

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

**İLAÇ TAŞIYICISI OLARAK LİZİN BAZLI YENİ
ORGANOJELATÖRLERİN TASARIM VE SENTEZİ**

Gülşen KAYA

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR

Haziran 2018

T.C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
DİYARBAKIR

Gülşen KAYA tarafından yapılan “İlaç Taşıyıcısı Olarak Lizin Bazlı Yeni Organo Jelatörlerin Tasarım ve Sentezi” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında DOKTORA tezi olarak kabul edilmiştir

Jüri Üyeleri

Başkan: Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN (Danışman)

Üye: Prof. Dr. Mehmet KARAKAPLAN

Üye: Prof. Dr. Mehmet BAŞHAN

Üye: Prof. Dr. Oğuz OKAY

Üye: Prof. Dr. Kadir YURDAKOÇ

Tez Savunma Sınavı Tarihi:/...../.....

Yukarıdaki bilgilerin doğruluğunu onaylarım.

Doç. Dr. Sevtap SÜMER EKER

Enstitü Müdür V.

TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimleriyle yol gösterip sabrı ve anlayışıyla bana destek olan Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Halil HOŞGÖREN hocama TEŞEKKÜR ederim.

Çalışmalarında önerileriyle bana yol gösteren ve her konuda yardımlarını esirgemeyen Tez İzleme Komitesi üyeleri sayın Prof.Dr. Göksel KIZIL (ikinci danışman), sayın Pof. Dr. Mehmet KARAKAPLAN, sayın Prof. Dr. Mehmet BAŞHAN' a, Tez çalışmam süresinde verdikleri desteklerden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında tecrübeleri ile bana yardımcı olan çalışmam boyunca verdiği destek ve katkılarından dolayı uzman. Dr. Sayın Mehmet ÇOLAK hocama ve laboratuvar arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince her türlü teşvik ve desteklerini gördüğüm, çoğu zaman kendilerini ihmal ettiğim başta sevgili ablam Derya BATIBAY olmak üzere tüm aileme ve başta değerli dostum Dr.Merve KESKİN olmak üzere tüm dostlarıma bu süre zarfında hep yanımda oldukları için sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışmanın yürütüldüğü Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Dekanlığına ve Kimya Bölümüne sağladıkları alt yapı için; 113Z142 nolu proje kapsamında sağlamış olduğu destek için TÜBİTAK' a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VII
ÇİZELGE LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
KISALTMA VE SİMGELER.....	XV
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ÖZETLERİ	5
2.1. Jeller ve Jellerin Sınıflandırılması	5
2.1.1. Hidrojeller	5
2.1.2. Organojeller	6
2.2. Hidrojeller ve Organojellerin Avantaj ve Dezavantajları	8
2.2.1. Hidrojellerin Avantajları	8
2.2.2. Hidrojellerin Dezavantajları	8
2.2.3. Organojellerin Avantajları	8
2.2.4. Organojellerin Dezavantajları	8
2.3. Organojelleri Oluşturmada Kullanılan Materyaller	9
2.3.1. Sentetik Moleküller	10
2.3.2. Biomoleküller	10
2.3.3. Organojelatörlerin Jelleştirme Sıvıları	11
2.3.4. Organojellerin Moleküler Yapıları	11
2.4. Organojelatörlerin Karakterizasyonu	12
2.4.1. Termo-Tersinirlik	12

2.4.2.	İç Yapılar ve Reolojik Özellikler	13
2.4.3.	Biyouyumluluk / Biyolojik Bozunabilirlik	14
2.4.4.	Kiralite Özellikleri	14
2.5.	Organojellerin Sınıflandırması	15
2.5.1.	Fiziksel Çapraz Bağlanma	15
2.5.2.	Katı-Matriks Organojeller	15
2.5.3.	Sıvı-Matriks Organojeller	16
2.5.4.	Hibrid Organojeller	17
2.5.5.	Kimyasal Çapraz Bağlanma	18
2.5.6.	İkili-Jeller	18
2.6.	L-Lizin Bazlı Organojelatörler	19
2.6.1.	Kolayca Hazırlanabilen L-Lizin bazlı LMWGs	19
2.6.2.	L- Lizin bazlı Halter (Dumb-bell) Tipi Organojelatörler	25
2.7.	Kısa Peptid Yapılı Jelatörler	27
2.8.	İki Bileşenli Organojelatörler	37
2.9.	İlaç Taşıyıcısı Olarak Organojelatörler	41
3.	MATERYAL VE METOT	47
3.1.	Materyal	47
3.1.1.	Kullanılan Kimyasallar ve Organik Sıvılar	47
3.1.2.	Karakterizasyon Deneylerinde Kullanılan Cihazlar	47
3.1.3.	Metot	48
4.	ARAŞTIRMA BULGULARI	49
4.1.	Baz Bileşenlerin Sentezi (B Tipi Bileşiklerin Sentezi)	49
4.1.1.	N^{ϵ} -Palmitoil-L-Lizin ve N^{ϵ} -Miristoil-L-Lizin Bazlarının Sentezi	49
4.1.2.	N^{ϵ} -Palmitoat-L-Lizin Sentezi (1)	49
4.1.3.	N^{ϵ} -Palmitoil-L-Lizin Sentezi (2)	50
4.1.4.	N^{ϵ} - Palmitoil -L-Lizin Etil Ester Hidroklorür Sentezi (3)	50

4.1.5.	N^{ϵ} -Palmitoil-L-Lizin Etil Ester Sentezi (4) (I. Yöntem)	51
4.1.6.	N^{ϵ} -Palmitoil-L-Lizin Etil Ester Sentezi (4) (II.Yöntem	52
4.1.7	N^{ϵ} -Palmitoil-L-Lizin Hekzil Ester Hidroklorür Sentezi (5).....	53
4.1.8	N^{ϵ} -Palmitoil-L-Lizin Hekzil Ester Sentezi (6).....	53
4.1.9.	N^{ϵ} -Miristat-L-Lizin Sentezi (7)	54
4.1.10.	N^{ϵ} -Miristoil-L-Lizin Amit Asit Sentezi (8)	55
4.1.11.	N^{ϵ} -Miristoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür Sentezi (9)	55
4.1.12.	N^{ϵ} -Miristoil-L-Lizin Etil Ester Sentezi (10) (I.Yöntem)	56
4.1.13.	N^{ϵ} -Miristoil-L-Lizin Etil Ester Sentezi (10) (II. Yöntem).....	57
4.2.	Asit Bileşenlerinin Genel Sentez Yöntemi (N -Alkanoil-L-amino asitlerin Sentezi)	57
4.2.1.	N - Lauroil / N -Miristoil-L-amino asit etil esterlerinin Sentezi (11)	57
4.2.2.	N -Lauroil/ N -Miristoil-L-amino asit bileşiklerinin Sentezi (12)	58
4.3.	Lizin Bazlı Peptit Yapılı Jelatörlerin Sentez Yöntemi	59
4.3.1.	İki bileşenli tuz yapısındaki jelatör öncülerinin genel sentez yöntemi: (N^{ϵ} -Alkanoil-L-lizin etil ve Hekzil ester/ N - Lauroil ve N -Miristoil-L-Aminoasit Tuzlarının Sentezi) (13)	59
4.4.	Lizin Bazlı Diamidpeptit Yapılı Jelatörlerin Genel Sentez Yöntemi	60
4.4.1.	N^{ϵ} -Palmitoil-L-lizinetil ester/ N -Lauroil-L-Alanin Diamid-peptidinin (D1) Sentezi (14)	60
4.4.2.	N^{ϵ} -Palmitoil-L-lizin etil ester/ N -Lauroil-L-Lösin (D2) Sentezi (Borik Asit Yöntemi) (15)	61
4.4.3.	N^{ϵ} -Palmitoil-L-lizin etil ester/ N -Lauroil-L-Lösin (D2) Sentezi (EDC/HCl Yöntemi) (15)	62
4.4.4.	N^{ϵ} -Palmitoil-L-lizin etil ester/ N -Lauroil-L-Fenilalanin (D3) Sentezi (16)	63
4.4.5.	(EDC Yöntemi): N^{ϵ} -Palmitoil-L-lizin etil ester/ N -Lauroil-L-Fenilalanin (D3) Sentezi (16)	64

4.4.6.	<i>N</i> ^ε -Miristoil-L-lizin etil ester/ <i>N</i> -Lauroil-L-Fenilalanin (D4) Sentezi (EDC/HClYöntemi) (17)	65
4.4.7.	<i>N</i> ^ε -Palmitoil-L-lizin etil ester/ <i>N</i> -Miristoil-L-Fenilalanin (D5) Sentezi (EDC/HClYöntemi) (18)	66
4.4.8.	<i>N</i> ^ε -Palmitoil-L-lizin hekzil ester/ <i>N</i> -Lauroil-L-Alanin (D6) Sentezi (19)	67
4.4.9.	<i>N</i> ^ε -Miristoil-L-lizin etil ester/ <i>N</i> -Lauroil-L-Alanin (D7) Sentezi (20)	68
4.5.	Yağ Asitlerinin Etil Esterlerinin Sentezi	69
4.6.	Jellerin Karakterizasyonu	70
4.7.	Minimum Jel Konsantrasyonunun (MJK) Belirlenmesi	70
4.8.	Jelin Erime Noktası Tayini (<i>T</i> _g)	71
4.9.	Jelatörlerin Erime Noktasının Cg %w)- <i>T</i> _g Değişimi	72
4.10.	ΔH_g Jel-Sol Geçiş Entalpisinin Ölçülmesi Yöntemi	82
4.11.	Jel Yapısının SEM ile Karakterizasyonu	93
4.11.1.	Genel Olarak Kserojel Hazırlama Prosedürü	93
4.12.	FTIR Çalışması	95
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	99
6.	KAYNAKLAR	103
	EKLER	115
	ÖZGEÇMİŞ	147

ÖZET

İLAÇ TAŞIYICISI OLARAK LİZİN BAZLI YENİ ORGANOJELATÖRLERİN TASARIM ve SENTEZİ

DOKTORA TEZİ

Gülşen KAYA

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

2018

Yeni diamid peptid türevleri, *N*^c-L-lizin amidler ile *n*-alkanoil-L-amino asitlerin peptid bağı üzerinden amiteştirilmesi ile biyoyumlu ilaç taşıyıcı malzemeler olarak sentezlendiler. *N*^c-palmitoyl-L-lizin etil ve hekzil esterler ve *N*^c-miristoil-L-lizin etil esterleri bazik bileşen; alanin, lösin, fenilalanin'in *n*-alkanoil-L-amino asit türevleri asit bileşen olarak; diamid-peptid türevlerinin öncüllerini elde etmek için kullanıldılar. Farklı diamid-peptid türevlerini elde etmek için asidik bileşen çeşitliliğini sağlamak üzere farklı amino asitleri (alanin, lösin, fenilalanin), kullandık. Aynı zamanda alkanol parçaların lipofilitesinin etkisini anlamak için *Lys/Ala*, *Lys/Leu*, *Lys/Phe* peptidik iskelet kombinasyonunda değişik alkanol grupları kullanıldı. Bu amaçla, izleyen tuz kombinasyonlarından, *N*^c-palmitoyl-L-lizin etil ester-*N*-lauroil-L-alanin (PL/LA); *N*^c-palmitoyl-L-lizin etil ester-*N*-lauroil-L-lösin (PL/LL); *N*^c-palmitoyl-L-lizin etil ester-*N*-lauroil-L-fenilalanin (PL/LFA); *N*^c-miristoil-L-lizin etil ester-*N*-lauroil-L-fenilalanin (ML/LFA); *N*^c-palmitoyl-L-lizin etil ester-*N*-miristoil-L-fenilalanin (PL/MFA); *N*^c-palmitoyl-L-lizin hekzil ester-*N*-lauroil-L-alanin (PLH/LA); *N*^c-miristoil-L-lizin etil ester-*N*-lauroil-L-alanin (ML/LA); sırasıyla D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, üç hidrojen bağ akseptörlü, diamid-peptid tipi jelatörler sentezlendi.

Bu amaçla, üç hidrojen bağlama bölgesine sahip olan diamid-peptid tipi D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, jelatörler için sırasıyla aşağıdaki tuz kombinasyonlarından sentezlendi: *N*^c-palmitoyl-L-lizin etil ester-*N*-lauroil-L-alanine (PL/LA); *N*^c-palmitoyl-L-lizin etil ester-*N*-lauroil-L-lösin (PL/LL); *N*^c-palmitoyl-L-lizin etil ester-*N*-lauroil-L-fenilalanin (PL/LFA); *N*^c-miristoil-L-lizin etil ester-*N*-lauroil-L-fenilalanin (ML/LFA); *N*^c-palmitoyl-L-lizin etil ester-*N*-miristoil-L-fenilalanin (PL/MFA); *N*^c-palmitoyl-L-lizin hekzil ester-*N*-lauroil-L-alanine (PLH/LA); *N*^c-miristoil-L-lizin etil ester-*N*-lauroil-L-alanine (ML/LA). Bu şekilde, 7 yeni diamid-peptid organojelatör yapılarının jelleşme yeteneği, sıvı parafin, etil laurat, etil miristat, etil palmitat ve 1,2-propandiol gibi farklı farmasötik sıvılarda araştırıldı ve malzeme termal davranışını regüle etmek için test edildi. IR, çalışmaları jel networkünün oluşumuna neden olan non-kovalent etkileşimlerin, özellikle hidrojen bağlarının etkisini görmek için yapıldı. Jel-sol geçişine ait termodinamik parametreler, van't Hoff ilişkisinden elde edildi.

Anahtar Kelimeler: Organojel, LMWG (düşük mol kütleli jelatör), L-Lizin, dipeptid, SEM, kendiliğinden biraraya gelme, yumuşak materyal.

ABSTRACT

DESIGN AND SYNTHESIS OF LISINE BASED NOVEL ORGANOGELEATORS AS A DRUG CARRIER

PhD THESIS

Gülşen KAYA

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

2018

Novel diamide-peptide derivatives, combination of *L*-lysine amide derivatives with *n*-alkanoyl-*L*-amino acids (alanine leusine, phenylalanine) were synthesised on the basis of peptide linker as a biocompatible drug carrier materials. *N*^ε-palmitoyl-*L*-lysine ethyl and hexyl esters and *N*^ε-myristoyl-*L*-lysine ethyl esters as a basic components and *n*-alkanoyl-*L*-amino acids derivatives of alanine, leusine, phenylalanine as acid components were used to acquire two component salt, as a precursor of diamide-peptide derivative. We used different amino acids (alanine leusine, phenylalanine), to make diversification of its acidic component in order to obtained diversified diamide-peptide derivatives. And also to understand the effect of lipophilicity of alkanoyl moieties various alkanoyl groups were used in the combinations of *Lys/Ala*, *Lys/Leu*, *Lys/Phe* peptidic backbone. For this purpose, diamide-peptide functionalized, D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7 gelators, having three hydrogen-bonding sites were synthesised, respectively, from following salt combinations: *N*^ε-palmitoyl-*L*-lysine ethyl ester-*N*-lauroyl-*L*-alanine (PL/LA); *N*^ε-palmitoyl-*L*-lysine ethyl ester-*N*-lauroyl-*L*-leusine (PL/LL); *N*^ε-palmitoyl-*L*-lysine ethyl ester-*N*-lauroyl-*L*-phenylalanine (PL/LFA); *N*^ε-myristoyl-*L*-lysine ethyl ester-*N*-lauroyl-*L*-phenylalanine (ML/LFA); *N*^ε-palmitoyl-*L*-lysine ethyl ester-*N*-myristoyl-*L*-phenylalanine (PL/MFA); *N*^ε-palmitoyl-*L*-lysine hexyl ester-*N*-lauroyl-*L*-alanine (PLH/LA); *N*^ε-myristoyl-*L*-lysine ethyl ester-*N*-lauroyl-*L*-alanine (ML/LA).

In this way, seven novel diamide-peptide organogelator structures explored gelation ability in different pharmaceutical fluids, such as liquid paraffin and ethyl laurate, ethyl myristate and ethyl palmitate, and 1,2-propanediol (oils used widely in pharmaceutical formulation and tested for regulate thermal behaviour of materials. FTIR was employed to see the effect of hydrogen bonding in the formation of gel network. Thermodynamic parameters regarding gel-to-sol transition were collected with van't Hoff relationships.

Key Words: Organogel, LMWGs (low molecular weight organogelators), *L*-Lysine, diamide-peptide, SEM, self assembly, soft materials.

ÇİZELGE LİSTESİ

<u>Çizelge No</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 4.1. D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7 jelatörlerinin farmasötik sıvılardaki minimum jel konsantrasyonları (mg mL ⁻¹); oj: opakjel, sol: soluble, sj: saydamjel, N.T: No Tested, tlg: translucen (yarısaydam) jel, p:precipitate.....	70
Çizelge 4.2. van't Hoff grafiklerinden yararlanılarak hesaplanan jel-sol geçiş entalpileri (ΔH_g / kJmol ⁻¹).....	92

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>		<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1.	Jellerin sınıflandırılması.....	1
Şekil 2.1.	Organogel formülasyonlarında yaygın olarak kullanılan organogelatörlerin kimyasal yapıları.....	9
Şekil 2.2.	Organojelleşmenin multi ölçekli karakterizasyonu.....	12
Şekil 2.3.	Organogelatör konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak T_{erime} sıcaklığındaki tipik değişim ve organojelin sol- jel yapılarının şematik gösterimi.....	13
Şekil 2.4.	Lizin bazlı (1-32) nolu bileşiklerin kimyasal yapıları.....	20
Şekil 2.5.	Üre işlevsel gruplu (33-39) nolu organogelatörler yapıları.....	21
Şekil 2.6.	L-Lizin bazlı organogelatörler.....	22
Şekil 2.7	N^{α} -Asetil- N^{ϵ} -dodesill-L-lysine türevi.....	23
Şekil 2.8.	N^{α} -Hexanoyl- N^{ϵ} -dodecyl-L-lysine türevi.....	23
Şekil 2.9.	L-lizin bazlı organogelatörler.....	25
Şekil 2.10.	Dumb-bell tipi L-Lizin bazlı organogelatörler.....	26
Şekil 2.11.	Aromatik gruplarla işlevselleştirilmiş dipeptit genel yapıları.....	29
Şekil 2.12.	Örnek jellerin görüntüleri.....	30
Şekil 2.13.	(a) 1e, (b) 3a, (c), 4c ve (d) 6a için IR- spektrum.....	31
Şekil 2.14.	Jelleşme öncesinde ve sonrasında floresans spektrumu.....	32
Şekil 2.15.	Bir dipeptidin jel oluşturma yeteneğini gösteren histogram.....	33
Şekil 2.16.	76-84 ve 80a-h bileşiklerin kimyasal yapıları.....	34
Şekil 2.17.	Lizin bazlı dendritik yapıli jelatörler.....	37
Şekil 2.18.	TNF ve L-Lizin türevinden oluşan iki bileşenli jelatör yapısı.....	38

Şekil 2.19.	İki bileşenli bir jelatörün kendiliğinden (self-assembly) bir araya gelmesi 89 nolu yapı.....	39
Şekil 2.20.	In-situ olarak (yerinde) jelleşebilen jelatörlere ilişkin reaksiyon şeması...	39
Şekil 2.21.	Oda sıcaklığında yerinde (in situ) jelleşme.....	40
Şekil 2.22.	N^{ϵ} -Lauroil-L-Lizin etil ester (bileşen 1) ve ticari alifatik asitler (bileşen 2) ile yapılan iki bileşenli jelatör yapıları.....	40
Şekil 2.23.	Tuz oluşumuna dayanan iki bileşenli organojelatör yapısı 92 nolu yapı...	41
Şekil 2.24.	Rivastigmin hidrojen tartarat'ın yapısı (93 nolu yapı).....	46
Şekil 4.1.	N^{ϵ} -Palmitat-L-Lizin sentezi.....	49
Şekil 4.2.	N^{ϵ} -Palmitoil-L-Lizin sentezi.....	50
Şekil 4.3.	N^{ϵ} -Alkanoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür sentezi.....	51
Şekil 4.4.	N^{ϵ} -Palmitoil -L-Lizin Etil Ester Sentezi.....	51
Şekil 4.5.	N^{ϵ} -Palmitoil -L-Lizin Etil Ester sentezi.....	52
Şekil 4.6.	N^{ϵ} -Alkanoil-L-Lizin Hekzil Ester Hidroklorür sentezi.....	53
Şekil 4.7.	N^{ϵ} -Palmitoil -L-Lizin Hekzil Ester Sentezi.....	53
Şekil 4.8.	N^{ϵ} -Miristat-L-Lizin sentezi.....	54
Şekil 4.9.	N^{ϵ} -Miristoil-L-Lizin sentezi.....	55
Şekil 4.10.	N^{ϵ} -Miristoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür sentezi.....	55
Şekil 4.11.	N^{ϵ} -Miristoil-L-Lizin Etil Ester sentezi.....	56
Şekil 4.12.	N^{ϵ} -Miristoil-L-Lizin Etil Ester sentezi ikinci yöntem.....	57
Şekil 4.13.	N^{ϵ} - Pamitoil -L-lizin etil ve Hekzil ester / N - Lauroil ve N -Miristoil-L-amino asit tuzlarının sentezi.....	59
Şekil 4.14.	N^{ϵ} - Miristoil -L-lizin etil ester / N - Lauroil -L-amino asit tuzlarının sentezi.....	59

Şekil 4.15.	R = Me; R1=Etil; n = 9; m=13 (N^{ϵ} -Palmitoil-L-lizin etil ester/ N -Lauroil-L-Alanin (D1)) R=i-butil; R1=Etil; n=9; m=13 (N^{ϵ} -Palmitoil-L-lizin etil ester/ N -Lauroil-L-Lösin (D2)) R =Bn; R1=Etil; n=9; m=13 (N^{ϵ} -Palmitoil-L-lizin etil ester/ N -Lauroil-L-Fenilalanin (D3)) R =Bn; R1=Etil; n=9; m=11 (N^{ϵ} -Miristoil-L-lizin etil ester/ N -Lauroil-L-Fenilalanin (D4)) R =Bn; R1=Etil; n=11; m=13 (N^{ϵ} -Palmitoil-L-lizin etil ester/ N -Miristoil-L-Fenilalanin (D5)) R =Me; R1=Hekzil; n = 9; m=13 (N^{ϵ} -Palmitoil-L-lizin hekzil ester/ N -Lauroil-L-Alanin (D6)) R = Me; R1=Etil; n = 9; m=11 (N^{ϵ} -Miristoil-L-lizin etil ester/ N -Lauroil-L-Alanin (D7)) Diamid peptitlerinin yapısı.....	60
Şekil 4.16.	Miristoil lizin etil ester/Laouoil-Fenilalanin (D4)'ün 1,2 Propandiol içerisinde MJK'da çekilmiş fotoğrafları.....	71
Şekil 4.17.	Palmitoil lizin etil ester/Laouoil-Lösin (D2)'in Sıvı Parafin içerisinde MJK'da çekilmiş fotoğrafları.....	71
Şekil 4.18.	Sıvı parafin içindeki D2B jelatörünün (Cg %w)- Tg değişim grafiği.....	72
Şekil 4.19.	Sıvı parafin içindeki D2E jelatörünün(Cg %w)- Tg değişim grafiği.....	72
Şekil 4.20.	Sıvı parafin içindeki D3 jelatörünün(Cg %w)- Tg değişim grafiği.....	73
Şekil 4.21.	Sıvı parafin içindeki D4 jelatörünün(Cg %w)- Tg değişim grafiği.....	73
Şekil 4.22.	Sıvı parafin içindeki D5 jelatörünün (Cg %w)- Tg değişim grafiği.....	74
Şekil 4.23.	Sıvı parafin içindeki D6 jelatörünün(Cg %w)- Tg değişim grafiği.....	74
Şekil 4.24.	1,2-Propandiol içindeki D2B jelatörünün (Cg %w)- Tg değişim grafiği...	75
Şekil 4.25.	1,2-Propandiol içindeki D2E jelatörünün (Cg %w)- Tg değişim grafiği...	75
Şekil 4.26.	1,2-Propandiol içindeki D3 jelatörünün (Cg %w)- Tg değişim grafiği.....	76
Şekil 4.27.	1,2-Propandiol içindeki D4 jelatörünün (Cg %w)- Tg değişim grafiği.....	76
Şekil 4.28.	1,2-Propandiol içindeki D6 jelatörünün (Cg %w)- Tg değişim grafiği.....	77
Şekil 4.29.	LEE içindeki D2B jelatörünün (Cg %w)- Tg değişim grafiği.....	77
Şekil 4.30.	LEE içindeki D2E jelatörünün (Cg %w)- Tg değişim grafiği.....	78
Şekil 4.31.	LEE içindeki D4 jelatörünün (Cg %w)- Tg değişim grafiği.....	78
Şekil 4.32.	LEE içindeki D5 jelatörünün (Cg %w)- Tg değişim grafiği.....	79
Şekil 4.33.	LEE içindeki D6 jelatörünün (Cg %w)- Tg değişim grafiği.....	79

Şekil 4.34.	LEE içindeki D2B,D2E,D4,D5,D6 jelatörlerinin (Cg %w)- T_g değişim grafiği.....	80
Şekil 4.35.	1,2-Propandiol içindeki D2B,D2E,D3,D4,D6 jelatörlerinin (Cg %w)- T_g değişim.....	81
Şekil 4.36.	Sıvı Parafin içinde D2B,D2E.D3,D4,D5, D6 jelatörlerinin (Cg %w)- T_g değişim grafiği.....	81
Şekil 4.37.	Sıvı parafin içindeki D2B jelatörünün van't Hoff grafiği. (D2B jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln\% w$ karşı $1/T_g$ değerleri).....	82
Şekil 4.38.	Sıvı parafin içindeki D2E jelatörünün van't Hoff grafiği (D2E jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln\% w$ karşı $1/T_g$ değerleri).....	83
Şekil 4.39.	Sıvı parafin içindeki D3 jelatörünün van't Hoff grafiği. (D3 jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln\% w$ karşı $1/T_g$ değerleri).....	83
Şekil 4.40.	Sıvı parafin içindeki D4 jelatörünün van't Hoff grafiği. (D4 jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln\% w$ karşı $1/T_g$ değerleri).....	84
Şekil 4.41.	Sıvı parafin içindeki D5 jelatörünün van't Hoff grafiği.(D5 jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln\% w$ karşı $1/T_g$ değerleri).....	84
Şekil 4.42.	Sıvı parafin içindeki D6 jelatörünün van't Hoff grafiği.(D6 jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln\% w$ karşı $1/T_g$ değerleri).....	85
Şekil 4.43.	1,2-Propandiol içindeki D2B jelatörünün van't Hoff grafiği. (D2B jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln\% w$ karşı $1/T_g$ değerleri)	85
Şekil 4.44.	1,2-Propandiol içindeki D2E jelatörünün van't Hoff grafiği. (D2E jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln\% w$ karşı $1/T_g$ değerleri).....	86
Şekil 4.45.	1,2-Propandiol içindeki D3 jelatörünün van't Hoff grafiği. (D3 jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln\% w$ karşı $1/T_g$ değerleri).....	86
Şekil 4.46.	1,2-Propandiol içindeki D4 jelatörünün van't Hoff grafiği. (D4 jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln\% w$ karşı $1/T_g$ değerleri).....	87
Şekil 4.47.	1,2-Propandiol içindeki D6 jelatörünün van't Hoff grafiği. (D6 jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln\% w$ karşı $1/T_g$ değerleri).....	87
Şekil 4.48.	LEE içindeki D2B jelatörünün van't Hoff grafiği. (D2B jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln\% w$ karşı $1/T_g$ değerleri).....	88
Şekil 4.49.	LEE içindeki D2E jelatörünün van't Hoff grafiği. (D2E jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln\% w$ karşı $1/T_g$ değerleri).....	88

Şekil 4.50.	LEE içindeki D4 jelatörünün van't Hoff grafiği. (D4 jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln\% w$ karşı $1/T_g$ değerleri).....	89
Şekil 4.51.	LEE içindeki D5 jelatörünün van't Hoff grafiği. (D5 jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln\% w$ karşı $1/T_g$ değerleri).....	89
Şekil 4.52.	LEE içindeki D6 jelatörünün van't Hoff grafiği. (D6 jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln\% w$ karşı $1/T_g$ değerleri).....	90
Şekil 4.53.	LEE içindeki D2B, D2E,D4,D5,D6 jelatörlerinin van't Hoff grafikleri (Jelatörlerin jel içindeki % kütlesi, $\ln\% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri).)	90
Şekil 4.54.	1,2-propandiol içindeki D2B, D2E,D3,D4,D6 jelatörlerinin van't Hoff grafikleri (Jelatörlerin jel içindeki % kütlesi, $\ln\% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri).....	91
Şekil 4.55.	Sıvı parafin içindeki D2B, D2E,D3,D4,D5,D6 jelatörlerinin van't Hoff grafikleri (Jelatörlerin jel içindeki % kütlesi, $\ln\% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri).....	91
Şekil 4.56.	12 mg D2 jelatörünün 1 mL Toluen içinde hazırlanmış jeline ait SEM görüntüsü.....	93
Şekil 4.57.	12 mg D4 jelatörünün 1 mL Toluen içinde hazırlanmış jeline ait SEM görüntüsü.....	94
Şekil 4.58.	12 mg D5 jelatörünün 1 mL Toluen içinde hazırlanmış jeline ait SEM görüntüsü.....	94
Şekil 4.59.	12 mg D6 jelatörünün 1 mL Toluen içinde hazırlanmış jeline ait SEM görüntüsü.....	95
Şekil 4.60.	D2 jelatörünün kserojelinin KBr içerisindeki hazırlanan pelletinin spektrumu.....	96
Şekil 4.61.	D2 jelatörünün kserojel formunun Kloroform ile seyreltilerek çekilen FTIR spektrumu.....	96
Şekil 4.62.	D2 jelatörünün kserojel formunun Kloroform ile seyreltilerek çekilen FTIR spektrumlarının üst üste çakıştırılmış hali.....	97
Şekil 4.63.	D2B/Sıvı Parafin jelinin sıcaklığa bağlı (25-120 °C) FTIR spektrumu. Dalga sayısı ve şiddetinin sıcaklıkla değişimi (amide I, amide II bandları).....	97
Şekil 4.64.	D2B/Sıvı Parafin jelinin sıcaklığa bağlı (25-120 °C) FTIR spektrumu. Dalga sayısı ve şiddetinin sıcaklıkla değişimi (-NH bandları).....	98

Şekil 5.1.	R = Me; R1=Etil; n = 9; m=13 (N^{ϵ} -Palmitoil-L-lizin etil ester/ N -Lauroil-L-Alanin (D1))	
	R=i-butil; R1=Etil; n=9; m=13 (N^{ϵ} -Palmitoil-L-lizin etil ester/ N -Lauroil-L-Lösin (D2))	
	R =Bn; R1=Etil; n=9; m=13 (N^{ϵ} -Palmitoil-L-lizin etil ester/ N -Lauroil-L-Fenilalanin (D3))	
	R =Bn; R1=Etil; n=9; m=11 (N^{ϵ} -Miristoil-L-lizin etil ester/ N -Lauroil-L-Fenilalanin (D4))	
	R =Bn; R1=Etil; n=11; m=13 (N^{ϵ} -Palmitoil-L-lizin etil ester/ N -Miristoil-L-Fenilalanin (D5))	
	R =Me; R1=Hekzil; n = 9; m=13 (N^{ϵ} -Palmitoil-L-lizin hekzil ester/ N -Lauroil-L-Alanin (D6))	
	R = Me; R1=Etil; n = 9; m=11 (N^{ϵ} -Miristoil-L-lizin etil ester/ N -Lauroil-L-Alanin (D7))	Diamid peptitlerinin yapısı.....
		99

KISALTMA VE SİMGELER

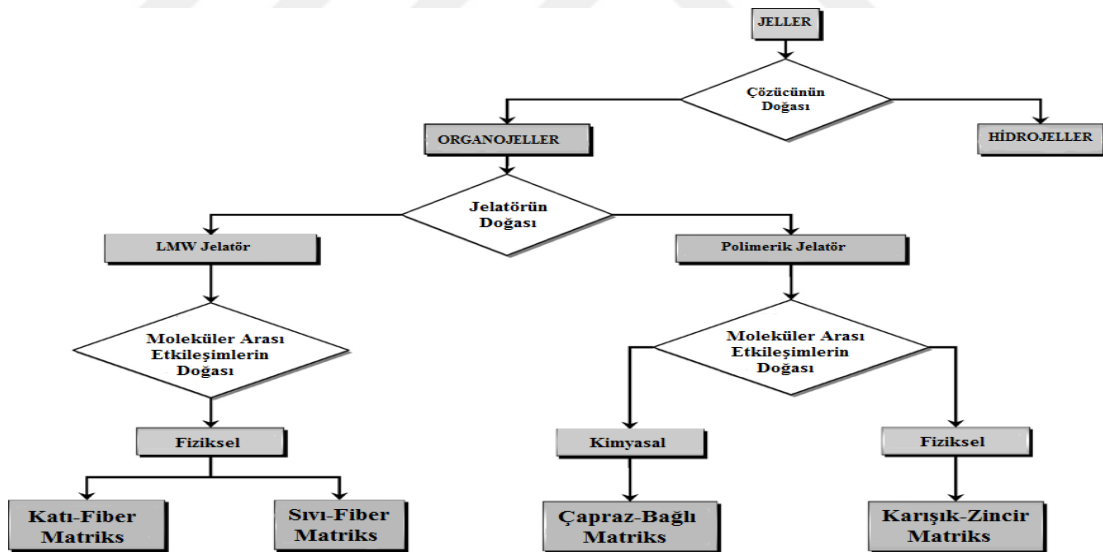
PL/LA (D ₁)	: N ^ε -Palmitoil -L-lizin etil ester- N-Lauroil-L-Alanin
PL/LL (D ₂)	: N ^ε -Palmitoil -L-lizin etil ester- N-Lauroil-L-Leusin
PL/LFA (D ₃)	: N ^ε - Palmitoil -L-lizin etil ester-N-lauroil-L-fenilalanin
ML/LFA (D ₄)	: N ^ε -Miristoil -L-lizin etil ester- N-lauroil-L-fenilalanin
PL/MFA (D ₅)	: N ^ε - Palmitoil -L-lizin etil ester- N-miristoil-L-fenilalanin
PLH/LA (D ₆)	: N ^ε -Palmitoil -L-lizin hekzil ester- N-lauroil-L-alanin
ML/LA (D ₇)	: N ^ε -Miristoil -L-lizin etil ester- N-lauroil-L-alanin
LMWGs	: (Low molecular weight gelators) Düşük Mol Kütleli Jelatörler
LEE	: Lauroik asit etil esteri
MEE	: Miristoik asit etil esteri
PEE	: Palmitoik asit etil esteri
EDC/HCl	: N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride
HOBt	: 1-Hidroksibenzotriazole hidrat
TEA	: Trietilen diamin

1.GİRİŞ

Supramoleküler kimyanın yeni bir konusu olan akıllı malzemeler, monomer ve polimer türlerinin arzulanan üstyapılara düzenlenmesi sonucu oluşmaktadır. Hidrojeller ve organojeller bu tip malzemeler olup kovalent bağların veya fiziksel (hidrojen bağı, hidrofobik, yük transferi ve van der Waals) etkileşimlerin oluşturduğu çapraz bağlar sayesinde farklı uzunluk ölçülerde karakterize edilir (Shapiro, 2011).

Jeller apolar (organojeller) veya polar (hidrojeller) olmak üzere üç boyutlu ağ yapısı içerisinde yer alan, immobilize olmuş dış bir solvent faza sahip, yarı-katı formülasyon olarak da tanımlanabilir (Vintiloiu ve Leroux, 2008).

Jel, dağınık haldeki maddenin polimer, düşük moleküllü jelatör veya bunların kombinasyonun sürekli bir form oluşturduğu kolloidal katı bir sistem olup, kolloidal yapılardan ve daha küçük ünitelerden oluşan bu sistem, genellikle sıvı tarafından nüfuz ettirilmiş; tutarlı, uyumlu bir yapıyı temsil eder (Shapiro, 2011).



Şekil 1.1. Jellerin sınıflandırılması (Vintiloiu ve Leroux 2008).

Jeller, günlük yaşamda tıp, gıda, biyomateryal, kozmetik ve diğer teknolojilerin geniş bir yelpazesinde uygulamaya sahip eşsiz malzemelerdir (Abdallah ve Weiss, 2000). Jelleşme için jelleşme sıvısına ve çok az miktarda katı matrikse gereksinim duyulur (De Loos ve ark., 2005). İyi bir jel yapısı, tipik olarak, çapraz bağlı bir

polimerin % 10'undan azını veya düşük molekül kütleli jelatörün % 1'den daha azını içermelidir. Sonuç olarak, çözeltilerin katı bileşenin oluşturduğu gözeneklere hapsedildiği, jelin içinde büyük bir katı-sıvı ara yüzey alanı bulunur (Shapiro, 2011).

FTIR, X-ışınları, elektron mikroskobu ve diğer yapı aydınlatıcı yöntemler ile kombinasyon halindeki NMR spektroskopisi bir jelin morfolojisi, moleküler yapısı ve bileşen dinamiği konularında aydınlatıcı bilgiler vermektedir (Shapiro, 2011). Akıllı malzemeler olan jeller, çok çeşitli kimyasal ve fiziksel tetikleyicilere karşı duyarlı olmaları nedeniyle özellikle ilgi çekicidir (Fairman ve Akerfeldt, 2005). Bir jelin jel-sıvı geçişi; pH, sıcaklık, tuz ve çözücünün hidrojen bağı sağlayıcı gücünden etkilenmektedir (Aggeli ve ark., 1997).

Son on yılda, özellikle bakterilerin iç ve dış zarlarında çeşitli amfifilik lipopeptitler keşfedildi. Bu malzemeler, amid veya ester bağıyla bir veya iki amino asit alt birimi üzerine yağ asitlerinin eklenmesine dayanır. Klasik amfifilik, yüzey aktif malzemelerle karşılaştırıldığında, LMWGs olarak adlandırılan düşük molekül kütleli jeller, süper moleküller ve küçük bileşiklerin kendiliğinden bir araya toplanmasından elde edilen malzemelerdir. Biyoteknoloji ve nanoteknoloji gibi çeşitli araştırma alanlarını kapsayan çok çeşitli uygulamalarıyla göz ardı edilemez özellikler sergilemektedir. Bu bileşiklerin kendiliğinden bir araya gelmesi, tek boyutlu lif büyümesinden başlar. Bu durum, etkili bir şekilde π - π istifleme, van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etkileşimler ve bazen iyonik etkileşimleri ile teşvik edilir (Delbecq, 2014).

Tez çalışmamda polimerik jelatörlere alternatif olarak, lizin bazlı düşük molekül kütleli organojelatörler (LMWOG's: low molecular weight organogelators), ilaç taşıyıcısı olarak tasarlandı ve sentezlendi. Lizin bazlı bir organojelatör olan N^{ϵ} -Lauroil- N^{α} -stearoilamino karbonil-L-lizin etil ester ilk kez Amis ve Lamer (1939), grubu tarafından rapor edilmiştir. Düşük molekül kütleli organojelatörler, vücuttan atılma kolaylıklarının yanında; doğaları gereği kontaminasyon problemini önleme avantajına da sahiptir. Ayrıca, jelleştirme sıvısı olarak, geçirim artırıcı özelliği olan, biyo-uyumlu yağ asidi esterlerinin kullanılacak olması; ilaçların jel formülasyonunda ek ingredient (yardımcı madde) eklenmesini de gereksiz kılma potansiyeli olacaktır. Bu amaçla geçiş artırıcı özelliklere sahip organik sıvılar, jelleştirme sıvıları olarak seçilmiştir.

Çalışmamızda, kozmetik endüstrisinde kullanılan, etil laurat, etil miristat, etil palmitat gibi farklı zincir uzunluklarına sahip yağ asidi etil esterleri ile 1-dekanol, 1,2-propandiol, sıvı parafin ve etanol gibi organik çözücüler jelleştirme sıvısı olarak kullanılmıştır.

Düşük molekül kütleli jelatörlerin geliştirilmesindeki en büyük zorluk, oluşturulan jelin nasıl kararlı hale getirileceğidir; yani yarı kararlı jelin kristal hale dönüşümünün ne şekilde önleneceğidir. Lesitin ve diğer doğal kaynaklı malzemeler gibi hammaddelerin, pahalı ve büyük ölçekli üretimleri mevcut olmadığından; bu engelleri aşmak için, amino asit bazlı sentetik organojelatörler bu doğal hammaddelerin yerine kullanılmıştır (Gupta ve ark., 2011), (Tarun ve ark., 2011).

Tez çalışmamda, lizin bazlı; alanin, lösin, fenilalanin amino asitlerini içeren yeni biyo uyumlu ilaç taşıyıcı malzemeler sentezlenmiştir. Bu jelatörlerin sentezlenebilmesi için N^{ϵ} -palmitoil-L-lizin etil ve hekzil esterleri ile N^{ϵ} -miristoil-L-Lizin etil esterleri baz bileşeni; amino asit bazlı amid asitler ise asit bileşeni olarak alınarak tuzlaştırıldıktan sonra, amitleşme reaksiyonu üzerinden birleştirilerek peptit yapısında, yeni LMWGs organojelatörler sentezlenmiştir. Bu hedefe ulaşmak için N^{ϵ} -palmitoil-L-lizin etil ve hekzil esterleri ile N^{ϵ} -miristoil-L-lizin etil esterleri baz bileşeni; alanin, lösin, fenilalanin amino asitlerinin *n*-alkanoil türevleri (*N*-lauroil-L-alanin, *N*-lauroil-L-lösin, *N*-lauroil-L-fenilalanin, *N*-miristoil-L-fenilalanin) ise asit bileşeni olarak sentezlenmiştir. Tezin ikinci aşamasında hazırlanan 7 adet (N^{ϵ} -palmitoil -L-lizin etil ester- *N*-Lauroil-L-Alanin (**D₁**), N^{ϵ} - palmitoil -L-lizin etil ester- *N*-lauroil-L-lösin (**D₂**), N^{ϵ} - palmitoil -L-lizin etil ester-*N*-lauroil-L-fenilalanin (**D₃**), N^{ϵ} -miristoil-L-lizin etil ester- *N*-lauroil-L-fenilalanin (**D₄**), N^{ϵ} - palmitoil -L-lizin etil ester- *N*-miristoil-L-fenilalanin (**D₅**), N^{ϵ} -palmitoil -L-lizin hekzil ester- *N*-lauroil-L-alanin (**D₆**), N^{ϵ} -miristoil -L-lizin etil ester- *N*-lauroil-L-alanin (**D₇**)) organojelatörlerinin jelleşme yetenekleri ve elde edilen jellerin karakterizasyon çalışmaları yapıldı. Bunun için yağ asitlerinin etil esterleri (laurik asit etil esteri, miristik asit etil esteri ve palmitik asit etil esteri), 1-dekanol, 1,2-propandiol, sıvı parafin ve etanol gibi organik çözücüler jelleştirme sıvısı olarak denendi. Seçilen bu jelleştirme sıvıları, ilaç ve kozmetik endüstrisinde yaygın olarak kullanılan organik likitlerdir. Hem biyoyumlu olmaları hem de deri yoluyla ilaç

verilmesinde, deriden geçişi arttırıcı özelliklerinin olması nedeniyle jelleştirme sıvıları olarak seçilmiştir.

Organojelatörlerin, belirtilen sıvılar içerisindeki minimum jel konsantrasyonlarının (MJK) belirlenmesi, $\Delta H_{jel-sol}$ geçiş entalpilerinin bulunması ile sentezlenen jelatörlerin jelleşme yetenekleri ve jelleşme kapasiteleri yanında, termal kararlılıkları belirlenmiştir. Hazırlanan jeller kserojel haline getirilerek SEM görüntülerinin çekilmesi ile jel networkunun morfolojisi hakkında daha detaylı bilgi elde edildi. Jellerin sıcaklığa bağlı IR spektrumları çekilerek, jel networkün oluşumuna neden olan non-kovalent etkileşimlerin; özellikle hidrojen bağlarının etkinlik dereceleri ortaya çıkarılmıştır. Non-kovalent etkileşimlerin sonucunda meydana gelen H- bağları ve van der Waals çekimlerine ait daha detaylı bilgiler elde edilmiştir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1. Jeller ve Jellerin Sınıflandırılması

Jeller, ince bir lif yapısı vermek üzere belirli bir çözücü içinde kendiliğinden organizasyona girebilen bir molekül sınıfıdır. Jeller kaybolan kristalleşmenin sonucu olarak çok iyi tanımlanmıştır (Terech ve Weiss, 1997). Jelatör agregat kuvvetleri ile çözücü-agregat etkileşimleri arasındaki denge sayesinde, bu sistemlerde kristal ve sıvı katmanlarda makroskopik faz ayrımı önlenir. Toplam termodinamik ve kinetik jel kararlılığı, sürekli fazdaki kısmi çözünürlüğü olan jelatör ile karşıt güçlerin etkileşiminden kaynaklanır. Sıvı fazın niteliğine göre; organik çözücü içeren organojeller ve su içeren hidrojeller olmak üzere iki tip jel sistemi vardır (Shapiro, 2011).

2.1.1.Hidrojeller

Hidrojeller, esasen düşük molekül kütleli jelatörlerin kendi kendine toplanmasıyla oluşturduğu su ile şişirilmiş, üç boyutlu; hidrofilik polimerler, oligomerler veya farklı yollardan oluşan malzemelerdir. Hidrojeller kimyasal veya fiziksel çapraz bağlardan dolayı çözünmezler. Kristalleri veya zayıf oluşumları oluşturan bu fiziksel çapraz bağlar; van der Waals, π - π etkileşimleri veya hidrojen bağı ile oluşan zayıf etkileşimler olabilir. Bu çapraz bağlar ağ yapısına ve fiziksel bütünlüğe sahiptir (Shapiro, 2011).

1960'lı yıllardan bu yana poli (2-hidroksietil metakrilat) hidrojelinin gelişimiyle, hidrojellerin yüksek su içeriği ve dolayısıyla sahip oldukları mükemmel biyoyumluluk ile biyomedikal ve farmasötik uygulama yelpazesinde geniş bir kullanım potansiyeline sahiptirler [(Peppas, 1991), (Terech ve Weiss, 1997), (Ende ve Mikos, 1997), (De Loos ve ark., 2005)]. Bazı hidrojeller; kontakt lens, biyosensör, dış malzemeleri ve kontrollü ilaç salımı gibi uygulamaları içerir (Shapiro, 2011).

Hidrojellerin ağ geçirgenliği ve şişme davranışı, kontrollü ilaç salımında ve koruyucu uygulamaların işlev görme yeteneklerini değerlendirmede en önemli özelliktir. NMR araştırmalarına tabi olan ağın yapısı ve morfolojisi jel oluşturan polimer/LMWG'nin kimyasal yapısına kesinlikle bağlıdır. Ortam pH'ı, sıcaklık, iyonik kuvvet, şişme maddesinin doğası gibi özelliklere etki-tepki veren hidrojeller; sensörler, devre kontrol cihazları ve anahtarlama elemanları için gerekli olan akıllı malzemelerdir

(Peppas, 1991), (Ende ve Mikos, 1997), (Spevacek, 2009). Yapılan çalışmalarda jelleşme için itici güçler yalnızca fiziksel çapraz bağlar içerdiklerinde, hidrojenlerin termo-dönüşümlü olduğu bulunmuştur. Poliakrilik ve polimetakrilik yapılara dayanan polimerler termo-dönüşüm davranışı gösterirler. Öte yandan, kimyasal çapraz bağlama ile oluşan jeller (örneğin poliestерler, poliamitler, vb.) genellikle termo-dönüşümlü değildir.

2.1.2. Organojeller

Organojeller ağırlıklı olarak organik çözücülerde jel vermeleriyle hidrojenlerden ayırt edilebilir. Jelleşme prosesi, polimer ve benzeri lifler vermek üzere LMWG'lerin kendiliğinden bir araya gelerek toplanmasını içerir. Kimyasal ve fiziksel jeller için çapraz bağlanmış veya dolaşık haldeki zincirlerin üç boyutlu bir ağ oluşturarak organik çözücüyü hareketsiz kılması gerekir (Terech ve Weiss, 1997), (Abdallah ve Weiss, 2000), (Van Esch ve Feringa, 2000).

Organojeller, lif şeklindeki makromoleküllerin birbirine dolaşık hale geçmesiyle oluşmuştur. Jeller, jelatör ağı içerisindeki mevcut molekülleri bir arada tutan bağlara göre sınıflandırılabilir. Kimyasal jellerde moleküller kovalent bağlar ile bir arada tutulurken; fiziksel jeller van der Waals etkileşimleri ve hidrojen bağları gibi daha zayıf fiziksel çekim kuvvetleriyle bir araya gelirler. Organojeller birçok ilacın verilisinde yaygın bir araç olarak kullanımları nedeniyle, yoğun bir şekilde çalışılmıştır (Vintiloiu ve Leroux, 2008).

Organojellere, kendiliğinden bir araya gelen jelatörün yapısı içerisine hapsedilmiş su molekülleri içeren ya da içermeyen, jelatör ve apolar solventten oluşan ikili, sürekli bir sistem olarak bakılabilir. Polimer içerisinde çözünen ve zincirler arasında taşınan ilaç, organojellerde daha düşük hidrasyona sahiptir. Çapraz bağlanma, jellerin hidrofobitesini artırırken; ilaç difüzyon hızını azaltır. Jelatorler yaklaşık % 15'ten küçük derişimlerde kullanıldığında, üç boyutlu ağ yapısı oluşumuna yol açan, birbiriyle dolaşık, kendi kendine bir araya gelen lifli yapıları oluşturacak şekilde, fiziksel veya kimyasal etkileşimlere uğrayabilir. Bu şekilde oluşturulan üç boyutlu ağ yapısı, dış apolar fazın akışını önler. Sterol, sorbitan monostearat, lesitin, kolesterol ve antrakınon türevleri jelatorlerin yaygın örnekleridir. İlaçların uygulama ve verilış alanındaki farklılıklarına bağlı olarak, farklı tasarımda ve çeşitlilikte (çubuk,

disk, film ve mikropartiküller vb.) şekillerinde üretilebilir. Bir de bazı termo-duyarlı (thermoresponsive), vücut sıcaklığında jel oluşturan moleküller, uygun bir sıvı içerisinde parenteral olarak kas içine verilebilir. Organojellerin termo-tersinir özellikli olanları, kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanım potansiyellerinden ötürü büyük ilgi çekmektedir. Organojellerin termodinamik kararlı doğası, kendiliğinden oluşan lifli yapının, düşük enerjili haldeki bulunuşu nedeniyledir. Jel-sol geçişinin oda sıcaklığının üzerinde meydana gelmesi, üç boyutlu yapının bozulması ve jelleşmiş halin sol hale geçişinde, organojellere dış bir enerjinin uygulanması gerektiğini göstermektedir. Kontrollü ilaç salım sistemlerinin geliştirilmesinde, sıcaklığa duyarlıktan başka, neme duyarlı organojeller de araştırılmaktadır (Vintiloiu ve Leroux, 2008).

Jelleşebilir organik sıvılara, alifatik ve aromatik hidrokarbonlar, alkoller, silikon yağı, dimetilsülfoksit ve bitkisel yağlar örnek olarak verilebilir. Genellikle polimerik yapıda olan hidrojellere karşın, organojellerin çoğu oldukça küçük moleküllerdir ve düşük moleküler kütleli (LMW) organojelatörler olarak isimlendirilirler. Organojel bazlı çeşitli formülasyonlar, biyoaktif ajanların farklı yollardan verilmesinde, ilaç taşıyıcı olarak tasarlanmıştır (Vintiloiu ve Leroux, 2008).

Jelleşme prosesinde, sayısız trend olmasına ve de etkileyici çeşitlilikte jelatör tespit edilmesine rağmen (Van Esch ve Feringa, 2000), potansiyel bir jelatörün molekül yapısını önceden tahmin etmek güçtür. Ayrıca tercihen hangi çözücü ile jelleşebileceğini önceden kestirmek de mümkün olamayabilir. Bugün hala yeni jelatörlerin keşfi, şans eseri, deneyerek yapılmaktadır. Bunu, genellikle jelatörle potansiyel olarak uyumlu, farklı solvent sistemlerinin denendiği, tarama araştırması takip etmektedir. Bir molekülün jelleşme potansiyelinin tahmini, moleküller arası kimyasal veya fiziksel etkileşimlere karşı eğiliminin araştırılmasıyla mümkün gözükebilir. Ancak, genelleme yapmak şimdiye kadar mümkün olmamıştır. Sterik etkiler, rijitlik ve polarite gibi çok sayıda faktör, moleküllerin agregatlaşma eğilimini engelleyebilir. Jelleştirme prosesinin kontrol edilebilirliği, yeni jelleşebilen molekül fikri, yeni organojelatörlerin arayışında karşılaşılan bu zorluklar, hala yerli yerinde durmaktadır.

2.2. Hidrojeller ve Organojellerin Avantaj ve Dezavantajları

2.2.1.Hidrojellerin Avantajları

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

2.2.2.Hidrojellerin Dezavantajları

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

2.2.3.Organojellerin Avantajları

- Farklı fizikokimyasal özellikteki molekülleri çözebilirler
- Deriden penetrasyonu (geçişi) artırırılar.
- Biyouyumludurlar.
- Kolaylıkla hazırlanabilirler
- Deriye uygulanan topikal ilaçlar için uygun taşıyıcı sistemlerdir.
- Dayanıkladırlar (Ermiş, 2007).

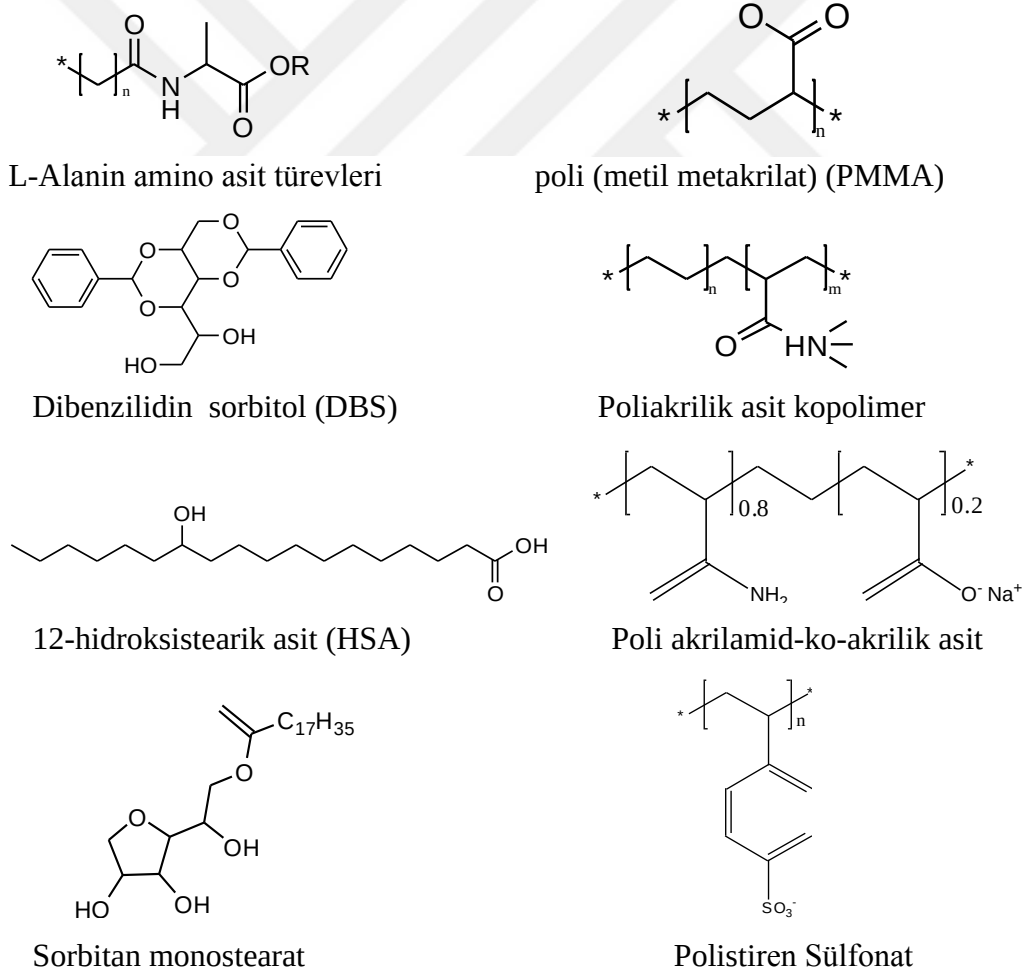
2.2.4.Organojellerin Dezavantajları

- Hidrojellere göre daha akıcıdırlar.
- Vücuttaki metabolik etkiler ile jel yapısı bozulur.
- pH değişiminden kolaylıkla etkilenirler (Ermiş, 2007).

Tez çalışmamda, L-lizin bazlı organojellerin tasarım ve sentezi gerçekleştirildiğinden, sonraki kısımlarda organogelatörler hakkında daha kapsamlı bilgi verilecektir.

2.3. Organojelleri Oluşturmada Kullanılan Materyaller

Daha önce belirtildiği gibi, organojeller düşük konsantrasyonlarda (<% 15 w/v) jelatör molekülleri içeren ve bir organik çözücüyü hareketsiz bırakan ikili-sürekli sistemlerdir. Organogelatörler, jelleşen moleküllerin molekül kütlelerine göre iki grupta ele alınabilir; 1.polimerik organik jelatörler (POGs), 2.Düşük molekül kütleli organogelatörler (LMOGs). Hem kozmetik hem de farmasötik alanlardaki mevcut uygulamalarda, organojel formülasyonlarında en çok kullanılan organogelatörlerin kimyasal yapıları **Şekil 2.1**'de verilmiştir (Esposito ve ark., 2017).



Şekil 2.1. Organogel formülasyonlarında yaygın olarak kullanılan organogelatörlerin kimyasal yapıları (Esposito ve ark., 2017).

LMOGs'ler, supramoleküler üç boyutlu bir ağ oluşturarak yağ asitleri ve n-alkanlar gibi organik sıvıları jelleştiren düşük molekül kütleli bileşiklere (genelde <1 kDa) karşılık gelir. Bu organojel ağları, reolojik özelliklerine bağlı olarak güçlü ya da zayıf olarak nitelendirilebilir. Güçlü fiziksel jeller, katı maddelere benzer fizikokimyasal özellikler sergileyen, mikro alanlar sunan, uzun süreli 3-D ağlarla karakterize edilken; zayıf organojeller ise tersine, sıvı benzeri viskoelastik davranış gösteren üç boyutlu şebekelerdir (Kirilov ve ark., 2015).

2.3.1. Sentetik Moleküller

Güçlü organojelleri tetikleyen LMOGs'lara, L-alanin türevleri, (Motulsky ve ark., 2005), (Couffin-Hoarau ve ark., 2004), (Wang ve ark., 2010), 1,3:2,4-di-O-benzilidin-D-sorbitol (DBS), (Liu ve ark., 2013), (Mitchell ve Tojeira, 2016) veya 12-hidroksisteirik asit (12-HSA) (Kirilov ve ark., 2015), (Rogers ve Kontogiorgos, 2012) gibi düşük molekül kütleli jelatör molekülleri örnek olarak verilebilir. Tipik olarak bu grup sırasıyla sorbitan monostearat ve sorbitan monopalmitat, yani sırasıyla Span 60 ve Span 40 ve gliseril yağ asit esterlerini içerir. Sağlık otoritelerinin onayı üzerine ilaç ve gıda uygulamalarında uzun süredir kullanılmaktadırlar. Polimerik organojelatörler (POGs'lar); çok yönlü, yüksek molekül kütleli jelatörlerdir (> 2kDa). Düşük konsantrasyonlarda bile birçok organik çözücü türü ile iyi jelleşme kabiliyeti gösterirler. Jelleşme süreci, çapraz bağlayıcı ajanlar, LMOGs'ların ilave edilmesi veya jelasyona neden olan parçaların kendi kendine bir araya gelmesini izleyen; polimerik omurgadaki konformasyonel değişiklikleri izler (Kirilov ve ark., 2015). Bu jeller genellikle, düşük jel-sol geçiş sıcaklığı (jelin erime sıcaklığı (T_g)) ve daha yüksek jel kuvveti gibi spesifik organojelasyon özelliklerine sahiptir (Suzuki ve ark., 2007).

2.3.2. Biomoleküller

Lesitin; soya fasulyesi ve yumurta sarısının ana bileşeni olup, biyolojik sistemlerde bulunan en zengin fosfolipid grubunu temsil eder. Lesitin, bir organojelatör olarak yaygın olarak kullanılmakta olup; yüksek bio-uyumluluk ve amfifilik doğası sayesinde ilaç molekülünün çözünmesini kolaylaştırır. Ayrıca ilacın deriye nüfuzunu arttırdığından, doğal olarak, topikal formülasyonlarda lesitin kullanımı tercih edilmektedir (Kumar ve Katore, 2005). Lesitin organojelleri, deri tümörlerinin tedavisi (Nastruzzi ve Gambari, 1994) ve transdermal uygulamalar için tasarlanmış ilaçların

kontrollü salımında TAPP-Br (kanserli hücre hatlarının invitro büyüme inhibitörü) gibi konularda başarıyla kullanılmıştır (Gao ve ark., 1995), (Pénzes ve ark., 2005). Şeker ve şeker türevleri (Wang ve ark., 2010), vitamin türevleri (Tempestini ve ark., 2017), fitosteroller (Matheson ve ark., 2017), lipid türevleri (Rosemeyer ve ark., 2007), (Chung, 2013), karbonhidrat türevleri (Teramoto ve Shibata, 2006), (Le Renard ve ark., 2010), peptid türevleri (Wang ve ark., 2010), (Adhikari ve ark., 2011), safra tuzları (Chakrabarty ve Maitra, 2013) ve mum gibi diğer doğal moleküller de organojelatör olarak kullanılmıştır. (Sagiri ve ark., 2014), (Martins ve ark., 2016).

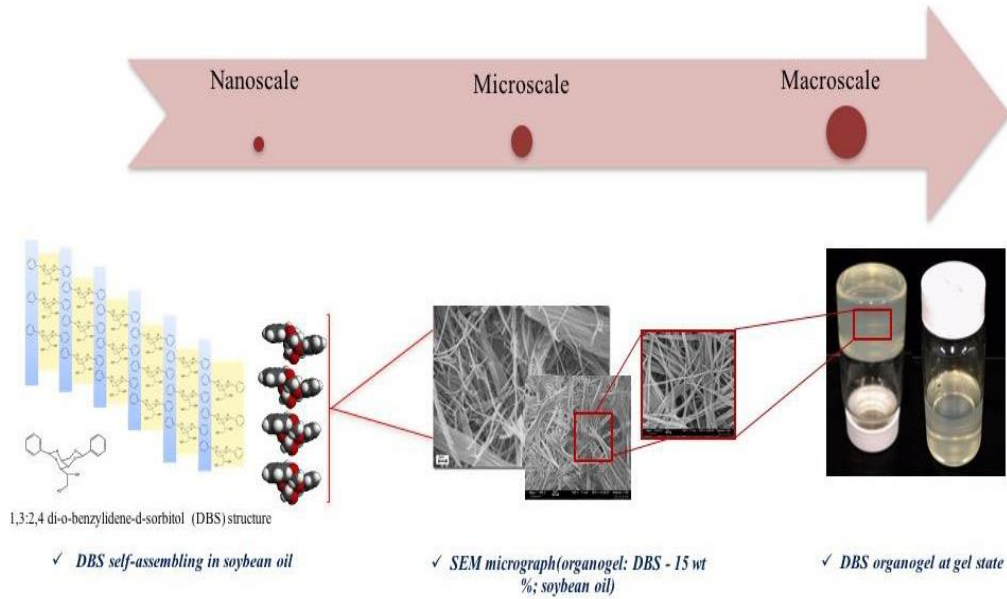
2.3.3. Organojelatörlerin Jelleştirme Sıvıları

Organojel formülasyonlarında, ilk yıllarda, kullanımları yaygın olarak bildirilen organik çözücüler, genellikle hekzan, siklohekzan, alken, skualen gibi alkanlar (karbon sayısı > 5) ile mineral ve bitkisel yağlardı. Ayçiçeği ve soya yağı, biyolojik olarak uyumlu olan izopropil miristat, orta zincirli trigliseritler ve AOT (sodyum bis-2-etilheksil sülfosüksinat) gibi çözücüler yeni farmasötik formülasyonlarda sık görülen organik sıvılardır (İbrahim ve ark., 2013), (Chung, 2013), (Dandapat ve Mandal, 2017).

Su, etanol, bütanol, polietilen glikol, propilen glikol veya hidroksietil-laktamit gibi polar çözücüler, jelleşmeyi sağlayan çözücü karışımının bir parçası olabilir. Bu durum organojel içine yüklenebilen ilacın konsantrasyon aralığını genişlettiği için, farmasötik uygulamalar bakımından önemlidir.

2.3.4. Organojellerin Moleküler Yapıları

Organojelatör ve solvent molekülleri arasındaki yüzey gerilimi nedeniyle; süper moleküler malzemeler, düşük hareketlilik özellikleriyle, çözücü moleküllerini yakalamak için üretilir. Kendiliğinden biraraya gelen organojelatörler, çeşitli skalada yapılar (Şekil 2.2) oluşturma eğilimi gösterirler (Esposito ve ark., 2017).



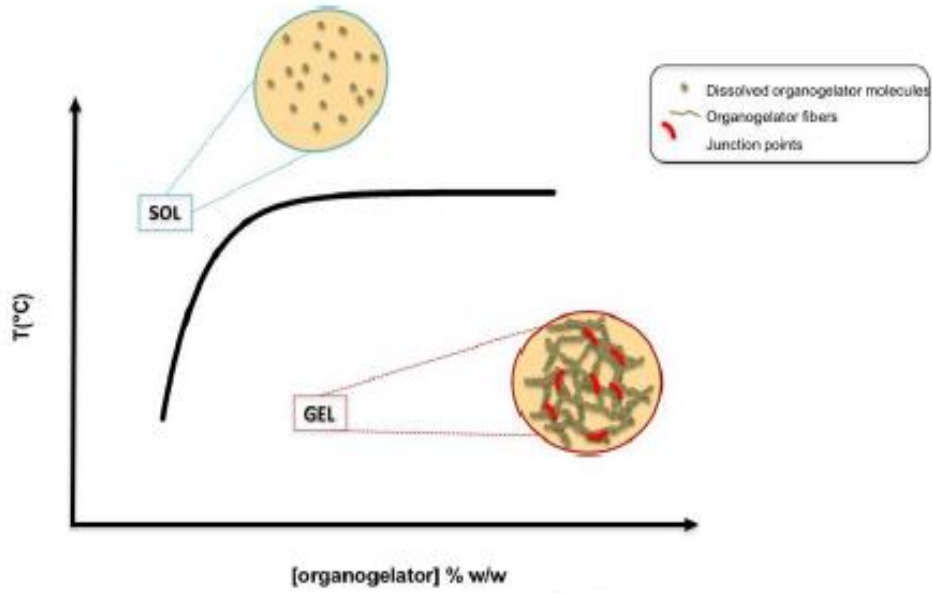
Şekil 2.2. Organojelleşmenin multi ölçekli karakterizasyonu (Esposito ve ark., 2017).

2.4. Organojelatörlerin Karakterizasyonu

Organojellerin karakterizasyonu, uygulama açısından önemli olan birçok özelliklerini saptamayı gerekli kılar. Bu fizikokimyasal parametreler, gıda dağıtımında (Yu ve ark., 2012), (Lupi ve ark., 2013); kozmetik endüstrisinde; (Morales ve ark., 2009), (Kirilov ve ark., 2014), (Kirilov ve ark., 2015) ve ilaç kapsülleme işlemlerinde kullanılabilmektedir (Bastiat ve ark., 2010), (Lupi ve ark., 2013), (Mady ve ark., 2016). Bu fizikokimyasal özellikler aşağıdaki bölümde detaylı anlatılmıştır.

2.4.1. Termo-Tersinirlik

Organojeller; T_g (jelin erime sıcaklığı) sıcaklıklarının üzerinde ısıtıldıklarında, bu durum düşük enerjili, ısıya dayanıklı 3D matrisinin karakteristik yapısı ve jelatör molekülleri arasındaki fiziksel etkileşimlerin bozulmasına neden olur. Sistem soğutulduğunda, organojelatör molekülleri arasındaki bağlayıcı fiziksel etkileşimler, kararlı termodinamik katı-benzeri (Şekil 2.3) yapıya geri döner (Ghosh ve ark., 2014).



Şekil 2.3. Organojelatör konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak T_{erime} sıcaklığındaki tipik değişim ve organojelin sol- jel yapılarının şematik gösterimi ((Esposito ve ark., 2017).

Ghosh ve ark. (2014) organojel yapısının alkol içindeki formülasyonun, jelatör molekülleri arasındaki etkileşimleri kısmen bozduğunu, sol halde korunan jel yapısını rapor ettiler. Etanolün jelden dışarı doğru difüzyonu, jelatör moleküllerinin tekrar kendiliğinden bir araya gelmesine izin vererek, 3 boyutlu jelleşme ağı yeniden oluşturur (Ghosh ve ark., 2014).

2.4.2. İç Yapılar ve Reolojik Özellikler

Organojeller, düşük jelleşme oranlarında bile, katı formülasyon davranışı gösterirler ve jelatörün çözünürlük sınırının altında, fiziksel çapraz bağlantı noktaları sunarlar [(Suzuki ve Hanabusa, 2010), (Tomasini ve Zanna, 2017)]. Bu noktada, organojelatör molekülleri, üç boyutlu ağa sıkışmış katı agregatlar oluşturmak üzere, kendiliğinden bir araya gelmeye başlarlar. Bu sistemler bütün yapıyı dengeye getirmek için moleküler arası fiziksel etkileşimlerin pekiştirilmesine dayanır. Son yıllarda, doku mühendisliği alanında, mikro gözenekli yapılandırılmış, biyopolimer organojelleri birleştiren faydalı yapay matrisler geliştirildi. Bu jeller, siklo-dekstrinler, 12-HSA gibi organojelatörler ile sodyum klorür, sükroz (mikro-gözenek oluşturan bileşenler) ve biyolojik olarak uyumlu soya yağı gibi biyolojik bazlı kaynaklardan üretilmektedir (Lukyanova ve ark., 2008), (Lukyanova ve ark., 2010), (Marui ve ark., 2010). Mikro gözenekli organojeller aynı zamanda adsorpsiyon yoluyla sıvıları yakalamak ve çözme

işleminde sonra serbest bırakılmalarını kontrol etmek için kullanılmıştır. Mikro gözenekli organojellerin adsorpsiyon mekanizması, katı veya jelleşmiş yüzeylerin özelliklerine dayanır. Burada van der Waals etkileşimleri gibi itici güçler söz konusudur. Kontrollü ilaç salınımında yer alan mekanizmalar; yağ / su veya yağ / hava ayırma katsayılarıyla ve aynı zamanda, fibröz jelleşmiş malzemenin iç yapısı ile ilgilidir. Bu nedenle, mikro gözenekli organojeller çeşitli alanlarda büyük bir uygulama potansiyeline sahiptirler. Sudan daha düşük yoğunluğa sahip olduklarından, sıvı ve gaz moleküllerini yakalamak için yüksek bir kapasiteye sahiptirler.

2.4.3. Biyouyumluluk / Biyolojik Bozunabilirlik

Organojeller doğada biyolojik olarak parçalanabilir, özellikle lesitin, 12-HSA, *N*-stearoil-L-alanin metil ester ve benzil benzoat gibi biyo-moleküller ve biyouyumlu solventler farmasötik alana yönlendirilmiş kolay parçalanabilen en yeni formülasyonlardır (Angelico ve ark., 2005), (Li ve ark., 2009), (Khuphe ve ark., 2015). Bu biyouyumlu malzemelerin, bozulma ürünleri vücuttan kolaylıkla atılabilir. Bozulma oranı, biyolojik olarak uyumlu bileşenlerin konsantrasyonuna dikkatle uyarak ve ileri formülasyon teknolojilerinin kullanılmasıyla düzenlenebilir (Li ve ark., 2016). Bitkisel yağlar, kakao yağı, mango yağı (Sagiri ve ark., 2013) gibi çeşitli biyouyumlu bileşenler halen araştırılmaktadır; bu durum biyouyumlu malzemelerin farmasötik ve biyomedikal amaçlar için matriks olarak kullanılmasında yeni bir yol açmıştır.

2.4.4. Kiralite Özellikleri

Kiral organojelatörlerin kullanımı; katı içindeki büyümeyi, moleküler düzenlemeleri, geri dönüşüm kinetiğini ve katı-fiber ağların termo-kararlılığını etkiler (Das ve ark., 2010). Kiral merkezlerin varlığı, katı matrislerdeki lif büyümesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamakta, buna karşın sıvı matrisler kiral organojelatörlerden daha az etkilenmektedir. Supramoleküler jelatörler, organojelatörün kiralitesinden bağımsız olarak, kovalent olmayan çeşitli etkileşimler yoluyla kendiliğinden bir araya gelerek kiral agregatlar oluşturabilir. (Duan ve ark., 2014), (Maity ve ark., 2015).

2.5. Organojellerin Sınıflandırması

Genellikle, organojeller organogelatorün doğasına göre sınıflandırılır (Vintiloiu ve Leroux, 2008), (Kirilov ve ark., 2015). Deneysel açıdan son derece pratik olmasına rağmen, bu sınıflandırma, organogelatorün molekül kütesine dayalıdır. Organogelator özelliklerine, kullanılan solvent ve hazırlama yöntemlerine dayanan molekül içi etkileşimlerin türüne (kimyasal, fiziksel) göre yeni bir organojel sınıflandırması da yapılmıştır (Esposito ve ark., 2017).

2.5.1. Fiziksel Çapraz Bağlanma

Birçok organojel, fiziksel, çapraz bağlanan organogelator moleküllerinin kovalent olmayan etkileşimleri yoluyla, çapraz bağlanma noktalarının ortaya çıkışını sağlayarak elde edilebilir. Atomik seviyede, organogelator mimarisindeki konformasyonel değişiklikler veya çapraz bağlayıcı ajanların ilavesi, moleküllerin birbirine bağlanmasına neden olur (Gao ve ark., 2016). Bu bağlanma noktalarını, hidrojen bağı, π - π istifleme, van der Waals etkileşimleri veya solvofobik kuvvetler gibi etkileşimler oluşturur (Yu ve ark., 2013). LMOGs'lar, organogelatorlerin başlıca fiziksel organojel sınıfını oluştururlar. LMOGs'ların kovalent olmayan etkileşimler vasıtasıyla kendiliğinden biraraya gelmesi, jelleşmenin geri dönüşümünü sağlar ve bu durum jellere dikkat çekici tiksotropik (akışkanlığı hıza bağlı artan) davranış kazandırır (Draper ve Adams 2016).

2.5.2. Katı-Matriks Organojeller

Katı-fiber matriksler, molekül içi fiziksel etkileşimlerle kendiliğinden biraraya gelen LMOGs'lerin agregatlarından oluşur. Katı agregatlar, jelatorün çözünürlük limitinin altındaki konsantrasyonlarda psödo-kristal mikro alanlar oluşturan nispeten büyük fibröz bağlantı noktası şeklinde görüntülenir. Yüksek viskoziteye işaret eden, fiziksel çapraz bağlanma, yapılan reolojik çalışmalara göre jel durumunu etkiler (Fuhrhop ve Helfrich, 1993), (Terech ve Weiss, 1997). Bu rijitlik, katı-matriks organojellerin sıklıkla demetler halinde hizalanmasını sağlar. Moleküler ve supramoleküler kiralite, katı liflerin oluşumunu ve stabilitesini kontrol eder.

Genellikle, LMOGs agregatları, belirli bir uzunluk-genişlik (10 μ m-100 nm) oranlarına sahip, çubuk ve boru şeklinde bir boyutlu lifler halinde birleştirilir. Bu tek boyutlu yapılar, sonunda, SAFIN (Self-Assembled Fibrillar Network) adlı ikinci üç

boyutlu ağ oluşturarak dallanır. Daha az yaygın diğer bir birleştirilmiş yapı, 36 karbonlu bir *n*-alkan organojelatörü olan heksatriakontaya dayanıyor. Birleştirilmesi, iki boyutlu büyüme modelleri gösteren düzenleme mikrolateler oluşumuna yol açar. Bu agregatlar genellikle doğada kristaldir ve düzenlemeleri homojen (Abdallah ve ark., 2000) veya heterojen (Laupheimer ve ark., 2014) olabilir. Kararlı katı matriks organojellere bir başka örnek, aromatik halkaların jel sistemini, jel şebekesi boyunca aromatik kalıntılar arasında π - π istifleme ile stabilize ettiği; fonksiyonel hale getirilmiş triazinlerden türetilen kiral α -amino asit türevleridir (Maffezzoni ve Zanda, 2008). Benzer şekilde diğer araştırmacılar, bir bağlayıcı (L) vasıtasıyla steroidal (S) gruba bağlı bir aromatik (A) birimden oluşan ALS organojelleri de, aromatik komponentler arasındaki π - π etkileşimlerinden ötürü kararlı hale geldiği raporlanmıştır.

2.5.3. Sıvı-Matriks Organojeller

Sıvı matriksli organojeller, su gibi polar solventlerin ve yüzey aktif maddelerin organik bir solüsyona eklenmesiyle oluşturulur ve yüzey aktif maddenin molekülerinin yeniden düzenlenmesiyle tek katmanlı veya iki katmanlı silindirik agregatlara dönüşümüne yol açar. Artan yüzey gerilimi sonucunda meydana gelen konformasyonel değişiklikler sayesinde jelatör çözücü moleküllerini yakalar ve yüksek viskoziteli jel halindeki yığın, organik sıvı ile dinamik değişime uğrar. Fiziksel özellikleriyle uyumlu olan bu organojeller "solucan benzeri" veya "polimer benzeri" ağ veren yapılar olarak sınıflandırılır. Duyusal bir bakış açıyla, bunlar termo-dönüşümlü jeller olup saydam veya opaktırlar. Lesitin ve sorbitan monostearat organojelleri (Bhattacharya ve ark., 2012), (Murashova ve Yurtov, 2015) iki ana akışkan-matriks organojeli olmak üzere geniş bir yelpazede, farmasötik uygulamalar açısından incelenmiştir. Son zamanlarda, Vierros ve ark., (2015), fosfolipid-su arayüzlerinde su köprüleri tarafından etkilenen dinamik geçici mikro selüler çekirdekler oluşturan fosfatidilkolin lipit-su-sikloheksan esaslı yeni organojel sistemleri bildirmiştir (Vierros ve Sammalkorpi, 2015).

POGs'lar, düşük konsantrasyonda birçok solvent türü içinde iyi organojelasyon yeteneği sergileyen; çok yönlü, yüksek molekül kütleli jelleştiricilerdir. POGs esaslı organojeller, merhem matrikslerinde uzun süredir kullanılmaktadır. Bu tür jellerin, daha düşük T_g ve daha yüksek jel kuvveti gibi, genellikle daha spesifik organojelasyon özellikleri, daha kararlı ve sert organojellerin oluşumuna neden olur. Suzuki ve ark., L-

lizin esaslı POGs'lardaki etkileşimlerin, L-lizin segmentleri ve poli (dimetilsiloksan) yumuşak segmentler arasında hidrojen bağı yoluyla üretildiğini gösterdi (Suzuki ve ark., 2006). Ayrıca, Tasaki-Handa ve ark., (2016), siklohekzan esaslı polimerik organojellerde kristal alanların jel içinde çapraz bağlantı kavşakları olarak hareket ederken; kristalimsi olmayan kısımlar jel durumunda siklohekzanın emilmesine katkıda bulunmuştur. Son zamanlarda, Peng ve ark., (2016), periferik metil fonksiyonlu poli (benzil eter) bazlı yeni dendritik jelatörler tasarladılar. Polimerik iskelet jelatör kristalizasyonunun inhibe edilmesini ve çözücülerin immobilizasyonu için geniş alanlar sağlarken, düşük mol kütleli LMOGs'lerin jelleştirici segmentler olarak polimerik yapılara girmesi; supramoleküler polimer zincirlerinin bir araya gelmesini tetiklerler. (Suzuki ve Hanabusa, 2010).

2.5.4. Hibrid Organojeller

Hibrid organojeller, son yıllarda fiziksel organojellere gömülü, nano malzemelerden oluşan yeni platformlar olarak ortaya çıktı. Bu hibrid organojeller, doku mühendisliğinde, kimyasal sensörlerde, optik-elektronik ve manyetik cihazların üretiminde çok sayıda uygulama alanı bulmuştur (Huiyun ve ark., 2008), (Shen ve ark., 2009), (Wadhavane ve ark., 2012), (Peveler ve ark., 2014), (Zhang ve Guo, 2014). LMOGs'ya dayalı organojeller, altın nanopartikülleri (AuNP'ler) lifli ağlara hapsetmek amacıyla kullanılmıştır (Chakrabarty ve Maitra, 2013). Bu hibrid organojellerin yüksek stabilitesi, çoklu karbon nanotüplerin varlığında da gözlemlenmiş olup; mükemmel bir ömrü olduğu belirtilmiştir (Peveler ve ark., 2014). Bu melez organojeller, yağ ve su çıkarma prospektif uygulamalar ile, çözücü uzaklaştırılmasından sonra manyetik gözenekli bir malzemeye dönüşür (Zhang ve ark., 2014). Akkarachaneeyakorn ve ark.(2014), mini emülsiyon esaslı, poliolefin türevli triblok kopolimer (P123) ve amorf kalsiyum fosfat nanofilamentler/küre şeklinde parçacıklardan oluşan viskoz bir organojel sistemi yarattı. Bu inorganik-organik hibrid supramoleküler yapılar, sürekli yağ fazında dağılmış P123 misellerin polimerik köprülerinden Ca^{2+} /oksijen atomları ile sağlamlaştırılmıştır (Akkarachaneeyakorn ve ark., 2014).

2.5.5. Kimyasal Çapraz Bağlanma

Kimyasal organojeller, kimyasal çapraz bağlanmış organojelatörler tarafından şişmiş organik çözücü içerisinde oluşturulur. 3-D ağı, kovalent bağlarla geri dönülmez biçimde oluşur. Elde edilen organojeller genellikle basit seyreltme veya sıcaklık değişiklikleri ile sıvı faza dönüşemezler. Nitekim genellikle polimerin sarmal konformasyonlarından dolayı daha sağlam ve dirençli matrisler oluştururlar (Suzuki ve Hanabusa, 2010). Kimyasal grup aktivasyonları, kovalent bağlar gibi ortogonal etkileşimlerle jel oluşumuna neden olur (Luisier ve ark., 2014). Kovalent çapraz bağların oluşumunu, sıcaklık, pH değişikliği, özel tuzlar ve ışık tetikler (Fox ve ark., 2015). Higaki ve ark.(2006), alkoksiamin polimer birimlerine dayanan yeni bir kovalent çapraz bağlı termodinamik sistem tarif etmiştir. Öte yandan Bera ve ark. (2014), çapraz bağlayıcı olarak *N,N'*-metilen bisakrilamid bazlı organojellerin şişmesinin, çalışmada yer alan çözücülerin niteliğine bakılmaksızın, çapraz bağlayıcı konsantrasyonlarının artmasıyla azaldığını gözlemledi. Buna ek olarak, çapraz bağlanma yoğunluğunun artırılması, zincir hareketlerini engelleyerek *Tg*'in artmasına katkıda bulunur. Son zamanlarda, Yang ve ark.(2015), çapraz bağlanmaya dayalı, gözenekli bir kimyasal organojel geliştirdi. Bu jel sistemi, poli (viniliden florid-co-heksafluoropropilen) (PVDF-HFP) ve tetra-etilamonyum tetrafloroborat-asetonitril elektrolitleri, yüksek iyonik elektro iletkenlik gösteren, umut verici bir süper kapasitör (elektriksel devre elemanı, elektrik yükünü depolayan) gibi davranır (Yang ve ark., 2015).

2.5.6. İkili-Jeller

İkili-jeller sürekli bir sistem oluşturan, organojellerde dağılmış çeşitli poliakrilik asit hidrojellerinin karışımı ile oluşur. İkili-jeller; heterojen, kolloidal sistemler oluşturan, nemlendirici ve yayılabilir yarı katı formülasyonlar olarak tanımlanabilir. İkili-jelleri, üç ana kategoride sınıflandırılır. i) hidrojel sistemine dağılan organogel (O/W); ii) organogel sistemine (W/O) dağılmış hidrojel ve iii) iki-sürekli sistem (Lupi ve ark., 2015).

Yakın zamanda kozmetik, gıda (Behera ve ark., 2014), biyomedikal (Singh ve Anis 2014) ve farmasötik uygulamalar (Behera ve ark., 2014), (Singh ve ark., 2014) için araştırılmış olan ikili-jeller, diğer yarı katı şebekelere göre birçok avantaja sahiptir. Organojelatör konsantrasyonunun artışıyla birlikte sertlik, termal kararlılık, kopma

esnemesinde iyileşme ve hidrojelatörlerin organojel matriksi içinde hapsedilmiş hidrojelatörlerin elektrik izolasyonu sayılabilir. Aslında, hem lipofilik hem de hidrofilik ilaçların verilmesini kontrol etmek için kullanılmıştır; bu sistemler, her iki jelin sinerjik etkilerinden dolayı Higuchi salınım kinetiğini izlemiştir (Behera ve ark., 2015). İkili-jeller doğaları gereği, yumuşatıcı özellikleri sayesinde stratum corneum aracılığıyla ilaç verilmesini iyileştirmeyi başardılar. Rapor edildiği gibi hidrojelatörler, guar gum (Behera ve ark., 2014), (Singh ve ark.2014), jelatin, agar, carboxopol 934, patates nişastası (Lupi ve ark., 2015), maltodekstrin veya sodyum aljinat gibi çeşitli hidrojelatörleştiriciler tarafından hazırlanmıştır. Öte yandan, kullanılmış organojelatörler, sorbitan-monostearat, fümik asit (Patel ve ark., 2015), yağ asitlerinin monogliseridleri veya hatta lesitin / pluronic (İbrahim ve ark., 2013). Behera ve ark., yağ damlacıkları çevreleyen karboksimetil selüloz hidrojelatörleştiriciler ve sodyum aljinatın oldukça yapışkan bir tabakası gibi, ikili jel matriks organizasyonunu destekleyen mekanik özellikleri bildirmişler ve bu da sistemdeki sulu maddenin difüzyonunu kontrol etmeye katkıda bulunmuştur (Behera ve ark., 2014).

“Tez çalışmamda L-Lizin bazlı yeni organojelatörlerin tasarım ve sentezi gerçekleştirildiğinden bu bölüm de L-Lizin bazlı organojellerden detaylı bahsedilecektir.”

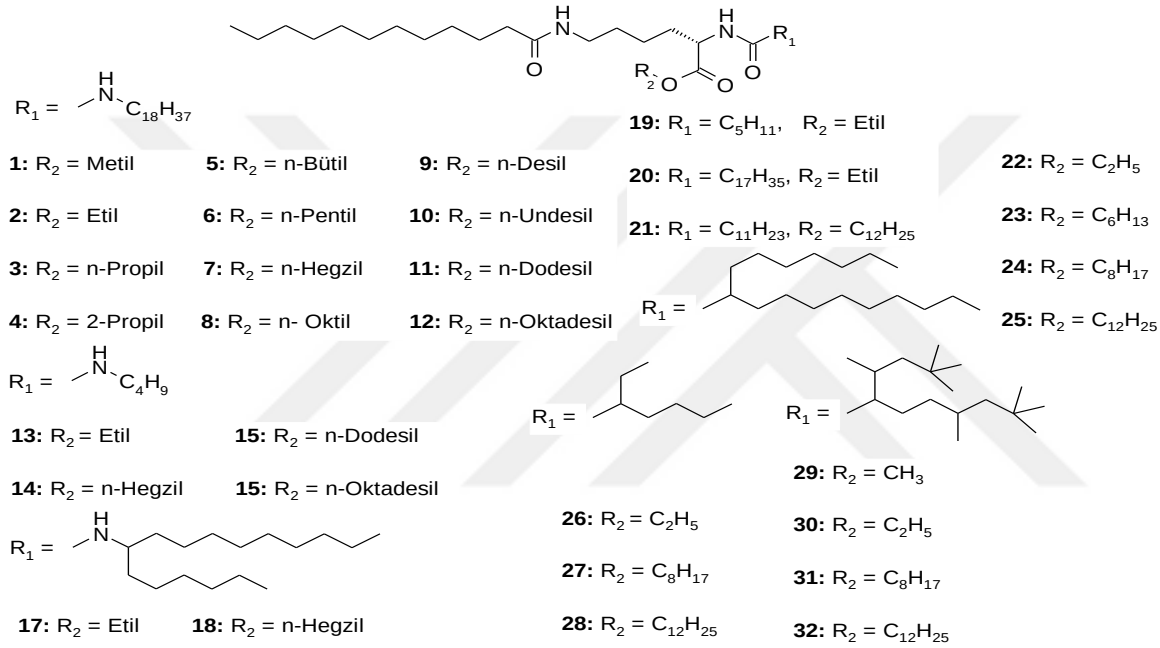
2.6. L-Lizin Bazlı Organojelatörler

2.6.1. Kolayca Hazırlanabilen L-Lizin bazlı LMWGs

N^{ϵ} -Lauroil- N^{α} -stearoilaminokarbonil-L-lizin etil ester (**Şekil 2.4**) L-Lizin bazlı organojelatör olarak ilk kez Amis ve Lamer grubu tarafından (1939) rapor edilmiştir. Diğer ilgili bileşikler (**1-3, 18**) hazırlanmıştır. Bunların jelleşme yetenekleri incelenmiştir. Bu bileşikler ticari olarak temin edilebilen N^{ϵ} -lauroil-L-lizin’in esterifikasyonu ve akabinde alkil izosiyanatların ilavesiyle kolayca sentezlenebilirler. Alkan, alkol, keton, ester, siklik eter, aromatik çözücü, polar çözücü, mineral ve bitkisel yağ gibi organik çözücülerin geniş bir bölümüyle jel oluşturabilen **2** bileşiğine, jelleşme yeteneği yüksek bir organojelatör olarak bakılabilir. İlgili bileşiklerin diğer bir grubu (**19-32**) N^{ϵ} -lauroil-L-lizin esterler ile açıl klorürlerden hazırlanmıştır (Amis ve Lamer, 1939).

Jelleşme yeteneği, önemli ölçüde organojelatörlerin kimyasal yapısına bağlıdır; örneğin ester ve N^{α} pozisyonundaki alkanoil grubundaki alkil gruplarına bağlıdır. Üre

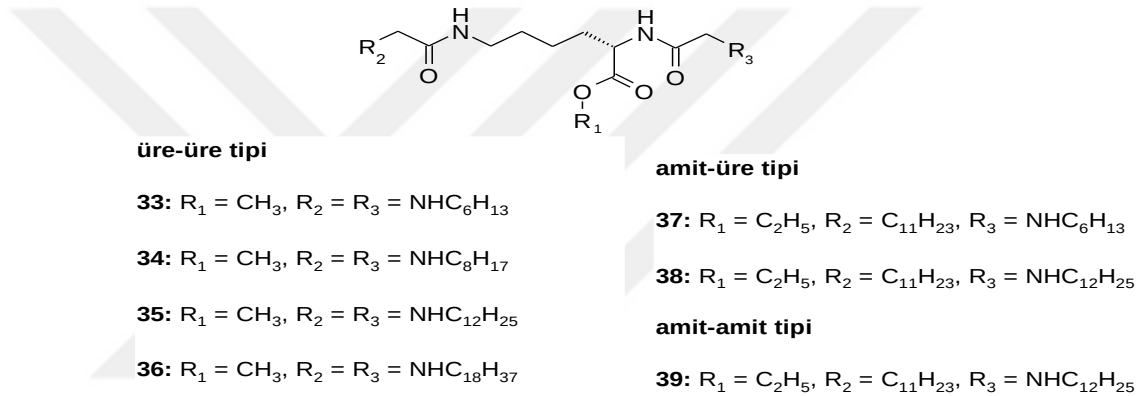
işlevsel grupta (1-18) jelatörlerinin jelleşme kabiliyetleri, amit bağı (19-32) olanlarıkinden daha iyidir. Bu durum üre gurubunun amit gurubuna göre daha kuvvetli hidrojen bağı yapabilme gerçeğine dayanmaktadır. Söz konusu (1-18) bileşiklerin, N^apozisyonundaki alkil zincirlerinin uzunluğunun artmasıyla jelleşme kabiliyeti artar. Ester gruplarındaki alkil zincir uzunluğunun artmasıyla, jelleşme kabiliyeti azalır. 1-18'deki düz alkil gurupları, jelleşme için favori olmakla birlikte, dallanmış alkil zincirine sahip organojelatörler, dendiritik alkil zincirli olan (29-32) dışındakiler, daha iyi jelleşme kabiliyeti göstermiştir (19-32).



Şekil 2.4. Lizin bazlı (1-32) nolu bileşiklerin kimyasal yapıları (Amis ve Lamer, 1939).

Üre bağının etkisini göstermek için Şekil 2.5'da 33-39 nolu bileşikler hazırlanmıştır; 33-36 nolu bileşikler potansiyel olarak altı hidrojen bağı yapabilen uca sahip olup; üre-üre tipi (dört N-H ve iki C=O) bileşiklerdir. 37-38 nolu bileşikler, potansiyel beş hidrojen bağı yapabilen uca sahip olup; amit-üre tipi (üç N-H ve iki C=O) bileşiklerdir. 39 potansiyel dört hidrojen bağı yapabilen uca sahip olup;amit-amit tipi bileşiktir (Hanabusa ve ark.2000). Hemen hemen aynı van der Waals çekim kuvvetine sahip (aynı alkil guruplu) 35, 38 ve 39 nolu bileşiklerin hidrojen bağı yapabilme kuvvetleri 35 > 38 > 39 olarak bulundu. Bunların arasında, beş hidrojen bağı yapabilen uca sahip olan 35'in, jelleşme yeteneği en yüksek olan jelatör olduğu saptanmıştır. Amit-amit tip bağı içeren 39 nolu bileşiğinin herhangi bir jelleşme

yeteneğine sahip olmadığı tespit edilmiştir. Jelleşme kabiliyeti, hidrojen bağı yapma kuvveti ve potansiyeli ile uyumludur. Eşit hidrojen bağlanma kuvveti potansiyeline sahip olunması durumunda, jelleşme yeteneği, jelatör yapısındaki alkil zincirlerinin uzunluğuna bağlıdır (van der Waals kuvveti). Üre-üre tipli **33-36**'da van der Waals kuvveti sırası **33** < **34** < **35** < **36**'dır. Amit-üre tipli **37** ve **38** (**37** < **38**); **36** ve **38** ise sırasıyla üre-üre ve üre-amit tipli jelleşme yeteneği en iyi olan organojelatörlerdir. Optimum sayıda hidrojen bağlanma tarafının varlığı ve uzun alkil zinciri, yani hidrojen bağı ve van der Waals kuvvetlerinin dengeli oluşu, jelleşme açısından çok önemlidir. Bütün bu bileşikler içerisinde, bu kuvvetlerin en iyi kombinasyonuna sahip olan **36**'nın, jelleşme yeteneği en iyi organojelatör olduğu bulunmuştur.

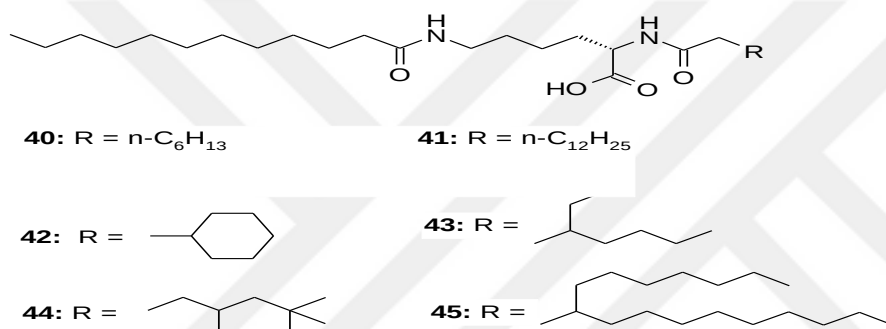


Şekil 2.5. Üre işlevsel gruplu (**33-39**) nolu organojelatörler yapıları (Amis ve Lamer, 1939).

33-36 nolu jelatörler, ticari olarak temin edilebilen diizosiyanat ve alkil aminlerden tek adımlı bir prosedür ile basitçe hazırlanabilmektedir. N^{ϵ} -Lauroil-L-lizinden N^{α}, N^{ϵ} -bis(açıl)-L-lizini tek adımda hazırlayarak jelleşme yeteneğini araştırdılar. Diaçil-L-lizin türevleri, piyasada bulunan N^{ϵ} -lauroil-L-lizin ve alkanol klorürlerin etkileştirilmesiyle; nispeten yüksek bir reaksiyon verimi ile hazırlanmıştır. Ayrıca, bu sentezlerin tek adımda ve büyük ölçeklerde de yapılabilir olmasından ötürü endüstriyel uygulamalar için uygundur. Bu prosedürlerde, her adım için reaksiyon verimi çok yüksektir (>%98) ve toplam tepkime verimi %96'nın üzerindedir. Bu jelatörler, alkol ve kloroformda kolayca çözünürler jelleşme özellikleri, özellikle N^{α} pozisyonundaki alkil guruplarına önemli ölçüde bağlıdır; **Şekil 2.6**'da verilendallanmış alkil zincirlerine sahip olan (**42-45**) nolu bileşiklerinin, düz alkil zincirli olanlardan (**40 41**) daha iyi jelleşme yeteneğine sahip oldukları gösterilmiştir. **40** nolu bileşik, nispeten daha iyi

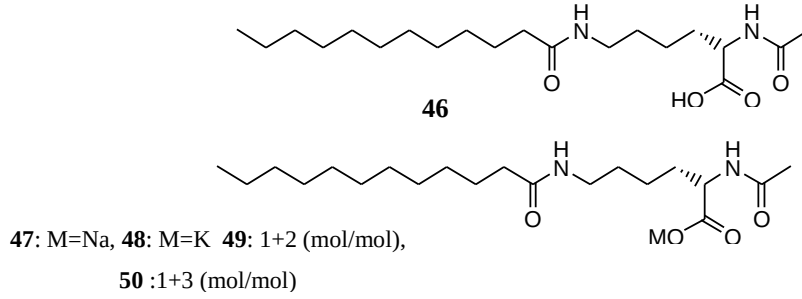
jelleşme kabiliyeti gösterirken; daha uzun alkil gurubuna sahip olan **41 nolu bileşik** güçlükle jel oluşturmuştur.

Jelleşme yeteneği, göz önüne alınan molekülün hidrofob-hidrofil dengesine bağlıdır (Terech ve Weiss, 1997), (Estroff ve Hamilton, 2004), (Sangeetha ve Maitra 2005), (de Loos ve ark., 2005). **40** nolu jelatör, jelleşme için uygun bir hidrofob-hidrofil dengeye sahipken; **41**'in alkil zinciri uzunluğu, çökmeye neden olacak kadar oldukça uzundur. **42-45** nolu jelatörleri; hidrokarbon, ester, keton, siklik eter, aromatik çözücü, propilen karbonat ve γ -bütirolakton, bitkisel, ve mineral yağ, glikol gibi birçok organik çözücünde ve yağlarda jel vermişlerdir. En iyi jelleşme yeteneğini, izostearik asit gurubu (2-heptilundekanoil grubu) içeren **45** nolu bileşik göstermiştir.



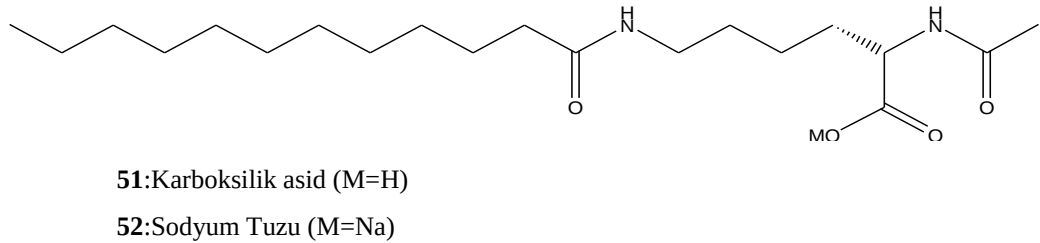
Şekil 2.6. L-Lizin bazlı organojelatörler (Suzuki ve ark., 2008).

Suzuki ve ark., (2010), N^α -asetil- N^ϵ -lauroil-L-lizin (46) ve alkali metal tuzu [Na (47) ve K(48)] ve iki bileşenli kombinasyonları [49; ve 50], amfifilik, basit, düşük molekül kütleli jelatörlerini sentezlediler (Şekil 2.7). Bu jelatörler saf su ile 2 gL^{-1} (0.2 wt.%); tuzlu su ile 4 gL^{-1} (0.4 wt.%) derişimlerinde jelleşme kapasitesine sahip hidrojelatörlerdir. Bu İki bileşenli jelatör sistemleri, saf su ve tuzlu suya ilave olarak, alkali ve toprak alkali metal iyonları içeren sulu çözeltilerle de hidrojel oluşturabildiler. **46 nolu bileşik birkaç organik çözücünde organojel oluşturmaya rağmen; iki bileşenli yapılar, daha iyi bir organojelatör olarak da işlev görmüşlerdir. FT-IR çalışması; supramoleküler jellerin oluşumunda, hidrojen-bağı ve hidrofobik etkileşimlerin esas yürütücü kuvvetler olduklarını göstermiştir. Bu çalışmalarda, hidrojellerin termal özellikleri de ayrıca ele alınarak tartışılmıştır.**



Şekil 2.7. N^{α} -Asetil- N^{ϵ} -dodesil-L-lysine türevi (Suzuki ve ark., 2010).

Düşük molekül kütleli, yüksek oranda çözücü hapseden yarı katı maddeler olan supramoleküler jeller, benzersiz özellikleri ve potansiyel uygulamalarıyla çok ilgi görmüştür (Terech ve Weiss, 1997), (Estroff ve Hamilton, 2004) , (De Loos ve ark.2005), (Sangeetha ve Maitra, 2005) , (George ve Weiss, 2006), (Smith, 2007), (Dastidar, 2008). Supramoleküler jelatörler, organik çözücülerle organojelleri ve sulu çözeltilerle hidrojelleri verirler. Kovalent olmayan fiziksel etkileşimler sonucunda, kendiliğinden bir araya gelen nanofiberlerin dolaşık hale gelmesi ile oluşan üç boyutlu bir ağ içersindeki nano boşluklara, çözücü molekülleri hapsedilerek jel yapısı oluşur. Son zamanlardaki, akademik araştırmalar sonucunda mezo gözenekli polimerik materyallerin, nano ölçekli inorganik materyallerin ve sıvı kristal malzemelerin, fotokimya ve elektrokimya uygulamalarındaki gibi çeşitli alanlarda kullanıldıkları rapor edilmiştir. Geniş endüstriyel uygulama alanlarında, jelatörlerin etkili bir şekilde; basit, ucuz ve çevre dostu malzemelerden sentezlenmesi (biyouyumlu ve toksik olmayan özelliklere sahip olmaları) arzulanır. Bu konsept temelinde, N^{α} -heksanoil- N^{ϵ} -dodesil-L-lizin esaslı jelatörler bildirilmiştir (Şekil 2.8) (Suzuki ve ark., 2008).



Şekil 2.8. N^{α} -Hexanoil- N^{ϵ} -dodecyl-L-lysine türevi (Suzuki ve ark.2010).

Bu sistemde, suda çözünmeyen **51** ve suda çözünür **52** hidrojelatör olarak işe yaramamış olsa da, **51** ve **52** 'nin bileşimi iyi bir hidrojelatör olarak işlev görmüştür. **51** ve **52**'nin her bir çözeltisinin karıştırılması oda sıcaklığında hidrojellemeyi sağlamıştır. Bu iki bileşenli jelatörler çok yararlıdır çünkü hidrojelasyon işlemi ısıtmaya ihtiyaç duymaz. Bununla birlikte, heksanoik asit yaygın bir kimyasal değildir. Çalışmada N^{α} -asetil- N^{ϵ} -dodesil-L-lizin yapısında, düşük molekül kütleli jelatör sentezi ve amfifilik jelleşme davranışı araştırılmıştır.

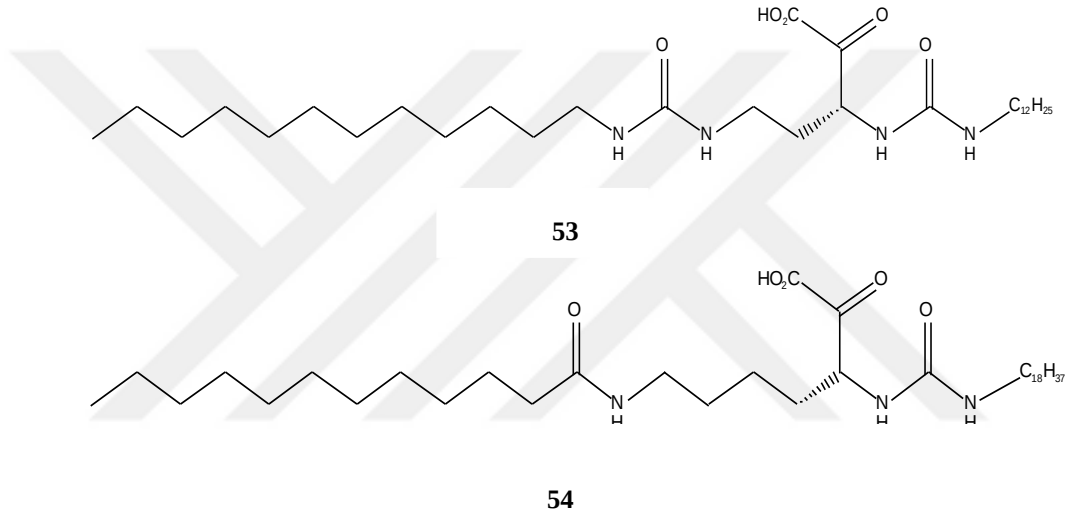
Suzuki ve ark., (2008), N^{α},N^{ϵ} -diaçil-L-lizine yapısında düşük molekül kütleli organojelatörleri, açıl klorürlerle, N^{ϵ} -dodesil-L-lizinin açılasyonu ile sentezleyip, jelleşme özelliklerini incelediler. Organojelatör olarak işlev gören bu bileşiklerden; özellikle dallanmış alkil gruplarına sahip L-lizin türevlerinin daha iyi jelleşme yeteneğine sahip oldukları gösterilmiştir.

Düşük molekül kütleli jelatörlerle yapılan; içerisine yüksek oranda çözücü hapsedebilen; yarı katı bir malzeme olan supramoleküler jeller, potansiyel uygulamalardaki benzersiz özellikleri nedeniyle çok ilgi görmüştür. Supramoleküler jeller, kovalent olmayan etkileşimlerle, jelatör moleküllerinin kendiliğinden bir araya gelmesiyle oluşan nano fiberlerin, dolaşık hale gelmesiyle oluşturulan polimerik üç boyutlu bir ağ yapısının nano boşluklarına, organik sıvıların yanı sıra, suyun hapsedilmesiyle, sırasıyla organojeller ve hidrojelleri oluşturulur. Son zamanlarda, mezo-gözenekli, polimerik metaryallerle nano ölçekli, inorganik metaryallerin tasarımı ve bunların fotokimya ve elektrokimyadaki uygulanmalarına yönelik, çeşitli konulardaki akademik araştırma sonuçları rapor edilmiştir.

Öte yandan, düşük molekül kütleli jelatörlere, sadece akademik alanda değil, aynı zamanda kozmetik, sağlık, tekstil, gıda ve yağ gibi endüstrinin değişik alanlarındaki uygulamalarıyla karşılaşıyoruz. Örneğin; 12-hidrosistearik asit, bu bakımdan en popüler jelatörlerden biridir. N -Lauroil-L-glutamik- α,γ -bis-(n -bütilamid), pratikte petrol sızıntılarının önlenmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca kozmetik, boya ve gıdalar için bazı düşük mol kütleli jelatörler, jelleştirici ve kıvamlaştırıcı olarak kullanılmaktadır. Akademik araştırmalarda kullanılan jelatörler genellikle karmaşık bir yapıya sahiptir; çok basamaklı sentetik prosedürlerle hazırlanırlar. Büyük ölçekli endüstriyel uygulamalar açısından akademik amaçlı jelatörler uygun değildir. Aksine,

basit ve ucuz şekilde hazırlanabilen bazı jelatörler, birçok organik çözücü için iyi bir jelleşme kabiliyeti gösterirler [(Bhattacharya ve Krishnan-Ghosh, 2001), (Ballabh ve ark., 2003), (George ve Weiss, 2003), (Kiyonaka ve ark., 2003), (Suzuki ve ark., 2004), (D'Aléo ve ark., 2004)].

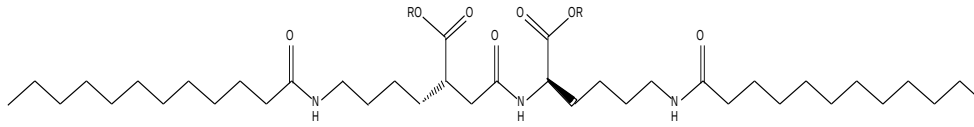
Endüstriyel uygulamadaki jelatörlerin çevre dostu, biyoyumlu ve toksik olmayan basit ve ucuz malzemelerden etkili bir şekilde sentezlenmeleri istenir. L-Lizine dayalı, kolaylıkla hazırlanabilen organojelatörler bildirilmiştir (**Şekil 2.9-53**). Jelatör **54** kolaylıkla L-lizinin izosiyanat türevi ve alkil aminin karıştırılmasıyla hazırlanmış etkili bir organojelatördür.



Şekil 2.9. L-lizin bazlı organojelatörler (Suzuki ve ark. 2008).

2.6.2. L- Lizinbazlı Halter (Dumb-bell) Tipi Organojelatörler

İki uçlu bir bağlayıcıya bağlı, iki kola sahip yapılar, dumb-bell tipli organojelatörler olarak adlandırılırlar. Dumb-bell tipli L-Lizin türevleri, **19-32** nolu bileşikler ile aynı prosedüre göre hazırlanırlar. Bunlar N^{ϵ} -Lauroil-L-Lizin esterler ile diasit-diklorürlerin reaksiyonu sonucu elde edilirler. Bağlayıcıların (linkerler) etkisini değerlendirmek amacıyla dumb-bell tipi L-Lizin türevleri ve onların etil esterleri sentezlenmiştir (**55-64** ve **55H-64H**, **Şekil 2.10**).

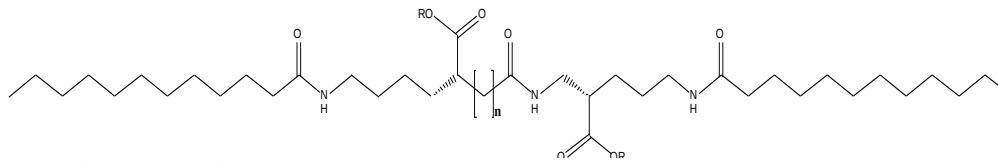


R = C₂H₅

55: n = 0, 56: n = 1, 57: n = 2, 58: n = 3, 59: n = 4, 60: n = 5, 61: n = 6, 62: n = 7, 63: n = 8, 64: n = 10

R = H

55: n = 0, 57: n = 2, 58: n = 3, 59: n = 4, 60: n = 5, 61: n = 6, 62: n = 7, 63: n = 8, 64: n = 10



55: n = C₂H₅, 65: R = n-C₆H₁₃, 66: R = n-C₁₀H₂₁, 67: R = n-C₁₂H₂₅, 68: R = , 69: R = 

Şekil 2.10. Dumb-bell tipi L-Lizin bazlı organojelatörler

Bu bileşiklerden, *N*^C-Lauroil-L-Lizin esterleri okzalil köprüsü üzerinden bağlanarak elde edilen olan **55** ve **55H** yapıları, çoğu organik çözücünde iyi bir jelleşme yeteneği göstermiştir. Ester grubunda değişik alkil grupları olan, dumb-bell tipi, L-Lizin'in okzalil türevlerinin çoğu bu yolla sentezlenmiştir (Suzuki ve ark.2003). Beklendiği gibi, okzalil türevleri iyi jelleşme yeteneği sergilemiştir. FT-IR ve ¹H-NMR ölçümleri amit gruplarının intermoleküler (moleküler arası) hidrojen bağı verdiklerini göstermiştir. Kendiliğinden bir araya toplanan nanolifler, üç boyutlu ağ oluşumuna yol açar. Ayrıca, bu okzalamid organojelatörler termal olarak oldukça kararlı; özellikle dallanmış alkil ester gruplarına sahip **68** ve **69** nolu jelatörlerin 70 °C' deki sikloheksan jelleri, sırasıyla jelatörlerin ağırlıkça % 1.2 ve % 0.7 gibi düşük derişimlerinde elde edilebilmiştir.

Dallanmış alkil ester gruplarına sahip okzalamit türevlerinin basit ve etkili sentezleri, ucuza mal olmaları, termal kararlılıkları ve organojelleşme yetenekleri göz önünde tutulursa, mükemmel organojelatörlerdir (Suzuki ve ark.2003). L-Lizin bazlı jelatörlerini araştıran birkaç grup olmasına rağmen, dendrimerin boyutuna göre fiziksel özelliklerinin kontrolü, dendritik L-Lizin bazlı organojelatörler Love ve ark.(2004), tarafından rapor edilmiştir. Dendritik L-Lizin bazlı, dumb-bell tipi organojelatörlerin jel-sol geçiş sıcaklıkları, dendritik L-Lizin birimlerin jenerasyon sayısının artmasıyla

artmıştır. Buna ek olarak, nanoliflerin çapı ve başka bir nanolifle uyumu, her ikisi de artan dendritik işlevsellik sayesinde artmıştır.

2.7. Kısa Peptid Yapılı Jelatörler

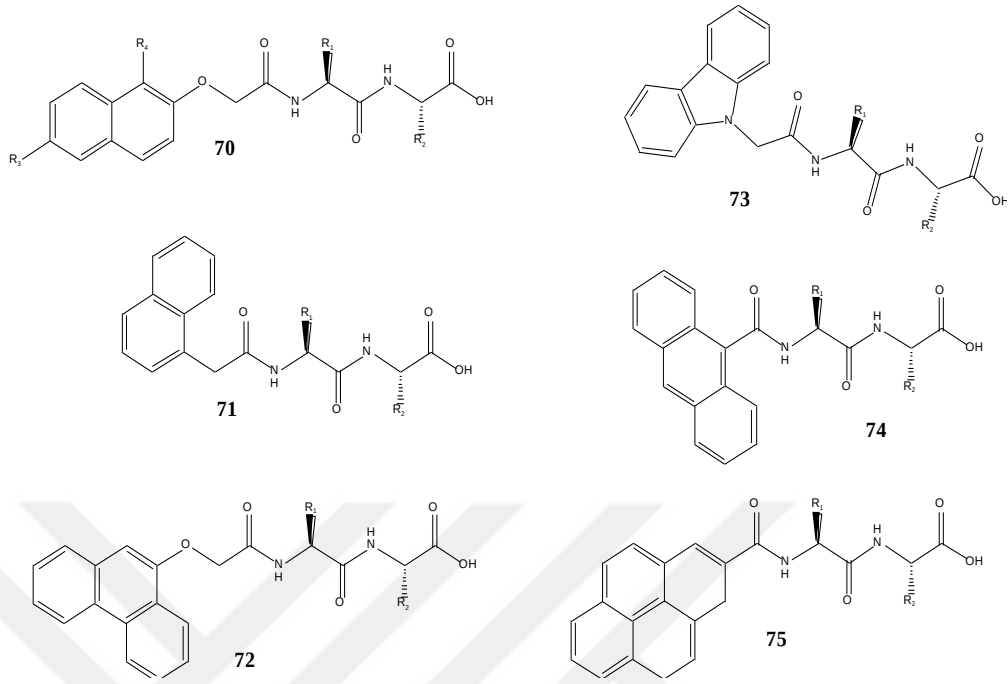
Fonksiyonelleştirilmiş dipeptidler, düşük molekül kütleli ilginç jelatörler olarak ortaya çıkmıştır (Ryan ve Nilsson 2012), (Adams 2011), (Fleming ve Ulijn 2014), (Fichman ve Gazit 2014). Genel olarak peptid yapısı, N-terminal fluorenil metoksikarbonil veya naftalin gibi büyük hacimli aromatik bir hidrofobik grupla fonksiyonelleştirilmiştir. (Raeburn ve ark.2013). Hidrojeller, çözelti pH'sında (Jayawarna ve ark., 2006), (Adams ve ark., 2009) çözücüde (Mahler ve ark., 2006), (Chen ve ark., 2011) ve sıcaklıkta bir değişiklik yaparak; ya da enzimatik bir reaksiyon ile çeşitli şekillerde oluşturulabilir (Yang ve ark., 2008). Her durumda toplanma, daha sonra jel matriksini sağlamak üzere, birbirine dolanan, uzun tek boyutlu lif oluşumuna yol açar. Jellerin özellikleri, toplanmanın nasıl oluştuğuna güçlü bir şekilde bağlı olabilir.

Mevcut verilerin çoğu F-moc dipeptidlerinin jelleşme davranışına aittir. Bunlar, bu tür LMWGs'nin ilk rapor edilen örneklerden biridir. (Liebmann ve ark., 2007), (Smith ve ark., 2008), (Raeburn ve ark., 2012), (Dudukovic ve Zukoski, 2014), (Wang ve ark., 2014). Bu LMWGs türevleri, fizyolojik koşullar altında jel oluşturabilir ve hücre kültürü için kullanılır (Jayawarna ve ark., 2009). Diğer işlevselleştirilmiş dipeptid LMWGs'ler, iletken maddelerde kullanımının (Xu ve ark., 2010) (Kim ve ark., 2011), (Johnson ve ark., 2013) yanısıra; sensör uygulamalarında da kullanılmaktadır (Ikeda ve ark., 2014). Flüoren, naftalin, piren, karboksibenzil, fenil, tetrahidronaftalin, alkil zincirleri, indol, ferrosen ve azobenzen aromatik gruplarıyla işlevselleştirilmiş dipeptid yapısında çok sayıda LMWGs örnekleri vardır. Oluşan LMWG'lerin molekül yapıları ile jelin mekanik özellikleri arasındaki bağlantıya ilişkin tartışmalar mevcuttur. Bu mekanik özellikler, birleşme koşullarına bağlı olabilir. Neden LMWGs'lerin bazılarının etkili jel verdiği; diğerlerinin vermediği hala kesin olarak belirsizdir. Ayrıca, enerji transfer uygulamaları açısından, fotokimyasal özellikler, jellerin mekanik özelliklerinden daha ilgi çekicidir (Awhida ve ark., 2015).

Benzer birçok LMWGs rapor edilmiştir. Genel olarak LMWGs tasarımı için çok az kural vardır (Zurcher ve McNeil, 2015). Bu kurallar ayrıca dipeptid jelatörler için de geçerlidir. Bunu aşmak için bir takım yaklaşımlar kullanılır. Bu yaklaşımlar, kristalografik veri analizini içerir. Ancak bu LMWGs sınıfı moleküller için X- ışını kırınımının veya kristal yapılarının, doğrudan jel fazından oluşturulabilse bile, jel fazındaki (Houton ve ark., 2012) verilerle korelasyon göstermediği görülmüştür. Bu yüzden bu verilerden gerçekçi sağlıklı bilgiye ne kadar ulaşılabileceği de ayrıca tartışmalıdır.

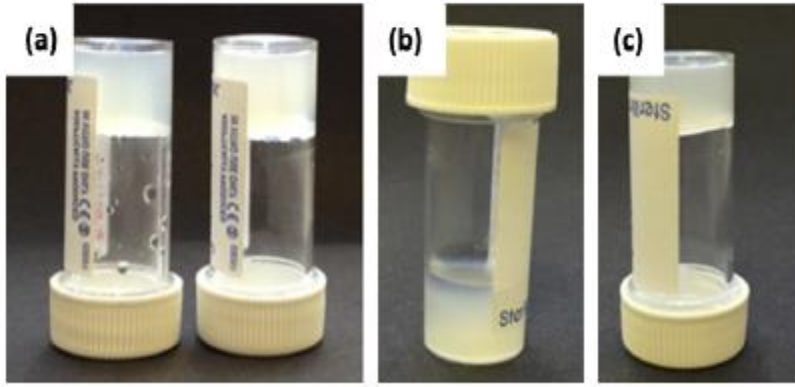
Alternatif bir yaklaşım, jel oluşturduğu bilinen materyallerin yapılarına ait bir kütüphane hazırlamaktır. Mevcut LMWGs'nin permütasyonlarını ve dolayısıyla nihai materyallerin özelliklerini genişleten LMWG'lerin büyük bir kütüphanesi tanımlanmıştır. Awhida ve ark., (2015), fonksiyonel hale getirilmiş bazı dipeptidlerin neden jel oluşturdukları; diğerlerinin neden oluşturmadıkları üzerine tahmin kazandırabilmeyi amaçlamıştır. Bu açıdan, kritik jelasyon konsantrasyonu ve jelasyonun geri döndürülebilirliği gibi ortak ölçümler ortaya atılan soruyu cevaplamaz. Bu LMWGs'den oluşan jellerin özelliklerinin, jellerin nasıl oluştuğuna bağlı olduğunu ve bu yüzden kritik jelasyon konsantrasyonunun örneğin jelleşme sürecine bağlı olarak farklı olabileceği vurgulanmaktadır. Bu kütüphaneden, başarılı bir jelatör hazırlamada stratejik tasarım için bazı sonuçlar çıkarılmıştır. **Şekil 2.11**'de gösterilen fonksiyonelleştirilmiş dipeptidlerin bir kütüphanesi hazırlanmıştır.

Amino asitleri ve dipeptiti işlevselleştiren aromatik grubun değiştirilmesiyle nispeten az sayıda dipeptid çeşitlemesine odaklanılmıştır. Jelatör yapısında nispeten yapılan ufak bir değişiklik bile, jelatörün jelleşme yeteneğini ortadan kaldırdığı gibi; bunun tam tersinin de olabileceğini göstermiştir (Adams ve ark., 2010), (Chen ve ark., 2010). Dolayısıyla kütüphaneye dayalı bir yaklaşım, genellikle iyi bir jelatörün bulunmasını sağlamanın en etkili aracıdır. Xu ve ark., (2010), bir dizi kondense aromatik halka esaslı dipeptit LMWGs'leri bildirdi (Awhida ve ark., 2015).



Şekil 2.11. Aromatik gruplarla işlevselleştirilmiş dipeptit genel yapıları (Awhida ve ark., 2015).

Fonksiyonelize edilmiş dipeptidler, tuz etkisi, enzimatik reaksiyon ile pH' daki değişiklikler, solvent ve sıcaklık değişimini içeren birçok yolla oluşturabilir. Son iki yöntem muhtemelen en yaygın yöntemdir. Bir dipeptid çözeltisinin pH'sının yüksek pH'dan düşük pH'a değişmesi, jel oluşturmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Glukano- δ -laktonun (Gdl) glukonik aside hidrolizinin, pH değişiminin tek düze olmasını sağlamak için kullanılabileceğini, mineral asitler kullanıldığında daha homojen jellerin ortaya çıktığı bildirilmiştir. DMSO:H₂O oranı başka yerlerde jellerin özelliklerini etkilemesi için gösterilmiştir. Burada kolaylık açısından DMSO oranı üzerine odaklanılmış, bu yöntem kullanılarak, dipeptidlerin jel oluşturabilme kabiliyeti araştırılmıştır (Awhida ve ark., 2015). Bir takım dipeptitlerin jel oluşturduğu görülebilirken bazılarının ise jel oluşturmadığı gözlenmiştir. Jellerin bazıları şeffaf veya yarı şeffaf (**Şekil 2.12-a**), diğerleri daha bulanıktır (**Şekil 2.12-b**).



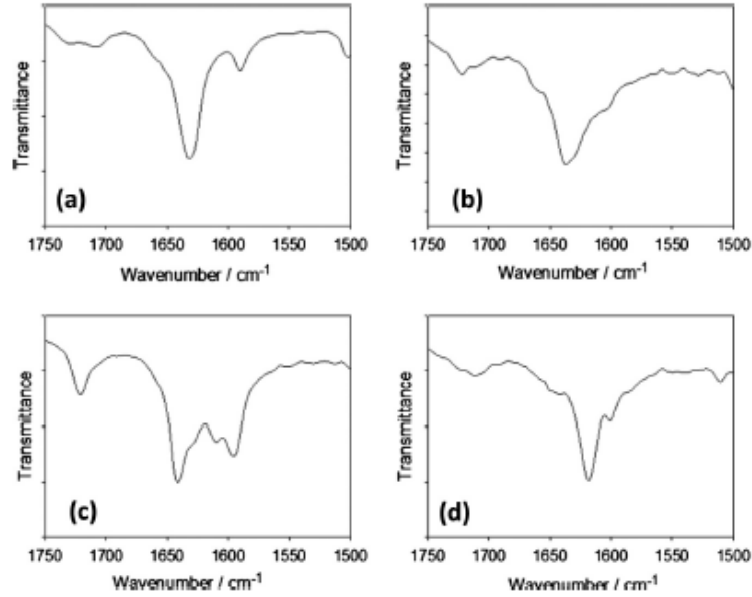
Şekil 2.12. Örnek jellerin görüntüleri (Awhida ve ark., 2015).

Son zamanlarda kendiliğinden biraraya gelmenin gerçekleştirildiği sürecin sonuçtaki jellerin özelliklerini güçlü bir şekilde etkilediği vurgulanmıştır (Raeburn ve ark.2013). Buna paralel olarak; burada elde edilen veriler, jel oluşturma yönteminin bir molekülün jel oluşturma kabiliyetini etkileyebildiğini göstermektedir. Çok sayıdaki dipeptitler pH-tetikli yaklaşımı kullanarak, çözücü geçişi yaklaşımından daha fazla jel oluştururlar. Bu nedenle, bir molekülün jel oluşturup oluşturmayacağını belirleme aracı olarak pH tetiklemeli yaklaşım daha etkili bir prob'dur. Bu nedenle; elde edilen verilerden işlemin sol-jel özelliklerini etkileyebileceğinin yanı sıra molekülün jel oluşturma kabiliyeti de açıktır. Muhtemelen pH tetiklemeli jelasyon saatler alırken çözücü geçiş jelasyonunun dakikalar alması bağlanma koşullarındaki farklılıkları yansıtır (Awhida ve ark., 2015).

Önemli ölçüde az sayıda moleküle sahip olunmasına rağmen naftalin halkası bir fenantrol halkası ile değiştirildiğinde (Şekil 2.11. yapı 72) genel olarak jel oluşturabilen dipeptidler ortaya çıkmıştır. Benzer şekilde, bir karbazol halkası ile işlevselleştirilen dipeptidler (Şekil 2.11 yapı 73), pH tetiklemeli yöntem kullanılarak jel oluşturmuştur. Antrasen halkasıyla işlevselleştirilen (Şekil 2.11 yapı 74) tüm dipeptidler her iki yöntemle de jel oluşturmada başarısız olmuştur. Antrasen halkası ve ilk amid bağı arasında ek bir $-OCH_2$ grubu bulunan (Chen ve ark., 2010) yapı ile 74'ün benzer yapısında, antrasene dayalı bir dipeptid daha önce bildirilmiştir. Daha uzun aralayıcıya sahip olan bu dipeptid etkili bir jelatör olmuştur. Dolayısıyla 74 yapısının jel oluşturmaması, jelasyon için en uygun paketlenmenin mümkün olmamasından ve amid ve antrasen arasındaki rijitlikten ötürü kaynaklandığı söylenebilir. Bununla birlikte, jellerin bazı örneklerinden oluşabileceği ve jellerin pirene konjuge edilmiş bir

dipeptitten oluşturabileceği için bunun tek tip bir problem olmadığı açıktır (**Şekil 2.11 yapı 75**).

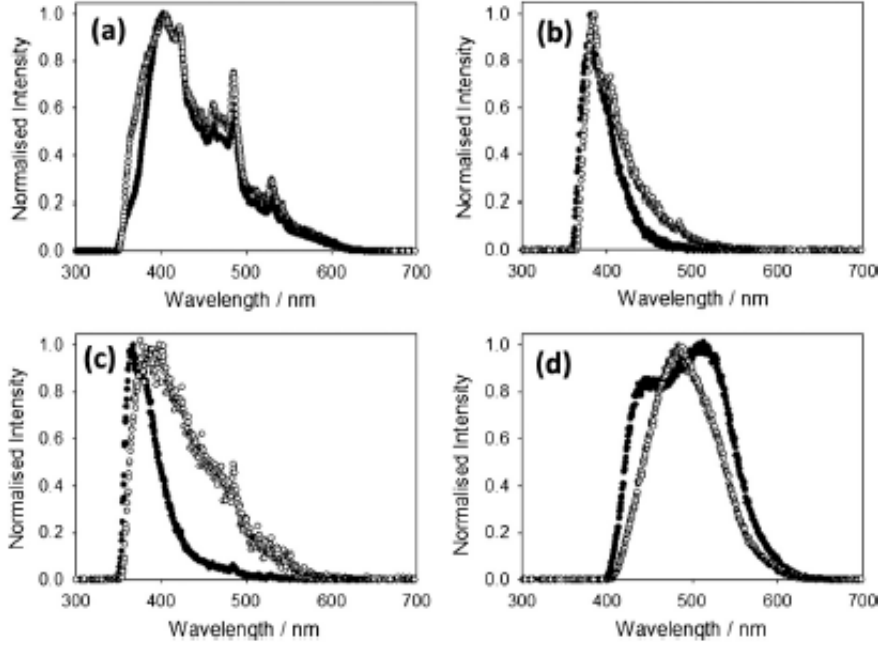
Başarılı jelatörler için IR spektroskopisi amid I bantlarının genellikle β -tabakalı yapılara en sık rastlanan bölgede olduğunu gösterir. Örnek veri **şekil 2.13**'de gösterilir.



Şekil 2.13. (a) 1e, (b) 3a, (c), 4c ve (d) 6a için IR- spektrum (Awhida ve ark.2015).

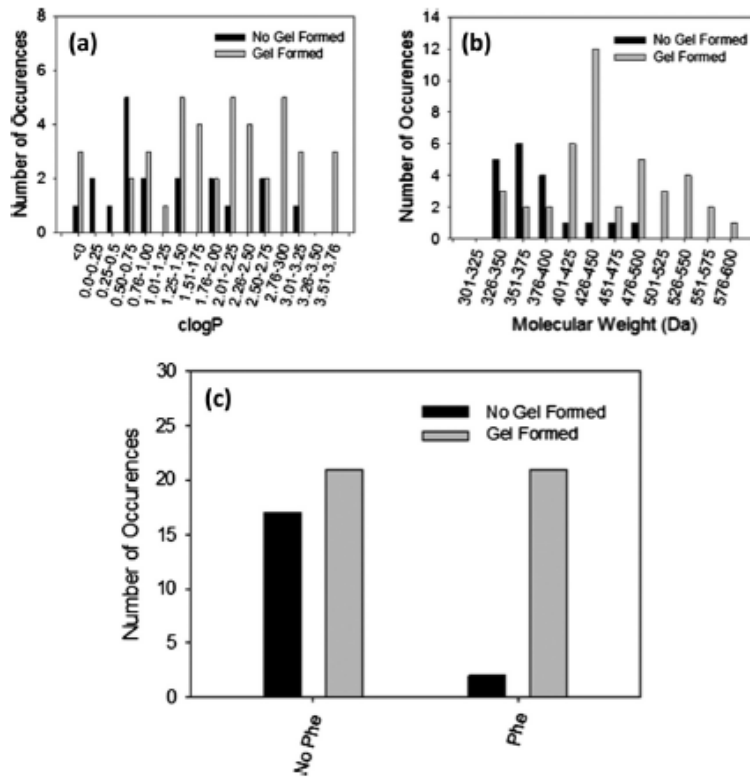
Naftalin-dipeptidler ve Fmoc-dipeptidler için floresan spektroskopisi, jelasyon üzerine aromatik grupların paketlenmesindeki farklılıkları göstermek için kullanılmıştır. Burada jelleşmeden önce, yüksek pH da bile aromatik grupların istiflenmesinin önemli olduğu açıktır (**şekil 2.14**). **70** nolu yapı için, jelleşmeden önce ve sonra flüoresans spektrumu arasında önemli bir değişiklik yoktur. **Şekil 2.14 (a)**, spektrumun bir genişlemesini gösterir ancak tepe maksimumunda önemli bir kırmızıya kayma yoktur.

Şekil 2.14 (c), jelasyon üzerinde önemli bir kırmızıya kaymayı gösterir. Tüm bu veriler için burada kullanılan konsantrasyonların (diğer ilgili dipeptidler ile ilgili olarak) flüoresans spektroskopisi için geleneksel olarak kullanacağımız konsantrasyonlardan önemli derecede daha yüksek olduğu bilinmektedir.



Şekil 2.14. Jelleşme öncesinde ve sonrasında floresans spektrumu (Awhida ve ark.2015).

70'den 75'e bütün yapılar karşılaştırıldığında, spesifik dipeptit sıralı jel oluşturmada aynı kabiliyete yol açmadığı anlaşılmaktadır. **Şekil 2.15'de** daha yüksek molekül kütlesine sahip olan moleküllerin jel oluşturmaya daha eğilimli oldukları görülmektedir. Yüksek molekül kütlesine sahip yapılar arasında, dipeptid dizilimindeki amino asitlerden biri olarak fenilalanin olması parametre olarak incelenmiştir. Dipeptid'de ki aminoasitlerden hiçbiri fenilalanin olmadığında, molekülün jel oluşturma olasılığı %55'tir. Bununla birlikte; amino asitlerin biri, fenilalanin olduğunda, molekülün jel oluşturma olasılığı %91'dir (Awhida ve ark., 2015).



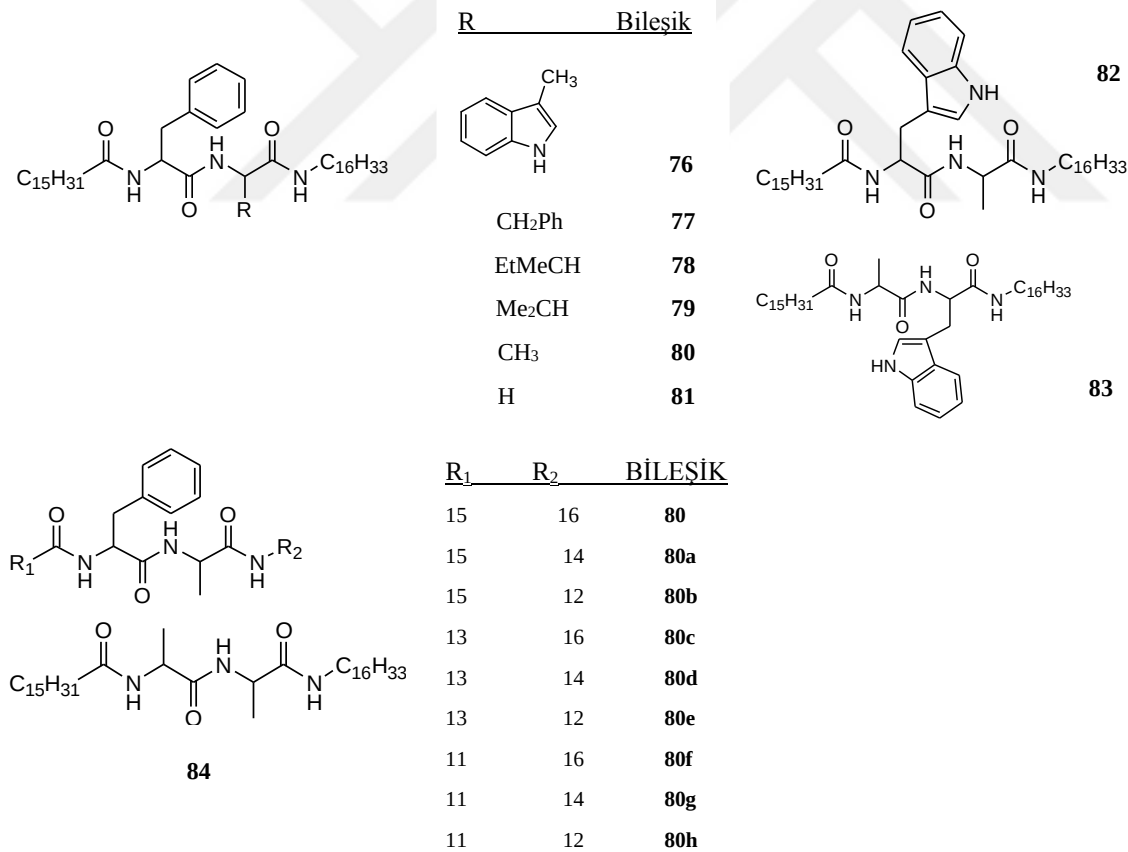
Şekil 2.15. Bir dipeptidin jel oluşturma yeteneğini gösteren histogram (Awhida ve ark., 2015).

Kumar ve ark., (2008), aromatik çözücüler içinde, minimum jel konsantrasyonu (MGC) % 6-0.15 w/v olan basit dipeptid yapıli organojelatörler geliştirdiler. Organojelatörler, polar olmayan alifatik/aromatik kalıntılarla farklı L-amino asitler kullanılarak ve alkil zincir uzunluğunu (C-12 ve C-16) değiştirmek sureti ile sentezlendi. Bu termo-dönüşümlü organojellerin kendi kendine agregasyon davranışları çeşitli spektroskopik ve mikroskobik teknikler ile araştırıldı. Dengeli bir hidrojen bağlanması katılımi ve van der Waals etkileşimleri verimli organojelasyon için çok önemlidir. Hidrofilik kalıntısının her iki yanındaki alkil zincir uzunluğunu değiştirmenin yanı sıra hidrojen bağlama birimindeki yapısal değişiklikle de büyük ölçüde modüle edilebilir. İlginçtir ki, bu organojelatörler aromatik çözücülerle su karışımlarından seçici olarak jelleştirebilirler. Bu jelleştiricilerin boya giderme kabiliyeti, su arıtımında atık sudan toksik boya ları çıkarma amacıyla kullanılabilir.

Burada, dipeptit amfifilin öncü amininin N terminalinde bir alkil zincirinin basitçe uzun zincirli karboksilik asit ile birleştirilmesinin gelişmeye yol açtığı bulundu. Hidrofilik ve hidrofobik gruplar arasındaki optimum bir dengenin, organojelasyon için büyük itici güç olduğu, her iki hidrojen bağı ve van der Waals etkileşimlerinin kontrolü

2. KAYNAK ÖZETLERİ

için esas teşkil ettiği bilinmektedir. Dipeptid parçasının rolünü anlamak için, polar olmayan alifatik/aromatik kalıntılar farklı L-amino asitleri kullanılarak araştırıldı (**Şekil 2.16**). Bu gibi yapısal değişiklikler, w/v farklı aromatik çözücülerde $MGC \approx 0.15-0.4\%$ ile hidrojen bağlayıcı birim olarak sırasıyla L-fenilalanin-L-alanin ve L-fenilalanin-glisin içeren iki etkili organojelatorün (**80** ve **81**) tasarımı yapıldı. Organojelasyonda çok nadir öneme sahip olan jelleştiricilerin diğer önemli bölümünün rolünü keşfetmek için, C12'den C16'ya (**80**, **80a-h**) hidrojen bağlama biriminin her iki tarafındaki hidrofobik zincir uzunluğu değiştirildi. Genel olarak, jelleştirme verimi, alkil zinciri uzunluğu arttıkça artar ve alkil zincirinin dipeptitin N terminalindeki etkisi C terminalindeki etkisinden daha fazladır. Çarpıcı organojellerin moleküler seviyedeki yapısal değişime bağlı olarak supramoleküler düzenindeki değişiklikler, çeşitli spektroskopik ve mikroskopik teknikler kullanılarak araştırılmıştır.



Şekil 2.16. 76-84 ve 80a-h bileşiklerin kimyasal yapıları (Kumar ve ark., 2008).

Düşük molekül kütleli organojelatörlerin olası bir yapı-aktivite ilişkisini anlamak için bazı sorular halen cevapsız kalmaktadır. Kimyasal yapıdaki minik değişikliklerin, kendi kendine biraraya gelme davranışını nasıl etkilediğini açıklamak için moleküler düzeyde analizler yapılmaktadır. Jelatörün farklı yapısal bileşenleri ve organojelasyon verimleri arasında bir ilişki kurulmaktadır. İlginçtir ki, bu organojelatörler su ile olan karışımlarından seçici olarak aromatik çözücülerini jelleştirirler. Ayrıca, kserojeller atık su arıtımında potansiyel olarak önemli uygulamalar bulabilirler. Bunlar sudan boyar maddeleri absorbe etmenin ilginç bir özelliğini göstermişlerdir. Dahası, bu organojelatörlerin nanobiyoteknolojide uygulamalarına yönelik devam eden araştırmalar, bu yumuşak materyallerin kullanımını daha da genişletmelidir (Kumar ve ark., 2008).

Kendiliğinden fibriller halinde toplanan peptidik jeller, peptidimimetikler ve peptid türevleri, 3D hücre kültürü ve rejeneratif tıp uygulamaları için sentetik hücre dışı matrisler olarak artan ilgi görmüştür. Son zamanlarda, bu fibrilleşen moleküllerin birçoğu, hücre bağlama ligandları, parçalanabilir sekanslar, ilaç salım bileşikler ve çapraz bağlanabilir gruplar olarak kimyasal özellikler ve biyoaktif bileşenler ile işlevselleştirildi, böylece birden fazla faktörü aynı anda güvenle görüntüleyebilen jeller üretildi. Birçok farklı biyolojik ve kimyasal faktörün hassas seviyelerini birleştirmek için bu kapasite, birçok mevcut biyometaryal stratejisinin taklit etmeyi amaçladığı hücre-matris etkileşimlerinin doğal karmaşıklığı göz önüne alındığında avantajlıdır. Jung ve ark., (2009), fibril oluşturan peptid malzemeler alanında son zamanlarda çalışmalar yapmış ve çoklu modüler elementler içeren biyomalzemelerin avantajlarını ana hatlarıyla belirtmiştir. Buna ek olarak, materyallerin yapısal heterojenliği, kendi kendine kurulmuş yapıların çeşitliliğini tam olarak karakterize etme konusundaki zorluklar ve materyallerin in-vivo işleniş şekli hakkında eksik bilgi de dahil olmak üzere, fibriller peptid jellerini çevreleyen birkaç engel ve açık sorular tartışılmaktadır.

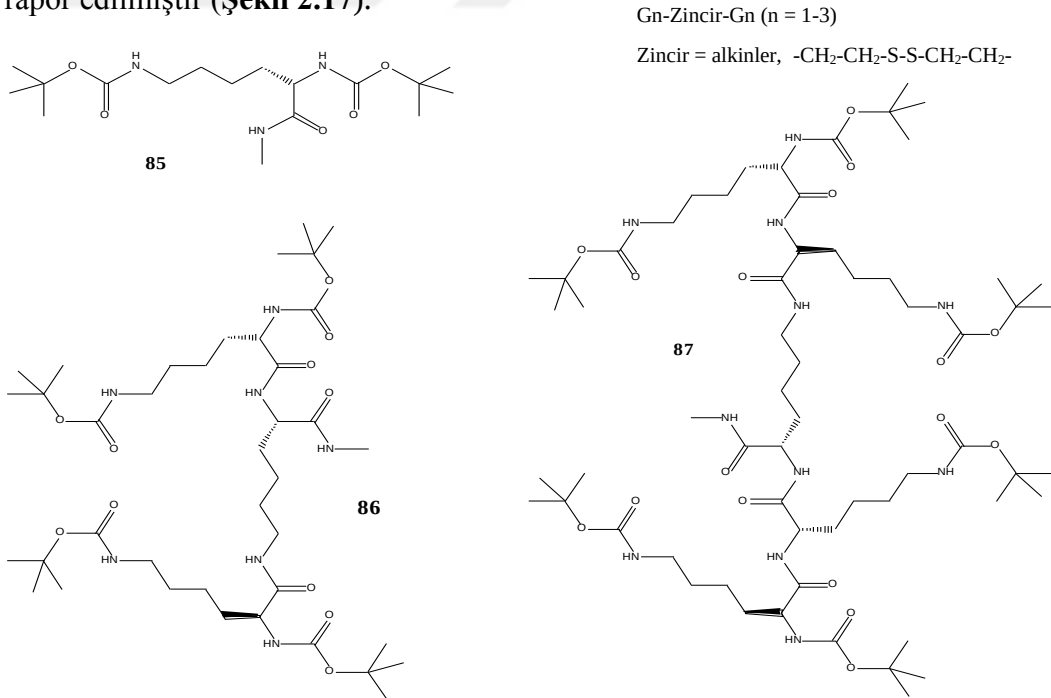
Rejenaratif tıptaki, doku mühendisliğindeki ve tanımlanmış hücre kültürü sistemlerindeki biyolojik materyal iskeletleri, istenen hücresel veya doku düzeyinde tepkiler verebilen süper molekül çerçeveleri sağlayarak doğal ekstraselüler matrislerin (ECM'ler) fonksiyonunu tekrarlamaya çalışmaktadır. Bununla birlikte, ECM'ler biyometaryal mühendisleri için zor tasarım hedefleridir. Bunlar çok yönlü, dinamik ve tam olarak karakterize edilememiştir. ECM'ler çok değişken hücre-matris bağlanma etkileşimleri, mekanik işaretleme, çözünür faktörlerin kontrollü difüzyonu, bu özelliklerin her birinin mekânsal ve zamansal düzenlenmesi, bağışıklık ve inflamatuvar süreçlerle etkileşimler yoluyla hücreler ve dokular üzerindeki etkilerini gösterirler. Bu, aynı şekilde spesifik biyolojik süreçleri yönlendiren sentetik iskelet mühendisliği için büyük bir zorluk oluşturur. Pekçok ilgili sinyal ve faktörleri hassas bir şekilde birleştirebilen, ilgi konusu spesifik biyolojik yanıtları teşvik eden, karmaşık kombinasyonların sistematik olarak aydınlatılmasında bağımsız olarak ayarlanabilen, dizayn edilmiş sistemlerde entetik materyaller oluşturmak zordur (Jung ve ark.2009).

Bu zorluğu çözmek için, sentetik ağ oluşturucu bileşenlerden sentetik ECM'lerin oluşturulması konusu ortaya çıkmıştır. Genel olarak, bu yaklaşımların her biri, jel ağlarındaki boşluklara kendiliğinden yerleşebilen peptid, peptidomimetik veya peptid yapıların tasarımı ile karakterize edilir. Toplu olarak bu yaklaşımlar, kendi kendine biraraya gelebilen materyaller tasarladığında, ağ yapısı içine monte edilebilen temel materyallerin birçok değişik modifikasyonunun (örneğin; ligandlar, çapraz bağlanma alanları, bozunabilir sekanslar, ilaç salınım bileşenleri içeren) polimerik veya diğer kovalent olarak oluşturulmuş sentetik ECM'lere göre daha avantajlı olduğunu göstermektedir. Malzemeler kovalent olarak yapılandırılmadığından, kovalent veya polimerize biyomalzemelerden çok daha verimli bir şekilde kombinasyon olarak araştırılabilir. Biyomalzemelere ve ECM'lere verilen cevapların biyolojik karmaşıklığı göz önüne alındığında bu modülerlik daha avantajlıdır (Jung ve ark., 2009).

2.8. İki Bileşenli Organojelatörler

İki bileşenli jel sistemleri, ilk kez 1993 de Hanabusa ve McPherson G.L tarafından rapor edilmiştir (Hanabusa ve ark., 1993), (Xu ve ark., 1993). İki bileşenli jel sistemleri, hidrojen bağı, donör-akseptör etkileşimi, metal-iyon koordinasyonu ve asit baz etkileşimleri sonucu kendiliğinden bir araya gelen (toplulaşan), mikroskopik ve makroskopik özellikleri ayarlanabilen, soft malzemelerdir. Kararlı iki bileşenli bir sistemin, ayrı ayrı bileşenleri sınırlı jelleşme yeteneğine sahipken; iki bileşenli bir yapı oluşumuyla birlikte jelleşme potansiyeli artırılabilen sistemlerdir.

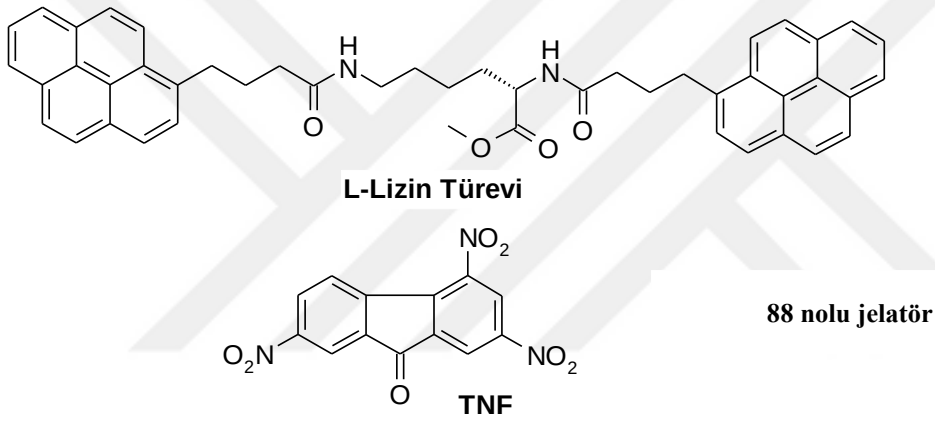
Bununla birlikte bazı iki bileşenli jel sistemlerinde, bileşenlerden biri organojelatörken; ikinci bileşenin eklenmesi, iki bileşenli yeni yapının oluşumu sonucu jelleşme yeteneğinin değiştirilebildiği sistemlerdir. Bu sayede, minimum jel konsantrasyonu (MJK), T_g (jelin erime noktası) ve jelin sağlamlığı (gel strength) ve jelleşme yeteneği gibi fiziksel özelliklere ince ayar verilebilmektedir. L-Lizin bazlı iki bileşenli jelatörlerin jel sistemleri ilk kez Partridge ve çalışma arkadaşları (2001), tarafından rapor edilmiştir. α,ω -Diaminoalkanlar ve dendritik L-Lizin türevleri arasında, asit-baz etkileşimine dayanan iki bileşenli jelatör sistemi bu grup tarafından rapor edilmiştir (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. Lizin bazlı dendritik yapıli jelatörler (Partridge ve ark., 2001).

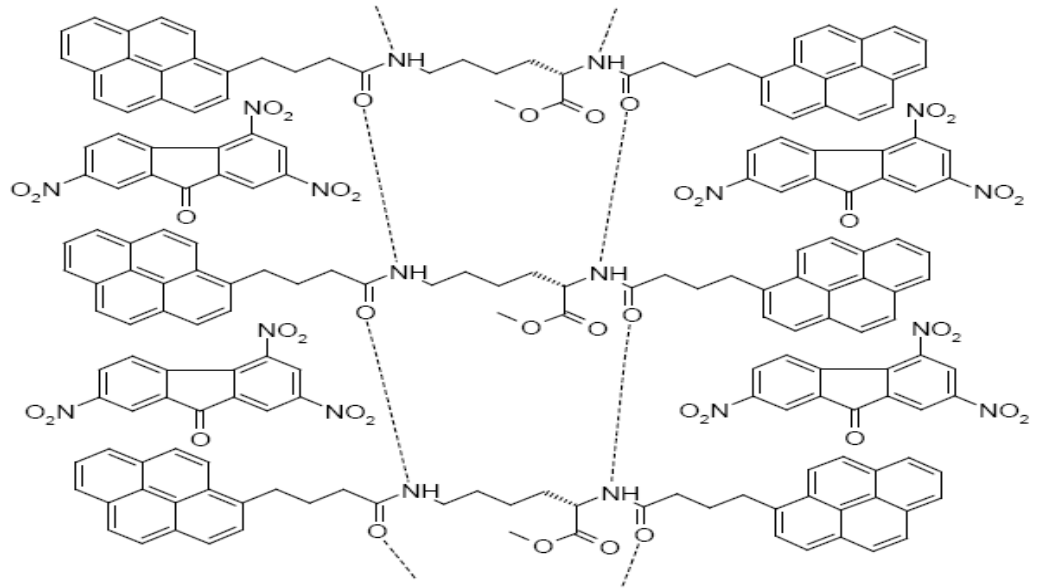
Toluen ve siklohegzan gibi aprotik organik çözücülerini jelleştirebilen, iki bileşenli bu sistemler, optikçe transparan ve termal olarak geri dönüşlü jeller verirler. Jel-sol faz geçiş sıcaklığı (T_g), diamin ara bağlantı parçası uzunluğu ile kontrol edilebilmektedir. Ayrıca ara bağlantı parçasının uzunluğu 6 C'dan 12 C'a doğru kademeli olarak arttıkça, T_{gel} , de 4 °C'den 105 °C'ye doğru kademeli olarak artmıştır (Partridge ve ark.2001).

Son zamanlarda, L-lizin metil esterine, N^2 ve N^6 amin grupları üzerinden iki piren halkasının amit bağları ile bağlandığı dumb-bell (halter tipi) tipi (**Şekil 2.18**) donör bileşeni ile akseptör bileşen olarak trinitrofloren (TNF)'nin oluşturdukları, donör-akseptör etkileşimine dayanan iki bileşenli jel sistemlerinin sentezi, rapor edilmiştir (Moffat ve Smith, 2008).



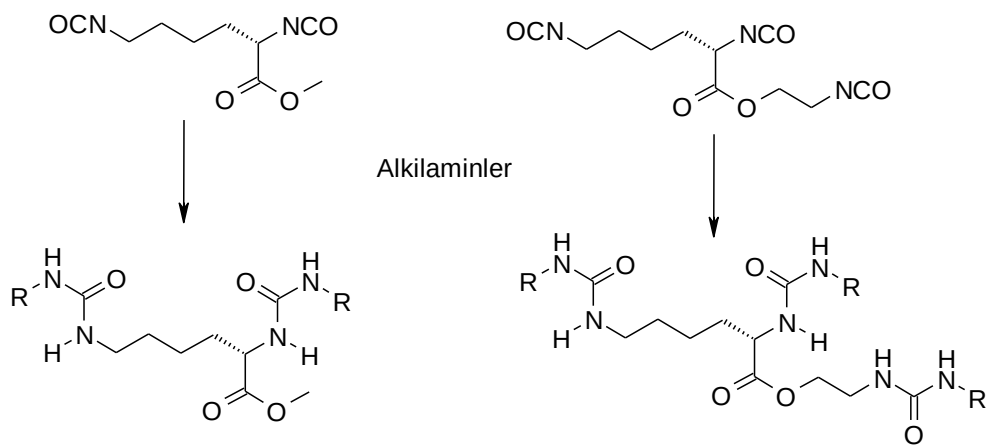
Şekil 2.18. TNF ve L-Lizin türevinden oluşan iki bileşenli jelatör yapısı (Moffat ve Smith, 2008).

L-Lizin bazlı piren türevi ve trinitrofloren (1:2) içeren, iki bileşenli jelatör yapısı, aromatik çözücülerini jelleştirebilmektedir. Piren ve TNF arasındaki donör-akseptör etkileşimleri kompleksleşmeyi sağlarken; amit grupları arasındaki hidrojen bağları jelatör networkünün oluşumuna katkı vermektedir. Sonuç olarak bu şekilde oluşan yapı blokları nanolifleri ve üç boyutlu ağ yapısını oluşturur (**Şekil 2.19**).



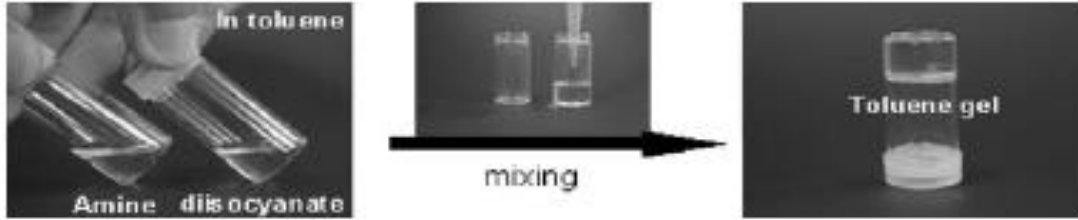
Şekil 2.19. İki bileşenli bir jelatörün kendiliğinden (self-assembly) bir araya gelmesi 89 nolu yapı (Moffat ve Smith 2008).

Suzuki ve ark., (2004), "oda sıcaklığında in-situ olarak kendiliğinden jelleşme" konusundaki çalışmalarını yayımladılar. Oldukça reaktif 2,6-diizosiyanato-metilhegzanoat ya da 2-etil izosiyanato-2,6-diizosiyanatohegzanoat ile alkilaminlerin etkileştirilmesi, in-situ olarak, organojelleşme kendiliğinden gerçekleşir (**Şekil 2.20**). Bu metotta, bir katılma reaksiyonu sonucunda, organojelleşme kendiliğinden yerinde (in-situ) gerçekleşir.



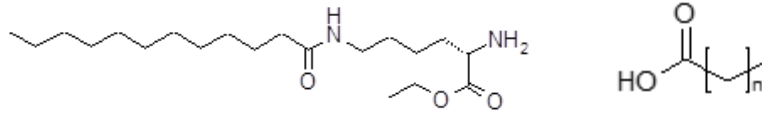
Şekil 2.20. In-situ olarak (yerinde) jelleşebilen jelatörlere ilişkin reaksiyon şeması (Suzuki ve ark.2004).

Örneğin; alkilamin ve izosiyanat bileşiklerinin toluendeki çözeltilerinin karıştırılmasıyla, toluen jeli birkaç saniye içinde oluşur (**Şekil 2.21**). Bu metodun (yerinde organojelleşme) yararları şöyle sıralanabilir: organojelleşmenin oda sıcaklığında kısa sürede gerçekleşmesi ve geleneksel organojelleşme metodunun tersine ısıtma prosesi içermez.



Şekil 2.21. Oda sıcaklığında yerinde (in situ) jelleşme (Suzuki ve ark., 2004).

Son zamanlarda, uzun alkil zincirlerine sahip alifatik asitlerle, uzun alkil zincirli L-lizinin bazik türevlerinin; asit baz etkileşimine dayanan, supramoleküler yapısı, iki bileşenli organojelatör sistemlere örnek olarak verilebilir (Suzuki ve ark., 2007). *N*^ε-Lauroil-L-Lizin etil ester ve ticari olarak elde edilebilen alifatik asitler sırasıyla bileşen 1 ve bileşen 2 olarak kullanılmıştır (**Şekil 2.22**).



Bileşen 1 (**90** nolu yapı)

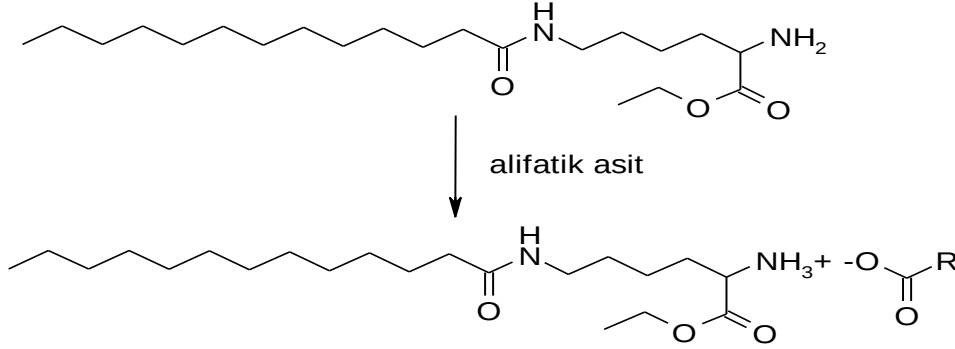
Bileşen 2 (**91** nolu yapı)

n: 6, Oktanoik asit; n: 7, Nonanoik asit; n: 10, Laurik asit; n: 11, Tridekanoik asit; n: 12, Tetradekanoik asit; n: 13, Pentadekanoik asit; n: 14, Palmitik asit; n: 16, Stearik asit

Şekil 2.22. *N*^ε-Lauroil-L-Lizin etil ester (bileşen 1) ve ticari alifatik asitler (bileşen 2) ile yapılan iki bileşenli jelatör yapıları (Suzuki ve ark., 2007).

L-Lizin türevleri ve alifatik asitler organik çözücülerde ve yağlarda güçlükle jelleşirken; L-lizin türevi ve alifatik asit bileşenlerini içeren karışımlar ise jelleşebilmektedir. İki bileşenli bu sistemler; yağlarda iyi bir organojelleşme yeteneği gösterirken; buna karşın organik çözücülerde jelleşme yeteneği gösterememiştir. Özellikle bileşen 1 (**90 nolu yapı**) ve stearik asidin (n: 16) kombinasyonu, silikon yağlarda, sıklıkla silikon yağlarda, sıvı parafinde, squalen ve mineral yağlarda oldukça iyi organojelleşme yeteneği göstermiştir. L-Lizin türevi esterler ve alifatik asitler arasındaki

asit baz etkileşimiyle tuz oluşumu, iki bileşenli organojelator yapılarında anahtar etkileşimlerden biridir (**Şekil 2.23**). Gerçekten de *N*^ε-lauroil-L-lizin etil ester ve alifatik asitlerin organo tuz bileşikleri, yağlarda iyi bir jelleşme özelliği göstermiştir.



Şekil 2.23. Tuz oluşumuna dayanan iki bileşenli organojelator yapısı (92 nolu yapı) (Suzuki ve ark., 2007).

Sıcaklık kontrollü FT-IR çalışmaları ile, jelleşmede hidrojen bağı ve van der Waals etkileşimlerine ek olarak; asit baz etkileşiminin de önemli rol oynadığı anlaşılmıştır. Ayrıca, organik yapılu bu tuz jelatorler, nispeten rijit ve termal olarak kararlı jeller oluştururlar.

2.9. İlaç Taşıyıcısı Olarak Organojelatorler

Son zamanlarda, LMWG's (düşük mol kütleli jelator)'lerin ilaç verme aracı, yeni malzemeler olarak oldukça yararlı; çok sayıda örneklere literatürde rastlamaktayız (Kobayashi ve ark.2002), (Heeres ve ark., 2003). Ancak LMWG'ler, şimdiye kadar organik sıvıları jelleştirmek (Terech ve ark., 1997), (Abdallah ve ark., 2000), (Gronwald ve ark., 2001) ve jelator yapısı ile jelleşme yeteneği arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlı araştırılmıştır.

İlgi çekici bir şekilde, LMWG's'lerinin, biyo-bozunabilirlik, biyo-uyumluluk ve ılımlı fiziksel ve kimyasal bir profil sergilemeleri yanında, biomedikal uygulamaları açısından, farklı ilaç verilme tekniği olarak önem kazanmaktadır. (Kiyonaka ve ark., 2002), (Zhou ve ark., 2005), (Zhang ve ark., 2003), (Sangeetha ve ark., 2005), (Yang ve ark., 2007). LMWG's'ler ilaç moleküllerinin kararlılığını arttıran kapsül şeklinde bir ortam sağlayabilir ve ilaç verilme süresince enzimatik bozunmanın önlenmesine yardımcı olabilmektedir (Branco ve ark., 2009).

LMWGs'lerin ilaç verme aracı olarak kullanımının diğer bir faydası, ilaç yüklü malzemenin jel oluşumunun, formülasyon aşamasında kendiliğinden gerçekleşebilmesidir. Prensip olarak, kendiliğinden oluşan bir prosesle; terapötikler, önceden oluşturulmuş bir jel ağı içerisine istenen kesin bir konsantrasyonda doğrudan hapsedilebilir (Branco ve ark., 2009). İlacın diffüzlendiği metotlara kıyasla, ilacın uzatılmış aktivitesine olanak verecek biçimde salım hızı kontrol edilebilir.

LMWGs jelatörlerin ilaç salım çalışmalarında kullanımı, ilk kez Esch ve çalışma arkadaşları tarafından gösterilmiştir (Esch ve ark.2004). Bu çalışmada *N,N'*-dibenzoil-L-sistin (DBC) molekülü, bir LMWGs jelatör olarak kullanılmıştır. Diğer bir çalışma, tetrasiklin hidroklorürün kontrollü salımı için tasarlanan ve sentezlenen, farklı uzunlukta bağlayıcılara sahip, 3,4,5-trihidroksi benzoik asit türevleriyle gerçekleştirilmiştir. Jelatörün küçük bir miktarının sulu etanolle verdiği kararlı jel yapısı içerisine, suda-çözünen tetrasiklin hidroklorürün büyük bir miktarı yüklenebilmektedir (Chen ve ark.2009).

Genel olarak, bir ilacın kontrollü salınımindaki sürdürülebilirlik ve optimizasyon, LMWGs'ün yapısındaki ince ayarlamalara ve muhtemelen organik fazın doğası ile mümkün olabileceği düşünülmektedir (Couffin-Hoarau ve ark., 2004). Bir ilacın dozunun; miktar, yer ve zamana göre kontrolü, ilaç veriliş bilimi için ana hedeftir. Çünkü geliştirilmiş kontrol, yan etkileri en aza indirirken; terapötik etkiyi maksimize eder (Langer 2001). Bu nedenle, ışık (Murata ve ark.1994), (Ahmed ve ark.2002), (Koumura ve ark., 2004), ses (Naota ve Koori, 2005), (Wu ve ark., 2008), elektrokimyasal uyarıcılar (Kawano ve ark., 2004), (Wang ve ark., 2005), pH (Aggeli ve ark., 1997) sıcaklık (Li ve D'Emanuele, 2001), (Kong ve ark., 2000), (Bae ve ark., 1987) enzimatik etki (Fischel ve Ghodsian, 1988) ve biyomolekül (Miyata ve ark., 2002) gibi çevresel uyarılara duyarlı; ilacın kontrollü salınımına olanaklı; uyarı-yanıt fonksiyonlu supramoleküler yapıllı jeller, ilaç verme aracı olarak cazip olmaya başlamıştır.

Termoduyarlı (termosensitive) hidrojellerde sıklıkla karşılaşılan problem, oldukça yüksek su varlığından ötürü, yüksek oranda oluşan gözenekli yapının; hidrofobik bir çevrede gerçekten daha iyi tutulabilen düşük molekül kütleli hidrofilik moleküllerin hızlı difüzyonuna izin vermesidir (Couffin ve ark., 2004). Jel oluşumunun

bu doğası, ilaç depo sistemleri geliştirmek için kullanılmaktadır (Hatefi ve ark., 2002). Çok sayıda çalışmada, polimerik olmayan, organojeletör olarak adlandırılan, düşük molekül kütleli bileşiklerin, non-kovalent etkileşimlerin bir sonucu olarak, hidrofobik solventlerde ağ yapısı oluşturabildikleri, rapor edilmiştir (Terech ve ark., 1997).

Organojeller ilaç taşıyıcı sistem olarak bazı avantajlara sahiptir. İlaç taşıyıcı organojellerin nemden etkilenmemesi; deriden geçişi artırmaları; mikrobiyal kontaminasyona dirençli olmaları gibi; birçok avantaja sahiptirler. Organojelatörlerin ilaç taşıyıcısı olarak jelleşme ve ilacı hapsetme prosedürleri oldukça basit ve kullanışlıdır. Organojelatörlerin; biyouyumluluk, biyo bozunabilirlik ve imünojenik olmayan özellikleri, uzun dönemli kullanımlarında onları tehlikesiz kılmaktadır. Bununla beraber, ilaç taşıyıcı olarak organojelatörlerin kullanımı azdır.

Öte yandan, derinin ilaç verilisinde bir araç olarak kullanımına, erişim kolaylığından ötürü yüksek seviyede ilgi oluşmuştur. İlaçların sistemik olarak verilmesinde deriye potansiyel bir yol olarak bakılmaktadır. Bu nedenle transdermal yolla ilaç verilmesine yönelik araştırmalarda son yirmi yılda büyük artışlar olmuştur. Ne yazık ki, başarılı bir sistemik tedavide istenen; yeterli miktarlarda deriyi geçebilecek, çok sayıda ilaç adayından sadece birkaçı, gerekli uygun fizikokimyasal özelliklere sahiptir (Barry, 1983). İlaç verilmesinde, derinin istenmeyen bariyer fonksiyonunu azaltmak için çeşitli metotlar kullanılmaktadır. Bir yaklaşım, transdermal geçiş arttırıcıların kullanımı olmuştur. Bu maddeler, derinin bariyer fonksiyonunu geri dönüşümlü olacak şekilde değiştiren ve birlikte uygulanan ilaçların deri içine geçiş hızının arttırılmasına izin veren kimyasal bileşiklerdir (Barry, 1987).

İdeal bir geçiş arttırıcı, farmakolojik olarak inert, kokusuz, renksiz, non-toksik, non-irritan, non-alerjenik olmalı ve formülasyon içindeki ilaç ve ilaç yardımcı maddeleriyle uyumlu olmalıdır (Ranade, 1991).

Peptidlerin/proteinlerin ve düşük molekül kütleli hidrofobik moleküllerin sürekli salınması için, basit ve verimli ilaç verme sistemlerinin geliştirilmesi devam eden bir mücadeledir. Motulsky ve ark., (2005), L-alanin türevlerinin farmasötik yağlarla elde edilen jelleri, biyolojik olarak parçalanabilir, injekte edilen bölgede jelleştirilebilen implantları hazırladılar ve karakterize ettiler. Bu konseptte L-alanine bazlı altı farklı amfifilik organojelatör sentezlediler. Hidrojen bağı, van der Waals etkileşimlerinin ağ

oluşumunda rol oynayan ana kuvvetler olduğu gösterilmiştir. Daha sonra seçilen formülasyonların biyolojik uyumluluğunun değerlendirmek üzere, fareler üzerinde subkutanöz olarak denemek üzere enjekte ettiler. 8 haftalık değerlendirme periyodu boyunca, çevre dokuların histopatolojik analizi, hafif kronik iltihaplanma ile implantlar genel olarak iyi bir biyouyumluluk profili ortaya koymuştur. Bu çalışma yerinde oluşturulan organojelden ilacın kontrollü, uzun süreli salınımı açısından, potansiyel olarak umut vadeden bir platform oluşturduğunu ortaya koydular.

Son yıllarda, paranteral yoldan ilacın uzun süreli, kontrollü salınımına yönelik dağıtım sistemlerini geliştirmeye büyük bir ilgi duyulmaktadır. Paranteral yolun kullanılması, gastrointestinal bozunmayı ve ilk geçiş etkisini atlatmanın en kolay ve en yaygın yollarından biridir. Dahası, belirli bir süre aktif bir bileşiğin serbest bırakılmasını sağlayan formülasyonlar, kronik tedavide hastanın uyumluluğunu artırır (Cramer ve Saks 1994). Buna göre, biyolojik olarak parçalanabilir, kontrollü salınımlı, enjekte edilebilir implantlar cazip platformlardır. Kolayca enzimatik bozunmaya uğrayabilen kırılgan bu yapılar, aktif bileşikleri korurken; implantın oluşturulması işlemi için herhangi bir cerrahi prosedür gerektirmeden; doz programlanmasını basitleştirmenin avantajlarını sunar. Bu güne kadar; mikropartiküller, ilaçların uzun süreli verilmesinde, en çok çalışılan paranteral sistemlerden birini temsil etmektedir (Sinha ve Trehan, 2003).

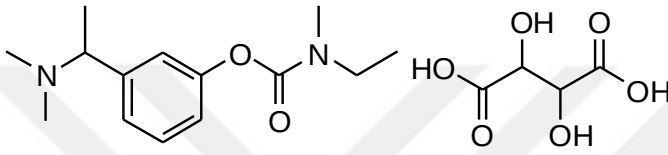
Poli(laktid-ko-glikolid)(PLGA) mikro küreciklerine dayanan peptit yapılı ilaç formülasyonları, (örneğin; leuprolid asetat) (Okada ve ark.1994) ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Bununla birlikte mikro kürelerin kullanımı, enjeksiyon öncesi sulandırma ihtiyacı, steril, kararlı ve tekrarlanabilir bir ürün sağlamada, oldukça karmaşık bir imalat tekniği gerektirmesi; tekniğin dezavantajlı zayıf taraflarından biridir (Hatefi ve Amsden, 2002). Tekniğin bu eksiklikleri göz önünde bulundurularak; araştırmalar, yerinde şekillenebilen implantların geliştirilmesine odaklanılmıştır. İn vivo enjeksiyon sonrasında çevresel değişimlere bağlı olarak katılaştan düşük viskoziteli formülasyondan oluşur (Matschke ve ark., 2002). En çok çalışılan implantlar, sıcaklığa duyarlı polimerik hidrojellerdir (Ruel-Gariepy ve Leroux, 2004).

Son zamanlarda yağ asidi bazlı hidrofobik organojellerle, hidrofilik moleküllerin uzun süreli salınımı elverişli bir matriks oluşturacağı hipotezi ileri sürülmüştür. Polimerik olmayan, organojelatör olarak adlandırılan bazı düşük molekül kütleli bileşiklerin, kovalent olmayan etkileşimlerin bir sonucu olarak; hidrofobik çözücülerde ağ yapısı oluşturabilecekleri birçok çalışmada rapor edilmiştir (Terech ve Weiss, 1997). Organojelatör, sıcakta hidrofobik bir çözücünde jelatörün ısıtılarak çözülmesiyle hazırlanır. Jelatör çözeltisinin soğutulmasıyla, jelatör-çözücü afinitesindeki azalmayla birlikte, çözücüyle sarılan jelatör moleküllerinin kendiliğinden bir araya gelmesiyle jelin ağ yapısı meydana gelir. Lauroil-L-alanin türevlerinin soya yağı ve orta zincir uzunluklu trigliseritleri jelleştirme yeteneği, kısa süre önce ortaya koyuldu (Couffin-Hoarau ve ark., 2004). Başlangıçta jelatör molekülleri arasındaki fiziksel etkileşimleri bozarak; jelin oda sıcaklığında enjeksiyonuna izin vermek üzere formülasyonlara etanol ilave edildi. Enjeksiyon sonrası, etanol çözücüsünün çevresindeki dokulara yayılması sonrası; enjeksiyon bölgesinde jel formun yeniden kazanılmasıyla; ilaç yüklü jelin hedef doku bölgesinde implant şeklinde oluşumuna olanak verilmiştir.

Motulsky ve ark., (2005) çalışmalarında, enjekte edilebilir hedef doku bölgesinde oluşturulabilen, ilaç yüklenebilen implantları karakterize etmeyi amaçladılar. Bu amaçla L- alanin'nin altı yeni türevi jelatör olarak sentezlenmiş ve farklı parental yağlardaki jelleri, sol-jel geçiş sıcaklığı ve jelleşme mekanizmasına göre karakterize edilmiştir. Son olarak, seçilen formülasyonların biyouyumlulukları, implant çevresindeki dokular üzerindeki histolojik etki değerlendirilmesi ile yapılmıştır.

Bastiat ve ark., (2010) tarafından, bir Asetil-koenzim inhibitörü olarak, Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan rivastigminin uzun süreli salınımına uygun; enjekte edilebilir formülasyonu üzerine, in vivo çalışmaları yayımlandı. Çalışmada, N-stearil-L-alanin metil ester (SAM) bazlı enjekte edilebilir; modifiye-tirosin bazlı subkütanöz organojel formülasyonu, in vivo olarak Alzheimer hastalığının tedavisinde, asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörü olan rivastigminin verilmesinde matriks olarak değerlendirilmiştir. Farklı implant formülasyonları içinde enjekte edilmiş rivastigminin, plazmatik ilaç derişimleri 35 gün boyunca kadar analiz edilmiştir. Buna paralel olarak beynin farklı bölgelerinde AChE inhibisyonu ve implantların biyouyumluluğu da gözlemlenmiştir. Rivastigminin farmakokinetik profilinin; jel kompozisyonundan; implantın enjekte edilen dozundan ve hacminden etkilendiği bulunmuştur.

Rivastigminin (**Şekil 2.24**) uzun süreli salımının sağlanabilmesi, beyin hafıza ile ilgili hipokampus kısmı üzerinde önemli ölçüde uzatılmış AChE inhibisyonu eşlik etmiştir. (SAM) bazlı implant, bulunduğu hedef doku bölgesinde; poli(D,L-laktid-co-glikolid) polimerik jelatörüyle mukayese edilebilir seviyede; sadece minimal ve orta seviyede kronik inflamasyon ve fibrozisin tetiklendiğini tespit ettiler. Bu çalışma ile, tirosin bazlı organojellerin kolinesteraz inhibitörlerinin uzun süreli kontrol edilebilir salınımında alternatif bir yaklaşım olabileceği gösterilmiştir. Alzheimer hastalarının ilaç kullanımında, unutmaya bağlı yaşanan problemlerin giderilmesinde; bu çalışmalar umut ışığı taşımaktadır.



Şekil 2.24. Rivastigmin hidrojen tartarat'ın yapısı (93 nolu yapı)

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan Kimyasallar ve Organik Sıvılar

1. Laurik asit Etil Ester (LEE)
2. Laurik asit
3. Miristik asit Etil Ester (MEE)
4. Miristik asit
5. Palmitik asit Etil Ester (PEE)
6. Palmitik asit
7. L-Lizin
8. L-Alanin
9. L-Fenilalanin
10. L-Lösin
11. Etanol
12. 1-Dekanol
13. 1,2-Propandiol
14. Sıvı Parafin

LEE ve MEE tarafımızdan Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Organik Kimya laboratuvarında sentezlenmiş olup kimyasal maddeler, Merck, Fluka, Sigma-Aldrich firmalarından temin edilmiştir.

3.1.2. Karakterizasyon Deneylerinde Kullanılan Cihazlar

1. Fourier Transform Infrared Spektrometresi (FTIR) (Mattson 1000, ATI UNICAM. Sıcaklığa bağlı IR spektrumları, Specac GS20730 model ısıtıcı aparat kullanılarak alındı).

2. ^1H NMR (400 MHz), ^{13}C NMR (100 MHz) (BRUKER AV-400 High Performance Digital FT-NMR)
3. ^1H NMR (600 MHz), ^{13}C NMR (150 MHz) (BRUKER Avance III HD-600 High Performance Digital FT-NMR)
4. Çevirme Açısı (PERKİN ELMER 341 Model Polarimetre Cihazı)
5. Kütle Spektroskopisi (Shimatzu LC-MS 8040)
6. Element Analiz Cihazı (Carlo-Erba 1108 Model; sonuçlar, teorik değerlerle $\pm 0.4\%$ uyum içinde alındı.)

3.1.3. Metot

Reaksiyonlarda kullanılacak maddeler hava ve neme karşı duyarlı olduklarından cam malzemeler ve çözücüler kurutularak; reaksiyonlar yüksek saflıkta argon veya azot atmosferinde gerçekleştirilmiştir. Bütün tepkimelerde “reagent grade” kalitesine sahip kimyasallar kullanılmıştır. Kimyasallar Sigma-Aldrich ve Merck firmalarından satın alınmıştır. Silica gel 60 (Merck, 0.040-0.063 mm) ve silica gel/TLC-cards (F₂₅₄) sırasıyla flash chromatography ve TLC’de kullanılmıştır. Erime noktası ölçümleri Gallenkamp Model cihazla açık uçlu kapiler tüplerle ölçülmüştür. Sonuçlar, hata düzeltilmesi yapılmadan verilmiştir. Element analizleri C, H ve N Carlo-Erba 1108 Model cihazla; sonuçlar, teorik değerlerde $\pm 0.4\%$ lük sapma içerisinde verilmiştir. Kütle spektrumları, Shimadzu 8040 LC-MS cihazı ile alınmıştır. Spesifik çevirme açıları Perkin-Elmer 341 model polarimetre cihazı ile, 20 °C’ de 1 mL’lik hacim ve 10 cm uzunluktaki polarimetre hücresinde ölçülmüştür. Tepkime yürüyüşleri TLC ile izlenmiştir. Ürünlerin saflığı TLC, element analizi yanında, ayrıca IR, ^1H -NMR ve ^{13}C NMR spektroskopisiyle de doğrulanmıştır. Kimyasal kaymalar, δ ve (*J*)coupling sabitleri, sırasıyla ppm ve Hz olarak verilmiştir. Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları; IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumları ve element analiz sonuçları ile doğrulanmıştır. Kütle Spektrumları (Shimatzu LC-MS 8040) kütle spektrometresinde alınmıştır. Sıcaklığa bağlı IR spektrumları, Specac GS20730 model ısıtıcı aparat kullanılarak alındı. Sentezlenen yeni bileşiklerin optik çevirme açıları, erime noktası gibi ayırt edici karakterizasyon ölçümleri ayrıca yapılmıştır.

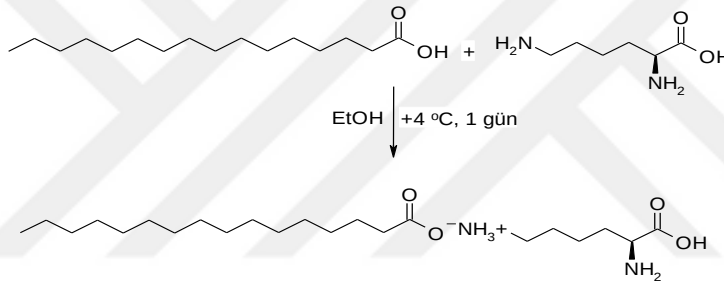
4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Baz Bileşenlerin Sentezi (B Tipi Bileşiklerin Sentezi)

4.1.1 *N*^ε-Palmitoil-L-Lizinve *N*^ε-Miristoil-L-Lizin Bazlarının Sentezi

Bu yöntem lizin gibi bazik amino asitlerin yan zincirindeki amino grubunun seçici (regioselektif olarak) olarak açillenmesine dayanan bir yöntemdir. Yöntem 1976 da yayımlanıp, 1978 de ise patent haline getirilmiştir (Paquet 1976, Paquet 1978). Bir diğer yöntem ise Lizin' in bakır (II) kompleksi ile α-amino grubunun kompleksleştirilerek *N*^ε üzerinden açillenmesidir. Prosedür, bakır (II) iyonunun, açillenmiş amino asit kompleksinden, 8-hidroksikinolin ile uzaklaştırılmasıyla tamamlanır.

4.1.2.*N*^ε-Palmitik Asit-L-Lizin Sentezi (1)



Şekil 4.1.*N*^ε-Palmitat-L-Lizin sentezi.

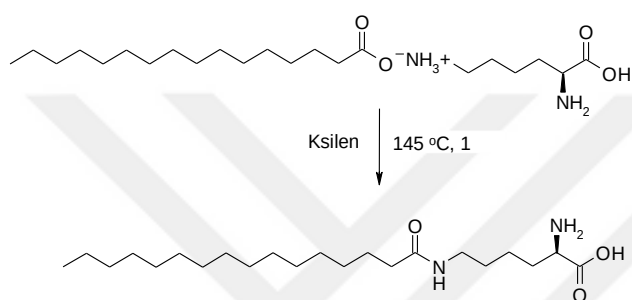
500 mL'lik bir reaksiyon balonuna 0.1 mol palmitik asidin 20 mL metanol içindeki çözeltisi konuldu. Bu çözelti üzerine L-Lizin'in 50 mL saf su içindeki 0.1mol çözeltisi eklenerek; 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım +4 °C' de bir gün bekletildi. Bir günün sonunda çöken beyaz katılar, su trompundan süzülüp, hacimce % 50'lik (v:v) H₂O: MeOH çözücü sistemiyle yıkanıp, vakumda kurutuldu; beyaz renkli katı ürün elde edildi. Verim 32 g (%80), E.n: 203-207 °C.

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

C₂₂H₄₆N₂O₄ için hesaplanan Element Analizi: C 69.13; H 11.35; N 3.51;
bulunan: C 69.15, H 11.40, N 3.55.

4.1.3. *N*^ε-Palmitoil-L-Lizin Sentezi (2)

0.1 mol *N*^ε-Alkanoat-L-Lizin, 500 mL' lik bir reaksiyon balonuna konulur ve üzerine 200 mL ksilen eklenir. Balona Dean-Stark aparatı takılarak, 1 gün boyunca geri soğutucu altında kaynatılır. Karışım, 1 günün sonunda oda sıcaklığına kadar soğutulur; ortamda çöken katı parçacıklar su trompundan süzülür. Süzülen katılar, hacimce % 50 'lik (v:v) H₂O: EtOH karışımı ile yıkanır, vakumda kurutulur. Beyaz renkli bir katı ürün elde edildi. E.n. 228-231 °C (Hoşgören ve ark., 2015).



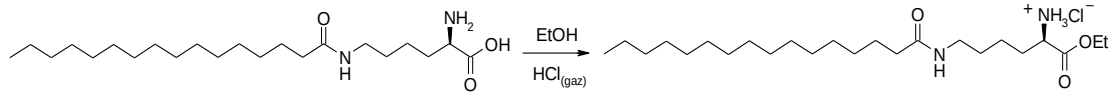
Şekil 4.2. *N*^ε-Palmitoil-L-Lizin sentezi.

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

C₂₂H₄₄N₂O₃ için hesaplanan Element Analizi: C 69.89; H 11.30; N 7.30; bulunan: C 69.90, H 11.32, N 7.25.

4.1.4. *N*^ε-Palmitoil -L-Lizin Etil Ester Hidroklorür Sentezi (3)

0.03 mol *N*^ε-Alkanoil-L-lizin'in 100 mL EtOH içinde 0 °C'deki süspansiyonundan kuru HCl gazı (HCl gazı derişik sülfürik asitten geçirilerek elde edilir) geçirildi. İlk başta görünümü süspansiyon şeklinde olan reaksiyon karışımından homojen bir çözelti elde edinceye kadar HCl gazı geçirildi. Bu çözelti, +4 °C' de 1 gün bekletildi. Daha sonra HCl gazının fazlası, reaksiyon karışımından azot gazı geçirilerek uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımından, EtOH döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Kalan koyu kahverengi/sarımtırak yağmsı madde üzerine 100 mL benzen ilave edilerek Dean-Stark düzeneği yardımıyla reaksiyon karışımından suyun uzaklaştırılması sağlandı.



Şekil 4.3. N^{ϵ} -Alkanoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür sentezi

Bir günün sonunda benzen uçuruldu. Yağımsı madde yerine beyaz katı ürün elde edildi. Bu ürün, sırasıyla önce benzen: THF (v:v) (10:1), daha sonra eter: MeOH (v:v) (10:1) çözücü sistemleriyle yıkandı. Geriye kalan beyaz renkli ürün benzen içinde kaynatıldı. Katı madde içeren çözelti soğuyunca süzülüp vakumda kurutuldu. E.n: 118.5-120.2 °C olan; beyaz renkli katı bir ürün elde edildi $[\alpha]_D^{20} = +36.8^\circ$ (c=10, EtOH) verim:%98, (Hoşgören ve ark.2015).

^1H NMR (MeOD- d_4) : δ (ppm) 0.92 (t, CH_2CH_3 , 3H, $J = 6.9$ Hz), 1.31-1.62 (m, (CH_2CH_2) ve OCH_2CH_3 , 33H), 1.91-1.98 (m, $\text{CH}_2\text{CH}^*\text{NH}_3^+$, 2H), 2.20 (t, CH_2CO , 2H, $J = 7.4$ Hz), 3.21 (t, CONHCH_2 , 2H, $J = 6.5$ Hz), 4.03-4.07 (m, NH^+CH^* , 1H), 4.3317 (q, OCH_2CH_3 , 2H, $J = 6.9$ Hz).

^{13}C NMR (MeOD- d_6): δ (ppm) 11.5, 11.5, 20.4, 20.8, 24.2, 27.0, 27.4, 27.5, 27.7, 27.8, 27.9, 28.2, 30.1, 34.3, 36.8, 51.0, 60.7, 167.5, 173.5.

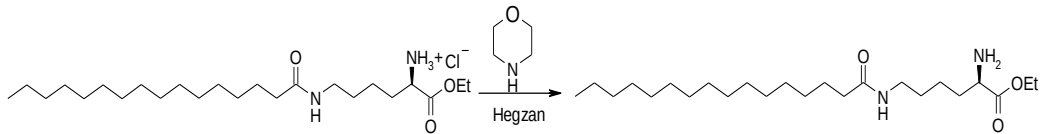
IR (KBr pellet, cm^{-1}): 3323, 2918, 2850, 1742, 1654, 1542, 1480, 1227, 1195, 1027, 719.

$\text{C}_{24}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ için hesaplanan Element Analizi: C 64.33; H 10.80; N 6.25; Cl

7.91; **bulunan:** C 64.32, H 10.72, N 6.26, Cl 7.94.

4.1.5. N^{ϵ} -Palmitoil-L-Lizin Etil Ester Sentezi (4) (I. Yöntem)

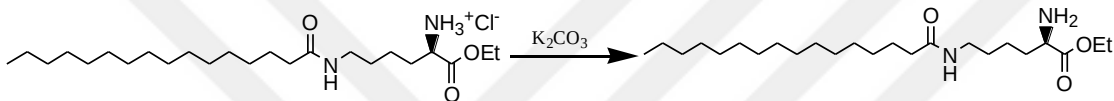
3 nolu esterin tuz formu, 500 mL'lik balona alınıp, üzerine 250 mL hegzan ilave edilir. Daha sonra 50 mL morfolin (aşırı miktarda) ilave edilerek, sıcaklık 60 °C' ye yükseltildi. Kaynayan süspansiyon sıcak sıcak süzüldü. Soğutulan hegzan fazından çöken, beyaz katı kısım tromptan süzülerek; ürün vakumda kurutuldu. E.n: 61.5-62 °C olan, beyaz renkli katı ürün elde edildi; $[\alpha]_D^{20} = +25.5^\circ$ (c=10, EtOH).



Şekil 4.4. N^{ϵ} -Palmitoil -L-Lizin Etil Ester Sentezi

4.1.6. *N*^ε-Palmitoil-L-Lizin Etil Ester Sentezi (4) (II. Yöntem)

0.015 mol *N*^ε-Alkanoil-L-lizin etil veya hekzil ester hidroklorür tuzunun 50 mL CHCl₃ içindeki süspansiyonuna, 0 °C' de 10 mL doymuş K₂CO₃ çözeltisi (doymuş çözeltinin sıvı kısmından dekante edilerek) eklenerek karıştırılır. Doygun hazırlanan KOH çözeltisinden karıştırarak, damla damla pH 12-13 oluncaya kadar eklenir. Bütün bu işlemler, esterin sulu baz çözeltisi ile sabunlaşmaması için hızlıca yapılmalıdır. Kloroform fazı ayırma hunisinde ayrılır. Su fazını ayrıca 3 x 25 mL CHCl₃ ile hızlı bir şekilde ekstrakte edilerek; CHCl₃ fazları birleştirilir. CHCl₃ fazı, saf su ile pH'ı nötr oluncaya kadar yıkanır. Organik faz MgSO₄ üzerinde kurutulup, süzülür. CHCl₃ uzaklaştırılır, geriye kalan katı kısım hegzandan kristallendirilir.



Şekil 4.5. *N*^ε-Palmitoil -L-Lizin Etil Ester sentezi.

Oluşan beyaz renkli kristaller, su trompundan süzülüp vakumda kurutuldu. E.n: 61.5-62 °C, olan beyaz renkli katı ürün elde edildi [α]_D²⁰ = +25.5° (c=10, EtOH) dir (Hoşgören ve ark.2015).

¹H NMR (CDCl₃-d₁) : δ (ppm) 0.85 (t, CH₂CH₃, 3H, *J*= 7.0 Hz), 1.23-1.28 (m, CH₂CH₂ ve OCH₂CH₃, 29H), 1.43-1.80 (m, NHCH₂CH₂CH₂CH₂, 6H), 2.14 (t, COCH₂, 2H, *J*= 7.4 Hz), 3.23 (t, CONHCH₂, 2H, *J*= 6,5 Hz), 3.56-3.66 (m, NH₃⁺CH⁺, 1H), 3.79 (bs, NH₂, 2H), 4.17 (q, OCH₂CH₃, 2H, *J*= 7 Hz), 6.03 (bs, CONH, 1H).

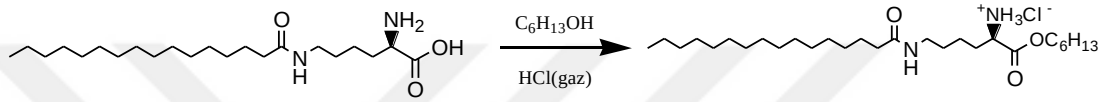
¹³C NMR (CDCl₃-d₁): δ (ppm) 14.1, 14.2, 14.3, 22.6, 22.8, 23.0, 25.8, 28.3, 29.1, 29.3, 29.4, 29.6, 29.6, 31.9, 32.9, 33.2, 36.8, 39.0, 39.1, 52.0, 53.9, 60.4, 60.6, 61.2, 173.5, 174.5.

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

C₂₄H₄₈N₂O₃ için hesaplanan Element Analizi: C 69.36; H 11.72; N 6.79; **bulunan:** C 69.35, H 11.90, N 7.00.

4.1.7. N^{ϵ} - Palmitoil -L-Lizin Hekzil Ester Hidroklorür Sentezi (5)

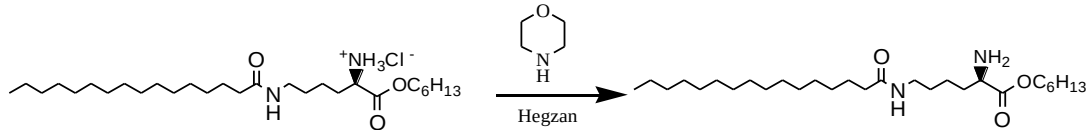
0.33 mol N^{ϵ} -Alkanoil-L-lizin'in 500 mL hegzanol içinde 0 °C'deki süspansiyonu kuru HCl gazı (HCl gazı derişik sülfürik asitten geçirilerek elde edilir) ile doyuruldu. İlk başta görünümü süspansiyon şeklinde olan reaksiyon karışımından homojen bir çözelti elde edinceye kadar HCl gazı geçirildi. Bu çözelti, oda sıcaklığında 1 gece bekletildi. Daha sonra HCl gazının fazlası, reaksiyon karışımından azot gazı geçirilerek, uzaklaştırıldı. HCl gazının uzaklaştırıldığı reaksiyon karışımının üzerine 500 mL eter ilave edilerek +4 °C' de 6 saat bekletildi. Oluşan beyaz çökelek süzülerek eterle yıkandı. N^{ϵ} - Palmitoil -L-lizin hekzil ester eldesi için kurutuldu.



Şekil 4.6. N^{ϵ} -Alkanoil-L-Lizin Hekzil Ester Hidroklorür sentezi.

4.1.8. N^{ϵ} -Palmitoil-L-Lizin Hekzil Ester Sentezi (6)

5 nolu esterin tuz formu, 500 mL metanolde çözöldü ve üzerine morfolinin fazlası (1 mol) ilave edildi. Oluşan çözelti etkili şekilde karıştırılan 2 L su içine dököldü. Oluşan çökelek süzöldü ve su ile yıkandı. Ardından kurutuldu. Ürün metanol-dietileter içinde kristallendirildi. Beyaz katı ürün tromptan süzölenek; vakumda kurutuldu. E.n: 65.-67 °C; $[\alpha]_D^{20} = +4.3^{\circ}$ (c=10, EtOH) (Suziki ve ark.2003).



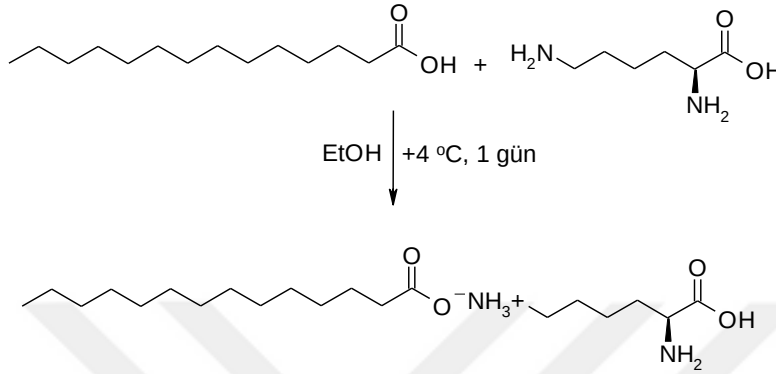
Şekil 4.7. N^{ϵ} -Palmitoil -L-Lizin Hekzil Ester Sentezi

^1H NMR ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) : δ (ppm) 0.89 (t, CH_2CH_3 , 6H), 1.26-1.29 (m, CH_2CH_2 ve $\text{HegCH}_2\text{CH}_2$, 32H), 1.32-1.80 (m, LysCH_2 , OCH_2CH_2 8H), 2.14-2.18 (m, COCH_2NH_2 , 2H), 3.24-3.29 (t, CONHCH_2 , 2H), 3.46-3.49 (m, CHCO_2 1H), 4,12- (t, OCH_2 $J = 6,8$ Hz), 5,63 (bs, CONH , 1H).

^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$): δ (ppm) 13.9, 14.1, 22.5, 22.6, 23.0, 25.5, 28.8, 28.8, 29.3, 29.5, 29.6, 29.6, 29.6, 31.3, 31.9, 34.3, 36.3, 39.1, 54.3, 65.0, 173.1, 176.1.

IR (KBr pellet, cm⁻¹): 3380, 3309, 3228, 2954, 2922, 2852, 1724, 1633, 1541, 1471, 1189.

4.1.9. N^ε-Miristat-L-Lizin Sentezi (7)



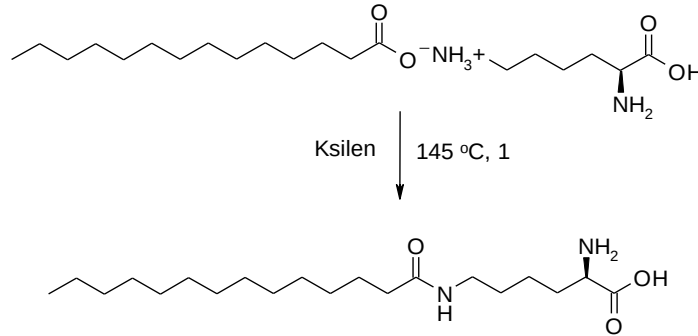
Şekil 4.8. N^ε-Miristat-L-Lizin sentezi.

500 mL'lik bir reaksiyon balonuna, 22.8 g (0.1 mol) miristik asidin 20 mL metanol içindeki çözeltisi konuldu. Bu çözelti üzerine 14.6 g (0.1 mol), L-lizin' in 50 mL saf su içindeki çözeltisi eklenerek; 30 dakika boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışım, +4 °C' de 1 gün bekletildi. Bir günün sonunda balon içinde çöken beyaz katılar, su trompundan süzüldü. % 50 (v:v) Su: MeOH çözücü sistemiyle yıkandı. Vakumda kurutulan beyaz renkli katı ürün, saf olarak elde edildi. Verim 30 g (%80), E.n: 202-206 °C (Hoşgören ve ark.2015).

IR (KBr pellet, cm⁻¹): 3694, 3636, 3534, 3443, 3408, 3372, 2920, 1583, 1510, 1407, 1325;

C₂₀H₄₂N₂O₄ için hesaplanan Element Analizi: C 67.88; H 11.12; N 3.77;
bulunan: C 67.86, H 11.08, N 3.76.

4.1.10. *N^ε*-Miristoil-L-Lizin Amit Asit Sentezi (8)



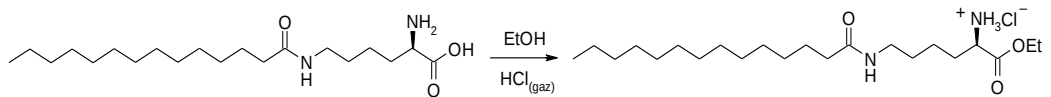
Şekil 4.9. *N^ε*-Miristoil-L-Lizin sentezi.

30 g (0.08 mol) *N^ε*-L-Lizin-Miristat, 500 mL' lik bir reaksiyon balonuna konuldu; üzerine 250 mL ksilen eklendi. Balona Dean-Stark aparatı takılarak, 1 gün boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım, 1 günün sonunda oda sıcaklığına alındı ve ortamda çöken katı parçacıklar su trompundan süzüldü. Süzülen katılar, % 50 (v:v) Su:EtOH karışımı ile yıkanıp kurutuldu. Beyaz renkli katı ürün, vakumda kurutuldu. Verim, 25 gr (% 88); E.n. 227-230 °C; $[\alpha]_D^{20} = +10.5^\circ$ (c=1, Asetikasit); (Hoşgören ve ark.2015).

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

$\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$ için hesaplanan Element Analizi: C 67.56; H 11.06; N 7.88; **bulunan:** C 67.58, H 11.09, N 7.77.

4.1.11. *N^ε*-Miristoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür Sentezi (9)



Şekil 4.10. *N^ε*-Miristoil-L-Lizin Etil Ester Hidroklorür sentezi.

10.7 g (0.03 mol) *N^ε*-Miristoil-L-Lizin'in 100 mL EtOH içindeki süspansiyonundan, 0 °C' de kuru HCl gazı geçirildi. İlk başta süspansiyon olan reaksiyon karışımı, HCl gazı geçirildikten sonra homojen bir çözelti oluşturdu. Bu çözelti, +4 °C' de bir gün bekletildi. Daha sonra, çözelti içindeki HCl gazının fazlası, azot gazı geçirilerek uzaklaştırıldı. Çözücü uçuruldu. Kalan yağimsı madde, 250 mL'lik

bir reaksiyon balonuna alınarak; reaksiyon karışımından suyu uzaklaştırmak için üzerine 100 mL benzen ilave edildi. Sisteme Dean-Stark aparatı takılarak 1 gün boyunca kaynatıldı. Bir günün sonunda benzen uçuruldu. Yağimsı madde yerine beyaz katı ürün elde edildi. Bu ürün, sırasıyla, önce benzen: THF (v:v) (10: 1); daha sonra eter: MeOH (v:v) (10: 1) çözücü sistemleriyle yıkandı. Geriye kalan beyaz renkli ürün benzen içinde kaynatıldı. Soğuyunca, katı madde süzülüp vakumda kurutuldu. Beyaz renkli, katı bir ürün elde edildi. Verim, 10.3 g (% 82); E.n: 115-117 °C; $[\alpha]_D^{20} = +35.6^\circ$ (c=10, EtOH); (Hoşgören ve ark., 2015).

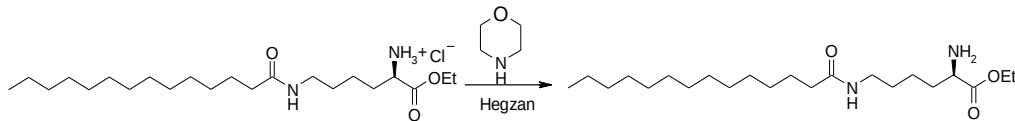
^1H NMR (DMSO- d_6) : δ (ppm) 0.85 (t, CH_2CH_3 , 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.21-1.26 (m, $(\text{CH}_2\text{CH}_2)_{11}$ ve OCH_2CH_3 , 25 H), 1.37-1.59 (m, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, 4H), 1.76-1.80 (m, $\text{CH}_2\text{CH}^+\text{NH}_3^+$, 2H), 2.02 (t, CH_2CO , 2H, $J = 7.4$ Hz), 3.01 (t, CONHCH_2 , 2H, $J = 5.8$ Hz), 3.92-3.95 (m, NH_3^+CH^* , 1H), 4.22 (q, OCH_2CH_3 , 2H, $J = 7.0$ Hz), 7.81 (bs, CONH , 1H), 8.59 (bs, NH_3^+ , 3H);

^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) 14.4, 21.6, 21.7, 22.0, 22.5, 25.7, 29.0, 29.1, 29.2, 29.4, 29.4, 29.5, 30.0, 31.7, 35.8, 38.3, 38.6, 52.2, 62.1.

IR (KBr pellet, cm^{-1}): 3521, 3419, 3309, 3238, 3192, 3150, 3075, 2950, 1742, 1645, 1543, 1479, 1229;

$\text{C}_{22}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ için hesaplanan Element Analizi: C 62.91; H 10.56; N 6.67; Cl 8.44; **bulunan:** C 62.93, H 10.51, N 6.67, Cl 8.45.

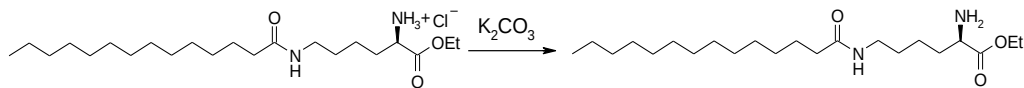
4.1.12. N^ϵ -Miristoil-L-Lizin Etil Ester Sentezi (I. Yöntem)



Şekil 4.11. N^ϵ -Miristoil-L-Lizin Etil Ester sentezi.

6.3 g (0.015 mol) N^ϵ -Miristoil-L-lizin etil ester hidroklorür, 100 mL' lik bir behere konulup, üzerine 50 mL hegzan eklendi. Oluşan süspansiyona, aşırı miktarda morfolin ilave edilerek, oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra, sıcaklık 60 °C' ye yükseltilerek; hegzan fazı, sıcak sıcak süzüldü. Soğuyan hegzan fazında, çöken beyaz kristaller vakumda süzülüp kurutuldu. Verim 5.2 g (% 90), E.n: 68.5-69.1 °C, $[\alpha]_D^{20} = +59.5^\circ$ (c=10, EtOH) (Hoşgören ve ark.2015).

4.1.13. *N*^ε-Miristoil-L-Lizin Etil Ester Sentezi (10) (II. Yöntem)



Şekil 4.12. *N*^ε-Miristoil-L-Lizin Etil Ester sentezi için ikinci yöntem.

6.3 g (0.015 mol) *N*^ε-Miristoil-L-lizin etil ester hidroklorür tuzunun 50 mL CHCl₃ içinde 0 °C' deki süspansiyonuna, 50 mL 0 °C' deki derişik K₂CO₃ çözeltisi (doymuş çözeltinin sıvı kısmından dekante edilerek) eklendi. Doygun hazırlanan KOH çözeltisinden karıştırarak, damla damla pH 12-13 oluncaya kadar eklenir. Bütün bu işlemler, esterin sulu baz çözeltisi ile sabunlaşmaması için hızlıca yapılmalıdır. CHCl₃ fazı ayrıldı. Su fazı 3 x 50 mL CHCl₃ ile ilaveten üç kez ekstrakte edildi; birleştirilen CHCl₃ fazları tuzlu su ile yıkandı. Birleştirilen CHCl₃ fazları, Na₂SO₄ üzerinde kurutulup, süzöldü. CHCl₃ döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Geriye kalan katı kısım hegzandan kristallendirildi. Oluşan beyaz renkli kristaller, süzölüp vakumda kurutuldu. Verim 5.8 g (% 94); E.n: 68.5-69.1 °C; [α]_D²⁰ = +59.5° (c=10, EtOH); (Hoşgören ve ark., 2015).

¹H NMR (CDCl₃-d₁) : δ (ppm) 0.86 (t, CH₂CH₃, 3H, J= 7.1 Hz), 1.23-1.42 (m, (CH₂CH₂)₁₁ ve OCH₂CH₃, 25H), 1.44-1.78 (m, NHCH₂CH₂CH₂, 4H), 1.76-1.78 (m, CH₂CH⁺NH₃⁺, 2H), 2.13 (t, COCH₂, 2H, J= 7.4 Hz), 3.24 (p, CONHCH₂, 2H, J= 6,2 Hz), 3.25-3.43 (m, NH₃⁺CH⁺, 1H), 3.79 (bs, NH₂, 2H), 4.16 (q, OCH₂CH₃, 2H, J= 7.1 Hz), 5.72 (bs, CONH, 1H);

¹³C NMR (CDCl₃-d₁): δ (ppm) 14.0, 14.2, 22.6, 22.9, 25.8, 29.3, 29.3, 29.4, 29.6, 29.6, 31.8, 34.2, 36.8, 39.1, 54.2, 60.8, 173.1, 175.8.

IR (KBr pellet, cm⁻¹): 3382, 3303, 3188, 3031, 2970, 2924, 2854, 2819, 1721, 1636, 1540, 1470, 1179;

C₂₄H₄₈N₂O₃ için hesaplanan Element Analizi: C 68.71; H 11.53; N 7.28; bulunan: C 68.69, H 11.63, N 7.04.

4.2. Asit Bileşenlerinin Genel Sentez Yöntemi (*N*-Alkanoil-L-amino asitlerin Sentezi) (A TİPİ BİLEŞİKLER)

4.2.1. *N*- Lauroil /Miristoil -L-amino asit etil esterlerinin Sentezi (11)

Birinci basamakta; (0,036 mol) amino asit etil ester hidroklorür tuzu, 50 mL'lik bir behere alınarak az miktarda suda çözüldü. Üzerine 25 mL CHCl_3 eklendi. 0 °C'deki bu karışıma pH=10 olana kadar, Na_2CO_3 eklenip hızlı bir şekilde karıştırarak 1-2 adet katı NaOH atılıp pH 'nın 10-11' e gelmesi sağlandı. Hidrolizin önlenmesi için baz ilavesinin kısa sürede bitirilmesine dikkat edildi. Daha sonra su fazı CHCl_3 (2x25 mL) ile, iki kez daha ekstrakte edildi. Birleştirilen CHCl_3 fazları, saf su ile yıkandıktan sonra; organik faz, Na_2SO_4 üzerinden kurutulup çözücü uzaklaştırıldı. Bu şekilde alanin, lösin, fenilalanin etil esterleri elde edildi. Ürün manifoldda yüksek vakum altında kurutuldu.

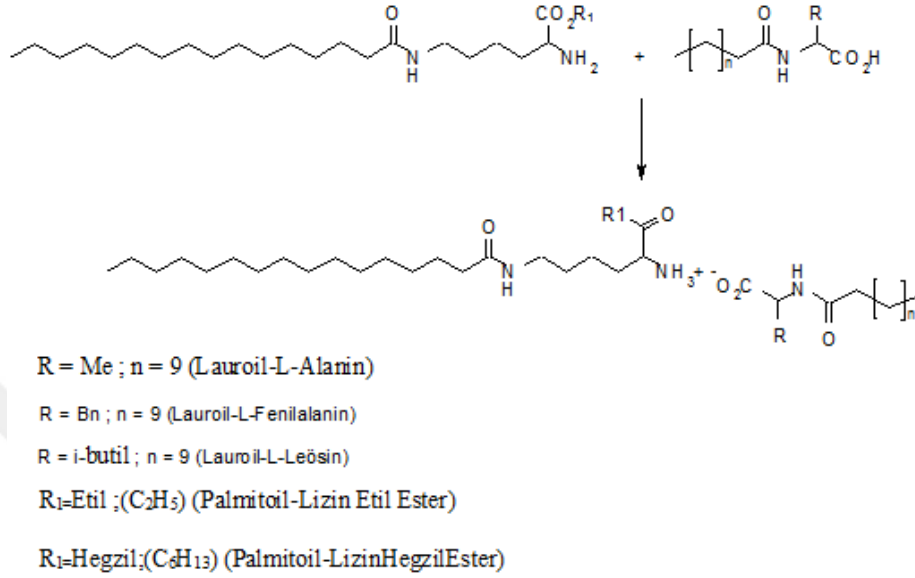
İkinci basamakta; (0,004 mol) amino asit etilesterleri (alanin,lösin,fenilalanin etil esterleri), 100 mL' lik bir reaksiyon balonunda, 10 mL CHCl_3 içinde çözüldü. Bu çözeltiye (0,043 mol, 0.6 mL) TEA eklenerek; 0 °C' ye soğutuldu. Bu karışıma, (0.004 mol) lauroil/miristoil klorürün 10 mL CHCl_3 içindeki çözeltisi, denge basınçlı bir damlatma hunisi yardımı ile damla-damla ilave edildi. Lauroil/Miristoil klorür ilavesi bittikten sonra; karıştırmaya 2-3 saat daha devam edildi. 1 gece +4 °C'de bekletildi. Ertesi gün karışım ayırma hunisinde üzerine, 25 mL CHCl_3 eklenerek seyreltilen reaksiyon karışımı, 3M HCl çözeltisi ile (3x15 mL) yıkandı. Organik faz, daha sonra sırasıyla su, tuzlu-su ve tekrar su ile yıkanarak Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Geriye kalan şeffaf viskoz ürün, vakumda kurutuldu. Etanolde kristallendirildi. (verim %79) (Hoşgören ve ark., 2015).

4.2.2. N-Lauroil/Miristoil-L-amino asit bileşiklerinin Sentezi (12)

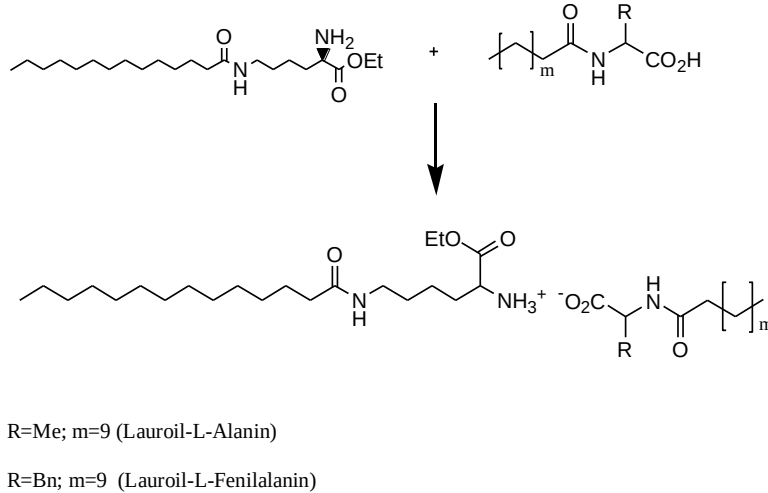
3.5 mmol N-Alkanoil-L-amino asit etil esterleri, [(lauroil-L-Alanin etilester), (lauroil-L-lösin etilester), (lauroil-L-fenilalanin etilester), (miristoil-L-fenilalanin etilester)], 10 mL Metanol:THF (v/v-1:1) karışımında çözüldü. Elde edilen çözelti, 0 °C' ye soğutulduktan sonra; üzerine 0.14 g (3.5 mmol) NaOH' ın 4.3 mL saf sudaki çözeltisi eklendi. 6 saat süreyle oda sıcaklığında karıştırıldı. Organik çözücü karışımı, su fazı geriye kalacak şekilde evaporatörde uçuruldu. Geriye kalan su fazı, 0 °C' ye soğutulup, üzerine 14 mL 6 M HCl damla damla ilave edildi. Çöken N-lauroil-L-aminoasit/ N-miristoil-L-aminoasit bol su ile yıkandı. Kalan beyaz katı kısım, etanol ile yıkanıp, vakum altında kurutuldu (Hoşgören ve ark., 2015).

4.3. Lizin Bazlı Peptit Yapılı Jelatörlerin Sentez Yöntemi

4.3.1. İki bileşenli tuz yapısındaki jelatör öncülerinin genel sentez yöntemi: (*N^ε*-Alkanoil-L-lizin etil ve Hekzil ester/*N*- Lauroil ve *N*-Miristoil-L-Aminoasit Tuzlarının Sentezi) (13)



Şekil 4.13. *N^ε*- Pamitoil -L-lizin etil ve Hekzil ester / *N*- Lauroil ve *N*-Miristoil-L-amino asit tuzlarının sentezi



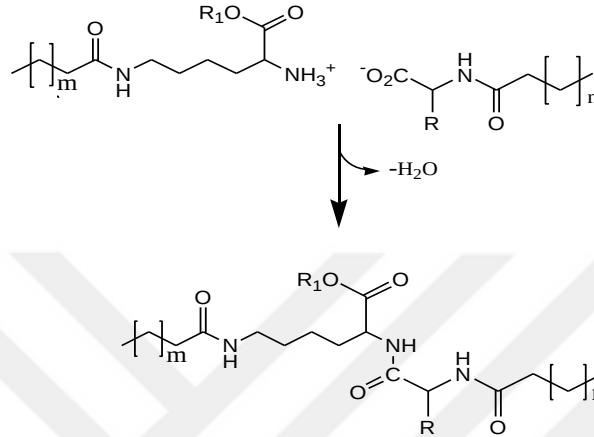
Şekil 4.14. *N^ε*- Miristoil -L-lizin etil ester / *N*- Lauroil -L-amino asit tuzlarının sentezi

N^ε- Pamitoil -L-lizin etil/hekzil ester ve *N^ε*- Miristoil -L-lizin etil ester (1 mmol) ile *N*- Lauroil/*N*-Miristoil -L-aminoasit (alanin, lösın, fenilalanin) (1mmol) 25 mL' lik bir reaksiyon balonunda, 10 mL Metanol içinde çözüldü. Oda sıcaklığında

yarım saat daha karıştırıldıktan sonra; +4 °C’ de 1 gece bekletildi. Metanol uçuruldu; kalan beyaz katı madde soğuk eterle yıkanıp vakumda kurutuldu. İki bileşenli tuz yapısındaki jelatör öncüleri elde edildi.

4.4. Lizin Bazlı Diamidpeptit Yapılı Jelatörlerin Genel Sentez Yöntemi

(D TİPİ BİLEŞİKLER):



Şekil 4.15. R = Me; R1=Etil; n = 9; m=13 (*N^ε*-Palmitoil-L-lizinetil ester/*N*-Lauroil-L-Alanin (D1))
 R=i-butyl; R1=Etil; n=9; m=13 (*N^ε*-Palmitoil-L-lizinetil ester/*N*-Lauroil-L-Lösin (D2))
 R =Bn; R1=Etil; n=9; m=13 (*N^ε*-Palmitoil-L-lizinetil ester/*N*-Lauroil-L-Fenilalanin (D3))
 R =Bn; R1=Etil; n=9; m=11 (*N^ε*-Miristoil-L-lizinetil ester/*N*-Lauroil-L-Fenilalanin (D4))
 R =Bn; R1=Etil; n=11; m=13 (*N^ε*-Palmitoil-L-lizinetil ester/*N*-Miristoil-L-Fenilalanin (D5))
 R =Me; R1=Hekzil; n = 9; m=13 (*N^ε*-Palmitoil-L-lizin hekzil ester/*N*-Lauroil-L-Alanin (D6))
 R = Me; R1=Etil; n = 9; m=11 (*N^ε*-Miristoil-L-lizin etil ester/*N*-Lauroil-L-Alanin (D7))
 Diamid peptitlerinin yapısı

İki bileşenli tuzdan 1 g alınıp, 250 mL’ lik bir reaksiyon balonuna konulur. Üzerine kütlece %10 olacak şekilde borik asit (H₃BO₃) ve 100 mL ksilen eklenir. Balona Dean-Stark aparatı takılarak; 1 gün boyunca kaynatılır. Karışım 1 günün sonunda, oda sıcaklığına alınır. Ortamda çöken katı parçacıklar su trombundan süzülür. Süzülen katı, önce % 50 (v:v) Su :EtOH ile; daha sonra soğuk hegzanla yıkanıp, vakumda kurutulur. Beyaz renkli bir katı ürün elde edilir.

4.4.1.*N^ε*-Palmitoil-L-lizinetil ester/*N*-Lauroil-L-Alanin Diamid-dipeptidi nin (D1) Sentezi (14)

0.6 gr *N^ε*-Palmitoil-L-lizin etilester ve 0.4 g *N*-Lauroil-L-Alanin ve kütlece %10 (100 mg) olacak şekilde H₃BO₃ 250 mL’lik bir reaksiyon balonuna konuldu. Üzerine 100 mL ksilen eklendi. Balona Dean-Stark aparatı takılarak, bir gün boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi etil asetat/ kloroform (4:1) çözücü sistemi kullanılarak TLC ile takip edildi. Karışım bir günün sonunda oda sıcaklığına

kadar soğutuldu ve oluşan açık sarı, kıvamlı madde su trompundan süzülerek soğuk hegzanla iyice yıkandı. Elde edilen katı madde, etil asetat/ kloroform (4:1) çözücü sistemiyle kolona yüklenip aynı çözücü sistemiyle elüe edildi. Tepkime yürüyüşü TLC’de (30:1) CHCl₃:MeOH çözücü sistemiyle takip edildi. Diamidpeptit (6-17. fraksiyonlar) fraksiyonları birleştirilerek; çözücü uzaklaştırılıp madde NMR spektrumu için hazır hale getirildi. Maddenin NMR spektrumunda safsızlıkların olması halinde, madde kloroformda yeniden kristallendirilir. NMR spektrumunun yapısıyla uyumlu olduğu görüldü. (E.n:148.2-149.7 °C); [α]_D²⁰ = -12. °(c=1, CHCl₃)

¹H NMR (CDCl₃-d₁) : δ (ppm) 0.89 (t, CH₂CH₃, 6H, J= 7.2 Hz), 1.26-1.42 (m, (CH₂CH₂, 44H), 1.50 (d, NHC*HCH₃, 3H, J= 8.0 Hz), 1.53 (t, OCH₂CH₃, 3H), 1.63-1.89 (m, LysCH₂, 6H), 2.18-2.23 (m, COCH₂, 4H), 3.10-3.36 (m, LysNHCH₂, 2H), 3.31-3.36 (OCH₂CH₃ 2H), 4.17-4.52 (m, NHC*HCO₂C₂H₅, COC*HCH₃, 2H), 6.1 (CON^eH), 6.35 (d, NHC*HCH₃, J= 8.0 Hz) , 6.87 (d, NHC*HCO₂C₂H₅ , J= 8.0 Hz);

¹³C NMR (CDCl₃-d₁): δ (ppm) 14.1, 14.1, 18.2, 22.0, 22.6, 25.7, 25.9, 28.8, 29.3, 29.3, 29.3, 29.3, 29.4, 29.5, 29.5, 29.6, 29.6, 29.6, 29.7, 31.2, 31.9, 36.5, 36.6, 38.5, 48.8, 52.1, 61.4, 171.9, 172.3, 173.3, 173.9.

IR (KBr pellet, cm⁻¹): 3318(N-H), 2921,2851(C-H), 1753(COCH₂CH₃), 1648(CONH amid-I),1538 (CONH amid II);

C₃₉H₇₅N₃O₅ (666.02); bulunan: (ES⁺) [m/z] = 667(M⁺ +1) ;

C₃₉H₇₅N₃O₅ için hesaplanan Element Analizi: C 70.33; H 11.35; N 6.31; **bulunan:** C 70.54, H 11.31, N 6.29.

4.4.2. N^e-Palmitoil-L-lizinetil ester/N-Lauroil-L-Leösin (D2) Sentezi (Borik Asit Yöntemi) (15)

2,41 g N^e-Palmitoil-L-lizin etil ester-N-Lauroil-L-lösin tuzu ile tuzun %10 (0,241 g) oranında H₃BO₃, 250 mL’ lik bir reaksiyon balonuna konuldu. Üzerine 100 mL ksilen eklendi. Balona Dean-Stark aparatı takılarak, 1 gün boyunca kaynatıldı. Tepkimenin ilerleyişi TLC ile takip edilmek üzere; uygun çözücü sistemi arandı. Etil asetat/ kloroform (4:1) çözücü sisteminin uygun olduğuna karar verildi. Karışım 1 günün sonunda oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Oluşan açık sarı kıvamlı madde su trompundan süzülerek soğuk hegzanla iyice yıkandı. Elde edilen katı madde, etil asetat/

kloroform (4:1) çözücü sistemiyle kolona yüklenip; kolon elusyonu, TLC’de (30:1) CHCl₃:MeOH çözücü sistemiyle takip edildi. Çözücü uzaklaştırılıp madde NMR spektrumu için hazır hale getirildi. NMR spektrumunda pik sayılarının iki kat çıkması sebebiyle maddenin diastreomer çifti şeklinde elde edildiği düşüncesi öngörüldü. Bu nedenle borik asit yöntemine alternatif olan; EDC yöntemiyle maddenin sentezlenmesine karar verildi. (E.n: 98,7-100,3 °C); [α]_D²⁰ = 0 °(c=1, CHCl₃);

¹H NMR (CDCl₃-d₁) : δ (ppm) 0.88 (t, CH₂CH₃, 6H, *J*= 4.8 Hz), 0.96-0.93[(m, (CH₃)₂CH, 6H], 1.25-1.28(CH₂CH₂, 44H), 1.50 (d, NHC*HCH₃, 3H, *J*= 8.0 Hz), 1.42-2.0, [(CH₃)₂CH, 1H], 1.53(t, OCH₂CH₃, 3H), 1.63-1.89 (m, LysCH₂, 6H), 2.15-2.23 (m, COCH₂, 4H), 3.05-3.37 (dt, LysNHCH₂, 2H, *J*= 4.0 Hz), 4.10-4.22 (OCH₂CH₃ 2H), 4.43-4.51 [(m, NHC*HCO₂C₂H₅, COC*HCH(CH₃)₂, 2H)], 5.91-6.99 [(m, CONH, 1H), (NHCH₃, 1H) , (NHCHCO₂C₂H₅, 1H)];

¹³CNMR(CDCl₃-d₁): δ (ppm) :25.9, 28.8, 28.8, 29.2, 29.3, 29.3, 29.4, 29.4, 29.5, 29.5, 29.5, 29.6, 29.6, 29.6, 29.7, 30.3, 31.2, 31.5, 31.9, 31.9, 36.6, 36.6, 36.8, 38.4, 38.8, 40.8, 41.0, 41.1, 51.6, 51.7, 51.7, 51.9, 52.0, 52.0, 61.4, 171.9, 172.1, 172.2, 173.4, 173.5, 173.6, 173.7.

IR (KBr pellet, cm⁻¹): (N-H):3431,3344,3123, 2927,2858(C-H), 1732(COCH₂CH₃), 1661(CONH amid-I), 1516(CONH amid II);

C₄₃H₈₃N₃O₅ (722,204); bulunan: (ES⁺) [*m/z*] = 723,7(M⁺+1) ;

C₄₂H₈₁N₃O₅ için hesaplanan Element Analizi: C 70.33; H 11.35; N 6.31;
bulunan: C 70.54, H 11.31, N 6.29.

4.4.3. N^ε-Palmitoil-L-lizinetil ester/N-Lauroil-L-Lösin (D2) Sentezi li

(EDC/HCl Yöntemi) (15)

598 mg (2 mmol) N-Lauroil-L-Lösin, 40 mL CH₂Cl₂ da çözülerek buz banyosu ile 0 °C’ye soğutuldu. 384 mg (2 mmol) EDC/HCl ve 326 mg (2mmol) HOBt tek seferde 0 °C’ deki N-Lauroil-L-lösin çözeltisine ilave edildi. 20 dakika buz banyosunda karıştırıldıktan sonra üzerine, 824 mg (2 mmol) N^ε-pamitoil-L-lizin etil esterinin 30 mL CH₂Cl₂’ daki çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. 1 gün süreyle karıştırmaya devam edildi.

Kloroformun faz ayrılması, CH_2Cl_2 'a göre daha iyi olduğu için; CH_2Cl_2 içindeki karışım, çözücüsü uçurularak kloroform içine alınır. Kloroform fazı %10'luk sitrik asitle (6X10 mL) yıkandı. Kloroform fazı sulu fazdan ayrılarak; Na_2SO_4 üzerinden kurutulup evaporatörde uçuruldu. Geriye katı amorf yapılı, sarımtırak ham ürünün kaldığı görüldü. Madde metanolden kristallendirildi. Kristallenen kısım süzülerek, vakumda kurutuldu. (E.n:103-105 °C) ; $[\alpha]_D^{20}=+1.3^\circ$ (c=1, CHCl_3).

^1H NMR ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) : δ (ppm) 0.88 (t, CH_2CH_3 , 6H, $J= 4.6$ Hz), 0.94-0.96 [(dd, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$] 1.25-1.28 [(m, palCH_2 ,(26H), (lauCH_2 ,(18H)], 1.46-1.90 [m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, (1H) , $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, (2H), OCH_2CH_3 (3H), LysCH_2 (6H)], 2.15-2.23 (m, COCH_2 , 4H), 3.06-3.37 (dh, LysNHCH_2 (2H), 4.14-4.22 [m, OCH_2CH_3 , (2H),], 4.43-4.51 (m, $\text{NHC}^*\text{HCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (1H), NHC^*H (i-but), (1H)], 6.12 (t, LysCON^eH), 6.15 [d, NHC^*H (i-but), (1H), $J= 5.2$ Hz], 6.75 (d, $\text{NHC}^*\text{HCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $J= 5.2$ Hz);

^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$): δ (ppm): 23.6, 24.7, 25.7, 25.8, 25.9, 28.9, 29.0, 29.2, 29.3, 29.4, 29.4, 29.5, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 29.7, 31.2, 31.9, 31.9, 36.6, 36.8, 36.8, 38.4, 38.9, 41.1, 51.7, 52.0, 61.4, 171.9, 172.2, 173.5, 173.7.

IR (KBr pellet, cm^{-1}): (N-H):3359, 3344, 3190, 2929, 2858(C-H), 1732(COCH_2CH_3), 1659(CONH amid-I),1518(CONH amid II);

$\text{C}_{43}\text{H}_{83}\text{N}_3\text{O}_5$ (722,204 gmol^{-1}); bulunan: (ES^+) [m/z] = 723,7($\text{M}^+ + 1$);

$\text{C}_{43}\text{H}_{83}\text{N}_3\text{O}_5$ için hesaplanan Element Analizi: C 70.33; H 11.35; N 6.31; **bulunan:** C 70.54, H 11.31, N 6.29.

4.4.4. N^e -Palmitoil-L-lizin etil ester/ N -Lauroil-L-Fenilalanin (D3) Sentezi (16)

İki boyunlu 500 mL'lik bir reaksiyon balonuna, iki bileşenli tuzdan 1 mmol alınarak üzerine 200 mL ksilen eklendi. Balona Dean-Stark aparatı takılarak, 2 gün boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Tepkimenin ilerleyişi TLC ile takip edilmek üzere; uygun çözücü sistemi arandı. Etil asetat/ kloroform (4:1) çözücü sisteminin uygun olduğuna karar verildi. Tepkimenin yürüyüşü TLC ile takip edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutuldu; çöken katı kısım, su trompundan süzüldü. Süzülen katılar, önce soğuk hegzanla, sonra 50 (v:v) H_2O : EtOH karışımı ile yıkanıp, vakumda

kurutuldu. Kolon için uygun çözücü sistemi araştırıldı. Etilasetat: Hegzan (2:1) çözücü sisteminin uygun olduğuna karar verildi. Toplanan fraksiyonlar TLC ile kontrol edilerek, ürün içeren fraksiyonlar birleştirilip çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı madde vakumda kurutulup NMR spektrumu çekildi. Ancak ürünün izolasyonu ve identifikasyonunda başarılı olunamadı. Bu nedenle sentez verimi daha yüksek olan EDC/HCl yöntemine geçildi.

4.4.5. (EDC Yöntemi): *N*^ε-Palmitoil-L-lizin etil ester/*N*-Lauroil-L-Fenilalanin (D3) Sentezi (16)

347 mg (1 mmol) *N*-Lauroil-L-fenilalanin, 100 mL' lik bir reaksiyon balonuna alınarak üzerine 20 mL CH₂Cl₂ ilave edilerek buz banyosunda, 0 °C'ye soğutuldu. Sıcaklık dengesi sağlandıktan sonra 192 mg EDC.HCl (1 mmol) ve 163 mg HOBt (1 mmol) tek seferde 0 °C' deki *N*-Lauroil-L-Fenilalanin çözeltisi üzerine ilave edildi. Reaksiyon karışımı buz banyosunda, 20 dakika karıştırıldıktan sonra, üzerine 412 mg (1mmol) *N*^ε-Palmitoil-L-lizin etil esterinin 15 mL CH₂Cl₂ 'daki çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. Karıştırma işlemine 1 gün süreyle devam edildi. Kloroformun faz ayrılması, CH₂Cl₂'a göre daha iyi olduğu için; CH₂Cl₂ içindeki karışım, çözücüsü uçurularak kloroforma fazına alınır. Ayırma hunisine alınan kloroform içindeki karışım, %10'luk sitrik asitle (6X10mL) yıkandı. Kloroform fazı Na₂SO₄ üzerinde kurutulup, organik faz uçuruldu. Geriye beyaz katı amorf yapılı ham ürünün kaldığı görüldü. Madde kloroformdan kristallendirildi. Ayrılan amorf kristaller süzülerek vakumda kurutuldu. Proton-NMR'ında safsızlıklar görüldüğünden madde etanolde yeniden kristallendirildi. Süzülüp vakumda kurutuldu. NMR spektrumunun hedef bileşiğin yapısıyla uyumlu olduğu görüldü. (E.n:144.4-146.1 °C); [α]_D²⁰= +5.4 °(c=1, CHCl₃)

¹H NMR (CDCl₃-d₁) : δ (ppm) 0.89 (t, CH₂CH₃, 6H, J= 6.8 Hz), 1.22-1.64 [(bs (CH₂CH₂, 44H), (OCH₂CH₃ 3H), LysCH₂, 6H)], 1.60-1.64 (m, COCH₂, 4H), 3.00-3.16 [(m, LysNHCH₂, 2H), m,(PhCH₂, 2H)] 4.15-4.20 (m, OCH₂CH₃ 2H), 4.46-4.47 [(m, (NHC*HCO₂C₂H₅,1H), (COC*HCH₂Ph,1H)], 6.42-6.44[(CON^εH),(d, NHCH*HCH₂Ph, (d, NHCH*HCO₂C₂H₅ ,)], 7.21-7.30 (ArH, 5H);

¹³C NMR (CDCl₃-d₁): δ (ppm) 14.1, 14.1, 22.0, 22.7, 25.6, 25.9, 28.8, 29.1, 29.3, 29.4, 29.5, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 31.3, 31.9, 36.5, 36.6, 37.9, 38.6, 52.1, 54.4, 61.4, 127.0, 128.6, 129.2, 136.4, 170.9, 171.6, 173.5, 174.0.

IR (KBr pellet, cm⁻¹): 3294(N-H), 3085 (ArH), 2920,2851(C-H), 1736(COCH₂CH₃), 1641(CONH amid-I),1543(CONH amid II);

C₄₅H₇₉N₃O₅ (742,092 g·mol⁻¹); mol kütlesi için bulunan: (ES⁺) [m/z] = 743 (M⁺ +1);

C₄₅H₇₉N₃O₅ için hesaplanan Element Analizi: C 72.83; H 10.73; N 5.69; **bulunan:** C 73.05, H 10.76, N 5.71.

4.4.6. *N*^ε-Miristoil-L-lizinetil ester/*N*-Lauroil-L-Fenilalanin (D4) Sentezi (EDC/HClYöntemi) (17)

Borik asit yönteminde tepkimenin yavaş yürümesi nedeniyle, EDC/HCl/trihidroksi benzotriazo yöntemiyle *N*^ε-Palmitoil-L-lizin etil ester/*N*-Miristoil-L-Fenilalanin (D4) sentezi gerçekleştirilmiştir. 100 mL' lik bir reaksiyon balonuna, 694 mg *N*-Lauroil-L-fenilalanin (2 mmol) ve 20 mL CH₂Cl₂ eklenerek çözülmesi sağlandı. Çözelti, buz banyosuda soğutuldu. Sıcaklık dengesi sağlandıktan sonra 384 mg (2 mmol) EDC. HCl ve 326 mg (2 mmol) HOBt tek seferde 0 °C' deki çözeltiye ilave edilip 20 dakika buz banyosunda karıştırıldı. 768 mg *N*^ε-Miristoil-L-lizin etil esterinin (2 mmol), 25 mL CH₂Cl₂ 'daki çözeltisi, bir damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. Buz banyosundaki karışım oda sıcaklığına bırakılarak; 24 saat süreyle karıştırılmasına devam edildi. Kloroformun faz ayrılması, CH₂Cl₂'a göre daha iyi olduğu için; CH₂Cl₂ içindeki karışım, çözücüsü uçurularak kloroforma fazına alınır. Ayırma hunisine alınıp üzerine yeterince kloroform ilave edilerek; %10'luk sitrik asitle (6X10mL) yıkandı. Kloroform fazı Na₂SO₄ üzerinde kurutularak organik faz uçuruldu. Geriye açık sarı, amorf yapılı, katı ham ürünün kaldığı görüldü. Madde kloroformda kristallendirildi. NMR spektrumundan maddenin yeterince saf olmadığı görüldü. Kristallendirmeye tam olarak saflaştırılamayan maddenin, kolon kromatografisiyle saflaştırılmasına karar verildi. Bunun için uygun çözücü sistemi araştırıldı. Ham ürünün etil asetat/ kloroform (4:1) çözücü sistemiyle kolona yüklenip aynı çözücü sistemiyle madde kolondan elue edildi. Kolondan madde çıkışları, TLC'de (30:1) CHCl₃:MeOH sistemiyle takip edildi. Belli aralıklarla fraksiyonlar toplanıp; aynı olan fraksiyonlar

birleştirildi. Birleştirilen fraksiyonların çözücüsü uçurularak; kloroformda yeniden kristallendirildi. Ayrılan amorf yapıli kristaller, süzölerek vakumda kurutuldu. Ürünün NMR spektrumunun hedef bileşiğın yapısiyla uyumlu olduğu görüldü (E.n: 148,2-149,6 °C); $[\alpha]_D^{20} = +2.3^0$ (c=1, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃-d₁) : δ (ppm) 0.88 (t, CH₂CH₃, 6H, J= 4.4 Hz), 1.25-1.30[(bs (CH₂CH₂, 40H), 1.46-1.86 [(m, OCH₂CH₃ 3H), (m, LysCH₂, 6H)], 2.10-2.18 (m, COCH₂, 4H), 3.09-3.31 [(dh, LysNHCH₂, 2H), 3.01-3.14(dd, PhCH₂, 2H)] 4.12-4.20 (m, OCH₂CH₃ 2H), 4.44-4.48[(m, (COC*HCH₂Ph,1H) J= 4.8 Hz)], 4.65-4.68[(NHC*HCO₂C₂H₅),1H J= 3.2 Hz], 5.91-5.93 [t, (CON^εH) J= 4.0 Hz] , 6.18-6.19 (d, NHCH*HCH₂Ph, J= 4.8 Hz], 6.59-6.60 (d, NHCH*HCO₂C₂H₅ , J= 4.8 Hz], 7.20-7.29 m,(ArH, 5H);

¹³C NMR (CDCl₃-d₁): δ (ppm) 14.1, 22.0, 22.7, 25.6, 25.9, 28.9, 29.1, 29.3, 29.4, 29.4, 29.4, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 31.4, 31.9, 36.5, 36.8, 37.9, 38.5, 52.1, 54.3, 61.4, 127.0, 128.6, 129.2, 136.4, 170.9, 171.6, 173.3, 173.6.

IR (KBr pellet, cm⁻¹): 3302(N-H), 3084 (ArH), 2918,2851(C-H), 1732,1751 (COCH₂CH₃), 1641(CONH amid-I),1544(CONH amid II);

C₄₃H₇₅N₃O₅ (714,068gmol⁻¹); bulunan: (ES⁺) [m/z] = 715(M⁺ +1);

C₄₃H₇₅N₃O₅ için hesaplanan Element Analizi: C 72.32; H 10.59; N 5.89; **bulunan:** C 72.54, H 10.62, N 5.91.

4.4.7. N^ε-Palmitoil-L-lizin etil ester/N-Miristoil-L-Fenilalanin (D5) Sentezi (EDC/HClYöntemi) (18)

Borik asit yönteminde tepkimenin yavaş yürümesi nedeniyle, EDC/HCl/1-hidroksibenzotriazole hidrat yöntemiyle N^ε-Palmitoil-L-lizinetil ester/N-Miristoil-L-Fenilalanin (D5) sentezi gerçekleştirilmiştir. 100 mL' lik bir reaksiyon balonuna, 1125 mg N-Miristoil-L-fenilalanin (3 mmol) üzerine 20 mL CH₂Cl₂ eklenerek çözölmesi sağlandı. Buz banyosunda alınarak soğutuldu. Çözelti, buz banyosuda soğutuldu. Sıcaklık dengesi sağlandıktan sonra 576 mg (3 mmol) EDC.HCl ve 489 mg (3 mmol) HOBt tek seferde 0 °C' deki N-Miristoil-L-fenilalanin çözeltisine ilave edildi ve 20 dakika buz banyosunda karıştırıldı. Karışım 20 dakika buz banyosunda karıştırıldıktan sonra, üzerine 1236 mg (3 mmol) N^ε-Pamitoil-L-lizin etil esterinin 25 mL CH₂Cl₂ 'daki

çözültisi, bir damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edildi. Buz banyosundaki karışım oda sıcaklığına bırakılarak; 24 saat süreyle karıştırmaya devam edildi. Kloroformun faz ayrılması, CH_2Cl_2 'a göre daha iyi olduğu için; CH_2Cl_2 içindeki karışım, çözücüsü uçurularak kloroform fazına alınır. Ayırma hunisine alınıp, üzerine yeterince kloroform ilave edilerek; %10'luk sitrik asitle (6X10mL) yıkandı. Kloroform fazı Na_2SO_4 üzerinde kurutularak organik faz uçuruldu. Geriye amorf yapılı, beyaz, katı ham ürünün kaldığı görüldü. Madde kloroformda kristallendirildi. Kristallenen kısım süzülerek vakumda kurutuldu. NMR spektrumunun yapısıyla uyumlu olduğu görüldü. (E.n:144.7-146.8 °C); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.0^0$ (c=1, CHCl_3)

^1H NMR ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) : δ (ppm) 0.88 (t, CH_2CH_3 , 6H, $J = 4.4$ Hz), 1.22-1.30 [(bs (CH_2CH_2 , 48H), 1.45-1.86 [(m, OCH_2CH_3 3H), (m, Lys CH_2 , 6H)], 2.14-2.20 (m, COCH_2 , 4H), 3.09-3.31 [(dh, Lys NHCH_2 , 2H)], 3.01-3.14 (dd, Ph CH_2 , 2H)], 4.12-4.20 (m, OCH_2CH_3 2H), 4.45-4.48[(m, ($\text{COC}^*\text{HCH}_2\text{Ph}$, 1H) $J = 2.8$ Hz)], 4.64-4.68[q ($\text{NHC}^*\text{HCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, 1H $J = 4.8$ Hz], 5.90 [t, (CON^*H) $J = 3.6$ Hz] , 6.17 (d, $\text{NHC}^*\text{HCH}_2\text{Ph}$, $J = 5.2$ Hz], 6.58 (d, $\text{NHC}^*\text{HCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $J = 5.2$ Hz], 7.20-7.29 m,(ArH, 5H);

^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3\text{-d}_1$): δ (ppm) 22.6, 22.7, 25.6, 25.9, 26.0, 28.9, 29.1, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 31.3, 31.9, 36.5, 36.5, 36.8, 37.8, 37.9, 38.1, 38.4, 38.5, 52.1, 54.3, 54.3, 61.4, 127.0, 128.5, 128.6, 129.2, 136.4, 170.9, 171.6, 173.4, 173.6.

IR (KBr pellet, cm^{-1}): 3288(N-H), 3082 (ArH), 2922,2853(C-H), 1731, (COCH_2CH_3), 1639(CONH amid-I),1543(CONH amid II);

$\text{C}_{47}\text{H}_{83}\text{N}_3\text{O}_5$ (770.144gmol $^{-1}$); bulunan: (ES $^+$) [m/z] = 771(M $^+$ +1) ;

$\text{C}_{47}\text{H}_{83}\text{N}_3\text{O}_5$ için hesaplanan Element Analizi: C 73.29; H 10.86; N 5.46; **bulunan:** C 73.51, H 10.89, N 5.48;

4.4.8. N^{ϵ} -Palmitoil-L-lizin hekzil ester/ N -Lauroil-L-Alanin (D6) Sentezi (19)

720 mg N^{ϵ} -Palmitoil-L-lizin hekzil ester/ N -lauroil-L-alanin tuzu ve kütlece %10 olacak şekilde (98 mg) H_3BO_3 , iki boyunlu 250 mL' lik bir reaksiyon balonuna alınarak; üzerine 100 mL ksilen eklendi. Balona Dean-Stark aparatı takılarak, 48 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Tepkimenin yürüyüşü, TLC'de (30:1) CHCl_3 :MeOH sistemiyle takip edildi. Reaksiyon durdurularak, karışımı oda sıcaklığına soğutuldu.

Çöken katı kısım su trompundan süzüldü. Kloroformda kristallendirmeye çalışıldı. Ancak maddenin kloroformdaki çözünürlüğü fazla olduğundan; hegzan içerisinde kaynar halde iken; kloroform damla damla eklenerek hegzan-kloroform çözücü sisteminde kristallendirildi. Elde edilen amorf katı kristaller, vakumda kurutulup NMR spektrumu çekildi. Proton NMR'ında asidik bölgede pik gözlenmesi nedeniyle; madde ikinci defa, etanolden kristallendirildi. Maddenin NMR verilerinin yapısıyla uyumlu olduğu görüldü. (E.n:128,2-130,4 °C); $[\alpha]_D^{20} = -11.0^0$ (c=1, CHCl₃)

¹H NMR (CDCl₃-d₁): δ (ppm) 0.89 (m, CH₂CH₃, 9H), 1.15-1.88[(bs, (CH₂CH₂, 50H), (d, NHC*HCH₃, 3H, $J = 8.0$ Hz), (t, hex- OCH₂CH₂, 2H), (m, LysCH₂, 6H)], 2.19-2.23 (m, COCH₂, 4H), 3.10-3.36 (m, LysNHCH₂, 2H), 4.10-4.15(m, OCH₂CH₃ 2H), 4.48-4.52 [(m, NHC*HCO₂C₆H₁₃, NHC*HCH₃, 2H)], 6.24 (LysN^εNH), 6.41(d, NHC*HCH₃ $J = 7.2$ Hz) , 6.92(d, NHC*HCO₂C₆H₁₃ $J = 8.0$ Hz).

¹³C NMR (CDCl₃-d₁): δ (ppm): 14.0, 14.1, 18.2, 22.0, 22.5, 22.7, 25.4, 25.7, 25.9, 28.4, 28.8, 29.3, 29.3, 29.3, 29.4, 29.4, 29.5, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 31.2, 31.3, 31.7, 31.9, 36.5, 36.6, 38.5, 48.8, 52.1, 65.6, 172.0, 172.3, 173.3, 173.9.

IR (KBr pellet, cm⁻¹): 3311(N-H), 2922,2852(C-H), 1728, (COCH₂CH₃), 1639(CONH amid-I),1544(CONH amid II);

C₄₃H₈₃N₃O₅ (722.104gmol⁻¹); bulunan: (ES⁺) [m/z] = 723(M⁺ +1) ;

C₄₃H₈₃N₃O₅ için hesaplanan Element Analizi: C 71.52; H 11.59; N 5.82; **bulunan:** C 71.74, H 11.63, N 5.84.

4.4.9. N^ε-Miristoil-L-lizin etil ester/N-Lauroil-(L)-Alanin (D7) Sentezi (20)

576 mg N^ε-Miristoil-L-lizin etilester ve 406,5 mg N-Lauroil-L-alanin ve kütlece %10 olacak şekilde (98 mg) H₃BO₃, 250 mL'lik bir reaksiyon balonuna konuldu. Üzerine 100 mL ksilen eklendi. Balona Dean-Stark aparatı takılarak, 48 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi TLC'de (30:1) CHCl₃:MeOH sistemiyle takip edildi. İki günün sonunda, kıvamlı açık sarı sıvı içerisinde oluşan katı kısım, su trompundan süzülüp soğuk hegzanla iyice yıkandı. Kromatografik saflaştırma için uygun çözücü sistemi araştırıldı. Elde edilen katı, ham ürün etil asetat/ kloroform (4:1) çözücü sistemiyle kolona yüklenip; aynı çözücü sistemiyle kolonda yürütüldü. (30:1) CHCl₃:MeOH sistemiyle kolon çıkış fraksiyonlarının TLC'de takibi yapıldı.

Aynı fraksiyonlar birleştirilerek; çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün, önce kloroformdan; sonra da etanol'den kristallendirildi. Maddenin NMR verilerinin yapısıyla uyumlu olduğu görüldü (E.n:147-149 °C); $[\alpha]_D^{20} = -4.6^\circ$ (c=1, CHCl₃).

¹H NMR (CDCl₃-d₁) : δ (ppm) 0.88 (t, CH₂CH₃, 6H, $J = 6.6$ Hz), 1.25-1.28 (m, (CH₂CH₂, 40H), 1.36-1.40 (d, NHC*HCH₃, 3H), 1.47-1.52 (q, OCH₂CH₃, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.60-1.90(m, LysCH₂, 6H), 2.13-2.21 (m, COCH₂, 4H), 3.09-3.36 (dh, LysNHCH₂, 2H), 4.15-4.22 (m, OCH₂CH₃, 2H), 4.47-4.52 (m, NHC*HCO₂C₂H₅, COC*HCH₃, 2H), 6.02 (t, CONH, $J = 6.0$ Hz), 6.31 (d, NHCH*HCH₃, $J = 7.20$ Hz), 6.83 (d, NHCH*HCO₂C₂H₅, $J = 7.2$ Hz).

¹³C NMR (CDCl₃-d₁): δ (ppm): 22.8, 25.5, 25.7, 25.8, 26.0, 28.7, 28.9, 29.3, 29.4, 29.5, 29.5, 29.6, 29.6, 31.0, 31.2, 31.4, 31.9, 36.5, 36.7, 36.8, 38.3, 38.4, 38.5, 48.8, 52.1, 52.1, 61.2, 61.4, 61.6, 172.0, 172.3, 173.2, 173.7.

IR (KBr pellet, cm⁻¹): 3316(N-H), 2920,2851(C-H), 1742, (COCH₂CH₃), 1645(CONH amid-I),1541(CONH amid II)

C₃₇H₇₁N₃O₅ (637.948 g mol⁻¹); bulunan: (ES⁺) [m/z] = 639(M⁺ +1) ;

C₃₇H₇₁N₃O₅ için hesaplanan Element Analizi: C 69.66; H 11.22; N 6.59; **bulunan:** C 69.87, H 11.25, N 6.6.

4.5. Yağ Asidi Etil Esterlerinin Sentezi

Etil esteri hazırlanacak olan yağ asidi, etanol içerisinde çözülerek 0-5 °C' deki buz-su banyosuna alındı. Soğutulan karışım karıştırılarak, içinden kuru HCl gazı geçirilir. Kuru HCl gazı, bir yıkama şişesindeki derişik H₂SO₄ içinden geçirilmesiyle elde edilir. Yaklaşık 2 saat HCl gazı geçirildikten sonra; sistem 1 gece oda sıcaklığında kapalı olarak bekletildi. HCl gazının fazlası, sistemden azot gazı geçirilerek uzaklaştırıldı. Reaksiyona girmemiş etanolün fazlası, döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Yağ asidi etil esteri, karışımdan dietil eterle ekstrakte edildi. Eter fazı, % 10'luk sodyum karbonat çözeltisiyle yıkandı; eter fazı, saf suyun pH'sına gelene kadar saf suyla yıkandı (White ve ark.1989).

4.6. Jellerin Karakterizasyonu

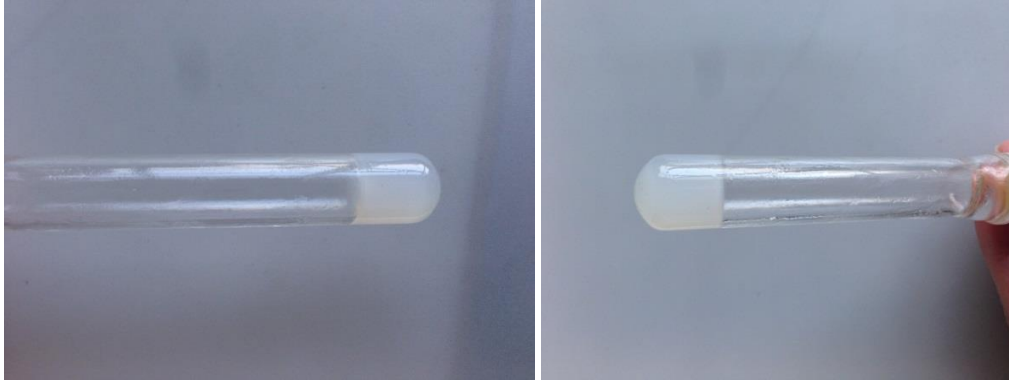
Sentezlenen jelatörlerin farmasötik sıvılarda (yağ asiti esterleri, sıvı parafin, 1,2-propandiol, 1-dekanol, etanol) jelleştirildi. Oluşan jellerin yapısal özellikleri, FTIR ile spektroskopik ve SEM gibi optik yöntemlerle karakterize edildi. Minimum jelleşme konsantrasyonu (MJK) tayin edildi. Jellerin termal kararlılıkları, erime noktası (T_g) değerleri ölçülerek; jelatörlerin yağ asidi esterleri, sıvı parafin, 1,2-propandiol içerisindeki gel-sol geçiş entalpileri (ΔH_g), van't Hoff denkleminde yararlanılarak bulundu.

Çizelge 4.1. D1 ,D2, D3, D4, D5, D6, D7 jelatörlerinin farmasötik sıvılardaki minimum jel konsantrasyonları (mgmL⁻¹);oj: opakjel, sol: soluble, sj: saydamjel, N.T: No Tested, tlg: translucen (yarısaydam) jel, p:precipitate.

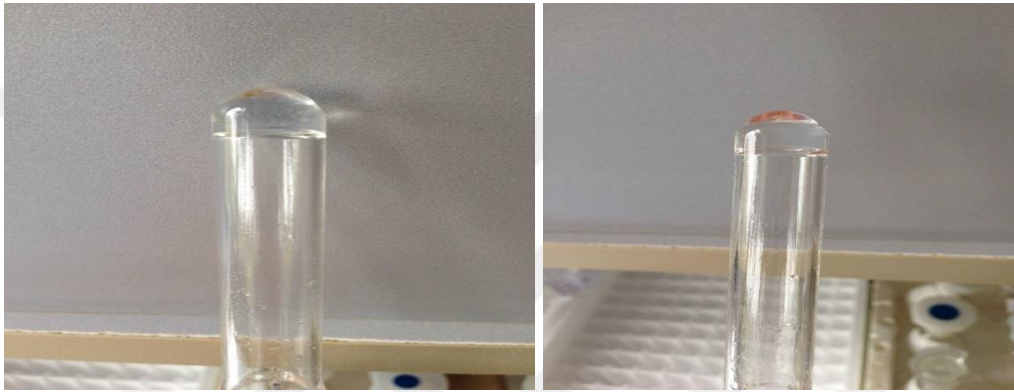
Jelatör Çözücü	PLLA (D1)	PLLL (D2)	PLLFA (D3)	MLLFA (D4)	PLMFA (D5)	PLHELA (D6)	MLLA (D7)
LEE	2(p)	2(sj)	2(p)	2(sj)	6(tl)	2(tl)	2(p)
MEE	2(p)	2(sj)	2(tl)	2(sj)	4(tl)	2(tl)	2(p)
PEE	4(p)	2(sj)	2(tl)	2(sj)	4(tl)	2(tl)	4(p)
Sıvı Parafin	4(p)	2(sj)	2sj	2(sj)	4(sj)	2(sj)	2(sj)
1,2-Propandiol	4(oj)	2(sj)	2(sj)	4(tl)	4(tl)	4(tl)	2(p)
1-dekanol	10(s)	10(s)	10(s)	10(s)	10(s)	10(s)	10(s)
Etanol	10(s)	10(s)	10(s)	10(s)	2(p)	10(s)	10(s)

4.7. Minimum Jel Konsantrasyonunun (MJK) Belirlenmesi

Jelleşme özelliği tespit edilecek olan jelatörden 1 mg alınıp üzerine denemek istediğimiz çözücünden 1 mL ilave edildi. Çözücünün kaynama noktasının 20 °C altına kadar ısıtılıp çözünme sağlandıktan sonra; 25 °C’de su banyosunda soğumaya alındı. Yaklaşık 15 dk sonra çıkarılıp, jelleşip jelleşmediği kontrol edildi. Jelleşme olmaması durumunda, jelatörün miktarı 1’er mg artırılarak jel verinceye kadar bu işleme devam edildi. Jelleşmenin başladığı konsantrasyon MJK (mg/mL) olarak tayin edildi. Bu deneme esnasında jelatörün 1 mg’nın 1 mL denenen sıvıda çözünmemesi halinde, jelatör denenen sıvı için çözünmemiş olarak belirtilir. Jelatörün % 10’un üzerinde çözünmesi durumunda ise jelatör denenen sıvı içinde çözünür olarak kabul edildi.



Şekil 4.16. Miristoil lizin etil ester/Lauroil-fenilalanin (D4)'ün 1,2 Propandiol içerisinde MJK'da çekilmiş fotoğrafları



Şekil 4.17. Palmitoil lizin etil ester/Lauroil-lösin (D2)'in sıvı parafin içerisinde MJK'da çekilmiş fotoğrafları

Çizelge 4.1'den görüldüğü gibi sentezlenen jelatörler kozmetik ve ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılan solventlerin birçoğu ile belli derişimlerde jeller vermiştir. 1-dekanol ve etanol çözücülerinde jel vermedikleri, çözünürlüklerinin fazla olduğu görülmektedir. D1 ve D7 jelatörlerindeki amino asit bileşeni alanin olması durumunda, jelatörlerin denenen sıvılarda çözünmediğinin anlaşılması üzerine; jelatör yapısında alkil grubu hekzil grubuna çevirilerek; D6 jelatörünün tasarımı ile çözünürlük problemi halledildiği gibi, denenen sıvılarda jel verdiği de görülmektedir. D2 ve D4 jelatörlerinin saydam jel verdikleri; diğer jelatörlerin ise denenen sıvılarda opak ve yarı saydam jel verdikleri görülmektedir.

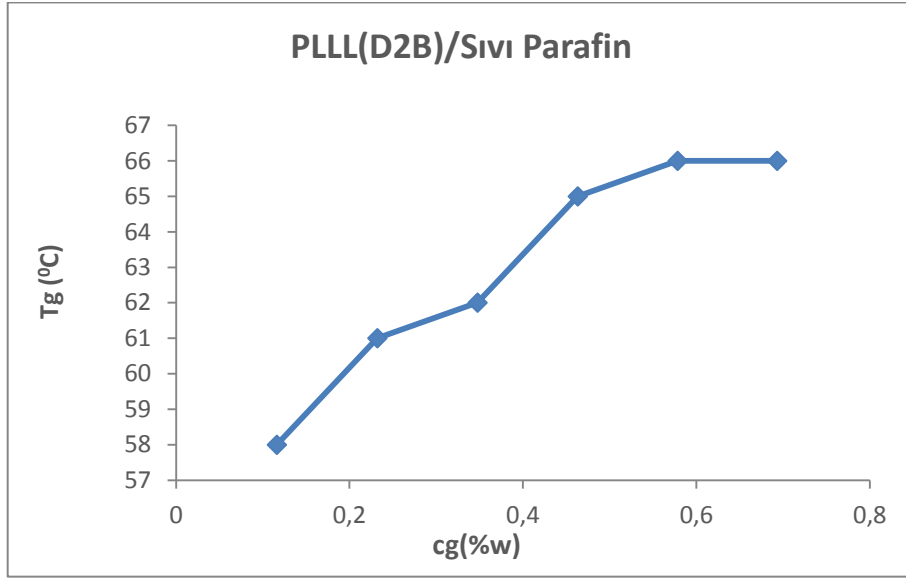
4.8. Jelin Erime Noktası Tayini (T_g):

Jelatörün, 10 mm'lik iç çaplı deney tüpünde 1 mL organik çözücude hazırlanan jelinin üzerine 0,255 gram'lık çelik bir bilye bırakılarak bir yağ banyosunda, sıcaklığı dakikada 1 °C artacak şekilde ısıtılır. Bilyenin deney tüpündeki jelin dibine indiği sıcaklık T_g , jelin erime noktası olarak belirlenir (Trivedi R. D. ve ark. 2004). Bu işlem

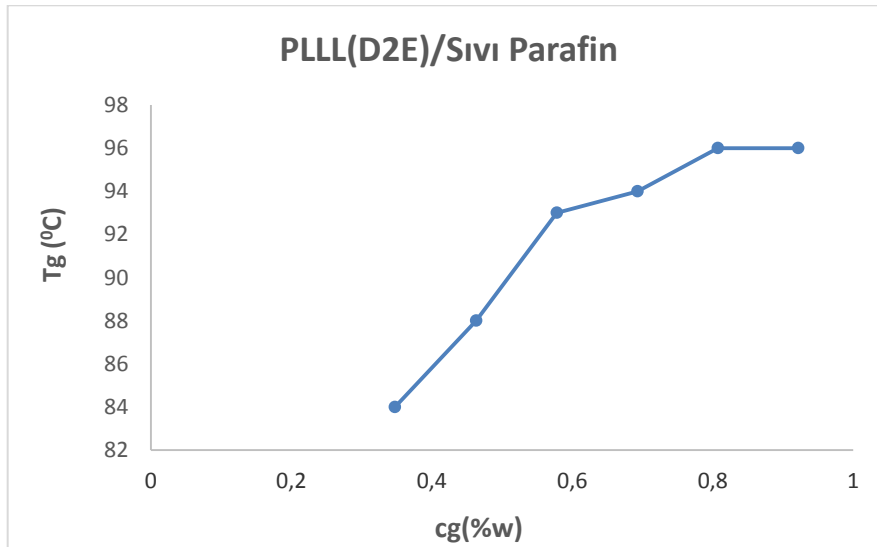
farklı konsantrasyonlarda hazırlanan jellerle tekrarlanır. Bu değer bir jelatörün süper jelatör [$<1\%(w/w)$] kategorisine girip girmediğinin tespiti açısından önemlidir (Suzuki ve ark. 2002).

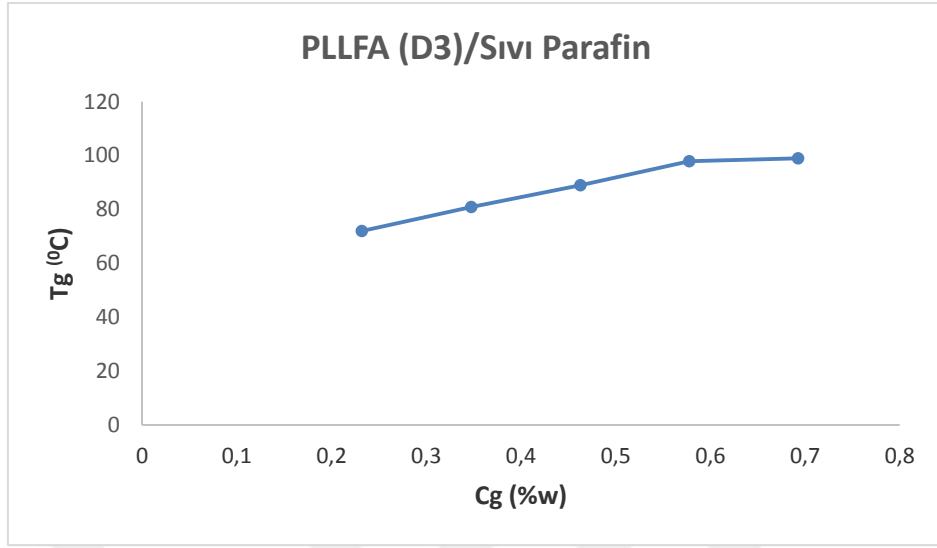
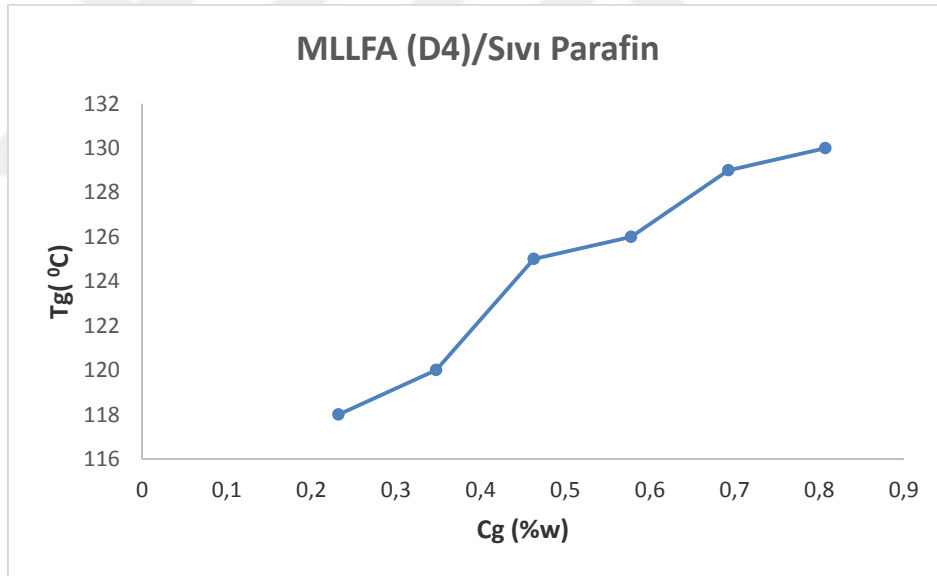
4.9. Jelatörlerin Erime Noktasının (C_g %w)- T_g Değişimi

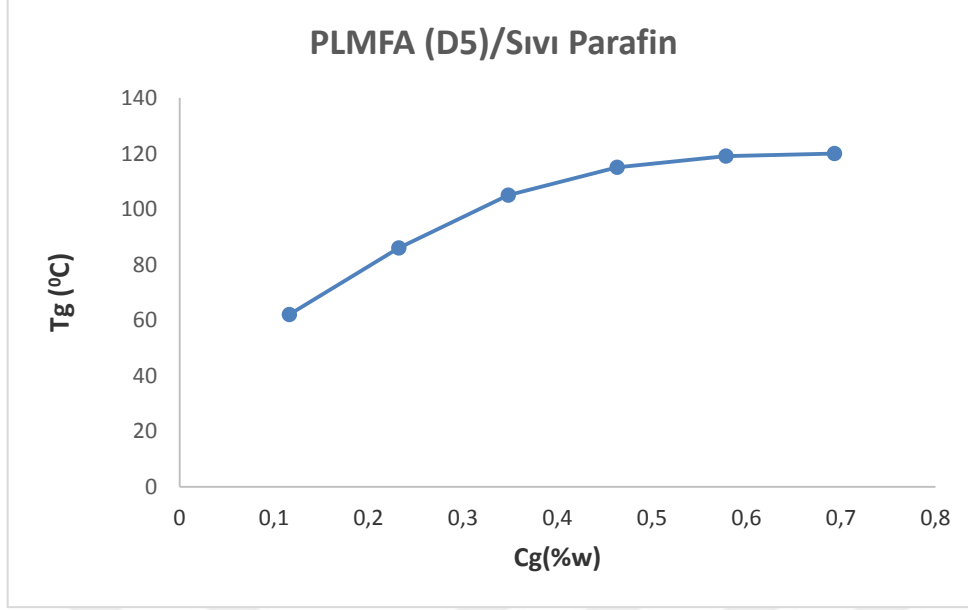
LEE, sıvı parafin ve 1,2-propandiol içinde D2B, D2E, D3 ,D4, D5 ve D6 jellerinin T_g 'nin jelatörün matriks içindeki %w miktarı ile değişimi 4.16-4.31 arasındaki grafiklerde verilmiştir.



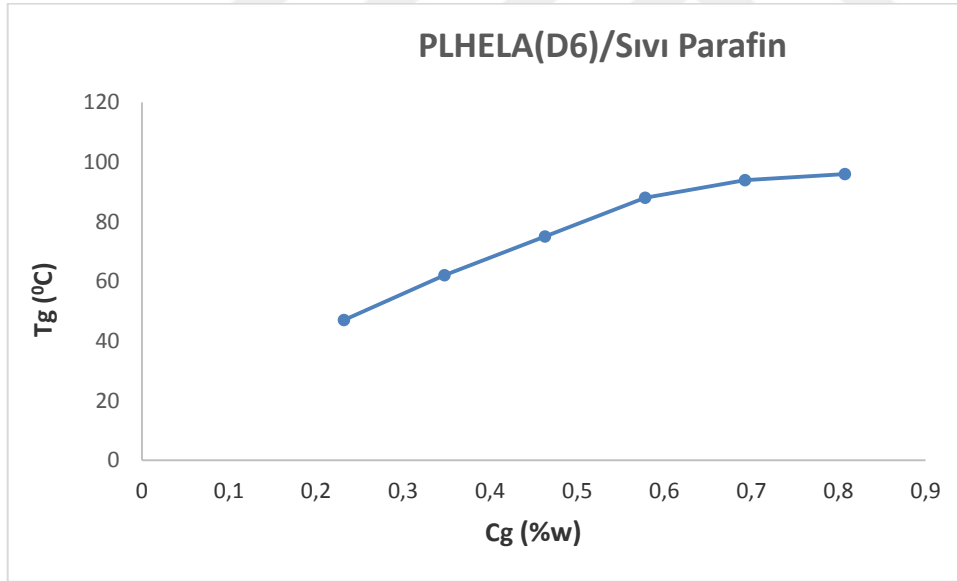
Şekil 4.18. Sıvı parafin içindeki D2B jelatörünün (C_g %w)- T_g değişim grafiği



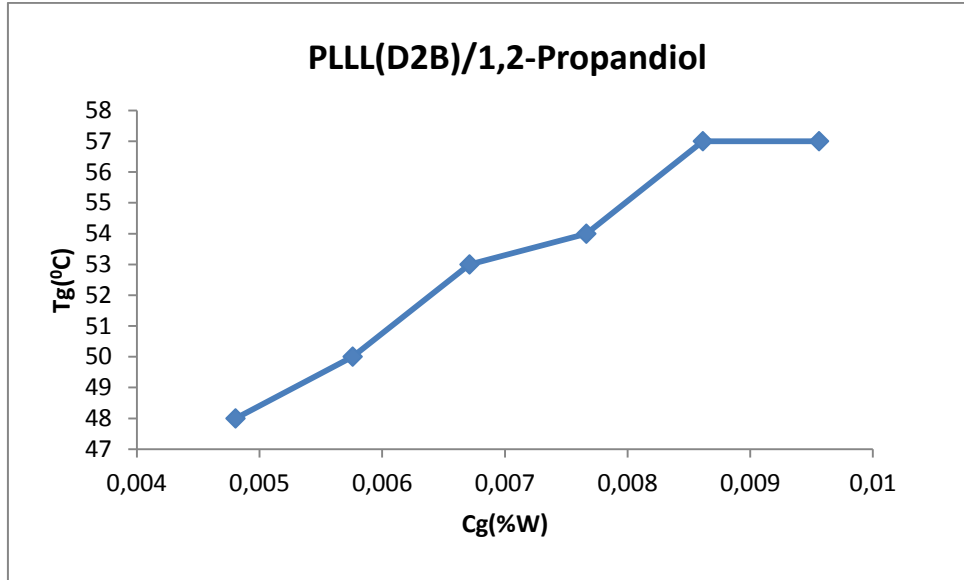
Şekil 4.19. Sıvı parafın içindeki D2E jelatörünün(Cg %w)- T_g değişim grafiğiŞekil 4.20. Sıvı parafın içindeki D3 jelatörünün(Cg %w)- T_g değişim grafiğiŞekil 4.21. Sıvı parafın içindeki D4 jelatörünün(Cg %w)- T_g değişim grafiği



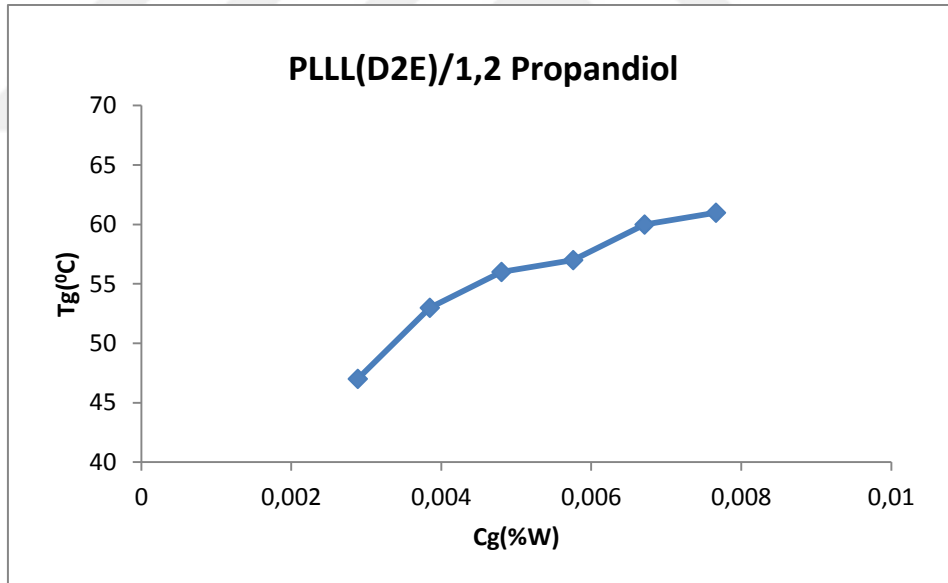
Şekil 4.22. Sıvı parafin içindeki D5 jelatörünün (C_g %w)- T_g değişim grafiği



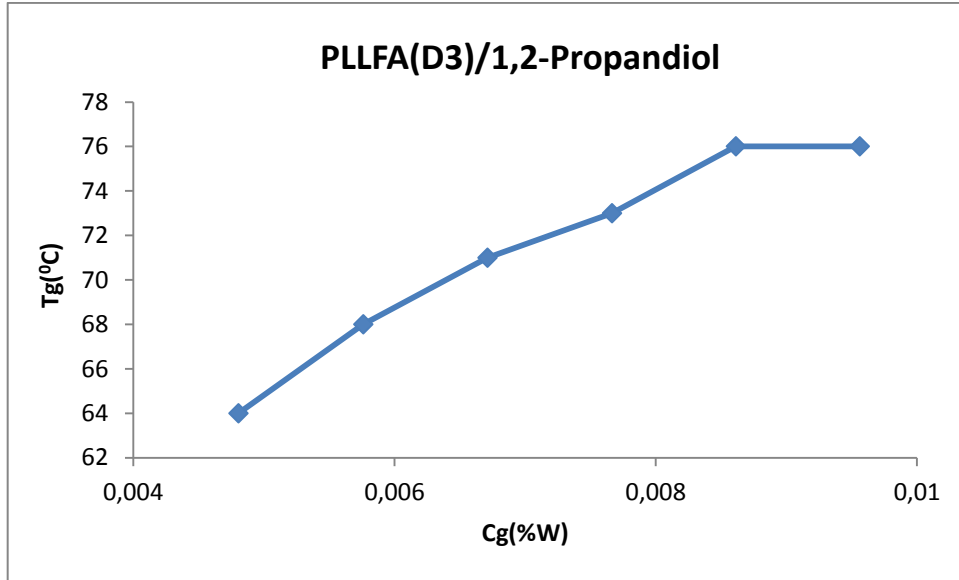
Şekil 4.23. Sıvı parafin içindeki D6 jelatörünün(C_g %w)- T_g değişim grafiği



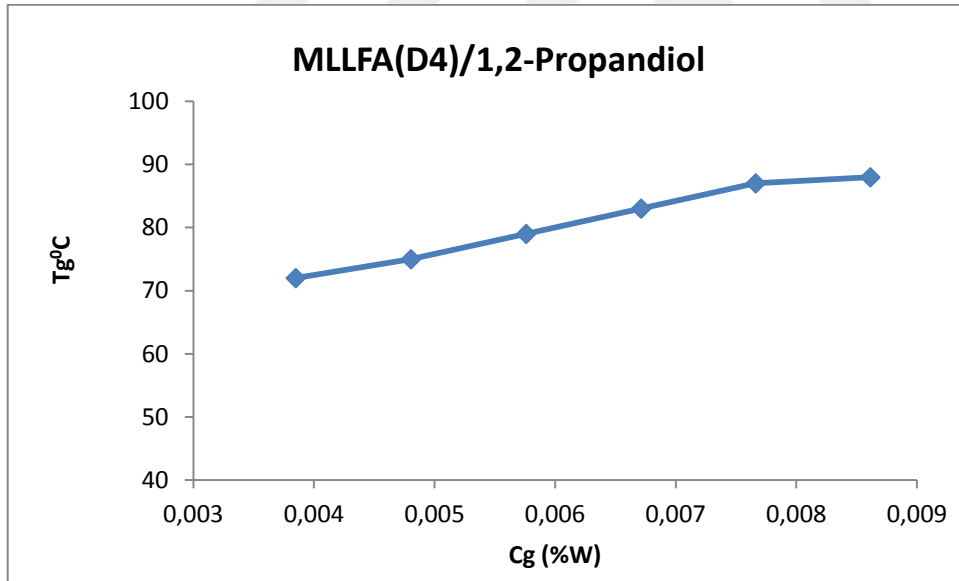
Şekil 4.24. 1,2-Propandiol içindeki D2B jelatörünün (Cg %w)- T_g değişim grafiği



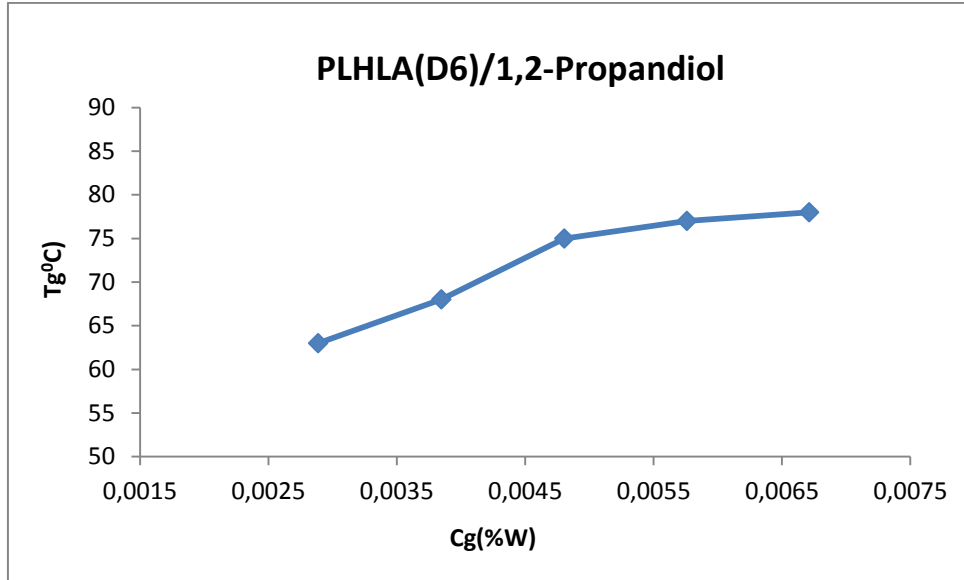
Şekil 4.25. 1,2-Propandiol içindeki D2E jelatörünün (Cg %w)- T_g değişim grafiği



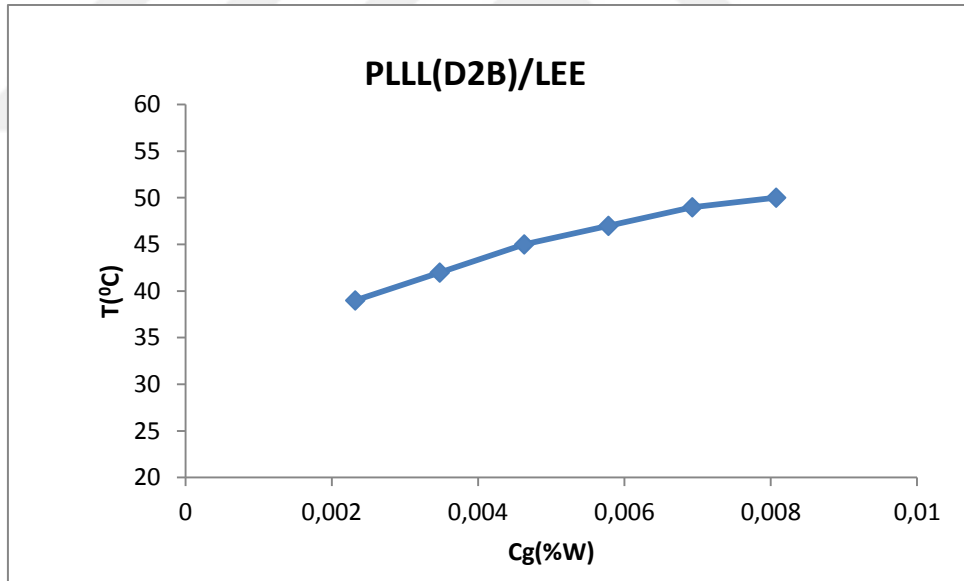
Şekil 4.26. 1,2-Propandiol içindeki D3 jelatörünün (Cg %w)- T_g değişim grafiği



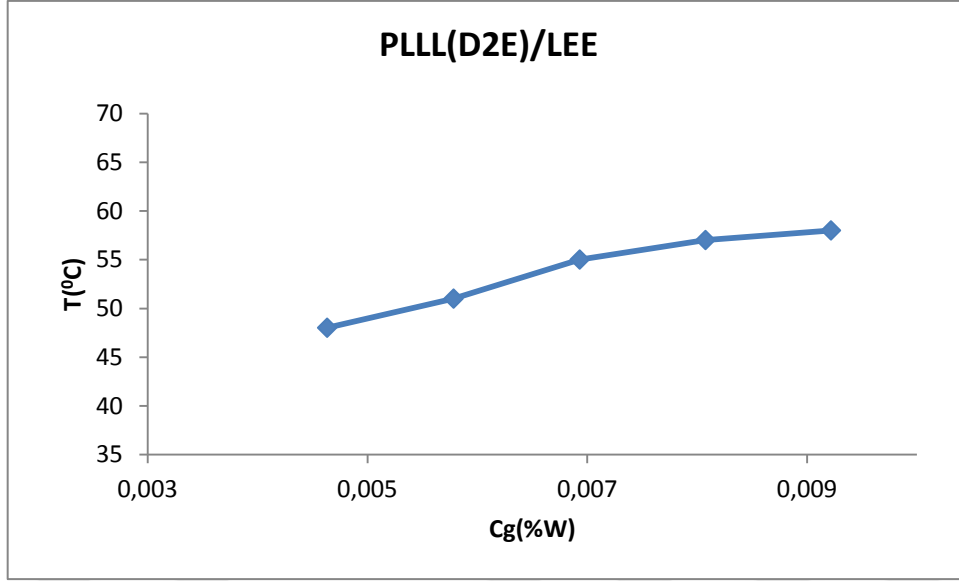
Şekil 4.27. 1,2-Propandiol içindeki D4 jelatörünün (Cg %w)- T_g değişim grafiği



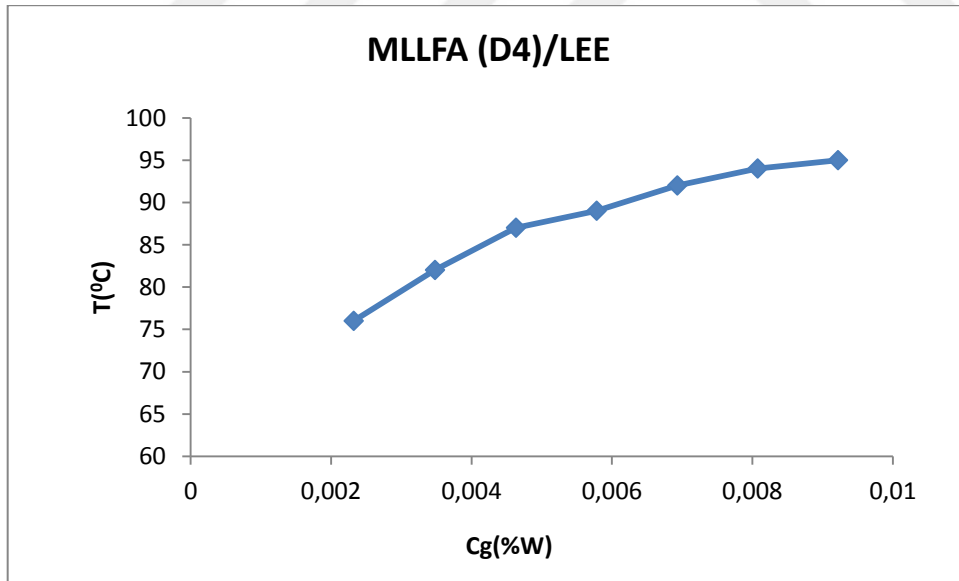
Şekil 4.28. 1,2-Propandiol içindeki D6 jelatörünün (Cg %w)- T_g değişim grafiği



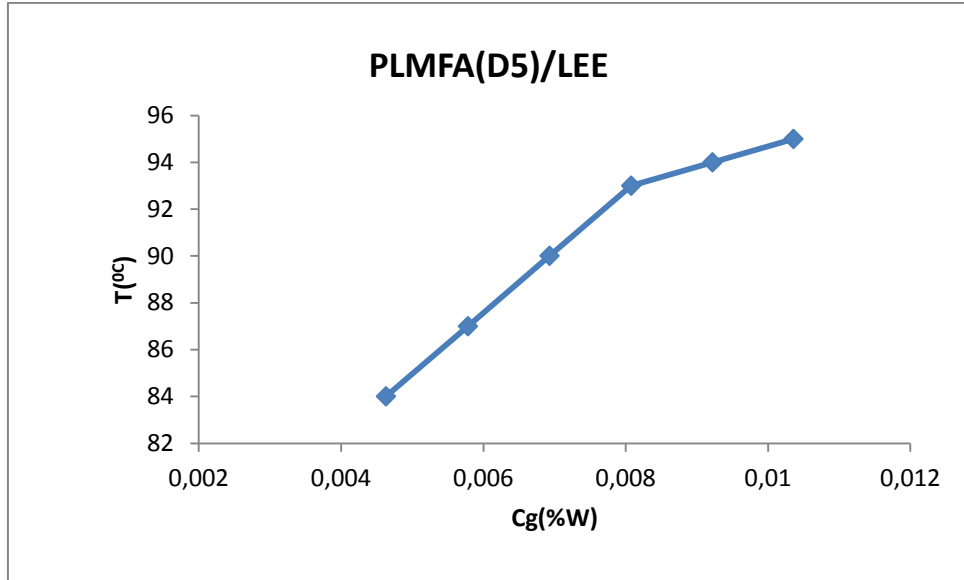
Şekil 4.29. LEE içindeki D2B jelatörünün (Cg %w)- T_g değişim grafiği.



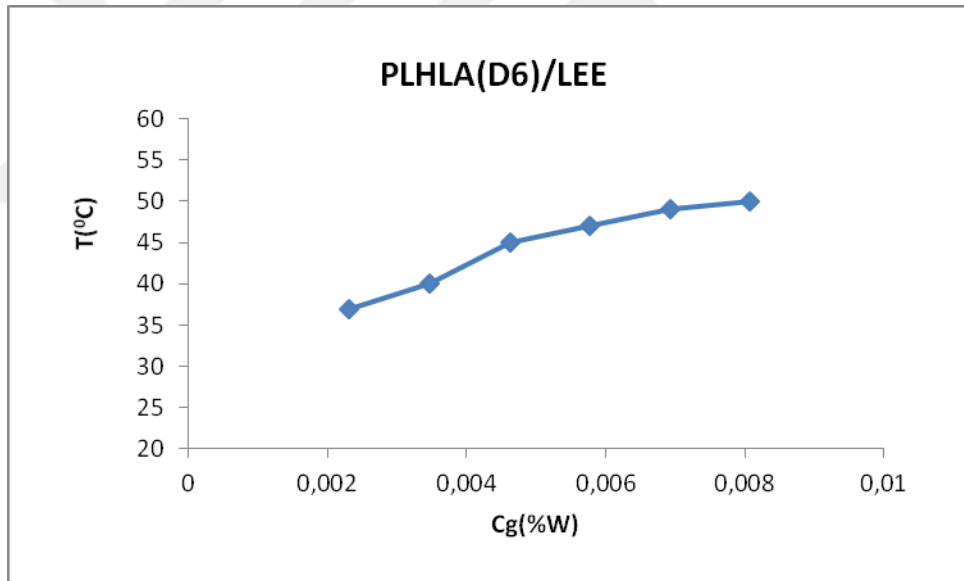
Şekil 4.30. LEE içindeki D2E jelatörünün (C_g %w)- T_g değişim grafiği.



Şekil 4.31. LEE içindeki D4 jelatörünün (C_g %w)- T_g değişim grafiği



Şekil 4.32. LEE içindeki D5 jelatörünün (Cg %w)- T_g değişim grafiği

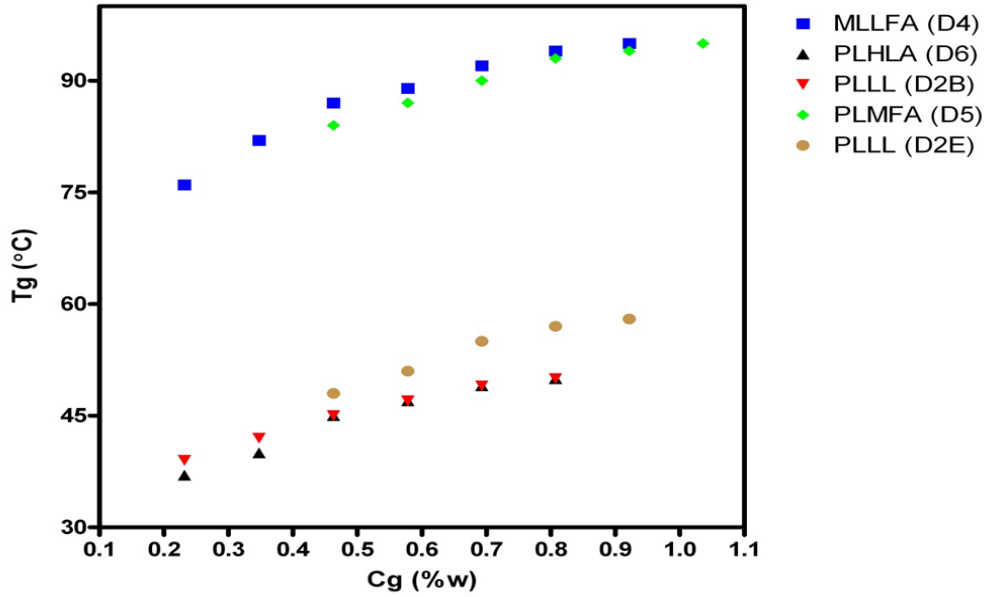


Şekil 4.33. LEE içindeki D6 jelatörünün (Cg %w)- T_g değişim grafiği

Ayrıca jelatörlerin LEE, sıvı parafin ve 1,2-propandiol içindeki jelleri için, %w ile T_g arasındaki ilişki, herbir çözücü için toplu olarak verilmiştir (Şekil 4.34-4.36).

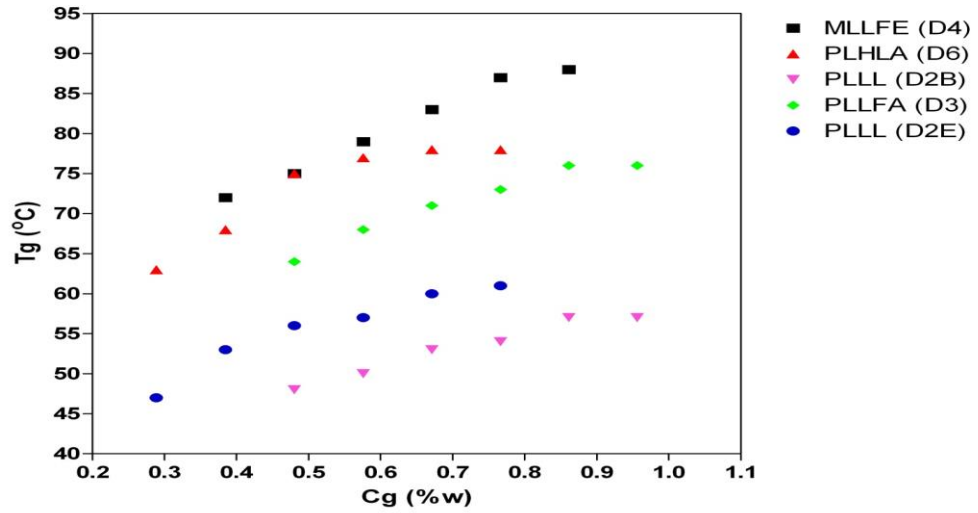
Şekil 4.34’de Jelatörlerin T_g erime noktalarının jelatör derişimine bağlı olarak arttığı; jelatörlerin T_g plato değerleri (8 mg mL⁻¹ derişimlerinde) karşılaştırıldığında jelatörlerin termal kararlılıklarının LEE sıvısı içinde 2 ana grupta toplandığı görülmektedir. D4 ve D5 jelatörleri birbirine yakın, diğerlerinden daha yüksek T_g plato

değerine sahip oldukları **Şekil 4.34**'de açıkça görülmektedir. Jelatör yapısına fenilalanin grubunun girmesi, LEE içerisindeki jellerde daha yüksek plato değeri vermelerine neden olduğu; dolayısıyla jelatör yapısına giren amino asit gruplarının jellerin termal kararlılığına etki ettiği açıkça görülmektedir.



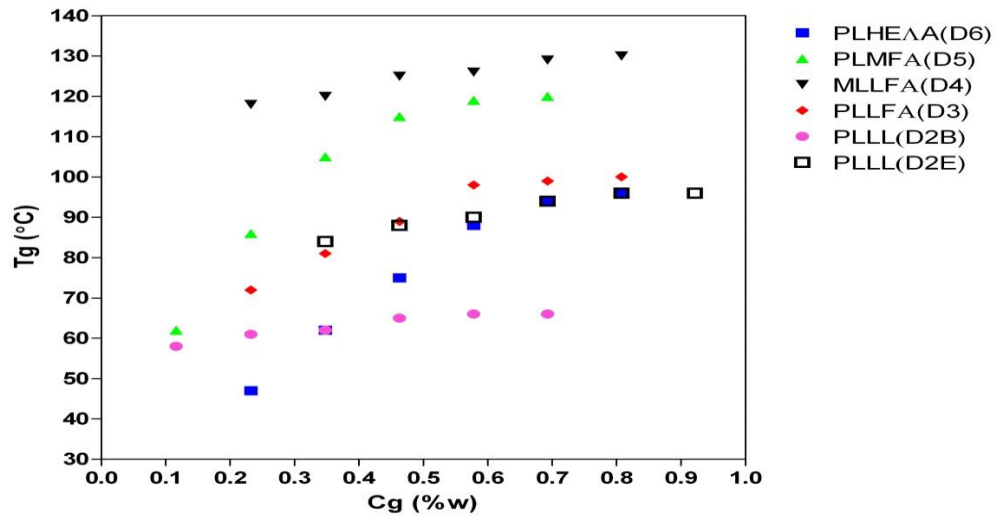
Şekil 4.34. LEE içindeki D2B,D2E,D4,D5,D6 jelatörlerinin (Cg %w)- T_g değişim grafiği

Şekil 4.35'de Jelatörlerin T_g erime noktalarının jelatör derişimine bağlı olarak arttığı; jelatörlerin 1,2-propandiol sıvısı içindeki T_g plato değerleri (8 mg mL^{-1} derişimlerinde) karşılaştırıldığında jelatörlerin termal kararlılıklarının sırası $D4 > D6 > D3 > D2E > D2B$ bulunmuştur. 1,2-propandiol içindeki Jelatörlerin termal kararlılık sırası, LEE sıvısı içindekinden tamamen farklı çıkması, jelleştirme sıvısının jelatörün termal kararlılığını etkilediğini açıkça göstermektedir.



Şekil 4.35. 1,2-Propandiol içindeki D2B,D2E,D3,D4,D6 jelatörlerinin (Cg %w)- T_g değişim grafiği

Şekil 4.36'da Jelatörlerin T_g erime noktalarının jelatör derişimine bağı olarak arttığı; jelatörlerin sıvı parafin sıvısı içindeki T_g plato değerleri (7 mg mL^{-1} derişimlerinde) karşılaştırıldığında jelatörlerin termal kararlılık sırası $D4 > D5 > D3 > D2E > D6 > D2B$ bulunmuştur. Her üç jelleştirme sıvısı içinde de D4 jelatörünün termal kararlılığı en yüksek jelatör olduğu bulunmuştur. D2 jelatörünün D2E ve D2B izomerlerinden, tek diastereomer olan D2E jelatörünün, diastereomer karışımı olan D2B jelatöründen daha yüksek termal kararlılığa sahip olduğu görülmektedir. Jelatörün diastereomer karışımı olması, jelatörün termal kararlılığını düşürmektedir.



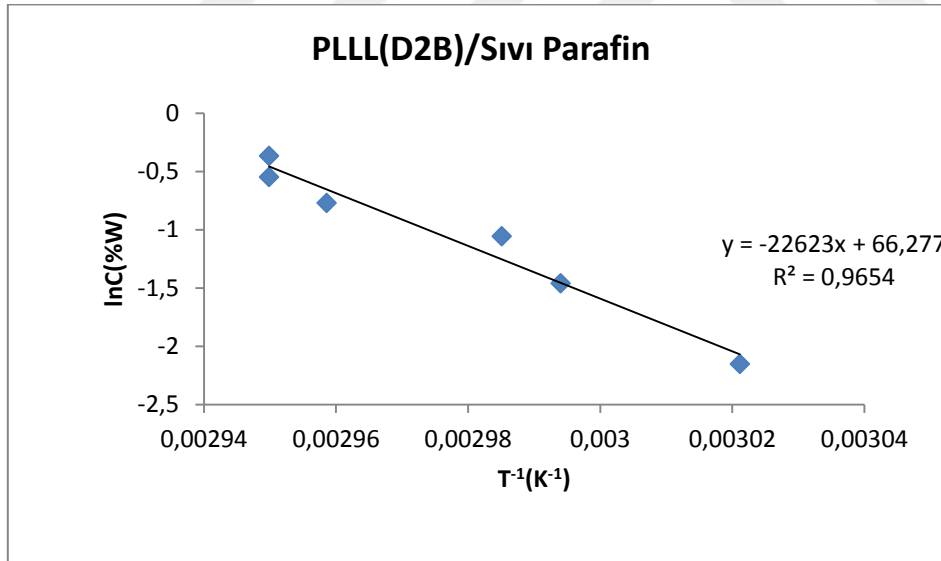
Şekil 4.36. Sıvı Parafin içinde D2B,D2E,D3,D4,D5, D6 jelatörlerinin (Cg %w)- T_g değişim grafiği.

4.10. ΔH_g Jel-Sol Geçiş Entalpisinin Ölçülmesi Yöntemi

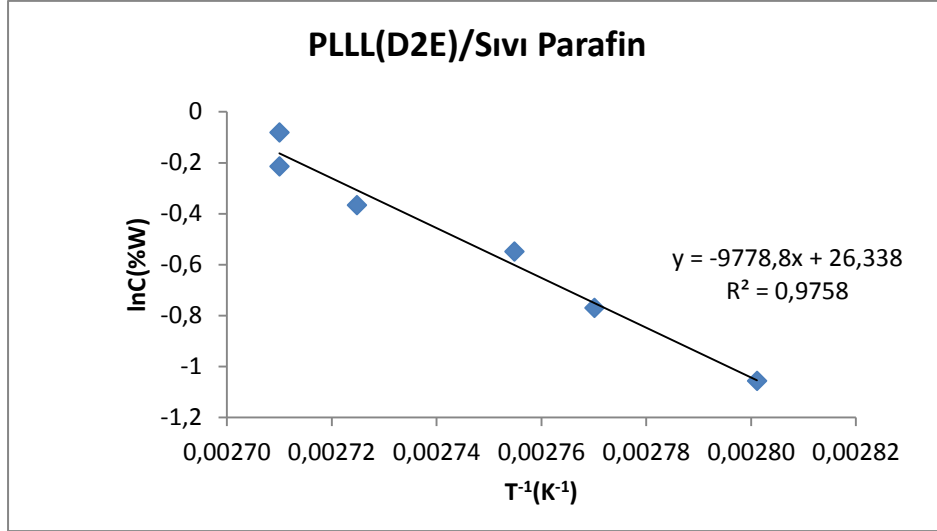
Eğer jel-sol geçişi, kristallerin erimesi ile karşılaştırılabilir durumda ise, jel-sol geçiş entalpisi, van't Hoff bağıntısından bulunabilir (Suzuki ve ark. 2008). Gel-sol geçiş entalpisi, aşağıda verilen van't Hoff bağıntısından hesaplanacaktır (**denklem 1**). ΔH_g Jelatörlerin jelleşme sıvısı içerisindeki jelleşme entalpileri, $\ln$ (jelatörün matriks içindeki %w); $\ln$ %w'e karşı, $1/T_g$ 'nin grafiğe geçirilmesi ile elde edilen doğruların eğiminden ΔH_{g-s} 'ler belirlenir.

$$\text{Denklem 1: } \frac{d \ln C_g}{d 1/T_g} = - \frac{\Delta H_g}{R} \quad R = 8,314 \text{ joule mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$$

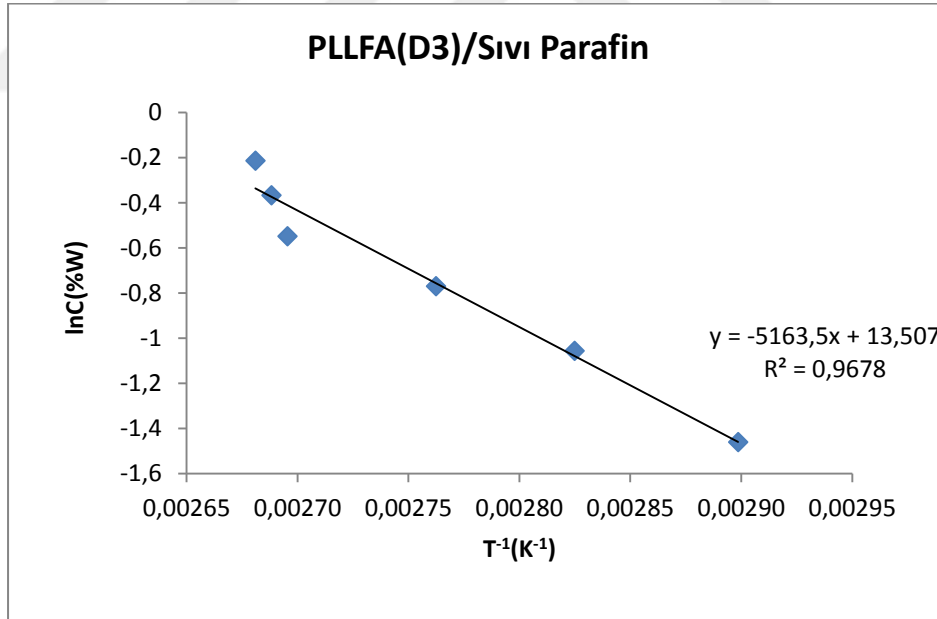
Seçilen jelatörler ile 1 mL 1,2-propandiol, sıvı parafin, ve LEE içinde hazırlanan jellerinin $1/T_g$ ye karşı $\ln[C_g]$ grafikleri verilmiştir. Elde edilen doğruların eğiminden jelleşme entalpileri ΔH_g belirlenerek **Tablo 4.2**'de gösterilmiştir.



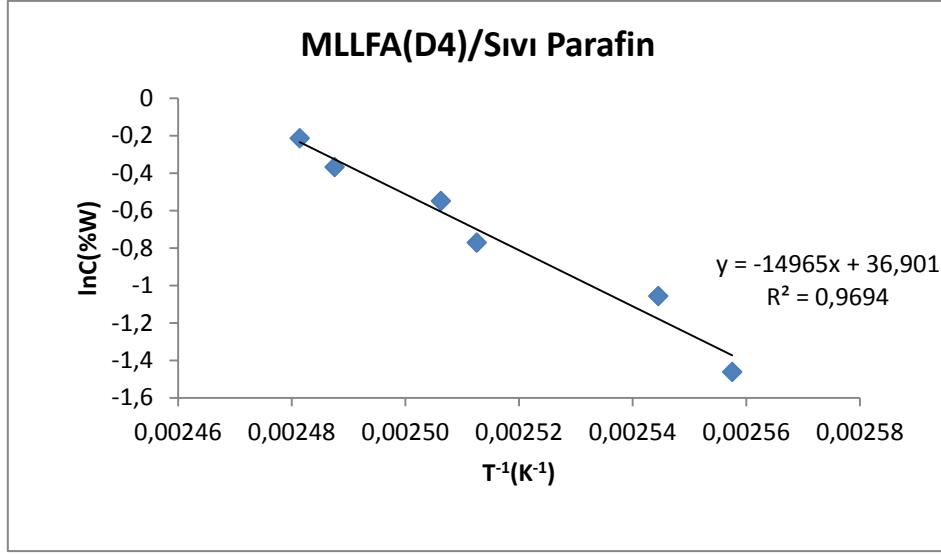
Şekil 4.37. Sıvı parafin içindeki D2B jelatörünün van't Hoff grafiği.(D2B jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln\% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri)



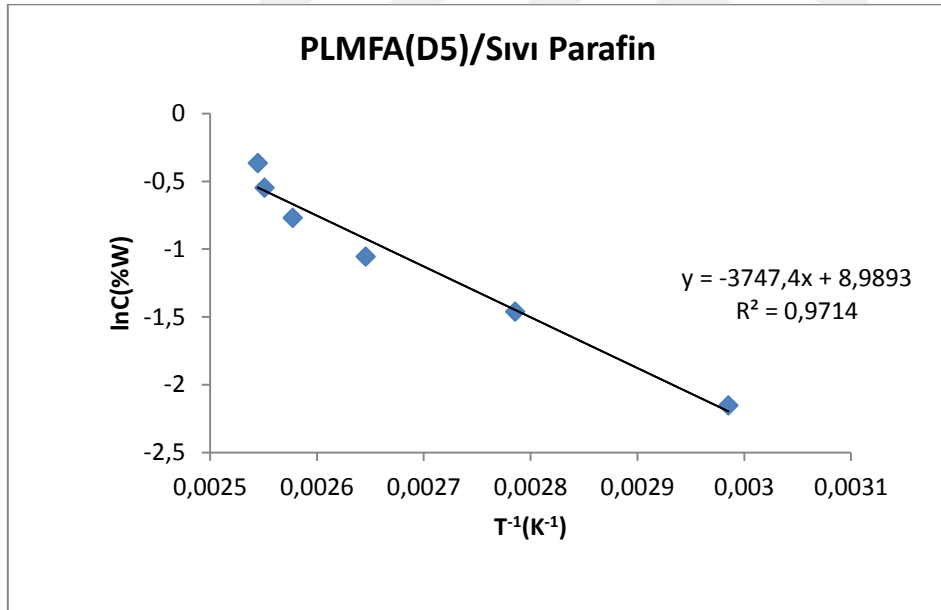
Şekil 4.38. Sıvı parafin içindeki D2E jelatörünün van't Hoff grafiği (D2E jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln \% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri)



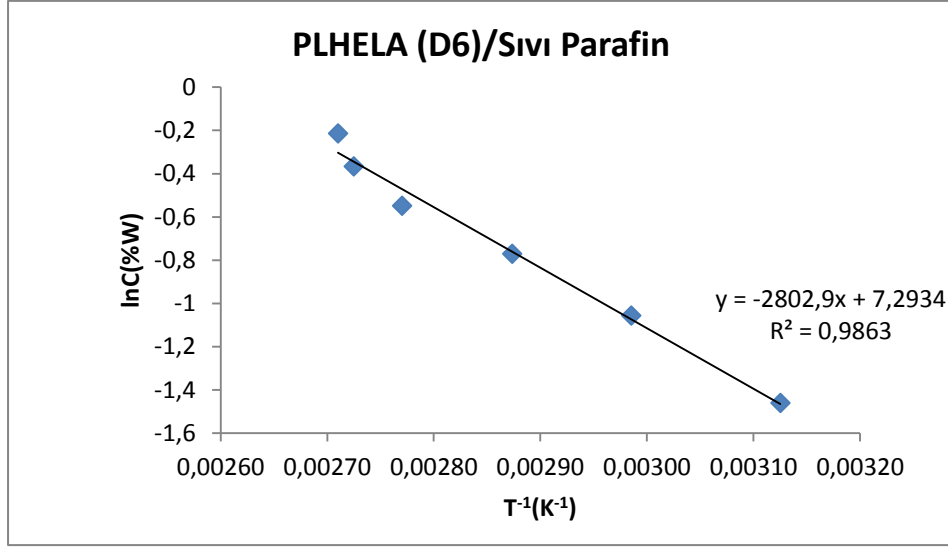
Şekil 4.39. Sıvı parafin içindeki D3 jelatörünün van't Hoff grafiği. (D3 jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln \% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri)



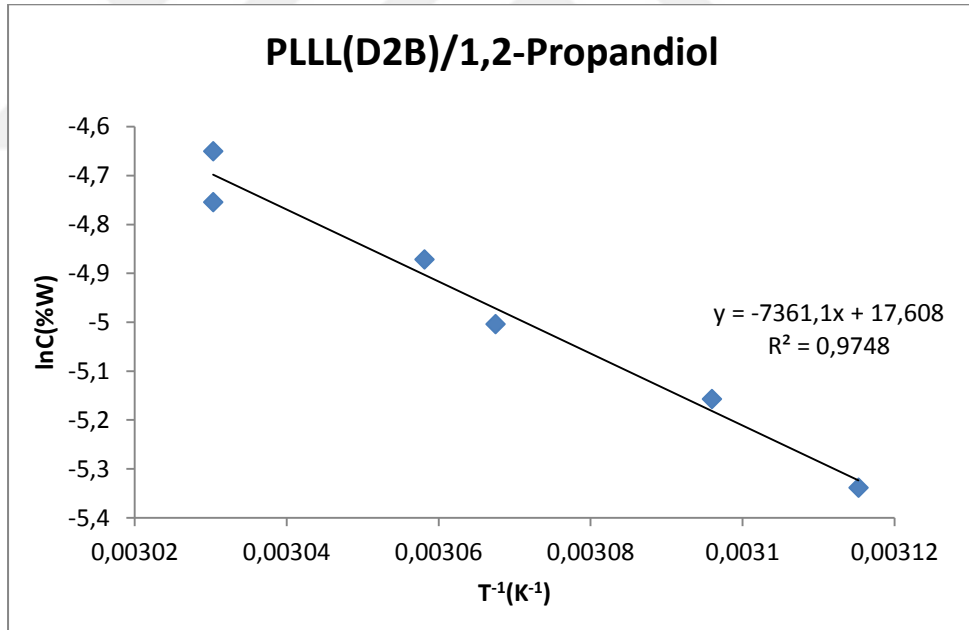
Şekil 4.40. Sıvı parafın içindeki D4 jelatörünün van't Hoff grafiği.(D4 jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln \% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri)



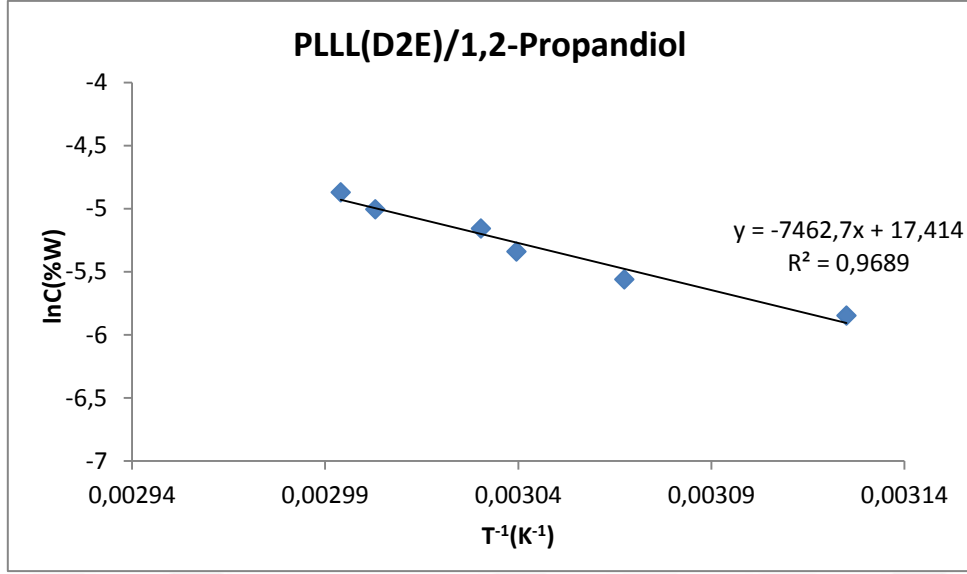
Şekil 4.41. Sıvı parafın içindeki D5 jelatörünün van't Hoff grafiği.(D5 jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln \% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri)



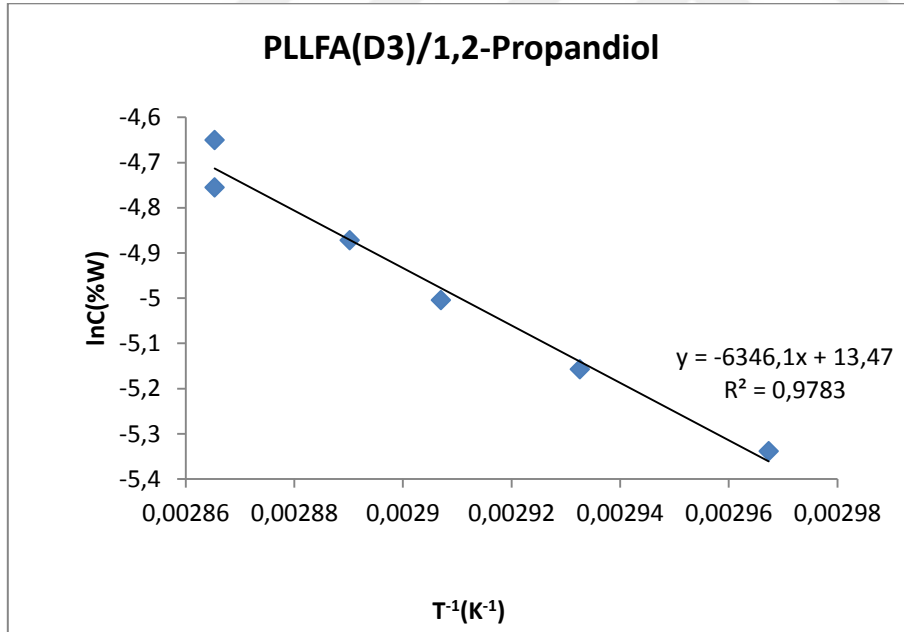
Şekil 4.42. Sıvı parafin içindeki D6 jelatörünün van't Hoff grafiği. (D6jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln \% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri)



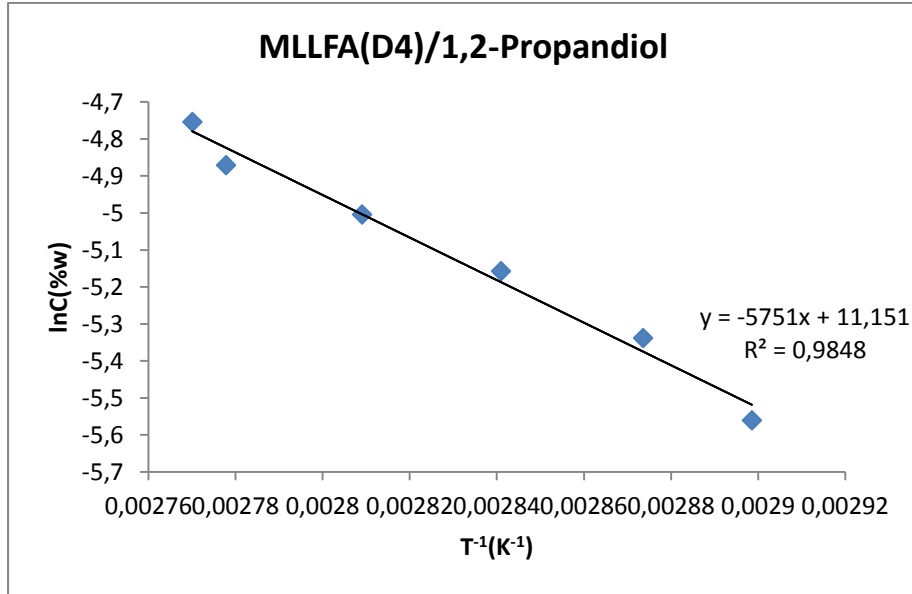
Şekil 4.43. 1,2-Propandiol içindeki D2B jelatörünün van't Hoff grafiği. (D2B jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln \% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri)



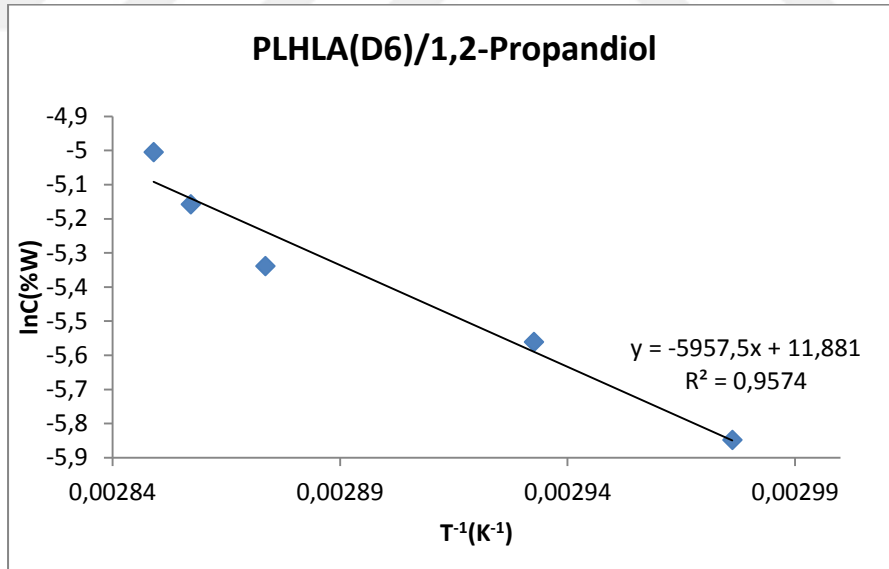
Şekil 4.44. 1,2-Propandiol içindeki D2E jelatörünün van't Hoff grafiği. (D2E jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln \% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri)



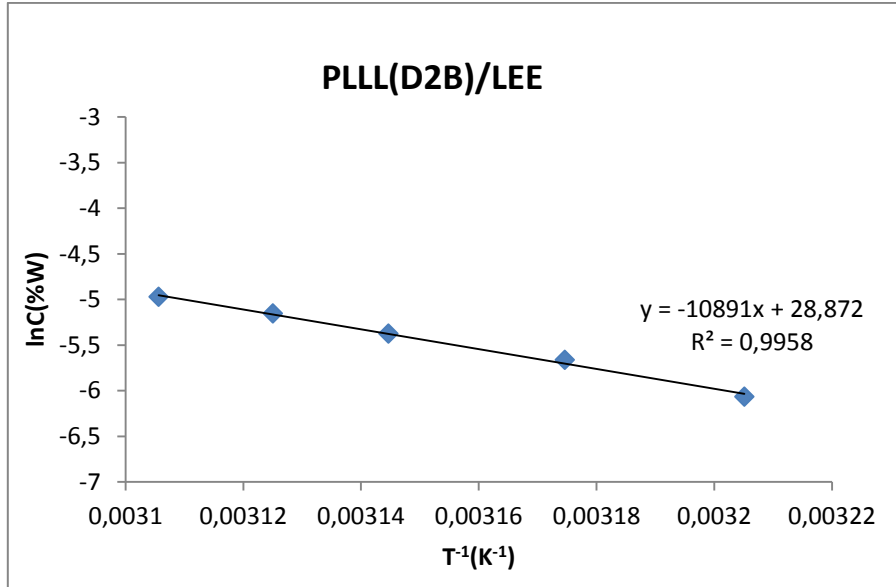
Şekil 4.45. 1,2-Propandiol içindeki D3 jelatörünün van't Hoff grafiği. (D3 jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln \% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri)



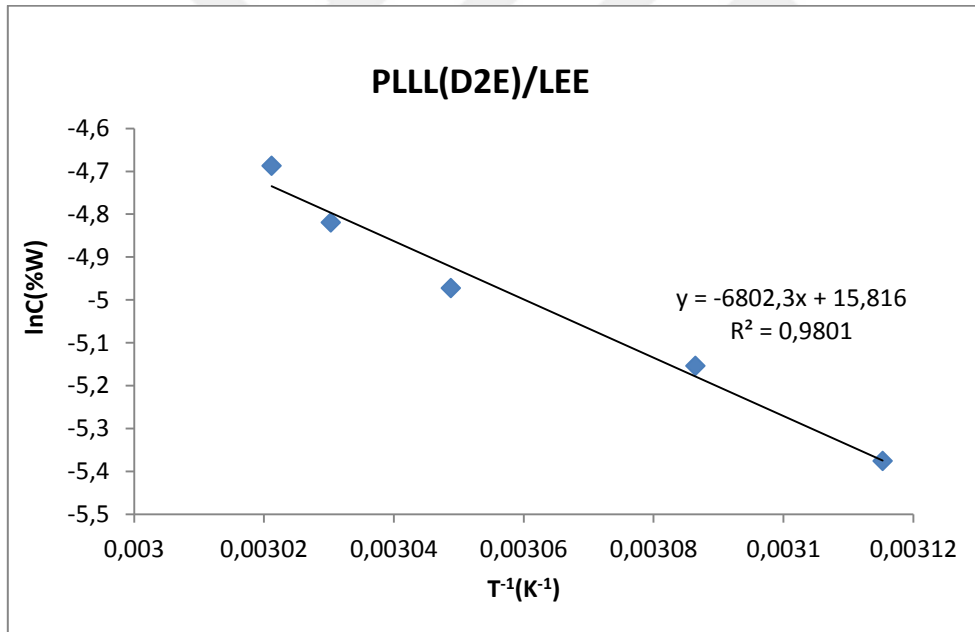
Şekil 4.46. 1,2-Propandiol içindeki D4 jelatörünün van't Hoff grafiği. (D4 jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln \% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri)



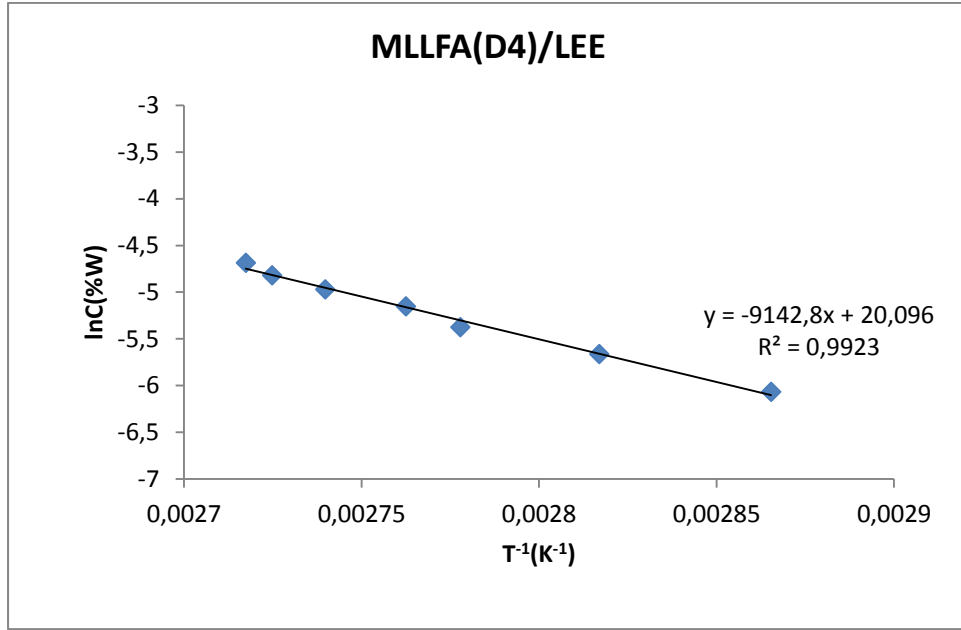
Şekil 4.47. 1,2-Propandiol içindeki D6 jelatörünün van't Hoff grafiği. (D6 jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln \% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri)



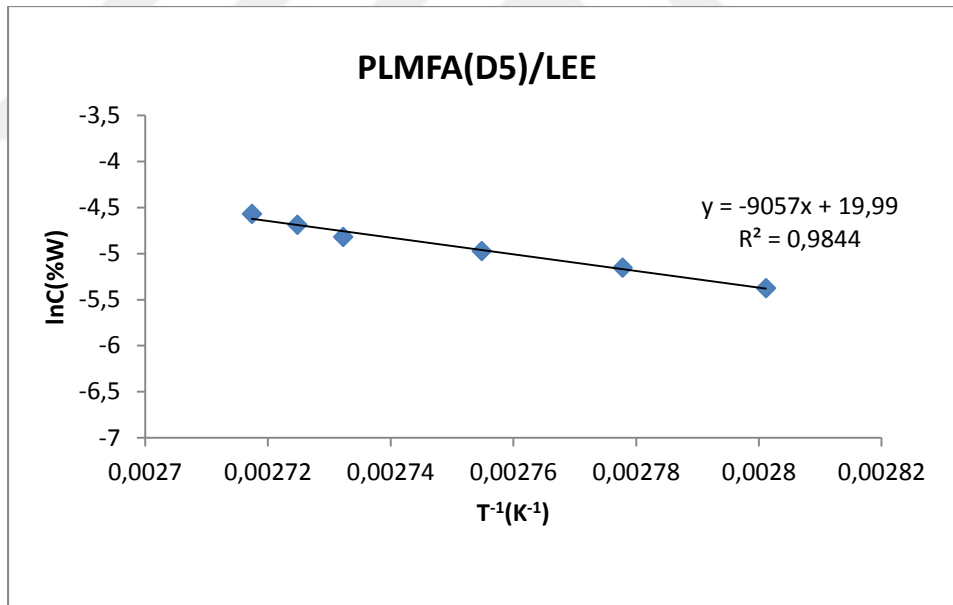
Şekil 4.48. LEE içindeki D2B jelatörünün van't Hoff grafiği. (D2B jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln \% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri)



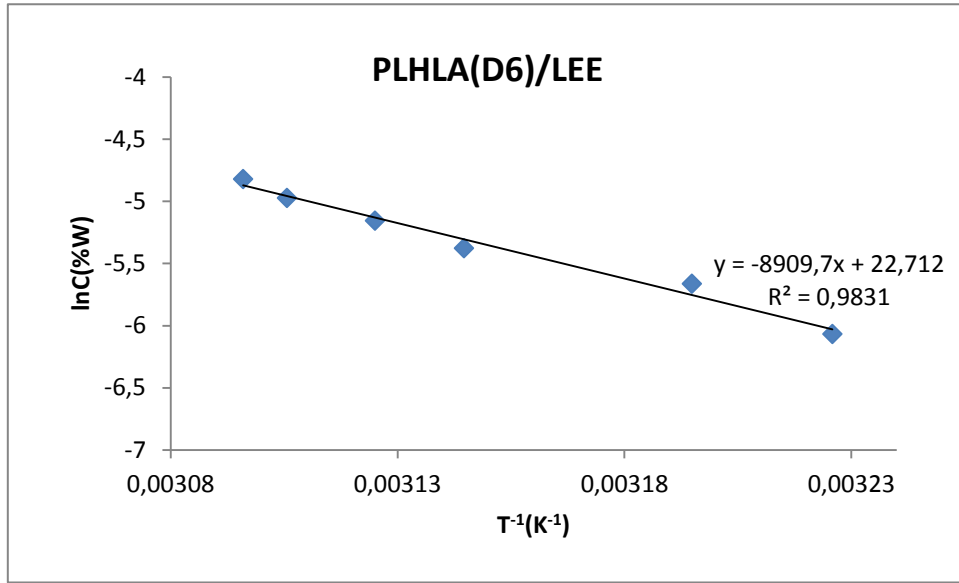
Şekil 4.49. LEE içindeki D2E jelatörünün van't Hoff grafiği. (D2E jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln \% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri)



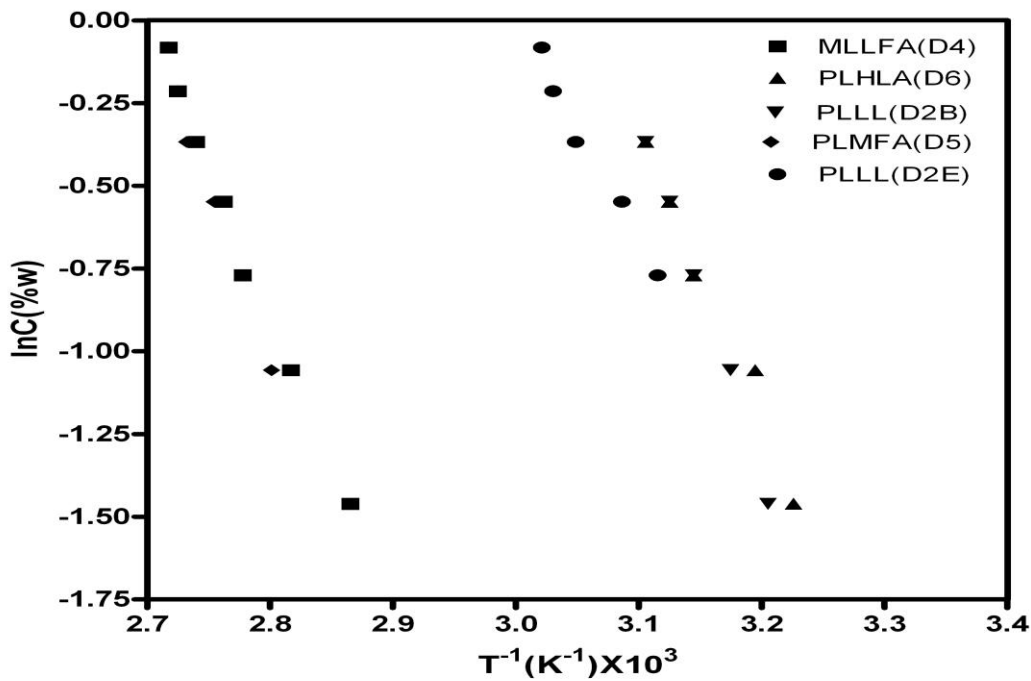
Şekil 4.50. LEE içindeki D4 jelatörünün van't Hoff grafiği. (D4 jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln \% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri)



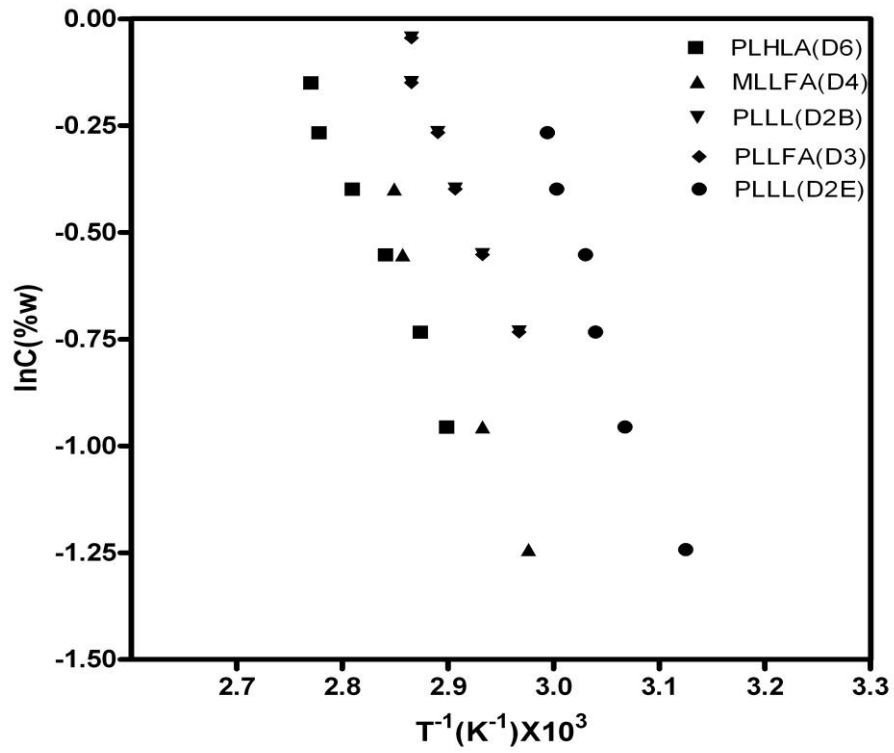
Şekil 4.51. LEE içindeki D5 jelatörünün van't Hoff grafiği. (D5 jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln \% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri)



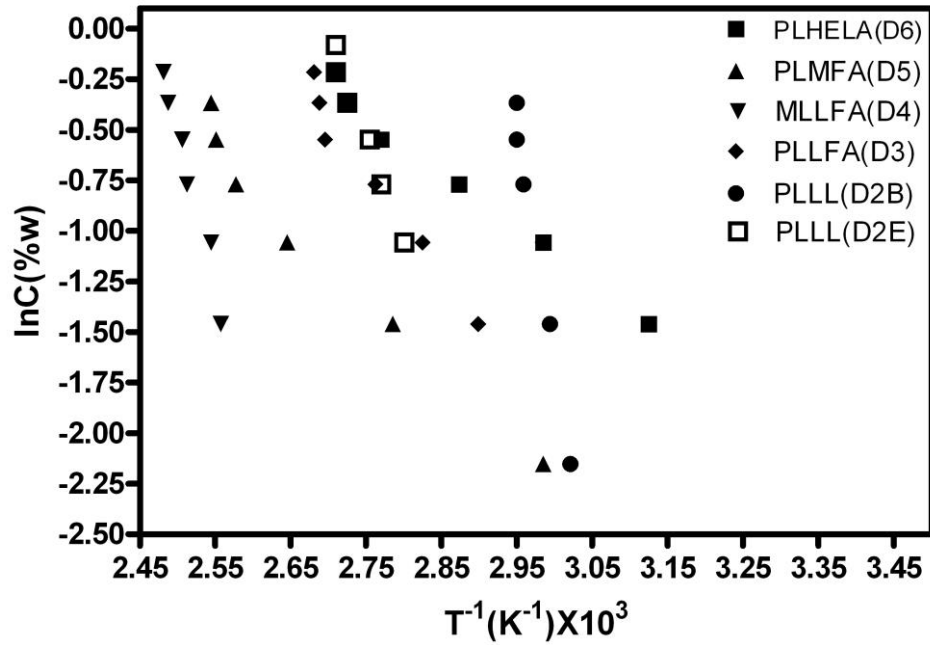
Şekil 4.52. LEE içindeki D6 jelatörünün van't Hoff grafiği. (D6 jelatörünün jel içindeki % kütlesi, $\ln \% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri)



Şekil 4.53. LEE içindeki D2B, D2E, D4, D5, D6 jelatörlerinin van't Hoff grafikleri (Jelatörlerin jel içindeki % kütlesi, $\ln \% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri).



Şekil 4.54. 1,2-propandiol içindeki D2B, D2E,D3,D4,D6 jelatörlerinin van't Hoff grafikleri (Jelatörlerin jel içindeki % kütlesi, $\ln \% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri)



Şekil 4.55. Sıvı parafin içindeki D2B, D2E,D3,D4,D5,D6 jelatörlerinin van't Hoff grafikleri (Jelatörlerin jel içindeki % kütlesi, $\ln \% w$ karşı ölçülen $1/T_g$ değerleri).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Çizelge 4.2. van't Hoff grafiklerinden yararlanılarak hesaplanan jel-sol geçiş entalpileri (ΔH_g / kJ mol⁻¹)
D2B; diastomer karışımı, D2E; tek diastomer, p;çözünmedi.

Jelatör \ Çözücü	Sıvı Parafin ΔH_g	1,2-Propandiol ΔH_g	LEE ΔH_g	Yağ asidi zincirlerindeki Karbon Sayısı	Amino asit yan grubu
PLLA(D1)	p	Zayıf jel	p	30	metil
PLLL(D2B) *	188,1	61,2	90,6	30	izobütil
PLLL(D2E)&	81,3	62	56,6	30	izobütil
PLLFA(D3)	42,9	52,8	p	30	benzil
MLLFA(D4)	124,4	47,8	76	28	benzil
PLMFA(D5)	31,2	Zayıf jel	75,3	32	benzil
PLHLA(D6)	23,3	49,5	74,1	34	metil
MLLA (D7)	Zayıf jel	p	p	28	metil

Çizelge 4.2 'de görüldüğü gibi jelatörlerin yapısına alanin amino asidinin girdiği D1 ve D7 jelatörlerinin denenen sıvılarda jelleşmediği görülmektedir. Jelatör yapısındaki amino asidin yan grubunda metil grubu olması durumunda denenen sıvılarda jelatörün yeterince çözünmediği; çözünürlük problemi nedeniyle jelleşmenin gerçekleşmediği görülmüştür. Jelatör yapısında etil esteri yerine hekzil esteri olması durumunda, amino asidin R grubu metil olduğu halde, diğer alaninli jelatörlerin aksine jel verebildiği görülmektedir. Bu da jelatör yapısındaki hidrofil-hidrofob dengesinin jelleşmede açıkça etkili olduğunu göstermektedir. Amino asidin lösün olması durumunda, İzobütil grubu jelatörün hidrofil-hidrofob dengesine olumlu katkı yapacağından jelleşmenin gerçekleştiği görülmektedir. D2B'nin, Diastereomerik karışımı, termal olarak daha kararlı jelatör olduğu, ΔH_g jel-sol geçiş entalpilerinden anlaşılmaktadır. Yağ asidi zincirlerindeki karbon sayılarının jelleşmedeki etkisini görmek için aynı amino asid kalıntılı (fenilalanin) sırasıyla 30, 28, 32 karbon sayısına sahip D3, D4, D5, jelatörleri sentezlendi. Denenen sıvılar içerisinde yağ asidi

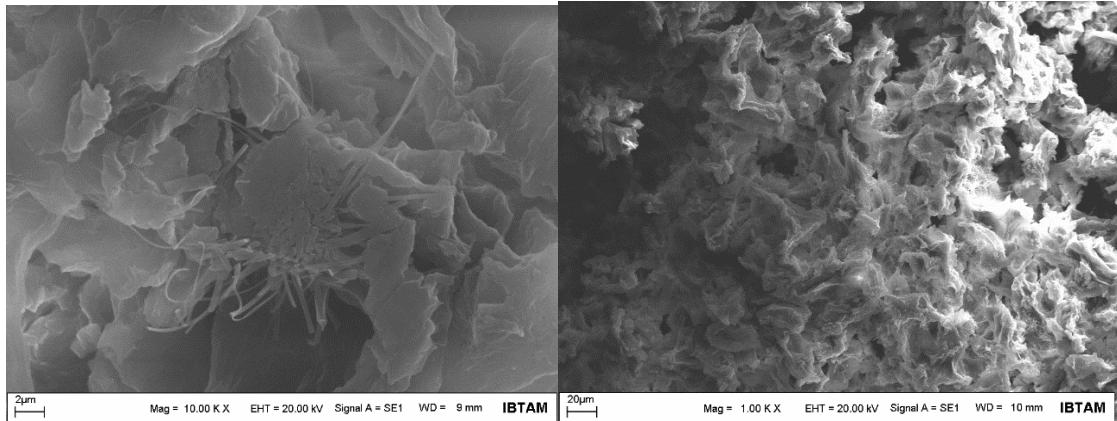
zincirlerindeki karbon sayısının ve jelleştirme sıvısının jelatörün termal kararlılığını etkilediği; optimal karbon sayısının 28 olduğu, D4 jelatöründe görülmektedir. Çözücü polaritesinin de jelin termal kararlılığını etkilediği; D4 jelatörünün, sıvı parafin, 1,2-propandiol ve LEE deki jellerinin, ölçülen ΔH_g jel-sol geçiş entalpilerinden sırasıyla 124.4; 47.8; 76 bulunmasından anlaşılmaktadır.

4.11. Jel Yapısının SEM ile Karakterizasyonu

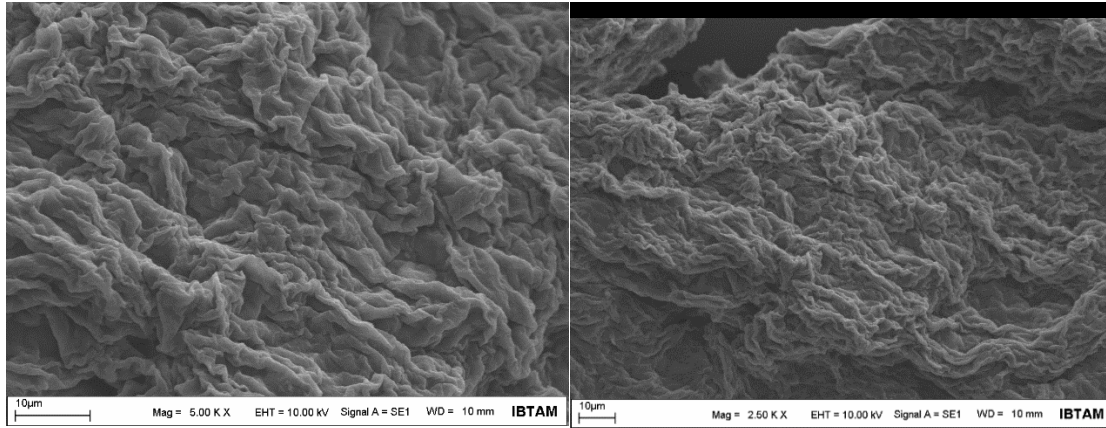
4.11.1. Genel Olarak Kserojel Hazırlama Prosedürü

Jellerin kendiliğinden bir araya gelen nanofiberlerin dolaşık hale gelmesi ile üç boyutlu bir ağ yapısı oluştuğu bilinmektedir (George ve ark. 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. Jellerin hazırlanmasında kullanılan organik sıvıların kaynama noktaları yüksek olduğundan, (yağ asidi esterleri, 1-dekanol, sıvı parafin, 1,2-propandiol), hazırlanan jellerden doğrudan freeze-drying işlemi ile kuru örnek (kserojel) hazırlanması zahmetli olduğundan; freeze-drying işlemi daha kolay olan toluen içerisinde jeller hazırlandı. Freeze-drying işlemi ile kuru örnek (kserojel) hazırlanmasını mümkün kılmak amacıyla kaynama noktası yüksek olmayan bir organik sıvı (toluen) tercih edilmiştir. Ne var ki sentezlenen 7 bileşikten sadece 4'ü toluenle jel vermiştir.

D2, D4, D5, D6 jelatörlerinden 12 mg alınarak, 1 mL toluen içinde jeller hazırlandı. Toluene freeze drying işlemi ile uzaklaştırılır. Freeze drying işlemi 24 saat boyunca uygulanarak örnekler SEM analizine hazır hale getirilir.

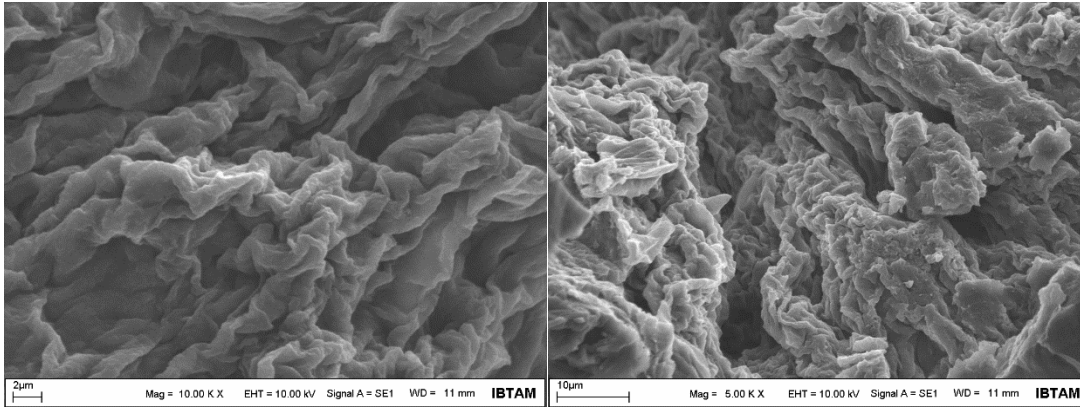


Şekil 4.56. 12 mg D2 jelatörünün 1 mL toluen içinde hazırlanmış jeline ait SEM görüntüsü.

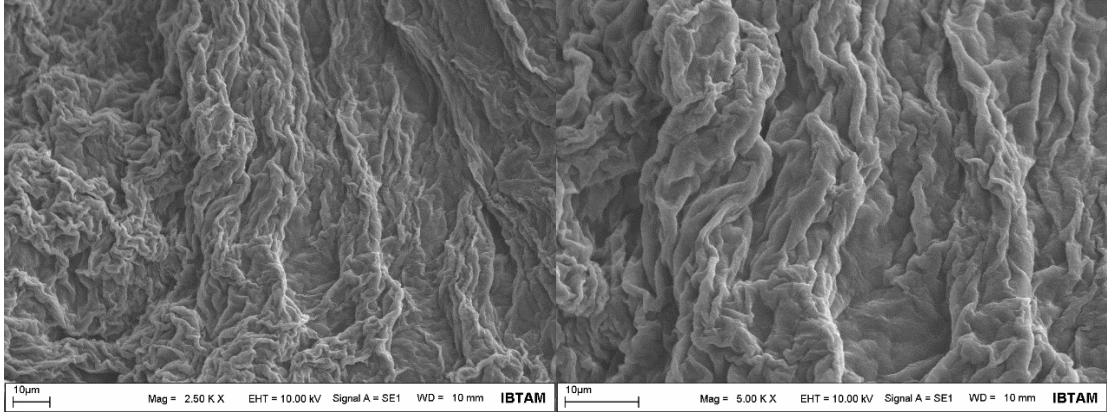


Şekil 4.57. 12 mg D4 jelatörünün 1 mL tolun içinde hazırlanmış jeline ait SEM görüntüsü.

D2, D4, D5, D6 jelatörlerinin tolun içerisinde hazırlanan jellerinden elde edilen kserojel formlarının SEM görüntüleri (Şekil 4.53-4.56)' da görülmektedir. Jelatörlerin yapılarındaki amino asit gruplarının ve ester alkil gruplarının jelatörün morfolojisini değiştirdiği açıkça görülmektedir. Jelatör molekülünün alkil ester grubunun hekzil olması, jelatörün lif yapısının daha belirgin olarak ortaya çıktığı D6 jelatörüne ait SEM fotoğrafında görülmektedir (şekil 4.56).



Şekil 4.58. 12 mg D5 jelatörünün 1 mL tolun içinde hazırlanmış jeline ait SEM görüntüsü.

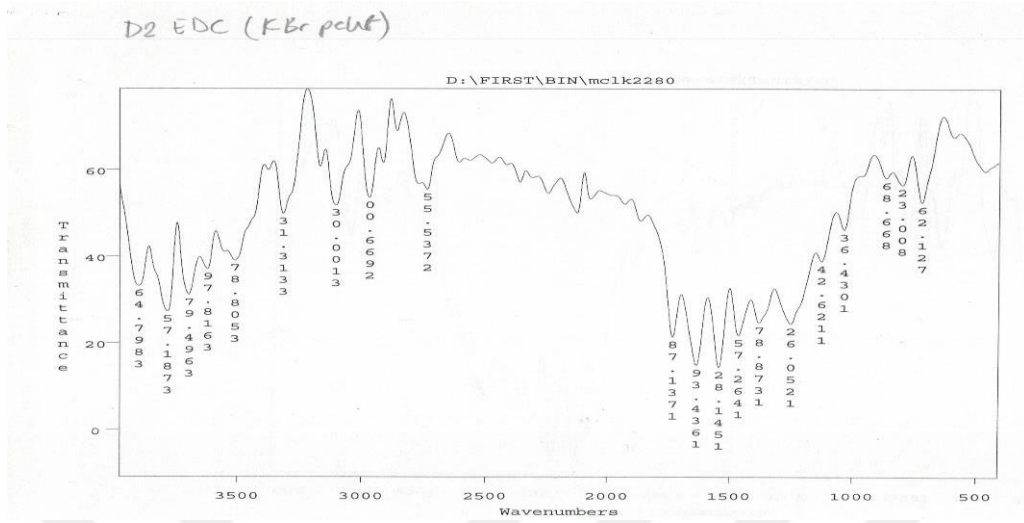


Şekil 4.59. 12 mg D6 jelatörünün 1 mL tolüen içinde hazırlanmış jeline ait SEM görüntüsü.

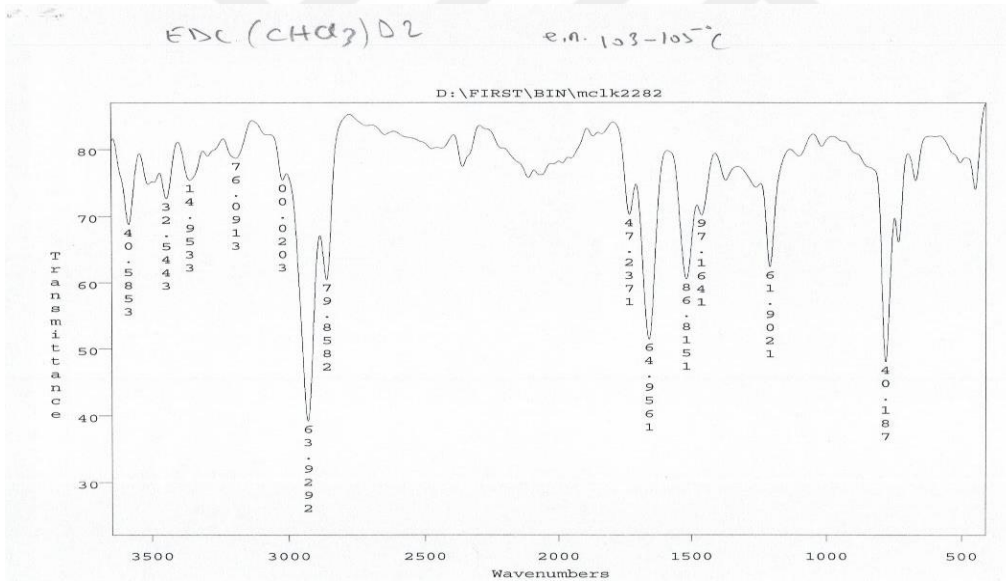
4.12.FT-IR Çalışması

Hidrojen bağı, jelatorların kendiliğinden biraraya gelmesinde çok önemli bir rol oynar. FT-IR spektroskopisi, bu etkileşimlerin ortaya çıkarılmasında en güçlü araçlardan biridir. Bunun için D2 jelatörünün tolüen içindeki jeli hazırlanarak, freeze dry işlemiyle kserojel formu hazırlanır. D2 jelatörünün bu şekilde hazırlanan kserojel formunun KBr içinde hazırlanan pelletinin ve aynı kserojelin kloroform içindeki çözeltisinin spektrumu çekilir. Bu şekilde D2 jelatörünün kserojel formunun ve kloroform içerisindeki çözeltisinin spektrumları (Şekil 4.57. ve Şekil 4.58.)’de görülmektedir. D2 jelatörünün kserojel formunun 1731 cm^{-1} ester karboniline ait pikin, kserojelin kloroformdaki çözeltisinde 1732 cm^{-1} de çıkması ester grubunun hidrojen bağlarına iştirak etmediğini göstermektedir. 1634 ve 1541 cm^{-1} deki sırasıyla amit I ve amit II ye ait C=O bant titreşimlerinin 1659 ve 1518 cm^{-1} e kaymış olması jelatördeki amid bağlarının hidrojen bağlarına iştirak ettiğini göstermektedir. Kserojeldeki 3100 ve 3313 cm^{-1} deki başlıca NH esnemesine ait piklerin kserojelin kloroform içindeki çözeltisinde, NH esnemesine ait piklerin $3190, 3359, 3445\text{ cm}^{-1}$ ’e ve 3585 cm^{-1} de orta büyüklükte pikler şeklinde düşük frekansta ortaya çıkması, jelatördeki NH grupları arasındaki hidrojen bağlarının varlığını göstermektedir (Chen ve ark.2009).

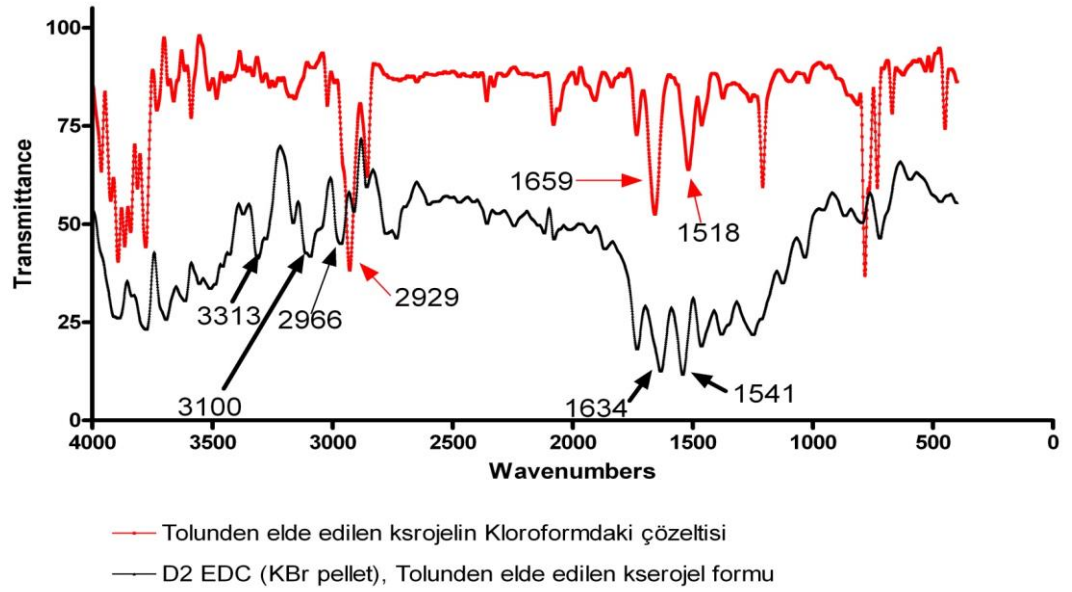
4. ARAŞTIRMA BULGULARI



Şekil 4.60. D2 jelatörünün kserojelinin KBr içerisindeki hazırlanan pelletinin spektrumu

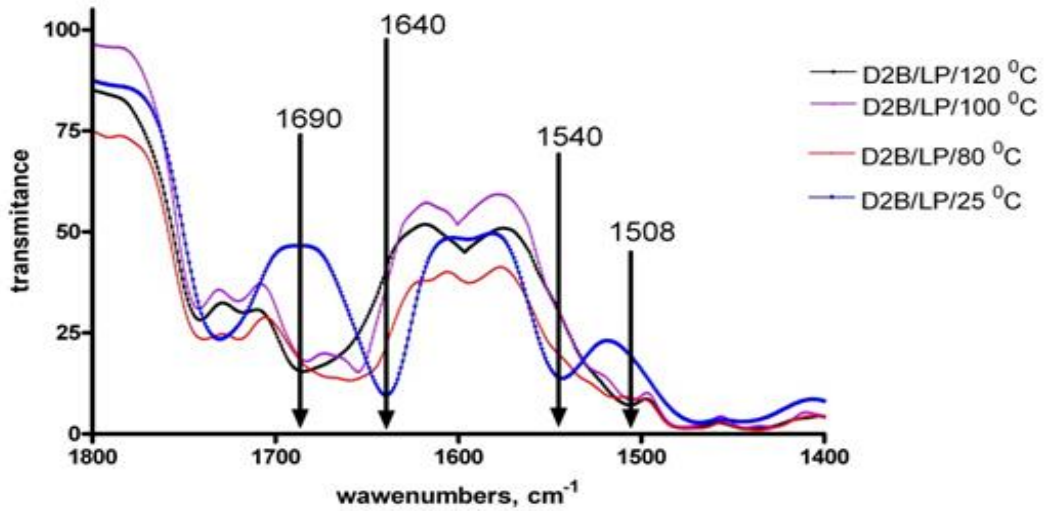


Şekil 4.61. D2 jelatörünün kserojel formunun Kloroform ile seyreltilerek çekilen FTIR spektrumu



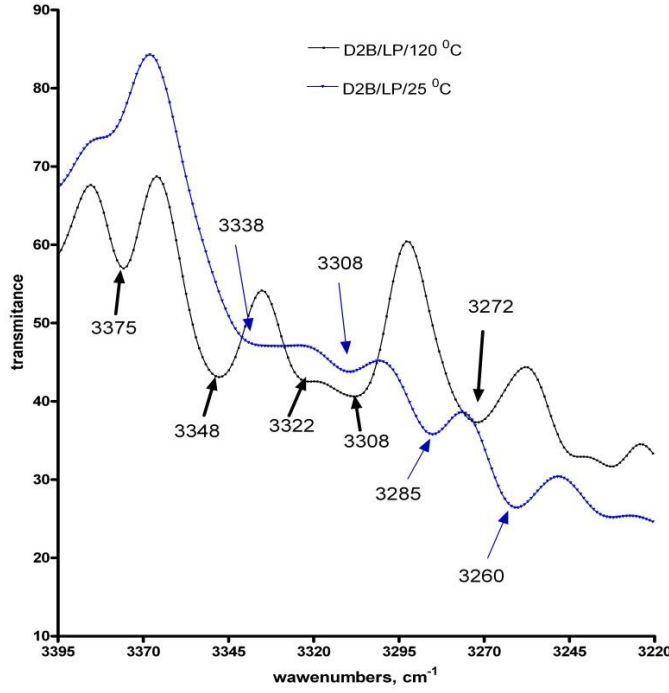
Şekil 4.62. D2 jelatörünün ksrojel formunun Kloroform ile seyreltilerek çekilen FTIR spektrumlarının üst üste çakıştırılmış hali

Jelatör molekülleri arasındaki hidrojen bağlarının varlığını ortaya çıkarmak için D2 jelatörünün sıvı parafin içindeki jellerinin sıcaklığa bağlı olarak spektrumları çekilerek Şekil 4.59 ve Şekil 4.60’ da görülmektedir.



Şekil 4.63. D2B/Sıvı Parafin jelinin sıcaklığa bağlı (25-120 $^{\circ}\text{C}$) FTIR spektrumu. Dalga sayısı ve şiddetinin sıcaklıkla değişimi (amide I, amide II bandları)

D2B jelatörünün karbonil piklerinin bulunduğu $1700-1780\text{ cm}^{-1}$ bölgesinde, jelatör molekülündeki ester gruplarına ait karbonil gruplarının yerinin sıcaklık artışıyla değişmemesi, bu grupların jel networkünde hidrojen bağlarına iştirak etmediklerini göstermektedir. Ancak sıcaklık artışıyla 1640 cm^{-1} deki amid I bandının 1690 cm^{-1} 'e; 1540 cm^{-1} deki amid II bandının 1508 cm^{-1} 'e kayması, amid bağlarının hidrojen bağlarıyla jel networkünün inşasında rol aldıkları açıkça görülmektedir.

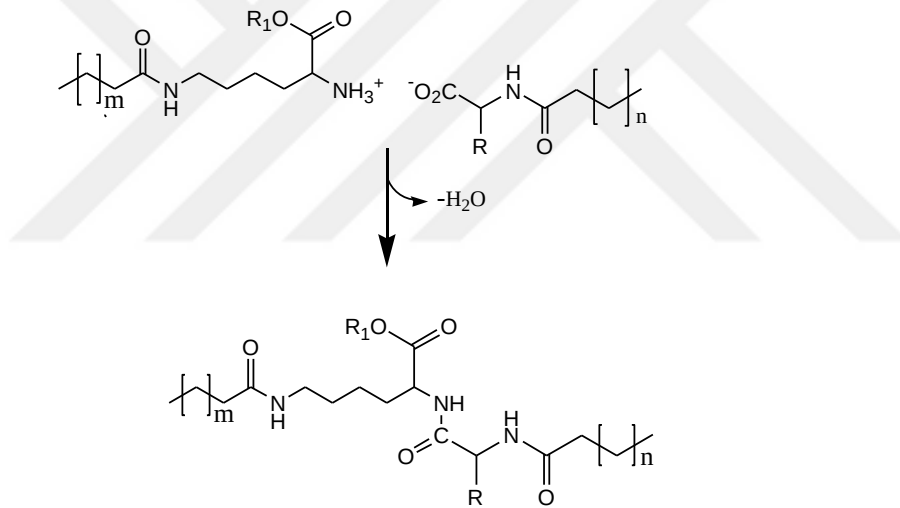


Şekil 4.64. D2B/Sıvı Parafin jelinin sıcaklığa bağlı (25-120 °C) FTIR spektrumu.
Dalga sayısı ve şiddetinin sıcaklıkla değişimi (-NH bandları)

Bir diamid peptid olan D2B jelatörünün molekül yapısında kimyasal çevresi farklı, üç akseptör hidrojen bağı $-NH$ grubu; üç donör amid karbonil grubu bulunduğundan $-NH$ esnemesine ait birden fazla pik bulunacaktır. Oda sıcaklığı (25 °C)’deki $3260, 3285, 3338\text{ cm}^{-1}$ N-H esnemelerinin; 120 °C düşük frekansa, $3272, 3308, 3332, 3348, 3375\text{ cm}^{-1}$ ’e kayması, jel networkündeki moleküler arası $N-H\cdots O=C$ hidrojen bağlarının varlığını göstermektedir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

113Z142 nolu TÜBİTAK projesi kapsamında ‘Yeni İki Bileşenli Jel Sistemi Kullanarak NSAID (Non Steroidal Anti Inflammatory Drug) İlaçlar İçin Dermal Ve Transdermal İlaç Formülasyonları’ konulu çalışmada, lizin bazlı tuz formunda iki bileşenli jelatörler, ilaç taşıyıcı matriks olarak sentezlenmişti. Bitirilen bu projedeki tuz yapısındaki bu jelatörlerin jel networkünün oluşumunda; hidrojen bağı, van der Waals çekimi gibi non kovalent etkileşimler yanında, iyonik çekim kuvvetleri vardır. Jel networkünün oluşumunda moleküller arasındaki en etkili çekim kuvvetleri, hidrojen bağlarıdır. Tezimde moleküller arasındaki hidrojen bağı temelli non-bonding etkileşimleri kuvvetlendirmek üzere iki amid bağı yanında; asit ve baz bileşenlerindeki amino asitler peptid bağı üzerinden tekrar amitleştirilmiştir (şekil 5.1).



Şekil 5.1. R = Me; R1=Etil; n = 9; m=13 (*N^ε*-Palmitoil-L-lizinetil ester/*N*-Lauroil-L-Alanin (D1))

R = i-butil ; R1=Etil; n = 9; m=13 (*N^ε*-Palmitoil-L-lizinetil ester/*N*-Lauroil-L-Lösin (D2))

R = Bn ; R1=Etil; n = 9; m=13 (*N^ε*-Palmitoil-L-lizinetil ester/*N*-Lauroil-L-Fenilalanin (D3))

R = Bn ; R1=Etil; n = 9; m=11 (*N^ε*-Miristoil-L-lizinetil ester/*N*-Lauroil-L-Fenilalanin (D4))

R = Bn ; R1=Etil; n = 11; m=13 (*N^ε*-Palmitoil-L-lizinetil ester/*N*-Miristoil-L-Fenilalanin (D5))

R = Me; R1=Hekzil; n = 9; m=13 (*N^ε*-Palmitoil-L-lizin hekzil ester/*N*-Lauroil-L-Alanin (D6))

R = Me; R1=Etil; n = 9; m=11 (*N^ε*-Miristoil-L-lizin etil ester/*N*-Lauroil-L-Alanin (D7))

Bu tasarımda, her bir jelatör moleküllerinde üç adet akseptör (N-H), üç adet donör (C=O) grubu ile jelatör molekülleri arasındaki hidrojen bağı yapabilme kapasitesi artırılmıştır. İki bileşenli yapının kenetlenmesi sırasında iki yöntem kullanılmıştır. Asit ve baz bileşenlerinin doğrudan H_3BO_3 katalizörlüğünde, Dean-Stark düzeneği ile açığa çıkan suyun tuzaklanması ile yürütülmesine dayanır. Bu yöntemin dezavantajları; tepkimenin yavaş yürümesi, tepkime veriminin kantitatif olmaması, ek kromatografik saflaştırma adımları gerektirmesidir. Ayrıca D2 jelatörünün sentezi sırasında elde edilen ürünün diastereomer karışımı olarak ele geçmesi gibi dezavantajları da vardır.

İkinci yöntemde EDC.HCl/HOBT ile asit ve baz bileşenlerinin peptitleştirilmesi esasına dayanmaktadır. Kullanılan bu reaktiflerin pahalı ve çevre dostu olmayışları, yöntemin en önemli dezavantajıdır. Tepkime süresinin kısa ve tepkime verimlerinin yüksek oluşu yanında ek kromatografik saflaştırma yöntemleri gerektirmemesi ise en önemli avantajlarıdır.

Baz bileşenlerinin sentezinde, açilleme tepkimelerinin N^E üzerinden kemoseçici olarak yürümesi, koruma gerektirmemesi, jelatör sentez yöntemlerinin ucuz, çevre dostu biobozunur malzemelerden seçilmesi, jelatör sentezlerini pratik hale getirmiştir.

Organojeller ilaç taşıyıcı bir sistem olarak bazı avantajlara sahiptir. Organojeller nemden etkilenmezler. Deriden geçişi artırırlar. Organik karakterinden dolayı mikrobiyal kontaminasyona da dirençlidirler. İlaç taşıyıcı olarak jelleşmesi ve hapsetme prosedürü oldukça basit ve kullanımı kolaydır. Biyouyumluluk, biyobozunabilirlik ve immünojenik olmayan özellikleri, onları uzun dönem uygulamalar için tehlikesiz kılmaktadır.

LMWG'ler konusu yoğun bir şekilde çalışılmasına karşın, ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanımları, bu alanda yapılan çalışmaların sınırlı ve eksik oluşu; organojelatörler ve jelleştirilen sıvıların toksisitesi hakkında yeterli bilgi olmaması nedenleriyleledir.

Lesitin ve diğer doğal kaynaklı LMWG'ler, bu amaçlı kullanımlarına rağmen; ilaç taşıyıcı sistem olarak pahalı sistemlerdir. Ayrıca büyük ölçekli üretimleri mümkün olmadığından; bu doğal hammaddelerin yerine, amino asit bazlı, yeni sentetik organojelatörlerin dizayn edildiğini görmekteyiz.

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 % bileşimlerinin düşük olması; jelatör ve jel içine hapsedilen sıvının, biyo-uyumlu malzemelerden seçilmesi; jelatör ve jelleştirme sıvısının vücudumuzun tanıdığı işlevsel grupları içermesi, istenen özelliklerdir.

Bu nedenle, jelleştirme potansiyelini artırmak üzere, asit bileşeni, *N*-Alkanol-L-amio asitlerde farklı amino asitler seçilerek, çok daha modüler ve değiştirilebilir, jelatör yapısının tasarımı yapılmıştır. Ayrıca jelatör yapısına giren, asidik ve bazik bileşenlerdeki alkanol gruplarındaki zincir uzunlukları ve alkil ester grupları değiştirilerek; hidrofob-hidrofil dengesi daha ince ayarlanabilen, D tipi 7 (D1,D2,D3,D4,D5,D6,D7) adet organojelatör sentezlendi.

Sentezlenen jelatörler kozmetik ve ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılan solventlerin çoğuyla belli derişimlerde jel vermiştir. 1-dekanol ve etanol çözücülerinde, çözünürlüklerinin fazla olması nedeniyle jel vermedikleri görülmektedir. D1 ve D7 jelatörlerindeki amino asit bileşeninin alanin olması, 1-dekanol ve etanol dışındaki diğer denenen sıvılarda çözünmemesi üzerine; jelatör yapısındaki ester alkil grubu, hekzil grubuna çevirilerek; D6 jelatörünün tasarımı ile çözünürlük problemi ortadan kaldırıldığı gibi, jelatörün bu defa denenen sıvılarda jel verdiği de görülmektedir. D2 ve D4 jelatörlerinin saydam jel verdikleri; diğer jelatörlerin ise denenen sıvılarda opak ve yarı saydam jel verdikleri görülmektedir.

Çözücü etkisi, **1,2-Propandiol, LEE, Sıvı Parafin** içerisinde incelenmiştir. Her üç jelleştirme sıvısı içinde de termal kararlılığı en yüksek jelatörün D4 olduğu bulunmuştur. D4 ve D5 jelatörleri birbirine yakın, diğerlerinden daha yüksek T_g plato değerine sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Jelatör yapısına fenilalanin grubunun girmesi, LEE içerisindeki jellerin daha yüksek plato değeri vermelerine neden olduğu; dolayısıyla jelatör yapısına giren amino asit gruplarının jellerin termal kararlılığını etki ettiği açıkça görülmektedir. **D2B** Jelatörün diastereomer karışımı olması, jelatörün termal kararlılığını düşürmektedir.

D2B, D2E, D4, D5, D6 jelatörlerinin jel-sol geçiş entalpi değerlerinin 188.1 kJ mol⁻¹ ile 23.3 kJ mol⁻¹ arasında çok geniş bir aralıkta dağılım göstermeleri, jelatörlere

uygulama açısından avantaj sağlamaktadır. Düşük jel-sol geçiş entalpi değeri gösteren jelatörlerle, hızlı ilaç salınımına uygun yapı göstermektedirler. Yağ asidi esterlerinin hemen hemen hepsiyle jel vermeleri, MJK değerlerinin düşük olmaları nedenleriyle potansiyel ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabilirler. Jel matriksinin T_g plato değerleri ve MJK' nun uygun jelatör-çözücü ikilisinin seçimi ile ayarlanabildiği çalışmalarımızın sonuçlarından biridir.

Kullanılan jelleştirme sıvılarının yağ asitleri esterleri, sıvı parafin gibi ilaç endüstrisinde kullanımı olan sıvılar olması, jelatör yapısının, yağ asitleri ve lizin amino asidi gibi biyouyumlu malzemelerle yapılması; insan vücudunun tanıdığı amit ve peptid gibi fonksiyonel grupları içermeleri nedenleriyle hazırlanan organo jeller potansiyel ilaç ve peptid gibi taşıyıcı olarak kullanılabilirler.

6. KAYNAKLAR

- Abdallah, D.J., Weiss, R.G. 2000. Organogels and low molecular mass organic gelators. *Adv Mater*, 12 : 1237–47.
- Adams, D.J., Butler, M.F., Frith, W.J., Kirkland, M., Mullen, L., Sanderson, P. 2009. A new method for maintaining homogeneity during liquid–hydrogel transitions using low molecular weight hydrogelators. *Soft Matter*, 5:1856-1862.
- Adams, D.J., Morris, K., Chen, L., Serpell, L.C., Bacsá, J., Day, G.M. 2010. The delicate balance between gelation and crystallisation: structural and computational investigations. *Soft Matter*, 6: 4144-4156.
- Adams,D.J. 2011. Dipeptide and Tripeptide Conjugates as Low-Molecular-Weight Hydrogelators. *Macromolecular Bioscience*, 11: 160-173.
- Adhikari, B., Nanda, J., Banerjee, A.2011. Pyrene-containing peptide-based fluorescent organogels: inclusion of graphene into the organogel. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, 17: 11488-11496.
- Aggeli, A., Bell, M., Boden, N., Keen, J. N., Knowles, P. F., McLeish, T. C. B., Pitkeathly, M., Radford, S. E. 1997. Responsive gels formed by the spontaneous self-assembly of peptides into polymeric β -sheet tapes. *Nature*, 386:259–262.
- Ahmed, S. A., Sallenave, X., Fages, F., Mieden-Gundert, G., Muller, W. M., Muller, U., Vogtle, F., Pozzo, J. L. 2002. Multi addressable Self-Assembling Organogelators Based on 2H-Chromene and N-Acyl-1, ω -amino Acid Units. *Langmuir*, 18 (19): 7096–7101
- Akkarachaneeyakorn, K., Li, M., Harris, J., Davis, S.A., Mann, S. 2014. Bioactive Hybrid Organogels Based on Miniemulsion Synthesis of Morphologically Complex Polymer/Surfactant/Calcium Phosphate Nanostructures. *Chemistry of Materials*, 26: 5965-5972.
- Amis, E. S. and Lamer, V.K. 1939. The Gelatin Of Brom Phenol Blue. *Science*, 90: 90.
- Angelico, R., Ceglie, A., Colafemmina, G., Lopez, F., Murgia, S., Olsson, U., Palazzo, G.2005. Biocompatible Lecithin Organogels: Structure and Phase Equilibria. *Langmuir*, 21: 140-148.
- Awhida, S., Draper, E.D., McDonald, T.O., Adams, D.J. 2015. Probing gelation ability for a library of dipeptide gelators. *Journal of Colloid and Interface Science*, 455: 24-31.
- Bae, Y. H., Okano, T.,Hsu, R., Kim, S. W. 1987. Thermo-sensitive polymers as on-off switches for drug release. *Makromolecular Rapid Communications*, 8: 481–485.
- Ballabh, A., Trivedi, D.R., Dastidar, P. 2003. Structural Studies of a New Low Molecular Mass Organic Gelator for Organic Liquids Based on Simple Salt .*Chemistry of Materials*, 15(11) : 2136-2140.
- Barry, B.W., 1983. Properties that influence percutaneous absorption, in Dermatological Formulations: Percutaneous Absorption. Marcel Dekker, New York, 127–233.
- Barry, B.W., 1987. In: Shroot, B., Schaefer, H.(Eds.), Skin Pharmacokinetics. Karger, Basel, Switzerland, 121–137.

Bastiat, G., Plourde, F., Motulsky, A., Furtos, A., Dumont, Y., Quirion, R., Fuhrmann, G., Leroux, J.C. 2010. Tyrosine-based rivastigmine- loaded organogels in the treatment of Alzheimer's disease. **Biomaterials**, 31: 6031-6038.

Behera, B., Sagiri, S.S., Singh, V.K., Pal, K., Anis, A. 2014. Mechanical properties and delivery of drug/probiotics from starch and non-starch based novel bigels: A comparative study. **Starch-Starke**, 66: 865-879.

Behera, B., Sagiri, S.S., Pal, K., Pramanik, K., Rana, U.A., Shakir, I., Anis, A. 2015. Sunflower Oil and Protein-based Novel Bigels as Matrices for Drug Delivery Applications- Characterization and in vitro Antimicrobial Efficiency. **Polymer-Plastics Technology and Engineering**, 54: 837-850.

Bhattacharya, S., Krishnan-Ghosh, Y. 2001. First report of phase selective gelation of oil from oil/water mixtures. Possible implications toward containing oil spills. **Chemical Communications**, 0: 185-186

Bhattacharya, C., Kumar, N., Sagiri, S.S., Pal, K., Ray, S.S. 2012. Development of span 80-tween 80 based fluid- filled organogels as a matrix for drug delivery. **Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences**, 4: 155-163.

Bera, R., Dey, A., Chakrabarty, D. 2014. Studies on Gelling Characteristics of N-Tertiary Butyl Acrylamide-Acrylic Acid Copolymer. **Advances in Polymer Technology**, 33: 21387.

Branco, M. C., Pochan, D. J., Wagner, N. J., Schneider, J. P. 2009. Macromolecular diffusion and release from self-assembled β -hairpin peptide hydrogels . **Biomaterials**, 30: 1339–1347.

Chakrabarty, A., Maitra, U. 2013. Organogels from dimeric bile acid esters: in situ formation of gold nanoparticles. **Journal of Physical Chemistry B**, 117:8039–8046.

Chen, L., Wu, J.; Yuwen, L., Shu, T., Xu, M., Zhang, M., Yi, T. 2009. Inclusion of Tetracycline Hydrochloride within Supramolecular Gels and Its Controlled Release to Bovine Serum Albumin. **Langmuir**, 25(15): 8434–8438.

Chen, L., Morris, K., Laybourn, A., Elias, D., Hicks, M.R., Rodger, A., Serpell, L., Adams, D.J. 2010. Self-Assembly Mechanism for a Naphthalene–Dipeptide Leading to Hydrogelation. **Langmuir**, 26: 5232-5242.

Chen, L., Raeburn, J., Sutton, S., Spiller, D.G., Williams, J., Sharp, J.S., Griffiths, P.C., Heenan, R.K., King, S.M., Paul, A., Furzeland, S., Atkins, D., Adams, D.J. 2011. Tuneable mechanical properties in low molecular weight gels. **Soft Matter**, 7: 9721-9727.

Chung, O. 2013. Sterol-based Organogel Drug Delivery Systems. Master thesis, Chemical Engineering and Applied Chemistry, in University of Toronto.

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.

Cramer, MP., Saks, SR. 1994. Translating safety, efficacy and compliance into economic value for controlled release dosage forms. **Pharmacoeconomics**, 5:482–504.

- Dandapat, M., Mandal, D. 2017. Local viscosity and solvent relaxation experienced by rod-like fluorophores in AOT/4-chlorophenol/m-xylene organogels. ***Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular spectroscopy***, 170:150-156.
- Das, R.K., Kandanelli, R., Linnanto, J., Bose, K., Maitra, U. 2010. Supramolecular Chirality in Organogels: A Detailed Spectroscopic, Morphological, and Rheological Investigation of Gels (and Xerogels) Derived from Alkyl Pyrenyl Urethanes. ***Langmuir***, 26: 16141-16149.
- Dastidar, P.2008. Supramolecular gelling agents: can they be designed. ***Chemical Society Reviews***, 37: 2699-2715.
- D'Aléo, A., Pozzo, J.L., Fages, F., Schmutz, M., Mieden-Gundert, G., Vögtle, F., Caplar, V., Zinic, M. 2004. 11-Aminoundecanoic acid: a versatile unit for the generation of low molecular weight gelators for water and organic solvents. ***Chemical Communications***, 0: 190-191.
- Delbecq, F. 2014. Supramolecular gels from lipopeptide gelators: Template improvement and strategies for the in-situ preparation of inorganic nanomaterials and for the dispersion of carbon nanomaterials. ***Advances in Colloid and Interface Science***, 209: 98–108.
- De Loos, M., Feringa, B.L., Van Esch, J.H.2005. Design and application of self-assembled low molecular weight hydrogels. ***European Journal of Organic Chemistry***, 17:3615–31.
- Draper, E.R., Adams, D.J. 2016. Photoresponsive gelators. ***Chemical Communications***, 52: 8196-8206.
- Duan, P., Cao, H., Zhang, L., Liu, M. 2014. Gelation induced supramolecular chirality: chirality transfer, amplification and application. ***Soft Matter***, 10: 5428-5448.
- Dudukovic, N.A., Zukoski, C.F. 2014. Evidence for equilibrium gels of valence-limited particles. ***Soft Matter***, 10: 7849-7856.
- Ende, M.T., Mikos, A.G.1997. Diffusion controlled delivery of proteins from hydrogels and other hydrophilic systems. Editors; L.M. Sanders, R.W. Hendren . ***Protein delivery: physical systems***, 139–165, Tokyo.
- Ermiş, S. 2007. Terbinafinin Yarı Katı İlaç Şekilleri Üzerinde Çalışmalar.Yüksek Lisans,Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, ANKARA,18.
- Esch, J.V., Feringa, B.L., Friggeri, A. 2004. Entrapment and release of quinoline derivatives using a hydrogel of a low molecular weight gelator. ***Journal of Controlled Release*** 97:241 – 248.
- Esposito, C., Kirilov, P., Roullin, V. 2017. Organogels, promising drug delivery systems: an update of state-of-the-art and recent applications. ***Journal of Controlled Release***, 271: 1-20.
- Estroff, L. A. and Hamilton, A.D. 2004. Water Gelation by Small Organic Molecules. ***Chemical Reviews***, 104: 1201–1217.
- Fairman, R., Akerfeldt, K.S. (2005). Peptides as novel smart materials. ***Current Opinion in Structural Biology***, 15: 453–463.

- Fichman, G., Gazit, E. 2014. Self-assembly of short peptides to form hydrogels: Design of building blocks, physical properties and technological applications. *Acta Biomaterialia*, 10: 1671-1682.
- Fischel-Ghodsian, F., Brown, L., Mathiowitz, E., Brandenburg, D., Langer, R. 1988. Enzymatically controlled drug delivery. *Proceedings National Academy of Sciences U S A*, 85 (7): 2403–2406.
- Fleming, S., Ulijn, R.V. 2014. Design of nanostructures based on aromatic peptide amphiphiles. *Chemical Society Reviews*, 43: 8150-8177.
- Fox, C.H., ter Hurme, G.M., Wojtecki, R.J., Jones, G.O., Horn, H.W., Meijer, E.W., Frank, C.W., Hedrick, J.L., García, J.M. 2015. Supramolecular motifs in dynamic covalent PEGhemiaminal organogels. *Nature Communications*, 6: 7417.
- Fuhrhop, J.H., Helfrich, W. 1993. Fluid and solid fibers made of lipid molecular bilayers. *Chemical Reviews*, 93: 1565-1582.
- Gao, Z.H., Crowley, W.R., Shukla, A.J., Jonhson, J.R., Rege, J.F. 1995. Controlled release of contraceptive steroids from biodegradable and injectable gel formulations—in vivo evaluation. *Pharm. Res*, 12: 864–868.
- Gao, S., Wang, S., Ma, J., Wu, Y., Fu, X., Marella, R.K., Liu, K., Fang, Y. 2016. Salt Tunable Rheology of Thixotropic Supramolecular Organogels and Their Applications for Crystallization of Organic Semiconductors. *Langmuir*, 32: 12805-12813.
- George, M., Weiss, R.G. 2003. Low Molecular-Mass Gelators with Diyne Functional Groups and Their Unpolymerized and Polymerized Gel Assemblies. *Chemistry of Materials*, 15: 2879-2888.
- George, M., Weiss, R.G. .2006 Molecular Organogels. Soft Matter Comprised of Low-Molecular-Mass Organic Gelators and Organic Liquids. *Accounts of Chemical Research*, 39: 489-497.
- Ghosh, S., Mahapatra, R.D., Dey, J. 2014. Thermoreversible as Well as Thermo irreversible Organogel Formation by l-Cysteine-Based Amphiphiles with Poly(ethylene glycol) Tail. *Langmuir*, 30: 1677-1685.
- Gronwald, O., Shinkai, S., 2001. Sugar integrated gelators of organic solvents. *Chemistry A European Journal*, 7: 4328–4334.
- Gupta, S., Singh, R.P., Sarkar, A., Panchai, H., and Pandey, D. 2011. Organogel: A. Viable alternative for existing carrier system. *Pharmacie Globale (IJCP)*, 5 (02)
- Hanabusa, K., Miki, T., Taguchi, Y., Koyama, T., Shirai, H., 1993. Two-Component, Small Molecule Gelling Agents. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 0:1382–1384.
- Hanabusa, K., Nakayama, H., Kimura, M., Shirai, H. 2000. Easy Preparation and Prominent Gelation of New Gelator Based on L-Lysine. *Chemistry Letters*, 29: 1070–1071.
- Hatefi, A., and Amsden, B. 2002. Biodegradable injectable in situ forming drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 80: 9–28.

Heeres, A., Pol, C. van der., Stuart, M., Friggeri, A., Feringa, B.L., Esch, J. van. 2003. Orthogonal self-assembly of low molecular weight hydrogelators and surfactants. **Journal of the American Chemical Society**, 125: 14252– 14253.

Higaki, Y., Otsuka, H., Takahara, A. 2006. A Thermodynamic Polymer Cross-Linking System Based on Radically Exchangeable Covalent Bonds, **Macromolecules**, 39: 2121-2125.

Hoşgören, H., Çolak, M., Evcil, M., Cebe, B. D. 2015. Yeni İki Bileşenli Jel sistemi Kullanarak NSAID (Non Steroidal anti inflammatory Drug) İlaçlar İçin Dermal ve Transdermal İlaç Formülasyonları. 113Z142 Nolu TÜBİTAK projesi.

Houton, K.A., Morris, K.L., Chen, L., Schmidtmann, M., Jones, J.T.A., Serpell, L.C., Lloyd, G.O., Adams, D.J. 2012. On Crystal versus Fiber Formation in Dipeptide Hydrogelator Systems. **Langmuir**, 28: 9797-9806.

Huiyun, X., Junxia, P., Kaiqiang, L., Chen, L., Yu, F. 2008. Preparation and gas sensing properties of novel CdS-supramolecular organogel hybrid films. **Journal of Physics D: Applied Physics**, 41: 105405.

Ibrahim, M.M., Hafez, S.A., Mahdy, M.M. 2013. Organogels, hydrogels and bigels as transdermal delivery systems for diltiazem hydrochloride. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 8: 48-57.

Ikeda, M., Tanida, T., Yoshii, T., Kurotani, K., Onogi, S., Urayama, K., Hamachi, I. 2014. Installing logic-gate responses to a variety of biological substances in supramolecular hydrogel–enzyme hybrids. **Nature Chemistry**, 6: 511-518.

Jayawarna, V., Ali, M., Jowitt, T.A., Miller, A.F., Saiani, A., Gough, J.E., Ulijn, R.V. 2006. Nanostructured Hydrogels for Three-Dimensional Cell Culture Through Self-Assembly of Fluorenylmethoxycarbonyl–Dipeptides. **Advanced Materials**, 18: 611-614.

Jayawarna, V., Richardson, S.M., Hirst, A.R., Hodson, N.W., Saiani, A., Gough, J.E., Ulijn, R.V. 2009. Introducing chemical functionality in Fmoc-peptide gels for cell culture. **Acta Biomaterialia**, 5: 934-943.

Johnson, E.K., Chen, L., Kubiak, P.S., McDonald, S.F., Adams, D.J., Cameron, P.J. 2013. Surface nucleated growth of dipeptide fibres. **Chemical Communications**, 49: 8698-8700.

Jung, P.J., Gasiorowski, Z.J., Collier, H.J. 2009. Fibrillar Peptide Gels in Biotechnology and Biomedicine Invited Review. **Biopolymers (Peptide Science)**, 94.

Kirilov, P., Rum, S., Gilbert, E., Roussel, L., Salmon, D., Abdayem, R., Serre, C., Villa, C., Haftek, M., Falson, F., Pirot, F. 2014. Aqueous dispersions of organogel nanoparticles potential systems for cosmetic and dermo cosmetic applications. **International journal of cosmetic science**, 36: 336-346.

Kawano, S. I., Fujita, N., Shinkai, S. 2004. Coordination Gelator That Shows a Reversible Chromatic Change and Sol–Gel Phase-Transition Behavior upon Oxidative/Reductive Stimuli. **Journal of the American Chemical Society**, 126 (28): 8592–8593.

Kirilov, P., Le cong Anh, K., Denis, A., Rabehi, H., Rum, S., Villa, C., Haftek, M., Pirot, F. 2015. Organogels for cosmetic and dermo-cosmetic applications - Classification, preparation and characterization of organogel formulations - PART 2*. **Household and Personal Care Today**, 10: 15-19.

Kim, J.H., Lim, S.Y., Nam, D.H., Ryu, J., Ku, S.H., Park, C.B. 2011. Self-assembled, photoluminescent peptide hydrogel as a versatile platform for enzyme-based optical biosensors. **Biosensors Bioelectrononics**, 26: 1860-1865.

Kiyonaka, S., Sugiyasu, K., Shinkai, S., Hamachi, I. 2002. First thermally responsive supramolecular polymer based on glycosylated amino acid. **Journal of the American Chemical Society**, 124:10954–10955.

Kiyonaka, S., Shinkai, S., Hamachi, I. 2003. Combinatorial Library of Low Molecular-Weight Organo- and Hydrogelators Based on Glycosylated Amino Acid Derivatives by Solid-Phase Synthesis. **Chemistry : a European journal**, 9:976-983.

Khuphe, M., Mukonoweshuro, B., Kazlauciusas, A., Thornton, P.D. 2015. A vegetable oil-based organogel for use in pH-mediated drug delivery. **Soft Matter**, 11: 9160-9167.

Kobayashi, S., Hamasaki, N., Suzuki, M., Kimura, M., Shirai, H., Hanabusa, K. 2002. Preparation of Helical Transition-Metal Oxide Tubes Using Organogelators as Structure-Directing Agents. **Journal of the American Chemical Society**, 124: 6550-6551.

Kong, G., Anyarambhatla, G., Petros, W. P., Braun, R. D., Colvin, O. M., Needham, D., Dewhirst, M. W. 2000. Efficacy of liposomes and hyperthermia in a human tumor xenograft model: important of triggered drug release. **Cancer Research**, 60 (24): 6950–6957.

Koumura, N., Kudo, M., Tamaoki, N. 2004. Photocontrolled Gel-to-Sol-to-Gel Phase Transitioning of meta-Substituted Azobenzene Bisurethanes through the Breaking and Reforming of Hydrogen Bonds. **Langmuir**, 20 (23): 9897–9900.

Kumar, R., Katare Prakash, O. 2005. Lecithin organogels as a potential phospholipid-structured system for topical drug delivery: a review. **AAPS PharmSciTech**, 6: E298-E310.

Kumar Das, P., Debnath, S., Shome, A., Dutta, S. Prakash, O. 2008. Dipeptide-Based Low-Molecular-Weight Efficient Organogelators and Their Application in Water Purification. **European Journal Chemistry**, 14: 6870-6881.

Langer, R., 2001. Drug delivery: Drugs on target. **Science**, 293(5527):58–59.

Laupheimer, M., Sottmann, T., Schweins, R., Stubenrauch, C. 2014. Studying orthogonal selfassembled systems: microstructure of gelled bicontinuous microemulsions. **Soft Matter**, 10: 8744-8757.

Le Renard, P.E., Jordan, O., Faes, A., Petri-Fink, A., Hofmann, H., Rufenacht, D., Bosman, F., Buchegger, F., Doelker, E. 2010. The in vivo performance of magnetic particle-loaded injectable, in situ gelling, carriers for the delivery of local hyperthermia. **Biomaterials**, 31:691-705.

Li, S. K., D'Emanuele, A. 2001. On-off transport through a thermoresponsive hydrogel composite membrane. **Journal of Controlled Release**, 75: 55–67.

Li, J.L., Wang, R.Y., Liu, X.Y., Pan, H.H. 2009. Nanoengineering of a biocompatible organogel by thermal processing. **The journal of physical chemistry: B**, 113: 5011-5015.

Li, Z., Cao, J., Hu, B., Li, H., Liu, H., Han, F., Liu, Z., Tong, C., Li, S. 2016. Studies on the in vitro and in vivo degradation behavior of amino acid derivative-based organogels. **Drug development and industrial pharmacy**, 42: 1732-1741.

- Liebmann, T., Rydholm, S., Akpe, V., Brismar, H. 2007. Self-assembling Fmoc dipeptide hydrogel for in situ 3D cell culturing. **BMC Biotechnology** 7: 88.
- Liu, S., Yu, W., Zhou, C. 2013. Solvents effects in the formation and viscoelasticity of DBS organogels. **Soft Matter**, 9 : 864-874.
- Loos, M., Feringa, B. L., Esch, J. H., 2005. Design and Application of Self-Assembled Low Molecular Weight Hydrogelators. **European Journal of Organic Chemistry**, 2005: 3615-3631.
- Love, C. S., Hirst, A. R., Chechik, V., Smith, D. K., Ashworth, I., Brennan, C. 2004. One-Component Gels Based on Peptidic Dendrimers: Dendritic Effects on Materials Properties. **Langmuir**, 20: 6580–6585.
- Lukyanova, L., Castangia, R., Franceschi-Messant, S., Perez, E., Rico-Lattes, I. 2008. Soft Microporous Green Materials from Natural Soybean Oil. **ChemSusChem**, 1:514-518.
- Luisier, N., Schenk, K., Severin, K. 2014. A four-component organogel based on orthogonal chemical interactions. **Chemical Communications**, 50: 10233-10236.
- Lukyanova, L., Franceschi-Messant, S., Vicendo, P., Perez, E., Rico-Lattes, I., Weinkamer, R. 2010. Preparation and evaluation of microporous organogel scaffolds for cell viability and proliferation. **Colloids and surfaces B: Biointerfaces**, 79: 105-112.
- Lupi, F.R., Gabriele, D., Baldino, N., Mijovic, P., Parisi, O.I., Puoci, F. 2013. Olive oil/policosano organogels for nutraceutical and drug delivery purposes. **Food & function**, 4: 1512-1520.
- Lupi, F.R., Gentile, L., Gabriele, D., Mazzulla, S., Baldino, N., de Cindio, B. 2015. Olive oil and hyperthermal water bigels for cosmetic uses. **Journal of colloid and interface science**, 459: 70-78.
- Mady, F.M., Essa, H., El-Ammawi, T., Abdelkader, H., Hussein, A.K. 2016. Formulation and clinical evaluation of silymarin pluronic- lecithin organogels for treatment of atopic dermatitis. **Drug design, development and therapy**, 10: 1101-1110.
- Maffezzoni, R., Zanda, M. 2008. Stable organogels derived from triazines functionalized with chiral α -amino acid derivatives. **Tetrahedron Letters**, 49: 5129-5132.
- Mahler, A., Reches, M., Rechter, M., Cohen, S., Gazit, E. 2006. Rigid, Self-Assembled Hydrogel Composed of a Modified Aromatic Dipeptid. **Advanced Materials**, 18: 1365-1370.
- Maity, S., Das, P., Reches, M. 2015. Inversion of Supramolecular Chirality by Sonication-Induced Organogelation. **Scientific Reports**, 5: 16365.
- Martins, A.J., Cerqueira, M.A., Fasolin, L.H., Cunha, R.L., Vicente, A.A. 2016. Beeswax organogels: Influence of gelator concentration and oil type in the gelation process. **Food Research International**, 84:170-179.
- Marui, Y., Kikuzawa, A., Kida, T., Akashi, M. 2010. Unique Organogel Formation with Macroporous Materials Constructed by the Freeze–Drying of Aqueous Cyclodextrin Solutions. **Langmuir**, 26: 11441-11445.

- Matheson, A.B., Koutsos, V., Dalkas, G., Euston, S., Clegg, P. 2017. Microstructure of beta-Sitosterol:gamma-Oryzanol Edible Organogels. *Langmuir*, 33: 4537-4542.
- Matschke, C., Isele, U., van Hoogevest, P., Fahr, A. 2002. Sustained-release injectables formed in situ and their potential use for veterinary products. *Journal of Controlled Release*, 85:1–15.
- Mitchell, G.R., Tojeira, A. 2016. Controlling the Morphology of Polymers: Multiple Scales of Structure and Processing, Springer International Publishing. Erişim: <http://doi.org/10.1007/978-3-319-39322-3>.
- Miyata, T.,Uragami, T.,Nakamae, K., 2002. Biomolecule sensitive hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54: 79–98.
- Moffat, J. R., Smith, D. K. 2008. Metastable Two-Component Gel—Exploring The Gel–Crystal Interface. *Chemical Communications*, 0: 2248–2250.
- Morales, M.E., Gallardo, V., Clares, B., Garcia, M.B., Ruiz, M.A. 2009.Study and description of hydrogels and organogels as vehicles for cosmetic active ingredients. *Journal of cosmetic science*, 60: 627-636.
- Motulsky, A., Lafleur, M., Couffin-Hoarau, A.C., et al.2005. Characterization and biocompatibility of organogels based on L-alanine for parenteral drug delivery implants. *Biomaterials*, 26: 6242–6253.
- Murashova, N.M., Yurtov, E.V. 2015. Lecithin organogels as prospective functional nanomaterial. *Nanotechnologies in Russia*, 10: 511-522.
- Murata, K., Aoki, M., Suzuki, T., Harada, T., Kawabata, H., Komori, T., Ohseto, F., Ueda, K., Shinkai, S. 1994. Thermal and Light Control of the Sol-Gel Phase Transition in Cholesterol-Based Organic Gels. Novel Helical Aggregation Modes As Detected by Circular Dichroism and Electron Microscopic Observation. *Journal of the American Chemical Society*, 116 (15): 6664–6676.
- Naota, T., Koori, H. 2005. Molecules That Assemble by Sound: An Application to the Instant Gelation of Stable Organic Fluids. *Journal of the American Chemical Society*, 127 (26): 9324–9325.
- Nastruzzi, C., Gambari, R. 1994. Antitumor activity of (trans)dermally delivered aromatic tetra-amidines. *Journal of Controlled Release*, 29: 53–62.
- Okada, H., Doken, Y., Ogawa, Y., Toguchi, H.1994. Sustained suppression of the pituitary-gonadal axis by leuporelin three-month depot microspheres in rats and dogs. *Pharmaceutical Research*, 11:1199–203.
- Partridge, K. S., Smith, D. K., Dykes, G. M., McGrail, P. T., 2001. Supramolecular Dendritic Two-Component Gel. *Chemical Communications*, 319–320.
- Patel, A.R., Mankoc, B., Bin Sintang, M.D., Lesaffer, A., Dewettinck, K. 2015. Fumed silicabased organogels and 'aqueous-organic' bigels. *Royal Society of Chemistry*, 5: 9703-9708.
- Paquet A.M.,1976. Succinimidyl esters of fatty acids for amino acid acylations. *Can. Journal of Chemistry*, 54: 733-737.

- Paquet A.M., 1978. Acylation of amino acids. US Patent 4,126,628.
- Peng, Y., Feng, Y., Deng, G.J., He, Y.M., Fan, Q.H. 2016. From Weakness to Strength: C–H/ π -Interaction-Guided Self-Assembly and Gelation of Poly(benzyl ether) Dendrimers. *Langmuir*, 32: 9313-9320.
- Penzes, T., Blazso, G., Aigner, Z. et al. 2005. Topical absorption of piroxicam from organogels — in vitro and in vivo correlations. *International Journal of Pharmaceutics*, 298:47–54.
- Peppas, N.A.(1991). Physiologically responsive hydrogels. *J Bioact Compat Polym*,6:241–246.
- Peveler, W.J., Bear, J.C., Southern, P., Parkin, I.P. 2014. Organic- inorganic hybrid materials: nanoparticle containing organogels with myriad applications. *Chemical Communications*, 50: 14418-14420.
- Raeburn, J., Pont, G., Chen, L., Cesbron, Y., Levy, R., Adams, D.J. 2012. Fmoc-diphenylalanine hydrogels: understanding the variability in reported mechanical properties. *Soft Matter*, 8: 1168-1174.
- Raeburn, J., Zamith Cardoso, A., Adams, D.J. 2013. The importance of the self-assembly process to control mechanical properties of low molecular weight hydrogels. *Chemical Society Reviews*, 42: 5143-5156.
- Ranade, V.V. 1991. Drug delivery systems. 6. transdermal drug delivery. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 31: 401–418.
- Rogers, M.A., Kontogiorgos, V. 2012. Temperature Dependence of Relaxation Spectra for Self- Assembled Fibrillar Networks of 12-Hydroxystearic Acid in Canola Oil Organogels. *Food Biophysics*, 7: 132-137.
- Rosemeyer, H., Stürenberg, E.-M., Herdewijn, P. 2007. Nucleolipids as Potential Organogelators, Nucleosides. *Nucleotides and Nucleic Acids*, 26: 995-999.
- Ruel-Gariepy, E., Leroux, J.C. 2004. In situ-forming hydrogels—review of temperature-sensitive systems. *European Journal of Pharmaceutics Biopharmaceutics*, 58:409-426.
- Ryan, D.M., Nilsson, B.L. 2012. Self-assembled amino acids and dipeptides as noncovalent hydrogels for tissue engineering. *Polymer Chemistry*, 3: 18-33.
- Sagiri, S.S., Sethy, J., Pal, K., Banerjee, I., Pramanik, K., Maiti, T.K. 2013. Encapsulation of vegetable organogels for controlled delivery applications. *Designed Monomers and Polymers*,16: 366-376.
- Sagiri, S.S., Pal, K., Basak, P. 2014. Encapsulation of animal wax-based organogels in alginate microparticles. *Journal of Applied Polymer Science*, 131:
- Sangeetha, N., Maitra, U., 2005. Supramolecular Gels: Functions And Uses. *Chemical Society Reviews*, 34: 821–836
- Shapiro, Y. E. (2011). Structure and dynamics of hydrogels and organogels: An NMR spectroscopy approach. *Progress in Polymer Science*, 36: 1184– 1253
- Shen, Y.T., Li, C.H., Chang, K.C., Chin, S.Y., Lin, H.A., Liu, Y.M., Hung, C.Y., Hsu, H.F., Sun, S.S. 2009. Synthesis, Optical, and Mesomorphic Properties of Self-Assembled Organogels Featuring Phenylethynyl Framework with Elaborated Long-Chain Pyridine-2,6-Dicarboxamides. *Langmuir*, 25: 8714-8722

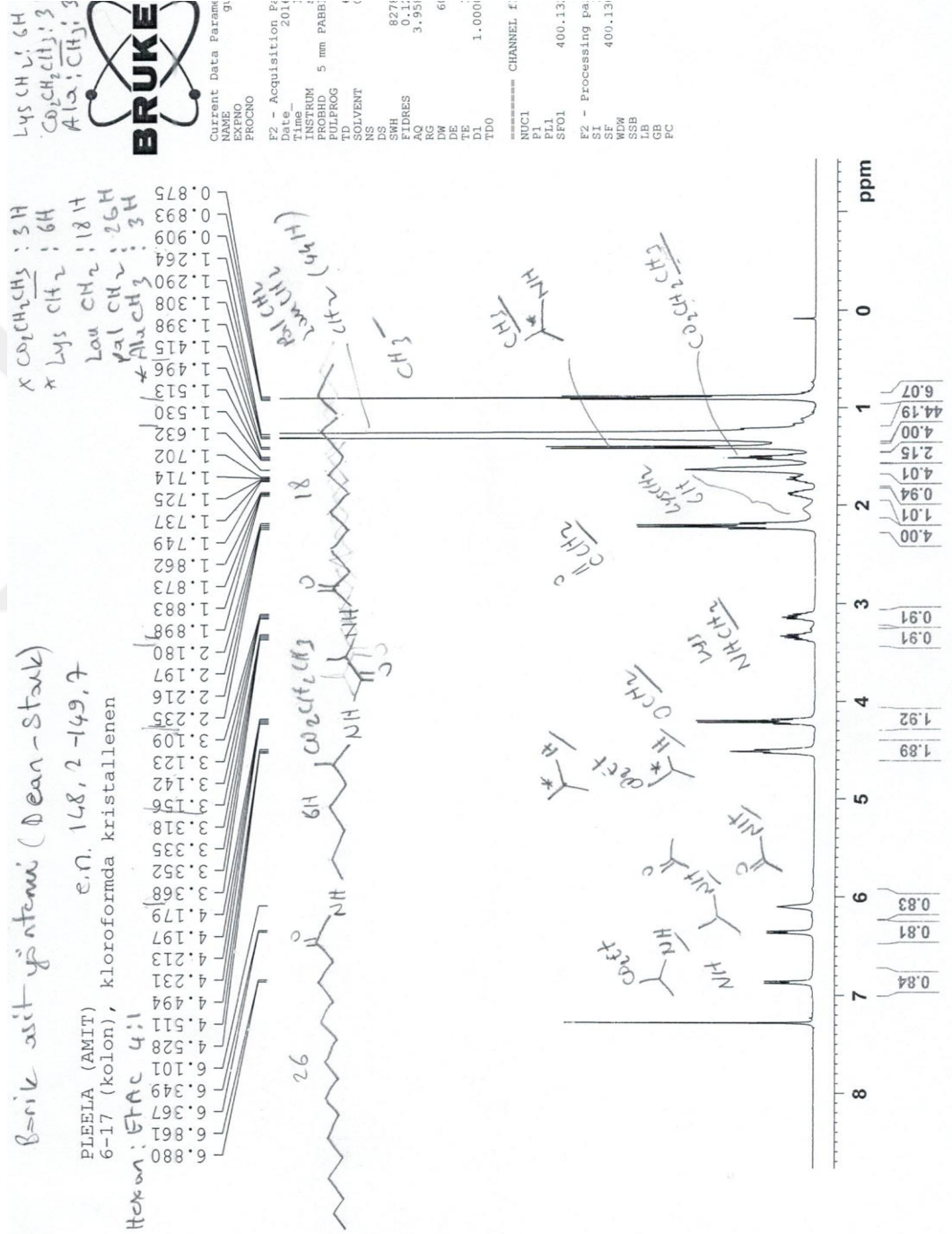
- Singh, V.K., Anis, A., Banerjee, I., Pramanik, K., Bhattacharya, M.K., Pal, K., 2014. Preparation and characterization of novel carbopol based bigels for topical delivery of metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis. **Materials science & engineering: C**, 44 : 151-158.
- Singh, V.K., Banerjee, I., Agarwal, T., Pramanik, K., Bhattacharya, M.K., Pal, K. 2014. Guar gum and sesame oil based novel bigels for controlled drug delivery. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 123:582-592.
- Sinha, VR., Trehan, A. 2003. Biodegradable microspheres for protein delivery. **Journal of Controlled Release**, 90: 261–80.
- Smith, D.K. 2007. Low molecular weight organic gelators. **Tetrahedron**, 63: 7285.
- Smith, A.M., Williams, R.J., Tang, C., Coppo, P., Collins, R.F., Turner, M.L., Saiani, A., Ulijn, R.V. 2008. Fmoc- Diphenylalanine Self Assembles to a Hydrogel via a Novel Architecture Based on π - π Interlocked β -Shee. **Advanced Materials**, 20: 37-41.
- Spevacek, J. 2009. NMR investigations of phase transition in aqueous polymer solutions and gels. **Current Opinion in Colloid Interface & Science**, 14:184–191.
- Suzuki, M.; Yumoto, M.; Kimura, M.; Shirai, H.; Hanabusa, K. Chem. Commun. 2002, 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., Nakajima, Y., Yumoto, M., Kimura, M., Shirai, H., Hanabusa, K. 2004. In situ organogelation at room temperature: direct synthesis of gelators in organic solvents. **Organic Biomolecular Chemistry**, 2: 1155-1159.
- Suzuki, M., Owa, S., Shirai, H., Hanabusa, K. 2006. Poly(dimethylsiloxane)-based polymer organogelators with L-lysine derivatives as a organogelation-causing segment. **Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry**, 44: 3817-3824.
- 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 os supramolecular and conventional polymers. **Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse Germany)** 13: 8193–8200.
- Suzuki, M., Saito, H., Shirai, H., Hanabusa, K., 2007. Supramolecular Organogel Formation Triggered By Acid–Base Interaction In Two-Component System Consisting Of L-Lysine Derivative And Aliphatic Acids. **New Journal of Chemistr**, 31:1654–1660.
- Suzuki, M., Yumoto, M., Shirai, H., Hanabusa, K. 2008. A family of low-molecular-weight organogelators based on N^α,N^ε-diacyl-L-lysine: effect of alkyl chains on their organogelation behaviour. **Tetrahedron**, 64: 10395-10400.
- Suzuki, M., Abe, T., Hanabusa, K. 2010. Polymer organogelators that make supramolecular organogels through physical cross- linking and self-assembly. **Chemical Society Reviews**, 39: 455-463.

- Suzuki, M., Hanabusa, K. 2010. Low-molecular-weight organogelators based on N^{α} -acetyl- N^{ϵ} -dodecyl-L-lysine and their amphiphilic gelation properties. *Journal of Colloid and Interface science*, 341: 69-74.
- Tarun, G., Ajay, B., Bhawana, K., Sunil, K., Ravi, J. 2011. Organogels: Advanced and novel drug delivery system. *Internatinal Research Journal of Pharmacy*, 2(12), 15-21
- Tasaki-Handa, Y., Abe, Y., Ooi, K. 2016. Fabrication of a monolithic cryogel from the cyclohexane organogel of a coordination polymer based on a phosphoester. *RSC Advances*, 6: 71404-71408.
- Tempestini, E., Bucci, M., Mastromartino, V., Gori, M., Tanini, D., Ambrosi, M., Fratini, E., Capperucci, A., Lo Nostro, P. 2017. Organogels from Double-Chained Vitamin C Amphiphilic Derivatives. *Chemphyschem : a European journal of chemical physics and physical chemistry*, 18: 1400-1406.
- Teramoto, N., Shibata, M. 2006. Synthesis and properties of pullulan acetate. Thermal properties, biodegradability, and a semi-clear gel formation in organic solvents. *Carbohydrate Polymers*, 63: 476-481.
- Terech, P., Weiss, R.G. (1997). Low molecular mass gelators of organic liquids and the properties of their gels. *Chemical Reviews*, 97: 3133–3160.
- Tomasini, C., Zanna, N. 2017. Oxazolidinone containing pseudopeptides: Supramolecular materials, fibers, crystals, and gels. *PeptideScience*,
- 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. *European Journal of Chemistry*, 10:5311-5322.
- Van Esch, J.H., Feringa, B.L. 2000. New functional materials based on selfassembling organogels: from serendipity towards design. *Angewandte Chemie International Edition*, 39:2263–6.
- Vierros, S., Sammakorpi, M. 2015. Role of hydration in phosphatidylcholine reverse micelle structure and gelation in cyclohexane: a molecular dynamics study. *Physical chemistry chemical physics : PCCP*, 17: 14951-14960.
- Vintiloiu, A., Leroux, J.C. 2008. Organogels and their use in drug delivery - A review. *Journal of Controlled Release*, 125: 179–192.
- Wadhavane, P.D., Izquierdo, M.A., Galindo, F., Burguete, M.I., Luis, S.V. 2012. Organogelquantum dots hybrid materials displaying fluorescence sensitivity and structural stability towards nitric oxide. *Soft Matter*, 8: 4373-4381.
- Wang, C., Zhang, D. Q., Zhu, D. B. 2005. A Low-Molecular-Mass Gelator with an Electroactive Tetrathiafulvalene Group: Tuning the Gel Formation by Charge-Transfer Interaction and Oxidation. *Journal of the American Chemical Society*, 127 (47): 16372–16373.
- Wang, K., Jia, Q., Han, F., Liu, H., Li, S. 2010. Self-assembled L-alanine derivative organogel as in situ drug delivery implant: characterization, biodegradability, and biocompatibility. *Drug development and industrial pharmacy*, 36:1511-1521.

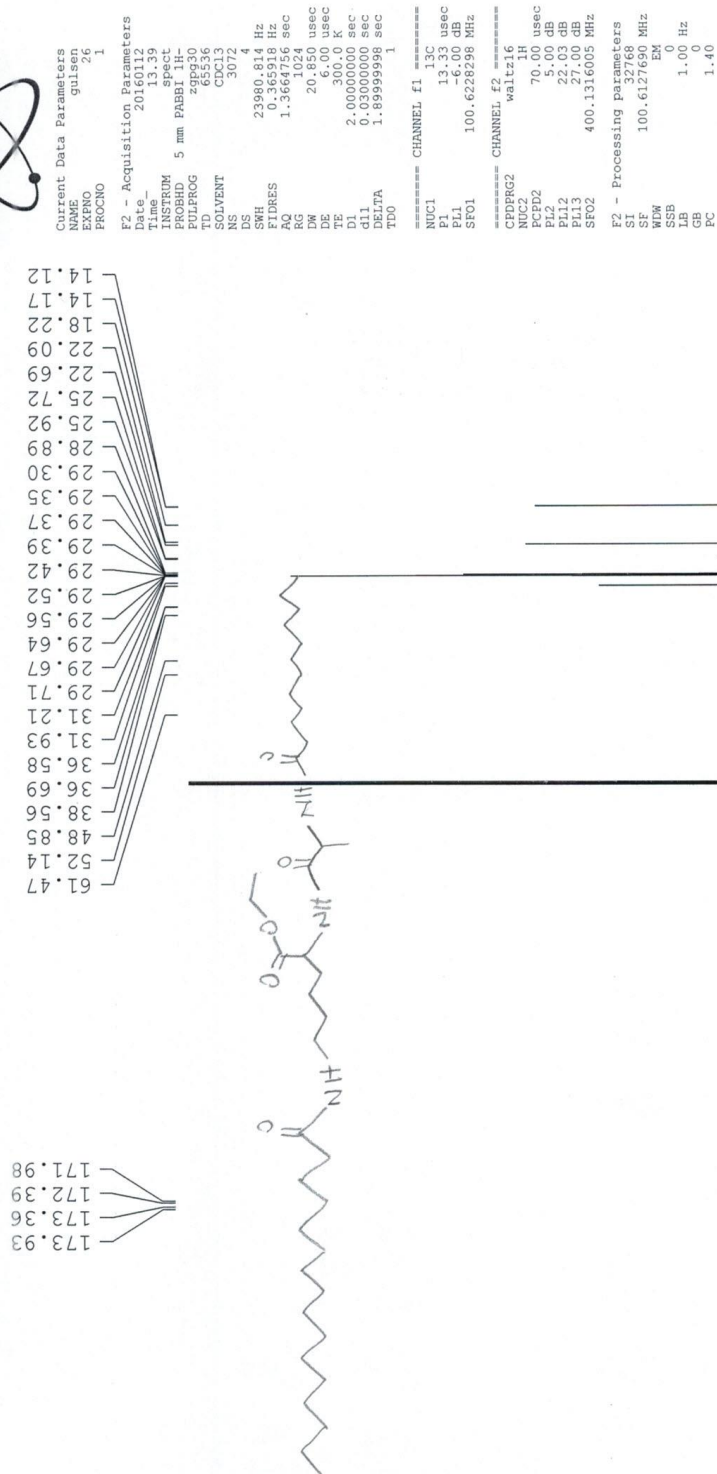
- Wang, Y., Qi, W., Huang, R., Su, R., He, Z. 2014. Jet flow directed supramolecular self-assembly at aqueous liquid–liquid interface. **RSC Advances**, 4: 15340-15347.
- White, B. D., Mallen, J., Arnold, K. A., Fronczek, F. R., Gandour, R. D., Gehrig, L. M. B., Gokel, G. W. 1989. Peptide side-arm derivatives of lariat ethers and bibracchial lariat ethers: syntheses, cation binding properties, and solid state structural data. *J. Org. Chem.* 54: 937-947.
- Wu, J., Yi, T., Shu, T., Yu, M., Zhou, Z., Xu, M., Zhou, Y., Zhang, H., Han, J., Li, F., Huang, C. 2008. Ultrasound Switch and Thermal Self-Repair of Morphology and Surface Wettability in a Cholesterol-Based Self-Assembly System. **Angewandte Chemie**, 120: 1079–1083.
- Yang, Z., Liang, G., Xu, B. 2008. Enzymatic Hydrogelation of Small Molecules. **Accounts of Chemical Research**, 41: 315-326.
- Yang, H., Yi, T., Zhou, Z., Zhou, Y., Wu, J., Xu, M., Li, F., Huang, C. 2007. Switchable Fluorescent Organogels and Mesomorphic Superstructure Based on Naphthalene Derivatives. **Langmuir**, 23: 8224-8230.
- Yang, C., Sun, M., Wang, X., Wang, G. 2015. A Novel Flexible Supercapacitor Based on Cross-Linked PVDF-HFP Porous Organogel Electrolyte and Carbon Nanotube Paper/ π -Conjugated Polymer Film Electrodes. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, 3:2067-2076.
- Yu, H., Shi, K., Liu, D., Huang, Q. 2012. Development of a food-grade organogel with high bioaccessibility and loading of curcuminoids. **Food chemistry**, 131: 48- 54.
- Yu, G., Yan, X., Han, C., Huang, F. 2013. Characterization of supramolecular gels. **Chemical Society Reviews**, 42 (2013): 6697-6722.
- Zhang, Y., Gu, H., Yang, Z., Xu, B. 2003. Supramolecular Hydrogels Respond to Ligand–Receptor Interaction. **Journal of the American Chemical Society**, 125 (45): 13680–13681.
- Zhang, T., Guo, Q. 2014. Polyoxometalate-based hybrid organogels prepared from a triblock copolymer via charge-driven assembly. **RSC Advances**, 4 : 35055-35058.
- Zhang, T., Wu, Y., Xu, Z., Guo, Q. 2014. Hybrid high internal phase emulsion (HIPE) organogels with oil separation properties. **Chemical Communications**, 50: 13821-13824.
- Zhou, S. L., Matsumoto, S., Tian, H. D., Yamane, H., Ojida, A., Kiyonaka, S., Hamachi, I., 2005. pH-Responsive Shrinkage/Swelling of a Supramolecular Hydrogel Composed of Two Small Amphiphilic Molecules. **Chemistry A European Journal**, 11: 1130–1136.
- Zurcher, D.M., McNeil, A.J. 2015. Tools for Identifying Gelator Scaffolds and Solvents. **The Journal of Organic Chemistry**, 80 (5): 2473–2478
- Xu, X., Ayyagari, M., Tata, M., John, V. T., McPherson, G. L. 1993. Formation of novel organogels by the addition of phenols to AOT Micelles in isooctane. **The Journal of Organic Chemistry**, 97: 11350–11353.
- Xu, H., Das, A.K., Horie, M., Shaik, M.S., Smith, A.M., Luo, Y., Lu, X., Collins, R., Liem, S.Y., Song, A., Popelier, P.L.A., Turner, M.L., Xiao, P., Kinloch, I.A., Ulijn, R.V. 2010. An investigation of the conductivity of peptide nanotube networks prepared by enzyme-triggered self-assembly. **Nanoscale** , 2: 960-966.

EKLER: NMR, IR VE MS SPEKTRUMLARI

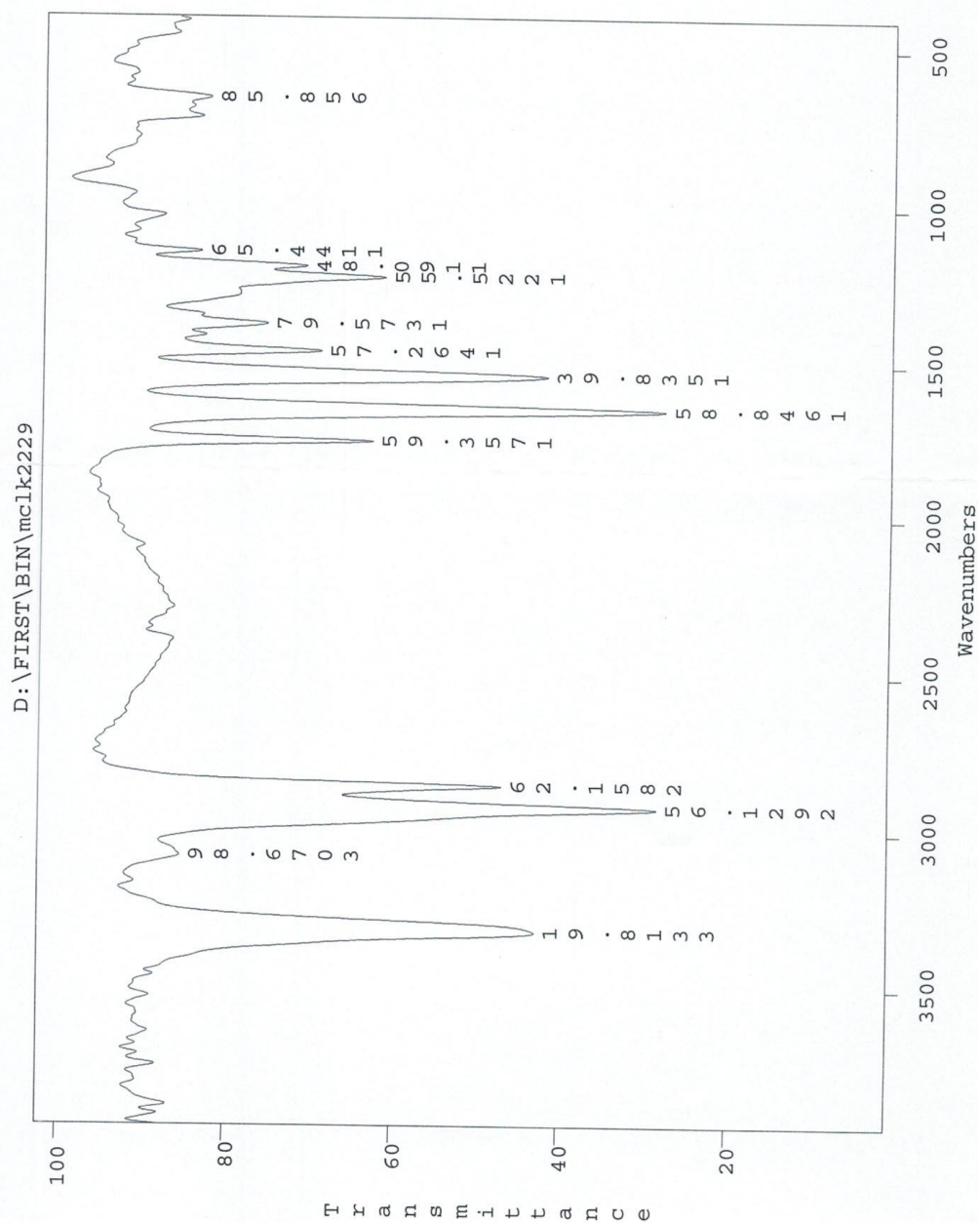
D1 JELATÖRÜNÜN NMR, IR VE MS SPEKTRUMLARI

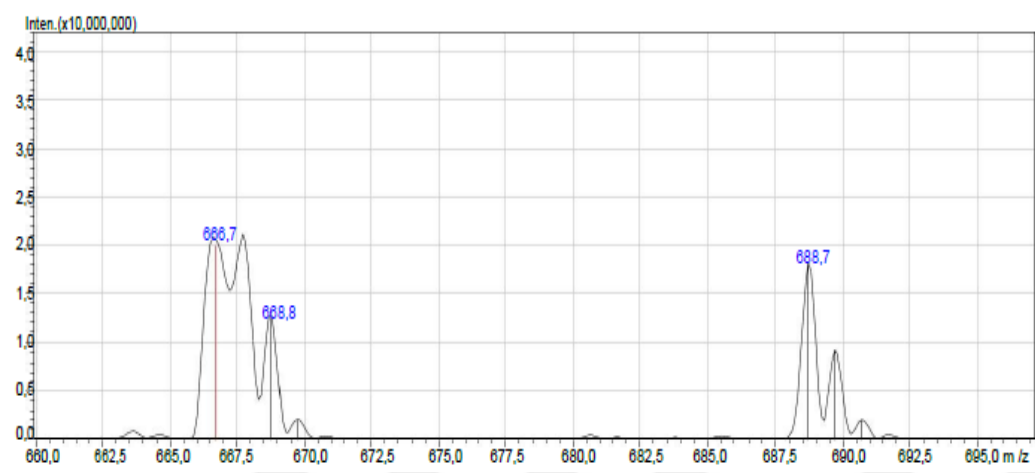
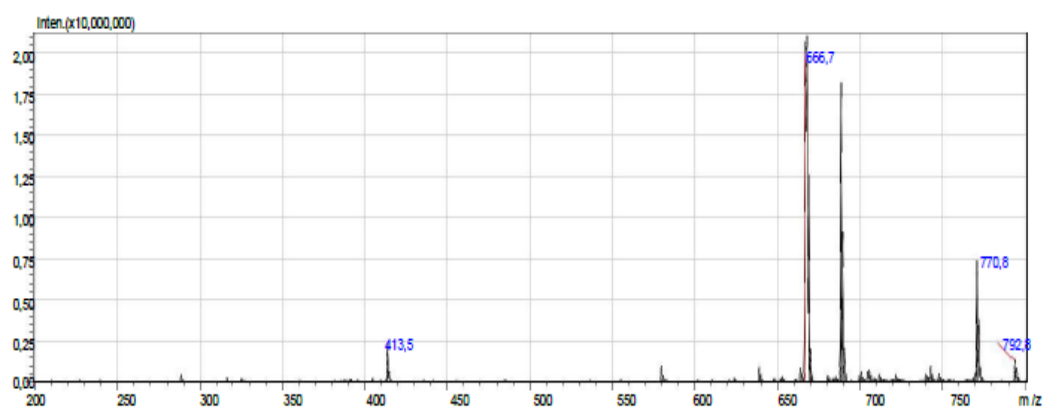


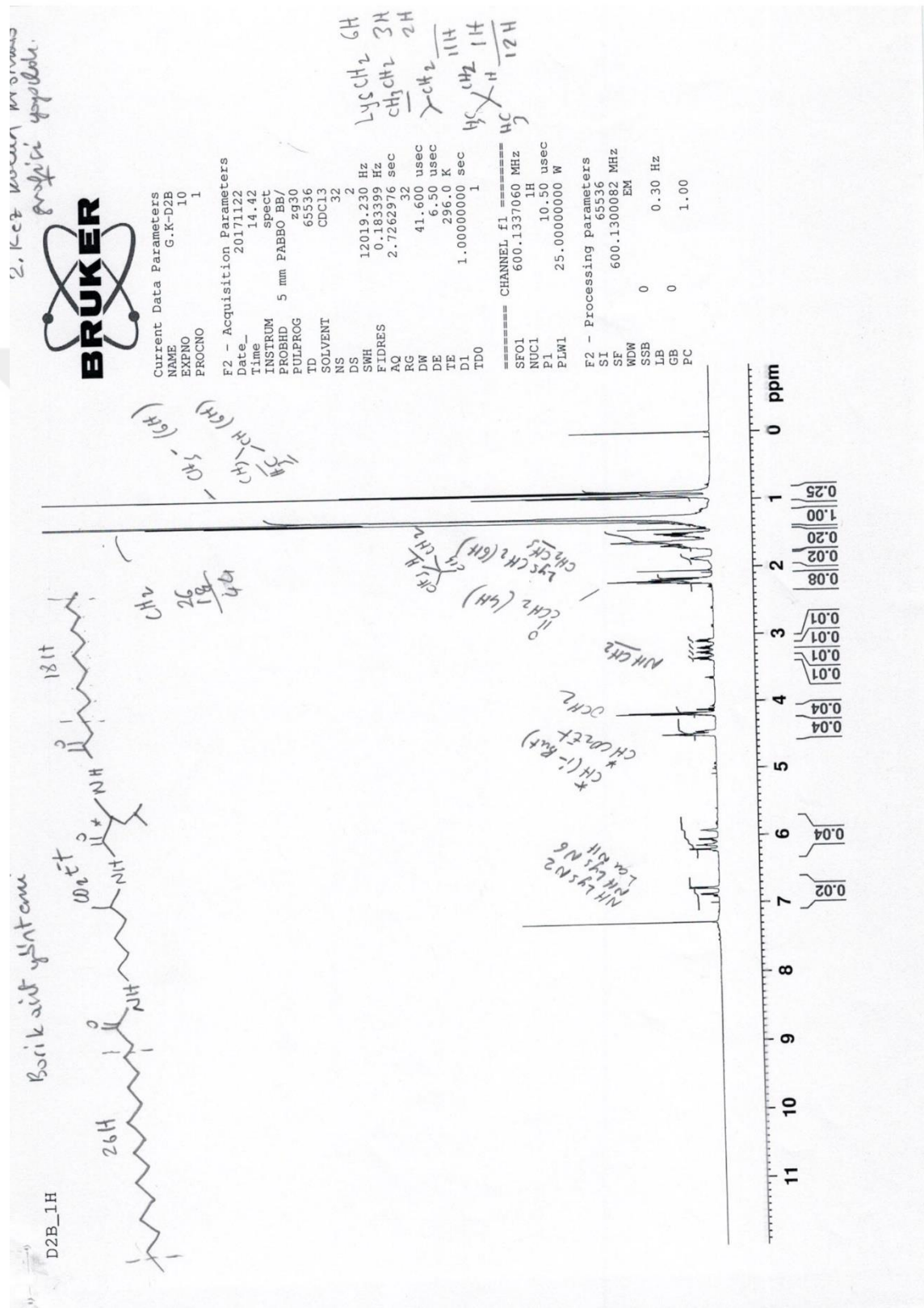
PLEELA (AMIT)
6-17 (kolon), kloroformda kristallenen



PLELA





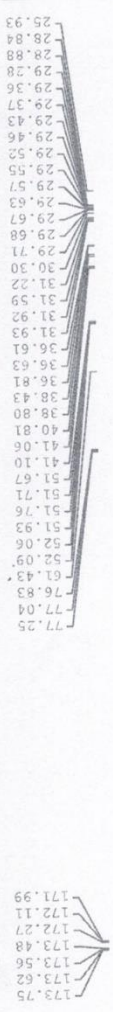


2 ket wolon
sajogstunon

34C-195C bulunan

H₂B₂ pinteru

D2B_13C_Decoupled



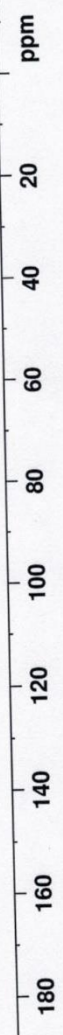
Current Data Parameters
NAME G.K-D2B
EXPNO 20
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20171127
Time 14.22
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl₃
NS 2569
DS 4
SWH 36057.691 Hz
FIDRES 0.550197 Hz
AQ 0.9087659 sec
RG 2050
DW 13.867 usec
DE 6.50 usec
TE 296.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

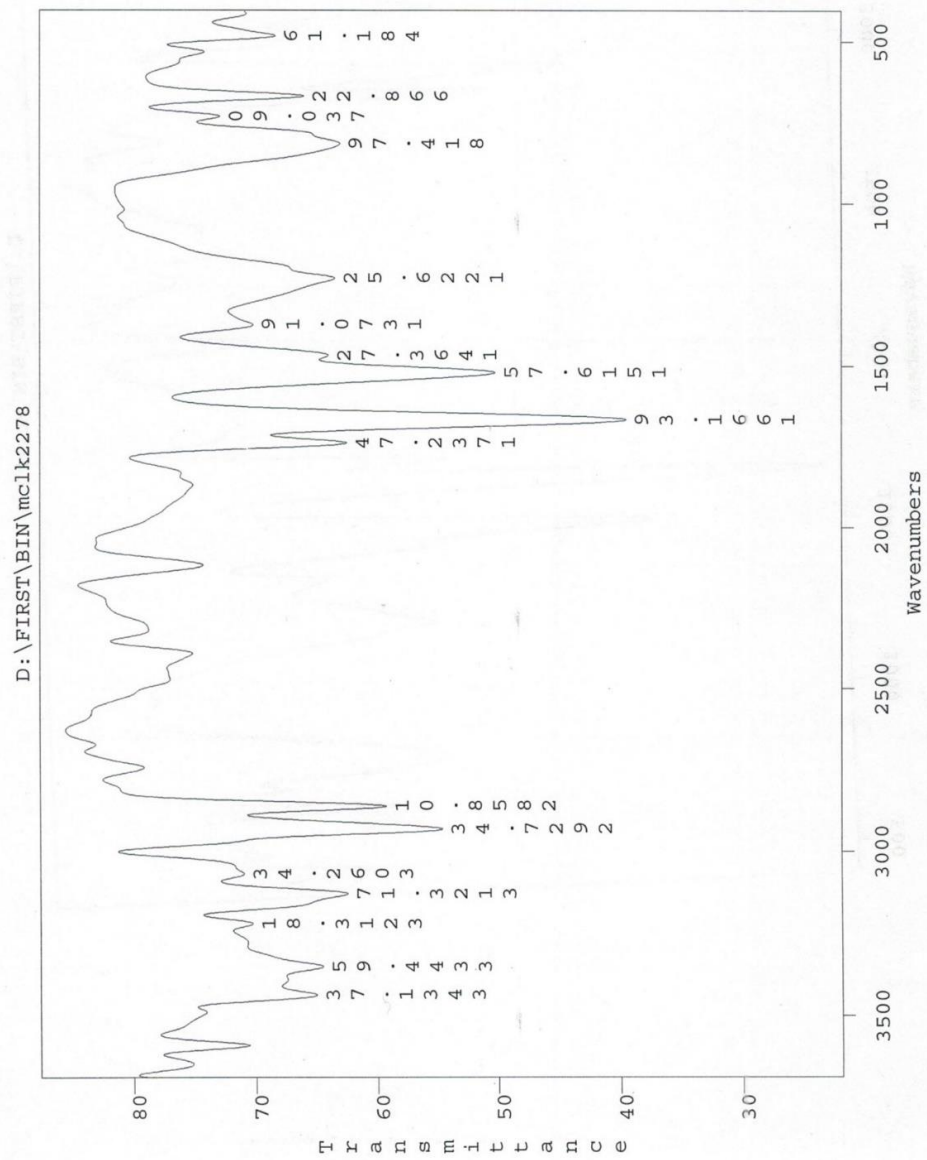
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 150.9178981 MHz
NUC1 13C
P1 10.50 usec
PLW1 100.00000000 W

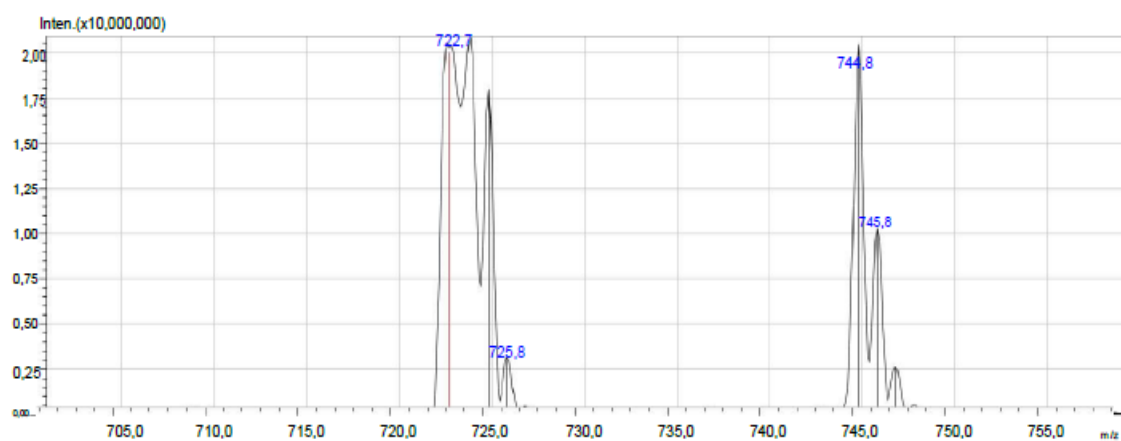
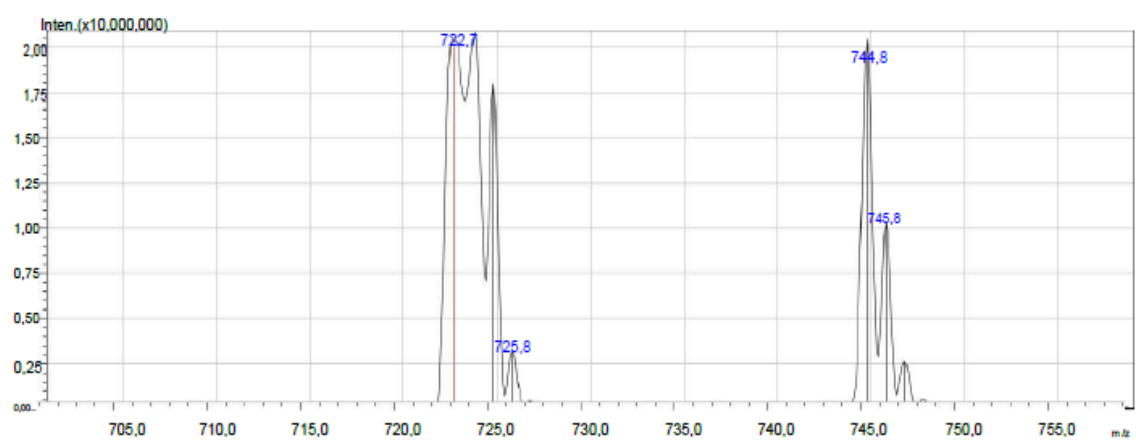
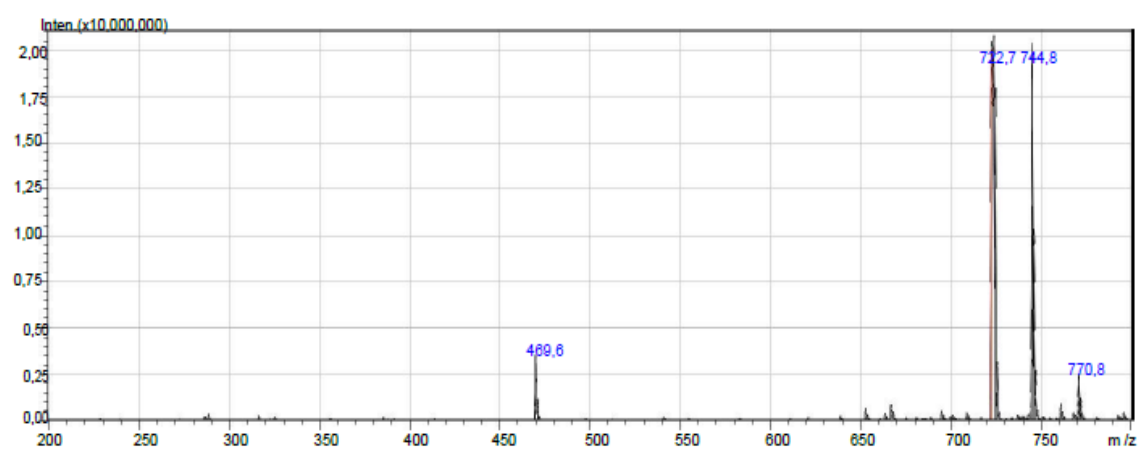
===== CHANNEL f2 =====
SFO2 600.1324005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 70.00 usec
PLW2 25.00000000 W
PLW12 0.58250000 W
PLW13 0.28292999 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 150.9028085 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



D₂ H₂O₂ CAC¹³





D2EM_1H
103-105

(2. kez végeltm azaz újran)
metil-etec kristalízsgom

BRUKER

Current Data Parameters
NAME G.R-DZEM
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20171227
Time 13.41
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm FAPBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl₃
NS 64
DS 2
SWH 12019.230 Hz
FIDRES 0.183399 Hz
AQ 2.7262976 sec
RG 57
DW 41.600 usec
DE 6.50 usec
TE 296.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SF01 600.1337060 MHz
NUC1 ¹H
P1 10.50 usec
PLW1 25.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 600.1300089 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

0.97
5.84
6.81

ppm

0.54
0.99
1.02
1.00
1.36
2.40
0.97
5.84
2.73
6.39

CH₃ (6H)
CH₃-C (6H)
CH₃ (6H)
CH₃ (6H)
CH₃ (6H)
CH₃ (6H)
CH₃ (6H)

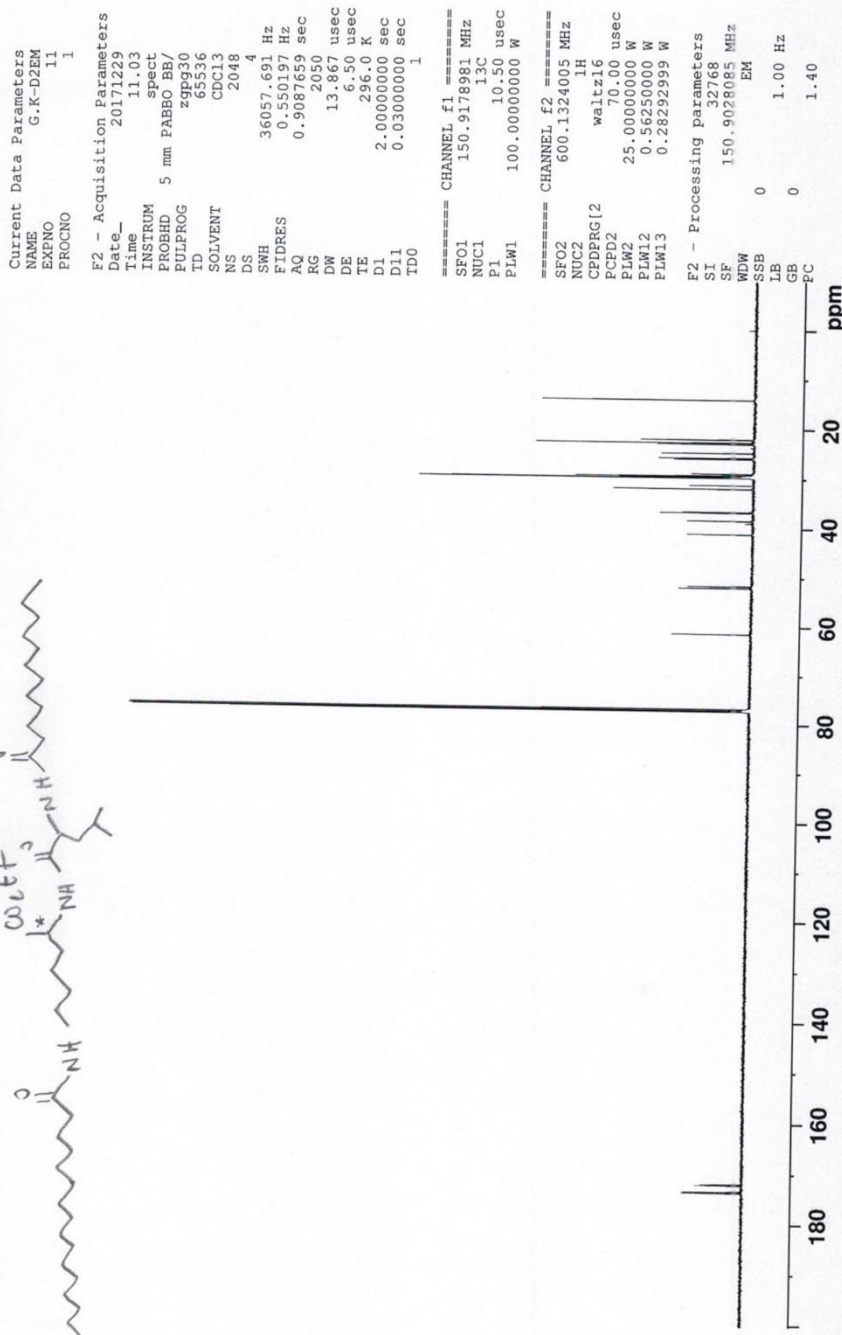
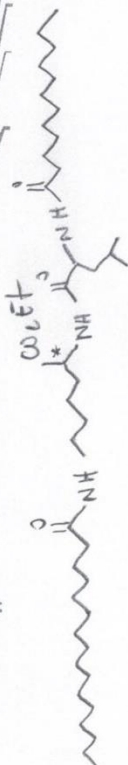
D2EM_13C_Decoupled

EDC y¹1 fani
MeOH kristallindimesi

173.73
173.52
173.41
172.21
171.99

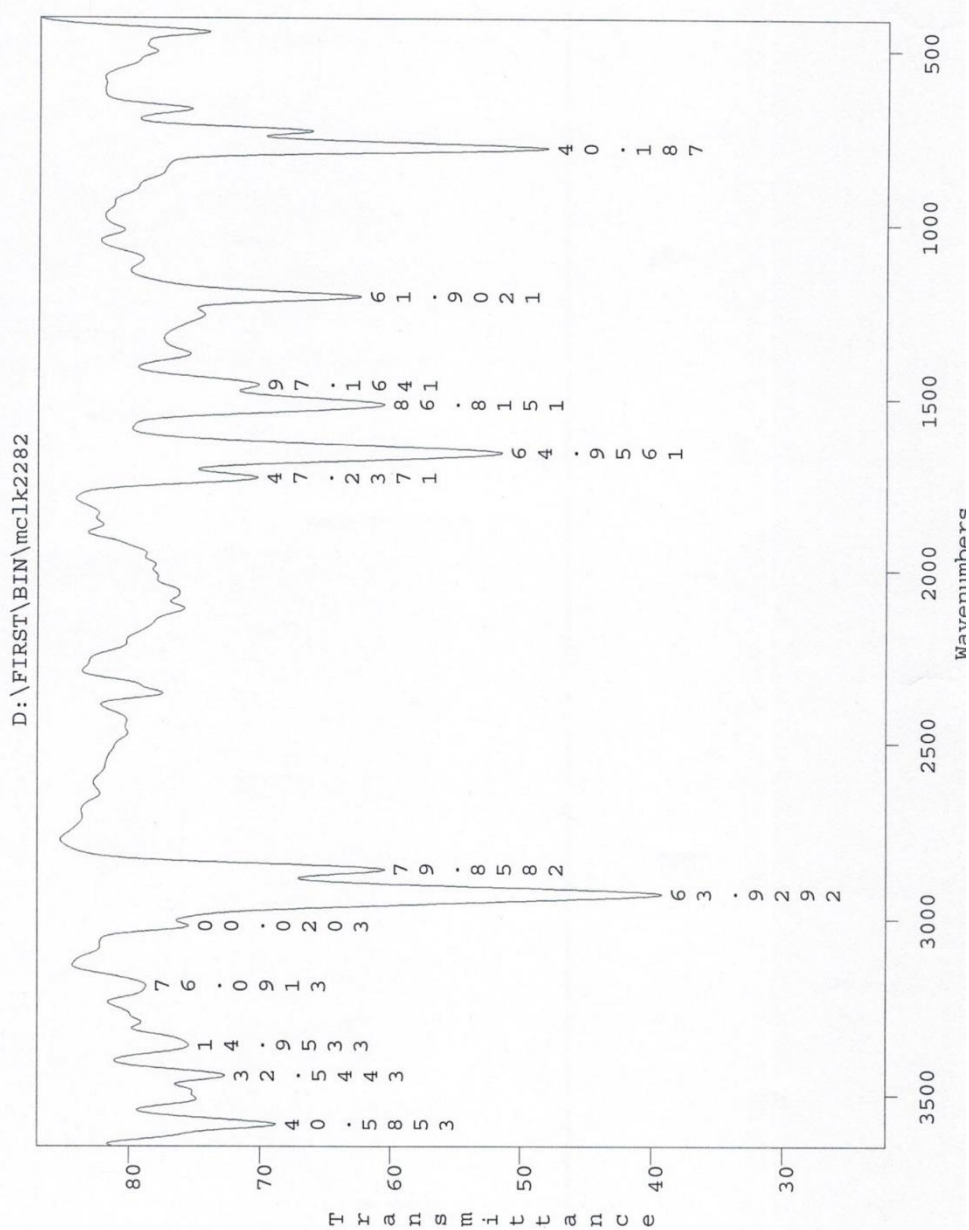
77.24
77.03
76.82
61.44
52.09
51.77
41.13
38.96
38.43
36.89
36.83
36.53
31.93
31.92
31.22
29.72
29.70
29.68
29.64
29.57
29.54
29.46
29.43
29.38
29.28
29.06
28.90
25.93
25.87
25.77
24.77
23.67

34C/29 buleron



FDc(CH₂)₁₂

e.n. 103-105°C



D3 JELATÖRÜNÜN NMR, IR VE MS SPEKTRUMLARI

N^o palmitoil-L-lisin etil ester - N-Lamoiil-fenil alanin amide

EDC (1)-etanolden kristallenen

Benzotriazol yöntemi (Elusivent bat ve EDC.HU)

PLEELFA c.n. 144,4-146,1°

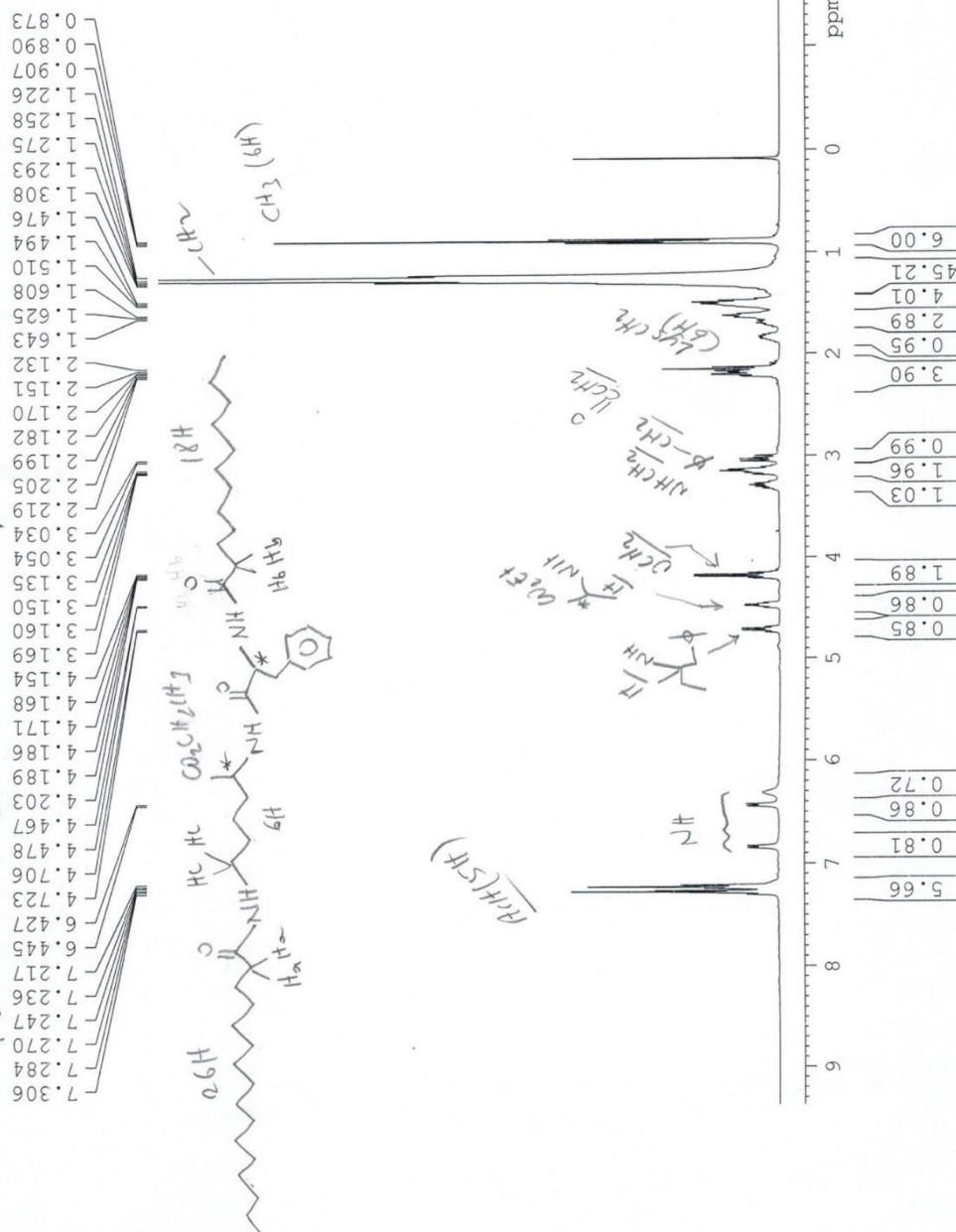


Current Data Parameters
NAME guisen
EXPNO 29
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20160201
Time 11.37
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm EABBI 1H-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 12
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.126314 Hz
AQ 3.9584243 sec
RG 5.7
DE 60.400 usec
TE 300.2 K
D1 3.00 sec
D2 1.00 sec
TD0 1

CHANNEL f1
NUC1 1H
P1 9.85 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Low CH₂ 18 H
pal CH₂ 26.14
CH₂ 3
47
Lys CH₂ 6
53



PLÉELFA

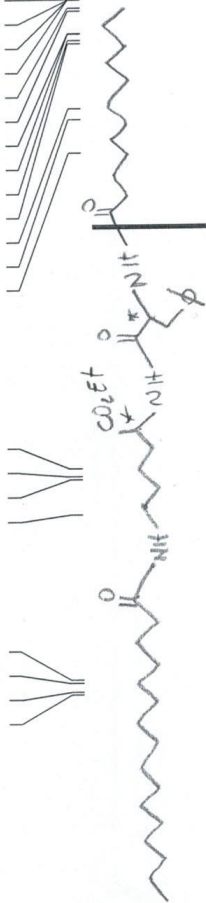
EDC (3)-etanolden kristallinen



14.14
14.18
22.04
22.71
25.66
25.96
28.83
29.18
29.38
29.44
29.50
29.57
29.65
29.68
29.72
31.34
31.94
36.56
36.67
37.99
38.69
52.18
54.43
61.48

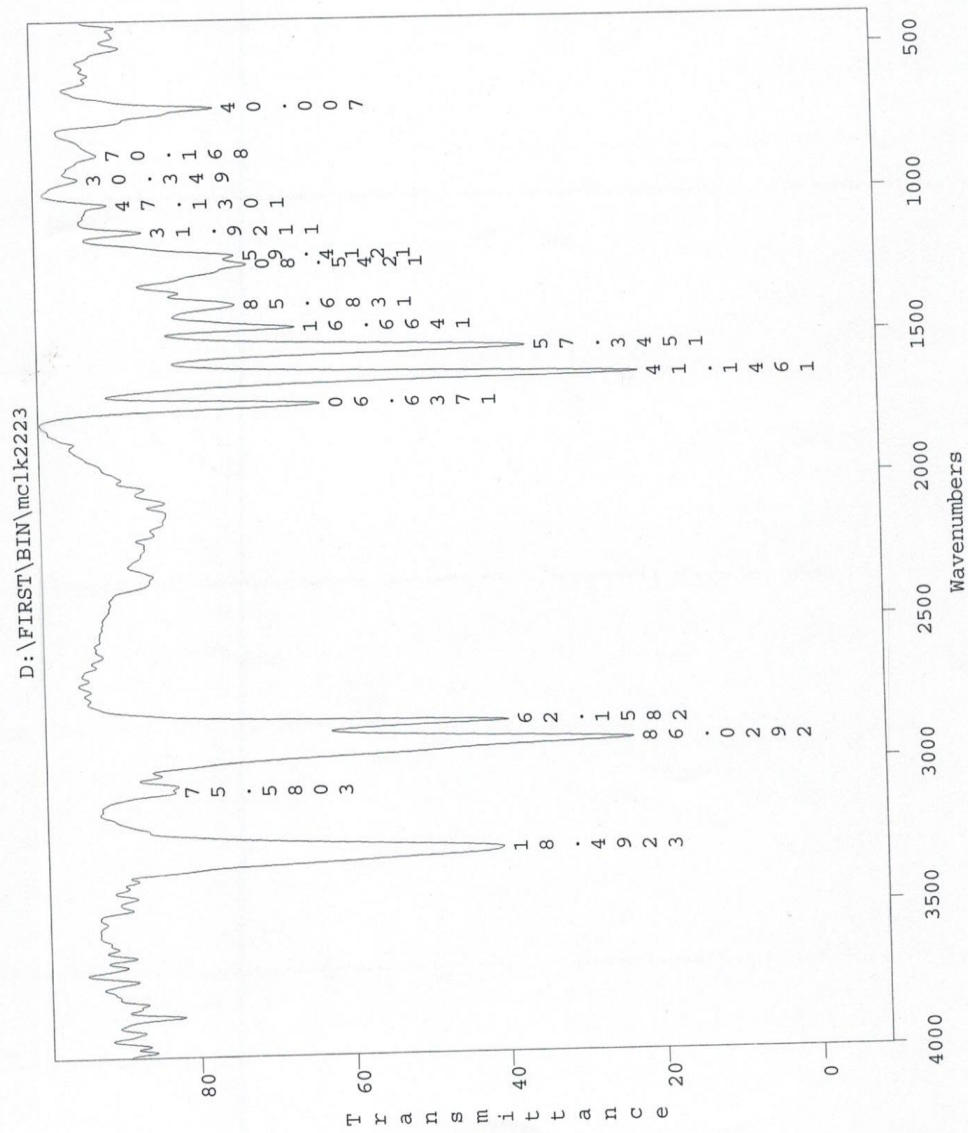
127.00
128.61
129.26
136.48
170.98
171.67
173.51
174.09

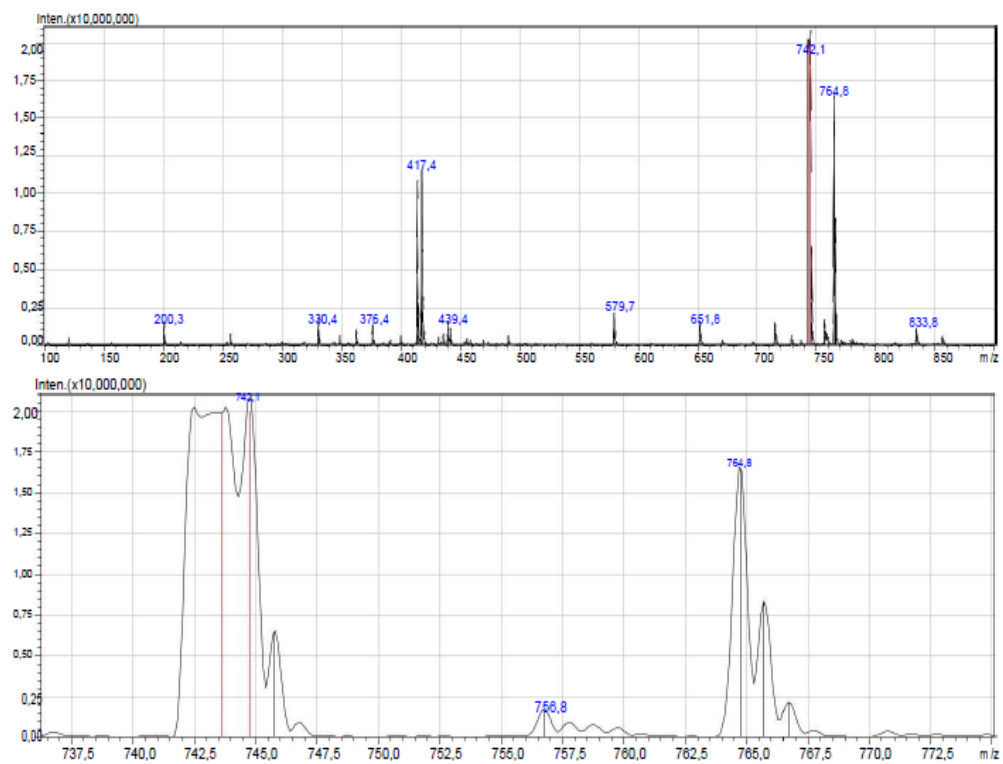
Current Data Parameters
NAME guisen
EXPNO 32
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
File 20160201
Time 23:59
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI 1H-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 10240
DS 4
SWH 23980.814 Hz
FIDRES 0.365918 Hz
AQ 1.364155 sec
RG 1024
FM 20.850 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 2.0000000 sec
d11 0.0000000 sec
DELTA 1.8999998 sec
TD0 1
CHANNEL F1
NUC1 13C
P1 13.33 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 100.628298 MHz
CHANNEL F2
waitz16
PCPD2 70.00 usec
PL2 5.00 dB
PL12 22.03 dB
PL13 27.00 dB
SFO2 400.1316005 MHz
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6127690 MHz
WDW EM
SSB 0
GB 1.00 Hz
PC 1.40



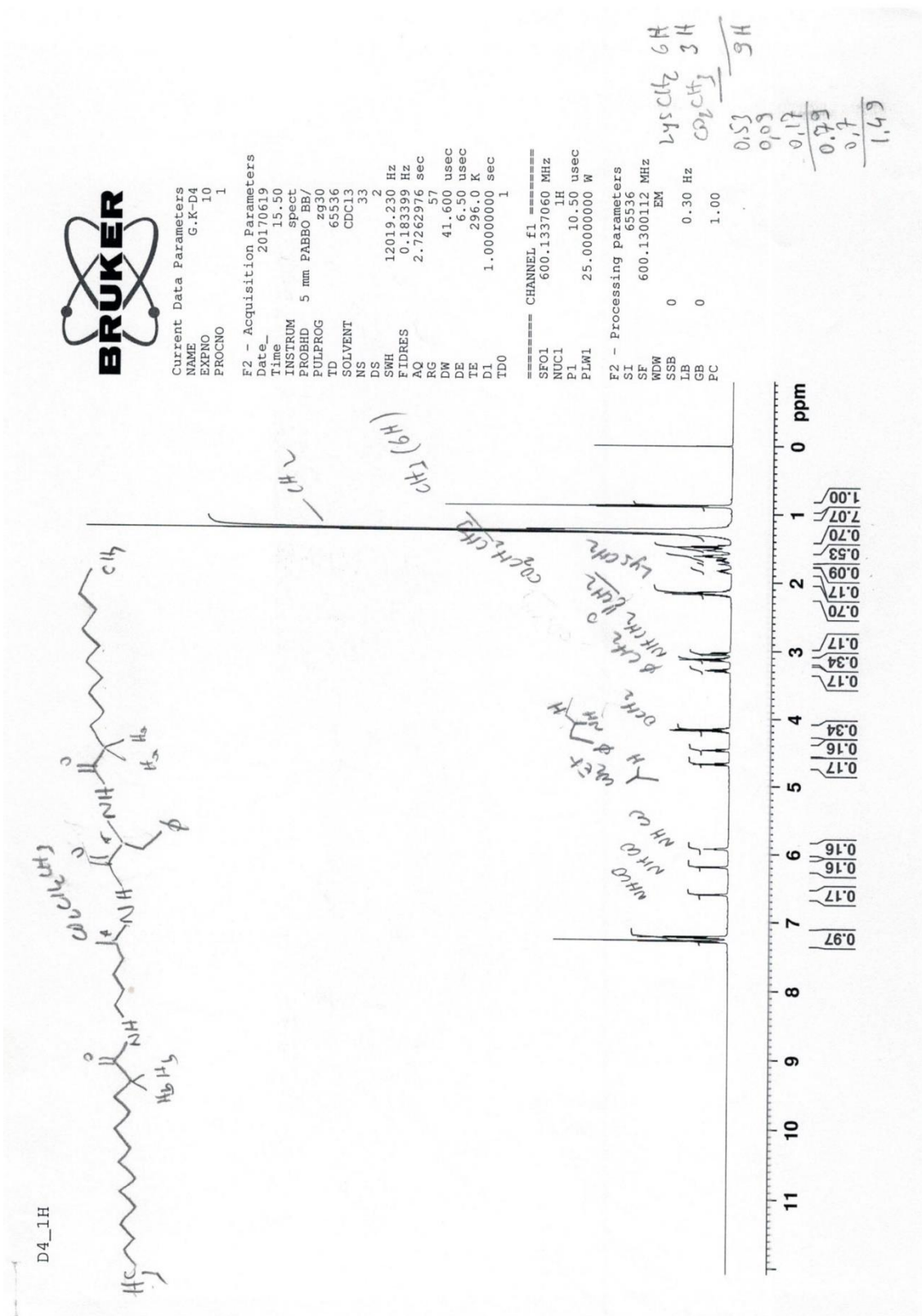
180 160 140 120 100 80 60 40 20 0 ppm

PLEEFA

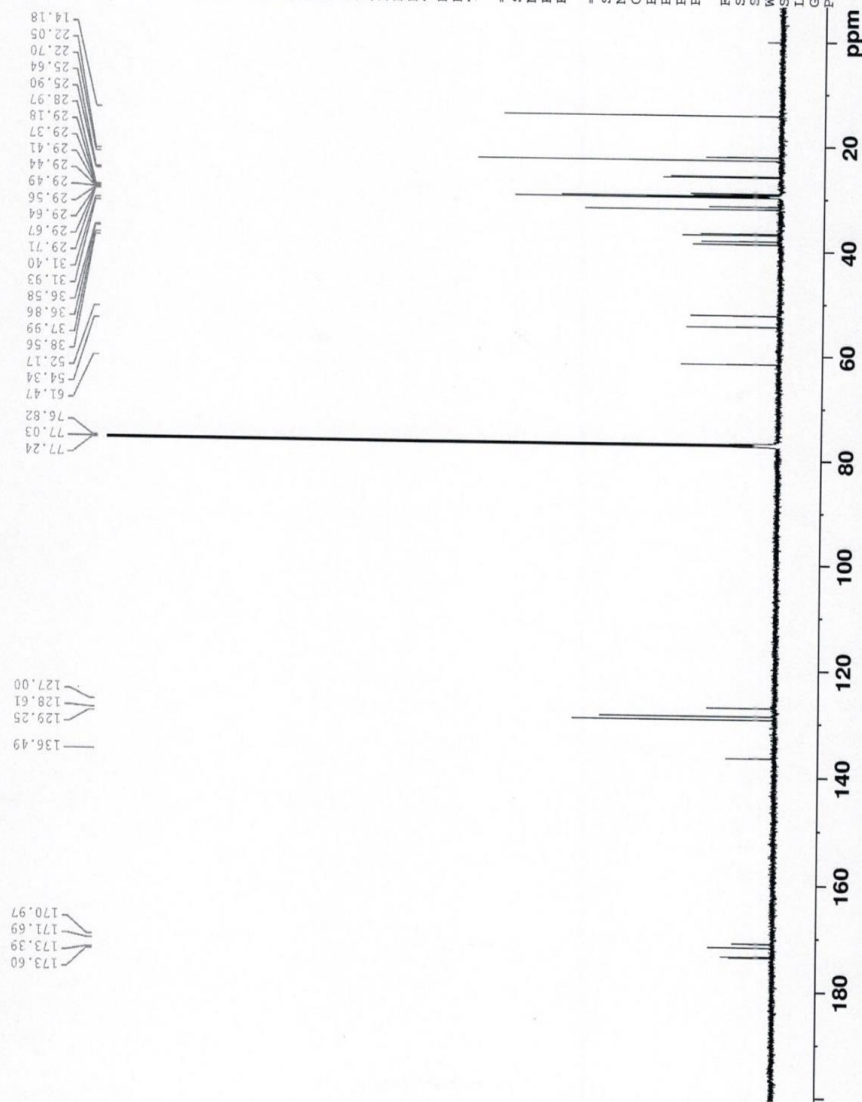




D4 JELATÖRÜNÜN NMR, IR VE MS SPEKTRUMLARI



d4_13C_Decoupled



Current Data Parameters
NAME G.K-D4
EXPNO 11
PROCNO 1

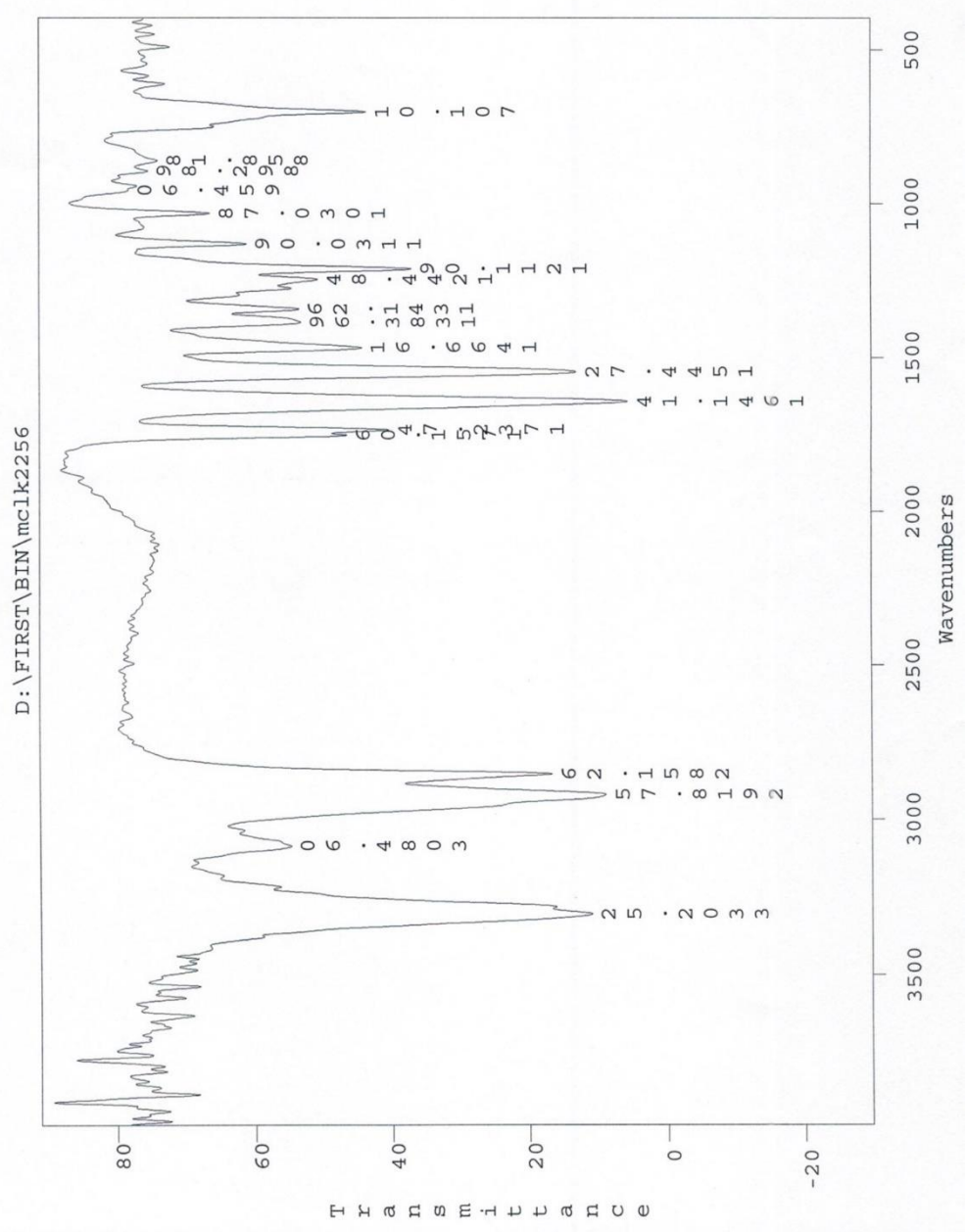
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170621
Time 11.01
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1994
DS 4
SWH 36057.691 Hz
FIDRES 0.550197 Hz
AQ 0.9087659 sec
RG 2050
DW 13.867 usec
DE 6.50 usec
TE 296.0 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 sec
TD0 1

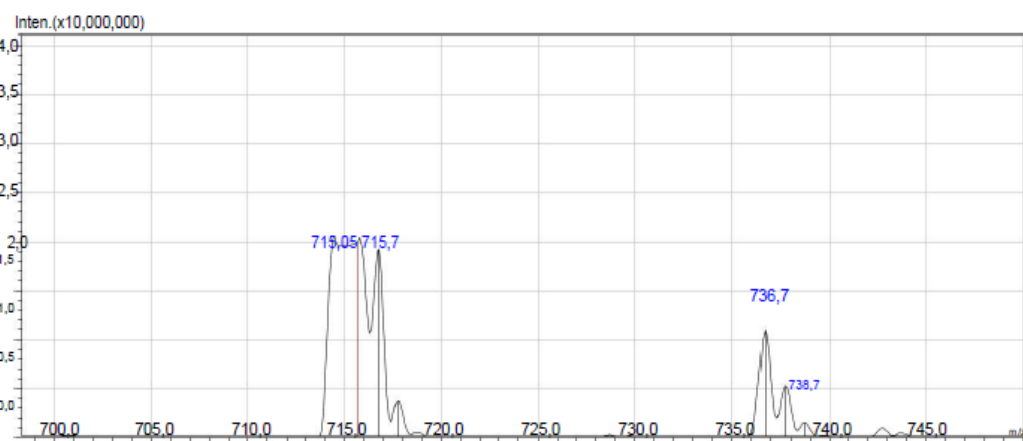
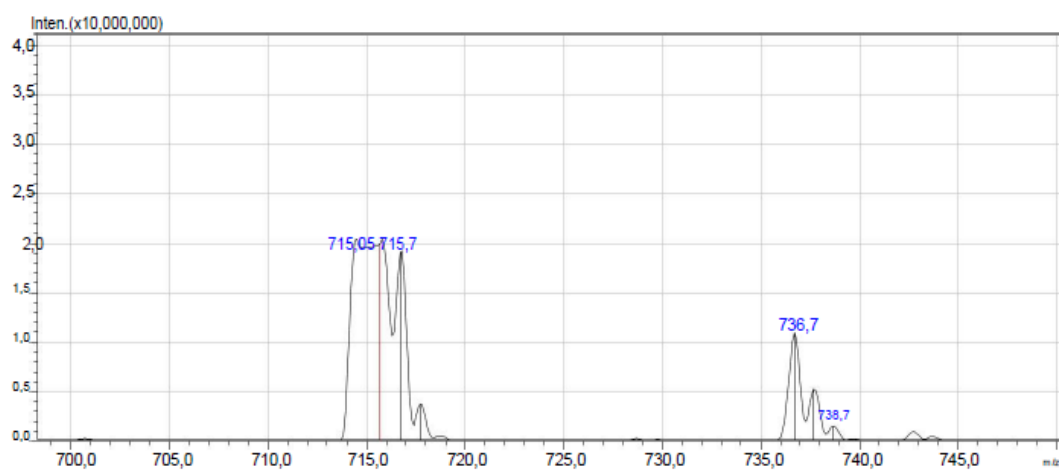
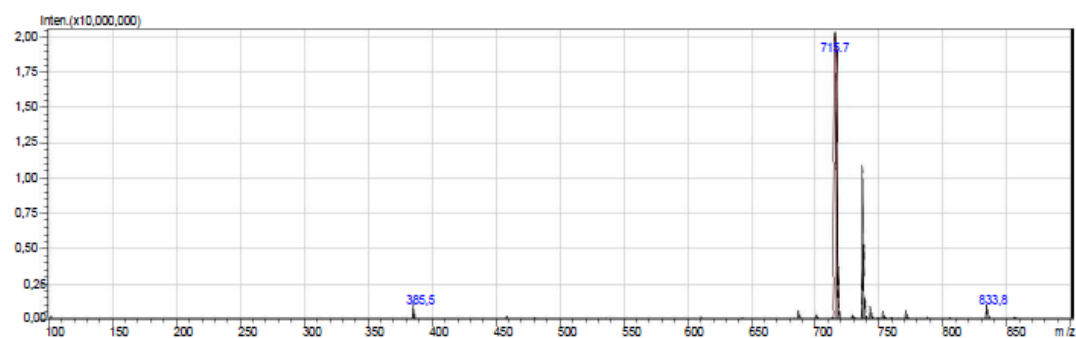
CHANNEL f1
SFO1 150.9178981 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 100.0000000 W

CHANNEL f2
SFO2 600.1324005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 70.00 usec
PLW2 25.0000000 W
PLW12 0.5625000 W
PLW13 0.2829299 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 150.9026063 MHz
EM
WDW 0
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

D₄ (mL/LFA)





geni Maltotetra

exn.

D5_1H

CCCCCCCCCCCCCCCC(=O)N[C@@H](CCCCCCCC)C(=O)N[C@@H](COC(=O)CCCCCCCC)C(=O)N[C@@H](CCCCCCCC)C(=O)N

BRUKER

Current Data Parameters
NAME G.K-D5
EXPNO 20
PROCNO 1

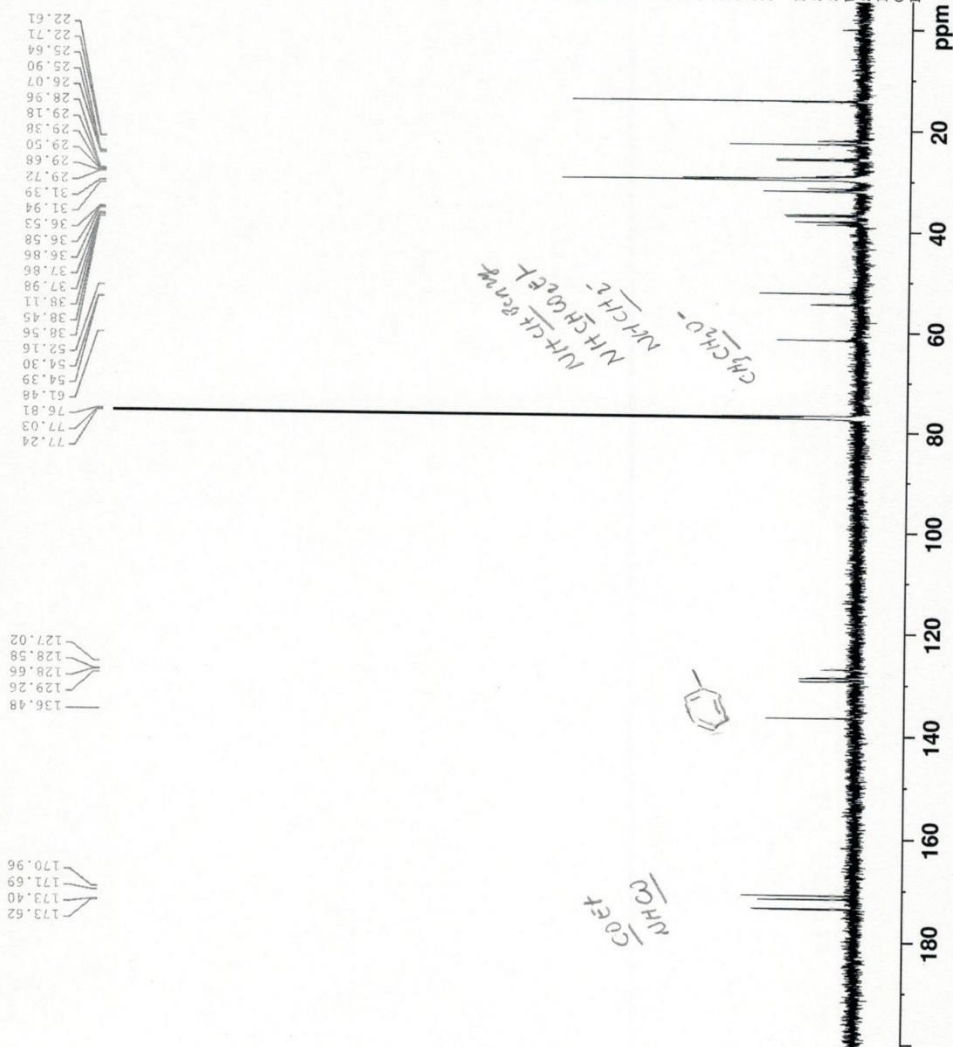
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20170524
Time 15.18
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 65536
ID
SOLVENT CDCl3
NS 64
DS 2
SWH 12019.230 Hz
FIDRES 0.183399 Hz
AQ 2.7262976 sec
RG 71.8
DW 41.600 usec
DE 6.50 usec
TE 295.9 K
D1 1.00000000 sec
D11
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 600.1337060 MHz
NUC1 1H
P1 10.50 usec
PLW1 25.00000000 W

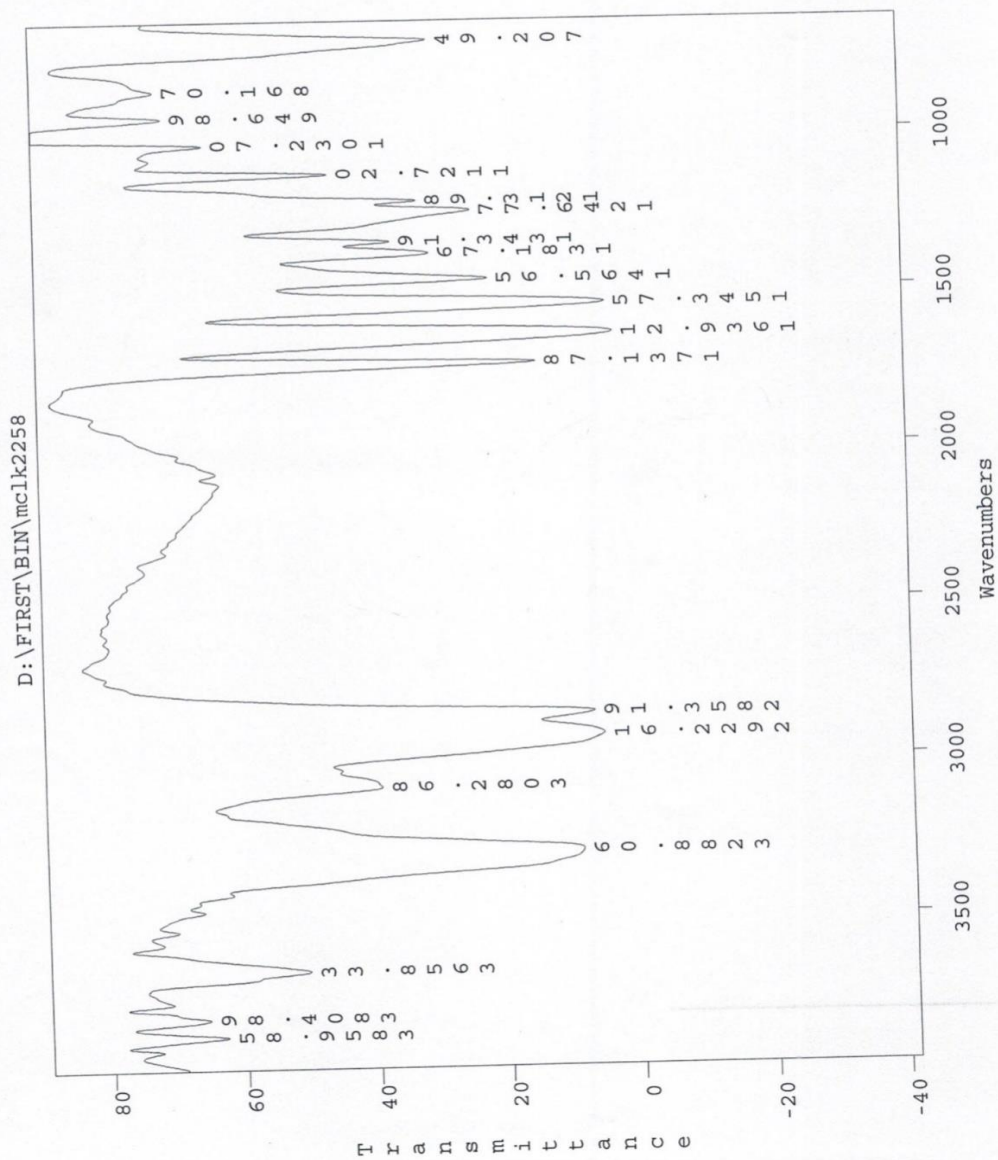
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 600.1300118 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
FC 1.00

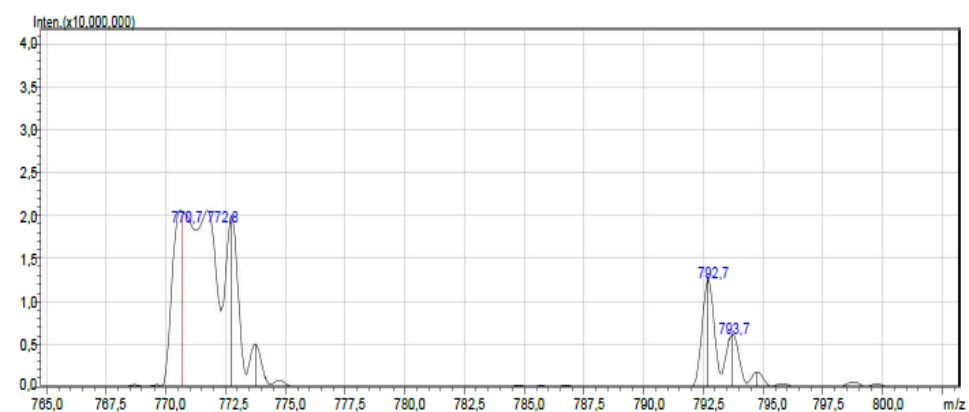
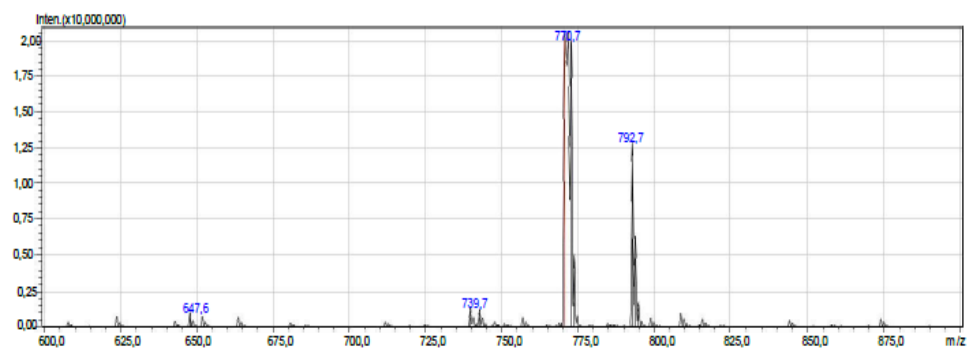
1.00
8.34
1.79
0.68
0.17
0.32
0.17
0.34
0.16
0.16
0.16
0.16
1.05

ppm



D5 (PL/MFA)

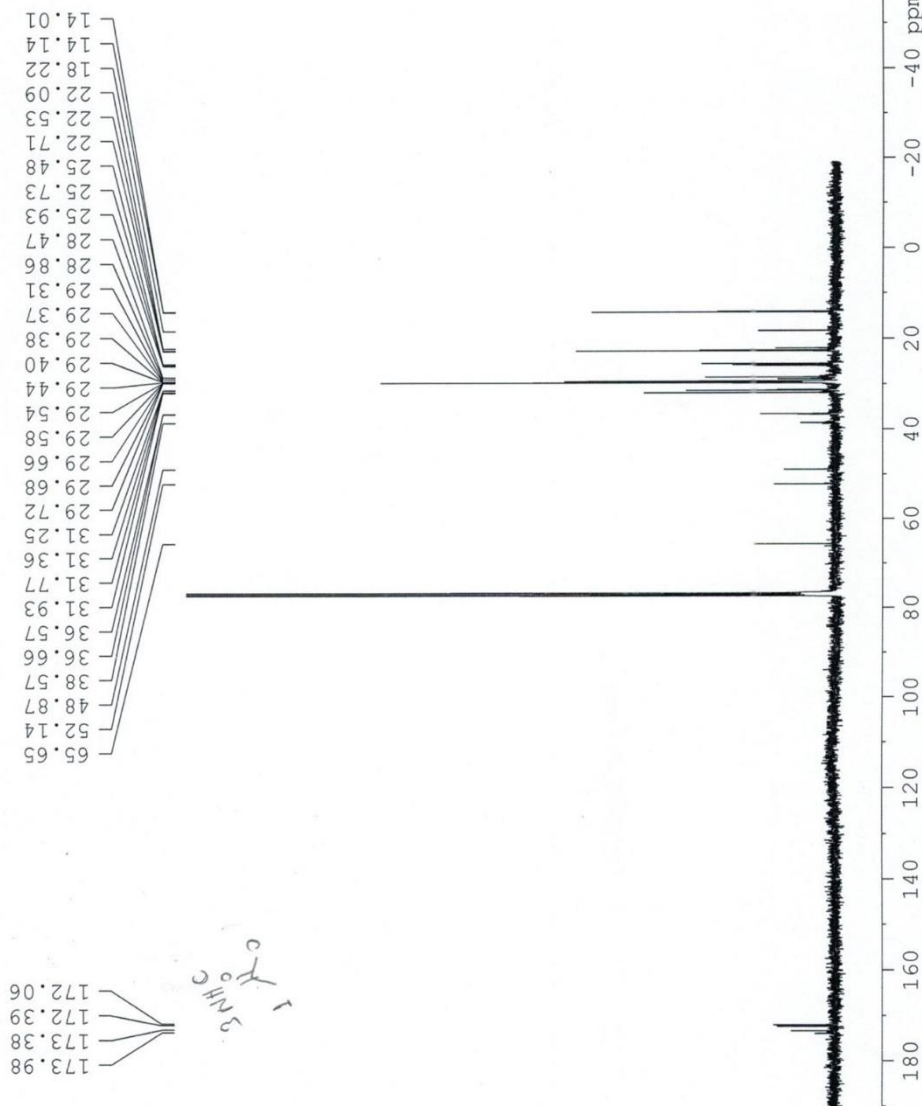




N⁶-palmitoil-L-Li in heptilester - 1-unsat alkanon anilide' (Dean Stark H₂B₂ g-fenteris)
e.n. 128,2-130°C



hegzan-CHCl3 sonrasi etanoliden kristallenen
PLLHLA (Amit)



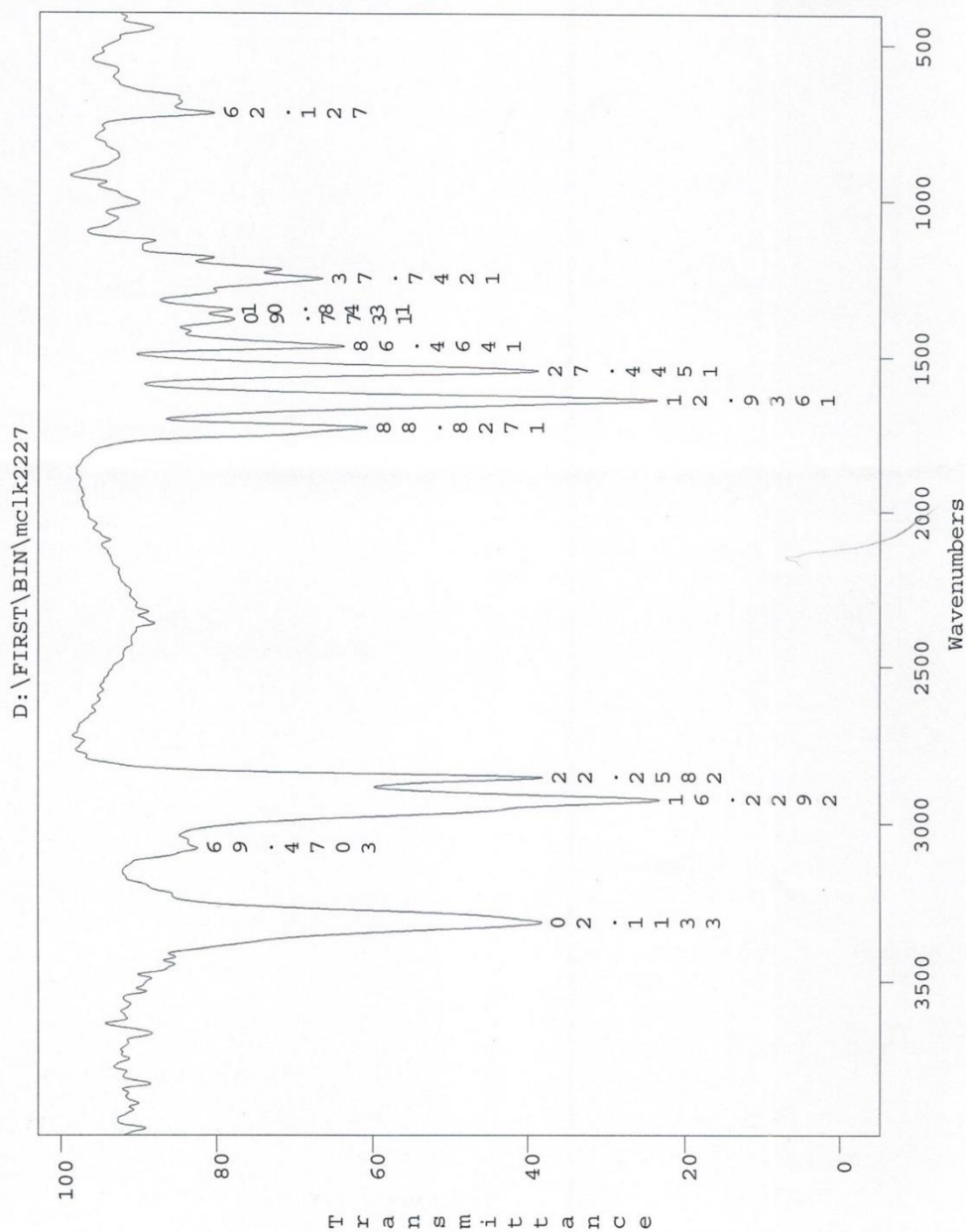
Current Data Parameters
Date_ 20160201
Time_ 14:08
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO-1H
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 2125
DS 4
SWH 23980.814 Hz
FIDRES 0.365918 Hz
AQ 1.3664756 sec
RG 456.1
LW 20.850 usec
TE 300.0 K
DE 300.0 usec
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TDO 1

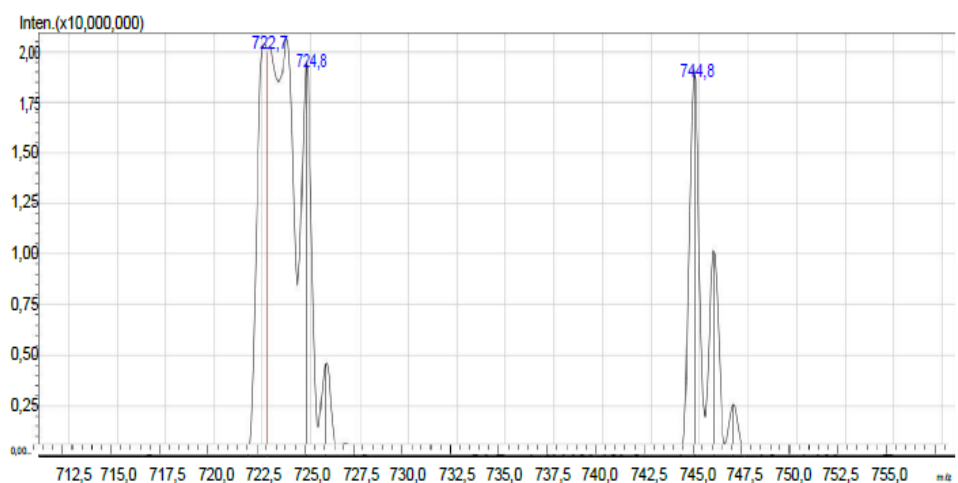
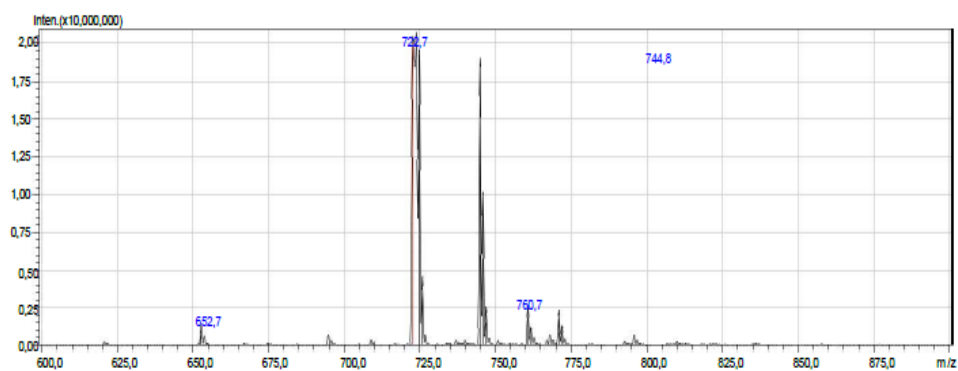
CHANNEL f1 13C
NUC1 13C
P1 13.33 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 100.628298 MHz

CHANNEL f2 waltz16
CFDPRG2
NUC2 1H
PCPD2 70.00 usec
PL2 5.00 dB
PL12 27.00 dB
PL13 27.00 dB
SFO2 400.1316005 MHz

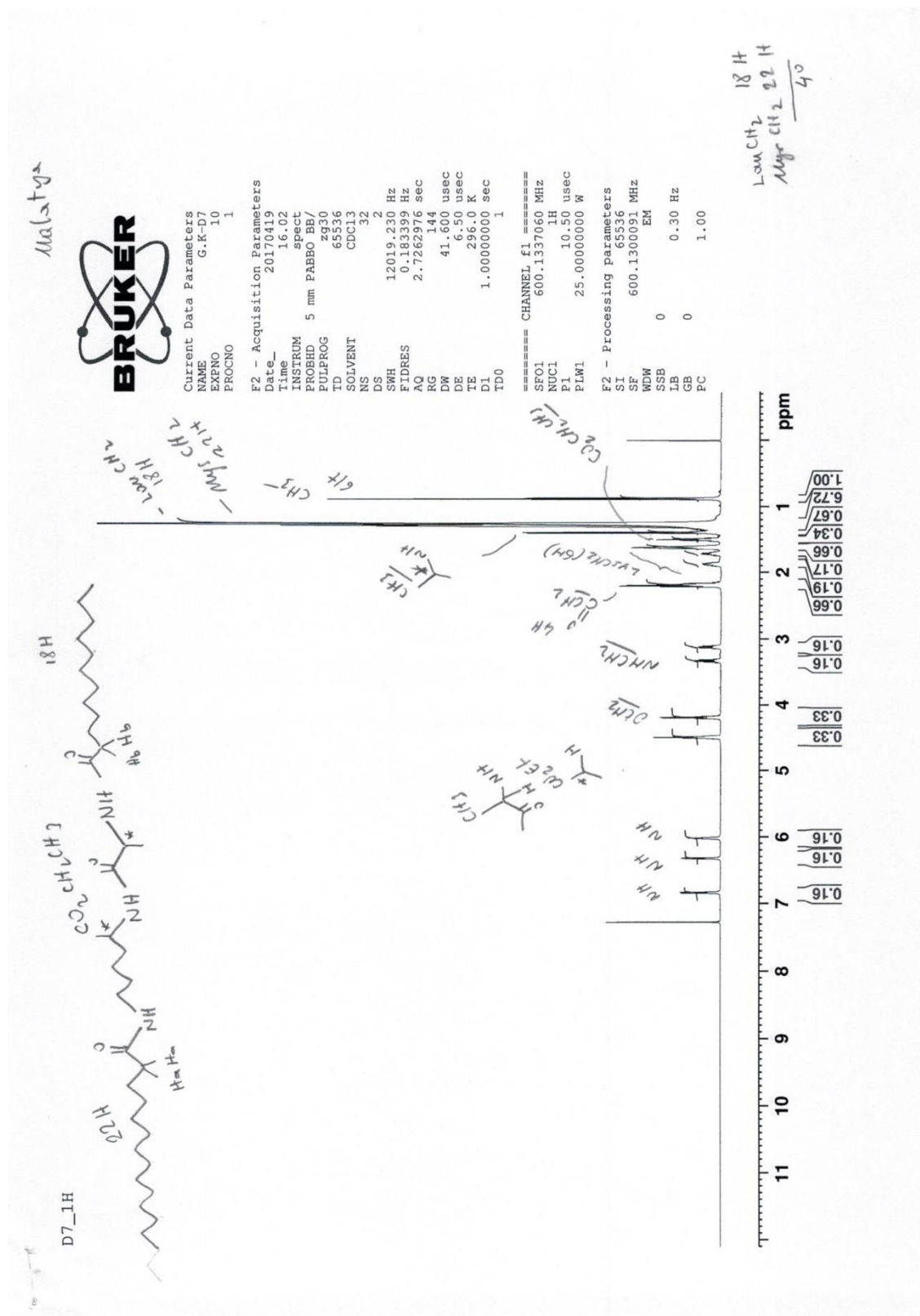
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6127630 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
FC 1.40

PULHUA

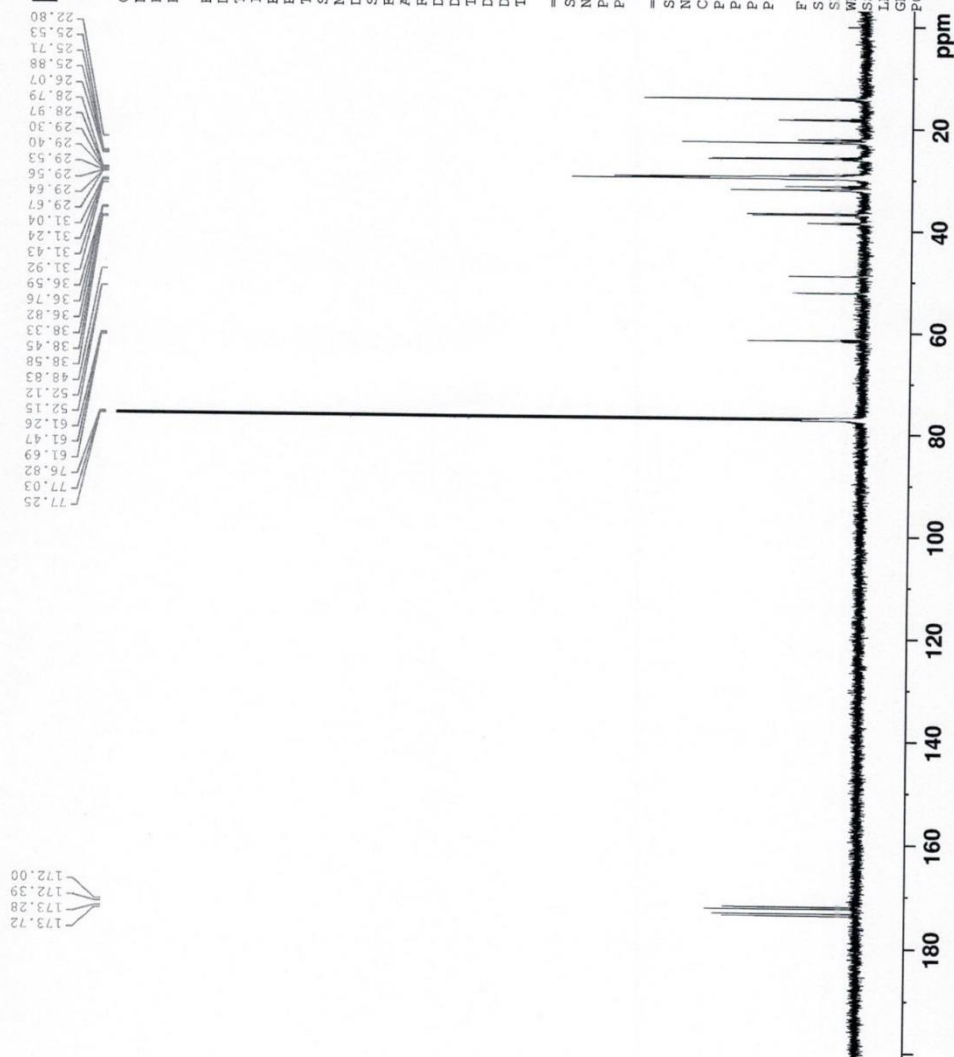




D7 JELATÖRÜNÜN NMR, IR VE MS SPEKTRUMLARI



D7_13C_Decoupled



Current Data Parameters
 NAME G.K-D7
 EXPNO 11
 PROCNO 1

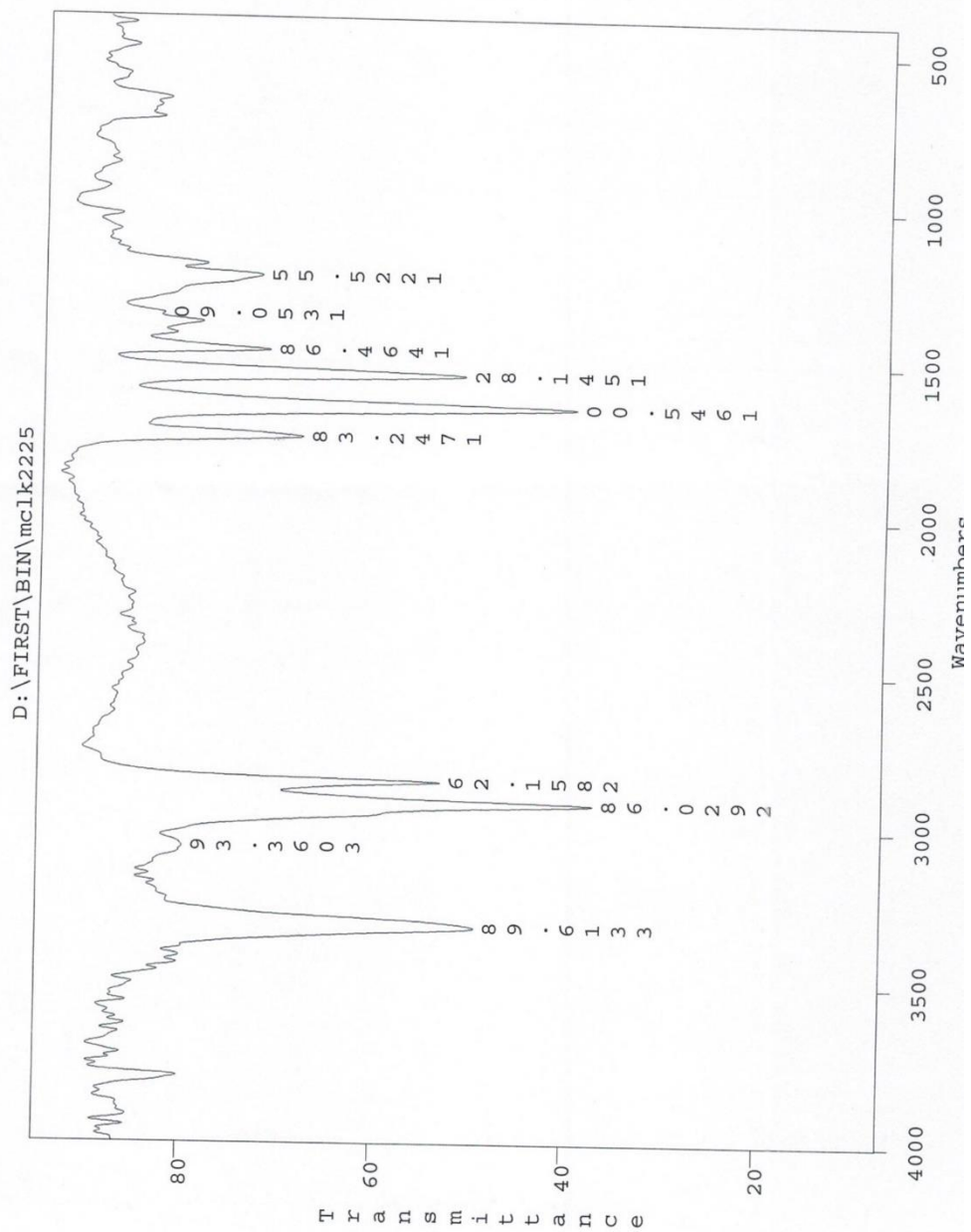
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20170420
 Time 11.23
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB/
 PULPROG zgpg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 2719
 DS 4
 SWH 36057.691 Hz
 FIDRES 0.550197 Hz
 AQ 0.9087659 sec
 RG 2050
 DM 13.867 usec
 DE 6.50 usec
 TE 296.0 K
 D1 2.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 ID0 1

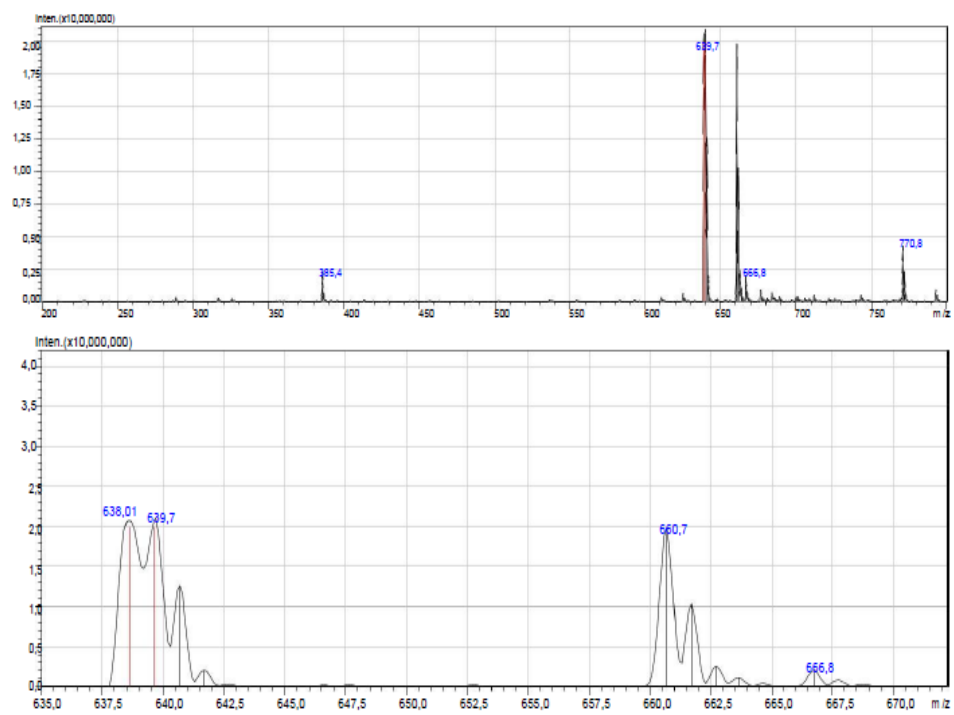
CHANNEL f1
 SFO1 150.9178981 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.50 usec
 PLW1 100.0000000 W

CHANNEL f2
 SFO2 600.1324005 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 70.00 usec
 PLW2 25.00000000 W
 PLW12 0.56250000 W
 PLW13 0.28292999 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 150.9026085 MHz
 MDW EM
 SSB 0
 LB 0
 GB 0
 FC 1.40

MLEELA







ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Gülşen KAYA

Doğum Yeri : DİYARBAKIR

Doğum Tarihi : 15.10.1985

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Durumu

Lisans : Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya
Bölümü (2005-2009)

Yüksek Lisans : Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyokimya
Anabilim Dalı (2009-2011)



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI İNTİHAL RAPORU FORMU

ÖĞRENCİ BİLGİLERİ

ADI VE SOYADI	Gülşen KAYA
ÖĞRENCİ NO	11803504
EĞİTİM - ÖĞRETİM YILI	2017-2018
YARIYIL	☐ Güz ☒ Bahar
ANABİLİM DALI	KİMYA
PROGRAM	DOKTORA
TEZ KONUSU	İlaç taşıyıcısı olarak izin bazlı yeni organojelatörlerin tasarım ve sentezi

İNTİHAL RAPORU BİLGİLERİ

RAPOR TÜRÜ	Tez Savunma Sınavı Sonrası
SAYFA SAYISI	147....
BENZERLİK ORANI	% 21
RAPORLAMA TARİHİ	17/07/2018

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın kapak sayfası, giriş, ana bölümler, sonuç ve tartışma kısımlarından oluşan toplam 147 sayfalık kısmına ilişkin, 17/07/2018 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 21 'tür.

Uygulanan filtrelemeler:

- ☐ Kabul/Onay sayfaları hariç,
- ☐ Kaynakça hariç
- ☐ Alıntılar hariç/dâhil
- ☐ Diğer

Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Programlarda Tez Çalışması İntihal Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve bu Uygulama Esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edilmesi durumunda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

Gülşen KAYA

17/07/2018

Prof.Dr.Halil HOŞGÖREN
Tez Danışmanı

17/07/2018

Prof.Dr.Haluk AYDIN
Anabilim Dalı Başkanı