

**POLİ(D,L-LAKTİK ASİT-*ko*-SERİN-NH₂) KOPOLİMERİNİN
SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU**

**SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF POLY(D,L-
LACTIC ACID-*co*-SERINE-NH₂) COPOLYMER**

FİLİZ KARAGÖZ

YRD. DOÇ. DR. CENGİZ UZUN

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
Kimya Anabilim Dalı için Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2014

FİLİZ KARAGÖZ' ün hazırladığı “**Poli (d,l-laktik asit-ko-serin-NH₂) Kopolimerinin Sentezi ve Karakterizasyonu**” adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **KİMYA ANABİLİM DALI'** nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Bekir SALİH

Başkan

.....

Yrd. Doç. Dr. Cengiz UZUN

Danışman

.....

Prof. Dr. Belma IŞIK

Üye

.....

Doç. Dr. Gökhan DEMİREL

Üye

.....

Doç. Dr. Pınar AKKAŞ KAVAKLI

Üye

.....

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fatma SEVİN DÜZ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Aileme...

ETİK

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- tez içinde bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversitede veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

31/01/2014

İmza

FİLİZ KARAGÖZ

ÖZET

POLİ(D,L-LAKTİK ASİT-*ko*-SERİN-NH₂) KOPOLİMERİNİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Filiz KARAGÖZ

Yüksek Lisans, Kimya Bölümü

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Cengiz UZUN

Ocak 2014, 92 Sayfa

Bu tez çalışmasında; değişik mol oranlarında amin yan grup taşıyan ve poliester olan poli(d,l-laktik asit-*ko*-serin-NH₂), (PLA-SERAm), kopolimerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır. İki aşamalı sentez çalışmasında, ilk aşamada; laktik asit (LA) ve amin grubu korunmuş olan N-(ter-bütoksikarbonil)-d-serin, (N-boc-d-serin, boc-serin), çıkış monomerleri kullanılarak kondenzasyon polimerizasyonu ile poli(d,l-laktik asit-*ko*-boc-d-serin), (PLA-SER) kopolimerleri sentezlenmiştir. Boc-serin yüzdesi (% mol) 5, 10, 15, 20, 25 ve 50 olan PLA-SER kopolimerlerinin karakterizasyonu FT-IR, FT-NMR, MALDI-TOF-MS, TGA ve DSC çalışmaları yapılarak tamamlanmıştır. Kondenzasyon polimerizasyonu ile elde edilen PLA-SER kopolimerlerin FT-IR spektrumlarında boc-serin monomerik grubunun “ter-bütoksi karbonil” grubundaki karbonil bandı 1715 cm⁻¹’de gözlenmiş ve bu bandın şiddetinin artan boc-serin mol yüzdesi ile arttığı gözlenmiştir. PLA-SER kopolimerlerin ¹H-NMR spektrumlarında boc-serin monomerik grubunun metil (-CH₃) protonları 1.52-1.36 ppm kimyasal kayma değerinde gözlenmiş ve pik şiddetinin artan boc-serin miktarı ile arttığı belirlenmiştir. LA monomerik grubun metil protonları 1.64-1.54 ppm kimyasal kayma değerlerinde gözlenmiştir. PLA-SER kopolimerlerin kaydedilen MALDI-TOF-MS kütle spektrumlarında izlenen pozitif iyon pikleri arasındaki kütle farklarının (72 ve 187), kopolimerleri oluşturan LA ve boc-serin monomerik tekrarlanan grupların molekül kütleleri ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

MALDI-kütle spektrumlarından PLA-SER kopolimerlerin M_n , M_w , M_z ve PDI değerleri de belirlenmiştir. PLA-SER kopolimerlerin kaydedilen TGA termogramlarında iki basamaklı ısısal bozunma ile ağırlık kaybı verdiği ve birinci basamak bozunmanın boc-serin monomerik gruplar üzerinden yürüdüğü gözlenmiştir.

PLA-SER kopolimerlerin boc-serin tekrarlanan grupları üzerindeki ter-bütoksi karbonil gruplarının nitrik asit ile nitroliz edilerek uzaklaştırıldığı sentezin ikinci aşamasında, hedeflenen poli(d,l-laktik asit-ko-serin-NH₂) (PLA-SERAm) kopolimerlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Nitroliz sonucu kopolimerlerin yan gruplarında değişik mol oranlarında serbest amin oluşturulmuştur. Amin (-NH₂) yan grup içeren ve yüzdesi 5, 10, 15, 20, 25 ve 50 (serin-NH₂, % mol) olan PLA-SERAm kopolimerlerinin karakterizasyonu FT-IR, FT-NMR ve MALDI-TOF-MS çalışmaları yapılarak tamamlanmıştır. Nitroliz sonucu elde edilen PLA-SERAm kopolimerlerin FT-IR spektrumlarında boc koruma grubuna ait karbonil bandının (1715 cm⁻¹) kaybolduğu, 3300 cm⁻¹'de yayvan amin bandının oluştuğu gözlenmiştir. PLA-SERAm kopolimerlerin ¹H-NMR spektrumlarında, nitroliz sonucu boc-serin grubuna ait metil proton piklerinin kaybolduğu, 4.50 ppm kimyasal kayma değerinde amin (-NH₂) pikinin oluştuğu gözlenmiştir. PLA-SERAm kopolimerlerin kaydedilen MALDI-TOF-MS kütle spektrumlarında izlenen pozitif iyon pikleri arasındaki kütle farklarının (72 ve 87), kopolimerleri oluşturan LA ve serin-NH₂ monomerik tekrarlanan grupların molekül kütleleri ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. MALDI-kütle spektrumlarından PLA-SERAm kopolimerlerin M_n , M_w , M_z ve PDI değerleri de belirlenmiştir.

PLA-SERAm kopolimerlerinin, FT-IR spektrumlarında 3300 cm⁻¹'de gözlenen amin N-H gerilme bandı, ¹H-NMR spektrumunda 4.5 ppm kimyasal kayma değerinde oluşan amin proton piki ve MALDI-kütle spektrumlarında serin-NH₂ tekrarlanan grubunun molekül kütlesine (87) eşdeğer iyon pik farkları poli(d,l-laktik asit-ko-serin-NH₂) kopolimerlerinin sentezinin gerçekleştirildiğini kanıtlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: laktik asit, laktik asit kopolimerleri, N-(ter-bütoksikarbonil)-d-serin, polilaktik asit, poli(d,l-laktik asit-ko-boc-d-serin), poli(d,l-laktik asit-ko-serin-NH₂), kondenzasyon polimerizasyonu.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF POLY (D,L-LACTIC ACID-*co*-SERINE-NH₂) COPOLYMER

Filiz KARAGÖZ

Master Degree, Department of Chemistry

Supervisor: Assist. Prof. Cengiz UZUN

January 2014, 92 Pages

In this thesis, amine side groups carrying polyester copolymer of poly(d,l-lactic acid-*co*-serin-NH₂) (PLA-SERAm) was synthesized. The synthesis of PLA-SERAm copolymers were carried out into the two stages chemical study. First, poly(lactic acid-*co*-*tert*-butoxycarbonyl-d-serine) (PLA-SER) copolymers were synthesized by condensation polymerization using lactic acid and *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-d-serine (N-boc-d-serin, boc-serin), as monomers. Copolymers of PLA-SER with various mole ratios (5, 10, 15, 20, 25 and 50 % boc-serine) were characterized by FT-IR, FT-NMR, MALDI-TOF-MS, TGA and DSC studies.

FT-IR spectra of PLA-SER copolymers, which was obtained by condensation polymerization, shows the band of 1715 cm⁻¹ from the carbonyl stretching of *tert*-butoxy carbonyl group and its intensity increases by increasing boc-serine monomeric group content in copolymer composition. In the ¹H-NMR spectra of PLA-SER copolymers, methyl (-CH₃) protons of boc-serine groups were observed at 1.52-1.36 ppm chemical shift values and its intensity increased by increasing boc-serine monomeric group content. The peaks of methyl (-CH₃) of LA were observed at the 1.64-1.54 chemical shift values. The mass difference between the positive ion peaks of MALDI-TOF-MS mass spectra of PLA-SER copolymers yielded the masses of repeating units as 72 and 187 and these values were well correlated with the molar masses of LA and boc-serine monomeric units of

copolymers. M_n , M_w , M_z and PDI values were determined by evaluation of MALDI-mass spectra of PLA-SER copolymers. The recorded TGA thermograms of PLA-SER copolymers exhibited two stage thermal degradation and it was also determined that the weight loss at the first stage of thermal degradation was due to boc-serine monomeric groups.

The second stage of this study was the synthesis of poly(d,l-lactic acid-co-serine-NH₂) (PLA-SERAm) copolymers which were achieved by the nitrolysis of ter-butoxy carbonyl of boc-serine repeating unites of PLA-SER copolymers by using nitric acid. As a result of nitrolysis reaction, amine side groups were formed on the copolymers at different mole ratios. Copolymers of PLA-SERAm with different mole ratios, (5, 10, 15, 20, 25 and 50% serine-NH₂ repeating unit by mole), were characterized by FT-IR, ¹H-NMR and MALDI-TOF-MS studies. FT-IR spectra of PLA-SERAm copolymers, obtained from nitrolysis, showed that the band (1715 cm⁻¹) of carbonyl group of ter-butoxy carbonyl group disappeared and the broad absorption band appeared at 3300 cm⁻¹ due to the formation of amine side groups on copolymers. In the ¹H-NMR spectra of PLA-SERAm copolymers, peaks of methyl (-CH₃) protons (1.52-1.36 ppm) of boc-serine groups disappeared by nitrolysis reaction and a new peak appeared at 4.5 ppm due to the formation of amine side groups on copolymers. The mass difference between the positive ion peaks of MALDI- mass spectra of PLA-SERAm copolymers yielded the masses of repeating units as 72 and 87 and these values were well correlated with the molar masses of LA and serine-NH₂ monomeric units of copolymers. M_n , M_w , M_z and PDI values also were determined by evaluation of MALDI-mass spectra of PLA-SERAm copolymers.

Finally, the observation of amine band at 3300 cm⁻¹ region on FT-IR spectra, the chemical shift value at 4.5 ppm due to amine hydrogen on ¹H-NMR spectra and the mass difference between some positive ion peaks of MALDI-mass spectra gave the values as 72 and 87 g/mol repeating unit masses of LA and serine-NH₂. All these results indicate the successful synthesis of poly(d,l-lactic acid-co-serine-NH₂) copolymers.

Keywords: lactic acid, lactic acid copolymers, *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-d-serine, polylactic acid, poly(d,l-lactic acid-co-boc-d-serine), poly(d,l-lactic acid-co-serin-NH₂), condensation polymerization.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen ve hayata bakış açısını her zaman örnek alacağım, çok değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Cengiz UZUN'a verdiği emek, gösterdiği sabır ve hoşgörü için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bilimsel tecrübelerinden ve laboratuvar olanaklarından faydalandığım Sayın Hocam Prof. Dr. Belma Işık'a verdiği destek ve motivasyon için,

İnsani ve ahlaki her yönden bana ışık tutan, güler yüzü ve tecrübelerini benden esirgemeyen Değerli Hocam Prof. Dr. Bekir Salih'e sunduğu imkanlar için,

Bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösteren Sayın Hocam Prof. Dr. Süleyman Patır'a, Yardım ve destekleri için Sayın Hocam Prof. Dr. Tuncer Çaykara'ya,

Deneysel çalışmalarım esnasında yardımlarını benden esirgemeyen Sayın Hocam Dr. Ömür Çelikbıçak ve Arş. Gör. Mehmet Atakay'a,

Çalışmalarım süresince her zaman yanımda olan ve karşılaştığım her türlü problemde desteğini gördüğüm sevgili arkadaşım Matin Yazdani'ye,

Her zaman yanımda olan ve çalışmalarım esnasında sevgi ve anlayışlarıyla beni destekleyen canım kuzenlerim Zeynep Balcı ve Nuran Kel'e,

Maddi manevi her türlü desteklerini benden esirgemeyen hayatımdaki en değerli varlıklarım olan aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ÇİZELGELER	ix
ŞEKİLLER	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Laktik Asit, Laktit ve Serin	5
2.1.1. Laktik Asit	5
2.1.2. Laktit.....	6
2.1.3. Serin.....	7
2.2. Laktik Asit Esaslı Polimerlerin Hazırlanması	8
2.2.1. Kullanılan Polimerizasyon Yöntemleri	9
2.2.1.1. Direkt Kondenzasyon Polimerizasyonu	9
2.2.1.1.a. Azeotropik Kondenzasyon Polimerizasyonu.....	14
2.2.1.1.b. Katı Hal Polimerizasyonu.....	15
2.2.1.2. Halka Açılması Polimerizasyonu	16
2.2.1.2.a. Anyonik Polimerizasyon.....	22
2.2.1.2.b. Katyonik Polimerizasyon	23
2.2.1.2.c. Koordinasyon-katılma Mekanizması.....	24
2.3. Polilaktik asit Modifikasyonu.....	33
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	37
3.1. Kullanılan Kimyasallar.....	37
3.2. DeneySEL Yöntemler	38
3.2.1. L-laktit Halka Açılması	38

3.2.2. Poli(d,l-laktik asit) Sentezi	38
3.2.3. Poli(d,l-laktik asit-ko-boc-d-serin) Kopolimerlerinin Sentezi	39
3.2.4. Poli(d,l-laktik asit-ko-boc-d-serin) Kopolimerlerinin Saflaştırılması	40
3.2.5. Poli(laktik asit-ko-serin-NH ₂) Kopolimerlerinin Eldesi	40
3.3. Spektroskopik Ölçümler	40
3.3.1. Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi (ATR-FTIR)	40
3.3.2. Fourier Transform Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (FT-NMR)	40
3.3.3. Matriks-Yardımlı Lazer Desorpsiyon/İyonlaştırmalı-Kütle Spektrometresi (MALDI-MS) ile Molekül Ağırlığı Tayini	41
3.4. Isısal Karakterizasyon.....	41
3.4.1. Termogravimetrik Analiz (TGA)	41
3.4.2. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC)	42
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR.....	43
4.1. PLA ve PLA-SER Kopolimerlerinin Spektroskopik Karakterizasyonu	45
4.1.1. Laktit Molekülünün Hidrolizi ile Hazırlanan Laktik Asidin FT-IR İncelemesi.....	45
4.1.2. Poli(d,l-laktik asit) Homopolimerinin FT-IR, ¹ H-NMR, ¹³ C-ap ^t Analizi	46
4.1.2.a. FT-IR Karakterizasyonu	46
4.1.2.b. ¹ H-NMR ve ¹³ C-ap ^t Karakterizasyonu	47
4.1.3. PLA-SER Kopolimerlerinin FT-IR, ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Analizi	49
4.1.3.a. FT-IR Karakterizasyonu	49
4.1.3.b. ¹ H-NMR ve ¹³ C-ap ^t -NMR Analizi	51
4.1.4. PLA Homopolimer ve PLA-SER Kopolimerlerinin MALDI-Kütle Spektroskopisi ile İncelenmesi	57
4.2. PLA-SER Kopolimerlerinin Termal Karakterizasyonu	62
4.2.1. PLA5SER, PLA10SER, PLA15SER, PLA20SER, PLA25SER ve PLA50SER Kopolimerlerin TGA/DTG Sonuçları	62
4.2.2. PLA, PLA5SER, PLA10SER, PLA15SER, PLA20SER, PLA25SER, PLA50SER Kopolimerlerin DSC Sonuçları	68
4.3. PLA-SERAm Kopolimerlerinin Spektroskopik Karakterizasyonu	70
4.3.1. FT-IR Karakterizasyonu	70
4.3.2. PLA-SERAm Kopolimerlerinin ¹ H-NMR İncelemesi	74
4.3.3. PLA-SERAm Kopolimerlerin MALDI-Kütle Spektroskopisi ile İncelenmesi.....	76
5. SONUÇLAR.....	80

KAYNAKLAR.....	82
ÖZGEÇMİŞ	92

ÇİZELGELER

Sayfa

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan bazı maddeler ve kimyasal yapıları	37
Çizelge 3.2. Poli(d,l-laktik asit)' in ve kullanılan bazı çözücülerin çözünürlük parametreleri	39
Çizelge 3.3. Kopolimerizasyonda kullanılan monomer miktarları ve verimler	39
Çizelge 4.1. Poli(d,l-laktik asit)' in ¹³ C-NMR kimyasal kayma değerleri	48
Çizelge 4.2. Poli(d,l-laktik asit-ko-boc-d-serin) kopolimerinin ¹ H-NMR kimyasal kayma değerleri	54
Çizelge 4.3. PLA, PLA5SER, PLA10SER, PLA15SER, PLA20SER, PLA25SER ve PLA50SER kopolimerlerin ¹ H-NMR piklerinin integrasyon oranları	55
Çizelge 4.3. PLA-SER kopolimerinin ¹³ C-NMR kimyasal kayma değerleri	57
Çizelge 4.4. PLA homopolimerinin ve PLA-SER kopolimerlerin molekül ağırlıkları ve heterojenlik indeks (PDI) değerleri	58
Çizelge 4.5. PLA-SER kopolimerlerin TGA-DTG grafiklerinden elde edilen ısısal bozunma davranış verileri	64
Çizelge 4.6. PLA-SER kopolimerlerin ve PLA homopolimerinin DSC termogramlarından elde edilen verileri	69
Çizelge 4.7. PLA-SERAm kopolimerinin molekül ağırlıkları ve heterojenlik indeks değerleri	76

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1. Bazı doğal polimerler ve yapıları	4
Şekil 2.2. Biyobozunur polimerlerin ekosistemdeki döngüsü.....	5
Şekil 2.3. Laktik asit ve stereoizomerleri	6
Şekil 2.4. Laktidin yapısı ve stereoizomerleri	7
Şekil 2.5. (a) Serin (b) N-boc-d-serin yapısı	7
Şekil 2.6. PLA'nın bazı sentez yöntemlerinin şematik gösterimi	8
Şekil 2.7. Laktik asidin kondenzasyon polimerizasyonu	10
Şekil 2.8. Süperkritik karbondioksit ortamında PLLA sentezi.....	11
Şekil 2.9. Hidroksil ile sonlanan PLA' nın HMDI ile reaksiyonu	12
Şekil 2.10. PLA' nın BOX ile reaksiyonu	12
Şekil 2.11. Poli(4-hidroksisinnamik asit-ko-d,l-laktik asit) (4HCA-DLLA) sentezi	13
Şekil 2.12. PBSLA kopolimerinin sentezi	13
Şekil 2.13. Katı hal polimerizasyonu	15
Şekil 2.14. Halka açılması polimerizasyonu	16
Şekil 2.15. Laktidin stereoizomerleri	16
Şekil 2.16. Laktik asit esaslı bazı kopolimerlerin tekrarlanan birimleri.....	18
Şekil 2.17. Poli(L-laktik asit-ko-L-lizin) sentezi	19
Şekil 2.18. Poli(laktik asit-ko-glisin) kopolimerinin sentezi	20
Şekil 2.19. L-laktik asit ve DL-mandelik asidin kondenzasyon polimerizasyonu	20
Şekil 2.20. Poli(ester-üretan) sentezi.....	21
Şekil 2.21. Poli(D,L-laktit-ko-4-hidroksi-L-pirolin) sentezi	21
Şekil 2.22. Anyonik halka açılma polimerizasyonu	22
Şekil 2.23. Geri ısırma reaksiyonları	22
Şekil 2.24. Anhidrosülfid oluşumu.....	23
Şekil 2.25. Laktik asit anhidrosülfidin anyonik polimerizasyon mekanizması.....	23
Şekil 2.26. Katyonik halka açılması polimerizasyonu	24
Şekil 2.27. Koordinasyon-katılma mekanizmasıyla halka açılması polimerizasyonu	25

Şekil 2.28. Enzimatik halka açılması polimerizasyonu mekanizması.....	26
Şekil 2.29. (a) diblok, (b) triblok, (c) alternatif multiblok, (d) dendrimer kopolimer, (e) star kopolimer.....	27
Şekil 2.30. Yan zincirlerinde periyodik karboksil grupları içeren laktik asit ve etilen glikol multiblok kopolimerlerinin sentezi.....	28
Şekil 2.31. PLLA/PEO/PLLA bloğunun sentezi	29
Şekil 2.32. PLLA/PEO/PAsp(OBzl) terpolimerinin sentezi	30
Şekil 2.33. PET-PLLA sentezi	31
Şekil 2.34. Amiloz üzerine PLA' nın ROP ile aşılınması.....	31
Şekil 2.35. Nişasta ve laktik asidin aşı kopolimeri.....	32
Şekil 2.36. Kitosan ve laktik asidin aşı kopolimerizasyonu	32
Şekil 2.37. HA-PLA aşı kopolimerinin sentezi	33
Şekil 4.1. Poli(d,l-laktik asit-ko-boc-d-serin) kopolimerinin sentezi	43
Şekil 4.2. Poli(d,l-laktik asit-ko-boc-d-serin) kopolimerinin nitrolizi ile poli(d,l-laktik asit-ko-serin-NH ₂) kopolimerinin elde edilmesi.....	44
Şekil 4.3. Poli(d,l-laktik asit) sentezi.....	44
Şekil 4.4. l-laktidin halka açılması ile laktik asit oluşumu	45
Şekil 4.5. l-laktit ve hidroliz sonucu elde edilen laktik asidin FT-IR spektrumu.....	45
Şekil 4.6. Laktik asit ve poli(d,l-laktik asit)' in FT-IR spektrumları	47
Şekil 4.7. Poli(d,l-laktik asit)' in CDCl ₃ çözücüsünde alınan ¹ H-NMR spektrumu.....	48
Şekil 4.8. Poli(d,l-laktik asit)' in ¹³ C-Apt spektrumu.....	49
Şekil 4.9. (a) laktik asit, (b) N-boc-d-serin ve (c) PLA25SER kopolimerinin FT-IR spektrumları	50
Şekil 4.10. (a) PLA, (b) PLA5SER, (c) PLA10SER, (d) PLA15SER, (e) PLA20SER, (f) PLA25SER, (g) PLA50SER kopolimerlerinin ve (h) poli(serin ester)'in FT-IR spektrumu	51
Şekil 4.11. N-boc-d-serinin ¹ H-NMR spektrumu.....	52
Şekil 4.12. (a) PLA, (b) PLA5SER, (c) PLA10SER, (d) PLA15SER, (e) PLA20SER, (f) PLA25SER, (g) PLA50SER' in 3-0 ppm aralığındaki ¹ H-NMR spektrumları..	53
Şekil 4.13. (a) PLA, (b) PLA5SER, (c) PLA10SER, (d) PLA15SER, (e) PLA20SER, (f) PLA25SER, (g) PLA50SER kopolimerinin 8-3 ppm aralığındaki ¹ H-NMR spektrumları	54
Şekil 4.14. PLA-SER kopolimerinin ¹³ C-apt-NMR spektrumu	56
Şekil 4.15. PLA polimerinin DHB matriks kullanılarak pozitif iyon ve lineer modda alınmış MALDI-kütle spektrumu	59

Şekil 4.16. PLA5SER kopolimerinin DHB matriks kullanılarak pozitif iyon ve lineer modda alınmış MALDI-kütle spektrumu	59
Şekil 4.17. PLA10SER kopolimerinin DHB matriks kullanılarak pozitif iyon ve lineer modda alınmış MALDI-kütle spektrumu	60
Şekil 4.18. PLA15SER kopolimerinin DHB matriks kullanılarak pozitif iyon ve lineer modda alınmış MALDI-kütle spektrumu	60
Şekil 4.19. PLA20SER kopolimerinin DHB matriks kullanılarak pozitif iyon ve lineer modda alınmış MALDI-kütle spektrumu	61
Şekil 4.20. PLA25SER kopolimerinin DHB matriks kullanılarak pozitif iyon ve lineer modda alınmış MALDI-kütle spektrumu	61
Şekil 4.21. PLA50SER kopolimerin DHB matriks kullanılarak pozitif iyon ve lineer modda alınmış MALDI-kütle spektrumu	62
Şekil 4.22. PLA25SER kopolimerin (a) Orjinal, (b) 170 °C, (c) 200 °C ve (d) 220 °C'ye ısıtılmış örneklerin FT-IR spektrumları.....	65
Şekil 4.23. PLA5SER kopolimerin TGA/DTG termogramı	65
Şekil 4.24. PLA10SER kopolimerin TGA/DTG termogramı	66
Şekil 4.25. PLA15SER kopolimerin TGA/DTG termogramı	66
Şekil 4.26. PLA20SER kopolimerin TGA/DTG termogramı	67
Şekil 4.27. PLA25SER kopolimerin TGA/DTG termogramı	67
Şekil 4.28. PLA50SER kopolimerin TGA/DTG termogramı	68
Şekil 4.29. (a) PLA50SER, (b) PLA25SER, (c) PLA20SER, (d) PLA15SER, (e) PLA10SER, (f) PLA5SER ve (g) PLA polimerlerinin DSC termogramları....	70
Şekil 4.30. PLA50SER kopolimerinin nitrolizinin eklenen reaktif miktarı ile değişiminin FT-IR ile incelenmesi. Eklenen 0.16 M HNO ₃ hacimleri (a) PLA50SER orijinal, (b) 1 mL HNO ₃ , (c) 2 mL HNO ₃ , (d) 3 mL HNO ₃ , (e) 4 mL HNO ₃ , (f) 5 mL HNO ₃ , (g) 6 mL HNO ₃	71
Şekil 4.31. (a) PLA5SER, (b) PLA10SER, (c) PLA15SER, (d) PLA20SER, (e) PLA25SER, (f) PLA50SER kopolimerlerin HNO ₃ ile nitrolizi sonucu elde edilen asidik formdaki örneklerin ve (g) PLA50SER örneğinin FT-IR spektrumları	72
Şekil 4.32. (a) PLA5SER, (b) PLA10SER, (c) PLA15SER, (d) PLA20SER, (e) PLA25SER, (f) PLA50SER kopolimerlerin amin (-NH ₂) formlarının FT-IR spektrumları	73
Şekil 4.33. (a) PLA5SERAm, (b) PLA10SERAm, (c) PLA15SERAm, (d) PLA20SERAm, (e) PLA25SERAm ve (f) PLA25SER'in 3-0 ppm aralığındaki ¹ H-NMR spektrumları	74
Şekil 4.34. (a) PLA5SERAm, (b) PLA10SERAm, (c) PLA15SERAm, (d) PLA20SERAm, (e) PLA25SERAm ve (f) PLA25SER'in 6.5-3 ppm aralığındaki ¹ H-NMR spektrumları	75

Şekil 4.35. PLA5SERAm kopolimerin DHB matriks kullanılarak pozitif iyon ve lineer modda alınmış MALDI-kütle spektrumu	77
Şekil 4.36. PLA10SERAm kopolimerin DHB matriks kullanılarak pozitif iyon ve lineer modda alınmış MALDI-kütle spektrumu	77
Şekil 4.37. PLA15SERAm kopolimerin DHB matriks kullanılarak pozitif iyon ve lineer modda alınmış MALDI-kütle spektrumu	78
Şekil 4.38. PLA20SERAm kopolimerin DHB matriks kullanılarak pozitif iyon ve lineer modda alınmış MALDI-kütle spektrumu	78
Şekil 4.39. PLA25SERAm kopolimerin DHB matriks kullanılarak pozitif iyon ve lineer modda alınmış MALDI-kütle spektrumu	79
Şekil 4.40. PLA5SERAm kopolimerin DHB matriks kullanılarak pozitif iyon ve lineer modda alınmış MALDI-kütle spektrumu	79

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

μL	Mikrolitre
2D	İki boyut
Da	Dalton
LA	Laktik asit
sc	Süperkritik
T_g	Camsı geçiş sıcaklığı
T_m	Erime sıcaklığı
ΔH_m	Erime entalpisi

Kısaltmalar

^{13}C -NMR	Karbon (13) nükleer manyetik rezonans
^1H -NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
HCA	Hidroksisinnamik asit
Asp(OBzl)-NCA	β -benzyl L-aspartate N-carboxyanhydride
ATR-FTIR	Attenuated total reflectance fourier transform infrared
BDO	1,4-bütandiol
BHET	Bis-(2-hidroksietil teraftalat)
BOX	2,2'-bis(2-oksazolin)
CDI	1,1'-karbonildiimidazol
CL	ϵ -kaprolakton (2-oksepanon,)
CS	Kitosan
DCC	N,N'-disikloheksil karbodiimit
DCM	Diklorometan
DEG	Dietilenglikol

DLA	D,L-laktik asit, DL-laktit
DMA	Dinamik mekanik analiz
DMAP	4-(dimetilamino)piridin
DMS	Dimetilsüksinat
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetre
DTG	TGA termogramının birinci türevi
DXO	1,5-dioksepan-2-on
FT-IR	Fourier transform infrared spektroskopisi
FT-NMR	Fourier Transform Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
GA	Glikolit (1,4-dioksan-2,5-dion,)
HA	Hiyaluronik asit
HMDI	1,6-hekzametilen diizosiyanat
HP	N-cbz-4-hidroksi-L-pirolin
KGM	Konjac glukomannan
PLA-SER	Poli(d,l-laktik asit- <i>ko</i> - <i>boc</i> -d-serin)
PLA-SERAm	Poli(d,l-laktik asit- <i>ko</i> -serin-NH ₂)
LDPE	Düşük yoğunluklu polietilen
LL	L-laktit
MALDI-MS	Matriks-Yardımlı Lazer Desorpsiyon/İyonlaştırılmalı-Kütle Spektrometresi
OLA	Oligo laktik asit
PBAT	Poli(bütlenadipat- <i>ko</i> -teraftalat)
PBS	Poli(bütlen süksinat)
PBSA	Poli(bütlen süksinat adipat)
PBSLA	Poli(bütlen süksinat- <i>ko</i> -DL-laktit)
PC	Polycondensation
PCL	Poli(ϵ -kaprolakton)
PEG	Poli(etilenglikol)
PEO	Polietilen oksit
PET	Poli(etilenteraftalat)
PHA	Poli(hidroksialkanoat)

PHAs	Poli(hidroksialkanoat)
PHB	Poli(β -hidroksibütirat)
PHBV	Poli(hidroksibütirat-ko-hidroksivalerat)
PHH	Poli(hidroksiheksanoat)
PHV	Poli(hidroksivalerat)
PLA	Poli(laktik asit)
PLGA	Poli(laktik asit-ko-glikolik asit)
PLGA	Poli(laktit-ko-glikolik asit)
PLHP	Poli(D,L-laktit-ko-4-hidroksi-L-pirolin)
PMDA	Piromellitik dianhidrit
PP	Polipropilen
PS-DVB-SO ₃ H	Polistiren-divinilbenzen sülfonik asit
PTMAT	Poli(metilen adipat/teraftalat)
PVA	Polivinil asetat
RGD	Arjinin-glisin-aspartik asit
ROP	Halka Açılması Polimerizasyonu
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
SSP	Katı hal polimerizasyonu (Solid state polymerization)
TBA	Tetrabütil amonyum tuzu
ter-boc	Tersiyerbütoksi karbonil
TGA	Termogravimetrik Analiz
THF	Tetrahidrofuran
TMC	Trimetilen karbonat
TMCFAC	N,N,N',N'-tetrametil kloroformamidinyum klorür
TOF	Uçuş zamanlı (time of flight)
VL	δ -valerolakton (2-piranon)

1. GİRİŞ

Biyoyumlu polimerler üzerine yapılan çalışmalar literatürde geniş bir yer kaplamaktadır. Bu konuda en fazla çalışılan polimerlerden birisi polilaktik asittir (PLA). PLA; alfa-hidroksi asitlerden sentezlenen alifatik poliestерler grubuna ait bir polimerdir. Çevre dostu olarak bilinen PLA, yenilenebilir kaynaklardan (mısır, buğday, pirinç...) elde edilen laktik asidin kondenzasyon polimerizasyonu ile sentezlenir; biyoyumlu ve geri dönüşümü sağlanabilir bir polimerdir [1,2]. PLA enzime ihtiyaç olmadan hidroliz olarak zararsız ve doğal ürünlere dönüşür [3]. Zayıf mekanik dayanıklılık [4], yavaş bozunma oranı [5], hidrofobisite [6], reaktif yan gruplarının olmaması gibi bazı dezavantajlarına rağmen PLA hem endüstriyel hem de biyolojik alanda önemli yer tutan bir polimerdir. Poli(hidroksi alkanoat) (PHA), poli(etilen glikol) (PEG), poly(ϵ - kaprolakton) (PCL) gibi çoğu biyopolimerle kıyaslandığında daha iyi termal işlenebilirliğe sahiptir [7]. Özellikle cerrahi iplikler, kemik sabitlenmesi, ilaç salımı ve doku mühendisliği gibi biyomedikal uygulamalarda önemli yer tutan PLA, canlı organizmada kendisini oluşturan alfa-hidroksi asitlere hidroliz olarak trikarboksilik asit döngüsüne katılıp vücuttan atılır [8,9]. Laktik asit homopolimeri ve kopolimerleri; kondenzasyon polimerizasyonu ve halka açılması polimerizasyonu (ROP) yöntemleriyle sentezlenir [10].

Polilaktik asidin özelliklerini geliştirmek ve kullanım alanlarını genişletmek amacıyla laktik asidin çeşitli kopolimerleri hazırlanmıştır. Literatürde en çok göze çarpan laktik asit kopolimeri, kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan önemli bir biyopolimer olan poli(laktik asit-ko-glikolik asit) (PLGA)'dir [11]. Palumbo ve arkadaşları tarafından PLA ve hiyaluronik asitin aşı kopolimeri sentezlenmiş ve bu polimerizasyonla hiyaluronik asite hidrofobisite katılarak yeni özellikler yüklenmiştir [12]. Polietilenglikol ve polilaktik asitin kondenzasyon polimerizasyonu ile sıralı blok kopolimeri sentezlenmiş ve kontrollü ilaç salınım sistemleri veya farklı biyomedikal uygulamalarda kullanılabileceği ileri sürülmüştür [13]. Poli(laktik asit-ko-aspartik asit) kopolimeri ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılabilmektedir [14]. Ayrıca PLA; poliglikolit, poli(δ -valerolakton), poli(ϵ -kaprolakton), poli(β -hidroksi bütirat) gibi birçok poliestерle kopolimerleşebilir [15].

Aminoasitlerde bulunan -OH, -SH ve -COOH gibi fonksiyonel gruplar poli- α -aminoasitlerin sentezine olanak sağlarlar. Bu polimerlerde monomerik birimler birbirine ester, tiyoester veya anhidrit bağlarıyla bağlıdır ve yan gruplarında amin yapısı

bulundurulur [16]. Yan gruplarda bulunan aminler polimere farklı fonksiyonlar yüklerler. Barrera ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada poli(laktik asit-ko-lizin) kopolimeri sentezlenmiş ve polimer üzerindeki amin grupları yardımıyla hücre fonksiyonlarını düzenleyici biyolojik aktif bir peptit grubunun (GRGDY) bu sentetik polimere takılmasıyla iki yapının fonksiyonları birleştirilmiştir [17].

Yukarıda bahsedilen çalışmalardan görüldüğü gibi polilaktik asit homopolimeri ve kopolimerleri çok çeşitli kullanım alanlarına sahiptir. Bu nedenlerden dolayı tez çalışmasında, yeni bir polimer olan poli(d,l-laktik asit-ko-serin-NH₂) (PLA-SERAm) kopolimeri sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. Reaksiyonun; laktik asit (CH₃CHOH-COOH) ve serin aminoasidinin (HOCH₂CH[NHCO₂C(CH₃)₃]CO₂H) uç grupları (-OH ve -COOH) üzerinden esterleşme şeklinde yürümesi için amin grubu, tersiyer bütoksi karbonil (ter-boc) ile korunmuş serin monomeri (N-boc-d-serin, boc-ser) kullanılmıştır. Yöntem olarak kondenzasyon polimerizasyonu seçilmiş, birinci aşamada disikloheksil karbodiimit (DCC) kondenzasyon ajanı ve 4-dimetilamino piridin (DMAP) katalizörlüğünde molce %5, 10, 15, 20, 25 ve 50 serin içeren poli(d,l-laktik asit-ko-boc-d-serin) (PLA-SER) kopolimerleri sentezlenmiş, ikinci aşamada kopolimerde bulunan ter-boc grupları diklorometan/nitrik asit (DCM/HNO₃) ile nitroliz edilerek poli(d,l-laktik asit-ko-serin-NH₂) (PLA-SERAm) kopolimerleri elde edilmiştir. Yan gruplarda farklı yüzdelerde bulunan amin grupları polimere; çapraz bağlanma veya amin grubu fonksiyonallitesi üzerinden farklı reaksiyonlar verme imkanı sunmaktadır.

Elde edilen yapılar Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi (FT-IR) ve Fourier Transform Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (FT-NMR) ile tanımlanmış ve kopolimer sentezi kanıtlanmıştır. Termal özellikler Termogravimetrik Analiz (TGA) ve Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) yöntemleriyle incelenmiş ve molekül ağırlıkları Matriks-Yardımlı Lazer Desorpsiyon/İyonlaştırmalı-Uçuş zamanlı-Kütle Spektrometresi (MALDI-TOF-MS) ile tayin edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Her yıl dünya çapında ortalama yüz kırk milyon ton çok çeşitli petrol tabanlı sentetik polimerler üretilmektedir ve bu polimerlerin önemli miktarları endüstriyel atık olarak ekosisteme bırakılmaktadır [18]. Dünyada büyük bir problem olan bu konuya çözüm için en önemli rolü biyoplastikler üstlenirler. Doğal veya sentetik olabilen biyobozunur malzemeler; enzimatik yolla veya enzim olmadan canlı ortamda bozunarak biyouyumlu ve toksik olmayan ve normal metabolik yollarla atılabilen yan ürünler verirler. Biyobozunur polimerler dört farklı gruba ayrılır [19];

1. Tarımsal kaynaklardan elde edilen biyokütleler

- a. Polisakkaritler; Nişastalar; buğday, patates, mısır...
Lignoselülozik biyokütleler; odun, saman...
Pektinler, kitosan/kitin, zamlar...
- b. Protein ve lipitler; Hayvanlar; kazein, peynir altı suyu, kolajen/jelatin
Bitkiler; zein, soya, glüten

2. Mikroorganizmalardan elde edilen polimerler

- Poli(hidroksialkanoat) (PHA)
- Poli(hidroksibütirat) (PHB)
- Poli(hidroksibütirat-ko-hidroksivalerat) (PHBV)

3. Biyoteknolojik yollarla biyo tabanlı monomerlerden elde edilen polimerler

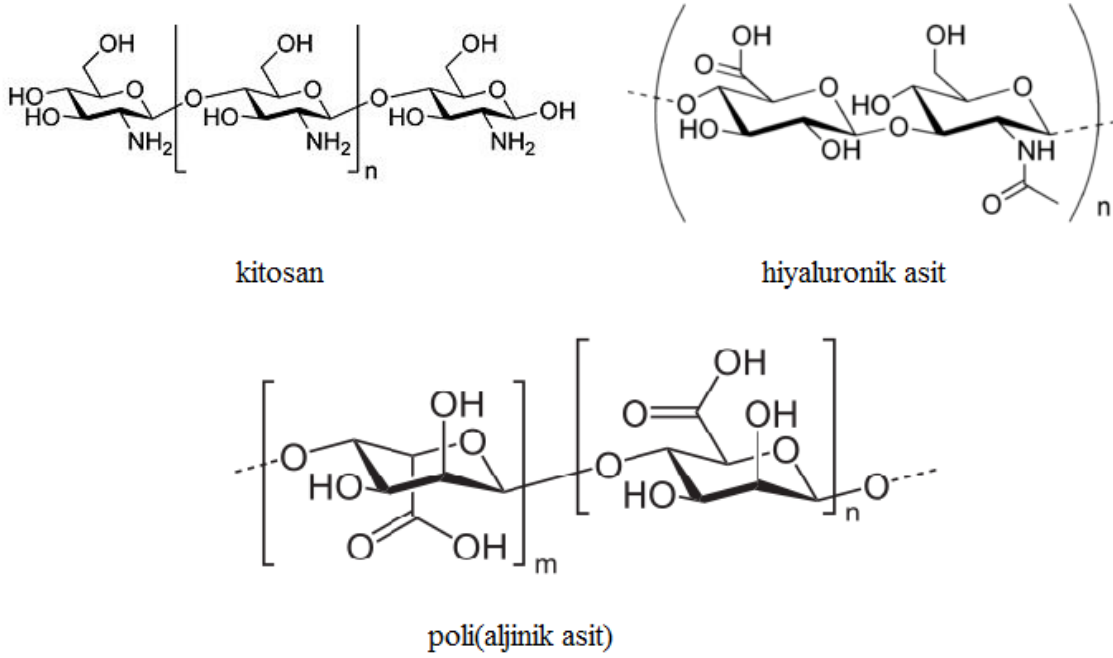
- Polilaktitler; Polilaktik asit (PLA)

4. Petrokimyasal ürünlerden elde edilen polimerler (sentetik monomerlerden sentezlenirler)

- Polikaprolaktonlar (PCL)
- Poliesteramitler
- Alifatik kopoliesterler
- Aromatik kopoliesterler

Poliesterler ve polianhidritler gibi polimerler, kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılan (poli(laktik asit-ko-glikolik asit) (PLGA)) sentetik polimerler sınıfına girer. Kompleks şekerler (hiyaluronan, kitosan) ve inorganikler (hidroksiapatit) gibi yapılar ise doğal polimerlere örnektir (Şekil 2.1) [20].

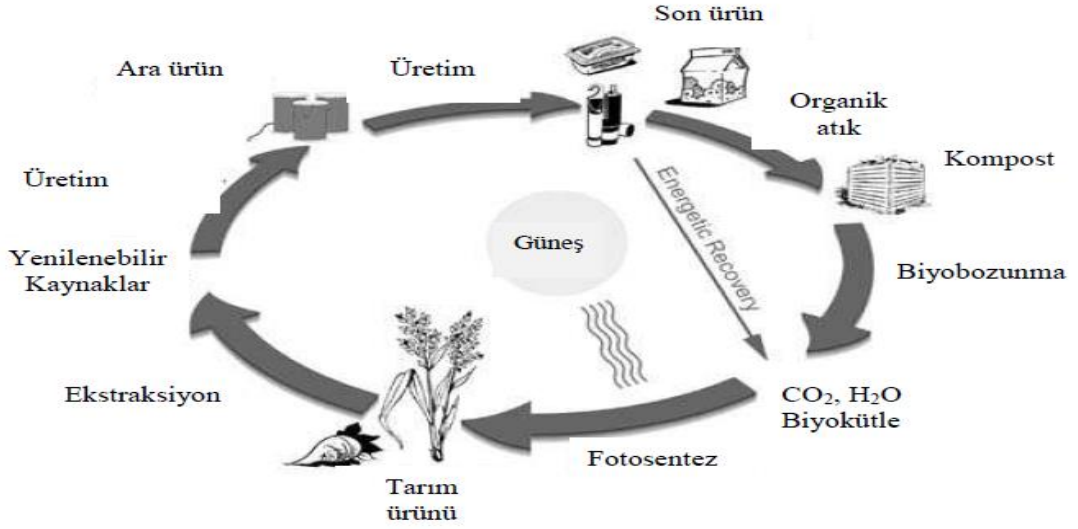
Doğal polimerler



Şekil 2.1. Bazı doğal polimerler ve yapıları.

Poliesterler hidroliz olabilen ester bağlarından dolayı çok kullanılan biyobozunur polimerlerdir. Alifatik ve aromatik olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Biyobozunur alfatik poliesterlere; poli(hidroksialkanoat) (PHA), poli(hidroksiheksanoat) (PHH), polihidroksibutirat (PHB), polihidroksivalerat (PHV), poli(laktik asit) (PLA), poli(kaprolakton) (PCL), poli(bütlen süksinat) (PBS), poli(bütlen süksinat adipat) (PBSA), aromatik kopoliesterlere ise; poli(etilen teraftalat) (PET), poli(bütlen adipat/teraftalat) (PBAT) ve poli(metilen adipat/teraftalat) (PTMAT) örnek olarak verilebilir [21].

Şekil 2.2’ de genel olarak biyobozunur polimerlerin ekosistemdeki döngüsü verilmiştir. Son yıllarda ticari olarak en çok üretilen biyobozunur polimerlerden biri olan PLA da; ester bağlarından kolayca hidroliz olarak tekrar biyodöngüye girer.



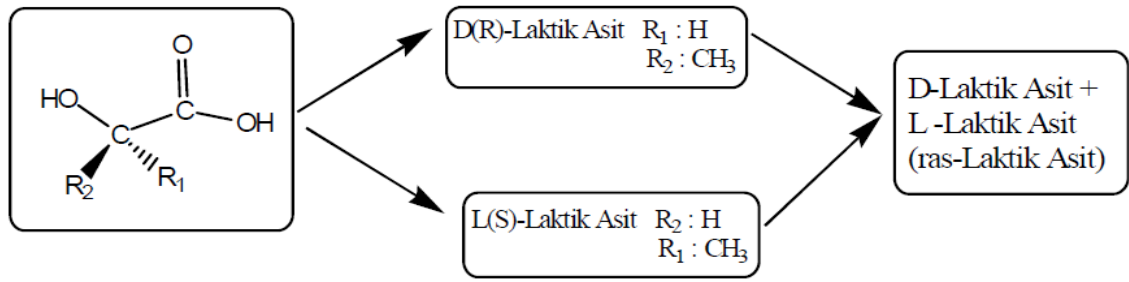
Şekil 2.2. Biyobozunur polimerlerin ekosistemdeki döngüsü [22].

Ambalaj teknolojisinden tekstil ve biyoteknolojiye kadar pek çok alanda uygulama alanı bulan PLA’nın otomobil sektöründe ve yalıtım alanında da uygulamaları mevcuttur. Laktik asit ve laktit monomerlerinden çıkılarak farklı yöntemlerle laktik asit homopolimeri sentezlenirken; çeşitli monomerlerle kopolimerizasyonu ile de farklı uygulama alanları bulunan laktik asit kopolimerleri sentezlenebilir.

2.1. Laktik Asit, Laktit ve Serin

2.1.1. Laktik Asit

Süt asidi olarak bilinen ve asıl adı α -hidroksipropanoik asit olan laktik asit ($\text{CH}_3\text{CHOH}-\text{COOH}$); bir asimetric karbon atomuna ve bakteriyal sistemler tarafından üretilen iki optikçe aktif konfigürasyona (d ve l izomerleri) sahip basit bir hidroksi asittir. Laktik asit ve laktik asidin sodyum (Na) veya potasyum (K) tuzu olan laktat [23], insan vücudunda kas, kan ve değişik organlarda oluşan doğal organik bileşiklerdir. Glikojenin kaslarda enerji açığa çıkarmak için anaerobik yıkımı ile elde edilirler.



Şekil 2.3. Laktik asit ve stereoizomerleri [24].

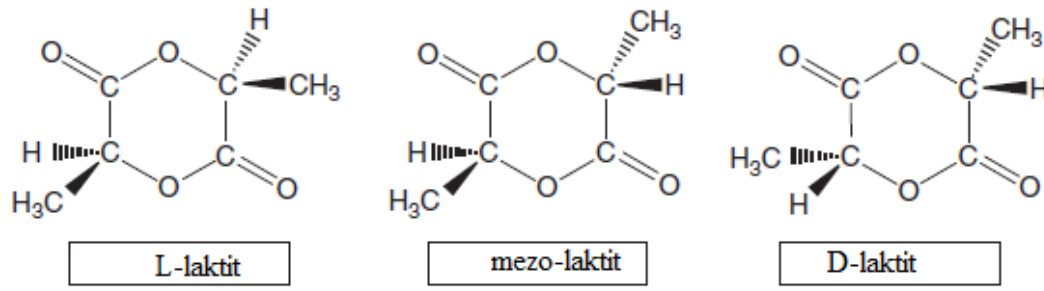
Laktik asit endüstride karbonhidratların bakteriyel fermentasyonu ile üretilir (her yıl 250 kT'dan fazla, 2011). Fermentasyon sürecinde süte bulunan laktoz, laktik maya denilen bakteriler tarafından laktik aside dönüştürülür [25].

Biyolojik olarak kararlı ve ucuz bir madde olan laktik asidin endüstride biyoteknolojik üretimi birincil derecede önem kazanmıştır [23]. Fosil tabanlı ham maddelere olan bağımlılığı ve CO₂ emisyonunu azaltan ve biyokatalizör olarak kullanılan laktik asit, temel olarak yiyecek endüstrisinde kullanılmasına karşın (yaklaşık %85); ilaç, tekstil, deri, kozmetik ve kimya endüstrilerinde de çok çeşitli uygulama alanları bulmaktadır [26,27].

Yiyecek endüstrisinde meşrubatlara ekşi tadın verilmesini sağlayan laktik asidin bir formu olan kalsiyum laktatın ortama eklenmesi; et, kümes hayvanları ve balık gibi yiyeceklerde patojenik bakterilerin kontrol edilmesini sağlayarak yiyeceğin orijinal tadında kalmasına ve raf ömrünün uzamasına yardımcı olur. Yoğurt ve peynir gibi birçok günlük üründe antimikrobiyal etki laktik asitle sağlanır. Endüstride; metal temizlemede çözücü olarak kullanılan laktik asit, deterjan, nemlendirici gibi kozmetik ve kişisel hijyen ürünlerinde nem içeriğinin sağlanmasını ve tekstil ürünlerinde boyanın daha iyi adsorbe edilmesini sağlar. Ayrıca biyoyumlu polimerlerin üretiminde monomer olarak kullanılması ve özellikle de çevre dostu ve biyobozunabilir bir polimer olan polilaktik asitin hammaddesi olması dikkatleri üstüne çekmektedir [28].

2.1.2. Laktit

İki laktik asit molekülünün birleşmesi ile laktit denilen laktik asitin halkalı dimerleri oluşur. Bunlar L-laktit veya LL-laktit, D-laktit veya DD-laktit ve mezo-laktit veya LD-laktit' tir. L- ve D-laktit karışımı rasemik laktit (ras-laktit) olarak adlandırılır.

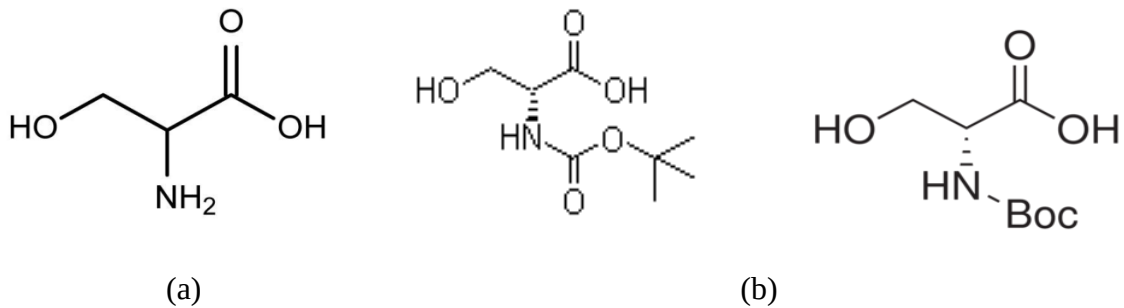


Şekil 2.4. Laktidin yapısı ve stereoizomerleri.

Laktit genellikle düşük basınç altında, düşük molekül ağırlıklı PLA'nın depolimerizasyonu ile elde edilir (L,D ve mezo-laktit karışımı). Laktik asit hammaddesinin izomer oranı, sıcaklık ve katalizör türüne göre laktit izomerleri farklı yüzdelere elde edilebilir [25].

2.1.3. Serin

2-amino-3-hidroksiopropanoik asit ($\text{HO}_2\text{CCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$), bilinen adıyla serin, yapısındaki hidroksi grubu sebebiyle polar bir amino asittir ve suda çözünür. Serin; vücutta glisin gibi diğer metabolitlerden sentezlenerek pürin ve pirimidinlerin sentezine katılır; glisin, sistein ve bakterilerdeki triptofan gibi birkaç aminoasidin öncüsüdür. Ayrıca sfingolipid ve folat (folik asit) gibi diğer metabolitlerin de öncü maddelerinden biridir. Serin birçok enzimin katalitik fonksiyonunda önemli rol oynar [29].



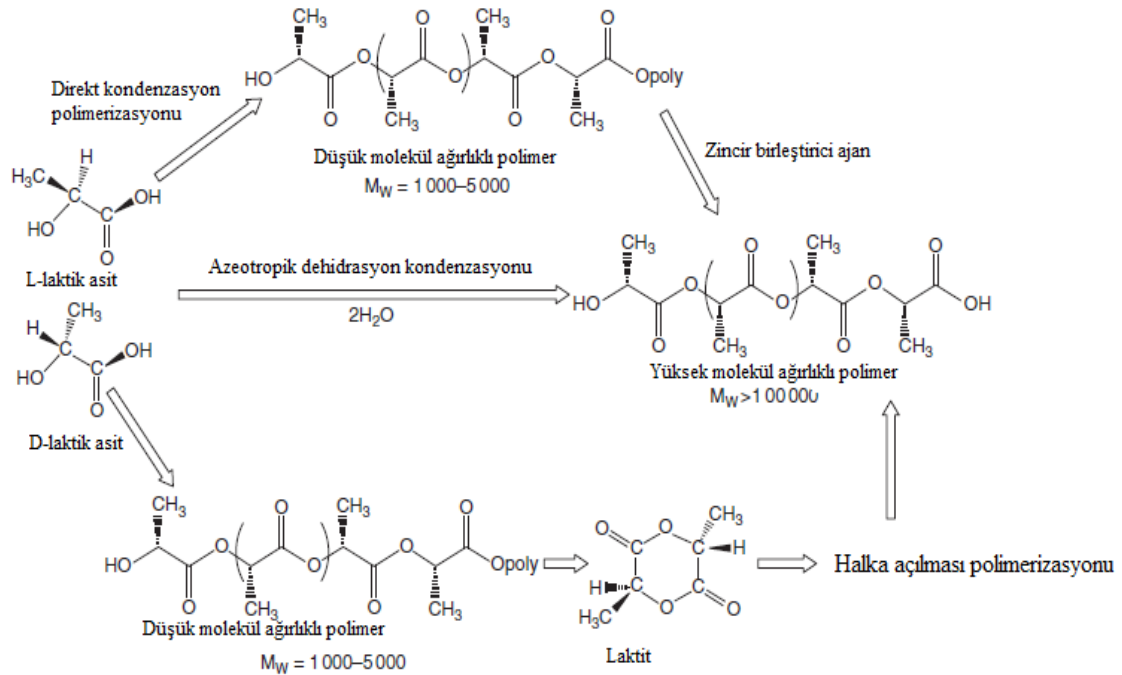
Şekil 2.5. (a) Serin (b) N-boc-d-serin (boc-serin) yapısı.

Bu çalışmada; reaksiyonun polimerleşme üzerinden yürütülmesi ve serin monomerinin amin üzerinden reaksiyon vermesini engellemek için monomer olarak amin grubu tersiyer

bütoksi karbonil ile korunmuş N-(tersiyer-bütoksikarbonil)-d-serin kullanılmıştır. Koruma grubunun reaksiyon tamamlandıktan sonra hidrolizi ile elde edilen yan zincirleri oluşturan amin grupları poliestere, sulu ortamda ve polar çözücülerde çözünme olasılığı, elektriksel iletkenlik gibi özellikler katar [30].

2.2. Laktik Asit Esaslı Polimerlerin Hazırlanması

Laktik asit ve laktit genel anlamda aşağıda belirtilen yöntemlerle polimerleştirilerek poli(laktik asit) veya poli(laktit) elde edilir. Laktik asitten kondenzasyon polimerizasyonu (PC = polycondensation) elde edilen polimerler polilaktik asit, laktitten halka açılması polimerizasyonu (ROP = ring opening polymerization) elde edilen polimerler polilaktit olarak adlandırılır. Fakat her ikisi de genel anlamda PLA olarak geçer. Laktik asit polimerlerinin özellikleri iki stereoisomerin oranına ve dağılımına bağlı olarak çeşitlilik gösterir [24].



Şekil 2.6. PLA'nın bazı sentez yöntemlerinin şematik gösterimi [3].

Uygun komonomerler kullanıldığında ise laktik asitin çeşitli kopolimerleri elde edilir. Kopolimerizasyonda komonomer birimleri rastgele veya blok şeklinde sıralanabilir. PLA

kopolimerizasyonuyla polimere farklı fonksiyonlar yüklendiğinden özellikle biyoyouumlu komonomerle polimerizasyon üzerinde farklı çalışmalar mevcuttur.

2.2.1. Kullanılan Polimerizasyon Yöntemleri

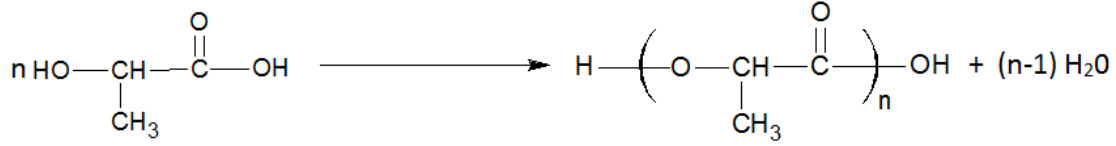
PLA sentezi için genellikle iki farklı metod kullanılır:

- ❖ Direkt Kondenzasyon Polimerizasyonu (PC)
 - Azeotropik Kondenzasyon Polimerizasyonu
 - Katı Hal Polimerizasyonu (SSP)
- ❖ Halka Açılması Polimerizasyonu (ROP) [10]

Polimerizasyon esnasında sıcaklık, basınç, malzemelerin saflık derecesi ve katalizör gibi birçok parametre elde edilecek polimerin özelliklerini etkiler. Özellikle reaksiyon ortamında bulunan ekstra hidroksil, karboksil ve su gibi fonksiyonel gruplar yani genel anlamda safsızlıklar, elde edilen polimerin molekül ağırlığını düşürür. Bu nedenle kullanılan monomerler yeterince yüksek saflıkta olmalıdır [31]. Hidroksil fonksiyonel grubu içeren safsızlıklar, reaksiyonun başlatıcı formasyonunu etkileyerek, zincir transferi veya transesterifikasyona sebep olurlar. Polimerizasyon oranı artarken polimerin molekül ağırlığı düşer ve dar bir molekül ağırlığı dağılımı gözlenir. Karboksil içeren yapılar ise katalizörle kompleks yaparak reaksiyonu deaktive eder ve polimerizasyon oranını düşürür fakat elde edilen polimerin molekül ağırlığına ciddi bir etkisi yoktur.

2.2.1.1. Direkt Kondenzasyon Polimerizasyonu

Tek stereoizomer içeren laktik asit, çeşitli oranlarda d,l izomerleri karışımı içeren laktik asit veya laktik asidin farklı hidroksi asitlerle polimerizasyonu kondenzasyon yöntemiyle yapılabilir [24]. Düşük basınç ve katalizör varlığında su çıkışı ile polimerleşme devam eder.

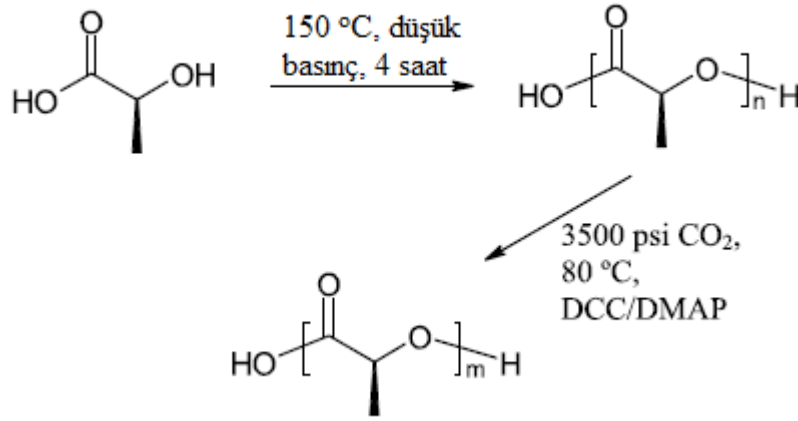


Şekil 2.7. Laktik asidin kondenzasyon polimerizasyonu.

Viskoz polimerizasyon ortamından suyu tamamen uzaklaştırmanın zor olması elde edilen polimerin düşük molekül ağırlığına sahip olmasına neden olur. Düşük molekül ağırlıklı polimerin mekanik özelliklerinin zayıf olması ise kullanım alanını kısıtlar. Ayrıca polimerizasyon esnasında stereodüzenliliğin kontrol edilememesi de bir dezavantajdır [10]. Kondenzasyon polimerizasyonu çözelti veya eriyik ortamında gerçekleştirilebilir. Çözelti polimerizasyonunda çözücünden gelen safsızlıklar ve reaksiyon esnasında rasemikleşme veya transesterifikasyon gibi yan reaksiyonlar molekül ağırlığını etkiler. Ayrıca fazla organik çözücü kullanımı çevre kirliliğine sebep olur [32].

Akutsu ve arkadaşları tarafından rasemik laktik asidin; 1,1'-karbonildiimidazol (CDI), N,N,N',N'-tetrametilkloroformamidinyum klorür (TMCFAc) ve N,N'-disikloheksilkarbodiimit/4-dimetilaminopiridin (DCC/DMAP) katalizörlüğünde kondenzasyon polimerizasyonu gerçekleştirilmiştir. En etkili sonuç oda sıcaklığında diklorometan ortamında DCC/DMAP kullanılarak alınmıştır (verim = %89, M_n = 15400 g/mol) [33].

Yine DCC esterleşme reaktifi ve DMAP katalizörlüğünde Şekil 2.8' de görüldüğü gibi l-laktik asit oligomerlerinden yola çıkılarak süperkritik karbondioksit ortamında (scCO_2) poli(l-laktik asit) sentezlenmiştir. (M_n = 13500 g/mol, verim = %90, 3500 psi, 80 °C, 24 saat). Elde edilen polimerin molekül ağırlığı dağılımı eriyik/katı sistemlere göre daha dardır. Organik çözücü ve metal atığı olmadığı için çevresel kirliliğe sebep olmayan elverişli bir yöntemdir [34].



Şekil 2.8. Süperkritik karbondioksit ortamında PLLA sentezi.

Ayrıca vakum altında katalizörsüz, çözücüsüz ve başlatıcı kullanılmadan da PLA sentezlenebilmektedir (200 °C M_w = 90 kDa, reaksiyon süresi 89 saat, verim = %52-75) [35].

Kullanılan bazı tekniklerle PLA'nın molekül ağırlığı yükseltilebilmektedir;

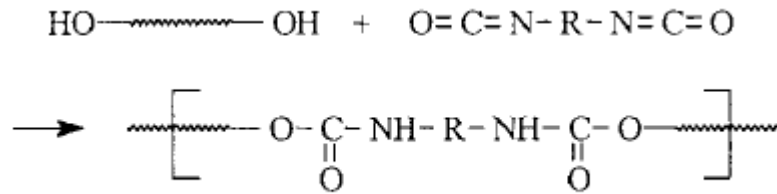
- Laktik asit organik bir çözücü içerisinde yüksek molekül ağırlıklı polimerle tekrar polimerleştirilebilir [36].
- Elde edilen PLA polimeri; izosiyanat, epoksit ve peroksit gibi zincir birleştirici reaktiflerle reaksiyon vererek yüksek molekül ağırlıklarına çıkılabilir [37].

Laktik asit diol veya diasit gibi bifonksiyonel momomerlerin varlığında polimerleştirilebilir. 2-büten-1,4-diol, gliserol ve 1,4-bütandiol gibi hidroksil grubu içeren bileşiklerin küçük miktarlarının ortamda bulunması ile hidroksil grupları ile sonlanan PLA sentezlenebilirken aynı mantıkla; maleik, süksinik, adipik veya itakonik asit gibi çok fonksiyonlu karboksilik asitler kullanılarak karboksi ile sonlanan PLA da elde edilebilir. Hiltunen ve ark. yaptığı çalışmada; laktik asidin polimerizasyon ortamında 1,4-bütandiol kullanılarak hidroksi ile sonlanan PLA, adipik asit kullanılarak ise karboksi ile sonlanan PLA elde etmişlerdir [38].

Düşük molekül ağırlıklı polimer ortamına; polimerin uç gruplarına bağlanarak köprü görevi görebilen zincir birleştirici moleküller eklenerek yüksek molekül ağırlığına çıkılabilir. Diizosiyanat veya bis(amino-eter) gibi zincir birleştirici moleküller kullanılarak

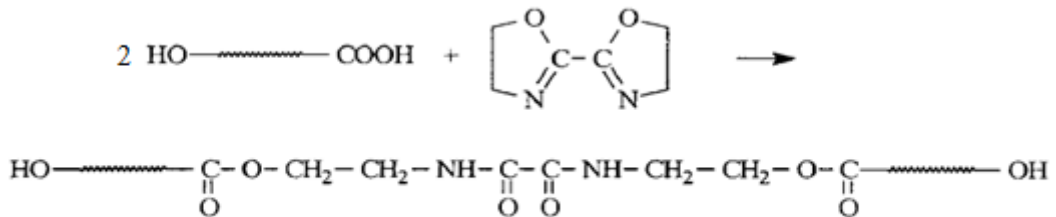
kısmen yüksek molekül ağırlığına ulaşılabilir [39,40]. Zincir birleştirici moleküller kullanılmasının bazı dezavantajları vardır. Çünkü hekzametilendiizosiyanat (HMDI) gibi zincir bağlayıcı reaktifler toksiktir ve yan reaksiyonlara sebep olabilir. Elde edilen polimer içerisinde reaktif atıkları kalabilir ve biyobozunur özelliğin yok olmasına sebebiyet verebilirler [41,42].

Kylma ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; 2,2'-bis(2-oksazolin) (BOX) ve 1,6-hekzametilendiizosiyanat (HMDI) zincir birleştirici moleküllerin PLA sentezine etkileri incelenmiştir. 1,4-bütandiol kullanılarak (hidroksil ile sonlanan PLLA elde edilmesi için) ve kullanılmadan sentezlenen iki polimer HMDI ile reaksiyona sokulduğunda molekül ağırlığının yükseldiği belirlenmiştir. Hidroksil ile sonlanan PLA da OH/NCO = 1:1 olduğunda molekül ağırlığı polimerizasyonun ilk dakikalarında hızlı bir şekilde artarken daha sonra reaktif gruplar tükendiği için ve kararlı olmayan zincirler kopmaya başladığı için azalır. OH/NCO = 1:1.2 olduğunda molekül ağırlığında daha yavaş fakat daha büyük bir artış olur. (25000 g/mol den maksimum 300000 g/mol e çıkmıştır). Fakat fazla HMDI ilerleyen reaksiyon süresinde degradasyona sebep olur ve molekül ağırlığı düşüş gösterir. Normal PLLA' da ise HMDI' nin etkisi çok küçüktür.



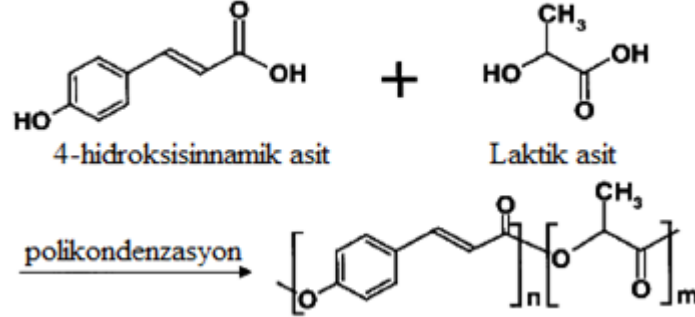
Şekil 2.9. Hidroksil ile sonlanan PLA' nın HMDI ile reaksiyonu.

PLLA; BOX ile reaksiyona sokulduğunda molekül ağırlığının iki katına çıktığı gözlenmiştir.



Şekil 2.10. PLA' nın BOX ile reaksiyonu [43].

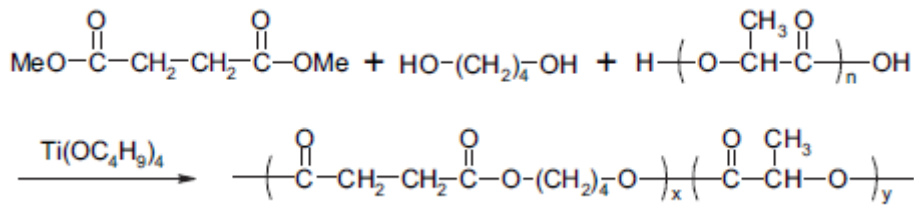
D,L-laktik asit (DLA) ve 4-hidroksisinnamik asidin (4HCA) kondenzasyon polimerizasyonuyla çözücü ortamında asetik anhidrit kondenzasyon ajanı kullanılarak yeni bir biyokopolimer sentezlenmiştir.



Şekil 2.11. Poli(4-hidroksisinnamik asit-ko-d,l-laktik asit) (4HCA-DLLA) sentezi.

Kopolimer oranlarına, polimerizasyon sürelerine ve kullanılan yöntemle ilgili olarak farklı molekül ağırlıklarında polimerler elde edilmiştir. En yüksek molekül ağırlığı (6100 g/mol); 1:1 mol oranında ve 12 saat reaksiyon süresi sonunda gözlenmiştir [44].

Dimetilsüksinat (DMS), 1,4-bütandiol (BDO) ve dl-oligolaktik asitin (OLA); $\text{Ti}(\text{OBu})_4$ katalizörlüğünde esterifikasyonu ve kondenzasyonu ile biyobozunur poli(bütülsüksinat-ko-dl-laktit) (PBSLA) kopolimeri sentezlenmiştir. (BDO/DMS mol oranı: 1.2/1, toplam monomerlerin %0.05 molü kadar katalizör kullanılmıştır.)



Şekil 2.12. PBSLA kopoliesterinin sentezi.

Poli(bütülsüksinat)'ın bozunma oranını arttırmak için DL-oligolaktik asit (OLA) ile kopolimeri oluşturulmuştur ve enzimatik çalışmalar artan laktik asit miktarı ile bozunma oranının arttığını kanıtlamıştır [45].

Eriyik ortamında yapılan polimerizasyonda ise reaksiyon organik çözücü olmadan ilerler. Reaksiyon sıcaklığı polimerin erime noktasının üzerinde olmalıdır. Moon ve ark. tarafından asidik ortamda Sn(II) esaslı katalizörler kullanılarak yapılan eriyik polimerizasyonunda $M_w > 100000$ olan PLA sentezlenmiştir. Organik çözücü kullanılmadığı için maliyet ve çevresel açıdan avantajlı olan bu yöntemde sıcaklık, reaksiyon süresi, katalizör, basınç gibi molekül ağırlığını etkileyen parametrelere dikkat edilmesi gerekir. PLA sentezinde yüksek molekül ağırlığına çıkılmak için; reaksiyon kinetiği, oluşan suyun uzaklaştırılması ve reaksiyon esnasında oluşan PLA zincirlerinin bozunmadan korunması hususlarına dikkat edilmelidir [46].

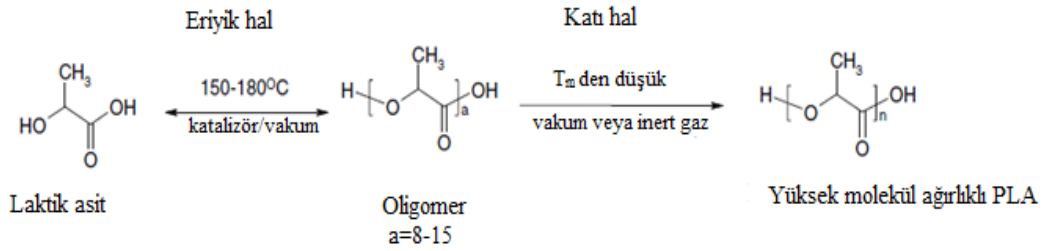
Kondenzasyon polimerizasyonunda farklı kombine sistemler üzerinde çalışarak polimer özelliklerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda ardışık eriyik/katı polikondenzasyon yöntemi ile yüksek molekül ağırlıklı polimerler elde edilebilmektedir. Moon ve ark. tarafından yapılan çalışmada; çift katalizör sistemi kullanarak (kalay(II) klorür hidrat ve p-toluen sülfonik asit) eriyik/katı kondenzasyon tekniği geliştirmeye çalışılmıştır. Bu yöntemde basitçe; başta termal olarak kondenzasyonla oligomerleştirilen laktik asit, eriyik yöntemiyle polimerleştirilmeye devam edilmiş daha sonra sisteme 105 °C’de katı hal polimerizasyonu uygulanmıştır. Sonuç olarak optimize koşullarda ve kısa sürede $M_w = 600000$ g/mol civarında polimer elde edilmiştir [47].

2.2.1.1.a. Azeotropik Kondenzasyon Polimerizasyonu

Azeotropik kondenzasyon polimerizasyonunda; organik çözücüdeki polimer ve monomer arasındaki denge kurularak suyun uzaklaştırılması sağlanır [10]. Bir çözelti polimerizasyonu tekniği olan bu yöntemde; yüksek aktiflik gösteren katalizör ve düşük kaynama noktasına sahip organik çözücü kullanılır. Çözücü geri dönüşümlü olarak ortamda bulunurken yan ürün olan su azeotropik destilasyonla ortamdan uzaklaştırılır. Reaksiyon sıcaklığının polimerin erime noktasının altında seçilmesi polimerizasyon esnasında rasemleşmeyi ve depolimerizasyonu önler. Azeotropik kondenzasyonda reaksiyon sonunda oluşan polimerden ortamda bulunan katalizörün tamamen uzaklaştırılması önemli bir basamaktır. Çünkü özellikle biyomedikal uygulamalarda ortamdaki toksik katalizör büyük bir problemdir [25].

2.2.1.1.b. Katı Hal Polimerizasyonu

Katı hal polimerizasyonunda (Solid state polymerization = SSP); toz, pelet, küçük parça veya fiber formdaki düşük molekül ağırlıklı katı öncü polimer veya yarı kristalin polimer düşük basınç altında veya bir taşıyıcı ile (inert gaz) erime sıcaklığının altına ısıtılarak polimerleştirilirken eş zamanlı olarak yan ürünlerin de uzaklaştırılması sağlanır [47].



Şekil 2.13. Katı hal polimerizasyonu.

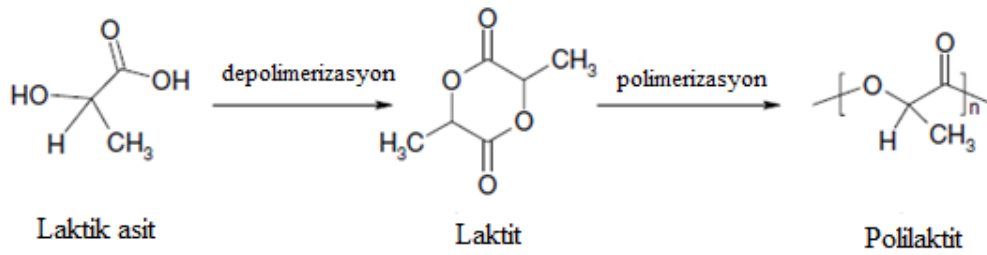
SSP yönteminde inert gaz, yoğunlaşan sıvının reaksiyon ortamından taşınmasını sağlar ve polimerin okside olmasını engeller. Bu reaksiyon reaktif uç grupların neredeyse çoğunun bulunduğu polimerin amorf bölgesinde gerçekleşir. Bu nedenle katı faz polimerizasyonu camsı geçiş sıcaklığının üzerinde (uç grupların hareketliliğinin sağlanması için) ve erime sıcaklığının altında gerçekleştirilmelidir [48].

SSP sıcaklığı; monomerler için zincir büyümesini sağlayacak kadar yüksek olmalı fakat kısmen erimeyle yapışma, halkalaşma veya diğer yan reaksiyonlara sebep olacak kadar yüksek olmamalıdır. Molekül ağırlığının yüksek olması için reaksiyon süresi uzun tutulmalıdır. Laktik asidin eriyik polikondenzasyonunda yüksek sıcaklık ve vakum; düşük molekül ağırlıklı polimerin laktide ayrışmasına ve PLA zincirinin büyümesine engel olan dehidrasyon ve molekül içi ve moleküller arası transesterifikasyon reaksiyonlarına sebep olur. Katı hal polimerizasyonunda düşük sıcaklık sayesinde; termal, hidrolitik ve oksidatif bozunmalar önlenir ve yan reaksiyonların az olması sebebiyle polimerin özellikleri iyidir. Pratik olarak çözelti olmadığı için çevre kirliliğine de sebebiyet vermez.

2.2.1.2. Halka Açılması Polimerizasyonu

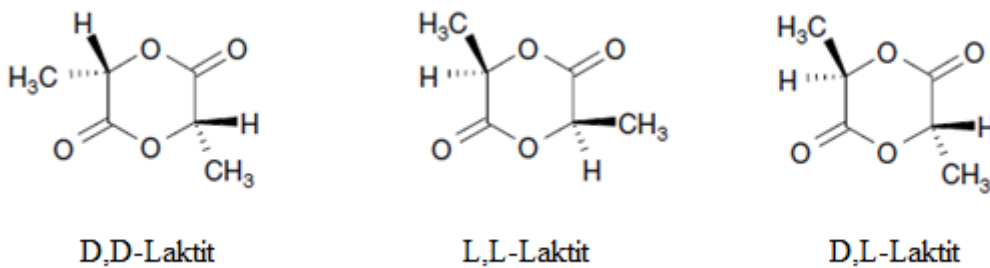
İlk defa 1932’de Carothers tarafından gerçekleştirilen halka açılması polimerizasyonunda (Ring Opening Polymerization = ROP) ilk aşamada yüksek molekül ağırlıklı polimer elde edilememesine rağmen zamanla geliştirilen yöntemle artık çok yüksek molekül ağırlıklarına çıkılabilmektedir. Ayrıca stereodüzenliliği yüksek polimerler elde edilebilmektedir. Halka açılması polimerizasyonu üzerine literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur çünkü sentez esnasında kimyasal özellikleri kontrol etmek daha mümkündür [24].

Bu polimerizasyon yönteminde düşük molekül ağırlıklı PLA oligomeri yüksek sıcaklık ve düşük basınçta katalizör varlığında termal parçalanmayla depolimerize edilerek halkalı dimer olan laktit (3,6-dimetil-1,4-dioksan-2,5- dion) elde edilir.



Şekil 2.14. Halka açılması polimerizasyonu.

Laktik asitin iki stereoizomeri olmasından dolayı elde edilen laktit de iki farklı yapıya sahiptir; D,D-laktit ve L,L-laktit. Fakat D ve L izomerlerinin karışımı olan D,L- laktit yani meso-laktit de oluşabilir.



Şekil 2.15. Laktidin stereoizomerleri.

Elde edilen laktit; su, laktik asit ve oligomerleri gibi safsızlıklar içermektedir. Bu safsızlıklar polimerizasyona etki ederek rasemleşmeye ve düşük molekül ağırlıklı polimer oluşmasına neden olur. Bu nedenle kristalin laktit, polimerizasyondan önce saflaştırılır. Laktit daha sonra halka açılması polimerizasyonu ile yüksek molekül ağırlıklı polilaktidi oluşturur.

Halka açılmasıyla laktik asit polimer ve kopolimerlerinin sentezi çözelti polimerizasyonu, kütle polimerizasyonu, eriyik polimerizasyonu ve süspansiyon polimerizasyonu ile yapılabilmektedir. Halka açılması polimerizasyonu; anyonik polimerizasyon, katyonik polimerizasyon ve koordinasyon-katılma mekanizması gibi farklı reaksiyon mekanizmaları üzerinden gerçekleşir [10].

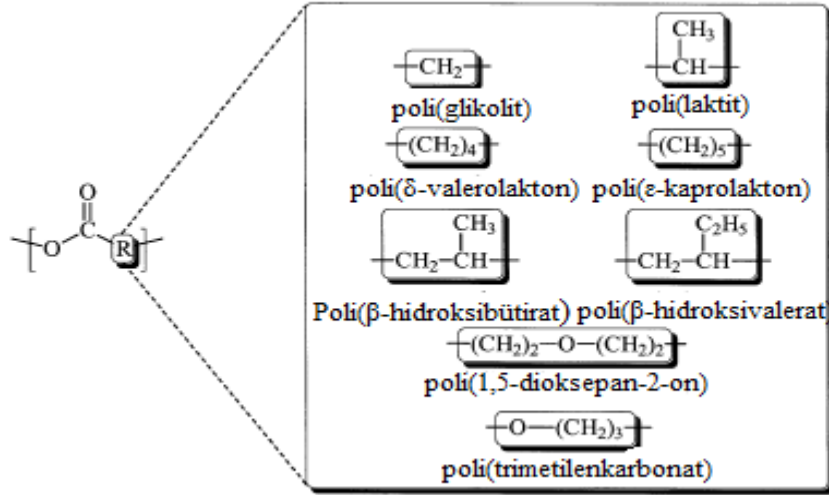
Literatürde biyomedikal uygulamalarda ve daha birçok alanda kullanılmak üzere laktit polimerizasyonu için çok çeşitli katalizörler kullanılmıştır. ROP mekanizmasında genel olarak kullanılan katalizörler; metal tozları, Lewis asitleri ve bazıları, organometalik bileşikler ve farklı metal tuzlarıdır. Özellikle alkil metaller, metal halojenürler, oksit, karboksilat ve alkoksitler gibi organometalik bileşikler yüksek molekül ağırlıklı PLA sentezi için etkilidirler. Metal halojenürler, oksitler ve karboksilatlar halka açılması polimerizasyonunda Lewis asidi gibi davranırlar ve su veya w-hidroksi asit gibi hidroksi grubu içeren bileşiklerle başlatılırlar [24].

Laktidin halka açılması polimerizasyonu; kalay, alüminyum, kurşun, çinko, bizmut, demir ve itriyum gibi geçiş metali bileşikleri tarafından katalizlenebilmektedir. Kalay (II) oktoat [$\text{Sn}(\text{Oct})_2$] [49], butillityum ve bütilmagnezyum [50], kalay (II) trifluorometan sülfonat [51], alüminyum izopropoksit [52], Zn (II) L-laktat [53] kullanılan bazı önemli katalizörlerdir. Oksietilmetakrilat alüminyumtrialkoksitler [54], siklik kalay alkoksit [55], Cu, Zn, Co ve Ni shiff bazıları kompleksleri [56] katalizörleri diklorometan içindeki d,l laktit polimerizasyonunda çok etkilidirler.

Kalay (II) 2-etilhekzanoat bilinen adıyla kalay oktoat ise en çok kullanılan katalizördür. Bu polimerizasyon mekanizmasında ön başlama basamağında kalay (II) 2-etilhekzanoat alkolle reaksiyona sokularak kalay (II) alkoksit dönüştürülür. Daha sonra polimerizasyon alkoksit ligandının kalay-oksijen bağı üzerinden devam eder [49].

Laktik asit kopolimerizasyonuna en uygun komonomerler glikolit (1,4-dioksan-2,5-dion, GA) ve ϵ -kaprolakton (2-oksepanon, CL)'dur. Diğer kullanılan siklik komonomerler ise δ -valerolakton (2-piranon, VL), 1,5-dioksepan-2-on (DXO) ve trimetilen karbonat (1,3-

dioksan-2-on, TMC) şeklinde sıralanabilir. Komonomer birimleri blok veya rastgele olarak organize olabilirler. Dönüşüm ve komonomer dağılımı reaksiyona giren komonomer oranına ve polimerizasyon koşullarına bağlıdır [24].

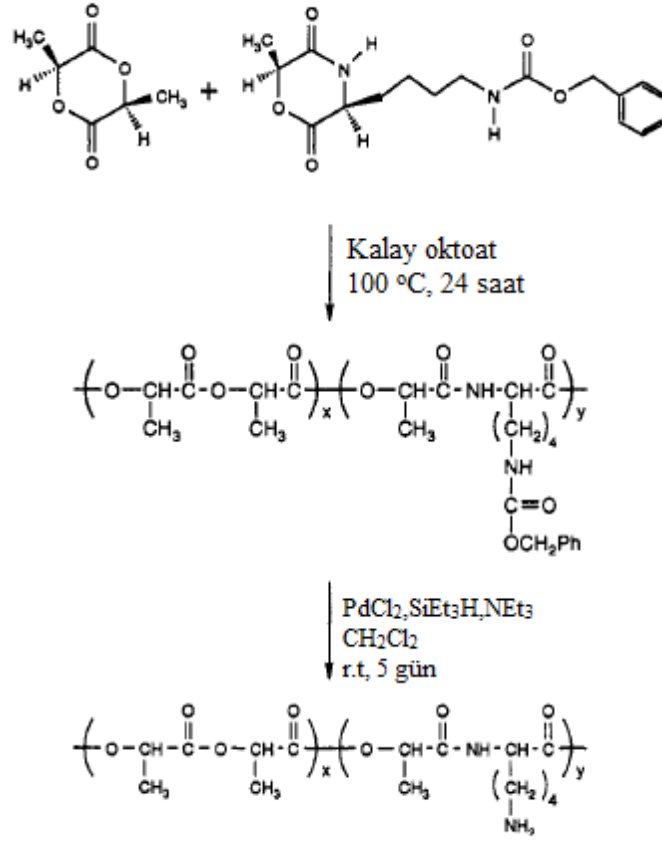


Şekil 2.16. Laktik asit esaslı bazı kopolimerlerin tekrarlanan birimleri.

L-laktit (LL) ve ϵ -kaprolaktonun (CL) kalay oktoat ve dietilenglikol (DEG) başlatıcı sistemi kullanılarak kütle polimerizasyonu ile ortalama 50:50 mol bir seri poli(l-laktit-ko- ϵ -kaprolakton) kopolimeri sentezlenmiştir. En yüksek molekül ağırlığı ($M_n = 85300$ g/mol); 24 saatte, $[M]/[DEG] = 625$, $M/Sn = 5$ iken elde edilmiştir.

(komonomerlerin toplam mol sayısı= $[M] = [LL] + [CL]$, monomer/DEG mol oranı = $[M]/[DEG]$, monomer/kalay oktoat = M/Sn) [57].

3-(N-benzoksikarbonil-l-lizil)-6-l-metil-2,5-morfolindion ve l-laktitten yola çıkılarak biyobozunur bir polimer olan poli(l-laktik asit-ko-l-lizin) kopolimeri sentezlenmiş ve RGD peptit modifikasyonunda kullanılmıştır. Korunmuş kopolimer palladyum klorür katalizör sistemi ile muamele edilerek yan gruplarda serbest amin fonksiyonel grupları oluşturulmuştur.

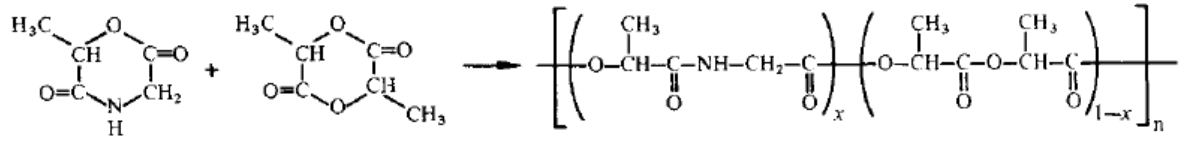


Şekil 2.17. Poli(L-laktik asit-ko-L-lizin) sentezi.

Lizin molce %10'a kadar çalışılmış ve lizin miktarı arttıkça molekül ağırlığının düştüğü ve kristalinitenin de düşerek amorfliğin arttığı gözlenmiştir. Kopolimer %1,3 mol lizin içerdiğinde $M_n = 45000$ g/mol, $M_w = 64000$ g/mol elde edilmiştir. Kopolimerin amin grupları 1,1'-karbonildiimidazol (CDI) kullanarak hücre adhezyon yürütücü peptit olan GRGDY ile bağlanmış ve peptit işlevinin arttığı gözlenmiştir [58].

Taç eterler yüksek optik saflıkta ve molekül ağırlığında PLA elde etmek için oldukça etkilidirler. Dibütilmagnezyum veya bütilmagnezyum klorür ve taç eterler kullanılarak yapılan PLA sentezinde $M_w = 3 \times 10^5$ g/mol olan ve yüksek optik saflıkta polimer elde edilmiştir [50].

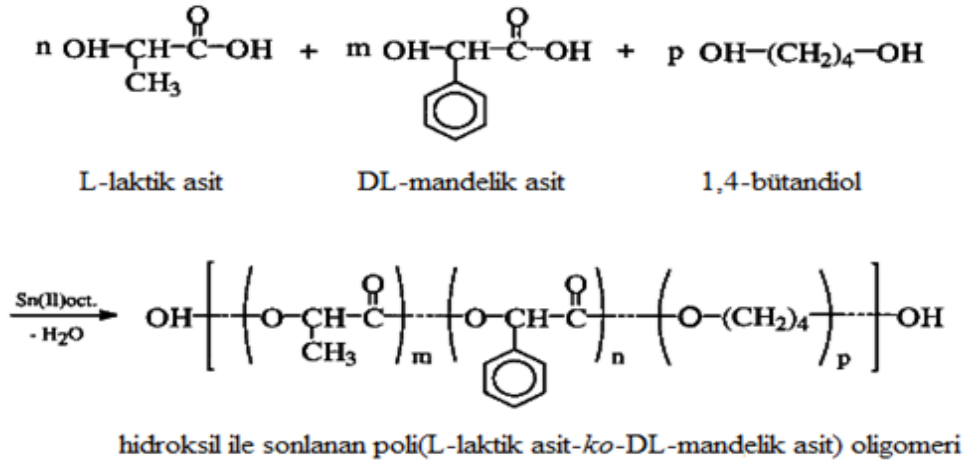
Kalay bis(2-etilhekzanoat) kullanılarak halka açılması polimerizasyonu ile laktik asit ve glisin kopolimeri sentezlenmiştir. Kopolimerde laktik asit oranı arttıkça camsı geçiş sıcaklığı düşüş göstermektedir. (laktik asit mol oranı = 0,5 iken $T_g = 109$ °C; laktik asit mol oranı = 1 iken $T_g = 53$ °C) [59].



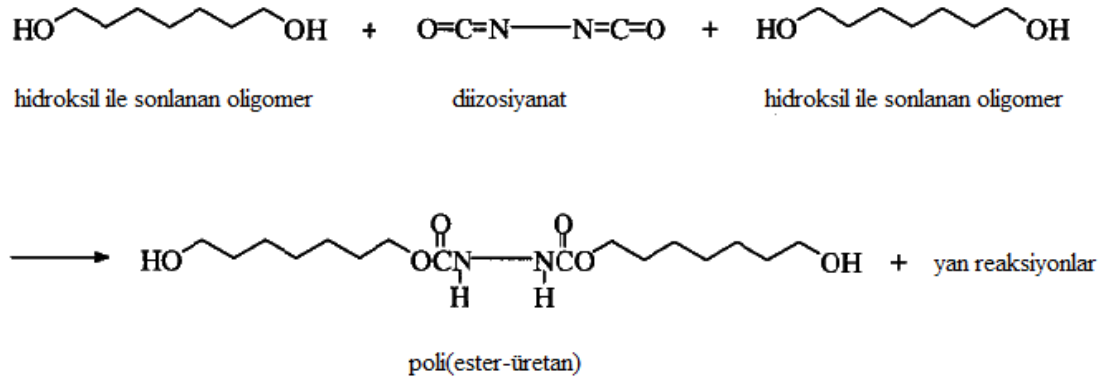
$$X = 1; 0,71; 0,48; 0,22; 0$$

Şekil 2.18. Poli(laktik asit-ko-glisin) kopolimerinin sentezi.

L-laktik asit ve DL-mandelik asit kopolimeri; 1,4-bütandiol (BD) ve kalay (II) oktoat varlığında sentezlenmiştir (Şekil 2.19). Kopolimerizasyonda mandelik asitin mol oranı arttıkça (0-45 mol) camsı geçiş sıcaklığı 33° den 56° ye doğru kademeli olarak yükselmiştir. (Kopolimer besleme oranları; LLA/DLMA = 100/0, 90/10 ve 80/20). Poli(ester-üretan) sentezi için ise 1,6-hekzametilendiizosiyanat (HMDI) kullanılmıştır (Şekil 2.20). LLA/DLMA/BD oranına bağlı olarak molekül ağırlığı ve camsı geçiş sıcaklığı irdelenmiştir. Örneğin; LLA/DLMA/BD = 92/5/3 olduğunda en yüksek molekül ağırlığı $M_n = 6100$ g/mol elde edilmiştir [60].

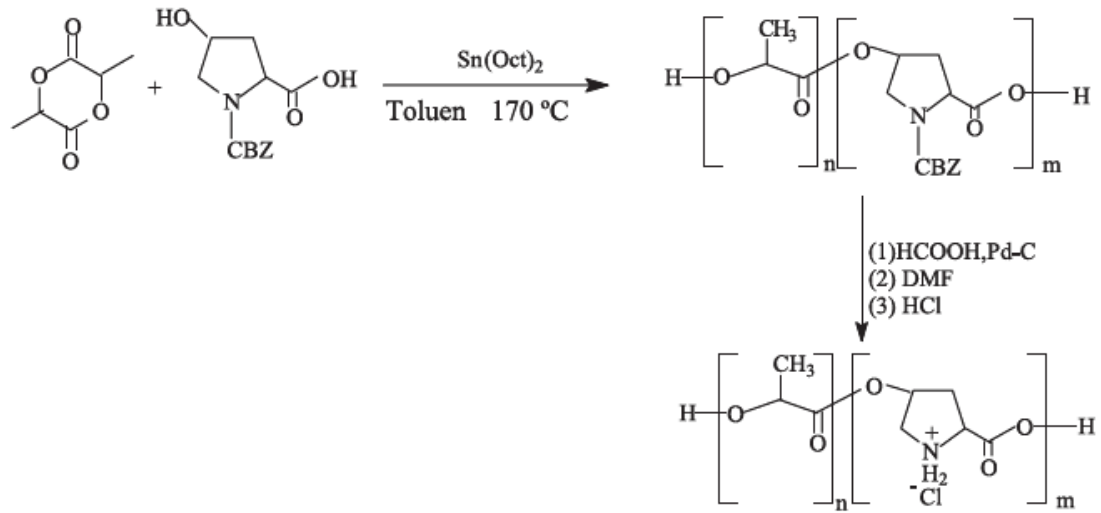


Şekil 2.19. L-laktik asit ve DL-mandelik asidin kondenzasyon polimerizasyonu.



Şekil 2.20. Poli(ester-üretan) sentezi.

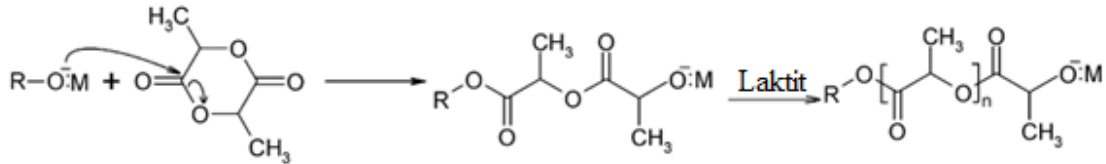
DL-laktit (DLA) ve N-cbz-4-hidroksi-L-pirolin'in (HP) kalay oktoat katalizörlüğünde halka açılması polimerizasyonu ile poli(D,L-laktit-ko-4-hidroksi-L-pirolin) (PLHP) sentezlenmiştir ve plazmit DNA yüklenen kopolimer mikrokürelerin gen taşıyıcı özelliği incelenmiştir [61].



Şekil 2.21. Poli(D,L-laktit-ko-4-hidroksi-L-pirolin) sentezi.

2.2.1.2.a. Anyonik Polimerizasyon

Anyonik halka açılması polimerizasyonu Şekil 2.22’ de görüldüğü gibi nükleofilik başlatıcının laktidin karbonil karbonuna saldırmasıyla başlar ve halka açılır. Esterik oksijen üzerinde oluşan anyon üzerinden zincir büyümeye devam eder [62].



Şekil 2.22. Anyonik halka açılma polimerizasyonu.

Yüksek derecede nükleofilik başlatıcılar aşırı bazik olduğundan monomeri deprotona eder ve rasemleşmeye sebep olurlar. Çok aktif katalizörlerde yüksek sıcaklıklarda rasemleşme, geri ısırma ve diğer yan reaksiyonlara sebep olarak zincir büyümesini engellerler.

Moleküller arası geri ısırma reaksiyonu



Molekül içi geri ısırma reaksiyonu

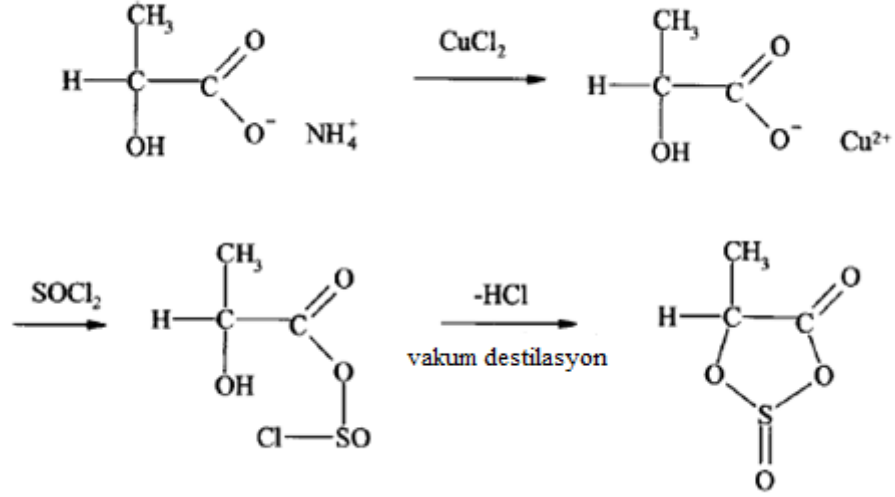


Şekil 2.23. Geri ısırma reaksiyonları.

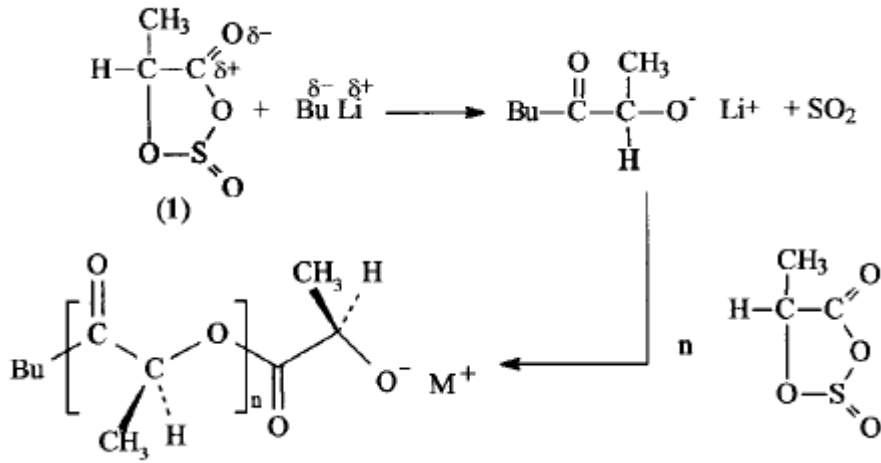
Bu nedenle yüksek molekül ağırlıklı polimer elde etmek zordur. Alkali metal alkoksitler bu tür başlatıcılara örnektir.

Şekil 2.24’te gösterilen anhidrosülfid oluşumunun ardından, L ve DL-laktik asit anhidrosülfid oda sıcaklığında tetrahidrofuran ortamında bütillityum başlatıcısı

kullanılarak anyonik mekanizmayla polimerleştirilmiştir (Şekil 2.25). (L-LAAS $M_n = 15000$ g/mol, DL-LAAS $M_n = 7300$ g/mol) [63].



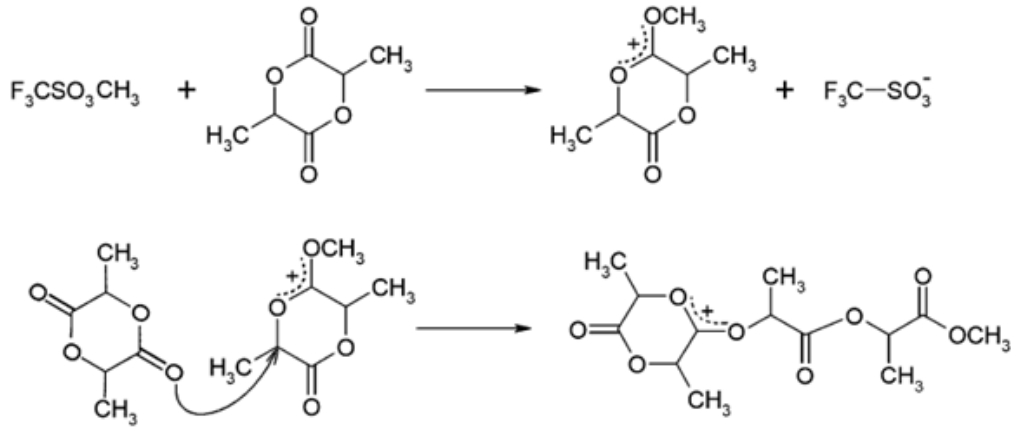
Şekil 2.24. Anhidrosülfite oluşumu.



Şekil 2.25. Laktik asit anhidrosülfitin anyonik polimerizasyon mekanizması.

2.2.1.2.b. Katyonik Polimerizasyon

Katyonik halka açılması polimerizasyonu için katalizörler; karbenyum iyonu donörleri ve trietiloksonyum tetrafloroborat, borontriflorür ve trifloroasetik asit gibi güçlü asitlerdir.

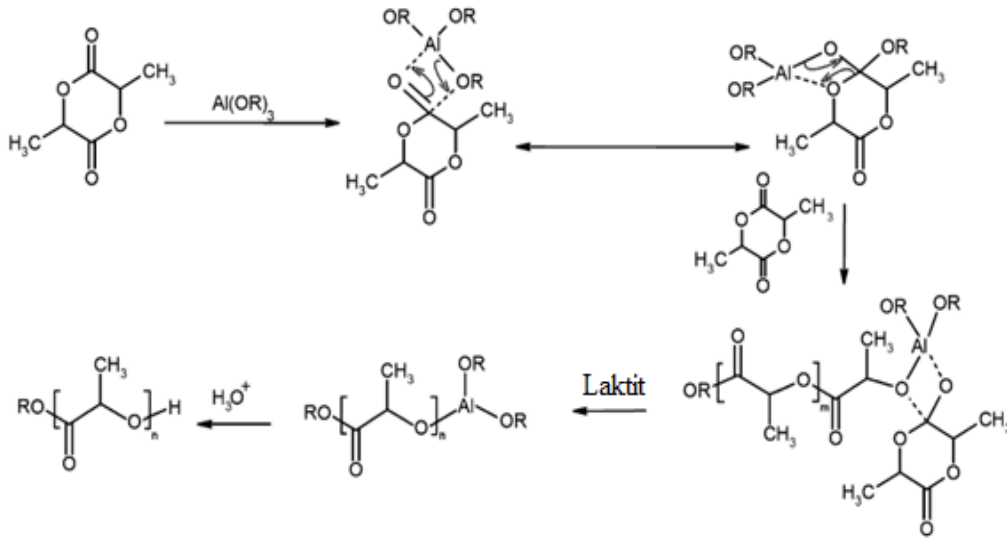


Şekil 2.26. Katyonik halka açılması polimerizasyonu.

Laktit karbonillerinden birisinin oksijeni başlatıcı tarafından alkilenir veya protonlanır ve pozitif yüklenmeye başlayan O-CH bağı oluşur. İkinci monomerin nükleofilik atağıyla kırılan bu bağla birlikte diğer bir elektrofilik karbenyum iyonu oluşturulur. Bu şekilde polimerizasyon sonlanana kadar büyüme devam eder [64]. Triflorometansülfonik asit ve metil esteri laktit polimerizasyonunda en çok kullanılan katyonik başlatıcıdır.

2.2.1.2.c. Koordinasyon-katılma Mekanizması

Yüksek molekül ağırlıklı PLA sentezi için en uygun mekanizma koordinasyon-katılma mekanizmasıdır. Bu yöntemde metalalkoksit gibi katalizörler kullanılır. Bu metal katalizörler (Mg, Sn, Ti, Zr, Zn alkoksitler) boş p ve d orbitallerine, yani kullanılabilir enerjiye sahiptirler. Metal atomu zayıf bir Lewis asidi gibi davranarak oksijen atomu ile bağ oluşturur.



Şekil 2.27. Koordinasyon-katılma mekanizmasıyla halka açılması polimerizasyonu.

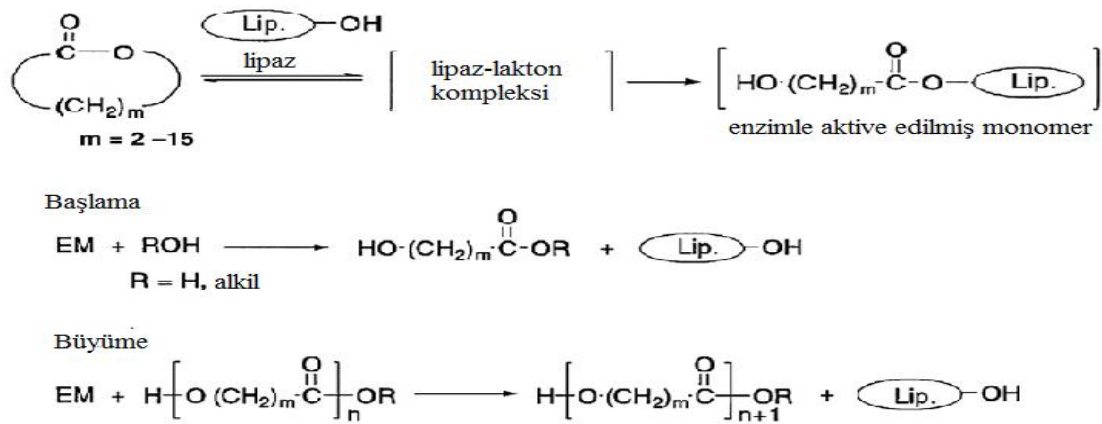
Koordinasyon-katılma mekanizmasında ilk olarak başlatıcının metal atomuyla laktidin karbonil oksijeni geçici olarak koordine olur. Bu koordinasyonla başlatıcının alkoksit kısmının nükleofilliği artarken, laktidin karbonil grubunun elektrofilliği artar. İkinci basamakta laktidin açıl-oksijen bağı kırılır ve elde edilen laktit zinciri başlatıcının metal-oksijen bağına katılır ve polimerizasyon devam eder. Bu yöntemde molekül ağırlığı kontrol edilebilir [65].

Laktit polimerizasyonunda daha farklı ve etkili katalizörler bulunması üzerine çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Köhn ve ark. tarafından yapılan çalışmada d,l-laktidin halka açılması polimerizasyonu bis(trimetil triazosikloheksan) praseodim triflat $[(\text{Me}_3\text{TAC})_2\text{Pr}(\text{OTf})_3]$ ile katalizlenmiştir. Katalizör; polimerizasyonu, THF, diklorometan, etil asetat ve toluen gibi çeşitli çözücülerde farklı reaktiflere ihtiyaç olmadan katalizlemektedir. 18 saat sürede ve 170 °C de, molekül ağırlığı 18000 g/mol olan polimer elde edilmiştir. (verim %95) $([\text{LA}]:[\text{Katalizör}] = 1000)$ [66].

Ağır metalli katalizörler sentez prosedürlerinde çok kullanılmasına karşın toksik kütleyi ortamdan uzaklaştırmak zordur. Bu durumda PLA'nın biyolojik, tıbbi ve yiyecek

paketleme alanındaki kullanımını kısıtlar. Bu nedenle daha zararsız, metal içermeyen katalizörler üzerine çeşitli araştırmalar yapılmıştır.

Halkalı monomerlerin enzimatik yolla halka açılması polimerizasyonu buna örnek olarak verilebilir. Şekil 2.28' de enzim katalizli halka açılması polimerizasyonuna örnek verilmiştir. 6-, 7-, 9-, 12-, 13-, 16-, and 17- karbonlu laktonlar önce lipaz enzimi ile aktive edilmiş ve çinko 2-etilhekzanoat/bütıl alkol başlatıcı sistemi kullanılarak polimerleştirilmiştir [67].



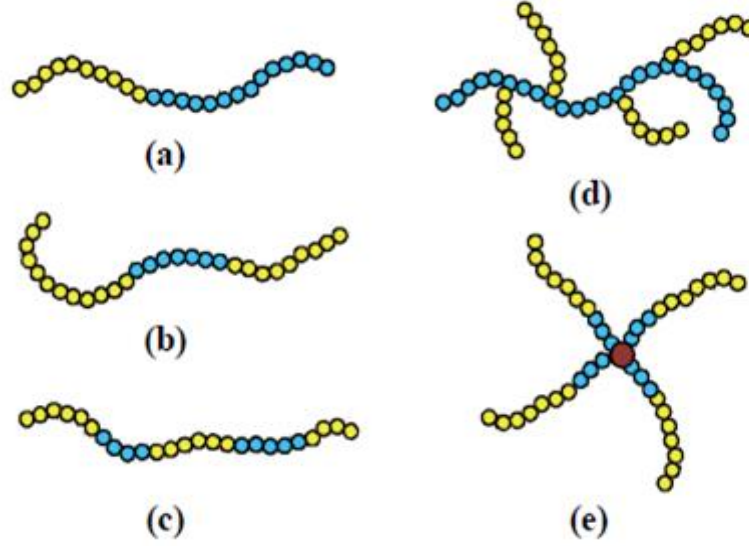
Şekil 2.28. Enzimatik halka açılması polimerizasyonu mekanizması.

Taguchi ve ark. polihidroksi alkanoat (PHA) sentaz kullanarak genetik kodlama ile laktik asit poliestерleri sentezleyen *Esterichia coli* rekombinantları sentezlemişlerdir [68].

Ayrıca magnezyumdan [69], kalsiyumdan [70], çinkodan [71], alkali metallerden [72] ve alüminyumdan [73] türetilen zararsız katalizörler halka açılımı polimerizasyonunda kullanılmıştır [74]. Örneğin; Chen ve ark. tarafından β -diketiminat çinko kompleksleri laktidin halka açılması polimerizasyonunda başlatıcı olarak test edilmiş fakat katalizörler oldukça aktif olmasına rağmen molekül ağırlığı yükseltilememiştir [75].

Polilaktik asitin kondenzasyon veya halka açılması polimerizasyonu ile çeşitli katalizörler kullanılarak veya katalizörsüz ortamda blok ve aşıkopolimerleri de sentezlenebilmektedir.

Blok kopolimerler farklı homopolimerlerin uzun segmentlerini içerir. Bloklar farklı şekillerde bağlanabilirler (Şekil 2.29).

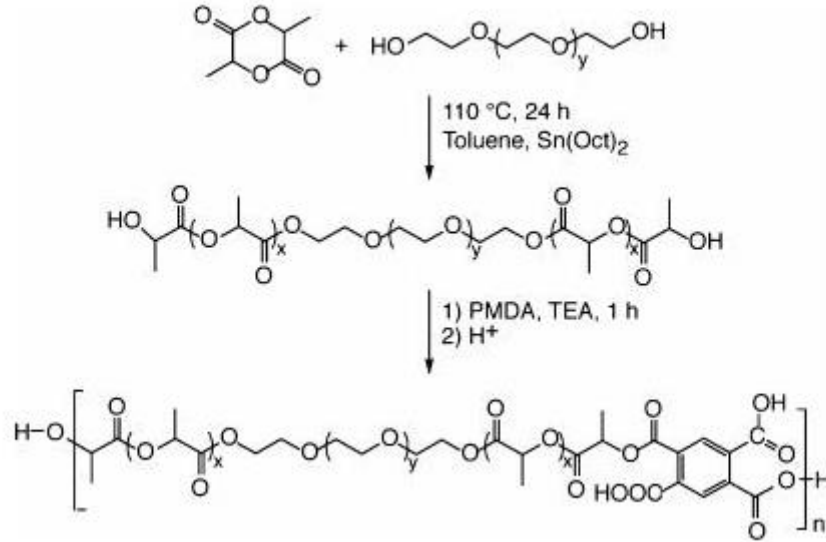


Şekil 2.29. (a) diblok, (b) triblok, (c) alternatif multiblok, (d) dendrimer kopolimer, (e) star kopolimer.

Monomerlerin reaktiviteleri arasındaki farkın büyük olması blok mikroyapıda kopolimer oluşumu ile sonuçlanır. Örneğin; glikolit [76] laktide, ϵ -kaprolaktondan [77] daha yakın reaktivite gösterir. ϵ -kaprolakton ile laktidin homopolimerizasyonlarındaki reaktiviteleri baz alındığında [78] ; kopolimerizasyonda CL'un daha hızlı tüketilmesi gerekir. Fakat tam tersine polimerizasyonun ilk basamaklarında laktit daha hızlı tükenir [79]. Bu şu şekilde açıklanabilir: laktid birimlerine CL katılmasının çok yavaş olması olasılığı veya kaproyil birimlerine laktit katılmasının hızlı olması olasılığı. Bu durumda blok mikroyapıdaki kopolimer oluşur. Aynı davranış laktidin trimetilenkarbonat [80] ve 1,5-dioksepan-2-on [81] ile kopolimerizasyonunda da gözlenmektedir. Fakat yüksek polimerizasyon sıcaklıklarında transesterifikasyon reaksiyonları daha çok öne çıkar ve daha yüksek derecede rastgeleliğe sahip kopolimer elde edilir [77] ϵ -kaprolakton/ras-laktit ve ϵ -kaprolakton/L-laktit kopolimerleri kıyaslandığında, ϵ -kaprolakton/ras-laktit kopolimerinde, ras-laktit kopolimerizasyonunda daha fazla transesterifikasyon olduğundan dolayı, daha fazla rastgele mikroyapı gözlenir [82].

Riley ve ark. d,l-laktidin kalay (II) oktoat ile katalizlenmiş ROP reaksiyonunu kullanarak PEG bloğu (molekül ağırlığı $M_n = 5000$) ve çeşitli PLA segmentleri ($M_n = 2000-110000$) ile bir dizi PLA-PEG kopolimeri sentezlemiştir [83].

Ankola ve ark. tarafından yan zincirlerinde periyodik karboksil grupları içeren laktik asit ve etilen glikol multiblok kopolimerleri sentezlenmiş ve nanopartikülleri hazırlanmıştır. Sentez iki basamakta gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.30). İlk olarak laktik asit (A blok) ve etilenglikol (B blok)'ün ABA triblok öncü polimeri hazırlanmış ardından $(ABA)_n$ polimeri piromellitik dianhidrit (PMDA) zincir birleştirici molekülü ile reaksiyona sokularak molekül ağırlığı 6 kat arttırılmıştır (öncü polimer $M_n = 3210$, polimer $M_n = 16300$) [84].

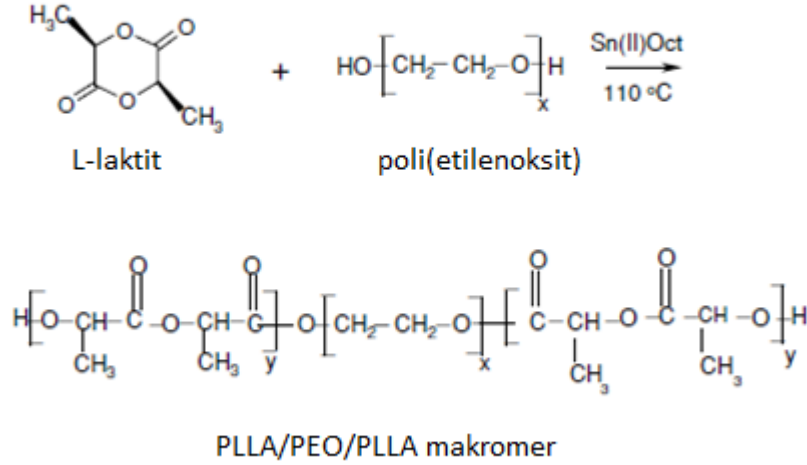


Şekil 2.30. Yan zincirlerinde periyodik karboksil grupları içeren laktik asit ve etilen glikol multiblok kopolimerlerinin sentezi.

Li ve Vert; vakum altında çinko metali katalizörlüğünde mono- ve dihidroksil PEO ve *L(D)*-laktidin halka açılması polimerizasyonu ile yarı-kristalin diblok ve triblok kopolimerlerini hazırlamışlardır [85].

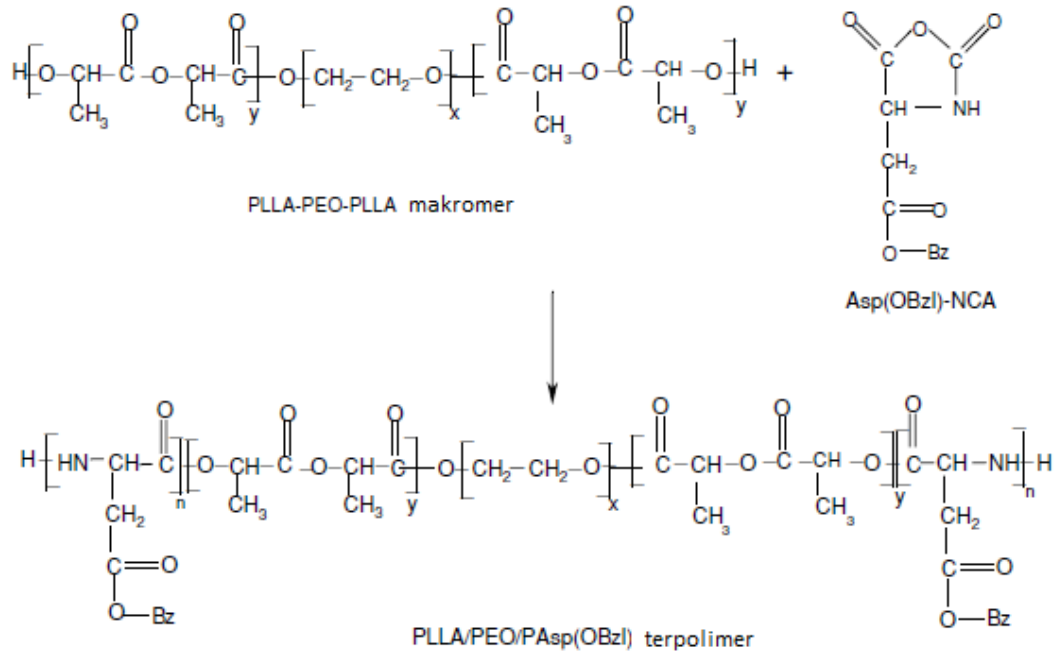
Fu ve ark. tarafından yapılan çalışmada l-laktik asit ve 1,4-bütandiolün kopolimerizasyonu ile hidroksi ile sonlanan öncü polimer, hint yağı ile modifiye edilerek laktik asit esaslı poliüretanlar sentezlenmiştir [86].

Poli(l-laktik asit)/poli(etilenoksit)/poli(l-aspartik asit) multiblok terpolimeri [poli(L-laktik asit-ko-etilenoksit-ko-aspartik asit)] (PLLA/PEO/PAsp), β -benzil L-aspartat N-karboksianhidritin halka açılması polimerizasyonu ile elde edilmiştir (Şekil 2.32).



Şekil 2.31. PLLA/PEO/PLLA bloğunun sentezi.

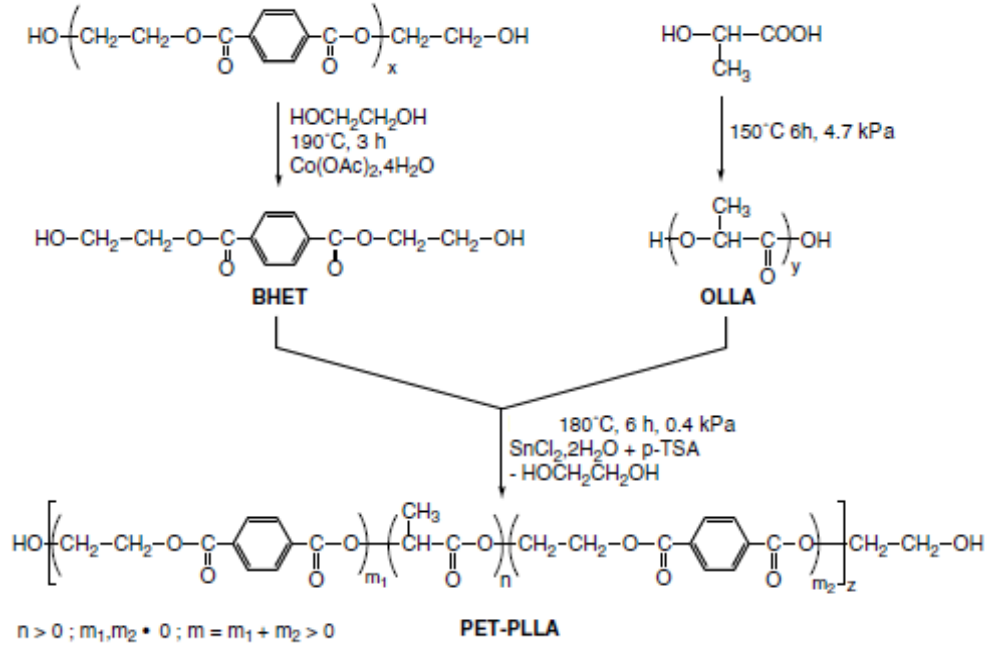
Önce Sn(II) oktoat katalizörlüğünde PLLA/PEO/PLLA triblok makromeri sentezlenmiş (Şekil 2.31) (monomer/katalizör = 1000, M_w = 7300 g/mol, M_n = 4600 g/mol), daha sonra dioksan ortamında Asp(OBzl)-NCA ile reaksiyona sokularak PLLA/PEO/PAsp elde edilmiştir. (M_w = 6950 g/mol, M_n = 5200 g/mol). L-aspartat biyoaktif özelliğe sahip olduğu için yapıya girdiğinde biyoyumluluğu arttırarak hücre afinitesini yükseltmektedir.



Şekil 2.32. PLLA/PEO/PAsp(OBzl) terpolimerinin sentezi.

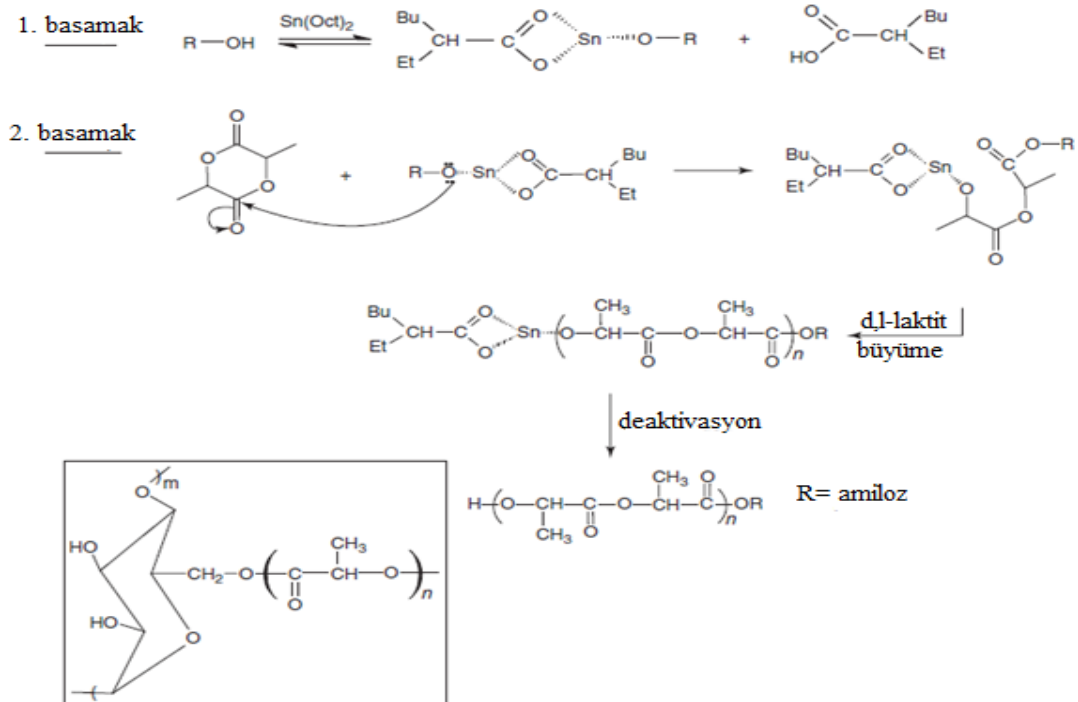
Sentezlenen terpolimerin ve bu terpolimerin poli(laktit-ko-glikolik asit) (PLGA) ile karışımı oluşturularak bozunmaları incelenmiştir. Ayrıca canlı ortamda L929 fare fibroblastları üzerine çalışmalar yapılarak polimerik karışımın hücreye takılması ve hücre büyümesi özellikleri incelenmiştir [87].

L-laktik asidin kondenzasyon polimerizasyonu ile elde edilen laktik asit oligomerleri (OLLA) ve poli(etilenteraftalat) (PET)'in glikolizi ile elde edilen bis-(2-hidroksietil teraftalat) (BHET)'tan yola çıkılarak SnCl_2 , H_2O -p-toluen sülfonik asit katalizör sistemi kullanılarak eriyik polimerizasyonu ile Şekil 2.33' te görüldüğü gibi poli(etilenteraftalat)-poli(laktik asit) kopolimerleri sentezlenmiştir. (kütle oranı ve ortalama molekül ağırlığı (g/mol); BHET/OLLA = 80/20 $M_n = 2690$ g/mol, 70/30 $M_n = 1980$, 60/40 $M_n = 3600$, 50/50 $M_n = 3930$) [88].



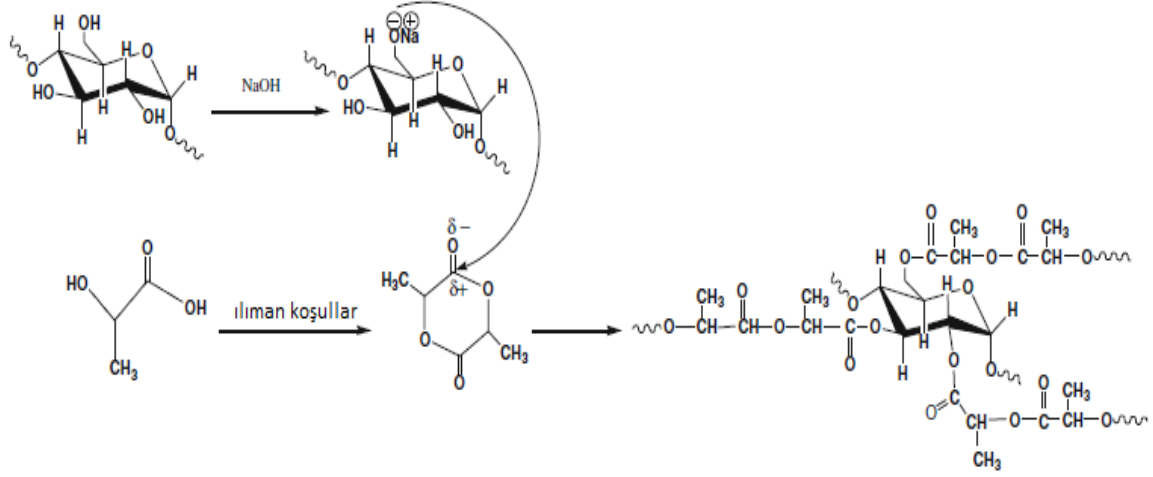
Şekil 2.33. PET-PLLA sentezi.

Biyobozunur PLA toluen ortamında Sn (II) oktoat katalizörlüğünde amiloz üzerine aşılansak Şekil 2.34' te görüldüğü gibi amiloz ve PLA'nın aşılı kopolimeri oluşturulmuştur [89].



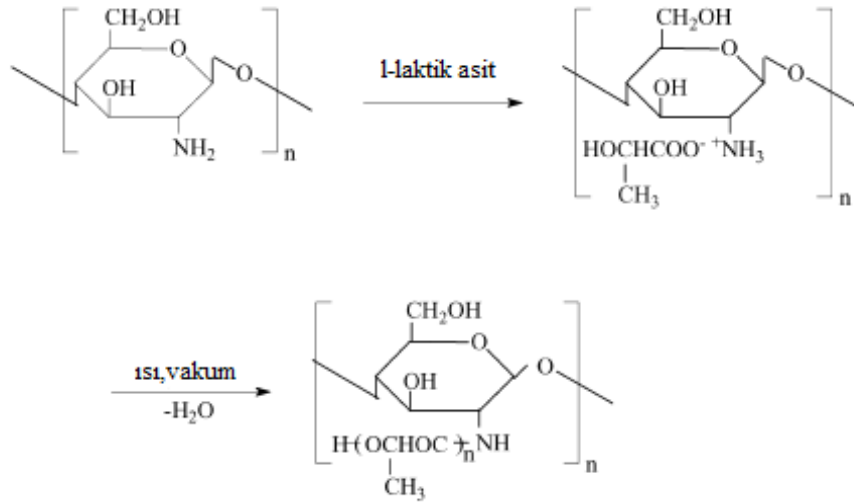
Şekil 2.34. Amiloz üzerine PLA'nın ROP ile aşılması.

Wang ve ark. tarafından; sodyum hidroksit katalizörlüğünde nişasta ile laktik asidin aşı kopolimeri sentezlenmiştir (mol oranı; nişasta/laktik asit = 1/6) [90]



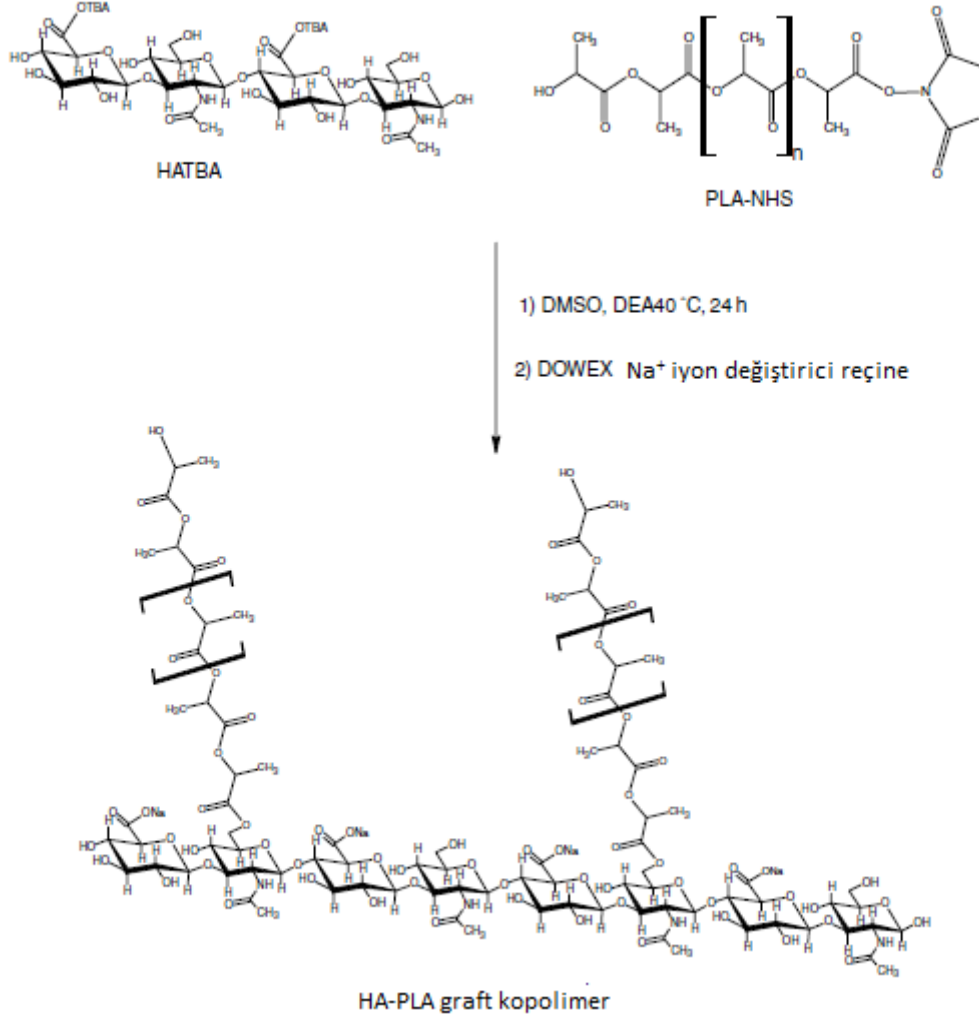
Şekil 2.35. Nişasta ve laktik asidin aşı kopolimeri.

Katalizörsüz ortamda kitosanın amin grupları üzerine l-laktik asit bağlanarak poli(kitosan-*g*-L-laktik asit) sentezlenmiştir [91].



Şekil 2.36. Kitosan ve laktik asidin aşı kopolimerizasyonu.

Palumbo ve ark. tarafından Şekil 2.37' de görüldüğü üzere; hiyaluronik asidin tetrabütül amonyum tuzu HA-TBA ve PLA'nın n-hidroksisüksinimit türevi (PLA-NHS) kullanılarak hiyaluronik asit ve polilaktik asidin aşı kopolimeri sentezlenmiştir [12].



Şekil 2.37. HA-PLA aşı kopolimerinin sentezi.

2.3. Polilaktik asit Modifikasyonu

PLA'nın kimyasal olarak modifiye edilmeye çok yatkın olmaması, zayıf mekanik özelliği ve zayıf hidrofilik özelliği gibi uygulama alanını kısıtlayan özellikleri PLA'ı çeşitli yöntemlerle modifiye ederek geliştirilebilir. PLA; fonksiyonel monomerlerle kopolimerleştirilerek farklı molekül yapıları ve bileşimlerinin elde edilebileceği yukarıda

verilen çalışmalarda açıklanmıştır. Ayrıca farklı polimerlerle karışımları oluşturularak veya plastikleştirici eklenerek polimerin kristalinitesi ve işlenebilirliği de değiştirilebilmektedir. Polimer karışımlarının oluşturulması yeni polimer sentezine gerek olmadan istenilen özellikte polimer elde etmek için kullanılan etkili ve kolay bir yöntemdir [92]. Farklı polimerlerin özellikleri PLA ile karıştırılarak birleştirilir veya bileşenler arasındaki etkileşime bağlı olarak polimer karışımına yeni özellikler de yüklenebilir. Biyobozunur birçok polimer; poli(etilenglikol) (PEG), poli(β -hidroksibütirat) (PHB), poli(ϵ -kaprolakton) (PCL), poli(bütilenadipat-ko-tereftalat) (PBAT), kitosan ve nişasta [93], PLA ile karıştırılarak incelenmiştir. Biyoyumlu olmayan polimerler diğerleri kadar yoğun çalışılmamasına rağmen; düşük yoğunluklu polietilen (LDPE), polivinil asetat (PVA) ve polipropilen (PP) ile PLA karışımları üzerine çalışmalar mevcuttur.

Reddy ve ark. tarafından yapılan çalışmada 5:1 oranında PLA/PP karışımı hazırlanmış ve biyobozunma ve hidrolize daha dayanıklı olduğu gözlenmiştir. Fakat bu tür karışımların çoğunda düşük yüzeyler arası adhezyon etkileşiminden dolayı tamamen karışma sağlanamadığından çok iyi özellikler gözlenememektedir [94].

PLA'nın biyoyumluluk özelliğini bozmadan proses ve mekanik özelliklerini geliştirmek için Xu ve ark. tarafından yapılan çalışmada; vinil asetat ve metil akrilatın konjac glukomannan (KGM) üzerine aşırı kopolimerizasyonu ile elde edilen ve yeni bir termoplastik olan (TKGM), PLA ile karıştırılarak incelenmiştir. Dinamik mekanik analiz (DMA) ve taramalı elektron mikroskobu (SEM) sonuçlarına göre PLA/TKGM sistemi PLA ve TKGM arasındaki spesifik etkileşimden dolayı karışabilir özellik göstermektedir. Katkısız PLA'nın kopmadaki uzaması %14 iken, maksimum değer, 20/80 karışımında gözlenerek %520'ye ulaşmıştır [95].

PLA uzama özelliği düşük olan camsı bir polimerdir (<%10). PLA'nın farklı biyo uyumlu veya biyo uyumlu olmayan plastikleştiricilerle modifikasyonu ile; düşük molekül ağırlıklı fakat kaynama noktası yüksek, uçuculuğu düşük polimer elde edilir. Oligomerik sitrat ester, oligomerik PEG ve gliserol, PLA için plastikleştirici olarak kullanılabilir [96,97]. Ljungberg ve ark. PLA'yı; triasetin, tribütül sitrat, trietil sitrat, asetiltribütül sitrat ve asetiltrietyl sitrat plastikleştiricileri ile karıştırmış ve triasetin ve tribütül sitrat T_g de önemli azalışa sebep olarak diğerlerinden daha etkili oldukları gözlenmiştir [98].

Fiberler, dolgu maddesi gibi iş görerek kompresyon (bastırma) veya enjeksiyonlu kalıplama ile daha işlenebilir PLA kompozitleri oluşturmaya yardımcı olurlar. Bu işlem ile termal dayanıklılık ve hidroliz direnci artar, mekanik özellikler iyileşir. Doğal veya modifiye edilmiş selüloz fiberleri ile oluşturulan PLA kompozitleri üzerine çalışmalar mevcuttur [99, 100].

PLA radyasyonla veya kimyasal olarak çapraz bağlanarak da mekanik özellikleri geliştirilebilir.

Yüzey modifikasyonu; bir malzemenin yüzey özellikleri uygulama alanı için önemli rol oynar. Yüzeydeki kimyasal fonksiyonel gruplar, hidrofilik özellik, sertlik, yüzey enerjisi ve topografi gibi özellikler PLA'nın biyomedikal uygulamaları ve diğer biyomakromoleküllerle etkileşimi için önemli özelliklerdir. PLA; yüzey kaplama, entrapment (sıkışma), plazma treatment gibi fiziksel metodlarla modifiye edilebilirken bazı kimyasal yöntemlerle de yüzey modifikasyonu yapılabilir. PLA fonksiyonel yan gruplar içermez. Kimyasal yüzey modifikasyonunun ilk aşamasında yüzey bazik hidroliz edilir veya aminlenir. Hidrofilik -COOH ve -OH veya reaktif -NH₂ grupları içeren polimer; arjinin-glisin-aspartik asit (RGD) içeren peptitler, kitosan (CS), arjinin ve lisin, PEG, kollajen gibi hücre adhezyonu ve protein adsorpsiyonu düzenleyici biyoaktif moleküllerin bağlanması için kullanılabilir. Sentetik RGD içeren peptitler hidroliz veya aminoliz reaksiyonundan sonra PLA üzerine immobilize edilebilirler [101]. Bu metodla hazırlanan materyaller hücre adhezyon reseptörleri için tanınabilir kısımlar oluşmasını sağlarlar ve bu durum malzemenin doku mühendisliği veya implant teknolojisi gibi farklı sahalarda kullanımını kolaylaştırır.

RGD bağlanmış poli(laktik asit-ko-lisin) nanopartikülleri (PLA-PLL-RGD NP) toksik değildir ve insan göbek toplardamarı endotel tabakası hücrelerine sade PLA-PLL NP den daha iyi bağlanır. Canlı ortamda yapılan çalışmalarda PLA-PLL-RGD nin seçici olarak BACP-37 göğüs kanser hücrelerine bağlandığı gözlenmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda monoaminlenmiş ve RGD ile modifiye edilmiş poli(etilenglikol)-blok-poli(d,l-laktik asit) (H₂N-PEG-PLA)' in yüzeyinde hücre yoğunluğunun ve hücre çoğalmasının arttığı gözlenmiştir [102].

Zhou ve ark. tarafından yapılan çalışmada; kitosan; hetero-bifonksiyonel ve foto-duyarlı çapraz bağlanma reaktifi olan 4-azidobenzoik asit ile modifiye edilmiş ve daha sonra ultraviyole ışınla ışınlanarak azid gruplarının fotolizi ile PLA üzerine immobilize edilmiştir. Yüzeyde bulunan kitosanın -OH ve -NH₂ grupları üzerinden farklı reaksiyonlar gerçekleştirilebilmektedir [103].

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Kullanılan Kimyasallar

(3S)-cis-3,6-dimetil-1,4-dioksan-2,5-dion (%98) (L-laktit), Sigma Aldrich

N-(ter-bütoksikarbonil)-d-serin ($\geq$ %98) (N-boc-d-serin), Sigma Aldrich

N,N'-disikloheksilkarbodiimit (DCC), Sigma Aldrich

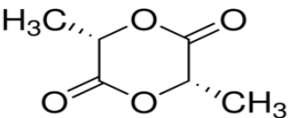
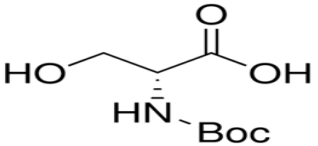
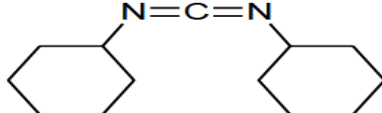
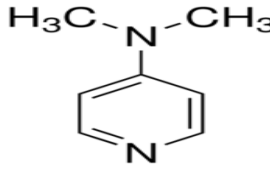
4-(dimetilamino)piridin ($\geq$ %98) (DMAP), Sigma Aldrich

Nitrik asit (%100) (HNO₃), Merck

Toluen (Merck)

Diklorometan (DCM) ve aseton (Birpa teknik), P₂O₅ üzerinden; n-hekzan ve tetrahidrofuran (THF) (Birpa teknik) molekülleri sieb destile edilip kullanılmıştır.

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan bazı maddeler ve kimyasal yapıları.

Bileşiğin adı	Bileşiğin kimyasal yapısı
L-laktit	
N-(ter-bütoksikarbonil)-d-serin	
N,N'-disikloheksilkarbodiimit	
4-(dimetilamino)piridin	

3.2. Deneyisel Yöntemler

Bu çalışmada; poli(d,l-laktik asit) homopolimeri ve poli(d,l-laktik asit-ko-serin-NH₂) kopolimeri sentezlenmiştir. Kopolimer sentezi iki aşamada gerçekleştirilmiştir:

1. Molce %5, %10, %15, %20, %25 ve %50 serin içeren poli(d,l-laktik asit-ko-boc-d-serin) (PLA-SER) kopolimerlerinin sentezi
2. Poli(d,l-laktik asit-ko-boc-d-serin) kopolimerlerinin nitrolizi ile poli(d,l-laktik asit-ko-serin-NH₂) (PLA-SERAm) kopolimerlerinin eldesi

Laktik asitten gelen safsızlıkları elimine etmek için l-laktidin halka açılmasıyla elde edilen laktik asit birimleri, ko-monomer olarak ise amin grubu tersiyer bütoksi karbonil (ter-boc) ile korunmuş serin (N-boc-d-serin, boc-serin) molekülü kullanılmıştır.

3.2.1. L-laktit Halka Açılması

1 mol laktit (144,13 g/mol), 60 mL aseton da çözülerek ortama 32 mL deiyonize su ilave edilir ve beş saat geri soğutucu altında kaynatılır. Aseton vakumda uzaklaştırılıp elde edilen laktik asit P₂O₅ altında ve vakumda kurutulur [104]. Bu yöntemle elde edilen laktik asidin kullanımı ile ticari laktik asit monomerinden gelen safsızlıklar elimine edilmiş olur.

3.2.2. Poli(d,l-laktik asit) Sentezi

0.5 g laktik asit (5,55 mmol) 10 mL DCM da çözülür. Aynı bir erlen de laktik asitin mol sayısı kadar DCC (5.55 mmol, 1.14 g) ve DCC nin mol sayısının onda biri kadar DMAP (0,55 mmol, 0.07 g) 10 mL DCM da çözülür. Elde edilen iki çözelti dört eşit parçaya ayrılarak 24 saatte bir (-10)-(-15) °C'deki tuz-buz banyosunda birbirine eklenir. Ortamdaki DCC reaktifinin harcanması FT-IR spektrumundaki 2110 cm⁻¹ bandının kaybolması ile takip edilir. Esterleşme sonucu kondenzasyon reaksiyonu ile açığa çıkan su DCC ile disikloheksil-üre (DCC-üre) oluşturarak beyaz katı şeklinde çöker ve süzülerek ayrılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra DCM ortamdan uzaklaştırılır ve elde edilen polimer toluende çözülür. Bunun amacı ortamda çözünmüş olarak bulunan DCC-üre tamamen uzaklaştırabilmektir. Çözünürlük parametrelerinden yararlanılarak (Çizelge 3.2) çözücü olarak seçilen toluende polimer tamamen çözünürken DCC-üre çözünmez ve süzülerek ortamdan ayrılır. Elde edilen toz formdaki poli(d,l-laktik asit), n-hekzan ile çöktürülerek vakumda kurutulur. (Teorik 0.4 g, pratik 0.3 g, verim: %75)

Çizelge 3.2. *Poli(d,l-laktik asit) ' in ve kullanılan bazı çözücülerin çözünürlük parametreleri.*

	Çözünürlük parametresi (MPa^{1/2})
Poli(d,l-laktik asit)	21,0±0,3 (25°C)
Metilenklorür	19,8
Toluen	18,2
n-hekzan	14,9

3.2.3. Poli(d,l-laktik asit-ko-boc-d-serin) Kopolimerlerinin Sentezi

Molce %5 (PLA5SER), %10 (PLA10SER), %15 (PLA15SER), %20 (PLA20SER), %25 (PLA25SER) ve %50 (PLA50SER) N-boc-d-serin içeren poli(d,l-laktik asit-ko-boc-d-serin) (PLA-SER) kopolimerlerinin sentezinde kullanılan madde miktarları Çizelge 3.3' de verilmiştir. Reaktif olarak kullanılan DCC miktarı laktik asit ve serin monomerlerinin toplam mol sayısı kadardır. DCC miktarının molce onda biri kadar ise esterifikasyon reaksiyonunu katalizleyen DMAP katalizörü eklenerek polimerizasyon, poli(d,l-laktik asit) sentezinde olduğu gibi gerçekleştirilerek toz formunda kopolimerler elde edilir.

Çizelge 3.3. *Kopolimerizasyonda kullanılan monomer miktarları ve verimler.*

Kopolimerler	Laktik asit (mmol)	N-boc-d-serin (mmol)	Verim (%)
PLA5SER	5.5 (0.5 g)	0.29 (0.06 g)	70
PLA10SER	5.5 (0.5 g)	0.62 (0.13 g)	71
PLA15SER	5.5 (0.5 g)	0.97 (0.2 g)	71
PLA20SER	5.5 (0.5 g)	1.4 (0.29 g)	79
PLA25SER	5.5 (0.5 g)	1.85 (0.38 g)	85
PLA50SER	5.5 (0.5 g)	5.55 (1.13 g)	60

3.2.4. Poli(d,l-laktik asit-ko-boc-d-serin) Kopolimerlerinin Saflaştırılması

Kondenzasyon polimerizasyonu sonucu sentezlenen polimerler bazik katalizör atığının (DMAP) temizlenmesi için ekstra bir işleme tabi tutulurlar. DCM içinde çözülen kopolimerler, polistiren-divinilbenzen sülfonik asit (PS-DVB-SO₃H) katyon değiştirici reçine ile doldurulmuş kolondan geçirilerek temizlenirler. Bu işlem DMAP' ın ¹H-NMR spektrumundaki piklerinin kaybolması ile takip edilir.

3.2.5. Poli(laktik asit-ko-serin-NH₂) Kopolimerlerinin Eldesi

Kondenzasyon polimerizasyonu ile elde edilen molce %5, %10, %15, %20, %25 ve %50 serin içeren, amin grubu ter-boc ile korunmuş poli(d,l-laktik asit-ko-boc-d-serin) kopolimerleri DCM ortamında hazırlanan 0.16 M HNO₃ ile hidroliz edilerek ter-boc grubunun ortamdan uzaklaştırılması sağlanır [105]. Asidik forma geçen kopolimerler 0.3 M NH₃/THF ile yıkanarak yan grupları farklı yüzdelerde amin içeren kopolimerler elde edilir.

3.3. Spektroskopik Ölçümler

3.3.1. Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi (ATR-FTIR)

Deneysel çalışmalarda tüm ürünlerin ve ara ürünlerin FT-IR spektrumları Nicolet IS10 FTIR spektrofotometre (Thermo Scientific) ile ATR modunda alınmıştır. Spektrum çekiminde çözünürlük 4 cm⁻¹, tarama sayısı 64 olarak uygulanmıştır. Elmas kristalin internal yansıtıcı bileşen olarak kullanıldığı sistemde yansıma açısı 45°'dir. Her bir spektrum 4000-550 cm⁻¹ dalga sayısı aralığında çekilmiştir. Alınan spektrumların detaylı analizleri OMNIC Software programı kullanılarak yapılmıştır.

3.3.2. Fourier Transform Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (FT-NMR)

¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları Bruker Ultrashield 300 MHz sıvı NMR spektrometresi kullanılarak ve örnekler oda sıcaklığında döterokloroform (CDCl₃) içinde çözülerek alınmıştır.

3.3.3. Matriks-Yardımlı Lazer Desorpsiyon/İyonlaştırmalı-Uçuş zamanlı-Kütle Spektrometresi (MALDI-TOF-MS) ile Molekül Ağırlığı Tayini

MALDI-TOF-MS sistemi; büyük organik bileşikler, sentetik polimerler, oligonükleotitler ve proteinler gibi uçucu olmayan ve termal olarak kararlı bileşiklerin geniş bir aralıkta bozulmadan gaz fazına geçişini sağlayan güçlü bir kaynaktır. MALDI 10000 Da'u aşan çok yüksek mol kütleli analitlerin desorpsiyonuna ve iyonlaşmasına olanak sağlar. TOF analizörü geniş bir kütle aralığında iyonları analiz etme yeteneğine sahip olduğundan MALDI tarafından üretilen yüksek kütleli iyonları analiz eder. MALDI örnekleri; matriks olarak adlandırılan küçük organik moleküller içeren bir çözücü içinde çözülerek hazırlanır. Bu moleküller kullanılan lazerin dalga boyunda güçlü bir absorpsiyona sahip olmalıdır. Çalışılacak analit için uygun matriks seçimi ve matriks oranının belirlenmesi MALDI-MS tekniğinin etkinliğini önemli ölçüde belirler. Bazı katı matriks örnek hazırlama metodları; kurutulmuş damlacık, vakum kurutma, öğütülmüş kristal, hızlı buharlaştırma, kaplama, sandviç yavaş kristallendirme elektrosprey ve matriks kaplanmış yüzeylerdir. Matriks ve örnek çözeltileri uygun oranlarda karıştırılır ve karışımın 1µL' si MALDI örnek tutucusu üzerine uygulanarak oda sıcaklığında kristallenmeleri sağlanır. Örnek-matriks karışımı kesikli bir lazer ışınına maruz bırakılır. Lazer kaynağından yayılan fotonlarla örnek-matriks kristalleri bombardıman edildiğinde matriks molekülleri hemen uyarılır ve enerjisini komşu analit moleküllerine kontrollü bir şekilde aktararak örnek molekülleriyle birlikte gaz fazına geçer ve bazı analit ve matriks molekülleri bu işlem esnasında iyonlaşır. Gaz fazındaki iyonlar, elektriksel bir alan uygulanarak uçuş zamanlı kütle analizörüne (TOF) doğru hızlandırılır. MALDI kütle spektrumunda pozitif iyon modunda sadece radikal molekül katyonları, protonlanmış moleküler iyonlar ve katyonize moleküler iyonlar gözlenir [106].

3.4. Isısal Karakterizasyon

3.4.1. Termogravimetrik Analiz (TGA)

Elde edilen polimerlerin ısısal kararlılıklarının incelenmesi TGA/DTG Ekstar 6000 termogravimetrik analiz sistemi kullanılarak yapılmıştır. Toz halindeki polimer örnekler termal analizörün platin kefesine 5-10 mg ağırlığında konup, laboratuvar sıcaklığından 550 °C'e kadar ısıtılmış ve sıcaklıkla - % ağırlık değişimi kaydedilmiştir. Çalışmalar azot gazı

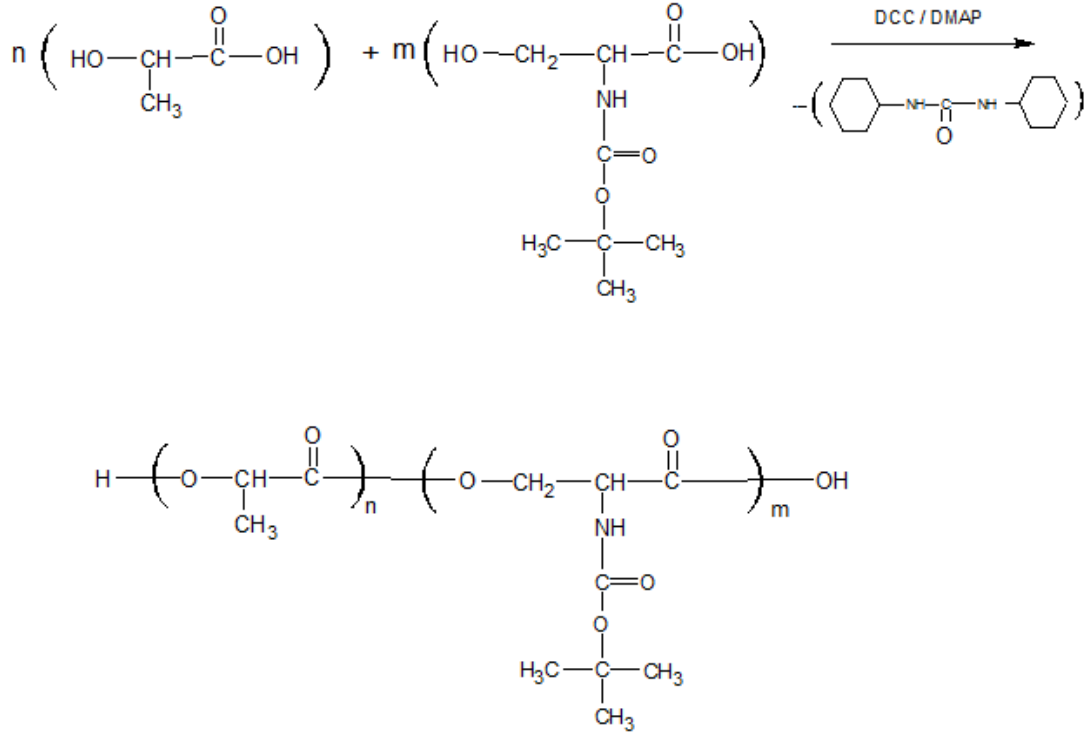
atmosferinde 10 °C/dakika ısıtma hızı ile yapılmıştır. Sistem oda sıcaklığından 1200 °C'ye kadar çıkabilmektedir. Sonuçlar; TGA termogramları ve bu termogramların türevleri alınarak DTG eğrileri şeklinde değerlendirilmiştir.

3.4.2. Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC)

DSC çalışmaları Bahr DSC 302 model diferansiyel taramalı kalorimetre ile yapılmıştır. 5-10 mg ağırlığındaki örnekler alüminyum örnek kaplarında tartılıp alüminyum kapak ile kapatılarak kapsül oluşturmak için preslenmiştir. Referans olarak alüminyum örnek kapları kapağı ile birlikte preslenerek kullanılmıştır. Isıtma işlemi azot atmosferinde 10 °C/dakika ısıtma hızı ile yapılmıştır.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

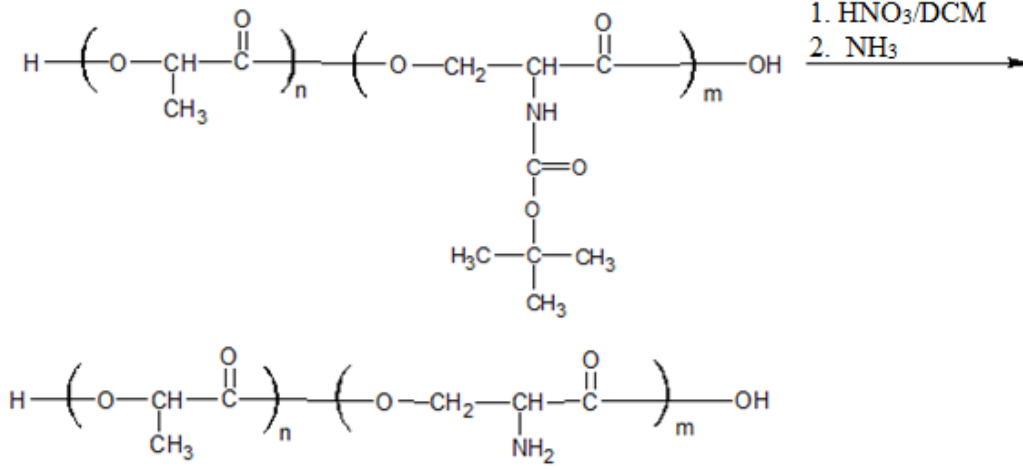
Bu çalışmada, değişik mol oranlarında amin yan grubu taşıyan poliester yapısındaki poli(d,l-laktik asit-ko-serin-NH₂) (PLA-SERAm) kopolimerlerinin sentezi amaçlanmıştır. İki aşamalı sentez çalışmasında; ilk aşamada laktik asit (LA) ve amin grubu korunmuş olan N-boc-d-serin (boc-serin) çıkış monomerleri kullanılarak kondenzasyon polimerizasyonu ile poli(d,l-laktik asit-ko-boc-d-serin) (PLA-SER) kopolimerleri sentezlenmiştir (Şekil 4.1). Boc-serin yüzdesi (% mol) 5, 10, 15, 20, 25 ve 50 olan PLA-SER kopolimerlerin karakterizasyonu FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-ap-NMR, MALDI-TOF-MS, TGA ve DSC çalışmaları yapılarak tamamlanmıştır.



Şekil 4.1. Poli(d,l-laktik asit-ko-boc-d-serin) kopolimerinin sentezi.

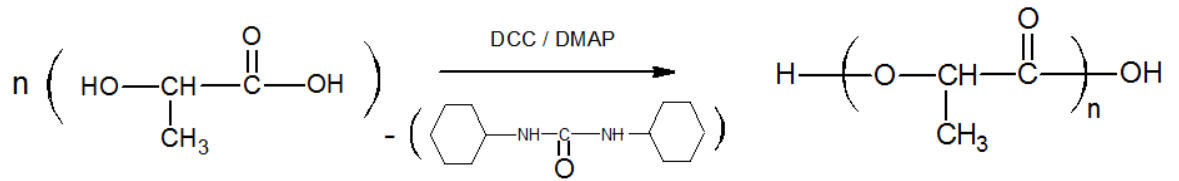
PLA-SER kopolimerlerinin boc-serin tekrarlanan grupları üzerindeki ter-bütoksi karbonil gruplarının nitrik asit ile nitroliz (Şekil 4.2) edilerek uzaklaştırıldığı ikinci aşamada hedeflenen poli(d,l-laktik asit-ko-serin-NH₂) (PLA-SERAm) kopolimerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Nitroliz sonucu kopolimerlerin yan gruplarında değişik oranlarda serbest aminler oluşturulmuştur. Amin (-NH₂) yan grup içeren ve yüzdesi (serin-NH₂, %

mol) 5, 10, 15, 20, 25 ve 50 olan PLA-SERAm kopolimerlerin karakterizasyonu FT-IR, ¹H-NMR ve MALDI-TOF-MS çalışmaları yapılarak tamamlanmıştır.



Şekil 4.2. Poli(d,l-laktik asit-*ko*-*boc*-d-serin) kopolimerinin nitrolizi ile poli(d,l-laktik asit-*ko*-serin-NH₂) kopolimerinin elde edilmesi.

PLA-SER ve PLA-SERAm kopolimerlerin karakterizasyonuna referans olması açısından aynı reaksiyon yöntemi ile (Şekil 4.3) poli(laktik asit) homopolimeri de sentezlenip çalışmalarda kullanılmıştır.

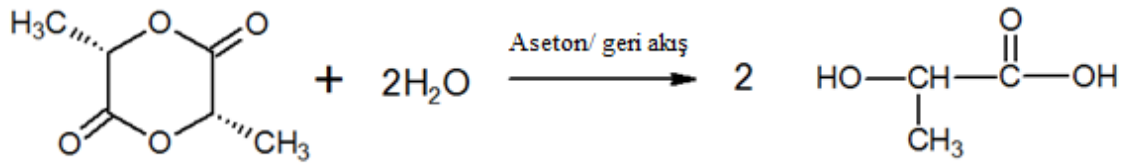


Şekil 4.3. Poli(d,l-laktik asit) sentezi.

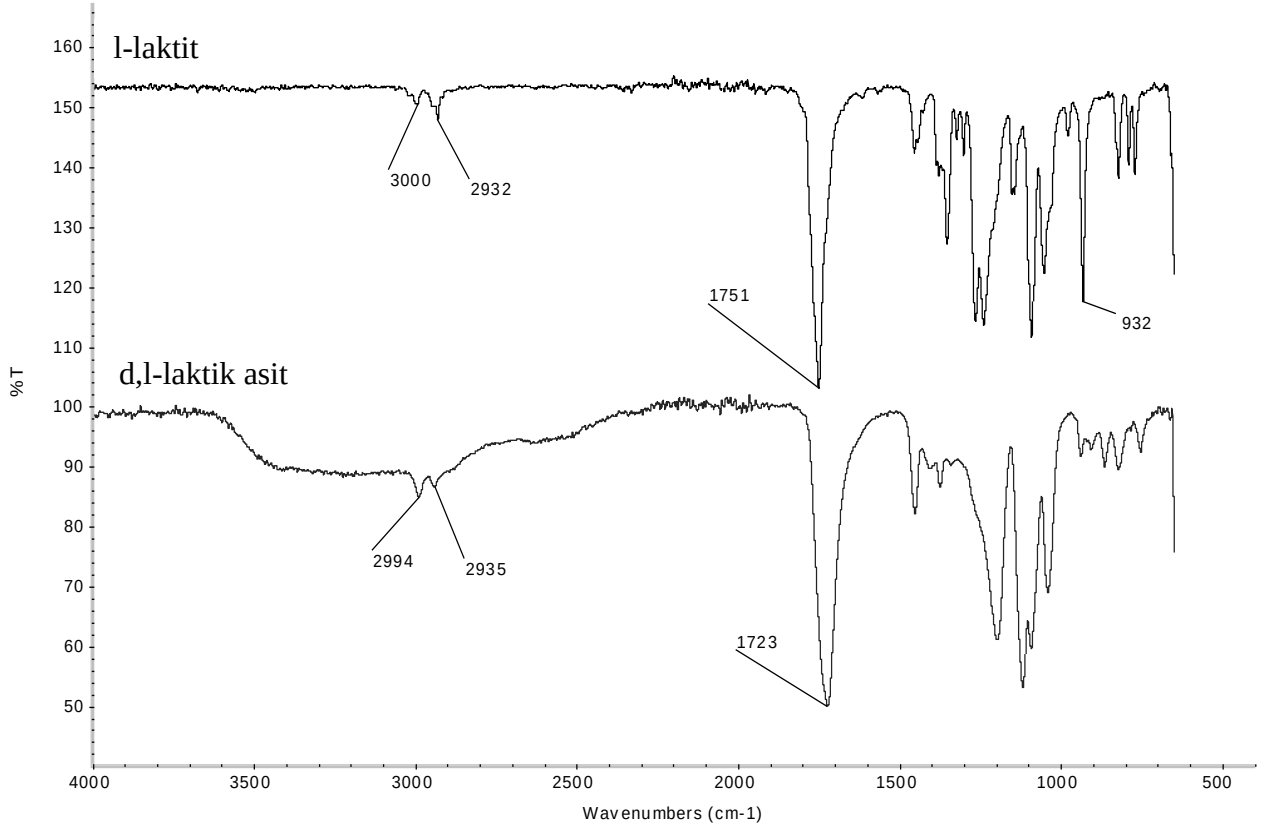
4.1. PLA ve PLA-SER Kopolimerlerinin Spektroskopik Karakterizasyonu

4.1.1. Laktit Molekülünün Hidrolizi ile Hazırlanan Laktik Asidin FT-IR İncelemesi

Polilaktik asit ve kopolimerlerinin sentezinde kullanılan ve ticari d,l-laktik asit birçok safsızlık içermektedir. Bu safsızlıklardan gelen etkileri azaltmak için sentezlerde l-laktidin halka açılması ile elde edilen d,l-laktik asit monomeri kullanılmıştır (Şekil 4.4). Şekil 4.5'te laktit molekülünün hidrolizi ile elde edilen d,l-laktik asit molekülünün FT-IR spektrumları görülmektedir.



Şekil 4.4. l-laktit molekülünün hidrolizi ile laktik asit oluşumu.



Şekil 4.5. l-laktit ve hidroliz sonucu elde edilen laktik asidin FT-IR spektrumu.

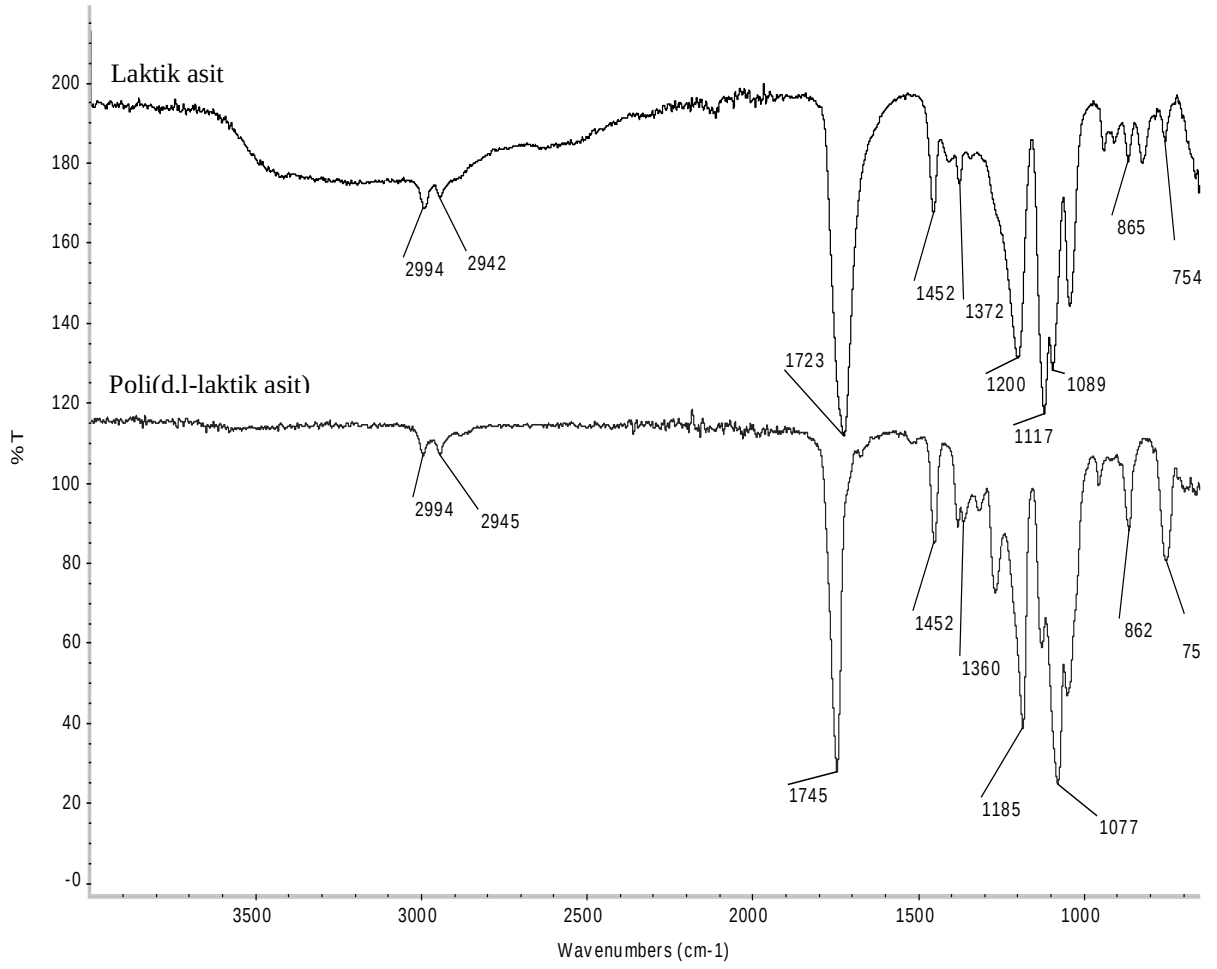
Spektrumda (Şekil 4.5), laktit ve hidroliz ile elde edilen laktik asidin 3000-2930 cm^{-1} aralığında C-H gerilme titreşimleri ve 1750 cm^{-1} civarında karbonil gerilmesi gözlenmektedir. Laktik asidin spektrumunda gözlenen 3500- 2400 cm^{-1} yayvan band karboksi ve hidroksi uç gruplarının oluştuğunu yani laktit molekülünün hidroliz olduğunu göstermektedir. Ayrıca l-laktidin spektrumunda görülen 932 cm^{-1} deki keskin bandın (laktidin halka içindeki C-H bağının spesifik piki) laktik asidin spektrumunda kaybolmuş olması halkanın açıldığının ve laktik aside geçildiğinin kanıtıdır [107].

4.1.2. Poli(d,l-laktik asit) Homopolimerinin FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -apt Analizi

4.1.2.a. FT-IR Karakterizasyonu

d,l-laktik asitin DCC/DMAP katalizörlüğünde polimerleşmesi sonucu elde edilen poli(d,l-laktik asit) (PLA) homopolimerinin FT-IR spektrumu Şekil 4.6' da verilmiştir.

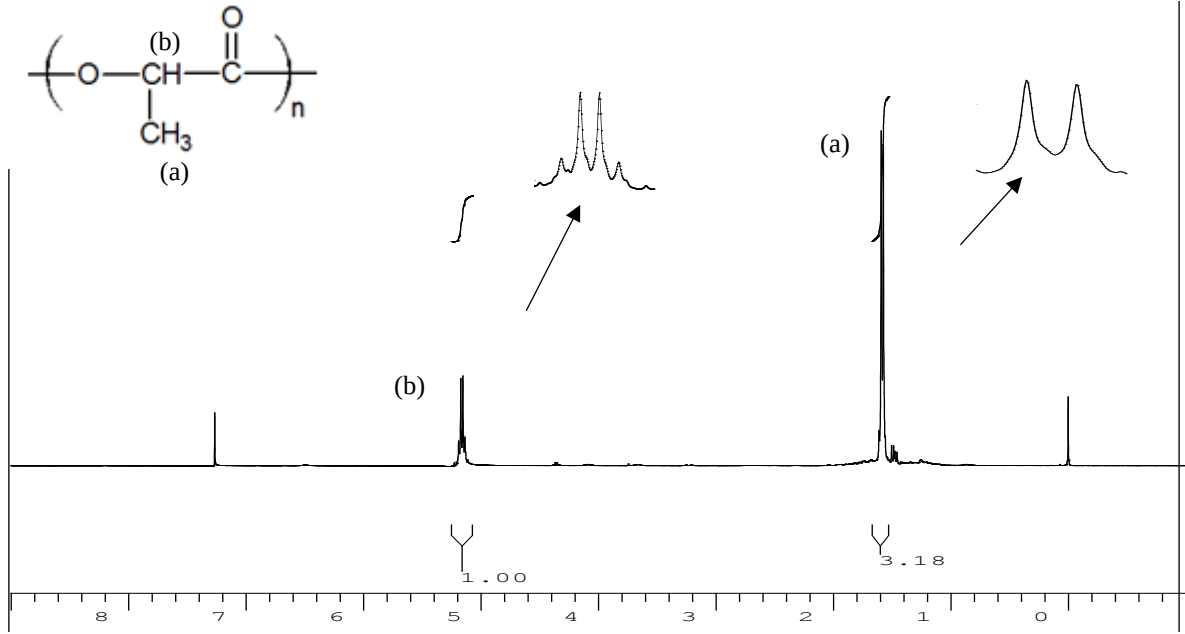
Spektrumda görüldüğü gibi laktik asitteki karboksilik asit grubundan kaynaklanan 3640-2500 cm^{-1} aralığındaki geniş yayvan band poli(d,l-laktik asit)' in spektrumunda kaybolmuştur. Bu durum kondenzasyon polimerizasyonu sonucu monomerin karboksi ve hidroksi uç gruplarının harcanmış olduğunu göstermektedir. PLA' nın C-H simetrik ve asimetrik gerilme titreşimleri sırasıyla 2994 ve 2945 cm^{-1} de gözlenirken, CH_3 bükülme titreşimleri 1372 cm^{-1} de gözlenmiştir. Monomerde 1723 cm^{-1} de gözlenen C=O gerilme bandı polimerleşme sonucu 1745 cm^{-1} e kaymıştır. Ayrıca 1185 ve 1077 cm^{-1} de C-O-C asimetrik ve simetrik gerilme titreşimlerinin gözlenmesi esterleşme reaksiyonunun olduğunu kanıtlar.



Şekil 4.6. Laktik asit ve poli(d,l-laktik asit)' in FTIR spektrumları.

4.1.2.b. ¹H-NMR ve ¹³C-apt-NMR Karakterizasyonu

Poli(d,l-laktik asit)' te kimyasal çevreleri farklı iki tür proton bulunmaktadır. Metin (**CH**) protonu 5,28-5,06 ppm kimyasal kayma aralığında dörde bölünmüş şekilde gözlenirken, metil protonları ise (**CH₃**) 1,64-1,54 ppm kimyasal kayma aralığında ikiye bölünmüş olarak gözlemlenmiştir (Şekil 4.7). Yapının integrasyon değerleri incelendiğinde CH proton miktarı faktör olarak bir alındığında CH₃ hidrojenlerinin miktarı 3,18 olarak bulunmuştur [108]. Spektrumda -OH ve -COOH gruplarının gözlenememesi kondenzasyon polimerizasyonunda kullanıldığını göstermektedir. Uç gruplardaki -OH ve -COOH grupları çok az olduğu için gözlenememiştir.

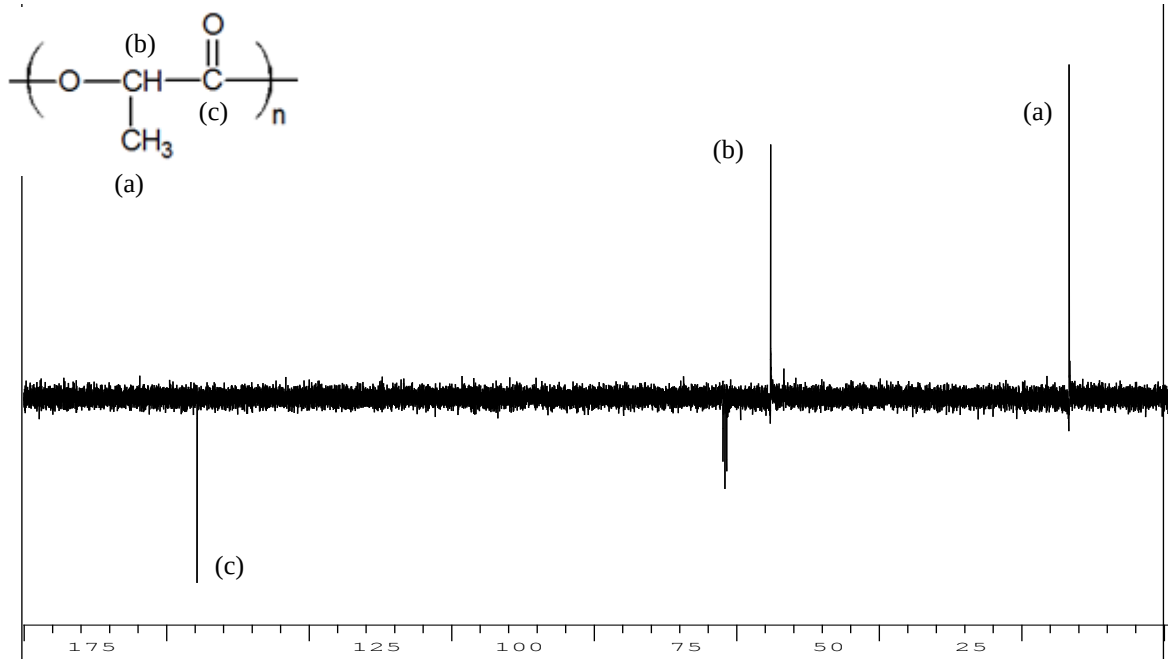


Şekil 4.7. Poli(d,l-laktik asit)' in CDCl_3 çözücüsünde alınan ^1H -NMR spektrumu.

Poli(d,l-laktik asit) polimerinde kimyasal çevreleri farklı üç adet karbon atomu bulunmaktadır. Şekil 4.8' de görülen PLA' nın ^{13}C -Apt spektrumundaki kimyasal kayma değerleri Çizelge 4.1' de verilmiştir. CDCl_3 çözücüsünde alınan ^{13}C -apt NMR spektrumunda; metil karbonu 16.87 ppm de gözlenirken metin karbonu 69.02 ppm değerinde gözlenmiştir. Karbonil karbonunun kimyasal kayma değeri ise 169.7 ppm dir.

Çizelge 4.1. Poli(d,l-laktik asit)'in ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri.

Karbon atomları	Kimyasal kayma değerleri (ppm)
Metil karbonu (CH_3)	16,87
Metin karbonu (CH)	69,02
Karbonil karbonu (CO)	169,7
CDCl_3 karbonu	76,96 (3 lü pik)

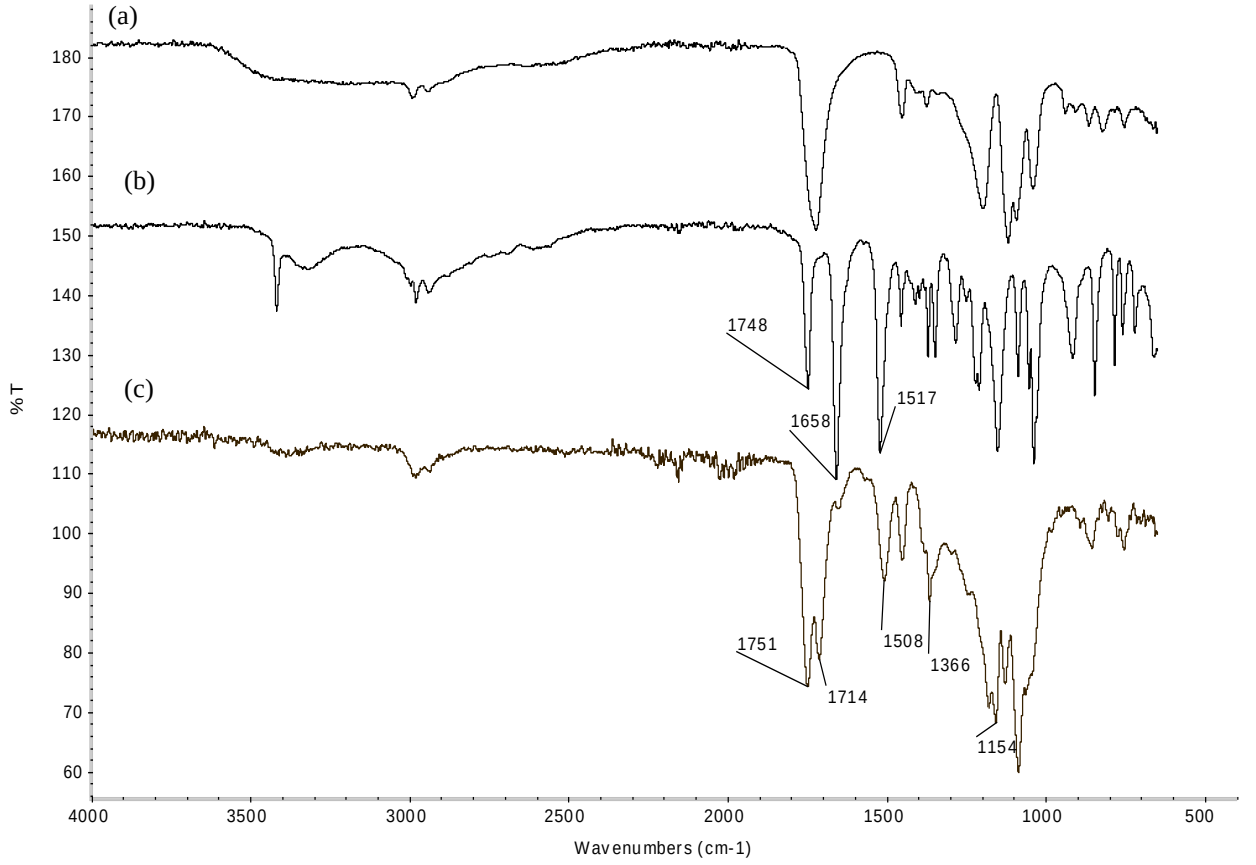


Şekil 4.8. Poli(d,l-laktik asit)' in ^{13}C -Apt spektrumu.

4.1.3. PLA-SER Kopolimerlerinin FT-IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Analizi

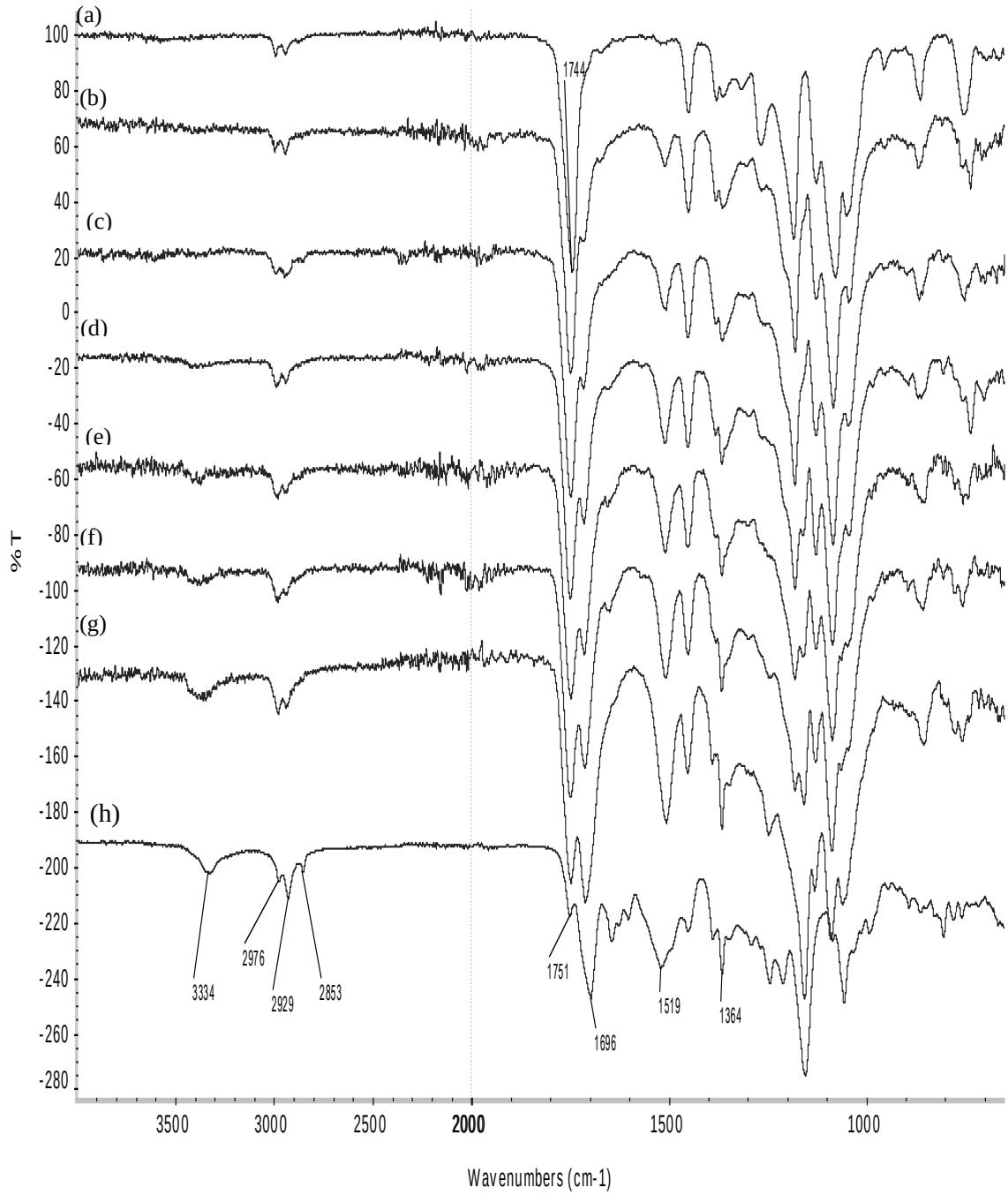
4.1.3.a. FT-IR Karakterizasyonu

Şekil 4.9' da laktik asit, boc-serin ve molce %25 boc-serin içeren kopolimerin FT-IR spektrumları verilmiştir. Poliesterleşme reaksiyonu sonucu laktik asitteki karboksilik asit grubuna ait $3640\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki geniş yayvanlık ve 3200 cm^{-1} civarı geniş OH bandı, boc-serinin karboksi ve hidroksi bölgesi pikleri, poli(d,l-laktik asit-ko-boc-d-serin) spektrumunda kaybolmuştur. Polimerizasyon sonucu monomerlerin karboksi ve hidroksi grupları harcanmıştır. Laktik asit ve boc-serinin karboksilik asit karbonil titreşimleri 1751 cm^{-1} de gözlenirken koruma grubundan gelen amit karbonili ise 1714 cm^{-1} de gözlenmiştir. boc-serin monomerinde gözlenen 3421 cm^{-1} deki NH gerilme bandı, kopolimerde boc-serin yüzdesi arttıkça 3334 cm^{-1} dalga sayısında gözlenmiştir.



Şekil 4.9. (a) laktik asit, (b) N-boc-d-serin ve (c) PLA25SER kopolimerinin FT-IR spektrumları.

Şekil 4.10' da; PLA, PLA5SER, PLA10SER, PLA15SER, PLA20SER, PLA25SER, PLA50SER ve poli(serin ester)'in FT-IR spektrumları görülmektedir. Yapıdaki N-boc-d-serin bileşimi arttıkça 1710 cm^{-1} bölgesinde gözlenen ter-boc grubuna ait amit karbonil bandı ve 1520 cm^{-1} de gözlenen NH bükülme bandı şiddetlerinde artış gözlenmiştir. Ayrıca artan ko-monomer yüzdesi ile 3334 cm^{-1} bölgesinde NH gerilme titreşimleri daha net gözlenmeye başlamıştır.

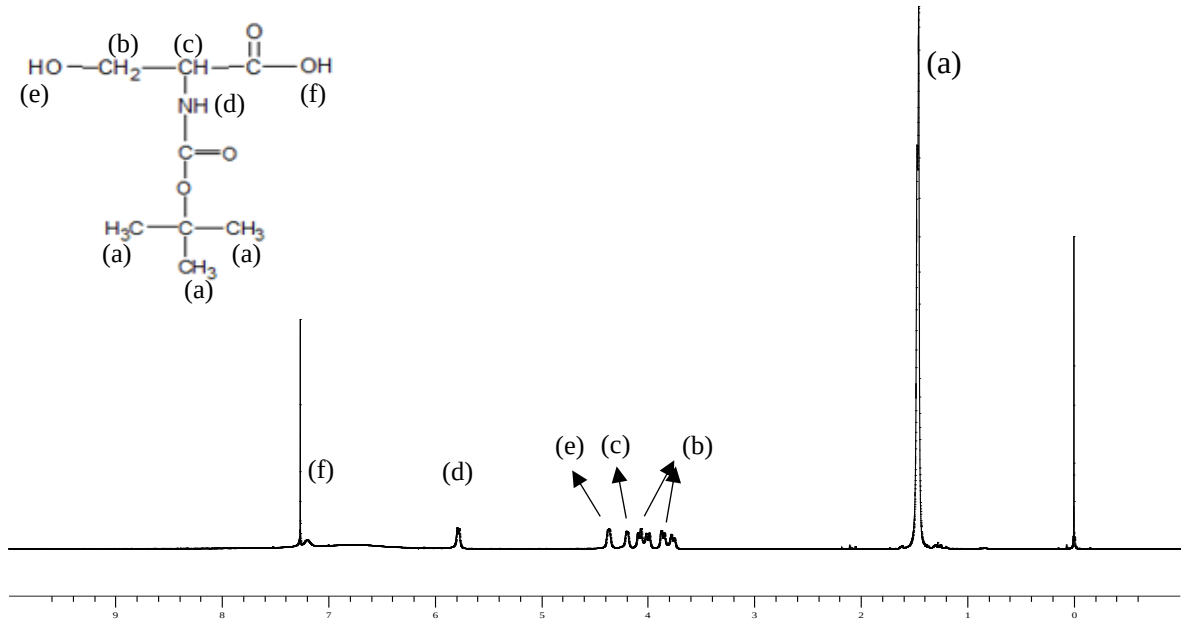


Şekil 4.10. (a) PLA, (b) PLA5SER, (c) PLA10SER, (d) PLA15SER, (e) PLA20SER, (f) PLA25SER, (g) PLA50SER kopolimerlerinin ve (h) poli(serin ester)' in FT-IR spektrumu.

4.1.3.b. ^1H -NMR ve ^{13}C -apt-NMR Analizi

PLA-SER kopolimerlerin NMR spektrumlarını açıklamak için N-boc-d-serin monomerinden ^1H -NMR ve ^{13}C -apt-NMR spektrumları kaydedilip Şekil 4.11' de verilmiştir. 1.56-1.36 ppm kimyasal kayma değerinde (a) ter-boc grubunun CH_3 (metil)

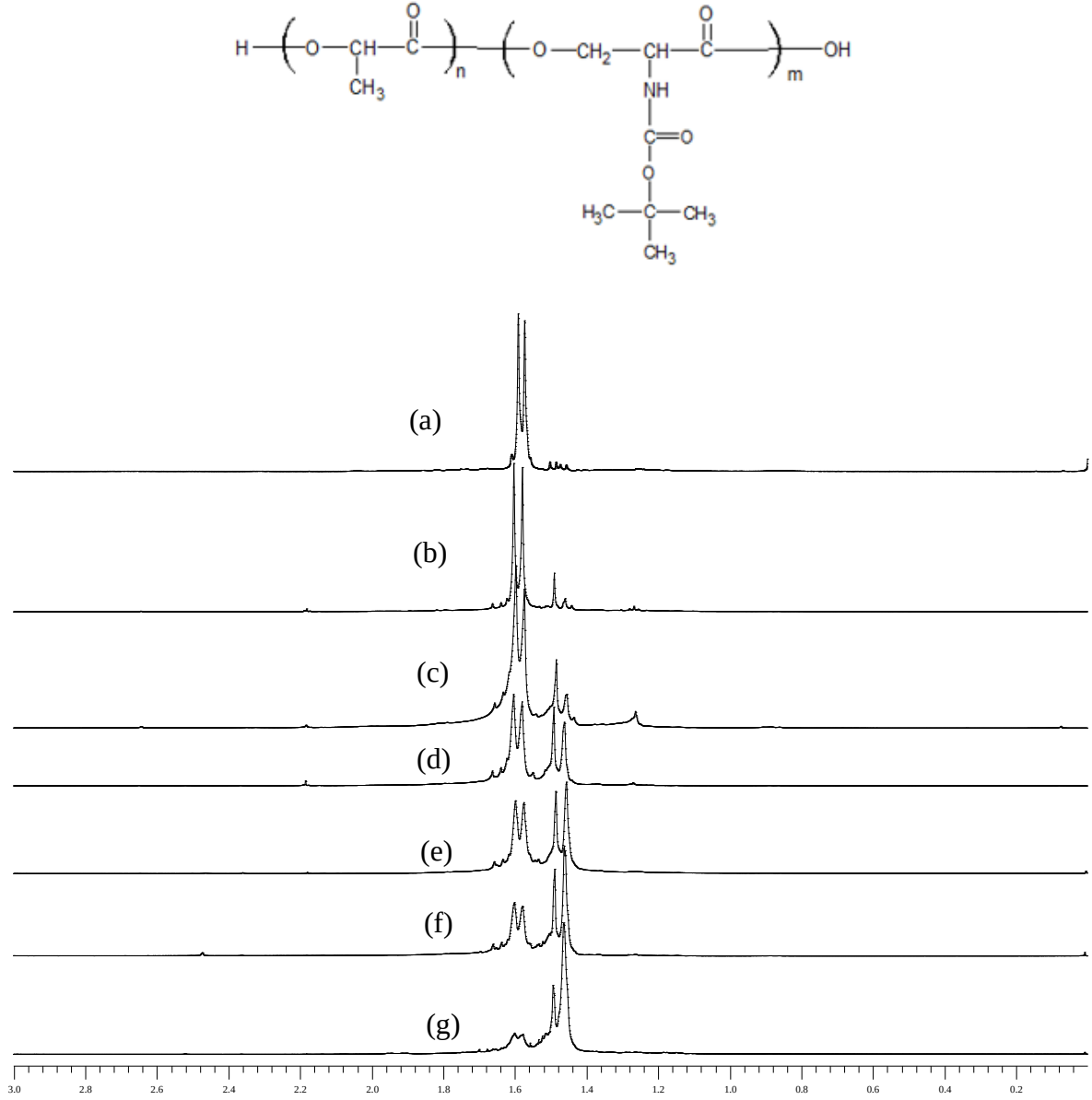
protonları gözlenmektedir. 4.14-3.72 ppm değerleri arasında (b) N-boc-d-serinin dimer halinde bulunmasından dolayı gözlenen simetrik iki tane pik CH_2 (metilen) protonlarına aittir. 4.25-4.15 ppm kimyasal kayma değerleri (c) arasında CH (metin) protonu gözlenirken, 4.43-4.32 ppm aralığında (e) OH protonu ve 5.84-5.74 ppm aralığında NH (amit) protonu gözlenir. 7.26-7.15 ppm aralığında gözlenen pik ise COOH protonuna aittir [109].



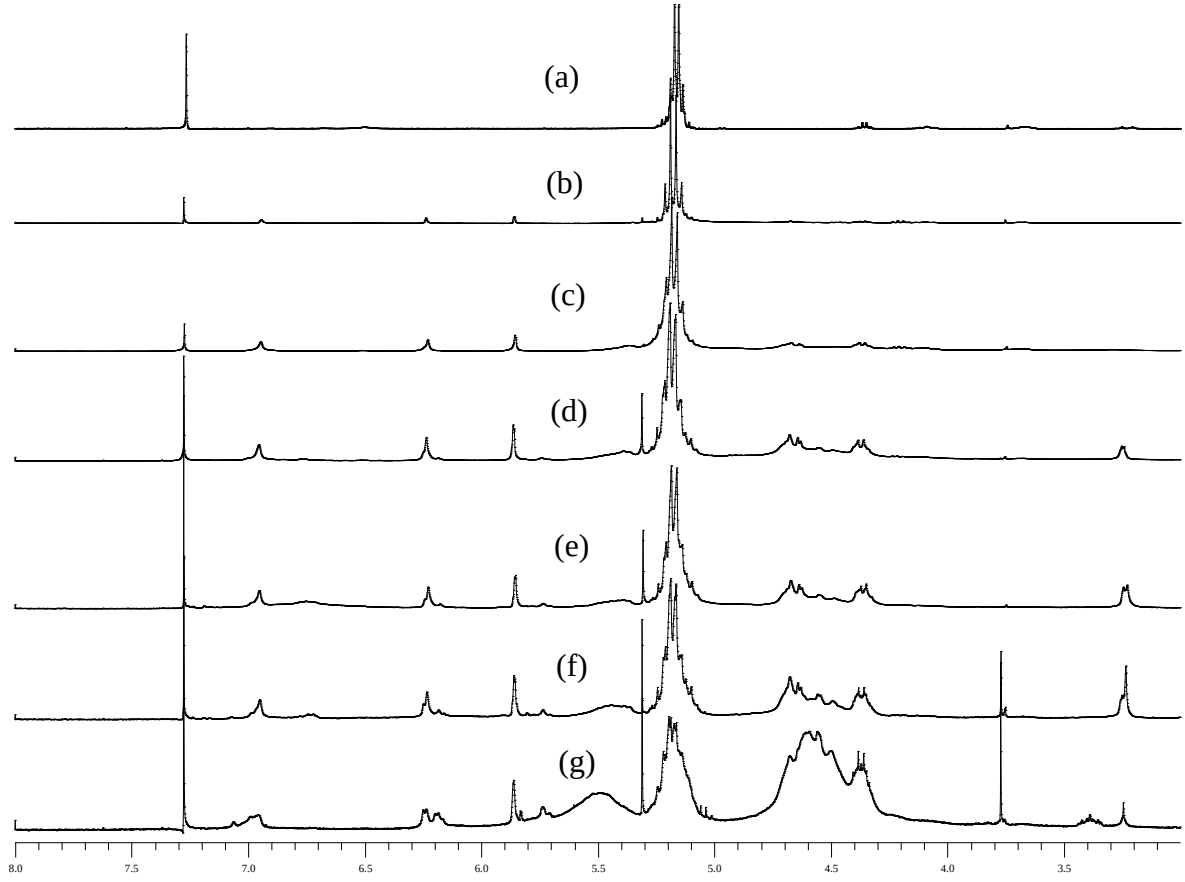
Şekil 4.11. N-boc-d-serinin ^1H -NMR spektrumu.

PLA5SER, PLA10SER, PLA15SER, PLA20SER, PLA25SER ve PLA50SER kopolimerlerin ve referans olarak PLA homopolimerin ^1H -NMR spektrumları Şekil 4.12 ve 4.13' te iki ayrı aralıkta verilmiştir. Spektrumda 7.26 ve 1.5 ppm kimyasal kayma değerlerinde gözlenen pikler çözücü olarak kullanılan CDCl_3 çözücüsünden gelen atık proton ve su molekülü protonuna aittir. Spektrumları Şekil 4.12-13' te verilen kopolimerlerin ^1H -NMR spektrumları farklı kopolimer oranlarındaki poli(d,l-laktik asit-ko-boc-d-serin) kopolimerlerinin ^1H -NMR spektrumlarının kimyasal kayma değerleri Çizelge 4.2' de verilmiştir. PLA-SER kopolimerlerin spektrumlarında görüldüğü gibi boc-serin monomeri yüzdesi arttıkça 1.52-1.36 ppm aralığında görülen ter-bütoksi grubunun metil (CH_3) proton sinyali artış göstermektedir. Yine aynı şekilde boc-serin yüzdesi arttıkça

4.43-4.27 ppm ve 4.77-4.43 ppm kimyasal kayma değerlerinde gözlenen CH₂ ve CH proton sinyallerinin şiddeti artmaktadır. 5.59-5.32 ppm aralığında yayvan amit protonu oluşmaya başlayarak artış göstermekte ve poliestерleşme sonucu uç gruplar azaldığı için hidroksi ve karboksi hidrojeni pikleri gözlenememiştir.



Şekil 4.12. (a) PLA, (b) PLA5SER, (c) PLA10SER, (d) PLA15SER, (e) PLA20SER, (f) PLA25SER, (g) PLA50SER' in 3-0 ppm aralığındaki ¹H-NMR spektrumları.



Şekil 4.13. (a) PLA, (b) PLA5SER, (c) PLA10SER, (d) PLA15SER, (e) PLA20SER, (f) PLA25SER, (g) PLA50SER kopolimerinin 8-3 ppm aralığındaki ^1H -NMR spektrumları.

Çizelge 4.2. Poli(*d,l*-laktik asit-ko-boc-*d*-serin) kopolimerinin ^1H -NMR kimyasal kayma değerleri.

<i>Hidrojen Atomları</i>	<i>Kimyasal kayma değerleri (ppm)</i>
CH_3 (laktik asit)	1.64-1.54
CH_3 (ter-boc)	1.52-1.36
CH_2	4.43-4.27
CH	4.77-4.43
CH (laktik asit)	5.28-5.06
NH	5.59-5.32

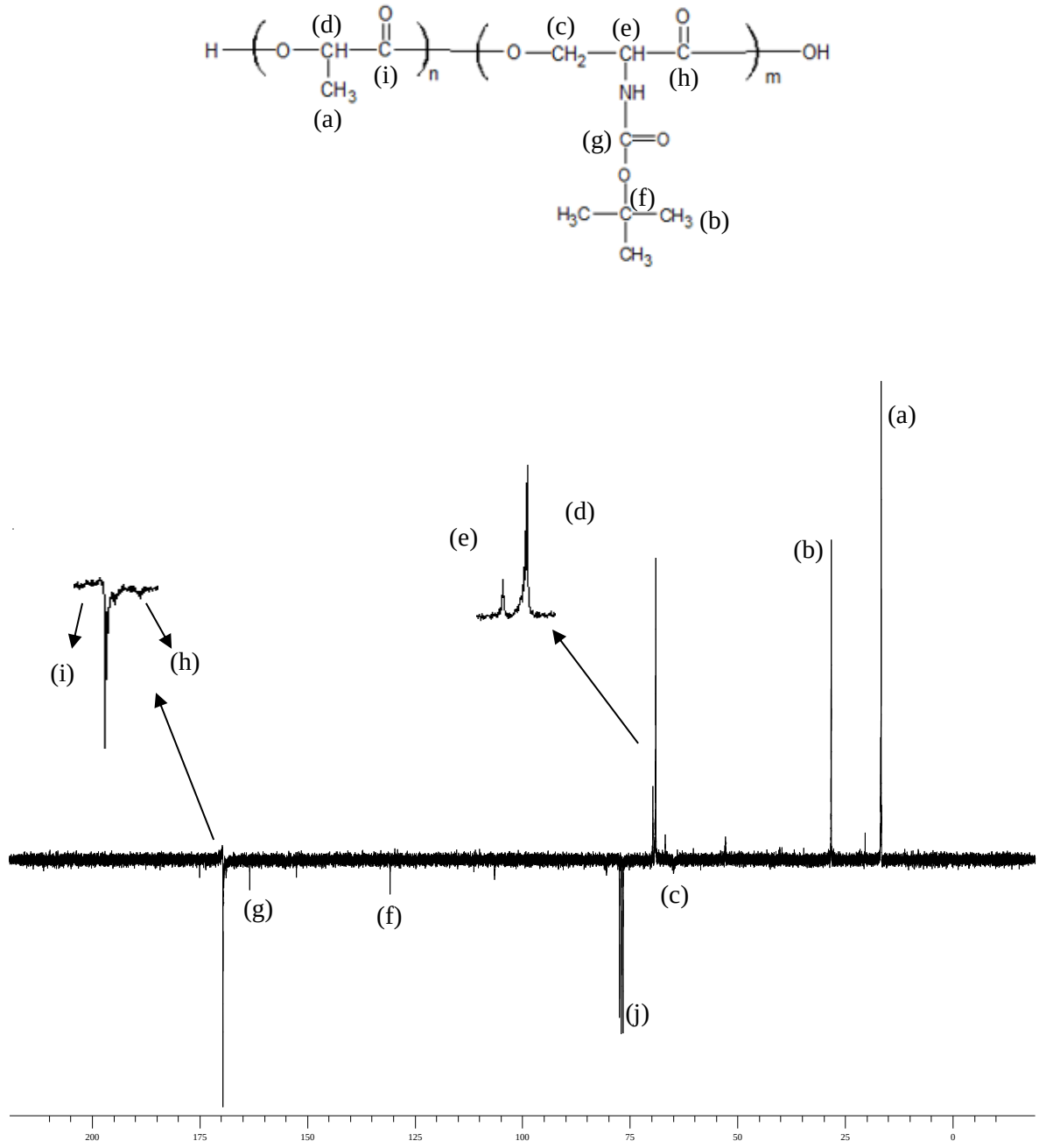
Çizelge 4.3' te ise PLA, PLA5SER, PLA10SER, PLA15SER, PLA20SER, PLA25SER ve PLA50SER için teorik olarak hesaplanan ve deneysel olarak bulunan laktik asitin CH protonu, CH_3 protonu ve boc-serinden gelen ter-bütoksi grubuna ait CH_3 protonlarının

integrasyon değerleri verilmiştir. Laktik asitten gelen metin protonu (**CH**) pik alanı faktör olarak 1 alındığında, laktik asit **CH₃** protonları ve ter-boc **CH₃** protonları Çizelge 4.3' te verilen değerleri almaktadır. Sentezlenmek istenen kopolimer oranları %50 serin yüzdesine kadar teorik değerlerle yaklaşık aynı sonucu göstermiştir. PLA50SER kopolimerinde görülen ter-boc grubu **CH₃** protonları şiddetinin beklenenden daha düşük olması ise bu bileşimdeki kopolimerin molce daha az N-boc-d-serin içerdiğini gösterir.

Çizelge 4.3. *PLA, PLA5SER, PLA10SER, PLA15SER, PLA20SER, PLA25SER ve PLA50SER kopolimerlerin ¹H-NMR piklerinin integrasyon oranları.*

	CH (LA)	CH₃ (LA)	CH₃ (ter-boc)	Teorik CH (LA)/ CH₃ (LA)/ CH₃ (ter-boc) oranı
PLA	1	3.18	-	1/3/-
PLA5SER	1	3.3	0.5	1/3/0.47
PLA10SER	1	3.3	0.9	1/3/1
PLA15SER	1	3	1.6	1/3/1.59
PLA20SER	1	3.2	2.4	1/3/2.25
PLA25SER	1	3	2.7	1/3/3
PLA50SER	1	3.1	8.2	1/3/9

Şekil 4.14'te verilen PLA-SER kopolimerine ait ¹³C-apr-NMR spektrumunda; yapıdaki farklı kimyasal çevrelere ait karbon atomlarının kimyasal kayma değerleri incelenmiş ve Çizelge 4.3' te verilmiştir. Çizelge ve spektrumda görüldüğü gibi laktik asitin **CH₃** karbonu 16.87 ppm de gözlenirken, serin monomerinden gelen ter-boc grubu **CH₃** karbonları 26.61 ppm değerinde gözlenmiştir. Serin monomerinden gelen **CH₂**, **CH** ve tersiyer karbon atomları ve laktik asidin **CH** karbonu sırasıyla; 64.77 ppm, 69.90 ppm, 80.33 ppm ve 69.02 ppm kimyasal kayma değerlerinde gözlenmiştir. Laktik asidin karbonil karbonu ve serinin karbonil karbonu ise sırasıyla 169.64 ppm ve 169.40 ppm de gözlenirken, amit karbonil karbonu 163.34 ppm kimyasal kayma değerinde gözlenmiştir.



Şekil 4.14. PLA-SER kopolimerinin ¹³C-ap-NMR spektrumu (j: 76.72 ppm CDCl₃).

Çizelge 4.3. PLA-SER kopolimerinin ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri.

<i>Karbon atomları</i>	<i>Kimyasal kayma değerleri (ppm)</i>
(a)CH ₃ (LA)	16.87
(b)CH ₃ (ter-boc)	28.61
(c)CH ₂	64.77
(d)CH (LA)	69.02
(e)CH (serin)	69.90
(f)C (ter-boc)	80.33
(g)C=O (amit karbonil karbonu)	163.34
(h)C=O (serinin karbonil karbonu)	169.40
(i)C=O (LA karbonil karbonu)	169.64

4.1.4. PLA Homopolimer ve PLA-SER Kopolimerlerinin MALDI-Kütle Spektroskopisi ile İncelenmesi

PLA ve molce %5-50 N-boc-d-serin içeren PLA-SER kopolimerlerin MALDI-kütle spektrumları kaydedilip Şekil 4.15-21’de verilmiştir. Dihidroksibenzoik asit (DHB) matriksinin kullanıldığı çalışmada örnekler damla kurutma yöntemiyle hazırlanmıştır. Polimerlerin MALDI-kütle spektrumlarında gözlenen piklerin m/z değerlerinden polimerlerin tekrarlanan grupları izlenmiş ve sayıca-ortalama molekül ağırlığı (M_n), ağırlıkça-ortalama molekül ağırlığı (M_w), z-ortalama molekül ağırlığı (M_z) ve heterojenlik indeksi (PDI) değeri belirlenmiştir (Çizelge 4.4).

PLA-SER kopolimerlerin bileşenlerinden biri olan LA tekrarlanan gruplarına referans olması için PLA homo-polimerinin MALDI-kütle spektrumu kaydedilmiş ve Şekil 4.15’te verilmiştir. Spektrumda izlenen pozitif iyon pikleri arasındaki fark, tekrarlanan monomerik LA grubunun molekül kütlesi (72 g/mol) ile aynı değerde gözlenmiştir. Osaka ve ark. yaptığı çalışmada, ESI-MS ve MALDI spektrumlarında PLA polimerinin tekrarlanan iyon piklerinin arasındaki farkı 72 olarak belirlemiştir [110].

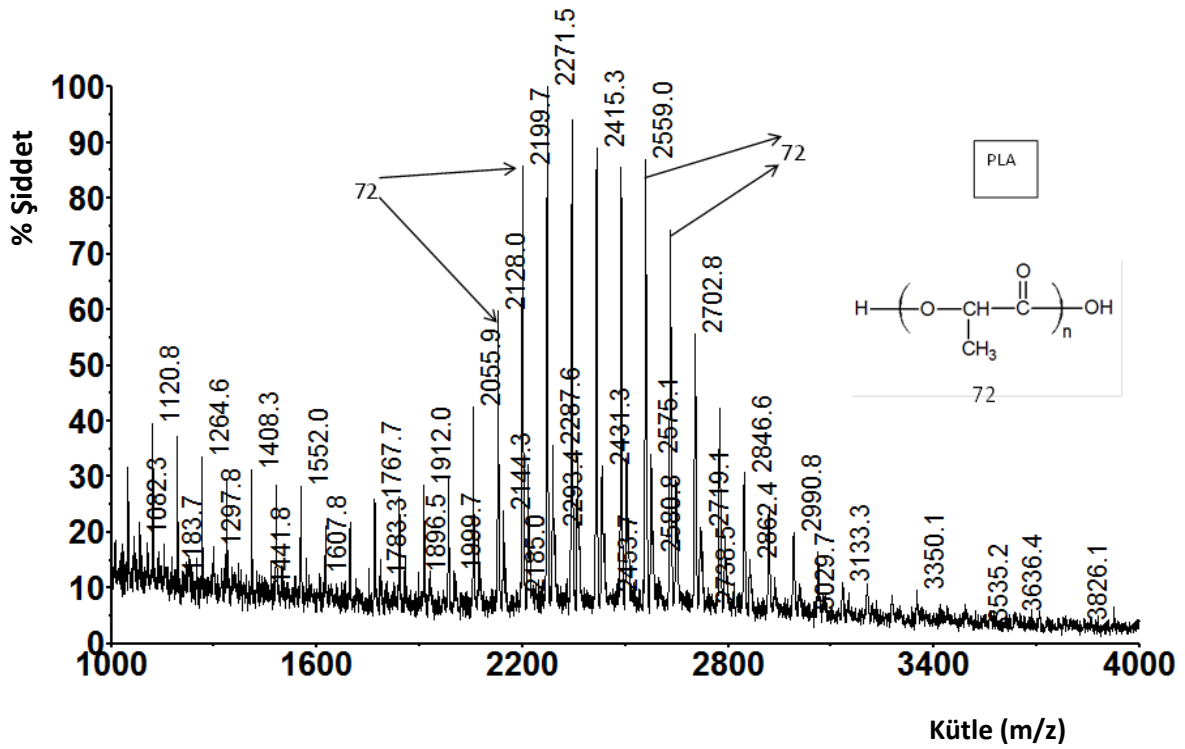
PLA-SER kopolimerlerin MALDI-kütle spektrumları (Şekil 4.16-21) pozitif iyon pikleri arasındaki fark incelendiğinde LA ve N-boc-d-serin tekrarlanan gruplarının molekül

kütlelerini verdiği belirlenmiştir. LA ve N-boc-d-serin monomerik grupların molekül kütleleri 72 ve 187 g/mol dür. Şekil 4.21’ de verilen PLA50SER kopolimerin spektrumunda LA ve boc-serin tekrarlanan grubundan gelen pozitif iyon pikleri arasındaki kütle farkları net bir şekilde gözlenmektedir. PLA-SER kopolimerlerin kütle spektrumları PLA polimerinin kütle spektrumundan daha karmaşık çıkmıştır. Bunun karmaşıklığının nedeni; iki farklı tekrarlanan monomerik grup içeren kopolimerlerin zincir yapılarında farklı sayıda N-boc-d-serin veya LA tekrarlanan grupları içermesi, halkalaşma ve polimer zincirlerine H^+/Na^+ gibi iyonların takılmış olması sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir.

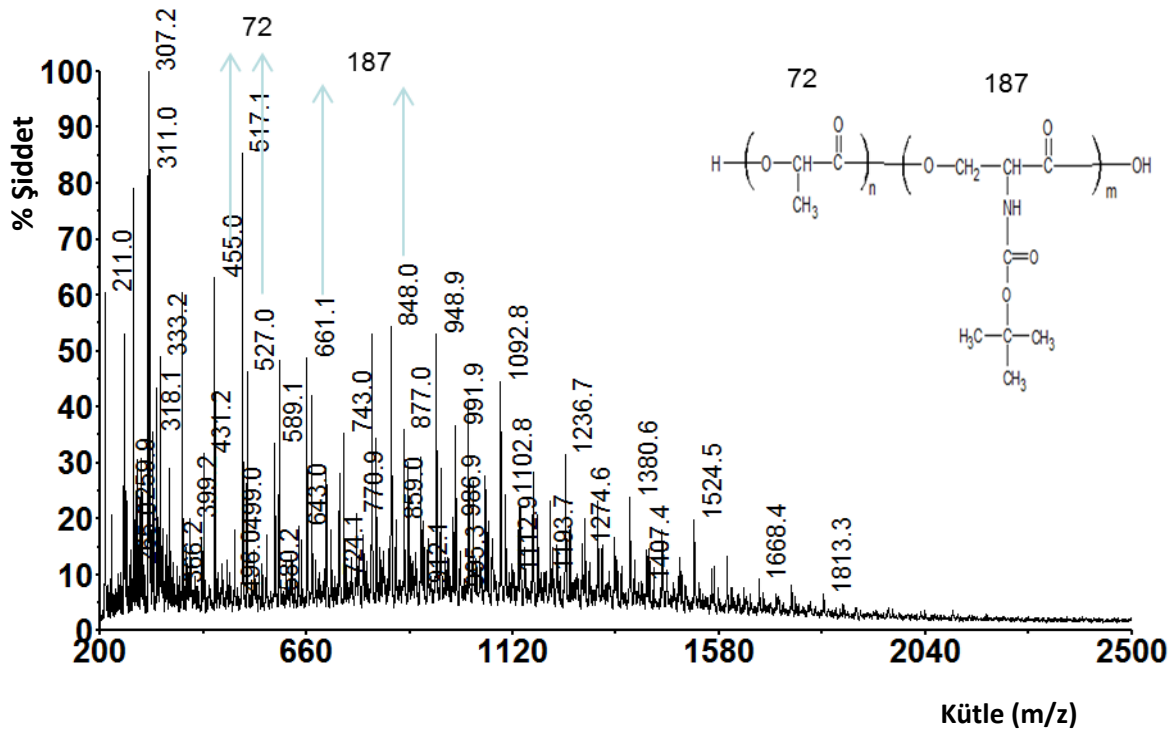
PLA-SER kopolimerlerin MALDI-kütle spetrumlarından elde edilen önemli sonuçlardan biri de sentezlenen kopolimerlerin M_n , M_w , M_z ve PDI değerlerinin belirlenmesidir. Çizelge 4.4’ te görüldüğü gibi PLA-SER kopolimerlerin M_n değerleri 850-1000 aralığında, M_w değerleri 1080-1190, M_z değerleri 1240-1330 ve PDI değerleri 1,19-1,29 aralığında olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 4.4. PLA homopolimerinin ve PLA-SER kopolimerlerin molekül ağırlıkları ve heterojenlik indeks (PDI) değerleri.

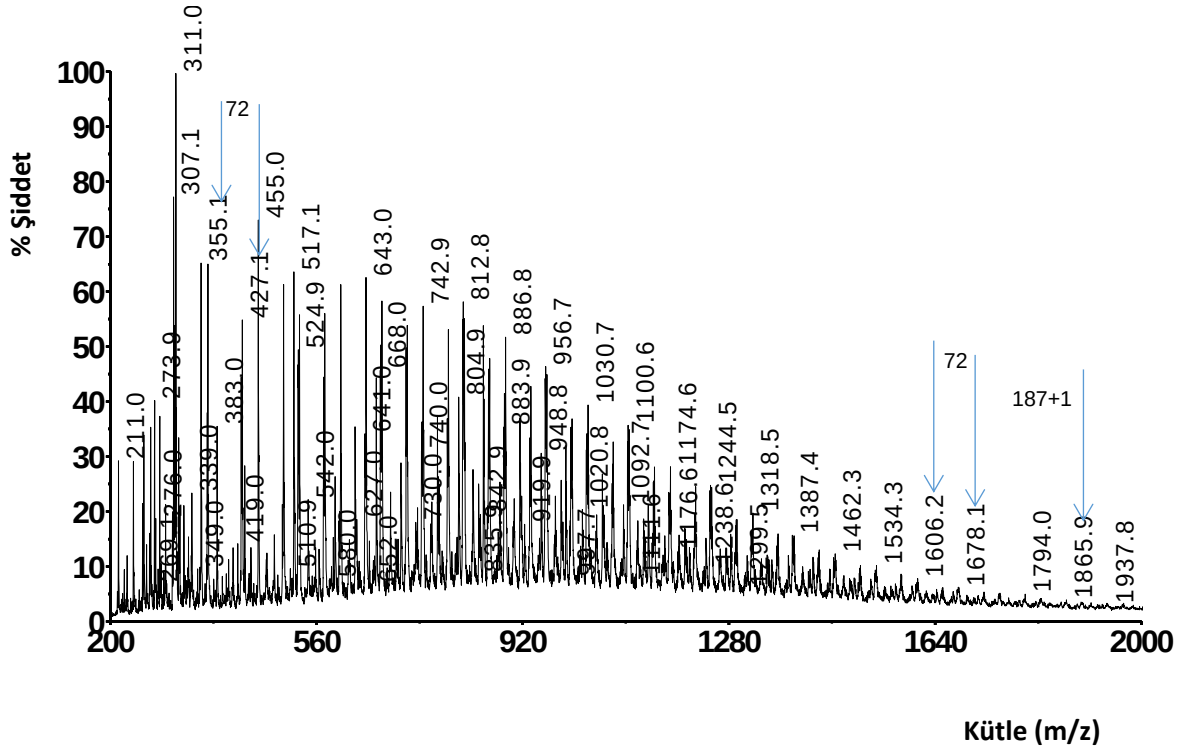
	PLA	PLA5SER	PLA10SER	PLA15SER	PLA20SER	PLA25SER	PLA50SER
M_n	1950	850	880	1000	950	920	1000
M_w	2280	1100	1080	1180	1160	1140	1190
M_z	2540	1280	1240	1324	1320	1300	1330
PDI	1,17	1,29	1,23	1,18	1,22	1,24	1,19



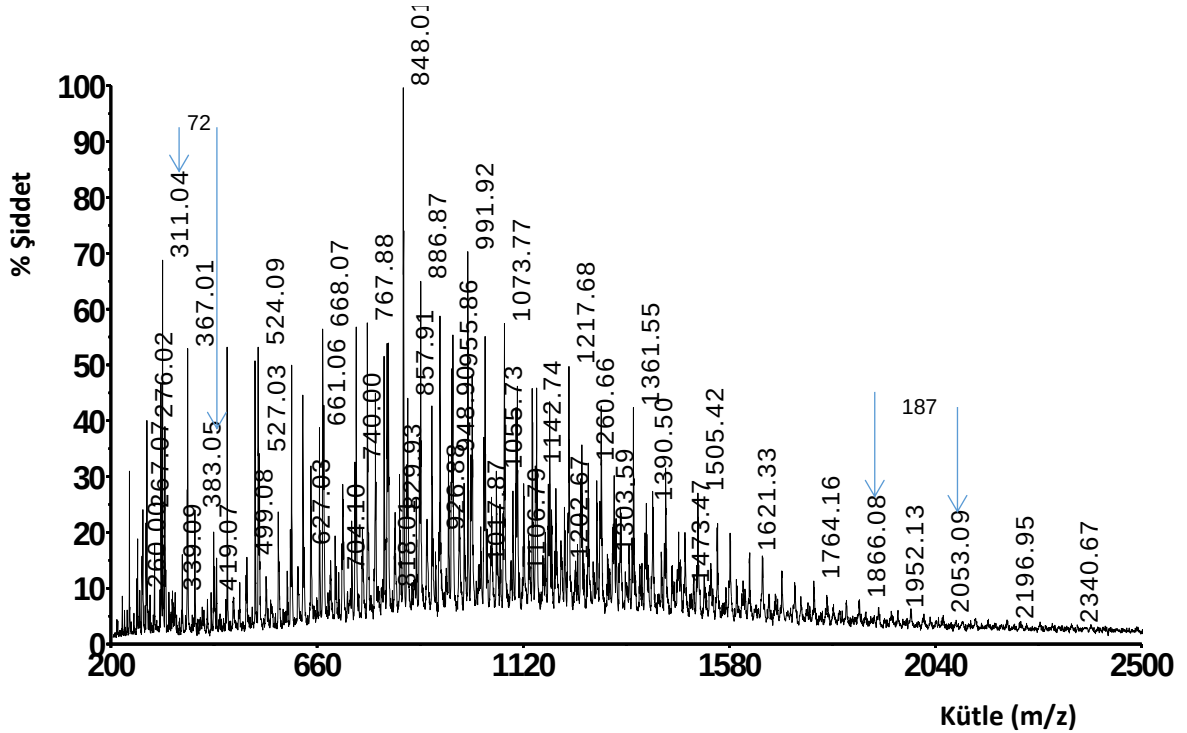
Şekil 4.15. PLA homopolimerinin DHB matriks kullanılarak pozitif iyon ve lineer modda alınmış MALDI-kütle spektrumu.



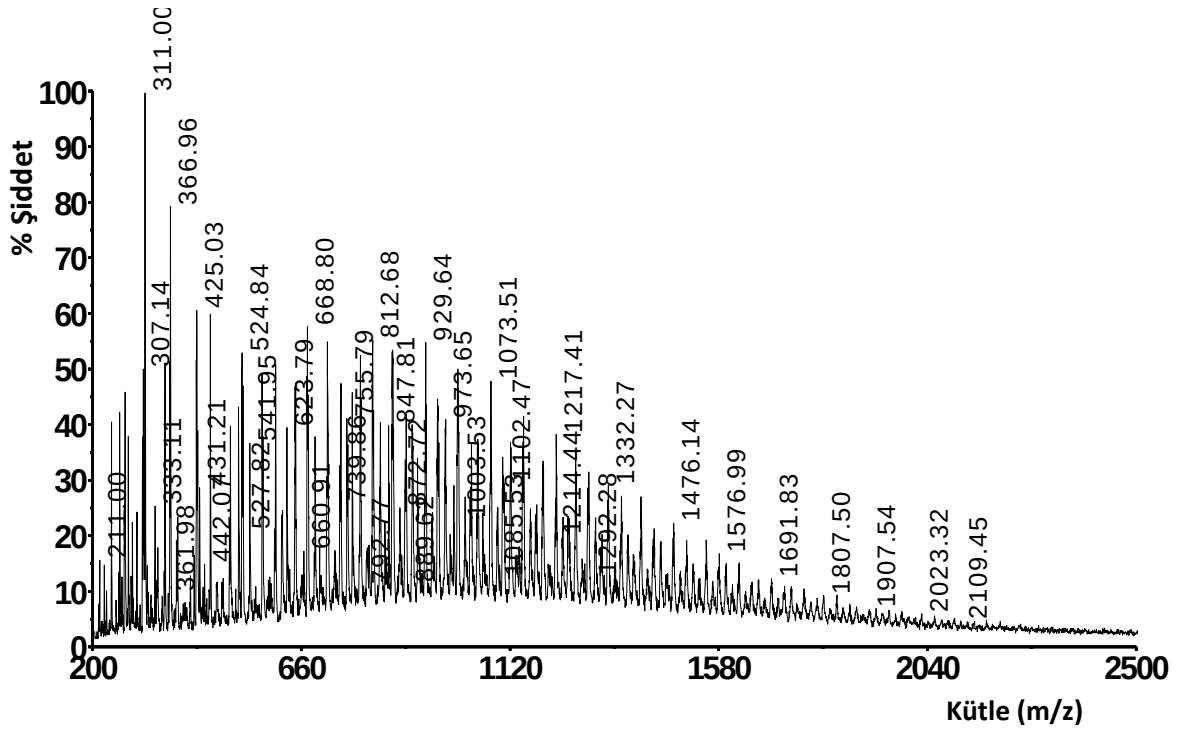
Şekil 4.16. PLA5SER kopolimerinin DHB matriks kullanılarak pozitif iyon ve lineer modda alınmış MALDI-kütle spektrumu.



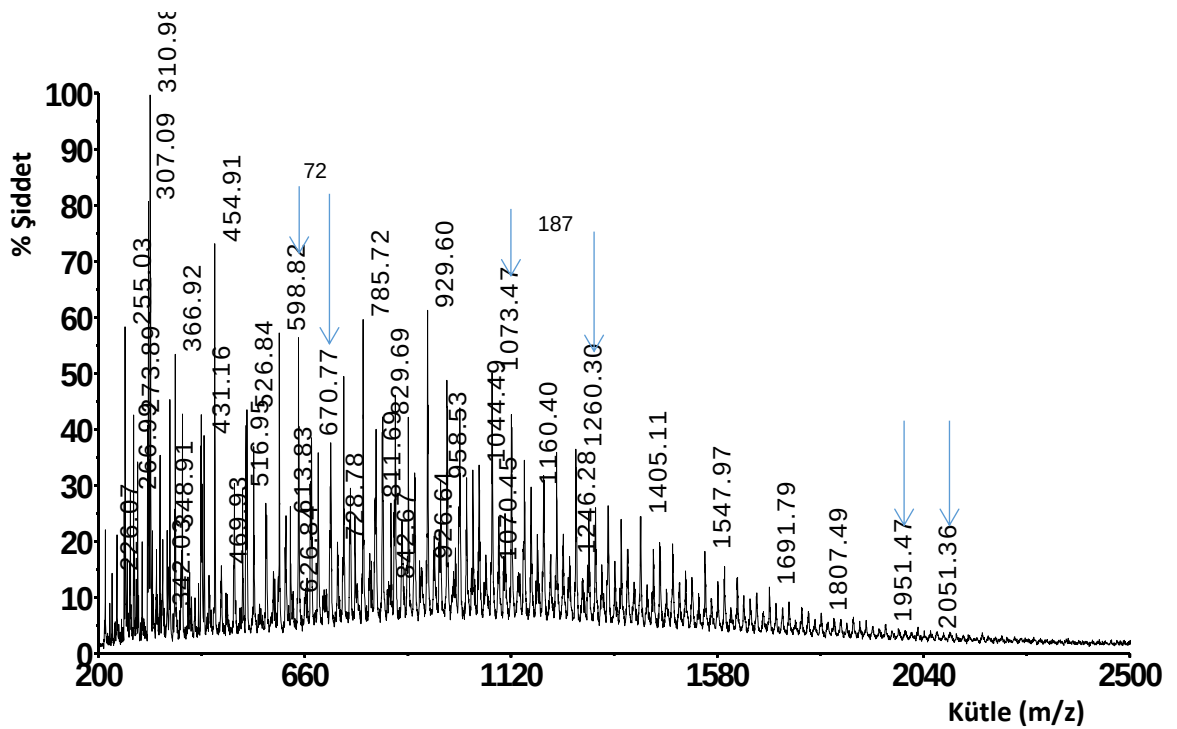
Şekil 4.17. PLA10SER kopolimerinin DHB matrisi kullanılarak pozitif iyon ve lineer modda alınmış MALDI-kütle spektrumu.



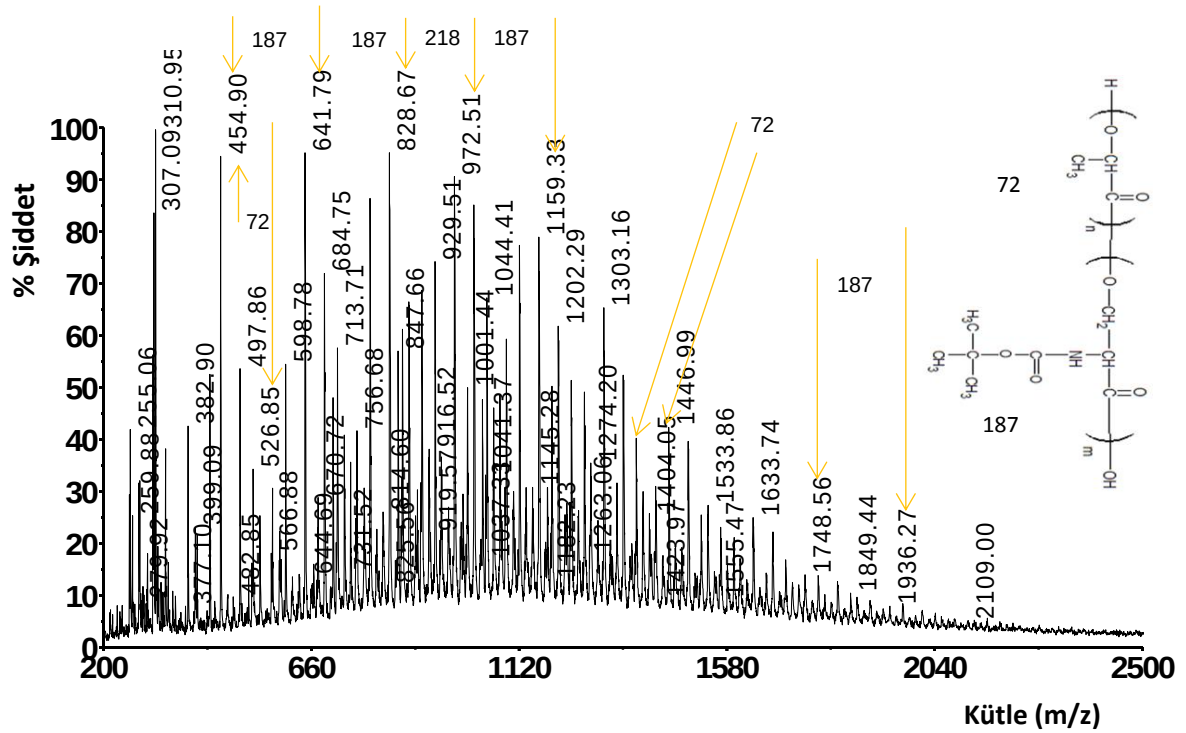
Şekil 4.18. PLA15SER kopolimerinin DHB matrisi kullanılarak pozitif iyon ve lineer modda alınmış MALDI-kütle spektrumu.



Şekil 4.19. PLA20SER kopolimerinin DHB matrisi kullanılarak pozitif iyon ve lineer modda alınmış MALDI-kütle spektrumu.



Şekil 4.20. PLA25SER kopolimerinin DHB matrisi kullanılarak pozitif iyon ve lineer modda alınmış MALDI-kütle spektrumu.



Şekil 4.21. PLA50SER kopolimerin DHB matris kullanılarak pozitif iyon ve lineer mod da alınmış MALDI-kütle spektrumu.

4.2. PLA-SER Kopolimerlerinin Termal Karakterizasyonu

4.2.1. PLA5SER, PLA10SER, PLA15SER, PLA20SER, PLA25SER ve PLA50SER Kopolimerlerin TGA/DTG Sonuçları

PLA5SER, PLA10SER, PLA15SER, PLA20SER, PLA25SER ve PLA50SER kopolimerlerin ısısal kararlılığı 30-500 °C sıcaklık aralığında 10 °C/dak ısıtma hızında, azot atmosferinde TGA termogramları kaydedilerek belirlenmiş ve Şekil 4.23-28' de görüldüğü gibi PLA-SER kopolimerleri iki basamaklı ısısal bozunma termogramı vermiştir. Birinci basamak ısısal bozunmanın başladığı sıcaklık (T_{b1}) kopolimer bileşimine bağlı olarak 194-140 °C sıcaklık aralığında değişmektedir (Çizelge 4.5) ve N-boc-d-serin miktarı arttıkça ısısal kararlılık azalmaktadır. N-boc-d-serin miktarı molce %5 olan PLA5SER kopolimerin ısısal bozunmaya başladığı sıcaklık 194 °C olup, ısısal kararlılığı en yüksek kopolimer olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.23). N-boc-d-serin miktarı %20, %25 ve %50 olan kopolimerler yaklaşık 140 °C sıcaklıkta ısısal bozunmaya başlamaktadır.

Birinci basamak ısısal bozunmada gözlenen ağırlık kaybı kopolimer bileşimindeki N-boc-d-serin miktarı arttıkça artmaktadır. Bu sonuç, birinci basamak ısısal bozunmanın kopolimerin yapısındaki N-boc-d-serin monomerik gruplardan olduğunu göstermektedir. Bu ısısal davranışı kanıtlamak için molce %25 N-boc-d-serin içeren PLA25SER kopolimeri 170, 200 ve 220 °C sıcaklıklara kadar DSC’de aynı ısıtma hızında ısıtılarak FT-IR spektrumları kaydedilip Şekil 4.22’ de verilmiştir. Seçilen bu sıcaklıklar, PLA25SER kopolimerinin birinci basamak ısısal bozunma sonucu ağırlık kaybı gösterdiği sıcaklık aralığı (130-220 °C) dikkate alınarak belirlenmiştir. PLA25SER kopolimerinin FT-IR spektrumunda (Şekil 4.22.(a)) gözlenen 1711 cm⁻¹ boc-karbonili ve 1506 cm⁻¹ C-N gerilme bandları 170 °C sıcaklığa ısıtmada önemli derecede bir değişikliğe uğramamış, fakat 200 °C sıcaklığa karar yapılan ısıtmada hemen hemen kaybolmuştur. 220 °C sıcaklığa kadar yapılan ısıtmada da fazla bir değişim olmamıştır. Bu sonuç, TGA termogramlarında gözlenen birinci basamak ısısal bozunma sonucu oluşan ağırlık kaybının kopolimer yapısındaki boc-serin monomerik gruplardan kaynaklandığını açıklamaktadır.

TGA termogramlarında gözlenen birinci basamak ısısal bozunma, PLA5SER, PLA10SER, PLA15SER, PLA20SER, PLA25SER, PLA50SER kopolimerleri için sırasıyla 250, 240, 225, 220, 200 ve 210 °C sıcaklıklarda son bulmaktadır. Birinci basamak ısısal bozunma sonucu oluşan yüzde ağırlık kaybı sonuçları Çizelge 4.5’ te verilmiştir. Bu ısısal bozunma sonucu oluşan yüzde ağırlık kayıpları kopolimerlerin hesaplanan N-boc-d-serin yüzdeleri ile uyum içerisinde çıkmıştır (Çizelge 4.5). Örneğin; PLA10SER kopolimeri teorik olarak ağırlıkça % 22.4 boc-serin monomer grubunu içermektedir. Bu kopolimerin TGA termogramında gözlenen birinci basamak ısısal bozunmada % 23 ağırlık kaybı gözlenmektedir. Sadece PLA50SER kopolimerin termogramında gözlenen yüzde ağırlık kaybı (% 55), teorik değerden (% 72,2) daha az bulunmuştur. Bu sonucun nedeni; sentez aşamasında reaksiyon ortamına eklenen N-boc-d-serin monomerinin tamamen kopolimer yapısına girmemesi olarak açıklanabilir.

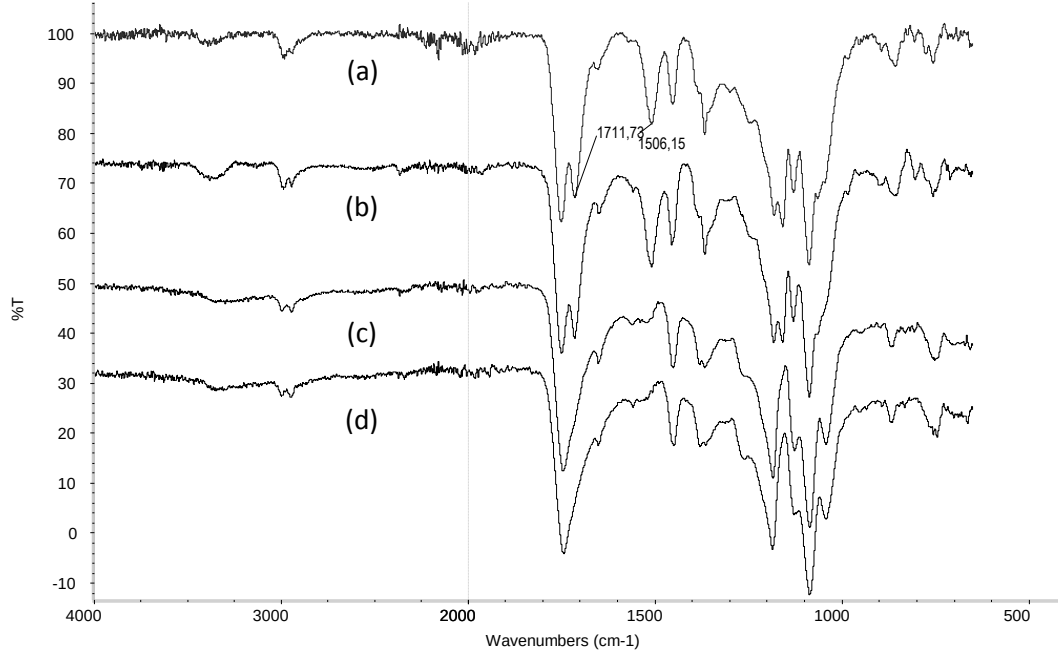
Birinci basamak bozunmadan geriye kalan yapıların ısısal bozunması ikinci basamakta gerçekleşmektedir. İkinci basamak bozunmanın kopolimer yapısından geriye kalan poli(laktik asit) üzerinden yürüdüğü düşünülmektedir. Bu değerlendirme; PLA25SER kopolimerin 220 °C sıcaklığa ısıtılması sonucu geriye kalan yapının FT-IR spektrumu (Şekil 4.22.(d)), poli(laktik asit) homopolimerinin FT-IR spektrumu (Şekil 4.6) ile karşılaştırılarak açıklanmaktadır. PLA25SER kopolimerin 220 °C sıcaklığa ısıtılması sonucu elde edilen spektrum ile poli(laktik asit)’in spektrumu benzerlik göstermiştir.

Kopolimerlerin TGA termogramlarının birinci türevlerinden elde edilen türev eğrileri, DTG, kopolimerlerin iki basamaklı ısısal bozunma verdiğini iki maksimum pik vererek göstermektedir. Türev eğrisindeki bu maksimumlar, ısısal bozunmanın maksimuma ulaştığı “sıcaklık” ve “maksimum ağırlık kayıp hızını” vermektedir. Kopolimerlerin birinci basamak ve ikinci basamak maksimum hızda bozunma sıcaklıkları Çizelge 4.5’ te verilmiştir. DTG eğrilerinden bu sıcaklıklardaki “maksimum ağırlık kayıp hızı” ağırlık kayıp türev ekseninden bulunabilir. PLA5SER, PLA10SER, PLA15SER, PLA20SER, PLA25SER, PLA50SER kopolimerlerin birinci basamak maksimum bozunma sıcaklıklarındaki ısısal bozunma hızı sırasıyla 3,0; 5,5; 7,0; 8,6;12,0; 20,10 %/dak. olarak bulunmuştur. Aynı kopolimer sırasına göre ikinci basamak maksimum bozunma sıcaklıklarındaki ısısal bozunma hızı sırasıyla 15,0; 11,8; 10,0; 7,8; 6,0; 3,0 %/dak. olarak bulunmuştur. Bu sonuçlarda gözlenen çarpıcı değişim; kopolimerin bir bileşeninin miktarı arttıkça o bileşenin ısısal bozunma hızının artmasıdır, bu durum reaksiyon hızına derişimin etkisi ile açıklanabilir. Kimyasal kinetikte geçerli olan, derişim arttıkça reaksiyon hızı artar prensibi ile tutarlıdır.

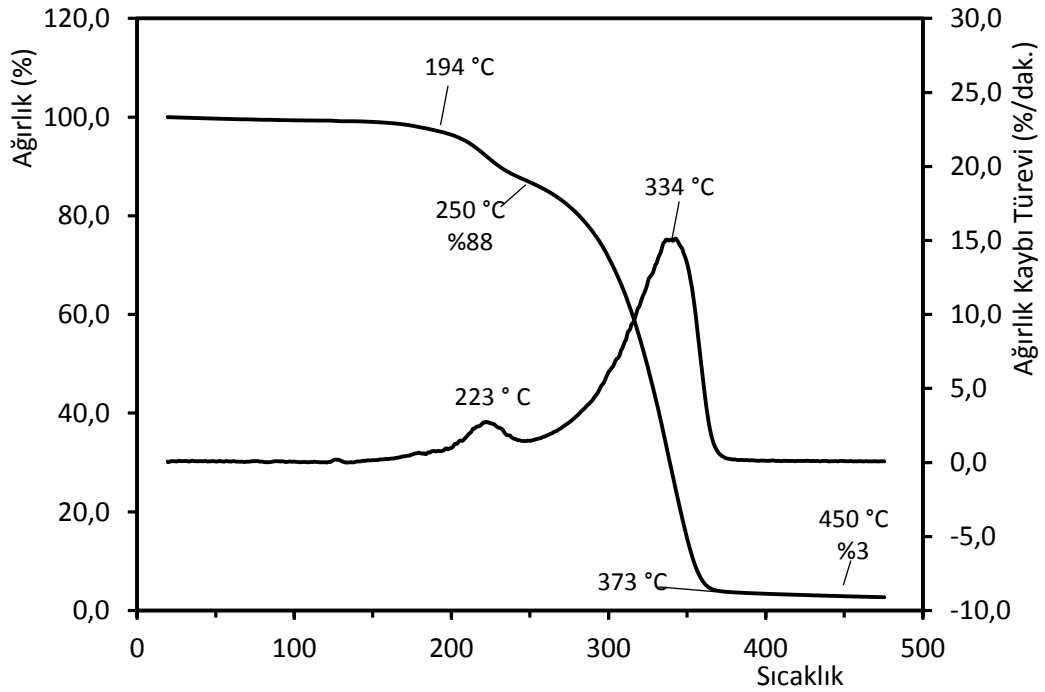
Yapılan literatür çalışmasında; poli(laktik asit)’in tek basamaklı ısısal bozunma termogramı verdiği bulunmuştur. Haynes ve ark. yaptıkları çalışmada poli(laktik asit) homopolimerinin 250-300 °C sıcaklık aralığında tek basamaklı bozunma sonucu tamamen ısısal bozunduğunu ve geriye uçucu olmayan madde kalmadığını belirlemişlerdir [111].

Çizelge 4.5. PLA-SER kopolimerlerin TGA-DTG termogramlarından elde edilen ısısal bozunma davranış verileri.

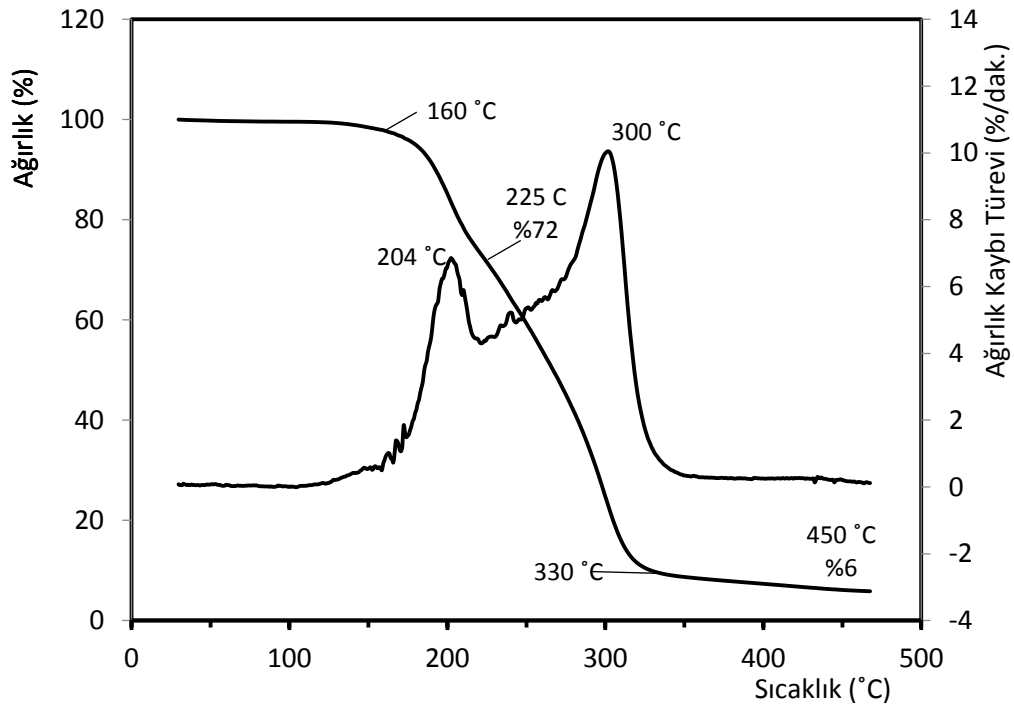
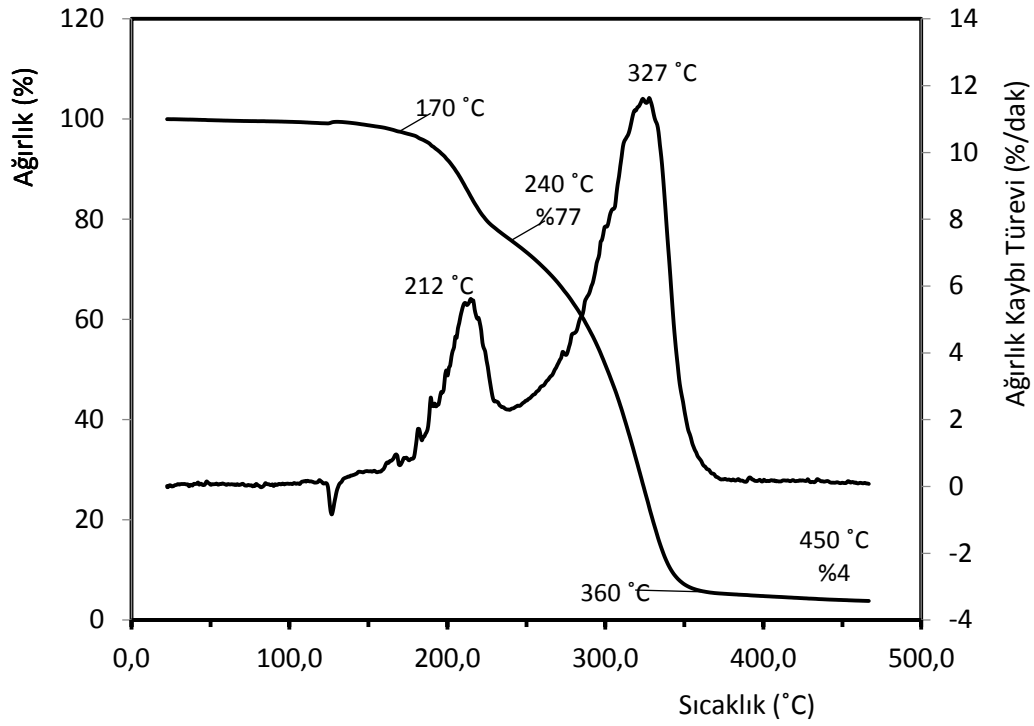
Örnek	T _{b1} (°C)	T _{b2} (°C)	Birinci basamak Kütle kaybı (% ağırlık)	Kopolimer teorik Boc-Serin miktarı (% ağırlık)	Türev, 1. Basamak maksimum sıcaklık (°C)	Türev, 2. Basamak maksimum sıcaklık (°C)
PLA5SER	194	250	12	12.0	223	334
PLA10SER	170	240	23	22.4	212	337
PLA15SER	160	225	28	32.8	204	300
PLA20SER	140	225	37	39.4	199	298
PLA25SER	130	210	45	46.4	198	288
PLA50SER	140	220	55	72.2	192	260

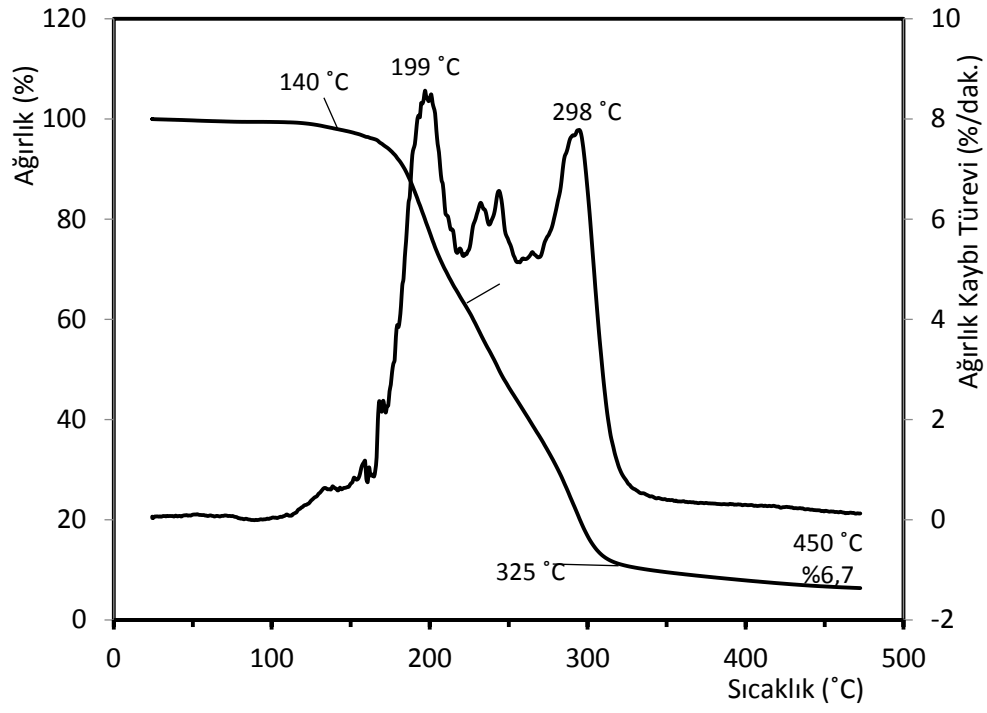


Şekil 4.22. PLA25SER kopolimerin (a) Orjinal, (b) 170 °C, (c) 200 °C ve (d) 220 °C'ye ısıtılmış örneklerin FT-IR spektrumları.

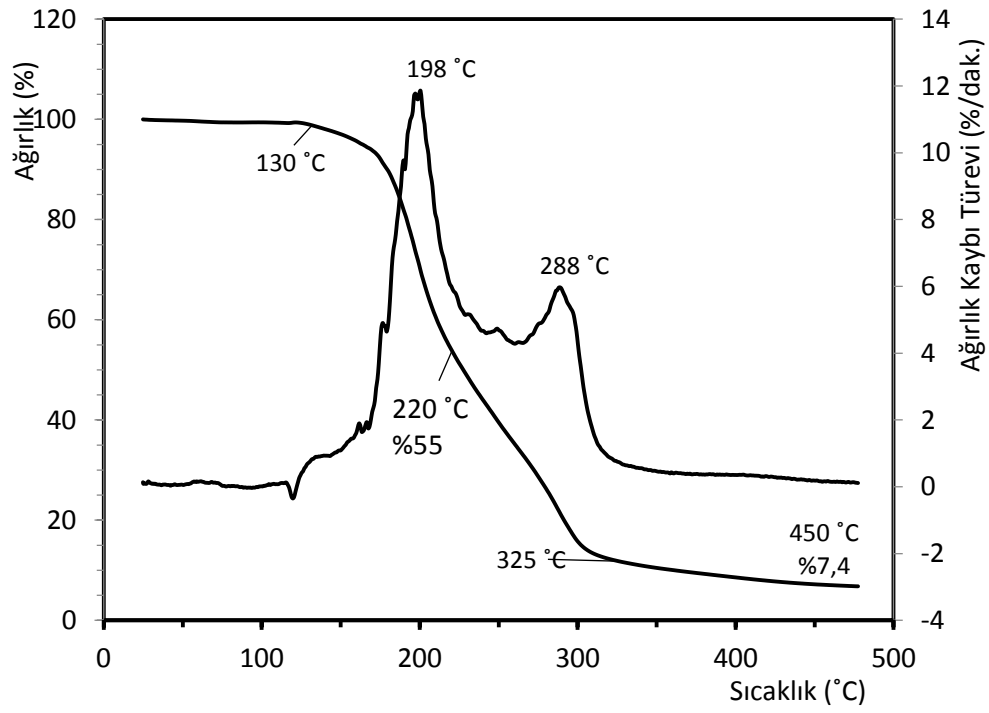


Şekil 4.23. PLA5SER kopolimerin TGA/DTG termogramı.

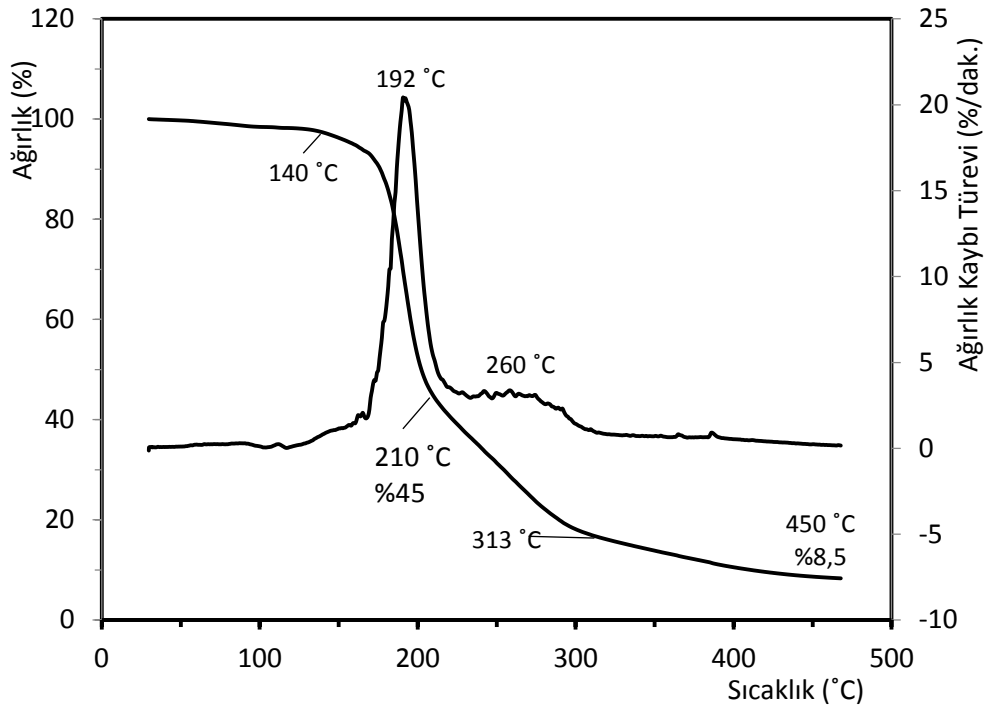




Şekil 4.26. PLA20SER kopolimerin TGA/DTG termogramı.



Şekil 4.27. PLA25SER kopolimerin TGA/DTG termogramı.



Şekil 4.28. PLA50SER kopolimerin TGA/DTG termogramı.

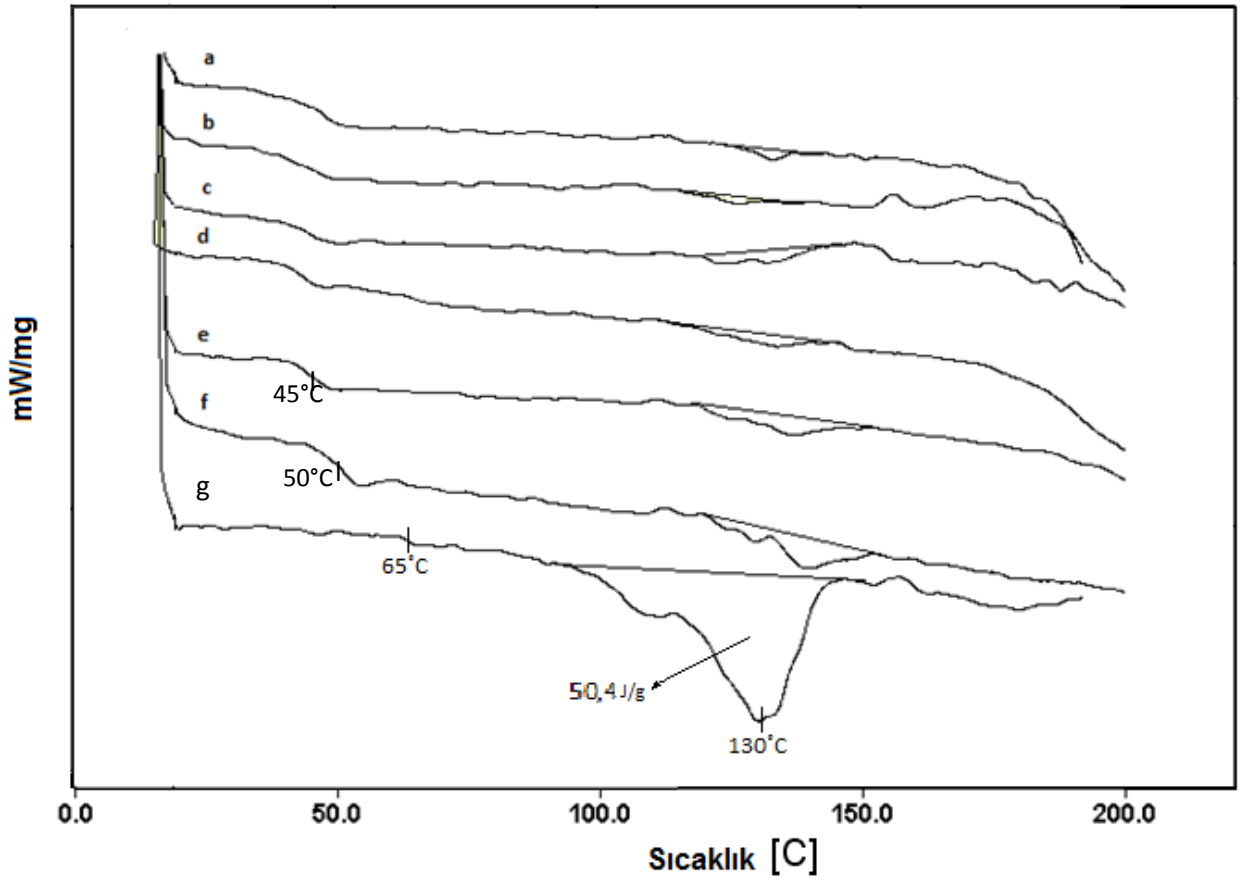
4.2.2. PLA, PLA5SER, PLA10SER, PLA15SER, PLA20SER, PLA25SER, PLA50SER Kopolimerlerin DSC Sonuçları

PLA5SER, PLA10SER, PLA15SER, PLA20SER, PLA25SER ve PLA50SER kopolimerlerin ve PLA homopolimerin ısısal özelliklerinin incelendiği diğer bir çalışma da, örneklerin DSC analizlerinin yapılmasıdır. Poli(laktik asit) homopolimerinin DSC termogramının çekilmesindeki amaç; PLA-SER kopolimerlerin N-boc-d-serin monomerik birimlerindeki hacimli yan grupların (ter-bütül-karbonat) camsı geçiş sıcaklığı ve erime sıcaklığı/ve entalpisine etkisini daha iyi karşılaştırmaktır. Şekil 4.29’ da verilen DSC termogramlarından PLA homopolimerin ve kopolimerlerin camsı geçiş sıcaklıkları (T_g) ve kristalin bölgelerin erime sıcaklığı (T_m)/entalpi (ΔH_m) değerleri belirlenip Çizelge 4.6’ da verilmiştir. PLA homopolimerinin T_g , T_m ve ΔH_m değerleri sırasıyla 65 °C, 130 °C ve 50,4 J/g olarak bulunmuştur. Bu değerler literatürde verilen değerler ile uyum göstermektedir. Kopinke ve ark, PLLA polimerinin erime entalpisini 57 J/g olarak belirlemiştir [112]. Haynes ve ark., yüksek molekül ağırlığındaki PLLA polimerinin T_g sıcaklığını 61 °C, T_m sıcaklığını 178 °C ve erime entalpisini, 41 J/g olarak belirlemiştir [111].

DSC termogramlarından PLA5SER, PLA10SER, PLA15SER, PLA20SER, PLA25SER, PLA50SER kopolimerlerin T_g sıcaklığının PLA homopolimerin T_g sıcaklığından daha düşük olduğu belirlenmiştir. Termogramlarda görüldüğü gibi PLA homopolimerinin T_g sıcaklığı 65 °C olup molce %5 N-boc-d-serin içeren PLA5SER kopolimerin T_g sıcaklığı 50 °C sıcaklığa düşmüştür. PLA10SER kopolimerinin T_g sıcaklığı 45 °C'da gözlenmiş, %10-50 N-boc-d-serin içeren kopolimerlerin T_g sıcaklığında net bir değişim gözlenmemiştir. Kopolimerlerin T_g sıcaklığının PLA homopolimerinden daha düşük olmasının nedeni; N-boc-d-serin monomerik grubundaki hacimli yan grubun (ter-bütıl-karbonat) olduğu düşünülmektedir. Hacimli yan gruplar kristaliniteyi azaltır ve polimer zincirlerindeki segmentel hareketlenmeyi kolaylaştırır ve T_g sıcaklığının düşmesine neden olurlar. Bu açıklamanın sonucu, erime entalpisi net bir şekilde ortaya çıkmaktadır. PLA homopolimerinde erime entalpisi 50,4 J/g gibi yüksek bir değerde iken, N-boc-d-serin ile elde edilen kopolimerlerin erime pikleri oldukça azalmıştır. PLA5SER kopolimerinin erime entalpisi 11,2 J/g iken N-boc-d-serin yüzdesi en fazla olan PLA50SER kopolimerinin 3,3 J/g gibi çok düşük bir değere düştüğü gözlenmiştir. Haynes ve ark., yaptıkları çalışmada polihidroksialkonoat polimeri üzerine blok polimer olarak poli(laktik asit) aşlamış ve elde ettikleri poli(hidroksialkonoat-ko-laktik asit) kopolimerin T_g ve ΔH_m değerlerini sırasıyla 56 °C ve 34 J/g olarak belirlemişlerdir. Bu kopolimerde polihidroksialkonat oranı ağırlıkça %20 gibi düşük bir değerdedir ve hidroksialkonoat grubunun laktik asitten tek farkı yan grup olarak metil yerine propil yan grup takılı olmasıdır. Aynı çalışmada, PLA polimerinin T_g ve ΔH_m değerleri 61 °C ve 41 J/g olarak verilmiştir. Metil grubu yerine propil grubunun takılı olması camısı geçiş sıcaklığını 5 °C ve erime entalpisini 6 J/g azaltmıştır. Bu çalışma, PLA-SER kopolimerlerinin T_g ve ΔH_m değerlerinin PLA'ya göre düşük olması sonucunu desteklemektedir [111].

Çizelge 4.6. PLA-SER kopolimerlerin ve PLA polimerinin DSC termogramlarından elde edilen verileri.

	Örnek	T_g (°C)	T_m (°C)	ΔH (Erime, J/g)
a	PLA50SER	47	132	3,3
b	PLA25SER	45	125	5,7
c	PLA20SER	46	132	8,6
d	PLA15SER	44	132	7,2
e	PLA10SER	45	136	8,0
f	PLA5SER	50	140	11,2
g	PLA	65	130	50,4

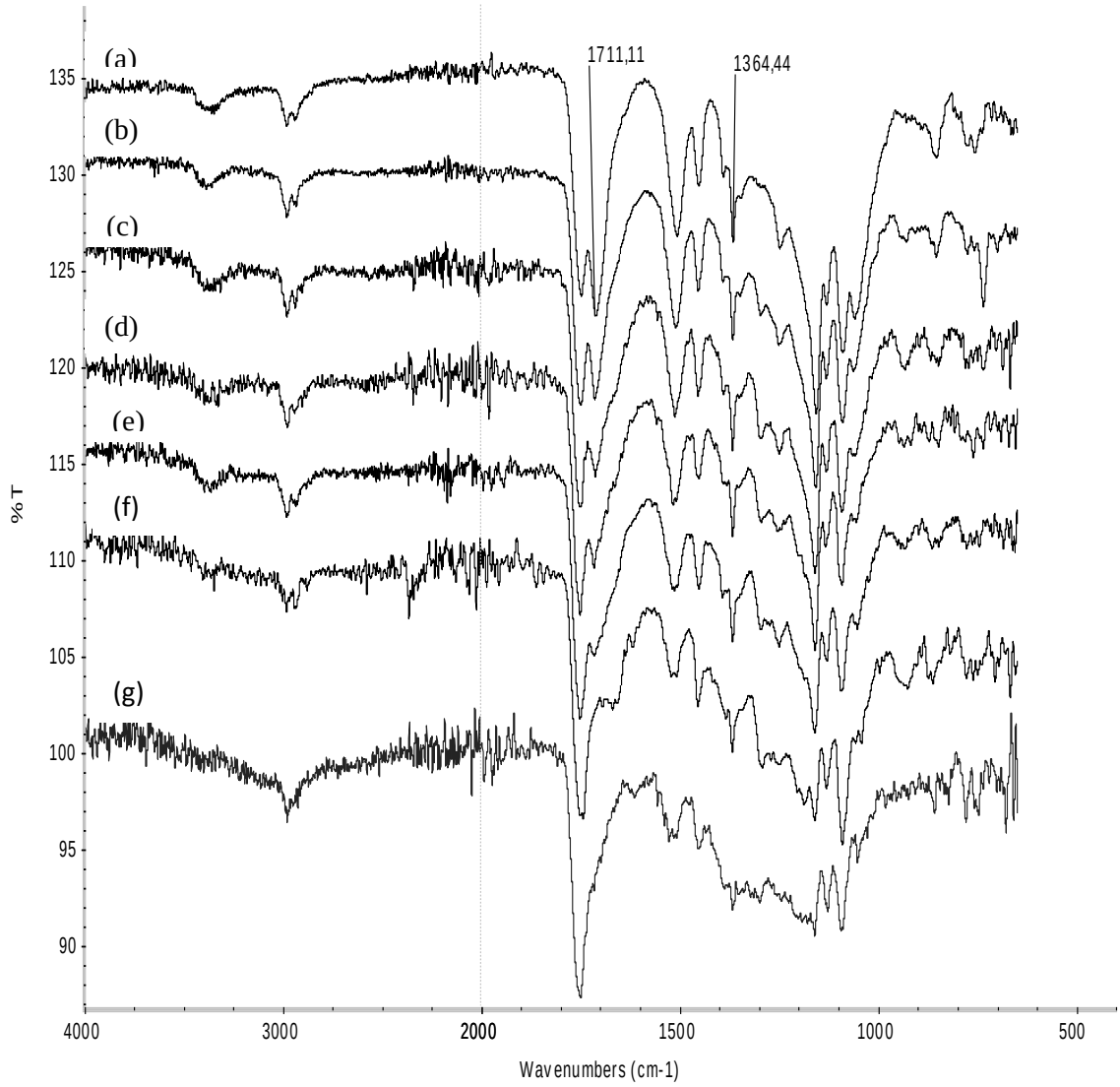


Şekil 4.29. (a) PLA50SER, (b) PLA25SER, (c) PLA20SER, (d) PLA15SER, (e) PLA10SER, (f) PLA5SER ve (g) PLA polimerlerinin DSC termogramları.

4.3. PLA-SERAm Kopolimerlerinin Spektroskopik Karakterizasyonu

4.3.1. FT-IR Karakterizasyonu

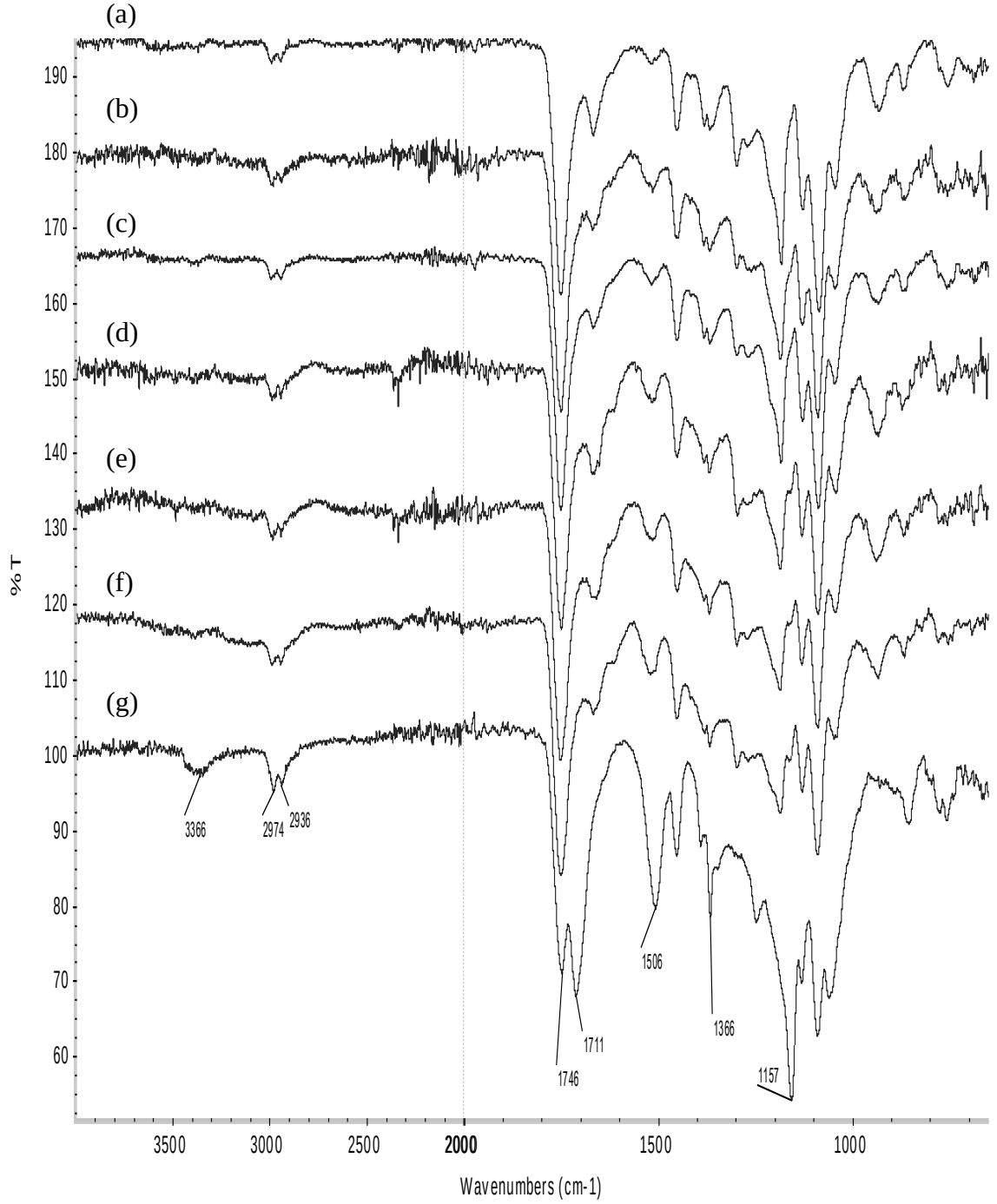
Poli(d,l-laktik asit-*ko*-boc-d-serin) kopolimerinin nitrik asit ile nitrolizi FT-IR spektrumları alınarak takip edilmiştir. Nitroliz reaksiyonunda eklenen HNO_3 miktarı ile ter-bütoksi karbonil grubunun parçalanması PLA50SER kopolimeri için izlenmiş ve Şekil 4.30' daki FT-IR spektrumunda verilmiştir. Nitroliz sonucu boc grubu karbonil bandının (1711 cm^{-1}) ve ter-bütoksi metillerinin 1364 cm^{-1} de gözlenen pikinin kaybolması nitrolizin gerçekleştiğini göstermiştir.



Şekil 4.30. PLA50SER kopolimerinin nitrolizinin eklenen reaktif miktarı ile değişiminin FT-IR ile incelenmesi. Eklenen 0.16 M HNO_3 hacimleri (a) PLA50SER orijinal, (b) 1 mL HNO_3 , (c) 2 mL HNO_3 , (d) 3 mL HNO_3 , (e) 4 mL HNO_3 , (f) 5 mL HNO_3 , (g) 6 mL HNO_3

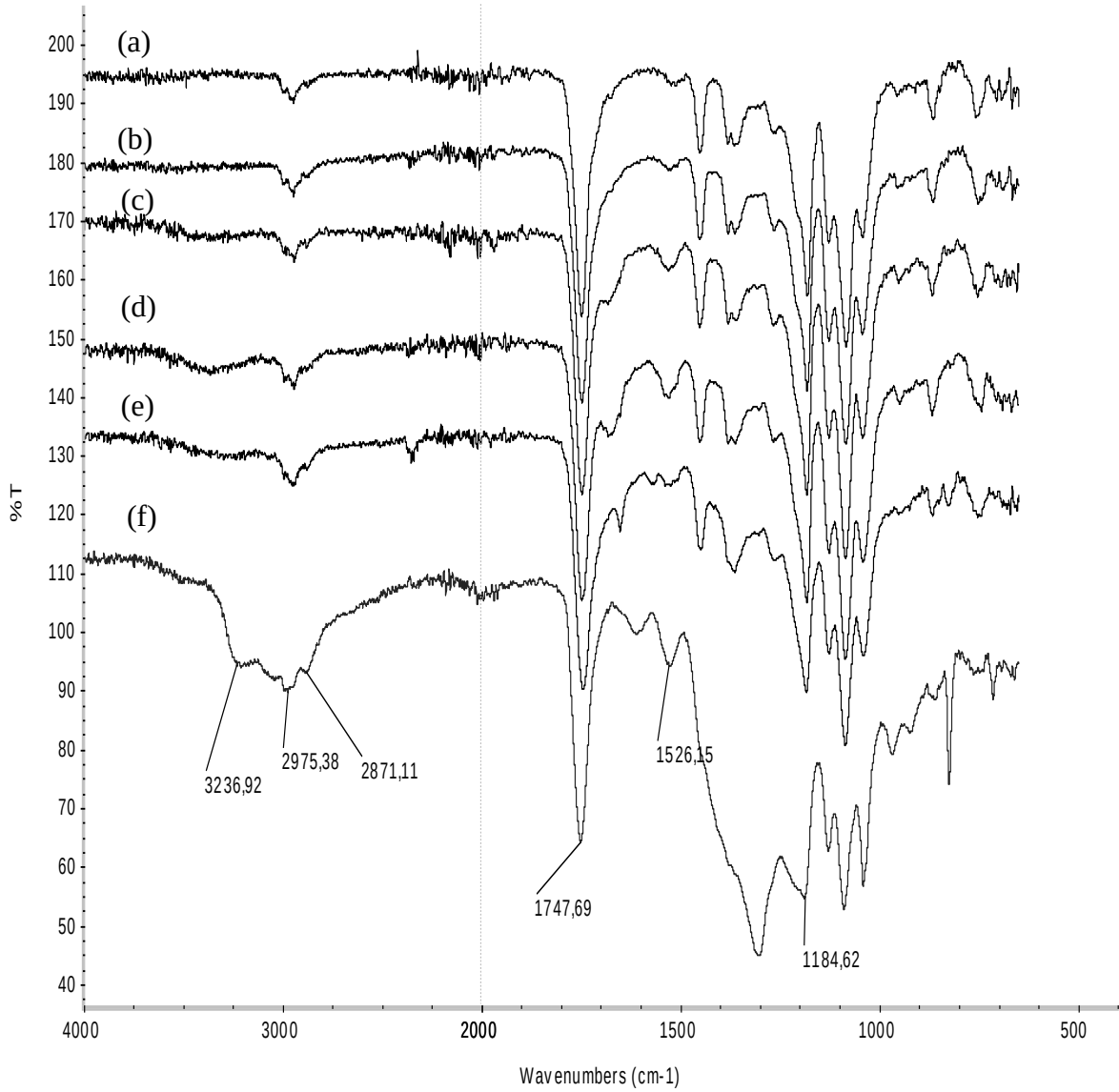
Şekil 4.31’de PLA5SER, PLA10SER, PLA15SER, PLA20SER, PLA25SER ve PLA50SER kopolimerinin HNO_3 ile nitrolizi sonucu elde edilen asidik formlarının FT-IR spektrumları görülmektedir. Nitroliz reaksiyonunda nitrik asit stokiyometriden üç kat fazla kullanıldığı için, oluşan amin yan gruplar nitrik asit ile amonyum tuzuna dönüşmektedir. Bu nedenle sentezlenen PLA-SERAm kopolimerleri nötrleştirilene kadar asidik formdadır. Kopolimerlerde 1711 cm^{-1} ’de görülen ter-boc grubunun karbonil bandı nitroliz sonucu kaybolmuştur. Bu bandın değişimi izlenerek nitroliz reaksiyonu takip edilmiştir. Ayrıca 1366 cm^{-1} ’de gözlenen CH_3 pikleri de nitroliz reaksiyonu gerçekleştirildiğinde yapıdan ter-

boc grubunun metilleri ayrıldığı için büyük oranda azalma göstermiştir fakat laktik asit tekrarlanan gruplarından gelen metiller nedeniyle tamamen kaybolmamıştır.



Şekil 4.31. (a) PLA5SER, (b) PLA10SER, (c) PLA15SER, (d) PLA20SER, (e) PLA25SER, (f) PLA50SER kopolimerlerin HNO₃ ile nitrolizi sonucu elde edilen asidik formdaki örneklerin ve (g) PLA50SER örneğinin FT-IR spektrumları.

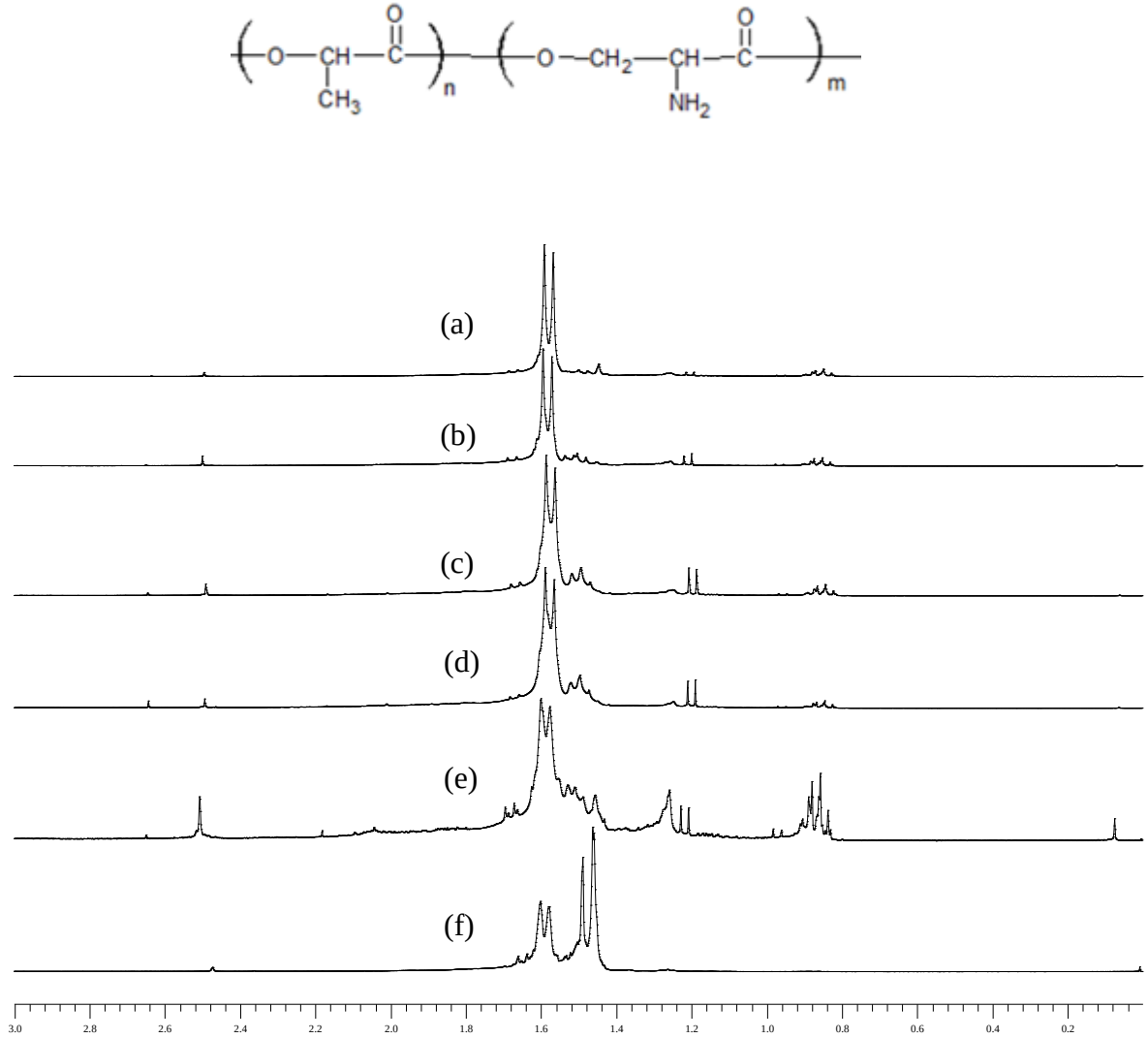
HNO₃ ile nitroliz sonucu kopolimer yapısında oluşan amin yan grupları HNO₃ varlığında amonyum nitrat tuzu olarak bulunmaktadır. Bu asidik formdaki polimerler NH₃ ile nötrleştirilerek ve çöken amonyum nitratın ayrılmasıyla serbest amin taşıyan kopolimerler izole edilmiştir. Şekil 4.32’ de amin fonksiyonlu kopolimerlerin FT-IR spektrumları görülmektedir. 3230 cm⁻¹ civarında oluşan yayvan band amin grubunu göstermektedir. Ayrıca 1526 cm⁻¹’deki N-H gerilme bandı ve 1180 cm⁻¹ ester bandı yapının parçalanmadan amine dönüştüğünü gösterir.



Şekil 4.32. (a) PLA5SERAm, (b) PLA10SERAm, (c) PLA15SERAm, (d) PLA20SERAm, (e) PLA25SERAm, (f) PLA50SERAm kopolimerlerinin FT-IR spektrumları. (amin (NH₂) formları)

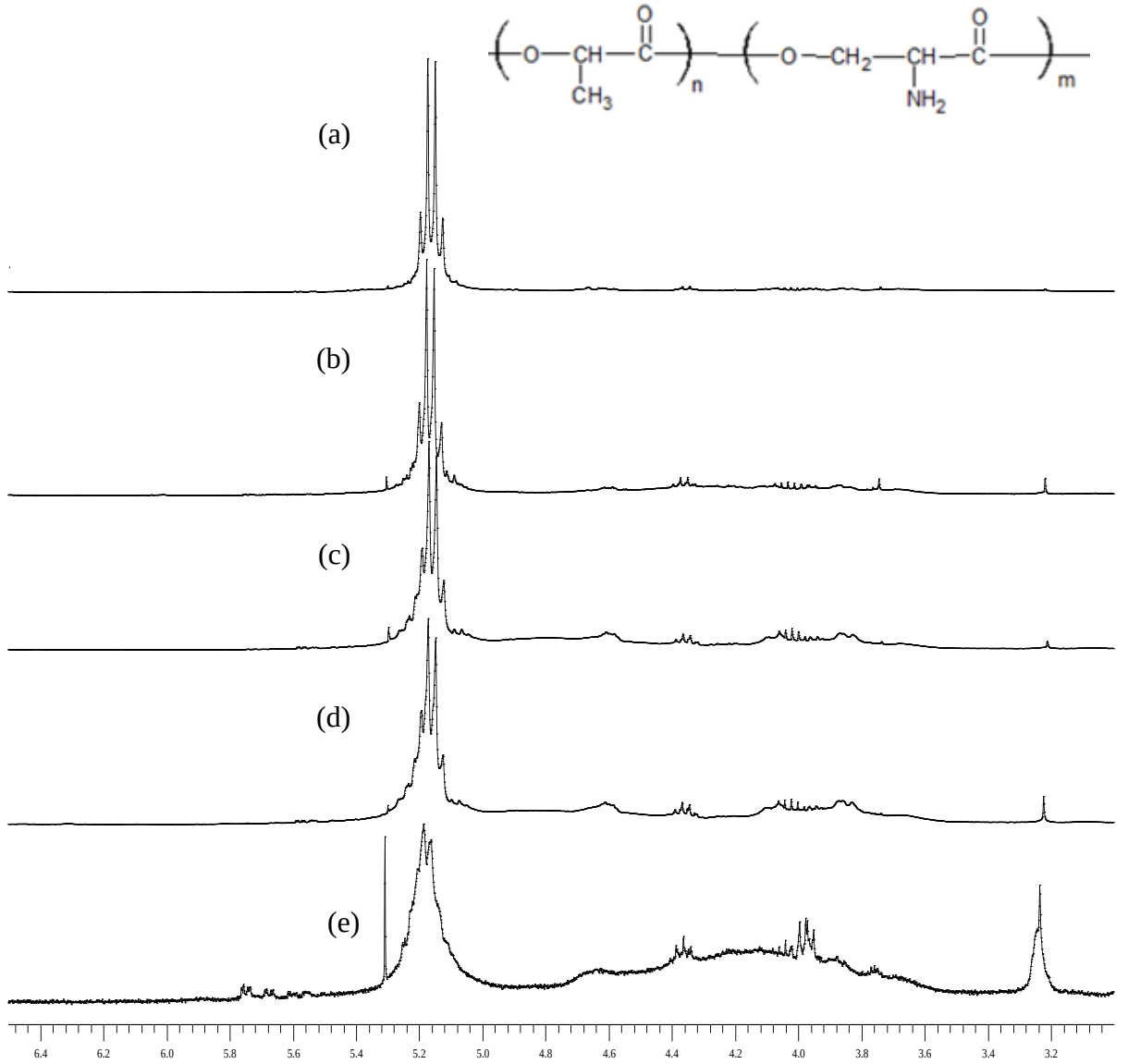
4.3.2. PLA-SERAm Kopolimerlerinin ^1H -NMR İncelemesi

Poli(d,l-laktik asit-ko-boc-d-serin) kopolimerlerinin nitrolizi sonucu elde edilen poli(d,l-laktik asit-ko-serin-NH₂) kopolimerlerinin ^1H -NMR spektrumları kaydedilip Şekil 4.33-34'te iki ayrı aralıkta verilmiştir. Şekil 4.33'te 3-0 ppm kimyasal kayma aralığında verilen spektrumda; 1.48-1.43 ppm aralığındaki ter-boc grubunun CH₃' lerini gösteren piklerdeki büyük ölçüde azalma, yapının nitroliz olduğunu göstermektedir.



Şekil 4.33. (a) PLA5SERAm, (b) PLA10SERAm, (c) PLA15SERAm, (d) PLA20SERAm, (e) PLA25SERAm ve (f) PLA25SER'in 3-0 ppm aralığındaki ^1H -NMR spektrumları.

Laktik asit metil (CH_3) protonları 1.64-1.54 ppm kimyasal kayma aralığında ikiye yarılmış olarak gözlenir (Şekil 4.33). Ter-boc grubunun CH_3 protonlarının gözlemlendiği 1.48-1.34 ppm aralığındaki piklerin neredeyse bitmeye yakın ölçüde azalması nitroliz sonucu yapıdan ter-boc grubunun ayrıldığını kanıtlar. 5.28-5.06 ppm aralığında laktik asidin CH protonu gözlenirken, 4.72-4.51 ppm aralığındaki yayvan pik amin (NH_2) fonksiyonel grubunu gösterir. Serin yapısından gelen CH_2 ve CH grupları ise 4.41-3.73 ppm aralığında gözlenmektedir.



Şekil 4.34. (a) PLA5SERAm, (b) PLA10SERAm, (c) PLA15SERAm, (d) PLA20SERAm, (e) PLA25SERAm ve (f) PLA25SER'in 6.5-3 ppm aralığındaki ^1H -NMR spektrumları.

4.3.3. PLA-SERAm Kopolimerlerin MALDI-Kütle Spektroskopisi ile İncelenmesi

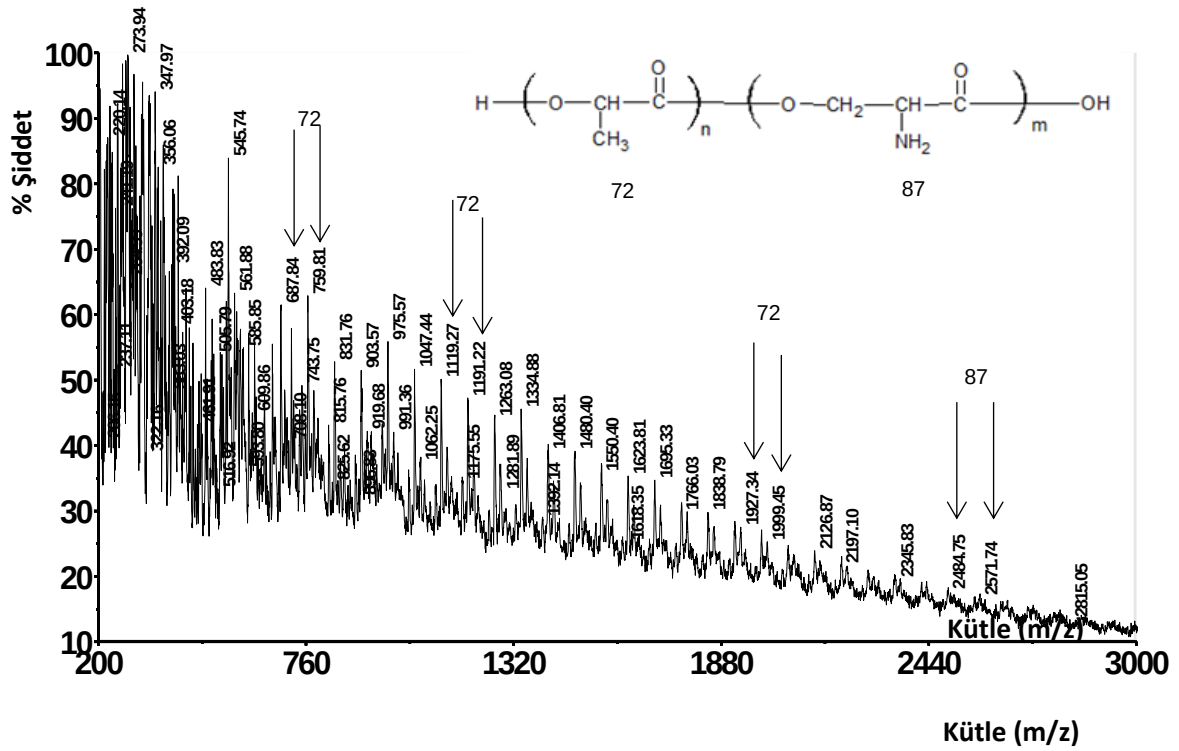
Bu çalışmanın birinci aşamasında sentezlenen PLA-SER kopolimerlerinin yan gruplarındaki boc grubu nitroliz edilerek amin yan grubu içeren poli(d,l-laktik asit-ko-serin-NH₂) kopolimerleri sentezlenmiştir. Nitroliz sonucu hazırlanan molce %5-50 serin-NH₂ içeren PLA-SERAm kopolimerlerin MALDI-kütle spektrumları, DHB matriksi kullanılarak ve damla kurutma yöntemi ile hazırlanıp kaydedilmiştir (Şekil 4.35-40). Polimerlerin MALDI-kütle spektrumlarında gözlenen piklerin m/z değerlerinden polimerlerin tekrarlanan grupları izlenmiş ve sayıca-ortalama molekül ağırlığı (M_n), ağırlıkça-ortalama molekül ağırlığı (M_w), z-ortalama molekül ağırlığı (M_z) ve heterojenlik indeksi (PDI) değerleri belirlenmiştir (Çizelge 4.7).

PLA-SERAm kopolimerlerin MALDI-kütle spektrumları incelendiğinde pozitif iyon pikleri arasındaki farkın LA ve serin-NH₂ tekrarlanan gruplarının molekül kütlelerini verdiği belirlenmiştir. LA ve serin-NH₂ monomerik tekrarlanan grupların molekül kütleleri sırasıyla 72 ve 87 g/mol dür. Şekil 4.35-40' da verilen tüm PLA-SERAm kopolimerin spektrumunda LA ve serin-NH₂ tekrarlanan grubundan gelen kütle farkları gözlenmektedir. Bu sonuç, amin yan grup taşıyan poli(d,l-laktik asit-ko-serin-NH₂) kopolimerin sentezini kanıtlamaktadır.

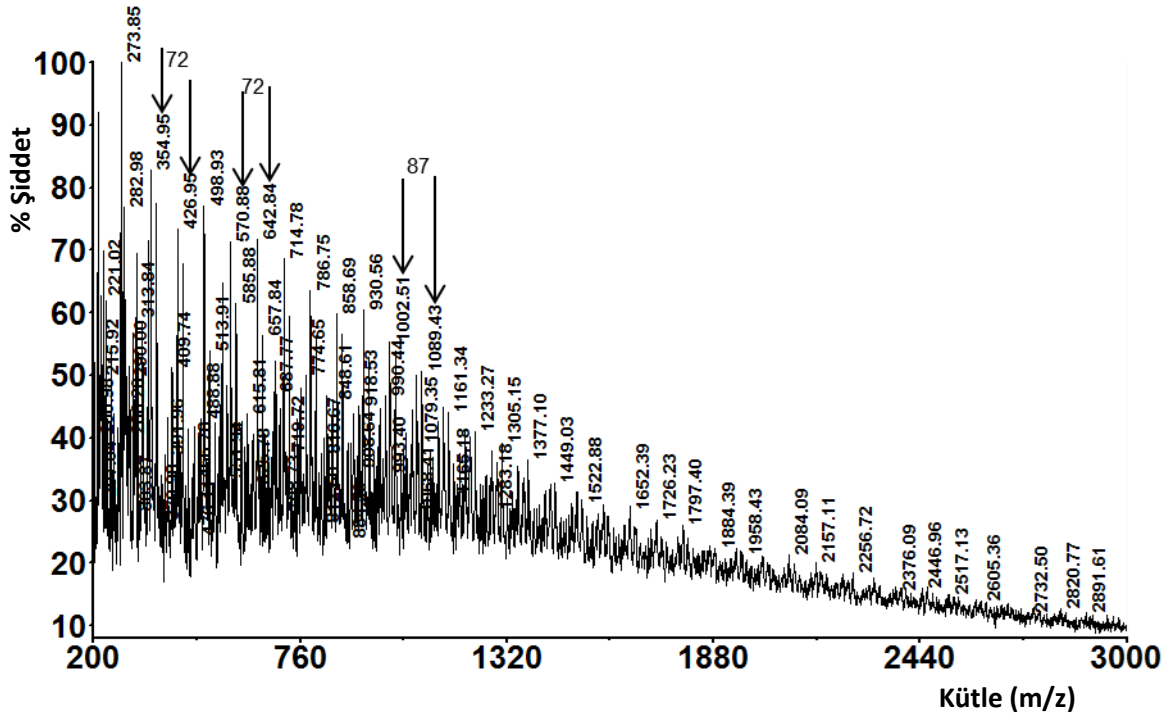
PLA-SERAm kopolimerlerin MALDI-kütle spektrumlarından elde edilen önemli sonuçlardan biri de sentezlenen kopolimerlerin M_n, M_w, M_z ve PDI değerlerinin belirlenmesidir. Çizelge 4.7' de görüldüğü gibi PLA-SERAm kopolimerlerin M_n değerleri 820-1020 aralığında, M_w değerleri 1060-1530, M_z değerleri 1260-1920 ve PDI değerleri 1,29-1,51 aralığında olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 4.7. PLA-SERAm kopolimerinin molekül ağırlıkları ve heterojenlik indeks değerleri.

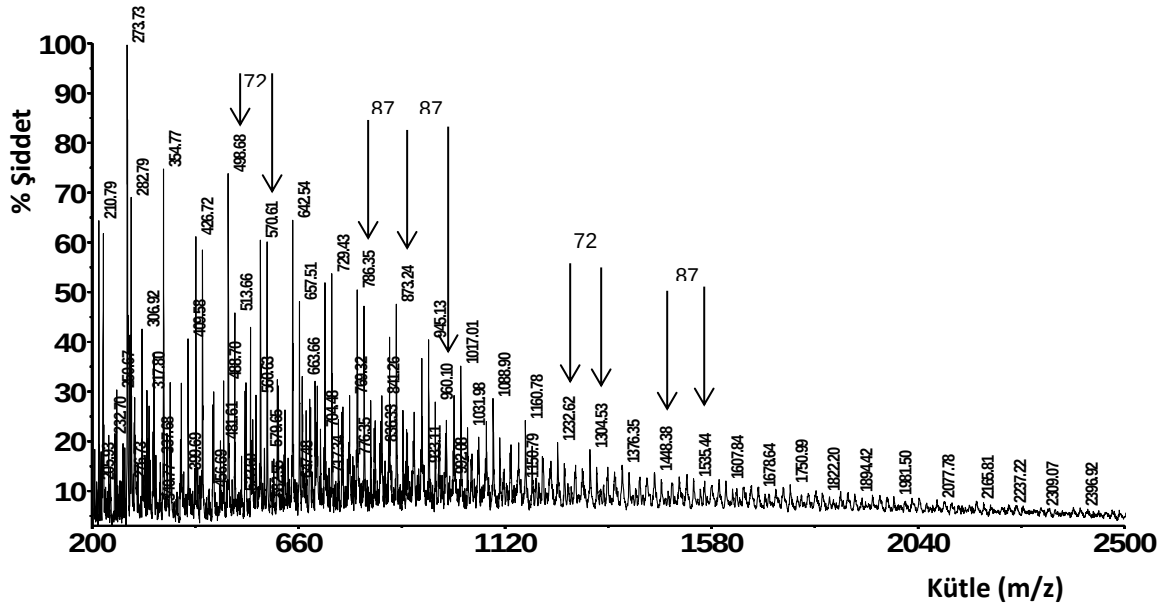
	PLA5SERAm	PLA10SERAm	PLA15SERAm	PLA20SERAm	PLA25SERAm	PLA50SERAm
M _n	1010	910	1020	950	910	820
M _w	1530	1190	1480	1270	1270	1060
M _z	1920	1390	1850	1320	1560	1260
PDI	1,51	1,31	1,45	1,34	1,40	1,29



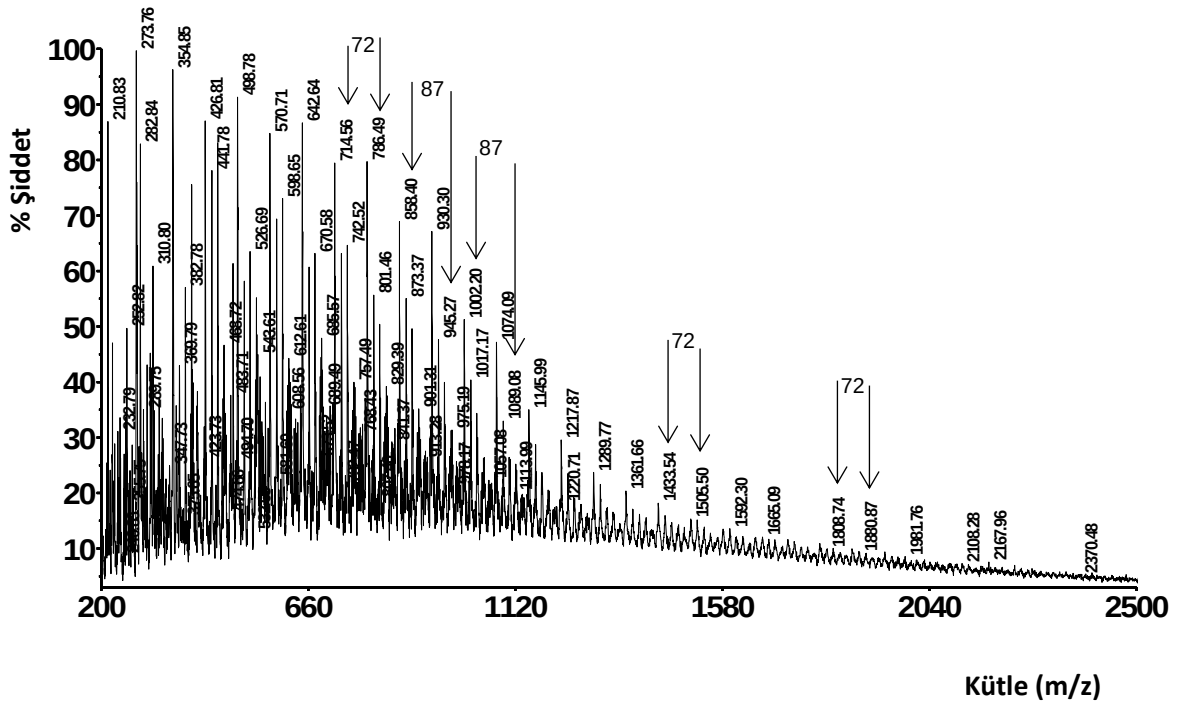
Şekil 4.35. PLA5SERAm kopolimerinin DHB matrisi kullanılarak pozitif iyon ve lineer moda alınmış MALDI-kütle spektrumu.



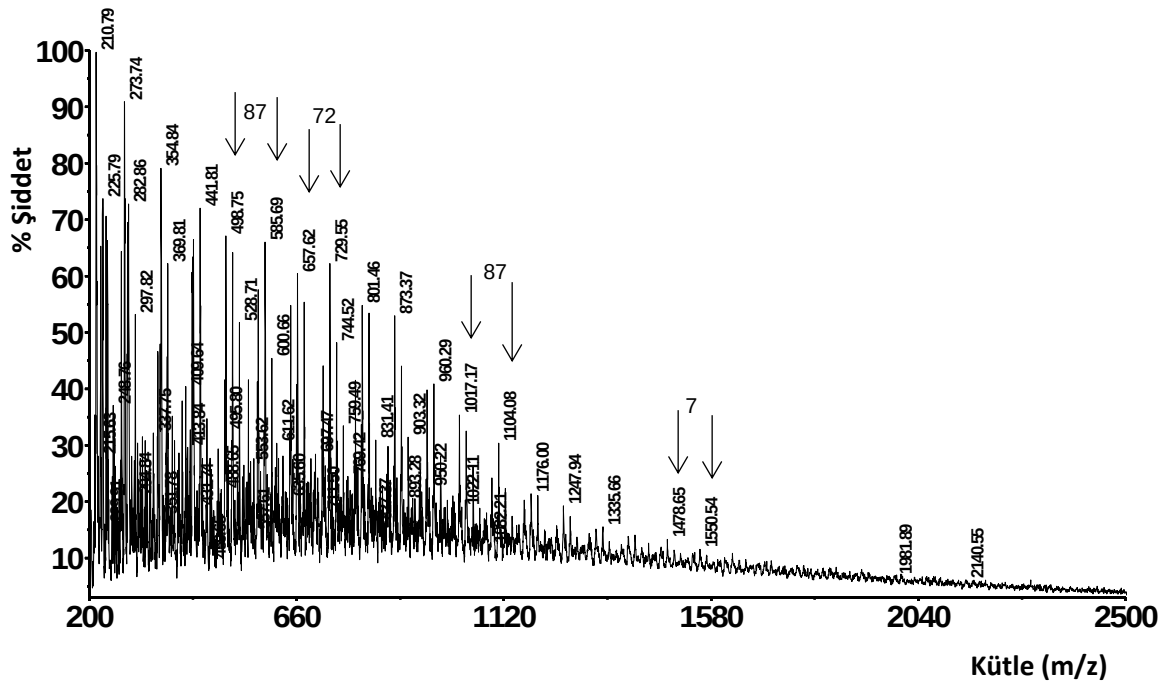
Şekil 4.36. PLA10SERAm kopolimerinin DHB matrisi kullanılarak pozitif iyon ve lineer moda alınmış MALDI-kütle spektrumu.



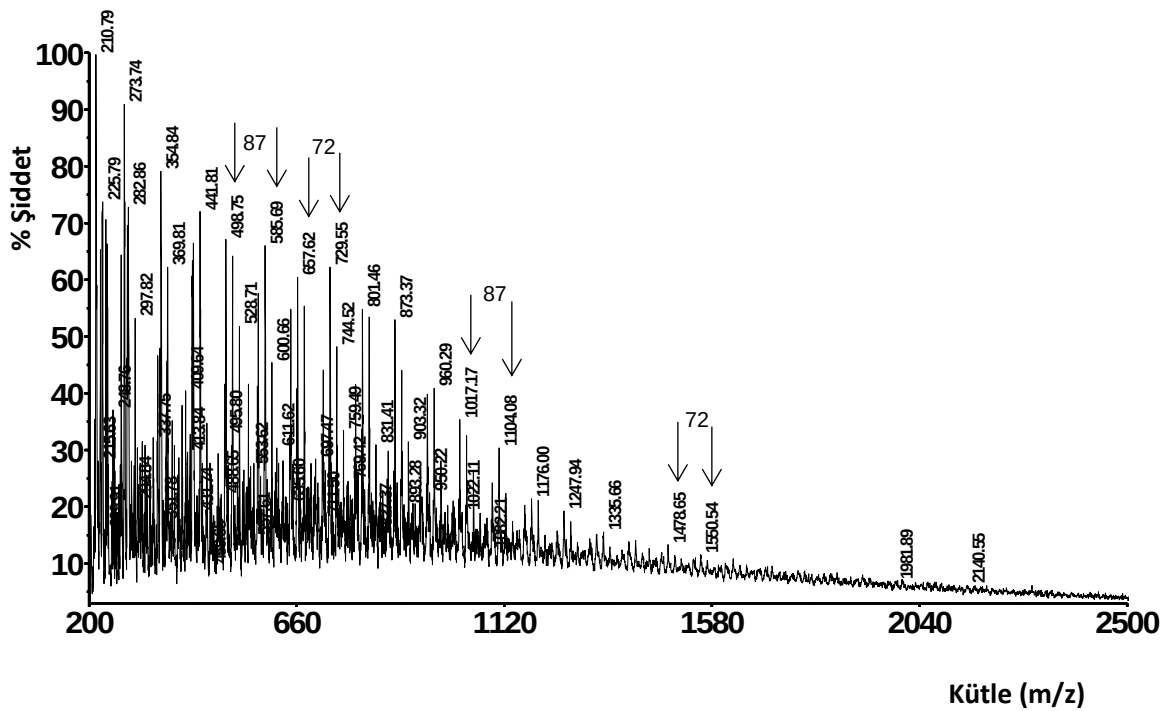
Şekil 4.37. PLA15SERA kopolimerin DHB matris kullanılarak pozitif iyon ve lineer moda alınmış MALDI-kütle spektrumu.



Şekil 4.38. PLA20SERA kopolimerin DHB matris kullanılarak pozitif iyon ve lineer moda alınmış MALDI-kütle spektrumu.



Şekil 4.39. PLA25SERAm kopolimerin DHB matrisi kullanılarak pozitif iyon ve lineer moda alınmış MALDI-kütle spektrumu.



Şekil 4.40. PLA50SERAm kopolimerin DHB matrisi kullanılarak pozitif iyon ve lineer moda alınmış MALDI-kütle spektrumu.

5. SONUÇLAR

- Bu tez çalışmasında, değişik mol oranlarında amin yan grubu taşıyan poliestер yapısındaki poli(d,l-laktik asit-ko-serin-NH₂) (PLA-SERAm) kopolimerlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.
- İlk aşamada laktik asit (LA) ve amin grubu korunmuş olan N-boc-d-serin (boc-serin) çıkış monomerleri kullanılarak kondenzasyon polimerizasyonu ile boc-serin yüzdesi (% mol) 5, 10, 15, 20, 25 ve 50 olan poli(d,l-laktik asit-ko-boc-d-serin) (PLA-SER) kopolimerleri sentezlenmiştir.
- PLA-SER kopolimerlerin FT-IR spektrumlarında boc-serin monomerik grubunun “ter-bütoksi karbonil” grubundaki karbonil bandı 1715 cm⁻¹’de gözlenmiş ve artan boc-serin mol yüzdesi ile arttığı gözlenmiştir.
- PLA-SER kopolimerlerin ¹H-NMR spektrumlarında boc-serin monomerik grubunun metil (-CH₃) protonları 1.52-1.36 ppm kimyasal kayma değerinde gözlenmiş ve artan boc-serin miktarı ile arttığı belirlenmiştir. LA monomerik grubun metil protonları 1.64-1.54 ppm kimyasal kayma değerlerinde gözlemiştir.
- PLA-SER kopolimerlerin kaydedilen MALDI-TOF-MS kütle spektrumlarında izlenen pozitif iyon pikleri arasındaki kütle farklarının (72 ve 187), kopolimerleri oluşturan LA ve boc-serin monomerik tekrarlanan grupların molekül kütleleri ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. MALDI-kütle spektrumlarından PLA-SER kopolimerlerin M_n değerleri 850-1000 aralığında, M_w değerleri 1080-1190, M_z değerleri 1240-1330 ve PDI değerleri 1,19-1,29 aralığında olduğu belirlenmiştir.
- PLA-SER kopolimerlerin kaydedilen TGA termogramlarında iki basamaklı ısısal bozunma ile ağırlık kaybı verdiği ve birinci basamak bozunmanın boc-serin monomerik gruplar üzerinden yürüdüğü gözlenmiştir.

- Kopolimerin DSC termogramlarından T_g sıcaklığının PLA homopolimerin T_g sıcaklığından daha düşük olduğu belirlenmiştir.
- Sentezin ikinci aşamasında; PLA-SER kopolimerlerin boc-serin tekrarlanan grupları üzerindeki ter-bütoksi karbonil grupları nitrik asit ile nitroliz edilip uzaklaştırılarak, amin ($-NH_2$) yan grup yüzdesi 5, 10, 15, 20, 25 ve 50 (serin- NH_2 , % mol) olan poli(d,l-laktik asit-ko-serin- NH_2) (PLA-SERAm) kopolimerlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.
- Nitroliz sonucu elde edilen PLA-SERAm kopolimerlerin FT-IR spektrumlarında boc koruma grubuna ait karbonil bandının (1715 cm^{-1}) kaybolduğu, 3300 cm^{-1} 'de yayvan amin bandının olduğu gözlenmiştir.
- PLA-SERAm kopolimerlerin 1H -NMR spektrumlarında, nitroliz sonucu boc-serin grubuna ait metil proton piklerinin kaybolduğu, 4.50 ppm kimyasal kayma değerinde amin ($-NH_2$) pikini olduğu gözlenmiştir.
- PLA-SERAm kopolimerlerin kaydedilen MALDI-TOF-MS kütle spektrumlarında izlenen pozitif iyon pikleri arasındaki kütle farklarının (72 ve 87), kopolimerleri oluşturan LA ve serin- NH_2 monomerik tekrarlanan grupların molekül kütleleri ile uyumlu olduğu belirlenmiştir. MALDI-kütle spektrumlarından PLA-SERAm kopolimerlerin M_n değerleri 820-1020 aralığında, M_w değerleri 1060-1530, M_z değerleri 1260-1920 ve PDI değerleri 1,29-1.51 aralığında olduğu belirlenmiştir.
- PLA-SERAm kopolimerlerinin, FT-IR spektrumlarında 3300 cm^{-1} 'de gözlenen amin N-H gerilme bandı, 1H -NMR spektrumunda 4.5 ppm kimyasal kayma değerinde oluşan amin proton piki ve son olarak MALDI-kütle spektrumlarında serin- NH_2 tekrarlanan grubunun molekül kütlesine (87) eşdeğer iyon piki kütle farkları poli(d,l-laktik asit-ko-serin- NH_2) kopolimerlerinin sentezinin gerçekleştirildiğini kanıtlamaktadır.

- Farklı mol oranlarında serbest amin yan gruplarına sahip poli(d,l-laktik asit-ko-serin-NH₂) kopolimerleri kontrollü ilaç salım sistemlerinde, biyokimya ve tıbbi uygulama alanlarında kullanılabilir. Serbest amin grupları üzerinden çapraz bağlanma yapılarak yapay doku matriksi hazırlanabilir.

KAYNAKLAR

- [1] Sawyer, D. J., Bioprocessing- No Longer a Field of Dreams, *Macromolecular Symposia*, 201, 271-281, **2003**.
- [2] Henton, D. E., Gruber, P., Lunt, J., Randall, J., Polylactic Acid Technology, *Natural Fibers, Biopolymers, and Biocomposites*, 16, 527-577, **2005**.
- [3] Hartmann, M. H., Kaplan, D. L. (Ed.), Biopolymers from Renewable Resources, *Springer-Verlag, Berlin*, 367–411, **1998**.
- [4] Hiljanen-Vainio, M., Varpomaa, P., Seppala, J., Törmälä, P., Modification of Poly(L-lactides) by Blending: Mechanical and Hydrolytic Behavior, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 197, 1503-1523, **1996**.
- [5] Tokiwa, Y., Calabia, B. P., Biodegradability and Biodegradation of Poly(lactide), *Applied Microbiology and Biotechnology*, 72, 244-251, 2006.
- [6] Rutner, B. D., Surface Modification of Polymers: Chemical, Biological and Surface Analytical Challenges, *Biosensors and Bioelectronics*, 10, 797-804, 1995.
- [7] Auras, R., Harte, B., Selke, S., An Overview of Polylactides as Packaging Materials, *Macromolecular Bioscience*, 4, 835-864, 2004.
- [8] Athanasiou, K. A., Niederauer, G. G., Agrawal, C. M., Sterilization, Toxicity, Biocompatibility and Clinical Applications of Polylactic acid/ Polyglycolic acid Copolymer, *Biomaterials*, 17, 93-102, **1996**.
- [9] Taguchi, K., Yano, S., Hiratani, K., Minoura, N., Okahata, Y., Ring-Opening Polymerization of 3(S)-[(Benzyloxycarbonyl)methyl]-1,4-dioxane-2,5- dione: A New Route to a Poly(α -hydroxy acid) with Pendant Carboxyl Groups, *Macromolecules*, 21, 3338-3340, **1988**.
- [10] Gupta, A.P., Kumar, V. , New Emerging Trends in Synthetic Biodegradable Polymers – Polylactide: A Critique, *European Polymer Journal*, 43 , 4053–4074, **2007**.
- [11] Makadia, H. K., Siegel, S. J., Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier, *Polymers*, 3, 1377-1397, **2011**.
- [12] Palumbo, F. S., Pitarresi, G., Mandracchia, D., Tripodo, G., Giammona, G., New Graft Copolymers of Hyaluronic Acid and Polylactic acid: Synthesis and Characterization, *Carbohydrate Polymers*, 66, 379-385, **2006**.
- [13] Huh, K. M., Bae, Y. H., Synthesis and Characterization of Poly(ethylene glycol)/Poly(l-lactic acid) Alternating Multiblock Copolymers, *Polymer*, 40, 6147–6155, **1999**.

- [14] Ye, R., Wang, Z., Wang, Q., Yang, K., Luo, S., Synthesis of Biodegradable Material Poly(lactic acid-co-aspartic acid) via Direct Melt Polycondensation and Its Characterization, *Journal of Applied Polymer Science*, 121, 3662–3668, **2011**.
- [15] Rasal, R. M., Janorkar, A. V., Hirt, D. E., Poly(lactic acid) Modifications, *Progress in Polymer Science*, 35, 338–356, **2010**.
- [16] Fietier, I., Borgne, A. L., Spassky, N., Synthesis of Functional Polyesters Derived from Serine, *Polymer Bulletin*, 24, 349-353, **1990**.
- [17] Barrera, D. A., Zylstra, E., Lansbury, P. T., Langer, R., Copolymerization and Degredation of Poly (lactic acid-co-lysine), *Macromolecules*, 28, 425-432, **1995**.
- [18] Shah, A. A., Hasan, F., Hameed, A., Ahmed, S., Biological Degradation of Plastics: A Comprehensive Review, *Biotechnology Advances*, 26, 246–265, **2008**.
- [19] Averous, L., Biodegradable Multiphase Systems Based on Plasticized Starch: A Review, *Journal of Macromolecular Science, Part C—Polymer Reviews*, C44 No:3, 231-274, **2004**.
- [20] Park, J. H., Ye, M., Park, K., Biodegradable Polymers for Microencapsulation of Drugs, *Molecules*, 10, 146-161, **2005**.
- [21] Nampoothiri, K. M., Nair, N. R., John, R. P., An overview of the recent developments in polylactide (PLA) research, *Bioresource Technology*, 101, 8493–8501, **2010**.
- [22] Eldeleklioglu, B., *Peyniraltı Suyundan Laktik Asit Üretimi*, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2009**.
- [23] Sin, L., Rahmat, A., Rahman, W., 2-Synthesis and Production of Poly(lactic acid), *Polymer Handbook Series Polylactic acid*, 71-107, **2013**.
- [24] Södegard, A., Stolt, M., Properties of Lactic Acid based Polymers and Their Correlation with Composition, *Progress in Polymer Science*, 27, 1123-1163, **2002**.
- [25] Averous, L., 9-Synthesis, Properties, Environmental and Biomedical Applications of Polylactic Acid, *Handbook of Biopolymers and Biodegradable Plastics*, 171-188, **2013**.
- [26] John, R.P., Anisha, G.S., Nampoothiri, K.M., Pandey, A., Direct Lactic Acid Fermentation: Focus on Simultaneous Saccharification and Lactic Acid Production, *Biotechnology Advances*, 27, 145–152, **2009**.
- [27] Lunelli, B. H., Andrade, R. R., Atala, D.I.P., Wolf Maciel, M. R., Maugeri Filho, F., Maciel Filho, R., Production of Lactic Acid from Sucrose: Strain selection, Fermentation, and Kinetic Modeling, *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 161, 227–237, **2010**.
- [28] Adsul, M.G., Varma, A.J., Gokhale, D.V., Lactic Acid Production from Waste Sugarcane Bagasse Derived Cellulose, *Green Chemistry*, 9, 58–62, **2007**.

- [29] Serine, The Columbia Encyclopedia 6 th., 2013, www.encyclopedia.com/topic/serine
- [30] Bush, S.M., North, M., Sellarajah, S., Synthesis and Chiro-optical Properties of Copolymers from N-Boc-O-methacryloyl-(S)-serine benzhydryl ester and Methyl Methacrylate, *Polymer*, 39, 2991-2993, **1998**.
- [31] Zhang, X., MacDonald, D. A., Goosen, M. F. A, McAuley, K. B., Mechanism of Lactide Polymerization in Presence of Stannous octoate: The Effect of Hydroxyl and Carboxyl Substances, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 32, (15), 2965-70, **1994**.
- [32] Xiao, L., Wang, B., Yang, G., Gauthier, M., Poly(Lactic Acid)-Based Biomaterials: Synthesis, Modification and Applications, *Biomedical Science, Engineering and Technology*, Prof. Dhanjoo N. Ghista (Ed.), ISBN: 978-953-307-471-9, InTech, DOI: 10.5772/23927, **2012**.
- [33] Akutsu, F., Inoki, M., Uei, H., Sueyoshi, M., Kasashima, Y., Naruchi, K., Yamaguchi, Y., Sunahara, M., Synthesis of Poly(lactic acid) by Direct Polycondensation of Lactic Acid Using 1,1'-Carbonyldiimidazole, N,N,N',N'-Tetramethylchloroformamidinium Chloride and N,N'-dicyclohexylcarbodiimide as Condensing Agents, *Polymer Journal*, 30, (5), 421-423, **1998**.
- [34] Yoda, S., Bratton, D., Howdle, S. M., Direct Synthesis of Poly(L-lactic acid) in Supercritical Carbon dioxide with Dicyclohexyldimethylcarbodiimide and 4-dimethylaminopyridine, *Polymer*, 45, 7839-7843, **2004**.
- [35] Achmad, F., Yamane, K., Quan, S., Kokugan, T., Synthesis of Polylactic acid by Direct Polycondensation Under Vacuum without Catalysts, Solvents and Initiators, *Chemical Engineering Journal*, 151, 342-350, **2009**.
- [36] Ajioka, M., Enomoto, K., Suzuki, K., Yamaguchi, A., Basic Properties of Polylactic acid Produced by the Direct Condensation Polymerization of Lactic Acid, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 68, 2125-2131, **1995**.
- [37] Lunt, J., Large-scale Production, Properties and Commercial Applications of Polylactic acid Polymers, *Polymer Degredation and Stability*, 59, 145-152, **1998**.
- [38] Hiltunen, K., Harkönen, M., Jukka V. Seppala, J. V., Vaananen, T., Synthesis and Characterization of Lactic Acid Based Telechelic Prepolymers, *Macromolecules*, 29, 8677-8682, **1996**.
- [39] Gu, S., Yang, M., Yu, T., Ren, T., Ren, J., Synthesis and Characterization of Biodegradable Lactic acid-based Polymers by Chain Extension, *Polymer International*, 57, 982-986, **2008**.
- [40] Tuominen, J., Seppala, J. V., Synthesis and Characterization of Lactic Acid Based Poly(ester-amide), *Macromolecules*, 33, 3530-3535, **2000**.
- [41] Garlotta, D., A Literature Review of Poly(Lactic Acid), *Journal of Polymers and the Environment*, 9, 2, **2002**.

- [42] Hiltunen, K., Seppala, J. V., Harkönen, M., Lactic Acid Based Poly (ester-urethanes) : Use of Hydroxyl Terminated Prepolymer in Urethane Synthesis, *Journal of Applied Polymer Science*, 63, 1091–1100, **1997**.
- [43] Kylma, J., Tuominen, J., Helminen, A., Seppala, J., Chain Extending of Lactic Acid Oligomers. Effect of 2,2'-bis(2-oxazoline) on 1,6-hexamethylene diisocyanate linking reaction, *Polymer*, 42, 3333-3343, **2001**.
- [44] Matsusaki, M., Kishida, A., Stainton, N., Ansell, C. W. G., Akashi, M., Synthesis and Characterization of Novel Biodegradable Polymers Composed of Hydroxycinnamic Acid and D,L-Lactic Acid, *Journal of Applied Polymer Science*, 82, 2357–2364, **2001**.
- [45] Tan, L., Chen, Y., Zhou, W., Nie, H., Li, F., He, X., Novel Poly(Butylene Succinate-co-Lactic Acid) Copolyesters: Synthesis, Crystallization, And Enzymatic Degradation, *Polymer Degradation and Stability*, 95, 1920-1927, **2010**.
- [46] Moon, S. I., Lee, C. W., Miyamoto, M., Kimura, Y., Melt Polycondensation of L-Lactic Acid with Sn(II) Catalysts Activated by Various Proton Acids: A Direct Manufacturing Route to High Molecular Weight Poly(L-lactic acid), *Journal of Polymer Sciences Part A: Polymer Chemistry*, 38, 1673-1679, **2000**.
- [47] Moon, S. I., Lee, C. W., Taniguchi, I., Miyamoto, M., Kimura, Y., Melt/solid Polycondensation of L-lactic Acid: An Alternative Route to Poly(l-lactic acid) with High Molecular Weight, *Polymer*, 42, 5059-5062, **2001**.
- [48] Moon, S. I., Taniguchi, I., Miyamoto, M., Kimura, Y., Lee, C. W., Synthesis and Properties of High-Molecular-Weight Poly(L-Lactic Acid) by Melt/Solid Polycondensation Under Different Reaction Conditions, *High Performance Polymers*, 13, 189-196, **2001**.
- [49] Hyon, S., Jamshidi, K., Ikada, Y., Synthesis of polylactides with different molecular weights, *Biomaterials*, 18, 1503-1508, **1997**.
- [50] Kasperczyk, J., Bero, M., Stereoselective Polymerization of Racemic dl-lactide in the Presence of Butyllithium and Butylmagnesium. Structural Investigations of the Polymers, *Polymer*, 41, 391-395, **2000**.
- [51] Möller, M., Nederberg, F., Lim, L. S., Kange, R., Hawker, C. J., Hedrick, J. L., Gu, Y., Shah, R., Abbott, N. L., Stannous(II) Trifluoromethane Sulfonate: A Versatile Catalyst for the Controlled Ring-Opening Polymerization of Lactides: Formation of Stereoregular Surfaces from Polylactide “Brushes”, *Journal of Polymer Sciences Part A: Polymer Chemistry*, 39, 3529-3538, **2001**.
- [52] Degee, P., Dubois, P., Jerome, R., Bulk Polymerization of Lactides Initiated by Aluminum isopropoxide. I. Mechanism and Kinetics, *Macromolecular Symposia*, 123, 67-84, **1997**.

- [53] Kricheldorf, H. R., Damrau, D., Polylactones, 37 Polymerizations of L-lactide Initiated with Zn(II) L-lactate and Other Resorbable Zn Salts, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 198, 1753-1766, **1997**.
- [54] Eguiburu, J. L., Fernandez-Berridi, M. J., Roman, J. S., Ring Opening Polymerisation of L-lactide Initiated by Oxyethyl methacrylate–Aluminium trialkoxides Part 2. End Groups Exchange, *Polymer*, 41, 6439–6445, **2000**.
- [55] Stridsberg, K., Ryner, M., Albertsson, A., Dihydroxy-Terminated Poly(L-lactide) Obtained by Controlled Ring-Opening Polymerization: Investigation of the Polymerization Mechanism, *Macromolecules*, 33, 2862-2869, **2000**.
- [56] Sun, J., Shi, W., Chen, D., Liang, C., The Ring-Opening Polymerization of D,L-Lactide Catalyzed by New Complexes of Cu, Zn, Co, and Ni Schiff Base Derived from Salicylidene and L-Aspartic Acid, *Journal of Applied Polymer Science*, 86, 3312-3315, **2002**.
- [57] Baimark, Y., Molloy, R., Synthesis and Characterization of Poly(L-lactide-co- ϵ -caprolactone) Copolymers: Effects of Stannous Octoate Initiator and Diethylene Glycol Coinitiator Concentrations, *Science Asia*, 30, 327-334, **2004**.
- [58] Barrera, D. A., Zylstra, E., Lansbury, P. T., Langer, J. R., Langer, R., Synthesis and RGD Peptide Modification of a New Biodegradable Copolymer: Poly (lactic acid-co-lysine), *Journal of American Chemical Society*, 115, 11010-11011, **1993**.
- [59] Helder, J., Feijen, J., Lee, S. J., Kim, S. W., Copolymers of D,L-lactic acid and Glycine, *Macromolecular Chemistry, Rapid Communication*, 7, 193-198, **1986**.
- [60] Kylma, J., Harkönen, M., Seppala, J. V., The Modification of Lactic Acid Based Poly(ester-urethane) by Copolymerization, *Journal of Applied Polymer Science*, 63, 1865-1872, **1997**.
- [61] Li, Z., Huang, L., Sustained Delivery and Expression of Plasmid DNA Based on Biodegradable Polyester, Poly(D,L-lactide-co-4-hydroxy-L-proline), *Journal of Controlled Release*, 98, 437– 446, **2004**.
- [62] Kricheldorf, H. R., Kreiser-Saunders, I., Polylactones, 19. Anionic Polymerization of L-lactide in Solution, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 191, 5, 1057-1066, **1990**.
- [63] Amass, A. J., N’Goala, K. L. R., Tighe, B. J., Schue, F., Polylactic Acids Produced from L- And DL-Lactic Acid Anhydrosulfite: Stereochemical Aspects, *Polymer*, 40, 5073-5078, **1999**.
- [64] Tang, Z., Chen, X., Liang, Q., Bian, X., Yang, L., Piao, L., Jing, X., Strontium-Based Initiator System for Ring-Opening Polymerization of Cyclic Esters”, *Journal of Polymer Sciences Part A: Polymer Chemistry*, 41, 1934-1941, **2003**.
- [65] Stolt, M., Södergard, A., Use of Monocarboxylic Iron Derivatives in the Ring-Opening Polymerization of L-Lactide, *Macromolecules*, 32, 6412-6417, **1999**.

- [66] Köhn, R. D., Pan, Z., Sun, J., Liang, C., Ring-Opening Polymerization of D,L-Lactide with Bis(Trimethyl Triazacyclohexane) Praseodymium Triflate, *Catalysis Communications*, 4, 33-37, **2003**.
- [67] Duda, A., Kowalski, A., Penczek, S., Uyama, H., Kobayashi, S., Kinetics of the Ring-Opening Polymerization of 6-, 7-, 9-, 12-, 13-, 16-, and 17-Membered Lactones. Comparison of Chemical and Enzymatic Polymerizations, *Macromolecules*, 35, 4266-4270, **2002**.
- [68] Taguchi, S., Yamada, M., Matsumoto, K., Tajima, K., Satoh, Y., Munekata, M., Ohno, K., Kohda, K., Shimamura, T., Kambe, H., Obata, S., A Microbial Factory for Lactate-based Polyesters Using a Lactatepolymerizing Enzyme. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105, 45, 17323-17327, ISSN 0027-8424, **2008**.
- [69] Wu, J., Huang, B., Hsueh, M., Lai, S., Lin, C., Ring-opening Polymerization of Lactide Initiated by Magnesium and Zinc Alkoxides, *Polymer*, 46, 23, 9784-9792, ISSN 0032-3861, **2005**.
- [70] Zhong, Z., Schneiderbauer, S., Dijkstra, P., Westerhausen, M., Feijen, J., Single-site Calcium Initiators for the Controlled Ring Opening Polymerization of Lactides and Lactones, *Polymer Bulletin*, 51, 3, 175-182, ISSN 0170-0839, **2003**.
- [71] Sarazin, Y., Schormann, M., Bochmann, M., Novel zinc and magnesium alkyl and amido cations for ring-opening polymerization reactions, *Organometallics*, 23, 13, 3296-3302, ISSN 0276-7333, **2004**.
- [72] Chisholm, M. H., Lin, C., Gallucci, J., Ko, B., Binolate Complexes of Lithium, Zinc, Aluminium, and Titanium; Preparations, Structures, and Studies of Lactide Polymerization, *Dalton Transactions*, 3, 406-412, ISSN 1477-9226, **2003**.
- [73] Nomura, N., Ishii, R., Akakura, M., Aoi, K., Stereoselective Ring-Opening Polymerization of Racemic Lactide Using Aluminum-Achiral Ligand Complexes: Exploration Of a Chain-End Control Mechanism, *Journal of the American Chemical Society*, 124, 21, 5938-5939, ISSN 0002-7863, **2002**.
- [74] Deng, X., Yuan, M., Li, X., Xiong, C., Polymerization of Lactides and Lactones VII. Ring-opening Polymerization of Lactide by Rare Earth Phenyl Compounds, *European Polymer Journal*, 36, 6, 1151-1156, ISSN 0014-3057, **2000**.
- [75] Chen, J., Tian, B., Yin, X., Zhang, Y., Hu, D., Hu, Z., Liu, M., Pan, Y., Zhao, J., Li, H., Hou, C., Wang, J., Zhang, Y., Preparation, Characterization and Transfection Efficiency of Cationic Pegylated PLA Nanoparticles as Gene Delivery Systems, *Journal of Biotechnology*, 130, 2, 107-113, ISSN 0168-1656, **2007**.
- [76] Gilding, DK., Reed, AM., Biodegradable Polymer for Use in Surgery polyglycolic/Poly(Lactic Acid) Homo-and Copolymers, *Polymer*, 20, 1459-64, **1979**.
- [77] Ggrijpma, D. W., Pennings, A. J., Polymerization Effects on Properties of L-lactide and ϵ -caprolactone Copolymers, *Polymer Bulletin*, 25, 335-341, **1991**.
- [78] Duda, A., Biela, T., Libiszowski, J., Penczek, S., Dubois, P., Mecerreyes, D., Jerome, R., Block and Random Copolymers of ϵ -caprolactone, *Polymer Degradation and Stability*, 59, 215-22, **1998**.

- [79] Bero, M., Kasperczyk, J., Adamus, G., Coordination Polymerization of Lactides. 3. Copolymerization of L,L-Lactide and ϵ -caprolactone in the Presence of Initiators Containing Zn and Al, *Makromolecular Chemie*, 194, 907-912, **1993**.
- [80] Grijpma, DW., Pennings, AJ., (Co)polymers of L-lactide. 1: Synthesis, Thermal Properties and Hydrolytic Degradation, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 195, 1633-47, **1994**.
- [81] Gruvegard, M., Lindberg, T., Albertsson, A. C., Random Copolymers of 1,5-dioxepan-2-one. *Journal of Macromolecular Science Pure Applied Chemistry*, A35(6), 885-902, **1998**.
- [82] Bero, M., Kasperczyk, J., Coordination Polymerization of Lactides. 5. Influence of Lactide Structure on the Transesterification Processes in the Copolymerization with ϵ -caprolactone, *Makromolecular Chemistry and Physics*, 197, 3251-8, **1996**.
- [83] Riley, T., Stoling, S., Heald, C., Xiong, C., Garnett, C., Illum, L., Davis, S., Physicochemical Evaluation of Nanoparticles Assembled from Poly(Lactic Acid)-Poly(Ethylene Glycol) (PLA-PEG) Block Copolymers as Drug Delivery Vehicles, *Langmuir*, 17, 11, 3168-3174, ISSN 0743-7463, **2001**.
- [84] Ankola, D. D., Kumar, M. N. V. R., Chiellini, F., Solaro, R., Multiblock Copolymers of Lactic Acid and Ethylene Glycol Containing Periodic Side-Chain Carboxyl Groups: Synthesis, Characterization, and Nanoparticle Preparation, *Macromolecules*, 42, 7388-7395, **2009**.
- [85] Li, S., Vert, M., Synthesis, Characterization, And Stereocomplex-Induced Gelation of Block Copolymers Prepared by Ring-Opening Polymerization of L (D)-Lactide in The Presence of Poly(Ethylene Glycol), *Macromolecules*, 36, 21, 8008-8014, ISSN 0024-9297, **2003**.
- [86] Fu, B., Xiao, L., Yu, L., Yang, G., Preparation of Lactic Acid Based Polyurethanes Modified by Castor Oil, *Advanced Materials Research*, 47-50, 1458-1461, ISSN 1022-6680, **2008**.
- [87] Karal-Yilmaz, O., Kayaman-Apohan, N., Misirli, Z., Baysal, K., Baysal, B. M., Synthesis and Characterization of Poly(L-lactic acid-co-ethylene oxide-co-aspartic acid) and Its Interaction with Cells, *Journal of Material Science*, 17, 213-227, **2006**.
- [88] Olewnik, E., Czerwinski, W., Nowaczyk, J., Sepulchre, M., Tessier, M., Salhi, S., Fradet, A., Synthesis and Structural Study of Copolymers of L-Lactic Acid and Bis(2-Hydroxyethyl Terephthalate), *European Polymer Journal*, 43, 1009-1019, **2007**.
- [89] Schwach, E., Etude de Systemes Multiphasés Biodegradables à Base d'amidon de blé Plastifié. Relations Structure Propriétés, Approche de la Compatibilisation, Ph.D Thesis URCA, Reims- France, **2004**.
- [90] Wang, Q., Hu, Y., Zhu, J., Liu, Y., Yang, X., Bian, J., Convenient Synthetic Method of Starch/Lactic Acid Graft Copolymer Catalyzed with Sodium Hydroxide, *Bulletin of Material Science*, 35, 3, 415-418, **2012**.
- [91] Yao, F., Bai, Y., Zhou, Y., Liu, C., Wang, H., Yao, K., Synthesis and Characterization of Multiblock Copolymers Based on L-Lactic Acid, Citric Acid,

- and Poly(ethylene glycol), *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 41, 2073–2081, **2003**.
- [92] Peesan, M., Supaphol, P., Rujiravanit, R., Preparation and Characterization of Hexanoyl Bhitosan/polylactide blend Films, *Carbohydrate Polymers*, 60, 3, 343-350, ISSN 0144-8617, **2005**.
 - [93] Sheth, M., Kumar, R., Dave, M., Gross, R., McCarthy, S., Biodegradable Polymer Blends of Poly(lactic acid) and Poly(ethylene glycol), *Journal of Applied Polymer Science*, 66, 8, 1495-1505, ISSN 0021-8995, **1997**.
 - [94] Reddy, N., Nama, D., Yang, Y., Polylactic acid/polypropylene Polyblend Fibers for better resistance to degradation, *Polymer Degradation and Stability*, 93, 1, 233-241, ISSN 0141-3910, **2008**.
 - [95] Xu, C., Luo, X., Lin, X., Zhuo, X., Liang, L., Preparation and characterization of Polylactide/thermoplastic Konjac Glucomannan Blends, *Polymer*, 50, 15, 3698-3705, ISSN 0032-3861, **2009**.
 - [96] Martin, O., Averous, L., Poly(lactic acid): Plasticization and Properties of Biodegradable Multiphase Systems, *Polymer*, 42, 14, 6209-6219, ISSN 0032-3861, **2000**.
 - [97] Ljungberg, N., Colombini, D., Wesslén, B., Plasticization of Poly(lactic acid) with Oligomeric Malonate Esteramides: Dynamic Mechanical and Thermal Film Properties, *Journal of Applied Polymer Science*, 96, 4, 992-1002, ISSN 0021-8995, **2005**.
 - [98] Ljungberg, N., Wesslén, B., The Effects of Plasticizers on the Dynamic Mechanical and Thermal Properties of Poly(Lactic Acid), *Journal of Applied Polymer Science*, 86, No.5, 1227-1234, ISSN 0021-8995, **2002**.
 - [99] Wan, Y. Z., Wang, Y. L., Li, Q. I., Dong, X. H., Influence of Surface Treatment of Carbon Fibers on Interfacial Adhesion Strength and Mechanical Properties of PLA-based Composites, *Journal of Applied Polymer Science*, 80, 367-376, ISSN 0021-8995, **2001**.
 - [100] Mathew, A. P., Oksman, K., Sain, M., Mechanical Properties of Biodegradable Composites from Poly lactic acid (PLA) and Microcrystalline Cellulose (MCC), *Journal of Applied Polymer Science*, 97, 5, 2014-2025, ISSN 0021-8995, **2005**.
 - [101] Stupack, D. G., Puente, X.S., Boutsaboualoy, S., Storgard, CM., Cheres, DA., Apoptosis of Adherent Cells by Recruitment of Caspase-8 to unligated Integrins, *The Journal of Cell Biology*, 155, 3, 459-470, ISSN 0021-9525, **2001**.
 - [102] Lieb, E., Hacker, M., Tessmar, J., Kunz-Schughuart, LA., Fiedler, J., Dahmen, J., Hersel, U., Kessler, H., Schulz, MB., Gopferich, A., Mediating Specific Cell Adhesion to Low-adhesive Dcopolymers by instant Modification with Cyclic RGD Peptides, *Biomaterials*, 26, 15, 2333-2341, ISSN 0142-9612, **2005**.
 - [103] Zhu, H., Ji, J., Shen, J., Surface Engineering of Poly(DL-lactic acid) by Entrapment of Biomacromolecules, *Macromolecular Rapid Communications*, 23, 14, 819-823, ISSN 1022-1336, **2002**.

- [104] Lutz, M., K. J. V., (S,S)-Lactoyllactic Acid and (S,S,S)- Lactoyllactoyllactic Acid, *Acta Crystallographica Section C, Crystal Structure Communications*, C66, 401-405, **2010**.
- [105] Strazzolini, P., Meloni, T., Giumanini, A. G., Selective Nitrolytic Deprotection of N-BOC-Amines and N-BOC-Amino Acids Derivatives, *Tetrahedron*, 57, 9033-9043, **2001**.
- [106] Güler, Ü., *Trombin ve Lizimin Özgün Aptamer Kullanılarak Zenginleştirilmeleri ve Kütle Spektrometresi ile Tayinleri*, Yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri enstitüsü, **2012**.
- [107] Fang, L., Qi, R., Liu, L., Juan, G., Huang, S., Synthesis of Poly(L-lactide) via Solvothermal Method, *International Journal of Polymer Science*, Article ID 929732, 7 pages, doi:10.1155/2009/929732, **2009**.
- [108] Kida, T., Kondo, K., Akashi, M., Fabrication of Nanofibers through a Unique Morphological Transformation of Poly(lactic acid) particles in Water, *The Royal Society of Chemistry*, Electronic Supplementary Material (ESI) for Chemical Communications, 1-7, **2012**.
- [109] Phadnis, P. P., Mugesh, G., Internally Stabilized Selenocysteine Derivatives: Syntheses, ⁷⁷Se NMR and Biomimetic Studies, *Organic and Biomolecular Chemistry*, 3, 2476-2481, **2005**.
- [110] Osaka, I., Watanabe, M., Takama, M., Murakami, M., Arakawa, R., Characterization of Linear and Cyclic Polylactic Acids and Their Solvolysis Products by Electrospray Ionization Mass Spectrometry, *Journal of Mass Spectrometry*, 41, 1369-1377, **2006**.
- [111] Haynes, D., Abayasinghe, N. K., Harrison, G. M., Burg, K. J., Smith, D. W., In Situ Copolyesters Containing Poly(L-lactide) and Poly(hydroxyalkanoate) Units, *Biomacromolecules*, 8, 1131-1137, **2007**.
- [112] Kopinke, F. D., Remmler, M., Mackenzie, K., Milder, M. Wachsen, O., Thermal Decomposition of Biodegradable Polyesters -11.Poly(lactic acid), *Polymer Degradation and Stability*, 43, 329-342, **1996**.

ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı : Filiz KARAGÖZ
Doğum Yeri : Ankara
Medeni Hali : Bekar
E-posta : flzkrz06@gmail.com
Adresi: Beşikkaya Mah. 1967. Sok. No: 21/8 Altındağ/ ANKARA

Eğitim

Lise : Ankara Lisesi
Lisans : Ankara Üniversitesi, Kimya Bölümü, 2011.
Yüksek Lisans: Hacettepe Üniversitesi, Kimya Bölümü, 2014.

Yabancı Dil ve Düzeyi

İngilizce : İleri Düzey
Almanca : Temel seviye

İş Deneyimi

-

Deneyim Alanları

-

Tezden Üretilmiş Projeler ve Bütçesi

-

Tezden Üretilmiş Yayınlar

-

Tezden Üretilmiş Tebliğ ve/veya Poster Sunumu ile Katıldığı Toplantılar

-