

AKÜ FEMÜBİD 20 (2020) 031203 (418-425)

AKU J. Sci. Eng. 20 (2020) 031203 (418-425)

DOI: 10.35414/akufemubid.701698

Araştırma Makalesi / Research Article

Yeni Floresans Özellikli Çapraz Bağlı Polifosfazen Mikrokürelerin Sentezi ve Karakterizasyonu

Simge METİNOĞLU ÖRÜM^{1*}¹Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, 15030, Burdur, TÜRKİYE.*Sorumlu yazar e-posta: simgemetinoglu@mehmetakif.edu.tr ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4166-4973>

Geliş Tarihi: 10.03.2020

Kabul Tarihi: 11.06.2020

Öz

Anahtar kelimeler

Tiramin; Mikroküre;
Çöktürme
polimerizasyonu;
Polifosfazen; Floresans

Siklomatriks yapıları net-poli(siklotetrafosfazen-ko-tiramin) mikroküreler çöktürme polimerizasyonu ile tek adımda sentezlenmiştir. Elde edilen mikrokürelerin karakterizasyonu SEM, EDX, FTIR, XRD ve DLS teknikleri ile yapılmıştır. Ayrıca mikrokürelerin UV ve floresans özellikleri de incelenmiş olup, mikrokürelerin 239 nm'de maksimum absorpsiyon yaptığı belirlenmiştir. Tiramin ve mikrokürelerin katı hal floresans özellikleri, 254 nm dalga boyunda uyarılarak incelenmiştir. Tiramin çok zayıf emisyon yaparken, mikroküreler 308 nm'de şiddetli emisyon göstermiştir. Elde edilen sonuçlar, sentezlenen polifosfazen mikrokürelerin sensör, biyolojik kataliz ve görüntüleme gibi floresans uygulamaları için yüksek potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

Synthesis and Characterization of Novel Fluorescent Cross-Linked Polyphosphazene Microspheres

Abstract

Keywords

Tyramine;
Microsphere;
Precipitation
polymerization;
Polyphosphazene;
Fluorescence

Cyclomatrix structured net-poly(cyclotetraphosphazene-co-tyramine) microspheres were synthesized by single step precipitation polymerization. The characterization of obtained microspheres were performed by SEM, EDX, FTIR, XRD and DLS techniques. Besides, UV and fluorescence properties of microspheres were researched and it was determined that microspheres have been shown maximum absorption at 239 nm. It was investigated the fluorescence characteristics of tyramine and microspheres as solid state, using 254 nm as the excitation wavelength. The microspheres showed a strong emission peak at 308 nm, whereas the emission peak of the tyramine was very weak. The obtained results show that the synthesized polyphosphazene microspheres have a high potential for fluorescent sensor, biological catalysis and imaging applications etc.

© Afyon Kocatepe Üniversitesi

1. Giriş

Fosfazenler, yapılarında tekrarlayan –P=N– grupları taşıyan, fosfor atomlarına organik yan grupların bağlanması ile inorganik-organik hibrit yapılar oluşturan, düz zincirli, halkalı veya polimerik yapıda olabilen bileşiklerdir. En çok çalışılan halkalı fosfazen bileşikler olan trimer (heksaklorosiklotetrafosfazen) ile tetramerin (oktaklorosiklotetrafosfazen) iki veya daha fazla sayıda verici atom içeren organik moleküller ile trietilamin (TEA) varlığında, ultrasonik güç kullanılarak gerçekleştirilen reaksiyonlarından, çapraz bağlı ağ yapının oluştuğu, farklı

morfolojilerde siklomatriks polifosfazen materyaller elde edilmektedir (Tang and Huang 2017, Wan and Huang 2017). Reaksiyona sokulan organik yan grubun özelliğine göre elde edilen siklomatriks polifosfazen malzemeler değişik uygulamalarda kullanılabilir. Örnek olarak metal, boya adsorpsiyonu (Jiang *et al.* 2019, Wei *et al.* 2015), kontrollü ilaç salımı (Hou *et al.* 2018, Metinoğlu Örum and Süzen Demircioğlu 2019), katalizör (Fu *et al.* 2018), alev geciktirme (Malkappa and Ray 2019, Qiu *et al.* 2017), fototermal ve fotodinamik terapi

(Wei *et al.* 2018), gaz depolama (Fu *et al.* 2012) uygulamaları verilebilir.

Fosfazenler toksik olmayan, biyoyumlu ve biyolojik olarak amonyak ve fosfata kadar parçalanabilen bileşiklerdir. Ancak, biyolojik bir uygulama çalışılacak ise kullanılacak yan grupların da toksik özellik göstermemesine dikkat edilmelidir. Bu sebeple, bu çalışmada monomer olarak, hayvan ve bitkilerde, tuzlu ve fermente gıdalarda bulunan bir monoamin ve sinir sisteminde görev alan bir nörotransmitter olan tiramin kullanılmıştır (Siddiqui *et al.* 2016, Zhang *et al.* 2016). Çapraz bağlayıcı olarak bu zamana kadar yapılan çalışmalarda genellikle trimer kullanılsa da (Wei *et al.* 2017, Abbas *et al.* 2019), tetramerin de kullanılabilir olduğu daha önce yaptığımız bir çalışmada gösterilmiştir (Süzen and Metinoğlu Örum 2017). Bu çalışmada da çapraz bağlayıcı olarak tetramer kullanılmış ve tiramin ile polikondenzasyon reaksiyonundan, tek kapta, herhangi bir stabilize edici madde kullanılmadan, sadece ultrasonik güç yardımı ile yeni siklomatriks polifosfazen mikroküreler elde edilmiştir. Sentezlenen mikrokürelerin karakterizasyonu SEM, EDX, FTIR, XRD ve DLS analiz teknikleri kullanılarak yapılmıştır. Ayrıca, elde edilen mikrokürelerin UV ve floresans özellikleri de araştırılmıştır. Mikrokürelerin UV aktif olduğu ve katı halde, tiramine kıyasla, daha şiddetli floresans özellik gösterdiği tespit edilmiştir.

Son yıllarda, pratikliği ve yüksek hassasiyete sahip olmaları sebebiyle floresans özellikli malzemelerin sentezine olan ilgi artmış bulunmaktadır. Neredeyse son on yıldır pek çok floresans özellikli siklomatriks polifosfazen materyal sentezlenmiş (Liu *et al.* 2011, Pan *et al.* 2012, Basharat *et al.* 2019) ve hücre görüntüleme (Meng *et al.* 2015), biyolojik özellikli maddelerin tayini (Wang *et al.* 2015), ilaç taşıma (Sun *et al.* 2015), metal tayini (Chen *et al.* 2019) gibi farklı uygulamalarda kullanımları araştırılmıştır. Bu çalışmada sentezlenen mikrokürelerin de bazı biyolojik kökenli maddelerin ve metallerin tayininde kullanılabilme potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir.

2. Materyal ve Metot

Deneysel sırasında, oktaklorosiklotetrafosfazen ($N_4P_4Cl_8$, tetramer), n-hekzandan yeniden kristallendirilerek kullanılmıştır. Tiramin, trietilamin (TEA, \geq % 99,5), asetonitril (susuz, % 99,8) ve etanol (\geq % 99,8) Sigma Aldrich firmasından satın alınmış ve ön saflaştırılmaya tabi tutulmadan kullanılmıştır.

2.1. Cihazlar

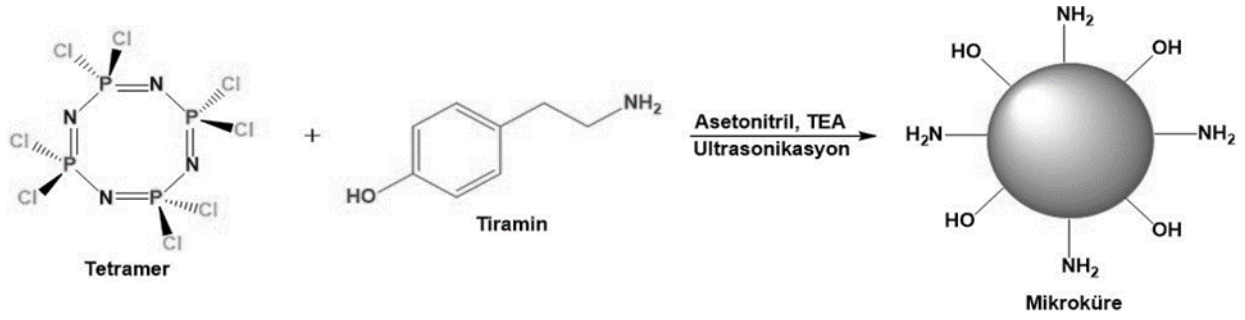
Elde edilen mikrokürelerin yüzey morfolojileri ve EDX analizleri, FEI QUANTA FEG 250 taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelenmiştir. SEM analizlerinden önce örnekler altın ile kaplanmıştır. Mikrokürelerin yapılarında bulunan fonksiyonel grupları açıklayarak, reaksiyonun gerçekleşip gerçekleşmediği hakkında yorum yapabilmek amacıyla infrared spektrumları (FTIR), Perkin Elmer Frontier spektrometre kullanılarak elde edilmiştir. UV-vis absorbans ölçümleri, PG Instruments, T60 UV-visible spektrofotometre ile yapılmıştır. Floresans analizleri ise PerkinElmer LS55 floresans spektrofotometresi ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen mikrokürelerin partikül boyutu ölçümleri, Malvern Zetasizer Nano ZS cihazı ile ölçülmüştür. XRD analizleri ise Bruker AXS, D8 Advance cihazı kullanılarak yapılmıştır.

2.2. Mikrokürelerin Sentezi

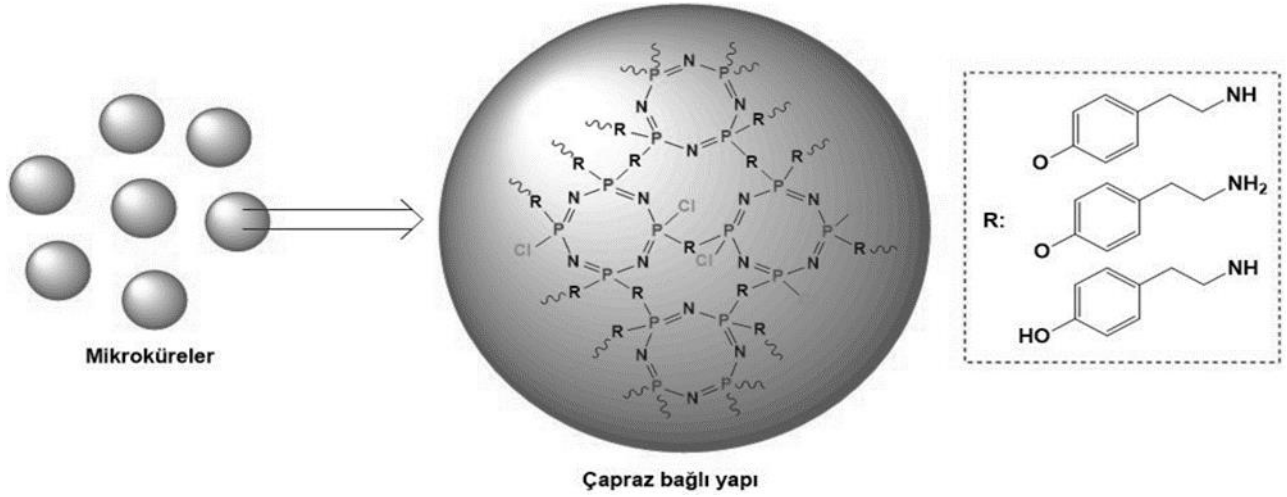
Tetramer ($N_4P_4Cl_8$; 0,17 g, 0,367 mmol) asetonitrilde çözülmüş ve üzerine katalizör olarak kullanılan TEA (1,5 mL) ilave edilmiştir. Reaksiyon ortamı bir süre karıştırıldıktan sonra tiraminin (0,05 g; 0,367 mmol) asetonitrildeki çözeltisi yavaşça eklenmiştir. Reaksiyon karışımı 4 saat ultrasonik banyoda (53 kHz, 150 W) tutulduktan sonra elde edilen ürün 4500 rpm hızla santrifüjlenerek ayrılmış, sırasıyla asetonitril, saf su ve etanol ile üçer kez yıkanmıştır. Son olarak, elde edilen mikroküreler vakum etüvünde 45°C'de kurutulmuştur. Mikrokürelerin sentez reaksiyonu Şekil 1'de, çapraz bağlı yapısı ise Şekil 2'de gösterilmektedir.

3. Bulgular ve Tartışma

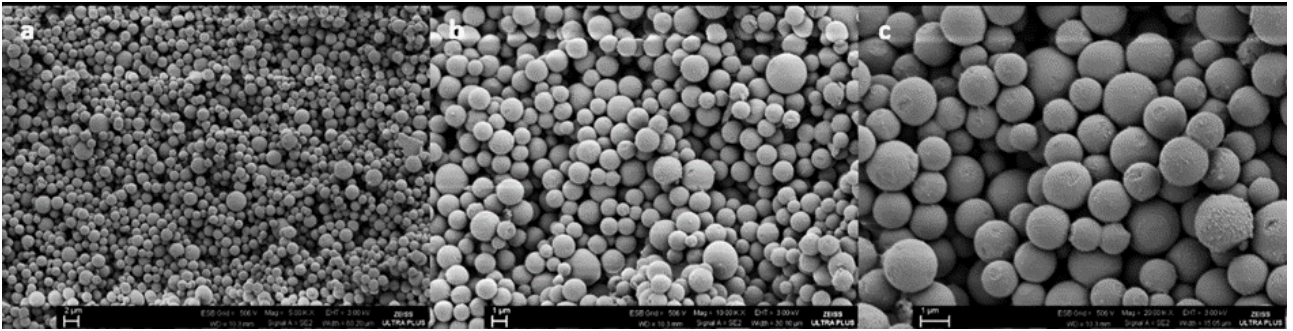
Tiramin ile tetramerin, TEA varlığında polikondenzasyon reaksiyonundan siklomatriks yapılı, yeni, polifosfazen mikroküreler sentezlenmiştir. Reaksiyon sırasında TEA.HCl tuzu devamlı olarak oluşmakta, bu da reaksiyonun hızlanmasını sağlamaktadır. Bu sebeple TEA, reaksiyonda tuz tutucu olarak bir katalizör görevi görmektedir. Tetramerin yapısında bulunan klor



Şekil 1. Mikrokürelerin sentez reaksiyonu.



Şekil 2. Mikrokürelerin çapraz bağlı yapısı.

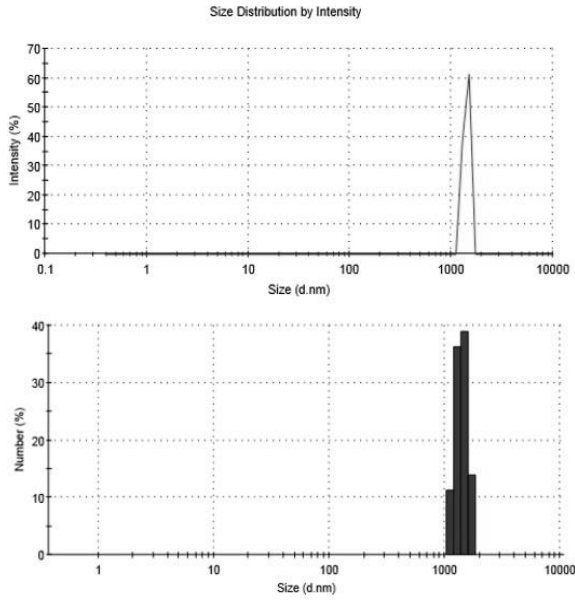


Şekil 3. Mikrokürelerin farklı büyütmelelerdeki SEM görüntüleri, büyütme: a, 5.00; b, 10.00; c, 20.00 KX.

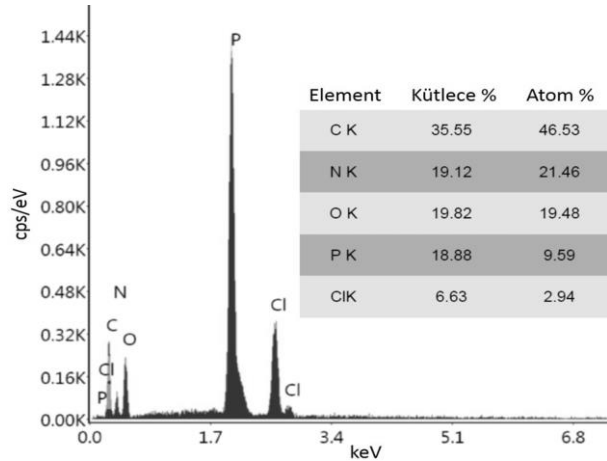
atomları tiraminin hidroksil ve amin uçlarından nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu vererek çapraz bağlı bir yapı oluşturmaktadırlar. Çapraz bağlanmanın artmasıyla birlikte ultrasonik koşullar altında küresellik meydana gelmektedir. Şekil 3'te farklı büyütmelelerdeki SEM görüntülerinde reaksiyon sonunda elde edilen ürünün küresel bir yapı gösterdiği açıkça görülmektedir. Sentezlenen mikrokürelerin partikül boyutlarının DLS analizi sonucu yaklaşık 1,405 μm olduğu tespit edilmiştir. Şekil 4'te mikrokürelere ait partikül boyutu dağılımı verilmiştir. Şekil 5'te görülen mikrokürelere ait EDX spektrumunda yüzde atom miktarlarına

bakıldığında, mikrokürelerin yapısında %2,94 oranında klor atomunun bulunduğu belirlenmiştir. Klor miktarının çok az olması tiramin ve tetramer arasında oluşan reaksiyonun büyük oranda gerçekleştiğini göstermektedir. Ancak, çapraz bağlanma sırasında meydana gelen sterik engelden dolayı az miktarda klor atomunun reaksiyona giremeden kaldığı anlaşılmaktadır. Klor atomunun yanı sıra, mikrokürelerin yapısında %46,53 karbon; %19,48 oksijen; %21,46 azot; %9,59 oranında fosfor atomunun bulunduğu tespit edilmiştir. Tetramerin yapısında azot atomu taşımasının yanı sıra, tiraminin de azot içermesi sebebiyle azot miktarının

fosfordan daha fazla olması, tiraminin tetramer ile reaksiyona girdiğini açıkça ortaya koymaktadır.



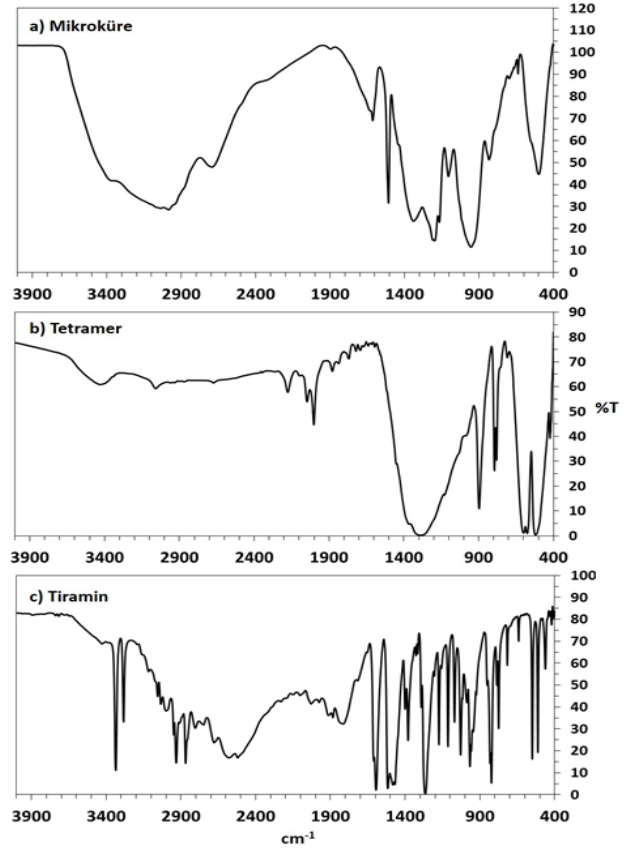
Şekil 4. Mikrokürelerin partikül boyutu dağılımı.



Şekil 5. Mikrokürelerin EDX spektrumu.

Mikroküre, tiramin ve tetramerin FTIR spektrumları Şekil 6'da, titreşim frekans değerleri ise Çizelge 1'de verilmiştir. Sentezlenen mikrokürelerin FTIR spektrumu incelendiğinde, mikrokürelerin yapısındaki tiraminden kaynaklanan hidroksil ve amin gruplarına ait O-H ve N-H gerilme titreşim bantlarının 3300-3400 cm^{-1} civarında üst üste çakıştığı ve birbirini örttüğü düşünülmektedir. 3065 ile 3045 cm^{-1} frekanslarında aromatik -CH gruplarına, 2984, 2943 cm^{-1} frekanslarında ise alifatik -CH gruplarına ait titreşim bantları görülmektedir. N-H eğilme bandı ile C=C bağına ait titreşim bandı sırasıyla 1614 cm^{-1} ve 1507 cm^{-1} frekanslarında gözlenmiştir. P=N, P-O-Ar ve P-N

gruplarına ait bantların sırasıyla 1339, 1197; 954; 833 cm^{-1} frekanslarında vermiş olduğu bantlar tetramer ile tiraminin reaksiyona girdiğini ve fosfazen yapısını meydana getirdiğini göstermektedir. Tetramere ait P-Cl grubunun 599 ve 519 cm^{-1} 'de verdiği bantların mikrokürelerde 498 cm^{-1} 'e kaydığı ve şiddetinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu da reaksiyon sonucu klor atomlarının oldukça azaldığını ortaya koymaktadır.

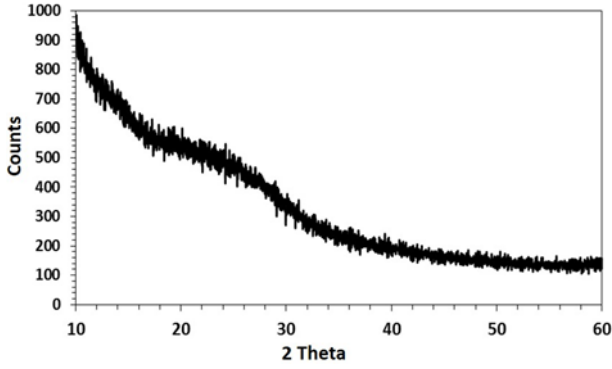


Şekil 6. a) Mikroküre, b) tetramer ve c) tiraminin FTIR spektrumları.

Çizelge 1. Mikroküre, tiramin ve tetramerin FTIR frekans değerleri.

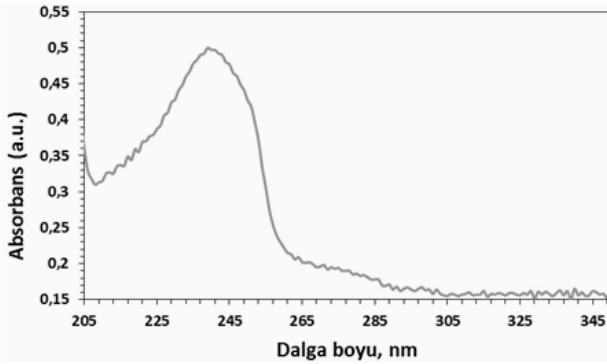
| Frekans (cm^{-1}) | Mikroküre | Tiramin | Tetramer |
|------------------------------|------------|-----------|-----------|
| VO-H | 3366 | - | - |
| VN-H (gerilmesi) | - | 3335-3283 | - |
| VC-H (aromatik) | 3065-3045 | 3056-3034 | - |
| VC-H (alifatik) | 2984, 2943 | 2931-2868 | - |
| VN-H (eğilmesi) | 1614 | 1595 | - |
| VC=C | 1507 | 1516 | - |
| VP=N | 1339, 1197 | - | 1364,1283 |
| VC=O | 1105 | 1265 | - |
| VP-N | 833 | - | 896 |
| VP-O-Ar | 954 | - | - |
| VP-Cl | 498 | - | 599, 519 |

Mikrokürelere ait XRD spektrumu Şekil 7'de görülmektedir. Siklomatriks polifosfazenlerde görülen karakteristik XRD deseninin $2\theta=20-30^\circ$ aralığında olduğu belirlenmiştir. Spektrumda gözlenen bu desen mikrokürelerin kristal değil amorf yapıda olduğunu ve çapraz bağlanmanın gerçekleştiğini ifade etmektedir (Wang *et al.* 2012).



Şekil 7. Mikrokürelerin XRD deseni.

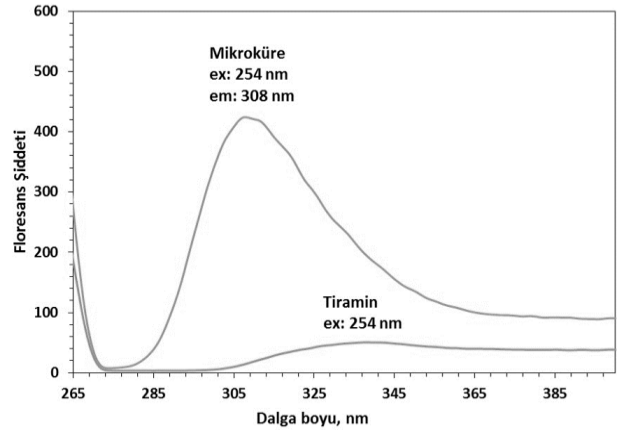
Sentezlenen mikrokürelerin etanolde alınan UV spektrumu Şekil 8'de görülmektedir. Tiraminin tetramer ile reaksiyonu sonucu yüksek miktarda çapraz bağlanma ile oluşan mikrokürelerin 239 nm dalga boyunda maksimum absorpsiyon gösterdiği gözlenmiştir.



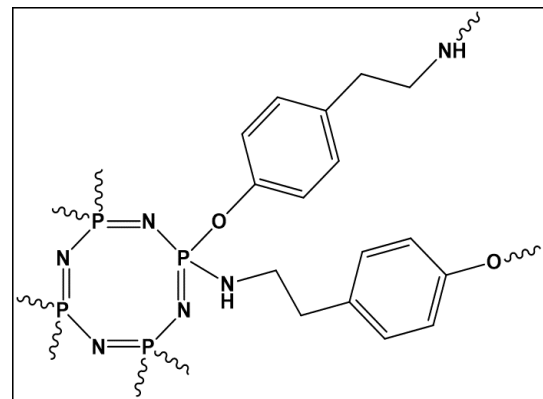
Şekil 8. Mikrokürelerin UV spektrumu.

Ayrıca, tiramin ile mikrokürelerin floresans özellikleri katı halde incelenmiş olup polimerleşme reaksiyonunun sonucunda floresans özelliğe sahip mikrokürelerin elde edildiği belirlenmiştir. Tiramin molekülünün 254 nm dalga boyunda uyarıldığında düşük şiddetli bir emisyon yaptığı gözlenirken, mikrokürelerin ise 308 nm dalga boyunda emisyon yaptığı, emisyon şiddetinin tiramine kıyasla daha şiddetli olduğu Şekil 9'da görülmektedir. (Hong *et al.* 2018) tarafından yapılmış olan bir çalışmada

monomer olarak oksiresveratrol kullanılmıştır. Fosfazen halkasında bulunan bağ yapmayan azot atomu ve fosfor atomuna bağlı oksijen atomları (oksiresveratroldeki fenol gruplarına ait) güçlü elektron verici bir sistem oluşturmaktadır ($-N=P-O$). Bu sayede trimere bağlı benzen halkasının $\pi-\pi^*$ geçişleri sağlanmış olmakta, böylece ekzimerler oluşarak floresans şiddeti artmaktadır. Bu çalışmada ise tiramin bileşiği oksiresveratrolde farklı olarak simetrik bir yapıya sahip değildir. Şekil 10'da tetramer halkasına tiraminin olası bağlanmaları gösterilmektedir. Tiramin tetramere fenol veya amin ucundan bağlanmış olabilir. Tiraminin hidroksil ucundan çapraz bağlı yapıya katılması ile $\pi-\pi^*$ geçişlerinde artış söz konusu olmakta, bu da floresans şiddetinin artmasını sağlamaktadır. Her ne kadar mikrokürenin floresans şiddetinin tiramine kıyasla yüksek olduğu görülse de, tiraminin amin ucundan da bağlanmış olmasının ilgili literatüre kıyasla ekzimer oluşumu ve emisyon şiddetinin azalmasına sebep olduğu düşünülmektedir.



Şekil 9. Tiramin ve mikrokürelerin floresans spektrumu.



Şekil 10. Tetramer ile tiramin arasında gerçekleşen bağlanma.

Chen et al. (2020) tarafından p-fenilendiamin kullanılarak floresans özellikli polifosfazen mikroküreler elde edilmiştir. Mikrokürelerin herhangi bir modifikasyona gerek duyulmadan Fe⁺³ tayininde kullanılabilceği gösterilmiştir. Sentezlenen mikrokürelerin yüzeylerinde aktif amino gruplarının bulunması metallerle şelat oluşturma potansiyelini artırmakta ve mikroküreler Fe⁺³ ile etkileştirildiğinde floresans şiddetinin sönümlenmesini sağlayarak metalin etkili bir şekilde tayin edilmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmada elde edilen mikrokürelerin yüzeyleri hem hidrosil hem de amino grupları içermektedir. Özellikle benzen halkasına bağlı hidrosil ucundan metallerle oluşabilecek şelat yapısı sayesinde floresans şiddetindeki olası değişimler incelenerek mikrokürelerin metal tayininde kullanılabilceği düşünülmektedir.

Wang et al. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada ise monomer olarak dibromoflorosein kullanılmış ve siklomatriks yapıları nanopartiküller elde edilmiştir. Bu nanopartiküller ile biyolojik sıvılardaki dopamin miktarının tayini araştırılmış ve yüksek hassasiyetle dopaminin belirlenebildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada sentezlenen mikroküreler ilgili literatürdeki nanopartiküller ile yakın şiddette floresans göstermektedir. Mikrokürelerden biyolojik maddeye elektron ve enerji transferi oluşması sonucu mikrokürelerin biyolojik kökenli maddelerin miktar tayinlerinde biyosensör olarak uygulama bulabileceği öngörülmektedir.

Ayrıca, tiramin, nörotransmitter bir madde olmasının yanı sıra, enjekte edilebilen hidrojel yapımı (Bi et al. 2019, Kriptou et al. 2019, Lee et al. 2009), hücre enkapsülasyonu (Sakai and Kawakami 2008), DNA bağlama (Raman et al. 2011, Raman et al. 2012) gibi biyolojik uygulamalarda kullanıma sahip bir bileşiktir. Tetramer ise bir fosfazen bileşiği olarak toksik değildir ve biyobozunur özelliğe sahiptir. Tetramer kullanılarak sentezlenen pek çok bileşiğin sitotoksik özellikleri, antitüberküloz, antimikrobiyal aktiviteleri ve DNA etkileşimleri (Elmas et al. 2017, Berberoğlu et al. 2016, Yenilmez Çiftçi et al. 2016) araştırılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu sebeple sentezlenen

mikrokürelerin de biyolojik araştırmalar için umut vadettiği görülmektedir.

4. Sonuçlar

Tiramin ile tetramerin tek kapta gerçekleştirilen polikondenzasyon reaksiyonundan orijinal polifosfazen mikroküreler sentezlenmiştir. Mikrokürelerin karakterizasyonu SEM, EDX, FTIR, XRD ve DLS teknikleri ile yapılmıştır. Tiraminin nörotransmitter bir molekül oluşu ve tetramerin de bir fosfazen bileşiği olarak biyobozunur özelliğe olması, elde edilen mikrokürelere biyolojik olarak parçalanabilme özelliği kazandırmaktadır. Bu da mikroküreleri biyolojik uygulamalar için uygun bir materyal haline getirmektedir. Mikrokürelerin UV aktif yapıda olduğu 239 nm dalga boyunda yaptığı absorbans ile anlaşılmıştır. Ayrıca yapılan katı floresans ölçümlerinde mikrokürelerin 308 nm dalga boyunda, tiramine kıyasla şiddetli floresans gösterdiği belirlenmiştir. Elde edilen mikrokürelerin floresans özellik kazanması bazı metallerin ve biyolojik özellikli bileşiklerin tayini gibi floresans uygulamalarında kullanılabilme potansiyeli olduğunu göstermektedir.

Teşekkür

Bu çalışmada, karakterizasyon analizlerinin yapıldığı Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Bilimsel ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Yenilikçi Teknolojiler Uygulama ve Araştırma Merkezi ile Mersin Üniversitesi, İleri Teknoloji Eğitim Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne teşekkür ederim.

5. Kaynaklar

- Abbas, Y., Zuhra, Z., Basharat, M., Qiu, M., Wu, Z., Wu, D. and Ali, S., 2019. Morphology control of novel cross-linked ferrocenedimethanol derivative cyclophosphazenes: from microspheres to nanotubes and their enhanced physicochemical performances. *The Journal of Physical Chemistry B.*, **123**, 4148–4156.
- Basharat, M., Liu, W., Zhang, S., Abbas, Y., Wu, Z. and Wu, D., 2019. Poly(cyclotriphosphazene-co-tris(4-hydroxyphenyl)ethane) microspheres with intrinsic excitation wavelength tunable multicolor photoluminescence. *Macromolecular Chemistry and Physics*, **220**, 1900256-1900264.

- Berberoğlu, İ., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Hökelek, T., Koç, L. Y., Açıık, L., Türk, M., Soltanzade, H. and Dal, H., 2016. Phosphorus nitrogen compounds: Part 34. Syntheses, structural investigations, cytotoxic and biological activities of spiro-ansa-spiro and spiro-bino-spiro tetrameric phosphazene derivatives. *Inorganica Chimica Acta*, **446**, 75-86.
- Bi, B., Liu, H., Kang, W., Zhuo, R. and Jiang, X., 2019. An injectable enzymatically crosslinked tyramine-modified carboxymethyl chitin hydrogel for biomedical applications. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **175**, 614–624.
- Chen, K., Liu, Y., Hu, Y., Yuan, M., Zheng, X., Huang, X., 2020. Facile synthesis of amino-functionalized polyphosphazene microspheres and their application for highly sensitive fluorescence detection of Fe³⁺. *Journal of Applied Polymer Science*, **137**, 48937-48945.
- Elmas, G., Okumuş, A., Cemaloğlu, R., Kılıç, Z., Çelik, S. P., Açıık, L., Tunalı, B. Ç., Türk, M., Çerçi, N. A., Güzel, R. and Hökelek, T., 2017. Phosphorus-nitrogen compounds. part 38. Syntheses, characterizations, cytotoxic, antituberculosis and antimicrobial activities and DNA interactions of spirocyclotetraphosphazenes with bis-ferrocenyl pendant arms. *Journal of Organometallic Chemistry*, **853**, 93-106.
- Fu, J., Wang, M., Zhang, C., Zhang, P. and Xu, Q., 2012. High hydrogen storage capacity of heteroatom-containing porous carbon nanospheres produced from cross-linked polyphosphazene nanospheres. *Materials Letters*, **81**, 215–218.
- Fu, J., Wang, S., Zhu, J., Wang, K., Gao, M., Wang, X. and Xu, Q., 2018. Au-Ag bimetallic nanoparticles decorated multi-amino cyclophosphazene hybrid microspheres as enhanced activity catalysts for the reduction of 4-nitrophenol. *Materials Chemistry and Physics*, **207**, 315-324.
- Hong, S., Li, J., Huang, X. and Liu, H., 2018. A facile approach to generate cross-linked poly(cyclotriphosphazene-co-oxyresveratrol) nanoparticle with intrinsically fluorescence. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, **28**, 2258–2263.
- Hou, S., Chen, S., Dong, Y., Gao, S., Zhu, B. and Lu, Q., 2018. Biodegradable cyclomatrix polyphosphazene nanoparticles: a novel ph-responsive drug self-framed delivery system. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **10**, 25983-25993.
- Jiang, Z., Xie, F., Kang, C., Wang, Y., Yuan, L. and Wang, Y., 2019. Adsorption of thorium(IV) from aqueous solutions by poly(cyclotriphosphazene-co-4,4'-diaminodiphenyl ether) microspheres. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, **321**, 895–905.
- Kriptou, S., Stefanopoulou, E., Culebras-Martínez, M., Morales-Román, R. M., Ferrer, G. G. and Kyritsis, A., 2019. Water dynamics and thermal properties of tyramine-modified hyaluronic acid - gelatin hydrogels. *Polymer*, **178**, 121598-121611.
- Lee, F., Chung, J. E. and Kurisawa, M., 2009. An injectable hyaluronic acid–tyramine hydrogel system for protein delivery. *Journal of Controlled Release*, **134**, 186–193.
- Liu, W., Huang, X., Wei, H., Tang, X. and Zhu, Lu., 2011. Intrinsically fluorescent nanoparticles with excellent stability based on a highly crosslinked organic–inorganic hybrid polyphosphazene material. *Chemical Communications*, **47**, 11447–11449.
- Malkappa, K. and Ray, S.S., 2019. Thermal stability, pyrolysis behavior, and fire-retardant performance of melamine cyanurate@poly(cyclotriphosphazene-co-4,4'-sulfonyl diphenol) hybrid nanosheet-containing polyamide 6 composites. *ACS Omega*, **4**, 9615–9628.
- Meng, L., Xu, C., Liu, T., Li, H., Lu, Q. and Long, J., 2015. One-pot synthesis of highly cross-linked fluorescent polyphosphazene nanoparticles for cell imaging. *Polymer Chemistry*, **6**, 3155–3163.
- Metinoğlu Örüm, S. and Süzen Demircioğlu, Y., 2019. One-pot synthesis and characterization of crosslinked polyphosphazene dopamine microspheres for controlled drug delivery applications. *Journal of Macromolecular Science, Part A Pure and Applied Chemistry*, **56**, 854–859.
- Pan, T., Huang, X., Wei, H., Wei, W. and Tang X., 2012. Intrinsically fluorescent microspheres with superior thermal stability and broad ultraviolet-visible absorption based on hybrid polyphosphazene material. *Macromolecular Chemistry and Physics*, **213**, 1590–1595.

- Raman, N., Sobha, S. and Mitu, L., 2012. Synthesis, structure elucidation, DNA interaction, biological evaluation, and molecular docking of an isatin-derived tyramine bidentate Schiff base and its metal complexes. *Monatshefte fuer Chemie*, **143**:1019–1030.
- Raman, N., Sobha, S. and Thamarachelvan, A., 2011. A novel bioactive tyramine derived Schiff base and its transition metal complexes as selective DNA binding agents. *Spectrochimica Acta Part A*, **78**, 888–898.
- Sakai, S. and Kawakami K., 2008. Both ionically and enzymatically crosslinkable alginate–tyramine conjugate as materials for cell encapsulation. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **85A**:2, 345–351.
- Qiu, S., Xing, W., Feng, X., Yu, B., Mu, X., Yuen, R.K.K. and Hu, Y., 2017. Self-standing cuprous oxide nanoparticles on silica@polyphosphazene nanospheres: 3D nanostructure for enhancing the flame retardancy and toxic effluents elimination of epoxy resins via synergistic catalytic effect. *Chemical Engineering Journal*, **309**, 802–814.
- Siddiqui, H., Bashir, M. A., Javaid, K., Nizamani, A., Bano, H., Yousuf, S., Rahman, A. and Choudhary, M. I., 2016. Ultrasonic synthesis of tyramine derivatives as novel inhibitors of α -glucosidase in vitro. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **31**, 1392–1403.
- Sun, L., Liu, T., Li, H., Yang, L., Meng, L., Lu, Q. and Long, J., 2015. Fluorescent and cross-linked organic–inorganic hybrid nanoshells for monitoring drug delivery. *ACS Applied Materials Interfaces*, **7**, 4990–4997.
- Süzen, Y. and Metinoğlu Örü, S., 2017. Novel cyclomatrix-type polyphosphazene microspheres crosslinked with octachlorocyclotetraphosphazene: preparation and characterization. *Anadolu University Journal of Science and Technology A- Applied Sciences and Engineering*, **18**, 973 – 987.
- Tang, X.Z. and Huang, X.B., 2017. Modern Inorganic Synthetic Chemistry. Ruren Xu and Yan Xu, Elsevier, 279-306.
- Wan, C. and Huang, X., 2017. Cyclomatrix polyphosphazenes frameworks (Cyclo-POPs) and therelated nanomaterials: Synthesis, assembly and functionalisation. *Materials Today Communications*, **11**, 38–60.
- Wang, D., Hu, Y., Meng, L., Wang, X. and Lub, Q., 2015. One-pot synthesis of fluorescent and cross-linked polyphosphazene nanoparticles for highly sensitive and selective detection of dopamine in body fluids. *RSC Advances*, **5**, 92762–92768.
- Wang, Y., Mu, J., Li, L., Shi, L., Zhang, W. and Jiang, Z., 2012. Preparation and properties of novel fluorinated cross-linked polyphosphazene micro-nano spheres. *High Performance Polymers*, **24**, 229–236.
- Wei, X., Chen, H., Tham, H. P., Zhang, N., Xing, P., Zhang, G. and Zhao, Y., 2018. Combined photodynamic and photothermal therapy using cross-linked polyphosphazene nanospheres decorated with gold nanoparticles. *ACS Applied Nano Materials*, **7**, 3663–3672.
- Wei, X., Zhang, G., Zhou, L. and Li, J., 2017. Synthesis and characterization of hydrophobic amino-based polyphosphazene microspheres with different morphologies via two strategies. *Applied Surface Science*, **419**, 744–752.
- Wei, W., Lu, R., Xie, H., Zhang, Y., Bai, X., Gu, L., Da, R. and Liu, X., 2015. Selective adsorption and separation of dyes from an aqueous solution on organic–inorganic hybrid cyclomatrix polyphosphazene submicro-spheres. *Journal of Materials Chemistry A*, **3**, 4314–4322.
- Yenilmez Çiftçi, G., Şenkuytu, E., İncir, S.E., Yuksel F., Ölçer Z., Yıldırım, T., Kılıç, A., and Uludağ, Y., 2016. First paraben substituted cyclotetraphosphazene compounds and DNA interaction analysis with a new automated biosensor. *Biosensors and Bioelectronics*, **80**, 331–338.
- Zhang, H., Lu, Y., Wu, S., Wei, Y., Liu, Q., Liu, J. and Jiao, Q., 2016. Two-step enzymatic synthesis of tyramine from raw pyruvatefermentation broth. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, **124**, 38–44.