARAL ve Dr. Öğr. Üyesi Murat SUNKUR hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Spektrumların çekilmesinde katkı sunan Doç. Dr. Cezmi KAYAN ve Öğr. Gör. Dr. Mehmet ÇOLAK' a da teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmam merhum babam Muzaffer KÖTEKOĞLU anısına, çalışmam boyunca benden bir an olsun yardımlarını esirgemeyen ve tüm zorlukları benimle göğüsleyen, hayatımın her evresinde bana destek olan başta annem Müne KÖTEKOĞLU olmak üzere gösterdikleri sabır ve anlayış için tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Elif KÖTEKOĞLU

BATMAN-2021

## İÇİNDEKİLER

TEZ BİLDİRİMİ.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
ÖNSÖZ .....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	x
ÇİZELGELER LİSTESİ .....	xii
1.GİRİŞ .....	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI .....	6
2.1. Jeller ve Jellerin Sınıflandırılması .....	6
2.1.1. Makro gözenekli jel .....	13
2.1.1.1. Faz ayırma tekniği ile oluşan makro gözenekli jeller .....	14
2.1.1.2. Düşük sıcaklık jelasyonu (kriyojelasyon) tekniği ile oluşan makro gözenekli jeller .....	16
2.2. Hidrojeller .....	19
2.3. Organojeller .....	20
2.4. Hidrojeller ve Organojellerin Avantaj ve Dezavantajları .....	20
2.4.1. Hidrojellerin avantajları .....	20
2.4.2. Hidrojellerin dezavantajları .....	20
2.4.3. Organojellerin avantajları .....	20
2.4.4. Organojellerin dezavantajları .....	21
2.4.5. Organojellerin sınırlamaları .....	21
2.5. Organojellerin Özellikleri .....	21
2.5.1. Düşük molekül kütleli organojeller .....	21
2.5.2. İki bileşenli organojeller .....	22
2.6. Geleneksel Formülasyonlar .....	23
2.7. NSAID'ların Dermal ve Transdermal Verilişinde Geleneksel Formülasyonlar ve Yeni Yaklaşımlar .....	24
2.8. Çevresel Uyarılara Duyarlı Yumuşak ve Akıllı Nanokompozit Jeller .....	24
2.9. Organojel Oluşumunu Tahmin Etmek İçin Hansen Çözünürlük Parametrelerinden Yararlanma .....	25
2.10. Balmumu ve Soya Yağının Organojel Oluşumu .....	26
2.11. Hansen Çözünürlük Parametreleri ile Rasyonelleştirilmiş Organojel Oluşumu .....	26
2.12. Lesitin Organojelleri .....	27
2.13. Dayanıklı Buzlanma Önleyici Kaplama Olarak Organojel .....	29
2.14. Kendinden Yenilenebilir Ağda Önleyici Organojel Malzemeler .....	30

2.15. Düşük Molekül Kütleli Jelatörlerden Elde Edilen Jellerin Katı Hal NMR Çalışmaları.....	30
<b>3. MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>33</b>
3.1. Materyal.....	33
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar.....	33
3.2. Yöntem.....	33
3.2.1. [1-(4-tert-Bütil-benzilkarbamoil)-2-metil-bütil]-karbamik asit tert-bütil ester.....	33
3.2.2. [1-(4-Bütil-fenilkarbamoil)-2-metil-bütil]-karbamik asit tert-bütil ester... ..	34
3.2.3. 2-Amino-3-metil-pentanoik asit (4-tert-bütil-benzil)-amid .....	35
3.2.4. 2-Amino-3-metil-pentanoik asit (4-bütil-fenil)-amid .....	36
3.2.5. Jelatör 1 ( $N^1, N^2$ -bis(2R,3R)-1-((4-( <i>tert</i> -bütil)benzil)amino)-3-metil-1-oksoptan-2-il)oksalamid).....	37
3.2.6. Jelatör 2 ( $N^1, N^2$ -bis(2R,3R)-1-((4-bütilfenil)amino)-3-metil-1-oksoptan-2-il)oksalamid).....	38
3.2.7. Yağ Asiti Esterlerinin Sentezi.....	40
3.2.7.1. Yağ Asitlerinin Etil Esterlerinin Sentezi .....	40
3.2.7.2. Yağ Asitlerinin İzopropil Esterlerinin Sentezi.....	40
3.2.8. Jel Karakterizasyon Deneyleeri .....	41
3.2.8.1. Minimum Jel Konsantrasyonunun (MJK) Belirlenmesi .....	41
3.2.8.2. Jelin Erime Noktası Tayini ( $T_g$ ).....	41
3.2.8.3. $\Delta H_g$ Jelleşme Entalpisi Hesabı.....	41
3.2.8.4. Jel Yapısının SEM ile Karakterizasyonu.....	42
<b>4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....</b>	<b>43</b>
4.1. Tetraamit Jelatörlerin Sentezi .....	43
4.2. Minimum Jelleşme Konsantrasyonu (MJK) Tayini.....	44
4.3. Jelin Erime Noktası Tayini ( $T_g$ ).....	45
4.4. $\Delta H_g$ Jelleşme Entalpisi Hesabı.....	51
4.5. Jel Yapısının SEM ile Karakterizasyonu.....	57
<b>5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>	<b>59</b>
5.1. Sonuçlar .....	59
5.2. Öneriler .....	61
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>62</b>
<b>7. EKLER .....</b>	<b>70</b>
EK-1 1 numaralı jelatörün $^{13}\text{C}$ NMR ve $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	70
EK-2 2 numaralı jelatörün $^{13}\text{C}$ NMR ve $^1\text{H}$ NMR Spektrumu... ..	71
EK-3 1 ve 2 numaralı jelatörün FTIR Spektrumu.....	72
<b>8. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>73</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

### Kısaltmalar/Simgeler

AAM: Akrilamid  
AFM: Atom Kuvveti Mikroskopisi  
AMPS: 2-akrilomido-2-metilpropan sülfonik asit  
API: American Petroleum Institute  
BAAM: N,N-metilen(bis) akrilamid  
DCC: Disikloheksilkarbodiimit  
DBC: N-N-dibenzoyl-L-Cystine  
DMSO: Dimetil sülfoksit  
DNA: Deoksiribo Nükleik Asit  
ESEM: Çevresel Taramalı Elektron Mikroskopisi  
FAE: Yağ Asidi Esteri  
FTIR: Fourier Transform Infrared Spektrometresi  
HOBt: Hidroksibenzotriazol  
HSP: Hansen Çözünürlük Parametreleri  
IUPAC: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (International Union of Pure and Applied Chemistry)  
LEE: Laurik Asit Etil Ester  
LMOG: Düşük Molekül Ağırlıklı Organojelatörler (Low Molecular Weight Organogelator)  
LMWG: Düşük Mol Kütleli Jelatör (Low Molecular Weight Gelator)  
LİE: Laurik Asit İzopropil Ester  
LO: Lesitin Organojelleri  
LP: Likit Parafin  
MEE: Miristik Asit Etil Ester  
MGC: Minimum Jelleşme Konsantrasyonu  
MİE: Miristik Asit İzopropil Ester  
NMR: Nükleer Manyetik Rezonans  
NMP: N-metil pirolidin  
NSAID: Non-Steroidale Antienflamatuar Drug  
PAAM: Poli akrilamid  
PEE: Palmitik Asit Etil Ester  
PIE: Palmitik Asit İzopropil Ester  
PNIPA: Poli (N-izopropilakrilamid)  
PSOG: Faz Seçici Organojelatörler  
PSSG: Faz Seçici Supramoleküler Jelatörler  
SAFİN: Kendiliğinden Monte Edilmiş Fibriller Ağ (Self-Assembled Fibrillar Network)  
SANS: Küçük açılı nötron saçılımı  
SAXS: Küçük açılı X-ışını saçılımı  
SLIPS: Sıvı Aşılı Gözenekli Yüzeyler  
SW: Ayçiçeği Balmumu  
SEM: Taramalı Elektron Mikroskopu  
TEM: Kriyo-İletimli Elektron Mikroskopisi  
TFA: Trifloroasetik asit  
THF: Tetrahidrofuran

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Bir Aerogel (a), ve Kserojel (b, c) Vermek İçin Islak Jel Gövdesinin Kurutuculuğu Üzerine Büzülme.....	9
Şekil 2.2. Toplama Modlarının Şematik Gösterimi.....	10
Şekil 2.3. Faz Tekniği ile Oluşturulan Makro Gözenekli Koalimer Ağlarda Çeşitli Yığılmaların Şematik Gösterimi.....	15
Şekil 2.4. Görünüşte Donmuş Monomer Çözeltilerinin Polimerizasyonunun ve Sürekli Bir Polimer Matrisinde Makro Gözenekli Yapının Oluşumunun Şematik Gösterimi. a) Monomer Çözeltisi, b) Çözülmemiş Sıvı Kanallarda Mavi Renkli ve Monomer Çözeltili Buz Kristalleri, c) Çapraz Bağlantılı Polimer ve Buz Kristalleri, d) Makro Gözenekli (Kriyojeller) ile Çapraz Bağlantılı Polimer...17	17
Şekil 2.5. Organojellerin Yapısal Olarak Sınıflandırılması.....	19
Şekil 2.6. Sıvı-Matriks (Zayıf) Jellere Karşı Katı-Matriks (Güçlü) Jeller. A) Katı-Matriks Jeller Kalıcı Katı Gibi Birleşme Noktalarında Nisbeten Geniş (Yalancı) Kristalin Mikro Alanlarından (Daire İçerisindeki Alan) Oluşan Ağ Yapısından Dolayı Daha Sağlamdırlar. B) Sıvı-Matriks Jeller Birleşme Noktalarının Genelde Basit Zincir Sarımları Sonucu Oluşan Geçici Ağlara Sahiptir. Zincir Kırılması/Yeniden Birleşmesinin (Oklar) Yanı Sıra Yığın Sıvı ile Jelatör Moleküllerinin Dinamik Değişimi Gibi Ek Kinetik Özelliklere Sahiptir.....	21
Şekil 2.7. Yeni ve Geleneksel Dermal İlaç Veriliş Sistemlerinin Şematik Gösterimi.....	24
Şekil 2.8. Lesitin Kimyasal Yapısı.....	28
Şekil 2.9. Lesitin Organojellerinin Oluşum Mekanizması.....	28
Şekil 3.1. Jelleştirme Deneğinde Kullanılan Jelatörler.....	39
Şekil 3.2. Yağ Asidi Esterlerinin Genel Yapısı.....	39
Şekil 4.1. Sentezlenen Jelatörler.....	43
Şekil 4.2. 1 no'lu Jelatörün MJK'da LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE, Anisol, Ksilen ve Dietilen Glikol Sıvılarındaki Jellerinin Fotoğrafları.....	45
Şekil 4.3. 1 no'lu Jelatörün LEE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine $C_g$ (%W)/ $T_g$ Bağlı Olarak Değişimi.....	47
Şekil 4.4. 1 no'lu Jelatörün LİE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine $C_g$ (%W)/ $T_g$ Bağlı Olarak Değişimi.....	47
Şekil 4.5. 1 no'lu Jelatörün MEE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine $C_g$ (%W)/ $T_g$ Bağlı Olarak Değişimi.....	47
Şekil 4.6. 1 no'lu Jelatörün MİE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine $C_g$ (%W)/ $T_g$ Bağlı Olarak Değişimi.....	48
Şekil 4.7. 1 no'lu Jelatörün PEE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine $C_g$ (%W)/ $T_g$ Bağlı Olarak Değişimi.....	48
Şekil 4.8. 1 no'lu Jelatörün PİE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine $C_g$ (%W)/ $T_g$ Bağlı Olarak Değişimi.....	48
Şekil 4.9. 1 no'lu Jelatörün Anisol Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine $C_g$ (%W)/ $T_g$ Bağlı Olarak Değişimi.....	49
Şekil 4.10. 1 no'lu Jelatörün Ksilen Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine $C_g$ (%W)/ $T_g$ Bağlı Olarak Değişimi.....	49
Şekil 4.11. 1 no'lu Jelatörün Dietilen Glikol Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine $C_g$ (%W)/ $T_g$ Bağlı Olarak Değişimi.....	49
Şekil 4.12. 1 no'lu Jelatörün Yağ Asidi Esterleri İçinde Hazırlanan Jellerinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine $C_g$ (%W)/ $T_g$ Bağlı Olarak Değişimi.....	50

<b>Şekil 4.13.</b>	1 no'lu Jelatörün Yaygın Çözücüler İçinde Hazırlanan Jellerinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine $C_g$ (%W)/ $T_g$ Bağlı Olarak Değişimi.....	50
<b>Şekil 4.14.</b>	1 no'lu Jelatörün LEE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin Van't Hoff Grafiği..	52
<b>Şekil 4.15.</b>	1 no'lu Jelatörün LİE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin Van't Hoff Grafiği...	53
<b>Şekil 4.16.</b>	1 no'lu Jelatörün MEE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin Van't Hoff Grafiği.	53
<b>Şekil 4.17.</b>	1 no'lu Jelatörün MİE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin Van't Hoff Grafiği..	53
<b>Şekil 4.18.</b>	1 no'lu Jelatörün PEE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin Van't Hoff Grafiği..	54
<b>Şekil 4.19.</b>	1 no'lu Jelatörün PİE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin Van't Hoff Grafiği...	54
<b>Şekil 4.20.</b>	1 no'lu Jelatörün Anisol Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin Van't Hoff Grafiği.....	54
<b>Şekil 4.21.</b>	1 no'lu Jelatörün Ksilen Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin Van't Hoff Grafiği.....	55
<b>Şekil 4.22.</b>	1 no'lu Jelatörün Dietilen Glikol Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin Van't Hoff Grafiği.....	55
<b>Şekil 4.23.</b>	1 no'lu Jelatörün Yağ Asidi Esterleri İçinde Hazırlanan Jellerinin Van't Hoff Grafikleri.....	56
<b>Şekil 4.24.</b>	1 no'lu Jelatörün Yaygın Çözücüler İçinde Hazırlanan Jellerinin Van't Hoff Grafikleri.....	56
<b>Şekil 4.25.</b>	1 no'lu Jelatörün Dietilen Glikol İçinde Hazırlanmış Jeline Ait SEM Görüntüsü.....	58

## ÇİZELGELER LİSTESİ

<b>Çizelge 2.1.</b> NSAID'ların Deriden Geçişini Arttırmak İçin Kimyasal Geçirgenlik Arttırıcıların Etkisi.....	7
<b>Çizelge 2.2.</b> NSAID'ların Geleneksel Dermal Formülasyonu.....	23
<b>Çizelge 4.1.</b> Jelatörlerin (MJK) Değerleri (mg/mL).....	44
<b>Çizelge 4.2.</b> 1 no'lu Jelatörün Yağ Asidi Esterleri (LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE) İçinde Hazırlanan Jellerinin, Jelatörün Jel Matriksinde % Kütlesine *C <sub>g</sub> : (%W <sub>j</sub> / W <sub>m</sub> = jelatörün jel matrisindeki % kütlesi) Karşı Erime Noktaları (T <sub>g</sub> ) Değişimi.....	46
<b>Çizelge 4.3.</b> 1 no'lu Jelatörün Yaygın Çözücüler (Anisol, Ksilen, Dietilen Glikol) İçinde Hazırlanan Jellerinin, Jelatörün Jel Matriksinde % Kütlesine *C <sub>g</sub> : (%W <sub>j</sub> / W <sub>m</sub> = jelatörün jel matrisindeki % kütlesi) Karşı Erime Noktaları (T <sub>g</sub> ) Değişimi.....	46
<b>Çizelge 4.4.</b> 1 no'lu Jelatörün Yağ Asidi Esterleri (LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE) İçinde Hazırlanan Jellerinin, lnC <sub>g</sub> (%w) Karşı 1/T <sub>g</sub> Değişim Değerleri.....	51
<b>Çizelge 4.5.</b> 1 no'lu Jelatörün Yaygın Çözücüler (Anisol, Ksilen, Dietilen Glikol) İçinde Hazırlanan Jellerinin, lnC <sub>g</sub> (%w) Karşı 1/T <sub>g</sub> Değişim Değerleri.....	52
<b>Çizelge 4.6.</b> 1 no'lu Jelatörün Van't Hoff Grafiklerinden Yararlanılarak Hesaplanan Jel-Sol Geçiş Entalpileri ΔH <sub>g</sub> (kj mol <sup>-1</sup> ).....	57

## 1. GİRİŞ

Jeller, hidrojeller (polar) ve organojeller (apolar) olarak sınıflandırılabilen, hareketsiz halde, üç boyutlu bir ağ yapısı şeklinde bulunan, yarı-katı formülasyona sahip, dış bir çözücü faz şeklinde bulunan yapılardır (Vintiloiu ve Leroux, 2008).

Organojelatörler, düşük moleküler ağırlıklı organik moleküllerdir. Bunlar düşük konsantrasyonlarda jelleşebilir ve böylece organik çözücülerde üç boyutlu bir ağ yapısı oluşturabilirler (Çolak ve ark., 2017).

Jeller, yumuşak malzeme özellikleri nedeniyle kozmetikler, şablonlu malzemeler, ilaç salınımı, enzim immobilizasyon matrisleri, doku mühendisliği, optik sensörler ve faz seçici jelasyon gibi çeşitli uygulamalarda ve sanat malzemelerinin korunmasında büyük ilgi görmektedirler (Uzan ve ark., 2016).

Van Esch ve Feringa'nın (2000) çalışmaları 1990'ın ortalarında moleküler jelatörlerin tasarımının başlangıcı oldu ve bunu çok yönlü jelleşme yeteneğine sahip moleküllerin özel rasyonel tasarımı ve sentezi izledi. Düşük molekül ağırlıklı jelatörler (LMWGs) çözücülerin immobilizasyonunda geniş bir spektrum için önemli bir yere sahiptir. Jeller supramoleküler 3D ağları nedeniyle van der Waals, elektrostatik,  $\pi$ - $\pi$  etkileşmesi ve hidrojen bağı gibi kovalent olmayan etkileşimler yoluyla oluşurlar (Tanmoy ve ark., 2009).

Su kirliliği 21. yüzyılda insanlık için ciddi bir sorun haline gelmiştir (Who/Unicef, 2014). Petrol sızıntılarının çevreye kazara veya kasıtlı olarak salınması sonucu suyun kirlendiği bir dizi yol vardır (Fingas, 2015). Dünya birçok petrol sızıntısı olayına tanık olmuştur ve son yıllarda yaşanan en önemli olaylardan biri Meksika Körfezinde 5 milyar ham petrol salınımıdır (On Scene Coordinator Report on Deepwater Horizon Oil Spill, 2011). Petrol sızıntısının deniz ekosistemleri ve dökülen petrolün azalmasıyla ilişkili ekonomi üzerindeki olumsuz etkileri gözlenmektedir (Gong ve ark., 2014). Yağ sızıntısının geri kazanımı için geleneksel yöntemler içerisinde yanma, yağ sorbent malzemeleri kullanılarak mekanik arıtma, dispersant tarafından kimyasal arıtma ve mikroorganizmalar ile biyoremediasyon sayılabilir (Dave ve Ghaly, 2011). Tüm bu süreçler; kötü bir şekilde kurtarmaya sebep olması, zaman alıcı olması, ekonomik olmaması, toksik kalıntıların serbest kalması vb. gibi dezavantajları olduğundan son zamanlarda düşük moleküllü organojelatörler petrol sızıntılarını azaltmak için alternatif olarak büyük ilgi kazanmıştır (Okesola ve Smith, 2016).

Düşük molekül ağırlıklı organojelatörler (LMOG'ler) organik bir çözöde supramoleküler jeller oluşturabilen bileşiklerdir. Bu sistemlerde, düşük molekül ağırlıklı organojelatörler ısı, artan konsantrasyon veya çözöcü gibi harici bir tetikleici uygulandıında uzun fibriller yapılar (lifler, çubuklar ve şeritler) oluşturmak için kendiliğinden bir araya gelir (Draper ve Adams, 2017). Lifler daha sonra, nispeten LMOG konsantrasyonlarında organik çözöcüyü hapseden yüksek bir boşluk hacmine sahip, kendiliğinden bir araya gelmiş bir fibriller ağı (SAFİN) oluşturmak için dolanır (< %2 w/v).

Düşük molekül ağırlıklı organojelatörler, kolay sentez, ayarlanabilir işlevsellik ve düşük minimum jelleşme konsantrasyonları dahil olmak üzere birçok ilgi çekici özelliğe sahiptir; bu da onları ilaç salınımı, kimyasal algılama ve çevresel iyileştirme gibi uygulamalar için ilgi çekici malzemeler haline getirir (Okesola ve Smith, 2016).

Belirli bir molekölün bir çözöcü ile jelleşip jelleşmeyeceğini tahmin etme yeteneği, çok genel tasarım ilkeleri olsa da zordur (Weiss, 2014). LMOG'lerin yapısındaki küçük değişiklikler jel oluşturma davranışında önemli değişikliklere neden olabilir (Draper ve Adams, 2017). Organojelatörlerin tasarımı ve keşfi için kılavuz eksikliği, düşük molekül ağırlıklı organojelatörlerin özel bir alt kümesi olan faz seçici organojelatörlerin (PSOG'ler) keşfini daha da büyük bir zorluk haline getirmiştir. Bir strateji de, bilinen bir jelatöre dayanarak bir dizi analog hazırlanması şeklindedir (Ren ve ark., 2016).

PSOG'ler tipik olarak su olan ikinci, karışmaz sıvı faz varlığında organik çözöcülerini jelleştirme yeteneğine sahiptir ve petrol sızıntısı da dahil olmak üzere bir dizi çevresel iyileştirme uygulaması için araştırılmaktadırlar (Motta, 2018).

Sudaki yağ fazını seçici olarak jelleştirmek için bir PSOG kullanmak, sızıntı müdahale ekiplerine petrol sızıntısının yayılmasını kontrol etmek için bir önlem sağlamaktadır. Bu yöntemle jellenmiş yağ şamandıra olarak kalır ve filtrasyon kaymağı gibi mekanik yöntemlerle su fazından verimli bir şekilde ayrılabilir (Vibhute ve ark., 2016). Bu yaklaşım, çevreye verilen zararı en aza indirmek için ve geri kazanılabilen petrol miktarını arttırmak için umut verici bir stratejidir.

PSOG'lerin kullanımı, geri kazanılan yağın ayrılabilmesi ve yeniden kullanılabilmesi, PSOG' un geri dönüştürülmesi olasılığını da sağlar. Petrol sızıntısı uygulamaları için PSOG'ler üzerine yapılan ilk araştırmalar bu yaklaşımın fizibilitesini doğrulamıştır ancak nispeten yüksek MGC'ler (minimum jel konsantrasyonu) (5% w/v) gerektirmektedir (Kobayashi ve ark., 1985). Bhattacharya ve Krishna-Ghosh'un (2001),

%1.2'lik daha düşük bir MGC'de petrolü jel haline getirebilen amino asit bazlı PSOG, N-lauroyl-L-alanine rapor etmesi 2001 yılına kadar sürmüştür. Diğer birçok PSOG, genellikle sert hidrofilik gruplara sahip şeker, amino asit veya peptit amfitillerine dayanan yağ giderme için hazırlanmıştır (Abdellatif ve ark., 2020).

PSOG'lerin petrol sızıntısını gidermede kullanılmasının önündeki ana engel, bunların koşullandırılmasıdır. PSOG'lerin çoğu yüksek sıcaklık tetikleyicisi veya organik bir ortak çözücünün varlığını gerektirir. Bu da bu yöntemlerin hiçbirinin açık sudaki bir petrol sızıntısı için mümkün olmadığı anlamına gelir. Bununla birlikte, son yıllarda bu sorunların üstesinden gelmek için çeşitli stratejiler geliştirilmiştir.

Diğer başarılı katı hal dağıtım stratejileri arasında toz ıslatma, biyopolimer veya çözücü ihtiyacını azaltmak için PSOG ile emprenye (emdirilmiş) edilmiş bir sorbent (selüloz hamuru gibi) kullanılması sayılabilir (Pathak ve Rajkamal, 2020). Ancak olası bir açık su petrol sızıntısını gidermek için hala pratik bir yöntem geliştirmeye ihtiyaç duyulmaktadır.

Ksilitol bazlı faz seçici organojelatörler, çeşitli API yerçekimi ve petrol fraksiyonları/yağların giderilmesi için geliştirilmiştir. Oda sıcaklığında verimli jelleşme, yüksek mekanik dayanım, yağ geri kazanımı ve jelatörün yeniden kullanılabilirliği bu bileşikler petrol sızıntısının azaltılması için umut verici adaylar haline getirmektedir.

Sanayinin hızla gelişmesi ve insanların günlük yaşamlarındaki madde kullanımının artmasıyla birlikte gres (yağ; iç yağ), alifatik hidrokarbonlar ve aromatik hidrokarbonlar gibi organik çözücü kirleticilerden kaynaklanan tatlı su kirliliği ciddi bir çevresel ve ekonomik sorun haline gelmiştir. Bu durum insanları bununla başa çıkmak için gelişmiş fonksiyonel malzemeler geliştirmeye sevk etmektedir (Okesola ve Smith, 2016).

Son yıllarda, faz seçici supramoleküler jelatörler (PSSGs) çok dikkat çekmiştir. Çünkü organik çözücü (solvent) fazlarını seçici olarak organik çözücü/su iki fazlı sistemlerden jellere dönüştürebilirler. Elde edilen jel, jelatörün ve organik çözücülerin geri dönüşümüne faydalı olan belirli dış uyaranlar (ısıtma, mekanik makaslama vb.) altında jel-sol'un geri dönüşüm faz geçişini gerçekleştirecektir (Li ve ark., 2019; Chowdhury ve ark., 2020). Bu nedenle, birçok bilim adamı organik çözücü (solvent) kirliliği kontrolünde uygulama araştırmaları için uygun PSSG'ler bulmaya kendini adanmıştır (Jadhav ve ark., 2010; Rajkamal ve ark., 2014).

PSSG'lerin mevcut kendiliğinden bir araya gelme sürecinin ısıtma-soğutma, ultrasonik ve mekanik karıştırma yöntemleri ile elde edilmesi gerekmektedir (Fan ve ark.,

2020). Isıtma-soğutma ve ultrasonik çalışmanın teknik fizibilite açısından pratik durumlarda mümkün olmadığı açıktır. Ek olarak, ortak çözücü PSSG'leri önceden çözmek için de kullanılabilir ve daha sonra jel oluşturmak için organik faza eşit olarak dağılıbilir (Su ve ark., 2017).

Bununla birlikte, bu yöntem her zaman ikincil kirliliğe neden olabilecek ve PSSG'lerin uygulamasını sınırlandırabilecek toksik suda çözünür çözücülerini (tedrahidrofur, asetonitril gibi) tanıtır. Bu nedenle yukarıdaki sorunları çözmek için daha etkili bir strateji oluşturmak gerekir.

İdeal bir alternatif, katı toz PSSG'leri doğrudan organik fazın yüzeyine ve daha sonra basit çalışma, güvenlik ve çevre koruma avantajlarına sahip bir oda sıcaklığında jeli püskürtmektir. Örneğin, Vibhute ve ark. (2016), ham petrol/su karışımından elde edilen ham petroleri toz halinde katı oluşturmak için kullanılabilir bir dizi glikoz bazlı PSSG sentezlemiştir.

Yao ve ark. (2017), diüre bazlı faz seçici organojelatörler hazırlamış ve bu PSSG'nin katı tozunun benzini seçici olarak benzin/su karıştırma sisteminden jellere dönüştürülebileceğini iddia etmişlerdir. Bununla birlikte, yukarıda belirtilen PSSG'ler gerçek kirlilik kontrolünde geniş uygulamalarını sınırlayan oldukça yavaş jelleşme süresi (sırasıyla 3 ve 5 saat) sergilemiştir.

Son yıllarda Ren ve ark. (2017), jelleşme süresini etkili bir şekilde azaltabilecek, ancak birlikte çözebilecek ısıtma tozu PSSG'leri bildirmiştir. Ancak ortak çözücü asetonitril, büyük ölçekte kullanıldıkları takdirde su kütlesine hala sızabilmektedir.

Zhang ve ark. (2020), jelin oluşumunun toz PSSG miktarını artırarak etkili bir şekilde hızlandırabileceğini, ancak maliyetin nispeten yüksek olduğunu bulmuştur. Bu nedenle doğrudan sağlam formda uygulanabilen ve mükemmel performansa sahip daha ekonomik ve çevre dostu PSSG'lerin geliştirilmesi hala büyük bir zorluk olmaya aynı zamanda büyük bir gereklilik olmaya devam etmektedir.

Yaptığımız bu çalışmada, *L*-izolösinden yola çıkılarak iki adet yeni düşük molekül kütleli tetraamit bileşiği organojelatör olarak sentezlenmiş olup, farklı zincir uzunluklarına sahip yağ asidi esterleri (izopropil laurat, etil laurat, izopropil palmitat, etil palmitat, izopropil miristat, etil miristat) ve çeşitli organik çözücüler (dietilen glikol, anisol, likit parafin, ksilen, toluen, kloroform, n-dodekan ve 1-dekanol) içindeki jelleşme potansiyelleri araştırılmıştır. Seçtiğimiz jelleşme sıvıları, kozmetik ve ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılan organik çözücülerdir. Bunlar biyoyumlu olmaları ve aynı zamanda deri yoluyla ilaç verilisinde, deriden penetrasyonu (geçişi) artırıcı özelliklerinin

bulunması sebebiyle jelleşme sıvıları olarak tercih edilmiştir. Sentezlenen organojelatörlerin belirtilen sıvılar içerisindeki minimum jel konsantrasyonları (MJK) belirlenerek, jellerin erime sıcaklıkları olan  $T_g$  değerleri tespit edilmiş olup, jel-sol geçiş entalpileri ( $\Delta H_g$ ) hesaplanmıştır. Ayrıca jel oluşumunu sağlayan ağ yapısı (network) SEM cihazıyla görüntülenmiştir.



## 2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

### 2.1. Jeller ve Jellerin Sınıflandırılması

Çapraz bağlı polimerik malzemeler iyi bir çözücüye daldırıldığında, zincirler ve çözücü arasındaki karıştırma entropisi ile ilişkili şişme kuvveti, zincirlerin elastik kuvvetini bağlantı noktaları arasında dengeleyene kadar sıvıyı emerler. Çözücü içerene çapraz bağlantılı polimerik sistemlere jel denir.

Jelatörler birlikteyken oluşan belli başlı kuvvetler, yük transfer etkileşimleri, hidrojen bağı, koordinasyon çekimleri,  $\pi$ - $\pi$  yığılması, van der Waals kuvvetleri vs. gibi kovalent olmayan moleküler arası etkileşim çeşitleridir. Nano boşlukları bulunan kovalent olmayan bu etkileşimler supramoleküler yapıları oluştururlar. Bu yapı içerisinde bulunan nano boşluklara daha sonra sıvı hapsolmesi sonucunda da jeller oluşur (Suzuki ve ark., 2008).

Diğer teknolojilerin geniş bir alanında uygulanabilen benzersiz malzemeler olan jellerin, günlük hayatta kullanım sahaları arasında; kozmetik, gıda, biyomateryal, tıp yer almaktadır (Abdallah ve Weiss, 2000). Bir maddenin jelleşmesi için çok az miktarda katı matriks ve jelleşme sıvısına ihtiyaç duyulur (De Loos ve ark., 2005). Jeller, birçok çeşitli fiziksel ve kimyasal tetikleyicilere karşı hassas olmalarından dolayı ve aynı zamanda akıllı malzemeler olmaları sebebiyle, bir hayli dikkat çekmektedirler (Fairman ve Akerfeldt, 2005). Vizkozite arttırıcı ve akışkan maddeleri büyük ölçüde içeren jeller, iki tane bileşeni olan yarı-katı ilaç taşıyıcıları bulunan maddelerdir. Alkol ve su benzeri polar solventler, sıvı fazda kullanılır. Fizikokimyasal özelliğine veya araçla uyumluluğuna bağımlı olarak ilaç molekülü, uygun vizkozite arttırıcılar içerebilir.

Basit jeller, sodyum alginat, karrageen, pektin benzeri doğal polimerlerle, selüloz türevleriyle ya da karbomerler gibi sentetik stabilizatörler benzeri yarı-sentetik stabilizatörler ile hazırlanırlar (Williams, 2003). Çizelge 2.1'de görüldüğü gibi, deri üzerine yağimsı bir his vermeden ince bir film oluşturulması, hızlı etki göstermesi ve kolay uygulandığı için, çok sayıda NSAID'in (Non-Steroidal Antienflamatuar Drug) jel formülasyonu ticari olarak satılmaktadır. Bu avantajları nedeniyle hastalar tarafından tercih edilmektedirler. Düşük maliyetli olmalarının yanında formülasyon girdilerinin az olması nedeniyle de üreticiler tarafından tercih edilmektedirler.

**Çizelge 2.1.** NSAID'ların Deriden Geçişini Arttırmak İçin Kimyasal Geçirgenlik Arttırıcıların Etkisi (Okyar ve ark., 2012).

NSAID'LAR	ARTTIRICILAR	SONUÇLAR	REFERANSLAR
Meloksikam	N-metil piperidin (NMP)	Bir çözdürücü olarak NMP içeren meloksikam jel, ticari jel formülasyonları ile karşılaştırıldığında, sıçanlarda önemli derecede yüksek antiinflamatuvar etki sergilemiştir.	Bachhav ve Patravale, 2010.
Nimesulid	OA/Transcutol	Transcutol (%30)'ın varlığında oleik asit (%3) deri içinden ilaç geçişinde önemli bir artışa yol açmıştır.	Güngör ve Bergisadi, 2004.
Piroksikam	Laurik asit/OA/LA/LNA	Tüm arttırıcılar, arttırıcı içermeyenlere göre 3 kat daha fazla, benzer ölçüde geçiş göstermişlerdir.	Santoyo ve Ygartua, 2000.
Tenoksikam	OA/LA/Oleil alkol	En yüksek tenoksikam akışı PG için %3 konsantrasyonlarda yağ asidinin eklenmesiyle elde edilmiştir.	Gwak ve Chun, 2002.
Tiaprofenik	Terpenler	Kontrol jeli ile karşılaştırıldığında, D-limonen içeren jel, kesilmiş domuz derisinde önemli ölçüde tiaprofenik asitin (6 kat) absorpsiyonunu arttırmıştır.	Okyar ve ark., 2008.
Tiaprofenik asit	Terpenler	D-limonen içeren jel, kesilmiş sıçan derisinde önemli ölçüde tiaprofenik asitin (6 kat) absorpsiyonunu arttırmıştır. Kontrol jeli ile karşılaştırıldığında D-limonenli jel, tiaprofenik asitin sıçanlarda <i>in vivo olarak</i> 10 kat deri absorpsiyonunu arttırmıştır.	Okyar ve ark., 2010.

Son on yılda jeller, tıp, elektronik, katalizördeki geniş uygulama alanları sayesinde yoğun şekilde araştırılmıştır. Bunlar arasında organojellerin alifatikler ve aromatikler gibi organik çözücülerini hareketsiz hale getirebilmeleri sayılabilir. Bu tür yumuşak malzemeler geliştirmek için çeşitli stratejiler üzerinde çalışılmaktadır.

Gerçekten de, makromoleküler kimyasal jellere paralel olarak akıllı ve çok yönlü mimarileri nedeniyle, supramoleküler düşük molekül ağırlıklı jelatörler (LMWGs) son zamanlarda çevre sorunları veya ilaç verilmiş uygulamalarıyla ilgi kazanmıştır.

LMWG'ler önceden tasarlanmış küçük moleküllerin ( $<2000 \text{ g.mol}^{-1}$ ) kendiliğinden bir araya gelmesi sayesinde çeşitli sıvı fazının akışını kısıtlama yeteneğine sahiptir ve üç boyutlu fibriller ağlar oluştururlar. LMWG yelpazesi arasında aminoasitler, kendiliğinden bir araya gelme süreçlerini teşvik eden uygun şekilde yönlendirilmiş donör ve akseptör hidrojen birleştirme alanları sunmaktadır. Ayrıca, bu jelatörler düşük fiyat, ticari kullanılabilirlik, toksik olmayan ve çevre dostu olması gibi çeşitli avantajlar sağlar.

Organik çözücülerin ve yağların jelyasyonu için tek aminoasit bazlı moleküllerin kullanımı peptidlere göre daha az kullanılmıştır ve rapor edilmiştir. Örneğin, Yu ve ark. (2013), birçok organik çözücüye jelleştirebilecek lösün dihidrazit türevi bildirmişlerdir. Zinic ve ark. (2018), bis(lösün) oksalil-amid modelini önerirken, Boekhoven ve ark. (2016), ortogonal (dikey) kendiliğinden bir araya gelmeyi ve jel lifinde moleküler düzenlemeyi incelemek için aynı jelatörü seçmişlerdir.

Polimerik jellerin yüzyıllardır gıda, ilaç, malzeme bilimi, kozmetik, farmakoloji vb. alanlarda kullanıldıkları bilinmektedir. Ayrıca jeller, kökenlerine, çapraz bağlama türüne ve ortama göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir.

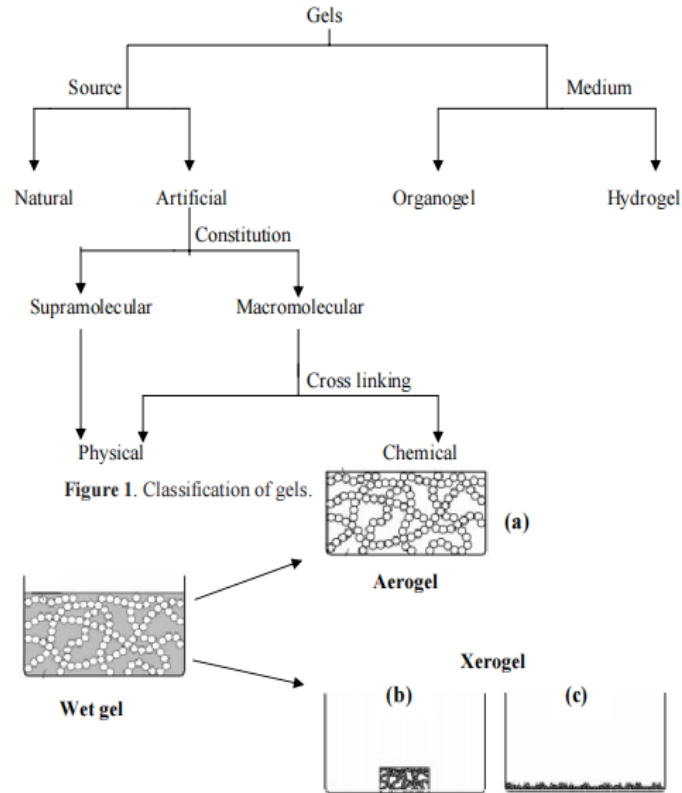
Kaynağa bağlı olarak jel; doğal jel ve sentetik jel olarak sınıflandırılabilir. Sentetik bileşiklerden elde edilen jeller, makromoleküler (polimer) ve moleküler jel olarak alt bölüme ayrılabilir.

Makromoleküler jel, kimyasal çapraz bağlama veya fiziksel etkileşimlerle oluşturulabilir. Jeller güçlü kimyasal bağlarla oluştuğunda, yeniden çözülemez ve termal olarak geri döndürülemezken, zayıf kovalent olmayan etkileşimlerin (fiziksel etkileşim) oluşturduğu jeller geri döndürülebilir.

Çözücünün su olduğu jellere hidrojel denir, çözücü su değilse organojel denir. Kurutma işlevine bağlı olarak olarak jeller, arojel, kriyojel ve kserojel olarak ayrılabilir. Bir jelin gözenek sıvısı hava ile değiştirildiğinde, tipik gözenek yapısının ve ağının büyük ölçüde korunduğu zaman muhafaza edilen malzemelere arojel denir. Ancak yapının ne ölçüde korunduğu her zaman belli değildir. Aerojeller, son derece düşük yoğunluklara, açık gözeneklere ve yüksek spesifik yüzey alanlarına sahip gözenekli katı malzemelerdir. Bunlar, yüksek optik saydamlık ile birlikte son derece düşük termal iletkenlik ve düşük ses hızı gibi ilginç fiziksel özelliklerle sonuçlanır. Kriyojeller, gözenek sıvısı doldurularak ve kurutulup çıkarılmasıyla elde edilir. Kserojeller ise ıslak

jellerin geleneksel olarak kurutulmasıyla, yani sıcaklığın artırılması veya başlangıçtaki düzgün jel gövdesinin eşlik eden büyük büzülmesi (ve çoğunlukla yıkımı) ile basıncın azaltılmasıyla oluşur.

Islak jel gövdesinin kurutuculuğu üzerine büzülme Şekil 2.1' de gösterilmiştir.



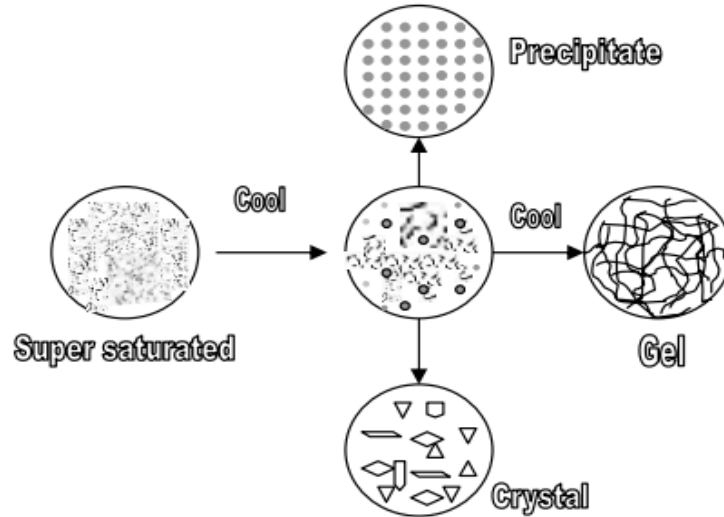
Şekil 2.1. Bir Aerogel (a), ve Kserojel (b, c) Vermek İçin Islak Jel Gövdesinin Kurutuculuğu Üzerine Büzülme (Maity, G. C., 2007)

Organojeller, maddesinin çözücünde sürekli üç boyutlu dolaşmış bir ağ oluşturduğu ve böylece sıvı akışını önlediği diğer jel sistemleriyle ortaktır. Düşük molekül kütleli bileşiklerden elde edilen jellere supramoleküler jel denir.

Küçük organik moleküllerden organojellerin oluşumu, supramoleküler kendiliğinden bir araya gelme sürecinin mükemmel bir örneği olmasına rağmen, organojelatörlerin çoğu dizayn yerine tesadüfen bulunmuştur ve organojellerin birçok yönü hala keşfedilmemiştir. Son yıllarda, düşük molekül kütleli jelatörler, büyük bir yapısal çeşitliliğe sahip moleküller nedeniyle önemli ölçüde ilgi çekmiştir. Keşifleri ve gelişimleri özellikle potansiyel uygulamaları nedeniyle önemlidir. Düşük molekül kütleli organojelatörler, moleküllerin tek boyutlu büyümesi yoluyla lifler, iplikçikler ve bantların sarmalı oluşturmak için kendiliğinden bir araya gelmesiyle elde edilir.

Jel oluşum mekanizmasını anlamak için bir jel, protein gibi birincil, ikincil ve üçüncül bir yapıya ayrılabilir. Birincil yapı (angstromda nanometre ölçeğine) moleküler seviye tanıma ile belirlenir ve sonuçta jelatör molekülleri tek bir boyutta toplanır. İkincil yapı (nano-mikrometre ölçeği), miseller, veziküller, lifler, şeritler veya levhalar gibi agregatların morfolojisi olarak tanımlanır. Bu ikincil yapı moleküler yapıdan doğrudan etkilenir. Son olarak, bir jelin üçüncül yapısı (mikrodan milimetreye ölçek) bireysel agregatların etkileşimini içerir ve sonuçta bir jelin oluşup oluşmadığını ya da bunun yerine, çözüldüden çökelmiş liflerin veya diğer agregatların tuzağa düşürülmek yerine çöküp çökmediğini belirler. Jelatör moleküllerinin toplanması hem dallı lifler hem de birbirine karışmış lifler yoluyla meydana gelmiştir. Uzun, ince, esnek lifler, çözücü moleküllerini hapsedmek için kısa liflerden daha iyi olabilir ve bu durum jelleşmeye yol açar. Moleküler yapıdan birincil ve ikincil yapıya geçiş çeşitli yöntemlerle açıklanmıştır. İkincil yapıdan üçüncül yapıya geçiş, lifler arasında oluşabilecek etkileşimlerin türüne göre belirlenir.

Düşük molekül kütleli bileşikten elde edilen jeller, genellikle bileşiklerin uygun çözücüde ısıtılması ve elde edilen doymuş çözeltinin oda sıcaklığında bekletilmesiyle hazırlanır. Sıcak çözelti soğutulduğunda, moleküller yoğunlaşmaya başlar ve üç durum mümkün olur. Bunlar, kristallere yol açan yüksek sıralı bir toplama, amorf bir çökeltiyle sonuçlanan rastgele bir toplama ve bu ikisi arasında bir toplama işlemi olan jel şeklindedir (Şekil 2.2) (Maity, 2007).



Şekil 2.2. Toplama Modlarının Şematik Gösterimi

Son yıllarda, literatürde (Sutton ve ark., 2009; Howe ve ark., 2015) ilaç salınımı için düşük molekül ağırlıklı jeller (LMWG) çok fazla ilgi odağı olmuştur. Bununla

birlikte, organik akışkanlar için düşük molekül ağırlıklı jeller şimdiye kadar esas olarak organik çözücülerini jelleştirmek ve moleküllerin yapısıyla jelleşme yetenekleri arasındaki ilişkiyi incelemek için kullanılmıştır (Abdallah ve Weiss, 2000; Gronwald ve Shinkai, 2001).

Organojeller şu anda araştırmada önemli bir yere sahip olmuştur, özellikle düşük molekül ağırlıklı jelatörler (LMWG) olarak adlandırılanlar, ilaç endüstrisinde önemli bir yere sahiptir (Murdan, 2005). Friggeri ve ark. (2004) tarafından bildirilen bu tür kullanımının ilk çalışması LMWG jelatörü olarak N-N-dibenzoyl-L-Cystine (DBC)'dir.

Organojeller aralarında hazırlık ve uygulama kolaylığının bulunduğu ilaç salınım formülasyonları olarak çok ilginç avantajlar sunar. Sürekli ilaç salınımının optimizasyonunun genellikle LMWG yapısının ve muhtemelen organik fazın doğasının ince ayarlanmasıyla mümkün olduğu düşünülmektedir (Couffin-Hoarau ve ark., 2004). Kontrollü ilaç salınımı için, ilaç dozunun miktar, konum ve zaman açısından verilmiş biçimi çok önemlidir, çünkü bu durum terapötik etkiyi en üst düzeye çıkarırken, geliştirilmiş kontrol yan etkileri en aza indirir (Langer, 2001). Organojeller neme duyarlı olup, cildin içine geçişi artırırlar. Ayrıca organik karakteri mikrobiyal kontaminasyona da dirençlidir. Jelleşme çok basit ve kullanımı kolaydır.

Günümüzde UV ışınlarına maruz kalmak insanlarda cilt zararlarına yol açmaktadır. Organojeller bugüne kadar denenmemiş anti-kanser ajanlar aracılığıyla cilde verilirse, uygulanabilir bir alternatif haline gelebilir (Sangale ve Gadhave Monaj, 2015).

İlaç moleküllerinin deriden geçişi, deriye yerleşimi ilaç salınımında önemli ve oldukça zahmetli bir aşama olabilir. İlaç moleküllerinin deriden geçişini iyileştirmek için çeşitli yöntemler arasında ilaç geçirgenliğini arttırıcıların kullanılması vardır. Geçirgenlik arttırıcıların biyoyumlu, biyobozunur veya immünojenik olmayan özellikleri onları uzun süreli uygulama için güvenli hale getirmiştir.

İlgili alkollerin ve yağ asidi esterlerinin ilaç geçirgenliğini arttırıcı olarak kullanılması hem transdermal hem de topikal ilaç salınımı için oldukça fazla ilgi görmektedir. Bu uygulama şekli sayesinde, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların ağız yoluyla alınmasıyla ortaya çıkan karın ağrısı, ishal, mide tahrişi ve şişkinlik gibi yan etkileri ortadan kalkarken, artrit (eklem iltihabı) gibi durumların daha iyi tedavisi için oral tedaviye ek olarak kullanılabilir.

Bu amaçla ilaç geçirgenliğini arttırıcı özelliklere sahip NSAID'lerin topikal ve transdermal uygulamaları için yeni bir jel formülasyonu hazırlanmıştır. İlaç salınımını arttırıcı özellikleri bulunan organik sıvılar, yeni bir ilaç sistemi için jelleşme çözücülerini

olarak seçilmiştir. Bu amaçla FAEs (yağ asidi etil ve izopropil esterler) farklı zincir uzunlukları ile etil laurate, etil myristate, etil palmitat, kozmetik endüstrisinde yaygın olarak kullanılan biyoyumlu organik sıvılar olarak seçilmiştir.

Çeşitli organik çözücüler ve karışımları için kiral bis (aminoalkol) oksalamit jelatörlerinin jelleşme kabiliyeti bildirilmiş olmasına rağmen, ilaç endüstrisinde kullanılan FAE'lerdeki jel özellikleri henüz karakterize edilmemiştir (Makarevic ve ark., 2003; Frkanec ve Zinic, 2010).

Bazı durumlarda, bir jel oluşturmak için iki bileşen gereklidir, diğer durumlarda ise her biri kendi başına jelleşme yeteneğine sahip iki farklı bileşen, iki bileşenin birleştiği yerden alternatif bir şekilde sonuç veren bir jel elde etmek için karıştırılır. Ayrıca, jelleşmeyen bir katkı maddesi, bir jelin ömür boyu stabilitesini artırmak veya mekanik özelliklerini geliştirmek için de kullanılabilir.

Florüre duyarlı yeni moleküllerin tasarımı şu anda, özellikle bu tür moleküllerin diş bakımı ve osteoporoz tedavisi için kullanılmasıyla nedeniyle, birçok grubun araştırma konusudur (Zhou ve ark., 2014; Schiller, 2016). Ancak florür iyonlarına aşırı maruz kalmak böbrek sorunlarına ve florozise neden olabilir. Dünya sağlık örgütü içme suyunda uygun florür iyon miktarını 0.5-1.0 mg/L olarak ilan etmiştir (Fawell ve ark., 2006). Literatürde uyaranlara duyarlı organojeller, yük transfer kompleksleri oluşturarak florür iyonlarını seçici olarak tespit etmek için kullanılmıştır (Teng ve ark., 2009; Lin ve ark., 2014). Ayrıca birçok kemoreseptör sistemi, malzemelerin floresan ve kolorimetrik özelliklerini kullanarak florür iyonlarını hissetme yetenekleri açısından araştırılmıştır (Zhou ve ark., 2014).

Öte yandan düşük molekül ağırlıklı jelatörlerin gelişimi için en zor şeylerden biri, oluşan jelin nasıl stabilize edildiği, diğer bir deyişle metastable bir jelin kristal bir duruma dönüşmesinin nasıl önlenebileceğidir (Hanabusa ve ark., 2000).

Ayrıca diğer doğal kaynaklı malzemeler ve lesitin gibi hammaddeler de pahalıdır ve aynı zamanda büyük oranlı üretimlerde kullanılamazlar. Bu nedenle bu engelleri aşmak için bu doğal hammaddeler yerine aminoasit bazlı sentetik organojelatörler kullanılmıştır, bunların sentetik prosedürleri nispeten kolaydır (Gupta ve ark., 2011). Ayrıca, doğal bollukları nedeniyle aminoasitler, jelatörlerin gelişiminde ana başlangıç malzemeleri olarak kullanılırlar.

Aminoasitler kendiliğinden bir araya gelen yapılar için çok yönlü bileşiklerdir ve bu nedenle LMWO olarak çeşitli uygulamaları vardır (Geng ve ark., 2016; Coubrough ve

ark., 2018). Literatürde çok bileşenli düşük molekül ağırlıklı jellerin birçok örneği vardır (Buerkle ve Rowan, 2012).

Polimerik jeller, hem sıvı hem de katı benzeri özelliklere sahip şişmiş çapraz bağlantılı polimer ağlardır. Sıvı benzeri özellikler, jellerin ana bileşeninin genellikle sıvı olmasından, katı benzeri özellikler ise sıvıyı tutan ve akmasını engelleyen polimer ağından kaynaklanmaktadır.

Bununla birlikte; bir sıvıda yüksek oranda şişen polimerik jeller normalde çok kırılmalıdır ve dış uyaranlara yavaş tepki hızı sergilerler. Jellerin bu özelliği, jel ağında verimli bir enerji dağılım mekanizmasının olmaması nedeniyle çatlak yayılımına karşı çok düşük dirençlerinden kaynaklanır.

Son yıllarda çift ağ jelleri, topolojik jeller, hidrofobik bağlantıların oluşturduğu jeller, kil (nanokompozit hidrojjeller) gibi mobil çapraz bağlantıcılar tarafından yapılan jeller ve mikrosfer kompozit hidrojjeller de dahil olmak üzere jellerin sertleşmesi için bir dizi teknik önerilmiştir. Bu teknikler enerji dağılım mekanizmaları oluşturarak bu tür malzemelerde çatlak yayılma hızını yavaşlatsa ve böylece jellerin mekanik özelliklerini iyileştirse de, dış uyaranlara karşı tepki oranları birçok jel uygulamasında gerektiği kadar hızlı değildir. Jel hacminde hızlı değişiklikler elde etmek için ortak bir strateji, jel ağı içinde birbirine bağlı bir gözenek yapısı oluşturmaktır. Bununla birlikte, jellerde gözenek oluşumu kaçınılmaz olarak mekanik özelliklerinde önemli bir azalmaya neden olur.

Son zamanlarda, kriyojelasyon tekniğinin hem hızlı tepki oranı hem de yüksek derecede tokluk sergileyen makro gözenekli jellerin hazırlanması için basit bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Bu teknik, deniz buzunun deniz suyundan daha az tuzlu olduğu, yani tuzlu suyun dondurulan tuz çözeltilerinden reddedilmesi doğal prensibine dayanmaktadır. Bu ilke, sudaki mükemmel çözünürlüklerine kıyasla buzdaki tuzların çözünmemesinin bir sonucudur.

### **2.1.1. Makro gözenekli jel**

Polimerik jeller ilaç salınım sistemleri, yapay organlar, aktüatörler, açma-kapama anahtarları, biyoteknolojide ayırma işlemleri ve tarım ürünlerinin işlenmesi için yararlı malzemelerdir. Bu gerçeğe ve bu alandaki önemli araştırmalara rağmen, jel tabanlı cihazların tasarımı ve kontrolü hala bazı sorunlara yol açar, çünkü bir dizi ağ özelliği ters bir şekilde birleştirilmiştir. Örneğin; geleneksel bir jelin yanıt oranı, sınırlı difüzyon süreçleri nedeniyle gerektiği kadar hızlı değildir. Bu nedenle geleneksel bir jelin hacim değişiminin kinetiği, çözücüü difüzör bir işlem olan polimer ağı tarafından emmeyi veya desorbe etmeyi içerir. Bu işlem kritik noktaya yakın ve hatta daha yavaştır. Jellerin yanıt

oranının arttırılması son 25 yılda zorlu sorunlardan biri olmuştur. Jellerin yanıt oranını arttırmak için; jel parçacıklarının boyutunu azaltmak, jel numunelerinde sarkan zincirler oluşturmak veya polimerik matrisler içinde birbirine bağlı bir gözenek yapısı oluşturmak, yani makro gözenekli jellerin hazırlanması gibi çeşitli yaklaşımlar bildirilmiştir.

Birbirine bağlı bir gözenek yapısına sahip bir ağ için, gözeneksiz geleneksel jellere hakim olan difüzyon işleminden çok daha hızlı olan konveksiyon ile gözeneklerden emilim veya desorpsiyon meydana gelir. Makro gözenekli polimerler, 1950'lerin sonlarında, daha iyi ozmotik şok direncine ve daha hızlı kinetiklere sahip iyon değişim reçinelerinin üretiminde uygun polimerik matrislerin aranması sonucu ortaya çıkmıştır.

Gözenekli hale getirmek için çözücüde şişmesi gereken polimerlerin aksine, makro gözenekli polimerler, hazırlıkları sırasında oluşan ve kuru durumda bile devam eden kalıcı gözenekli bir yapı ile karakterize edilir. İç yapıları, farklı boyutlarda birbirine bağlı çok sayıda boşluktan (gözenek) oluşur ve yapısal sertlikleri kapsamlı çapraz bağlama ile sabitlenmiştir.

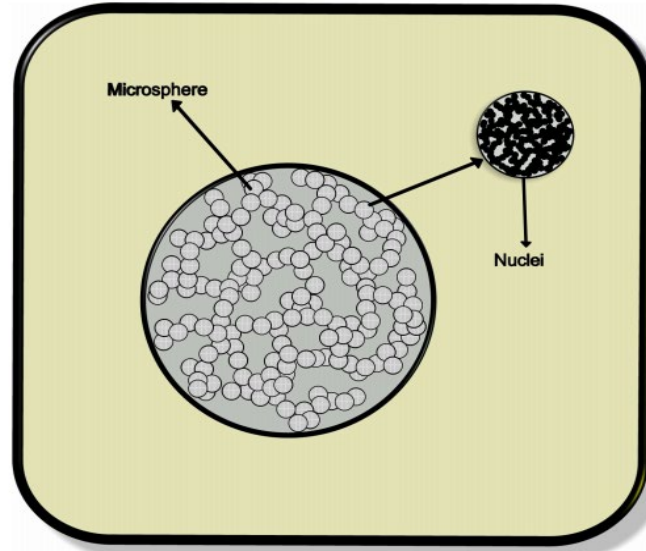
Makro gözenekli jeller elde etmek için, esas olarak iki teknik vardır;

- 1- Faz ayırma tekniği; çapraz bağlanma reaksiyonu sırasında inert bir seyreltici kullanılır,
- 2- Donmuş reaksiyon çözeltisi ortamında ilerleyen kriyojelasyon tekniği (Doğu, 2009).

#### **2.1.1.1. Faz ayırma tekniği ile oluşan makro gözenekli jeller**

Bu teknikle makro gözenekli jeller esas olarak, inert (atıl) bir seyreltici (gözenek oluşturan ajan) varlığında, vinil ve divinil monomerlerin serbest radikal çapraz bağlama koalimerizasyonu ile hazırlanır. Jel oluşum sürecinde reaksiyona bağlı faz ayrımı ve fazdan ayrılan etki alanlarının yığılması nihai malzemede makro gözenekli oluşumundan sorumludur. Bu teknikle, monomer fazda çözünebilen inert bir seyreltici gözenek oluşturan ajan olarak kullanılır. Polimerizasyon çaprazlama reaksiyonlarından sonra, seyrelticinin ağdan çıkarılması jel matrisinin içinde gözenekli yapıya neden olur. İntert seyreltici olmadan sentezlenen ağ sürekli bir polimer fazından oluşurken, inert bir seyrelticinin varlığında sentezlenen ağ çeşitli boyutlardaki boşluklardan (gözeneklerden) oluşur.

Polimerizasyon reaksiyonlarında polimer zincirleri veya inert doğrusal polimerler için çözücüler veya çözücü olmayanlar gibi gözenekler oluşturmak için çeşitli inert seyrelticiler kullanılmıştır. Kurutulmuş durumda makro gözenekli bir yapı oluşturmak için, çapraz bağlama işlemi sırasında bir faz ayrımı gerçekleşmelidir.



**Şekil 2.3.** Faz Tekniği ile Oluşturulan Makro Gözenekli Koalimer Ağlarda Çeşitli Yığılmaların Şematik Gösterimi

Bu tür malzemelerin gözenekli yapısı, üç farklı boyuttaki etki alanlarının yığılmalarından oluşur. Mikro veya makro gözenekler tanımının, gözenek genişliğine göre IUPAC sınıflandırması aşağıdaki gibidir;

1. Çekirdek adı verilen küçük parçacıkların çapı yaklaşık 10 nm'dir. Çekirdekler gözeneksizdir ve ağın son derece çapraz bağlantılı bölgelerini oluşturur. Çekirdekler arasında 2 nm'ye kadar genişliklerde tanımlanan mikro gözenekli olarak görünür.
2. Çekirdeklerin yığılma alanlarına mikroküreler denir ve çapları yaklaşık  $10^2$  nm dir. 2-50 nm aralığında genişliklere tanımlanan mezoporlar mikroküreler arasındaki kesişmeleri oluşturur.
3. Mikroküreler, polimer malzemenin içinde 250-1000 nm'lik daha büyük düzensiz parçalar halinde tekrar birleştirilmiştir. Mikrokürelerin yığılmaları arasında mezo ve makroporlar görülür.

Jel hazırlamada kullanılan divinil monomer (crosslinker) içeriği esas olarak makro gözenekli ağların yapısını belirler. Düşük çapraz bağlantı içeriğinde, mikroküreler büyük agregatlar oluşturmak için az çok birbirine kaynaşır. Çapraz bağlantı içeriği arttıkça, mikroküreler daha az şişer ve böylece daha sert hale gelir, böylece mikroküreler (mezopores) arasındaki boşluklar görünür hale gelir. Yüksek çapraz bağlantı içeriğinde elde edilen yapılar nanometreden mikron boyutlu gözeneklere sahiptir ve makroporlu bir ağ için tipik olan karnabahlara benzemektedirler. Bu makro gözenekli yapının bir sonucu olarak, bu malzemeler dış uyaranlara çok hızlı yanıt verir.

Yukarıdaki hususlardan, makro gözenekli yapılar elde etmek, yani aynı anda gözenek yapısının üç hiyerarşisini uygulamak için, mutlaka düşük şişme oranları ile sonuçlanan yüksek bir çapraz bağlantı içeriğine ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. Ayrıca, çeşitli boyutlarda polimer etki alanlarının varlığı nedeniyle, bu malzemeler gözeneklerin geniş ve kontrol edilemez boyut dağılımına sahiptir (Doğu, 2009).

#### **2.1.1.2. Düşük sıcaklık jelasyonu (kriyojelasyon) tekniği ile oluşan makro gözenekli jeller**

Bu teknik, ilk polimerizasyon karışımlarının jelleşme reaksiyonlarından önce görünüşte katı bir monomer matrisine dondurulmasından oluşur. Böylece, polimerizasyon ve çapraz bağlama reaksiyonu, monomerleri ve başlatıcıyı içeren reaksiyon çözeltisinin toplu donma sıcaklığının altında gerçekleştirilir. Reaksiyon sisteminin donması sırasında, tepkisiz monomerler, başlatıcı ve oluşan polimerler, oluşan buzdan atılır ve buz kristalleri arasındaki kanallar içinde kapana yatırılır. Sonuç olarak, polimerizasyon reaksiyonları sadece donmuş görünen sistemlerin çözülmemiş mikro kanalları olan mekansal olarak kısıtlanmış reaksiyon alanlarında meydana gelebilir (Şekil 2.4).

Monomerin ve başlatıcının mikro kanallardaki gerçek konsantrasyonları nominal konsantrasyonlarından çok daha büyük olduğundan, düşük sıcaklıklarda polimerizasyon ve çapraz bağlama reaksiyonlarının oranının azalması, reaksiyon bölgelerindeki artan monomer konsantrasyonu ile telafi edilir. Gerçekten de, jelleşme başlangıcı için kritik monomer konsantrasyonu, kriyojelasyon yan sistemlerinde geleneksel reaksiyon sistemlerine kıyasla çok daha düşüktür, bu da donma sıcaklığının altındaki çapraz bağlantının verimliliğinin daha yüksek olduğunu gösterir.

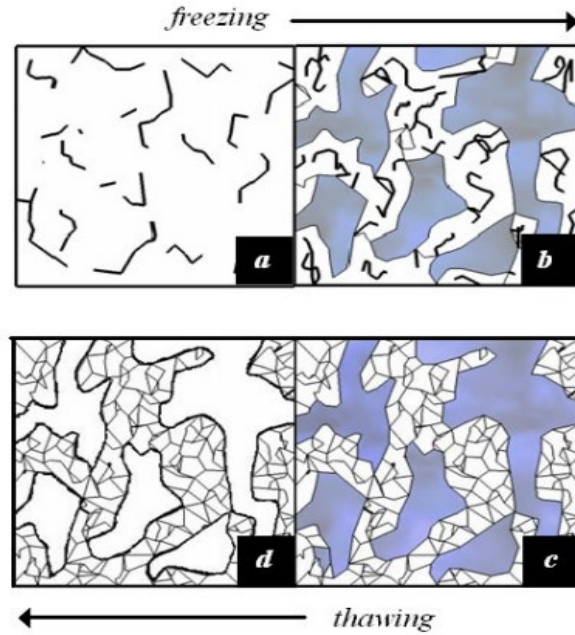
Bu polimerizasyon sistemlerinde, ağ oluşum süreci boyunca faz ayrımı olmamasına rağmen, reaksiyon sisteminin donmuş bölgeleri jelleşme sırasında şablon görevi görür ve bu da çözülerek jelden kolayca çıkarılarak makro gözenekli yapıya yol açabilir (Doğu, 2009).

Lozinsky ve ark. (2002), suyun donma noktasının altında gerçekleştirilen polimerizasyon çapraz bağlanma reaksiyonlarını ayrıntılı olarak araştırdılar ve ortaya çıkan malzemelere “kriyojeller” adını verdiler. Seyreltilmiş sulu jelatin çözeltilerinden oluşan kriyojeller, poli(vinil alkol), kitosan, ayrıca akrilamid (AAm) ve N,N-metilen(bis) akrilamid (BAAm) çapraz bağlantı koalizasyonundan makroporların birbirine bağlı sistemlerini sergiler ve sünger benzeri morfolojilere sahiptir.

Xue ve ark. (2009), iki aşamalı polimerizasyon yöntemi kullanarak hızlı duyarlı poli (N-izopropilakrilamid) (PNIPA) jelleri hazırladılar, ilk polimerizasyon 20 °C’de gerçekleştirildi ve ardından 24 saat boyunca -28 °C’de kriyopolimerizasyon işlemi yapıldı.

Zhang ve Chu. (2003), DMSO’daki polimerizasyon reaksiyonlarının 1µm büyüklüğünde çok düzenli gözeneklere sahip makrogözenekli PNIPA hidrojelleri ürettiğini gösterdi. Hidrojellerin çözücülerde süper hızlı ve kararlı salınımlı şişme-şişkinliğin inmesi davranışı sergilediği gösterilmiştir. Kriyojelasyon tekniği ile hazırlanan poli (N,N dietilakrilamid) hidrojeller gibi diğer sıcaklığa duyarlı hidrojeller de sıcaklık değişimlerine karşı süper hızlı tepki oranları sergiler.

Plieva ve ark. (2005), poli(akrilamid) (PAAm) kriyojellerdeki gözenek boyutunun ve gözenek duvarlarının kalınlığının reaksiyon sisteminin ilk monomer konsantrasyonu değiştirilerek kontrol edilebileceğini gösterdi. Monomer konsantrasyonunun artması gözenek duvarlarının kalınlığını artırır, ancak kriyojellerin toplam gözenekliliğini azaltır. Ayrıca jelleşme sırasında reaksiyon sisteminin donma oranının artırılması, kriyojellerdeki gözeneklerin boyutunu ve boyut dağılımını da etkiler.



**Şekil 2.4.** Görünüşte Donmuş Monomer Çözeltilerinin Polimerizasyonunun ve Sürekli Bir Polimer Matrisinde Makro Gözenekli Yapının Oluşumunun Şematik Gösterimi. a) Monomer Çözeltisi, b) Çözülmemiş Sıvı Kanallarda Mavi Renkli ve Monomer Çözeltisi Buz Kristalleri, c) Çapraz Bağlantılı Polimer ve Buz Kristalleri, d) Makro Gözenekli (Kriyojeller) ile Çapraz Bağlantılı Polimer

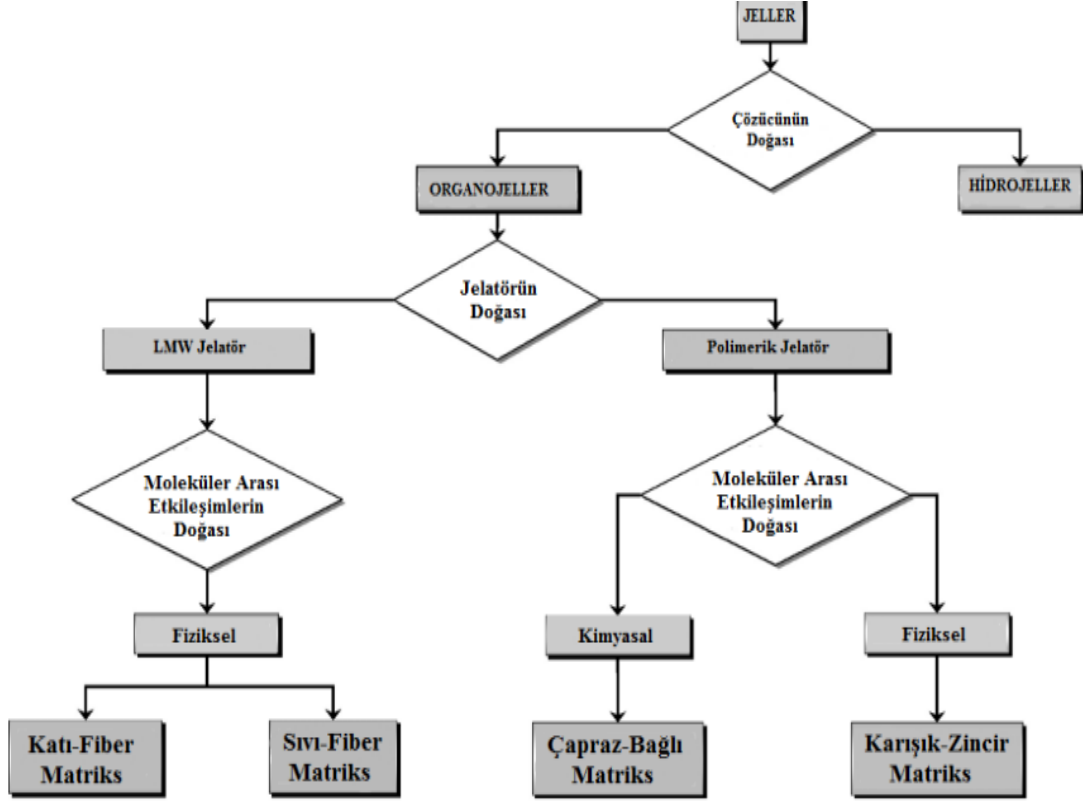
Kriyojelasyon reaksiyonlarının temel karakteristik özellikleri aşağıdaki gibi özetlenebilir.

- 1- Jel oluşturan maddeler (örneğin, çaprazlayıcı içeren monomer veya polimer çözeltisi) içeren reaksiyon karışımı, çözücünün donma noktasının en az birkaç santigrat derece altında sıcaklıklarda dondurulur. Donmuş sistem, tek bir katı blok olarak görünmesine rağmen, esasen heterojen kalır ve donmuş çözücünün kristalleriyle birlikte dondurulmuş sıvı mikro kanallar içerir.
- 2- Jel oluşturan reaktifler mikro kanallarda yoğunlaşır, yani kriyokonsantrasyonlanma gerçekleşir. Mikro kanallar toplam başlangıç hacminin sadece küçük bir kısmını sunduğundan, jel öncüllerinin konsantrasyonu jel oluşumunu önemli ölçüde artırır.
- 3- Donmuş çözücü kristalleri gözenek oluşturan bir madde görevi görür. Eridiğinde, çözücüyle dolu boşluklar, makroporlar bırakılır. Solvent ve jel faz arasındaki yüzey gerilimi gözeneklerin şeklini yuvarlatır ve gözenek yüzeyini daha pürüzsüz hale getirir.
- 4- Donarken, çözücü kristalleri diğer kristallerin yüzeyleriyle karşılaşana kadar büyür, bu nedenle çözüldükten sonra jelin birbirine bağlı bir gözenek sistemi ortaya çıkar. Gözeneklerin boyutları ve şekli birçok faktöre bağlıdır; en önemlisi öncülerin konsantrasyonu ve kriyojenik tedavi yöntemleridir.
- 5- Kriyojelin polimer fazı, sırasıyla polimer zincirleri arasında oluşan mikro gözeneklere sahiptir. Böylece kriyojeller hem heterofaz hem de hetero gözenekli yapıya sahiptir (Şekil 2.4) (Ceylan, D., 2007).

Özmen (2005), kriyojelasyon tekniği ile gözenekli bir yapının oluşmasının, ortaya çıkan hidrojellerin hem şişmesinde hem de mekanik özelliklerinde köklü değişikliklerine yol açtığını göstermiştir. Hidrojeller, 2-akrilomido-2-metilpropan sülfonik asit (AMPS) monomerinin sodyum tuzunun serbest radikal çapraz bağlama kopolimerizasyon ile suda %5'lik bir ilk monomer konsantrasyonunda BAAm crosslinker (çapraz bağlayıcı) ile hazırlanmıştır.

Ceylan ve Okay (2007), kriyojelasyon tekniğini organik reaksiyon sistemlerine uyguladı. Bir çaprazlayıcı olarak kükürtmonoklorür ( $S_2Cl_2$ ) kullanılarak, reaksiyon sisteminin donma noktasının altındaki sıcaklıklarda benzendeki kükürtlü kauçuğun çözelti çapraz bağlamasının, solvent kristallerinin çıkarılmasının, solvent kristallerinin yaklaşık şekline ve boyutlarına sahip gözenekler içeren makro gözenekli organojel ürettiğini gösterdiler. Organojeller yaklaşık %97 oranında organik sıvı içeriyordu ve çok serttiler; herhangi bir orijinal şeklini geri kazanmak için iyi çözücülerle temas halinde hemen şişmekteydiler. Jelleşme başlangıcı için kritik polimer konsantrasyonunun kriyojellerde geleneksel organojellere kıyasla çok daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Jel bileşenlerinin aralarında bulunan iç etkileşimler ve fizikokimyasal özellikleri jel matriksini ortaya çıkaran özgül sürece bağlıdır. Şekil 2.5’de moleküler arası etkileşimleri, çözücü ve jelatörün doğasına bağlı olarak, literatürden alınmış, genel olarak derlenmiş jellerin en çok kabul gören sınıflandırma şeması görülmektedir (Vintiloui ve Leroux 2008).



Şekil 2.5. Organojellerin Yapısal Olarak Sınıflandırılması

## 2.2. Hidrojeller

Hidrojjeller, suyla şişirilmiş, oligomerler, hidrofilik polimerler, üç boyutlu ve farklı yollardan oluşan, esasen düşük molekül ağırlıklı jelatörlerin kendiliğinden bir araya gelmesi ile oluşan maddelerdir. Fiziksel ve kimyasal çapraz bağlardan dolayı hidrojjeller çözünmezler. Bu fiziksel çapraz bağlar, hidrojen bağı, van der Waals ve  $\pi$ - $\pi$  etkileşimleriyle oluşan zayıf etkileşimlerden oluşabilirler. Fiziksel bir bütünlük ve ağ yapısına sahip olan bu çapraz bağlardır (Shapiro, 2011). Üç boyutlu polimerik ağ yapısı ve sudan meydana gelen olan hidrojjeller birden fazla ilacın verilisinde çok kullanılan bir araç olarak iyi bir şekilde çalışılmıştır.

### 2.3. Organojeller

Life benzeyen yapıda olan makro moleküllerin birbiri ile dolaşık bir hal almasıyla organojeller oluşmuştur. Jelatör ağı içerisinde bulunan molekülleri birlikte tutan bağlara göre jeller gruplandırılır. Fiziksel jeller, hidrojen bağları ve van der Waals etkileşimlerine benzer daha zayıf olan fiziksel çekim kuvvetleri ile bir arada tutulurken, kimyasal jellerde moleküller kovalent bağlarıyla bir araya gelirler. Organojeller, birçok ilacın verilisinde yoğun olarak kullanımından dolayı çok fazla çalışılmıştır. (Vintiloui ve Leroux, 2008).

### 2.4. Hidrojeller ve Organojellerin Avantaj ve Dezavantajları

#### 2.4.1. Hidrojellerin avantajları

- ◆ Hücrelerden kolayca geçebilirler.
- ◆ Hücre ligandlarıyla kolaylıkla modifiye edilebilirler.
- ◆ Vücut sıcaklığında sıvı formda enjekte edilebilirler.
- ◆ Biyouyumludurlar.
- ◆ Sulu ortamdan hücreleri ve dayanıklı olmayan ilaçları koruyabilirler (Ermiş, 2007).

#### 2.4.2. Hidrojellerin dezavantajları

- ◆ Sterilize etmek oldukça zordur.
- ◆ Mekanik etkiye karşı zayıftırlar.
- ◆ İlaç yüklenmesi ve in vitro olarak bağ oluşumu bir hayli zordur.
- ◆ Bazı durumlarda kullanımları oldukça zordur (Ermiş, 2007).

#### 2.4.3. Organojellerin avantajları

- ◆ Farklı fizikokimyasal özellikteki molekülleri çözebilirler.
- ◆ Deriden penetrasyonu (geçışı) artırırılar.
- ◆ Biyouyumludular.
- ◆ Kolayca hazırlanabilirler.
- ◆ Deriye uygulanan topikal ilaçlar için uygun taşıyıcı sistemlerdir.
- ◆ Dayanıklılırlar (Ermiş, 2007).
- ◆ Organojel bekleme ile yarı-katı form oluşturmaz.
- ◆ Organojeller neme karşı duyarsızdır.
- ◆ Organojellerin yapısal bütünlüğü korunur.
- ◆ Organojel, ilaç matrisi içinde hapsoldüğünden ve zincirler arasında transfer edildiği için ilaç difüzyon hızını azaltabilir.
- ◆ Biyouyumlu ve toksik olmayan malzeme kullanılması durumunda, uzun dönem uygulamaları açısından avantaj sağlar.

- ◆ Organojeller farklı fizikokimyasal karakterli, çok farklı çeşitlikte maddenin kullanımına imkan sunar (Tamilvanan, 2004).

#### 2.4.4. Organojellerin dezavantajları

- ◆ Hidrojellere göre daha akıcıdırlar.
- ◆ Vücuttaki metabolik etkileriyle jel yapısı bozarlar.
- ◆ pH değişiminden kolayca etkilenirler (Ermiş, 2007).

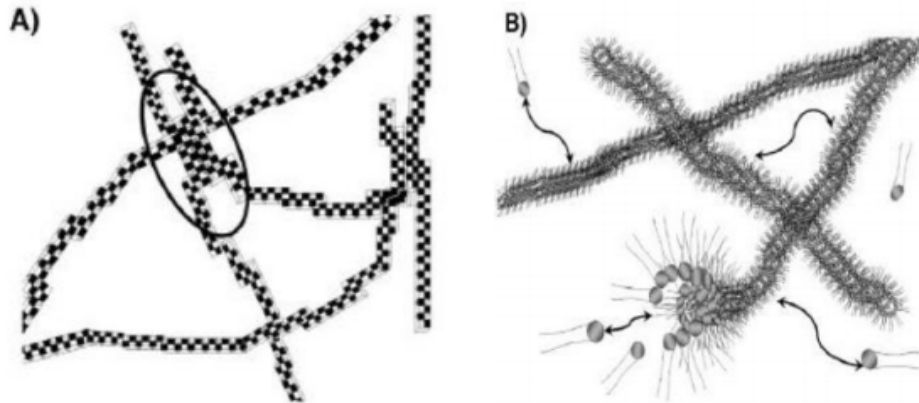
#### 2.4.5. Organojellerin sınırlamaları

- ◆ Sıcaklığa karşı az kararlıdır.
- ◆ Bir jel uzun süre bekletildiğinde, çoğunlukla doğal olarak büzülür ve sıvı bırakımı olarak bilinen sıvısının bir kısmı preslenerek çıkar.
- ◆ Safsızlık bulunduğu jelleşme meydana gelmez.
- ◆ Üretim maliyeti yüksektir.
- ◆ Lesitin gibi ham maddeler büyük ölçekte mevcut değildir.
- ◆ Uygun bir koşulda saklanması gereklidir.
- ◆ Jel sıvı aldığıında, şişme olarak adlandırdığımız hacim artışı olur (Suzuki ve ark., 2003).

### 2.5. Organojellerin Özellikleri

#### 2.5.1. Düşük molekül kütleli organojeller

Düşük molekül kütleli organojeller arasındaki en büyük fark, bir kısmının sıvı fiberler, bir kısmının ise dolaşık katı fiber ağlardan oluşmasıdır (Terech ve Weiss, 1997).



**Şekil 2.6.** Sıvı-Matriks (Zayıf) Jellere Karşı Katı-Matriks (Güçlü) Jeller. A) Katı-Matriks Jeller Kalıcı Katı Gibi Birleşme Noktalarında Nisbeten Geniş (Yalancı) Kristalin Mikro Alanlarından (Daire İçerisindeki Alan) Oluşan Ağ Yapısından Dolayı Daha Sağlamdırlar. B) Sıvı-Matriks Jeller Birleşme Noktalarının Genelde Basit Zincir Sarımları Sonucu Oluşan Geçici Ağlara Sahiptir. Zincir Kırılması/Yeniden Birleşmesinin (Oklar) Yanı Sıra Yığın Sıvı ile Jelatör Moleküllerinin Dinamik Değişimi Gibi Ek Kinetik Özelliklere Sahiptir (Terech ve Weiss, 1997)

Katı fiberler, yaygın olarak jelatörün çözünürlük sınırının altında bulunan bir sıcaklığa düşmesiyle oluşur (Brizard ve ark., 2005). Bunun sonucunda, organik ortamda jelatör moleküllerinin hızlı kısmi çökmesi, moleküler arası ortak etkileşim yoluyla agregatların oluşumuyla sonuçlanır (Şekil 2.6).

### 2.5.2. İki bileşenli organojeller

Jelatör molekülleri başlangıçta nanofiberler halinde toplanarak ve daha sonra çözücüyü ağırın boş alanına hapsederek 3-D ağına dizildiğinde jeller oluşur. Organik çözücüdeki düşük molekül ağırlıklı organik moleküller bir jel oluşturduğunda, çoğunlukla fiziksel jeller veya supramoleküler jeller olarak gösterilirler (Terech ve Weiss, 1997; George ve Weiss, 2006). Supramoleküler jeller, düşük mol kütleli jelatörlerin kendiliğinden bir araya gelmesiyle oluşur ve geçtiğimiz on yılda dikkatleri üzerine çeken bir konu olmuştur (Van Esch ve Feringa, 2000).

Sert bir bileşen sisteminde bireysel bileşenler kendi başlarına sınırlı jelleşme yeteneğine sahiptir ancak iki bileşen kompleks oluşturduklarında bir organojelatör olarak davranabilmektedirler. Ancak bazı iki bileşenli sistemlerde, bir bileşen bir organojelatörken, jelleşme işlemi ikinci bileşenin eklenmesinden sonra yeni bir iki bileşen kompleksinin oluşumu ile değiştirilebilir. Bu anlamda, minimum jel konstrasyonu (MGC), jel erime noktası ( $T_g$ ), jel mukavemeti ve jel yeteneği gibi fiziksel özellikler ile hassas bir şekilde ayarlanabilir.

İki bileşenli jel sistemleri, hidrojen bağı, konak-konuk etkileşimi, metal-iyon koordinasyon yük transferi fenomenleri ve asit-baz etkileşimlerinin sonuçları olarak kendiliğinden bir araya gelen, ayarlanabilir, mikroskopik ve makroskopik özelliklere sahip yumuşak malzemelerdir (Suzuki ve ark., 2003; Han ve ark., 2018).

Kararlı iki bileşenli sistem, bileşenlerin ayrı ayrı sınırlı jelleşme yeteneklerine sahip olmasına neden olsa da, bu iki bileşenden bir kompleks oluşturmasıyla bu yeteneğin arttığı bir sistemdir.

İki bileşenli sistemde, bileşenlerden birinde yapısal değişiklikler yapmak malzemelere işlevsel davranışlar sunar. Malzeme davranışlarını değiştirmek ve yeni morfolojiler üretmek için başka bir parametre olarak farklı jelleşme sıvısı kullanılmıştır. İki bileşenli jellerin hiyerarşik süregelen bir araya gelmesinde ek supramoleküler kontrol seviyesi mükemmel ayarlanabilirlik ve kontrol edilebilirlik sağlar (Hirst ve Smith, 2005).

Diğer bir yapısal değişiklik iki bileşenin oranını değiştirmektir, bu değişiklik üzerinde ise Hirst ve ark. (2003) çalışmışlardır. Yaptıkları çalışmada morfolojik ayarlanabilirlik elde etmek için bir başka olasılık sağladığını göstermişlerdir. Ayrıca, bu

ek kontrol seviyesinin tek bileşenli bir jelatörle mümkün olmadığını bildirmişlerdir (Hirst ve Smith, 2005).

Bir organojel sisteminin etkileyici çeşitliliği olmasına rağmen, ilaç verilmiş alanında nispeten az sayıda çalışılmıştır, çünkü biyoyumları ve toksisiteleri hakkında yeterli bilgi yoktur (Bastiat ve Leroux, 2009).

*L-Lizin*, biyoyumluluğu, fonksiyonel grupların yüksek yoğunluğu ve kolay fonksiyonelleştirme nedeniyle organo ve hidrojelatör yapımı için çok yönlü yapı taşlarından biridir. Suzuki ve Hanabusa (2009), organik çözücülerde fonksiyonel yumuşak malzemeler geliştirmek için *L-Lizin* önemli bir yapıtaşı olarak kullanılmıştır (Hardy ve ark., 2012). Hanabusa grubu ilk olarak *L-Lizin* bazlı organojelatörleri, uzun zincirli yağ asitleri ile *L-Lizin* aminleri işlevselleştirerek bildirmektedir (Suzuki ve ark., 2007).

## 2.6. Geleneksel Formülasyonlar

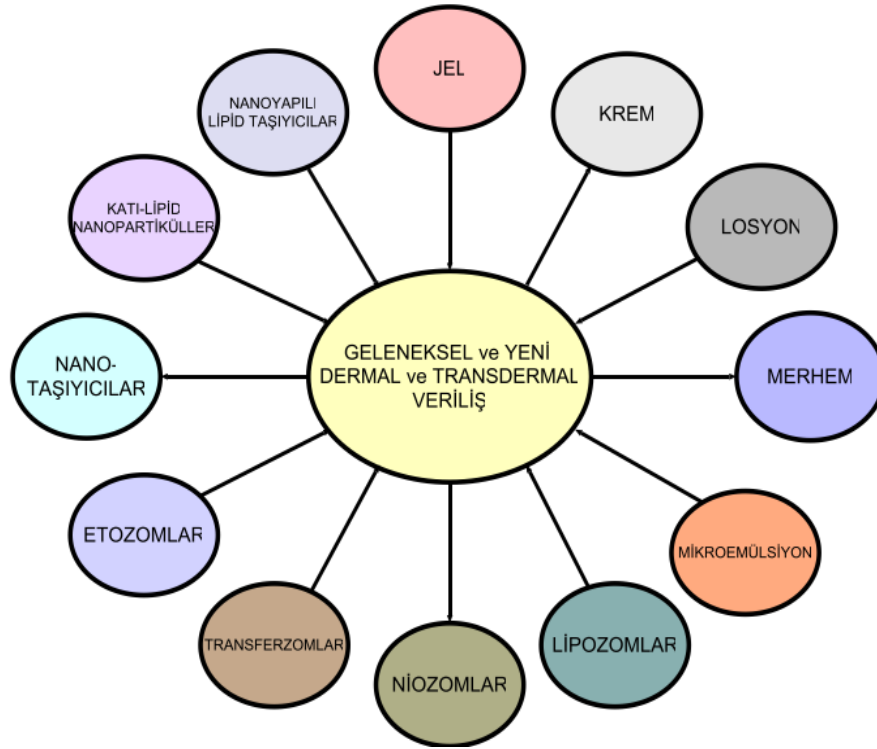
Ticari olarak satılan NSAID'ların klasik dozaj formları dermal kullanım amacıyla yaygın olarak kullanılan losyonlar, kremler, merhemler ve jellerdir. Çizelge 2.2'de ticari dermal preparasyonları bulunan NSAID'ların bir listesi verilmiştir.

**Çizelge 2.2.** NSAID'ların Geleneksel Dermal Formülasyonu (Micromedex, 2011)

NSAIDs	FORMÜLASYON TİPİ
Benzildiamin	Jel, krem
Felbinak	Jel
Bufeksamak	Krem, merhem, losyon, emüljel
Diklofenak epolamin	Plaster
Diklofenak sodyum	Jel, sprej jel
Diklofenak potasyum	Jel
Diklofenak dietilamonyum	Jel, emüljel
Etofenamat	Jel, krem
Ibuprofen	Jel, krem
Ketoprofen	Jel
Naproksen	Jel
Nimesulid	Jel
Piroksikam	Jel
Salisilik asit	Krem, merhem, losyon

## 2.7. NSAID'lerin Dermal ve Transdermal Verilişinde Geleneksel Formülasyonlar ve Yeni Yaklaşımlar

NSAID'lerin piyasada satılan ve muhtemel yeni taşıyıcı sistemlerinin geleneksel dozaj formları, dermal ve transdermal veriliş formülasyonları Şekil 2.7'de özetlenmiştir.



Şekil 2.7. Yeni ve Geleneksel Dermal İlaç Veriliş Sistemlerinin Şematik Gösterimi

## 2.8. Çevresel Uyarılara Duyarlı Yumuşak ve Akıllı Nanokompozit Jeller

Yumuşak ve akıllı jeller, doku yapılarına olan benzerlikleri, değişen ortam koşullarına göre tepki verme özellikleri ve sıvı ortamlarda kullanılmaya uygun olmaları sebebiyle biyomedikal uygulamalar, doku mühendisliği, sensörler ve kas tipi uyarıcılar için çok yönlü ve umut verici bir malzeme sınıfıdır. Bu malzemelerin yapısal özelliklerinin geliştirilerek kullanım alanlarının genişletilmesi ve mevcut uygulamalarda daha kullanışlı hale getirilmeleri büyük önem taşımaktadır.

Polimerik jellerin yapısına nanomalzemeler eklenerek jellerin şişme davranışlarının ve mekanik dayanımlarının geliştirilebilmesi için birçok çalışma yapılmaktadır. Nanomalzemelerin geniş yüzey alanı ve çeşitliliği birçok açıdan malzeme özelliklerine olumlu etki etmektedir. Killer ise şişebilme özellikleri, kolay bulunmaları ve ucuz olmaları gibi avantajları nedeniyle polimerik nanokompozit sentezlerinde yaygın

olarak kullanılan nanomalzemelerdir. Değişen kil türü ve kil miktarı ile polimerik jellerin şişme ve mekanik özellikleri geliştirilebilmektedir (Tanç, 2018).

## **2.9. Organojel Oluşumunu Tahmin Etmek İçin Hansen Çözünürlük Parametrelerinden Yararlanma**

Organojeller, esas olarak kendiliğinden bir araya gelmiş fibriller ağın (SAFİNs) kendi kendine oluşumuna maruz kalan organik sıvılardan oluşan termal ters çevrilebilir yarı-katı malzemelerdir. Bu küçük moleküllerdeki yaygın olmayan etkileşimler, sıvıları yapılandırabilir, akışı önleyebilir ve bazı katıların mekanik özelliklerini iyileştirir. Organojellerin fotovoltaj, ışık hasadı, şablonlama reaksiyonu, kontrollü ilaç salınımı ve geri dönüşümlü fotoizomerizasyon ile ilgili çok sayıda pratik uygulaması araştırılmaktadır.

SAFİNs, organik çözücülerde, çözünürlük de dahil olmak üzere zıt parametreler ile epitaksiyel büyümeyi kontrol eden intermoleküler kuvvetler arasında eksemel simetrik uzun agregatlar arasında titiz bir denge gerektirir. Jelator-jelator etkileşimlerinin jelator-çözücü etkileşimlerine kesin oranı, bir organojel oluşumunda merkezi bir rol oynamak için kurulmuştur; ancak çözücünün fiziksel özellikler üzerindeki doğrudan etkileri iyi anlaşılabilmiştir. Jelator-çözücü etkileşimleri jelator-jelator etkileşimlerinin olasılığını arttırdıkça, daha kalın liflere yol açar. Genel olarak, çözücü ve jelator intermoleküler hidrojen bağları oluşturmadığında ve SAFİN ince dolanmış liflerden oluşturduğunda optimal jelleşme elde edilir.

Çözücü ve jelator arasındaki etkileşim nedeniyle, çözücü parametrelerini jelleşme yeteneği ile ilişkilendirmek için çok sayıda girişimde bulunulmuştur. En umut verici teknik yakın zamanda Raynal ve Bouteiller (2011) tarafından sunuldu ve burada jelleşme davranışını değerlendiren çok sayıda LMOG'ye Hansen çözünürlük parametresini uygulayarak bir metaanaliz yaptılar. Metaanalizleri, jelleşik çözücülerin sadece birkaç istisna dışında benzer Hansen çözünürlük parametrelerine (HSP) sahip olduğunu ortaya koydu. Dielektrik kontantlar, Hildebrand çözünürlük parametreleri ve yukarıda belirtilen HSP'leri içeren bireysel organojellere çok sayıda başka çözünürlük önlemi uygulanmıştır.

Çözünürlük parametreleri, organojeller için yeni bir araç olmasına rağmen polimerler, ko-polimerler ve çok bileşenli çözücüler kullanılan sistemler için iyi kurulmuştur. Endüstriyel açıdan, çözücüler ve jelleşme molekülleri arasındaki etkileşimleri anlamak son derece önemlidir (Gao ve ark., 2012).

### 2.10. Balmumu ve Soya Yağının Organojel Oluşumu

Margarin gibi yağ bazlı bir gıda ürününe kristal trigliserol hardstock eklemek, istenen dokuyu sağlamanın en önemli yollarından biridir. Hardstock tipik olarak sebzelere elde edilen yağın hidrojenasyonu ile üretilir. Bununla birlikte; hidrojenasyon işlemi süresince üretilen transyağlar ve doymuş yağlar, kardiyovasküler hastalık, yüksek kan lipitleri iltihabı, oksidatif stres, endotel dış fonksiyonu, yüksek vücut ağırlığı, artan insülin direnci, kanser gibi birçok sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Bu yağların doymamış yağlarla, özellikle de çoklu doymamış yağlarla değiştirilmesi tavsiye edilmektedir.

Organojeller, mikro heterojen katı ve sıvı faz olarak bir arada bulunan iki taraflı koloidal sistemlerdir. Organojeller, az miktarda jelatör ile istenen bir doku sağlamak için oluşturulabilir ve transyağlar ile doymuş yağlar içeren hardstockun değiştirilmesi fizibilitesini göstermiştir. Monoaçilgliseritler, lesitin, sorbitan tristearat, fitosterol ve orizanal karışımı, uzun zincirli yağ asitleri, balmumu esterleri, balmumu, risinelaidik asit, 12-hidroksi stearik asit ve yağ alkolleri dahil olmak üzere birçok organojelatör türünün yenilenebilir bir yağdan organojel yapımında etkili olduğu bildirilmiştir. Bunlar arasında gıda sınıfından olan balmumu ve balmumu esterleri, kullanılabilirlikleri ve düşük maliyeti nedeniyle ilgi çekicidir. Saf çiçek yağından candelilla balmumu, zeytinyağından pirinç kepeği balmumu, süt yağından ayçiçeği balmumu (SW) ve ayçiçek yağından balmumu esterleri için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Hwang ve ark., 2012).

### 2.11. Hansen Çözünürlük Parametreleri ile Rasyonelleştirilmiş Organojel Oluşumu

LMWG kendi kendine dolanmış bir ağ oluşturan uzun fibriller yapıları monte edilirse, sıvıların düşük molekül ağırlıklı jelatörlerin sınırlı miktarda (tipik olarak %1 ağırlık veya daha az) jelleşmesi mümkündür. Yaygın olmayan doğalarına rağmen, bu tür nano yapıların sıvı akışını engelleyecek ve hatta polimerler veya katran (zift) gibi katıların mekanik özelliklerini geliştirecek kadar güçlü olduğu gösterilmiştir.

Moleküler yapı ve jelleşme arasındaki temel ilişkiyi ve bu fenomenin uygulanan yönlerini anlama arzusu, LMWG'lerin çalışmasında büyük bir itici güç olmuştur. Potansiyel olarak bu malzemeler doku mühendisliği, sensörler, kirletici giderme veya nanopartiküller ve hibrit malzemeler için şablonlar gibi çok sayıda uygulamada kullanılabilir. Bu bakımdan, belirli bir uygulama için (yani belirli bir çözücüde) tamamen yeni bir jelatör molekülünün tasarımı zor bir iştir. Bununla birlikte, yıllar içinde biriken büyük deneysel veri gövdesi artık farklı bir yaklaşıma izin vermelidir. Gerçekten de, ortak bir organik çözücü jelleştirmek istiyorsanız, literatürü taramak ve bu özel çözücüde jel

oluşturmak için tarif edilmiş bileşikler bulmak kolaydır. Birçok uygulama için, ilgili sıvı (yenilenebilir yağ, kozmetik formülasyon, kaplama için solvent karışımı) test edilmiş olmayabilir. Bu nedenle daha önce tanımlanmış bir bileşiğin bir dizi benzer sıvıyı jelleştirmek için bilinen yeteneğine dayanarak, belirli bir sıvıyı jelleşip jelleşmeyeceğini tahmin etmek için yol gösterici ilkelere ihtiyaç vardır. Bir LMWG'nin jelleşme gücünü rasyonalize etmek için önceki girişimler çeşitli çözünürlük göstergelerine (dielektrik kontantlar,  $E_T$  polarite ölçeği, Hildebrant çözünürlük parametresi, Kamlet-Taft parametreleri, Hansen çözünürlük parametreleri) dayanarak önerilmiştir.

Şimdiye kadar, bu girişimlerin her biri belirli bir LMWG grubu için çalışılmıştır ve sonuçlar ilgi çekici olsa da, diğer LMWG'lere genişletilemez. Bir çözücü yüksek sıcaklıkta ısıtıp daha sonra soğutulursa, bir çözelti veya çökelti yerine bir jel oluşacaksa olumlu veya olumsuz etkileşimler (yani çözünürlük ve çözünme) dengelenmelidir. Örneğin; hidrojenle bağlanmış dendritik LMWG durumunda, jel-sol geçiş sıcaklığının Hansen parametrelerini birbirine bağladığını göstermiştir.

Elverişli bir alanda, çözücü jelatörler arası hidrojen bağları ile çok fazla rekabet etmez, ancak yine de yüksek sıcaklıkta çözünmeye izin verir. Ancak bu önemli sonuç, diğer LMWG sınıfları özellikle hidrojen bağı içermeyen sınıflar için doğrudan geçerli değildir. Bu nedenle, genel bir yol gösterici ilke elde etmek ve çözücü için olduğu kadar jelatör için de çözünürlük parametresini göz önünde bulundurmak gerekir. Polimer bilimi alanında, Hansen çözünürlük parametreleri (HSP'ler), kaplama malzemeleri ve diğer uygulamalar için çözücülerini seçmek için birkaç yıldır başarıyla kullanılmaktadır (Raynal, 2011).

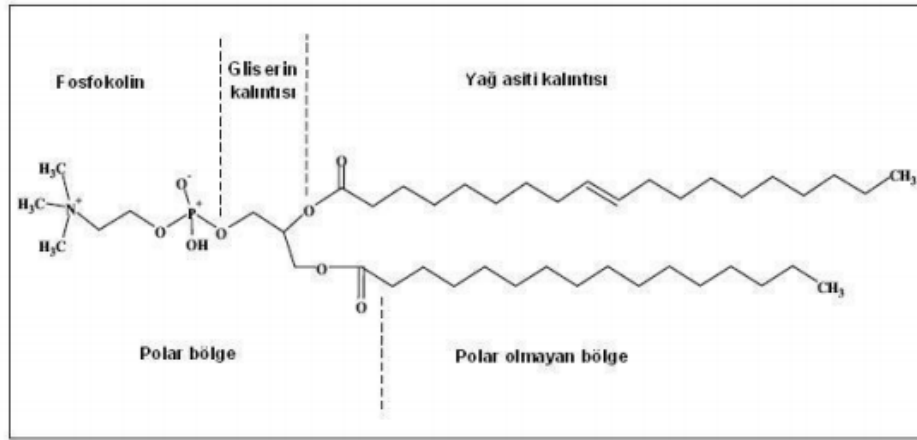
## 2.12. Lesitin Organojelleri

Scartazzini ve Luisi, (1988) ilk defa lesitin organojellerinin (LO) tanımını yapmışlardır. Lesitin organojelleri, organik çözücü, polar çözücü ve lesitin içeren, biyouyumlu, termodinamik olarak stabil, izotropik, berrak ve ısıyla dönüşen özelliği olan jellerdir.

Lesitin organojeller dış organik fazın hareketini engelleyerek sıvıyı jelle dönüştürebilen, üç boyutlu ters silindirik birbirine dolaşmış misel ağlardan oluşan jel benzeri yapılardır. Lesitin, fosfolipitler sınıfında bulunmaktadır ve yumurta lesitini ve soya lesitini olmak üzere iki çeşittir.

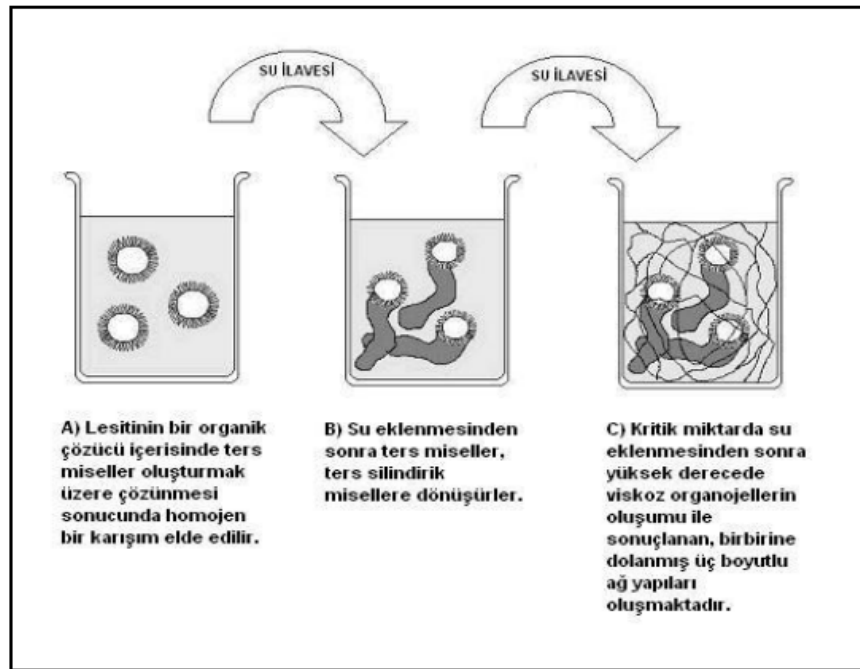
Lesitin, iki yağ asidi, kolin, gliserin ve bir fosfat grubundan meydana gelen fosfolipit olan fosfotidilkolindir (Şekil 2.8). Lesitin, 1,2-diaçil-*sn*-3-posfokoli'nin diğer

adıdır. Lesitin molekülleri, fosfokolin ile iki yağ asidi kalıntısına sahip doğal olarak meydana gelen yüzey etkin maddedir (Belgamwar ve ark., 2008).



Şekil 2.8. Lesitin Kimyasal Yapısı

Lesitin organojellerinin meydana gelmesinde organik çözücü önemli bir yere sahiptir. Bunlar arasında yağ asitleri, doğrusal, dallanmış ve siklik alkanlar, aminler, eterler ve esterler yer almaktadır. Etil miristat, izopropil miristat, etil laurat, izopropil palmitat, etil oleat, siklo pentan, n-pentan, siklooktan, tripropilamin ve n-hegzadekan literatürde bulunmaktadır. İzopropil miristat ve izopropil palmitat gibi yağ asidi esterleri biyoparçalanabilir ve biyoyumlu yapılarının yanında deri penetrasyonunu artırıcı özelliklerinden dolayı lesitin organojellerinin topikal uygulamalarında kullanılmaktadırlar (Mortazavi ve ark., 2003).



Şekil 2.9. Lesitin Organojellerinin Oluşum Mekanizması (Şamdancıoğlu, 2009)

### 2.13. Dayanıklı Buzlanma Önleyici Kaplama Olarak Organojel

Yüzeylerde buz oluşumu ve birikmesi, havacılık, gemiler, açık deniz petrol platformu, güç hatları, rüzgar türbinleri ve telekomünikasyon ekipmanları olumsuz etkileyen hasarlara ve verimsizliklere neden olur. Yüzeylerinin üzerindeki buz oluşumunu, verimli bir şekilde en aza indirebilecek ve hatta ortadan kaldıracabilecek malzemeler tasarlamak zor olmaya devam etmektedir. Yüzeylerin süper hidrofobik hale getirilmesi, yüksek temas açısı değeri ve sıkışan havadan dolayı düşük buz yapışkanlığı mukavemetinden kaynaklanan su iticiliği nedeniyle önde gelen pasif buzlanma önleme stratejisi olarak önerilmiştir. Bununla birlikte, buhar yoğuşması/destüblasyonu nedeniyle sıfırın altında sıcaklıklarda süper hidrofobiklik kaybolur. Dahası, buzlanma/buz çözme döngüleri çoğu yüzey pürüzlerinin yavaş yavaş kırılması sebebiyle süper hidrofobikliğin (buzlanma önleyici özellikler) bozulmasına neden olur.

Buz ve katı alt tabakalar arasında sıvı yağlanma tabakasının tanıtılması da başka bir stratejidir. Buz pateninden esinlenen Wang ve ark. (2015), su emilimi veya yoğuşma nedeniyle hidroskopik polimer ağı sıvılaşması ve şişmesi tarafından oluşturulan bir tür kendinden yağlayıcı sıvı su tabakası hazırladı. Kendinden yağlamalı sıvı su tabakasının bulunduğu sıcaklık aralığı, Koop ve ark.'a (2000) göre yağlama tabakasının su aktivitesi tarafından ayarlanabilir. Başka bir örnek, düşük temas açısı histeresizi sergileyen ve çok düşük değerli buz yapısına sahip olan Nepenthes bitkilerinden esinlenen yağla aşılınmış gözenekli malzemenin geliştirilmesidir. Bununla birlikte, buzun pasif olarak çıkarılması için, alt buz yapıştırma mukavemeti buzlanma önleyici kaplama kadar iyidir. Bu, bazı dış mekan tesislerinin buzlanmayı önlemesi için özel bir durumdur ve buzun dökülmesi ideal olacaktır.

Organojel malzelerin bazı araştırmacılar tarafından yapışma önleyici işlev için avantajları olduğu bulunmuştur, çünkü polimer ağı sıvıların yavaş ve sürekli salınımını hak eder. Bu nedenle dayanıklı buzlanma önleyici kaplama için yararlı olmalıdır. Aynı zamanda, buzlanmayı önleme uygulaması için organojel malzemelerine dair herhangi bir rapor bildirilmemiştir.

Sıvı parafin ile çapraz bağlı polimer ağları şişerek bir organogel, anti-buzlanma kaplamasına sebep olur (LP). Bu tür buzlanma önleyici kaplama polimer ağında sadece LP emmekle kalmaz. Aynı zamanda birikmiş buzun dökülmesi sırasında bol miktarda çıkarılmamak için parafini çapraz bağlı tutar.

#### **2.14. Kendinden Yenilenebilir Ağda Önleyici Organojel Malzemeler**

Endüstriyel petrol boru hatlarında balmumu birikimi dünya çapında bir sorundur ve balmumu birikiminin neden olduğu boru hattı tıkanması ve ihlali her yıl ciddi çevre kirliliğine ve milyarlarca dolar finansal kayba neden olmaktadır.

Bu sorunu çözmek için, boru hatları boyunca balmumu birikintilerinin oluşumunu tahmin etmek ve tespit edilen balmumu tıkanıklarını gidermek için kimyasal katkı maddeleri, iyileştirme istasyonları dahil olmak üzere farklı yöntemler geliştirmek için büyük çaba sarf edilmiştir.

Ne yazık ki, bu yöntemler ya zaman ya da enerji tüketmektedir. Boru hatlarındaki akan ham petrolden yararlanarak boru hattı yüzeyinde biriken katılaşmış balmumunun çıkarılması çok istenen bir durumdur. Bunu başarmak için yapılması gereken katılaşmış balmumunun boru hattı yüzeyine yapışıklığını azaltmaktır.

Wong ve ark. (2011), sürahi bitkilerinden esinlenerek sıvı itici yüzeyler, yani kaygan sıvı aşılı gözenekli yüzeyler (SLIPS) geliştirdiler. Kaygan sıvı aşılı gözenekli yüzeyler sıvı damlası manipülasyonu, sis hasadı ve buzlanmayı önleme gibi çeşitli uygulamalar için araştırıldı. Kaygan sıvı aşılı gözenekli yüzeyler hazırlamak için teorik kriterler Lafuma ve Quere (2011) tarafından bildirilmiştir.

Doğada hem balık hem de sürahi bitkileri, yüzeyleri nemli ortamlara maruz kaldığında yabancı cisimlere karşı mükemmel ve sürdürülebilir yapışıklık önleyici özellikler gösterir. Yağlayıcı film kendi kendini yeniler, çünkü balık ve sürahi bitkileri çevrelerinde su yağı elde eder.

Yao ve ark. (2015), bundan esinlenerek yüzeyinde katılaşmış parafin balmumuna sürdürülebilir, ultra düşük yapışıklı kendiliğinden dondurulabilen bir organojel malzemesini araştırmışlardır.

#### **2.15. Düşük Molekül Kütleli Jelatörlerden Elde Edilen Jellerin Katı Hal NMR Çalışmaları**

Zayıf, kovalent olmayan etkileşimler, küçük organik ve inorganik moleküllerden organometaliklere, polimerlere, proteinlere, virüs parçacıklarına ve nükleik asitlere kadar çok çeşitli sistemlerde bulunur. İzole bir kovalent olmayan etkileşim, bir kovalent bağinkine kıyasla nispeten zayıf olsa da, birden fazla etkileşimin kümülatif enerjileri, moleküllerin katı ve sıvı durumlarındaki çok sayıda yapısal ve işlevsel özelliklerini kontrol etmek için çok büyük olabilir.

Örneğin, suyun olağandışı özellikleri, DNA'nın çift sarmal yapısı ve protein katlama öncelikle kovalent olmayan etkileşimler tarafından yönlendirilir. Geleneksel ve

uzun süredir çalışılan hidrojen bağları, van der Waals etkileşimleri, London dağılım kuvvetleri, yük transfer etkileşimleri ve elektrostatik etkileşimlere ek olarak, halojen bağlama gibi diğer birçok etkileşim yakın zamanda araştırılmıştır.

Bu zayıf etkileşimlerin birden fazla uzunluk ölçeğinde iyi sıralanmış üst yapılar üretebilme yeteneği moleküler tanıma, protein-ligand etkileşimi, konak-konakçı kimyası, kataliz ve enerji depolama malzemelerinde etkili olmuştur. Ayrıca kendiliğinden bir araya gelmiş yumuşak malzemelerin ayrılmaz bir parça olduklarını kanıtlamışlardır. Yumuşak malzemeler arasında, düşük moleküler ağırlıklı organik bileşiklerden elde edilen supramoleküler, organo ve hidrojeller, son derece düşük konsantrasyonlarda kapsülleme ve hareketsiz hale getirme yetenekleri nedeniyle son 25 yılda hızla büyümektedirler. Hidrojellerin yanı sıra organojeller de doku mühendisliği, biyotıp, rejeneratif tıp, optoelektronik, sensörler, katalizör ve malzeme biliminde potansiyel uygulamalar göstermiştir.

Düşük molekül ağırlıklı jelatörlerin rasyonel olarak tasarımına ve yapısal anlayışlarına yönelik çalışmalar sürekli olarak artmaktadır. Ancak, kısmen cevaplanan veya ele alınması zor olan bazı belirsizlikler vardır. Kriyo-iletimli elektron mikroskopisi (TEM), çevresel taramalı elektron mikroskopisi (ESEM) ve atom kuvveti mikroskopisi (AFM) çalışmaları kullanılarak fibriller ağ yapılarının varlığına dair kanıtlar sağlanmıştır. Aynı zamanda, yerel jelde paketleme ve jelleşmede yer alan moleküler etkileşimler hakkında doğrudan bilgi almak zor olmaya devam etmiştir.

Katı durumdaki moleküler ve supramoleküler etkileşimlerin varlığının ve değerlendirilmesinin sistematik bir analizine genellikle tek kristal ve toz X-ışını tozu kırınımını küçük açılı X-ışını saçılımı (SAXS) veya küçük açılı nötron saçılımı (SANS) analizi kullanılarak yaklaşılması gerekir.

Bununla birlikte, bir dizi durumda, incelenemeyen bileşikler, X-ışını tek kristal kırınımı için uygun kristaller oluşturamaz veya incelenebilen ortam X-ışını kırınımı için uygun değildir. Ayrıca, yukarıdaki gereksinimler amorf malzemeler, toz numuneleri, polimer ve yumuşak malzemelerin çalışmalarını da kısıtlar.

Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi ise küçük organik ve inorganik moleküllerin, melezlerin, makro yapıların, biyomoleküllerin ve tek hücrelerin analizinde ve yapısal karakterizasyonunda önemli rol oynamıştır. Özellikle, ilk girişimler, çözüm durumu deneylerinde yöntemleri geliştirmek ve uygulamak olmuştur. Bununla birlikte, katı kristaller için nükleer emilim kullanma olasılığı icadından kısa bir süre sonra gerçekleşmiştir. O zamandan beri NMR spektroskopisi, küçük organik moleküller,

polimerler ve biyomoleküllerin yanı sıra inorganik malzemelerin kimyasal analizi, yapısal kimya ve moleküler dinamik çalışmaların kaçınılmaz bir parçası olarak gelişmeye devam etmiştir.

Katı hal NMR spektroskopisi, kristal olmayan malzemeleri, amorf tuzları, sıvı kristal jelleri ve hatta canlı hücreleri incelemek için eşsiz bir fırsat sağlar. Kristal kafesin asimetrik ünitesinde bulunan farklı polimorfların, konformasyonel izomerlerin ve eş değer olmayan moleküllerin sayısını ayırt etme yeteneği sayesinde, bu teknik X-ışını kırınımının tamamlayıcı bir aracı olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca katı hal NMR tahribatsız ve invaziv olmayan bir yöntemdir ve sonuç olarak numuneler tamamen geri kazanılabilir ve daha fazla analiz için kullanılabilir (Nonappa ve Kolehmainen, 2016).



### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

#### 3.1. Materyal

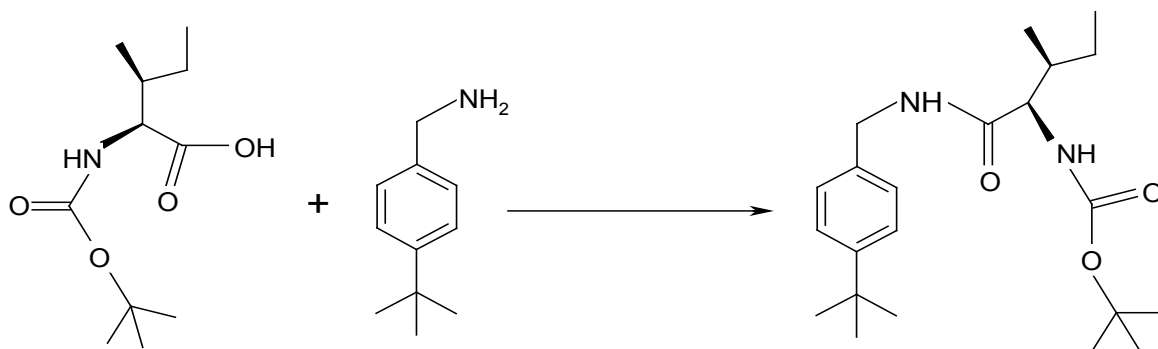
##### 3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Cihazlar

Tüm reaktifler Sigma-Aldrich, Merck ve Fluka firmalarından temin edildi. Çözücüler Merck veya Sigma-Aldrich olup ayrıca saflaştırma işlemi uygulanmadı. IR Spektrumları, Fourier Transform Infrared Spektrometresi (FTIR) (Mattson 1000, ATI UNICAM) cihazı ile kaydedilmiştir. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) spektrumları Bruker AV-400 High Performance Digital FT-NMR ile alınmıştır. Elementel analizi Thermo Scientific Flash 2000 cihazı ile ölçülmüştür. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM), FEI Quanta 250 FEG markadır.

#### 3.2. Yöntem

Bu çalışma iki aşamada gerçekleştirilmiştir. Birinci aşamada *L*-izolösinden yola çıkılarak üç adımda iki adet yeni C<sub>2</sub>-simetrik kiral tetraamit bileşiği sentezlendi. İlk iki adımda sentezlenen N-boc amin ve serbest amin bileşikleri ilgili prodesüre göre sentezlendi (Aydın, 2019). Üçüncü adımda elde edilen organojelatörler ise ilk kez bizim tarafımızdan sentezlendi. Çalışmanın ikinci aşamasında ise, sentezlenen bu organojelatörlerin jelleşme özellikleri ve jel yapıları incelendi.

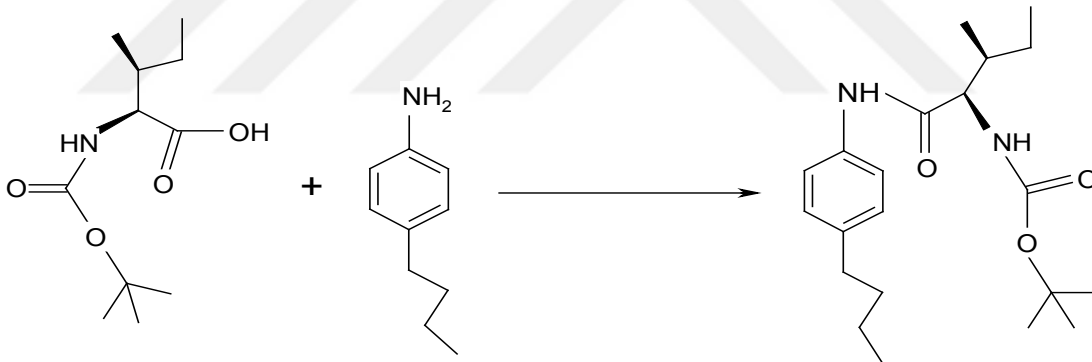
##### 3.2.1. [1-(4-tert-Bütil-benzilkarbamoi)-2-metil-bütil]-karbamik asit tert-bütil ester



Buz banyosundaki 30.67 mmol N-Boc-ileOH ve 36.80 mmol HOBt minimum miktarda (yaklaşık 500 mL) kuru CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de çözüldü. Çözünme olmazsa ortama kuru THF ilave edilir. Karışıma 30.67 mmol p-tertbütilbenzilamin ve 33.74 mmol DCC eklendikten sonra oda şartlarında 1 gün karışmaya bırakıldı. Reaksiyon kapatıldıktan

sonra çöken diheksilüre süzülerek uzaklaştırıldı ve çözücü karışımı uçuruldu. Az miktarda  $\text{CHCl}_3$  ilave edildi eğer yine çökme olursa diheksilüre tekrar süzülür. Organik faz ikişer kez 1N HCl, %5 lik  $\text{NaHCO}_3$  ve saf su ile ekstrakte edildi. Hekzan/Etil asetat (5/1) karışımında TLC alındı. Safsızlıklardan kurtulmak için Hekzan/Etil asetat (7/1) ile kolon kromatografisi yapıldı. Saf ürün %76 verimle elde edildi. Erime noktası: 118-123  $^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8.29 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.26 (s, 9H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.10 (m, 1H), 0.83 – 0.79 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  172.3, 156.4, 150.2, 137.3, 128.0, 124.9, 77.9, 58.9, 41.9, 37.1, 35.1, 32.0, 27.1, 25.2, 15.8, 10.9. IR: ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ) 3352, 3321, 3271, 2959, 2928, 2868, 1691, 1638, 1520, 1463, 1387, 1371, 1321, 1288, 1239, 1168, 1043, 1021, 923. Elementel Analiz,  $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3$  için hesaplanan (%); C: 70.18; H: 9.64; N: 7.44; O: 12.75. Bulunan (%); C: 70.17; H: 9.65; N: 7.45.

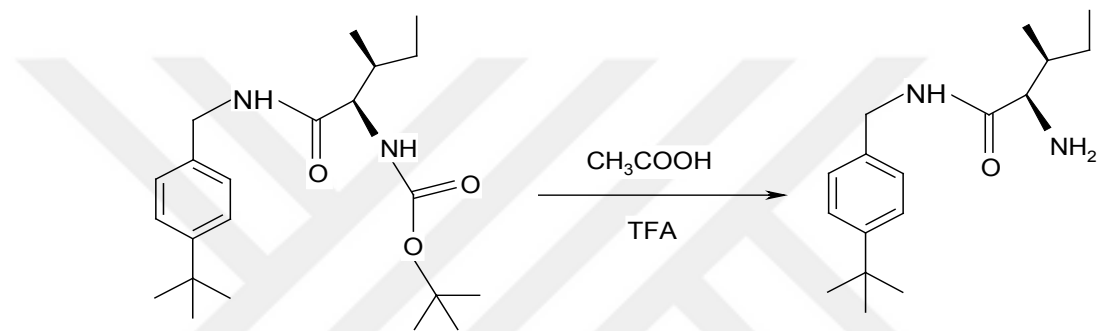
### 3.2.2. [1-(4-Bütil-fenilkarbamoyl)-2-metil-bütil]-karbamik asit tert-bütil ester



Buz banyosundaki 25.94 mmol N-Boc-ileOH ve 31.13 mmol HOBt minimum miktarda (yaklaşık 200 mL) kuru  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de çözüldü. Çözünme olmazsa ortama kuru THF ilave edilir. Karışıma 25.94 mmol p-bütilfenilamin ve 28.53 mmol DCC eklendikten sonra oda şartlarında 1 gün karışmaya bırakıldı. Reaksiyon kapatıldıktan sonra çöken diheksilüre süzülerek uzaklaştırıldı ve çözücü karışımı uçuruldu. Az miktarda  $\text{CHCl}_3$  ilave edildi eğer yine çökme olursa diheksilüre tekrar süzülür. Organik faz ikişer kez 1N HCl, %5 lik  $\text{NaHCO}_3$  ve saf su ile ekstrakte edildi. Az miktarda safsızlık görüldü. Ekstraksiyon aşaması tekrarlandı. Hekzan/Etil asetat (5/1) karışımında TLC alındı. Saf ürün %91 verimle elde edildi. Erime noktası: 113-117  $^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.91 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz,

1H), 3.94 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.51 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.28 (m, 4H), 1.20 - 1.04 (m, 1H), 0.90 - 0.79 (m, 9H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 171.1, 156.2, 138.2, 136.8, 129.3, 120.3, 77.9, 60.2, 37.2, 35.1, 33.9, 33.5, 29.1, 24.9, 21.9, 16.1, 14.5, 10.9. IR: (ν/cm<sup>-1</sup>) 3345, 3315, 2960, 2949, 2869, 2849, 2375, 2348, 2318, 1690, 1658, 1598, 1517, 1458, 1409, 1368, 1308, 1288, 1243, 1164, 1118, 1049, 1021, 967, 924. Elementel Analiz, C<sub>21</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> için hesaplanan (%); C: 69.61; H: 9.39; N: 7.44; O: 12.75. Bulunan (%); C: 69.57; H: 9.42; N: 7.40.

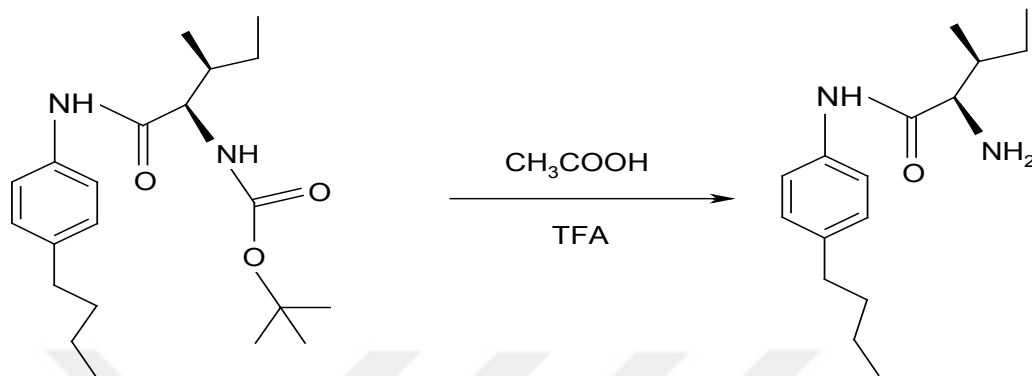
### 3.2.3. 2-Amino-3-metil-pentanoik asit (4-tert-bütil-benzil)-amid



7.05 mmol N-Boc-ile-TBBA, yaklaşık 15 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de çözülerek yuvarlak dipli balona alınıp buz banyosunda karıştırıldı. 70.5 mmol asetik asit ve 70.5 mmol TFA, 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de çözülerek damlatma hunisine alındı. İnert atmosferde yarım saatte damla damla ilave edildi. İlave işlemi tamamlandıktan sonra oda sıcaklığında bir gün daha karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra pH metre ile kontrol edilerek 1 N KOH ilavesiyle pH 9-10 aralığına yükseltildi. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz bir kez de saf su ile ekstrakte edilip temizlendi ve Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücü uçuruldu, beyaz-sarı renkli viskoz sıvı bekledikten sonra katılaştı. Saf madde %91 verimle elde edildi. Erime noktası: 70-72 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 3H), 1.49 - 1.43 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.12 - 1.05 (m, 1H), 0.84 (m, 6H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 174.8, 149.7, 137.6, 128.1, 124.9, 60.1, 41.8, 39.3, 34.7, 32.1, 23.9, 16.1, 11.8. IR: (ν/cm<sup>-1</sup>) 3389, 3328, 3258, 3059, 2949, 2932, 2894, 2872, 1671, 1629, 1543, 1514, 1458, 1438, 1412, 1378, 1357, 1298, 1271, 1238, 1231, 1185, 1156, 1134, 1117, 1109, 1052, 1019, 947, 931, 889,

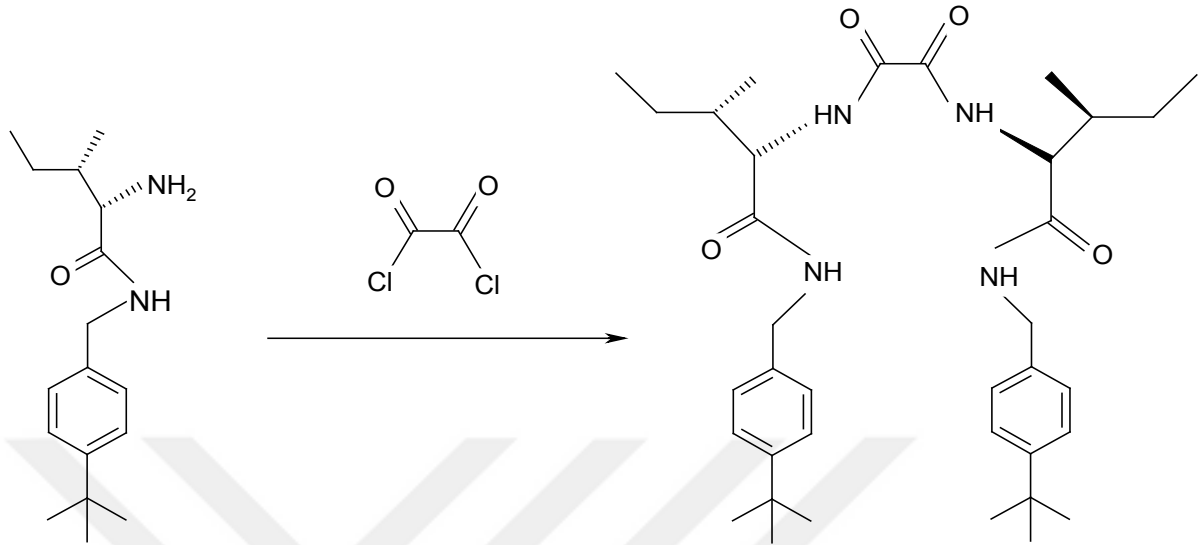
823. Elementel Analiz,  $C_{17}H_{28}N_2O$  için hesaplanan (%); C: 73.87; H: 10.21; N: 10.13; O: 5.79. Bulunan (%); C: 73.89; H: 10.23, N: 10.10.

### 3.2.4. 2-Amino-3-metil-pentanoik asit (4-bütil-fenil)-amid



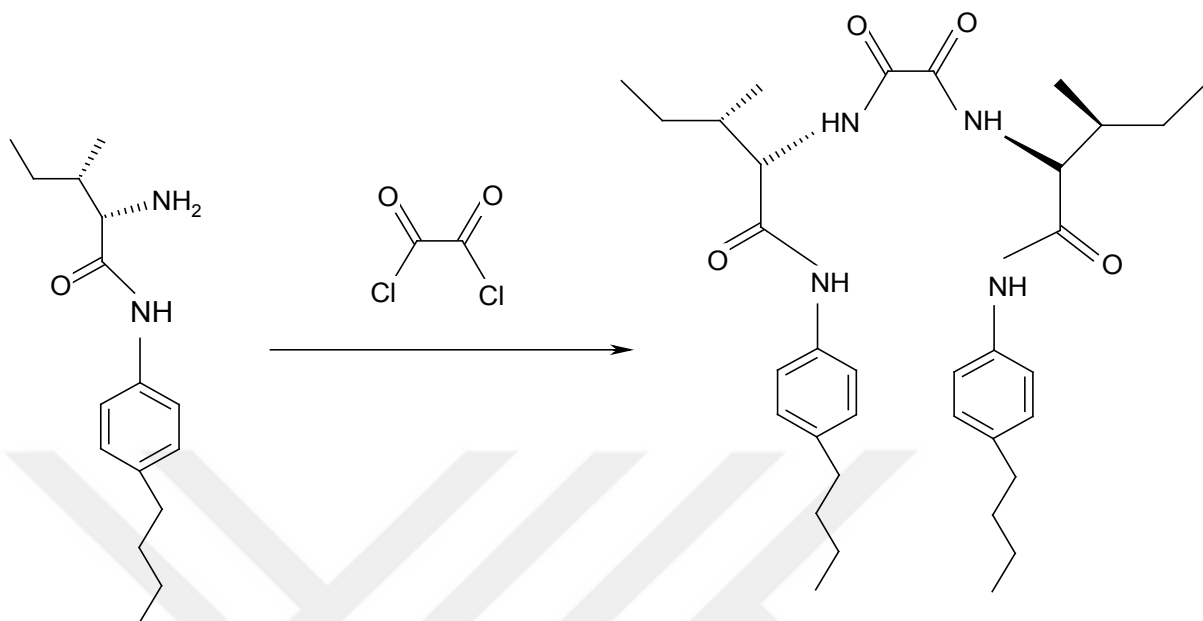
6.3 mmol N-Boc-ile-4BA, yaklaşık 15 mL  $CH_2Cl_2$  de çözülerek yuvarlak dipli balona alınıp buz banyosunda karıştırıldı. 63 mmol asetik asit ve 63 mmol TFA, 5 mL  $CH_2Cl_2$  de çözülerek damlatma hunisine alındı. İnert atmosferde yarım saatte damla damla ilave edildi. İlave işlemi tamamlandıktan sonra oda sıcaklığında bir gün daha karıştırılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra pH metre ile kontrol edilerek 1 N KOH ilavesiyle pH 9-10 aralığına yükseltildi.  $CH_2Cl_2$  ilave edilerek ekstraksiyon yapıldı. Organik faz bir kez de saf su ile ekstrakte edilip temizlendi ve  $Na_2SO_4$  üzerinden kurutuldu. Çözücü uçuruldu, turuncu renkli viskoz saf madde %86 verimle elde edildi.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.77 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.52 (m, 2H), 1.71 – 1.65 (m, 2H), 1.56 – 1.47 (m, 4H), 1.35 – 1.24 (m, 3H), 1.18 – 1.10 (m, 2H), 0.91 – 0.83 (m, 9H).  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.9, 137.7, 136.9, 129.1, 120.1, 60.6, 39.2, 34.9, 33.6, 24.5, 22.4 (2C), 16.5, 14.3, 12.1. IR: ( $\nu/cm^{-1}$ ) 3291, 2962, 2931, 2869, 2855, 1661, 1601, 1591, 1517, 1457, 1411, 1381, 1311, 1241, 1203, 1177, 1129, 1121, 831. Elementel Analiz,  $C_{16}H_{26}N_2O$  için hesaplanan (%); C: 73.28, H: 9.92, N: 10.13, O: 5.79. Bulunan (%); C: 73.31, H: 9.87; N: 10.12.

**3.2.5. Jelatör 1 (*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-bis(2*R*,3*R*)-1-((4-(*tert*-bütil)benzil)amino)-3-metil-1-oksopentan-2-il)oksalamid)**

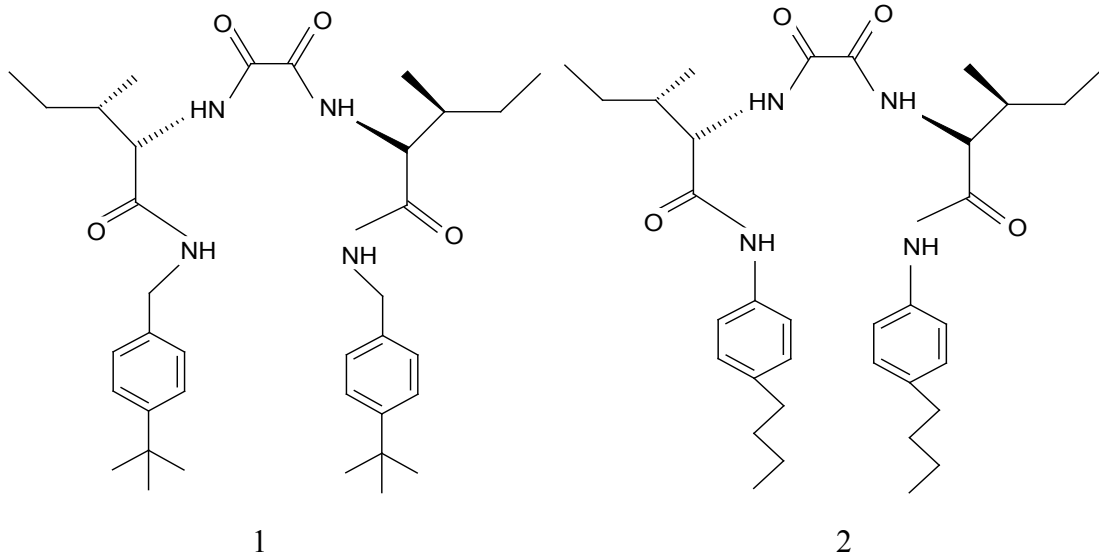


Kuru THF içindeki 0.211 g (1.66 mmol) okzalildiklorür çözeltisi, Ar atmosferi altında 0 °C' de kuru THF içindeki 0.92 g (3.33 mmol) amin çözeltisine damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda şartlarında manyetik karıştırıcıda 1 saat karıştırılmaya bırakıldı. Tepkime durdurulup karışıma sırasıyla 1 N HCl (100 ml x 2), %10 NaHCO<sub>3</sub> (100 ml x 2) ve destile su (100 ml x 2) ile özütleme işlemi yapıldı. Organik faz, MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutulup süzüldü ve THF, saf bir ürün olarak beyaz katılar elde etmek üzere döner buharlaştırıcı ile indirgenmiş basınç altında buharlaştırıldı. EN: 215 °C'den itibaren bozunmaya başladı. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (pmm): 8.85, 11.30, 24.91, 31.61, 34.62, 58.05, 125.49, 127.60, 149.76, 159.49, 170.26. FTIR (cm<sup>-1</sup>): 3284 (çatal), 3080, 2963, 1652, 1544, 1477, 1397, 1172, 1036. Elementel analiz, C<sub>36</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> için hesaplanan (%); C: 71.25, H: 8.97, N: 9.23. Bulunan (%); C: 71.32, H: 8.89, N: 9.20.

**3.2.6. Jelatör 2 (*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>-bis(2*R*,3*R*)-1-((4-bütilfenil)amino)-3-metil-1-okso-2-pentanol)oksalamid)**

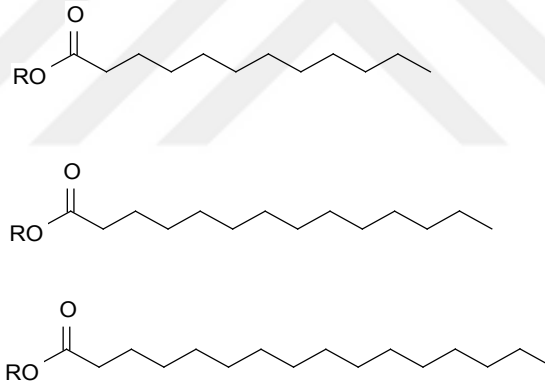


Kuru THF içindeki 0.174 g (1.37 mmol) okzalildiklorür çözeltisi, Ar atmosferi altında 0 °C' de kuru THF içindeki 0.72 g (2.75 mmol) amin çözeltisine damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda şartlarında manyetik karıştırıcıda 1 saat karıştırılmaya bırakıldı. Tepkime durdurulup karışım sırasıyla 1 N HCl (100 ml x 2), %10 NaHCO<sub>3</sub> (100 ml x 2) ve destile su (100 ml x 2) ile özütleme işlemi yapıldı. Organik faz, MgSO<sub>4</sub> üzerinde kurutulup süzüldü ve THF, saf bir ürün olarak beyaz katılar elde etmek üzere döner buharlaştırıcı ile indirgenmiş basınç altında buharlaştırıldı. EN: 198 °C'den itibaren bozunmaya başladı. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ (pmm): 11.57, 14.47, 15.64, 22.12, 33.64, 34.71, 37.17, 65.37, 120.00, 128.90, 136.45, 138.22, 159.68, 167.14, 169.22. IR (cm<sup>-1</sup>): 3264, 3078, 2979, 2939, 1654, 1525, 1477, 1172, 1036. Elementel analiz, C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> için hesaplanan (%); C: 70.56, H: 8.71, N: 9.68. Bulunan (%); C: 70.61, H: 8.81, N: 9.64.



Şekil 3.1. Jelleştirme Deneylerinde Kullanılan Jelatörler

Jelleşme deneylerinde kullanılan yağ asit esterleri ise şunlardır:



R: Etil, izopropil

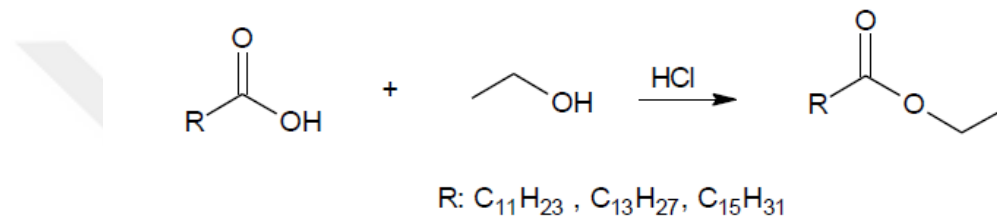
Şekil 3.2. Yağ Asiti Esterlerinin Genel Yapısı

Çalışmamızda, yapıları Şekil 3.1’de gösterilen iki jelatörün, ilaç ve kozmetik endüstrisinde kullanılan biyoyumlu sıvılar olan yağ asidi esterleri (LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE) (Şekil 3.2) ve ayrıca yaygın çözücüler (likit parafin, anisol, ksilen, toluen, dietil glikol, n-dodekan, kloroform) içindeki jelleşme potansiyelleri incelenmiştir (MJK Tayini,  $T_g$  ölçümü ve jel-sol geçiş entalpilerinin ( $\Delta H_g$ ) belirlenmesi).

### 3.2.7. Yağ Asiti Esterlerinin Sentezi

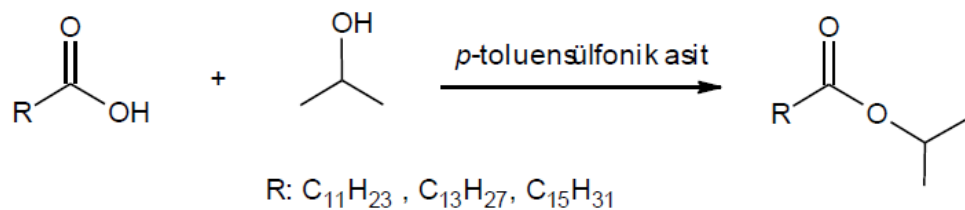
#### 3.2.7.1. Yağ Asitlerinin Etil Esterlerinin Sentezi

Etil esteri hazırlanacak olan yağ asidi, etanol içinde çözülerek 0-5 °C buz-su banyosuna bırakıldı. Sistemden karıştırılarak kuru HCl gazı geçirildi. Yaklaşık 2 saat HCl gazı geçirildikten sonra sistem kapatılarak, 1 gece oda sıcaklığında bekletildi. HCl gazının fazla olan kısmı, sistemden azot gazı geçirilerek uzaklaştırıldı. Tepkimeye girmemiş olan etanolün fazla olan kısmı evaporatörle uzaklaştırıldı. Yağ asidi etil esteri dietil eterle karışımdan ekstrakte edildi. Eter fazı %10'luk sodyum karbonat çözeltisiyle yıkanarak saf suyun pH'sına gelene kadar suyla eter fazı yıkandı (White ve ark. 1989).



#### 3.2.7.2. Yağ Asitlerinin İzopropil Esterlerinin Sentezi

10 mmol yağ asidi ve 1 mmol p-toluensülfonik asit karışımı alınarak 50 mL izopropil alkol içinde çözünmesi gerçekleştirildi. 60 °C yağ banyosunda 72 saat süre karıştırma ile ısıtma işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra izopropil alkolün fazla olan kısmı evapore edildi. Dietil eterde çözülen ham ürün %10'luk (w/v) sulu NaOH ile yıkandı. Ayrılan eter fazı saf suyla nötr olana kadar yıkandı ve sodyum sülfat tarafından kurutma işlemi sağlandı. Dietil eter evaporatörle uzaklaştırıldıktan sonra sıvı ya da katı olabilen izopropil esterlerin yapısı IR ve <sup>1</sup>H NMR ile aydınlatıldı (Sanna ve ark. 2009).



### 3.2.8. Jel Karakterizasyon Deneyleri

#### 3.2.8.1. Minimum Jel Konsantrasyonunun (MJK) Belirlenmesi

Jelleşme özelliğini tespit edeceğimiz jelatörden 1 mg alınıp üzerine, deneyeceğimiz çözücünden 1 mL ilave edildi. Çözücünün kaynama noktasının 20 °C altına kadar ısıtılıp çözünme işlemi sağlandıktan sonra, 25 °C'de su banyosunda soğumaya alındı. Yaklaşık 15-20 dk bekledikten sonra çıkarılıp, jelleşme olup olmadığı kontrol edildi. Jelleşme olmaması durumunda ise jelatörün miktarı 1'er mg artırılarak jel verinceye kadar bu işleme devam edildi. Jelleşmenin başladığı konsantrasyon MJK (mg/mL) olarak belirlendi. Bu deneme esnasında jelatörün 1 mg'nın 1 mL ilgili sıvıda çözünmemesi halinde, jelatör denenen sıvı için çözünmemiş olarak kabul edildi (Hanabusa ve ark. 1996).

#### 3.2.8.2. Jelin Erime Noktası Tayini ( $T_g$ )

Jelatörün, 10 mm'lik iç çaplı deney tüpünde 1 mL organik çözücüde hazırlanmış olan jelinin üzerine 0.250 gramlık çelik bir bilye bırakılarak yağ banyosunda, sıcaklığı dakikada 1 °C artacak şekilde ısıtma işlemi yapıldı. Bilyenin deney tüpündeki jelin dibine indiği sıcaklık  $T_g$ , jelin erime noktası olarak tespit edildi (Trivedi ve ark. 2004). Bu işlem farklı konsantrasyonlarda hazırlanan jellerle tekrarlandı. Bu değer bir jelatörün süper jelatör [ $<1\%(w/w)$ ] kategorisine girip girmediğinin belirlemek açısından önem arz etmektedir (Suzuki ve ark. 2002).

#### 3.2.8.3. $\Delta H_g$ Jelleşme Entalpisi Hesabı

Eğer jel-sol geçişi, kristallerin erimesi ile karşılaştırılabilir durumda ise, jel- sol geçiş entalpisi, van't Hoff denkleminde hesaplanabilir. Jelatörlerin çözücüler içerisindeki jelleşme entalpileri,  $\ln\%C_g$  (jelatör derişimi %w olarak) karşı  $1/T_g$ 'nin grafiğe geçirilmesi ile elde edilen doğruların eğiminden belirlendi (Seo ve Chang 2005).

$$\frac{d\ln C_g}{d1/T_g} = -\frac{\Delta H_g}{R} \quad R = 8,314 \text{ J/mol K}$$

Van't Hoff Denklemi

#### 3.2.8.4 Jel Yapısının SEM ile Karakterizasyonu

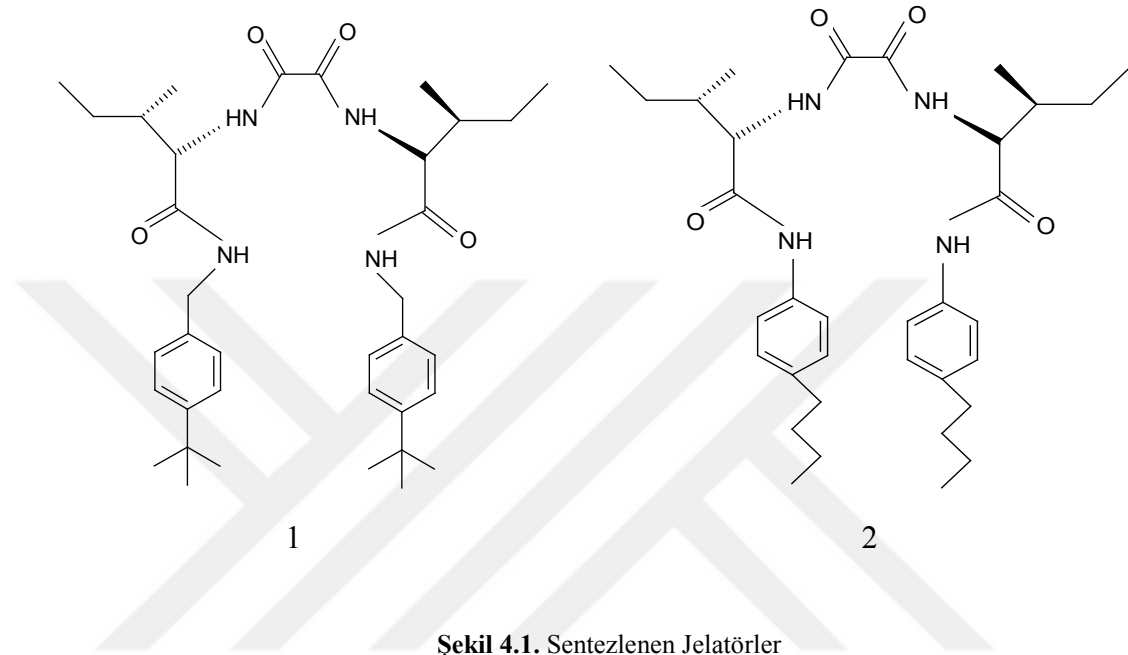
Organojelatörlerin, kendiliğinden oluşan nanofiberlerin birbirine dolanması ile üç-boyutlu ağ yapısı sayesinde organojel oluşturduğu iyi bilinmektedir (George ve Weiss, 2006). Organojelatörlerin bu şekildeki nanoyapıları elektron mikroskobu tekniği ile detaylı olarak gözlenebilir. Ayrıca SEM analizleri için örneklerin hazırlanması, jel örneklerinden çözücünün boşaltılmasını (deposition tekniği) izleyen vakumda jelin kurutulması ile hazırlanır.



## 4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

### 4.1. Tetraamit Jelatörlerin Sentezi

Bu tez kapsamında iki adet yeni  $C_2$ -simetrik kiral tetraamit jelatör (Şekil 4.1), sentezlenmiştir.



Sentezlenen jelatörlerin FTIR,  $^{13}C$  ve  $^1H$  NMR spektrumları ve element analizi alındı. FTIR spektrumlarına bakıldığında yapıların doğrulandığı görülmektedir (EK-3). Her bileşiğin yapısı büyük oranda benzer olduğu için spektrumların benzer olması beklenir. Beklendiği gibi spektrumlar oldukça benzerdir.  $3200-3300\text{ cm}^{-1}$  de amit N-H,  $3030-3050\text{ cm}^{-1}$  arasında aromatik C-H,  $2800-2900\text{ cm}^{-1}$  civarı alifatik pikler ve  $1650\text{ cm}^{-1}$  civarı C=O amit piki her iki spektrumda görülen ayırt edici pikler olup yapıların doğruluğunu kanıtlamak için yeterlidir. Benzer şekilde  $^{13}C$  spektrumları da yapıları çok bariz bir şekilde teyit etmektedir (EK-1, EK-2). Toplam pik sayısı, alifatik ve aromatik pik sayıları ve kuaterner karbon pik sayıları her iki bileşik için beklediği şekildedir. Pik listesi, materyal ve yöntem bölümünde verilmiştir. Ancak  $^1H$  NMR spektrumu beklediği gibi çıkmamıştır. Muhtemelen çözünürlükten kaynaklı veya ölçüm kaynaklı problemlerden dolayı spektrum iyi çekilememiştir. Piklerde beklenen yarımalar görülmemekte, pik alanı integrasyonları da bir bilgi vermeyecek şekilde çıkmıştır. Ancak tüm bunlara rağmen  $^1H$  NMR spektrumları da genel hatları ile yapıları doğrulamaktadır (EK-1, EK-2).

#### 4.2. Minimum Jelleşme Konsantrasyonu (MJK) Tayini

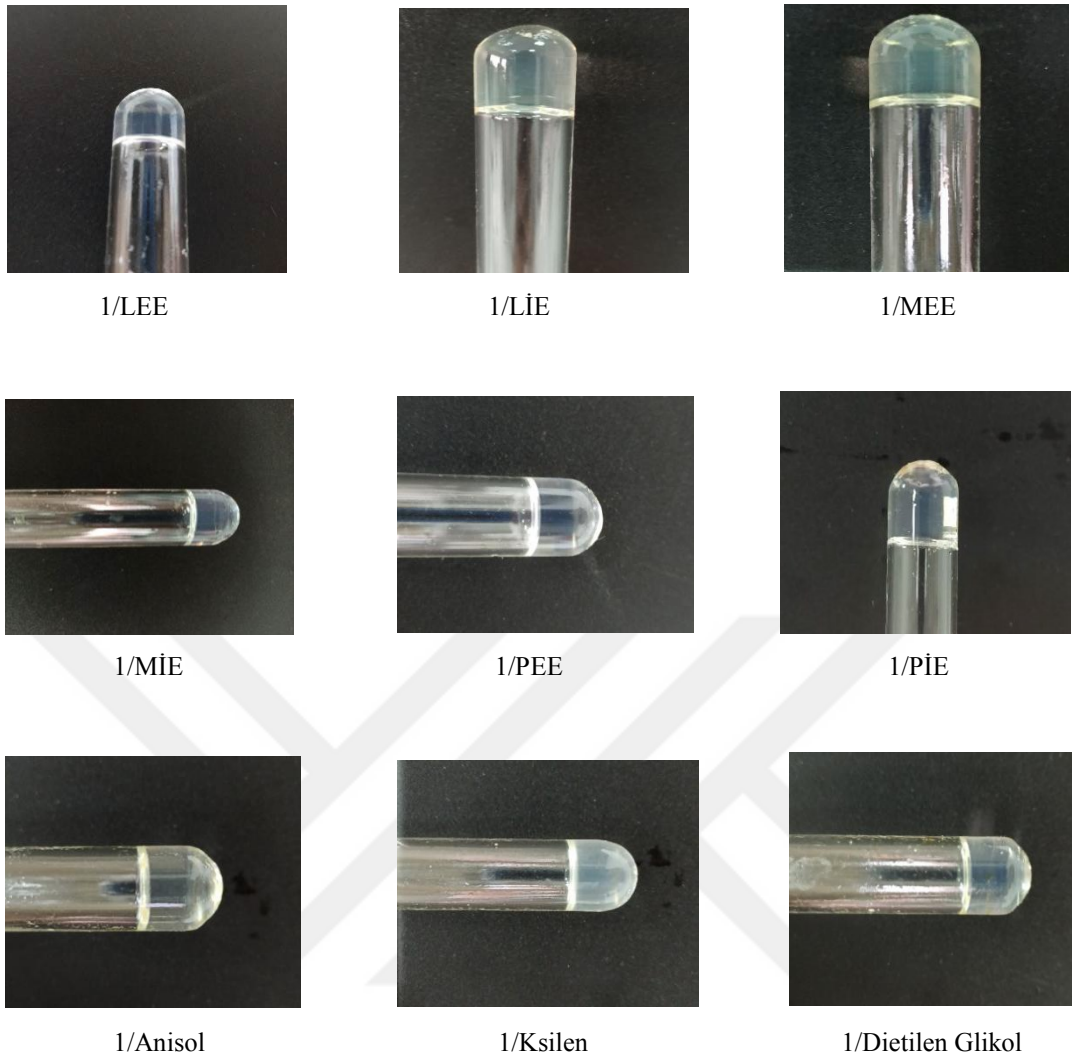
*L*-izolösin türevi tetraamit jelatörler, yağ asiti etil ve izopropil esterlerinde, anisol, ksilen, likit parafin, toluen, dietilen glikol, 1-dekanol, n-dodekan ve kloroform içinde jelleştirilerek minimum jelleşme konsantrasyonu (MJK) belirlendi.

**Çizelge 4.1.** Jelatörlerin (MJK) Değerleri (mg/mL)

Çözücü \ Jelatör	1 (mg/mL)	2 (mg/mL)
LEE	4 (TJ)	JY
LİE	2 (TJ)	JY
MEE	1 (TJ)	JY
MİE	5 (TJ)	JY
PEE	1 (TJ)	JY
PİE	1 (TJ)	JY
Anisol	5 (TJ)	JY
Ksilen	4 (TJ)	JY
Likit Parafin	JY	JY
Toluen	JY	JY
Dietilen Glikol	1 (TJ)	JY
1-dekanol	JY	JY
n-dodekan	JY	JY
Kloroform	JY	JY

LEE: Laurik asit Etil Ester, LİE: Laurik asit İzopropil Ester, PEE: Palmitik asit Etil Ester, PİE: Palmitik asit İzopropil Ester, MEE: Miristik asit Etil Ester, MİE: Miristik asit İzopropil Ester, TJ: Transparan Jel, JY: Jelleşme yok

Çizelge 4.1'den de görüldüğü üzere jelatörlerden 1 no'lu olanının jelleşme kabiliyetinin olduğu tespit edilmiştir. Jelatör denenilen jelleştirme sıvılarının çoğunu jelleştirmiştir. Ancak 2 no'lu jelatörün çözünürlük problemi olduğu için jelleşmediği görülmüştür. Genel olarak yağ asidi esterleri içindeki jelleşme yaygın çözücülere göre daha iyi olmuştur. Jellere ait fotoğraflar Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



**Şekil 4.2.** 1 no'lu Jelatörün MJK'da LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE, Anisol, Ksilen ve Dietilen Glikol Sıvılarındaki Jellerinin Fotoğrafları

### 4.3. Jelin Erime Noktası Tayini ( $T_g$ )

Çizelge 4.2 ve 4.3'te 1 jelatörünün sırasıyla yağ asidi esterleri (LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE) ve yaygın çözücüler (likit parafin, anisol, ksilen, toluen, dietil glikol, n-dodekan) içinde hazırlanan jellerinin, jelatörün jel matrisinde % kütlesine  $C_g$ : ( $\%W_j/W_m$ = jelatörün jel matrisindeki % kütlesi) karşı erime noktaları ( $T_g$ ) değişimi gösterilmiş olup, Şekil 4.3- 4.14'te ise bunlara ait grafikler verilmiştir.

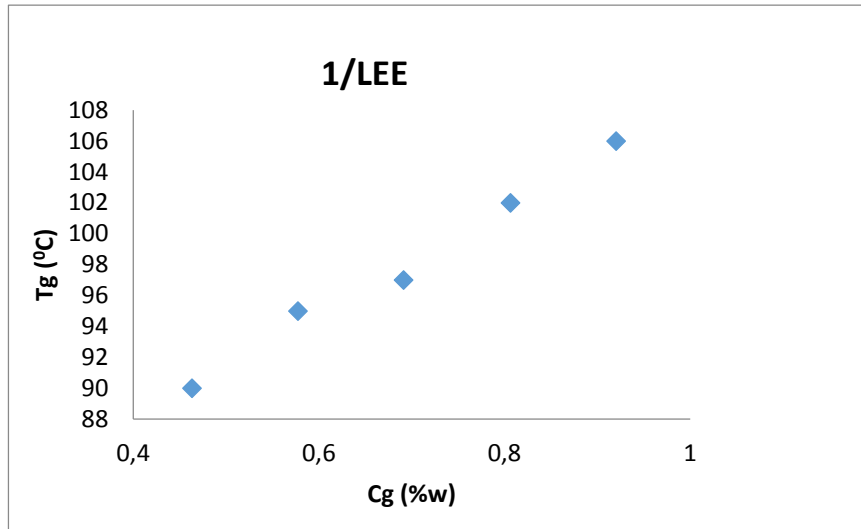
Çizelge 4.2 ve 4.3'den de görüldüğü üzere yağ asidi esterleri ile hazırlanan jellerin  $T_g$  değerlerinin, yaygın çözücüler içinde hazırlanan jellerin  $T_g$  değerlerine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca en yüksek  $T_g$  değerlerine sahip organojel, çözücüsü LEE olan jeldir.

**Çizelge 4.2.** 1 no'lu Jelatörün Yağ Asidi Esterleri (LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE) İçinde Hazırlanan Jellerinin, Jelatörün Jel Matrisinde % Kütlesine  $*C_g$ : (%Wj/ Wm= jelatörün jel matrisindeki % kütlesi) Karşı Erime Noktaları ( $T_g$ ) Değişimi

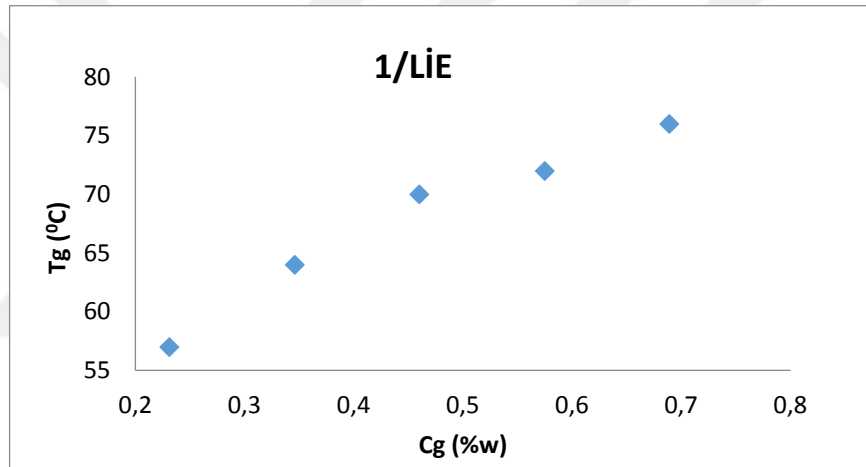
1/ LEE		1/LİE		1/MEE		1/MİE		1/PEE		1/PİE	
$*C_g$	$T_g$ (°C)	$*C_g$	$T_g$ (°C)	$*C_g$	$T_g$ (°C)	$*C_g$	$T_g$ (°C)	$*C_g$	$T_g$ (°C)	$*C_g$	$T_g$ (°C)
0.463	90	0.231	57	0.116	65	0.585	88	0.117	52	0.117	59
0.577	95	0.346	64	0.232	72	0.701	92	0.233	58	0.234	70
0.691	97	0.460	70	0.348	79	0.817	98	0.349	65	0.351	80
0.806	102	0.575	72	0.463	88	0.932	102	0.465	73	0.467	96
0.920	106	0.689	76	0.578	90	1.048	105	0.580	82	0.583	102

**Çizelge 4.3.** 1 no'lu Jelatörün Yaygın Çözücüler (Anisol, Ksilen, Dietilen Glikol) İçinde Hazırlanan Jellerinin, Jelatörün Jel Matrisinde % Kütlesine  $*C_g$ : (%Wj/ Wm= jelatörün jel matrisindeki % kütlesi) Karşı Erime Noktaları ( $T_g$ ) Değişimi

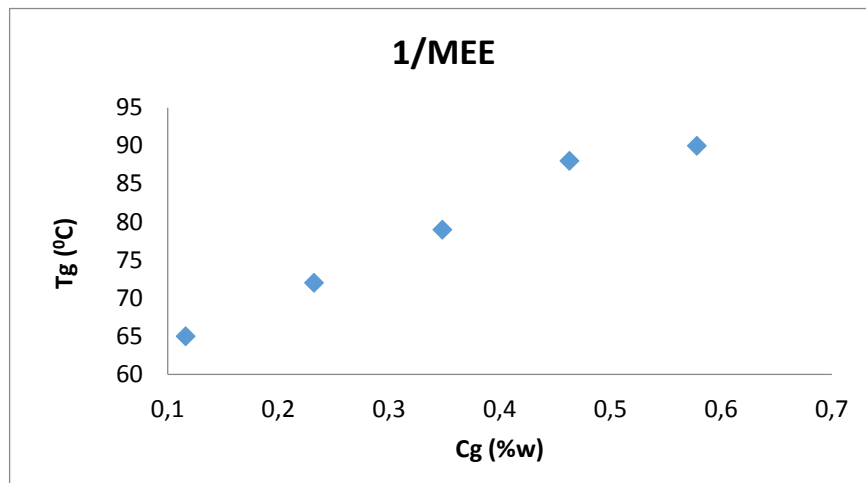
1/ Anisol		1/ Ksilen		1/ Dietilen Glikol	
$*C_g$	$T_g$ (°C)	$*C_g$	$T_g$ (°C)	$*C_g$	$T_g$ (°C)
0.500	50	0.459	33	0.089	42
0.599	52	0.573	37	0.179	47
0.699	58	0.687	41	0.268	51
0.798	60	0.801	45	0.357	55
0.896	69	0.914	52	0.445	59



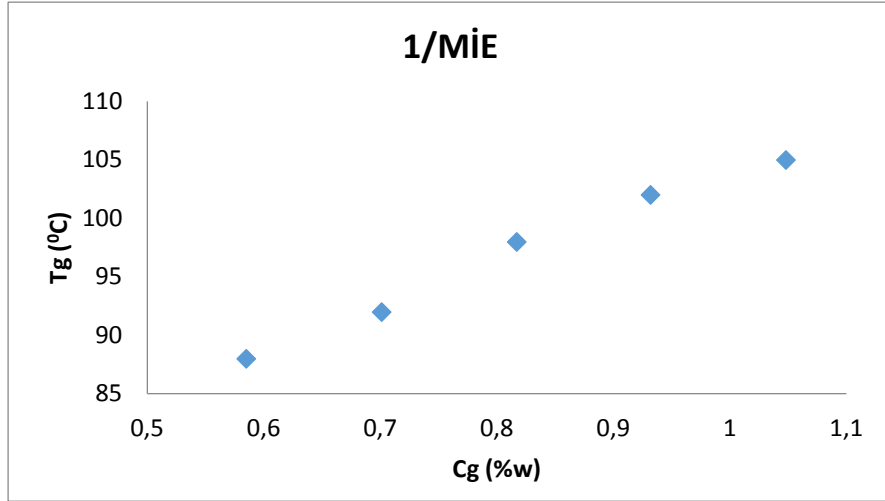
Şekil 4.3. 1 no'lu Jelatörün LEE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine  $C_g$  (%W)/ $T_g$  Bağlı Olarak Değişimi



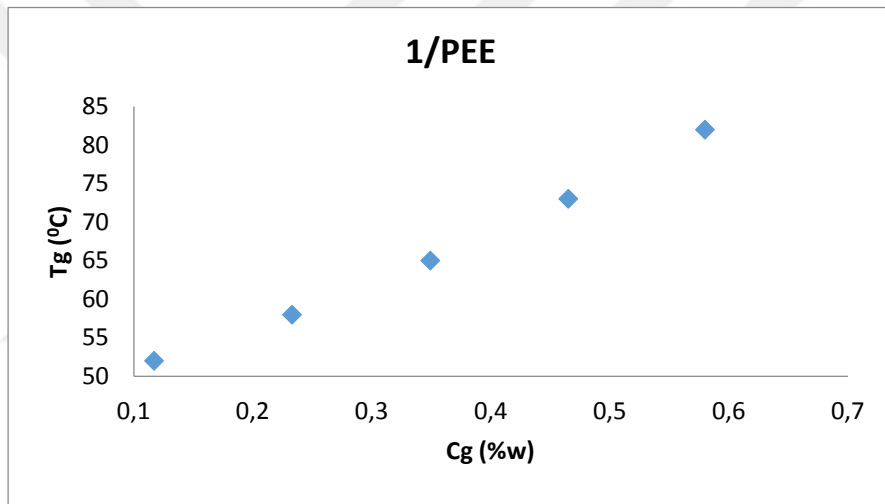
Şekil 4.4. 1 no'lu Jelatörün LİE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine  $C_g$  (%W)/ $T_g$  Bağlı Olarak Değişimi



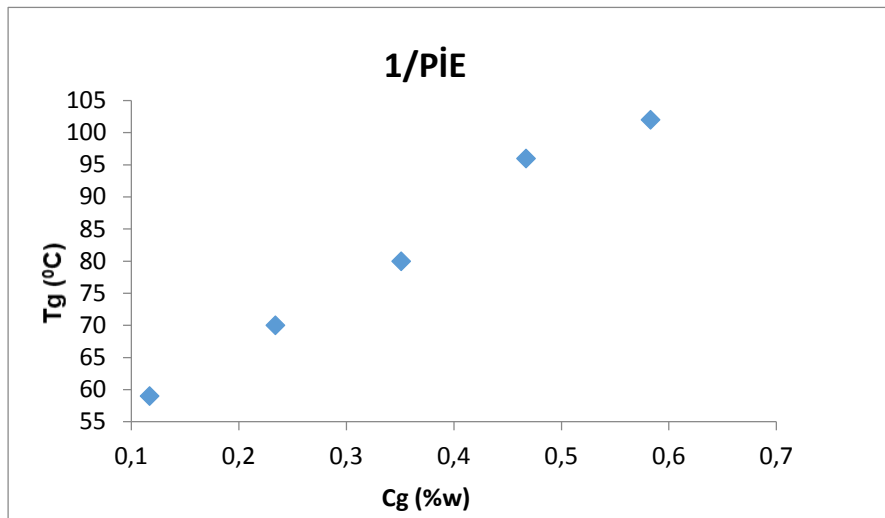
Şekil 4.5. 1 no'lu Jelatörün MEE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine  $C_g$  (%W)/ $T_g$  Bağlı Olarak Değişimi



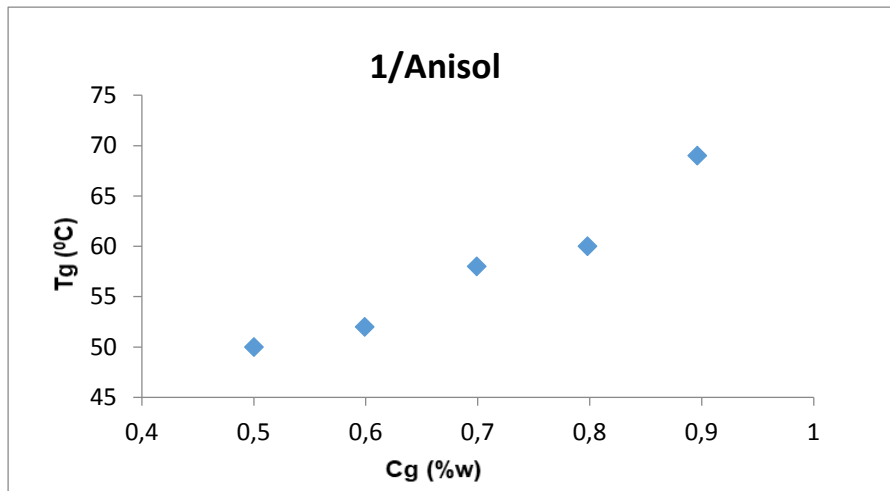
**Şekil 4.6.** 1 no'lu Jelatörün MİE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine  $C_g$  (%W)/ $T_g$  Bağlı Olarak Değişimi



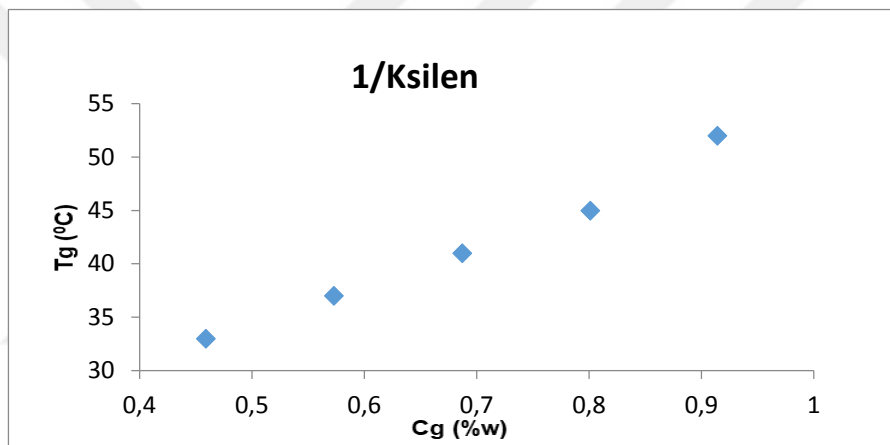
**Şekil 4.7.** 1 no'lu Jelatörün PEE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine  $C_g$  (%W)/ $T_g$  Bağlı Olarak Değişimi



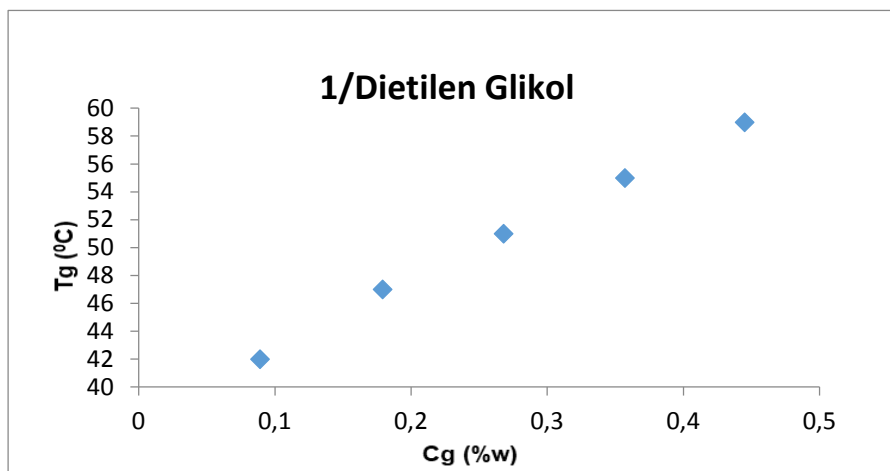
**Şekil 4.8.** 1 no'lu Jelatörün PİE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine  $C_g$  (%W)/ $T_g$  Bağlı Olarak Değişimi



**Şekil 4.9.** 1 no'lu Jelatörün Anisol Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine  $C_g$  (%W)/ $T_g$  Bağlı Olarak Değişimi

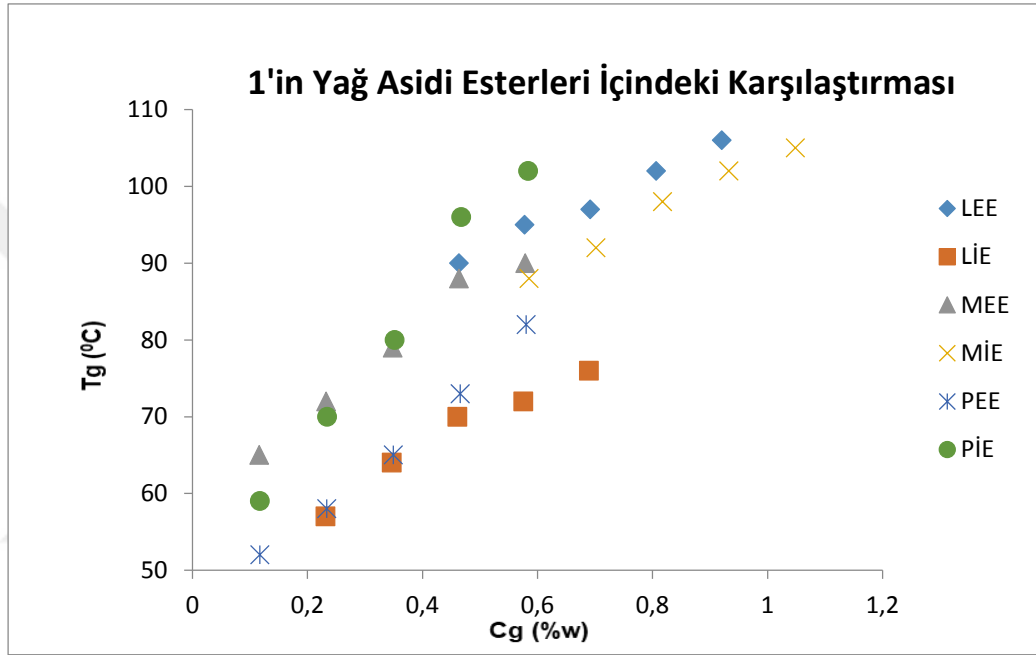


**Şekil 4.10.** 1 no'lu Jelatörün Ksilen Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine  $C_g$  (%W)/ $T_g$  Bağlı Olarak Değişimi

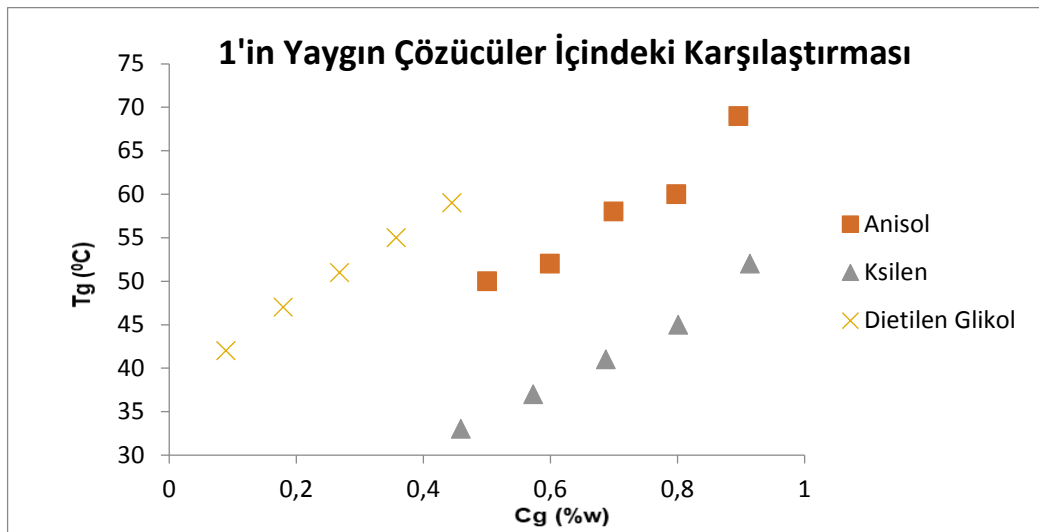


**Şekil 4.11.** 1 no'lu Jelatörün Dietilen Glikol Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine  $C_g$  (%W)/ $T_g$  Bağlı Olarak Değişimi

1 no'lu jelatörün yağ asidi esterleri (Şekil 4.12) ve yaygın çözücüler (Şekil 4.13) içindeki jelleri için, %w ile  $T_g$  arasındaki değişim toplu olarak verilmiştir. Buna göre jelatörlerin  $T_g$  değerlerinin jelin derişimine bağlı olarak arttığı görüldü. Ayrıca yağ asidi esterleri içinde olan karşılaştırmada LEE, LİE, MEE, MİE ve PİE içinde hazırlanan jellerin  $T_g$  değerlerinin birbirine yakın olduğu ancak PEE ile hazırlanan jelin daha düşük  $T_g$  değerlerine sahip olduğu tespit edildi. Yaygın çözücüler içinde hazırlanan jellerin  $T_g$ 'lerine bakıldığında ise en düşük değerlerin ksilen ile hazırlanan jel olduğu görülmektedir.



Şekil 4.12. 1 no'lu Jelatörün Yağ Asidi Esterleri İçinde Hazırlanan Jellerinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine  $C_g$  (%W)/ $T_g$  Bağlı Olarak Değişimi



Şekil 4.13. 1 no'lu Jelatörün Yaygın Çözücüler İçinde Hazırlanan Jellerinin ( $T_g$ ) Erime Noktasının Jelatör Derişimine  $C_g$  (%W)/ $T_g$  Bağlı Olarak Değişimi

#### 4.4. $\Delta H_g$ Jelleşme Entalpisi Hesabı

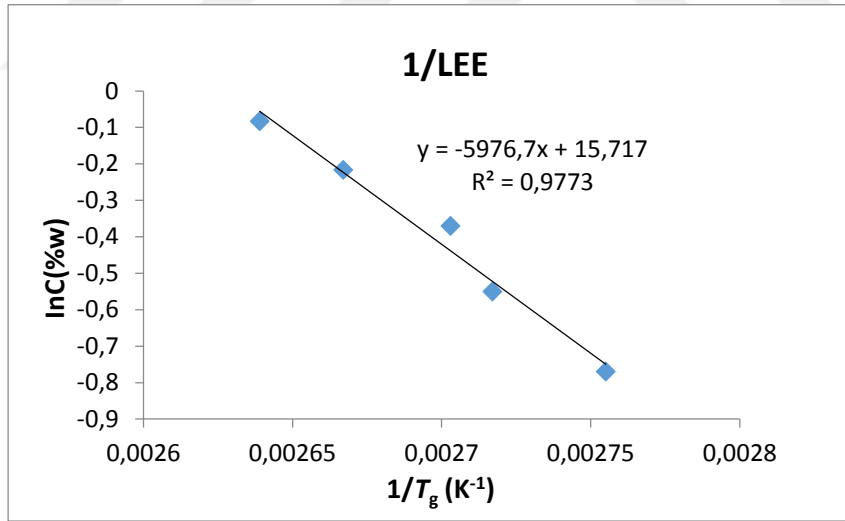
Çizelge 4.4 ve Çizelge 4.5'te 1 no'lu jelatörün yağ asidi esterleri (LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE) ve yaygın çözücüler (anisol, ksilen, dietilen glikol) içinde hazırlanan jellerinin  $\ln C_g$  (%w) karşı  $1/T_g$  ile değişimi gösterilmiş olup sırasıyla Şekil 4.14-4.22'de bunlara ait grafikler verilmiştir. Elde edilen doğruların eğiminden jelleşme entalpileri olan  $\Delta H_g$  belirlenerek Çizelge 4.6'da verilmiştir.

**Çizelge 4.4.** 1 no'lu Jelatörün Yağ Asidi Esterleri (LEE, LİE, MEE, MİE, PEE, PİE) İçinde Hazırlanan Jellerinin,  $\ln C_g$  (%w) Karşı  $1/T_g$  Değişim Değerleri

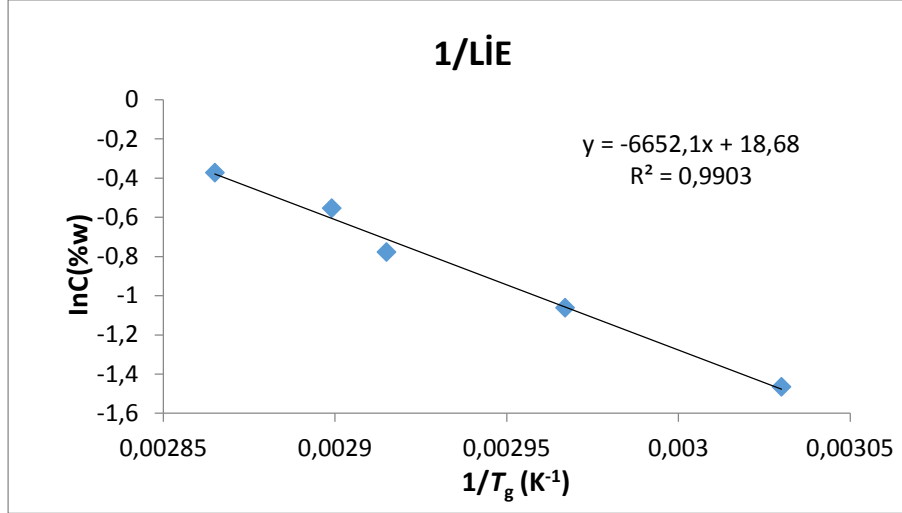
1/ LEE		1/LİE		1/MEE		1/MİE		1/PEE		1/PİE	
$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ (K <sup>-1</sup> )	$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ (K <sup>-1</sup> )	$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ (K <sup>-1</sup> )	$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ (K <sup>-1</sup> )	$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ (K <sup>-1</sup> )	$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ (K <sup>-1</sup> )
-0.770	0.002755	-1.465	0.003030	-2.154	0.002959	-0.536	0.002770	-2.146	0.003077	-2.146	0.003012
-0.550	0.002717	-1.061	0.002967	-1.461	0.002899	-0.355	0.002740	-1.457	0.003021	-1.452	0.002915
-0.370	0.002703	-0.777	0.002915	-1.056	0.002841	-0.202	0.002695	-1.053	0.002959	-1.047	0.002833
-0.216	0.002667	-0.553	0.002899	-0.770	0.002770	-0.070	0.002667	-0.766	0.002890	-0.761	0.002710
-0.083	0.002639	-0.373	0.002865	-0.548	0.002755	0.047	0.002646	-0.545	0.002817	-0.540	0.002667

**Çizelge 4.5.** 1 no'lu Jelatörün Yaygın Çözücüler (Anisol, Ksilen, Dietilen Glikol) İçinde Hazırlanan Jellerinin,  $\ln C_g$  (%w) Karşı  $1/T_g$  Değişim Değerleri

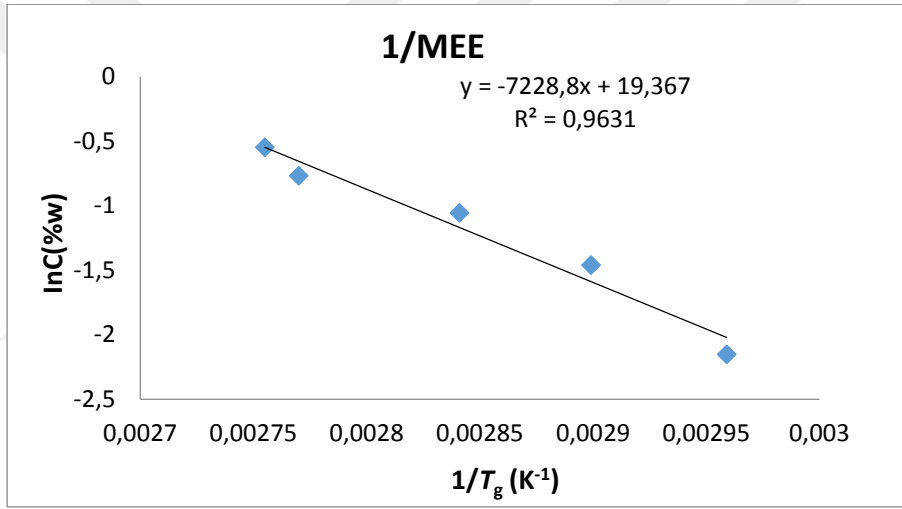
1/Anisol		1/ Ksilen		1/ Dietilen Glikol	
$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ ( $K^{-1}$ )	$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ ( $K^{-1}$ )	$\ln C_g$ (%w)	$1/T_g$ ( $K^{-1}$ )
-0.693	0.003096	-0.779	0.003268	-2.419	0.003175
-0.513	0.003077	-0.557	0.003226	-1.720	0.003125
-0.358	0.003021	-0.375	0.003185	-1.317	0.003086
-0.226	0.003003	-0.222	0.003145	-1.030	0.003049
-0.110	0.002924	-0.090	0.003077	-0.810	0.003012



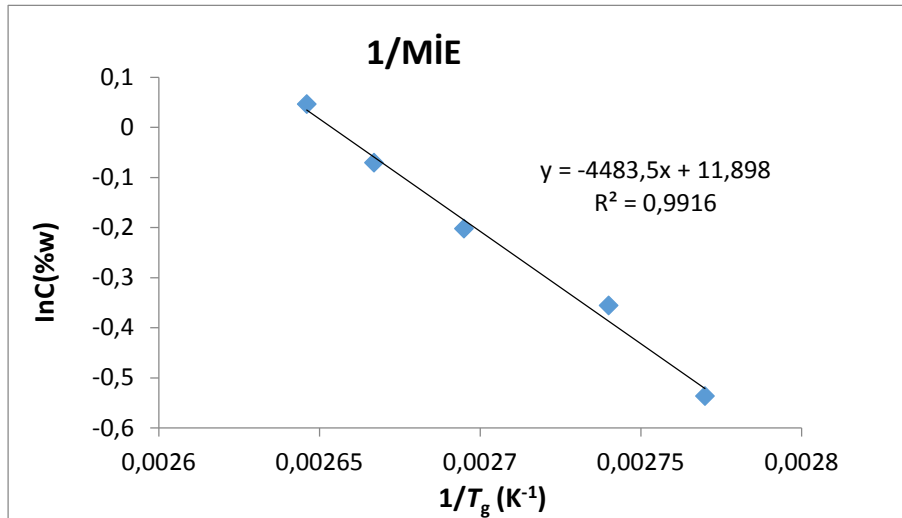
**Şekil 4.14.** 1 no'lu Jelatörün LEE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin Van't Hoff Grafiği



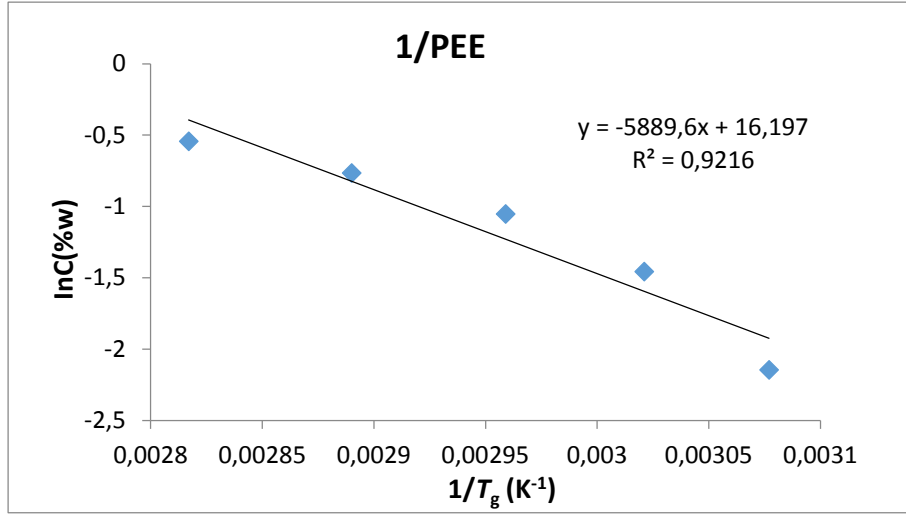
Şekil 4.15. 1 no'lu Jelatörün LiE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin Van't Hoff Grafiği



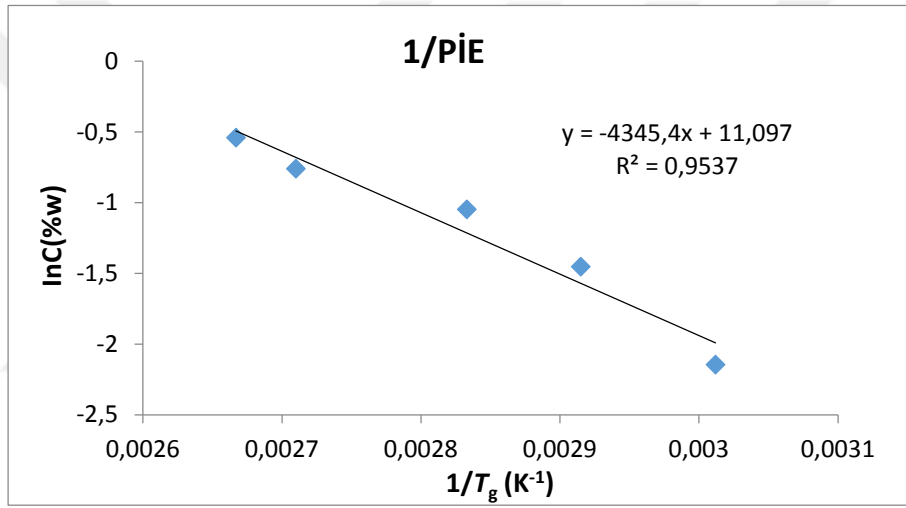
Şekil 4.16. 1 no'lu Jelatörün MEE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin Van't Hoff Grafiği



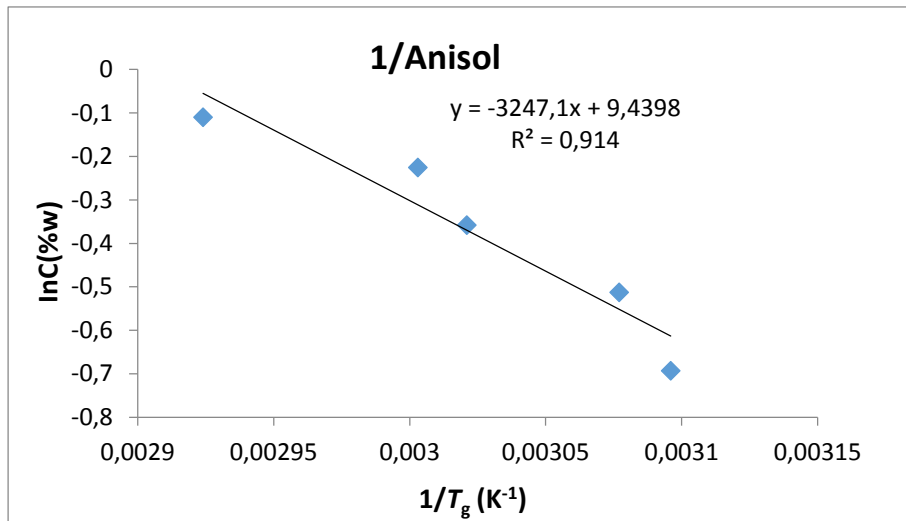
Şekil 4.17. 1 no'lu Jelatörün MiE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin Van't Hoff Grafiği



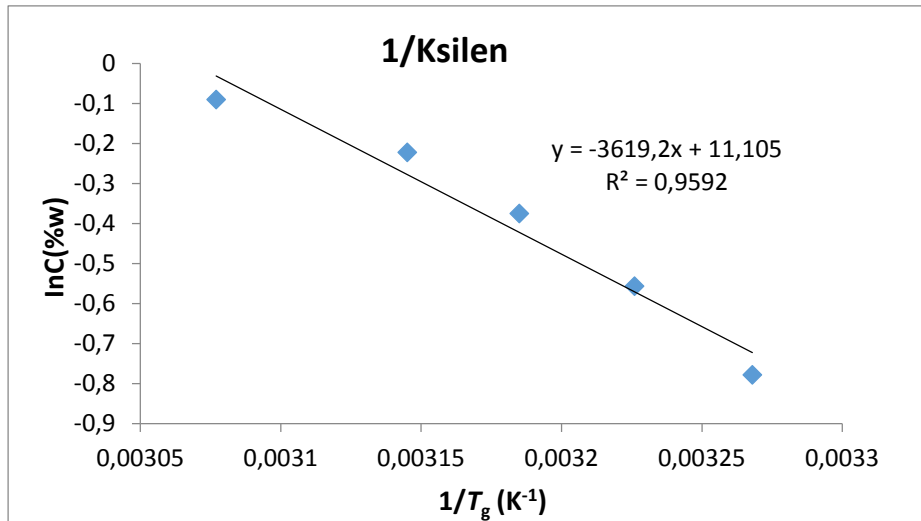
Şekil 4.18. 1 no'lu Jelatörün PEE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin Van't Hoff Grafiği



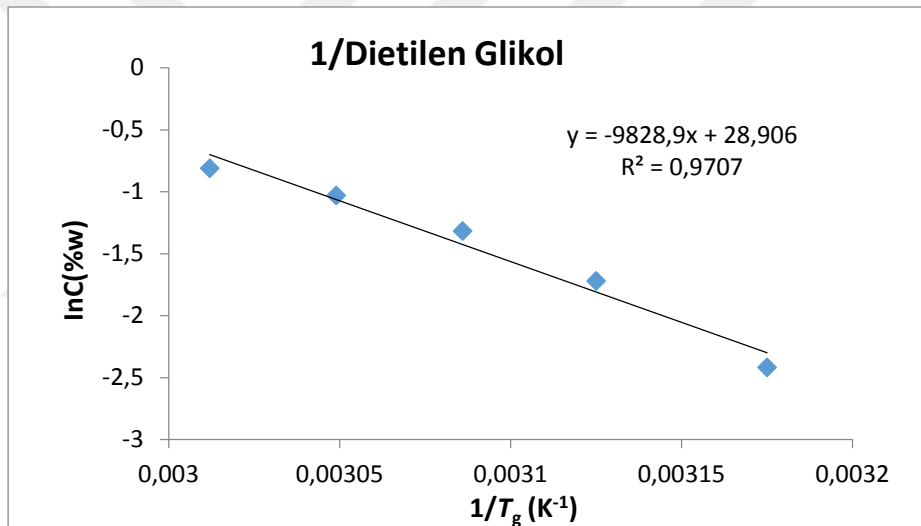
Şekil 4.19. 1 no'lu Jelatörün PİE Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin Van't Hoff Grafiği



Şekil 4.20. 1 no'lu Jelatörün Anisol Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin Van't Hoff Grafiği

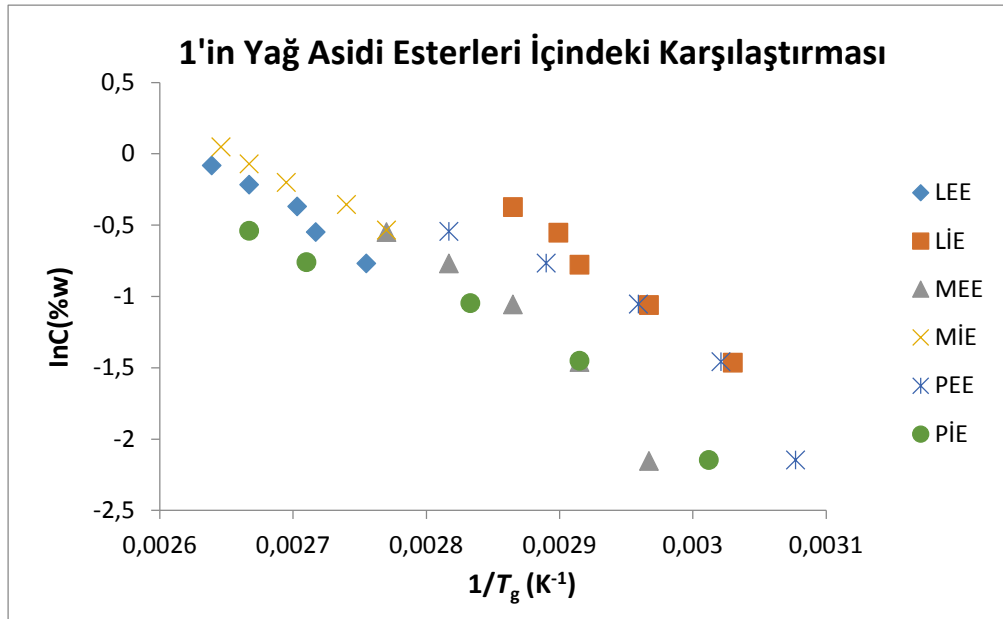


Şekil 4.21. 1 no'lu Jelatorün Ksilen Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin Van't Hoff Grafiği

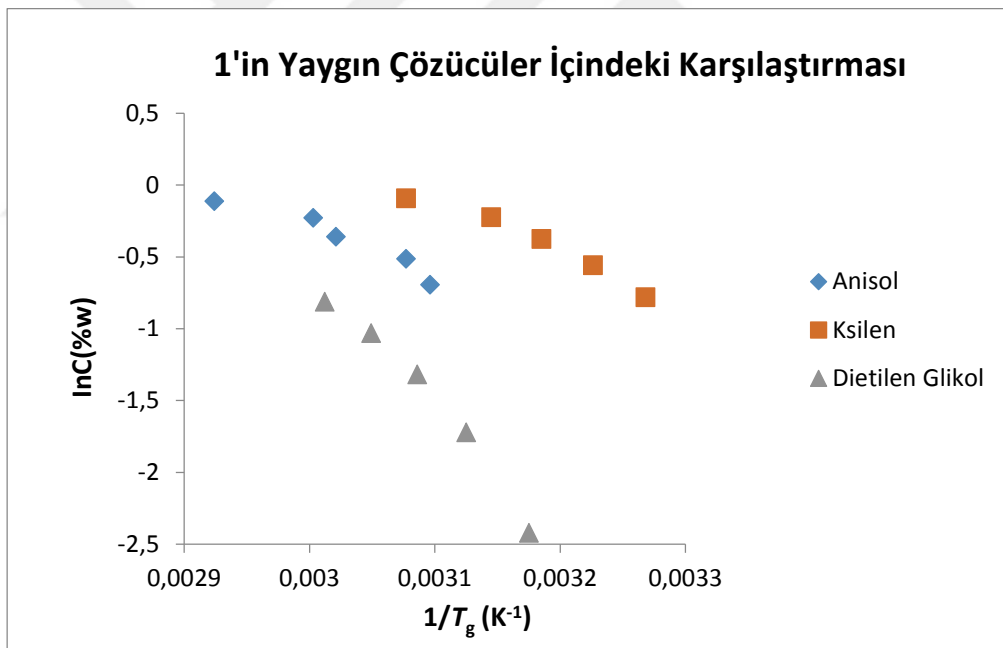


Şekil 4.22. 1 no'lu Jelatorün Dietilen Glikol Çözücüsünde Hazırlanan Jelinin Van't Hoff Grafiği

Aşağıda 1 no'lu jelatorün yağ asidi esterleri (Şekil 4.23) ve yaygın çözücüler (Şekil 4.24) içindeki jelleri için,  $\ln C (\%w)$  ile  $1/T_g (K^{-1})$  arasındaki değişim toplu olarak verilmiştir.



Şekil 4.23. 1 no'lu Jelatörün Yağ Asidi Esterleri İçinde Hazırlanan Jellerinin Van't Hoff Grafikleri



Şekil 4.24. 1 no'lu Jelatörün Yaygın Çözücüler İçinde Hazırlanan Jellerinin Van't Hoff Grafikleri

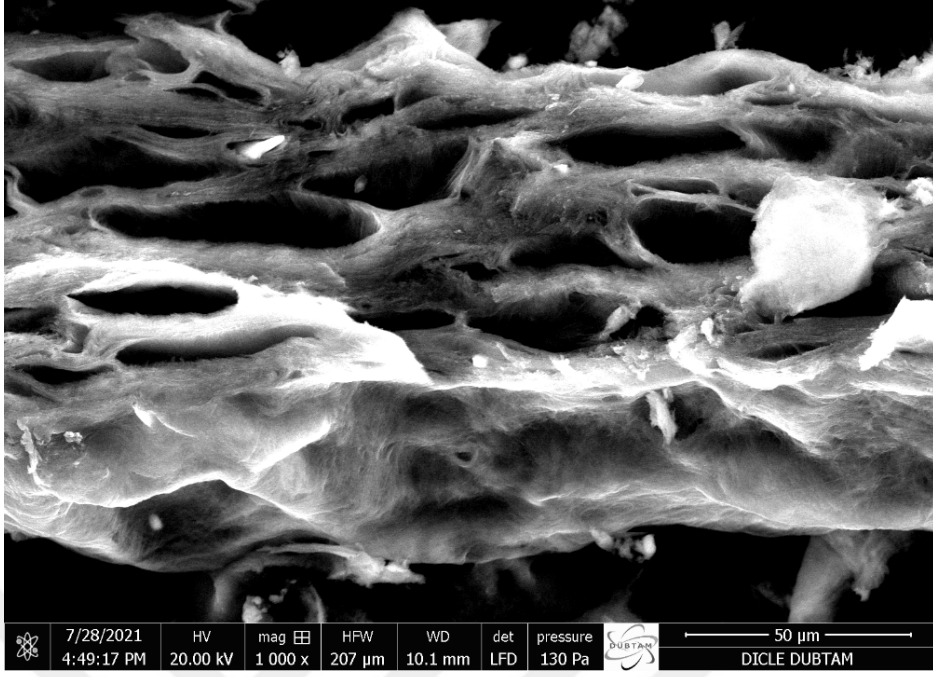
**Çizelge 4.6.** 1 no'lu Jelatörün Van't Hoff Grafiklerinden Yararlanılarak Hesaplanan Jel-Sol Geçiş Entalpileri  $\Delta H_g$  (kJ mol<sup>-1</sup>)

Jelatör \ Çözücü	1 $\Delta H_g$ (kJ)
LEE	49.690
LİE	55.306
MEE	60.100
MİE	37.276
PEE	48.966
PİE	36.128
Anisol	26.996
Ksilen	30.090
Dietilen Glikol	81.717

Çizelge 4.6'dan da görüldüğü üzere tüm çözücüler içinde en yüksek  $\Delta H_g$  değeri 81.717 kJ mol<sup>-1</sup> ile çözücünün dietilen glikol olduğu, en düşük  $\Delta H_g$  değeri 26.996 kJ mol<sup>-1</sup> ile çözücünün anisol olduğu jellerdir. Yağ asidi esterleri içinde en yüksek  $\Delta H_g$  değeri 60.100 kJ mol<sup>-1</sup> ile çözücünün MEE olduğu jel, en düşük  $\Delta H_g$  değeri ise 36.128 kJ mol<sup>-1</sup> ile çözücünün PİE olduğu jeldir.

#### 4.5. Jel Yapısının SEM ile Karakterizasyonu

1 no'lu jelatörden 4 mg alınarak, 1 mL dietilen glikol içinde jel hazırlandı. Dietilen glikol freeze drying işlemi ile uzaklaştırıldı. Freeze drying işlemi 24 saat boyunca uygulanarak örnek SEM analizine hazır hale getirildi. Elde edilen kserojel formunun görüntüsü Şekil 4.25'de görülmektedir. Fotoğrafta, jelin oluşabilmesi için gereken birbirine dolaşık ağ yapısı (network) net bir şekilde gözükmemektedir.



Şekil 4.25. 1 no'lu Jelatörün Dietilen Glikol İçinde Hazırlanmış Jeline Ait SEM Görüntüsü

## 5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

### 5.1. Sonuçlar

Jeller, günlük hayattaki kullanım alanları gıda, tıp, biyomateryal, kozmetik ve diğer teknolojilerin geniş bir yelpazesinde uygulamaya sahip benzersiz malzemelerdir. Düşük molekül ağırlıklı organojelatörler (LMOG's), kolay sentezlenebilmesi, ayarlanabilir işlevselliği ve düşük minimum jelleşme konsantrasyonları (MGC) dahil olmak üzere birçok avantaja sahiptir. Bu da onları kontrollü ilaç salınımı, kimyasal algılama ve çevresel iyileştirme gibi uygulamalar için ilgi çekici malzemeler haline getirmiştir.

Yağ sızıntısı geri kazanımı için geleneksel yöntemler, yanma, yağ sorbent malzemeleri kullanılarak mekanik arıtma, dispersant tarafından kimyasal arıtma ve mikroorganizmalar ile biyoremediasyon içerir. Tüm bu süreçler zaman alıcı, ekonomik olmaması, toksik kalıntıların serbest kalması gibi dezavantajları olduğundan son zamanlarda düşük molekülü organojelatörler, petrol sızıntılarını azaltmak için alternatif olarak büyük önem kazanmıştır.

İlaç moleküllerinin deriden geçişi veya deri içine ilaç verilmesinin oldukça problemlili olma ihtimali vardır. Geçirgenlik arttırıcıların kullanımı, deri içine ilaç moleküllerinin geçişini arttırmak için kullanılan çeşitli metodlar arasındadır. Yağ asidi esterleri ve ilgili alkollerin ilaç geçirgenlik arttırıcıları olarak kullanımı, hem lokal hem de transdermal ilaç verilmesi bakımından büyük önem arz etmektedir.

Bu uygulama modu, özellikle mide tahrişi, ishal, bulantı, karın ağrısı ve şişkinlik gibi non-steroidal antiinflamatuar ilaç (NSAID)'lerin oral uygulaması ile bağlantılı olan tipik yan etkileri ortadan kaldırmaya yardımcı olabilmektedir. Bundan başka, eklem iltihabında (artrit), daha iyi tedavi koşulları sağlamak üzere oral tedaviyi tamamlayıcı bir yol olarak kullanılabilirler.

İlaç taşıyıcı jel formülasyonların topikal olarak uygulanabilmesi için, deriden geçiş probleminin olmaması; yani deri yoluyla ilaç verilmeye elverişli olması; ayrıca jelatörün ve diğer ingredientlerin (yardımcı maddeler), formülasyon içerisindeki yüzde bileşimlerinin düşük olması; jelatör ve jel içine hapsedilen sıvının, biyouyumlu malzemelerden seçilmesi; jelatör ve jelleştirme sıvısının vücudumuzun tanıdığı işlevsel grupları içermesi, istenen özelliklerdir.

Lesitin ve diğer doğal kaynaklı düşük mol ağırlıklı organojelatörler, jelatör olarak kullanılmalarına rağmen; ilaç taşıyıcı sistem olarak pahalı sistemlerdir. Ayrıca büyük

ölçekli üretimleri mümkün olmadığından; bu doğal hammaddelerin yerine, amino asit bazlı, yeni sentetik organojelatörlerin dizayn edildiği görülmektedir.

Sentezlediğimiz jelatörlerden 1 numaralı olan kozmetik ve ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılan çözücülerin çoğuyla belli konsantrasyonlarda jel vermiştir. 2 numaralı jelatörün çözünme problemi olduğu için denenilen çözücülerde jel vermemiştir.

1 no'lu jelatör denediğimiz çözücülerden yağ asidi esterlerinin tümüyle jel vermiştir, yaygın çözücülerden ise anisol, ksilen ve dietilen glikol içinde jel oluşturmuştur. Ancak likit parafin, toluen, 1-dekanol, n-dodekan ve kloroform içinde jel vermemiştir. En düşük MGC değerleri MEE, PEE, PİE ve dietilen glikolde 1 mg/mL olarak bulunmuştur. En yüksek MGC değerleri ise MİE ve anisolde 5 mg/mL olmuştur. 2 no'lu bileşik denenilen çözücüler içinde 1 no'lu bileşiğe göre daha az çözünmüştür. Bunun 2 no'lu bileşiğin 1 no'lu bileşikten farklı olarak içerdiği yan gruptan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ayrıca jelatörlerin farklı derişimlerde hazırlanan jelleri için belirlenen jel-sol geçiş sıcaklıklarının ( $T_g$ ), jelatör derişimlerinin artırılması ile jellerin termal kararlıklarının arttığı görülmektedir. Tablolar incelendiğinde en yüksek  $T_g$  değerleri, LEE ile hazırlanan jellerde elde edilmiştir. LEE içerisinde düşük jelatör derişimlerinde bile yüksek  $T_g$  değerleri elde edilmiştir.

Sol-gel geçiş entalpisine baktığımızda ise 1 no'lu jelatör için en yüksek  $\Delta H_g$  değerinin  $81.717 \text{ kJ mol}^{-1}$  ile dietilen glikol ile hazırlanan jelin olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı şekilde en düşük  $\Delta H_g$  değeri  $26.996 \text{ kJ mol}^{-1}$  ile anisol ile hazırlanan jelde hesaplanmıştır.

Hazırlanan jelatörler, düşük mol kütleli olmaları nedeniyle vücuttan atılma kolaylığı açısından polimerik jelatörlere göre daha avantajlıdır. Ayrıca jelleşme için gereken jelatör miktarının düşük olması; kozmesötik için avantaj sağlamaktadır. Bütün bunlar jelatör-jelleştirici sıvısının biyoyumluluğunu göstermektedir.

Kullanılan jelleştirme sıvılarının yağ asitleri esterleri gibi ilaç endüstrisinde kullanılan sıvılar olması, jelatör yapısı için yağ asitleri ve izolösin amino asidi gibi biyoyumlu malzemeler seçilmesi; insan vücudunun tanıdığı amit fonksiyonel grubu içermeleri nedenleriyle hazırlanan organojeller potansiyel ilaç taşıyıcı olarak kullanılabilirler.

## 5.2. Öneriler

Jelatörlerin yan grupları ya da aminoasit kısımları değiştirilerek yeni organojelatörler sentezlenebilir. Ayrıca sentezlemiş olduğumuz jelatörlerden 1 numaralı olanının yağ asidi esterlerinin tamamıyla jel vermesi ve MJK değerlerinin düşük olması, potansiyel ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabileceğini göstermektedir. İlaç olarak NSAIDs (Naproksen, İbuprofen, Florbiprofen, Aspirin) kullanılabilir.

Jellere ilaç dışında vitaminler (E ve C vitamini gibi) ve antiaging ajanlar da (yaşlanma karşıtı) yüklenerek bölgesel uygulamalarda çalışmaları incelenebilir.



## 6. KAYNAKLAR

- Abdallah, D. J., Weiss, R. G., 2000, Organogels and low molecular mass organic gelators, *Adv Mater*, 12, 1237-1247.
- Abdellatif, M. M., Ibrahim, S., Nomura, K. 2020, Efficient and ecofriendly low-molecular-weight gelators based on L-phenylalanine as promising remediation tool for oil pollution, *J. King Saud Univ. Sci.*, 32, 946-951.
- Aydın, S., 2019, Yeni C<sub>2</sub>-simetrik kiral tetraamit bileşiklerin sentezi ve antioksidan özelliklerinin incelenmesi, Yüksek lisans Tezi, *Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Batman, 32-40.
- Bachhav, Y., Patravale, V., 2010, Formulation of meloxicam gel for topical application: *in vitro* and *in vivo* evaluation, *Acta. Pharm.*, 60, 153-163.
- Bastiat, G., Leroux, J.C., 2009, Pharmaceutical organogels prepared from aromatic amino acid derivatives, *J. Mater. Chem.*, 19, 3867-3877.
- Belgamwar, V. S., Pandey, M. S., Chauk, D. S., Surana, S. J., 2008, Pluronic Lecithin Organogel, *Asian Journal of Pharmaceutics*, 134-138.
- Bhattacharya, S., and Krishnan-Ghosh, Y., 2001, First report of phase selective gelation of oil from oil/water mixtures. Possible implications toward containing oil spills, *Chem. Commun.*, 2, 185-186.
- Boekhoven, J., Brizard, A. M., Stuart, M. C. A., Florusse, L., Raffy, G., Guerso, A. Del, and van Esch, J. H., 2016, Bio-inspired supramolecular materials by orthogonal self-assembly of hydrogelators and phospholipids, *Chem. Sci.*, 7, 6021- 6031.
- Brizard, A., Oda, R., Huc, I., 2005, Chirality effects in self-assembled fibrillar Networks, *Top. Curr. Chem.*, 256, 167-218.
- Buerkle, L. E., Rowan, S. J., 2012, Supramolecular gels formed from multi-component low molecular weight species, *Chem. Soc. Rev.*, 41, 6089-6102.
- Ceylan, D., 2007, Superfast responsive, tough organogels based on butyl rubber / Butil kauçuk esaslı hızlı cevap veren dayanıklı organojeller, Yüksek lisans Tezi, *İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 13-14.
- Ceylan, D., Okay, O., 2007, Macroporous polyisobutylene gels: A novel tough organogel with superfast responsivity, *Macromolecules*, 40, 8742-8749.
- Chowdhury, S. R., Nandi, S. K., Podder, D. and, Haldar, D., 2020, Conformational heterogeneity and self-assembly of  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ - hybrid peptides containing fenamic acid: multistimuli-responsive phase-selective gelation, *ACS Omega*, 5 (5), 2287-2294.
- Coubrough, H. M., Jones, C. D., Yuft, D. S., Steed, J. W., 2018, Gelation by histidine-derived ureas, *Supramol. Chem.*, 30, 384-394.

- Couffin-Hoarau, A.C., Motulsky, A., Delmas, P., Leroux., 2004, In situ forming pharmaceutical organogels based on the self-assembly of L-alanine derivatives, *Pharmaceutical Research*, 21 (3), 454-457.
- Çolak, M., Baris, D., Pirinçcioğlu, N., Hoşgören, H., 2017, Novel bis(aminoalcohol)oxalamide organogelators and their diglycolyamide analogs: evaluation of gelation efficiency in various organic fluids, *Turkish Journal of Chemistry*, 41, 658-671.
- Dave, D. and Ghaly, A. E., 2011, Remediation technologies for marine oil spills: a critical review and comparative analysis, *Am. J. Environ. Sci.*, 7 (5), 423-440.
- De Loos, M., Feringa, B.L., Van Esch, J. H., 2005, Design and application of selfassembled low molecular weight hydrogels, *European Journal of Organic Chemistry*, 17, 3615-3631.
- Doğu, S., 2009, Bütil kauçuk esaslı organojeller: hazırlama koşullarının etkisi, Yüksek lisans tezi, *İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 1-70.
- Draper, E. R., Adams, D. J., 2017, Low-molecular-weight gels: the state of the art, *Chem.*, 2 (5), 716-731.
- Ermiş, S. 2007. Terbinafinin Yarı Katı İlaç Şekilleri Üzerinde Çalışmalar. Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 18.
- Fairman, R., Akerfeldt, K.S., 2005, Peptides as novel smart materials, *Current Opinion in Structural Biology*, 15, 453-463.
- Fan, K., Wang, X., Yang, H., Gao, L., Han, G., Zhou, L. and Fang, S., 2020, Semiquantitative naked-eye detection of Cu(II) with a standard colorimetric card via a hydrogel-coated paper sensor, *Anal. Methods*, 12 (12), 1561-1566.
- Fawell, J., Bailey, K., Chilton, J., Dahi, E., Lennon, M., Jackson, P., Fawell, J., 2006, *Fluoride in Drinking-water*, WHO Press: Switzerland.
- Fingas, M., 2015, Handbook of Oil Spill Science and Technology, *Wiley*, US.
- Friggeri, A., Feringa, B. L., Esch, J. Van., 2004, Entrapment and releas of quinoline derivatives using a hydrogel of a low molecular weight gelator, *J. of Controlled Release*, 97, 241-248.
- Frkanec, L., Zinic, M., 2010, Chiral bis(amino acid)- and bis(amino alcohol)-oxalamidegelators. Gelation properties, self-assembly motifs and chirality effects, *Chem. Commun.*, 4, 522-537.
- Gao, J., Wu, S. and Rogers, M. A., 2012, Harnessing Hansen solubility parameters to predict organogel formation, *Journal of Materials Chemistry*, 22, 12651-12658.

- Geng, H., Ye, L., Zhang, A. Y., Li, J. and Feng, Z. G., 2016, Low-molecular-weight organo-and hydrogelators based on cyclo (L-Lys-L-Glu), *Langmuir*, 32, 4586-94.
- George, M., Weiss, R. G., 2006, Molecular organogels. Soft matter comprised of low-molecular-mass organic gelators and organic liquids, *Acc. Chem. Res.*, 39, 489-497.
- Gong, Y., Zhao, X., Cai, Z., O'Reilly, S. E., Hao, X. and, Zhao, D., 2014, A review of oil, dispersed oil and sediment interactions in the aquatic environment: influence on the fate, transport and remediation of oil spills, *Mar. Pollut. Bull.*, 79, 16-33.
- Gronwald, O., Shinkai, S., 2001, Sugar-integrated gelators of organic solvents, *Chem. A Eur. Jour.*, 7, 20, 4328-4334.
- Gupta, S., Singh, R. P., Sarkar, A., Panchai, H., Pandey, D., 2011, *Pharm. Glob. (IJCP)*, 5.
- Güngör, S., Bergisadi, N., 2004. Effect of penetration enhancers on *in vitro* percutaneous penetration of nimesulide through rat skin, *Pharmazie*, 59, 39-41.
- Gwak, H. S., Chun, I. K., 2002. Effect of vehicles and penetration enhancers on the *in vitro* percutaneous absorption of tenoxicam through hairless mouse skin, *Int. J. Pharm.*, 236, 57-64.
- Hanabusa K., Yamada M., Kimura M., Shirai H., 1996, Prominent Gelation and Chiral Aggregation of Alkylamides Derived from *trans*-1,2-Diaminocyclohexane, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 35, 1949-1951.
- Hanabusa, K., Matsumoto, M., Kimura, M., Kakehi, A., Shirai, H. J., 2000, *Colloid Interface Sci.*, 224, 231-244.
- Han, X., Liu, J., Zhao, C., Zhang, B., Xu, X., and Song, J., 2018, Two-component gelator isomers with different combination of amine and acid: helical/non-helical morphology and selective adsorption of dyes, *Journal Colloid Interface Sciences*, 525, 177-186.
- Hardy, J. G., Hirst, A. R., and Smith, D. K., 2012, Exploring molecular recognition pathways in one-and two-component gels formed by dendritic lysine-based gelators, *Soft Matter*, 8, 3399-3406.
- Hirst, A. R., Smith, D. K., Feiters, M. C., Geurts, H. P. M., and Wright, A. C., 2003, Two-component dendritic gels: easily tunable materials, *Journal American Chemical Social*, 125, 9010-9011.
- Hirst, A.R., Smith, D.K., 2005, Two-component gel-phase materials—highly tunable self-assembling systems, *Chemical European Journal*, 11, 5496-5508.
- Howe, J. E., Babatunde, O., Okesola, O. B., Smith, K. D., 2015, *Chem. Commun.*, 7451-7454.

- Hwang H. S., Kim, S., Singh, M., Winkler-Moser J. K., Liu, S. X., 2012, Organogel formation of soybean oil with waxes, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 89, 639 -647.
- Jadhav S. R., Vemula, P. K., Kumar, R., Raghavan, S. R. and, John, G., 2010, Sugar-derived phase-selective molecular gelators as model solidifiers for oil spills, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49 (42), 7695-7698.
- Kobayashi, T., Kawashima, Y., Yoshimura, M., Sugiura, M., Nobe, T., Fujimoto, S., 1985, US Patent 4502975.
- Koop. T., Luo, B., Tsias, A., Peter, T., 2000, Water activity as the determinant for homogeneous ice nucleation in aqueous solutions, *Nature*, 406, 611-614.
- Lafuma, A., Quere, D., 2011, Slippery pre-suffused surfaces, *Europhys. Lett.*, 96, 56001.
- Langer, R., 2001, Drugs on target, *Science*, 293, 5527, 58-59.
- Lin, Q., Zhu, X., Fu, Y. P., Zhang, Y. M., Fang, R., Yang, L. Z., Wei, T. B., 2014, Rationally designed anion-responsive-organogels: sensing F<sup>-</sup> via reversible color changes in gel-gel states with specific selectivity, *Soft Matter*, 10, 5715-5723.
- Li, J., Wei, H., Peng, Y., Geng, L., Zhu, L., Cao, X.-Y., Liu, C.-S. and Pang, H., 2019, A multifunctional self-healing G-PyB/KCl hydrogel: smart conductive, rapid room-temperature phase-selective gelation, and ultrasensitive detection of alpha-fetoprotein, *Chem. Commun.*, 55 (55), 7922-7925.
- Lozinsky, V. I., 2002, Cryogels on the basis of natural and synthetic polymers: preparation, properties and application, *Russ Chem Rev.*, 71, 489-511.
- Maity, G., C., 2007, Low Molecular Mass Gelators of Organic Liquids, *Journal of Physical Sciences*, 11, 156-171.
- Makarevic, J., Jokic, M., Raza, Z., Stefanic, Z., Kojic-Prodic, B., Zinic, M., 2003, *Chem. dEur. J.*, 9, 5567-5580.
- Micromedex 1.0, Electronic version, Thomson Reuters, <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>, [Ziyaret tarihi: 25.07.2011].
- Mortazavi, S.A., Aboofezali, R., 2003, An Investigation into the Effect of Various Penetration Enhancers on Percutaneous Absorption of Piroxicam, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 135-140.
- Motta, F. L., Stoyanov, S. R., Soares, J. B. P., 2018, Application of solidifiers for oil spill containment: a review, *Chemosphere*, 194, 837-846.
- Murdan, S., 2005, Organogels in drug delivery, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2 (3), 489-505.
- Nonappa, Kolehmainen, E., 2016, Solid state NMR studies of gels derived from low molecular mass gelators, *Soft Matter*, 12, 6015-6026.

- Okesola, B. O., Smith, D. K., 2016, Applying Low-Molecular Weight Supramolecular Gelators in an Environmental Setting—*Self Assembled Gels as Smart Materials for Pollutant Removal*. *Chem. Soc. Rev.*, 45, 4226-4251.
- Okyar, A., Yıldız, A., Aksu, B., Çınar, C., Özsoy, Y., Baktır, G., 2008, Effect of terpenes as penetration enhancers on percutaneous penetration of tiaprofenic acid through pig skin, *Acta Pharmaceutica Scientia*, 50, 247-256.
- Okyar, A., Nuriyev, M., Yıldız, A., Pala-Kara, Z., Öztürk, N., Kaptan, E., 2010, The effect of terpenes on percutaneous absorption of tiaprofenic acid gel, *Arch. Pharm. Res.*, 33, 1781-1788.
- Okyar, A., Özsoy, Y., Güngör, S., 2012, Novel formulation approaches for dermal and transdermal delivery of non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Istanbul University Faculty of Pharmacy Department of Pharmaceutical Technology*, Istanbul, 25:35.
- On Scene Coordinator Report on Deepwater Horizon Oil Spill, 2011, [http://www.uscg.mil/foia/docs/dwh/fosc\\_dwh\\_report.pdf](http://www.uscg.mil/foia/docs/dwh/fosc_dwh_report.pdf)
- Özmen, M. M., Okay, O., 2005, Superfast responsive ionic hydrogels with controllable pore size, *Polymer*, 46, 8119-8127.
- Pathak, N. P., Rajkamal, Yadav, S., 2020, A Gelator–Starch Blend for Dry Powder Based Instant Solidification of Crude Oil at Room Temperature, *Chem. Commun*, 56, 2999-3002.
- Plieva, F. M., Karlsson, M., Aguilar, M. R., Gomez, D., Mikhalovsky, S., and Galaev, I. Y., 2005, Pore structure in supermacroporous polyacrylamide based cryogels, *Soft Matter*, 1, 303-309.
- Rajkamal, D., Chatterjee, A., Paul, S., Banerjee and S. Yadav, 2014, Enantiomeric organogelators from D-/L-arabinose for phase selective gelation of crude oil and their gel as a photochemical micro-reactor, *Chem. Commun.*, 50 (81), 12131-12134.
- Raynal, M., Bouteiller, L., 2011, Organogel formation rationalized by Hansen solubility parameters, *Chemical Communications, Royal Society of Chemistry*, 47 , 8271-8273.
- Ren, C., Chen, F., Zhou, F., Shen, J., Su, H., Zeng, H., 2016, Low-cost phase-selective organogelator for rapid gelation of crude oil at room temperature, *Langmuir*, 32, 13510-13516.
- Ren, C., Shen, J., Chen, F. and Zeng, H., 2017, Rapid room-temperature gelation of crude oils by a wetted powder gelator, *Angew. Chem.*, 56 (14), 3847-3851.
- Sangale, T. P., Gadhave Manoj, V. G., 2015, *World J. Pharm. Res.*, 4 (3), 423-442.
- Sanna, V., Mariani, A., Caria, G., Sechi, M., 2009, Synthesis and evaluation of different fatty acid esters formulated into Precirol® ATO-based lipid nanoparticles as vehicles for topical delivery, *Chem. Pharm. Bull.*, 57, 680-684.

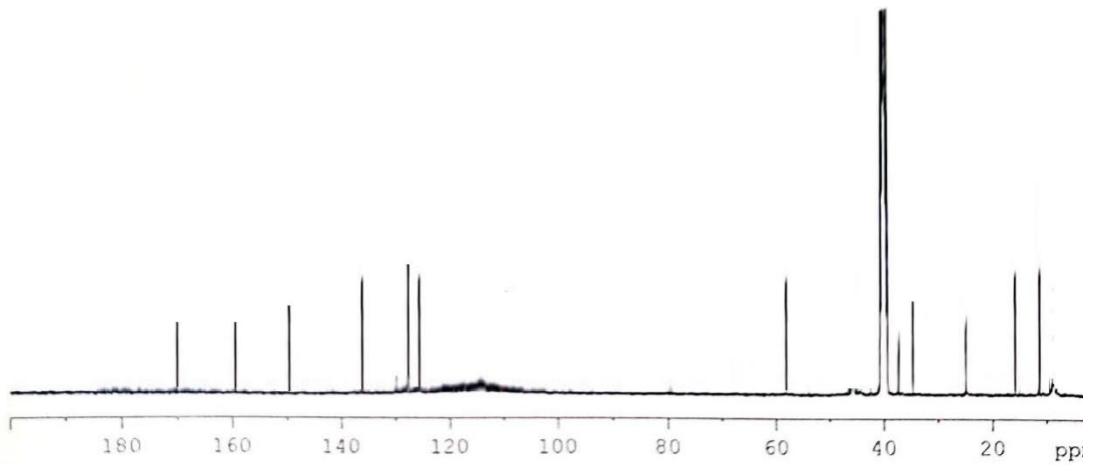
- Santoyo, S., Ygartua, P., 2000, Effect of skin pretreatment with fatty acids on percutaneous absorption and skin retention of piroxicam after its topical application, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, 245-250.
- Scartazzini, R., Luisi, P. L., 1988, Organogels from lecithin, *The Journal of Physical Chemistry*, 92, 829-833.
- Schiller, J. Ruiz, R. P., Sampedro, D., Lopez, E. M., Herrera, R. P., Diaz, D. D., 2016, Fluoride anion recognition by a multifunctional urea derivative: an experimental and theoretical study, *Sensors*, 16, 658.
- Seo, S. H., Chang, J. Y., 2005, Organogels from <sup>1</sup>H-imidazole amphiphiles: entrapment of a hydrophilic drug into strands of the self-assembled amphiphiles, *Chem. Mater.*, 17 (12): 3249-3254.
- Shapiro, Y. E., 2011, Structure and dynamics of hydrogels and organogels: An NMR spectroscopy approach, *Progress in Polymer Science*, 36, 1184-1253.
- Su, T., Hong, K. H., Zhang, W., Li, F., Li, Q., Yu, F., Luo, G., Gao, H. and, He, Y. P., 2017, Scaleable two-component gelator from phthalic acid derivatives and primary alkyl amines: acid-base interaction in the cooperative assembly, *Soft Matter*, 13 (22), 4066-4073.
- Sutton, S., Campbell, L. N., Cooper, I. A., Kirkland, M., Frith, J. W., Adams, J. D., *Langmuir*, 2009, 25, 10285-10291.
- Suzuki, M.; Yumoto, M.; Kimura, M.; Shirai, H.; Hanabusa, K., 2002, Novel family of low molecular weight hydrogelators based on L-lysine derivatives, *Chem. Commun.*, 884-885.
- 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, *Organic Biomolecular Chemistry*, 1, 4124-4132.
- Suzuki, M., Setoguchi, C., Saito, H., 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, *Chemistry A European Journal*, 13, 29, 8193-8200.
- Suzuki, M., Yumoto, M., Shirai, H., Hanabusa, K., 2008, A family of low-molecular weight organogelators based on N $\alpha$ , N $\epsilon$ -diacyl-L-lysine: effect of alkyl chains on their organogelation behaviour, *Tetrahedron*, 64, 10395-10400.
- Suzuki, M., Hanabusa, K., 2009, L-Lysine-based low-molecular-weight gelators, *Chemical Social Reviews*, 38, 967-975.
- Şamdancıoğlu, S., 2009, İmikimod içeren topikal lesitin organojellerinin formülasyonu ve değerlendirilmesi, Doktora tezi, *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, 1-205.

- Tamilvanan, S., 2004, Oil in water lipid emulsion: implications for parenteral and ocular delivering systems, *Progress in lipid research*, 489-533.
- Tanç, B., 2018, Çevresel uyarılara duyarlı yumuşak ve akıllı nanokompozit jeller, Yüksek lisans tezi, *İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul, 5-143.
- Tanmoy, K., Sisir, D., Dibyendu, D., Anshupriya, S., Prasanta, K. D., 2009, *Langmuir*, 25, 8639-8648.
- Teng, M., Kuang, G., Jia, X., Gao, M., Li, Y., Wei, Y., 2009, Glycine-glutamic-acid-based organogelators and their fluoride anion responsive properties, *Journal of Materials Chemistry*, 19, 5648-5654.
- Terech, P., Weiss, R. G., 1997, Low molecular mass gelators of organic liquids and the properties of their gels, *Chem. Rev.*, 97, 3133-3159.
- Trivedi D. R., Ballabh A., Dastidar, P., Ganguly, B., 2004, Structure–property correlation of a new family of organogelators based on organic salts and their selective gelation of oil from oil/water mixtures, *Chem. Eur. Jour.*, 10, 5311-5322.
- Uzan, S., Barış, D., Çolak, M., Aydın, H., Hoşgören, H., 2016, Organogels as novel carriers for dermal and topical drug delivery vehicles, *Tetrahedron*, 72, 7517-7525.
- Van Esch, J. H., Feringa, B. L., 2000, New functional materials based on self-assembling organogels: from serendipity towards design, *Angew Chemical International, Ed.*, 39, 2263-2266.
- Vibhute, A. M., Muvvala, V., Sureshan, K. M., 2016, A sugar-based gelator for marine oil-spill recovery, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55 (27), 7782-7785.
- Vintiloiu, A., Leroux, J.C., 2008, Organogels and their use in drug delivery—A review, *Journal of Controlled Release*, 125: 179-192.
- Wang, Y., Yao, X., Chen, J., He, Z., Liu, J., Li, Q., Wang, J., Jiang, L., 2015, Organogel as durable anti-icing coatings, *Sci. China Mater.*, 58, 559-565.
- Weiss, R. G., 2014, The past, present, and future of molecular gels. What is the status of the field, and where is it going?, *J. Am. Chem. Soc.*, 136, 7519-7530.
- White, B. D., Mallen, J., Arnold, K. A., Fronczek, F. R., Gandour, R. D., Gehrig, L. M. B., Gokel, G. W., 1989, Peptide side-arm derivatives of lariat ethers and bibracchial lariat ethers: syntheses, cation binding properties, and solid state structural data, *J. Org. Chem.*, 54, 937-947.
- Who/unicef, 2014, Investing in water and sanitation: Increasing access, reducing inequalities, *World Health Organization*, Geneva.
- Williams, A., 2003, Transdermal and dermal drug delivery: From theory to clinical practice, *Pharmaceutical Press.*, London, ISBN 0-85369-489-3.

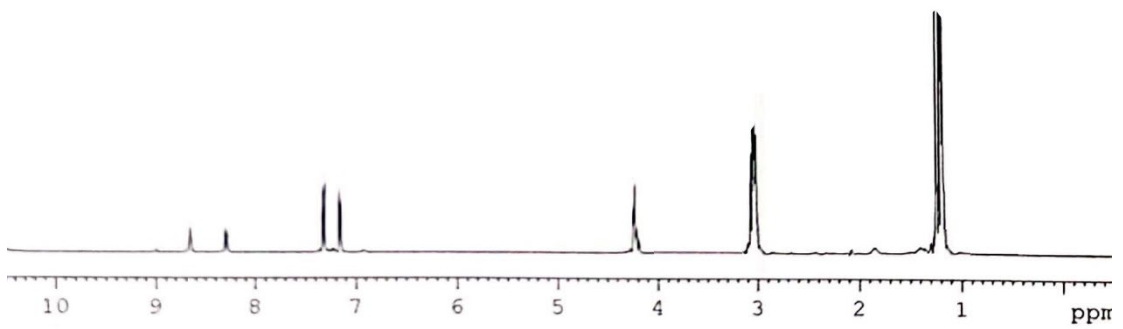
- Wong, T. S., Kang, S. H., Tang, S. K. Y., Smythe, E. J., Hatton, B. D., Grinthal, A., Aizenberg, J., 2011, Bioinspired self-repairing slippery surfaces with pressure-stable omniphobicity, *Nature*, 477, 443-447.
- Xue, K., Gao, D., Liu, K., Peng, J. and, Fang Y., 2009, Cholesteryl derivatives as phase-selective gelators at room temperature, *Tetrahedron*, 65, (17), 3369-3377.
- Yao, H., Yang, L. P., He, Z. F., Li, J. R. and, Jiang, W., 2017, A phaseselective, bis-urea organogelator with a curved bisnaphthalene core, *Chin. Chem. Lett.*, 28 (4), 782-786.
- Yao, X., Wu, S., Chen, L., Ju, J., Gu, Z., Liu, M., Wang, J., Jiang, L., 2015, Self-replenishable anti-waxing organogel materials, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 8975-8979.
- Yu, G., Yan, X., Han, C., Huang, F., 2013, Characterization of supramolecular gels, *Chemical Society Reviews*, 42, 6697-6722.
- Zhang, C. H., Chen, S. P., Luo, H., Zhang, B., Wang, F. M. and, Song, J., 2020, Porous amorphous powder form phase-selective organogelator for rapid recovery of leaked aromatics and spilled oils, *J. Hazard. Mater.*, 384, 121460.
- Zhang, X. Z. and Chu, C. C., 2003, Thermosensitive PNIPAAm cryogel with superfast and stable oscillatory properties, *Chem Commun.*, 12, 1446-1447.
- Zhou, Y., Zhang, J. F., Yoon, J., 2014, Fluorescence and colorimetric chemosensors for fluoride-ion detection, *Chem. Rev.*, 114, 5511-5571.
- Zinic, M., Jokic, M., Peric, B., Tomisic, B. V., 2018, *J. Text. Color. Polym. Sci.*, 15, 1.

## 7. EKLER

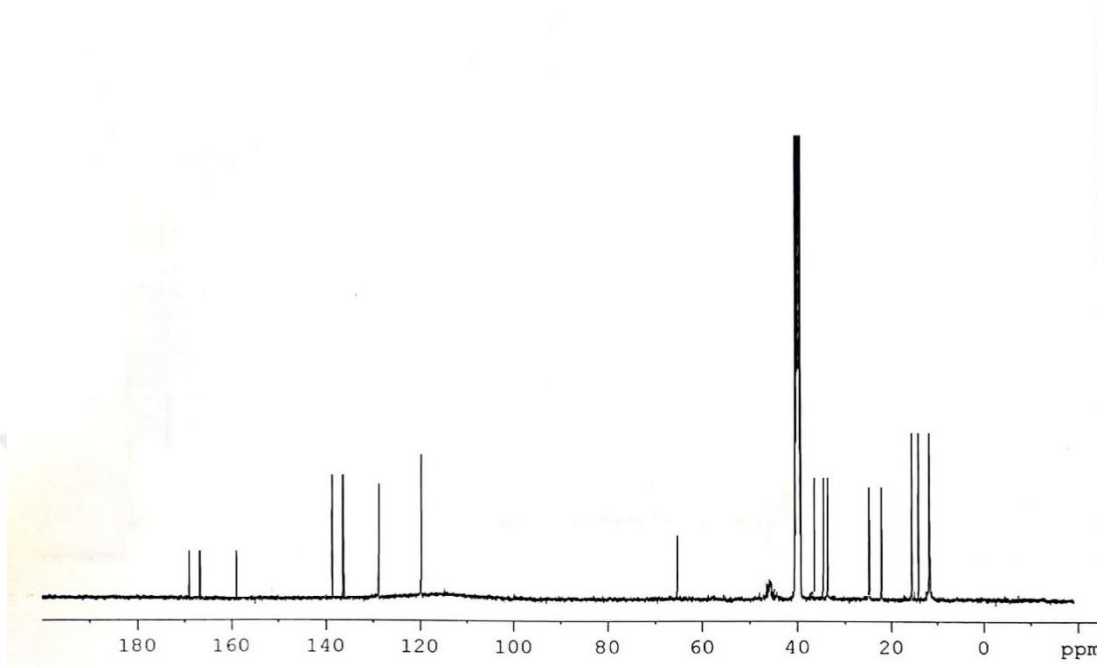
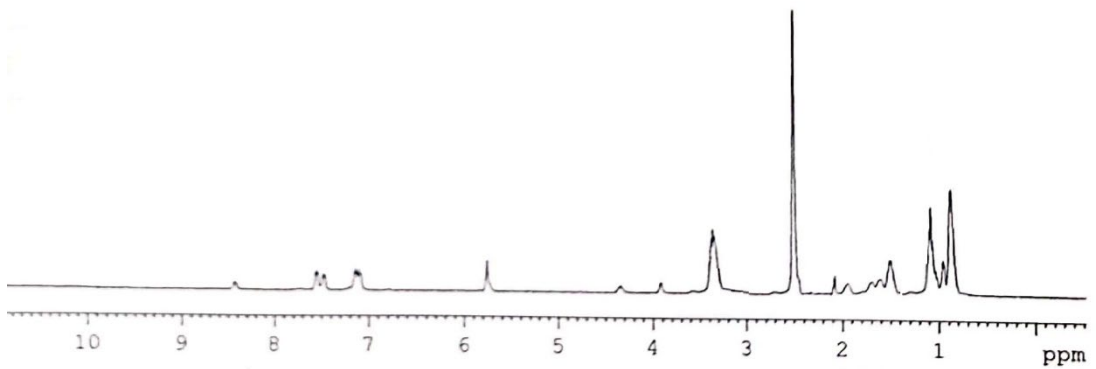
### EK-1 1 numaralı jelatörün $^{13}\text{C}$ NMR ve $^1\text{H}$ NMR Spektrumu



1 numaralı jelatörün  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



1 numaralı jelatörün  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

**EK-2** 2 numaralı jelatörün  $^{13}\text{C}$  NMR ve  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu2 numaralı jelatörün  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu2 numaralı jelatörün  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

