



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MANYETİK β-SİKLODEKSTRİN NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ VE BAZI KİRAL KARBOKSİLİK ASİTLERE KARŞI EKSTRAKSİYON ÖZELİKLERİNİN İNCELENMESİ

Mustafa ARSLAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ocak-2012
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

TEZ BİLDİRİMİ

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

DECLARATION PAGE

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

Mustafa ARSLAN

30.01.2012

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MANYETİK β-SİKLODEKSTRİN NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZİ VE BAZI KİRAL KARBOKSİLİK ASİTLERE KARŞI EKSTRAKSİYON ÖZELİKLERİNİN İNCELENMESİ

Mustafa ARSLAN

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

2012, 91 Sayfa

Jüri
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
Prof. Dr. Mehmet SEZGİN
Yrd. Doç. Dr. Sabri ALPAYDIN

Bu çalışma, farklı linkerler kullanılarak β-siklodekstrinlerin modifiye edilmesini ve bu sentezlenen bileşiklerin manyetik Fe_3O_4 nanopartiküllere immobilize edilip, bazı kiral karboksilik asit türevlerinin enantiyoseçimli ekstraksiyon çalışmasını kapsamaktadır.

Sentez çalışmalarında, mono-6-deoksi-6-tosil-β-siklodekstrin **(1)** sentezlendikten sonra aminopropiltrietoksisilan ile fonksiyonlandırılarak bileşik **4** elde edildi. β-siklodekstrinin amino-propiltrietoksisilan türevinden başka epoksipropoksipropiltri-metoksisilan**(2)** ve izosiyanat-propiltrietoksisilan **(3)** türevleri de sentezlendi. Sentezlenen makrosiklik bileşiklerin yapıları spektroskopik teknikler (^{1}H NMR, ^{13}C-NMR, FTIR) ile aydınlatıldı.

β-Siklodekstrin-bazlı manyetik özellik gösteren nanopartiküller elde etmek için sentezlenen silika bazlı siklodekstrin bileşikleri (**2-4)** manyetik nanoparçacıklara immobilize edildi **(5-7)**. Sentezlenen manyetik makrosiklik bileşiklerin yapıları FT-IR, TGA, TEM, VSM ve elementel analiz teknikleri kullanılarak aydınlatıldı.

Hazırlanan manyetik nanopartiküllerin katı sıvı ekstraksiyon çalışmaları farklı sıcaklık ve pH larda seçilen bazı kiral karboksilik asit bileşikleri ve azo boyalar kullanılarak gerçekleştirildi.

Anahtar Kelimeler: Azo boyalar, ekstraksiyon, kiral karboksilik asit, nanopartikül, siklodekstrin

ABSTRACT

MS THESIS

SYNTHESIS AND EXTRACTION PROPERTIES OF MAGNETIC β-CYCLODEXTRIN NANOPARTICLES TOWARDS SOME CHIRAL CARBOXYLIC ACIDS

Mustafa ARSLAN

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF SELÇUK UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
IN CHEMISTRY

Advisor: Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

2012, 91 Pages

Jury
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
Prof. Dr. Mustafa YILMAZ
Asst. Prof. Dr. Sabri ALPAYDIN

This study contains, modification of cyclodextrines using with different linkers, immobilization of these compounds to magnetic Fe_3O_4 nanoparticles and enantioselective extraction studies towards some chiral carboxylic acids.

In syntheses, mono-6-deoxy-6-tosyl-β-cyclodextrin **(1)** was synthesized according to literature and than to obtain compound **4,** the compound **(1)** was treated with aminopropyltriethoxysilan. According to known methods epoxypropxypropyltrimethoxysilan-β-cyclodextrine (**2**) and isocyanatpropyltriethoxysilan-β-cyclodextrine (**2**) were also synthesized. The structures of synthesized macrocyclic compounds were characterized using spectroscopic techniques (^{1}H NMR, ^{13}C-NMR, FTIR).

To obtain the the macrocyclic compounds having magnetic property, the synthesized silica based cyclodextrine compounds (**2-4**) were immobilized onto the magnetic nanoparticles (**5-7**). The structures of synthesized macrocyclic compounds were characterized by FT-IR, TGA, TEM, VSM and elementel analysis techniques.

The solid-liquid extraction studies of the magnetic nanoparticles were performed using selected chiral carboxylic acids and selected azo dyes at different temperature and pHs.

Keywords: Azo dyes, chiral carboxylic acid, cyclodextrine, extraction, nanoparticles

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Mustafa YILMAZ yönetiminde yapılarak Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü' ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur. Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinatörlüğü 10201011 nolu proje olarak desteklenmiştir.

İlk olarak bu çalışmanın seçiminde, hazırlanmasında ve araştırılmasında her türlü bilgi ve öneriyle bana yön veren, danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa YILMAZ' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde beni maddi olarak destekleyen Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım boyunca bana laboratuvar imkanı sağlayan Kimya Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. İbrahim KARATAŞ' a, ve Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü'nde görev yapan çok değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında zaman zaman değerli fikirlerinden yararlandığım Prof. Dr. Mehmet SEZGİN' e, teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmalarımda bana her konuda yardımcı olan ve tezimin hazırlanmasında emeği geçen başta Serkan SAYIN olmak üzere, Arş. Gör. Dr. Elif YILMAZ' a, Fatih ÖZCAN' a, Arş. Gör. Dr. Ezgi AKCEYLAN' a, Arş. Gör. Dr. Özlem ŞAHİN' e, Uzman Dr. Serkan ERDEMİR' e, Arş. Gör. Arzu UYANIK' a, Uzman Selahattin BOZKURT' a ve Uzman Mustafa TOPKAFA' ya, arkadaşlarım Enise AKÖZ' e, Tuba AKSOY' a, Kübra ETÇİ' ye, Ali Osman KARATAVUK' a ve diğer yüksek lisans öğrencilerine teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmam boyunca bana büyük sabır ve ilgi gösteren, maddi, manevi yardımlarını ve desteklerini benden esirgemeyen çok değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mustafa ARSLAN
KONYA-2012

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **iv**

ABSTRACT ..... **v**

ÖNSÖZ ..... **vi**

İÇİNDEKİLER ..... **vii**

KISALTMALAR ..... **ix**

1. GİRİŞ **1**

1.SİKLODEKSTRİNLER **1**

1.1. Siklodekstrinlerin Tarihçesi 1
1.2. Siklodekstrinlerin Yapı ve Özellikleri 2
1.2.1. Siklodekstrinlerin Fizikokimyasal Özellikleri 2
1.3. Siklodekstrin Türevleri 8
1.3.1. Siklodekstrinlerin Fonksiyonlandırılması 9
1.4. Siklodekstrinlerin Konuk-Konak Türü Kompleksleşmesi 12
1.4.1. Konuk ve Konak Etkileşim Mekanizması 14
1.4.2. Kompleks Oluşum Kararlılık Sabiti ve Faz Çözünürlük Grafikleri 15
1.5. Siklodekstrinlerin Kullanım Alanları 17
1.5.1. Eczacılık 17
1.5.2. Kozmetik, kişisel bakım ve temizlik ürünlerinde 18
1.5.3. Gıda ve Aromalarda 19
1.5.4. Diğer Kullanım Alanları 19
1.6. Manyetik Nanopartiküller 20
1.6.1. Nanoteknoloji 20
1.6.2. Temel Manyetik Parametreler 21
1.6.2.1. Manyetizma 21
1.6.2.2. Manyetizasyon Eğrileri 22
1.6.2.3. Manyetik histerisis 22
1.6.2.4. Zorlayıcı Alan (Koersivite, H_c) 24
1.6.2.5. Doyum Mıknatıslanması (M_s) 24
1.6.2.6. Kalıcı (Artık) Mıknatıslanma (M_r) 24
1.6.2.7. Manyetik Bölgeler (Domains) 24
1.6.3. Nanopartiküllerin Manyetizması 25
1.6.4. Süperparamanyetizma 26
1.6.5. Manyetik Nanopartiküllerin Kullanıldığı Yerler 28
1.7. Azo Boyar Maddeler 29
1.7.1. Azo boyar maddelerin zararları 29
1.7.2. Azo boyalarının atıklardan giderilmesi metotları 31

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI **33**

3. MATERYAL VE YÖNTEM **46**

3.1.Enstrümantal Teknikler....46
3.2.Kimyasal Sentezler ve Karakterizasyon....46
3.2.1.Mono-6-deoksi-6-tosil-β-siklodekstrin (Ts-β-CD) (1)....46
3.2.2.(3-Aminopropil)trietoksisilanın β-siklodekstrin ile etkileştirilmesi (2)....47
3.2.3.[3-(2,3-epoksipropoksi)propil]trimetoksisilanın β-siklodekstrin ile etkileştirilmesi (3)....48
3.2.4.3-(Trietoksisilil)propilizosiyanatın β-siklodekstrin ile etkileştirilmesi (4)……....48
3.2.5. (3-Aminopropil)trietoksisilan-β-siklodekstrin-bağlı Fe_3O_4 (5), [3-(2,3-epoksipropoksi)propil]trimetoksisilan-β-siklodekstrin bağlı Fe_3O_4 (6), 3-(Trietoksisilil) propil izosiyanat-β-siklodekstrin bağlı Fe_3O_4 in sentezi (7)....49
3.3.Katı-Sıvı Ekstraksiyon Çalışmaları....50
3.3.1. Karboksilik asit türevlerinin ekstraksiyon çalışmaları....50
3.3.2. Azo boyarmaddelerinin ekstraksiyon çalışmaları....52

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA....54

4.1.Katı-Sıvı Ekstraksiyon Çalışmaları....67
4.1.1.Kiral karboksilik asit türevlerinin ekstraksiyon çalışmaları....67
4.1.2.Azo boyarmaddelerinin ekstraksiyon çalışmaları....75

5. SONUÇLAR....77

KAYNAKLAR....78

EKLER....85

ÖZGEÇMİŞ....91

KISALTMALAR

Amo: Amoxicillin
Amp: Ampicillin
Aptes-β-CD: Aminopropiltrietoksisilan-β-siklodekstrin
CD: Siklodekstrin
Ceph: Cephalexin
CME-β-CD: Karboksimetiletil-β-siklodekstrin
CSB: Chicago Sky Blue
CSPs: Kiral sabit faz
DB 15: Direct Blue 15
DİMEB: Dimetil-β-siklodekstrin
DNP: Dinitrofenil
DS: Ortalama substitüsyon derecesi
EB: Evans Blue
Epoksi-β-CD: Epoksipropoksipropiltrimetoksisilan-β-siklodekstrin
FT-IR: Fourıer dönüşümlü infrared spektrometresi
H_c: Zorlayıcı Alan (Koersivite)
HP-β-CD: Hidroksipropil-β-siklodekstrin
IC: İnsülin- metil-β-siklodekstrin
İzo-β-CD: İzosiyanatpropilsilan-β-siklodekstrin
Kc: Kompleks sabiti
M: Misafir (konuk) molekül
MB: Metilen mavisi
MCD: Metil-β-siklodekstrin
M-H: Mıknatıslanma-Uygulanan alan
M_r: Kalıcı (Artık) Mıknatıslanma
MR: Manyetik rezonans
M_s: Doyum mıknatıslanması
MS: Ortalama molar substitüsyon
PCP: Polietilen glikol
PMAA: Polimetilakrilik asit
S: Substitüsyon derecesi
SPION: Süperparamanyetik demir oksit nanopartikül
TEM: Geçişli elektron mikroskobu
TEOS: Tetraetilortosilikat
TGA: Termogravimetrik analiz
TsCD: Mono-6-deoksi-6-tosil-β-siklodekstrin
VSM: Titreştirici örnek magnetometresi

1. GİRİŞ

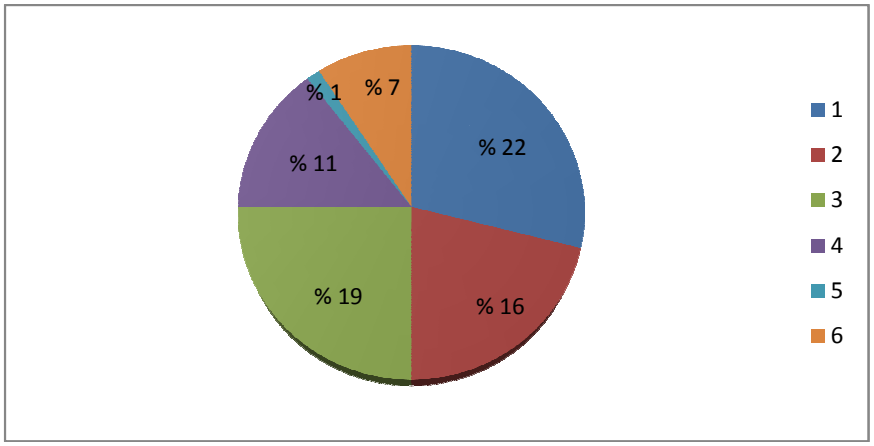
1.SİKLODEKSTRİNLER

1.1. Siklodekstrinlerin Tarihçesi

Siklodekstrinler (CD) ilk defa 1891 yılında selülozin adıyla Villiers tarafından araştırılmıştır. 1903 yılında Schardinger, nişasta içeren bir besin ortamındaki gıda bozulmasına neden olan mikroorganizmalar üzerine çalışırken, selüloza benzeyen bir kristal izole ederek bu maddeye 'cellulosine' adını vermiştir. 1911 yılında ise Schardinger, Bacillus Macerans adındaki basili izole ederek nişastadan daha çok miktarda kristal şeker ürettiğini açıklamış ve bu madde Schardinger şekerleri olarak adlandırılmışdır (Szejtli, 1989). 1911-1935 yılları arasında Almanya'dan Pringsheim, bu alanda önemli araştırmalar yapmış ve izole edilen bu şekerlerin birçok farklı molekül ile kararlı sulu çözeltiler oluşturbileceğini söylemiştir.

Siklodekstrinin yapısı 1942 yılına kadar tam olarak bilinmiyordu. 1942 yılında Freudenburg ve Cramer X-ray kristolografisini kullanarak α- ve β-CD'lerin yapısını aydınlatmış ve bu sırada γ-siklodekstrini keşfetmişlerdir. Daha sonra siklodekstrinlerin konuk-konak kompleksleri oluşturabileceği bulunmuştur. 1950'lerde French ve Cramer, çalışma gruplarıyla birlikte, siklodekstrinleri saf bileşenlerine ayırdılar ve bileşenlerin doğru kimyasal ve fiziksel özelliklerini karakterize ettiler. Bununla birlikte siklodekstrinlerin endüstriyel üretimleri hızlı bir şekilde artmış ve bir çok makale, patent ve toksilojik çalışmalar yapılmıştır.

1970'lerin başlarında siklodekstrinlerin bulunmasının zor olması, pahalı olması ve toksik olduğu düşünüldüğünden dolayı çok az kullanılmıştır ancak 1980'li yıllarda bazı şirketler endüstri alanında siklodekstrinleri kullanarak bu bileşiklerin önerildiği gibi kullanıldığında toksik bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (Szejtli, 1998). 1990'ların ortalarında binlerce ton siklodekstrin uygun fiyatlarla potansiyel kullanıcılara sunuldu. Son 15 yılda ise Almanya, Macaristan, Fransa, Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya'da siklodekstrin fabrikaları kurulmuştur (Van der veen ve ark., 2000; Min, 2005). Şekil 1.1' de siklodekstrinlerin kullanım alanları verilmiştir.

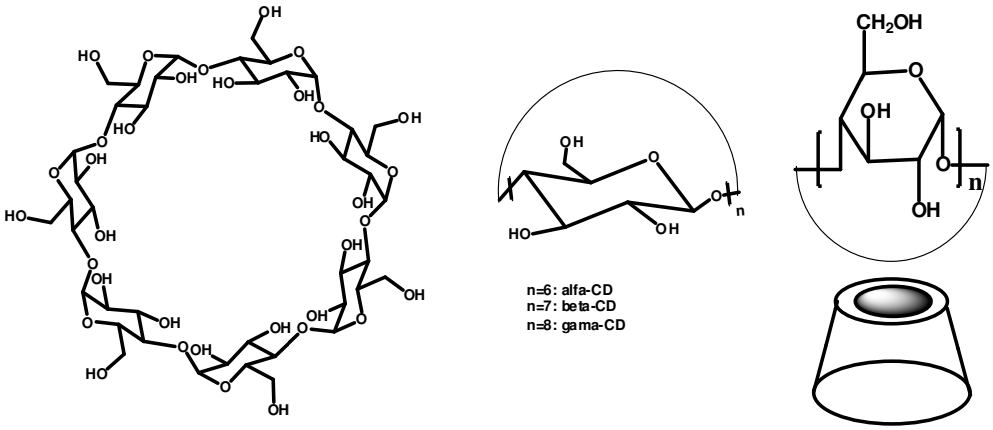


Şekil 1.1. 1. CD komplekslerinin kimyası, 2. CD ve türevlerinin enzimoloji, biyolojik etkileri ve üretimi, 3. Analitik kimya, 4. Kimyasal ve biyokimyasal işlem ve ürünlerde kullanımı, 5. Pestisid, 6. Gıda ve kozmetikte kullanımı, 7. Farmasötik alanda kullanımı

1.2. Siklodekstrinlerin Yapı ve Özellikleri

1.2.1. Siklodekstrinlerin Fizikokimyasal Özellikleri

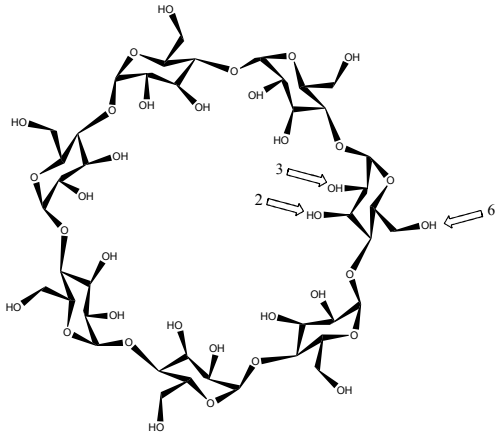
Siklodekstrinler, nişastanın glikoziltransferaz enzimi katalizliğinde (CGT) parçalanıp halkalı molekül ortaya çıkarması sonucu oluşur. Meydana gelen bu reaksiyon molekül içi bir reaksiyondur ve reaksiyon gerçekleşirken su oluşmamaktadır. Gerçekleşen bu enzimatik reaksiyon sonucu birbirlerine α-1,4 bağları ile bağlanmış glikopiranoz ünitelerinden oluşan halkalı yapılar meydana gelmektedir (Şekil 1.2).



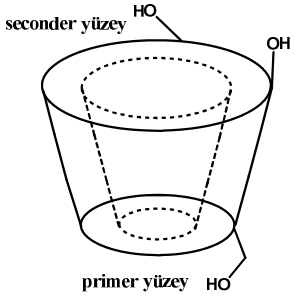
Şekil 1.2. Siklodekstrinin yapısı

Siklodekstrinler en az altı glikopiranoz ünitesinden oluşur. Sterik engelden dolayı altıdan az glikopiranoz ünitesi içeren siklodekstrinler oluşmaz. Altı adet glikopiranoz birimi içerenler alfa (α), yedi adet içerenler beta (β), sekiz adet içerenler gama (γ) siklodekstrin (CD) olarak adlandırılmaktadır. Teorik olarak sekizden fazla glukopiranoz ünitesine sahip siklodekstrinler üretmek mümkündür, nitekim 10, 11, 12, 13 glikopiranoz ünitesi içeren ε- (epsilon), ζ- (zeta), η- (eta) ve θ- (teta) CD'ler bilinmektedir. Fakat suda çözünürlüklerinin artması ve düşük kompleks oluşturma gibi özellikleri sebebiyle fazla kullanılmamaktadır.

β-CD'nin yapısına göre primer hidroksil grupları koninin dar tarafında (C6 atomlarında), sekonder hidroksil grupları ise halkanın geniş tarafında (C2 ve C3 atomlarında) yer almaktadır (Şekil 1.3 ve 1.4).



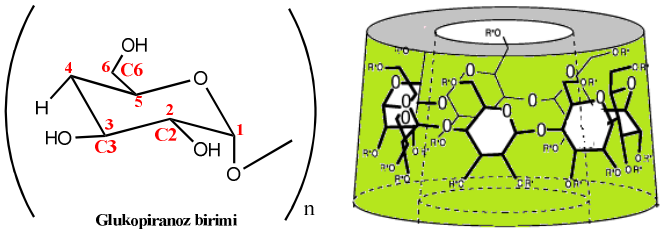
Şekil 1.3. β-CD'nin kimyasal yapısı



Şekil 1.4. Siklodekstrin molekülünün üç boyutlu yapısı. Sekonder hidroksiller yapının sekonder yüzeyinde 2- ve 3- pozisyonlarında, primer hidroksiller ise primer yüzey üzerinde 6- pozisyonunda yer alırlar

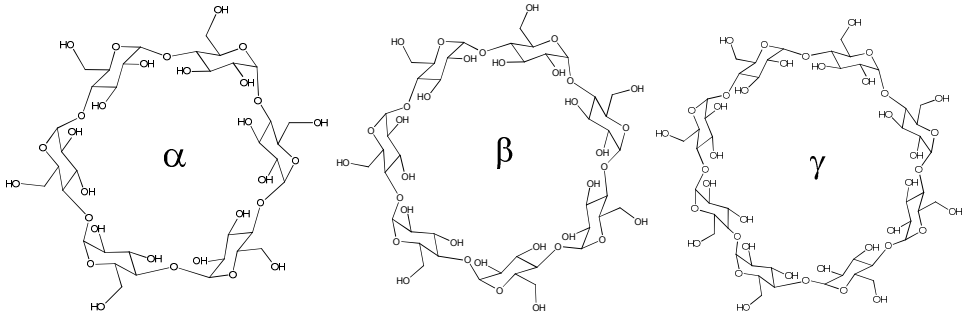
Siklodekstrinlerin molekül yapısına bakıldığında içi boş kesik koni şeklinde moleküller olduğu görülür. Siklodekstrinler çok sayıda hidrojen alıcısı ve vericisine

sahip moleküllerdir. Halkanın içi yeri değiştirilemeyen hidrojen atomları ve çoğu glikozidik oksijen atomları tarafından sağlanan elektronca zengin ortamın bir sonucu olarak hidrofobiktir. Hidroksil grupları halkanın dış tarafında yer aldığından dış yüzey hidrofilik özelliktedir. Siklodekstrinler bu özel yapıları sayesinde sıvı veya katı haldeki, siklodekstrin boşluğuna sığabilecek büyüklükteki hidrofobik molekülleri veya amfilik moleküllerin apolar kısımlarını hidrofobik iç boşluklarında hapsederek, bu moleküllerle konuk-konak kompleksi oluşturabilirler. Bu kompleksle konuk moleküllerin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri değişerek, istenmeyen yan etkilerinin giderilip, yeni önemli özelliklerinin oluşmasına neden olurlar.



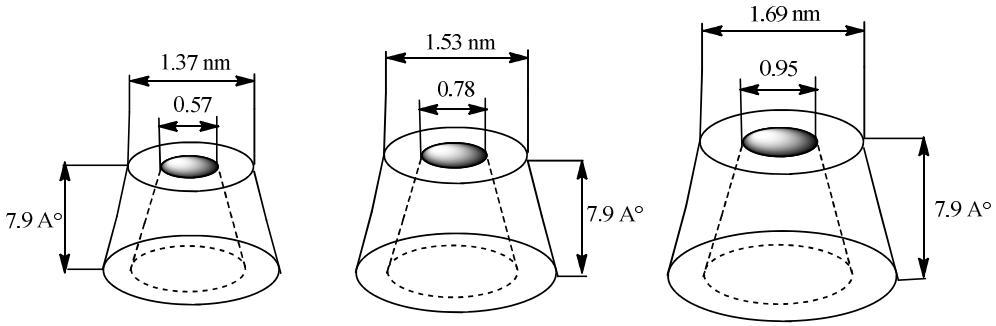
Şekil 1.5. Siklodekstrinin üç boyutlu yapısı

Doğal siklodekstrinlerin kristal yapı analizleri; halkada bulunan bütün glikoz üniteleri ekvatoryal pozisyonda oldukları için, termodinamik olarak istenen $^{4}C_{1}$ sandalye konformasyonuna sahip olduklarını göstermektedir (Şekil 1.5). Bu konformasyon sonucunda, C(2) ve C(3)'e bağlı bütün sekonder hidroksil grupları, ekvatoryal konumda siklodekstrin halkasının geniş tarafında yer almaktadır. C(2)'ye bağlı hidroksil grupları kaviteye doğru, C(3)'e bağlı hidroksil grupları ise kaviteden dışarı doğru yönelmişlerdir. Halkanın dar kısmında bulunan C(6)'ya bağlı primer hidroksil grupları, CD'ler için suda iyi bir çözünürlük sağlamaktadırlar. Halkada C-H gruplarının (C3), glikozidik oksijen atomlarının ve diğer C-H gruplarının (C5) halkası aynı hizada bulunmaktadır. Bu nedenle, kavite apolar bir karaktere sahiptir. Bu yüksek elektron yoğunluğu ve lewis bazı özelliğinden kaynaklanmaktadır. CD'lerin fizikokimyasal özellikleri ve konuk-konak (host-guest) kompleksi oluşturma yetenekleri, bu özel kimyasal yapının doğrudan sonucudur (Yavuz, 2009).



Şekil 1.6. α-, β- ve γ- siklodekstrinlerin kimyasal yapıları

Siklodekstrinlerin konuk-konak türü kompleks oluşturabilme yetenekleri doğrudan siklodekstrinlerin boşluk çaplarıyla ilgilidir. α-CD en küçük çapa (5 A°) sahiptir, dolayısıyla kompleks oluşturmak için çok uygun değildir. β-CD'in çapı 6 A°, γ-CD'in çapı ise 8 A° olup pek çok molekül ile kompleks oluşturabilmektedirler (Şekil 1.7).



Şekil 1.7. α-, β- ve γ- siklodekstrinlerin moleküler boyutları

CD'ler beyaz, kokusuz, tatlı, nem çekmeyen, kristal toz yapısında maddelerdir. Siklodekstrinler, nişasta veya sukroz kadar kararlı olup, bozulmadan senelerce saklanabilme özelliğine sahiptirler.

Sıklıkla kullanılan CD'lerin fizikokimyasal özellikleri Çizelge 1.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.1. Bazı CD'lerin fizikokimyasal özellikleri

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

Siklodekstrinler kristal haldeyken kanal ve kafes formu olmak üzere iki farklı formda bulunurlar. Kanal formunda kafa-kuyruk veya kafa-kafa formunda siklodekstrinler birbirleri üzerine dizilip, iç boşlukları kanal oluşturur. Kompleks oluşturacak olan konuk moleküller bu kanal içerisine girerler. Kafes formunda ise bir siklodekstrin molekülünün boşluğu her iki taraftan siklodekstrinlerle kapatılır. Kafes tipi kristal yapıda siklodekstrin molekülleri, çapraz veya briket duvar formu halinde bulunur. Kristal formdaki siklodekstrinlerde su molekülleri hem siklodekstrin içerisindeki boşlukta hem de kristal yapının iç bölümlerinde bulunmaktadır. Konuk-konak kompleksleri, uygun büyüklükteki konuk molekülleri ile su moleküllerinin yer değiştirmesi ile gerçekleşir (Taneri, 2004; Szejtli, 1989; Frömming ve Szejtli, 1993).

CD'lerin sabit erime noktaları yoktur, fakat 200 °C'nin üzerinde bozunmaya başlarlar. Gözlemlenen termoanalitik özellikler moleküldeki su içeriğine, kristal yapısına, ısıtma hızına ve atmosferik koşullara bağlı olarak değişebilir.

CD'lerin çözelti halindeki konformasyonları kristal halde görülen ile hemen hemen aynıdır. Bu özellikte primer ve sekonder hidroksil gruplarının çözünmüş veya kristal halde iken benzer konformasyonda olduklarını gösterir. Bu durum ise CD'lerin olağan dışı çözünürlüklerini açıklar: α-CD ve γ-CD'in çözünürlüğü β-CD'inkinden sırasıyla 7 ve 14 kat daha yüksektir. β-CD, esnek olmayan bir yapıya sahiptir. α-CD'deki hidrojen bağı köprüsü tamamlanmamıştır. γ-CD ise daha esnektir. β-CD molekülünde molekül içi oluşan hidrojen bağları CD molekülünün monosiklik yapısını kararlı kılmakta ve CD molekülünün sabit bir yapı almasına neden olmaktadır. Ayrıca

bu hidrojen bağları CD molekülünün su ile etkileşimini engelleyerek β-CD'in çözünürlüğünün düşük olmasına neden olmaktadır. Genellikle doğal CD'lerin sudaki çözünürlükleri sıcaklık artışıyla artmaktadır (Bekers ve ark., 1991; Taneri, 2004) (Çizelge 1.2).

Çizelge 1.2. CD'lerin değişik sıcaklıklarda sudaki çözünürlüğü (Taneri, 2004)

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

Çizelge 1.3. CD'lerin değişik organik çözücülerdeki çözünürlükleri (g/100 mL, 25 °C)

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

1.3. Siklodekstrin Türevleri

Siklodekstrinlerin fizikokimyasal özelliklerini değiştirmek, kompleks oluşum kapasitelerini artırmak, yeni farklı özellikler kazandırmak amacıyla kimyasal olarak modifiye edilmektedirler. Elde edilen fonksiyonlandırılmış siklodekstrinler, doğal siklodekstrinlerden farklı, hatta daha iyi özelliklere sahip olabilmektedirler.

Siklodekstrinler, çok fazla sayıda fonksiyonel gruplara sahiptirler. Modifikasyonların çıkış noktası olan bu fonksiyonel gruplar α-CD'de 18, β-CD'de 21 ve γ-CD'de bulunan 24 adet hidroksil gruplarıdır. Bu kadar çok sayıda hidroksil grubu olması, siklodekstrinlere çok fazla kimyasal modifikasyon imkanı sağlar.

Siklodekstrinlerin hidroksil gruplarının dikkate alınmasında başlıca iki faktör vardır.

1- Hidroksil gruplarının nükleofilik gücü
2- Kullanılan reaktiflerin CD'lerle kompleks oluşturma yetenekleri

C6 pozisyonundaki –OH grubu daha nükleofilik olduğu için reaktivitesi yüksektir. C2 pozisyonundaki daha asidik, reaktivitesi düşük, C3 pozisyonundaki ise reaktivitesi en düşük hidroksildir. –OH gruplarının reaktivitelerinin farklı olması nedeniyle, siklodekstrinler seçimli olarak türevlendirilebilir.

Siklodekstrinlerin modifiye edilme nedenlerini şu şekilde özetleyebiliriz:

- Suda çözünürlüğü az olan moleküllerin çözünürlüğünü artırmak, suda çok az çözünen β-siklodekstrinin çözünürlüğünü artırmak
- Suda çözünebilen moleküllerin, ilaçların salınım özelliklerini değiştirmek, kontrollü salınımını sağlamak
- Kompleks oluşum kapasitesinde artış sağlamak
- Siklodekstrinlerin biyolojik membranlardan geçişini artırmak
- Doğal siklodekstrinlerin en önemli yan etkisi olan hemoliz ve nefrotoksisiteyi ortadan kaldırmak
- Siklodekstrinlere kendi kendini düzenleme özelliği kazandırarak, ilaç taşıyıcı sistem oluşturmak (Bilensoy ve Hıncal, 2008)

Mono-substütie türevler denildiği zaman bir siklodekstrin molekülüne bir hidroksil üzerinden bir molekülün bağlı olduğu düşünülmelidir. 2 ya da 3-substütie'de ise glikopiranoz ünitesi başına 2 veya 3 sübstitüent bağlanarak anlaşılır.

Siklodekstrinlerin hidroksil gruplarından fonksiyonlandırılmasının bilinen iki yolu vardır.

1- Mono fonksiyonlandırma: Sadece bir hidroksil grubu ile fonksiyonlandırma
2- Çoklu fonksiyonlandırma: Birden fazla hidroksil grupları ile fonksiyonlandırma

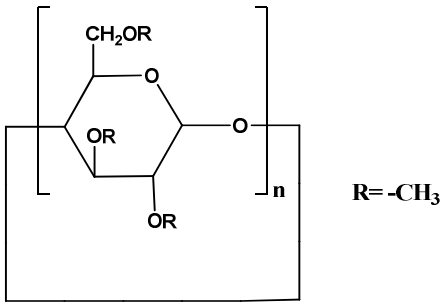
1.3.1. Siklodekstrinlerin Fonksiyonlandırılması

Mono fonksiyonlandırma hidroksil gruplarının bir elektrofil ile reaksiyonu sonucu elde edilir. Hidroksil gruplarının farklı pozisyonlarda yer alması istenilen yerlerde modifikasyon yapmamızı sağlar. Farklı pozisyonların, reaktivite ve kimyasal özelliklerinin farklı olması, özel ürünlerin elde edilmesinde kullanılabilir (Bender ve Komiyana, 1978).

Yaygın olarak kullanılan başlangıç molekülü, mono-6-deoksi-6-tosil-β-siklodekstrin (TsCD)'dir. TsCD, *p*-toluensülfonilklorürün β-CD ile reaksiyona girmesi ve ürünün suda kristallendirilmesiyle elde edilir (Mazzaglia ve ark., 2003; Sortino ve ark., 2006). Bu sülfonatlı siklodekstrinler bir ara basamak gibi kullanılır ve türevli siklodekstrinlerin eldesine geçilir. Bazı nükleofiller siklodekstrindeki tosil gruplarıyla yer değiştirerek, modifiye siklodekstrinlerin eldesinde kullanılırlar. Bu nükleofiller iyodür, azid, tiyoasetat, hidroksilamin, aril ya da poli-alkilamin gibi nükleofillerdir (Petrak, 2005; Wiley, 1999; Challa ve ark., 2005; Loftsson ve Stefonsson, 1997).

Farmasetik alanda ve ilaç taşıyıcı sistemlerin formülasyonunda sıklıkla kullanılan siklodekstrin türevleri aşağıdaki gibidir:

Metillenmiş siklodekstrinler: C2 sekonder veya C6 primer hidroksil gruplarından (dimetil siklodekstrin) veya C2, C3 ve C6 (trimetil siklodekstrin) hidroksil gruplarının metilasyonu ile elde edilir. Metillenmiş siklodekstrinlerin en önemli dezavantajı sıcaklık artışıyla çözünürlüğün azalması ve hemolitik etkisinin bulunmasıdır. β-siklodekstrinin metilasyonunun kısmi olmasına bağlı olarak gözlenen bu dezavantaj, ilacın güçlü bağlanmasına ve güçlü hemolitik etkiye neden olur (Debouzy, 1997; Yavuz, 2009).

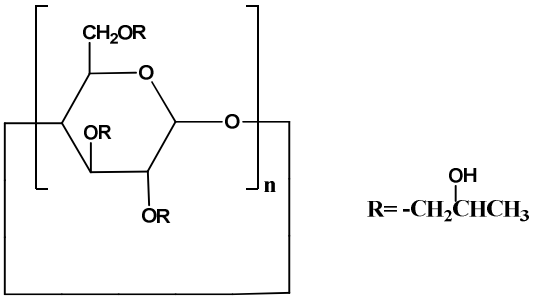


Hidroksialkillenmiş Siklodekstrinler: Alkali ortamda β-CD'in propilen oksit ile kondensasyonu sonucu β-CD'in bir veya birkaç hidroksiline 2-hidroksipropil grubunun bağlanmasıyla β-CD'ler hazırlanırlar (Duchene, 1990). Substitüsyon derecesi, böyle bir heterojen ürünü tanımlar ve bu da değişik şekillerde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

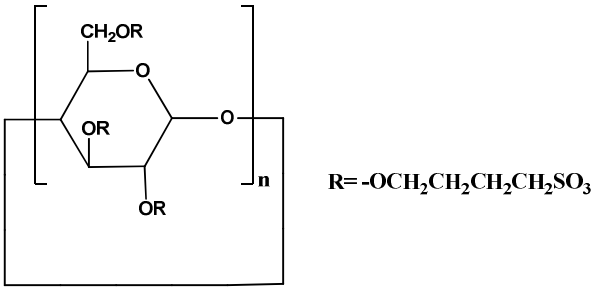
- Substitüsyon derecesi (S): Bir glukopiranoz ünitesi üzerindeki substitüe olmuş hidroksillerin sayısını ifade eder, bu sayı 1,2 veya 3 olabilir.
- Ortalama substitüsyon derecesi (DS): Glukoz ünitesi başına substitüe olmuş hidroksillerin ortalama sayısını ifade eder. CD halkasında bu sayı 0-3 arasında değişir.
- Ortalama molar substitüsyon (MS): Glukoz ünitesi başına hidroksipropil gruplarının sayısını ifade eder. Bu değer 3.0 den büyük olabilir çünkü propilen oksit, hidroksipropil substitüentinin hidroksil grubu ile etkileşebilir böylece oligomerik hatta propilen glikol yan zincirleri oluşur.

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

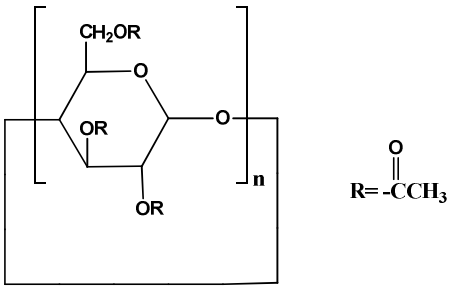
Sübstitüsyon derecesi yükseldikçe yüzey aktivitesi, dolayısı ile apolar özellik artar. Sübstitüsyon ve konsantrasyon derecelerine bağlı olan 2-hidroksipropil-β-CD'nin (HP-β-CD) ilaç çözündürücü kapasitesi dimetil-β-CD'den (DİMEB) daha düşüktür (Taneri, 2004).



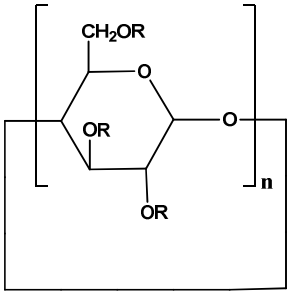
Sulfobutileter gruplu-β-siklodekstrinler: Suda çözünür ve hidroksipropil siklodekstrinlere üstünlüğü kompleksleşme kapasitesinin yüksek olmasıdır (Zia ve ark., 1997). Kolesterol ve diğer membran lipidleri ile 1:2 oranında kompleks oluşturabilmesi nedeni ile diğer CD türevlerinden daha güvenlidir. (Stella, 2000). Ticari adı ile Captisol® parenteral ve oküler sistemlerde kullanıldığı gibi osmotik tabletlerde de kullanılır. Ayrıca dondurularak kurutma yardımcı maddesi olarak kulanılmıştır (Ma ve ark., 1999; Yavuz, 2009).



Açillenmiş siklodekstrinlerin: Sudaki çözünürlüğü substitüsyon derecesine bağlı olarak değişir. Çözünürlüğü polaritesi az olan çözücülerde artar. Hidrofobik yapısından dolayı suda çözünen ilaçların kontrollü salınımını sağlar (Komiyama ve ark.,, 1984; Yavuz, 2009).

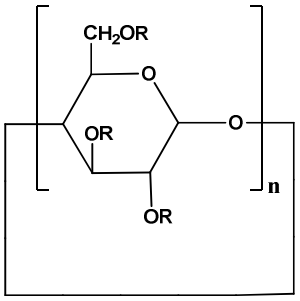


Karboksimetiletilenmiş-β-siklodekstrinler (CME-β-CD): İyonize siklodekstrinlerden olup enterik tipte taşıyıcı sistem hazırlamada kullanılır. Konuk-konak kompleksi oluşturma kapasiteleri ilacın partikül büyüklüğüne, yapısına ve yüküne bağlı olarak değişir (Uekama ve ark., 1989, Yavuz, 2009).



R= -CH_2COOH

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



R= -OSO_3Na

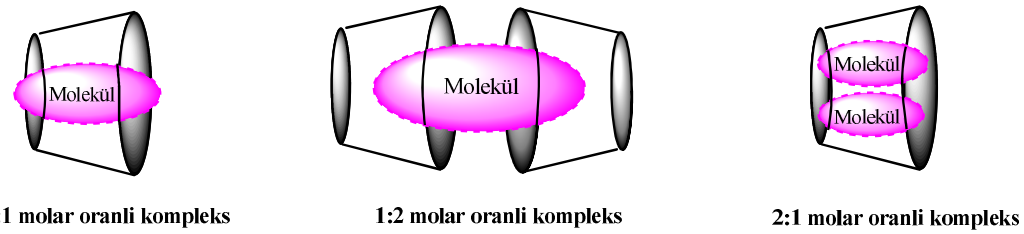
Amfifilik siklodekstrinler: Doğal siklodekstrinlerin farmasötik uygulamalardaki sınırlamalarını ortadan kaldırmak için sentezlenmiştir. Amfifilik siklodekstrinlerin yüzey aktif özelliklerini alifatik zincirin uzunluğu, yapısı, bağ tipi etkilemektedir. Amfifilik siklodekstrinler ile nanopartiküller herhangi bir polimer, makromolekül veya sürfaktan kullanılmadan kendiliğinden oluşmaktadırlar. Bu nedenle nanopartikül hazırlanmasında sıklıkla tercih edilirler (Bilensoy ve Hıncal, 2008, Yavuz, 2009).

1.4. Siklodekstrinlerin Konuk-Konak Türü Kompleksleşmesi

Siklodekstrinlerin en önemli özelliği çok çeşitli katı, sıvı ve gaz molekülleri ile konuk-konak türü kompleks oluşturma yeteneğidir. Bu komplekslerde siklodekstrinlerin yapısındaki boşluğa, konuk moleküller alınarak kompleksleşme yapılır. Bu tür komplekslere 'içerik kompleksleri' de denir. İçerik kompleksinin oluşabilmesi için konak molekülün yani siklodekstrin moleküllerinin boyutlarına uygun konuk moleküllerin ortamda bulunması gerekir. Siklodekstrin boşluğuna girebilecek konuk

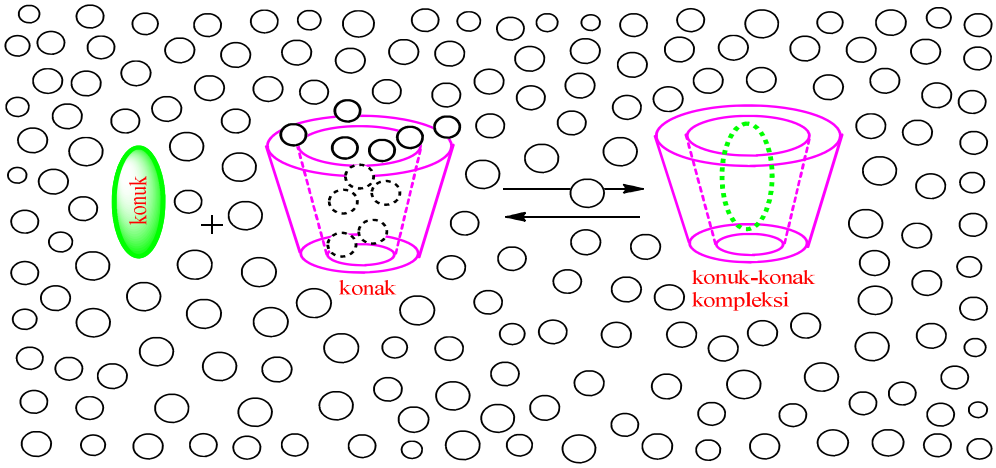
moleküllerin çeşidini belirlemede, geometrik faktörler, kimyasal faktörlerden daha baskındır. Kompleksin oluşabilmesi için konuk molekülün, siklodekstrin boşluğuna tamamen ya da kısmen girmiş olması gerekir. Kompleks oluşumunda hiçbir kovalent bağ oluşmaz veya kopmaz. Siklodekstrin molekülünün boşluğu, uygun kimyasal yapı ve büyüklükteki konuk moleküllerin, içine girebileceği lipofilik bir ortam sağlamaktadır. Lipofilik ortam apolar yapıdaki hidrofob moleküllerden kaynaklanmaktadır.

İçerik komplekslerinin oluşabilmesi için bazı gerekli şartlar vardır. Bunlardan en önemlisi geometrik uyum ve molar orandır. Farklı büyüklükteki iç boşluklara sahip α-, β- ve γ- siklodekstrinler farklı büyüklükteki moleküllerle kompleks oluştururlar. Boyutları çok küçük olan moleküller, siklodekstrin tarafından çevrelenemediği için boşluktan geçerler ve bir kompleks oluşturamazlar. Aynı şekilde, çok büyük boyutlu moleküllerde, boşluğa giremedikleri için kompleks oluşturamazlar. Fakat bazı büyük moleküllerin, kenar zincirleri ve belirli grupları siklodekstrin boşluğuna girebilir ve kompleks oluşabilir. Konuk molekül birtane siklodekstrin boşluğuna sığamayacak kadar büyükse, 2:1 molar oranlı CD/konuk molekül kompleksi oluşabilir (Şekil 1.8). Kompleks oluşturan molekül, CD içinde etkileşimin en fazla olacağı şekilde yerleşir. Konuk molekülün polar kısmı kompleksin dış yüzeyinde kalır.



Şekil 1.8. 1:1, 1:2 ve 2:1 molar oranlarındaki kompleks konfigürasyonları

Kompleks oluşumu için sadece geometrik uyum yeterli değildir. Konuk molekülün polaritesi de önemlidir. Hidrofobik moleküller, CD boşluğuna daha fazla ilgi gösterirler. Konuk moleküller sudan daha fazla hidrofilik özellik gösterirse genellikle kompleks oluşmaz. Kompleks oluşabilmesi için konuk molekülün sudan daha apolar yapıda olması gerekir. Suda çok iyi çözünen kuvvetli hidrofilik moleküllerin, kuvvetli iyonize olabilen grupların kompleks oluşturma yetenekleri yoktur yada çok azdır (Bekers ve ark., 1991; Bentley ve ark., 1997; Taneri, 2004).



Şekil 1.9. Konuk bir molekülün siklodekstrin ile kompleks oluşturması

1.4.1. Konuk ve Konak Etkileşim Mekanizması

Kompleksleşmeyi sağlayan itici güç net olarak bilinmesede, aşağıdaki faktörlerin etkili olduğu bildirilmiştir (Taneri, 2004).

1. Siklodekstrin boşluğunda taşınan su molekülünün yerine az polar yapıda bir molekülün geçerek daha iyi bir etkileşim gerçekleşmesinin tercih edilmesi
2. Kompleksleşme sırasında CD-halka geriliminin azalması
3. Konuk ve konak molekülü arasındaki van der Waals etkileşimleri ve bazı konuk moleküllerle de hidrojen bağlarının oluşumu

Kompleks oluşumu şu şekilde açıklanabilir (Cramer ve Hettler, 1967; Taneri, 2004).

1- Su molekülleri CD boşluğunu terk ederek, van der Waals etkileşimleri ve H-bağları sayısı azalır. (Bu arada serbest su moleküllerinin üç-boyutlu hareket dereceleri artar).

2- Bunun sonucunda CD halkasının konformasyon enerjisi azalır.

3- Apolar yapıdaki konak molekülü hidrate olan yapısına su almadan ideal gaz gibi davranarak boş CD kavitesine yerleşir ve van der Waals etkileşimleri ve bazen de hidrojen bağları ile kompleks oluşur (Taneri, 2004).

Kompleks oluşumunda düşünülen bir başka mekanizma ise şöyle açıklanabilir; Pek çok konuk molekül için, entropi ve entalpi arasında lineer bir ilişki görülür. Artan entalpi, düşük negatif entropi değerleri ile ilişkilidir (Taneri, 2004). Bu etki, daha çok

kompleks oluşumunu başlatan su ile ilgilidir. Boşluğun içine yerleşmiş su molekülleri hidrojen bağlanma potansiyellerini doyuramayıp, yüksek entalpiye sahiptirler. Sistemin enerjisi, söz konusu entalpisi yüksek su moleküllerinin yerini sudan daha az polar uygun misafir molekülleriyle yer değiştirdiğinde azaltmış olur (Loftsson ve Brewster, 1996; Taneri, 2004).

1.4.2. Kompleks Oluşum Kararlılık Sabiti ve Faz Çözünürlük Grafikleri

Siklodekstrinlerle kompleks oluşturarak bir çok fizikokimyasal özelliğini değiştiren konuk moleküllerin bu yeni ve farklı özellikleri kazanabilmesi kompleksin stabilitesine ve çözünürlüğüne bağlı olmaktadır.

1:1 molar oranındaki konuk-konak arasındaki denge hali (Şekil 1.10);

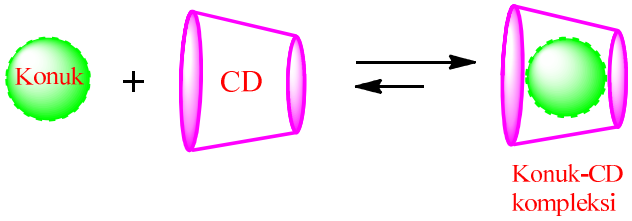
$$m[CD] + n[M] \rightleftharpoons [M_n\text{-}CD_m]$$

şeklinde olup, kompleks serbest bileşenleri ile daima denge halindedir.

CD: Siklodekstrin (konak), M: Misafir (konuk) molekül, M_n-CD_m: Kompleks

Kompleks sabiti (K_c) şu şekilde ifade edilir.

$$K_c = \frac{[M_n\text{-}CD_n]}{[M]^n . [CD]^m} \qquad [M] \cong S_0$$



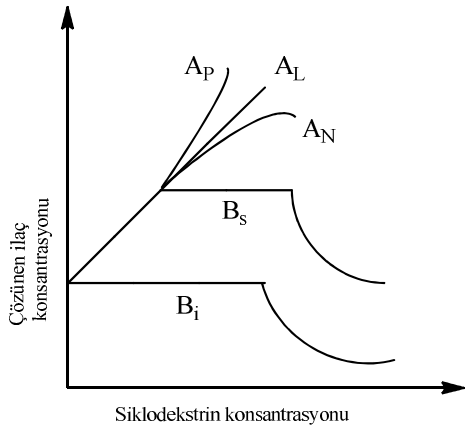
Şekil 1.10. Bir molekül konuk ile bir molekül siklodekstrinin kompleks oluşumu

Su ile doymuş sulu konuk çözeltilerinde serbest konuk konsantrasyonu [M], hemen hemen S_0'a eşit olur. Buna dayanarak verim S_0'ın, K_c'nin veya her ikisinin birlikte arttırılmasıyla sağlanabilir (Laftsson, 1998; Taneri, 2004). Kompleksleşme verimi konuk molekülün başlangıçta sudaki çözünürlüğü (S_0), ile konuk-CD kompleksinin stabilite sabitinin çarpımına eşit olur.

Kompleksleşme verimi;

$$K_c.S_0 = \frac{[M\text{-}CD]}{[CD]} \qquad (1.1)$$

Konuk-konak komplekslerinin oluşması ve karakterizasyonunda kompleksteki etken madde : siklodekstrin molar oranının belirlenmesi ve birleşme katsayısının hesaplanması için en geniş yaklaşım Higuchi ve Connors'un tanımladığı faz çözünürlük grafikleridir. Herhangi bir kompleksin faz çözünürlük diyagramını çizebilmek için, siklodekstrinin farklı konsantrasyonlarındaki sulu çözeltisine aşırı miktarda etken madde ilave edilerek belirli bir sıcaklıkta dengeye gelene kadar karıştırılır. Sistem dengeye geldikten sonra sulu çözeltideki etken maddenin konsantrasyonu ölçülür ve etken maddenin konsantrasyonunun, siklodekstrinin konsantrasyonuna karşı grafiğe geçirilmesi ile elde edilir. Faz çözünürlük diyagramı A ve B tipi olmak üzere ikiye ayrılır (Şekil 1.5), (Şahin, 1998; Taneri, 2004).



Şekil 1.11. Faz-çözünürlük grafiği

A tipi eğriler suda çözünen konuk-konak komplekslerini, B tipi zayıf çözünürlüğü olan kompleksleri tanımlamaktadır. A ve B_s eğrileri sınırlı çözünürlüğü; B_i ise çözünmeyen kompleksleri göstermektedir. A tipi kompleksler A_L, A_p, A_N olmak üzere alt birimlere ayrılmaktadır. A_L, siklodekstrin konsantrasyonuna bağlı olarak çözünürlüğün doğrusal artması; A_p, pozitif sapma gösteren izoterm; A_N, negatif sapma gösteren izotermleri ifade etmektedir (Lach ve Chin, 1968; Taneri, 2004).

1.5. Siklodekstrinlerin Kullanım Alanları

Siklodekstrinler apolar yapıdaki pek çok alifatik ve aromatik bileşiklerle kompleks oluşturabilmektedirler. Bu sebeple konuk moleküllerin, fiziksel ve kimyasal özelliklerini önemli derecede değiştirebilmektedirler. Siklodekstrinler kompleks yapma özelliklerinden dolayı ilaç, gıda, kozmetik, tarım ve kimya endüstrilerinde oldukça çok kullanılmaktadırlar. Siklodekstrin moleküllerinin konuk moleküllerle oluşturduğu konuk-konak komplekslerinin çok çeşitli avantajları vardır. Bunlardan bazıları aşağıda verilmiştir (Del Valle, 2004; Ceylan, 2009).

- Suda çözünmeyen ya da az çözünen bileşiklerin çözünürlüğünü arttırırlar.
- Uçucu moleküller ile kompleks oluşturarak, uçuculuğu azaltırlar.
- Işık veya oksijene duyarlı molekülleri, kararlı hale getirirler.
- Kötü koku ve tatların maskelenmesini sağlarlar.
- Bazı bileşiklerin mikroorganizmalar tarafından bozulmasına engel olurlar.
- Sıvı bileşiklerin, fiziksel özelliklerini değiştirerek toz haline getirilmesini sağlarlar.

1.5.1. Eczacılık

Bir ilaç molekülünün hücre membranlarından taşınabilmesi için suda yeterli bir miktarda çözünebilmesi, aynı zamanda da hücre membranından geçebilecek derecede bir hidrofobik yapıya sahip olması gerekmektedir. CD'lerin önemli avantajlarından biriside membranlardan ilaç geçişini arttırabilmesidir. Genel olarak, hidrofobik yapıdaki ilaç moleküllerini çözelti içinde tutarak membranlardan geçmesini sağlayan siklodekstrinler, taşıyıcılar olarak kabul edilmektedir. Lipofilik yapıdaki hücre membranlarının hidrofilik CD'lere olan affinitesi düşüktür. Bundan dolayı CD'ler, göz yaşı ve tükrük gibi sulu dış membranda kalmaktadır. Bazı geçirgenlik arttırıcılar (yağ asitleri, alkol gibi) biyolojik membranların lipit tabakalarına zarar vermektedirler. CD'ler ise biyolojik membranlardan ilacın geçişini sağlayarak geçirgenlik arttırıcılar gibi çalışmaktadır. CD'ler bazı göz damlalarında, burun damlalarında ve ağız yıkama çözeltilerinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (Del Valle, 2004; Dönmez ve Avcı, 2009).

İlaç aktif maddelerin bir çoğu suda yeterli miktarda çözünmezler. Çözünmeyen ilaçlar için uygulanan geleneksel yöntemler ise, organik çözücüler, surfaktanların kullanımı ve pH aralığının bunlar ile kombinasyonundan oluşmaktadır. Bu tür yöntemler tahriş edicidir ve başka olumsuz reaksiyonlara sebep olmaktadır. CD'ler ise tahriş edici değildirler ve ilaç aktif maddelerin kararlı olmasını sağlarlar (Del Valle, 2004; Dönmez ve Avcı, 2009).

1.5.2. Kozmetik, kişisel bakım ve temizlik ürünlerinde

Bazı kozmetik ürünlerinin hazırlanmasında siklodekstrinler kullanılmaktadır. Siklodekstrinlerin misafir molekülleri ile yaptığı konuk-konak kompleksi sayesinde, kokuların kontrollü salınımı sağlanarak, oda spreyi, parfüm ve deterjanların uzun süre hoş koku sağlamasında kullanılmaktadır. Bu endüstri alanında CD'ler, stabilizasyon, koku kontrolü, sıvı bileşiklerin katı forma dönüştürülmesinde, yağların çözünürlüğünün ve stabilitelerinin arttırılmasında kullanılmaktadır. Bununla birlikte CD'ler, cilt kremleri, katı ve sıvı yumuşatıcılar, kağıt havlu ve mendiller, diş macunu ve deodorantlar gibi bir çok alanda kullanılmaktadır (Del Valle, 2004; Dönmez ve Avcı, 2009).

Siklodekstrinin konuk molekül ile kompleks yapması sonucu oluşan yüksek enerjili bariyer, kokuyu sağlayan bileşiğin uçuculuğunu azaltır ve böylece kokunun uzun süre kalması sağlanır (Prasad ve ark., 1999; Ceylan, 2009).

Kuru, toz preperatların, çocuk bezleri, kağıt havlu vb. ürünlerde koku kontrolü için kullanıldığı ve aynı zamanda bunların kötü kokulu merkaptanların uçuculuğunu azaltarak saç bakım ürünlerinde kullanıldıkları bildirilmiştir (Wao ve ark., 1999; Ceylan, 2009).

Diş macunlarında kullanılan silika bazlı siklodekstrinlerin antimikrobiyel bir madde olan triklosanın kullanılabilirliğini 3 kat arttırdığı açıklanmıştır. Güneş kremlerinde güneş koruyucu ve hidroksipropil/β-siklodekstrin oranının 1:1 olması halinde, cilt ile UV filtresi arasındaki etkileşimi ve formülasyondaki yan etkileri azalttığı bildirilmiştir (Del Valle, 2004; Ceylan, 2009).

1.5.3. Gıda ve Aromalarda

Siklodekstrinler moleküler kapsülleme görevi yaparak, dondurma-çözme ve mikrodalga gibi sert uygulamalarda aroma bileşenlerinin korunmasını sağlamaktadır. β-Siklodekstrinlerin moleküler bir kapsül gibi davranması, diğer kapsüllere oranla, aroma kalitesi ve miktarının daha uzun süre korunmasını sağlamaktadır (Del Valle, 2004; Dönmez ve Avcı, 2009).

Aspartam gibi tatlandırıcıların CD'ler ile kompleks oluşturarak tatlılığı artırdığı ve stabilize ettiği bilinmektedir. Çapraz bağlı siklodekstrin polimerleri, acılığa sebep olan bileşikler ile konuk-konak kompleksi oluşturarak, ortamdan uzaklaştırmada kullanılabilmektedir (Del Valle, 2004; Dönmez ve Avcı, 2009).

Siklodekstrinlerin en yaygın kullanım alanlarından biri; süt, tereyeği ve yumurta gibi hayvansal ürünlerden kolestrolün uzaklaştırılmasıdır. Sikledekstrinler, kolestrollü ürünlerle etkileştirildiği zaman, kolestrolün %80 oranında ayrıldığı bildirilmiştir. Ayrıca, yağlarda bulunan serbest yağ asitlerinin, CD'ler kullanılarak ayrılabildiği ve bu sayede yağın kızartma kapasitesinin arttırıldığı belirlenmiştir (Singh ve ark., 2002; Ceylan, 2009).

Meyve ve sebze sularındaki polifenoloksidaz enzimi, renksiz fenolik bileşikleri, renkli bileşiklere dönüştürerek enzimatik kararmaya sebep olmaktadır. Siklodekstrinlerin ise, polifenoloksidaz enzimi ya da fenolik bileşikler ile kompleks yaparak ortamdan uzaklaştırıp, kararmaya engel olduğu belirlenmiştir (Sojo ve ark., 1999; Ceylan, 2009).

1.5.4. Diğer Kullanım Alanları

Siklodekstrinler, herbisitler, insektisitler, fungusitler, böcek kovucular, feremonlar ve hormonlar gibi bir çok tarımsal ilaç ile kompleks oluşturabilmektedir. Siklodekstrinlerin, tohumlarda nişastayı parçalayan enzimleri inhibe ederek tohumların geç çimlenmesini sağladığı bildirilmiştir (Del Valle, 2004; Ceylan, 2009).

Kimya endüstrisinde enantiyomerlerin birbirlerinden ayrılmasında, bazı reaksiyonları katalize etmede ve atık maddelerdeki toksik maddelerin uzaklaştırılmasında kullanılmaktadır (Del Valle, 2004; Ceylan, 2009).

Sıvı kromatografisi ile enantiyomerlerin ayrılmasında, kolonun durgun fazında immobilize edilmiş siklodekstrinler kullanılmaktadır. Ayrıca, jel elektrofez, kapiler

bölge elektroforezi, izotakoforez, kapiler gaz kromatografisi, elektrokinetik kromatografi, mikrodiyaliz, iyon değiştirici affinite kromatografisi ve ince tabaka kromatografisinde de kullanılmaktadırlar (Singh ve ark., 2002).

Bazı modifiye CD'ler, katalitik reaksiyonlarda kullanılabilmektedirler. Fonksiyonlandırılmış siklodekstrinler, bazı reaksiyonları başlatabildiği ve bunların modifiye olmayan CD'lere göre reaksiyon hızını 1000 kat arttırdıkları belirlenmiştir (Singh ve ark., 2002; Dönmez ve Avcı, 2009).

Son yıllarda siklodekstrinler tekstil endüstrisinde kullanılmaya başlamıştır. Kumaşa tutuklanan CD'ler, kumaşa yeni özellikler kazandırmaktadır. Örneğin, ter ve sigara gibi istenmeyen konuların maskelendiği, ayrıca kumaş boyamada kullanılarak boyanın kumaş tarafından alınımını artırdığı ve sudaki boya miktarınıda azalttığı açıklanmıştır (Singh ve ark., 2002; Ceylan, 2009).

Siklodekstrinler, çevre kimyasında, ağır metallerin ve organik kirleticilerin toprak, hava ve sudan uzaklaştırılmasında, atık su arıtımında kirleticilerin adsorbsiyon ve kapsüllemesinde kullanılmaktadır. Fenol ve *p*-klorfenol gibi çevreye zararlı aromatik bileşikler, β-siklodekstrinler ile konuk-konak kompleksi oluşturarak uzaklaştırılabilmektedirler (Del Valle, 2004; Dönmez ve Avcı,2009).

1.6. Manyetik Nanopartiküller

1.6.1. Nanoteknoloji

Nano kelimesi yunanca nannos kelimesinden gelir ve 'cüce veya küçük yaşlı adam' anlamına gelmektedir. Günümüzde ise nano, teknik bir ölçü birimi olarak kullanılmaktadır. Nanoteknoloji ise, maddenin nano boyutta yani atomik, moleküler boyutta üretimi, tasarımı, karakterizasyonu yapılarak yeni özelliklerinin açığa çıkarılması, bu özelliklerden oluşan yeni fonksiyonel sistemlerin uygulamalarını inceleyen ve geliştiren işlemlerin tümünü kapsamaktadır. Diğer bir ifadeyle, moleküler boyutta yeni sistemler dizayn ederek, daha büyük sistemleri kontrol etmek ya da nano boyutta çalışan çok yüksek oranda küçültülmüş fonksiyonel sistemler yapma bilimidir.

Nanoteknoloji, 1959 yılında Fizikçi Richard Feynman'ın malzeme ve cihazların moleküler boyutlarda üretilmesi ile yapılabilecekler hakkında yaptığı ünlü konuşması ile 'There is plenty of room at the bottom' (dipte pek çok odacıklar var) hayatımıza

girmiştir. 1980'lerde uygun mikroskopların (Atomik Kuvvet Mikroskobu) geliştirilmesi ile ve 1990'larda Fullerene-Karbon Nanotüplerin keşfiyle hızlı bir şekilde ilerlemiştir.

2000'li yıllarda ise Ulusal Nanoteknoloji yarışları başlamıştır. Bir çok ülke 21. yüzyılın ilk küresel teknoloji yarışında yer almak için, nanoteknoloji araştırmalarını öncelikli alan ilan etmişler ve büyük bütçeler ayırmışlardır.

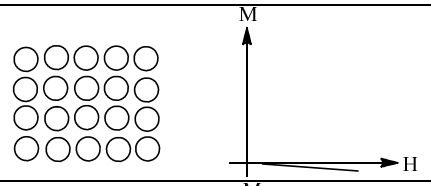
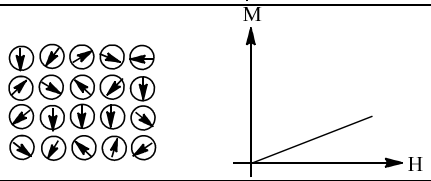
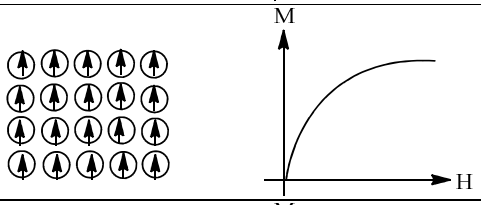
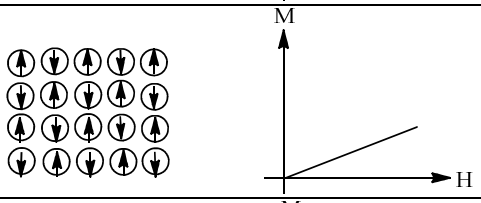
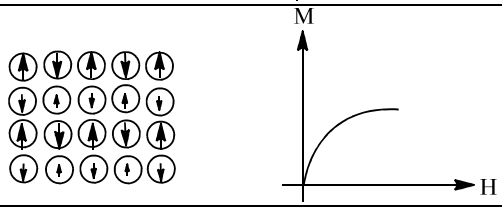
Nanoteknoloji disiplinler arası bir bilim dalıdır. Bunun için Fizik, Kimya, Biyoloji, Mühendislik bilimlerinin yanında, tıp ve sağlık sektöründe, malzeme ve imalat sektöründe, havacılık ve uzay araştırmalarında, savunma sanayinde, çevre ve enerjide ve daha birçok alanda araştırma konusu olmaktadır.

1.6.2. Temel Manyetik Parametreler

1.6.2.1. Manyetizma

Manyetizma, elektrik yüklerinin hareketi sonucunda meydana gelmektedir. Bütün maddeler az da olsa manyetik özellik göstermektedir. Maddelerin manyetik özellik göstermesine, elektronların hareketi neden olmaktadır ve iki farklı şekilde etki etmektedir. Bunlar, elektron spinlerinin, yüklü kürecikler gibi davranması sonucu oluşan manyetizma (spini manyetik alan üreten küçük bir manyetik malzeme olarak düşünürsek) ve elektronun atomun çekirdeği etrafında dönmesinden (akım döngüsü meydana getirdiğini düşünürsek) kaynaklanan manyetizmadır. Her maddenin sahip olduğu dipol'ün büyüklüğü, maddenin manyetik momentini belirler. Yani atomların sahip olduğu elektronlara bağlı bir manyetik momentten söz edebiliriz. Bu da elektronların yörünge ve spin hareketinden kaynaklanmaktadır (Cullity, 1972; Can, 2005). Çizelge 1.4' de farklı tip manyetik davranışların özeti verilmiştir.

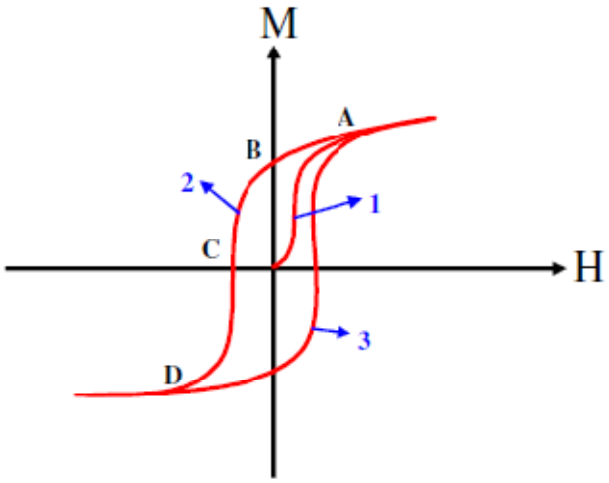
Çizelge 1.4. Farklı tip manyetik davranışların özet tablosu

Manyetizasyon tipi	Atomik davranış	Manyetik davranış
Diamanyetizma	Atomlar manyetik momente sahip değil	
Paramanyetizma	Atomların manyetik momentleri rastgele yönelmiş	
Ferromanyetizma	Atomların manyetik momentleri paralel yönlenmiş	
Antiferromanyetizma	Atomlar eşit sayıda paralel ve antiparalel yönlenmiş manyetik momentlere sahip	
Ferrimanyetizma	Atomlar farklı sayıda paralel ve antiparalel yönlenmiş manyetik momentlere sahip	

1.6.2.2. Manyetizasyon Eğrileri

1.6.2.3. Manyetik histerisis

Ferromanyetik ve ferrimanyetik maddeler gibi net manyetik momentlere sahip olan maddelerde doğrusal olmayan bir mıknatıslanma-uygulanan alan (M-H) eğrisi gözlenir. Bu eğrinin sebebi, maddenin 'bölgesel manyetik alanlara' sahip olmasındandır. Bu eğri genel olarak, maddenin manyetik olarak sert ya da yumuşak olup olmadığı, doyma mıknatıslanma değeri, kalıcı mıknatıslık değeri, zorlayıcı alan değeri gibi bilgiler verir (Tekerek, 2007).



Şekil 1.12. Manyetik histerisis eğrisi (Tekerek, 2007)

Şekil 1.12 de 1 numaralı eğride maddeye sıfırdan başlayarak dışarıdan bir manyetik alan uygulandığında, madde üzerindeki manyetik bölgeler hemen düzenleniyor ve madde 'A' noktasında doyum mıknatıslanma değerine ulaşıyor. Daha sonra dış manyetik alan sıfıra doğru azaltılmaya başlandığında (2 numaralı eğri), manyetik bölgeler kolay eksenleri doğrultusunda düzenlenmeye başlıyorlar. Fakat uygulanan alan sıfır olduğunda bazı manyetik bölgeler kolay eksenlerine düzenlenmeden kalırlar. Bu manyetik bölgelerde, 'B' noktasındaki kalıcı mıknatıslanma değerini oluştururlar. Dış manyetik alan ters yönde uygulanmaya devam edilirse 'C' noktasındaki uygulanan alan değerinde, madde de hiçbir mıknatıslanma değeri elde edilemez, yani dışarıdan uygulanan bir manyetik alanla maddenin mıknatıslanması 'sıfır' yapılmış olur. Bu değere zorlayıcı alan denir ve bu değer bir maddenin mıknatıslanmasının ne kadar kolay ya da zor kaldırılabileceği konusunda bilgi verir. Manyetik alan ters yönde arttırılmaya devam ettiğinde madde içerisindeki manyetik bölgeler ters yönde yönlenip 'D' noktasında eksi olarak doyuma ulaşacaktır. Bu doyumdan sonra ters uygulanan alan azaltılıp, ilk yönelimle tekrar uygulandığında (3 numaralı eğri), üstteki eğrinin simetriği bir eğri elde edilmiş olacaktır. Bu çevrime 'manyetik histerisis' denir (Tekerek, 2007).

1.6.2.4. Zorlayıcı Alan (Koersivite, H_c)

Zorlayıcı alan, maddenin mıknatıslanmasını sıfır yapmak için dışarıdan uygulanan gerekli manyetik alan değeridir. Koersivite, manyetik bir materyalin yumuşak ya da sert manyetik özellik gösterip göstermediğini bize açıklar. Genellikle zorlayıcı alan değeri 10000 A/m'nin üzerinde olanlar 'sert manyetik malzemeler', zorlayıcı alanı 10000 A/m'nin altında olanlar 'yumuşak manyetik malzemeler' olarak sınıflandırılırlar. Manyetik bölgelerin kolay düzenlenmemesi ve bölge duvarlarının kolay hareket etmemesi, maddelerin sert manyetik özelliğe sahip olmasına neden olmaktadır (Tekerek, 2007).

1.6.2.5. Doyum Mıknatıslanması (M_s)

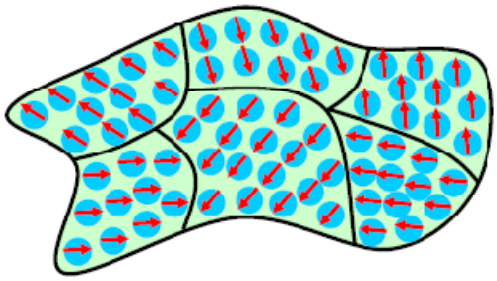
Manyetik alana konulan bir maddenin, tüm manyetik momentlerinin uygulanan manyetik alan yönünde yönelmesine karşılık gelen manyetizasyon değeri olarak tanımlanabilir. Uygulanan dış manyetik alan altında, maddenin mıknatıslanma değeri belli bir seviyeye kadar artar, bu değerden sonra manyetik alan arttırılsa bile manyetizasyon değişmez, sabit bir büyüklük olarak kalır (Güneş, 2007).

1.6.2.6. Kalıcı (Artık) Mıknatıslanma (M_r)

Dış manyetik alan sıfır olduğu zaman bile madde bir mıknatıslanma gösterir, bu değere kalıcı mıknatıslanma değeri denir.

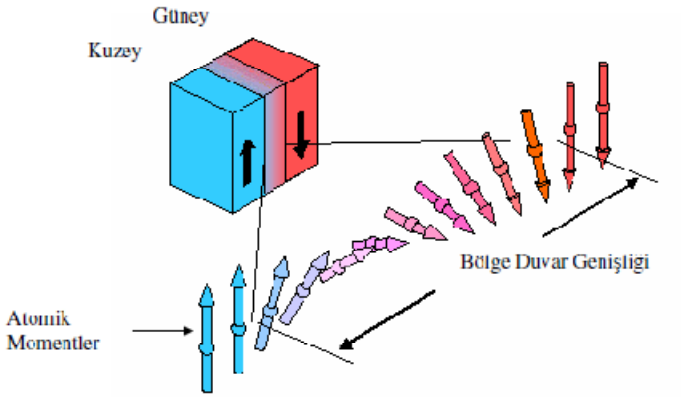
1.6.2.7. Manyetik Bölgeler (Domains)

Manyetik maddeler, domainlere yani bölgelere ayrılmışlardır. Manyetik bölgeler, çok sayıda (10^{12}-10^{18}) atomik momentlerin bir arada bulunarak meydana getirdikleri bölgelerdir. Her bölge içerisinde momentler, birbirlerine paralel olarak aynı yönde (kolay eksen yönünde) yönlenmişlerdir. Dolayısıyla her bölge kendi doyum mıknatıslanma değerindedir (Şekil 1.13).



Şekil 1.13. Bir maddedeki manyetik bölgeler (Tekerek, 2007)

İki farklı manyetik bölge, bölge duvarları ile ayrılmaktadır. Bu farklı manyetik bölgeler arasında iki farklı yönelimden ve değiş tokuş etkileşimlerinden dolayı, bu iki yönelimden değişik olarak farklı yönelimli manyetik momentler oluşur (Şekil 1.14). Bu yönelimlerin enerjileri yüksektir, sebebi ise duvardaki yönelimlerin kolay eksen yönelimlerinden farklı olmasıdır.



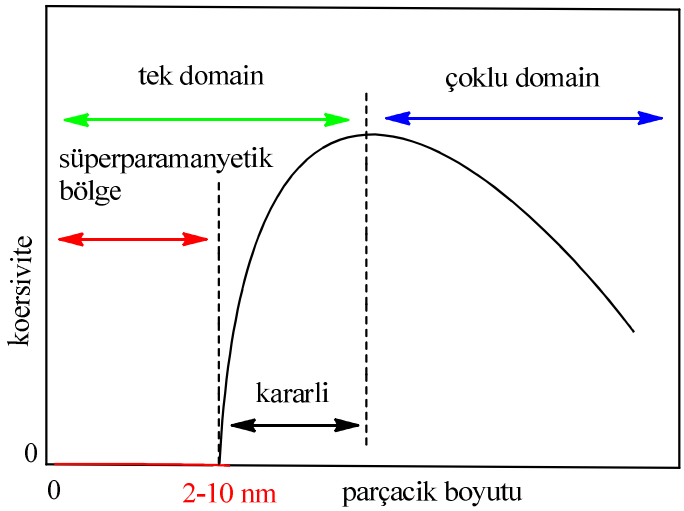
Şekil 1.14. Manyetik bölgeler arasındaki bölge duvarının yapısı (Tekerek, 2007)

Maddeyi tek biçimli mıknatıslanma yerine, küçük küçük manyetik bölgelere ayrılmış olarak kabul etmemizin en önemli sebebi, yapının kendi iç enerjisini en az yapma isteğinden ötürüdür (Jakubovics, 1994; Can, 2005).

1.6.3. Nanopartiküllerin Manyetizması

Maddeler normal boyutlarından nano boyuta indirgendikçe birçok özelliğinde değişiklikler olur. Bu değişimin temel sebebi, nano boyuttaki maddelerin yüksek yüzey/hacim oranıdır. Nano boyuttaki yapıların yüzey atomları, yığın duruma göre daha

fazladır. Parçacıkların çok küçük boyuta indirgenmesi sonucu, şekil etkisi baskın hale gelir. Yüzey atomlarının sayısının da artması sonucu, yapının fiziksel özellikleri normal haldekinden oldukça farklı olmaktadır (Can, 2005). Bu fiziksel özelliklerin değişimi manyetik nanoyapılarda iç ve parçacıklar arası etkileşim oluşmasını sağlar, bu ise yeni özelliklere sebep olur. Maddenin boyutu küçüldükçe, yapı içerisindeki manyetik bölgeler, kendi enerjilerine bağımlı olarak büyürler ve yapı belirli bir büyüklükten sonra, bölge duvarının oluşmasına imkan vermez. Bu belirli kritik değerde yapı içerisinde sadece tek bölge bulunur (Şekil 1.15), (Can, 2005).



Şekil 1.15. Parçacık büyüklüğüne bağlı olarak koersivite değişimi (Hadjipanayis, 1999; Can, 2005)

Partikül boyutu küçüldükçe malzeme içerisindeki yapı, iç enerjisini minimum yapabilmek için, manyetik bölge büyümekte ve birim hacimdeki bölge sayısı azalmaktadır. Bunun sonucunda, maddenin gösterdiği kalıcı mıknatıslanma ve koersivite değişmektedir. Zorlayıcı alan yani koersivite, maddedeki manyetik bölge sayısına ve büyüklüğüne bağlıdır.

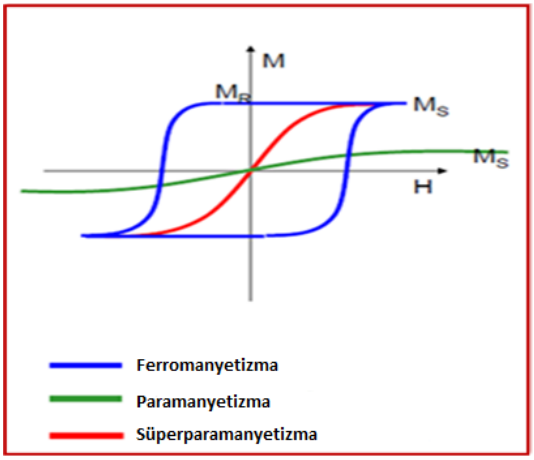
1.6.4. Süperparamanyetizma

Manyetik enerji ile termal enerjinin, parçacık boyutuna bağlı olarak, birbirini dengelediği ve parçacık boyutunun küçülmesi ile parçacık içerisindeki momentlerin tamamen düzensiz oldukları duruma süperparamanyetik bölge denir. Yani parçacık boyutu küçüldüğünde, parçacıklar üzerinde oluşan ısılar sebebiyle hiçbir manyetik

özellik oluşmaz, bu bölge süperparamanyetik bölge olarak adlandırılır. Süperparamanyetik bir yapının mıknatıslanma değeri, ferromanyetik ve ferrimanyetik yapılarınki gibi yüksektir.

Süperparamanyetik maddelerde, mıknatıslanmanın doyum değerine ulaşması için (bütün spinleri aynı yönde yöneltmek için), çok yüksek dış manyetik alan gerekmektedir. Bu özelliği, doyum mıknatıslanma değerinin yüksek olduğunu gösterir.

Süperparamanyetik yapıların diğer bir özelliği ise koersivite değerinin sıfır olmasıdır. Yani, dış manyetik alan kaldırıldığında, herhangi bir dış demanyetizasyon uygulanmadan spinlerin tekrar serbest düzenlenmeleri anlamına gelmektedir. Dış manyetik alan kaldırıldığında, spinlerin sahip olduğu termal enerji, spinlerin tekrar serbest düzenlenmesini sağlar. Spinlerin termal enerjisi azaldığı zaman, yapı tekrar bir koersivite gösterir. Bu limit sıcaklığa, 'bloklama sıcaklığı' denir. Aynı zamanda yapı bloklama sıcaklığında maksimum doyum değeri göstermektedir (Can, 2005).



Şekil 1.16. Ferromanyetik, paramanyetik ve süperparamanyetik maddelerin dış manyetik alan altındaki mıknatıslanma eğrileri

Süperparamanyetik yapılarda partiküller arası manyetik etkileşim azalmaktadır, dolayısıyla koloidal kararlılık sağlanmaktadır. Süperparamanyetik yapılarda, termal enerji nanoparçacıkların manyetik momentlerinin serbest dönmelerine sebep olmaktadır.

Ferromanyetik ve ferrimanyetik maddelerde doyum mıknatıslanma değeri yüksektir. Yapıya uygulanan dış manyetik alan kaldırıldığında, yapı yine bir mıknatıslanma gösterir (kalıcı mıknatıslanma değeri). Paramanyetik ve süperparamanyetik yapılarda ise, uygulanan dış manyetik alan kaldırıldığı zaman yapıda

herhangi bir mıknatıslanma gözlenmez. Süperparamanyetik yapıların, paramanyetik yapılara üstünlüğü ise, doyum mıknatıslanma değerinin yüksek olmasıdır. Bu değişimler, yapıların boyutları ve yapıdaki manyetik bölgelerle ilgilidir (Şekil 1.16).

1.6.5. Manyetik Nanopartiküllerin Kullanıldığı Yerler

Manyetik maddelerin makro boyuttan nano boyuta inerken, meydana gelen manyetik özelliklerindeki değişimler, yıllardır bilinen maddelerin tekrar araştırılmasına neden olmuştur. Bu da maddelerin, çok farklı alanlarda kullanılmasını sağlamıştır. Manyetik malzemeler, bazı alanlarda pek çok uygulamalara sahiptirler;

- Biyolojik uygulamalar (Teşhis, tedavi, tanı ve tedavi)
- Analitik uygulamalar
- Katalizör
- Bilgi depolama

Bunun dışında manyetik nanopartiküller, elektronik, ilaç, sağlık, çevre, enerji, bioteknoloji, tarım, bilgisayar ve bilişim teknolojisi gibi pek çok alanlarda etkin bir şekilde kullanılmaktadır (Kodama, 1999; Can 2005).

Manyetik nanopartiküller, biyomedikal uygulamalarda, teşhis ve tedavide en çok kullanılmaktadır. Teşhis ve tedavide ise, ilaç taşınımı, manyetik rezonans ile görüntüleme, hipertermi, biyoayırma, manyetik rezonans görüntü ile birleşik radyoterapi ve saflaştırma gibi alanlarda kullanılabilmektedir.

Bölgesel kanser tedavisi, ilaçların sistemik dağılımını engelleyerek, ilacın yan etkilerinin önlenmesi açısından büyük önem teşkil etmektedir. Bölgesel tedavi için, manyetik kotrollü hedefe yönelik ajanlar kullanılır. Manyetik hedeflemede, ilaç ya da tedavi radyoizotopu, bir manyetik nanopartiküle bağlanır. Bu yeni madde kana enjekte edilir ve istenilen hedef bölgede, güçlü bir manyetik alan uygulayarak durdurulur. Burada ilaç, manyetik nanopartikülden serbest bırakılır. Bu şekilde ilaç istenilen bölgeye ulaştırılmış olur.

Hastalıkların tanısında kullanılan birçok yöntem olmasına rağmen, her zaman en güvenilir ve en ekonomik olanı tercih edilmektedir. Manyetik işaretlemeli manyetik rezonans görüntüleme, normal ve hasarlı dokunun ayırt edilmesi amacıyla kullanılır. Manyetik rezonans görüntülemede görüntü farklılığı şu şekilde oluşur. Dışarıdan uygulanan radyo frekans sinyallerine, sağlam ve hasarlı dokular farklı yoğunlukta sinyal vermektedirler. Manyetik nanopartikül verilmeden önce çekimler yapılır. Manyetik

nanopartikül verildikten sonra tekrar bir çekim yapılır. Burada bir sinyal kaybı oluşur. Bunun sebebi, paramanyetik maddelerin manyetik alan distorsiyon etkilerinin olmasıdır. Bu şekilde hasarlı dokular tesbit edilebilmektedir.

Hipertermi, kanser tedavisi için kullanılan yollardan biridir. Manyetik alan canlı dokular tarafından absorblanmaz ve vücudun iç kısımlarına kadar uygulanabilir. Manyetik nanopartiküllerde ise bir manyetik alan uygulandığında, manyetik histerisis kaybı nedeniyle biraz ısı oluşur. Kullanılan manyetik partiküle ve uygulanan manyetik alana bağlı olarak, oluşan ısının miktarı değişebilir. Kanser hücreleri 43 °C den büyük sıcaklıklarda yok edilirken, normal hücreler yüksek sıcaklıklarda sağ kalabilirler.

Analitik uygulamalarda ise manyetik nanopartiküllerin yüzeyi, farklı moleküllerle kaplanarak, zararlı anyon ve katyonların ekstraksiyon çalışmalarında kullanılmaktadır.

1.7. Azo Boyar Maddeler

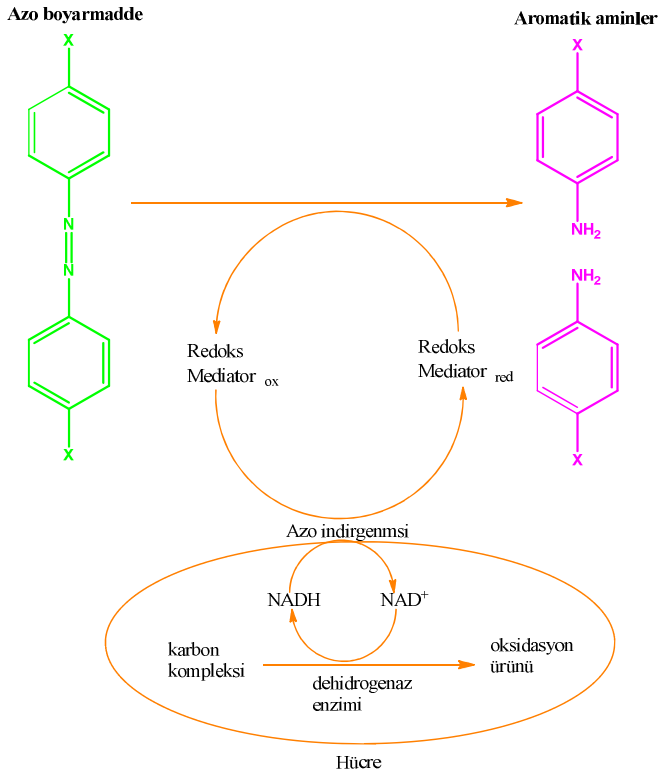
Boyalar bir çok endüstri tarafından (tekstil, plastik, kağıt, kozmetik) ürünlerini renklendirmek için kullanılmaktadır. Yaklaşık 90 yıldır azo boyarmaddeler sanayide kullanılmaktadır. Azo boyarmaddeler, boyar maddeler sınıfının en önemli üyesidir. Çünkü azo boyarmaddelerin sayısı diğer boyar maddeler ile karşılaştırıldığı zaman çok fazladır. Azo boyarmaddeleri bir çok sanayi alanında kullanılmaktadır (Aksoy, 2011).

Azo boyar maddeleri sentetik yollarla elde edilir ve kromofor grup olarak (-N=N-) azo grubu bulundururlar. Bir azo bileşiğinin boyar madde olabilmesi için azo (-N=N-) kromofor grubu yanında amino ve oksi grupları gibi oksokrom grupları bulundurması gerekir.

1.7.1. Azo boyar maddelerin zararları

Azo boyarmaddeler, dünya çapında kullanılan boyar maddeler arasında çok önemli bir yere sahiptir. Pek çok endüstride (tekstil, deri, kağıt, kozmetik) kullanılmaktadır. Yıllık $7x10^5$ tondan daha fazla azo boyarmadde sadece tekstil endüstrisinde kullanılmaktadır. Bu miktar ise, endüstride kullanılan toplam azo boyarmaddelerin %10'una karşılık gelmektedir. Bu kadar çok kullanılması, çeşitli problemelere sebep olmuştur. Bunlardan bir tanesi de, fabrika atıklarındaki azo boyarmaddelerin çevreye bırakılmasıdır. Kullanılan boyaların yaklaşık %50'si, atık

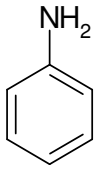
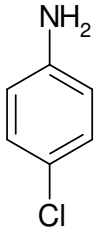
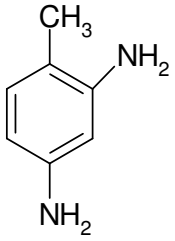
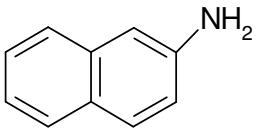
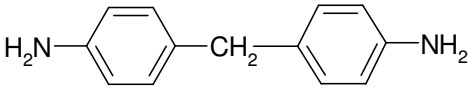
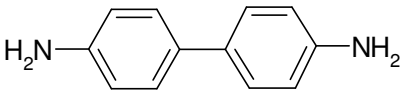
sularla çevreye bırakılan bu sentetik boyalardır. Azo boyarmaddeleri kromofor grupları sayesinde ışığı absorbe edebilmekte ve suda yüksek oranda çözünebilmektedir. Bu özellikleri sayesinde doğadaki mikroorganizmalar tarafından canlı hücrelerinde, enzimatik tepkimelerle indirgenerek aromatik aminlere dönüşmektedirler (Şekil 1.17), (Yılmaz, 2005).



Şekil 1.17. Azo boyalarının bakteri hücreleri tarafından indirgenme mekanizması (Aksoy, 2011)

Azo boyarmaddelerin indirgenmesi sonucu ürün olarak, toksik, kanserojen ve genetoksiti (mutagenecity) etkilere sahip aromatik aminler oluşmaktadır (Çizelge 1.5). Yapılan bazı çalışmalar ile, bazı azoboyarmaddelerin DNA'ya bağlanarak genetoksititeye, hemoglobin zehirlenmesine ve memelilerin sindirim sistemlerinde önemli yıkımlara sebep olduğu bulunmuştur.

Çizelge 1.5. Azo boyalarının indirgenmesi ile oluşan bazı aromatik aminler ve potansiyel etkileri

İsim	Kimyasal Yapı	Potansiyel Etkisi
Anilin		toksik Kanserojen genotoksik
4-kloroamin		toksik kanserojen genetoksik
Toluen 2,4-diamin		toksik kanserojen genetoksik
2-naftilamin		toksik kansorojen
4-4′-diamindifenilmetan		toksik kanserojen genetoksik
Benzidin		toksik kansorojen

1.7.2. Azo boyalarının atıklardan giderilmesi metotları

Azo boyarmaddelerini fabrika atıklarından temizleme yöntemleri iki ana gruba ayrılabilir.

1. Fiziksel metotlar
2. Kimyasal metotlar

A) Oksidasyon işlemleri
   a- H_2O_2-Fe(II) tuzları (Fenton's reagent)
   b- H_2O_2-ozon
   c- H_2O_2-UV
   d- H_2O_2-peroksidaz
   e- NaOCl

B) Biyolojik metotlar
   a- Oksijenli
   b- Oksijensiz

C) İyon değiştirme

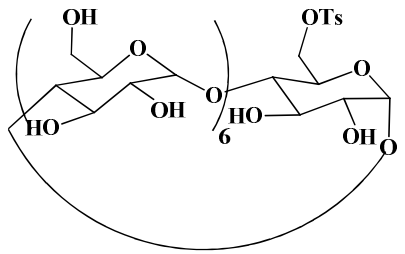
D) Katı-sıvı ekstraksiyon metodu

Siklodekstrinler hidrofobik boşluğa sahip olmaları sebebiyle konak moleküller olarak hareket etmektedirler. Birçok organik ve inorganik bileşikler ile konuk-konak tipi kompleks oluşturma yeteneğine sahiptirler ve bu özelliklerinden dolayı çok geniş kullanım alanlarına sahiptirler (Yılmaz, 2005).

Bu çalışmada β-siklodekstrin, farklı silika bazlı moleküller ile modifiye edilerek, manyetik Fe_3O_4 nanopartiküllere immobilize edilip, katı-sıvı ekstraksiyon tekniği ile bazı azo boyarmaddelerin sulu çözeltilerden uzaklaştırılması araştırıldı.

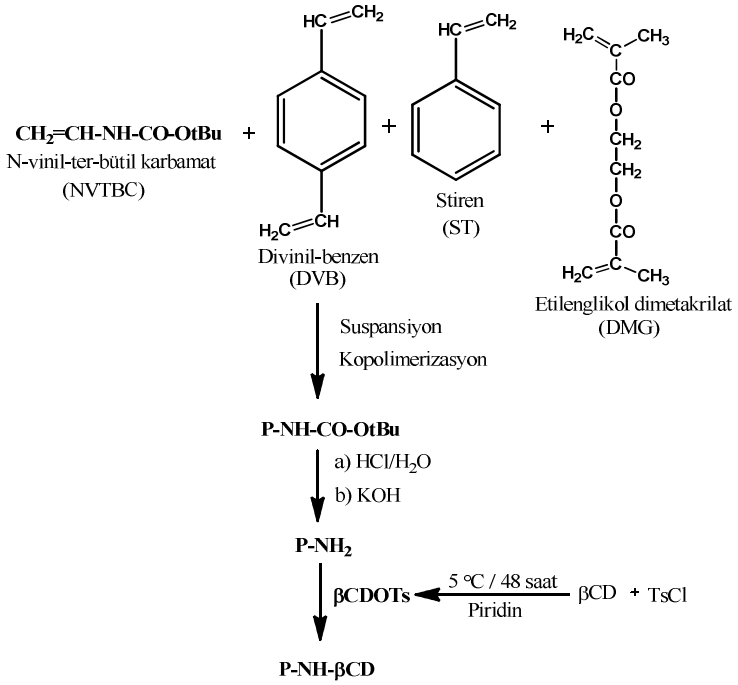
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Zhong ve ark. (1998), *p*-toluen sülfonik anhidrit'in (Ts_2O) siklodekstrinlerle, bazik ortamda reaksiyonu sonucu %61 verimle mono-tosil siklodekstrini elde etmişlerdir (Şekil 2.1). Elde edilen monotosil siklodekstrin sayesinde, siklodekstrinlerin seçimli olarak bir çok nükleofil ile modifiye edilebileceğini göstermişlerdir.



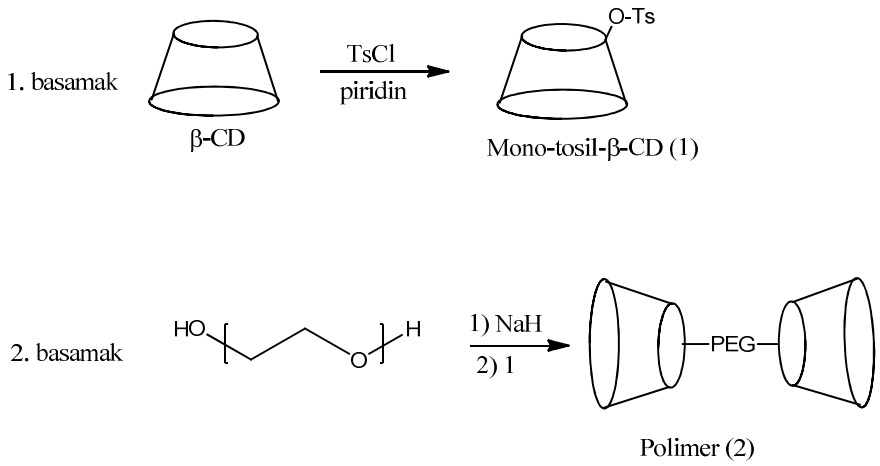
Şekil 2.1. 6-O-Monotosil-6-deoksi β-siklodekstrin

Crini ve ark. (1998), β-siklodekstrin içeren vinilamin fonksiyonlu, makro gözenekli, kopolimerler sentezleyerek bazı benzen türevlerine karşı adsorbent olarak kullanmışlardır (Şekil 2.2.). Sorpsiyon çalışmaları sonucunda, özellikle kloro fenollere karşı etkin olarak kullanılabileceğini görmüşlerdir. Sentezledikleri siklodekstrin türevlerinin benzen türevleri ile konuk-konak türü etkileşime girerek kompleks oluşturduklarını bildirmişlerdir.

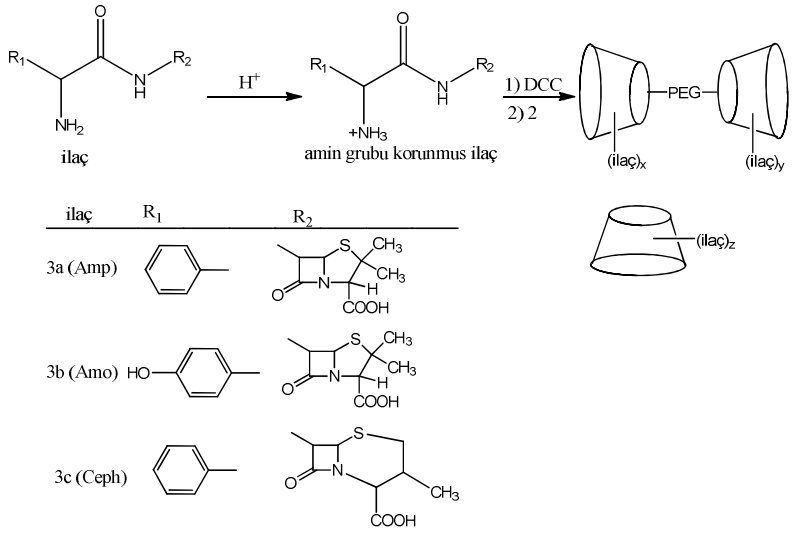


Şekil 2.2. β-siklodekstrin içeren makrogözenekli kopolimer sentezi

Namazi ve Kanani (2007), β-CD-Poli(etilenglikol) polimerlerini sentezlemiş ve bu polimerlere 3 farklı β-laktam antibiyotik türevi olan; Ampicillin (Amp), Amoxicillin (Amo) ve Cephalexin (Ceph) bağlamışlardır (Şekil 2.3). Bunlardan izole edilmiş ön ilaçların, kontrollü ilaç salınımında potansiyel uygulamalara sahip olduğunu söylemişlerdir.

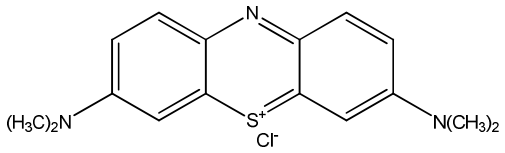


Şekil 2.3. CD-polimer sentezi



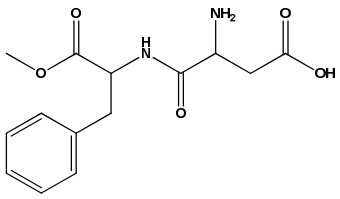
Şekil 2.4. İlaç bağlı CD-polimerlerinin sentezi

Crini ve Peindy (2005), karboksil grubu içeren siklodekstrin sentezlemişler ve sulu çözeltilerden, katyonik bir boya olan, C.I. Basic Blue 9' (BB9) un uzaklaştırılmasında kullanmışlardır (Şekil 2.5). Deney sonuçları, bu adsorbanların, C.I. Basic Blue 9'a karşı yüksek sorpsiyon gösterdiğini ve monolayer adsorpsiyon kapasitesinin 56.5 mg/g olduğunu ortaya koymuştur.



Şekil 2.5. C.I. Basic Blue 9 (BB9) un kimyasal yapısı

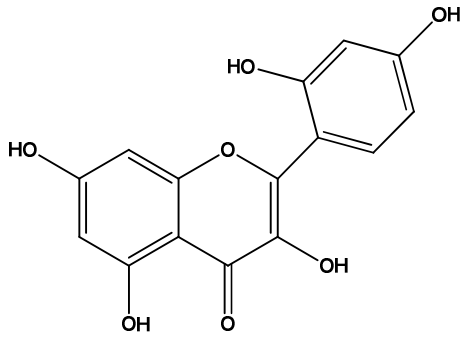
Sohajda ve ark. (2009), Aspartam-siklodekstrin konuk-konak kompleksini araştırmışlardır. 21 farklı siklodekstrinin, üç farklı pH' daki komplekslerini incelemişler ve en kararlı kompleksi asetillenmiş β-siklodekstrinin yaptığını bildirmişlerdir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Aspartam'ın kimyasal yapısı

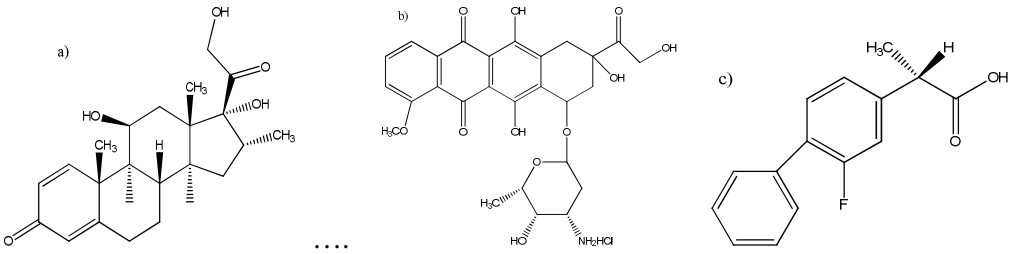
Sajeesh ve ark. (2010), polimetilakrilik asit (PMAA) hidrojel mikropartiküllere enkapsule olmuş, metil-β-siklodekstrin (MCD) insülin kompleksinin, oral insülin dağılım sistemine etkilerini araştırmışlardır. Öncelikle, poli(metaakrilik asit)-kitosan-polietilen glikol (PCP) mikro partikülleri ve insülin-MCD (IC) komplekslerini hazırlamışlardır. İnsülin-MCD kompleksini, PCP üzerine enkapsüle etmişlerdir. Sentezlenen bileşiğin, insülin geçirgenliğine etkisini incelemişler ve sonuç olarak, diyabetik hayvan modellerinde, kan şekeri seviyesinin düşürülmesinde, metil-β-siklodeksrinin etkili olduğunu bulmuşlardır.

Jullian ve ark., Morin'in (M), β-siklodekstrin (βCD), 2-hidroksipropil-β-siklodekstrin (HPβCD) ve Heptakis (2,6-O-dimetil)-β-siklodekstrin (DMβCD) ile oluşturduğu konuk-konak kompleksinin sudaki çözünürlüğünü araştırmışlardır. Morinin sudaki çözünürlüğü ve antioksidan reaktivitesi, konuk-konak komleksleşmesi sayesinde arttığını gözlemişlerdir.



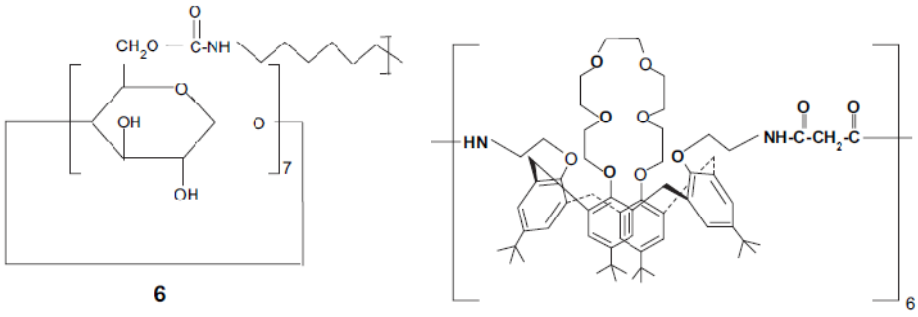
Şekil 2.7. Morin'in molekül yapısı

Cavalli ve ark. (2006), ilaç dağılımı için taşıyıcı olarak, β-siklodekstrin bazlı nanosponges sentezlemişler ve farklı yapı ve çözünürlükteki ilaçları kullanarak, (Dexamethasone, Doxorubicin hydrochloride, Flurbiprofen) β-siklodekstrinlerin ilaç taşıma kapasitelerini incelemişlerdir (Şekil 2.8). Sonuç olarak, β-siklodekstrinlerin, hidrofilik ve lipofilik ilaç türevlerini taşıma yeteneğinin olduğunu ve suda az çözünen moleküllerin çözünürlüğünü artırdığını bulmuşlardır.



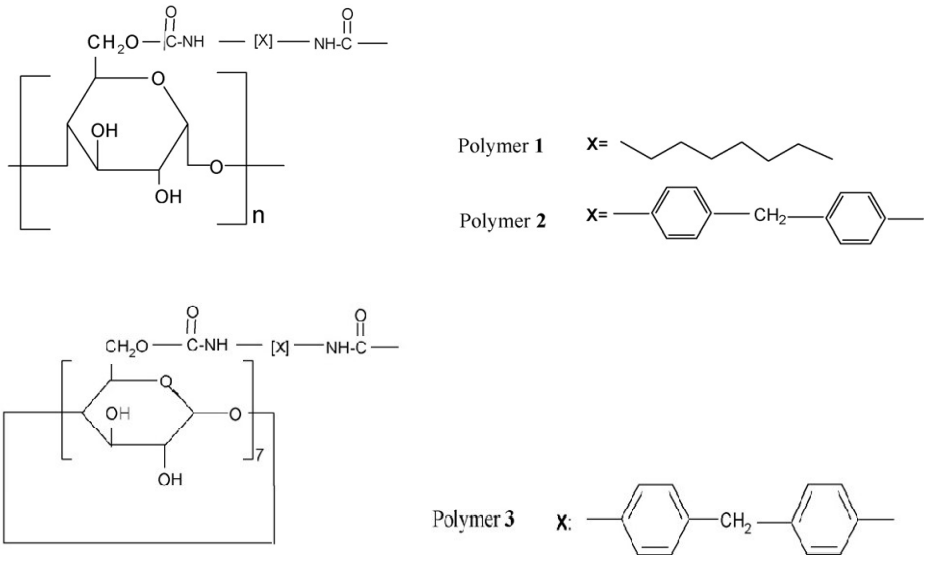
Şekil 2.8. İlaç molekülleri; Dexamethasone (a), Doxorubicin hydrochloride (b), Flurbiprofen (c)

Yılmaz ve ark. (2007), kaliks[4]aren bazlı bir oligomer ve bir β-siklodekstrin polimeri sentezlemişler (şekil 2.9) ve bu materyalleri bazı azo boyaların (titanyum yellow, metil orange, direct blue, tropaeolin) sorpsiyon çalışmalarında kullanmışlardır. β-siklodekstrin polimerinin, kaliks[4]aren bazlı oligomerden daha iyi bir sorbent olduğunu bulmuşlardır. Aynı zamanda kaliks[4]crown-6 oligomerini sentezlemişler ve azo boyaların sıvı-sıvı ekstraksiyonunda kullanmışlardır. Kaliks[4]crown-6 oligomerinin, azo boyaların ekstraksiyonunda etkin olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Çünkü bu bileşik sülfonatlı boyalardaki Na^+ katyonu ile iyon çifti oluşturarak taşınabilmektedir.



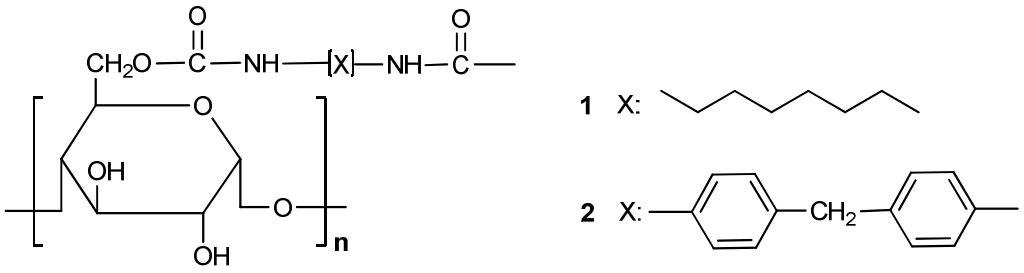
Şekil 2.9. Siklodekstrin polimeri ve kaliks[4]crown-6 oligomeri

Yılmaz ve ark. (Yılmaz, 2007), nişasta bazlı iki polimer ve β-siklodekstrin bazlı bir polimer sentezlemişler ve sulu çözeltilerden Congo red'in uzaklaştırılmasında kullanmışlardır (Şekil 2.10). Adsorpsiyon üzerinde etkili olabilecek pH, etkileşim zamanı ve boya konsantrasyonu gibi parametreleri araştırmışlardır. En etkili parametrenin pH olduğunu ve en iyi adsorpsiyonun pH 7'de olduğunu bulmuşlardır.

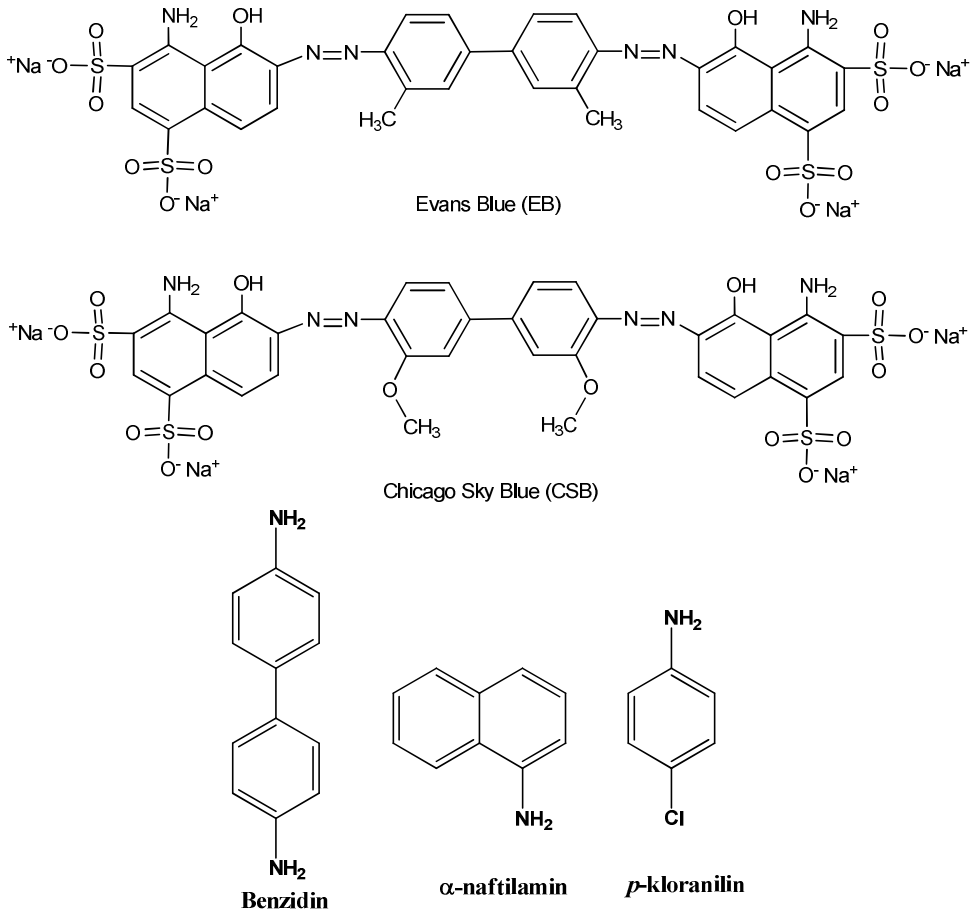


Şekil 2.10. Nişasta bazlı polimerler ve β-siklodekstrin polimeri

Başka bir çalışmada, Yılmaz ve grubu (Yılmaz, 2010), iki farklı β-siklodekstrin polimeri sentezleyerek bazı aromatik aminlerin (Benzidin, p-kloranilin, α-naftilamin) ve bazı azo boyaların (Evans blue, Chicago sky blue) sulu çözeltilerden uzaklaştırılmasında sorbent olarak kullanmışlardır (Şekil 2.11). Yaptıkları sorpsiyon çalışmaları sonucunda 2 nolu polimerin aromatik aminleri ve azo boyaları gidermede 1 nolu polimerden daha etkin bir sorbent olduğunu bulmuşlardır.



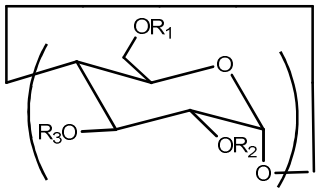
Şekil 2.11. Azo boyaların ve aromatik aminlerin giderilmesinde kullanılan β-siklodekstrin polimerleri

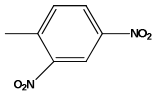
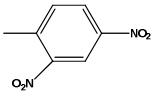
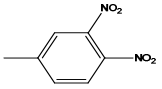
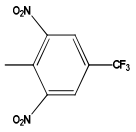
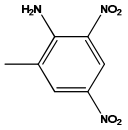
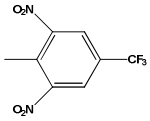
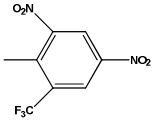


Şekil 2.12. Kullanılan azo boyaların ve aromatik aminlerin kimyasal yapıları

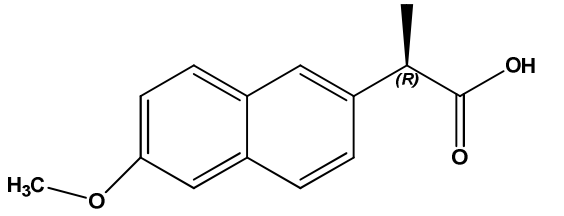
Zhong ve ark. (2006), farklı dinitrofenil (DNP) türevleri içeren β-siklodekstrin (β-CD) bazlı kiral sabit faz (CSPs) materyallerini sentezlemişler ve bu materyalleri, çeşitli kiral moleküllerin (heterosiklik bileşikler, kiral asitler, kiral bazlar, kiral alkoller, aminoasit türevleri) enantiyoselektif ayırmalarında kullanmışlardır (Çizelge 2.1). Mobil faz tamponunun pH'sı, fenil halkasındaki nitro gruplarının yeri ve sayısı, doygunluk derecesi gibi parametrelerin kiral sabit fazın performansını büyük oranda etkilediğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak, birçok rasemik bileşiği, yeni sentezlenen kiral sabit fazla ayırmayı başarmışlar ve bu materyalin, ters faz, polar organik faz ve normal faz sistemlerinde kararlı olduğunu bulmuşlardır.

Çizelge 2.1. Farklı dinitrofenil (DNP) türevleri içeren β-siklodekstrin (β-CD) bazlı kiral sabit faz (CSPs) materyallerinin yapıları

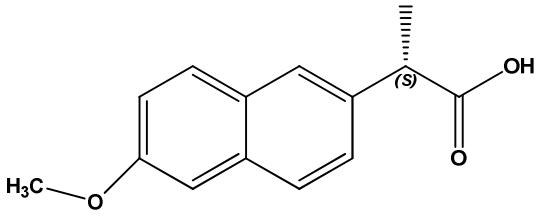


Sabit faz	R
R_1=R_2=R_3	 ya da H
R_1-H, R_2-R_3-	 ya da H
R_1=R_2=R_3	 ya da H
R_1=R_2=R_3	 ya da H
R_1=R_2=R_3	 ya da H
R_1-H, R_2-R_3-	 ya da H
R_1=R_2=R_3	 ya da H

Tang ve ark. (2011), üç tip siklodekstrini; Me-β-CD, HE-β-CD, HP-β-CD'ni naproxen enantiyomerlerinin enantiyoselektif ayırılmasında kullanmışlardır (Çizelge 2.2). Çözücü türü, β-siklodekstrinin türü ve konsantrasyonu, pH, sıcaklık, enantiyomer konsantrasyonu gibi birçok parametreyi incelemişlerdir. Deney sonuçlarında, üç tip siklodekstrininde S-naproxen'i, R-naproxen'den daha iyi ayırdığını, en iyi kiral ayırmayı ise HP-β-CD'nin yaptığını bulmuşlardır. En iyi kiral ayırmanın pH 2.5'ta ve 5°C de, 1.58 enantiyoselektivite değerinde olduğunu bildirmişlerdir.



R-naproksen



S-naproksen

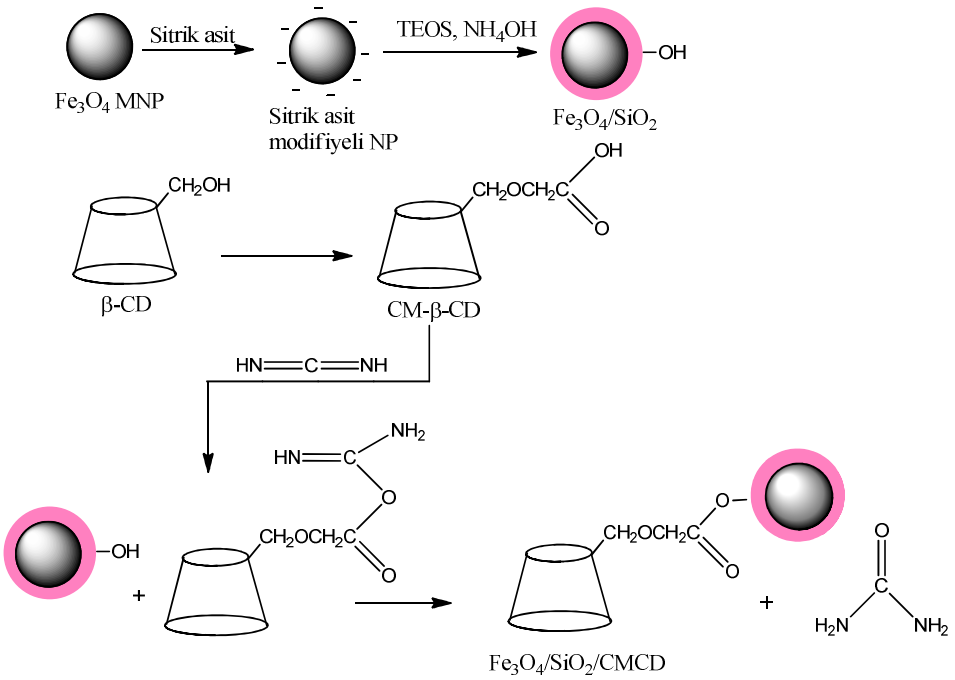
Şekil 2.13. Naproksen'in kimyasal yapısı

Çizelge 2.2. Bazı β-siklodekstrin türlerinin kiral ayırma değerleri

. Ekstraktant	k_s	k_R	α
HE-β-CD	0.2712	0.1992	1.36
Me-β-CD	0.2084	0.1790	1.17
HP-β-CD	0.3676	0.2319	1.58

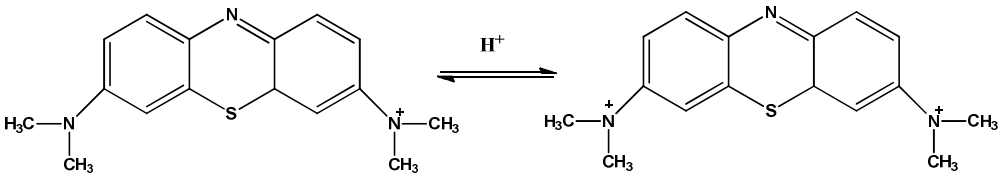
Sulu faz: [Me-β-CD] = 0.1 mol/L, [HE-β-CD] = 0.1 mol/L, [HP-β-CD] = 0.1 mol/L, pH=2.5, T=5 °C
k_S, k_R= Dağılım sabiti, α= Ayırma faktörü (Enantiyoselektivite)

Ghosh ve ark. (2011), manyetik demiroksit nanopartiküllerine karboksimetil-β-siklodekstrini (CM-β-CD) immobilize etmiş ve bu materyali, kiral aromatik amino asit enantiyomerlerinin [D- ve L-tryptophan (Trp), D- ve L-phenylalanine (Phe), D- ve L-tyrosine (Tyr)] adsorpsiyon çalışmalarında kullanmışlardır (Şekil 2.14). Sonuç olarak bu materyalin, adsorpsiyon kapasitesinin L-enantiyomerlerine karşı daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.



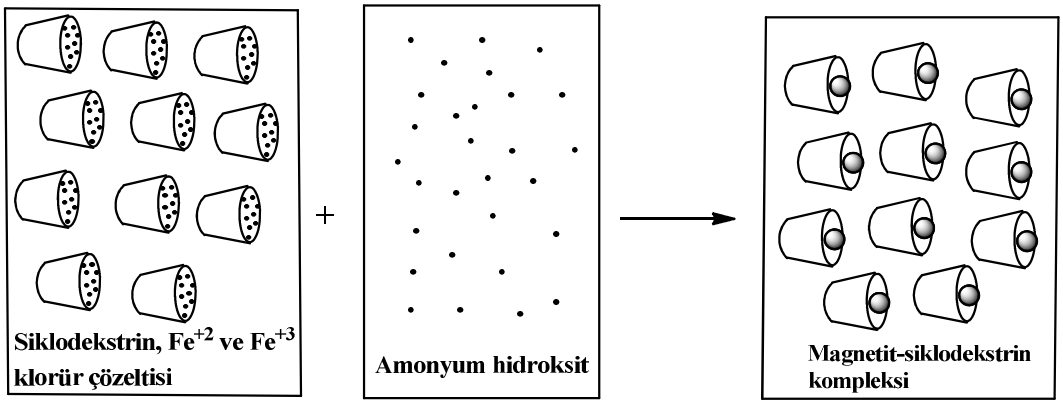
Şekil 2.14 Manyetik nanopartiküllerin silika ve CM-β-CD ile kaplanması

Badruddoza ve ark. (2010), süperparamanyetik demiroksit nanopartikülleri karboksimetil-β-siklodekstrin (CM-β-CD) ile modifiye etmişler ve metilen mavisinin (MB) sulu çözeltilerden uzaklaştırılmasında kullanmışlardır (Şekil 2.15). Deney sonuçlarında, metilen mavisinin %85-90 oranlarında, sulu çözeltilerden uzaklaştırıldığını bulmuşlardır.



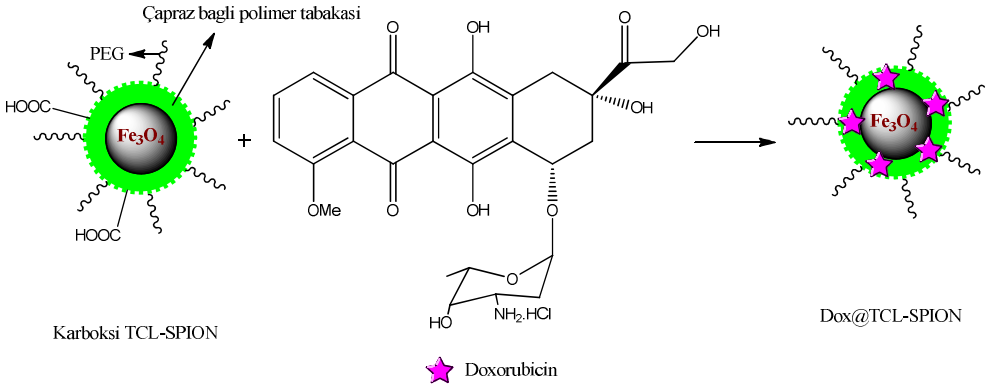
Şekil 2.15. Metilen mavisi'nin moleküler yapısı

Cruz ve ark. (2008), manyetik nanopartikül sentezi için, siklodekstrinleri bir nanoreaktör olarak kullanmışlar ve boyutlu manyetik nanopartikül sentezlemeyi başarmışlardır (Şekil 2.16).



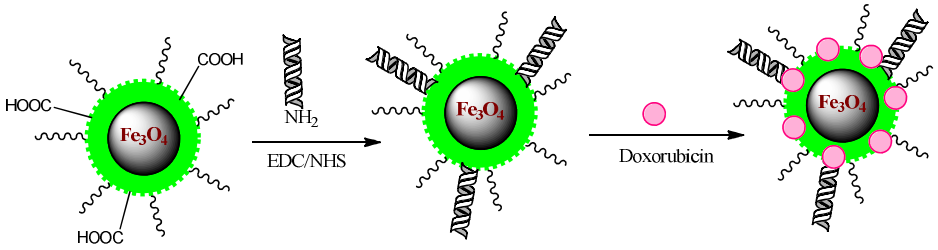
Şekil 2.16. Magnetit-siklodekstrin kompleks oluşumu

Yu ve ark. (2008), çapraz bağlı polimer kaplı süperparamanyetik demir oksit nanopartiküller sentezlemiş ve kanser görüntülemede manyetik rezonans (MR) kontrast artırıcı olarak kullanmışlardır (Şekil 2.17). Daha sonra bu nanopartiküllere, bir antikanser ilacı olan doxorubicin'i bağlayarak teşhis, tedavi ve toksisite gibi parametreleri incelemişlerdir. Sonuç olarak ise, doxorubicin yüklü manyetik demir oksit nanopartiküllerin, tümör büyümesini %63 oranında yavaşlattığını söylemişlerdir.



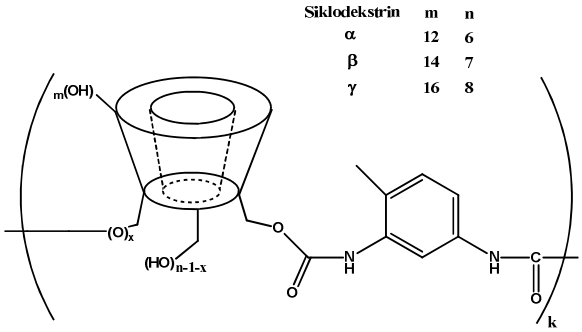
Şekil 2.17. Doxorubicin yüklü çapraz bağlı süperparamanyetik demir oksit nanopartikül (Dox@TCL-SPION) oluşumu

Wang ve ark. (2008), prostat kanserinin teşhis ve tedavisinde kullanmak üzere A10 RNA Aptamer fonksiyonlu çapraz bağlı polimer kaplı süperparamanyetik demir oksit nanopartiküller sentezlemişler ve prostat kanser hücrelerine doxorubicin'in taşınımını in vitro olarak araştırmışlardır (Şekil 2.18).

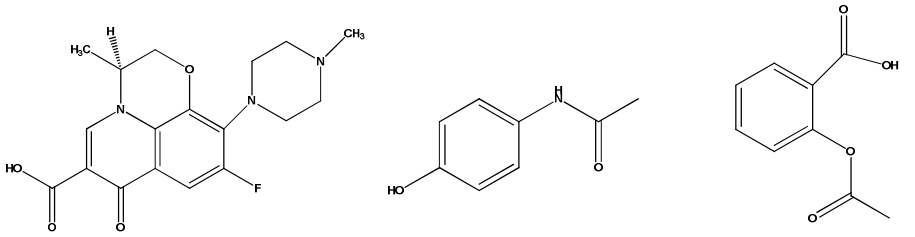


Şekil 2.18. Doxorubicin yüklü, A10 RNA Aptemer fonksiyonlu çapraz bağlı süperparamanyetik demir oksit nanopartikül (TCL-SPION-Apt) oluşumunun şematik gösterimi

Xiao ve ark. (2011), α-, β- ve γ-siklodekstrin bazlı polimerler sentezlemişlerdir (Şekil 2.19). Bu bileşikleri, ilaç aktif maddeleri olan, Levofloxacin, Aspirin ve Asetaminophen'in sorpsiyon çalışmalarında kullanmışlardır (Şekil 2.20). Sonuç olarak ise, β-siklodekstrin bazlı polimerin, Aspirin molekülüne karşı çok yüksek sorpsiyon kapasitesine sahip olduğunu bulmuşlardır.



Şekil 2.19. α-, β- ve γ-siklodekstrin bazlı polimerlerin şematik gösterimi



Şekil 2.20. Levofloxacin, Asetaminophen ve Aspirin'in kimyasal yapısı

Bu çalışmada β-siklodekstrin farklı linkerler kullanılarak modifiye edildikten sonra manyetik Fe_3O_4 nanopartiküllere immobilize edildi. Bu hazırlanan siklodekstrin bazlı manyetik nanopartiküller bazı kiral karboksilik asit türevlerinin enantiyoseçimli

ekstraksiyonunda kullanıldı. Ayrıca bazı toksik ve kanserojen azo boyaların (Direct blue 15, Chicago sky blue, Evans blue) sulu çözeltilerden uzaklaştırılmasında kullanıldı.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1.Enstrümantal Teknikler

Erime noktaları EZ-Melt marka erime noktası tayin cihazı ile belirlendi. NMR analizleri DMSO ve D_2O içinde Varian 400 MHz spektrofotometre ile gerçekleştirildi ve spektrumlardaki kimyasal kayma değerleri (δ) ppm cinsinden belirtildi. FT-IR spektrumları Perkin Elmer spektrum 100 ile alındı. UV-Vis ölçümlerinde Shimadzu 160A UV-visible spektrofotometresi kullanıldı. TGA analizleri Seteram Evalution-1750'de argon ortamında gerçekleştirildi. TEM analizleri FEI Tecnai G2 Spirit'de alındı. VSM analizleri, 2 mm çapında ve 0.9 mm kalınlığında bir silidire sıkıştırılarak yapıldı. HPLC ölçümleri Ace 5 C18 (25 cm, 4.6 mm) kolonu kullanılarak Agilent 1200 HPLC modeli ile gerçekleştirildi.

Analitik TLC'ler silika jel tabakasıyla (SiO_2, Merck 60 F_{254}) kaplanmış alüminyum plakalar kullanarak yapıldı. Sentez işlemlerinde kullanılan tüm kimyasallar Merck, Sigma-Aldrich ve Fluka'dan alındı. Tüm sulu çözeltiler, Millipore Milli-Q Plus su arıtma cihazıyla saflaştırılan saf su ile hazırlanmıştır. HPLC de kullanılan çözücüler ve analitler HPLC saflıkta olup Merck, Sigma-Aldrich ve Fluka'dan temin edilmiştir.

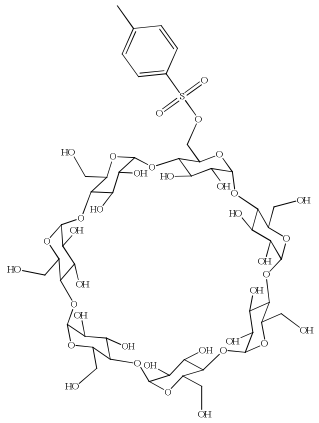
3.2.Kimyasal Sentezler ve Karakterizasyon

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerden bazıları literatürde bulunan metotlara göre hazırlanmış bazıları ise daha önceki metotların modifiye edilmesiyle elde edilmiştir. Aşağıda bu çalışmada kullanılan **1**-**9** nolu bileşiklerin genel sentetik prosedürleri verilmiştir.

3.2.1.Mono-6-deoksi-6-tosil-β-siklodekstrin (Ts-β-CD) (1)

100 mL'lik bir balon içerisinde, 2.66 g (0.002 mol) β-siklodekstrin, 15 mL piridinde çözülür ve -15 °C de bu karışıma 5 mL piridin içerisinde çözünmüş haldeki 0,34 g (0,0018 mol) *p*-toluen sülfonilklorür ilave edilir. 8 saat sonra oda sıcaklığında 2 gün karıştırılır. Daha sonra reaksiyon ortamına etanol eklenerek çökmesi sağlanır. Dekantasyon yöntemiyle, oluşan beyaz çökelek ayrılır ve 60 °C'de vakumlu etüvde kurutulur. Bileşik 1 % 83 verimle elde edildi, Erime noktası:180 °C. ^{1}H NMR (DMSO):

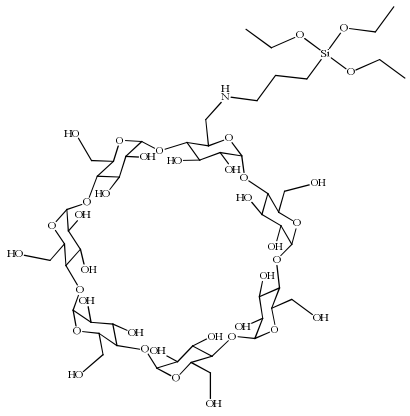
δ= 2.43 (s, 3H, -CH_3), 3.35-3.15 (m, HOD perdelemiş, 12H), 3.80-3.41 (m, 30H), 4.60-4.41 (m, 6H, OH), 4.91-4.75 (m, 7H), 5.85-5.65 (m, 14H , OH), 7.48 (d, 2H , J=8.21 Hz, ArH), 7.79 ppm (d, 2H , *J*=8.21 Hz, ArH).



(1)

3.2.2. (3-Aminopropil)trietoksisilanın β-siklodekstrin ile etkileştirilmesi (2)

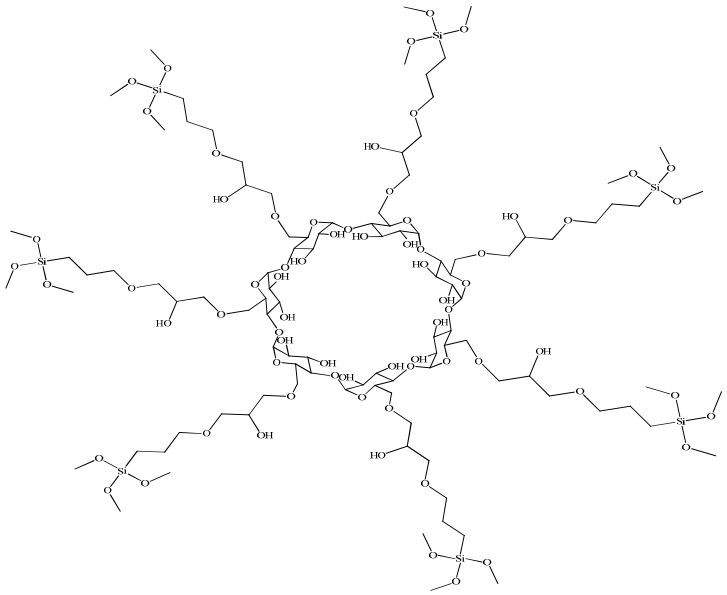
100 mL'lik bir balon içerisinde, 1.0 g (0.7 mmol) mono-6-deoksi-6-tosil-β-siklodekstrin, 6 mL trietilamin de çözülerek reaksiyon ortamının sıcaklığı 60 °C'ye ayarlanır ve bu sıcaklıkta ortama 30 mL (3-aminopropil)trietoksisilan ilave edilerek 46 saat karıştırılır. Daha sonra aseton ilavesi ile oluşan çökelti dekantasyon ile ayrılarak 60 °C'de vakumlu etüvde kurutulur. (3-aminopropil)trietoksisilan-β-siklodekstrin **(2)** bileşiği % 40 verimle sentezlenir. ^{1}H NMR (D_2O): δ= 0.48 (br, 9H), 1.05 (br, 2H), 1.58 (br, 2H, CH_2NH), 2.80 (br, 2H, $SiCH_2$), 3.55-3.44 (m, 20H), 3.76-3.69 (m, 22H), 3.88-3.79 (m, 6H), 4.60 (br, 6H, OH), 4.49 ppm (br, 7H).



(2)

3.2.3. [3-(2,3-epoksipropoksi)propil]trimetoksisilanın β-siklodekstrin ile etkileştirilmesi (3)

100 mL'lik bir balon içerisinde, 2.0 g (1.762 mmol) β-siklodekstrin, 40 mL kuru DMF de çözülür ve bu karışıma 2.1 g (8,8 mmol) NaH eklenerek 10 dk oda sıcaklığında karıştırılır. Sonra bu karışıma 4 mL [3-(2,3-epoksipropoksi)propil]trimetoksisilan damla damla ilave edilir. Karışım yeşilimsi bir renk aldığında sıcaklığı 50 °C'ye çıkarılarak 500 rpm de 3 saat karıştırılır ve metanol ilavesi ile çöktürülür, süzülür ve 60 °C'de vakumlu etüvde kurutulur. Verim %71.8 , ^{1}H NMR (DMSO): δ= 2.70 (br, 14H, $SiCH_2$), 2.86 (br, 14H), 3.34-3.26 (m, 42H) , 3.70-3.42 (m, 119H, DMSO perdelemiş,), 4.81 ppm (d, 21H, J=5.48 Hz, OH, CH).

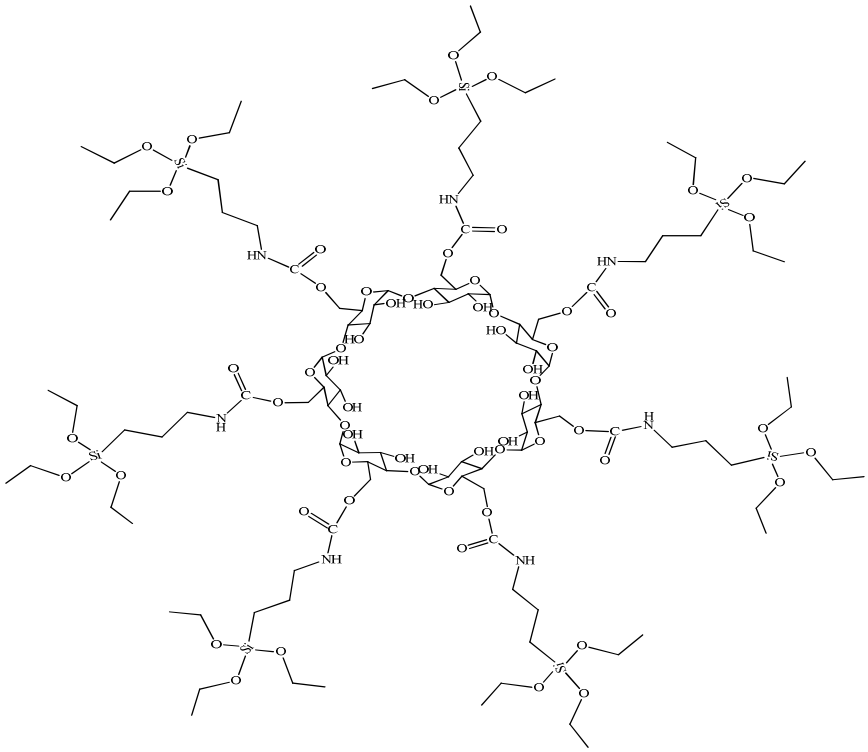


(3)

3.2.4. 3-(Trietoksisilil)propil izosiyanatın β-siklodekstrin ile etkileştirilmesi (4)

100 mL'lik bir balon içerisinde, 2.0 g (1.762 mmol) β-siklodekstrin, 10 mL kuru DMF de çözülürek sıcaklık 70 °C'ye ayarlanır ve bu sıcaklıkta ortama 4.36 mL (26 mmol) 3-(trietoksisilil)propil izosiyanat damla damla ilave edilir. 6 saat sonra aseton ilavesi ile saflaştırma yapılır. Elde edilen bileşik **4** 60 °C'de vakumlu etüvde kurutularak, %72.5 (1.74 g) verimle sentezlenir. FT-IR (cm^{-1}): 1716 (C=O), 1654 (NC=O); ^{1}H NMR (DMSO): δ= 0.52 (br, 7H), 1.16-1.11 (m, 14H, $SiCH_2$), 1.44 (br, 7H) , 3.46-3.19 (m, 42H), 3.65-3.56 (m, 63H, CH_3), 3.76-3.70 (m, 14H, CH_2NH), 4.80 (br, 7H), 5.85-5.65 (m, 14H, OH), 7.95 ppm (s, 7H, NH).

^{13}C NMR (DMSO): δ 18.90, 31.47, 36.48, 58.39, 60.63, 72.72, 73.08, 73.71, 82.21, 102.76, 163.02 ppm.

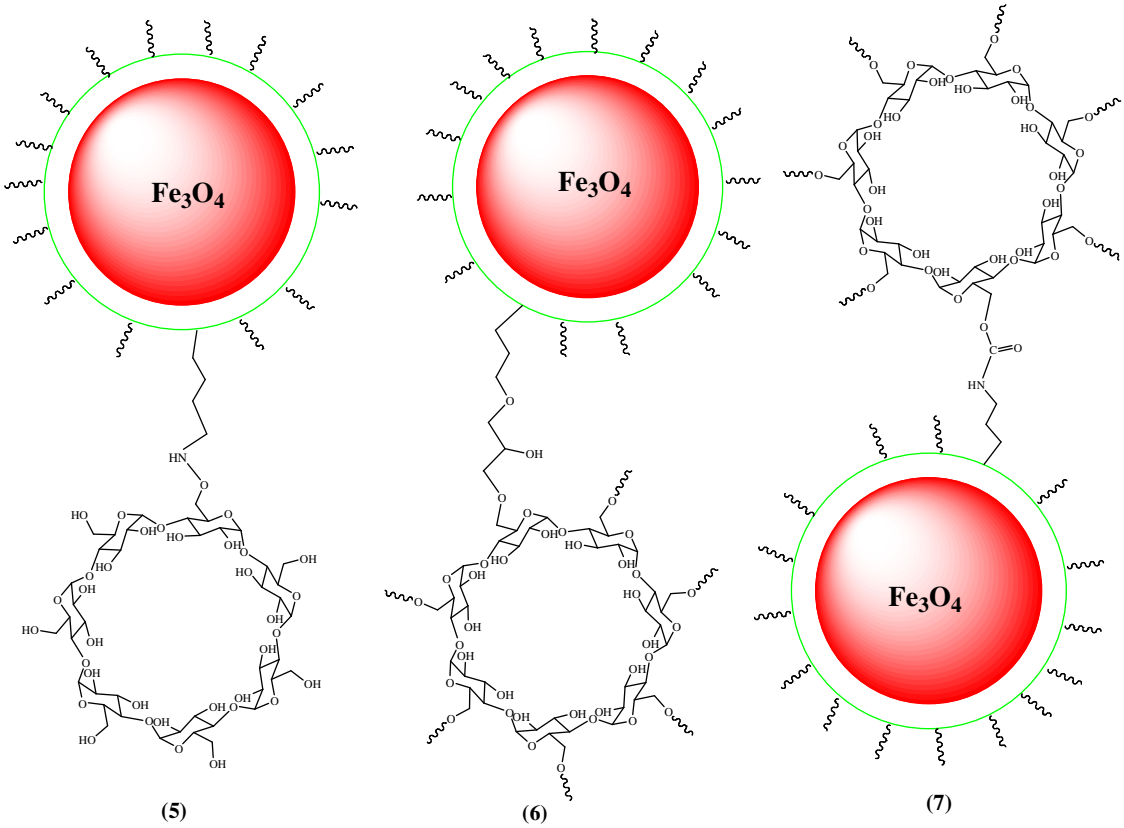


(4)

3.2.5. (3-Aminopropil)trietoksisilan-β-siklodekstrin-bağlı Fe_3O_4 (5), [3-(2,3-epoksipropoksi)propil]trimetoksisilan-β-siklodekstrin bağlı Fe_3O_4 (6) ve 3-(Trietoksisilil) propil izosiyanat-β-siklodekstrin bağlı Fe_3O_4'in sentezi (7)

1 g (0.005 mol) $FeCl_2.4H_2O$ ve 4.063 g (0.01 mol) $Fe(NO_3)_3.9H_2O$ 9 mL deiyonize suda çözülür ve azot gazı altında 80 °C'de 10 dk karıştırılır. Bu süre sonunda, önceden hazırlanmış dodesilsülfatsodyum tuzu çözeltisi (1.5 g (0.005 mol) dodesilsülfatsodyum tuzu + 20 mL ksilen), 5'er dakikalık aralıklarla, iki kısım halinde ilave edilir. Dodesilsülfatsodyum tuzunun hepsi eklendikten sonra, karışım azot gazı altında 15 dk daha karıştırılır. Sonra, 10 mL NH_3 eklenir ve çözeltinin sarı renginin aniden koyu kahverengiye (siyahımsı) döndüğü gözlenir. Siyahımsı partiküllerin oluştuğu gözlemlendikten sonra, reaksiyon ortamı 80 °C'de, 3 saat karıştırılır. Bu süre sonunda, balonun sıcaklığı 40 °C'ye ayarlanır ve balona 10 mL tetraetilortosilikat eklenir. 1-2 dk sonra 2.5 g (□ 2 mmol) siklodekstrin bileşiği (2, 3 veya 4) ilave edilerek oda sıcaklığında 14 saat karıştırılır. Oluşan partiküller bir mıknatıs yardımıyla

kolayca karışımdan uzaklaştırılarak sırasıyla etanol ve suyla (nötral pH'ya kadar) yıkanır. Sentezlenen siklodekstrin immobilize nanopartiküller (5, 6 veya 7) vakumlu etüvde 60 °C'de kurutulur.



(5) **(6)** **(7)**

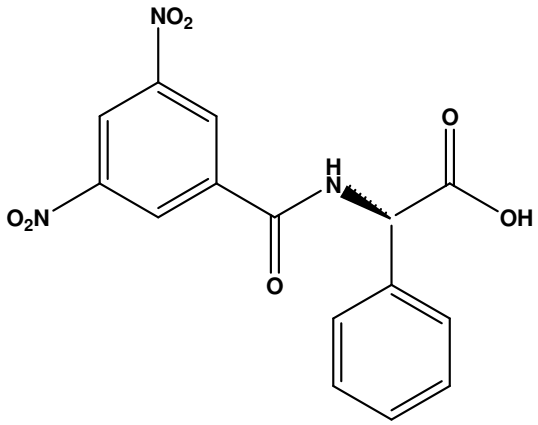
Elde edilen tüm siklodekstrin bazlı manyetik nanopartiküllerin yapıları FT-IR, TGA, TEM ve elementel analiz metodları kullanılarak aydınlatıldı.

3.3. Katı-Sıvı Ekstraksiyon Çalışmaları

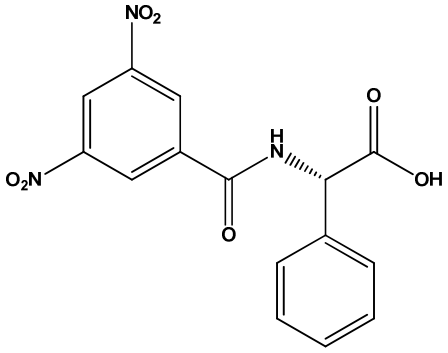
3.3.1. Karboksilik asit türevlerinin ekstraksiyon çalışmaları

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin (**5**-**7**) karboksilik asit türevlerinin ekstraksiyon kabiliyetlerini incelemek amacıyla katı-sıvı ektsraksiyon çalışmaları yapıldı. Bunun için 25 mg siklodekstrin bazlı manyetik nanopartikül ve 10 mL karboksilik asit türevi ((R)-(-)-*N*-(3,5-dinitrobenzoil)feniglisin, (S)-(+)-*N*-(3,5-dinitrobenzoil)feniglisin, (S)-(-)-*N*-(1-phenylethyl)ftalamik asit veya (R)-(+)-*N*-(1-phenylethyl)ftalamik asit) (1.10^{-4} M) çözeltisi kullanıldı. Farklı pH' larda karboksilik

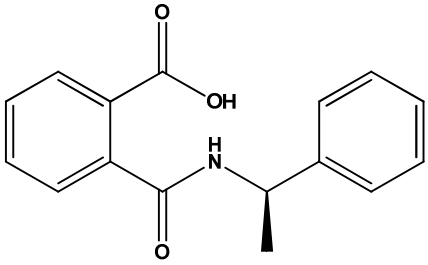
asit türevi ekstarksiyonunu gerçekleştirmek için karboksilik asit türevi çözeltilerinin başlangıç pH' ları sırasıyla 2.5, 4.5, 6.5 ve 8.0'e 0.01 M KOH / HCl kullanarak hazırlandı. Ekstraksiyon çalışmaları 1 saat süreyle 30 °C ve 50 °C de etkileştirildi. Bu süre sonunda geriye kalan sulu fazdaki karboksilik asit türevi denge konsantrasyonu kromotografik metotla (HPLC) tayin edildi. Kullanılan karboksilik asit türevlerinin molekül formülleri aşağıda verildi (Şekil 3.1).



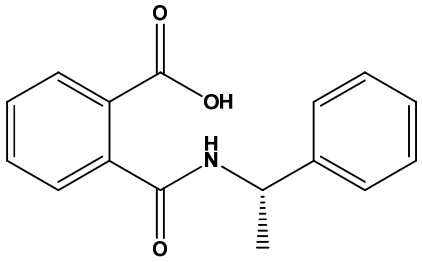
(R)-(-)-*N*-(3,5-Dinitrobenzoil)fenil glisin



(S)-(+)-*N*-(3,5-Dinitrobenzoil)fenil glisin



(R)-(+)-N-(1-feniletil)ftalamik asit



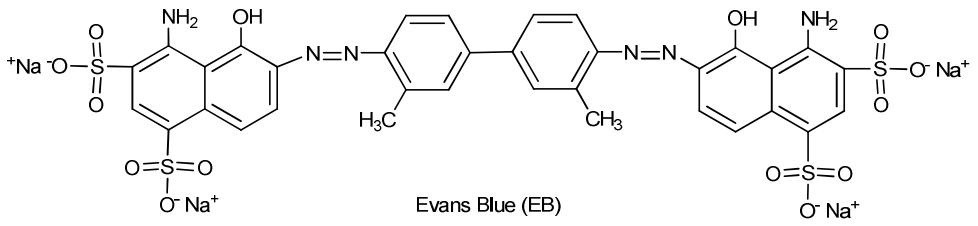
(S)-(-)-N-(1-feniletil)ftalamik asit

Şekil 3.1. Kullanılan karboksilik asit türevleri

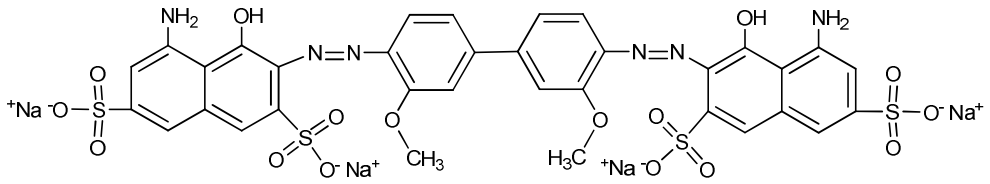
HPLC ölçümlerinde mobil faz olarak izopropanol-su ve metanol-su karışımları kullanıldı. Akış oranı 0.7 mL/dk, 1mL/dk, sıcaklık 30°C, 50°C, enjeksiyon hacmi 20 µL olarak ayarlandı. Ölçümler 254 nm' de gerçekleştirildi.

3.3.2. Azo boyarmaddelerinin ekstraksiyon çalışmaları

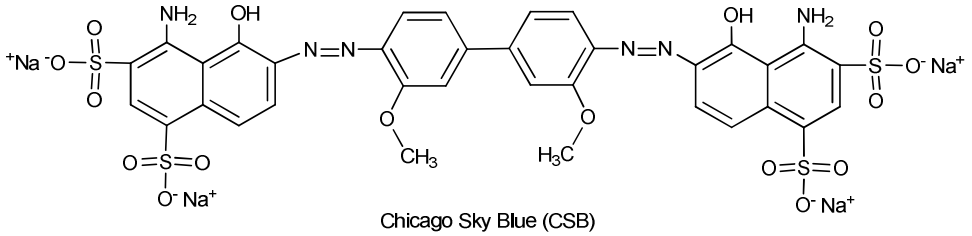
Bu çalışmada sentezlenen siklodekstrin bazlı manyetik nanopartiküllerin bazı azo boyarmaddelere karşı ekstraksiyon kabiliyetlerini incelemek amacıyla katı-sıvı ektsraksiyon çalışmalarıda yapıldı. Bunun için 25 mg siklodekstrin bazlı manyetik nanopartikül ve 10 mL bazı azo boyar maddelerin (Evans Blue, Direct Blue 15 veya Chicago Sky Blue) (2.10^{-5} M) çözeltisi kullanıldı. Farklı pH'larda azo boyarmaddeleri ekstraksiyonunu gerçekleştirmek için azo boyarmadde çözeltilerinin başlangıç pH'ları sırasıyla 3.0, 5.5 ve 8.0'e 0.01 M KOH/HCl kullanarak hazırlandı. Ekstraksiyon çalışmaları yapılırken nanopartikül ve boya çözeltisi bulunan karışımın içine 0.2 g NaCl ve 1 mL etanol ilave edilerek 1 saat süreyle 25 °C de etkileştirildi. Bu süre sonunda geriye kalan sulu fazdaki azo boyarmadde denge konsantrasyonu spektrofotometrik metotla (UV-Vis) tayin edildi. UV-Vis ölçümleri Evans Blue (EB) için 596 nm' de, Direct Blue 15 (DB 15) için 590 nm' de ve Chicago Sky Blue (CSB) için 620 nm' de yapıldı. Kullanılan azo boyarmaddelerin molekül formülleri aşağıda verildi (Şekil 3.2).



Evans Blue (EB)



Direct Blue 15 (DB 15)



Chicago Sky Blue (CSB)

Şekil 3.2. Kullanılan azo boyar maddeleri

Yapılan ekstraksiyon çalışmaları sonucunda ekstraksiyon yüzdeleri (%E) aşağıdaki eşitlikten hesaplandı.

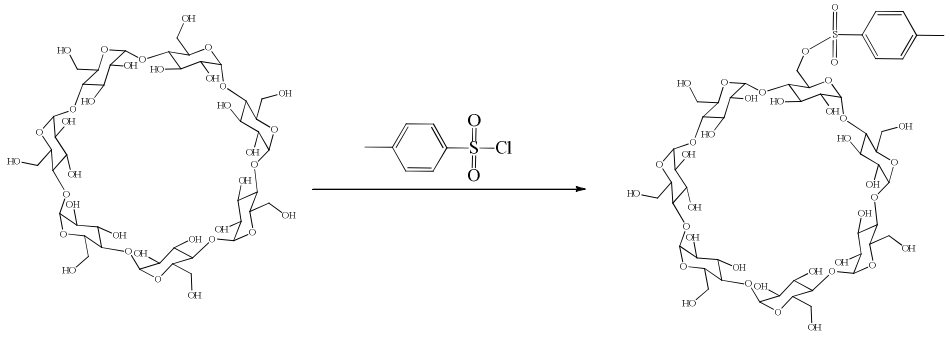
$$\%E = \frac{A_0 - A}{A_0} \times 100$$

A_0 = Baslangıçta sulu fazdaki azo boya konsantrasyonu. A = Ekstraksiyondan sonra sulu fazdaki azo boya konsantrasyonu.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

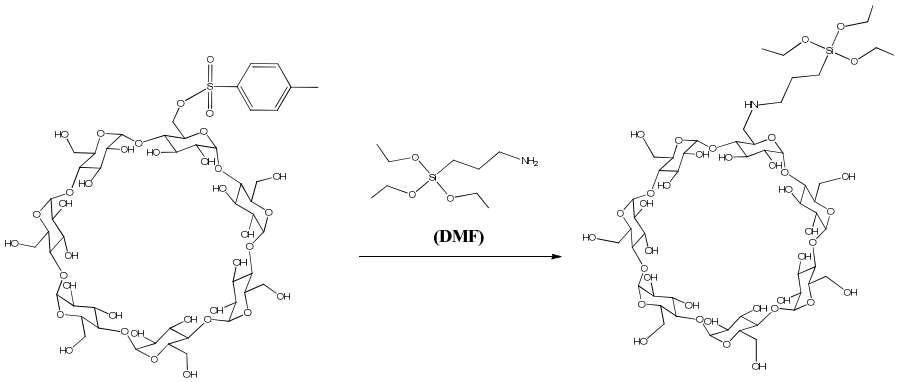
Siklodektrinlerin toksik bir etkisinin olmamasından ve özellikle konuk-konak türü kompleks yaparak toksik özellikteki bileşiklerin bile toksisitesini kontrol altına alarak antitoksik bir özellik kazandırmasından dolayı ilaç, gıda, kozmetik, tarım ve kimya endüstrilerinde oldukça çok kullanılmaktadırlar. Bu çalışmada, bazı kiral karboksilik asit türevlerinin enantiyoseçimli ekstraksiyonu için, yeni siklodekstrin bazlı manyetik nanopartiküllerin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Çalışmanın bir başka bölümünde sentezlenen bu nanopartiküllerin endüstride, özellikle tekstil, plastik, kağıt, kozmetik vb. gibi alanlarda çok miktarda kullanılan, sağlığı ve çevreyi ve tehdit eden azo boyarmaddelere karşı ekstraksiyon özelliklerinin araştırılması bu çalışmada hedeflenmiştir.

Bu amaçla ilk olarak başlangıç maddesi olan, mono-6-deoksi-6-tosil-β-siklodekstrin **(1)** sentezlendi (Namazi, 2007; Zhong, 1998). Bunun için bu işlem siklodekstrin ve *p*-toluensülfonilklorür varlığında piridin içerisinde önce -15 °C'de sonra oda sıcaklığında 2 gün karıştırılarak gerçekleştirildi ve bileşik **1** % 83 verimle elde edildi.^{1}H NMR spektrumunda, 2.43 ppm de metil, 7.48 ve 7.79 ppm de tosil grubuna ait piklerin görülmesi ile doğrulandı.



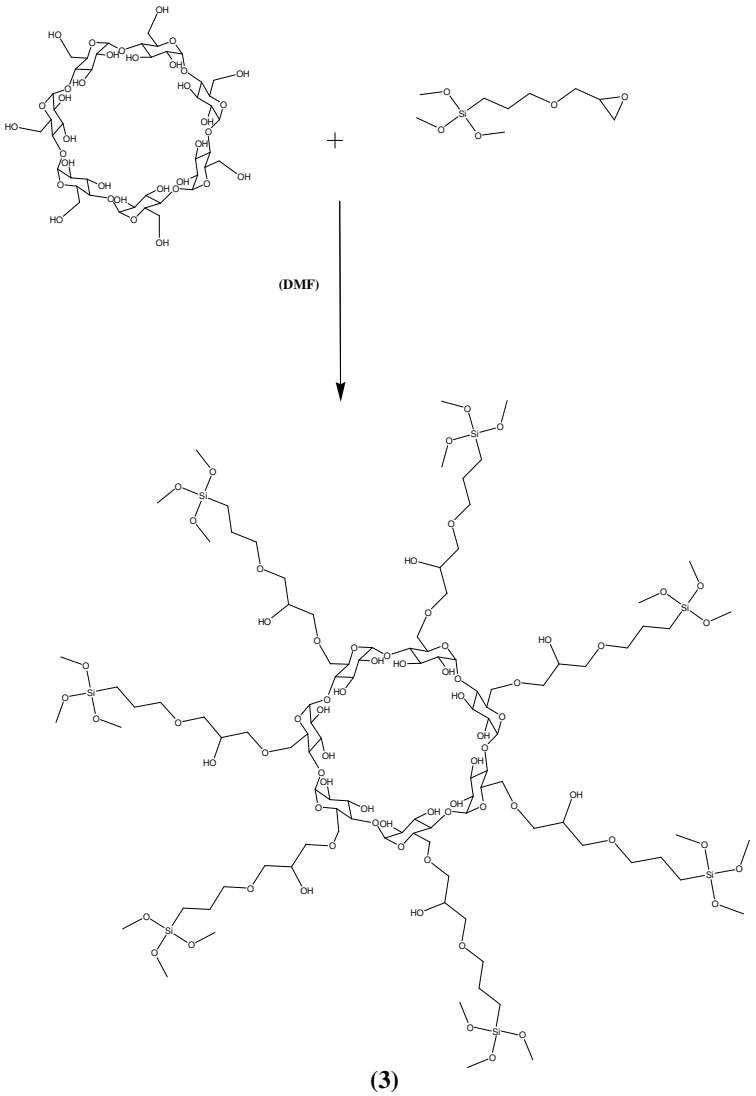
(1)

Elde edilen Ts-β-CD **(1)** amin uçlu silika (3-aminopropiltrietoksisilan) ile reaksiyona sokularak β-siklodekstrinin monoaminopropiltrietoksisilan türevi **(2)** elde edildi. Bu bileşiğin yapısı ^{1}H NMR spektoskopisi ile karakterize edildi. Bileşik **2**'nin ^{1}H NMR spektrumunda tosil grubuna ait piklerin kaybolması ve aminopropil trietoksisilan'dan gelen 0.48 ve 2.80 ppm arasında yeni piklerin oluşumu sentezin gerçekleştiğini göstermektedir (Ek.4).



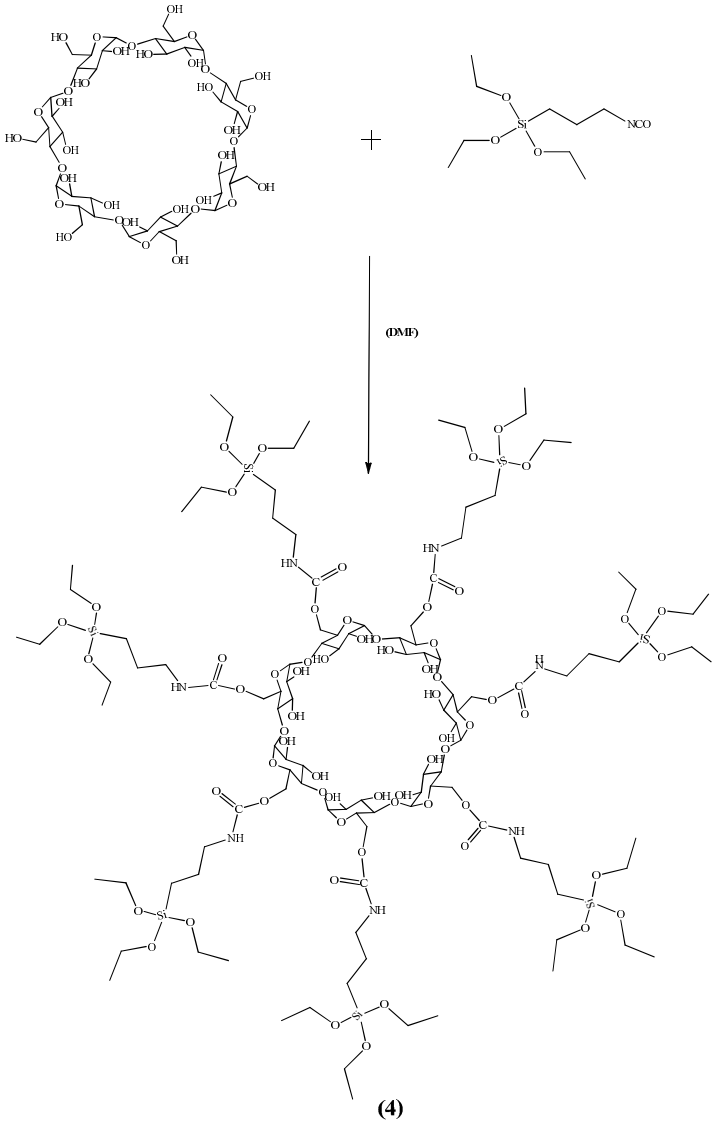
(2)

β-siklodestrin, DMF içerisinde, 2,3-epoksipropoksipropil trimetoksi silanın aşırısı ile 3 saat etkileştirilerek silan-bazlı, β-siklodestrin bileşiği **(3)** sentezlendi. Bu bileşiğin yapısı ^{1}H NMR spektoskopisi ile karakterize edildi. Bileşik **3**'ün ^{1}H NMR spektrumunda epoksipropoksipropiltrimetoksisilan'a ait 2.70, 2.86, 3.34 ve 3.70 ppm de yeni pikler gözlenmiştir (Ek.2). Ayrıca bileşik **3**'ün NMR spektrumunda, siklodekstrinin primer hidroksil (-OH) gruplarının hepsine epoksipropoksipropiltrimetoksisilan moleküllerinin bağlandığını görülmektedir.



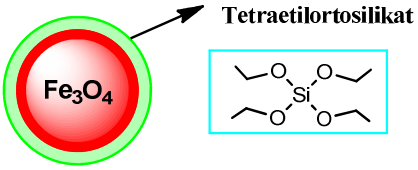
(3)

Diğer taraftan β-siklodestrin, trietoksisilanpropilizosiyonat ile kuru DMF de, 70 °C de, 6 saat etkileştirilerek silan-bazlı β-siklodestrin bileşiği **(4)** %72.5 verimle sentezlendi. Bu bileşiğin yapısı ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektoskopisi ile karakterize edildi. Bileşik **4**'ün ^{1}H NMR spektrumunda amid protonuna ait sinyalleri 7.95 ppm de gözlenmiştir (Ek.5). ^{13}C NMR spektrumunda ise trietoksisilanpropilizosiyonat'tan gelen karbon pikleri gözlemlenmiştir (Ek.6).

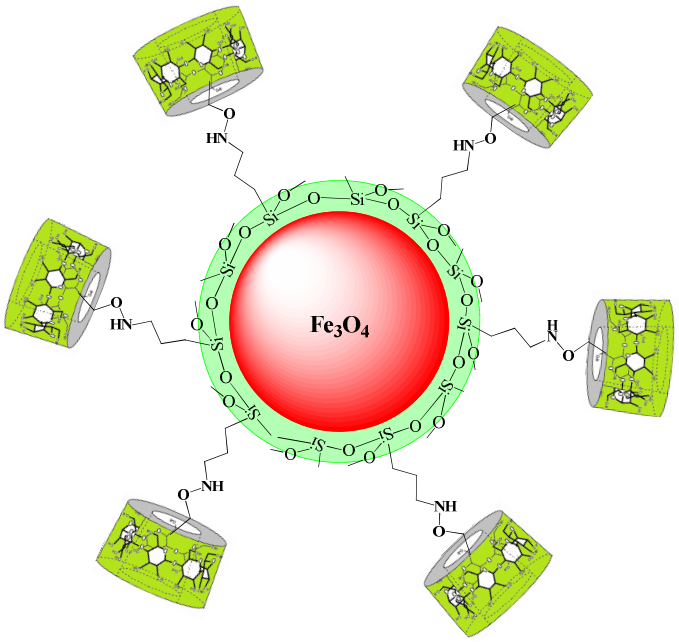


(4)

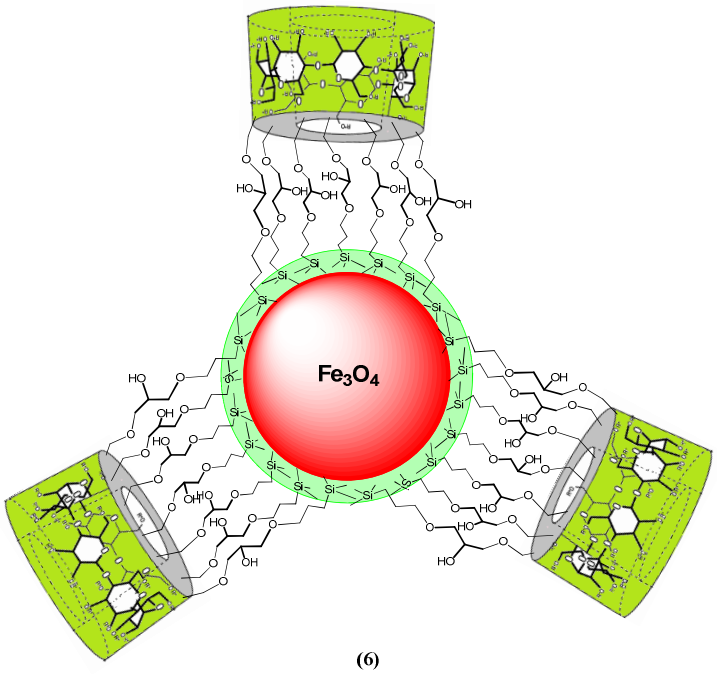
Sentezlenen **2**, **3** ve **4** nolu bileşiklerin immobilize edileceği manyetik nanopartiküller literatüre göre öncelikle $FeCl_2.4H_2O$ ve $Fe(NO_3)_3.9H_2O$' ın etkileştirilmesinden sonra tetraetil ortosilikat'ın (TEOS) ilavesiyle hazırlandı (Lee, 2008). Daha sonra bu bileşikler (**2, 3** veya **4**) silan bazlı siklodekstrinlerin silan ucundan, ksilen, H_2O ortamında ve azot atmosferinde manyetik nanopartiküllere immobilize edildi. Nanopartiküllerin yapıları FT-IR, TEM, termal analiz ve elementel analizler ile doğrulandı.



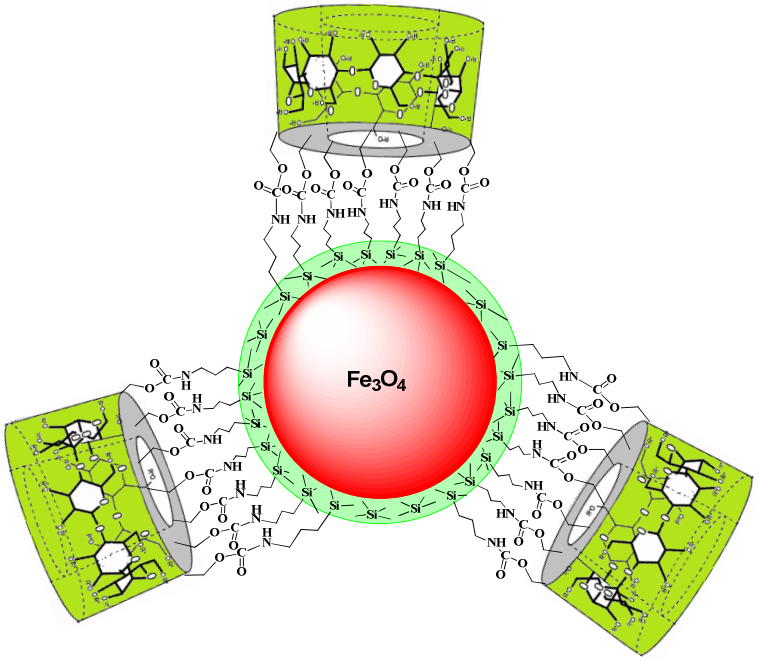
Şekil 4.1. Silika kaplı manyetik nanopartiküller



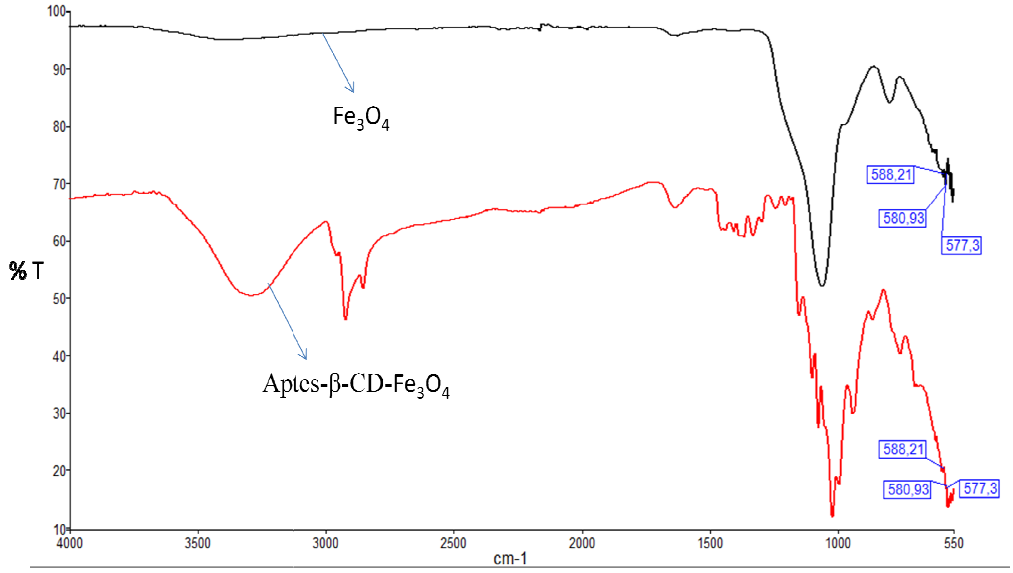
(5)



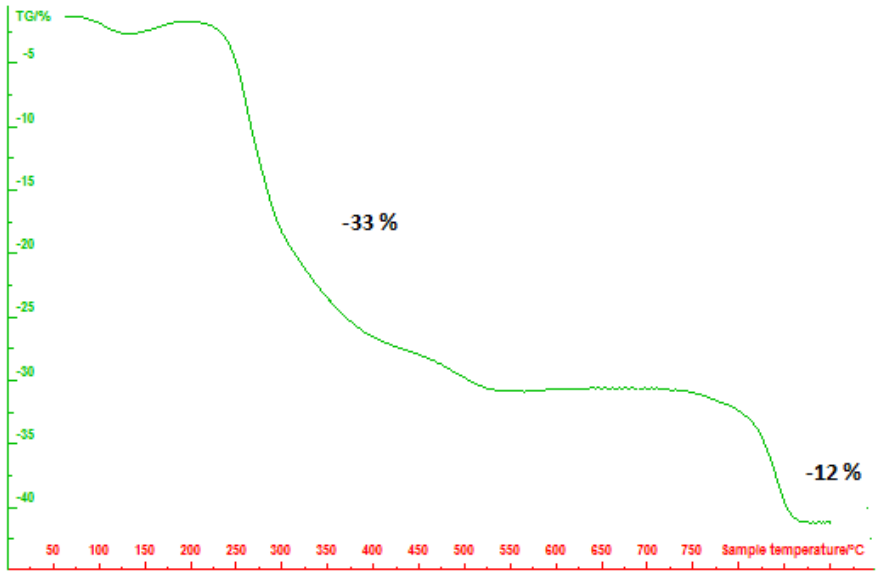
(6)



(7)



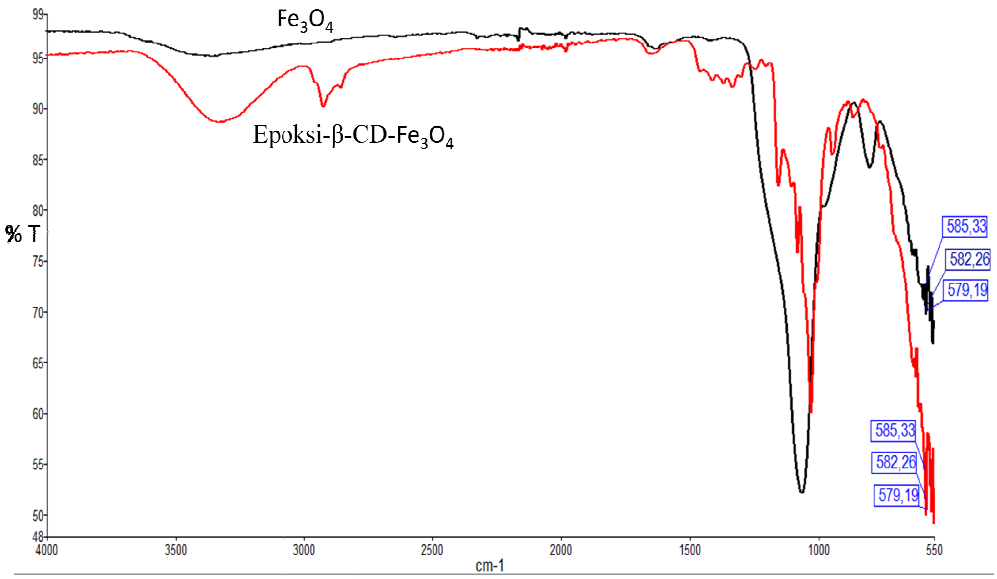
Şekil 4.2. Aminopropiltrietoksisilan-β-siklodekstrin bağlı manyetik nanopartiküllerin **(5)** FT-IR spektrumu



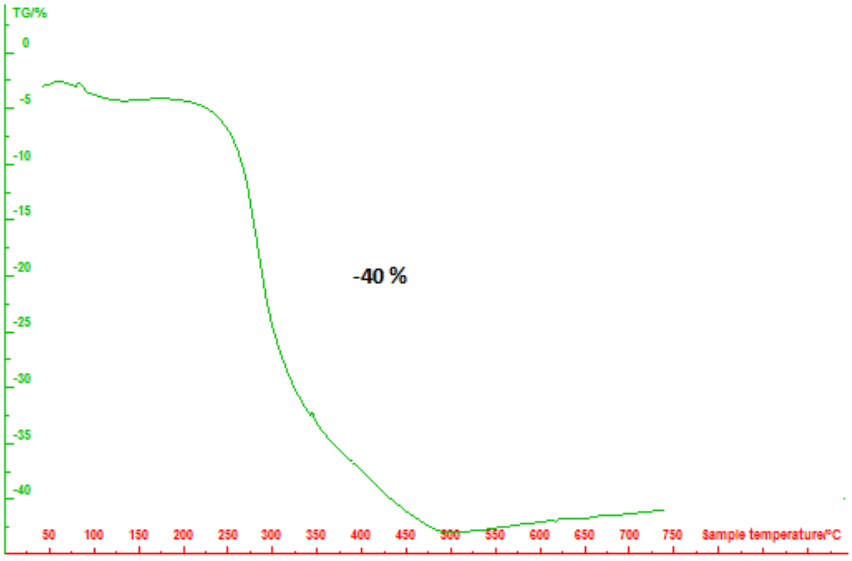
Şekil 4.3. Aminopropiltrietoksisilan-β-siklodekstrin bağlı manyetik nanopartiküllerin **(5)** TG termogramı

Şekil 4.3'de bileşik **5**'e ait olan TG termogramları görülmektedir. Manyetik nanopartiküllere, sentezlenen aminopropiltrietoksisilan fonksiyonlu siklodekstrinler immobilize edildiğinden iki farklı sıcaklıkta bozunma gözlenmiştir. Bu eğriden bozunma oranın % 33 ve % 12 olduğu gözlendi. Burada % 33'lük kısmın siklodekstrine, % 12'lik kısmın ise aminopropiltrietoksisilan'a ait olduğu söylenebilir. **5**'nolu nanopartikülde siklodekstrin bir noktadan aminopropiltrietoksisilan ile

nanopartiküle bağlandığı için siklodekstrin molekülünün, aminopropiltrietoksisilan'dan kopması kolay olmuştur ve 2 farklı kütle kaybı gözlenmiştir.

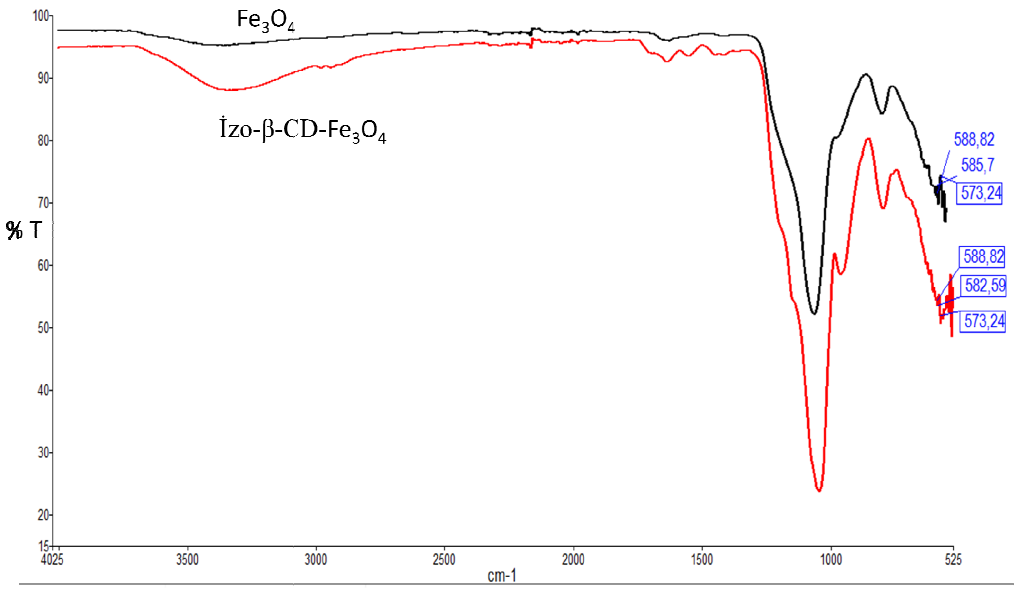


Şekil 4.4. Epoksipropoksipropiltrimetoksisilan-β-siklodekstrin bağlı manyetik nanopartiküllerin **(6)** FT-IR spektrumu



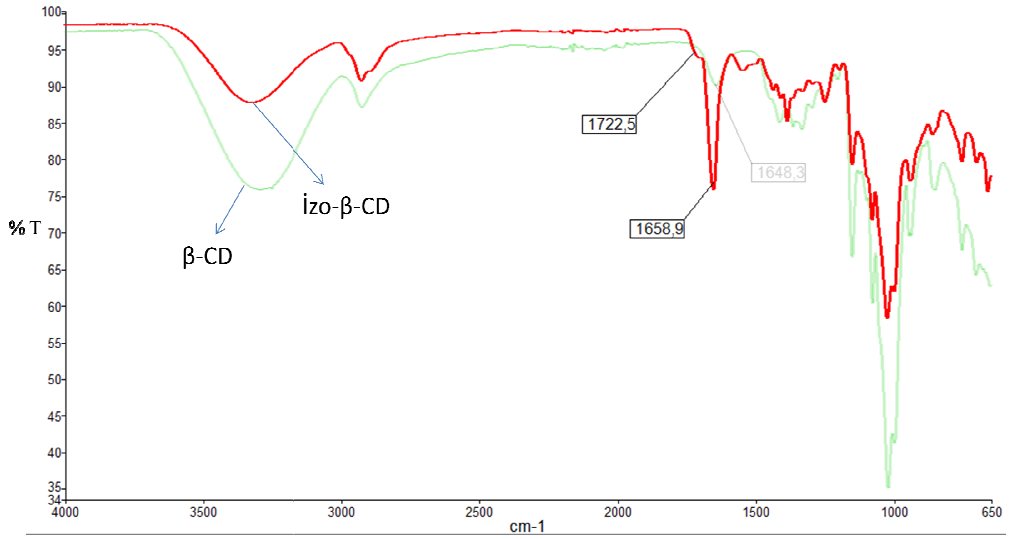
Şekil 4.5. Epoksipropoksipropiltrimetoksisilan-β-siklodekstrin bağlı manyetik nanopartiküllerin **(6)** TG termogramı

Şekil 4.5'de bileşik **6**'ya ait olan TG termogramları görülmektedir. Bu eğriden % 40'lık bozunma siklodekstrin ve epoksipropoksipropil trimetoksisilan moleküllerine ait olduğu söylenebilir.



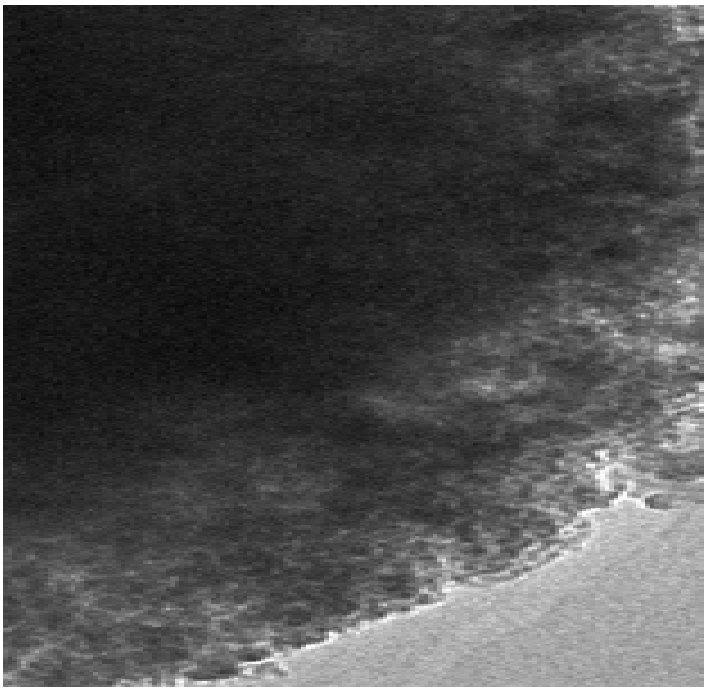
Şekil 4.6. İzosiyanatpropil-β-siklodekstrin bağlı manyetik nanopartiküllerin **(7)** FT-IR spektrumu

Bileşik **5, 6 ve 7**'nin yapı karakterizasyonu için yapılan FT-IR analizinde spektrumlardan da görüldüğü gibi başlangıç maddesi olarak kullanılan saf nanopartiküllerin (Fe_3O_4) spektrumu ile immobilizasyondan sonra elde edilen siklodekstrin bağlı manyetik nanopartiküllerin ($CD\text{-}Fe_3O_4$) FT-IR spektrumunda belirgin bir fark vardır. Siklodekstrinin karakteristik bandı 900 cm^{-1} ve 1200 cm^{-1} de görülmektedir. Fe-O'nun karakteristik absorpsiyon bandı ise 588 cm^{-1} ve 580 cm^{-1} arasında bütün spektrumlarda gözlenmektedir. Aynı zamanda siklodekstrinin karakteristik bandlarının bulunduğu 997 cm^{-1} ve 1110 cm^{-1} civarında silisyum gerilme ve eğilme (Si-O, Si-O-Si, Si-OH) bandları bulunmaktadır.

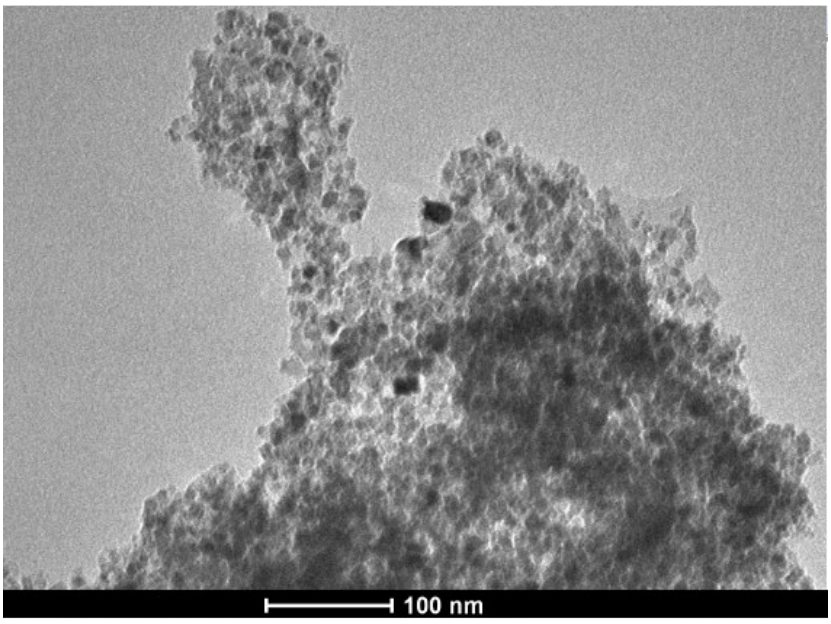


Şekil 4.7. İzosiyonatpropilsilika fonksiyonlu siklodekstrin'in **(4)** FT-IR spektrumu

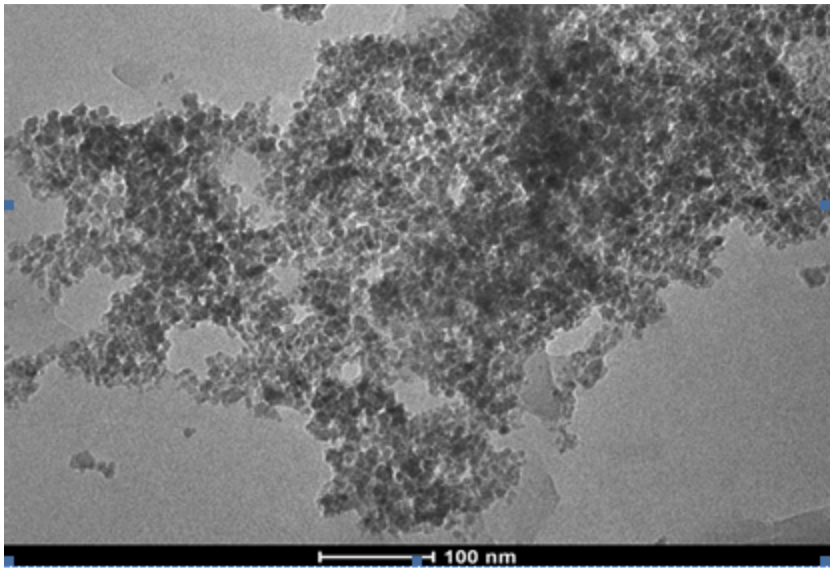
Bileşik **4**'ün FT-IR spektrumunda 1722 cm^{-1} de karbonil (C=O) ve 1659 cm^{-1} deki izosiyanat (NC=O) bandlarının görülmesi bileşiğin yapısının doğruluğunu kanıtlamaktadır.



Şekil 4.8. Saf demir oksit nanopartiküllerin (Fe_3O_4) TEM görüntüsü



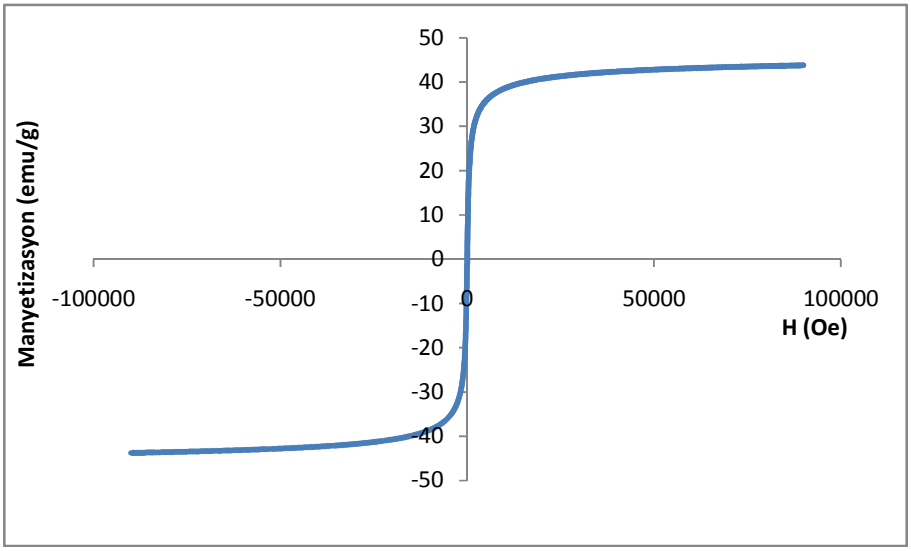
Şekil 4.9. Aminopropiltrietoksisilan-β-siklodekstrin bağlı manyetik nanopartiküllerin **(5)** (Aptes-β-CD-Fe_3O_4) TEM görüntüsü



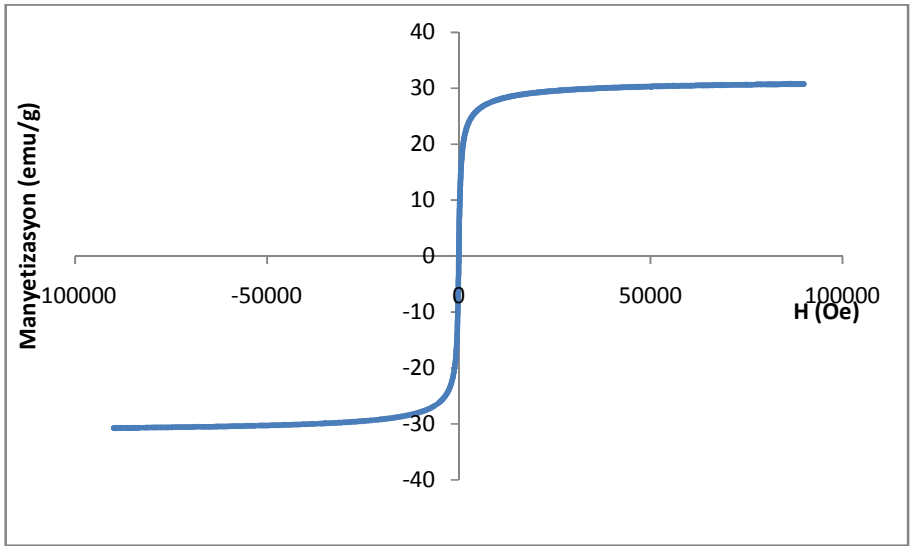
Şekil 4.10. Epoksipropoksipropiltrimetoksisilan-β-siklodekstrin bağlı manyetik nanopartiküllerin **(6)** (Epoksi-β-CD-Fe_3O_4) TEM görüntüsü

Şekil 4.8, 4.9 ve 4.10'da, saf (Fe_3O_4), aminopropiltrietoksisilan siklodekstrin (Aptes-β-CD-Fe_3O_4) ve epoksipropoksipropiltrimetoksisilan siklodekstrin (Epoksi-β-CD-Fe_3O_4) bağlı demiroksitnanopartiküllerin TEM görüntüleri verilmiştir. Şekil 4.8'de

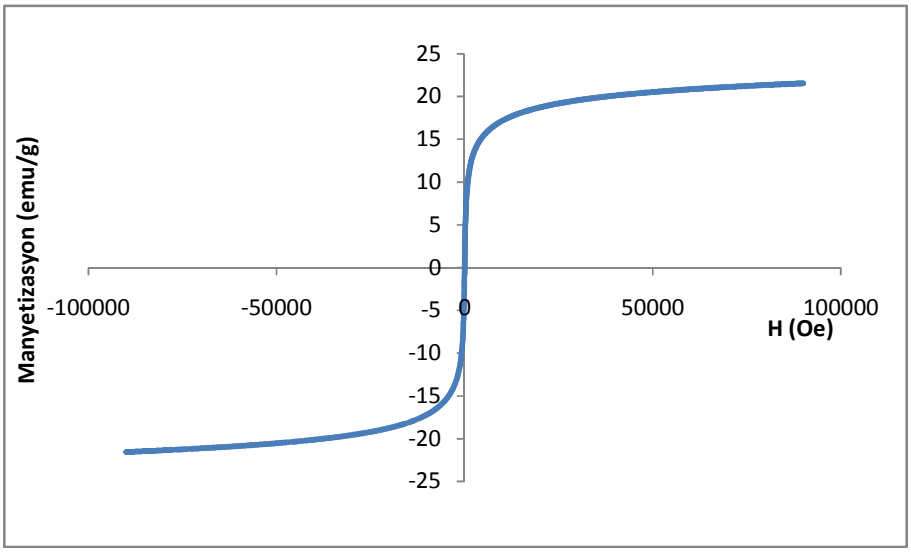
saf demiroksitnanopartiküllerde moleküller arası toplanma, sıkı istiflenme gösterirken, Epoksi-β-CD ve Aptes-β-CD bağlı nanopartiküllerde bu toplanma gözlenmemektedir. Nanopartiküllerin yüzeyinin CD'lerle kaplanmasından dolayı, birbirleri ile olan etkileşimleri azalmıştır. Aynı zamanda CD'lerin sterik etkisi ile de nanopartiküllerin birbirinden uzaklaşması gerçekleşmiştir. Bu TEM görüntüleri arasındaki belirgin fark, demiroksitnanopartiküllerinin yüzeyinin CD molekülleri ile kaplandığını göstermektedir.



Şekil 4.11. Saf manyetik demiroksit (Fe_3O_4)nanopartiküllerin manyetizasyon eğrisi (25 °C)



Şekil 4.12. Aminopropiltrietoksisilan-β-siklodekstrin bağlı manyetik nanopartiküllerin (**5**) (Aptes-β-CD Fe_3O_4) manyetizasyon eğrisi (25 °C)



Şekil 4.13. Epoksipropoksipropiltrimetoksisilan-β-siklodekstrin bağlı manyetik nanopartiküllerin (**6**) (Epoksi-β-CD Fe_3O_4) manyetizasyon eğrisi (25 °C)

Şekil 4.11, 4.12 ve 4.13'de saf ve CD bağlı demiroksitnanopartiküllerin oda sıcaklığında VSM de çekilmiş histerisis eğrileri görülmektedir. Histerisis eğrilerinden saf Fe_3O_4 ve CD bağlı Fe_3O_4'lerin, süperparamanyetik özellik gösterdikleri net olarak söylenebilir. Yani uygulanan dış manyetik alan kaldırıldığında madde herhangi bir koersivite ya da mıknatıslanma göstermemektedir. Buda süperparamanyetizmanın karakteristik özelliğidir. Saf Fe_3O_4 nanopartiküllerin doyum manyetizasyon değeri 44 emu/g iken, aminopropiltrietoksisilan-β-siklodekstrin (aptes-β-CD) ve epoksipropoksipropiltrimetoksisilan-β-siklodekstrin (epoksi-β-CD) bağlı demiroksitnanopartiküllerin doyum manyetizasyon değerleri sırasıyla 31 emu/g ve 22 emu/g ' a kadar düşmüştür. Bu değerlerde, saf Fe_3O_4 nanopartiküllerin yüzeyinin manyetik olmayan CD molekülleri ile kaplandığının bir göstergesidir.

İzosiyanatpropilsilan-β-siklodekstrin ve aminopropiltrietoksisilan-β-siklodekstrin bağlı manyetik nanopartiküller azot içerdikleri için, element analizi yapılarak % azot miktarından, 1 gram manyetik nanopartiküle ne kadar siklodekstrin bağlandığı bulunabilir. Element analizi sonucuna göre nanopartikül **5**'in azot içeriği % 0,56, **7**'nin ki ise, % 0,94 dir. Buna göre 1 gram nanopatikül-**5**'e (aptes-β-CD-Fe_3O_4) 0.04 mmol, nanopatikül-**7** (izo-β-CD-Fe_3O_4) ye 0,096 mmol CD'nin bağlandığı anlaşılmaktadır.

4.1.Katı-Sıvı Ekstraksiyon Çalışmaları

4.1.1. Kiral karboksilik asit türevlerinin ekstraksiyon çalışmaları

D-Glikopiranoz birimlerinden oluşan β-siklodekstrin doğal olarak kiral olduğundan bu çalışmada bazı kiral karboksilik asitlerin ekstraksiyon çalışmalarında kullanıldı. Sentezlenen **5**, **6** ve **7** nolu bileşikler kiral karboksilik asit türevleri ile etkileştirildikten sonra sulu çözeltide kalan miktarları HPLC analizleri ile belirlendi. Sonuçlar çizelgelerde verildi.

Çizelge 4.1. Bileşik **5, 6** ve **7**' nin R ve S -(3,5-Dinitrobenzoil)fenillglisin için % ekstraksiyon değerleri (30 °C)

	(R)-(-)-*N*-(3,5-Dinitrobenzoil) fenilglisin				(S)-(+)-*N*-(3,5-Dinitrobenzoil fenilglisin			
	pH 2.5	pH 4.5	pH 6.5	pH 8.0	pH 2.5	pH 4.5	pH 6.5	pH 8.0
5	7.5	68	50	34	4,0	68	-	1.2
6	4.4	59	28	56	3.9	86	22	34
7	1,0	85	-	8.1	-	60	**46**	-

Mobil faz: metanol (A) ve su (B), akış oranı: 1ml/dk, 25°C, enjeksiyon hacmi 20 µL, 254 nm.

Çizelge 4.2. Bileşik **5, 6** ve **7**' nin R ve S -(3,5-Dinitrobenzoil)fenilglisin için % ekstraksiyon değerleri (50 °C)

	(R)-(-)-*N*-(3,5-Dinitrobenzoil) fenilglisin				(S)-(+)-*N*-(3,5-Dinitrobenzoil) fenilglisin			
	pH 2.5	pH 4.5	pH 6.5	pH 8.0	pH 2.5	pH 4.5	pH 6.5	pH 8.0
5	3.7	76	44	43	16	75	44	59
6	1,0	85	13	41	6,0	94	30	29
7	1.3	79	-	4,0	-	92	**53**	45

Mobil faz: metanol (A) ve su (B), akış oranı: 1ml/dk, 25°C, enjeksiyon hacmi 20 µL, 254 nm.

Çizelge 4.3. Bileşik **5, 6** ve **7**' nin R ve S -(1-feniletil)ftalamik asit için % ekstraksiyon değerleri (30 °C)

	(R)-(+)-*N*-(1-feniletil) ftalamik asit				(S)-(-)-*N*-(1-feniletil) ftalamik asit			
	pH 2.5	pH 4.5	pH 6.5	pH 8.0	pH 2.5	pH 4.5	pH 6.5	pH 8.0
5	-	21	19	20	33	51	40	37
6	11	8.8	11	19	38	**62**	**38**	34
7	13	26	-	3.1	34	36	**29**	23

Mobil faz: izopropanol (A) ve su (B), akış oranı: 0.7 ml/dk, 25°C, enjeksiyon hacmi 20 µL, 254 nm.

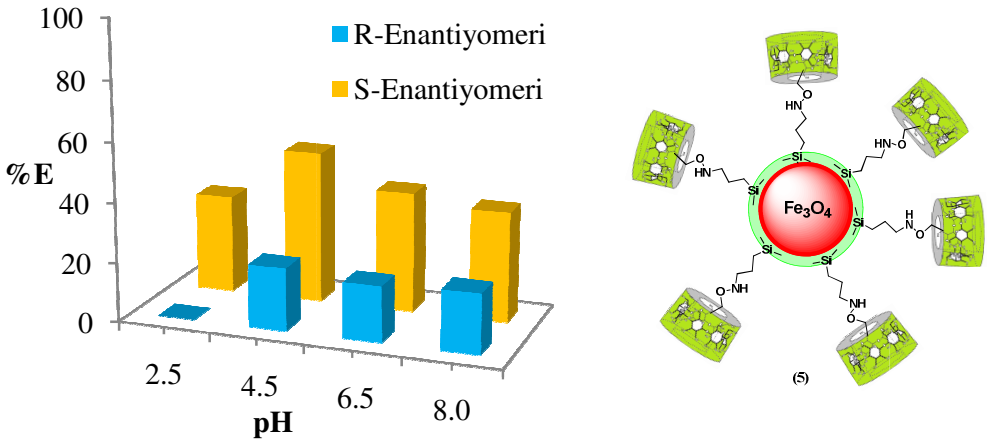
Çizelge 4.4. Bileşik **5, 6** ve **7**' nin R ve S -(1-feniletil) ftalamik asit için % ekstraksiyon değerleri (50 °C)

	(R)-(+)-*N*-(1-feniletil) ftalamik asit				(S)-(-)-*N*-(1-feniletil) ftalamik asit			
	pH 2.5	pH 4.5	pH 6.5	pH 8.0	pH 2.5	pH 4.5	pH 6.5	pH 8.0
5	35	25	9.3	9.8	41	56	**44**	33
6	9.6	20	14	18	**52**	**58**	**43**	37
7	38	27	-	-	50	**67**	**31**	29

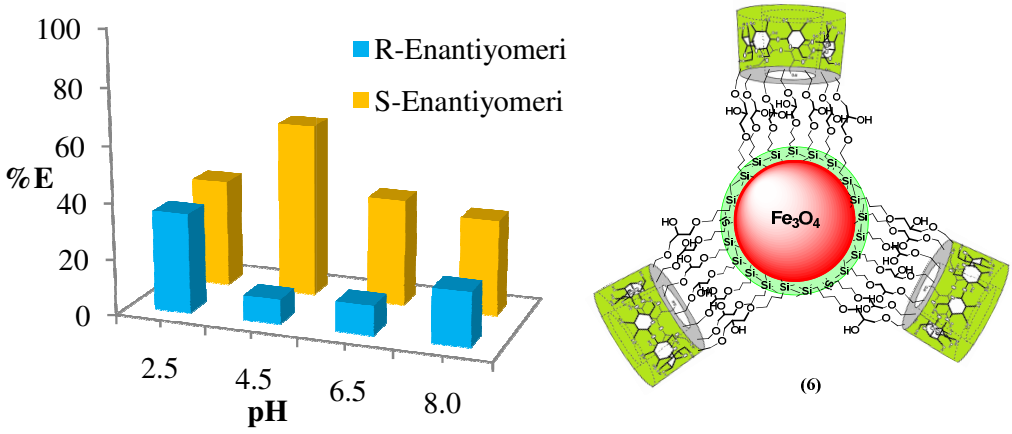
Mobil faz: izopropanol (A) ve su (B), akış oranı: 0.7 ml/dk, 25°C, enjeksiyon hacmi 20 µL, 254 nm.

Sentezlenen alkol, ester ve amin türevli siklodekstrin bazlı manyetik nanopartiküller ile kiral karboksilik asitlerin katı-sıvı esktraksiyon çalışmaları yapılarak, ekstraksiyon yüzdeleri HPLC ile belirlendi. Ekstraksiyon yüzdelerine Çizelge 4.2' de bakıldığında her madde karboksilik asit türevlerini farklı oranlarda taşımaktadır. **5**, **6** ve **7** nolu bileşikler, her iki kiral karboksilik asit türevlerini farklı pH larda, % 93 e varan yüksek ve % 1'e inen düşük oranlarda taşıyabilmektedir. Seçici bir taşıma ise daha çok **7** nolu nanopartikülde gözlendi. Ancak her üç nano partikülün de pH 6.5 da (S)-(-)-*N*-(1-feniletil) ftalamik asiti diğer enantiyomerinden daha fazla taşıdığı gözlendi (Çizelge 4.4). **7** nolu nanopartikül, (S)-(+)-*N*-(3,5-dinitrobenzoil)fenilglisini pH 6.5 da 30 °C de % 46, 50 °C de % 53 oranlarında taşıdığı, R enantiyomerini ise hiç taşımadığı gözlemlendi. Yine aynı şekilde **7** nolu nanopartikül pH 4.5 ve 6.5 de 1-feniletilftalamik asit molekülünün, R ve S enantiyomerlerini birbirinden ayırabilecek seviyede taşıdığı gözlendi. S enantiyomerini, pH 6.5 da 30 °C de % 29, 50 °C de % 31 oranlarında taşımaktadır. pH 6,5 nötrala yakın pH olduğundan kiral bileşikler asit formunda taşınmaktadır.

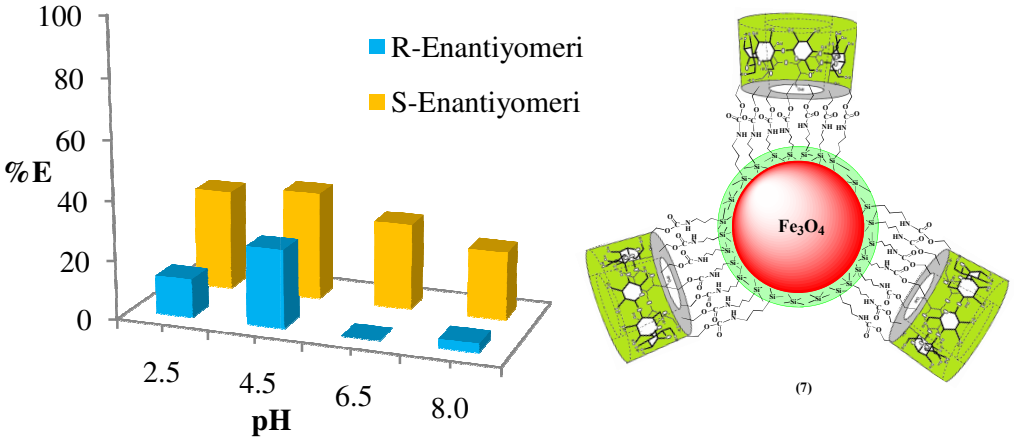
5 nolu bileşik amino grubu ile **6** nolu bileşik eter köprüsü ile CD'ye bağlıdır. Oysa **7** nolu bileşikte CD'nin CH_2-OH gruplarının hepsi aktif bir grup olan izosiyanat ile etkileşerek **7** noktadan süsbtütie olmuş ve nanopartiküle aktif -Si(-OCH_3)$_3$ grupları ile çok noktadan bağlanarak rijid bir CD yapısı oluşturmuştur ayrıca karbonil grupları da bu rijid yapıya katkı sağlamaktadır. Bu seçimli taşımada en büyük farklılığın bundan kaynaklandığı söylenebilir. Bu değişimin her bir karboksilik asit için grafiksel olarak gösterimi aşağıda verildi. Literatürde immobilize CD moleküllerinin kiral kolon materyali olarak kullanıldıkları bilinmektedir.



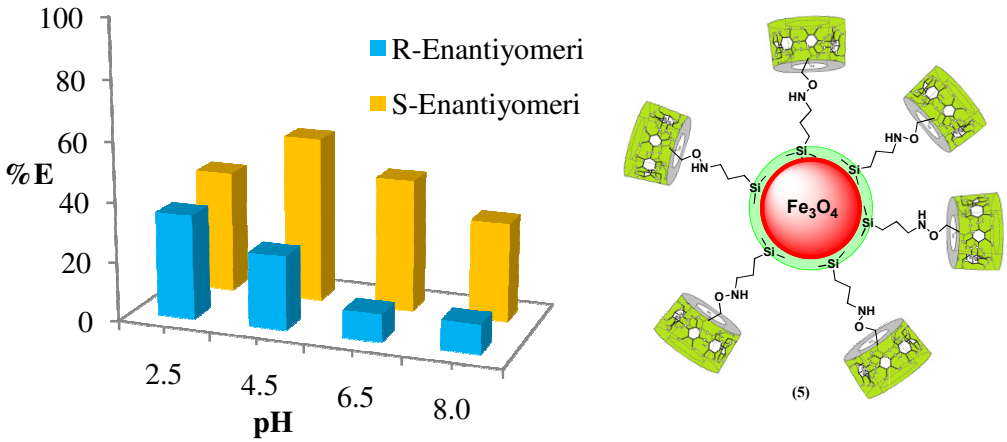
Şekil 4.14. Bileşik **5**'in farklı pH' lardaki (R)-(+)-N-(1-feniletil)ftalamik asit ve (S)-(+)-N-(1-feniletil)ftalamik asit ile ekstraksiyonu sonucu sorpsiyon (%) grafiği (30°C)



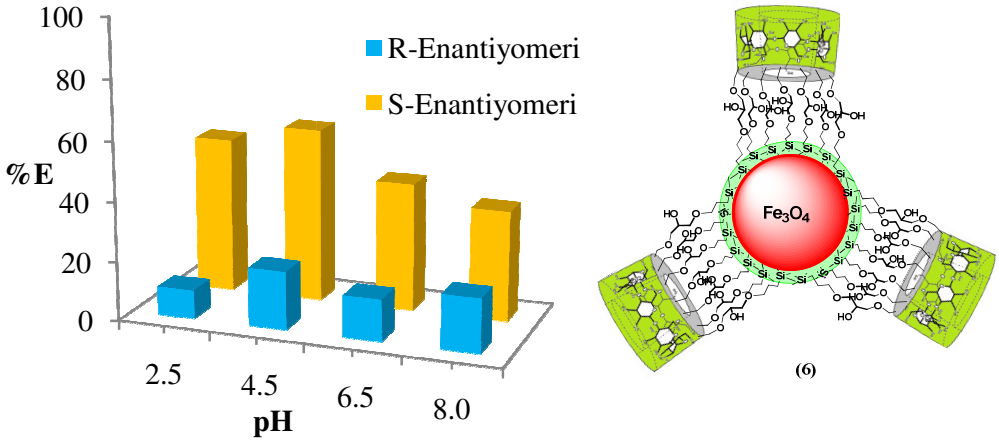
Şekil 4.15. Bileşik **6**'nın farklı pH' lardaki (R)-(+)-N-(1-feniletil)ftalamik asit ve (S)-(+)-N-(1-feniletil)ftalamik asit ile ekstraksiyonu sonucu sorpsiyon (%) grafiği (30°C)



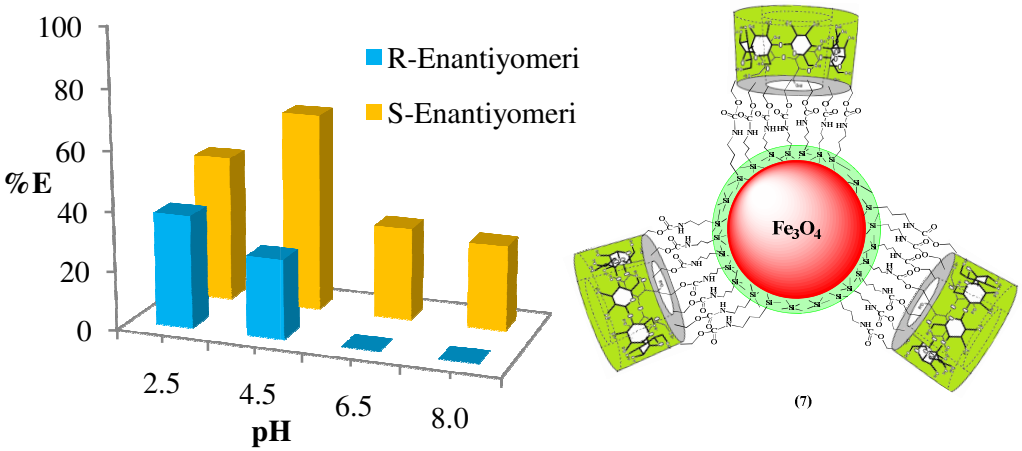
Şekil 4.16. Bileşik **7**'nin farklı pH' lardaki (R)-(+)-N-(1-feniletil)ftalamik asit ve (S)-(+)-N-(1-feniletil)ftalamik asit ile ekstraksiyonu sonucu sorpsiyon (%) grafiği (30°C)



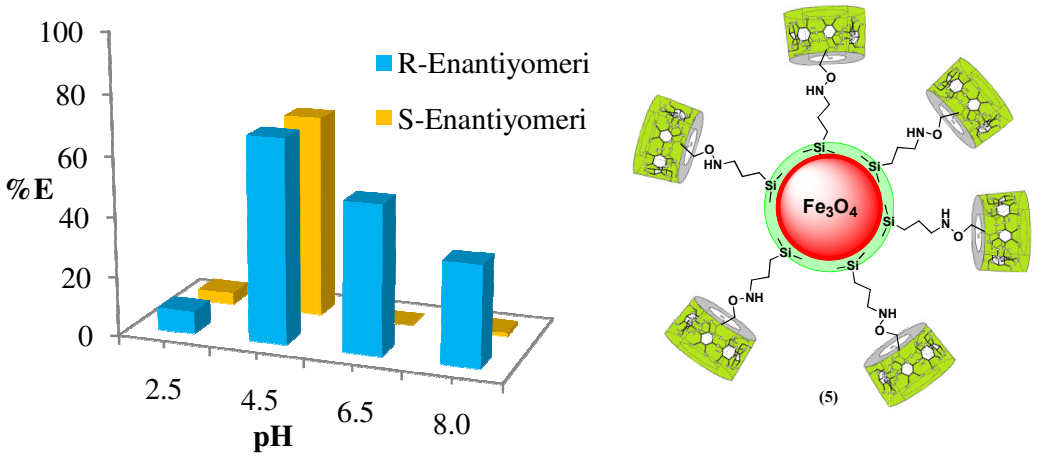
Şekil 4.17. Bileşik 5'in farklı pH' lardaki (R)-(+)-N-(1-feniletil)ftalamik asit ve (S)-(+)-N-(1-feniletil)ftalamik asit ile ekstraksiyonu sonucu sorpsiyon (%) grafiği (50°C)



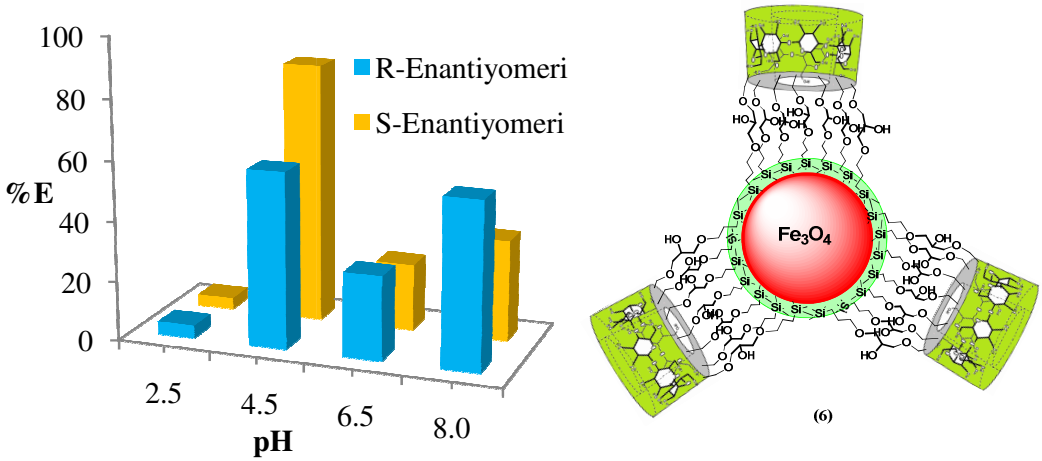
Şekil 4.18. Bileşik **6**'nın farklı pH' lardaki (R)-(+)-N-(1-feniletil)ftalamik asit ve (S)-(+)-N-(1-feniletil)ftalamik asit ile ekstraksiyonu sonucu sorpsiyon (%) grafiği (50°C)



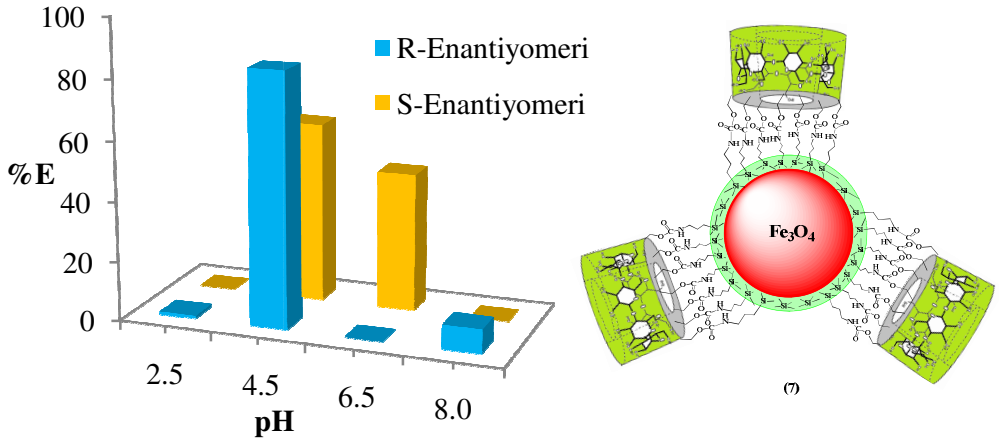
Şekil 4.19. Bileşik **7**'nin farklı pH' lardaki (R)-(+)-N-(1-feniletil)ftalamik asit ve (S)-(+)-N-(1-feniletil)ftalamik asit ile ekstraksiyonu sonucu sorpsiyon (%) grafiği (50°C)



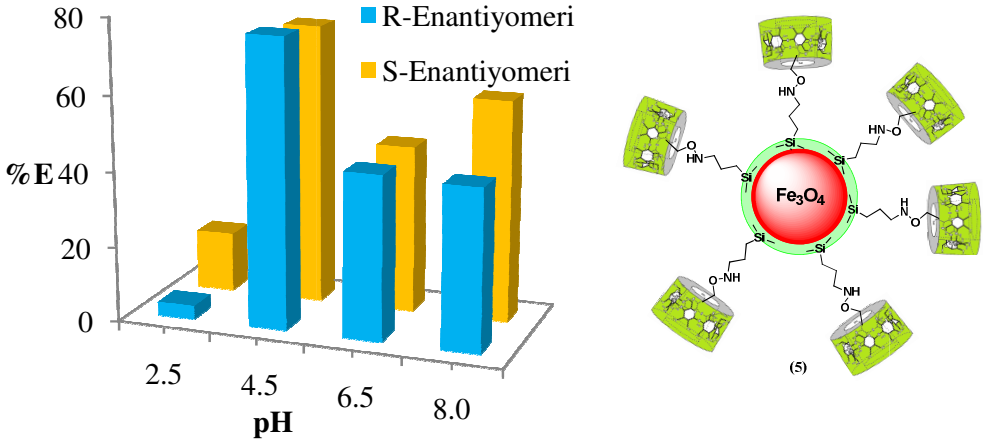
Şekil 4.20. Bileşik **5**'in farklı pH' lardaki (R)-(-)-N-(3,5-Dinitrobenzoil)fenil glisin ve (S)-(+)-N-(3,5-Dinitrobenzoil)fenil glisin ile ekstraksiyonu sonucu sorpsiyon (%) grafiği (30°C)



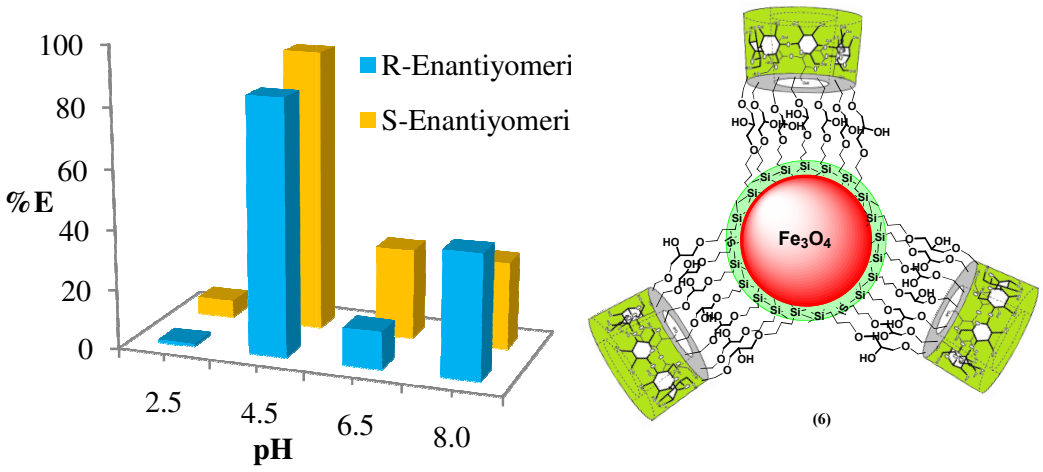
Şekil 4.21. Bileşik **6**'nın farklı pH' lardaki (R)-(-)-N-(3,5-Dinitrobenzoil)fenil glisin ve (S)-(+)-N-(3,5-Dinitrobenzoil)fenil glisin ile ekstraksiyonu sonucu sorpsiyon (%) grafiği (30°C)



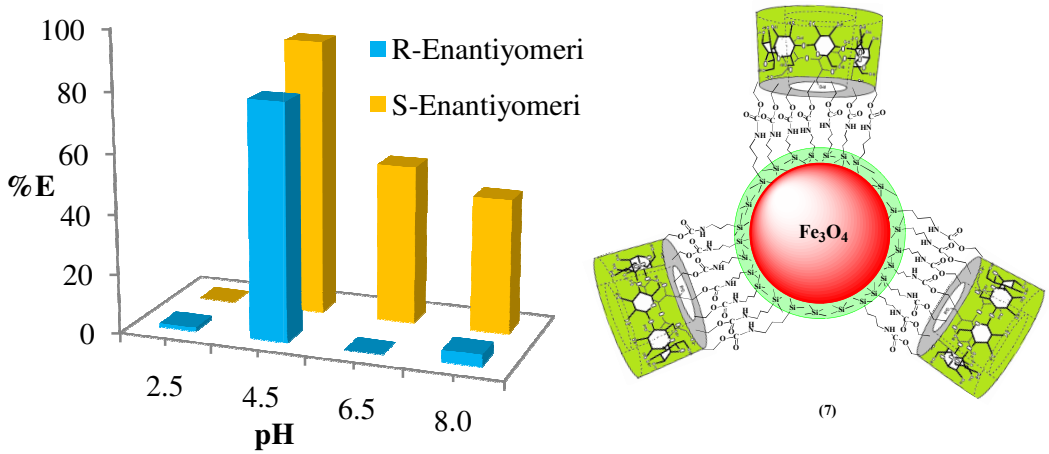
Şekil 4.22. Bileşik **7**'nin farklı pH' lardaki (R)-(-)-N-(3,5-Dinitrobenzoil)fenil glisin ve (S)-(+)-N-(3,5-Dinitrobenzoil)fenil glisin ile ekstraksiyonu sonucu sorpsiyon (%) grafiği (30°C)



Şekil 4.23. Bileşik **5**'in farklı pH' lardaki (R)-(-)-N-(3,5-Dinitrobenzoil)fenil glisin ve (S)-(+)-N-(3,5-Dinitrobenzoil)fenil glisin ile ekstraksiyonu sonucu sorpsiyon (%) grafiği (50°C)



Şekil 4.24. Bileşik **6**'nın farklı pH' lardaki (R)-(-)-N-(3,5-Dinitrobenzoil)fenil glisin ve (S)-(+)-N-(3,5-Dinitrobenzoil)fenil glisin ile ekstraksiyonu sonucu sorpsiyon (%) grafiği (50°C)



Şekil 4.25. Bileşik **7**'nin farklı pH' lardaki (R)-(-)-N-(3,5-Dinitrobenzoil)fenil glisin ve (S)-(+)-N-(3,5-Dinitrobenzoil)fenil glisin ile ekstraksiyonu sonucu sorpsiyon (%) grafiği (50°C)

Ekstraksiyon çalışmaları yapıldıktan sonra siklodekstrin bazlı manyetik nanopartiküller öncelikle etanol ile daha sonra ise asitli su (pH=2) ile yıkanarak tekrar kullanılabilir hale getirildi. Sulardan bazı kanserojen azo boyaların giderilmesinde kullanılan siklodekstrin bazlı manyetik nanopartiküllerin tekrar kullanılabilir olması bu çalışmanın önemli bir özelliğidir.

4.1.2. Azo boyarmaddelerinin ekstraksiyon çalışmaları

Sentezlenen **6** ve **7** nolu manyetik nanopartiküller bazı toksik ve kansorejen azo boyaların katı-sıvı ekstraksiyon çalışmalarında kullanıldı. Elde edilen % ekstraksiyon değerleri Çizelge 4.5' de verildi.

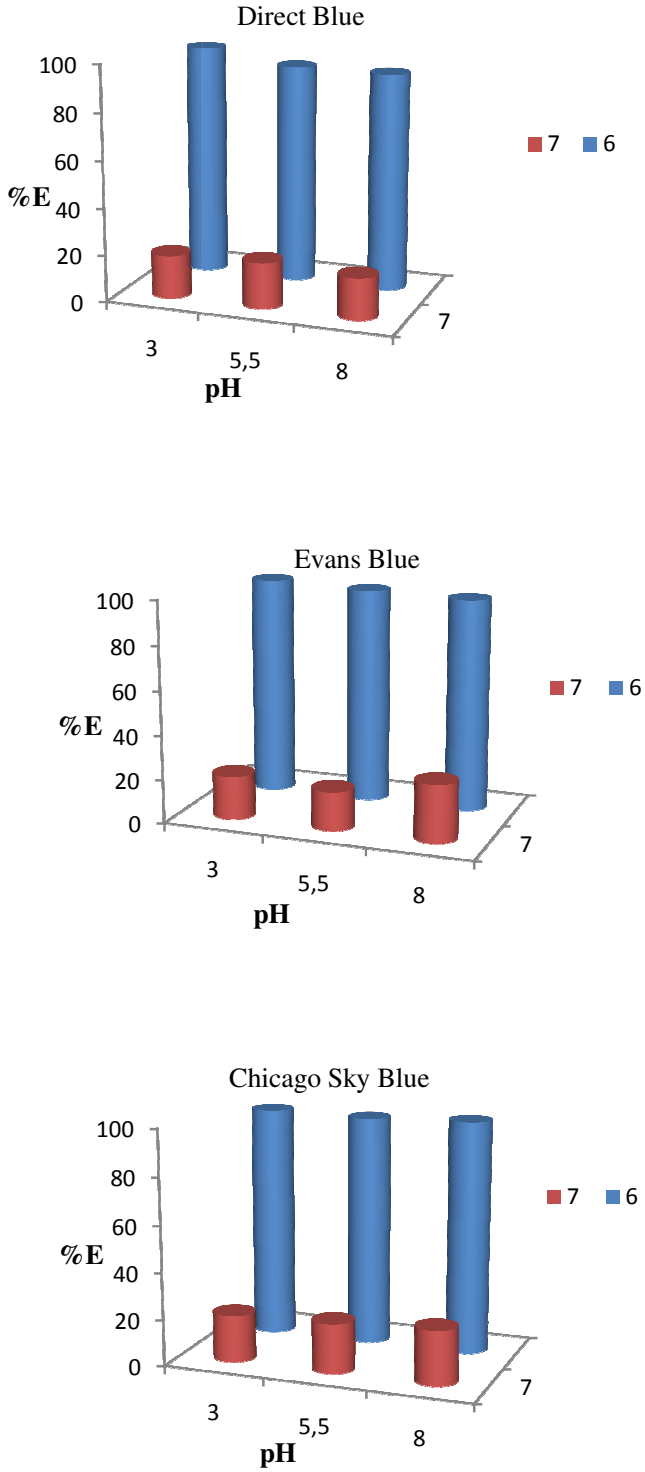
Çizelge 4.5. Bileşik **6** ve **7**' nin azo boyalar için % ekstraksiyon değerleri

	Direct Blue			Evans Blue			Chicago Sky Blue		
	pH 3.0	pH 5.5	pH 8.0	pH 3.0	pH 5.5	pH 8.0	pH 3.0	pH 5.5	pH 8.0
6	98	92	92	99	97	96	99	98	99
7	18	19	18	19	18	26	20	21	23

Sulu faz [azo boya]= $2x10^{-5}$ M; sorbent= 25 mg, 25 °C'de 1 saat
%E=[Başlangıçtaki sulu fazdaki boya konsantrasyonu – ekstraksiyon sonunda sulu fazdaki boya konsantrasyonu / Başlangıçta sulu fazdaki boya konsantrasyonu] ×100

Yılmaz (2007), başlangıç maddeleri olan β-siklodekstrinin hekzametilenizosiyanat ile oluşturulan polimeri kullanarak azo boyaların sulu çözeltilerden giderilmesi üzerine çalışmıştır. Bu araştırma sonucuna göre siklodekstrin bazlı bileşiklerin azo boyaların sulu fazdan giderilmesi için iyi bir sorbent olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada, beta-siklodekstrin silan türevlerine sentezlendikten sonra manyetik özellik kazandırabilmek için Fe_3O_4 manyetik nanopartiküllere immobilize edildi. Hazırlanan nanopartiküllerden **6**'nın azo boyaları taşıması, ester türevli siklodekstrin bazlı manyetik nanoparçacıklara (**7**) göre çok daha iyi olduğu tespit edildi. Bu durum **7'**nolu bileşiğin çok noktadan manyetik naopartiküllere bağlanması daha sterik engelli ve rijid bir yapıda olmasından dolayı kullanılan azo boyaların bu nanopartiküldeki CD'lerle yeterince kompleksleşmemesinden kaynaklanır. Ayrıca azo boyaların katı-sıvı ekstraksiyon çalışmaları farklı pH larda gerçekleştirildi. Sonuçlar incelendiğinde bileşik **6**'nın kullanılan azo boyalar için sorpsiyon yüzdesinin pH 3.0 den 8'e kadar bütün pH larda etkili olduğu görüldü. Bu pH'larda ekstraksiyon yüzdesinin fazla olması bileşik **6** daki siklodekstrin birimlerinin azo boyalarla konuk-konak kompleksleşmesi ile açıklanabilir. Bu sonuç sadece hidrojen bağı ile açıklanabilseydi **7** nolu bileşikle boya molekülleri arasında hidrojen bağı mümkündür. Literatürden CD moleküllerinin organik moleküllerle moleküler kompleks yaptığı iyi

bilinmektedir. Bu değişimin her bir azo boya için grafiksel olarak gösterimi Şekil 4.6'da verildi.



Şekil 4.26. Bileşik **6** ve **7**'nin azo boyalar için farklı pH lardaki ekstraksiyon sonucu sorpsiyon (%) grafiği

5. SONUÇLAR

- Sonuç olarak bu çalışmada, farklı yan alkil zincirli silan bazlı siklodekstrinler sentezlendi.
- Sentezlenen silan bazlı siklodekstrin türevlerinin yapıları spektroskopik teknikler kullanılarak aydınlatıldıktan sonra literatüre göre hazırlanan demiroksit manyetik nanopartiküllere immobilize edildi.
- Hazırlanan manyetik nanopartiküllerin karakterizasyonu FT-IR, TGA, VSM, Elementel Analiz teknikleri kullanılarak yapıldı.
- Siklodekstrin bazlı manyetik nanopartiküller daha sonra bazı kiral karboksilik asit türevlerinin ve azo boyaların katı-sıvı ekstraksiyon çalışmalarında kullanıldı.
- Karboksilik asit türevleri ile yapılan ekstraksiyon çalışmaları sonucunda en yüksek taşınım ve ayırım yüzdesinin pH 6.5 de, 50 °C de, S enatiyomerine karşı etkili olduğu görüldü.
- Azo boyalar ile yapılan ekstraksiyon çalışmaları sonucunda epoksipropoksipropiltrimetoksi silan içeren nanopartiküllerin, izosiyanatpropiltrietoksi silan içeren nanopartiküllere göre azo boyaları taşımada daha etkili olduğu görüldü.

.

KAYNAKLAR

Aksoy, T., 2011, Farklı kaliks[n]aren bağlı manyetik nanopartiküllerin hazırlanması ve toksik bazı aromatik amin ve azo boyaların uzaklaştırılmasında kullanılması, Yüksek Lisans Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,* Konya.

Akyürek, E., 2010, β-siklodekstrin içeren biyobozunur hidrojellerin sentezi ve ilaç salım özelliklerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,* İstanbul, 7-10.

Anand, R., Nayyar, S., Pitha, J., and Merril, C.R., 1990, Sulphated sugar alpha-cyclodextrin sulphate, a uniquely potent anti-HIV agent, also exhibits marked synergism with AZT, and Lymphoproliferative activity, *Antiviral Chem Chemother*, 1, 41-46.

Badruddoza, A.Z.M., Hazel, G.S.S., Hidajat, K., Uddin, M.S., 2010, Synthesis of carboxymethyl--cyclodextrin conjugated magnetic nano-adsorbent for removal of methylene blue*, Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 367, 85–95.

Bekers, O:,Uijtendaal, E.V., Beijnen, J.H., Bult, A., Underberg, W.J.M., 1991, Cyclodextrines in the pharmaceutical field, *Drug Dev. Ind. Pharm*., 17,11, 1503-1549.

Bender, M., Komiyana, 1978, *Cyclodextrion Chemistry,* Springer, New York.

Beni, S., Sohajda, T., Neumajer, G., Ivanyi, R., Szente, L., Noszal, B., 2010, Separation and characterization of modified pregabalins in terms of cyclodextrin complexation, using capillary electrophoresis and nuclear magnetic resonance, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,* 51, 842–852.

Bentley, M.V:, Vianna, R.F., Wilson, S., Collett, J.H., 1997, Characterization of the influance of some cyclodextrines on the stratum corneum from hairless Mouse, *J. Pharmacol.* 49 (4), 397-402.

Bilensoy, E., Hıncal, A. A., 2008, Cyclodextrin based nanomaterials in pharmaceutical field. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes,* New Jersey, John Wiley&Sons, 1225-1247.

California Institute of Technology, 2007, patent, *EP1133318B1*.

Can, M.M., 2005, İnvestigation of physical properties of magnetic nanoparticles, Yüksek Lisans Tezi, *Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 4-31.

Cavalli, R., Trotta, F., Tumıatti, W., 2006*,* Cyclodextrin-based Nanosponges for Drug Delivery, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 56, 209–213.

Ceylan, D., 2009, Bazı bacıllus izolatlarının siklodekstrin glukanotransferaz enziminin saflastırılması ve karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi*, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 5-24.

Challa, R., A. Ahuja, J.Ali, and RK. Khar., 2005, *AAPS PharmSciTech* **6,** 2, Article 43.

Chin T., Chung P., Lach J., 1968, Influence of cyclodextrines on ester hydrolysis, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57 (1), 44-48.

Clementi, A., 2008, Synthesis of Novel Targeted Drug Delivery Systems for Cancer Therapy, yüksek lisans tezi, *Dublin Institute of Technology,* İtalya, 43-46.

Cramer, F., Hettler, K., 1967, Inclusion compounds of cyclodextrines, *Die Natur Wissenschaften,* 54, 625-632.

Crini, G.G., Janus, L., Morcellet, M., Torrı, G., Naggı, A., Bertını, S., Vecchı, C., 1998, Macroporous Polyamines Containing Cyclodextrin: Synthesis, Characterization, and Sorption Properties, *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 69, 1419–1427.

Crini, G., Peindy, H., N., 2005, Adsorption of C.I. Basic Blue 9 on cyclodextrin-based material containing carboxylic groups, *Dyes and Pigments*, 70, 204-211.

Cruz, L.A.C., Perez, C.A.M., Romero, H.A.M., Casillas, P.E.G., 2008, Synthesis of magnetite nanoparticles–β-cyclodextrin complex, *Journal of Alloys and Compounds*, 466, 330–334.

Cullity, B. D.,1972, Introduction to magnetic materials, *Addison-Wesley Publishing Company*, 1-2, 85-87.

Çırpanlı, Y., 2009, kamptotesin içeren polimerik ve oligosakkarit bazlı nanopartiküler formülasyonların geliştirilmesi ve in vitro-in vivo değerlendirilmesi, Doktora Tezi, *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 17-32.

Debouzy, J.C., Fauvelle, F., Crouzy, S., Girault, L., Chapron, Y., Göschl, M., Gadelle, A., 1997, Mechanism of α-cyclodextrin induced hemolysis 2. A study of the factors controlling the association with serine-, ethanolamine-, and choline-phospholipids. *Journal of Pharmaceutical Sciences,* 87(1), 59-66.

Del Walle, E.M.M., 2004, Cyclodextrins and their uses: a review, *Process Biochemistry*, 39, 1033-1046.

Demirel, G., Pişkin, E., Odabaş, S., Sayar, F., Güven, G., 2006, Mezenkimal kök hücre saflaştırması ve kültürü için manyetik yüklü nanosorbentlerin üretimi, Tübitak projesi, İstanbul, 11-15.

Dönmez, S., Avcı, A., 2009, Siklodekstrin Glikozil Transferaz Enzimi(SGTaz) Üreten Ekstrem Termofil Anaerobik Bakterilerin İzolasyonu ve Siklodekstrin Üretiminin Optimizasyonu, *Proje*, Ankara, 4-23.

Duchene, D., wouessidjewe, D., 1990, pharmaceutical uses of cyclodextrin and derivatives, *Drug Dev. Ind. Pharm*., 16,17: 2487-2499.

Encyclopedia of controled drug delivery, *John Wiley & Sons*, New York 1999, volume 1, pp. 283

Erkan, G., 2008, Bazı antifungal ajanların mikrokapsülasyonu ve tekstil materyallerine aplikasyonu, Doktora Tezi, *Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İzmir, 29-36.

Frömming and Szejtli, 1993, Cyclodextrins in pharmacy, *Kluwer academic Publisher*, Springer, Netherlands.

Ghosh, S., Badruddoza, A.Z.M., Uddin, M.S., Hidajat, K., 2011, Adsorption of chiral aromatic amino acids onto carboxymethyl-b-cyclodextrin bonded Fe_3O_4/SiO_2 core–shell nanoparticles*, Journal of Colloid and Interface Science*, 354, 483–492.

Güneş M., 2007, $NiFe_2O_4$ manyetik nanoparçacıkların eldesi ve özellikleri, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya, 2-7.

Gürkaynak, O., 2006, Paklitakselin siklodekstrin bazlı sistemlerle formülasyon geliştirme ve değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 1-21.

Güven, G., 2005, monosize, cationic, functional/non-functional group carrying, magnetic nanoparticle synthesis, characterization and their nucleic acid applications, Doktora Tezi, *Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 42-48.

Hadjipanayis G.C., 1999, Nanophase hard magnets, Journal of magnetism and magnetic materials, 200, 373-391.

Hashimoto, H., 1991, In new trends in cyclodextrine and derivatives, chap. 3, preperation, structure, property and application of branched cyclodextrines p. 97-156. *Duchene, D*., Ed. de Sante-Paris.

Hıncal, A., Duchene, D., Bilensoy, E., Renoir, M., Bochot, A., Gürkaynak, O., 2006, Meme ve over kanserlerinde siklodekstrin bazlı nanoküre ve nanokapsüllerin antikanser ilaç taşıyıcı sistem olarak değerlendirilmesi, *Tübitak projesi*, 11-15.

Higuchi, T., Connors, K.A., 1965, Phase-solubility techniques. *Advanced Analytical Chemistry Instrument*, 4, 212-217.

Hocquelet, C., Blu, J., Jankowski, C.K., Arseneau, S., Buisson, D., Mauclaire, L., 2006, Synthesis of calixarene–cyclodextrin coupling products, *Tetrahedron,* 62, 11963–11971.

J.P. Jakubovics, 1994, *Magnetism and Magnetic Materials*, second edition, 53-62.

Jullian, C., Orosteguis, T., Perez-Cruz, F., Sanchez, P., Mendizabal, F., Olea-Azar, C., 2008, Complexation of morin with three kinds of cyclodextrin A thermodynamic and reactivity study, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 71, 1, 269-275.*

Kavaz, D., 2009, Biyokimyasal uygulamalar için manyetik özelliğe sahip biyopolimerik nanokürelerin hazırlanması ve karakterizasyonu, Yükek Lisans Tezi, *Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 28-33.

Kodama, R.H., 1999, Magnetic nanoparticles, *J. Magn. Magn. Mater*. 200, 359-372.

Komiyama, M., Yamamoto, Y., Hirai, H., 1984, Complex formation of modified cyclodextrins with organic salts in organic solvents, *Chemistry Letters,* 1081-1084.

Lee, J., Lee, Y., Youn, J. K., Na, H. B., Yu, T., Kim, T., Lee, S. M., Koo, Y. M., Kwak, J. H., Park, H. G., Chang, H. N., Hwang, M., Park, J. G., Kim, J., Hyeon, T., 2008, Simple Synthesis of Functionalized Superparamagnetic Magnetite/Silica Core/Shell Nanoparticles and their Application as Magnetically Separable High-Performance Biocatalysts, *Small,* 4(1), 143-152.

Loftsson, T., Brewster, M: E., 1996, Pharmaceutical applications of cyclodextrines, I. Drug solubilizaiton and stabilizaiton, *J. Pharm. Sci*., 85,10, 1017-1025.

Loftsson, T., Stefansson E., 1997, *Drug Dev Ind Pharm.,* 23**,** 473-481.

Loftsson, T., 1998, Increasig the cyclodextrin complexation of drugs and drug biovailability through addition of water-soluble polymers, *Pharmazie* 53, 11, 733-740.

Ma, D. Q., Rajewski, R. A., Stella, V. J., 1999, Thermal properties and processing of (sulfobutylether)-7M- β-cyclodextrin as a freeze drying excipientin pharmaceutical formulations, *S.T.P Pharma Sciences* 9(3), 261-266.

Mazzaglia, A., Angelini, N., Darcy, R., Donohue, R., Lombardo, D., Micali, N., Villari, V., Sciortino, M. T., Scolaro, M., 2003, Novel heterotopic colloids of anionic porphyrins entangled in cationic amphiphilic cyclodextrins: spectroscopic investigation and intracellular delivery, *Chem. Eur. J* 9, 5762-5769.

Min, O. R., 2005, Molecular cloning of cyclodextrin glucanotransferase gene from bacillus sp. G1, Master thesis, *Universiti Teknologi Malaysia*, Malaysia.

Namazi, H., Kanani, A., 2007, Synthesis of New Prodrugs Based on β-CD as the Natural Compounds Containing β-lactam Antibiotics, *Journal of Bioactive and Compatible Polymers, Vol. 22, 77–88.*

Okada, Y., Matsuda, K., Hara, K., Hamayasu, K., Hashimoto, H., Koizumi, K., 1999, Properties and the inclusion behaviour of 6-O-alpha-D-galactosyl and 6-O-alpha-D-mannosyl-cyclodextrins, *Chem. Pharm. Bull*. 47 (11), 1564-1568.

Petrak, K., 2005, Essential properties of drug-targeting delivery systems, *Drug Discovery Today,* 10 (23-24) 1667-1673.

Prasad, N., Strauss, D. and Reichart, G., 1999, Cyclodextrins inclusion for food, cosmetics and pharmaceuticals, *European Patent* 1084625.

Sajeesh, S., Bouchemal, K., Marsaud, V., Vauthier, C., Sharma, C.P., 2010, Cyclodextrin complexed insulin encapsulated hydrogel microparticles: An oral delivery system for insulin, *Journal of Controlled Release,* 147, 377–384.

Samal, S., Geckeler K.E., 2001, Unexpected solute aggregation in water on dilution, *Chem Comm.*, 2224-2225.

Shea, D., Penmetsa, K.V., Leidy, R.B., 1999, Enantiomeric and Isomeric Separation of Pesticides by Cyclodextrin-Modified Micellar Electrokinetic Chromatography, *Journal of Aoac Internatıonal,*82, 6.

Singh, M., Sharma, R. and Banerjee, U.C. 2002, Biotechnological applications of cyclodextrins, *Biotechnology Advances*, 20 (5-6); 341-359.

Sohajda, T., Beni, S., Varga, E., Ivanyi, R., Racz, A., Szente, L., Noszal, B., 2009, Characterization of aspartame–cyclodextrin complexation, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,* 50, 737–745.

Sojo, M.M., Nunez, E., Garcia, F. and Sanchez, A., 1999, Cyclodextrins as activator and inhibitor of latent banana pulp polyphenol oxidase, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47; 518-523.

Sortino, S., A. Mazzaglia, 1. Monsu Scolaro, F. Marino Merlo, V. Valveri, M. T. Sciortino*,* 2006*,* Nanoparticles of Cationic Amphiphilic Cyclodextrins Entangling Anionic Porphyrins as Carrier-Sensitizer System in Photodynamic Cancer Therapy, *Biomaterials*, 27, 4256-4265.

Stella, V. J., 2000, SBE7M- β-CD or Captisol®- possible utilisations. What's new in cyclodextrin drug delivery? *Proceedings of Controlled Release Society* Workshop, Paris.

Sun, T., Zhang, H., Kong, L., Qiao, H., Li, Y., Xin, F., Hao, A., 2011, Controlled transformation from nanorods to vesicles induced by cyclomaltoheptaoses (b-cyclodextrins), *Carbohydrate Research,* 346, 285–293.

Szejtli, J. 1989, Downstream processing using cyclodextrins, *Trends in Biotechnology*, 7 (7), 170-174.

Szejtli, J., 1998, Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry, *Chem. Rev.*, 98 (5), 1743-1754.

Szejtli, J., 2004, Past, present, and future of cyclodextrin research, *Pure and Applied Chemistry*, 76 (10); 1825-1845.

Szente, L., Szejtli, J., 1986, Molecular encapsulation of natural and synthetic coffe flavor with β-cyclodextrin, *J.Food Sci.* 51, 4, 1024.

Şahin, J., 1998, Sülfonamidlerin siklodekstrinler ile çözünme hızı ve biyoyararlanımlarının arttırılması üzerine çalışmalar, Yüksek lisans tezi, *Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara.

Taneri, F., 2004, Bazı antimikrobiyal maddelerin siklodekstrin komplekslerinin hazırlanması ve bunların farmasötik formülasyonlarda kullanımı, Doktora Tezi, *Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, İzmir, 1-28.

Tang, K., Miao, J., Zhou, T., Song, L., 2011, Equilibrium studies on reactive extraction of naproxen enantiomers using hydrophilic b-cyclodetrin derivatives extractants, *J Incl Phenom Macrocycl Chem*, 69, 213–220.

Tekerek, A., 2007, $LaMn_2Si_2$ alaşımının nanoparçacıklarının manyetik ve yapısal özellikleri, Yüksek Lisans Tezi, *Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2-26.*

Uekama, K., Horiuchi, Y., İrie, T., Hirayama, F., 1989, *O*-Carboxymethyl-*O*-ethyl-cyclomaltoheptaose as a delayed release type drug carrier. Improvement of the oral availability of diltiazem, *Carbohydrate Research,* 192, 323-330.

Uekama, K., Hirayama, F., Irie, T., 1998, Cyclodextrin drug carier systems, *Chem. Rev*., 98, 2045-2076.

Van der veen BA., Uitdehaag JC., Dijkstra BW., Dijkhuizen L., 2000, Engineering of cyclodextrin glycosyltransferase reaction and product specificity, *Biochim Biophys Acta*, 1543 (2), 336-360.

Wang, A., Bagalkot, V., Vasilliou, C.C., Gu, F., Alexis, F., Zhang, L., Shaikh, M., Yuet, K., Cima, M.J., Langer, R., Kantoff, P.W., Bander, N.H., Jon, S., Farokhzad, O.C., 2008, Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticle–Aptamer Bioconjugates for Combined Prostate Cancer Imaging and Therapy, *ChemMedChem*, 3, 1311 – 1315.

Woo R.A.M., Trinh T., Cobb, D.S., Schneiderman E., Wolff, A.M., Rosenbalm E.L., Ward T.E., Chung, A.H. and Reece, S., 1999, Uncomplexed cyclodextrin compositions for odour control, *US Patent* 5942217.

Yavuz, B., 2009, Siklodekstrin kompleksi oluşturarak, ekzemestan'ın çözünmesinin ve in vitro geçirgenliğinin arttırılması, Yüksek Lisans Tezi, *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 4-15.

Yılmaz, E., 2005, Siklodekstrin bazlı polimerlerin sentezi ve bazı aminoasit ile azo boyar maddelerinin katı faz ekstraksiyonunda kullanılması, Yüksek Lisans Tezi, *Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Konya.

Yılmaz, A., Yılmaz, E., Yılmaz, M., Bartsch, R., 2007, Removal of azo dyes from aqueous solutions using calix[4]arene and β-cyclodextrin, *Dyes and Pigments,* 74, 54-59.

Yılmaz, Özmen, E., Yılmaz, M., 2007, Use of β-cyclodextrin and starch based polymers for sorption of Congo red from aqueous solutions, *Journal of Hazardous Materials*, 148, 303–310.

Yılmaz, E., Memon, S., Yılmaz, M., 2010, Removal of direct azo dyes and aromatic amines from aqueous solutions using two β-cyclodextrin-based polymers*, Journal of Hazardous Materials*, 174, 592–597.

Yılmaz, Ş., 2009, immobilize siklodekstrin glikoziltransferaz kullanılarak α, β, γ siklodekstrin üretimi, Yüksek Lisans Tezi, *Gebze İleri teknoloji Enstitüsü Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü*, Gebze, 14-27.

Yu, M.K.,, Jeong, Y.Y., Park, J., Park, S., Kim, J.W., Min, J.J., Kim, K., Jon, S., 2008, Drug-Loaded Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles for Combined Cancer Imaging and Therapy In Vivo*, Angew. Chem. Int. Ed*., 47, 5362 –5365.

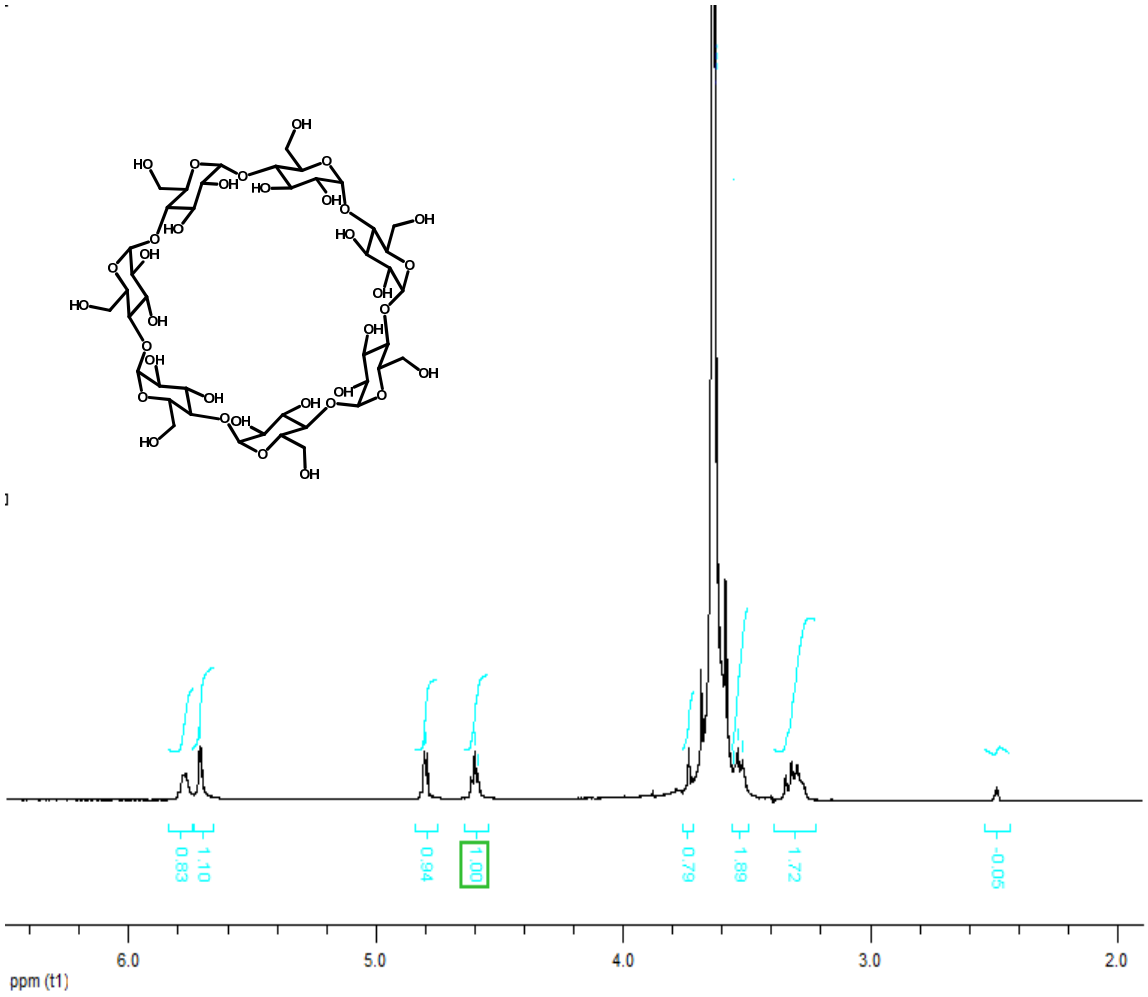
Zhong, N., Byun, H.S.,Bittman, R., 1998, An Improved Synthesis of 6-O-Monotosyi-6-deoxy-[3-cyclodextrin, *Tetrahedron Letters,* 39, 2919-2920.

Zhong, Q., He, L., Beesley, T., Trahanovsky, W., Sun, P., Wang, C., Armstrong, D.W., 2006, Development of dinitrophenylated cyclodextrin derivatives for enhanced enantiomeric separations by high-performance liquid chromatography, *Journal of Chromatography A*, 1115, 19–45.

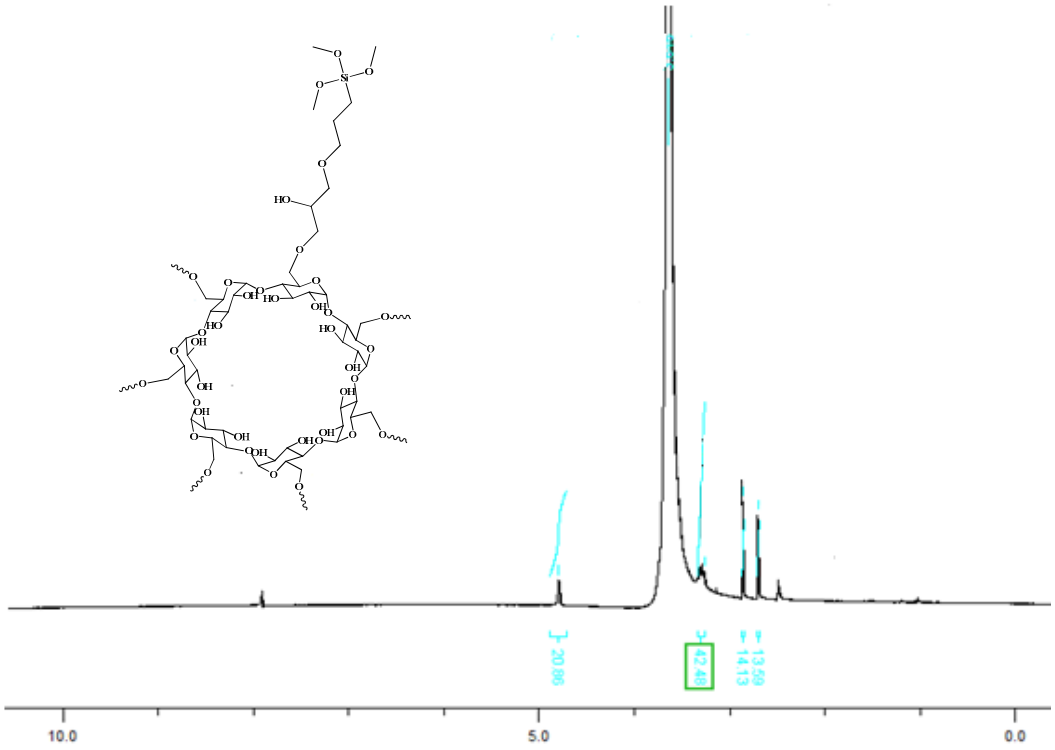
Zia, V., Rajewski, R., Bornancini, E. R., Luna, E. A., Stella, V. J., 1997, Effect of alkyl chain length and substitution degree on the complexation of sulfoalkyl ether β-cyclodextrins with steroids. *Journal of Pharmaceutical Sciences,* 86, 220-224.

EKLER

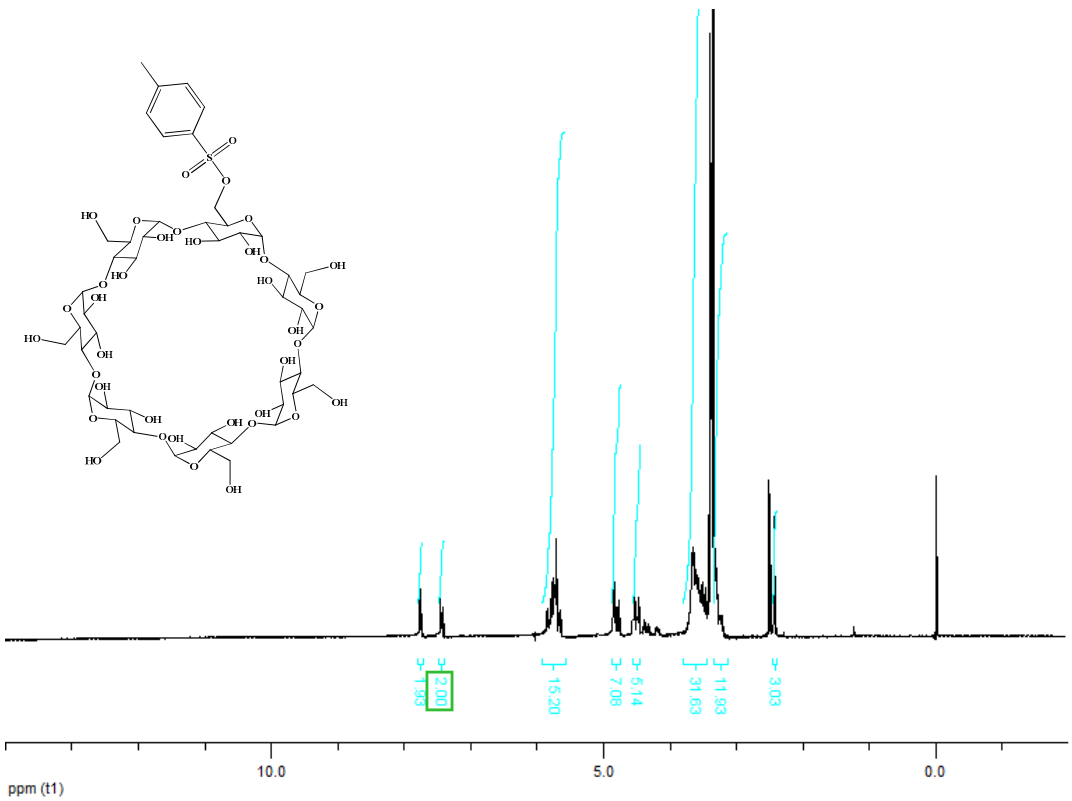
SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN ^{1}H NMR SPEKTRUMLARI



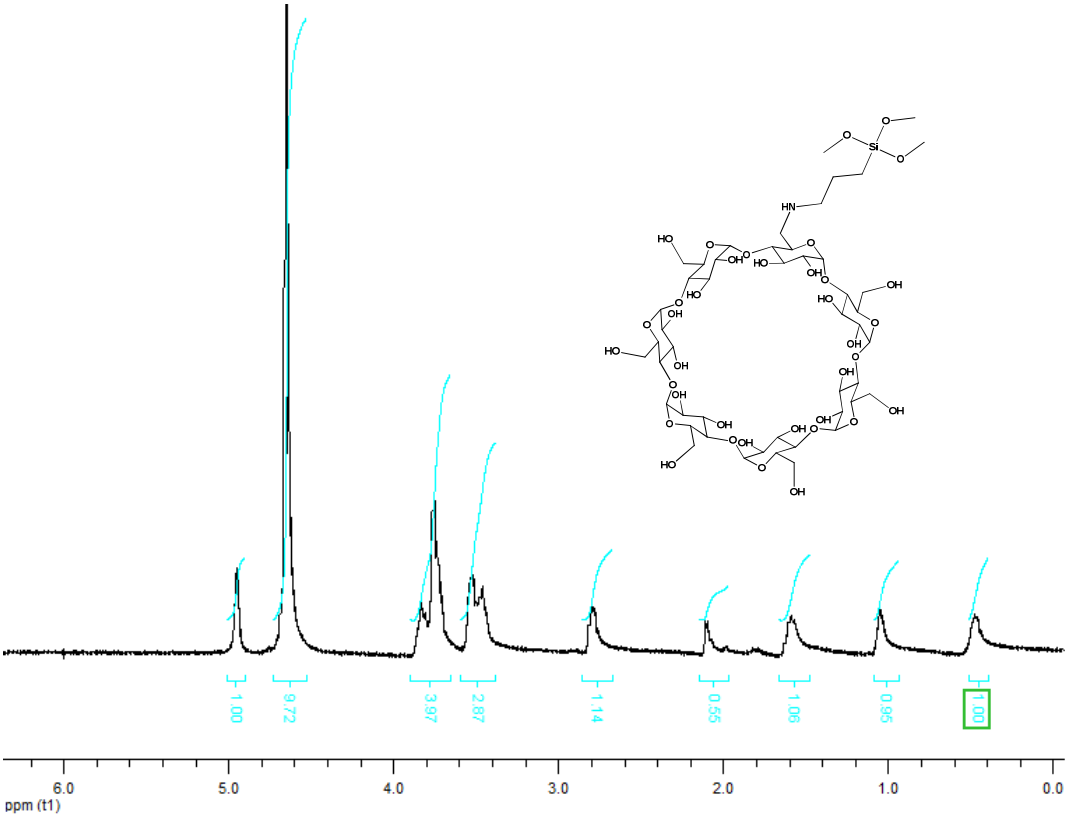
Ek.1. Siklodekstrinin ^{1}H NMR spektrumu



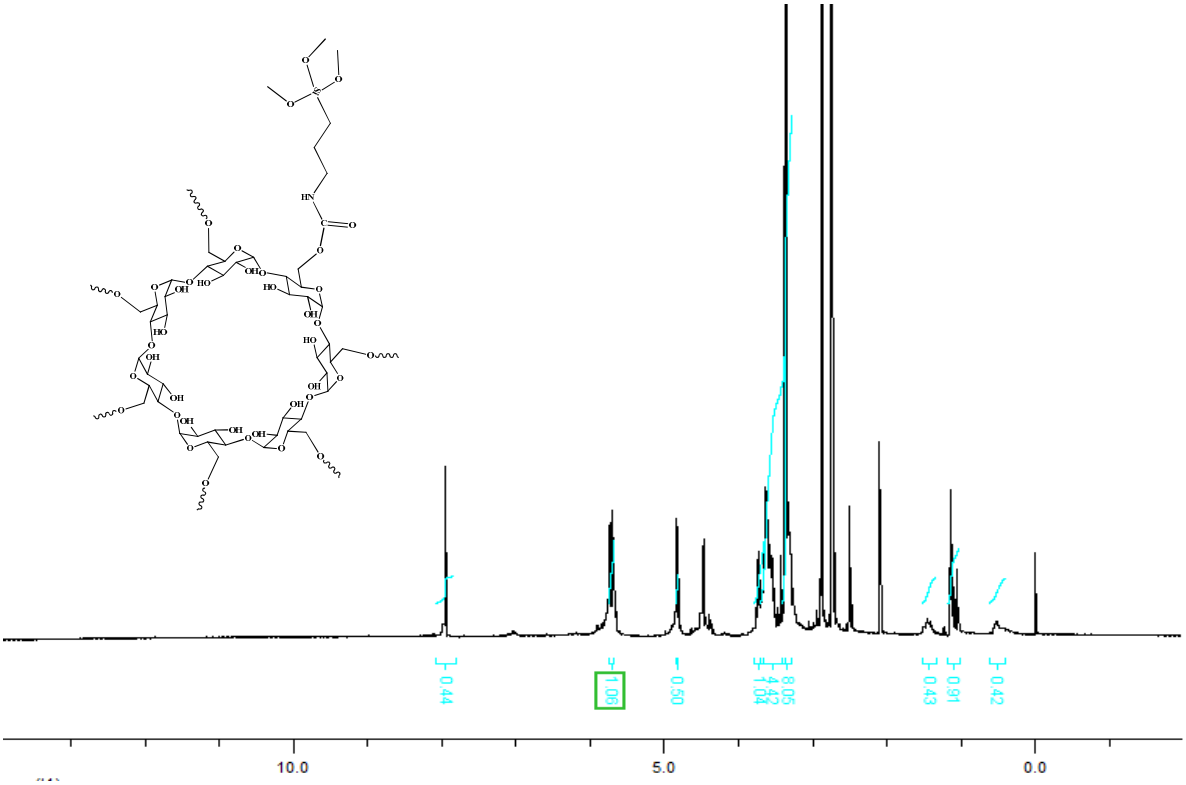
Ek.2. [3-(2,3-epoksipropoksi)propil]trimetoksisilan-β-siklodekstrinin **(3)** ^{1}H NMR spektrumu



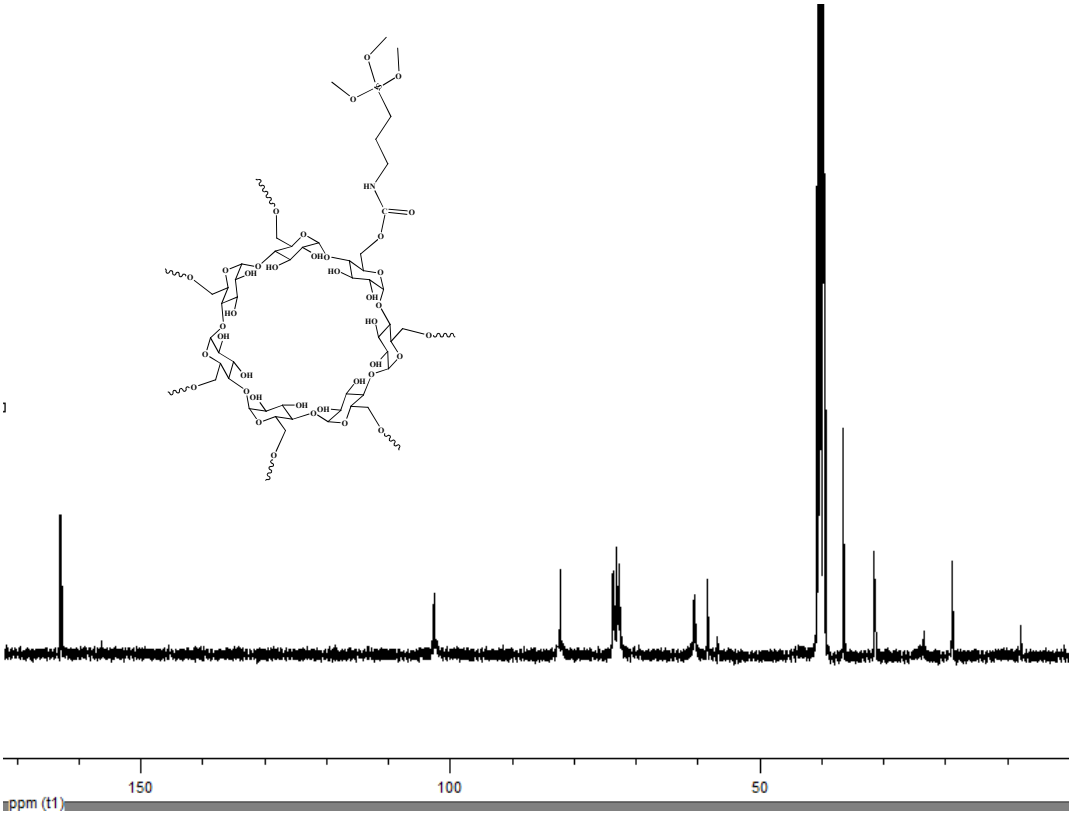
Ek.3. Mono-6-deoksi-6-tosil-β-siklodekstrinin **(1)** ^{1}H NMR spektrumu



Ek.4. (3-Aminopropil)trietoksisilan-β-siklodekstrinin **(2)** ^{1}H NMR spektrumu



Ek.5. 3-(Trietoksisilil)propil izosiyanat-β-siklodekstrinin **(4)** ^{1}H NMR spektrumu



Ek.6. 3-(Trietoksisilil)propil izosiyanat-β-siklodekstrinin **(4)** ^{13}C NMR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	**:**	Mustafa ARSLAN
Uyruğu	**:**	T.C.
Doğum Yeri ve Tarihi	**:**	Isparta 28.06.1986
Telefon	**:**	05357993835
Faks	**:**	
e-mail	**:**	mustafaars99@hotmail.com, mustafaarslan32@gmail.com

EĞİTİM

Derece		**Adı, İlçe, İl**	**Bitirme Yılı**
Lise	:	Uluborlu Çok Programlı Lisesi, Uluburlu, ISPARTA	2004
Üniversite	:	Selçuk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Selçuklu, KONYA	2009
Yüksek Lisans	:	Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsünde Halen Öğrenci Bulunmaktadır.	
Doktora	:		

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	**Kurum**	**Görevi**
2010	Kırklareli Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

UZMANLIK ALANI

Kimya (Organik Kimya)

YABANCI DİLLER

İngilizce