

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA**  
**ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**AMİN FONKSİYONEL POLİ(BÜTİROLAKTON-ALKİL**  
**GLİKOLİD)-MEPEG KOPOLİMERLERİ**

**YONCA ÇOLAK**

**KOCAELİ 2019**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**


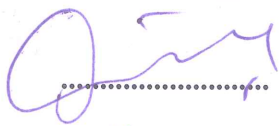

**KİMYA**  
**ANABİLİM DALI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**AMİN FONKSİYONEL POLİ(BÜTİROLAKTON-ALKİL**  
**GLİKOLİD)-MEPEG KOPOLİMERLERİ**

**YONCA ÇOLAK**

**Doç.Dr. Olcay MERT**  
**Danışman, Kocaeli Üniversitesi**  
**Prof. Dr. Nalan TEKİN**  
**Jüri Üyesi, Kocaeli Üniversitesi**  
**Prof. Dr. Mehmet Atilla TAŞDELEN**  
**Jüri Üyesi, Yalova Üniversitesi**

  
.....  
  
.....  
  
.....

**Tezin Savunulduğu Tarih: 27.12.2018**

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu çalışmada ilaç salım sistemlerinde kullanılmak üzere hem antikanser ilacının hem de aktif olarak hedeflendirilmiş ligandın eş zamanda bağlanabileceği amin fonksiyonel gruplara sahip biyobozunur ve biyoyumlu kopolimerler sentezlendi. Sentezlenen kopolimerlerin optimizasyonu ve karakterizasyonu yapıldı.

Çalışmam boyunca her türlü konuda değerli bilgi birikimiyle, pratik çözümleriyle, daima çözüm odaklı tavrı ile her daim yanımda olan, eleştiri ve önerileriyle gelişmemi sağlayan, desteğini hiç esirgemeyen, bilimsel anlamda vizyonumu genişletip misyonumu tamamlamama yardımcı olan çok değerli danışmanım Doç. Dr. Olcay MERT'e sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

215Z339 nolu proje ile çalışmamı destekleyen TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

Tezimin değerlendirilmesi için zaman ayıran ve desteklerini esirgemeyen değerli jüri üyeleri Prof. Dr. Nalan TEKİN ve Prof. Dr. Mehmet Atilla TAŞDELEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında deneysel anlamda bana bildiklerini öğreten, bilgi birikimiyle gelişmeme yardımcı olan, çalışma arkadaşım Mehmet Onur ARICAN'a yardımlarından ötürü teşekkürü bir borç bilirim.

Laboratuvardaki yardımları ve arkadaşlıkları için Ayşenur VARDAR, Handan ÇOBAN ve Emel BİLGİÇ'e müteşekkirim.

Tez formatında yaptığı yardımlar için Seda ÇETİNTAŞ'a, kimyasal destek için bölüm teknisyenimiz Merve PALA ve bölüm sekreterimiz Meryem ÜNER'e yardımları için teşekkür ederim.

Tezimi yazarken hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen, beni her zaman motive eden, Kocaeli'ndeki küçük ailem, canım arkadaşlarım; Yasemin ATEŞ, Büşra SÜRÜN, Ayşe ÖZÜKARA, Fatma GÜLER, Merve ÇAKMAK ve Serat TANRIKULU'na çok teşekkür ederim.

Son olarak beni bugünlere getiren, koşulsuz seven ve güvenen, hep yanımda olan canım annem Meryem ÇOLAK, canım babam Recep ÇOLAK ve beni hep destekleyen biricik kardeşlerim Döndü ÇOLAK ve Ömer ÇOLAK'a, ve yine benim için baba yarısı olan amcam Nedai ÇOLAK ve yengem Sevtap ÇOLAK'a ve manevi teyzem Nilgün DİRGİN'e desteklerinden ve sevgilerinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aralık – 2018

Yonca ÇOLAK

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
TABLolar DİZİNİ .....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
GİRİŞ .....	1
1. GENEL BİLGİLER .....	4
1.1. Hedefe Yönelik İlaç Salım Sistemleri .....	4
1.2. Pasif ve Aktif Hedefleme .....	6
1.3. Biyobozunur Polimerler .....	9
1.3.1. Poli(laktik asit) (PLA) .....	10
1.3.2. Sübstitüye Glikolidler .....	13
1.3.2.1. Simetrik dialkilglikolidler.....	14
1.3.2.2. Asimetrik dialkilglikolidler.....	15
1.3.3. Poli( $\gamma$ -bütürolakton) (P $\gamma$ BL).....	18
1.4. Alifatik Poliesterlerin Fonksiyonelleştirilmesi.....	20
1.4.1. Fonksiyonel gruplara sahip glikolidler.....	21
1.4.1.1. Karboksil grubuna sahip glikolidler .....	21
1.4.1.2. Hidroksil grubuna sahip glikolidler .....	23
1.4.1.3. Amin grubuna sahip glikolidler .....	24
1.4.2. Fonksiyonel gruplara sahip $\gamma$ -bütürolaktonlar .....	29
1.4.2.1. Brom grubuna sahip $\gamma$ -bütürolaktonlar.....	29
1.4.2.2. Metilen grubuna sahip $\gamma$ -bütürolaktonlar.....	30
1.4.2.3. Amin grubuna sahip $\gamma$ -bütürolaktonlar .....	31
2. MALZEME VE YÖNTEM.....	33
2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	33
2.2. Kullanılan Çözücüler.....	33
2.3. Kullanılan Cihazlar.....	34
2.3.1. Azaltılmış toplam reflektans-fourier dönüşümlü kızılötesi spektrofotometresi (ATR-FTIR) .....	34
2.3.2. Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR) .....	34
2.3.3. Jel geçirgenlik kromatografisi (GPC) .....	34
2.3.4. LC/MS-TOF spektrometresi .....	34
2.3.5. Liyofilizatör.....	35
2.4. Yöntem .....	35
2.4.1. Asimetrik sübstitüye glikolid (3-izopropil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion) monomer sentezi .....	35
2.4.1.1. L-2-hidroksi-3-metilbütanoik asit sentezi.....	35
2.4.1.2. 3-İzopropil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (izopropil-metil glikolid) sentezi .....	36

2.4.2. $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL monomerinin sentezi.....	38
2.4.3. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) diblok kopolimerinin sentezi ve optimizasyon çalışmaları.....	39
2.4.4. MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) diblok kopolimerinin sentezi ve optimizasyon çalışmaları.....	40
2.4.5. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) diblok kopolimerinin sentezi ve optimizasyon çalışmaları.....	41
2.4.6. MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) diblok kopolimerinin sentezi ve optimizasyon çalışmaları.....	42
2.4.7. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) ve MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) kopolimerlerinden -CBZ koruyucu grubunun uzaklaştırılması.....	43
3. BULGULAR VE TARTIŞMA .....	45
3.1. Asimetrik Sübstitüye Glikolid (3-İzopropil-6-Metil-1,4-Diokzan-2,5-Dion) Monomerinin Karakterizasyonu.....	45
3.1.1. L-2-hidroksi-3-metilbütanoik asit (2) sentezi ve karakterizasyonu.....	45
3.1.2. 2-((2-bromopropiyonil)-oksi-3-metilbütanoik asit) (4) ara ürün sentezi ve karakterizasyonu.....	48
3.1.3. 3-İzopropil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (izopropil-metil glikolid) (IPMG) (5) sentezi ve karakterizasyonu.....	51
3.2. Benzil (2-Oksotetrahidro-3-Furanil)Karbamat $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL (8) Sentezi ve Karakterizasyonu .....	54
3.3. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) Diblok Kopolimerlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu .....	58
3.4. MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) Diblok Kopolimerlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu .....	64
3.5. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) Diblok Kopolimerinin Sentezi ve Karakterizasyonu.....	70
3.6. MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) Diblok Kopolimerinin Sentezi ve Karakterizasyonu .....	73
3.7. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) (28) Kopolimerlerinden -CBZ Koruyucu Grubunun Uzaklaştırılması.....	76
3.8. MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) (31) Kopolimerlerinden -CBZ Koruyucu Grubunun Uzaklaştırılması.....	78
SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	80
KAYNAKLAR .....	82
EKLER.....	88
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER .....	103
ÖZGEÇMİŞ .....	104

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Biyomedikal uygulamalar için yaygın olarak kullanılan nanomalzemeler. (A) Lipozomlar, (B) Polimer Konjugatlar, (C) Miseller, (D) Dendrimerler, (E) Karbon nanopartiküller ve (F) İnorganik (metal) nanopartiküller .....	5
Şekil 1.2.	Tümörlere yönelik nanotaşıyıcıları hedeflemek için kullanılan (A) pasif (EPR etkisi yoluyla) ve (B) aktif (reseptör aracılı) hedefleme şeması .....	8
Şekil 1.3.	Aktif hedefleme ile modifiye edilmiş bir ilacın temsili resmi .....	9
Şekil 1.4.	Laktid stereoizomerlerinin yapıları .....	10
Şekil 1.5.	Laktik asitten PLA sentezi .....	11
Şekil 1.6.	Bazı simetrik dialkilglidikolidlerin yapıları .....	14
Şekil 1.7.	Bazı poli(alkilglidikolid)ler için camısı geçiş sıcaklıkları ( $T_g$ ) .....	15
Şekil 1.8.	Asimetrik süstitüye glidikolidler için reaksiyon şeması ( $X_1$ ve $X_2$ klorür veya bromürü ifade etmektedir. R1, R2 ise alkil gruplarını göstermektedir).....	16
Şekil 1.9.	Bazı asimetrik dialkilglidikolidlerin yapıları .....	16
Şekil 1.10.	Bazı asimetrik süstitüye glidikolidlerin yapısı ve camısı geçiş sıcaklığı ( $T_g$ ) .....	17
Şekil 1.11	$\gamma$ -butirolakton ( $\gamma$ -BL)'un poli(4- hidroksibutirat) (P4HB)'e polimerizasyonu .....	19
Şekil 1.12.	Poli (malik asit) için $\alpha$ ve $\beta$ malik asit yapıları .....	21
Şekil 1.13.	Poli ( $\beta$ -malik asit) (PMLA) sentezi .....	22
Şekil 1.14.	Benzil esteri korumalı üç farklı monomerin yapıları. A: Laktid türevi, B: Glidikolid türevi ve C: Glutamik asit bazlı laktid türevine benzer karboksil grubuna sahip monomerler .....	22
Şekil 1.15.	Post-polimerizasyon tekniği ile süstitüye glidikolidlerin fonksiyonellendirmesi .....	23
Şekil 1.16.	Koruyucu grubun uzaklaştırılması yöntemi ile fonksiyonel polimer eldesi .....	24
Şekil 1.17.	Poli[ $\alpha$ -(4-aminobütül)-L-glikolik asit] (PAGA) oluşumu .....	25
Şekil 1.18.	Amin fonksiyonel grubu bulduran lizin türevi monomer ile yapılan homopolimerizasyon ve kopolimerizasyon sentezleri ve benzil karbomat koruyucu grubunun uzaklaştırılması .....	26
Şekil 1.19.	CBZ koruyucu grubuna sahip yeni amin fonksiyonel simetrik (ZDNEtG) ve asimetrik (ZNEtMG) monomerleri .....	27
Şekil 1.20.	-CBZ koruyucu grubunun uzaklaştırılması ile MePEG-Poli (LLA-ko-NEtMG) diblok ve Poli(LLA-ko-NEtMG)-PEG-Poli (LLA-ko-NEtMG) triblok kopolimerlerinin eldesi .....	27

Şekil 1.21. İlaç salım çalışmaları için sentezlenen yeni amin fonksiyonel kopolimerlerin jel (a) ve sol (b, c) görünümünü içeren temsili resmi .....	28
Şekil 1.22. Fonksiyonel gruplara sahip bazı $\gamma$ -bütirolakton türevinin yapıları .....	29
Şekil 1.23. $\alpha$ -bromo- $\gamma$ -bütirolakton ( $\alpha$ -BrBL) ile LLA ve $\epsilon$ -CL'nun halka açılma (ROP) polimerizasyonu .....	30
Şekil 1.24. $\alpha$ -MBL ve $\epsilon$ -CL'nun organik katalizörler ile halka açılma (ROP) polimerizasyonu .....	31
Şekil 1.25. Doğal ya da sentetik yollarla elde edilmiş N-açillenmiş ve N-sülfonillenmiş formlarda $\alpha$ -amino- $\gamma$ -bütirolakton türevlerinin yapıları.....	32
Şekil 2.1. L-2-hidroksi-3-metilbütanik asit (2) sentezi .....	35
Şekil 2.2. 3-İzopropil-6-metil-1,4-dioxan-2,5-dion (izopropil-metil glikolid) (5) sentezi .....	36
Şekil 2.3. NCBZ $\gamma$ BL (8) monomerinin sentez şeması.....	38
Şekil 2.4. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) (20) diblok kopolimerinin sentezi.....	39
Şekil 2.5. MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) (24) diblok kopolimerinin sentezi.....	40
Şekil 2.6. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) (28) diblok kopolimerinin sentezi.....	41
Şekil 2.7. MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) (31) diblok kopolimerinin sentezi.....	42
Şekil 2.8. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) (28) ve MePEG-Poli (IPMG-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) (31) polimerlerinden -CBZ koruyucu grubunun uzaklaştırılması .....	43
Şekil 3.1. (2) bileşiği .....	45
Şekil 3.2. (2) bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu .....	46
Şekil 3.3. (2) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu .....	46
Şekil 3.4. (2) bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu .....	47
Şekil 3.5. (4) bileşiği .....	48
Şekil 3.6. (4) bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu .....	49
Şekil 3.7. (4) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu .....	49
Şekil 3.8. (4) bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu .....	50
Şekil 3.9. (5) bileşiği .....	51
Şekil 3.10. (5) bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu .....	52
Şekil 3.11. (5) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu .....	53
Şekil 3.12. (5) bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu .....	53
Şekil 3.13. (8) bileşiği .....	54
Şekil 3.14. TFA ile -Boc koruyucu grubunun uzaklaştırılması ve -CBZ koruyucu grubunun bağlanması. ....	55
Şekil 3.15. (8) bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu .....	55
Şekil 3.16. (8) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu .....	56
Şekil 3.17. (8) bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu .....	57
Şekil 3.18. (20) bileşiği .....	58

Şekil 3.19.	(20) bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	62
Şekil 3.20.	(19) ve (20) bileşiklerinin GPC kromatogramı .....	63
Şekil 3.21.	(24) bileşiği .....	64
Şekil 3.22.	(24) bileşiğinin GPC kromatogramı .....	67
Şekil 3.23.	(24) bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	68
Şekil 3.24.	(28) bileşiği .....	70
Şekil 3.25.	(28) bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu .....	71
Şekil 3.26.	(27) ve (28) bileşiklerinin GPC komatogramı .....	72
Şekil 3.27.	(31) bileşiği .....	73
Şekil 3.28.	(31) bileşiğinin 1H-NMR spektrumu.....	74
Şekil 3.29.	(30) ve (31) bileşiklerinin GPC komatogramı .....	76
Şekil 3.30.	(32) bileşiğinin sentezi.....	76
Şekil 3.31.	(32) bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	77
Şekil 3.32.	(33) bileşiğinin sentezi.....	78
Şekil 3.33.	(33) bileşiğine ait <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	78
Şekil A.1.	L-valin ATR-FTIR spektrumu .....	89
Şekil B.1.	(11*) bileşiğinin GPC kromatogramı.....	90
Şekil B.2.	(12) bileşiğinin GPC kromatogramı.....	90
Şekil B.3.	(13) bileşiğinin GPC kromatogramı.....	91
Şekil B.4.	(14) bileşiğinin GPC kromatogramı.....	91
Şekil B.5.	(15) bileşiğinin GPC kromatogramı.....	92
Şekil B.6.	(16) bileşiğinin GPC kromatogramı.....	92
Şekil B.7.	(17) bileşiğinin GPC kromatogramı.....	93
Şekil B.8.	(18) bileşiğinin GPC kromatogramı.....	93
Şekil B.9.	(21) bileşiğinin GPC kromatogramı.....	94
Şekil B.10.	(22) bileşiğinin GPC kromatogramı.....	94
Şekil B.11.	(23) bileşiğinin GPC kromatogramı.....	95
Şekil B.12.	(25) bileşiğinin GPC kromatogramı.....	95
Şekil B.13.	(26) bileşiğinin GPC kromatogramı.....	96
Şekil B.14.	αNBocγBL ‘un GPC kromatogramı.....	96
Şekil B.15.	(29) bileşiğinin GPC kromatogramı.....	97
Şekil C.1.	αNBocγBL ‘un <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	98
Şekil C.2.	(13) bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	98
Şekil C.3.	(14) bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	99
Şekil C.4.	(17) bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	99
Şekil C.5.	(18) bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	100
Şekil C.6.	(19) bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	100
Şekil C.7.	(25) bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	101
Şekil C.8.	(27) bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	101
Şekil C.9.	(29) bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	102
Şekil C.10.	(30) bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	102



## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Laktik asit polimerlerinin özellikleri .....	12
Tablo 2.1. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) diblok kopolimer için deneysel koşullar. ....	40
Tablo 2.2. MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) diblok kopolimeri için deneysel koşullar. ....	41
Tablo 2.3. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) diblok kopolimeri için deneysel koşullar. ....	42
Tablo 2.4. MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) diblok kopolimeri için deneysel koşullar. ....	43
Tablo 3.1. (8) bileşiği için hesaplanan ve bulunan kütle değerleri .....	56
Tablo 3.2. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) kopolimer karakterizasyon tablosu .....	59
Tablo 3.3. MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) kopolimer karakterizasyon tablosu .....	65
Tablo 3.4. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) kopolimer karakterizasyon tablosu .....	70
Tablo 3.5. MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) kopolimer sentezi için deneysel koşullar .....	73

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

$T_g$	: Camısı geçiş sıcaklığı, (°C)
$T_m$	: Erime sıcaklığı, (°C)
$M_n$	: Sayıca ortalama molekül ağırlığı, (g.mol <sup>-1</sup> )
$M_w$	: Kütlece ortalama molekül ağırlığı, (g.mol <sup>-1</sup> )
$\Delta G_p$	: Gibbs serbest enerjisi, (kJ/mol)
$\Delta H_p$	: Entalpi, (kJ/mol)
$\Delta S_p$	: Entropi, (kJ/mol.K)

### Kısaltmalar

<sup>1</sup> H-NMR	: Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi)
<sup>13</sup> C-NMR	: Carbon Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi)
$\alpha$ NBoc $\gamma$ BL	: -Boc Korumalı Alfa Amino Gama Bütürolakton
$\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL	: -CBZ Korumalı Alfa Amino Gama Bütürolakton
ATR-FTIR	: Attenuated Total Reflectance Fourier Transform Infrared Spectroscopy (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi)
-Boc	: Tert Bütüloksi Karbonil Koruyucu Grup
-CBZ	: Benziloksi Karbonil Koruyucu Grup
EPR	: Enhanced Permeability and Retention Effect (Arttırılmış Geçirgenlik ve Alıkonma Etkisi)
FDA	: Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç İdaresi)
GPC	: Gel Permeation Chromatography (Jel Geçirgenlik Kromatografisi)
IPMG	: İzopropilmetil Glikolid
LC/MS-TOF	: Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (Sıvı Kromatogra-Kütle Spektrometresi)
MePEG	: Poli(etilen glikol) Metil Eter
PCL	: Poli( $\epsilon$ -kaprolakton)
PDLA	: Poli(D-laktid)
PLA	: Poli(laktid)
PLGA	: Poli(laktid-ko-glikolid)
PLLA	: Poli(L-laktid)
ROP	: Ring opening polymerization (Halka Açılma Polimerizasyonu)
TDDS	: Targeted Drug Delivery System (Hedefe Yönelik İlaç Salım Sistemleri)
WHO	: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

## AMİN FONKSİYONEL POLİ(BÜTİROLAKTON-ALKİL GLİKOLİD)-MEPEG KOPOLİMERLERİ

### ÖZET

Bu çalışmada, hedefe yönelik ilaç salım sistemleri için antikanser ilacının ve kanserli hücreyi hedefleyen ligandın aynı anda bağlanabileceği amin fonksiyonel gruba sahip kopolimerler sentezlendi. Komonomer olarak ilaç salım sistemlerinde en çok kullanılan L-laktid, laktide alternatif olarak izopropilmetil glikolid ve amin fonksiyonel gruba sahip  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -bütrolakton monomerleri seçildi.

Bu amaçla çalışmanın ilk kısmında 3-izopropil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (izopropil-metil glikolid) (IPMG) monomeri hidroksit asit sentezi, ara ürün sentezi ve halka kapama reaksiyonu olarak üç aşamada sentezlendi. Her bir aşamadan sonra elde edilen ürünün karakterizasyonları spektroskopik (ATR-FTIR, NMR) teknikler ile yapıldı.

Çalışmanın ikinci kısmında –Boc veya –CBZ koruyucu grubuna sahip amin fonksiyonel  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -bütrolakton monomerinin ( $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL ya da  $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL), LLA veya IPMG monomerleri vasıtasıyla, MePEG başlatıcısı ve Sn(Oct)<sub>2</sub> katalizörü varlığında halka açılma polimerizasyonları (ROP) yapıldı. MePEG-poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL), MePEG-poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL), MePEG-poli(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) ve MePEG-poli(IPMG-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) kopolimerlerinin mol oranları, süre ve sıcaklık parametreleri optimize edildi. Kopolimerlerin karakterizasyonları spektroskopik (NMR) ve kromatografik (GPC) teknikler ile yapıldı.

Çalışmanın son bölümünde üretilen MePEG-poli(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) ve MePEG-poli(IPMG-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) kopolimerlerinin üzerindeki –CBZ koruyucu grubu Pd/C katalizörü ve H<sub>2</sub> gazı varlığında uzaklaştırılarak amin fonksiyonel gruba sahip kopolimerler üretildi. Sentezlenen MePEG-poli(LLA-ko- $\alpha$ NH<sub>2</sub> $\gamma$ BL) ve MePEG-poli(IPMG-ko- $\alpha$ NH<sub>2</sub> $\gamma$ BL) diblok kopolimerlerinin karakterizasyonları spektroskopik (NMR) kromatografik (GPC) yöntemlerle yapıldı.

**Anahtar Kelimeler:**  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -Bütrolakton, Aktif Hedefleme, Fonksiyonel Grup, İzopropilmetil Glikolid.

## AMINE FUNCTIONALIZED POLY(BUTYROLACTONE-ALKYL GLYCOLIDE)-MEPEG COPOLYMERS

### ABSTRACT

In this study, copolymers having amine functional group which the anticancer drug and the ligand targeting the cancerous cell can be ligated simultaneously were synthesized for the targeted drug delivery systems. L-Lactide which most commonly used in drug delivery system, isopropylmethyl glycolide as an alternative to lactide and also  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -butyrolactone which have amine functional group are as the comonomer was selected.

For this purpose, 3-isopropyl-6-methyl-1,4-dioxane-2,5-dione (isopropyl-methyl glycol) (IPMG) monomer was synthesized in three steps as hydroxide acid synthesis, intermediate product synthesis and ring closing reaction. The characterization of the product obtained after each step was performed by spectroscopic (ATR-FTIR, NMR) techniques.

In the second part of the study, ring-opening polymerizations (ROP) of the amine functional amino-butyrolactone monomer having a -Boc or -CBZ protecting group ( $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL or  $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) were made by means of LLA or IPMG monomers in the presence of the MePEG initiator and Sn (Oct)<sub>2</sub> catalyst. The mole ratios, duration and temperature parameters of the MePEG-poly(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL), MePEG-poly(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL), MePEG-poly(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) and MePEG-poly(IPMG-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) copolymers were optimized. Characterization of the copolymers was done by spectroscopic (NMR) and chromatographic (GPC) techniques.

In the final part of the study, copolymers with amine functional groups were produced by removing the -CBZ protecting group on MePEG-poly(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) and MePEG-poly(IPMG-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) copolymers in the presence of Pd / C catalyst and H<sub>2</sub> gas. Characterization of synthesized MePEG-poly(LLA-ko- $\alpha$ NH<sub>2</sub> $\gamma$ BL) ve MePEG-poly(IPMG-ko- $\alpha$ NH<sub>2</sub> $\gamma$ BL) diblock copolymers was performed by spectroscopic (NMR) chromatographic (GPC) methods.

**Keywords:**  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -Butyrolactone, Active Targeting, Functional Group, Isopropylmethyl Glycolide.

## GİRİŞ

Kanser dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biri olup, 2012 yılında 8,2 milyon kanser kaynaklı ölüm meydana gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) bildirdiği istatistiklere göre, yıllık kanser vakalarının önümüzdeki yirmi yıl içinde 14 milyondan 22 milyona yükselmesi beklenmektedir. Cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hormon tedavisi başlıca yaygın anti-tümör tedavi yaklaşımlarıdır. Ancak, sağlıklı dokularda katlanılabilir dozlarda maksimum ilaç alımına bağlı olarak ciddi toksisite meydana gelmektedir. Bunun yanı sıra kemoterapi ile katı tümörlerde kan damarlarından ilaçların sınırlı dağılımının olması, tümörlü dokuların veya organların kısmen ya da tamamen cerrahi ile alım oranının düşük olması, ameliyatlarda hasta sağ kalım oranının düşük olması ve radyoterapide ciddi klinik toksisiteler gibi birçok etken anti-tümör tedavilerinin etkinliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca, bu geleneksel tedavi yöntemleri, uzak organlara ulaşan metastatik tümörleri kontrol etmekte başarısızdır. Kanser tedavisi için geleneksel kemoterapi, ilaçların kanser hücrelerine hedeflenmesinde yüksek derecede spesifik değildir ve sağlıklı dokularda istenmeyen yan etkilere neden olur. Hedefli tedaviler genellikle diğer geleneksel tedavilerden daha etkilidir ve daha az istenmeyen yan etkiler gösterir [1-3].

Hedefe yönelik tedavi veya hedefe yönelik ilaç, bir ilaç ve onun moleküler düzeyde reseptörü arasındaki spesifik etkileşim anlamına gelir. İlaç hedefleme stratejileri sıklıkla “pasif hedefleme” ve “aktif hedefleme” kategorilerine ayrılmıştır [4]. Tümörlü dokularda damarın yapısı bozulduğu için genellikle 10-100 nm boyutlarında nanopartiküller burada birikebilir ve bu da damarlarda tümöre yönelik “artmış geçirgenlik ve alıkonma etkisi (EPR etki)” denilen bir tedavi yöntemini mümkün kılar ki, bu pasif hedeflemenin temelini oluşturmaktadır [5]. Pasif hedefleme klinikte uygulama bulmuş olmasına karşın, bazı tümörlerde (örneğin pankreas kanseri) damar geçirgenlikleri düşük seviyede olduğundan EPR etkisi ile taşınım gerçekleşmeyebilir [6,7]. Bu yüzden seçici olarak belirli hücreleri veya dokuları tanıyabilen hedefe yönelik ilaç salım sistemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Aktif hedefleme, proteinler veya küçük molekül ligandları ile hedeflenen hücrelerin yüzeyinde bulunan ve reseptör olarak adlandırılan seçici makromoleküller arasında kimyasal etkileşimler meydana geldiğinde ortaya çıkar. En az iki olası faktör aktif hedeflemeyi destekleyebilir: (i) bu hücre yüzeyi reseptörü için ligandın afinitesi ve (ii) ligandın reseptör tarafından hücrelerin içine alınması. Bu etkilerden biri veya her ikisi de varsa ancak aktif olarak hedeflenen tümörlü hücre yıkımı meydana gelebilir [8].

Hedefe yönelik ilaç salım sistemlerinde biyouyumluluk, biyobozunurluk, kolay formülasyon ve ayarlanabilir sürekli salım gibi eşsiz özelliklerinden dolayı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı polilaktid ve poli(laktid-ko-glikolid) polimerleri antikanser ilaçların enkapsülasyonunda en çok tercih edilen polimerlerdir [9-12]. Ancak bu polimerlerin en önemli dezavantajı; hedefe götüreceği ligand ve ilaçların bağlanabileceği fonksiyonel grup tiplerinin sınırlı oluşudur [10,11]. Bu polimerlerin uç gruplarındaki -OH'lar sınırlıdır. Bu yüzden hem ilacı hem ligandı bağlamak zordur. Polimerler fonksiyonel gruplara sahip olurlarsa, hedef hücrelerin içine hücre salım artmakta, böylelikle normal dokular korunabilmektedir. Bu sorunun üstesinden gelmek amacı ile en az laktid kadar iyi fiziksel özelliklere sahip amin fonksiyonel bütirolaktonlar kullanılabilir.

İşte buradan hareketle bu tezin ilk bölümünde; hedefe yönelik ilaç salım sistemleri ve ilaç salım sistemlerinde en çok kullanılan polilaktid , poli(sübstitüye glikolid) ve poli( $\gamma$ -butirolakton) gibi alifatik poliesterler, bu alifatik poliesterlerin fonksiyonellendirilmesi, fonksiyonel gruplara sahip glikolid veya  $\gamma$ -butirolakton monomerleri ile yapılan kopolimerler hakkında genel bilgiler verilmektedir. Tezin ikinci bölümünde; monomer ve polimer sentezi için kullanılan malzemeler, cihazlar ve deneysel yöntemlerden bahsedilmektedir. Üçüncü bölümde deneysel sonuçlardan elde edilen bulgular verilmektedir. Son bölümde ise bu bulguların değerlendirilmesi yapıp, konu ile ilgili öneriler sunulmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; L-laktid (LLA), 3-İzopropil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (izopropil metil glikolid (IPMG)), Tersiyer-bütül (2-okso-tetrahidro-3-furanil)karbamat (alfa-NBoc-gama-bütirolakton-( $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL)) veya Benzil (2-okso-tetrahidro-3-furanil)karbamat (alfa-NCBZ-gama-bütirolakton ( $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL)) monomerlerini kullanılarak, metoksi poli(etilen glikol) (MePEG) başlatıcısı ve

kalay(II) 2-etilhekzanoat ( $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ) katalizörü ile MePEG-poli(LLA-ko- $\alpha\text{NBoc}\gamma\text{BL}$ ), MePEG-poli(IPMG-ko- $\alpha\text{NBoc}\gamma\text{BL}$ ), MePEG-poli(LLA-ko- $\alpha\text{NCBZ}\gamma\text{BL}$ ) ve MePEG-poli(IPMG-ko- $\alpha\text{NCBZ}\gamma\text{BL}$ ) diblok kopolimerlerini halka açılma polimerizasyonu (ROP) yöntemiyle sentezlemek, bunların monomer mol miktarları, reaksiyon süresi ve sıcaklık parametreleri değiştirilerek optimizasyonunu yapıp, sentezlenen kopolimerlerin üzerindeki –Boc veya –CBZ koruyucu grubunu uzaklaştırarak MePEG-poli(LLA-ko- $\alpha\text{NH}_2\gamma\text{BL}$ ) ve MePEG-poli(IPMG-ko- $\alpha\text{NH}_2\gamma\text{BL}$ ) kopolimerlerini elde etmek ve karakterizasyonlarını spektroskopik (NMR, FTIR) ve kromatografik (GPC) yöntemleriyle belirlemektir. Bu amaç sayesinde ulaşılmak istenen sonuç; hedefe yönelik ilaç salım sistemleri için ilacın ve tümörü hedefleyici ligandın, aynı anda bağlanabileceği fonksiyonel amin grubuna sahip MePEG-poli(LLA-ko- $\alpha\text{NH}_2\gamma\text{BL}$ ) ve MePEG-poli(IPMG-ko- $\alpha\text{NH}_2\gamma\text{BL}$ ) diblok kopolimerlerini üretmek ve böylece kanser tedavisinde hedefe yönelik tedavideki bu açığı kapatarak etkin tedaviyi sağlamaktır. Ayrıca bu hedef ışığında kararlılığından dolayı literatürde polimerleştirilemeyen beşli amino bütirolakton halkasının laktid ve izopropilmetil glikolid monomerleri vasıtası ile polimerleştirilmesini mümkün kılarak çalışmamızın özgün değerini arttırmayı amaçlamaktayız.

## 1. GENEL BİLGİLER

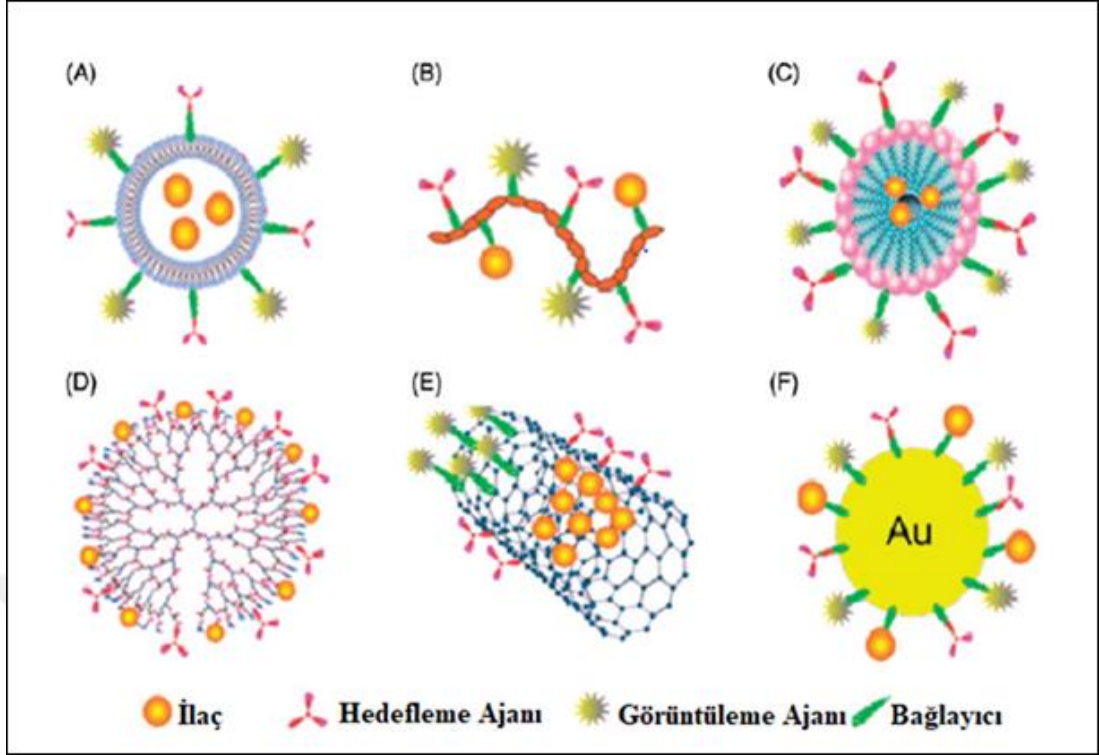
### 1.1. Hedefe Yönelik İlaç Salım Sistemleri

Kanser gelişmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedenidir (örneğin ABD'de 2016 yılında tahmin edilen yaklaşık 600.000 kanser ölümü gerçekleşmiştir.). Kanser terimi, büyüme sinyalleri üreten ve anti-büyüme sinyallerine karşı duyarsız olan bir hücre fenotipinden kaynaklanan kontrolsüz hücresel büyüme ve çoğalmayı ifade eder. Bu tür hücreler sınırsız replikatif potansiyele sahiptir, apoptozdan (hücre ölümü) kaçınır, tomurcuklanarak büyümeyi, vücut istilasını ve metastazları uyarırlar. Birkaç tipik veya ortak özellik gösteren birçok kanser türü vardır, bu yüzden tedavisi çok zordur [13].

Günümüzde kanser tedavisi genellikle radyasyon, cerrahi müdahale ve sağlıklı hücreler için toksik olan kemoterapötik ilaçlardan oluşmaktadır. Bu yöntemlerin yan etkilerinin fazla olmasının temel nedenlerinden biri, kanserli dokulara anti-kanser ilaçlarının seçici olarak verilememesidir. Bu sebeple hedefe yönelik ilaç salım sistemlerine ihtiyaç duyulmuştur [14]. Hedeflendirilmiş ilaç salım sistemi (TDDS); ilaçları çeşitli ilaç taşıyıcıları aracılığıyla hedeflenen dokulara, organlara ve hücrelere seçici olarak taşımak anlamına gelir. TDSS genellikle geleneksel ilaçların farmakolojik ve terapötik özelliklerini geliştirmek, ilacın sınırlı çözünürlüğü, ilaç birikimi, kötü ilaç biyo dağılımı ve seçicilik eksikliği gibi problemlerin üstesinden gelmek ve ilaç salım taşıyıcısını kontrol edip normal doku hasarını azaltmak için tasarlanmıştır. [15].

Bugüne kadar, suda çözünür yüksek molekül ağırlığı (HMW) dahil polimer taşıyıcılar, polimerik nanopartiküller, polimerik miseller, dendrimerler, lipozomlar, viral nanopartiküller, karbon bazlı sistemler (örneğin karbon nanotüpler ve grafen oksit), manyetik nanopartiküller (örneğin demir oksitler) ve silika ve altın nanopartikülleri gibi birçok ilaç taşıyıcı geliştirilmiştir [13]. Biyomedikal malzemeler için yaygın olarak kullanılan nanomalzemeler; lipozomlar, polimer konjugatlar, miseller, dendrimerler, karbon nanotüpler ve inorganik nanopartiküllerin yapıları Şekil 1.1'de gösterilmektedir [1].





Şekil 1.1. Biyomedikal uygulamalar için yaygın olarak kullanılan nanomalzemeler. (A) Lipozomlar, (B) Polimer Konjugatlar, (C) Miseller, (D) Dendrimerler, (E) Karbon nanopartiküller ve (F) İnorganik (metal) nanopartiküller

Polimerler, her iki tipte ilacın (hidrofilik veya hidrofobik), uzun süreli ve sürekli salınmasını sağlayarak ilaç salım sistemlerinin ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Kovalent bağlarla ilaç konjuge edilmiş tedavi edici olarak kullanılan polimerler, doğrusal ya da dallanmış polimer zinciri içerebilir. Polimer-ilaç konjüгатları, polimer-antikor konjüгатları, polimer-DNA konjüгатı, dendrimerler, polimerik miseller, nanokapsüller bunlara örnek olarak sayılabilir. Aynı zamanda inert bir taşıyıcı olarak hareket eden polimerin de sayısız avantajları vardır. Örneğin, bu polimerler immünojeniteyi (antijenite) azaltırken; plazma yarılanma ömrünü, biyofarmasötiklerin stabilitesini ve düşük molekül ağırlıklı ilaçların çözünürlüğünü artırır ve bu sayede hedefe yönelik ilaç salımı için önemli bir potansiyele sahip olurlar. Böylece çeşitli yollarla biyofarmasötiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini geliştirirler (16).

İlaçlar tek başlarına vücut içerisinde salındıklarında, diğer moleküllerle etkileşime girerek tedavi edici aktif bileşenlerinin kimyasal yapısında bir değişikliğe neden olurlar ve tedavi edici etkilerini kaybederler. Polimerik taşıyıcıların ana işlevi, ilacı enkapsüle ederek onları hasarlı dokuya götürmektir. Bu sayede polimerik taşıyıcılar,

ilacın ihtiva ettiği aktif maddenin hasarlı dokuya gidişini engelleyen makromoleküller (proteinler gibi) ile etkileşimini önlerler (17). Bu polimerler kapsüllenmiş terapötik maddeyi sadece hedef bölgeye taşımakla kalmaz, aynı zamanda daha uzun bir süre boyunca stabilitesini korumasını sağlarlar. Polimerler doğal ve sentetik kaynaklardan elde edilebilirler [18].

Birçok polimerik ilaç taşıyıcısı mükemmel biyouyumluluğa, düşük toksisiteye, uzun süreli dolaşım süresine ve kontrollü ilaç salımına sahiptir. Polimerlerin polidispersitesi, yükü, moleküler ağırlığı ve yağ-su ayırma katsayısı dikkate alınarak, ilaç taşıyıcıları oluşturmak için uygun polimerlerin seçilmesi önemlidir. Poli ( $\epsilon$ -kaprolakton) (PCL), poli (laktik asit) (PLA) ve poli (laktik asit-ko-glikolik asit) (PLGA) içeren hidrofobik bloklar ve poli (etilen glikol) (PEG), poli (akrilik asit) (PAA) ve dekstran gibi hidrofilik bloklar, ilaç taşıyıcıları oluşturmak ve kopolimerleri sentezlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır [19].

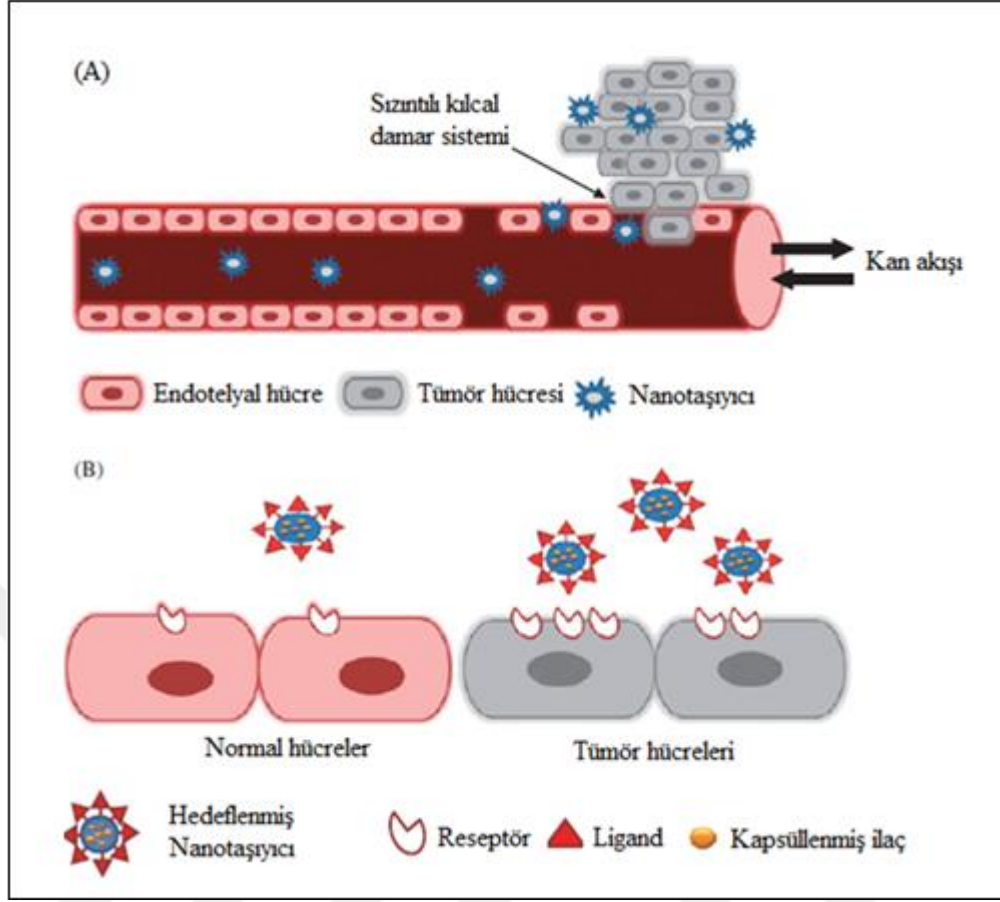
## **1.2. Pasif ve Aktif Hedefleme**

Tümörlü dokuların mikroçevresine bakıldığında değişken pH, damarların düzensiz yapısı, hipoksik (oksijensiz) ortam ve metabolizmaya bağlı değişiklikler dikkat çekicidir. Bu morfolojik değişiklikler, bu bölgelere özel olarak hedeflenebilen ilaç salım sistemlerini tasarlamak için kullanılabilir. Bu amaçla pasif hedefleme ve aktif hedefleme odaklı iki strateji geliştirilmiştir [20].

Tüm hücreler fonksiyonlarını sağlamak için oksijen ve besin kaynaklarını difüzyonla sağlarlar. Ancak malign (kötü huylu) tümör hücrelerinin boyutu 2-3 mm<sup>3</sup>'ye kadar büyüdükleri zaman bu difüzyon artan besin ihtiyacından dolayı sınırlanır. Hızla büyüyen tümör hücreleri için yeni kan damarlarının oluşumu gerekli hale gelir. Bu amaçla anjiyogenez, tümörlere zenginleştirici bir oksijen ve besin kaynağı sağlayan çok önemli bir özelliktir. Anjiyogenez var olan kan damarlarından tomurcuklanma yolu ile yeni kan damarlarının oluşumudur. Oluşan kan damarları, tümörlü dokuların artan besin ihtiyacını karşılayabilmek için hızla ve düzensiz bir şekilde büyümeye devam ederler. Bunun sonucu olarak damar yapısında yüksek kan ve zayıf kan beslemesi olan bölgeler oluşur [20].

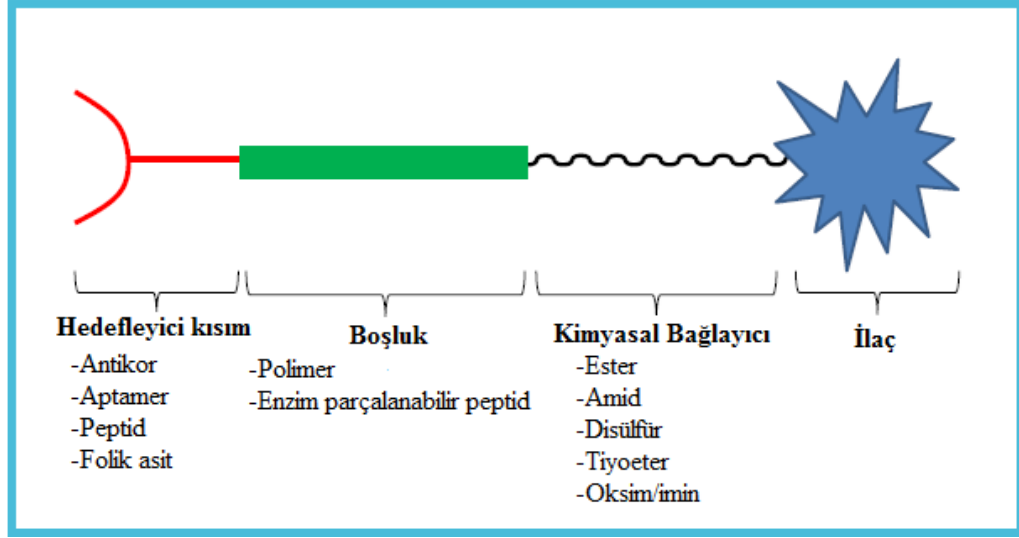
Normal damar sistemi, > 2-4 nm büyüklüğündeki moleküller için geçirgen olmayan sıkı bağlantılarla donatılır, böylece nanopartikülleri dolaşımında tutarlar. Ancak tümörlü dokuda damar geçirgenliğinin yapısı bozulduğu için sızıntılı damarlar, tümörlü dokulara kan akışı için en az 600 nm çapındaki makromoleküllerin geçişine izin verir. Tümörler iyi gelişmiş lenfatik boşaltım sistemine sahip olmadıkları için, bu akan nanopartiküller tümörlü doku içinde yığılma gösterirler. Bu olaya “arttırılmış geçirgenlik ve alıkonma (EPR) etkisi” başka bir deyiş ile “pasif hedefleme” denir [21]. Bu sayede pasif hedefleme, serbest ilaçlarla elde edilenlere göre katı tümörlerdeki ilaç konsantrasyonlarında birkaç kat artışa neden olabilir [22]. Ancak intraveröz olarak uygulanan nanopartiküllerin çoğunluğunun (95 %) diğer organlarda, özellikle karaciğer, dalak ve akciğerlerde biriktiği bilinmektedir. Bu da istenmeyen bölgelerde pasif hedeflemeye sebep olur [23].

Aktif hedefleme ise, alım seçiciliğini artırmak için nanopartikül yüzeyine bağlanan ligandları kullanır. Bu ligandların hedef hücreye bağlanma afinitesi yüksektir ve hedef hücrelerle reaksiyona girebilirler. Ayrıca nanopartikülleri enzim yıkımından korurlar. Aktif hedeflemenin temelinde; kanser hücrelerinde aşırı üretilen bir moleküle (reseptör) bağlanan bir ligand ile nanopartiküllerin fonksiyonelleştirilmesi yatmaktadır [24]. Ligandlar; antikorlar, proteinler, peptitler, nükleik asitler, şekerler ve vitaminler gibi küçük moleküllerden oluşabilir. Bir aktif hedefleme sisteminin yeterliliğini değerlendirmek için iki önemli etken vardır. Birinci etken; ligand ile fonksiyonellendirilmiş nanopartikülün biyodağılımıdır. İkinci etken ise; konjuge ligand ve nanopartikül sisteminin hedef dışı moleküller ve hücreler ile nasıl etkileştiğidir ki bu, ligand ve nanopartikül özellikleri olarak tanımlanır. İlacın salım kapasitesi doğrudan nanopartikül malzeme ve yapı ile ilgilidir. Şu anda aktif olarak hedeflenen nanopartiküller, kansere yönelik nanoilaçların verimliliğini daha fazla arttırmak ve EPR etkiyi tamamlayıcı strateji olarak geliştirilmiştir [25]. Şekil 1.2’de tümörlere yönelik nanotaşıyıcıları hedeflemek için kullanılan (A) pasif hedefleme (B) aktif hedefleme gösterilmektedir [1].



Şekil 1.2. Tümlere yönelik nanotaşıyıcıları hedeflemek için kullanılan (A) pasif (EPR etkisi yoluyla) ve (B) aktif (reseptör aracılı) hedefleme şeması

Hedefe yönelik ilaç salım sistemleri için kullanılan aktif hedefleme sayesinde antikanser ilacının modifikasyonu mümkündür. Buna göre ilaçlar; farmakolojik olarak aktif ilacı salmak üzere in vivoya dönüştürülen, kimyasal olarak modifiye edilmiş, biyolojik olarak inert, küçük moleküller haline getirilebilir. Bu, tümlere özgü bir ligandın vasıtasıyla bir polimerin, parçalanabilir bir bağlayıcı yoluyla antikanser ilacına konjuge edilmesiyle sağlanabilir. Şekil 1.3'te aktif hedefleme kullanılarak oluşturulan modifiye edilmiş bir ilacın temsili resmi gösterilmiştir [26]. Buna göre aktif olarak hedeflendirilmiş bir ilaç dört ana kısımdan oluşmaktadır. Bunlar şu şekilde sıralanabilir ; i) farmakolojik etki sergileyen ana ilaç veya türevi; ii) ana ilacın hidroksil, karboksilik asit, amin gibi fonksiyonel gruplara bağlanmasını sağlayan ve metabolik olarak kolay parçalanabilir olan kimyasal bağlayıcı, iii) bir polimer ara parçası veya tümlere özgü bir enzimin varlığında ana ilacı serbest bırakacak olan enzimatik olarak parçalanabilen peptid, iv) tümler hücrelerine spesifik salım için bir hedefleme parçası olan ligand [26].



Şekil 1.3. Aktif hedefleme ile modifiye edilmiş bir ilacın temsili resmi

### 1.3. Biyobozunur Polimerler

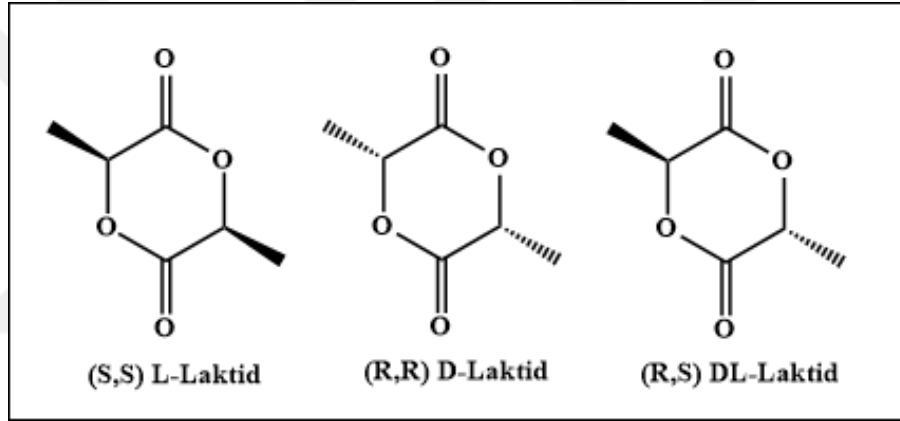
Biyobozunur polimerler, biyolojik olarak uyumlu veya toksik olmayan yan ürünler üretmek için enzimatik veya enzimatik olmayan (hidrolitik) şekilde in vivo olarak parçalanabilirler. Bu polimerler normal fizyolojik yollarla metabolize edilebilir ve atılabilirler [27]. Kontrollü ilaç salımında yardımcı madde olarak kullanılan biyobozunur polimerlerin sayısı son on yılda önemli ölçüde artmıştır. İlaç salımında kullanılan temel biyomateryal kategorisi doğal ve sentetik olmak üzere ikiye ayrılır. Protein bazlı polimerler (örneğin kollajen, jelatin ve fibrin), polisakkaritler (örneğin kitosan, aljinat, hiyaluronik asit ve dekstran) ve mikrobiyal polimerler (örneğin polihidroksibutirat) doğal biyobozunur polimerlerdir.  $\alpha$ -hidroksi asitler (polilaktid (PLA), poliglikolid (PGA) ve poli(laktid-*ko*-glikolid) (PLGA)), polianhidritler gibi hidrofobik materyaller içeren polimerler ise sentetik polimerlerdir [28,29].

Doğal biyo-bozunabilir polimerlerin kullanımı, öncelikle iyi biyo-uyumluluk, kolay bulunabilirlik, doğada bolluk ve kolay kimyasal modifikasyonlar nedeniyle cezbedicidir. Ancak, zayıf mekanik özellikleri ve antijenik bir yanıt olasılığından ötürü, doğal biyo-bozunabilir polimerlerin ilaç salım sistemleri için saflaştırılması veya değiştirilmesi gerekmektedir. Doğal biyo-bozunabilir polimerlerin çoğu enzimatik bozunmaya maruz kalmasına rağmen, sentetik polimerler genellikle hidrolitik bozunmaya uğrarlar. Sentetik biyo-bozunabilir polimerler genellikle

biyolojik olarak inerttir ve immünojenisite ya da hastalık bulaşma olasılığı tehlikesi yoktur [29].

### 1.3.1. Poli(laktik asit) (PLA)

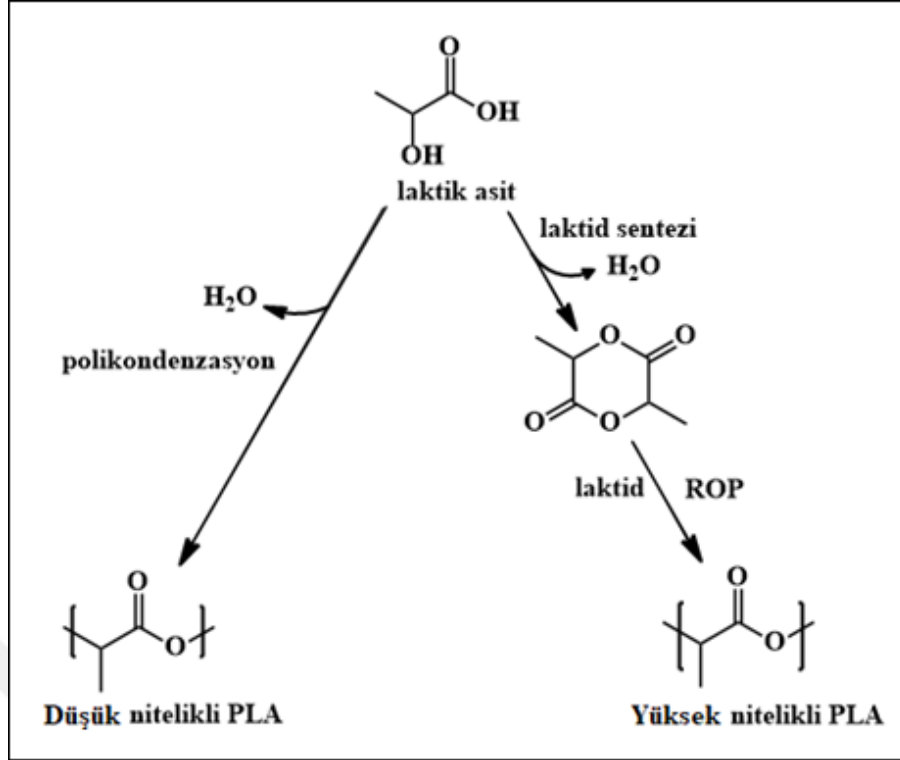
Poli(laktik asit) veya polilaktid (PLA)  $\alpha$ -hidroksi asitlerden (laktik asit veya glikolik asit olarak) yapılan alifatik poliester ailesine aittir ve biyo-bozunur ve gübreleşebilir olarak kabul edilir. Laktik asit, karboksilik karbondan bir stereo merkez oluşturan kiral bir moleküldür. Bu nedenle bu molekül, polarize ışığın sapması şeklinde farklı olan iki optik olarak aktif formda (enantiyomer): D- ve L- formunda bulunabilir. D ve L- laktid enantiyomer formları Şekil 1.4'te gösterilmektedir [30].



Şekil 1.4. Laktid stereoizomerlerinin yapıları

Laktik asidin “kimyasal fermantasyon” ve “kimyasal sentez” olmak üzere iki ana üretim yolu vardır. İlk durumda, laktik asit esas olarak *Lactobacillus* veya fungi cinsine ait laktik bakteriler tarafından karbonhidratların fermantasyonu ile elde edilir. Bu fermantasyon süreci bir bakteri suşunu, aynı zamanda bir karbon kaynağını (karbonhidratlar), bir azot kaynağını (maya özütü, peptitler) ve bakteri üremesine ve de laktik asit üretimine izin veren mineral elementler gerektirir. Oluşan laktik asit hemen hemen sadece L-laktik asit olarak bulunur [31].

İkinci durumda laktik asitten endüstriyel olarak kimyasal PLA sentezi için üretim şeması Şekil 1.5'te polikondenzasyona karşı halka açılma polimerizasyonu (ROP) olarak gösterilmiştir. [32].



Şekil 1.5. Laktik asitten PLA sentezi

Polikondenzasyon, yan ürünlerin (örn., su ve alkoller) ortadan kaldırılmasıyla birlikte küçük molekülleri (monomerleri) birbirine bağlayarak polimer oluşturma prosesidir. PLA sentezi sırasında, karboksil ve hidroksil grupları bağlanırken, laktik asidin polikondenzasyonu eşzamanlı olarak su yan ürününü üretir. Yüksek viskoziteli reaksiyon karışımından yan ürünün tamamen çıkarılmasındaki zorluk nedeniyle, doğrudan polikondenzasyon yoluyla üretilen polimerler genellikle düşük moleküler ağırlığa (<50,000) ve düşük kaliteye sahiptir [33].

Halka açılma polimerizasyonu (ROP), farklı iyonlar tarafından başlatılan siklik monomerlerin bir yayılma prosesidir. Reaktif yayılma merkezi olarak, bir polimerin terminal ucu, mekanizmayı anyonik ROP, katyonik ROP ve radikal ROP olarak sınıflandırır. Halka açma polimerizasyonunun bir avantajı; zincir uzunluğunu kontrol edebilme, yüksek molekül ağırlığı ve düşük polidispersite sağlamasıdır. PLA için, siklik monomer, laktik asidin siklik dimeri olan laktiddir. PLA sentezinde yüksek reaksiyon hızı, yüksek dönüşüm oranı, yüksek molekül ağırlığı ve nispeten uygun reaksiyon koşulu sağladığı için en yaygın katalizör olarak kalay(II)2-etilhekzanoat ( $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ) tercih edilmektedir. Diğer taraftan PLA polimerizasyonunda magnezyum, kalsiyum, çinko, alkali metaller ve alüminyumdan elde edilen birçok toksik olmayan

katalizörlerde, ağır metal katalizörlerin neden olduğu kirlilik problemlerini çözmek için kullanılabilir [33, 34].

Polimerik zincirlerdeki L- veya D-stereoizomerin miktarı, malzemenin fiziksel ve kimyasal özelliklerini etkiler. Tablo 1.1'de laktid enantiyomerleri için fiziksel özellikler gösterilmiştir [35].

Tablo 1.1. Laktik asit polimerlerinin özellikleri

Laktik Asit Polimerleri	Camsı Geçiş Sıcaklığı $T_g$ [°C]	Erime Sıcaklığı $T_m$ [°C]	Yoğunluk (g/cm <sup>3</sup> )	Elastik Modül (GPa)	Çekme Dayanımı [MPa]	Bozulma Süresi (ay)
PLLA	55-80	173-178	1,290	2,7	31	> 24
PDLLA	43-53	120-170	1,250	1,9	-	12-16
PDLA	40-50	120-150	1,248	-	-	-

Camsı geçiş sıcaklığı ( $T_g$ ), birçok uygulama için kullanım sıcaklığı aralığını tanımladığından, polimerlerin en önemli özelliklerinden biridir. Polimerlerin camsı geçiş sıcaklıkları boyunca ısıtılmasında, artan geçirgenlik, boyutsal kararlılık kaybı ve arttırılmış esneklik dahil olmak üzere birçok fiziksel özellik değişir. Polilaktidin  $T_g$ 'si oldukça düşüktür, bu nedenle ambalaj malzemeleri, emilebilir dikişler ve cerrahi eşyalar gibi yapısal uygulamalarda kristal poli(L-laktid) kullanılır. Düşük  $T_g$ 'li polilaktidler oda sıcaklığında lastiktir, daha hızlı bozulur ve kontrollü ilaç salımı için tercih edilir [36].

İzotaktik ve optik olarak aktif PLLA ve PDLA kristaldir, nispeten ataktik ve optik olarak aktif olmayan PDLLA (% 50 L-stereoizomer ve % 50 D-stereoizomer tarafından oluşturulan rasemik karışımın polimerizasyonunun sonucu) amorfudur. PLA'nın ve diğer polimerlerin özellikleri, moleküler özelliklerine ve kristalin kalınlığına, kristaliniteye, küre boyuna, morfolojisine ve zincir oryantasyon derecesi gibi düzenli yapılarına bağlıdır. Polilaktidin fiziksel özellikleri, laktik asit stereo-



kopolimerlerinin enantiyomerik saflığı ile ilgilidir. Homo-PLA, stereo-kimyasal bileşimi ile belirlenen moleküler yapıya sahip doğrusal bir makromoleküldür. PLA tamamen amorf veya % 40'a kadar kristalin üretilebilir. % 93'den fazla L-laktik asit içeren PLA reçineleri, yarı kristalindir. Ancak, % 50-93 L-laktik asit ile PLA tamamen amorfudur. Bu nedenle, L / D oranı polimer kristalliğini indükler veya kısıtlar [31].

PLA, endüstriyel ambalaj alanında veya biyo-uyumlu biyo-emilebilir tıbbi cihaz pazarında kullanılmak üzere ürünler üretmek için her yıl yenilenebilir kaynaklardan elde edilebilen termoplastik, yüksek mukavemetli, yüksek modüllü bir polimerdir. PLLA'nın ana uygulaması; cerrahi dikişler, kemik fiksasyonu için implantlar, ilaç salım cihazları ve doku mühendisliği için materyalleri içerir. Doku mühendisliğinde, hücreler hasarlı organların içinde gömülü olan PLLA iskelesi içinde büyüyebilirler. İn vivo eklendiğinde, enzim veya katalizörlerin herhangi bir kullanımı olmaksızın ester bağlarının hidrolizi ile basitçe bozulabilir, böylece implantın ikinci bir cerrahi operasyon ile çıkarılması gereksizdir [35].

### 1.3.2. Sübstitüye Glikolidler

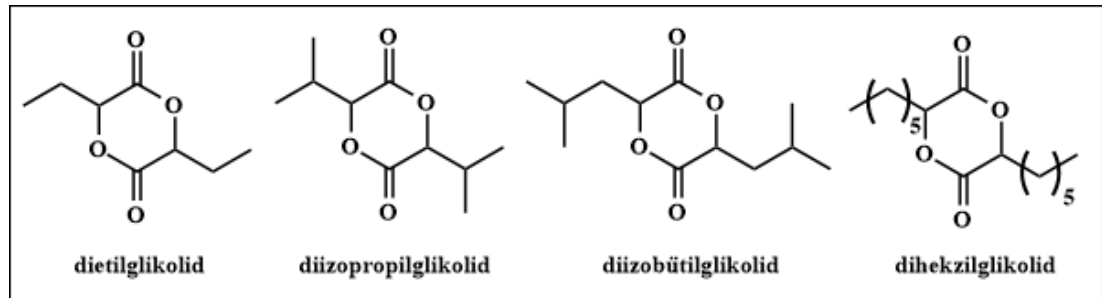
Poli( $\alpha$ -hidroksi asit)'ler, biyolojik olarak bozunabilirlik ve biyo-uyumlu özellikleri nedeniyle, özellikle ilaç salım sistemleri alanında ve biyolojik uygulamalarda büyük ilgi görmüştür. Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan polilaktid (PLA), poliglikolid (PGA) ve poli(laktid-*ko*-glikolid) (PLGA) bazlı bazı formülasyonlar üstün mekanik özellik, fiziksel ve termal özellikleri ile poli( $\alpha$ -hidroksi asit)'ler ya da poli(sübstitüye glikolidler)'in en kapsamlı sınıfını oluşturmaktadır [37].

Özellikle dikiş ipliği ve implant gibi uygulamalarda başarılı olmak için, bu kapsamdaki polimerlerin biyobozunurluğu ve geniş bir fiziksel özellik yelpazesine sahip olması çok önemlidir [38]. Bunun için tamamen veya kısmen laktidten türetilmiş polimerlerin fiziksel özelliklerinin değiştirilmesi adına çeşitli yaklaşımlar tarif edilmiştir. Bunlar arasında; polilaktid zincirlerinin uçlarının modifiye edilmesi, laktid polimerizasyonunun taktisitesinin değiştirilmesi, kopolimerlerin hazırlanması, ve laktidin makro-başlatıcılarla polimerize edilmesi uygulanmıştır. Ancak, iyi bilinen polilaktidlere bir alternatif oluşturan yeni biyomateryallerin geliştirilmesi gibi önemli bir ihtiyaç mevcudiyetini korumaktadır [39].

PLA için kapsamlı literatürün aksine, laktik asitin yapısal analogu olan reaktif olmayan poli(sübstitüye glikolid)'ler üzerine çok az sayıda rapor vardır [37]. Bunlar laktik asidin yapısal homologlarıdır ve dolayısıyla polilaktidlerin hazırlanması için geliştirilen kimyanın çoğu, sübstitüye edilmiş laktidlere de uygulanabilmektedir. Bir dizi sübstitüye edilmiş laktik asit monomerini veren fermantasyon işlemlerini geliştirmek mümkün olabilir. Polimer omurgasının yapısı değişmediğinden, polilaktid degradasyonu için önemli olan hidroliz kimyası sübstitüye edilmiş polilaktidlerde de işlemektedir. Sübstitüye edilmiş laktik asitlerden türetilen polimerler, polilaktidlere benzer şekilde biyo-uyumlu olabilir ve iyi huylu ürünlere dönüşebilirler [38]. Laktidin  $\alpha$ -karbonundaki metil grupları değiştirilerek elde edilen simetrik veya asimetrik sübstitüye glikolidler (dietil, diizobutil, diizopropil, disikloheksil, sikloheksil metil, dibenzil, diheksil, izopropilmetil, bütilmetil, heksilmetil, benzilmetil, trimetil glikolid gibi) fiziksel özellikler (camsı geçiş sıcaklığı, kristalinite, hidrofilitate, bozunabilirlik, tokluk, rijitlik gibi) ve biyobozunurlukta önemli değişimlere sebep olmaktadır [37,38,40,41].

### 1.3.2.1. Simetrik dialkilglikolidler

Simetrik dialkilglikolidler  $\alpha$ -hidroksi asitlerin dimerizasyonu ile doğrudan sentezlenebilir [38, 42]. Polilaktid üzerinde yer alan metil grupları, başka bir alkil grubu ile yer değiştirdiği takdirde ise alkil grubu taşıyan sübstitüye polimerler elde edilir [38, 43]. Şekil 1.6'da simetrik yapıdaki bazı sübstitüye glikolidler gösterilmiştir [38].

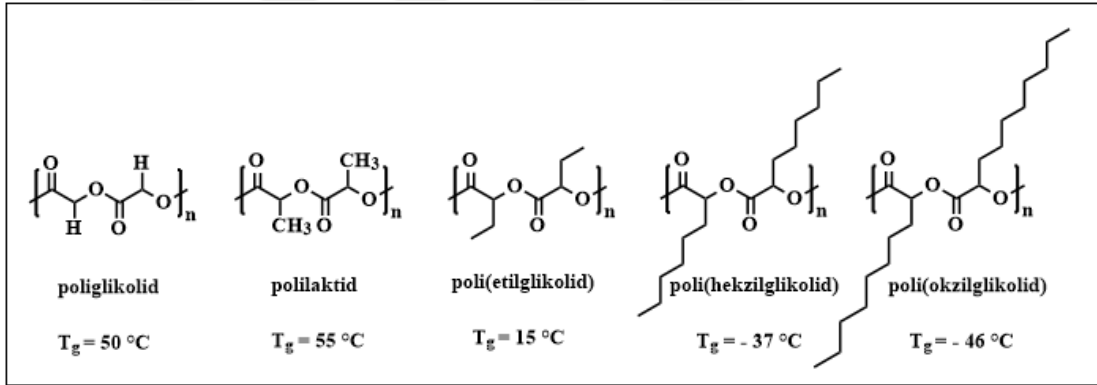


Şekil 1.6. Bazı simetrik dialkilglikolidlerin yapıları

Baker ve arkadaşları yeni 3,6-dietil-1,4-diokzan-2,5-dion (dietilglikolid), 3,6-diizobutil-1,4-diokzan-2,5-dion (diizobütülglikolid) ve 3,6-diheksil-1,4-diokzan-2,5-

dion (diheksilglükolid) sentezlediklerini bildirmişlerdir. Bu monomerlerin Sn(Oct)<sub>2</sub> katalizörü varlığında, alkol başlatıcısı kullanarak ya da başlatıcısız ve yüksek sıcaklıklarda (130-180 °C) halka açılma polimerizasyonları (ROP) sonucunda yüksek polidispersiteli (> 1,7) polimerlere dönüştüğünü rapor etmişlerdir [38,44].

Süstitüye poli( $\alpha$ -hidroksi asit)'lerin sentezlenmesi ile polilaktide alternatif fiziksel özelliklerinin iyileştirilmesi adına Baker ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmaya göre; poliglükolid omurgasındaki n-alkil gruplarının artmasıyla, polimerin T<sub>g</sub>'sinin azaldığı görülmüştür. Muhtemelen alkil grupları uzadıkça T<sub>g</sub>'nin düşmesi, polimer zincirlerinin birbirine yaklaşmaması sonucu serbest hacmin artması böylelikle ısıya karşı polimerlerin daha hızlı cevap verebilmesi (T<sub>g</sub>'nin düşmesi) anlamına gelmektedir. Şekil 1.7'da bazı poli(alkilglükolid)'ler için T<sub>g</sub> değerleri verilmektedir [36].



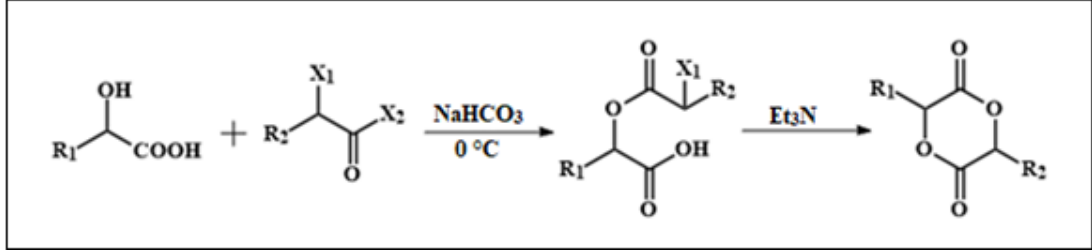
Şekil 1.7. Bazı poli(alkilglükolid)ler için camsı geçiş sıcaklıkları (T<sub>g</sub>)

Bu olay diğer alkil sistemlerinde de görülmektedir. Örneğin poli(metil metakrilat) için T<sub>g</sub> 105 °C iken, alkil grubunun artmasıyla poli(bütül metakrilat) için T<sub>g</sub> 20 °C'ye kadar düşmektedir [36].

### 1.3.2.2. Asimetrik dialkilglükolidler

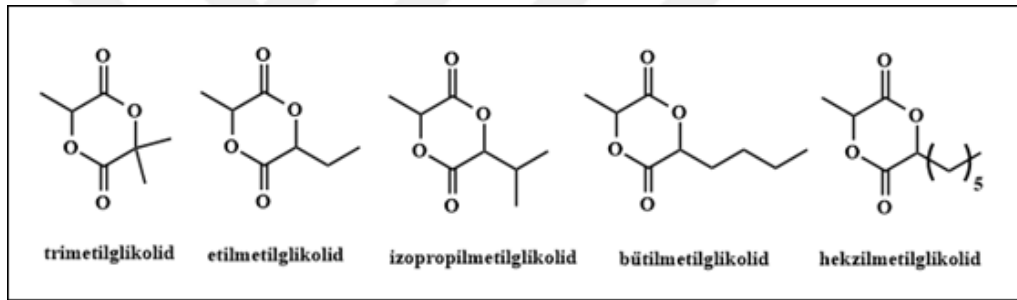
Asimetrik dialkilglükolidlerin sentezi ise iki aşamada gerçekleşmektedir. İlk basamakta  $\alpha$ -hidroksi asite, 0 °C'de çözelti içerisinde  $\alpha$ -bromo alkanoil bromür ilave edilip sodyum bikarbonat ile ester yapısında olan ara ürün oluşturulmaktadır. Reaksiyonun ikinci basamağında ise trietilamin (Et<sub>3</sub>N) varlığında halka kapama reaksiyonu gerçekleşerek istenilen yapıda asimetrik süstitüye glükolidler elde

edilmektedir [45]. Asimetrik sübstitüye glikolid sentezi için reaksiyon şeması Şekil 1.8'de gösterilmiştir [42].



Şekil 1.8. Asimetrik sübstitüye glikolidler için reaksiyon şeması (X1 ve X2 klorür veya bromürü ifade etmektedir. R1, R2 ise alkil gruplarını göstermektedir)

Sübstitüye glikolidlerin sentezine yönelik Şekil 1.9'de bazı asimetrik dialkilglikolidlerin yapıları verilmiştir [44].



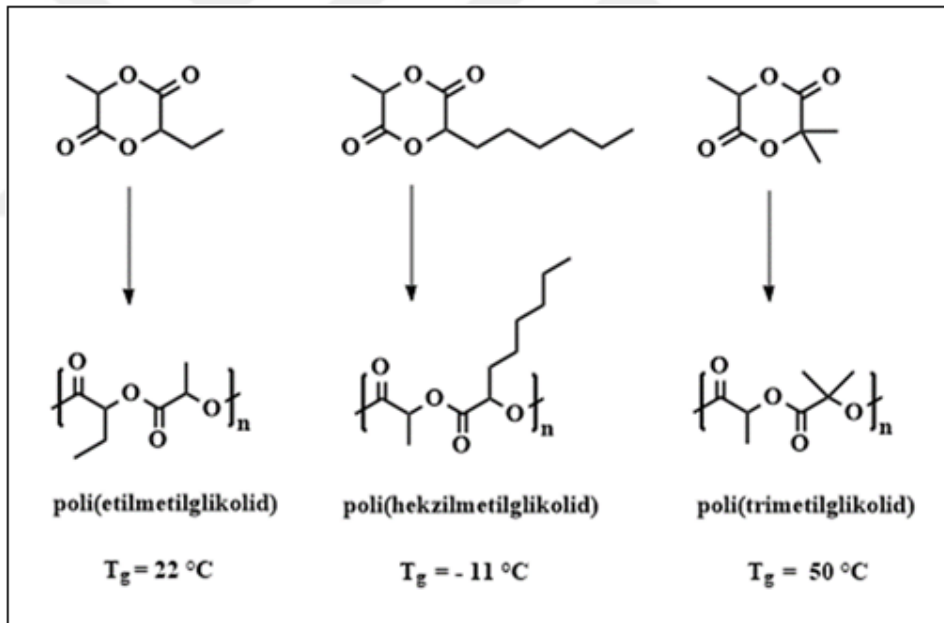
Şekil 1.9. Bazı asimetrik dialkilglikolidlerin yapıları

Laktid ve glikolid monomerlerinin halka açılma polimerizasyonu (ROP) ile PLA ve PGA kopolimerleri sentezlenebilir ve bu kopolimerlerin moleküler ağırlığı kontrol edilebilir. Ancak bu malzemeler tek başına her zaman istenen tüm uygulamalar için (koloidal ilaç taşıyıcı sistemler, implantlar, biyomedikal alanlar ve ilaç salım sistemleri gibi) uygun ve optimal özellikler gösteremezler [46].

Lipozom, emülsiyon, mikrokürecikler, misellerin yanı sıra biyobozunur polimerler de enjekte edilebilir sistemler için kullanılabilir. PLA/PGA polimerleri genellikle 40-60 °C civarında bir camsı geçiş sıcaklığına ( $T_g$ ) sahiptir. Ancak bu polimerler, bu sıcaklık aralığında enjekte edilebilir ilaç salım sistemleri için kendi başlarına uygulanamazlar [46]. Çünkü bu polimerlerin enjekte edilebilir olması için düşük  $T_g$  (vücut ısısı civarında) değerine sahip olması gerekmektedir [47]. Camsı geçiş sıcaklığı ( $T_g$ ): polimer zincirlerinin ısı etkisiyle hareketlenmeye başladığı sıcaklıktır.  $T_g$  yarı kristal ya da amorf yapıdaki polimerler için tanımlanan bir özelliktir. Amorf yapıdaki polimerler

rastgele düzenlendikleri için şekilsizdir. Bu polimerlerin minimal seviyede bozunması için, rastgele konumlanan polimer zincirleri minimal seviyede enerjiye ( $T_g$ 'ye) gereksinim duyarlar [48]. Daha düşük  $T_g$  değeri, daha düşük enerji gerektirdiğinden, düşük  $T_g$ 'ye sahip polimer zincirleri, vücut ısısında kolayca ve daha kısa sürede bozunabilirler. Bu yüzden bu polimerler daha kısa sürede bozunma sağlanabilmesi için ancak  $T_g$  değerleri düşürüldükten sonra enjekte edilebilir sistemlerde kullanılabilirler [35].

Buradan hareketle asimetrik süstitüye glikolid monomerleri, polilaktid polimerlerinde yapısal çeşitliliğinin ve  $T_g$  gibi özelliklerin değişmesi ile biyomedikal sistemlerde kullanılabilirlik adına önemli bir katkı sağlamaktadır [46]. Şekil 1.10'da bazı asimetrik polialkilglikolidlerin yapısı ve camsı geçiş sıcaklıkları ( $T_g$ ) gösterilmektedir [36].



Şekil 1.10. Bazı asimetrik süstitüye glikolidlerin yapısı ve camsı geçiş sıcaklığı ( $T_g$ )

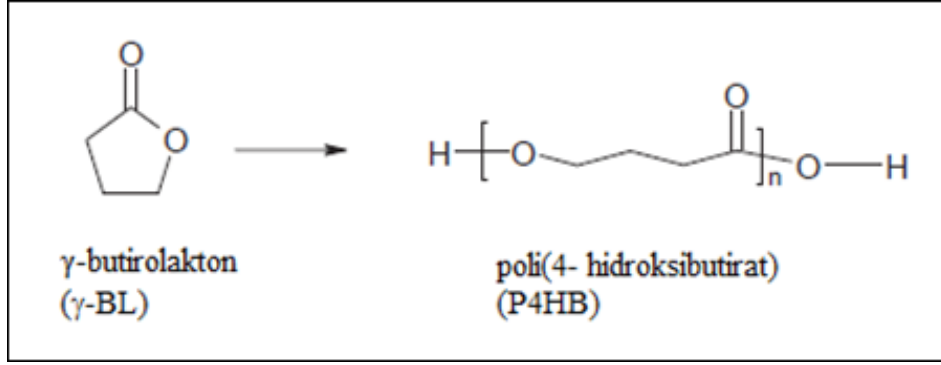
Poli(heksilmetilglikolid) Trimaille ve arkadaşları tarafından [46], poli(etilmetilglikolid) ve poli(trimetilglikolid) ise Baker ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir [36]. Tıpkı simetrik monomer sentezlerinin  $T_g$  değerlerinde karşılaşıldığı gibi, uzun süstitüye dallanma  $T_g$ 'yi düşürmüştür. Trimaille ve ekibi, laktid monomerinin metil grubunun, heksil grubu ile yer değiştirmesi sonrasında poli(heksilmetilglikolid)'leri yeni hidrofobik poliesterler olarak tanımlamışlardır.

Halka açılma polimerizasyonu (ROP) ile yeni fonksiyonel poliglikolid bazlı metaryellerin sentezinin, kalay(II)triflorometan sulfonat ve 4-dimetilaminopridin gibi yeni reaktif katalizörler ile başarılabileceğini ifade etmişlerdir. Öyle ki bu katalizörler, moleküler ağırlık dağılımının iyi kontrolü ile sterik olarak engellenmiş monomerlerin halka açılmasını kolaylaştırmaktadırlar. Mono ve di alkil sübstitüye glükolid polimer yapıların, analog moleküler ağırlığa sahip standart bir PLA'ya kıyasla düşük camısı geçiş sıcaklıklarına ( $T_g < -15$  °C) sahip olduklarını göstermişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak, yeni hidrofobik sübstitüye edilmiş poliglikolidlerin, enjekte edilebilir yarı katı malzemeler olarak uygulamaları bildirilen hidrofobik poli (orto esterler)'e kıyasla ilaç salımı için uygun ve ilginç olabileceğini bildirmişlerdir [46].

### **1.3.3. Poli( $\gamma$ -bütirolakton) (P $\gamma$ BL)**

Biyo-yenilenebilir alifatik poliesterler, biyobozunabilirlik, biyo-uyumluluk ve iyi mekanik özellikleri sayesinde ilaç taşıyıcılar, cerrahi dikiş iplikleri, doku mühendisliği ve gıda ambalaj malzemeleri gibi birçok uygulamada yaygın olarak kullanılan önemli bir biyomateryal sınıfıdır. Bunlar arasında beş elemanlı  $\gamma$ -bütirolakton ( $\gamma$ -BL) halkası, ABD Enerji Bakanlığı'nın petrol türevi kimyasalların yerini almak için en uygun 12 biyokütle-türevi bileşiklerde ilk sırada yer alan süksinik asidin kimyasal bir alt maddesidir. Bu özellik  $\gamma$ -bütirolakton ( $\gamma$ -BL) ve bazı türevlerinin, biyo-polimerlerin kimyasal sentezi için arzu edilen biyo-türevli bir monomer olarak kullanılmasında etkili olmuştur [49]

Poli( $\gamma$ -bütirolakton) (P $\gamma$ BL) ile aynı kimyasal yapıya sahip olan poli(4-hidroksibütirat) (P4HB)'nin in vivo olarak uygun bozunma oranları sergilediği ve diğer alifatik poliesterlerle (nispeten PLA, PGA) karşılaştırıldığında yüksek asidik bozunma ürünlerinin istenmeyen birikmesine yol açmadığı saptanmıştır. Böylece, P $\gamma$ BL doku onarımı ve rejenerasyonu için implante edilmiş doku mühendisliğinde umut veren bir biyomateryal olarak tanımlanmıştır [49]. Şekil 1.11'de  $\gamma$ -bütirolakton ( $\gamma$ -BL)'un poli(4-hidroksibütirat) (P4HB)'e polimerizasyonu, dolayısıyla poli( $\gamma$ -bütirolakton) (P $\gamma$ BL)'nin kimyasal yapısı gösterilmiştir [50].



Şekil 1.11  $\gamma$ -butirolakton ( $\gamma$ -BL)'un poli(4- hidroksibütirat) (P4HB)'e polimerizasyonu

Bakterilerden üretilen P4HB'nin camsı geçiş sıcaklığı ( $T_g$ ) -48 ile -51 °C arasında değişmektedir. Erime noktası ( $T_m$ ) 53-60 °C, çekme dayanımı 50 MPa, Young modülü 70 MPa ve kopmada uzama % 1000'dir. Bu özellikler poli(4-hidroksibütirat) (P4HB)'yi, dolayısıyla onun kimyasal eşdeğeri olan poli( $\gamma$ -bütiro lakton) (P $\gamma$ BL)'u çok faydalı bir biyomateryal yapmaktadır. Poli( $\gamma$ -bütiro lakton) (P $\gamma$ BL)'nun, vücutta doğal olarak oluşan bir metabolit olan  $\gamma$ -hidroksibütirik asit (GHB) vermek üzere biyobozunur ve biyo-emilebilir olduğu gösterilmiştir [50].

Bununla birlikte  $\gamma$ -Butirolakton monomeri ( $\gamma$ -BL), poliester poli( $\gamma$ -bütiro lakton) (P $\gamma$ BL) üretmek için "polimerleştirilemeyen monomer" olarak bilinir. Bunun nedeni, polimerizasyonun pozitif entalpisini veren yüksek stabilite (düşük halka gerilimli enerji) ile açıklanmaktadır. Termodinamik olarak bir reaksiyonun kendiliğinden gerçekleşebilmesi için Gibbs serbest enerjisi ( $\Delta G_p$ )'nin negatif olması gerekmektedir. Bu termodinamik yasa  $\Delta G_p = \Delta H_p - T\Delta S_p < 0$  eşitliği ile ifade edilmektedir. Halbuki  $\gamma$ -BL için bu değer pozitifdir, dolayısıyla polimerizasyon termodinamik olarak yasaklanmıştır [51]. Bu çok kararlı halkayı açabilmek adına yüksek basınç ve farklı katalizörler kullanılmıştır. Ancak 20,000 atm gibi ultra yüksek basınç altında gerçekleştirilen polimerizasyonlarda bile sadece  $<3,5 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$  ya da asit katalizörü ile  $>5,0 \text{ kg}\cdot\text{mol}^{-1}$  molekül ağırlığında oligomerler üretilmiştir [52].

Doğal olarak, halka açılma polimerizasyonu (ROP) için  $\gamma$ -butirolakton halkasını erişilebilir kılmak adına araştırmacılar;  $\gamma$ -butirolaktonu yüksek halkalı gerinim enerjisine (daha az kararlı) sahip diğer alifatik poliester sınıfı laktonlarla kopolimerize etme stratejisini benimsemişlerdir. Dört üyeli  $\beta$ -propiolakton ( $\beta$ -PL), yedi üyeli  $\epsilon$ -kaprolakton ( $\epsilon$ -CL), altı üyeli laktid (LLA) veya glikolid (GA) ile  $\gamma$ -BL karışımında

sistemin negatif toplam Gibbs serbest polimerizasyon enerjisini ( $\Delta G_p < 0$ ). elde etmek için genel entalpi ( $\Delta H_p$ ) genel entropinin ( $T\Delta S_p$ ) pozitif katkısının üstesinden gelebilecek kadar azaltılmalıdır [51].

#### 1.4. Alifatik Poliesterlerin Fonksiyonelleştirilmesi

İlaç salım sistemleri gibi birçok uygulama için biyouyumluluk, esneklik ve ester bağlarından dolayı kolay parçalanabilirlik nedeniyle alifatik poliesterler dikkat çekicidir. Ne yazık ki, alifatik poliesterin sentezinde kullanılan monomerlerin birçoğu, polimer omurgasının modifikasyonuna ve değişikliğine izin veren fonksiyonel gruplardan yoksundur. Fonksiyonel gruplar; bozunma oranı, hidrofiliklik ve mekanik mukavemet gibi malzeme özelliklerinin daha iyi kontrol edilmesini sağlarlar. Fonksiyonel gruplara sahip alifatik poliester sentezlemek adına iki seçenek vardır. Bunlardan biri; alifatik poliesterlerin sentezinde kullanılan monomerlerin, fonksiyonel gruplara sahip olarak sentezlenmesidir. Diğeri ise, kopolimer sentezi sırasında ticari olarak satılan fonksiyonel gruplara sahip monomerlerin kullanılmasıdır [53, 54].

Monomerlerin fonksiyonelleştirilerek sentezlenmesi genellikle maliyeti arttıran ve alifatik poliesterlerin uygulamasını sınırlayan çok sayıda aşamayı içerir. Ancak literatürde olmayan fonksiyonel gruba sahip monomerlerin sentezi açısından katkı sağlar. Ticari olarak satılan fonksiyonel gruplara sahip alifatik poliester monomerleri çok basamaklı senteze ihtiyaç duyurmazken, bazı ticari fonksiyonel monomerlerin maliyet açısından dezavantajları olabilmektedir. Her iki seçeneğinde artısı ve eksisi bulunmaktadır. Ancak fonksiyonel gruplara sahip monomerlerle sentezlenen alifatik poliesterin ilaç salım sistemlerine olan katkısı yadsınamaz bir gerçektir. Kopolimerizasyon için dikkat edilmesi gereken önemli noktalar; fonksiyonel monomerin reaktivitesi, fonksiyonel grubun korunması ve polimer zinciri boyunca fonksiyonel grubun düzgün dağılımıdır. [54].

Aşağıda literatürde ilaç salım sistemlerinde en çok kullanılan laktid ve sübtitüye glikolidlerin fonksiyonelleştirilmesi ile elde edilen monomer sentezleri, bu monomerlerden üretilen kopolimerler, bunların ilaç salım sistemlerinde nasıl kullanıldığı ve ticari olarak satılan, fonksiyonel gruplara sahip  $\gamma$ -BL monomerinin ilaç salım sisitemleri için PLA,  $\epsilon$ -CL gibi diğeri alifatik poliesterlerle yapılan



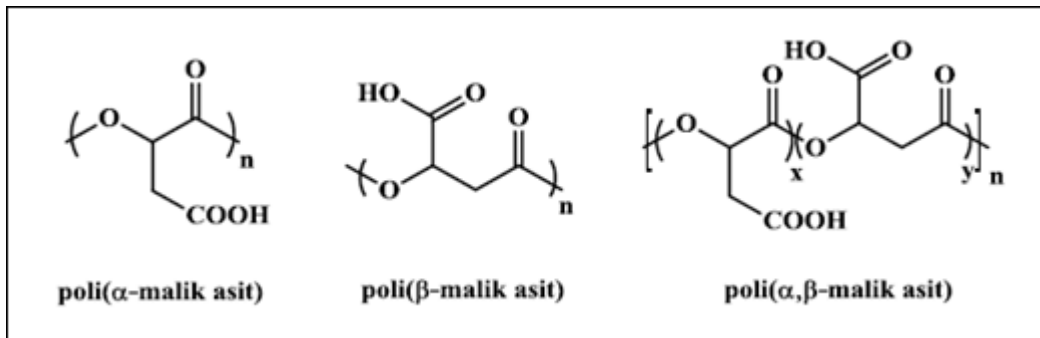
kopolimerizasyonları ve bunun sonucunda malzemenin değişen özellikleri anlatılmıştır.

#### 1.4.1. Fonksiyonel gruplara sahip glikolidler

Polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA), sübstitüye glikolidler ve bunların kopolimerleri daha öncede belirtildiği gibi iyi biyouyumluluk ve biyo-bozunabilirliklerinden dolayı doku mühendisliğinde biyomedikal polimerik malzemeler olarak kullanılabilir. Biyolojik olarak parçalanabilir bu polimerler genellikle hidrofobiktir. Bu malzemelerin hidrofobikliği / hidrofilikliği fonksiyonelleştirme yoluyla geliştirilebilir. Glikolidlerin yan zincirlerindeki fonksiyonel gruplar ise genellikle karboksil, alkol veya amin grubu olabilmektedir [55].

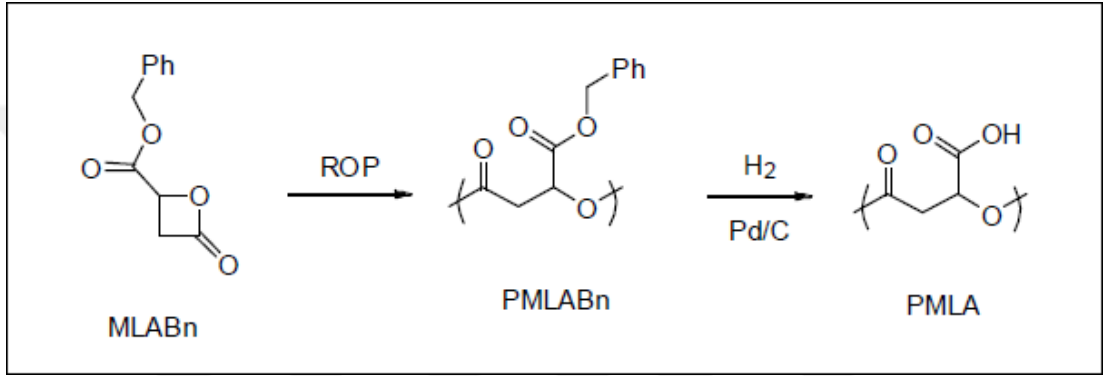
##### 1.4.1.1. Karboksil grubuna sahip glikolidler

Üzüm ve elmalarda bulunan poli (malik asit) (PMA), L-malik asit polimeri, suda çözünür, biyo-bozunur ve biyo-emilebilir polimer olarak bilinmektedir. ve tıbbi uygulamalarda kullanım için iki dikkate değer avantajı vardır. İlk olarak bozunmaya uğrayan malik asit, hücreler ve dokular için toksik olmayan karbonhidratların metabolizmasında trikarboksilik asit döngüsünde bir ara üründür. İkinci olarak PMA molekülünün üzerinde bulunan çok sayıdaki sarkaç karboksil grubu, diğer fonksiyonel gruplarla kolayca reaksiyona girebilir ve ilaçların polimer zinciri üzerine konjugasyonunu sağlayabilir [56]. Malik asit polimeri, Şekil 1.12'de gösterildiği gibi poli( $\alpha$ -malik asit), poli( $\beta$ -malik asit) ve poli( $\alpha,\beta$ -malik asit) olmak üzere üç farklı formda bulunabilir [57].



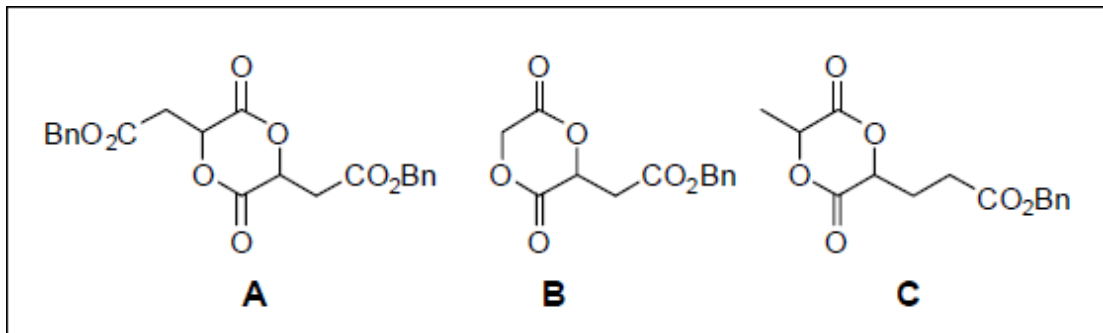
Şekil 1.12. Poli (malik asit) için  $\alpha$  ve  $\beta$  malik asit yapıları

PMA polikondenzasyon ve halka açılma polimerizasyonu (ROP) olmak üzere iki yöntemle sentezlenir.  $\alpha,\beta$ -PMA'ların polikondenzasyon yöntemiyle sentezi, molekül ağırlığının düşük olması (~1900) sebebiyle endüstriyel kullanım için uygun fiziksel özellikler sunmaz. Buna karşılık benzil malolaktonat başlangıç maddesinden halka açılma polimerizasyonu (ROP) yoluyla elde edilen  $\beta$ -malolaktonun benzil esteri (MLABn)'nin debenzilasyonu ile yüksek molekül ağırlığına (~3500-174000) sahip poli ( $\beta$ -malik asit) sentezi sağlanmıştır [57]. Şekil 1.13'de Poli ( $\beta$ -malik asit) (PMLA)'nın sentezi gösterilmektedir [59]



Şekil 1.13. Poli ( $\beta$ -malik asit) (PMLA) sentezi

Korunan malolaktonlar diğer laktonlar ve laktidler ile de kopolimerize edilmiştir. Poli ( $\beta$ -malik asit-*ko*- $\epsilon$ -kaprolakton), Sn(Oct)<sub>2</sub> katalizörü kullanılarak sentezlenmiş ve rastgele bir yapıya sahip olduğu bulunmuştur. Aynı katalizör kullanılarak MLABn ve L-laktidin rastgele kopolimerleri oluşturulmak istenmiştir [59]. Poli ( $\beta$ -malik asit) 'in başarılı sentezi, diğer korunmuş karboksilik asit monomerlerinin üretimine ilham vermiştir. Şekil 1.14'te benzil esteri korumalı üç farklı monomerin yapıları gösterilmektedir [59].

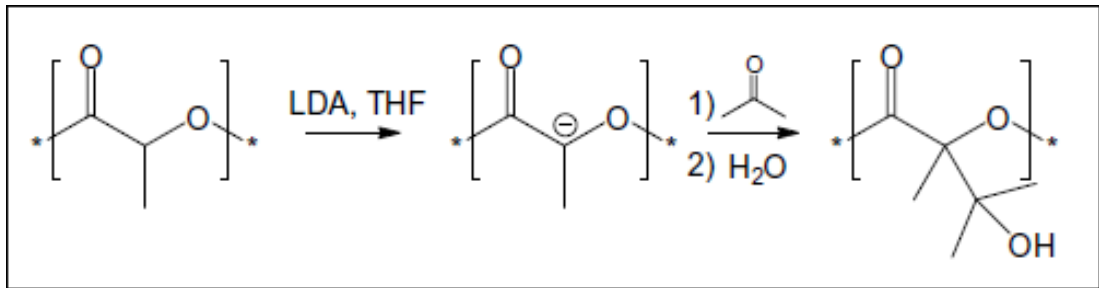


Şekil 1.14. Benzil esteri korumalı üç farklı monomerin yapıları. A: Laktid türevi, B: Glikolid türevi ve C: Glutamik asit bazlı laktid türevine benzer karboksil grubuna sahip monomerler

PMLA'nın ilk çalışmaları tamamlandıktan kısa bir süre sonra, 1985'te benzil korumalı karboksil fonksiyonel grubuna sahip Şekil 1.14 A'daki monomer sentezlenmiştir. Bu monomerin laktide olan yapısal benzerliği, araştırmacıları poli ( $\alpha$ -malik asit-*ko*-laktik asit) üretmek için kopolimerizasyon yapmaya yöneltmiştir. Ancak her iki monomerin reaktivitesi farklı olduğu için monomer besleme oranları zayıf korelasyonlu kopolimerlere sebep olmuştur. Diğer araştırmacılar, poli ( $\alpha$ -malik asit-*ko*-glikolik asit) ile sonuçlanan bir monomer oluşturarak daha az karboksilik asit grubuyla materyaller oluşturmaya çalışmışlardır. Bu siklik diester, Şekil 1.14 B'de tasvir edilmiştir. Bu monomer daha sonra iyi bir besleme oranına sahip kopolimerler oluşturmak için L-laktid ile kopolimerleştirilmiştir. Şekil 1.14 C'de ise glutamik asit bazlı bir laktid sentezlenmiştir. Sonra yayınlanan bir raporda ise; karboksil grubuna sahip bu fonksiyonel monomerin polimerizasyonu gösterilmiş ve bu monomer, başarılı bir şekilde L-laktik asit ile rastgele kopolimer sentezi vermiştir [59].

#### 1.4.1.2. Hidroksil grubuna sahip glikolidler

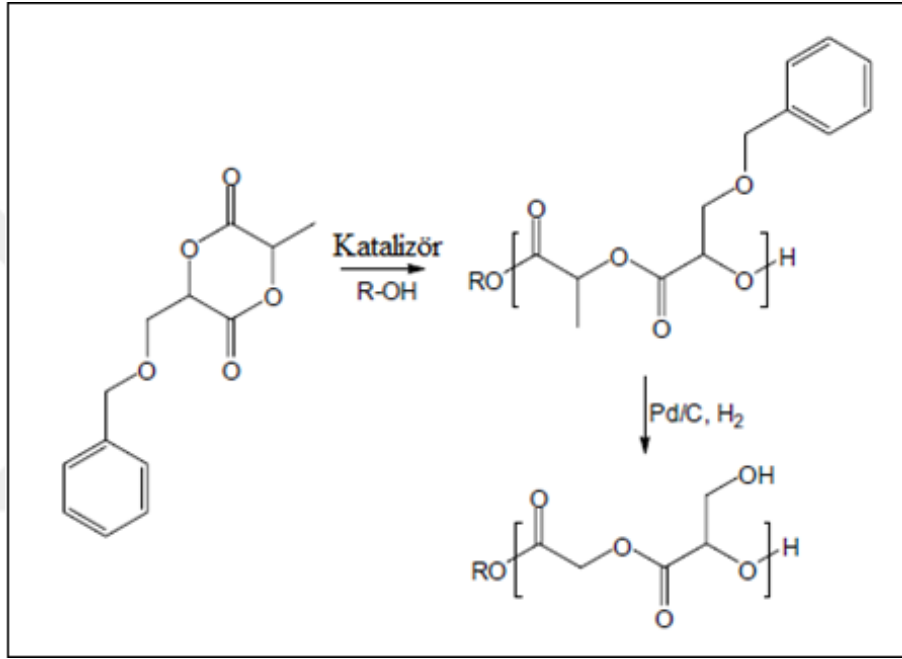
Polilaktidin post-modifikasyonu sonucu hidroksil grubuna sahip süstitüye glikolidler elde edilebilir. Burada, protonlar ilk olarak, Şekil 1.15'de gösterildiği gibi lityum diizopropil amid (LDA) gibi bir bazla muamele ile poliesterden soyutlanır ve karbokasyon oluşur. Bir elektrofilik reaktifin, örneğin bir halojen veya bir karbonil bileşiğinin sonradan eklenmesi ile fonksiyonellendirilmiş polimer elde edilir. Ancak bu yöntemde ve deprotonasyon üzerine rasemizasyon gibi yan reaksiyonlar ve polimer zincirleri kırılması gerçekleşebilir [60].



Şekil 1.15. Post-polimerizasyon tekniği ile süstitüye glikolidlerin fonksiyonellendirmesi

Hidroksil grubuna sahip süstitüye glikolidlerin sentezine yönelik bir diğer yöntemde koruyucu grubun uzaklaştırılmasıdır. Buna göre; lakton tipi monomerler bir koruyucu

grup ile korunur, polimerleşme sağlandıktan sonra koruyucu grup ortamdaki uzaklaştırılarak fonksiyonel gruba sahip polimerler elde edilir. Burada koruyucu grubun amacı; polimerizasyon sırasında yan reaksiyonların (örneğin hiper dallanma) önüne geçmektir. Koruyucu gruplar polimerizasyon koşullarına karşı inert olmalıdır, ancak polimerizasyondan sonra uygun koşullar altında, polimerik omurgayı sağlam bırakarak çıkarılabilmelidirler. Şekil 1.16 'da koruyucu grubun uzaklaştırılma yöntemi gösterilmiştir [60].

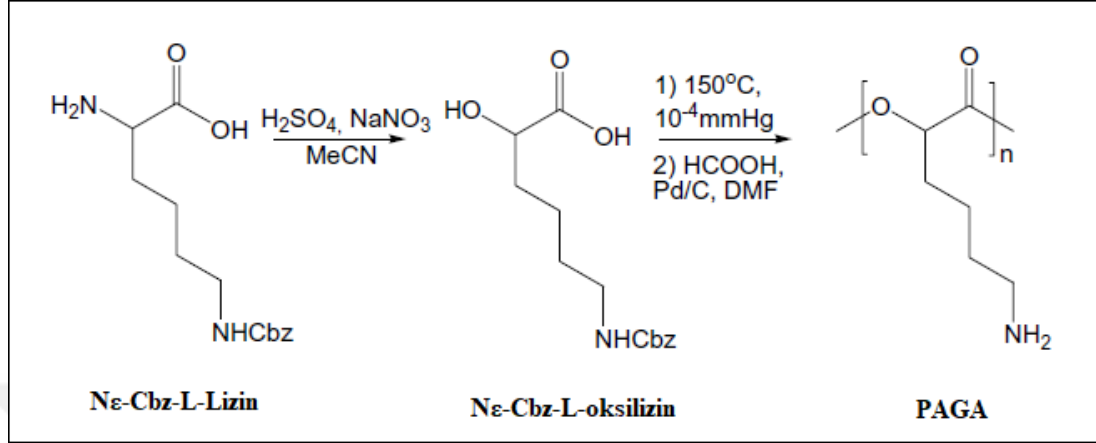


Şekil 1.16. Koruyucu grubun uzaklaştırılması yöntemi ile fonksiyonel polimer eldesi

#### 1.4.1.3. Amin grubuna sahip glikolidler

Çeşitli fonksiyonel gruplar arasında, özellikle amin fonksiyonelleştirilmiş poli( $\alpha$ -hidroksi asit)'ler, sahip oldukları özellikler nedeniyle bilimsel alanda ilgi çekicidir. Örneğin; son yıllarda tıbbi uygulamalar için farklı alanlardaki benzersiz temel özelliğinden ötürü, katyonik polilaktidler spesifik olarak amin fonksiyonelleştirilmiştir [37]. Poli(L-lizin) analogu olan Poli[ $\alpha$ -(4-aminobütül)-L-glikolik asit] (PAGA), katyonik polilaktid türevi bir poliesterdir. Monomerin  $\alpha$ -hidroksi aside karşılık gelen kısmı N $\epsilon$ -Cbz -L-lizinin diazotizasyonu ile hazırlanır. Bu  $\alpha$ -hidroksi asidin; erimiş halde 150 ° C'de indirgenmiş basınç altında ve daha sonra benziloksi karbonil (-CBZ) koruyucu grubunun uzaklaştırılmasıyla yapılan

polikondenzasyonu, yaklaşık 3500 g/mol moleküler ağırlığa sahip PAGA'yı verir. Şekil 1.17'de Poli[ $\alpha$ -(4-aminobütil)-L-glikolik asit] (PAGA) oluşumu verilmiştir [60].

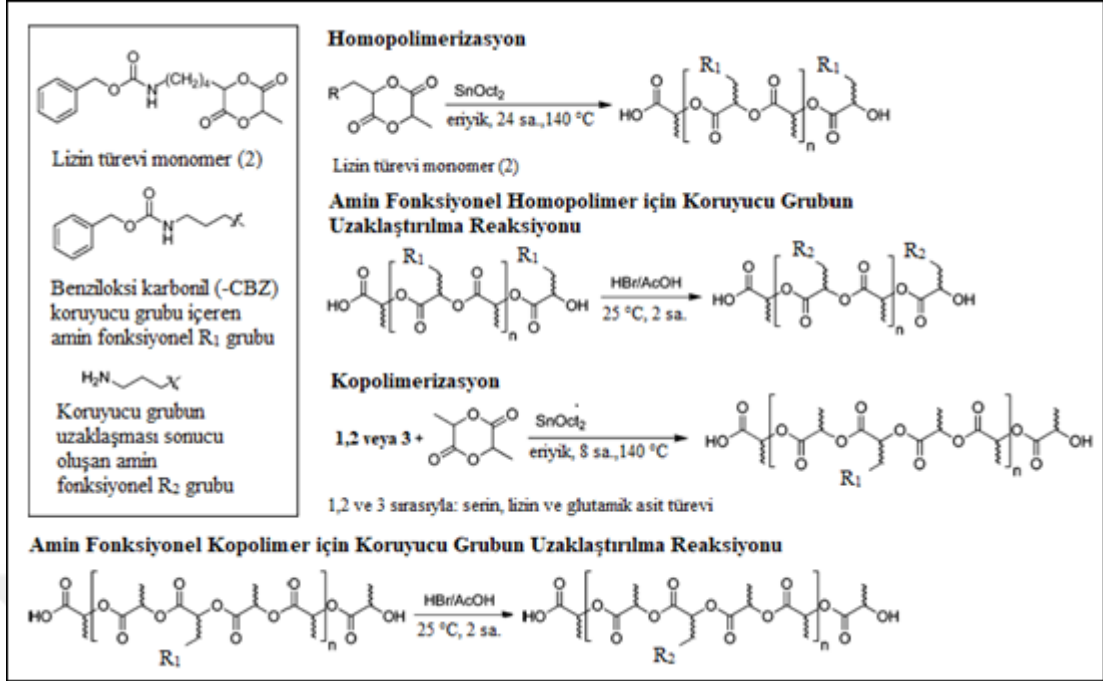


Şekil 1.17. Poli[ $\alpha$ -(4-aminobütil)-L-glikolik asit] (PAGA) oluşumu

PAGA, kationik karakterinden dolayı, polipleksler (DNA-polimer kompleksleri) oluşturan ve verimli plazmid DNA yoğunlaşması sergileyen biyo-bozunur bir polimerdir. PAGA, ilk olarak oligomerleri oluşturmak için iki saat içinde hızla bozunur ve bunu takiben monomerlere kademeli bir şekilde ayrışır. In vitro ve in vivo çalışmalar, PAGA poliplekslerinin gen transfeksiyonunda poli (L-lizin) 'den önemli ölçüde daha etkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. Aynı zamanda poli(L-lizin) PAGA'dan daha sitotoksiktir [60].

Weck'in grubu, amin, alkol ve karboksilik asit gruplarına sahip farklı uzunluklardaki yan zincirleri içeren serin, lizin ve glutamik asit türevlerinin monomerlerini hazırlamışlardır. Daha sonra, bu monomerlerden amin grubuna sahip olan lizin türevli monomerin homopolimerini 24 saat ve lizin türevinin laktid ile kopolimerini ise 8 saat süresince  $140^\circ\text{C}$ 'de eriyik bir ortamda polimerleştirmişlerdir. Şekil 1.18'de yapılan homopolimerizasyon ve kopolimerizasyon ve amin fonksiyonel lizinin üzerindeki benziloksi karbonil (-CBZ) koruyucu grubunun uzaklaştırılması gösterilmektedir [58].

Çalışmaya göre; amin grubuna sahip L-lizin türevi için yapılan homopolimerizasyonda  $T_g$  değeri  $20^\circ\text{C}$ , PDI değeri 1,4 ve molekül ağırlığı ( $M_n$ )  $8 \times 10^3$  bulunurken; % 25 lizine karşılık % 75 laktid kullanarak yapılan kopolimerizasyonda  $T_g$  değeri  $25^\circ\text{C}$ , PDI değeri 2,1 ve  $M_n$  değeri  $24 \times 10^3$  olarak saptanmıştır [58].



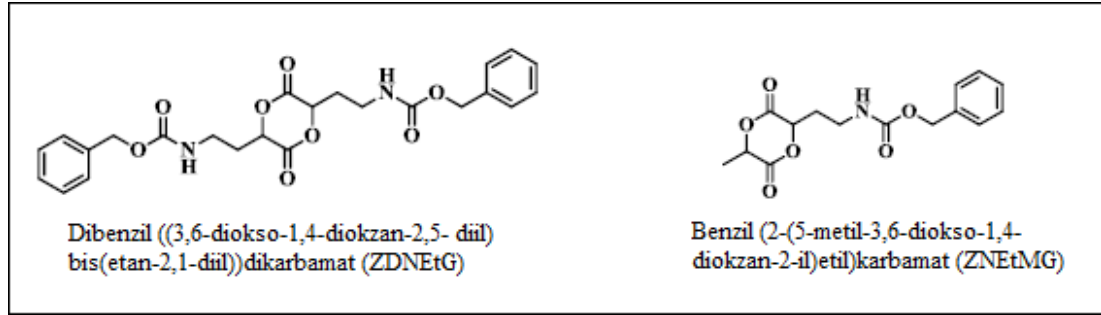
Şekil 1.18. Amin fonksiyonel grubu bulunduran lizin türevi monomer ile yapılan homopolimerizasyon ve kopolimerizasyon sentezleri ve benzil karbamat koruyucu grubunun uzaklaştırılması

Elde edilen polimerizasyonlar polilaktid ile karşılaştırıldığında; düşük polimerizasyon oranı veya olası transesterifikasyon reaksiyonlarından dolayı, teorik molekül ağırlığından ve bazı oligomerlerden ciddi sapmalar göstermiştir. Ancak Weck ve ekibi, bir dizi katalizör / başlatıcı oranlarının değiştirilmesiyle, lizin türevli monomer için daha yüksek moleküler ağırlıkların elde edilebileceği konusunda iyimser olduklarını açıklamışlardır. Sonuç olarak bu yeni polimerler, yüksek derecede fonksiyoneldir ve bu yüzden çok çeşitli uygulamalar için kullanılma potansiyeline sahiptirler [58].

Son olarak Mert ve ekibi; ilaç salım sistemlerinde kullanılmak üzere; benziloksi karbonil (-CBZ) koruyucu grubuna sahip yeni amin fonksiyonel simetrik ((3,6-diokso-1,4-diokzan-2,5-diil)bis(etan-2,1-diil)dikarbamat (ZDNetG) glikolid türevini iki adımda ve asimetrik (2-(5-metil-3,6-diokso-1,4-diokzan-2-il)etil)karbamat (ZNetMG) glikolid türevini üç adımda sentezlemişlerdir. Şekil 1.19'da sentezlenen (ZDNetG) ve (ZNetMG) yapıları gösterilmektedir [37].

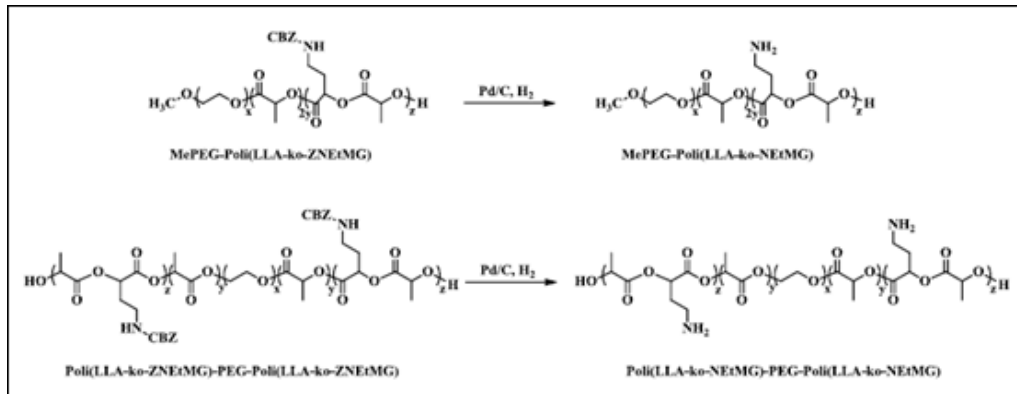
Elde edilen simetrik ve asimetrik monomerleri; L-laktid monomeri, MePEG/PEG başlatıcısı ve Sn(Oct)<sub>2</sub> katalizörünü kullanarak eriyik polimerizasyonu yöntemiyle halka açılma (ROP) reaksiyonu sonucu, farklı oranlarda monomer besleme oranlarıyla MePEG-Poli(LLA-ko-ZDNetG) diblok ile MePEG-Poli(LLA-ko-ZNetMG) diblok

ve Poli(LLA-ko-ZNEtMG)-PEG-Poli(LLA-ko-ZNEtMG) triblok kopolimerlerini sentezlenmiştir [37].



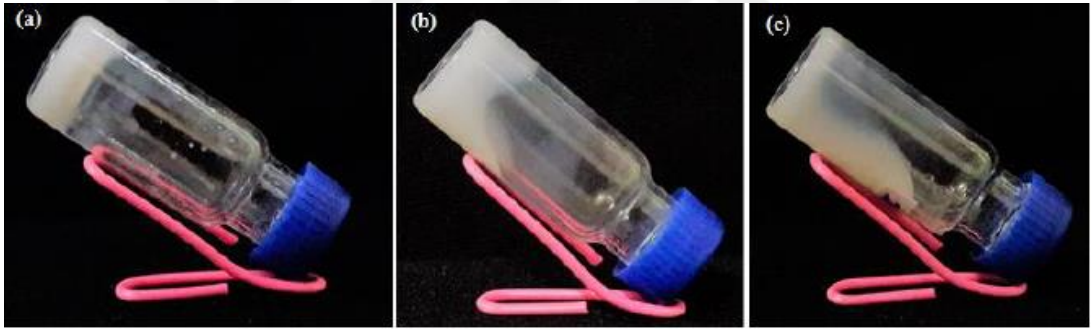
Şekil 1.19. CBZ koruyucu grubuna sahip yeni amin fonksiyonel simetrik (ZDNEtG) ve asimetrik (ZNEtMG) monomerleri

MePEG-Poli(LLA-ko-ZDNEtG) diblok kopolimerinin siterik engelden dolayı istenilen verimde kopolimerleşmeye uygun olmadığı saptanmıştır. MePEG-Poli(LLA-ko-ZNEtMG) diblok ve Poli(LLA-ko-ZNEtMG)-PEG-Poli(LLA-ko-ZNEtMG) triblok kopolimerlerinin üzerindeki benziloksi karbonil (-CBZ) koruyucu grubu hidrojen gazı altında, palladyum karbon (Pd/C) katalizörü varlığında uzaklaştırılarak yeni amin fonksiyonel gruba sahip MePEG-Poli(LLA-ko-NEtMG) diblok ve Poli(LLA-ko-NEtMG)-PEG-Poli(LLA-ko-NEtMG) triblok kopolimerleri elde edilmiştir. Şekil 1.20’de -CBZ koruyucu grubunun uzaklaştırılması ile MePEG-Poli(LLA-ko-NEtMG) diblok ve Poli(LLA-ko-NEtMG)-PEG-Poli(LLA-ko-NEtMG) triblok kopolimerlerinin eldesi gösterilmiştir [37].



Şekil 1.20. -CBZ koruyucu grubunun uzaklaştırılması ile MePEG-Poli(LLA-ko-NEtMG) diblok ve Poli(LLA-ko-NEtMG)-PEG-Poli(LLA-ko-NEtMG) triblok kopolimerlerinin eldesi

Yeni amin fonksiyonel diblok ve triblok kopolimerlerin ilaç salım sistemlerinde kullanılmak üzere ısıya hassaslık özellikleri de incelenmiştir. Bunun için karşılaştırma yapmak amaçlı; CBZ içeren MePEG-Poli(LLA-ko-ZNEtMG), serbest amin içeren MePEG-Poli(LLA-ko-NEtMG), MePEG-PLLA diblok ve CBZ içeren Poli(LLA-ko-ZNEtMG)-PEG-Poli(LLA-ko-ZNEtMG), serbest amin içeren Poli(LLA-ko-NEtMG)-PEG-Poli(LLA-ko-NEtMG), PLLA-PEG-PLLA triblok kopolimerleri belirli oranlarda deiyonize su ile karıştırılmış, 40-44°C’de sol formunda vücut içine enjekte edilmeye ve vücut sıcaklığına ulaştığında ise jel formuna dönüşebilmeye uygun hale getirilmiştir. Daha sonra bu jellere % 1 oranında paklitaksel antikanser ilacı yüklenmiş akabinde yirmi günlük ilaç salım çalışmaları yapılmıştır. Jellerden difüzyon yoluyla salınan ilaç miktarları HPLC ile belirlenmiştir. Şekil 1.21’de ilaç salım çalışmalarında kullanılmak üzere sentezlenen yeni amin fonksiyonel kopolimerlerin jel (a) ve sol (b, c) görünümünü içeren temsili resmi gösterilmektedir [37].



Şekil 1.21. İlaç salım çalışmaları için sentezlenen yeni amin fonksiyonel kopolimerlerin jel (a) ve sol (b, c) görünümünü içeren temsili resmi

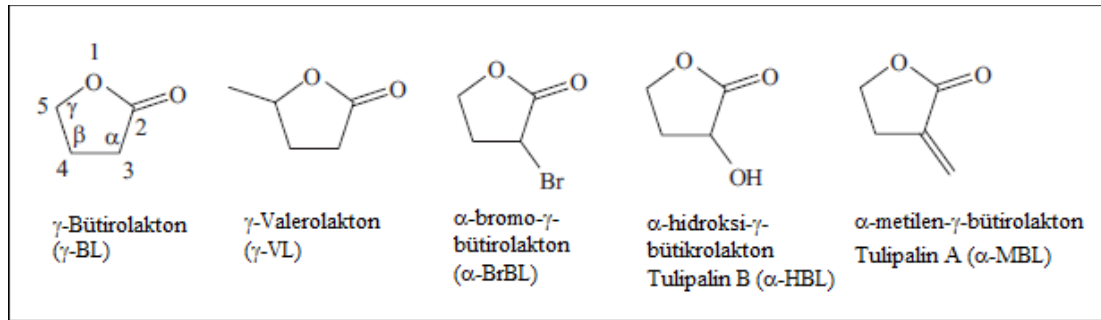
Mert ve ekibi'nin elde ettikleri verilere göre; CBZ koruyucu grubuna sahip kopolimerler daha uzun yan zincirlere sahip olduğundan sık istiflenme gösterememiş, zincirler arası boşlukların geniş olmasından dolayı da antikanser ilacı, serbest amin grubu içeren kopolimerlere göre daha hızlı salım göstermiştir. Sadece L-laktid bulunduran kopolimerlerin ise en yavaş salım gerçekleştirdiği görülmüştür. Diğer taraftan ilaç salımının diblok kopolimerlerde tribloklara göre daha hızlı olduğu saptanmıştır. Bunun sebebi; diblok kopolimerlerinin yalnızca bir zincir ucu hidrofobik karaktere sahipken, triblok kopolimerlerin her iki zincir ucunun da hidrofobik karaktere sahip olması ve hidrofobik karaktere sahip olan ilacın triblok kopolimerler ile daha iyi bir etkileşim vermesi sonucu ilaç salımının triblok kopolimerlerde yavaş gerçekleşmesi olarak açıklanmıştır. Sonuç olarak, bu çalışmada sentezlenmiş serbest



amin grupları içeren yeni termosensitif kopolimerlerin 42 ° C'de enjekte edilebilir ve vücutta jeller oluşturarak lokal bölgelerdeki tümörleri ve kanserli dokuları tedavi etmek için kullanılabileceği bildirilmiştir [37].

#### 1.4.2. Fonksiyonel gruplara sahip $\gamma$ -bütirolaktonlar

Fonksiyonel bütirolakton monomerlerinin en büyük avantajlarından bir tanesi, bunların yenilenebilir kaynaklardan elde edilmesidir. Bunun gibi sentetik monomerlerin uygulanabilirliği için sınırlayıcı faktörler; çok adımlı sentetik yol ve düşük verimdir. Bu nedenle, komonomerin ucuz ve basit sentezi, ticari olarak erişilebilirliği istenen özellikte tıbbi bir çok uygulamada kullanılabilecek fonksiyonel poliesterleri üretmek için önemli bir etkidir. Ancak daha öncede belirtildiği gibi bu beşli halka çok kararlı olduğu için uzun yıllar termodinamik olarak polimerizasyon reaksiyonu verememiştir. Bu durumun üstesinde gelebilmek için  $\gamma$ -bütirolakton, halka açılması (ROP) polimerizasyonu kullanılarak diğer alifatik poliesterler ile kopolimerleştirilmiştir. Şekil 1.22'de Halka açılma polimerizasyonu (ROP) ile kopolimer sentezinde kullanılan fonksiyonel gruplara sahip bazı  $\gamma$ -bütirolakton türevinin yapıları gösterilmiştir [51].

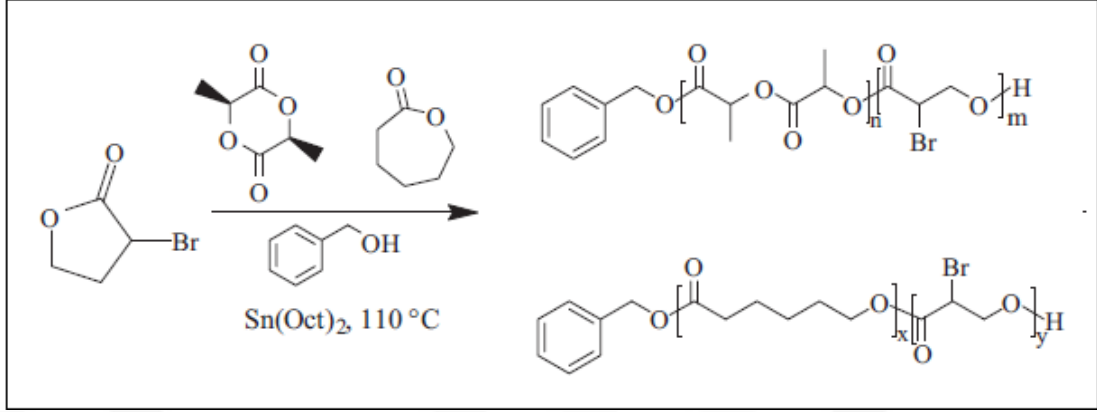


Şekil 1.22. Fonksiyonel gruplara sahip bazı  $\gamma$ -bütirolakton türevinin yapıları

##### 1.4.2.1. Brom grubuna sahip $\gamma$ -bütirolaktonlar

Olsen ve arkadaşları tarafından fonksiyonel poliester sentezi için fonksiyonel gruba sahip komonomer olarak  $\alpha$ -bromo- $\gamma$ -bütirolakton ( $\alpha$ -BrBL) seçilmiştir. Grup yaptığı çalışmada halka açılma polimerizasyonu (ROP) için en çok tercih edilen siklik ester monomerlerinden  $\epsilon$ -CL ve LLA'yı kullanmıştır. Polimerizasyonlar için başlatıcı nükleofil olarak benzil alkol ve katalizör olarak  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  kullanılarak, reaksiyon 20 saat süre ile 110 ° C'de gerçekleştirilmiştir. Şekil 1.23'te  $\alpha$ -bromo- $\gamma$ -bütirolakton ( $\alpha$ -

BrBL) ile LLA ve  $\epsilon$ -CL'nun halka açılma (ROP) polimerizasyonu gösterilmektedir [54].



Şekil 1.23.  $\alpha$ -bromo- $\gamma$ -butirolakton ( $\alpha$ -BrBL) ile LLA ve  $\epsilon$ -CL'nun halka açılma (ROP) polimerizasyonu

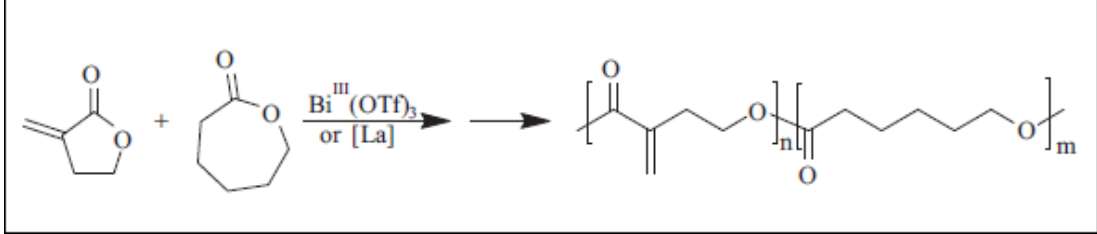
Poliester zincirlerine en çok dahil edilen  $\alpha$ -BrBL, NMR ile doğrulanmış ve sırasıyla  $\epsilon$ -CL ve LLA ile kopolimerizasyon için % 12 ve 8 mol olduğu bulunmuştur. Daha yüksek besleme oranıyla, polimer zincirine daha fazla  $\alpha$ -BrBL dahil edilmiş, brom fonksiyonel kopolimer sentezi gerçekleştirilmiştir. Ancak daha düşük toplam  $\alpha$ -BrBL dönüşümü saptanmıştır. Reaksiyon süresinin uzaması, transesterifikasyona bağlı olarak molekül ağırlığının azalmasına ve aynı zamanda dahil edilen  $\alpha$ -BrBL miktarının azalmasına yol açmıştır [51,54].

#### 1.4.2.2. Metilen grubuna sahip $\gamma$ -bütirolaktonlar

Zhou ve arkadaşları ise  $\alpha$ -metilen- $\gamma$ -bütirolakton Tulipalin A ( $\alpha$ -MBL) ve  $\epsilon$ -CL'un kopolimerleştirilmesi üzerine yaptıkları çalışmada çok çeşitli katalizörlerle çalışmışlardır.  $\alpha$ -MBL'nin homopolimerleşmesi sırasında  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  gibi yaygın katalizörler kullanıldığında polimerleşmenin ilerlemediğini bildirmişlerdir. Bunun için  $\alpha$ -MBL'u, bizmut (III) triflorometansülfonat gibi metal organik katalizörler kullanılarak  $\epsilon$ -CL ile kopolimerleştirmişlerdir. Şekil 1.24'te  $\alpha$ -MBL ve  $\epsilon$ -CL'nun organik katalizörler ile halka açılma (ROP) polimerizasyonu gösterilmiştir [61].

Reaksiyon 130 °C'de halka açılma polimerizasyonu (ROP) ile koordinasyon yerleştirme mekanizmasıyla gerçekleştirilmiştir. En yüksek monomer besleme oranında ( $\epsilon$ -CL/ $\alpha$ -MBL = 1) molekül ağırlığının ( $M_n$ ) 4000 g/mol olması ile reaksiyon

orta verimde gerçekleşmiş, ancak poli dispersite (PDI) değerinin 2,3 gibi geniş bir değer olması molekül özellikleri üzerinde düşük kontrole neden olmuştur [61].



Şekil 1.24.  $\alpha$ -MBL ve  $\epsilon$ -CL'nun organik katalizörler ile halka açılma (ROP) polimerizasyonu

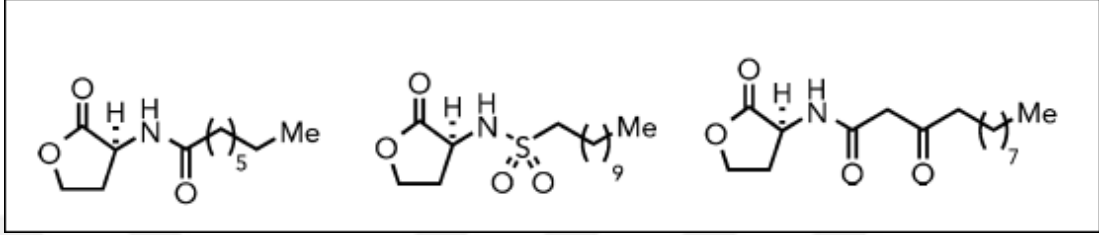
Yüksek  $\alpha$ -MBL /  $\epsilon$ -CL besleme oranlarına sahip kopolimerler için  $M_n$  değerleri 17 kg/mol değerini aşamamış ve (PDI) değerleri 1,5'in altına düşmemiştir.  $\epsilon$ -CL dönüşümünün, uygulanan koşul altında daha az reaktif olan  $\alpha$ -MBL'den belirgin şekilde daha yüksek olduğu belirtilmiştir.  $\epsilon$ -CL homopolimerinin yaklaşık 55 °C'de kristalleştiği bilinmektedir. Hazırlanmış kopolimerin kristalizasyon işleminin, kopolimerdeki  $\alpha$ -MBL dizileri tarafından bozulduğu bulunmuştur. Çünkü polimerdeki  $\alpha$ -MBL'nin artan miktarı, poliesterin erime noktasının daha düşük sıcaklığa doğru kaymasına neden olmuştur. Bu kopolimerlerin biyolojik ortamda daha hızlı bozunmaya maruz kalması beklenmektedir. Bu sonuç ilaç salım sistemleri gibi birçok alanda uygulanabilirlik açısından önemli bir katkıdır [61].

#### 1.4.2.3. Amin grubuna sahip $\gamma$ -bütirolaktonlar

$\alpha$ -Amino- $\gamma$ -bütirolaktonlar biyolojik olarak aktif doğal bir üründür ve farmasötiklerde bulunan önemli bir ögedir. Bu yapısal birimler antialerjik, antineoplastik (tümör hücrelerinin gelişmesini durduran ilaç grubu) ve mantar karşıtı bileşiklerde, sıtmaya karşı kullanılan alkaloidlerde (morfin cinsi bir ilaç grubu), mide koruyucu ilaçlarda, fosfodiesteraz ve HIV-1 proteazın yeni inhibitörlerinde çok yaygındır. Son yıllarda  $\gamma$ -bütirolaktonun amin türevleri çok dikkat çekmiştir. Bu konu üzerine çalışan araştırma grupları genellikle serbest amin ucunu yan reaksiyonlardan korumak amaçlı  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -bütirolaktonların N-korumalı türevlerini sentezlemişler ya da kullanmışlardır [62].

$\alpha$ -Amino- $\gamma$ -bütirolaktonlar metiyonin, kanalin gibi amino asitlerin yanı sıra  $\gamma$ -hidroksiamino asitlerin elde edilmesinde de kullanılır. N-açillenmiş ve N-

sülfonillenmiş formlarında, laktonlar “quorum sensing” olarak bilinen bir bakteriyel iletişim mekanizmasının düzenlenmesinde rol oynarlar. Şekil 1.25’te bakteri kolonilerinde iletişim mekanizmalarını (quorum sensing) düzenleyen doğal ya da sentetik N-açillenmiş ve N-sülfonillenmiş formlarda  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -bütirolakton türevlerinin yapıları gösterilmektedir. Bu lakton sınıfı insanlarda kolorektal ve meme kanseri hücrelerine karşı antitümör ve antikanser aktivitesi göstermiştir [63].



Şekil 1.25. Doğal ya da sentetik yollarla elde edilmiş N-açillenmiş ve N-sülfonillenmiş formlarda  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -bütirolakton türevlerinin yapıları

Ancak yaptığımız araştırmalar sonucunda literatüre baktığımızda,  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -bütirolakton halkasının ilaç alanında bu kadar çok kullanılmasına ve de laktid ve glikolid türevli monomerlere göre nispeten daha kolay eliminasyon , daha düşük  $T_g$  ve hidrofiliklik gibi bu kadar güzel özellikleri olmasına rağmen, literatürde bu monomerin polimerleştirilmesine yönelik çalışmaların eksik olduğunu görmekteyiz.

Bu bağlamda bu tezin amacı; hedefe yönelik ilaç salım sistemleri için literatürde bu anlamda ilk defa kullanılan tert-bütilloksi karbonil (-Boc) veya benziloksi karbonil (-CBZ) koruyucu grubuna sahip bir  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -bütirolakton türevi olan amin fonksiyonel  $\alpha$ -NBoc- $\gamma$ -bütirolakton ( $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) veya  $\alpha$ -NCBZ- $\gamma$ -bütirolakton ( $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) monomerinin, ilaç salım sistemlerinde biyoyuumluluk, biyobozunurluk ve kolay formülasyon gibi özellikleri nedeniyle en çok kullanılan laktid (LLA) monomeri ve buna bir alternatif olan izopropilmetilglikolid (IPMG) monomeri vasıtasıyla halka açılma polimerizasyonu (ROP)’u sağlayarak kopolimerlerini sentezlemek, akabinde indirgenme reaksiyonu ile koruyucu grubunun uzaklaşmasını sağlayarak ilacın liganda bağlanmasını sağlayan amin fonksiyonel gruba sahip nihai kopolimerler elde etmektir. Sentezlenen kopolimerlerin NMR, FTIR teknikleriyle spektroskopik ve GPC ile kromatografik karakterizasyonunları yapıp, sonuçların literatüre kazandırılması ve bu sayede literatürdeki bu açığın kapatılması amaçlanmaktadır.

## 2. MALZEME VE YÖNTEM

### 2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

L-2-amino-3-metilbütanoik asit (L-valin) (Sigma-Aldrich, % 98), sodyum nitrit ( $\text{NaNO}_2$ ) (Sigma-Aldrich), 2-bromopropionil bromür (Sigma-Aldrich, % 97), trietilamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) (Sigma-Aldrich, % 99,) ve sodyum bikarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ) (Sigma-Aldrich, % 99,7) 3-izopropil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (IPMG) monomerinin sentezi için kullanıldı. Trifloroasetik asit (TFA) (Sigma-Aldrich, % 99), benziloksi karbonil klorür (CBZ-Cl) (Sigma-Aldrich, % 98), benzil (2-oksotetrahidro-3-furanil)karbamat ( $\alpha\text{NCBZ}\gamma\text{BL}$ ) sentezinde kullanıldı. Poli(etilen glikol) metil eter (MePEG-2000) (Sigma-Aldrich), (3S)-cis-3,6-dimetil-1,4-diokzan-2,5-dion (L-laktid) (Sigma-Aldrich, % 98), Tersiyerbütül(2-oksotetrahidro-3-furanil)karbamat ( $\alpha\text{NBoc}\gamma\text{BL}$ ) (Sigma-Aldrich, % 98) ve kalay(II) 2-etilhekzanoat ( $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ) (Sigma Aldrich, % 95) ise poli(LLA-ko-NBoc-BL)-mPEG ve poli(IPMG-ko-NBoc-BL)-mPEG diblok kopolimerlerinin sentezlerinde kullanıldı. Ekstraksiyon sonrasında kurutma amaçlı sodyum sülfat ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) (Sigma Aldrich) ve Boc koruyucu grubunun uzaklaştırılması sırasında ortamdaki TFA'yı kurutmak amaçlı potasyum hidroksit (KOH) (Sigma Aldrich) kullanıldı. Sodyum klorür ( $\text{NaCl}$ ) (Sigma-Aldrich) ekstraksiyonlarda sulu fazın doyurulması için tercih edildi.

### 2.2. Kullanılan Çözücüler

Dietil eter ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) (Sigma-Aldrich, % 99,5), 2-((2-bromopropionil)oksi)-3-metilbütanoik asit ara ürününün sentezinde ve ekstraksiyonlarında kullanıldı. N,N-dimetilformamid (DMF) (Sigma-Aldrich, % 99) ise asimetrik yapıdaki monomer sentezi sırasında kullanıldı. Hekzan (Sigma-Aldrich, % 95), diklorometan (Sigma-Aldrich, % 99,5) ve kloroform (Sigma-Aldrich, % 99) saflaştırma işlemleri için tercih edildi. Tetrahidrofuran (THF) (Sigma-Aldrich, % 99,9) GPC analizlerinde mobil faz olarak ve numune hazırlamak için kullanıldı.

## **2.3. Kullanılan Cihazlar**

### **2.3.1. Azaltılmış toplam reflektans-fourier dönüşümlü kızılötesi spektrofotometresi (ATR-FTIR)**

Sentezi yapılan monomerlerin ATR-FTIR spektrumları, ATR Bruker-Tensor 27 model spektrometre ile 4000-600  $\text{cm}^{-1}$  aralığında ve 4  $\text{cm}^{-1}$  çözünürlüğünde 30 tarama ile yapıldı.

### **2.3.2. Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR)**

Monomer ve kopolimerlerin yapısal tayini Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Bruker Avance III 400 MHz model NMR spektrometresi ile yapılarak, malzemelerin  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR ölçümleri için sırasıyla 400 ve 100 MHz frekansları tercih edildi.. Numuneler NMR tüplerinde dötero-kloroform ( $\text{CDCl}_3$ ) veya dötero dimetil sülfoksit ( $d_6\text{-DMSO}$ ) ile ölçüldü.  $^1\text{H}$  NMR ile kopolimerlerin sayıca ortalama molekül ağırlığı belirlendi.

### **2.3.3. Jel geçirgenlik kromatografisi (GPC)**

Sentezlenen kopolimerlerin molekül ağırlıkları ve molekül ağırlığı dağılımları büyüklükçe ayırma kromatografisi ile belirlendi. GPC ölçümleri, bir pompa, bir refraktif indeks detektör (VE 3580 RI Dedektör) ve 3 adet kolon içeren (iki adet kolon 300x8 mm Viscotek LT4000L Mixed, Low Org ve bir ön kolon 10x4,6 mm Viscotek TGuard, Org Guard Col) kolon firını ile donatılmış Viscotek GPCmax Autosampler sistemli cihaz ile 35  $^{\circ}\text{C}$ 'de gerçekleştirildi. Hareketli faz olarak THF (HPLC saflıkta) 1 mL/dk akış hızında kullanıldı. Örneklerin konsantrasyonu 5 mg/mL ve enjeksiyon hacmi 100  $\mu\text{L}$ 'dir. Kalibrasyon eğrisi 1,200–400 kDa aralığındaki dokuz tane polistiren standardı ile yapıldı. Veriler OmniSEC 5,12 programı kullanılarak değerlendirildi.

### **2.3.4. LC/MS-TOF spektrometresi**

$\alpha\text{NCBZ}\gamma\text{BL}$  monomerinin kütlesi LC/MS-TOF spektrometresi ile HPLC ünitesi 1260 Infinity serisi ve TOF-MS ünitesi Agilent 6230 serisi kullanılarak ölçüldü.

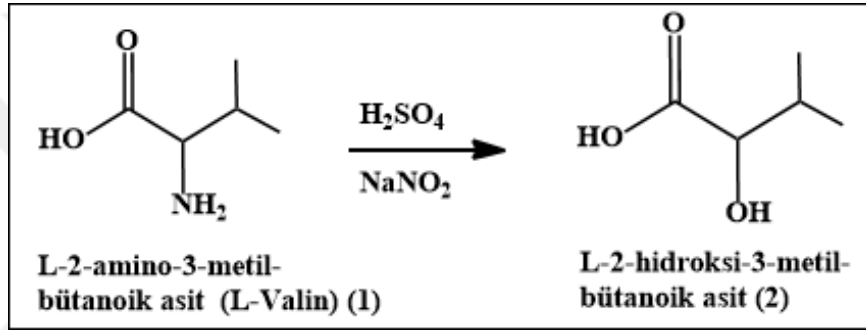
### 2.3.5. Liyofilizatör

Neme karşı hassas maddelerin içerisindeki suyu uzaklaştırmak için Labconco FreeZone Plus Cascade Freeze Dry Systems 2,5 L cihazı kullanıldı.

## 2.4. Yöntem

### 2.4.1. Asimetrik süstitüye glikolid (3-izopropil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion) monomer sentezi

#### 2.4.1.1. L-2-hidroksi-3-metilbütanoik asit sentezi



Şekil 2.1. L-2-hidroksi-3-metilbütanoik asit (2) sentezi

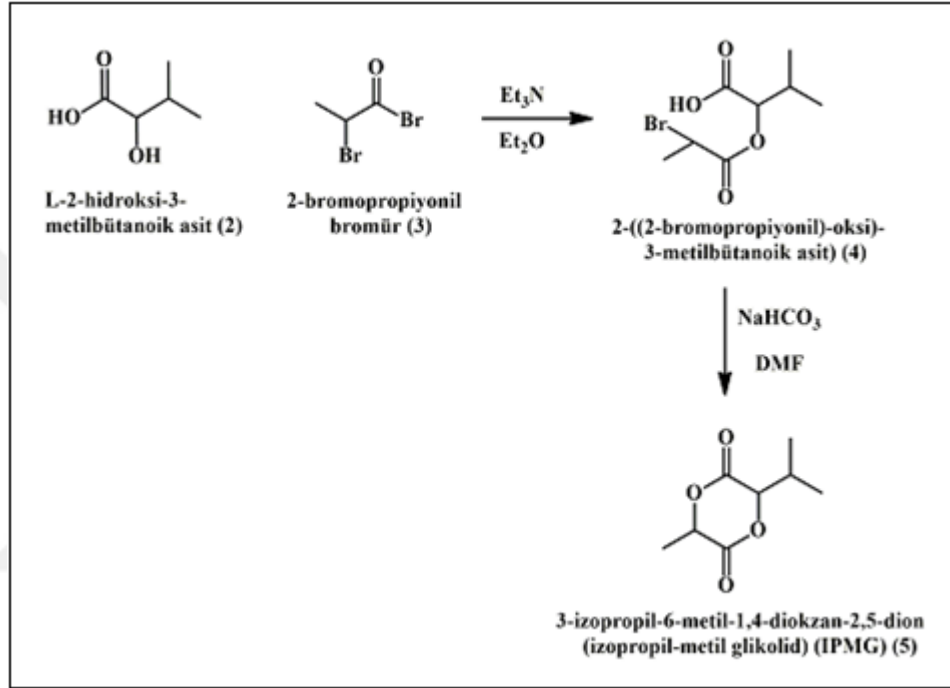
L-2-amino-3-metilbütanoik asit (L-Valin) (1) (12 g, 100 mmol) 2,5 M 80 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözeltisi içerisinde buz banyosunda 0 °C’de çözüldü. Eş zamanlı olarak saf su (80 mL) içerisinde NaNO<sub>2</sub> (41,4 g, 60 mmol) çözeltisi hazırlandı. Hazırlanan sulu NaNO<sub>2</sub> çözeltisi bir damlatma hunisine alınarak 0 °C’de karışmakta olan sülfürik asitli L-Valin çözeltisine 1,5 saat içerisinde damla damla eklendi. Ekleme bittikten sonra reaksiyon 3 saat daha buz banyosunda karıştırıldı. Reaksiyon 3 saatin sonunda buz banyosundan çıkarılarak oda sıcaklığında 24 saat süreyle karıştırıldı.

Elde edilen ürün tuzla doyurulup dietil eter (3 x 80 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz (dietil eter), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulup filtre edilerek vakum altında evaporatörde uçuruldu. Elde edilen sıvı ürün eterle çözüldü, heksanda çöktürülerek kristallendirildi. Tam kristalizasyon için ürün bir gün -24 °C’de bekletildi. Çöken ürün dekantasyonla sıvı fazdan ayrıldı ve vakuma takılarak kurutuldu. L-2-hidroksi-3-metilbütirik asit (2) beyaz kristal halde % 50 verimle elde edildi (Şekil 2.1) [64]. Bileşiğin karakterizasyonu ATR-FTIR ve NMR teknikleri kullanılarak yapıldı.

ATR-FTIR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3413 (OH), 2972, 2935, 2880 (CH), 1702 (CO).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,87-0,95 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,01-1,07 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,08-2,22 (m, 1H, CH); 4,11-4,18 (d, 1H, CH), 6-9 (b, 2H, OH, OH).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15,89; 18,71; 31,95; 74,89; 179,06.

#### 2.4.1.2. 3-İzopropil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (izopropil-metil glikolid) sentezi



Şekil 2.2. 3-İzopropil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (izopropil-metil glikolid) (5) sentezi

İzopropil-metil glikolid monomerinin (5) sentezi iki aşamada yapıldı. İlk aşamada 2-((2-bromopropionil)-oksi-3-metilbütanoik asit) (4) ara ürünün sentezi gerçekleştirildi. Bu amaçla buz banyosunda azot gazı altında dietil eter (100 mL) kullanılarak L-2-hidroksi-3-metilbütanoik asit (2) (3 g, 25 mmol) çözeltisi hazırlandı. Şiddetli bir şekilde karışmakta olan bu çözeltiliye 2-bromopropionil bromür (3) (3,5 mL, 32 mmol) ilave edildikten sonra 1-1,5 saat içerisinde dietil eter (26 mL) içerisinde çözülmüş trietilamin (5,82 mL) solüsyonu damla damla eklendi. Ekleme bittikten sonra reaksiyon yarım saat daha  $0\text{ }^\circ\text{C}$ 'de karıştırıldı. Elde edilen beyaz renkli ürün saf su (15, 15, 10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutulup evaporatörde uçuruldu ve vakuma takılıp kurutuldu. Sarımtırak viskoz sıvı 2-((2-bromopropionil)-



oksi-3-metilbütanoik asit) (4) ara ürünü % 86 verimle elde edildi (Şekil 2.2) [65]. Bileşiğin karakterizasyonu ATR-FTIR ve NMR teknikleri kullanılarak yapıldı.

ATR-FTIR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 2970, 2936, 2880 (CH), 1722 (CO).

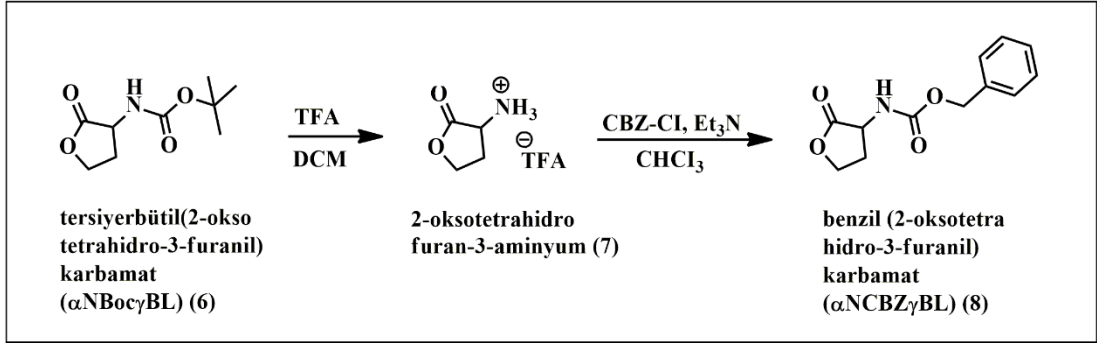
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,0-1,2 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,82-1,98 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,28-2,44 (m, 1H, CH); 4,38-4,58 (m, 1H, CH); 4,91-5,04 (m, 1H, CH); 9,0-10,0 (b, 1H, OH).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : (16,90-16,94); 18,94; (21,47-21,77); (30,14-30,18); (39,16-39,83); (77,28-77,32); (169,66-170,02); (174,81-174,91).

İkinci aşamada ise; 2-((2-bromopropionil)-oksi-3-metilbütanoik asit) (4) ara ürünün halka kapama reaksiyonu yapılarak 3-İzopropil-6-metil-1,4-dioxan-2,5-dion (izopropil-metil glikolid) (5) sentezi yapıldı. Bunun için yağ banyosu içerisinde 40 °C'de  $\text{NaHCO}_3$  (2,8 g, 34 mmol) dimetilformamid (140 mL) içerisinde çözüldü. Karışmakta olan çözeltiye 4 saat içerisinde damla damla dimetilformamid (20 mL) içerisinde çözülmüş 2-((2-bromopropionil)-oksi-3-metilbütanoik asit) (4) (5 g, 20 mmol) ara ürünü eklendi. Ekleme bittikten sonra reaksiyon yine 40 °C'de 3 saat daha karıştırıldı. Sonrasında dimetilformamid düşük basınç altında vakum pompasında uçuruldu. Elde edilen sarımtırak ürün dietil eterde (3 x 40 mL) çözülerek ayırma hunisine alındı ve saf su (2 x 20 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ile kurutulup evaporatörde uçuruldu ve vakuma takılıp kurutuldu. Ürün saflaştırmak amacı ile yaklaşık 50 mL dietil eter ile tam olarak çözülüp bir gece -24 °C'de bekletilerek kristallendirme yapıldı. Sonuç olarak izopropil-metil glikolid monomeri (5) % 60 verim ile elde edildi (Şekil 2.3) [65]. Bileşiğin karakterizasyonu ATR-FTIR ve NMR teknikleri kullanılarak yapıldı.

ATR-FTIR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 2970, 2941, 2880 (CH), 1761 (CO).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,03-1,09 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,13-1,19 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,62-1,69 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,43-2,58 (m, 1H, CH); 4,76-4,81 (d, 1H, CH); 4,97-5,07 (q, 1H, CH).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,84; 15,88; 18,52; 29,28; 72,14; 79,86; 166,26; 167,68.

### 2.4.2. $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL monomerinin sentezi



Şekil 2.3.  $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL (8) monomerinin sentez şeması

Tersiyerbütül(2-oksetetrahidro-3-furanil)karbamat ( $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) (6) monomerinden tert-bütüloksi karbonil (-Boc) koruyucu grubu iki aşamada uzaklaştırıldı. Bunun için öncelikle  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL (6) (0,65 g, 3,23 mmol) monomeri diklorometan (10 mL) içerisinde 0 °C'de argon gazı altında çözüldü. Karışıma trifloroasetik asit (TFA) (2 mL) eklendi ve reaksiyon 3 saat daha bu şekilde karıştırıldı. Çözücü vakum altında, KOH tuzağı kullanılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Beyaz toz halde 2-oksetetrahidrofuran-3-aminyum (7) tuzu elde edildi [66].

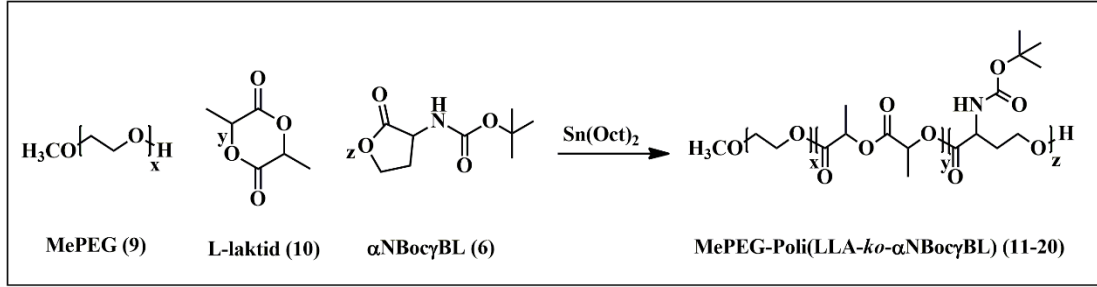
Sonraki adımda elde edilen ürün (0,592 g, 2,75 mmol) kloroform (20 mL) içerisinde buz banyosunda çözüldü ve karışıma benziloksi karbonil klorür (CBZ-Cl) (0,53 mL, 2,5 mmol) ve trietilamin (0,5 mL, 3,6 mmol) sırasıyla eklendikten sonra reaksiyon kısa bir süre karıştırıldı. Ardından reaksiyona son olarak tekrar trietilamin (0,46 mL, 3,25 mmol) eklendi ve reaksiyon bir gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Devamında karışım 12 M HCl ile asidik hale getirildi. Asitlik derecesi turnusol kağıdı ile ayarlandı. Ürün 3 x 10 mL saf su ile yıkandı. Sulu faz 3 x 20 mL dietil eter ile ekstrakte edildi, organik fazlar birleştirildi ve Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile kurutulup solvent vakum altında uçuruldu. Elde edilen kalıntı 1:1 dietil eter:hekzan ile yıkanarak % 80 verim (toplam verim) ile beyaz katı  $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL (8) monomeri elde edildi (Şekil 2.3) [67]. Bileşiğin karakterizasyonu ATR-FTIR ve <sup>1</sup>H-NMR teknikleri kullanılarak yapıldı.

ATR-FTIR ( $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ): 3325, 3062, 3029, 2945, 1776, 1692.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2,11-2,25 (m, 1H, CH); 2,36-2,47 (m, 1H, CH); 4,14-4,25 (m, 1H, CH); 4,28-4,38 (t, 1H, CH); 4,4-4,52 (q, 1H, CH); 5,02-5,12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,28-

7,44 (m, 5H, 5xCH); 7,76-7,88 (d, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 28,58; 49,96; 65,53; 66,19; 128,34; 128,40; 128,86; 137,24; 156,24; 175,85.

### 2.4.3. MePEG-Poli(LLA-ko-αNBocγBL) diblok kopolimerinin sentezi ve optimizasyon çalışmaları



Şekil 2.4. MePEG-Poli(LLA-ko-αNBocγBL) (20) diblok kopolimerinin sentezi

MePEG-Poli(LLA-ko-αNBocγBL) (20) (LLA/αNBocγBL:80/20) sentezi sırasında polimerizasyon tüpüne sırasıyla; kalay(II) 2-etilhekzanoat (Sn(Oct)<sub>2</sub>), poli(etilen glikol) metil eter (MePEG-2000), L-laktid (LLA) ve alfa-Boc korumalı amin-gama-bütürolakton (αNBocγBL) eklendi. Reaksiyon 130 °C'de argon gazı altında 1 saat süreyle eriyik polimerizasyon yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Kopolimerler eser miktarda diklorometan (1 mL) ile çözülüp soğuk metanolün (10 mL) aşırısı ile çöktürüldü. Bir gece -24°C'de bekletildi. Sonrasında 10.000 rpm 4 °C'de 5 dk boyunca santrifüj edilerek, solvent fazı dekantasyonla ayrıldı ve son aşamada polimer vakum altında kurutuldu. MePEG-Poli(LLA-ko-αNBocγBL) 12-19 polimerlerinin sentezlerinde aynı deneysel yöntem kullanılarak polimerizasyonlar değişik mol oranlarında, sürelerde ve sıcaklıklarda gerçekleştirildi. Deneysel koşullar Tablo 2.1'de gösterilmektedir.

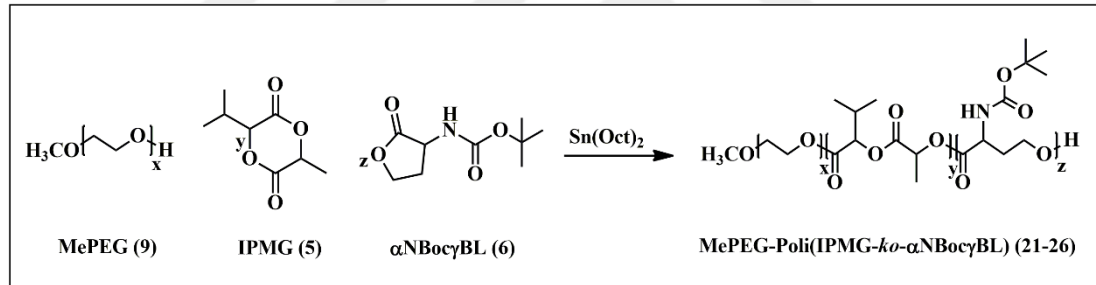
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45-1,48 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>); 1,57-1,64 (d, 6H, 2xCH<sub>3</sub>); 1,92-2,22 (m, b, 2H, CH, NH); 2,68-2,86 (m, 1H, CH); 3,36-3,42 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 3,62-3,74 (s, 4H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>); 4,18-4,42 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, CH); 5,12-5,26 (q, 2H, CH, CH).

Tablo 2.1. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) diblok kopolimer için deneysel koşullar.

No	Sn(Oct) <sub>2</sub> (mmol)	MePEG-2k (mmol)	L-Laktid (mmol)	$\alpha$ NBoc $\gamma$ BL (mmol)	Zaman (saat)	Sıcaklık (°C)
11*	1	1	25	25	24	100
12	1	1	25	25	20	110
13	1	1	25	25	3	130
14	1	1	20	20	8	130
15	1	1	20	20	8	140
16	1	1	20	20	5	160
17	1	1	20	20	1	130
18	1	1	20	20	3	130
19	1	1	40	10	1	130
20	1	1	80	20	1	130

11\* nolu polimer 1 ml toluen içerisinde çözelti polimerizasyonu ile sentezlendi.

#### 2.4.4. MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) diblok kopolimerinin sentezi ve optimizasyon çalışmaları



Şekil 2.5. MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) (24) diblok kopolimerinin sentezi

MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) (24) (IPMG/ $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL:20/20) sentezlenirken polimer tüpüne sırasıyla; kalay(II) 2-etilhekzanoat (Sn(Oct)<sub>2</sub>), poli(etilen glikol) metil eter (MePEG-2000), izopropil metil glikolid (IPMG) ve alfa-Boc korumalı amin-gama-bütirolakton ( $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) eklendi. Reaksiyon eriyik polimerizasyon olarak 130 °C'de argon gazı altında 1 saatte gerçekleştirildi. Kopolimerler eser miktarda diklorometan (1 mL) ile çözülüp soğuk metanolün (10 mL) aşırısı ile çöktürüldü. Bir gece -24°C'de bekletildi. Sonrasında 10.000 rpm 4 °C'de 5 dk boyunca santrifüj edilerek, solvent fazı dekantasyonla ayrıldı ve son aşamada polimer vakum altında kurutuldu. MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) 21-23, 25 ve 26 polimerlerinin sentezleri için de aynı yöntem kullanılarak değişik mol oranlarında, sürelerde ve

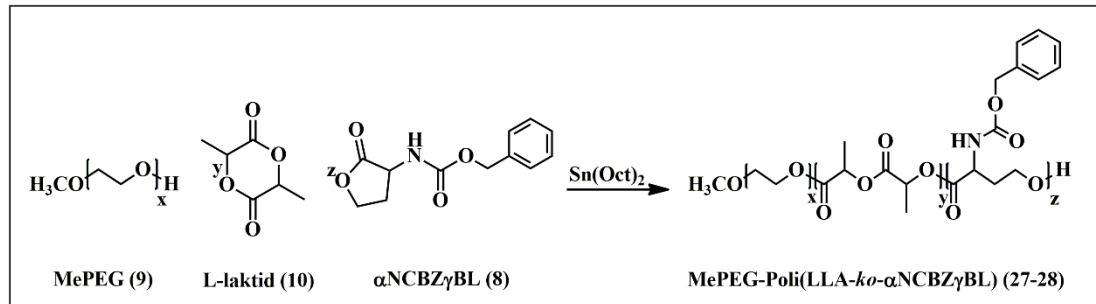
sıcaklıklarda sentezler gerçekleştirildi. Deneysel koşullar Tablo 2.2’te gösterilmektedir.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,98-1,12 (m, 6H, 2x $\text{CH}_3$ ); 1,45-1,49 (s, 9H, 3x $\text{CH}_3$ ); 1,57-1,64 (d, 3H, $\text{CH}_3$ ); 1,92-2,26 (m, b, 2H, CH, NH); 2,72-2,86 (m, 1H, CH); 2,28-2,45 (m, 1H, CH); 3,38-3,41 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ); 3,62-3,72 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 4,2-4,42 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ , CH); 4,92-5,04 (m, 1H,CH); 5,1-5,3 (m, H, CH).

Tablo 2.2. MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha\text{NBoc}\gamma\text{BL}$ ) diblok kopolimeri için deneysel koşullar.

No	$\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (mmol)	MePEG-2k (mmol)	IPMG (mmol)	$\alpha\text{NBoc}\gamma\text{BL}$ (mmol)	Zaman (saat)	Sıcaklık ( $^\circ\text{C}$ )
21	1	1	20	20	8	130
22	1	1	20	20	8	140
23	1	1	20	20	5	160
24	1	1	20	20	1	130
25	1	1	20	20	3	130
26	1	1	20	20	20	130

#### 2.4.5. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha\text{NCBZ}\gamma\text{BL}$ ) diblok kopolimerinin sentezi ve optimizasyon çalışmaları



Şekil 2.6. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha\text{NCBZ}\gamma\text{BL}$ ) (28) diblok kopolimerinin sentezi

MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha\text{NCBZ}\gamma\text{BL}$ ) (28) (LLA/ $\alpha\text{NCBZ}\gamma\text{BL}$ :80/20) sentezlenirken polimerizasyon tüpüne sırasıyla; kalay(II) 2-etilhekzanoat ( $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ), poli(etilen glikol) metil eter (MePEG-2000), L-laktid (LLA) ve alfa-CBZ korumalı amin-gamabütiro lakton ( $\alpha\text{NCBZ}\gamma\text{BL}$ ) eklendi. Reaksiyon eriyik polimerizasyon yöntemiyle 130  $^\circ\text{C}$ 'de 1 saat süreyle gerçekleştirildi. Kopolimerler eser miktarda diklorometan (1

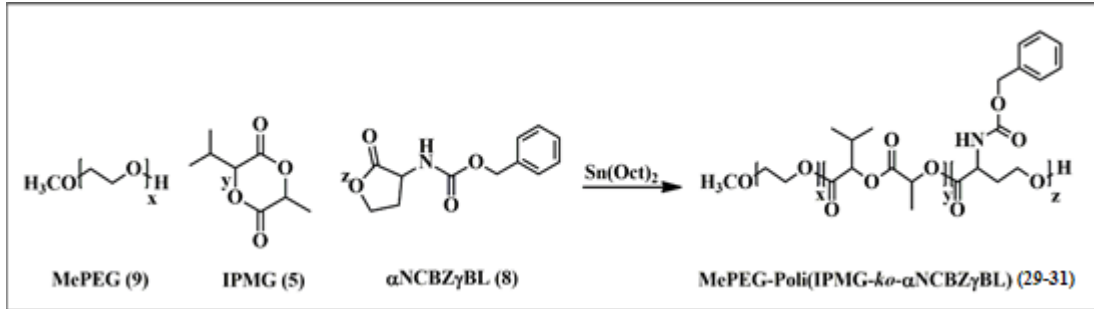
mL) ile çözülüp soğuk metanolün (10 mL) aşırısı ile çöktürüldü. Bir gece -24 °C'de bekletildi. Sonrasında 15.000 rpm - 20°C'de 5 dk boyunca santrifüj edilerek, solvent fazı dekantasyonla ayrıldı ve son aşamada polimer vakum altında kurutuldu. 27 nolu denemede aynı şartlar altında gerçekleştirildi. Deneysel koşullar Tablo 2.3'te verilmektedir.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,42-1,52 (d, 6H, 2xCH<sub>3</sub>); 2,08-2,24 (m, 1H, CH) 2,36-2,46 (m, 1H, CH); 3,24-3,26 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,48-3,56 (s, 4H, 2x CH<sub>2</sub>); 4,12-4,26 (m, 1H, CH); 4,28-4,38 (m, 1H, CH); 4,4-4,52 (m, 1H, CH); 5,02-5,08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,14-5,26 (q, 2H, 2xCH); 7,28-7,44 (m, 5H, 5xCH); 7,74-8,06 (d, 1H, NH).

Tablo 2.3. MePEG-Poli(LLA-ko-αNCBZγBL) diblok kopolimeri için deneysel koşullar.

No	Sn(Oct) <sub>2</sub> (mmol)	MePEG-2k (mmol)	L-Laktid (mmol)	αNCBZγBL (mmol)	Zaman (saat)	Sıcaklık (°C)
27	1	1	40	10	1	130
28	1	1	80	20	1	130

#### 2.4.6. MePEG-Poli(IPMG-ko-αNCBZγBL) diblok kopolimerinin sentezi ve optimizasyon çalışmaları



Şekil 2.7. MePEG-Poli(IPMG-ko-αNCBZγBL) (31) diblok kopolimerinin sentezi

MePEG-Poli(IPMG-ko-αNCBZγBL) (31) (IPMG/αNCBZγBL:80/20) sentezlenirken polimerizasyon tüpüne sırasıyla; kalay(II) 2-etilhekzanoat (Sn(Oct)<sub>2</sub>), poli(etilen glikol) metil eter (MePEG-2000), L-laktid (LLA) ve alfa-CBZ korumalı amin-gamabütiro lakton (αNCBZγBL) eklendi. Reaksiyon eriyik polimerizasyon yöntemiyle 130 °C'de 1 saat süreyle gerçekleştirildi. Kopolimerler eser miktarda diklorometan (1 mL) ile çözülüp soğuk metanolün (10 mL) aşırısı ile çöktürüldü. Bir gece -24 °C'de bekletildi. Sonrasında 10.000 rpm -20 °C'de 2 dk boyunca santrifüj edilerek, solvent

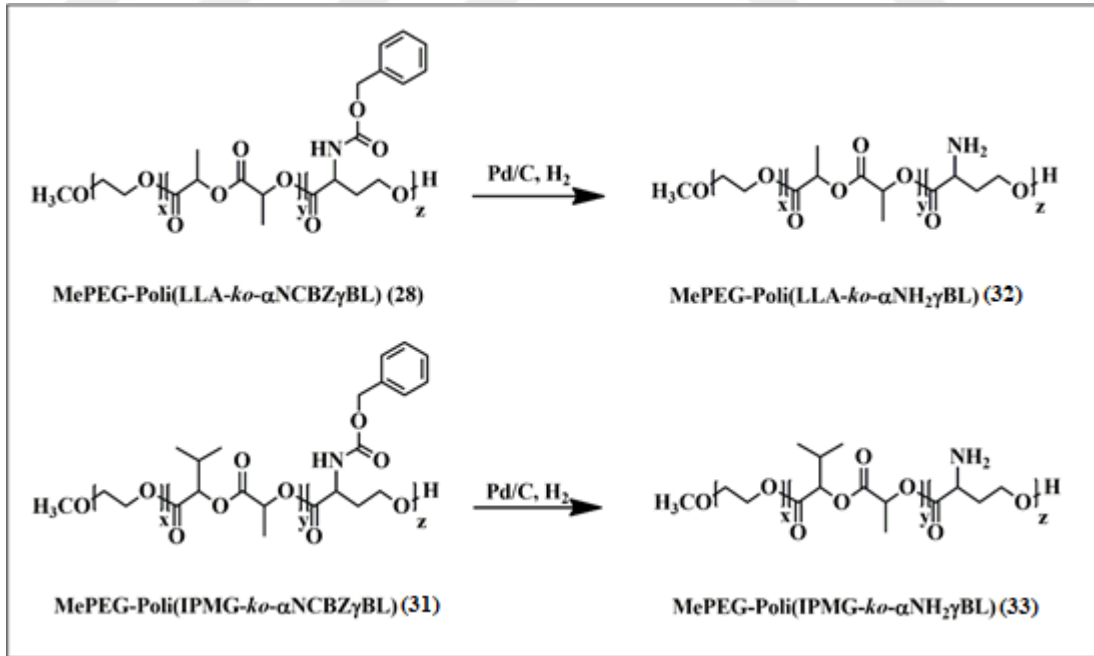
fazı dekantasyonla ayrıldı ve son aşamada polimer vakum altında kurutuldu. 29 ve 30 nolu denemede aynı şartlar altında gerçekleştirildi. Deneysel koşullar Tablo 2.4'te verilmektedir.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,88-1,08 (m, 6H, 2xCH<sub>3</sub>); 1,36-1,54 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,92-2,46 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, CH); 3,24-3,26 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,46-3,56 (s, 4H, 2x CH<sub>2</sub>); 4,14-4,26 (m, 1H, CH); 4,28-4,38 (m, 1H, CH); 4,4-4,52 (m, 1H, CH); 4,92-5,08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,14-5,28 (q, 1H, CH); 7,28-7,46 (m, 5H, 5xCH); 7,74-8,06 (d, 1H, NH).

Tablo 2.4. MePEG-Poli(IPMG-ko-αNCBZγBL) diblok kopolimeri için deneysel koşullar.

No	Sn(Oct) <sub>2</sub> (mmol)	MePEG-2k (mmol)	IPMG (mmol)	αNCBZγBL (mmol)	Zaman (saat)	Sıcaklık (°C)
29	1	1	40	10	1	130
30	1	1	80	20	1	130
31	1,33	3,2	80	20	1	130

#### 2.4.7. MePEG-Poli(LLA-ko-αNCBZγBL) ve MePEG-Poli(IPMG-ko-αNCBZγBL) kopolimerlerinden -CBZ koruyucu grubunun uzaklaştırılması



Şekil 2.8. MePEG-Poli(LLA-ko-αNCBZγBL) (28) ve MePEG-Poli(IPMG-ko-αNCBZγBL) (31) polimerlerinden -CBZ koruyucu grubunun uzaklaştırılması

MePEG-Poli(LLA-ko-αNCBZγBL) (28) (LLA/αNCBZγBL:80/20) polimerinden -benziloksi karbonil (-CBZ) koruyucu grubunun uzaklaştırılması literatürdeki

protokolden [37] yararlanılarak yapıldı. Buna göre diklorometan (8 mL) içerisinde hazırlanan MePEG-poli(LLA-*ko*- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) (28) (100 mg) çözeltisi içerisine Pd/C (% 10) katalizörü (50 mg) eklendi. İlk olarak balondan sağlanan hidrojen gazı ile sistem içerisindeki hava uzaklaştırıldı. Katalitik hidrojenasyon, 5 gün boyunca oda sıcaklığında kuvvetli bir şekilde karıştırılarak ve sistemden sürekli hidrojen gazı geçirilerek devam ettirildi. Reaksiyon ortamından katalizörü uzaklaştırabilmek için çözelti selit ile filtre edildi ve çözücü vakum altında uçuruldu. Polimer vakum altında kurutuldu. Sonuçta -CBZ koruyucu grubu uzaklaştırılması ile yeni amin fonksiyonel MePEG-poli(LLA-*ko*- $\alpha$ NH<sub>2</sub> $\gamma$ BL) (32) diblok kopolimeri elde edildi (Şekil 2.8).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1,42-1,52 (d, 6H, 2xCH<sub>3</sub>); 2,08-2,24 (m, 1H, CH) 2,36-2,46 (m, 1H, CH); 3,24-3,26 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,48-3,56 (s, 4H, 2x CH<sub>2</sub>); 4,12-4,26 (m, 1H, CH); 4,28-4,38 (m, 1H, CH); 4,4-4,52 (m, 1H, CH); 5,14-5,26 (q, 2H, 2xCH); 7,74-8,06 (d, 1H, NH).

Aynı işlem MePEG-poli(IPMG-*ko*- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) (31) (IPMG/ $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL:80/20) polimeri içinde uygulandı. İşlemin sonucunda -CBZ koruyucu grubu uzaklaştırılması ile yeni amin fonksiyonel MePEG-poli(IPMG-*ko*- $\alpha$ NH<sub>2</sub> $\gamma$ BL) (33) diblok kopolimeri elde edildi (Şekil 2.8) [37].

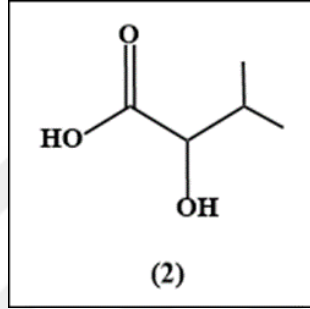
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,88-1,10 (m, 6H, 2xCH<sub>3</sub>); 1,55-1,63 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,26-2,43 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, CH); 3,37-3,40 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,61-3,70 (s, 4H, 2x CH<sub>2</sub>); 4,10-4,15 (m, 1H, CH); 4,16-4,26 (m, 1H, CH); 4,26-4,36 (m, 1H, CH); 4,92-5,08 (m, 3H, CH, CH<sub>2</sub>); 5,09-5,28 (q, 1H, CH); 8,09-8,12 (d, 1H, NH).



### 3. BULGULAR VE TARTIŞMA

#### 3.1. Asimetrik Sübstitüye Glikolid (3-İzopropil-6-Metil-1,4-Diokzan-2,5-Dion) Monomerinin Karakterizasyonu

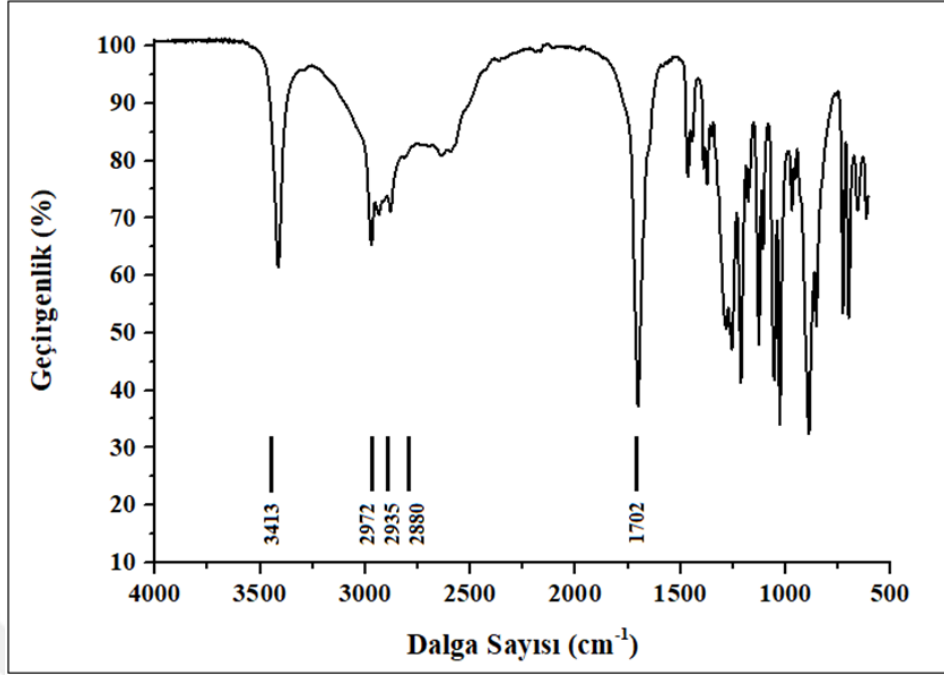
##### 3.1.1. L-2-hidroksi-3-metilbütanoikasit (2) sentezi ve karakterizasyonu



Şekil 3.1. (2) bileşiği

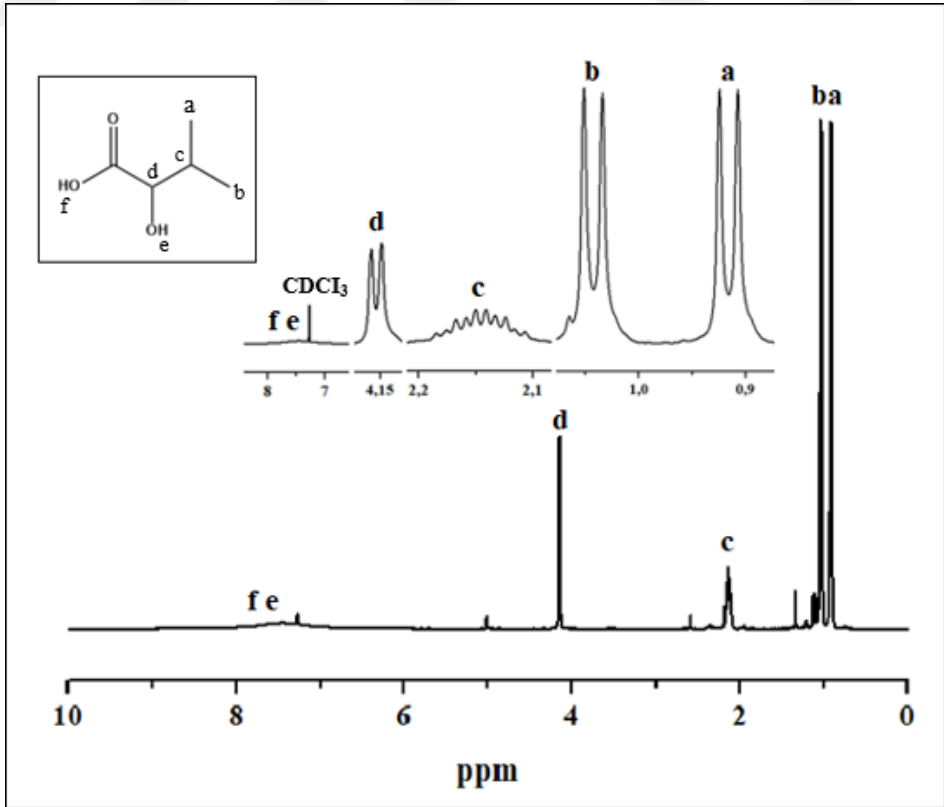
L-2-amino-3-metilbütanoik asit (L-valin) (1) başlangıç maddesi, sülfürik asit ve sodyum nitrit ile buz banyosunda çözelti halinde 24 saat boyunca karıştırılarak l-2-hidroksi-3-metilbütanoikasit (2) sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.2.) ATR-FTIR, <sup>1</sup>HNMR ve <sup>13</sup>CNMR tekniklerinden faydalanılarak (2) bileşiğinin karakterizasyonu yapıldı. Elde edilen sonuçların analizi aşağıda ayrıntılı bir şekilde ifade edilmektedir. Şekil 3.2’de L-2-hidroksi-3-metilbütanoikasit (2) bileşiğine ait ATR-FTIR spektrumu verilmektedir.

(2) bileşiğine ait ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.2.); 1702 cm<sup>-1</sup>’de gözlenen keskin pik sentezlenen bileşiğin karboksilik asit grubundaki karbonil (C=O) gerilmesine aittir. 2972 cm<sup>-1</sup>, 2935 cm<sup>-1</sup> ve 2880 cm<sup>-1</sup>’de gelen pikler bileşiğin C-H gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Son olarak 3413 cm<sup>-1</sup>’de gelen pik ise bileşiğin hidroksil (OH) grubuna aittir ve başlangıç maddesine ait bir pik yoktur. Ayrıca L-Valin başlangıç maddesine ait ATR-FTIR spektrumu EK-A ‘da (Şekil A.1) verilmektedir. Elde edilen veriler literatürdeki değerler ile uyusmaktadır [68].



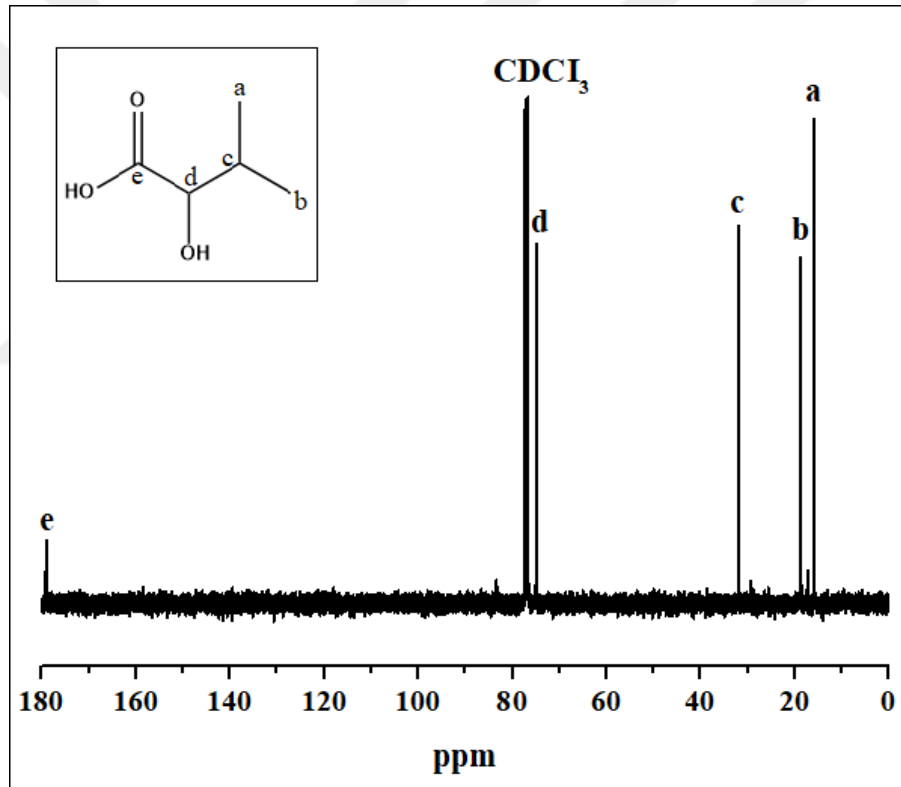
Şekil 3.2. (2) bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

Şekil 3.3'te L-hidroksi-3-metilbütanoik asit (2) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu verilmektedir.



Şekil 3.3. (2) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

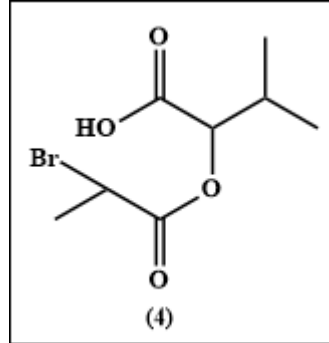
(2) bileşiminin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu literatürdeki veriler [68] göz önünde bulundurularak incelendiğinde (Şekil 3.3); 0,87-0,95 ppm'de a kodlu  $\text{CH}_3$  protonuna ait ikili pik, 1,01-1,07 ppm'de b kodlu  $\text{CH}_3$  protonuna ait ikili pik, 2,08-2,22 ppm'de c kodlu CH protonuna ait çoklu pik, 4,11-4,18 ppm'de d kodlu CH protonuna ait ikili pik ve son olarak da 6,2-8,6 ppm arasında f ve e kodlu OH protonlarına ait iki protonluk yayvan bir pik görülmektedir. Ayrıca L-2-amino-3-metilbütanoik asit (1) için 4 ppm'de gelen CH protonuna ait ikili pik [69], sentezin gerçekleşmesi sonucu kayarak (2) bileşiği için 4,2 ppm'de ikili bir pik halinde gelmektedir. Piklerin altında kalan alanların proton sayıları ile doğru orantılı olduğu görülmüştür. Şekil 3.4' te L-hidroksi-3-metilbütanoik asit (2) bileşiğine ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu verilmektedir.



Şekil 3.4. (2) bileşiminin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu

(2) bileşiminin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu literatürdeki veriler [68, 69] göz önüne alınarak incelendiğinde (Şekil 3.4); 15,89 ppm'de a kodlu, 18,71 ppm'de b kodlu, 31,95 ppm'de c kodlu, 74,89 ppm'de d kodlu ve 179,06 ppm'de e kodlu karbonlara ait pikler görülmektedir. Bulunan sonuçlar literatürdeki verilerle örtüşmektedir. Bunun yanısıra başlangıç maddesi L-2-amino-3-metilbütanoik asit (1) için 58 ppm ve 168 ppm'de gelen pikler [69] kaymaya uğrayarak (2) bileşiminde 75 ve 179,2 ppm'de pik vermiştir.

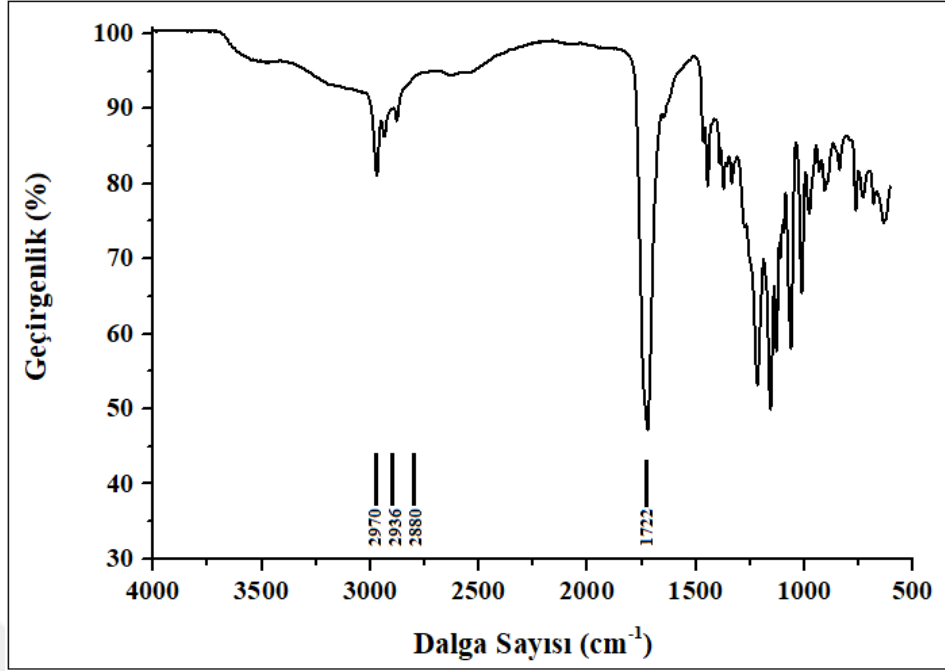
### 3.1.2. 2-((2-bromopropiyonil)-oksi-3-metilbütanoik asit) (4) ara ürün sentezi ve karakterizasyonu



Şekil 3.5.(4) bileşiği

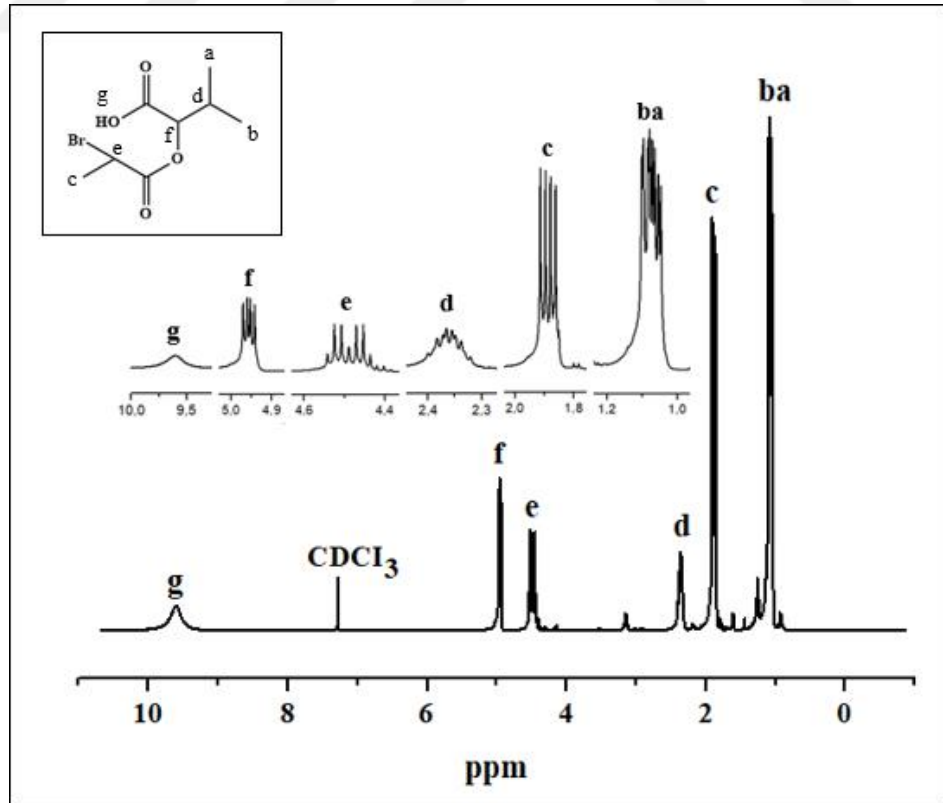
2-((2-bromopropiyonil)-oksi-3-metilbütanoik asit) (4) bileşiği [65] L-2-hidroksi-3-metilbütanoik asit (2) başlangıç maddesi, 2-bromopropiyonil bromür (3) ile dietil eter içerisinde trietilamin varlığında reaksiyona sokularak gerçekleştirildi. Şekil 3.5. ATR-FTIR, <sup>1</sup>HNMR ve <sup>13</sup>CNMR tekniklerinden faydalanılarak (4) bileşiğinin karakterizasyonu yapıldı. Elde edilen sonuçların analizi aşağıda ayrıntılı bir şekilde ifade edilmektedir. Şekil 3.6'da 2-((2-bromopropiyonil)-oksi-3-metilbütanoik asit) (4) bileşiğine ait ATR-FTIR spektrumu verilmektedir.

(4) bileşiğinin ATR-FTIR spekturumu incelendiğinde, 1722 cm<sup>-1</sup>'de gelen keskin pik karbonil gerilmelerini göstermektedir. 2970 cm<sup>-1</sup>, 2936 cm<sup>-1</sup> ve 2880 cm<sup>-1</sup>'de gelen pikler bileşikteki CH gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Başlangıç maddesi (2) bileşiğinde 1702 cm<sup>-1</sup>'de (Şekil 3.2) görülen karbonil gerilmesi piki oluşan ürün için 1722 cm<sup>-1</sup>'e kadar kayması sentezin gerçekleştiğini göstermektedir [68].



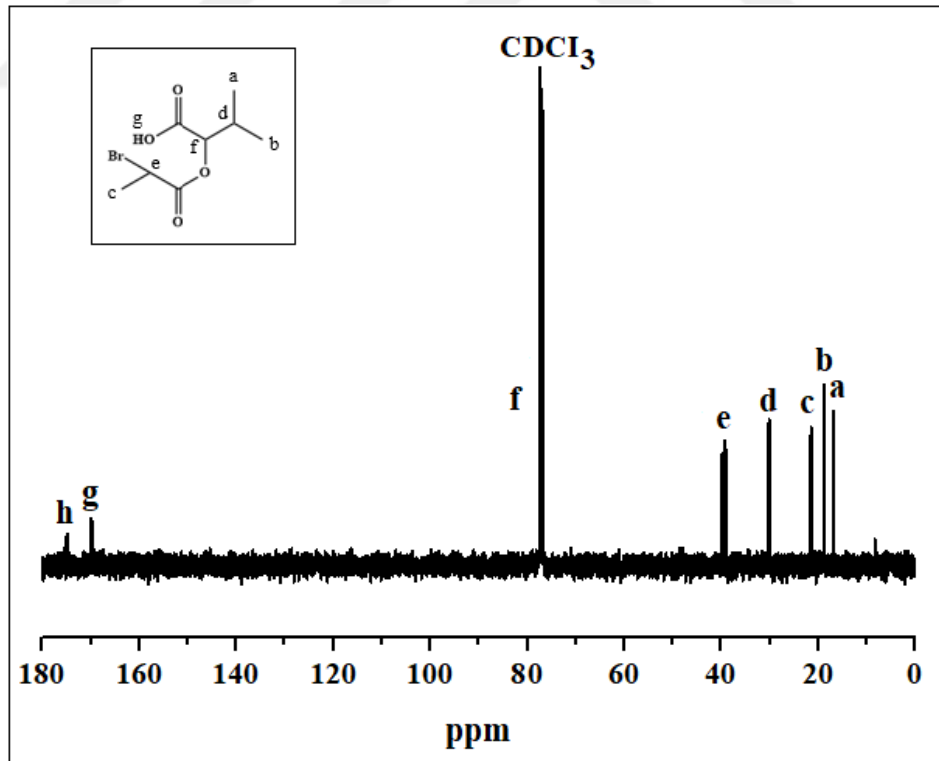
Şekil 3.6. (4) bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

Şekil 3.7’de 2-((2-bromopropionil)-oksi-3-metilbütanoik asit) (4) bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu verilmektedir.



Şekil 3.7. (4) bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

(4) nolu bileşiğe ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.7); 1,0-1,2 ppm'de a ve b kodlu  $\text{CH}_3$  protonlarına ait altı protonluk iç içe geçmiş çoklu pik, 1,82-1,98 ppm'de c kodlu  $\text{CH}_3$  protonlarını temsil eden çoklu pik, 2,28-2,44 ppm'de d kodlu CH protonuna ait çoklu pik, 4,38-4,58 ppm'de e kodlu CH protonlarını temsil eden çoklu pik, 4,91-5,04 ppm'de yine f kodlu CH protonunu temsil eden çoklu pik ve 9,0-10,0 ppm'de g kodlu OH grubundaki protonu temsil eden yayvan bir pik görülmektedir. Bunun yanısıra başlangıç maddesi olan (2) bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.3) 4,11-4,18 ppm'de gelen d kodlu CH protonlarını temsil eden pikin (4) bileşiği için kaymaya uğrayarak f kodlu 4,91-5,04 ppm'e gelmesi sentezin gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca yine (2) bileşiği ile incelendiğinde, Şekil 3.3'teki e ve f kodlu iki protonluk OH pikinin (4) bileşiği için bir protonluk OH piki olarak gelmesi ve bileşikteki diğer proton sayılarının piklerin altında kalan alanlarla uyumlu olması ara ürün sentezi için (4) bileşiğinde halkanın bir tarafının kapandığını işaret etmektedir [65, 68]. Şekil 3.8'de 2-((2-bromopropiyonil)-oksi-3-metilbütanoik asit) (4) bileşiğine ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu verilmektedir.

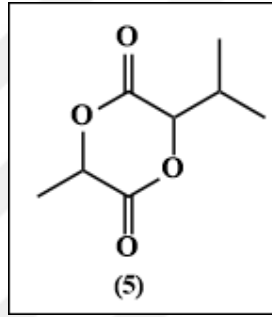


Şekil 3.8. (4) bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu

(4) nolu bileşiğe ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.8); 16,90 ve 16,94 ppm'de a kodlu karbona ait pikler, 18,94 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 21,47 ve

21,77 ppm'de c kodlu, 30,14 ve 30,18 ppm'de d kodlu, 39,16 ve 39,83 ppm'de e kodlu, 77,28 ve 77,32 ppm'de f kodlu, 169,66 ve 170,02 ppm'de g kodlu ve 174,81 ve 174,94 ppm'de h kodlu karbona ait pikler görülmektedir. Her bir kodlu karbon için iki farklı pik gelme sebebi, ürünün rasemik karışım halinde olmasıdır. Başlangıç maddesi (2) bileşiğinin (Şekil 3.4)  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda 74,89 ppm'de gelen d kodlu karbon (4) bileşiğinde halkanın bir tarafının kapanması ile birlikte kaymaya uğrayarak 77,28-77,32 ppm'de pik vermesi sentezin gerçekleştiğinin göstergesidir [65,68].

### 3.1.3. 3-İzopropil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (izopropil-metil glikolid) (IPMG) (5) sentezi ve karakterizasyonu

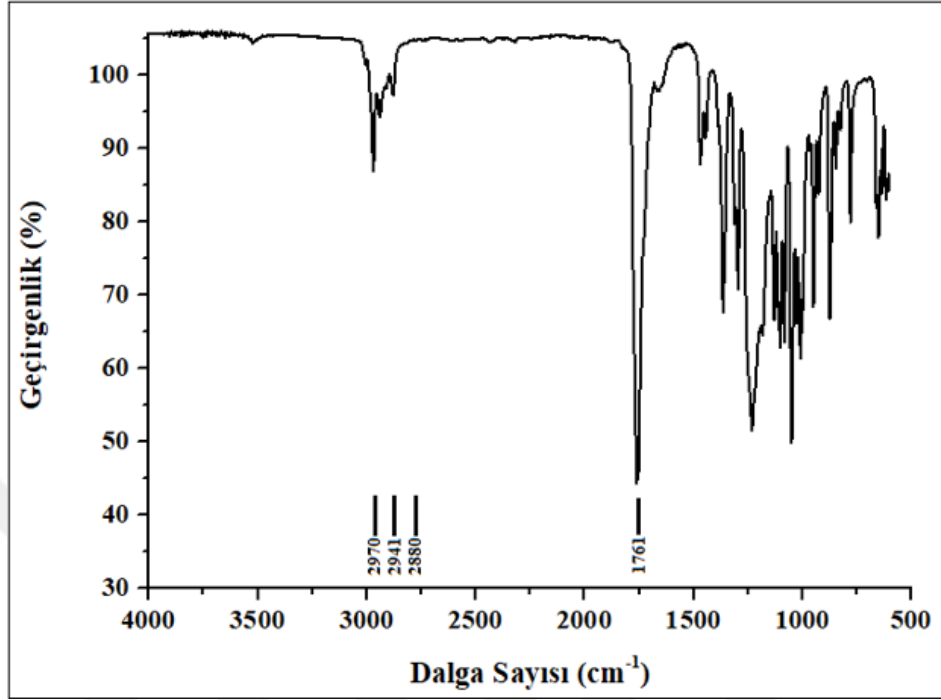


Şekil 3.9. (5) bileşiği

2-((2-bromopropionil)-oksi-3-metilbütanoik asit) (4) nolu ara ürünün  $\text{NaHCO}_3$  ve DMF ile  $40^\circ\text{C}$ 'de toplam 7 saatlik reaksiyonu sonucunda halka kapama reaksiyonu gerçekleştirilerek 3-İzopropil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (izopropil-metil glikolid) (IPMG) (5) sentezi gerçekleştirildi [65]. (Şekil 3.9). ATR-FTIR,  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR tekniklerinden faydalanılarak (5) bileşiğinin karakterizasyonu yapıldı. Elde edilen sonuçların analizi aşağıda ayrıntılı bir şekilde ifade edilmektedir. Şekil 3.10'da 3-İzopropil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (izopropil-metil glikolid) (IPMG) (5) monomerine ait ATR-FTIR spektrumu verilmektedir.

İzopropil-metil glikolid (IPMG) (5) bileşiği için ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.10);  $1761\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen keskin pik ester grubunun karbonil ( $\text{C}=\text{O}$ ) gerilmesine aittir.  $2970\text{ cm}^{-1}$ ,  $2941\text{ cm}^{-1}$  ve  $2880\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen pikler C-H gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Bunun yanısıra başlangıç maddesi 2-((2-bromopropionil)-oksi-3-metilbütanoik asit) olan (4) bileşiğinde karbonil gruplarının gerilme frekansına karşılık gelen  $1722\text{ cm}^{-1}$  değeri üründe  $1761\text{ cm}^{-1}$ 'e kaymıştır. Bu

da halkanın tam olarak kapanmasıyla esterleşmenin başarıyla gerçekleştiğini göstermektedir.

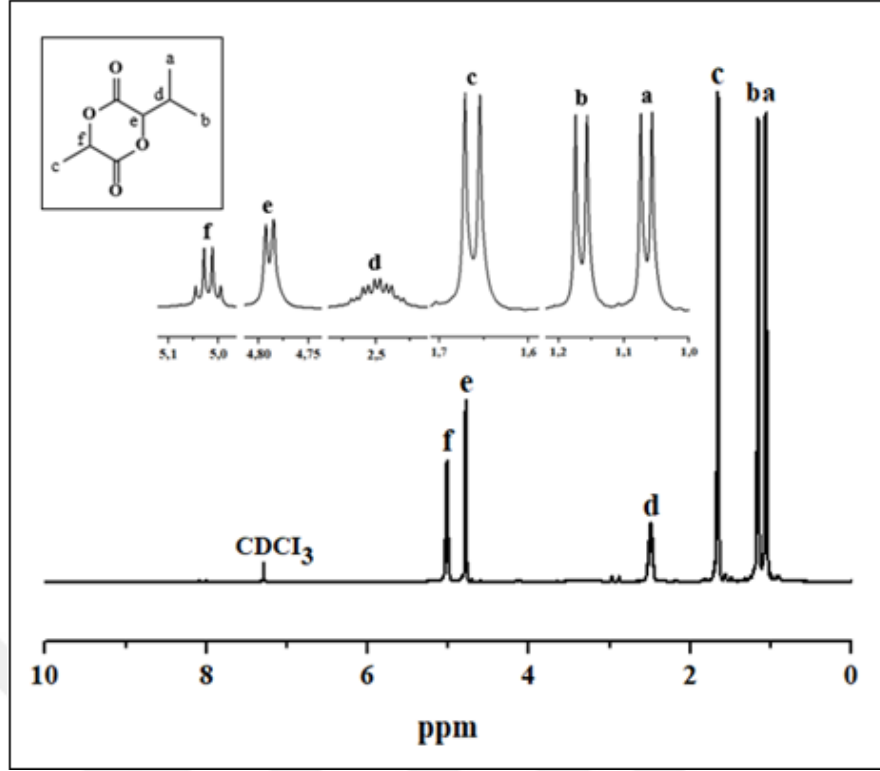


Şekil 3.10. (5) bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

Şekil 3.11'te 3-İzopropil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (izopropil-metil glikolid) (IPMG) (5) monomerine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu verilmektedir.

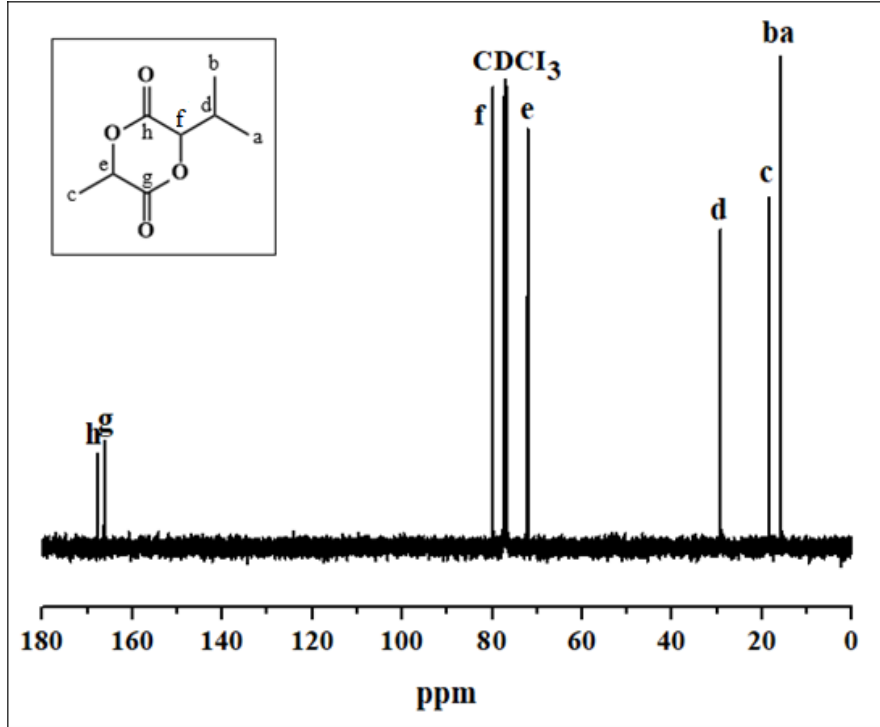
İzopropil-metil glikolid (IPMG) (5) bileşiği için <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.11); 1,03-1,09 ppm'de a kodlu CH<sub>3</sub> protonuna ait ikili bir pik, 1,13-1,19 ppm'de b kodlu CH<sub>3</sub> protonuna ait ikili bir pik, 1,62-1,69 ppm'de c kodlu CH<sub>3</sub> protonuna ait ikili bir pik, 2,43-2,58 ppm'de d kodlu CH protonuna ait bir protonluk çoklu bir pik, 4,76-4,81 ppm'de e kodlu CH protonuna ait ikili bir pik ve 4,97-5,07 ppm'de f kodlu CH protonuna ait dördü bir pik görülmektedir. Bunun yanısıra başlangıç maddesi olan 2-((2-bromopropiyonil)-oksi-3-metilbütanoik asit) olan (4) bileşiği için <sup>1</sup>H-NMR spektrumunu incelediğimizde 4,38-4,58 ppm'de e kodlu CH protonlarını temsil eden pikin halkanın tam olarak kapanması ile birlikte kaymaya uğrayarak 4,97-5,07 ppm'de gelmesi sentezin gerçekleştiğine işaret etmektedir.





Şekil 3.11. (5) bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

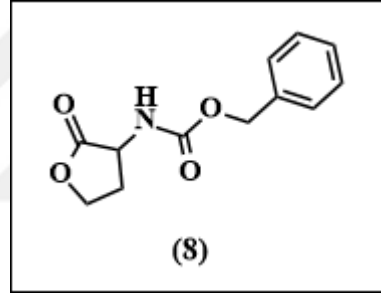
Şekil 3.12’de 3-İzopropil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (izopropil-metil glikolid) (IPMG) (5) monomerine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu verilmektedir.



Şekil 3.12. (5) bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

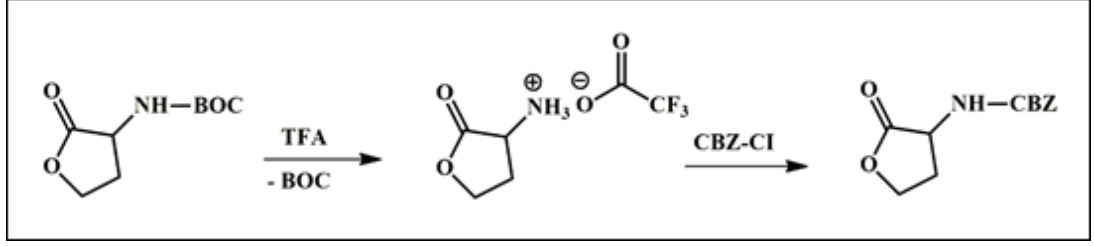
İzopropil-metil glikolid (IPMG) (5) bileşiği için  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.12); 15,84 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 15,88 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 18,52 ppm'de c kodlu karbona ait pik, 29,28 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 72,14 ppm'de e kodlu karbona ait pik, 79,86 ppm'de f kodlu karbona ait pik, 166,26 ppm'de g kodlu karbona ait pik ve 167,68 ppm'de h kodlu karbona ait pik görülmektedir. Bunun yanısıra başlangıç maddesi olan 2-((2-bromopropiyonil)-oksi-3-metilbütanoik asit) olan (4) bileşiği için  $^1\text{H}$ -NMR spektrumunu incelediğimizde; 39 ppm civarında e kodlu karbonun ve 174 ppm civarında g ve h kodlu karbonların halkanın tam kapanmasıyla birlikte kaymaya uğrayarak (5) bileşiğinde 72,14 ve 167,68 ppm'e denk gelmesi sentezin gerçekleştiğinin göstergesidir.

### 3.2. Benzil (2-Oksotetrahidro-3-Furanil)Karbamat $\alpha\text{NCBZ}\gamma\text{BL}$ (8) Sentezi ve Karakterizasyonu



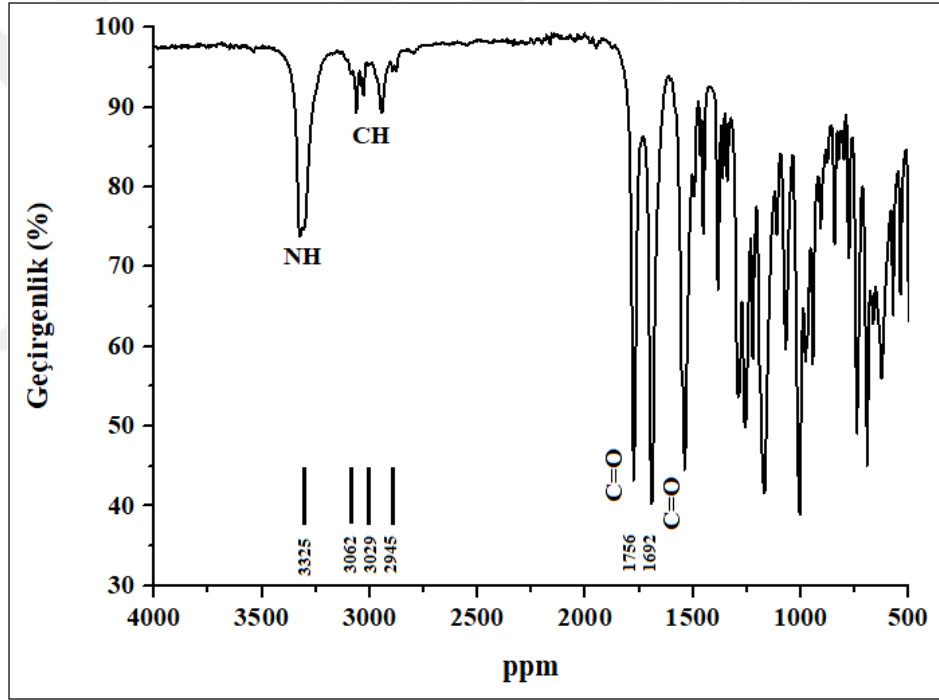
Şekil 3.13. (8) bileşiği

Tersiyerbütill(2-oksotetrahidro-3-furanil)karbamat ( $\alpha\text{NBoc}\gamma\text{BL}$ ) (6) başlangıç maddesi, trifloroasetik asit ile diklorometan çözüsü içerisinde, buz banyosunda 3 saatlik reaksiyona sokuldu. Oluşan 2-oksotetrahidrofuran-3-aminyum (7) tuzu, kloroform içerisinde benziloksi karbonil klorür (CBZ-Cl) ve trietilamin ile önce buz banyosunda, ardından oda sıcaklığında karıştırıldı. Ortam asidik hale getirilip, yıkama işlemi yapıldı ve benzil (2-oksotetrahidro-3-furanil)karbamat  $\alpha\text{NCBZ}\gamma\text{BL}$  (8) monomeri elde edildi. Şekil 3.14'te TFA'nın aşırısıyla -Boc koruyucu grubunun amin fonksiyonel bütürolakton halkasından uzaklaşması ardından amin tuzu oluşması ve son olarak ortama CBZ-Cl eklenmesiyle tuzun ayrılıp -CBZ'in amin grubuna bağlanması gösterilmiştir.



Şekil 3.14. TFA ile –Boc koruyucu grubunun uzaklaştırılması ve –CBZ koruyucu grubunun bağlanması.

Bileşiğin karakterizasyonu ATR-FTIR, LC/MS-TOF,  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-NMR}$  teknikleri kullanılarak yapıldı. Şekil 3.15’de benzil (2-oksotetrahidro-3-furanil)karbamat ( $\alpha\text{NCBZ}\gamma\text{BL}$ ) (8) monomerine ait ATR-FTR spektrumu verilmiştir.



Şekil 3.15. (8) bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

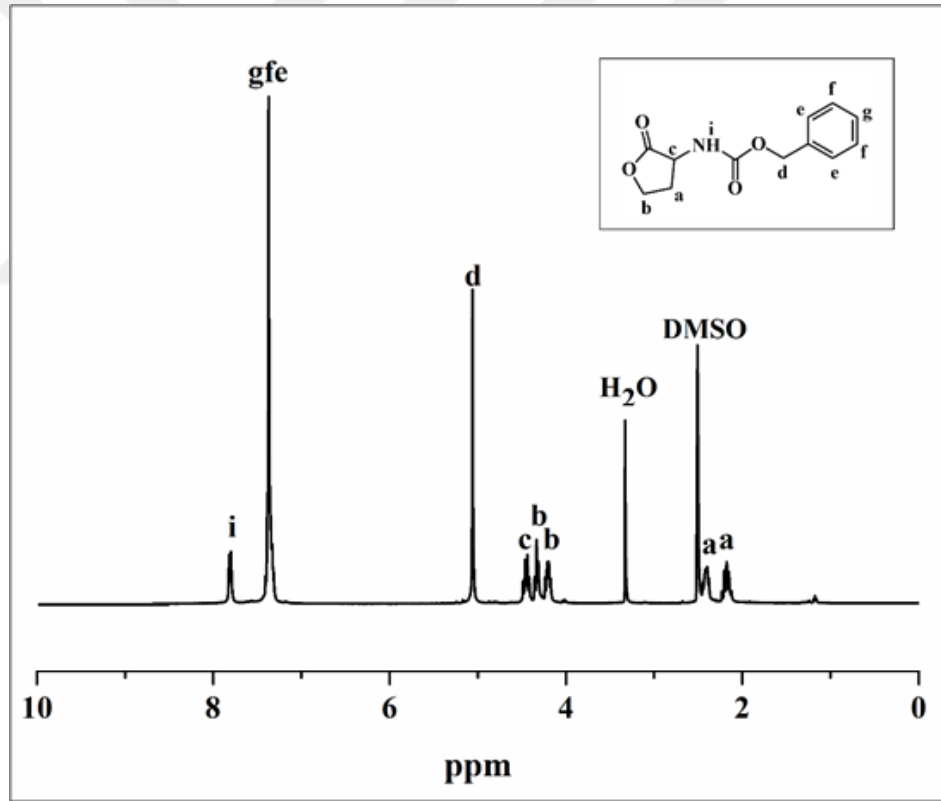
$\alpha\text{NCBZ}\gamma\text{BL}$  (8) monomerinin ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde; 1756 ve 1692  $\text{cm}^{-1}$ ’de bileşiğin karbonil gruplarına ( $\text{C}=\text{O}$ ) ait pikler, 3062  $\text{cm}^{-1}$ , 3029  $\text{cm}^{-1}$  ve 2945  $\text{cm}^{-1}$ ’de bileşiğin CH gerilmelerine ait pikler ve son olarakta 3325  $\text{cm}^{-1}$ ’de bileşiğin NH grubuna ait pik sentezin gerçekleştiğini göstermektedir. Saptanan ATR-FTIR pikleri bileşiğin beklenen yapısı ile örtüşmektedir.

Tablo 3.1’de sentezin olup olmadığına ilişkin LC/MS-TOF ile  $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL bileşiğinin kütlesine bakıldığında, hesaplanan teorik değer ile bulunan sonucun uyumlu olduğu görülmektedir.

Tablo 3.1. (8) bileşiği için hesaplanan ve bulunan kütle değerleri

	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> Na
Hesaplanan	258,07
Bulunan	258,0714

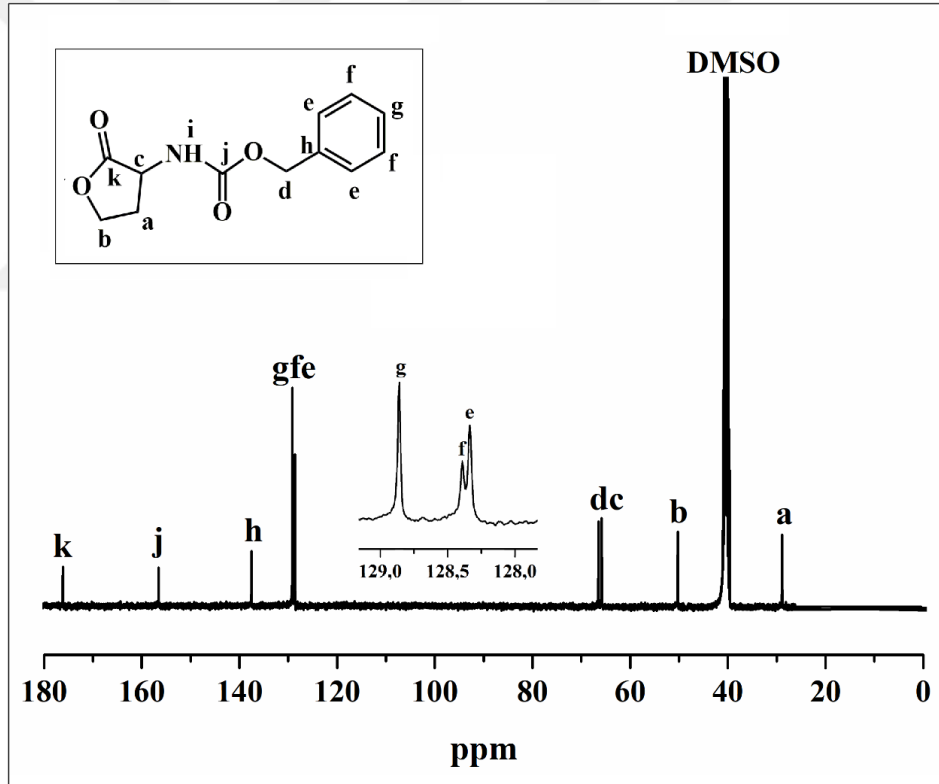
Şekil 3.16’da benzil (2-oksotetrahidro-3-furanil)karbamat ( $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) (8) monomerine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu verilmiştir.



Şekil 3.16. (8) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

$\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL (8) monomerinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu literatürdeki veriler [67] göz önünde bulundurularak incelendiğinde; 2,11-2,25 ve 2,36-2,47 ppm’de a kodlu birer protonluk metilen protonuna ait çoklu iki pik, 4,14-4,25 ve 4,28-4,38 ppm’de b kodlu birer protonluk metilen protonuna ait çoklu iki pik, 4,4-4,52 ppm’de c kodlu metin protonuna ait dörtlü bir pik, 5,02-5,12 ppm’de d kodlu CBZ grubunun metilen

protonuna ait tekli bir pik, 7,28-7,44 ppm'de e, f, ve g kodlu aromatik halkanın protonlarına ait beş protonluk çoklu pik ve 7,76-7,88 ppm'de i kodlu NH protonuna ait ikili bir pik görülmektedir. 1,4-1,55 ppm'de –Boc grubunun metil protonlarının görülmemesi, 5,02-5,12 ve 7,28-7,44 ppm'de CBZ grubuna ait piklerin görülmesi sentezin gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca, piklerin altında kalan alanların proton sayıları ile doğru orantılı olduğu görüldü.  $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL (8) monomeri ile yapılan bütün kopolimerler için çekilen bütün NMR tekniklerinde, 8 nolu monomere ait 7-8 ppm civarında gelen aromatik grubun pikleriyle 7,5 ppm civarında gelen CHCl<sub>3</sub> pikinin karışmaması adına CHCl<sub>3</sub> yerine 2,8 ppm civarında gelen DMSO çözücüsü tercih edilmiştir. Şekil 3.17'de benzil (2-oksotetrahidro-3-furanil)karbamat ( $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) (8) monomerine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrumu verilmiştir.

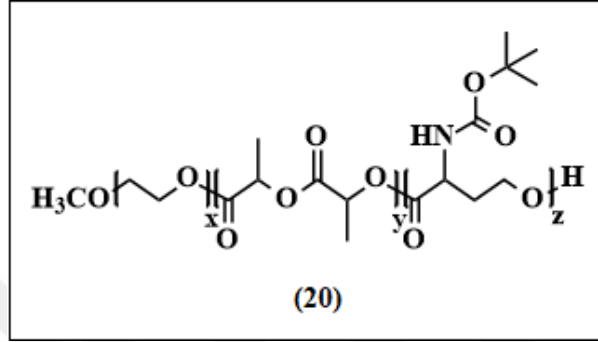


Şekil 3.17. (8) bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

$\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL monomeri için <sup>13</sup>C-NMR spektrumu (Şekil 3.17) incelendiğinde 28,58 ppm'de a kodlu, 49,96 ppm'de b kodlu, 65,53 ppm'de c kodlu, 66,19 ppm'de d kodlu, 128,34 ppm'de e kodlu, 128,40 ppm'de f kodlu, 128,86 ppm'de g kodlu, 137,24 ppm'de h kodlu, 156,24 ppm'de j kodlu ve 175,85 ppm'de k kodlu karbonlara ait pikler görülmektedir. Bunun yanısıra 128,34, 128,40, 128,86, 137,24 ppm'de gelen aromatik

halkanın karbon pikleri ve 66,19 ppm ile 156,24 ppm’de gelen -CBZ grubunun metilen ile karbonil karbonunun pikleri  $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL monomer sentezinin gerçekleştiğini göstermektedir.

### 3.3. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) Diblok Kopolimerlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu



Şekil 3.18. (20) bileşiği

MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) diblok kopolimerlerinin sentezi için katalizör olarak kalay(II) 2-etilhekzanoat ( $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ), makro başlatıcı olarak poli(etilen glikol) metil eter (MePEG-2000), monomer olarak ise L-laktid (LLA) ve alfa-Boc korumalı amin-gamabütiro lakton ( $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) kullanıldı. Reaksiyon 130°C’de argon gazı altında 1 saat süreyle karıştırılarak gerçekleştirildi. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) polimerleri değişik mol oranları, süreleri ve sıcaklıklarında sentez edilmiştir. Tüm sentez parametreleri, GPC ve NMR’dan elde edilen veriler Tablo 3.2’de sunulmuştur.

Tablo 3.2. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) kopolimer karakterizasyon tablosu

No	LLA (mmol)	$\alpha$ NBoc $\gamma$ BL (mmol)	Süre (sa.)	Sıc. (°C)	M <sub>w</sub> <sup>a</sup> (g/mol)	M <sub>n</sub> <sup>a</sup> (g/mol)	M <sub>n</sub> <sup>b</sup> (g/mol)	M <sub>w</sub> / M <sub>n</sub> <sup>a</sup> (g/mol)	Teo. (g/mol)	% Dön. <sup>a</sup>	% LLA Dön. <sup>b</sup>	% $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL Dön. <sup>b</sup>	LLA'nın TB'si <sup>b</sup>	$\alpha$ NBoc $\gamma$ BL'nin TB'si <sup>b</sup>
11*	25	25	24	100	4700	3920	-	1,2	10630	43,3	-	-	-	-
12	25	25	20	110	3000	2830	-	1,06	10630	90,8	-	-	-	-
13	25	25	3	130	4270	3880	3470	1,1	10630	98,5	98	84,9	7,4	2
14	20	20	8	130	3960	3670	2800	1,08	7390	97,7	98,2	63,7	3,7	1,3
15	20	20	8	140	3540	3550	-	1,06	8750	97,8	-	-	-	-
16	20	20	5	160	3320	3170	-	1,05	8770	98,1	-	-	-	-
17	20	20	1	130	4610	4050	3870	1,14	6600	94,7	98,3	44	11	1,4
18	20	20	3	130	4030	3650	3140	1,11	7040	97,2	97,1	55,7	6	1,36
19	40	10	1	130	4520	7240	6950	0,62	9770	98	98,5	33	35	0,95
20	80	20	1	130	5270	15500	15515	0,34	17540	98,5	98	55	90	2,7

TB: Tekrarlayan birim sayısı; a: GPC ile bulundu; b: <sup>1</sup>H-NMR ile bulundu. Teorik: (Monomer/Başlatıcı)\*Monomer (g/mol)\*Dönüşüm+Başlatıcı (g/mol) (NMR'ı alınmayan dataların molekül ağırlıkları GPC'deki dönüşüme göre hesaplandı.) 11\* no'lu polimer 1 mL toluen içerisinde çözelti polimerizasyonu ile sentez edildi.

Öncelikle çözelti polimerizasyonu yöntemi kullanılarak 11\* no'lu polimer sentezlendi. Ancak bu polimerin GPC kromatogramında kopolimerleşmenin tam anlamıyla sağlanamadığı ve bir miktar homopolimerleşme gerçekleştiği gözlemlendi (EK-B, Şekil B.1). Bu sebeple bundan sonraki tüm polimerizasyonlarda çözücüsüz ortamda argon gazı ile eriyik polimerizasyon yöntemi kullanıldı. 12 numaralı polimerizasyon için 110 °C'de 20 saatlik süre ile reaksiyon sentezi yapıldı. Ancak GPC kromatogramında MePEG homopolimerinin reaksiyona girmeden kaldığı saptandı (EK-B, Şekil B.2). Bunun sebebinin  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL monomerinin erime noktasının 116-119 °C olmasından dolayı, bütirolakton halkasının polimerleşmeye girmemesi olarak düşünülmektedir. Bu yüzden 13 numaralı kopolimer için deneme amaçlı aynı mol oranlarında 130 °C'de 3 saatlik reaksiyon gerçekleştirildi. Sentezlenen kopolimer LLA/ $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL:7,4/2 tekrar eden birim sayısına ve % 98,5 dönüşüme sahiptir (Tablo 3.2, No 13). Ayrıca bu kopolimerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarındaki (Ek-C, Şekil C.2), l-laktidin CH protonlarının,  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL CH ile CH<sub>2</sub> protonlarının ve MePEG'in CH<sub>2</sub> protonlarının alanlarından faydalanılarak sayıca ortalama molekül ağırlığı hesaplandığında elde edilen NMR verilerinin GPC dataları ile uyumlu olduğu görülmektedir. Ancak bu polimerin sayıca ortalama molekül ağırlığının düşük olduğu görülmektedir (Tablo 3.2, No 13). Polimer dönüşümü için de NMR ve GPC verileri birbirini doğrular niteliktedir. Bununla birlikte GPC kromatogramından tek bir pik elde edilmesi (EK B, Şekil B.3) kopolimer sentezi sırasında l-laktid ve  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL monomerlerinin kendisinin homopolimerleşmediğini göstermektedir. Ancak GPC kromatogramında diblok sentezini gösteren 16,15 alıkonma zamanında gelen tekli ana pikin ardından 19,32 alıkonma zamanında gelen küçük pik ise sentez sırasında düşük miktarda oligomerik türlerinde oluştuğunu göstermektedir (EK-B, Şekil B.3).

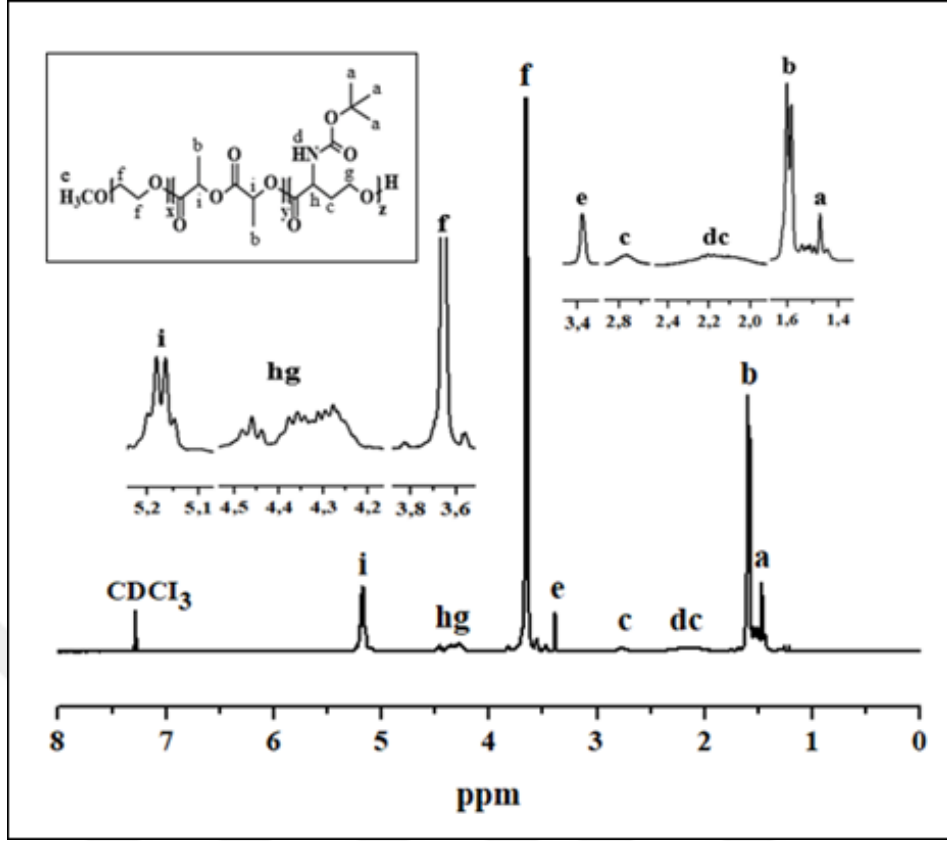
Oligomerleşme olmaması için mol oranlarını düşürerek sabit zamanda sıcaklık etkisi de araştırılmıştır. Bu amaçla 20/20 mol oranlarında 130,140 ve 160 °C'de 8 saatlik reaksiyon süresi ile sentez çalışmaları yapıldı (Tablo 3.2, No: 14, 15, 16). Ancak 16 nolu polimerizasyonun sentezi sırasında 5 saatin sonunda polimerin renginde kararma (yanma) görüldüğü için 160 °C'de 8 saat olarak hedeflenen polimerizasyon, 5 saatlik süre sonunda durduruldu. Sonuç olarak 14-16 numaralı polimerizasyonların GPC kromatogramları değerlendirildiğinde (EKB; Şekil B.4-B.6), elde edilen tekli pikler homopolimerizasyonun olmadığını ve polimerizasyonun gerçekleştiğini göstermektedir. Genel olarak yüksek dönüşümde, monodispers polimerler elde



edilmiştir. Ancak reaksiyonun sıcaklığının arttırılmasının polimerin molekül ağırlığı üzerinde olumsuz etkileri olduğu görülmektedir (Tablo 3.2, No: 14, 15, 16). Bu sebeple kopolimer sentezi için optimizasyon sıcaklığı 130 °C olarak belirlenmiştir. Sıcaklığın artması ile molekül ağırlığının düşmesi sebebi ile 15 ve 16 nolu polimerlerin NMR spektrumları çekilmemiştir. 14 nolu polimerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu ise EK-C, Şekil C.3'te verilmektedir.

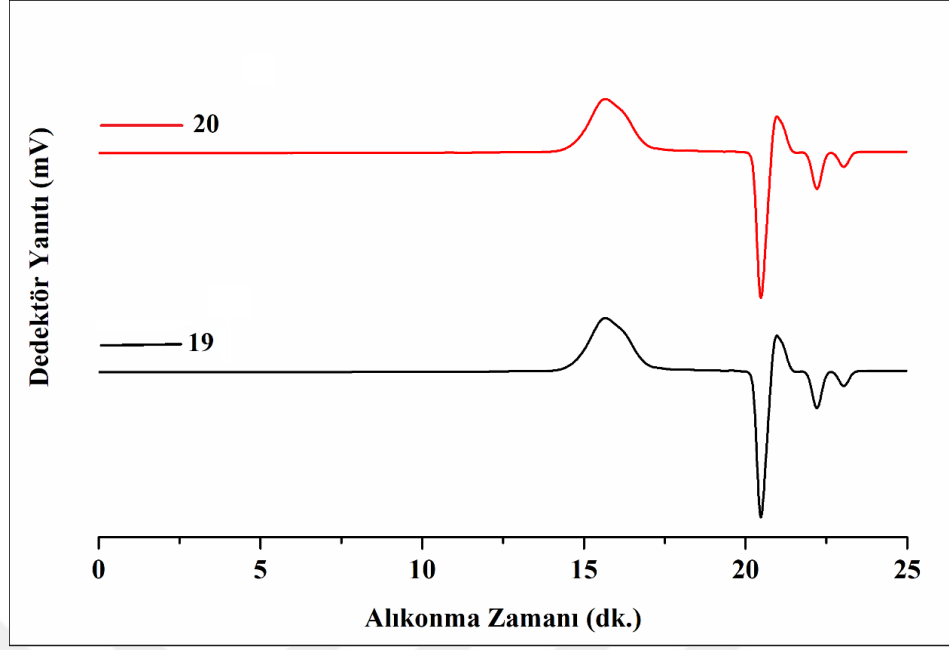
Mol oranları ve sıcaklık optimize edildikten sonra, sürenin polimerizasyon üzerine etkisi araştırıldı. 17. ve 18. kopolimerlerde 130 °C'de 1 saat ve 3 saatlik denemeler yapıldı. Her iki polimerizasyondan elde edilen sonuçlar kıyaslandığında en iyi molekül kütesinin 1 saatlik reaksiyon sonucu No:17'de elde edildiği görülmüştür (Tablo 3.2, No: 17). Ancak çok düşük miktarda oligomerik tür veya reaksiyona girmemiş monomerinde mevcut olduğu görülmüştür. 17. ve 18. polimerlerinin GPC kromatogramları sırasıyla EK-B, Şekil B.7 ve B.8'de verilmektedir.

Mol oranları, sıcaklık ve süre parametrelerinin değiştirilmesi sonucunda; oligomerleşmede azalma ve kısmen molekül ağırlığında artış görülmesine rağmen olası antikanser ilaçları/ligandların konjugasyonu için yeterli sayıda  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL birimi elde edilemediği (Tablo 3.2, max.:2) görülmüştür. Sonuç olarak daha yüksek molekül ağırlıklı polimer elde edebilmek ve tekrar eden birim sayısını arttırabilmek adına yapılacak sentez çalışmaları için laktid monomerinin besleme oranının  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL monomerine göre daha yüksek miktarlarda yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Katalizör ve başlatıcı oranı değiştirilmeden 1 saatlik optimum polimerizasyon süresinde monomer besleme oranları 40/10 ve 80/20'ye çıkartılarak kopolimerizasyonlar test edilmiştir (Tablo 3.2, No: 19, 20). Düşük  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL mol içeriğinde 0,95 tekrarlayan birim bulunurken (Tablo 3.2, No: 19), 80/20 monomer oranında en yüksek  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL sayısı (2,7) bulunmuştur (Tablo 3.2, No:20). Şekil 3.19'de MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) (20) nolu bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu verilmektedir.



Şekil 3.19. (20) bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

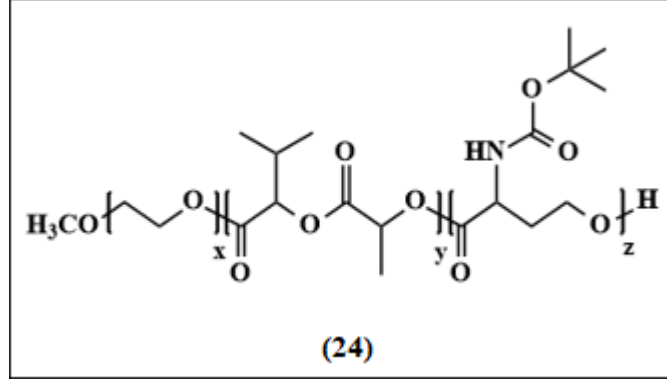
20 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 3.19) teorik hesaplamalar göz önünde tutularak değerlendirildi. Kopolimer içerisindeki  $\alpha\text{NBoc}\gamma\text{BL}$  birimlerini temsilen; 1,45-1,48 ppm'de a kodlu  $\text{CH}_3$  protonlarına ait dokuz protonluk tekli bir pik, 1,92-2,22 ppm ve 2,68-2,86 ppm'de c ve d kodlu  $\text{CH}_2$  ve  $\text{NH}$  protonlarına ait çoklu iki pik ve 4,18-4,42 ppm'de g ve h kodlu  $\text{CH}_2$  ve  $\text{CH}$  protonlarına ait üç protonluk çoklu pik gelmiştir. Kopolimer içerisindeki LLA birimlerini temsilen; 1,57-1,64 ppm'de b kodlu  $\text{CH}_3$  protonlarına ait altı protonluk ikili pik ve 5,12-5,26 ppm'de i kodlu  $\text{CH}$  protonlarına ait dörtlü pik gelmiştir. E kodlu 3,36-3,42 ppm ( $\text{OCH}_3$ ) ve f kodlu 3,62-3,74 ppm'de ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) gelen pikler ise kopolimer içerisindeki MePEG birimine ait olan protonları göstermektedir. Bununla birlikte l-laktid ve  $\alpha\text{NBoc}\gamma\text{BL}$  monomerlerinde sırasıyla 5,07 ppm [70] ve 4,2-4,5 ppm arasında gelen (EK-C, Şekil C.1)  $\text{CH}$  ve  $\text{CH}_2$  protonlarına ait piklerin, 20 bileşiğinde halkanın açılması ile birlikte kimyasal kaymaya uğrayarak 5,12-5,26 ppm ve 4,18-4,42 ppm arasında gelmesi sentezin gerçekleştiğini göstermektedir. 17, 18 ve 19 nolu kopolimerlerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu Ek-C, Şekil C.4, C.5 ve C.6'da verilmektedir. Şekil 3.20'de MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha\text{NBoc}\gamma\text{BL}$ ) 19 ve 20 bileşiği için GPC kromatogramı verilmiştir.



Şekil 3.20. (19) ve (20) bileşiklerinin GPC kromatogramı

19 ve 20 bileşiklerinin GPC kromatogramlarına bakıldığında polimerlerinin % 100 dönüşüm ile elde edildiği görülmektedir. GPC kromatogramlardaki birinci pikler polimeri temsil ederken , alıkonma zamanı 20 ve sonrası gelen pikler ise hareketli faz olan tetrahidrofuranı (THF) ifade etmektedir. 19 ve 20 Nolu kopolimerde oligomerleşme görülmemiştir. 20 nolu kopolimer için uygulanan 80/20 monomer besleme oranı ile 19. kopolimere kıyasla daha yüksek molekül ağırlığında kopolimer elde edildiği görülmüştür (Tablo 3.2, No:19, 20).

### 3.4. MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) Diblok Kopolimerlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu



Şekil 3.21. (24) bileşiği

MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) diblok kopolimerlerinin sentezi için katalizör olarak kalay(II) 2-etilhekzanoat ( $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ), makro başlatıcı olarak poli(etilen glikol) metil eter (MePEG-2000), monomer olarak ise 3-izopropil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (izopropil-metil glikolid) (IPMG) ve alfa-Boc korumalı amin-gamabütrolakton ( $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) kullanıldı. L-Laktide alternatif olarak sentezlenen izopropilmetilglikolid monomerinin sübstitüye gruplarının polimerizasyon sentezi üzerine etkisini anlayabilmek ve tam kıyaslama yapabilmek adına MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) polimerlerinin sentezinde kullanılan sıcaklık, süre, mol oranları gibi reaksiyon parametreleri MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) polimerlerinin sentezi için de aynı şekilde denendi. Sentezlenen kopolimerlerin tüm sentez parametreleri, GPC ve NMR'dan elde edilen karakterizasyon tablosu Tablo 3.3'de verilmektedir.

Tablo 3.3. MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) kopolimer karakterizasyon tablosu

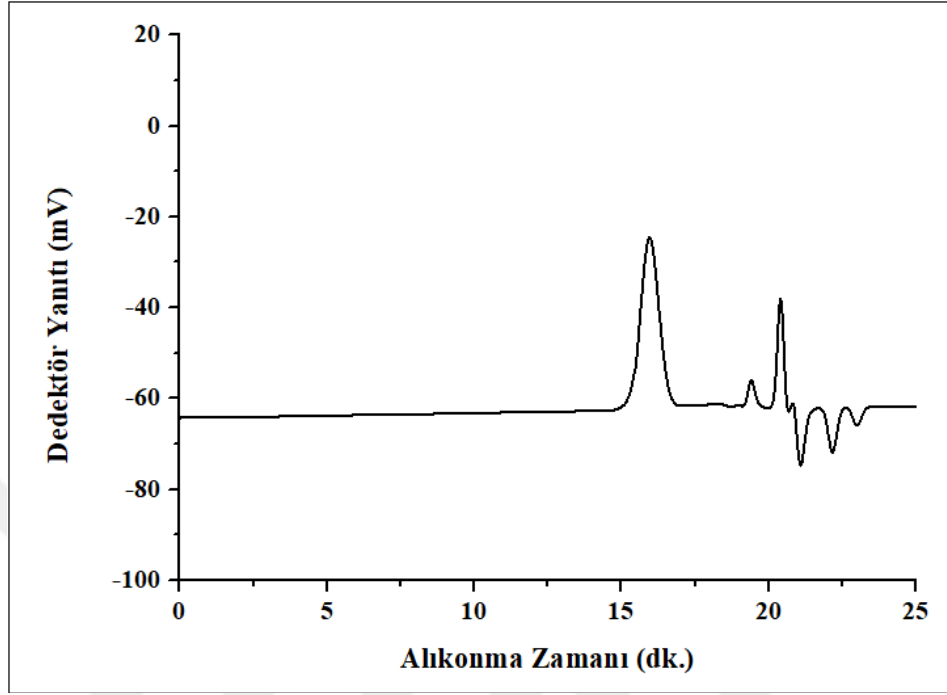
No	IPMG (mmol)	$\alpha$ NBoc $\gamma$ BL (mmol)	Süre (sa.)	Sıc. (°C)	M <sub>w</sub> <sup>a</sup> (g/mol)	M <sub>n</sub> <sup>a</sup> (g/mol)	M <sub>n</sub> <sup>b</sup> (g/mol)	M <sub>w</sub> / M <sub>n</sub> <sup>a</sup> (g/mol)	Teo. (g/mol)	% Dön. <sup>a</sup>	% IPMG Dön. <sup>b</sup>	% $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL Dön. <sup>b</sup>	IPMG' nin TB'si <sup>b</sup>	$\alpha$ NBoc $\gamma$ BL'nin TB'si <sup>b</sup>
21	20	20	8	130	4370	4005	-	1,09	9310	98	-	-	-	-
22	20	20	8	140	3940	3680	-	1,07	9260	97,3	-	-	-	-
23	20	20	5	160	3765	3540	-	1,06	9280	97,6	-	-	-	-
24	20	20	1	130	4680	4340	3580	1,08	6930	94,7	100	37	8	1
25	20	20	3	130	4560	4140	2880	1,10	8010	97,5	100	64	4	0,95
26	20	20	20	130	4135	3780	-	1,09	9270	97,5	-	-	-	-

TB: Tekrarlayan birim sayısı; a: GPC ile bulundu; b: <sup>1</sup>H-NMR ile bulundu. Teorik: (Monomer/Başlatıcı)\*Monomer (g/mol)\*Dönüşüm+Başlatıcı (g/mol) (NMR'ı alınmayan dataların molekül ağırlıkları GPC'deki dönüşüme göre hesaplandı.)

Öncelikle reaksiyon süresi 8 saat ile sabit tutularak 130 °C, ve 140 °C reaksiyon sıcaklıklarında sentez çalışması yapıldı (Tablo 3.3, No: 21, 22). 23 numaralı bileşik içinde 160 °C, 8 saatlik reaksiyon yapılması amaçlandı, fakat aynı MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) diblok 16 kopolimerinin sentezinde olduğu gibi burada da reaksiyon ortamında kararma (yanma) görüldüğü için depolimerizasyon ihtimali nedeni ile 23 no'lu polimerin sentezi 5 saatin sonunda durduruldu. 21-23 polimerlerinin GPC kromatogramları Ek-B, Şekil B.9, B.10 ve B.11'de verilmektedir. Verilerine bakıldığında; sırasıyla 4005 g/mol, 3680 g/mol ve 3540 g/mol sayıca ortalama molekül ağırlığında polimerler elde edildiği görülmektedir (Tablo 3.3, No:21, 22, 23). MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) polimerlerinde de görüldüğü gibi reaksiyon sıcaklığının arttırılmasının polimerin molekül ağırlığı üzerine olumsuz etkisi olduğu anlaşılmaktadır. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) diblok kopolimerleri için optimum reaksiyon sıcaklığı bu sebeple 130 °C olarak belirlenmiştir.

Reaksiyon sıcaklığının 130 °C olarak belirlenmesinin ardından, reaksiyon süresi için optimizasyon çalışmaları yapıldı. Bu amaçla 24, 25 ve 26 bileşikleri sentez edildi. 25 ve 26 nolu kopolimerlerin GPC kromatogramları Ek-B, Şekil B.12 ve B.13'te verilmektedir. 21 ve 24-26 kopolimerlerinin GPC sonuçlarını değerlendirmek gerekirse, reaksiyon süresi arttıkça sentez edilen polimerin molekül ağırlığının azaldığı görülmektedir (Tablo 3.3, 1 saat, 3 saat, 8 saat ve 20 saat sonrası elde edilen polimerlerin Mn değerleri sırasıyla; 4340, 4140, 4005, 3780 g/mol). Şekil 3.22'de MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) diblok 24 nolu kopolimerin GPC kromatogramına bakıldığında; kromatogramda 15. dakikada görülen tek bir polimer pikinin ardından 19. dakikada  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL monomerine ait küçük bir pik daha görülmektedir.  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL monomerinin GPC kromatogramı Ek-B, Şekil B.14'de verilmektedir. Aynı durum 25 nolu polimerde de görülmektedir (Ek-B, Şekil B.12). Fakat burada reaksiyon süresi 3 saat tutulduğu için 19. dakikada gelen  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL monomerine ait pikin boyu küçülmüştür ve dönüşüm % 64 olarak belirlenmiştir. Ancak genel bir değerlendirme yapıldığında, 24 nolu kopolimerde  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL'un reaksiyon süresinden dolayı % 37 dönüşüm göstermesine rağmen, 8 tane tekrar eden IPMG birimine karşılık bir tane  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL biriminin katılması teorik molekül ağırlığının 26 nolu kopolimere göre (4 tane tekrar eden IPMG birimine karşılık 1 tane  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL birimi, Tablo 3.3) daha yüksek bir oranda yakalandığını göstermektedir. Bu yüzden MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) diblok kopolimerinin optimum

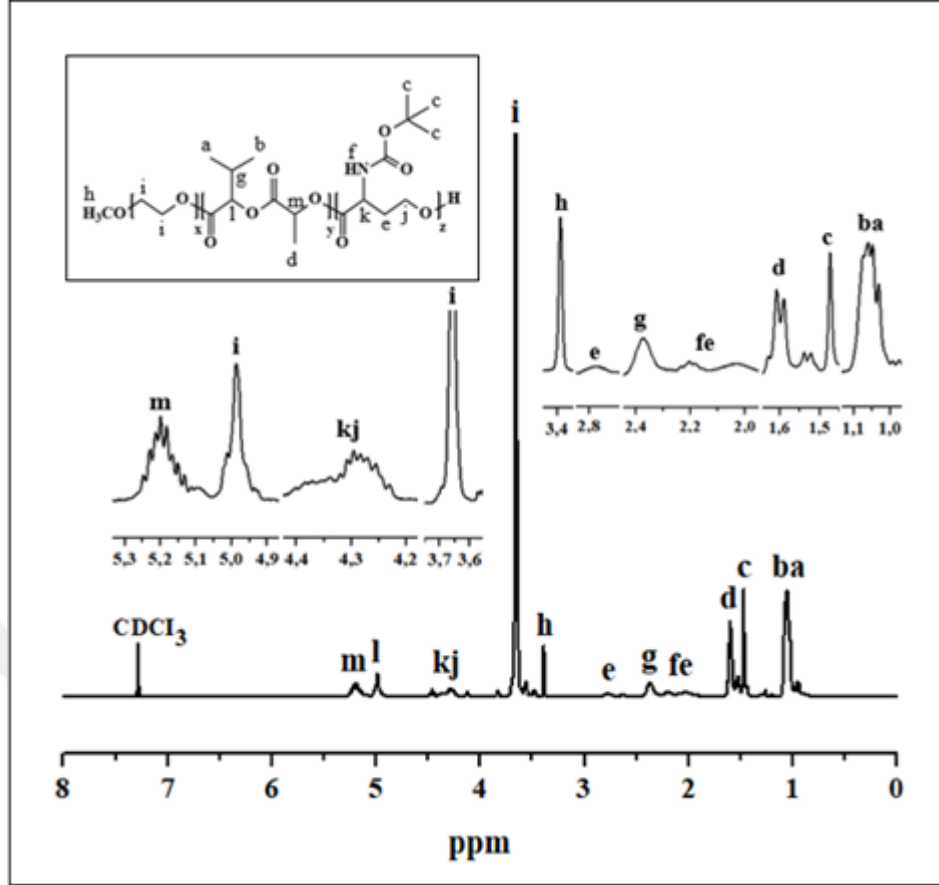
reaksiyon sıcaklığı 1 saat olarak belirlenmiştir. Şekil 3.22’de MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) (24) kopolimerine ait GPC kromatogramı verilmektedir.



Şekil 3.22. (24) bileşiğinin GPC kromatogramı

MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) diblok 21-23, 25 ve 26 kopolimerlerine ait GPC kromatogramlarına ve molekül kütlesi değerlerine bakılacak olursa; reaksiyon süresi ve sıcaklığının arttırılmasının polimerizasyonu olumsuz yönde etkilediği görülmektedir. Bu sebeple 22-24 ve 27 nolu polimerlerinin NMR spektrumu çekilmemiştir. Şekil 3.23’de 24 bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu verilmektedir.

MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) 24  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 3.23) teorik hesaplamalardan yararlanılarak yorumlandı. Kopolimer içerisindeki  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL birimlerini temsilen; 1,45-1,49 ppm’de c kodlu  $\text{CH}_3$  protonlarına ait dokuz protonluk tekli bir pik, 1,92-2,26 ppm ve 2,72-2,86 ppm’de e ve f kodlu  $\text{CH}_2$  ve NH protonlarına ait çoklu iki pik ve 4,2-4,42 ppm’de j ve k kodlu  $\text{CH}_2$  ve CH protonlarına ait üç protonluk çoklu pik gelmiştir.



Şekil 3.23. (24) bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

Yine aynı şekilde kopolimer içerisindeki tekrarlayan IPMG birimlerini temsilen; 0,98-1,12 ppm'de a ve b kodlu  $\text{CH}_3$  protonlarına ait altı protonluk çoklu pik, 1,57-1,64 ppm'de d kodlu  $\text{CH}_3$  protonlarına ait üç protonluk ikili pik, 2,28-2,45 ppm'de g kodlu CH protonlarına ait çoklu pik, 4,92-5,04 ppm'de l kodlu CH protonlarına ait çoklu pik ve 5,1-5,3 ppm'de m kodlu CH protonlarına ait çoklu pik saptanmıştır. Ayrıca kopolimer içerisindeki MePEG birimine ait olan protonlar h kodlu 3,38-3,41 ppm ( $\text{OCH}_3$ ) ve i kodlu 3,62-3,72 ppm'de ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) gruplarını temsilen gelmiştir. Bunun yanısıra, IPMG ve  $\alpha\text{NBoc}\gamma\text{BL}$  monomerlerinde sırasıyla 4,76-4,81, 4,97-5,07 ve 4,2-4,5 ppm arasında gelen (EK-C, Şekil C.1) CH ve  $\text{CH}_2$  protonlarına ait piklerin, 24 bileşiğinde halkanın açılması ile birlikte kimyasal kaymaya uğrayarak 4,92-5,04, 5,1-5,3 ppm ve 4,18-4,42 ppm arasında gelmesi sentezin gerçekleştiğini göstermektedir. 25 nolu bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu Ek-C, Şekil C.7'de verilmektedir.

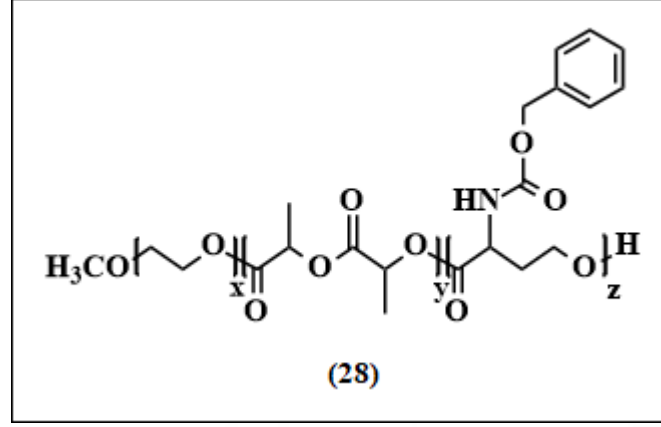
Hem MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha\text{NBoc}\gamma\text{BL}$ ) hem de MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha\text{NBoc}\gamma\text{BL}$ ) kopolimerleri için genel bir değerlendirme yapıldığında; her ikisi için optimum reaksiyon sıcaklığı 130 °C, optimum reaksiyon süresi 1 saat ve en iyi monomer



besleme oranları ise MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) için 80/20, MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) için ise 20/20 olarak belirlenmiştir (Tablo 3.2 ve Tablo 3.3). Bu koşullar altında L-laktid ve L-laktide alternatif olarak sentezlenen izopropil metil glikolid için aynı parametrelerin kullanıldığı 17 nolu MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) kopolimeri ve 24 nolu MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) kopolimeri arasında bir kıyaslama yapmak gerekirse; 17 nolu MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) kopolimerinde 11 tane tekrar eden LLA birimine karşılık 1,4 tekrar eden  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL birimi bulunurken (Tablo 3.2, No:17), 24 nolu MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) kopolimerinde 8 tane tekrar eden IPMG birimine karşılık 1 tekrar eden  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL birimi bulunmuştur (Tablo 3.3, No:24). Buna göre LLA'nın sahip olduğu süstitüye metil grubuna kıyasla, IPMG'nin sahip olduğu süstitüye izopropil grubu sentez sonuçlarından da görüldüğü gibi, halkanın açılmasını zorlaştırmış ve tekrar eden birim sayısının düşük olmasına sebep olmuştur.

Şekil 3.19'da 20 nolu MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL)  $^1$ H-NMR spektrumunda – Boc koruyucu grubundaki 1,45-1,48 ppm'de a ile gösterilen metil grupları ve laktid üzerinde 1,57-1,64 ppm'de b ile gösterilen metil grupları iç içe geçmiş şekilde görülmektedir. Bu durum  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL için tekrar eden birim sayısı bulunurken tereddüt yaşanmasına sebep olmaktadır. Bu durumun üstesinden gelebilmek ve yapılan sentezlerin doğruluğundan emin olmak adına  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL monomerinin içerisinde – Boc koruyucu grubunun uzaklaştırılarak, bunun yerine 7-8 ppm arasında pik veren aromatik halkaya sahip –CBZ koruyucu grubunun konjugasyonuna karar verilmiştir (Şekil 3.14).  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL monomerinin  $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL'a modifikasyonunun ardından, daha önce optimize edilen 130 °C sıcaklıkta ve 1 saatlik sürede, en iyi iki monomer besleme oranı 40/10 ve 80/20 seçilip MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) ve MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) diblok kopolimerlerinin sentezi için bu parametrelerin kullanılmasına karar verilmiştir.

### 3.5. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) Diblok Kopolimerlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu



Şekil 3.24. (28) bileşiği

MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) (28) diblok kopolimerlerinin sentezi için katalizör olarak kalay(II) 2-etilhekzanoat ( $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ), makro başlatıcı olarak poli(etilen glikol) metil eter (MePEG-2000), monomer olarak ise L-laktid (LLA) ve alfa-CBZ korumalı amin-gamabütiro lakton ( $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) kullanıldı. Reaksiyon  $130^\circ\text{C}$ 'de argon gazı altında 1 saat süreyle karıştırılarak gerçekleştirildi. Sentez edilen MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) polimerlerinin karakterizasyonu GPC ve  $^1\text{H-NMR}$  teknikleri kullanılarak yapıldı. Sentezlenen kopolimerlerin karakterizasyon tablosu Tablo 3.4'de verilmektedir.

Tablo 3.4. MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) kopolimer karakterizasyon tablosu

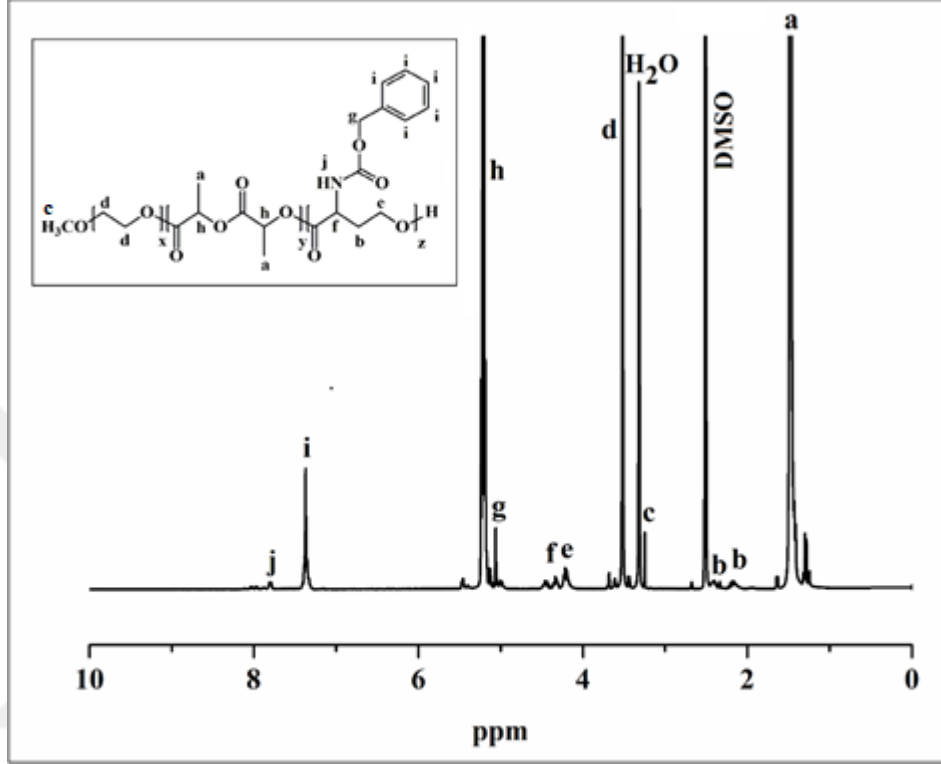
No	LLA (mmol)	$\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL (mmol)	Süre (Sa.)	Sıc. ( $^\circ\text{C}$ )	$M_n^a$ (g/mol)	$M_n^b$ (g/mol)	LLA'nın TB'si <sup>b</sup>	$\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL'nin TB'si <sup>b</sup>
27	40	10	1	130	5640	9600	48	2,9
28	80	20	1	130	7240	16240	90	5,4

TB: Tekrarlayan birim sayısı; a: GPC ile bulundu; b:  $^1\text{H-NMR}$  ile bulundu.

Teorik: (Monomer/Başlatıcı)(mmol/mmol)\*Monomer (g/mol)\*Dönüşüm+Başlatıcı (g/mol) (27 ve 28 nolu kopolimerler için teorik molekül ağırlıkları sırasıyla; 10125 ve 18250 g/mol'dür.).

Tablo 3.4, Tablo 3.2 ile kıyaslanarak değerlendirildiğinde;  $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL monomeri ile 40/10 besleme oranı ile yapılan sentezde polimer içerisindeki bütiro lakton birimi  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL için 0,95 iken,  $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL için 2,9'ye çıkmıştır. Yine aynı şekilde 80/20 besleme oranı ile yapılan sentezde ise 2,7'den 5,4'e yükselmiştir. Bu da amin

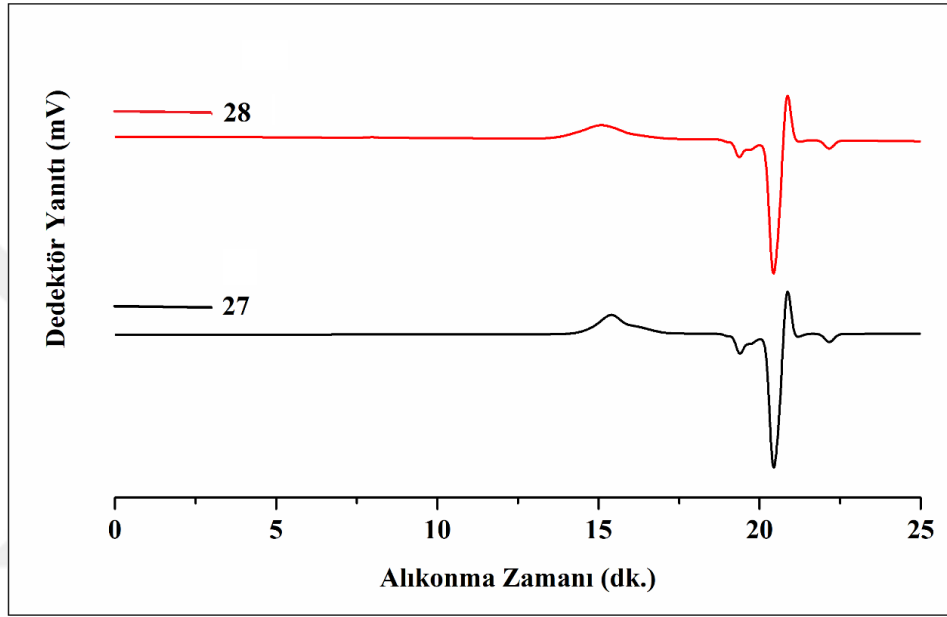
fonksiyonel diblok polimer sentezi adına yapılan modifikasyonun başarısını göstermektedir. Şekil 3.25'te MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) 28 bileşiği için  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu gösterilmiştir.



Şekil 3.25. (28) bileşiğinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) 28 bileşiği için  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde; 1,42-1,52 ppm'de a kodlu  $\text{CH}_3$  protonlarına ait ikili pik ve 5,14-5,26 ppm arasında h kodlu CH protonlarına ait dörtlü pik kopolimer içerisindeki tekrarlayan PLLA birimlerinden kaynaklanmaktadır. Polimer içerisindeki bütirolakton (BL) birimlerine ait sinyaller sırasıyla 2,08-2,24 ve 2,36-2,46 ppm'de b kodlu  $\text{CH}_2$  protonlarına ait çoklu pik, 4,12-4,26 ve 4,28-4,38 ppm'de e kodlu  $\text{CH}_2$  protonlarına ait çoklu pik, 4,4-4,52 ppm'de f kodlu CH protonlarına ait çoklu pik, 5,02-5,08 ppm'de g kodlu CBZ koruyucu grubunun  $\text{CH}_2$  protonlarına ait tekli pik, 7,28-7,44 ppm'de i kodlu aromatik halkanın CH protonlarına ait çoklu pik ve 7,74-8,06 ppm'de j kodlu NH protonlarına ait ikili pik olarak görülmektedir. c kodlu 3,24-3,26 ppm ( $-\text{OCH}_3$ ) ve d kodlu 3,48-3,56 ppm'de ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) gelen pikler ise kopolimer içerisindeki MePEG birimine ait olan protonları göstermektedir.  $^1\text{H}$ -NMR spektrumundaki bütirolaktonun 4,12-4,52 ppm arasındaki CH,  $\text{CH}_2$  protonları ile 7,28-7,44 ppm'deki aromatik

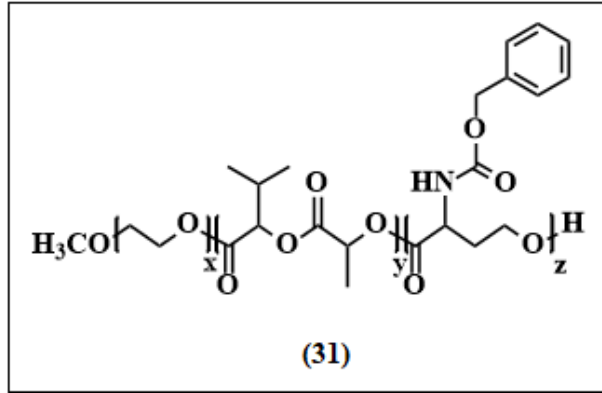
protonlarının alanları ve LLA'in 5,11-5,26 ppm'deki CH protonlarının alanları ile MePEG'in CH<sub>2</sub> protonlarının alanlarından faydalanılarak sentezlenen diblok kopolimere ne kadar hangi monomerden katıldığı ve kopolimerin sayıca ortalama molekül ağırlığı hesaplandı (Tablo 3.4). 27 bileşiğine ait NMR spektrumu EK-C, Şekil C.8 'de verilmektedir. Şekil 3.26'da 27 ve 28 bileşiğinin GPC kromatogramları verilmektedir.



Şekil 3.26. (27) ve (28) bileşiklerinin GPC kromatogramı

Şekil 3.26'da 27 ve 28 nolu bileşiklerin GPC kromatogramları değerlendirildiğinde; tek bir pik görülmesi her iki bileşiğin sentezinin gerçekleştiğini göstermektedir. Görülen birinci pik polimeri, alıkonma zamanı 20 ve sonrası görülen pikler hareketli faz olan tetrahidrofuranı göstermektedir. 19,4'te gelen pik ise THF'in içerisinde bulunan kirlilikten kaynaklanmaktadır. % 100 dönüşümde polimerler elde edildiği GPC kromatogramları ile doğrulanmıştır.

### 3.6. MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) Diblok Kopolimerlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu



Şekil 3.27. (31) bileşiği

$\alpha$ -Amino- $\gamma$ -bütirolakton monomerine –CBZ koruyucu grubunun takılmasıyla yapılan MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) kopolimerlerinin tekrar eden birim sayılarının iki katına çıkmasının ardından aynı koşullar IPMG ve  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL monomerleriyle yapılan kopolimerizasyonlar için de denendi. Sentezlenen kopolimerlerin karakterizasyon tablosu Tablo 3.5’de verilmektedir.

Tablo 3.5. MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) kopolimer sentezi için deneysel koşullar

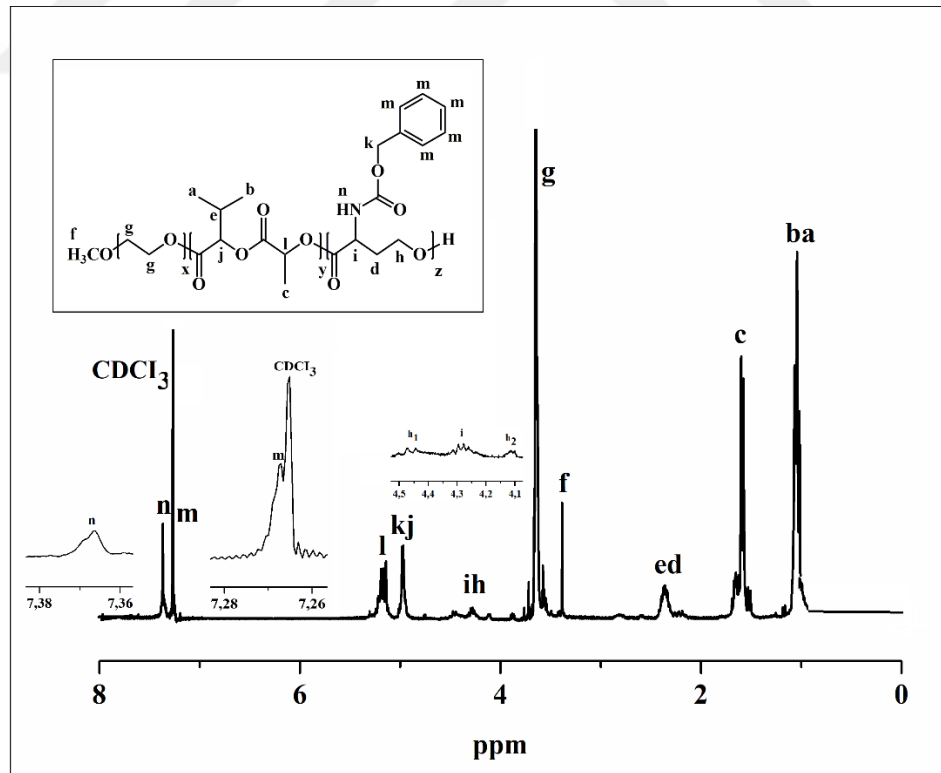
No	IPMG (mmol)	$\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL (mmol)	Süre (Sa.)	Sıc. (°C)	$M_n^a$ (g/mol)	$M_n^b$ (g/mol)	IPMG’ni n TB’si <sup>b</sup>	$\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL’nin TB’si <sup>b</sup>
29	40	10	1	130	4600	10120	42	3,8
30	80	20	1	130	5720	18760	85	8,2
31	80	20	1	130	6000	9830	40	4,1

TB: Tekrarlayan birim sayısı; a: GPC ile bulundu; b: <sup>1</sup>H-NMR ile bulundu.

Teorik: (Monomer/Başlatıcı)(mmol/mmol)\*Monomer (g/mol)\*Dönüşüm+Başlatıcı (g/mol) (29 , 30 ve 31 nolu kopolimerler için teorik molekül ağırlıkları sırasıyla; 11250, 20480 ve 7780 g/moldür. 29 ve 30 nolu kopolimerler için 1 mmol MePEG kullanılırken , 31 nolu kopolimer için 3,2 mmol MePEG kullanılmıştır.)

Buna göre öncelikle MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) (30) diblok kopolimerlerinin sentezi için katalizör olarak kalay(II) 2-etilhekzanoat (Sn(Oct)<sub>2</sub>), makro başlatıcı olarak poli(etilen glikol) metil eter (MePEG-2000), monomer olarak ise L-laktid (LLA) ve alfa-CBZ korumalı amin-gamabütirolakton ( $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) kullanıldı. Reaksiyon 130°C’de argon gazı altında 1 saat süreyle gerçekleştirildi. Bu koşullar altında (30) nolu 1/1/80/20 kopolimerizasyonun 1 saati doldurmadan (10-15

dk) durduğu gözlemlendi. Bunun sebebinin IPMG'nin erime noktasının yüksek olması sebebiyle molekül ağırlığının birden yükselip (85 tekrar eden IPMG birimi) polimerleşmenin durması olarak tahmin edilmektedir. 29 ve 30 bileşiğine ait NMR spektrumu Ek-C, Şekil C.9 ve C.10'da verilmektedir. Ayrıca (30) nolu kopolimerin yüksek tekrar eden birimlere sahip olmasına rağmen bir sonraki basamakta –CBZ koruyucu grubunun uzaklaştırılmasına yönelik yapılan ön denemede 7-8 arası gelen piklerin fazladan yarıldığı ve reaksiyon veriminin elde edilen ürün bakımından çok düşük olduğu (% 30) saptandı (Data gösterilmemiştir.). Reaksiyon süresini kontrol etmek amacıyla erime noktası düşük olan MePEG (52-56°C) miktarının üç katına çıkartılması kararlaştırıldı. Bu amaçla 1,33/3.2/80/20 monomer besleme oranı kullanılarak (31) numaralı kopolimer sentezi aynı koşullar altında 1 saatlik reaksiyon süresi ile sentezlendi (Tablo 3.5). Sentez edilen (31) nolu MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) kopolimerlerinin karakterizasyonu GPC ve  $^1\text{H-NMR}$  teknikleri kullanılarak yapıldı. Şekil 3.28'de MePEG-Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) 31 bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu verilmektedir.

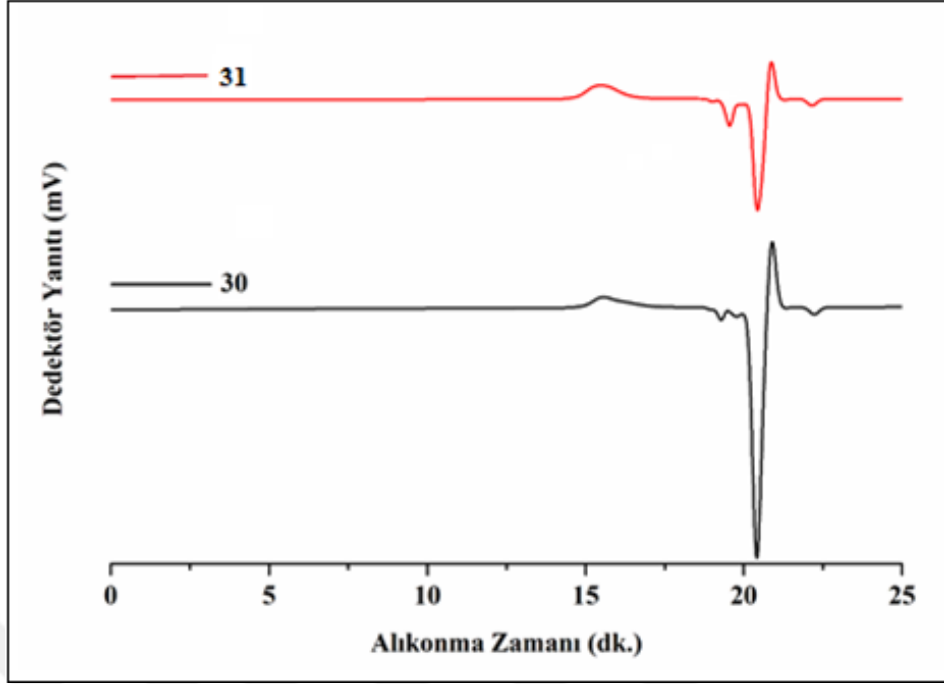


Şekil 3.28. (31) bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

31 nolu kopolimerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu değerlendirildiğinde; 0,88-1,10 ppm'de a ve b kodlu  $\text{CH}_3$  protonlarına ait çoklu pik, 1,55-1,63 ppm'de c kodlu  $\text{CH}_3$  protonlarına ait ikili pik, 2,26-2,43 ppm arasında e kodlu CH protonlarına ait çoklu pik, 4,92-5,08 ppm arasında j kodlu CH protonlarına ait çoklu bir pik ve 5,09-5,28 ppm'de l kodlu CH protonlarına ait dörtlü pik kopolimer içerisindeki tekrarlayan IPMG birimlerinden kaynaklanmaktadır. Akabinde 2,26-2,43 ppm arasında d kodlu  $\text{CH}_2$  protonlarına ait çoklu pik, 4,10-4,15 ve 4,26-4,36 ppm'de h kodlu  $\text{CH}_2$  protonlarına ait çoklu iki pik, 4,16-4,26 ppm'de i kodlu CH protonlarına ait çoklu pik, 4,92-5,08 ppm arasında k kodlu CBZ koruyucu grubunun  $\text{CH}_2$  protonlarına ait tekli pik, 7,26-7,28 ppm'de m kodlu aromatik halkanın CH protonlarına ait çoklu pik  $\text{CDCl}_3$  solvent pikiyle çakışık gelmektedir ve 7,36-7,38 ppm'de n kodlu NH protonlarına ait yayvan pik polimer içerisindeki bütirolakton (BL) birimlerine aittir. f kodlu 3,37-3,40 ppm ( $-\text{OCH}_3$ ) ve g kodlu 3,61-3,70 ppm'de ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) gelen pikler ise kopolimer içerisindeki MePEG birimine ait olan protonları göstermektedir.

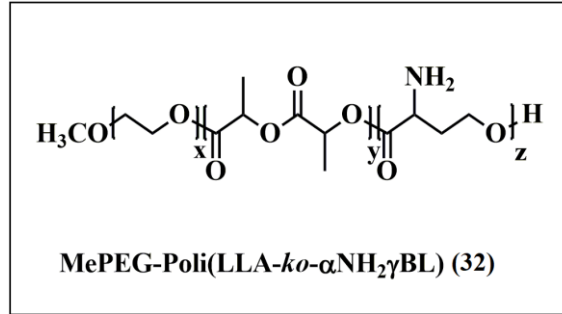
Ayrıca  $^1\text{H-NMR}$  spektrumundaki bütirolaktonun 4,10-4,5 ppm arasındaki CH,  $\text{CH}_2$  protonları ile 7,26-7,38 ppm'deki aromatik protonlarının alanları ve IPMG'nin 5,09-5,28 ppm arasındaki CH protonlarının alanları ile MePEG'in  $\text{CH}_2$  protonlarının alanlarından faydalanılarak sentezlenen diblok kopolimere 40 tane tekrar eden IPMG birimi ve 4,1 tane tekrar eden  $\alpha\text{NCBZ}\gamma\text{BL}$  birimi katıldığı tespit edilip kopolimerin sayıca ortalama molekül ağırlığı hesaplandı. Şekil 3.29'da MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha\text{NCBZ}\gamma\text{BL}$ ) (30) ve (31) bileşiklerine ait GPC kromatogramı verilmiştir.

30 ve 31 nolu kopolimerlerin GPC kromatogramları değerlendirildiğinde görülen birinci pik polimeri, alıkonma zamanı 20 ve sonrası görülen pikler hareketli faz olan tetrahidrofuranı göstermektedir. Sonuç olarak GPC kromatogramlarından % 100 dönüşümde polimerler elde edildiği görülmektedir. Ek-B, Şekil B.15'te (29) nolu kopolimere ait GPC kromatogramı verilmektedir.



Şekil 3.29. (30) ve (31) bileşiklerinin GPC komatogramı

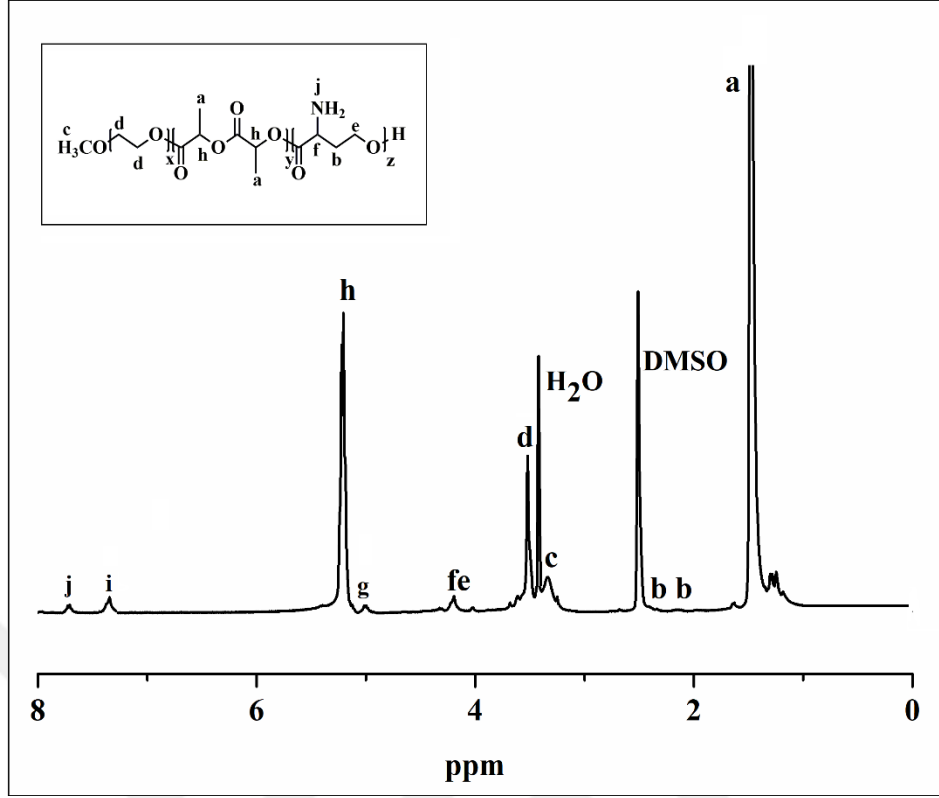
### 3.7. MePEG-Poli(LLA-*ko*- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) (28) Kopolimerlerinden -CBZ Koruyucu Grubunun Uzaklaştırılması



Şekil 3.30. (32) bileşiğinin sentezi

-CBZ koruyucu grubunun uzaklaştırılarak MePEG-Poli(LLA-*ko*- $\alpha$ NH<sub>2</sub> $\gamma$ BL) (32) (Şekil 3.30) kopolimerini elde etmek için MePEG-poli(LLA-*ko*- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) (28) kopolimeri diklorometan ile çözelti haline getirildi. İçerisine Pd/C (% 10) katalizörü konularak reaksiyon 5 gün içerisinde sürekli hidrojen gazı ile beslenip oda sıcaklığında şiddetli bir şekilde karıştırıldı. Katalizör selit ile süzülerek ortamdan uzaklaştırıldı. Solvent fazı ortamdan uzaklaştırılarak polimer vakum altında kurutuldu. Şekil 3.31'de MePEG-Poli(LLA-*ko*- $\alpha$ NH<sub>2</sub> $\gamma$ BL) (32) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu verilmiştir.

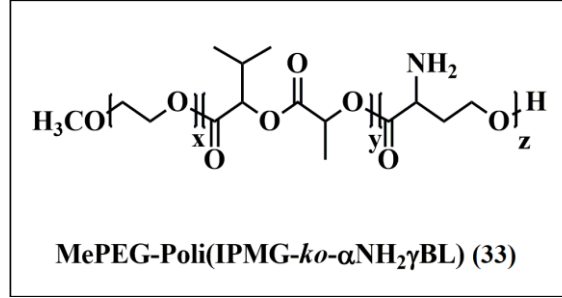




Şekil 3.31. (32) bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

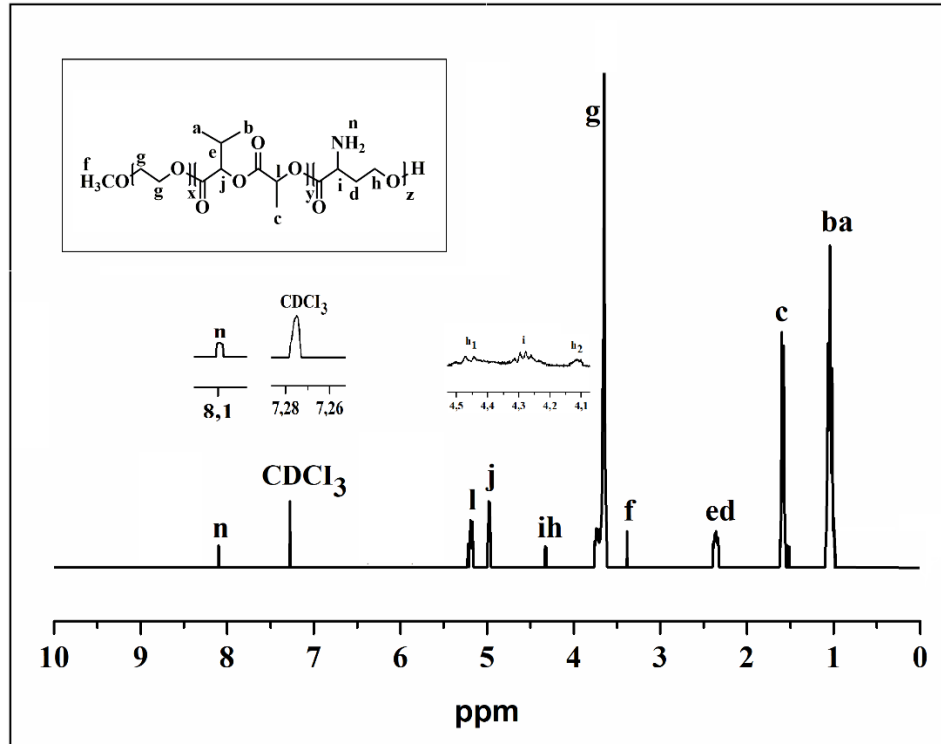
(32) bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (Şekil 3.31) teorik hesaplamalar dikkate alınarak yorumlandı.  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu değerlendirildiğinde; 1,42-1,52 ppm'de a kodlu  $\text{CH}_3$  protonlarına ait ikili pik ve 5,14-5,26 ppm arasında h kodlu CH protonlarına ait dörtlü pik kopolimer içerisindeki tekrarlayan PLA birimlerinden kaynaklanmaktadır. Polimer içerisindeki bütirolakton (BL) birimlerine ait sinyaller sırasıyla; 2,08-2,24 ve 2,36-2,46 ppm'de b kodlu  $\text{CH}_2$  protonlarına ait çoklu pik, 4,12-4,52 ppm arasında e kodlu  $\text{CH}_2$  ve f kodlu CH protonlarına ait çoklu pik ve 7,74-8,06 ppm'de j kodlu  $\text{NH}_2$  protonlarına ait ikili pik olarak görülmektedir. c kodlu 3,24-3,26 ppm ( $-\text{OCH}_3$ ) ve d kodlu 3,48-3,56 ppm'de ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) gelen pikler ise kopolimer içerisindeki MePEG birimine ait olan protonları göstermektedir. Bununla birlikte 28 nolu bileşikte (Şekil 3.25) 5,02-5,08 ppm'deki g kodlu CBZ koruyucu grubunun  $\text{CH}_2$  protonlarına ait tekli pik ile 7,28-7,44 ppm'deki i kodlu aromatik halkanın CH protonlarına ait çoklu pikin boylarının ve alanlarının 32 nolu bileşikte büyük ölçüde küçüldüğü saptanmıştır. Sonuç olarak 28 nolu kopolimerin 5,4 tane tekrar eden  $\alpha\text{NCBZ}\gamma\text{BL}$  üzerindeki -CBZ koruyucu grubunun 4 tanesi başarılı bir şekilde uzaklaşmıştır. 1 tane tekrar eden birimin uzaklaşmadığı görülmektedir. Reaksiyon % 85 verim ile gerçekleşmiştir.

### 3.8. MePEG-Poli(IPMG-*ko*- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) (31) Kopolimerlerinden -CBZ Koruyucu Grubunun Uzaklaştırılması



Şekil 3.32. (33) bileşiğinin sentezi

-CBZ koruyucu grubunun uzaklaştırılarak MePEG-Poli(IPMG-*ko*- $\alpha$ NH<sub>2</sub> $\gamma$ BL) (33) (Şekil 3.32) kopolimerini elde etmek için MePEG-poli(IPMG-*ko*- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) (31) kopolimeri diklorometan ile çözelti haline getirildi. İçerisine Pd/C (% 10) katalizörü konularak reaksiyon 5 gün içerisinde sürekli hidrojen gazı ile beslenip oda sıcaklığında şiddetli bir şekilde karıştırıldı. Katalizör selit ile süzülerek ortamdan uzaklaştırıldı. Solvent fazı ortamdan uzaklaştırılarak polimer vakum altında kurutuldu. Şekil 3.33'de MePEG-Poli(LLA-*ko*- $\alpha$ NH<sub>2</sub> $\gamma$ BL) (33) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu verilmiştir.



Şekil 3.33. (33) bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

33 nolu kopolimerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu değerlendirildiğinde; 0,88-1,10 ppm'de a ve b kodlu  $\text{CH}_3$  protonlarına ait çoklu pik, 1,55-1,63 ppm'de c kodlu  $\text{CH}_3$  protonlarına ait ikili pik, 2,26-2,43 ppm arasında e kodlu CH protonlarına ait çoklu pik, 4,92-5,08 ppm arasında j kodlu CH protonlarına ait çoklu bir pik ve 5,09-5,28 ppm'de l kodlu CH protonlarına ait dörtlü pik kopolimer içerisindeki tekrarlayan IPMG birimlerinden kaynaklanmaktadır. f kodlu 3,37-3,40 ppm ( $-\text{OCH}_3$ ) ve g kodlu 3,61-3,70 ppm'de ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) gelen pikler ise kopolimer içerisindeki MePEG birimine ait olan protonları göstermektedir. Devamında 2,26-2,43 ppm arasında d kodlu  $\text{CH}_2$  protonlarına ait çoklu pik, 4,10-4,36 ppm arasında h kodlu  $\text{CH}_2$  ve i kodlu CH protonlarına ait çoklu pik polimer içerisindeki bütürolakton (BL) birimlerinin omurgasına aittir. Ayrıca 31 nolu kopolimerin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda görülen (Şekil 3.28) 4,92-5,08 ppm arasında k kodlu CBZ koruyucu grubunun  $\text{CH}_2$  protonlarına ait tekli pik, 7,26-7,28 ppm'de  $\text{CDCl}_3$  solvent pikiyle çakışık gelen aromatik halkanın CH protonlarına ait m kodlu çoklu pik Şekil 3.33'de görülmemektedir. Yine Şekil 3.28'de gelen BL halkasının 7,36-7,38 ppm'de n kodlu NH protonlarına ait ikili pik reaksiyon sonucu 8.1 ppm'e kaymıştır. Bu veriler dikkate alındığında bütürolakton biriminin üzerinde bulunan -CBZ koruyucu grubunun benzen halkasına ait pikin görülmemesi sentezin başarıyla gerçekleştiğinin kanıtıdır. Reaksiyon % 70 verimle gerçekleşmiştir.

## SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması ile ortaya çıkan ve genetik ve çevresel koşulların etkisi altında olan kompleks bir hastalıktır. Bilinen 100'den fazla kanser türü vardır. Bu sebeple hedefe yönelik ilaç salım sistemleri (TDDS) uygulanan geleneksel tedavilerin etkinliğini arttırmak ve yan etkilerini azaltmak için geliştirilmiş bir tedavi yöntemidir. TDDS'de antikanser ilacının polilaktid, poliglikolid gibi biyobozunur ve biyoyumlu polimerlerle enkapsülasyonunu ve bu enkapsülasyona kanserli dokuların üzerindeki reseptörlere afinitesi olan ligandların bağlanmasıyla hedeflendirilmesini içerir. Ancak bu noktada literatürde kullanılan mevcut polimerlerin omurgası boyunca ilacın ve ligandların aynı anda bağlanabileceği fonksiyonel grupların olmaması dikkat çekmektedir. Fonksiyonel gruplar yapının hidrofobiklik/hidrofiliklik buna bağlı olarak bozunurluk gibi pek çok özelliğinin değişmesinde rol oynarlar.

Bu sebeple buradan yola çıkarak literatürdeki bu eksikliği gidermek amacıyla öncelikle laktide alternatif olarak izopropilmetil glikolid (IPMG) monomeri üç adımda sentezlendi. Daha sonra Sn(Oct)<sub>2</sub> katalizörü, MePEG başlatıcısı kullanılarak literatürde ilk defa ilaç salım sistemlerinde kullanılmak üzere amin fonksiyonel gruba sahip  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL veya  $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL monomerinin LLA ve IPMG monomerleri vasıtasıyla halka açılma polimerizasyonu (ROP) yapılarak kopolimerleşmesi sağlandı. Yapılan optimizasyon çalışmaları sonucunda optimum reaksiyon süresi 1 saat, optimum reaksiyon sıcaklığı 130 °C ve en iyi monomer besleme oranları ise 1/1/80/20 ve 1,33/3,2/80/20 olarak belirlendi. İlk yapılan kopolimerizasyonlarda koruyucu –Boc grubunun sahip olduğu metil grupları laktid birimlerinin içindeki metil gruplarıyla iç içe geçmiş halde gelmektedir. Bu durum  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL'un tekrar eden birim sayısı bulunurken tereddüt yaşanmasına sebep olmuştur. Yapılan sentezlerden emin olmak amacıyla  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL monomerinden tert-bütiloksi karbonil (–Boc) koruyucu grubu uzaklaştırılmış, bunun yerine benziloksi karbonil (–CBZ) koruyucu grubu takılmıştır. Aynı şartlar altında yapılan polimerizasyonlarda MePEG-Poli(LLA-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) (20) için 2,7 tekrar eden  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL birim bulunurken, Poli(LLA-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL)(28)

için 5,4 tekrar eden  $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL birim bulunmuştur. için 5,4 tekrar eden  $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL birim bulunmuştur. 28 nolu kopolimerin üzerindeki –CBZ koruyucu grubunun uzaklaştırılması sonucu 32 nolu kopolimer elde edilmiştir. Reaksiyon sonucunda 4 tane serbest amin grubuna sahip BL birimi elde edilirken, 1 BL biriminin üzerinde –CBZ koruyucu grubu kalmıştır. Reaksiyon tekrar eden biri sayısı bakımından % 80 verim ile gerçekleşmiştir. Bu oran hem ligandın hem de antikanser ilacının bağlanması için yeterlidir.

Diğer yandan Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) (24) için 1 tekrar eden  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL bulunurken laktiddeki başarımın ardından aynı oranlar kullanılarak yapılan Poli(IPMG-ko- $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL) (30) sentez için 8,2 tekrar eden  $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL birimi bulunmuştur. Ancak molekül ağırlığı birden artarken, -CBZ grubunun uzaklaştırılması reaksiyonu sonucunda deneysel olarak elde edilen ürün verimi (% 30) çok düşüktür. Bu sebeple yukarıda da detaylı olarak anlatıldığı üzere 1,33/3,2/80/20 oranı denenerek (31) nolu kopolimer sentezlenmiştir. Bu polimer için 40 tane tekrar eden IPMG birimine karşılık 4 tane tekrar eden BL birimi belirlenmiştir. –CBZ grubunun uzaklaştırılması sonucunda detaylı <sup>1</sup>H-NMR yorumlarından da anlaşıldığı gibi reaksiyon % 100 verim ile gerçekleşmiş 4 tane tekrar eden  $\alpha$ NH<sub>2</sub> $\gamma$ BL birimi bulunmuştur. Ayrıca her iki oran için elde edilen veriler neticesinde bulunan molekül ağırlıklarının teorik molekül ağırlıkları ile uyumlu olduğu saptanmıştır. Sonuçlardan açıkça görülmektedir ki, -Boc yerine –CBZ koruyucu grubunun takılmasıyla LLA, IPMG ve  $\alpha$ NCBZ $\gamma$ BL için en yüksek tekrar eden birim değerlerine ulaşılmış, bu sentezlerin akabinde yapılan –CBZ koruyucu grubunun uzaklaştırılması ile amin fonksiyonel grubuna sahip poli(LLA-ko- $\alpha$ NH<sub>2</sub> $\gamma$ BL) ve poli(IPMG-ko- $\alpha$ NH<sub>2</sub> $\gamma$ BL) kopolimerleri yüksek verimde elde edilmiştir.

Bu çalışma neticesinde üretilen fonksiyonel amin grubuna sahip kopolimerler tekrar eden amin bütürolakton birimleri sayesinde hedefe yönelik ilaç salım sistemlerinde kullanılmak üzere hem antikanser ilacının hem de antikanser ilacını hedef dokuya götüren ligandın aynı anda konjugasyonunu mümkün kılmak için kullanılabilir. Ayrıca literatürde halka kararlılığından dolayı tek başına polimerleşemeyen  $\alpha$ -amino- $\gamma$ -bütürolakton monomerinin laktid ve izopropilmetil glikolid monomeri ile polimerizasyonu gerçekleştirilerek literatürde bu anlamdaki boşluk doldurulmaya çalışılmıştır.

## KAYNAKLAR

- [1] Kumari P., Ghosh B., Biswas S., Nanocarriers for Cancer-Targeted Drug Delivery, *Journal of Drug Targeting* , 2016, **24** (3), 179–191.
- [2] Yang G., Wang J., Wang Y., Li L., Guo X., Zhou S., An Implantable Active-Targeting Micelle-in-Nanofiber Device for Efficient and Safe Cancer Therapy, *Acs Nano*, 2015, **9** (2), 1161–1174.
- [3] Bahrami B., Hojjat-Farsangi M., Mohammadie H., Anvari E., Ghalamfarsa G., Yousefi M., Jadidi-Niaragh F., Nanoparticles and Targeted Drug Delivery in Cancer Therapy, *Immunology Letters*, 2017, **190**, 64–83.
- [4] Bae Y.H., Park K., Targeted Drug Delivery to Tumors: Myths, Reality and Possibility, *Journal of Controlled Release*, 2011, **153**, 198–205.
- [5] Dağlıoğlu C., İlaç Taşıma Sistemleri Olarak Nanopartiküller Kullanılarak Pasif ve Aktif Tümör Hedeflemelerinin Karşılaştırmalı İncelenmesi, *C.Dağlıoğlu/Apjes*, 2018, **6** (1), 01-07.
- [6] Nicolas J., Mura S., Brambilla D., Mackiewicz N., Couvreur P., Design, Functionalization Strategies and Biomedical Applications of Targeted Biodegradable/Biocompatible Polymer-Based Nanocarriers for Drug Delivery, *Chemical Society Reviews*, 2013, **42**, 1147.
- [7] Avvakumova, S., Colombo M., Tortora P., Prosperi, Biotechnological Approaches Toward Nanoparticle Biofunctionalization, *Trends in Biotechnology*, 2014, **32**, 1.
- [8] Ko E., Kamkaew A., Burgess K., Small Molecule Ligands for Active Targeting of Trkc-Expressing Tumor Cells, *Acs Medicinal Chemistry Letters*, 2012, **3**, 1008–1012.
- [9] Gu F.X., Karnik R., Wang A.Z., Alexis F., Levy-Nissenbaum E., Hogg S., Langer R.S., Farokhzad O.C., Targeted Nanoparticles for Cancer Therapy, *Nano Today*, 2007, **2** (3), 14-21.
- [10] Yin Q., Tong R., Yin L., Fan T.M., Cheng J., Anticancer Camptothecin-N-Poly(Lactic Acid) Nanoconjugates with Facile Hydrolysable Linker, *Polymer Chemistry*, 2014, **5**, 1581-1585.
- [11] Toti U.S., Guru B.R., Grill A. E., Panyam J., Interfacial Activity Assisted Surface Functionalization: A Novel Approach to Incorporate Maleimide Functional Groups and Crgd Peptide on Polymeric Nanoparticles for Targeted Drug Delivery, *Mol Pharm.*, 2010, **7** (4), 1108–1117.

- [12] Panyam J., Labhasetwar V., Sustained Cytoplasmic Delivery of Drugs with Intracellular Receptors Using Biodegradable Nanoparticles, *Molecular Pharmaceutics*, 2004, **1**(1), 77-84.
- [13] Ulbrich K., Hola K., Subr V., Bakandritsos A., Tucek J., Zboril R., Targeted Drug Delivery with Polymers and Magnetic Nanoparticles: Covalent and Noncovalent Approaches, Release Control and Clinical Studies, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 5338–5431.
- [14] Zamani M., Rostamizadeh K., Manjili H.K., Danafar H., In Vitro And In Vivo Biocompatibility Study of Folate-Lysine-Peg-Pcl as Nanocarrier for Targeted Breast Cancer Drug Delivery, *European Polymer Journal*, 2018, **103**, 260-270.
- [15] Zhan J., Ting X.L., Zhu J., The Research Progress of Targeted Drug Delivery Systems, *Iop Conf. Series: Materials Science And Engineering (Acmme)*, 2017, **207**, 1-5.
- [16] Priya V.S.V., Roy H. K., Jyothi N., Prasanthi N.L., Polymers in Drug Delivery Technology, Types of Polymers and Applications, *Scholars Academic Journal of Pharmacy (Sajp)*, 2016, **5** (7), 305-308.
- [17] Vilara G., Tulla-Purche J., Albericio F., Polymers and Drug Delivery Systems, *Current Drug Delivery*, 2012, **9** (4), 000-000.
- [18] Akash M.S.H., Rehman K., Chen S., Natural and Synthetic Polymers as Drug Carriers for Delivery of Therapeutic Proteins, *Polymer Reviews*, 2015, **1**, 1-36.
- [19] Zhang P., Wu J., Xiao F., Zhao D., Luan Y., Disulfide Bond Based Polymeric Drug Carriers for Cancer Chemotherapy and Relevant Redox Environments in Mammals, *Med Res Rev*, 2018, **38**, 1485–1510.
- [20] Wakaskar R., Passive and Active Targeting in Tumor Microenvironment, *International Journal of Drug Development and Research*, 2017, **9** (2), 37-41.
- [21] Bazak R., Hourri M., Achy S.E., Hüssein W., Refaat T., Passive Targeting of Nanoparticles to Cancer: A Comprehensive Review of The Literature, *Molecular and Clinical Oncology*, 2014, **2**, 904-908.
- [22] Fahmy T.M., Fong P.M., Goyal A., Saltzman W.M., Targeted for Drug Delivery, *Research Report* , 2015, **8**, 18-26.
- [23] Bae Y.H., Park K., Targeted Drug Delivery to Tumors: Myths, Reality and Possibility, *Journal of Controlled Release*, 2011, **153**, 198–205.
- [24] Yu X., Trase I., Ren M., Duval K., Guo X., Chen Z., Design of Nanoparticle-Based Carriers for Targeted Drug Delivery, *Journal of Nanomaterials*, 2016, **3**, 1-15.
- [25] Bertrand N., Wu J., Xu X., Kamaly N, Farokhzad O.C., Cancer Nanotechnology: The Impact of Passive and Active Targeting in The Era of Modern Cancer Biology, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2014, **66**, 2-25.

- [26] Mahato R., Tai W., Cheng K., Prodrugs for Improving Tumor Targetability and Efficiency, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2011, **63**, 659–670.
- [27] Joshi J.R., Patel R.P., Role of Biodegradable Polymers in Drug Delivery, *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 2012, **4**, 74-81.
- [28] Makadia H.K., Siegel S.J., Poly Lactic-Co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier, *Polymers*, 2011, **3**, 1377-1397.
- [29] Jeon O., Park K., Biodegradable Polymers for Drug Delivery Systems, *Encyclopedia of Surface and Colloid Science*, 2009, **1**(1), 1-15.
- [30] Corneillie S., Smet M., PLA Architectures: The Role of Branching. *Polym. Chem.*, 2015, **6**, 850.
- [31] Avérous L., Pollet E., Biodegradable Polymers, Editörler: Avérous L., Pollet E., Environmental Silicate Nano-Biocomposites, E-Kitap, Springer, London, 13-39, 2012.
- [32] Wouwe P.V., Dusselier M., Vanleeuw E., Sels B., Lactide Synthesis and Chirality Control for Polylactic Acid Production, *Chemsuschem*, 2016, **9**, 907 – 921.
- [33] Hu Y., Daoud W.A., Cheuk K.K.L., Lin C.S.K, Newly Developed Techniques on Polycondensation, Ring-Opening Polymerization and Polymer Modification: Focus on Poly(Lactic Acid), *Materials*, 2016, **9** (133), 1-14.
- [34] Lee C., Hong S., An Overview of The Synthesis and Synthetic Mechanism of Poly (Lactic Acid), *Modern Chemistry & Applications*, 2014, **2** (4), 1-5.
- [35] Refinetti D., Sonzogni A., Poly(L-Lactide) Production for Biomedical Applications: Modeling and Simulation of The Polymerization Process and Experimental Characterization of The Final Product, Yüksek Lisans Tezi, Politecnico Di Milano, Dipartimento Di Chimica, Materiali E Ingegneria Chimica “Giulio Natta”, İtalya, 2013, Matr. N. 783007/ Matr. N. 784687.
- [36] Baker G.L., Vogel E.B., Smith III M.R., Glass Transitions in Polylactides, *Polymer Reviews*, 2008, **48**, 64–84.
- [37] Arıcan M. O., Erdoğan S., Mert O., Amine-Functionalized Polylactide–PEG Copolymers, *Macromolecules*, 2018, **51**, 2817–2830.
- [38] Yin M., Baker G.L., Preparation and Characterization of Substituted Polylactides, *Macromolecules*, 1999, **32** (23), 7711-7718.
- [39] Jing F., Smith III M.R., Baker G.L., Cyclohexyl-Substituted Polyglycolides with High Glass Transition Temperatures, *Macromolecules*, 2007, **40**, 9304-9312.



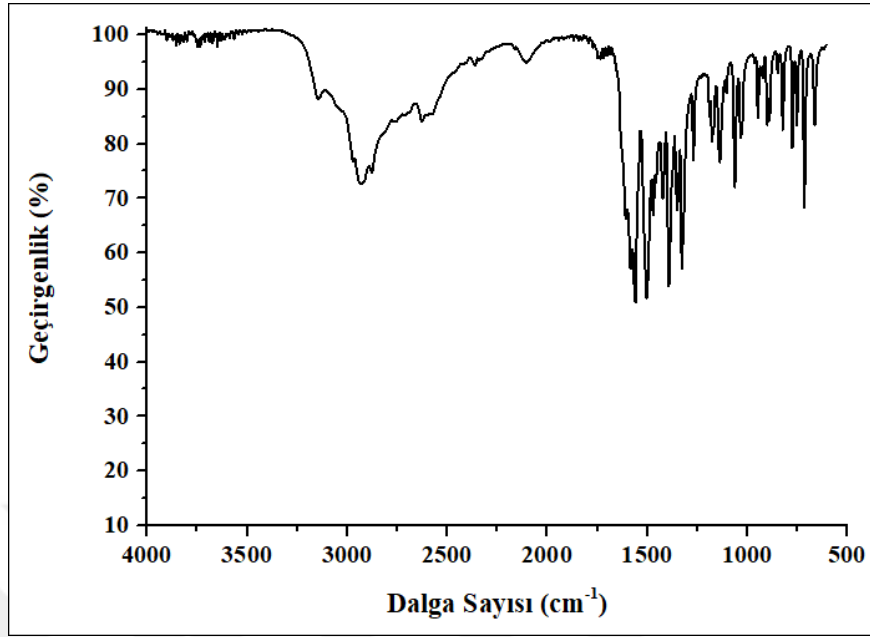
- [40] Britner J., Ritter H., Self-Activation of Poly(Methylenelactide) Through Neighboring-Group Effects: A Sophisticated Type of Reactive Polymer, *Macromolecules*, 2015, **48**, 3516-3522.
- [41] Marcincinova-Benabdillah K., Boustta M., Coudane J., Vert M., Novel Degradable Polymers Combining D-Gluconic Acid, A Sugar of Vegetal Origin with Lactic and Glycolic Acids, *Biomacromolecules*, 2001, **2**(4), 1279-1284.
- [42] Jing F., Synthesis and Characterization of Polylactide Derivatives with High Glass Transition Temperatures, Doctor of Philosophy, Michigan State University, Department of Chemistry, Michigan, 2006, 3236338.
- [43] Jiang X., Vogel E. B., Smith III M. R., Baker G. L., "Clickable" Polyglycolides: Tunable Synthons for Thermoresponsive, Degradable Polymers, *Macromolecules*, 2008, **41**(6), 1937-1944.
- [44] Trimaille T., Möller M., Gurny R., Synthesis and Ring-Opening Polymerization of New Monoalkyl-Substituted Lactides, *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 2004, **42**, 4379-4391.
- [45] Nguyen H.T.H., Qi P., Rostagno M., Feteha A., Miller S.A., The Quest for High Glass Transition Temperature Bioplastics, *Journal of Materials Chemistry A*, 2018, **6**, 9298-9331.
- [46] Trimaille T., Gurny R., Möller M., Poly(Hexyl-Substituted Lactides): Novel Injectable Hydrophobic Drug Delivery Systems, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2006, 56-65.
- [47] Hatefi A., Amsden B., Biodegradable Injectable in Situ Forming Drug Delivery Systems, *Journal of Controlled Release*, 2002, **80**, 9-28.
- [48] Jadhav N.R., Gaikwad V.L., Nair K.J., Kadam H.M., Glass Transition Temperature: Basics and Application in Pharmaceutical Sector, *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2009, **3**(2), 83-89.
- [49] Shen Y., Zhang J., Zhao N., Liua F., Li Z., Preparation of Biorenewable Poly( $\gamma$ -Butyrolactone)-B-Poly(L-Lactide) Diblock Copolyesters via One-Pot Sequential Metal-Free Ring-Opening Polymerization, *Polym. Chem.*, 2018, **9**, 2936-2941.
- [50] Moore T., Adhikari R., Gunatillake P., Chemosynthesis of Bioresorbable Poly( $\gamma$ -Butyrolactone) By Ring-Opening Polymerisation: A Review, *Biomaterials*, 2005, **26**, 3771-3782.
- [51] Danko M., Mosnacek J. Ring-Opening Polymerization of  $\gamma$ -Butyrolactone and its Derivatives: A Review, *Polimery*, 2017, **62**(4), 272-282.
- [52] Hong M., Chen E.Y.-X., Completely Recyclable Biopolymers with Linear and Cyclic Topologies via Ring-Opening Polymerization of  $\gamma$ -Butyrolactone, *Nature Chemistry*, 2016, **8**, 42-49.

- [53] Gao C., Tsou C-H., Zeng C-Y., Yuan L., Peng R., Zhang X-M., Organocatalyzed Ring-Opening Copolymerization of  $\alpha$ -Bromo- $\gamma$ -Butyrolactone with  $\epsilon$ -Caprolactone for The Synthesis of Functional Aliphatic Polyesters–Pre-Polymers for Graft Copolymerization, *Designed Monomers And Polymers*, 2018, **21**(1), 193–201.
- [54] Olsen P., Undin J., Odelius K., Albertsson A.C., Establishing  $\alpha$ -Bromo- $\gamma$ -Butyrolactone as A Platform for Synthesis of Functional Aliphatic Polyesters – Bridging The Gap Between Rop and Set-Lrp, *Polym. Chem.*, 2014, **5**, 3847-3854.
- [55] Oiang N., Tang S., Liao X., Liang H., Xie F., Zhu J., Synthesis of Functional Polyester Based on Polylactic Acid and Its Effect on Pc12 Cells After Coupling with Small Peptides, *International Journal of Polymer Science*, 2016, **1**, 1-6.
- [56] Kajiyama T., Kobayashi H., Taguchi T., Kataoka K., Tanaka J., Improved Synthesis with High Yield and Increased Molecular Weight of Poly(A,B-Malic Acid) By Direct Polycondensation, *Biomacromolecules*, 2004, **5**, 169-174.
- [57] Kajiyama T., Taguchi T., Kobayashi H., Kataoka K., Tanaka J., Synthesis of High Molecular Weight Poly(A,B-Malic Acid) for Biomedical Use by Direct Polycondensation, *Polymer Degradation and Stability*, 2003, **81**, 525–530.
- [58] Gerhard W.W., Noga D.E., Hardcastle K.I., Garcia A.J., Collard D.M., Weck M., Functional Lactide Monomers: Methodology and Polymerization, *Biomacromolecules*, 2006, **7**, 1735-1742.
- [59] Brown A.H., Functional Aliphatic Polyesters Based on Cycloaddition Methodologies, Doktora Tezi, Kuzey Carolina Üniversitesi, Sanat ve Bilim Koleji Kimya Bölümü, Chapel Hill, 2008.
- [60] Leemhuis M., Biodegradable Functionalized Poly(A-Hydroxy) Acids: A New Class of Polymers for Pharmaceutical Applications, Doktora Tezi, Utrecht Üniversitesi, İlaç Bölümü, Netherlands, 2007, Isbn: 9789039347058.
- [61] Zhou J., Schmidt A.M., Ritter H., Bicomponent Transparent Polyester Networks with Shape Memory Effect, *Macromolecules*, 2010, **43**, 939–942.
- [62] Kaur P., Das P., Chaudhary A., Singh B., Amine and Thiazole Substituted  $\gamma$ -Butyrolactones from Naturally Occurring Limonene, *Can. J. Chem.*, 2011, **89**, 639–644.
- [63] Cavanaugh C.L., Nicewicz D.A., Synthesis of A-Benzyloxyamino- $\gamma$ -Butyrolactones via A Polar Radical Crossover Cycloaddition Reaction, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 6082–6085.

- [64] Yin M., Synthesis of Characterization of Substituted Polylactides, Doctor of Philosophy, Michigan State University, Department of Chemistry, Michigan, 2000, 9985493.
- [65] Bueno M., Molina I., Galbis J.A., 1,4-Dioxane-2,5-Dione-Type Monomers Derived from L-Ascorbic and D-Isoascorbic Acids. Synthesis and Polymerisation, *Carbohydrate Research*, 2009, **344**, 2100-2104.
- [66] Tumminakatti, S., Khatri, B., Krishnamurti, V., Athavale, V., Prabhakaran, E. N. , Solution Structural Features of N-Acyl Homoserine Lactones, *Tetrahedron Letters*, 2015, **56**, 5771–5775.
- [67] Zhang, Z., Ding, Y-S., Studenov, A. R., Gerasimov, M. R., Ferrieri, R. A. 2., Novel Synthesis of [1-11c] $\gamma$ -Vinyl- $\gamma$ -Aminobutyric Acid ([1-11c]Gvg) for Pharmacokinetic Studies of Addiction Treatment, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 2002, **45**, 199–211.
- [68] Müller, J., Feifel, S.C., Schmiederer, T., Zocher, R., Süßmuth, R.D. 2009. “In Vitro Synthesis of New Cyclodepsipeptides of The Pf1022-Type: Probing The  $\alpha$ -D-Hydroxy Acid Tolerance Of Pf1022 Synthetase”, *Chembiochem*, 2009, **10**(2), 323-328.
- [69] Sigma Aldrich, D-Valine, Safety & Documentation, [Http://Www.Sigmaaldrich.Com/Spectra/Fnmr/Fnmr009044.Pdf](http://www.sigmaaldrich.com/spectra/fnmr/fnmr009044.pdf), (Ziyaret Tarihi: 1 Haziran 2017).
- [70] Sriputtirat S., Boonkong W., Pengprecha S., Petsom A., Thongchul N., Low Molecular Weight Poly(Lactide-Co-Caprolactone) for Tissue Adhesion and Tetracycline Hydrochloride Controlled Release in Wound Management, *Advances in Chemical Engineering and Science*, 2012, **2**, 15-27.

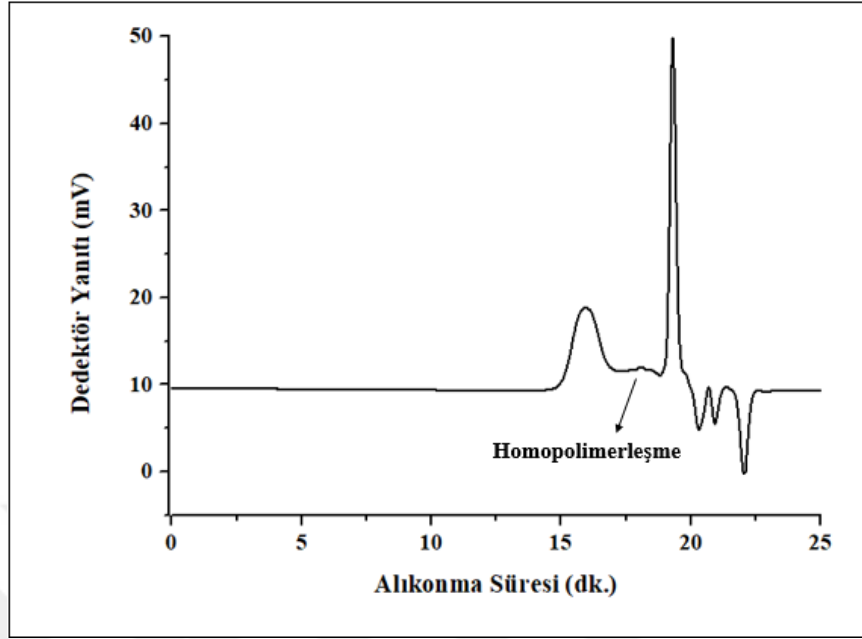


## EK-A. ATR-FTIR Spektrumları

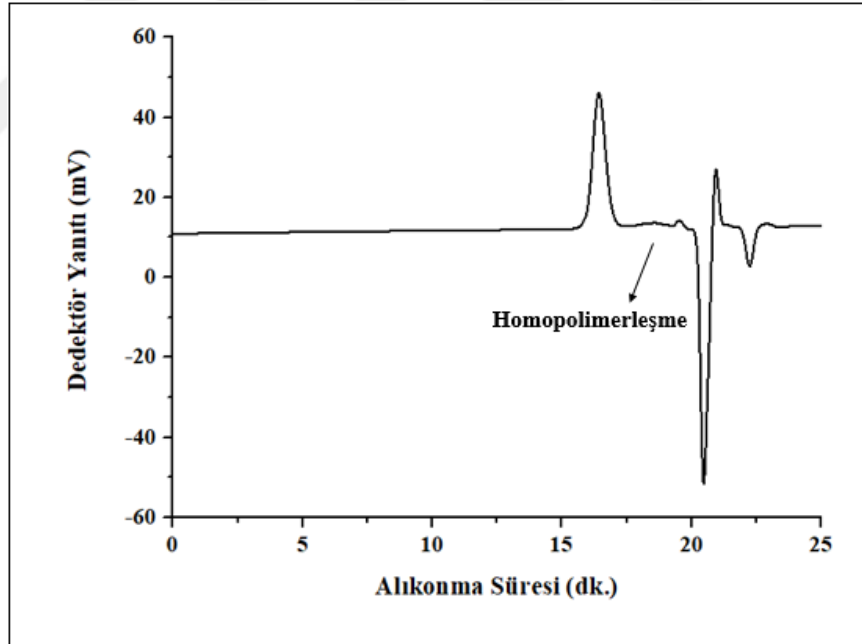


Şekil A.1. L-valin ATR-FTIR spektrumu

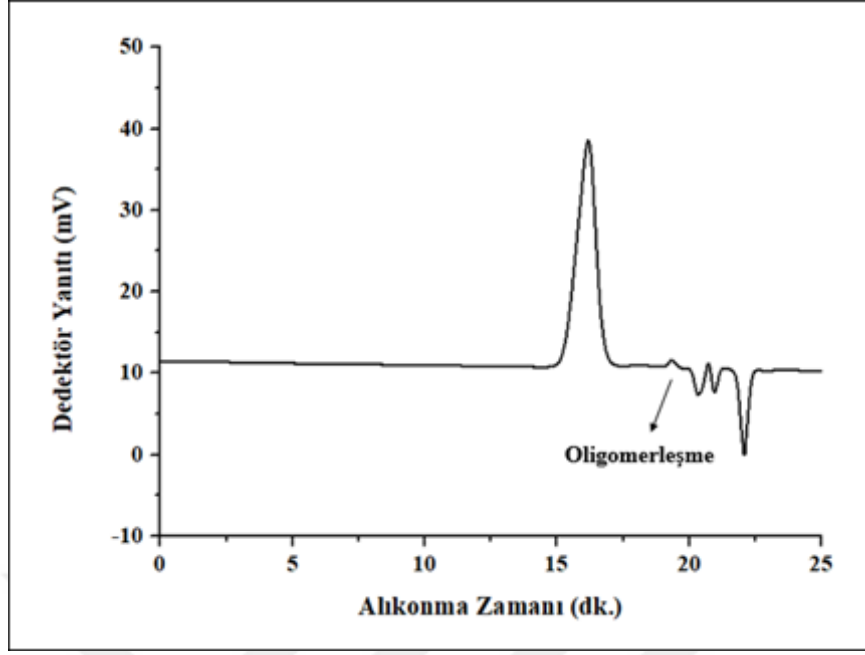
## EK-B-GPC Kromatogramları



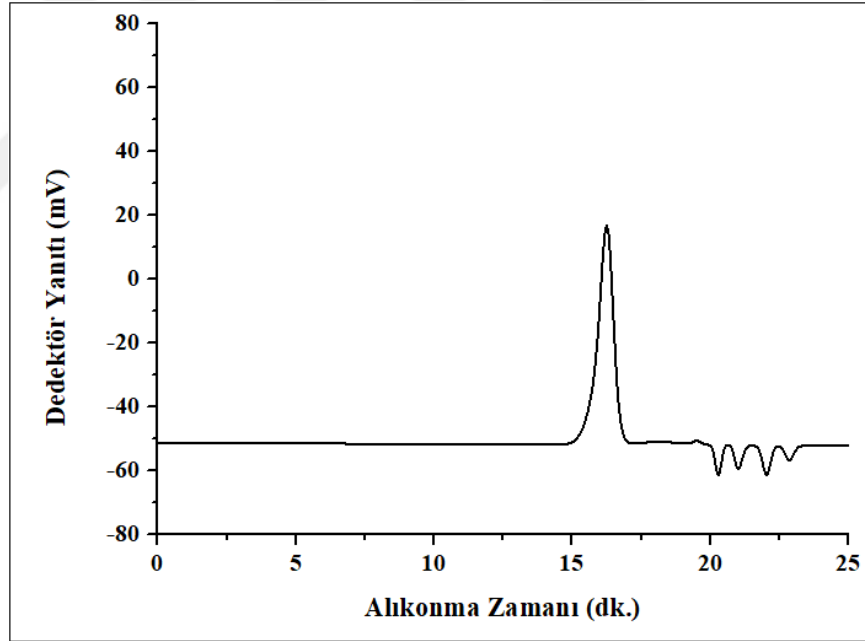
Şekil B.1. (11\*) bileşğinin GPC kromatogramı



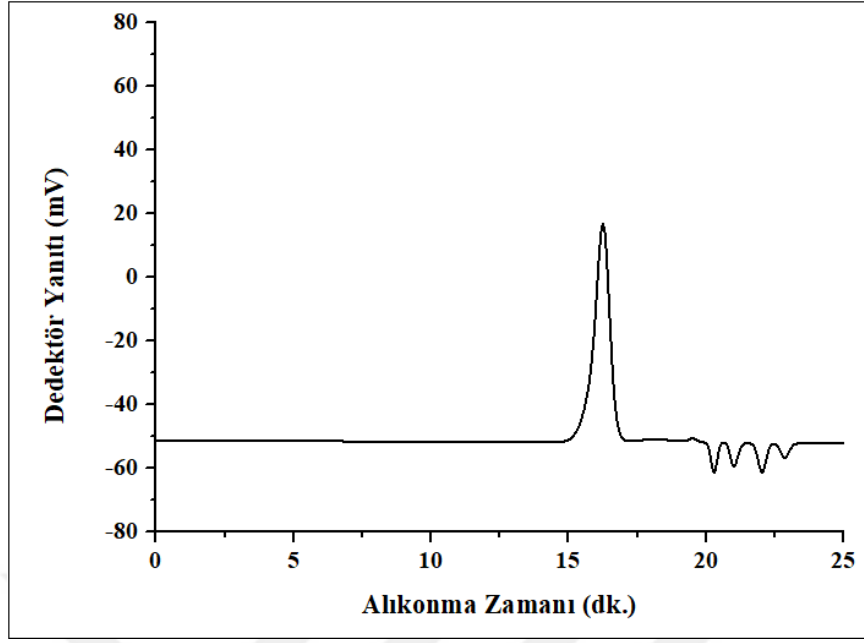
Şekil B.2. (12) bileşğinin GPC kromatogramı



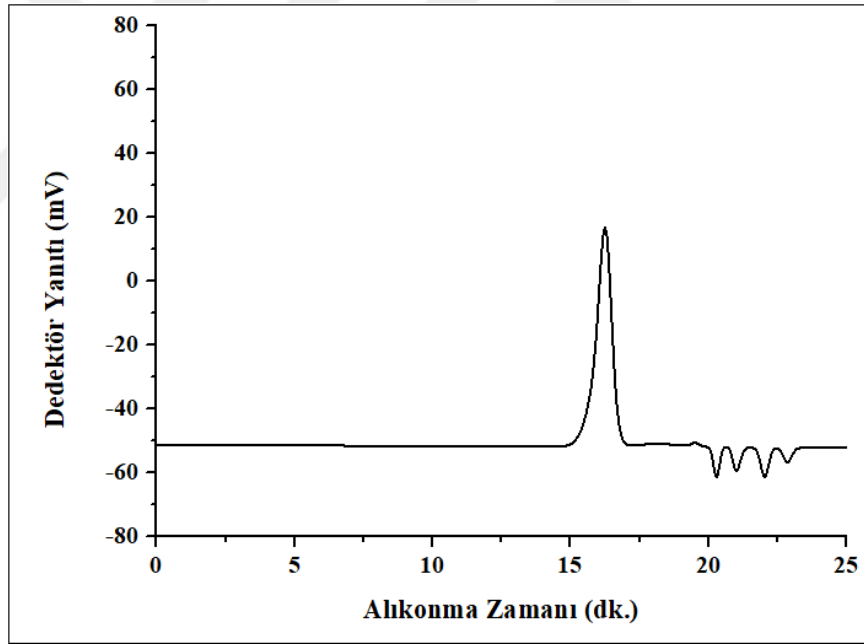
Şekil B.3. (13) bileşiğinin GPC kromatogramı



Şekil B.4. (14) bileşiğinin GPC kromatogramı

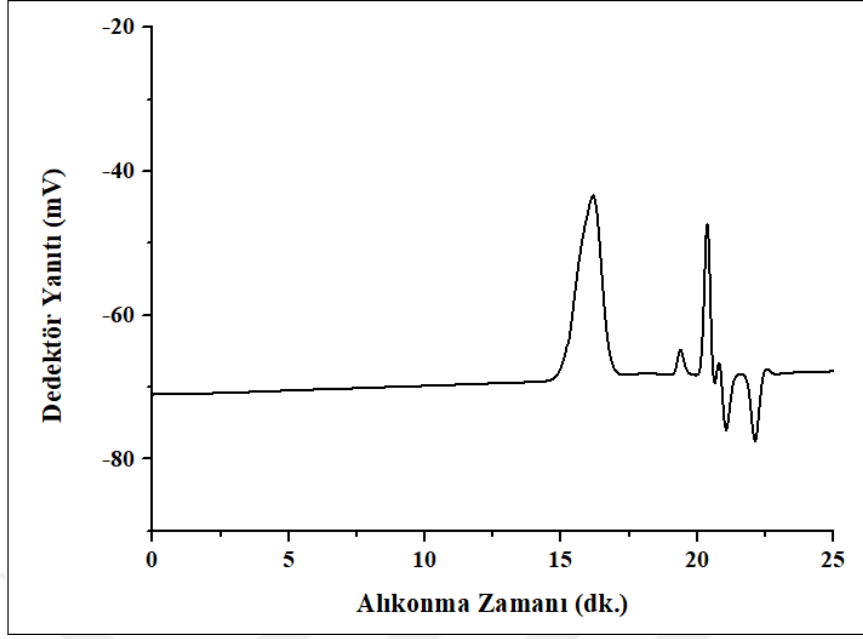


Şekil B.5. (15) bileşiğinin GPC kromatogramı

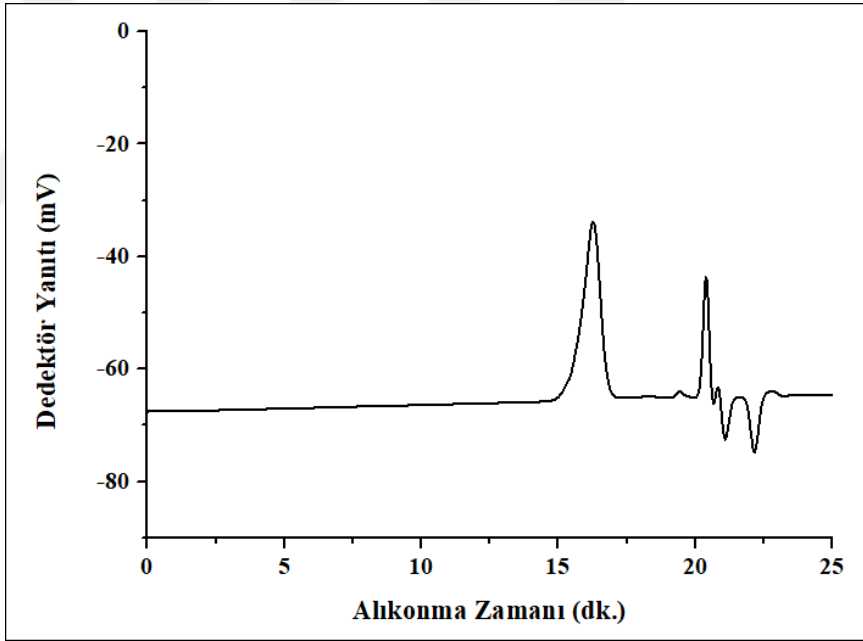


Şekil B.6. (16) bileşiğinin GPC kromatogramı

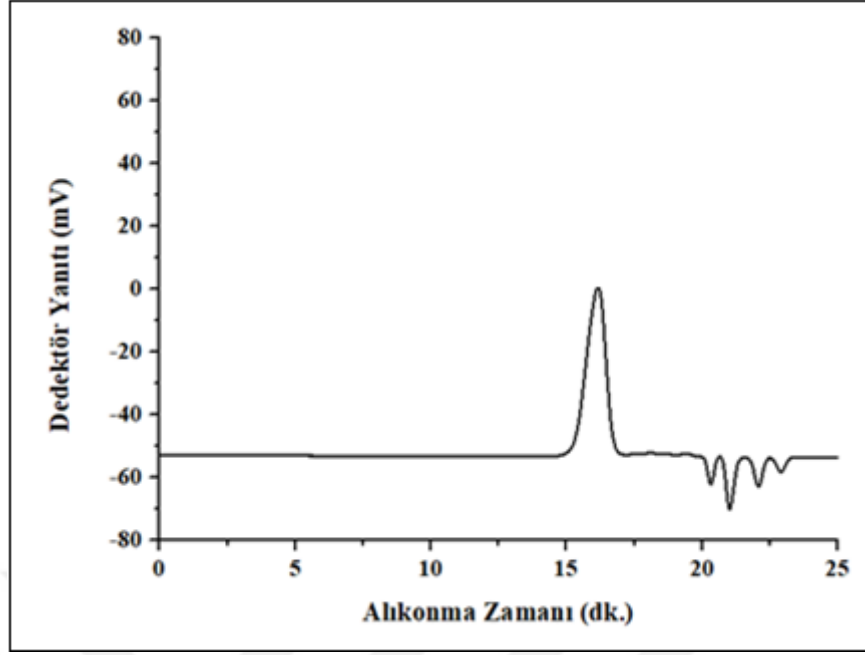




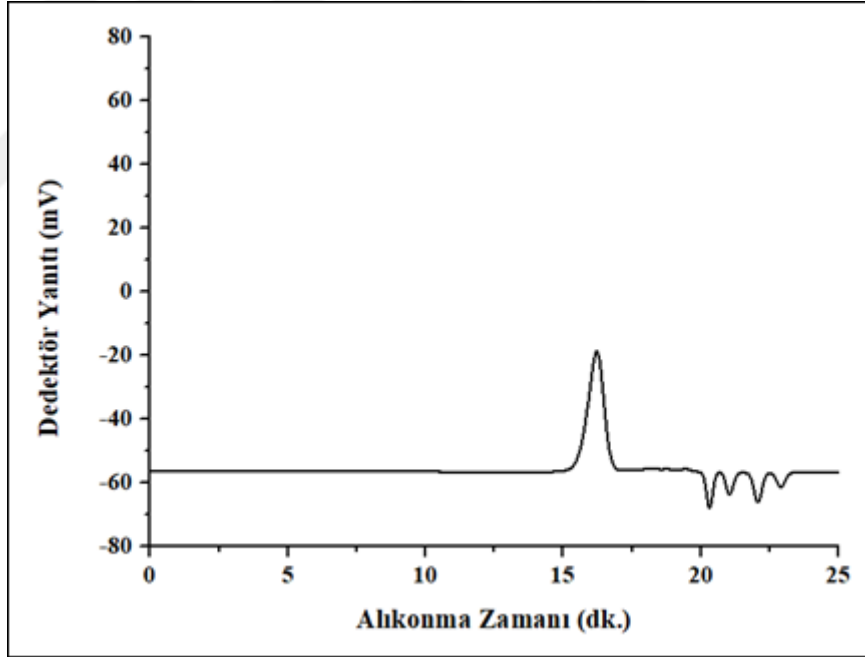
Şekil B.7. (17) bileşiğinin GPC kromatogramı



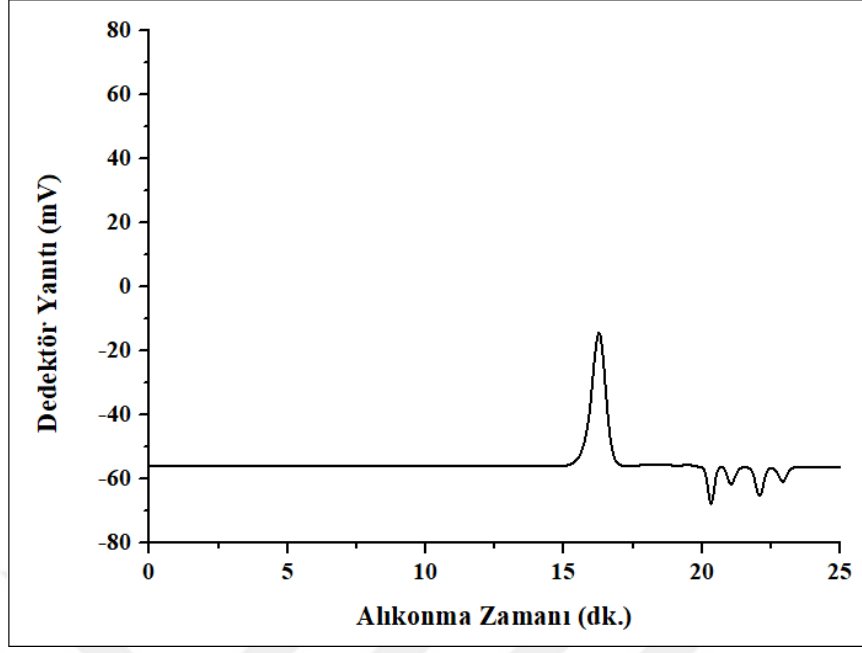
Şekil B.8. (18) bileşiğinin GPC kromatogramı



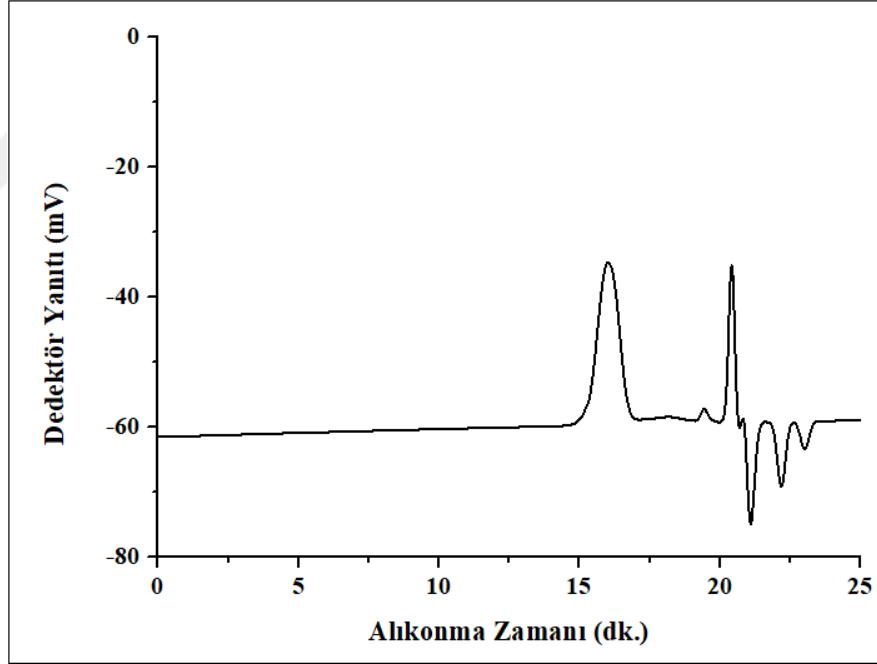
Şekil B.9. (21) bileşğinin GPC kromatogramı



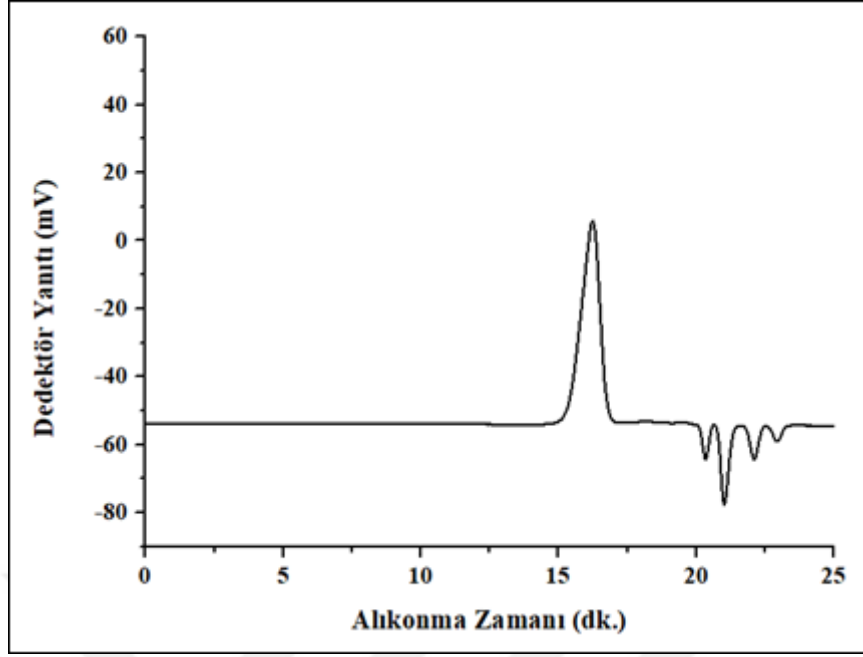
Şekil B.10. (22) bileşğinin GPC kromatogramı



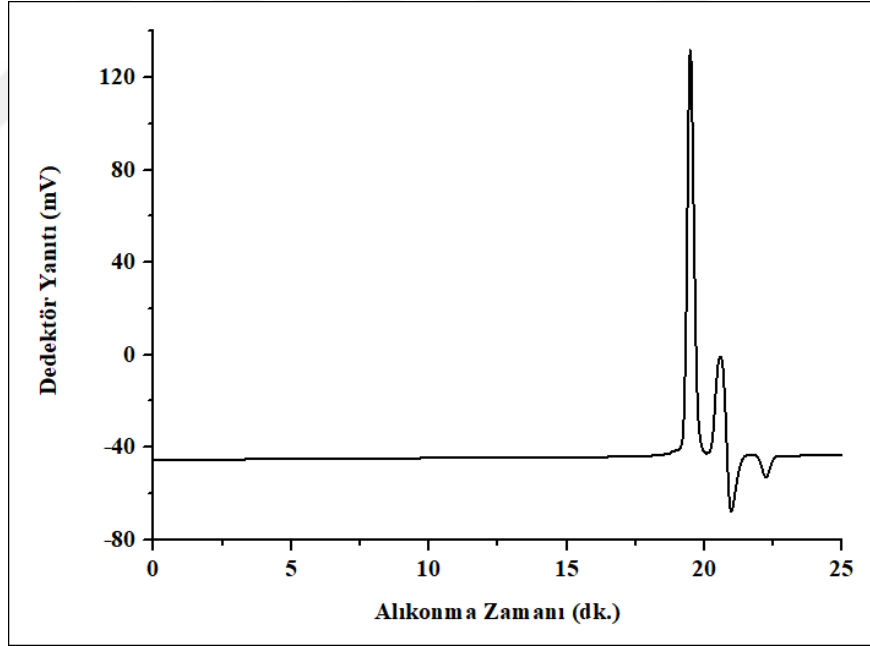
Şekil B.11. (23) bileşiğinin GPC kromatogramı



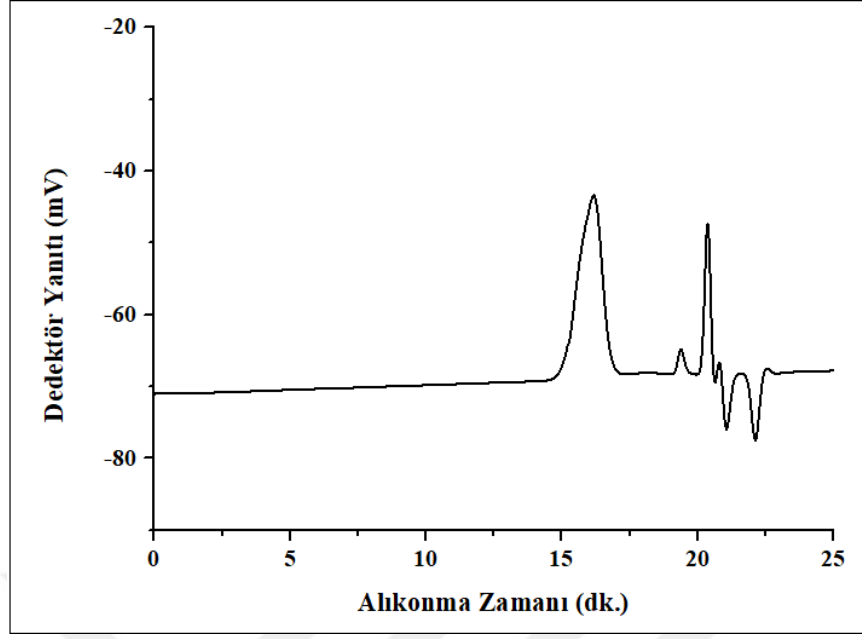
Şekil B.12. (25) bileşiğinin GPC kromatogramı



Şekil B.13. (26) bileşiğinin GPC kromatogramı

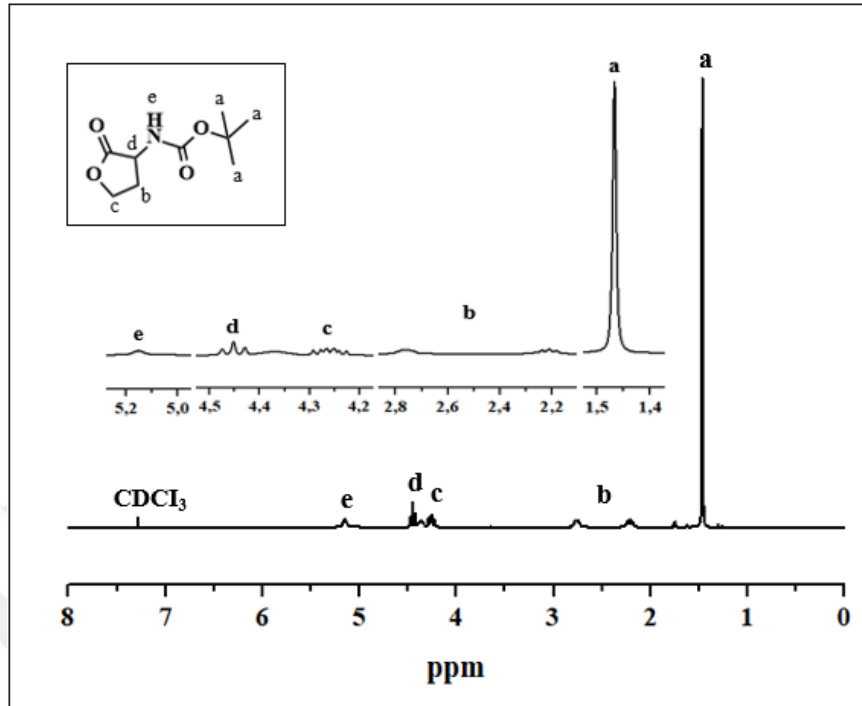


Şekil B.14.  $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL 'un GPC kromatogramı

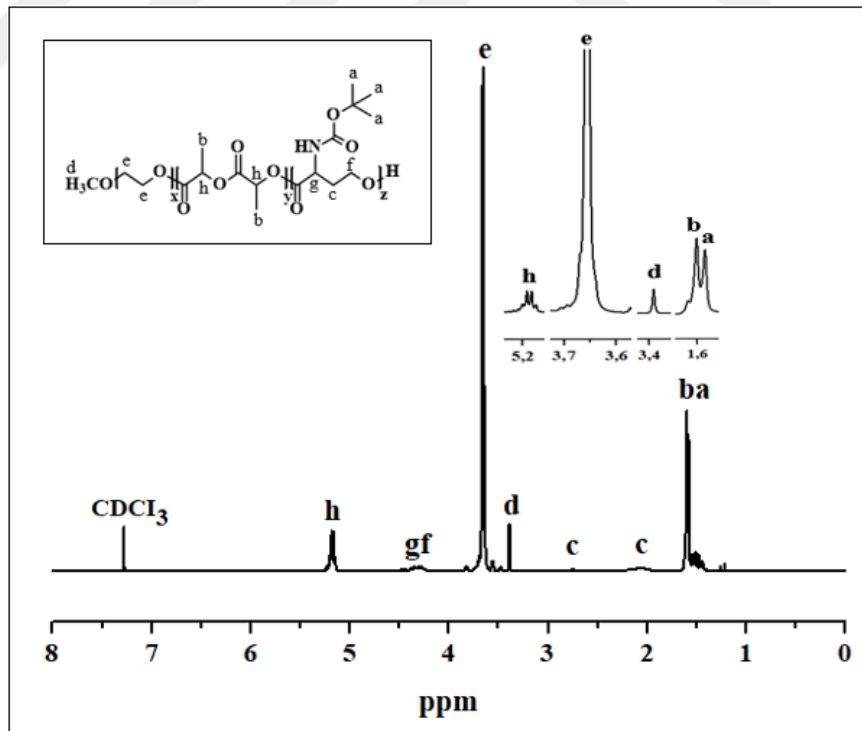


Şekil B.15. (29) bileşğinin GPC kromatogramı

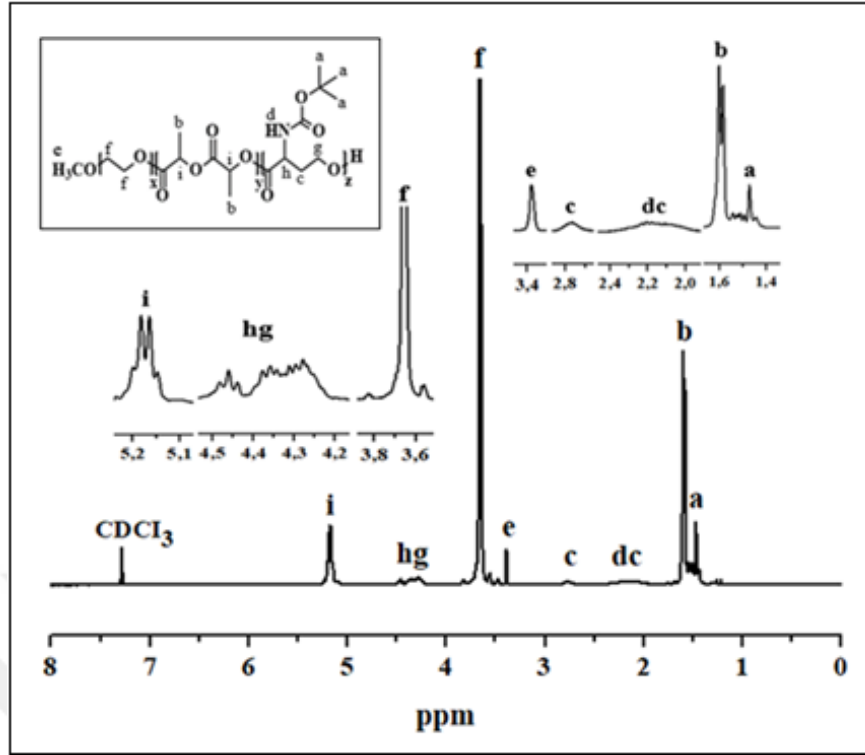
## EK-C. NMR Spektrumları



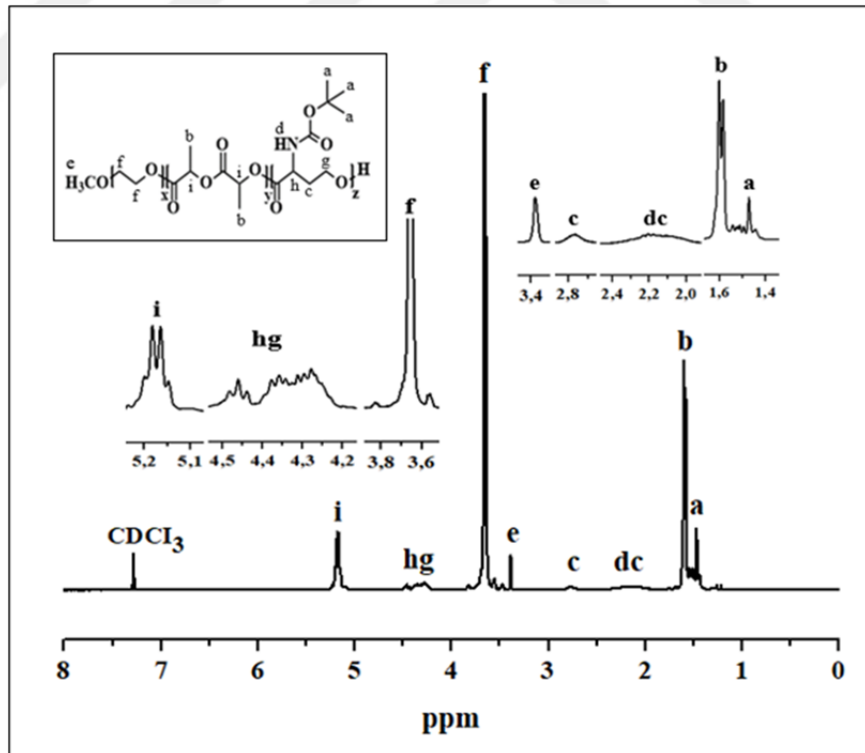
Şekil C.1. αNBocγBL 'un <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



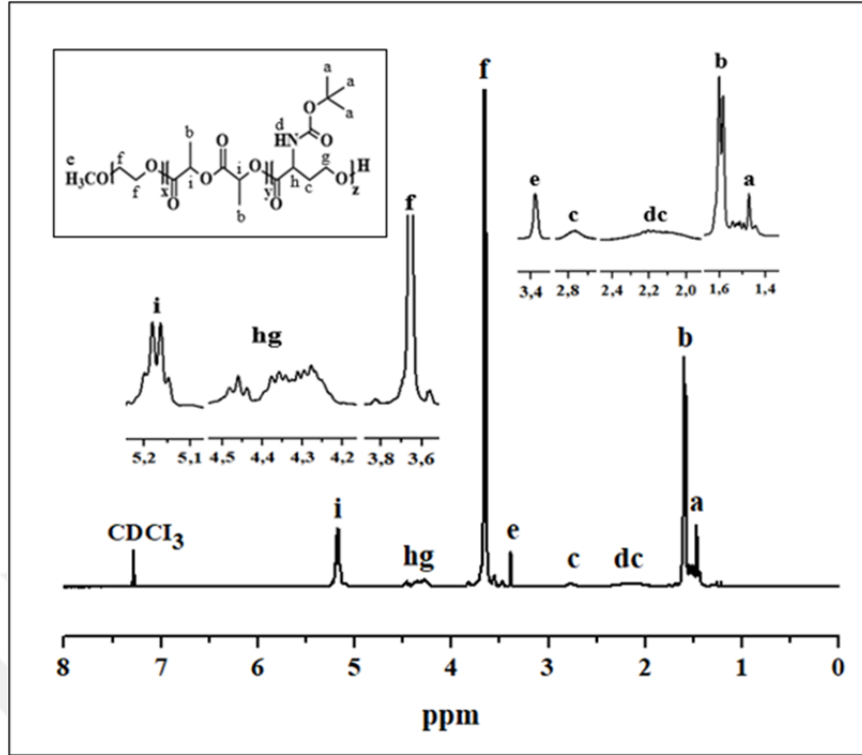
Şekil C.2. (13) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



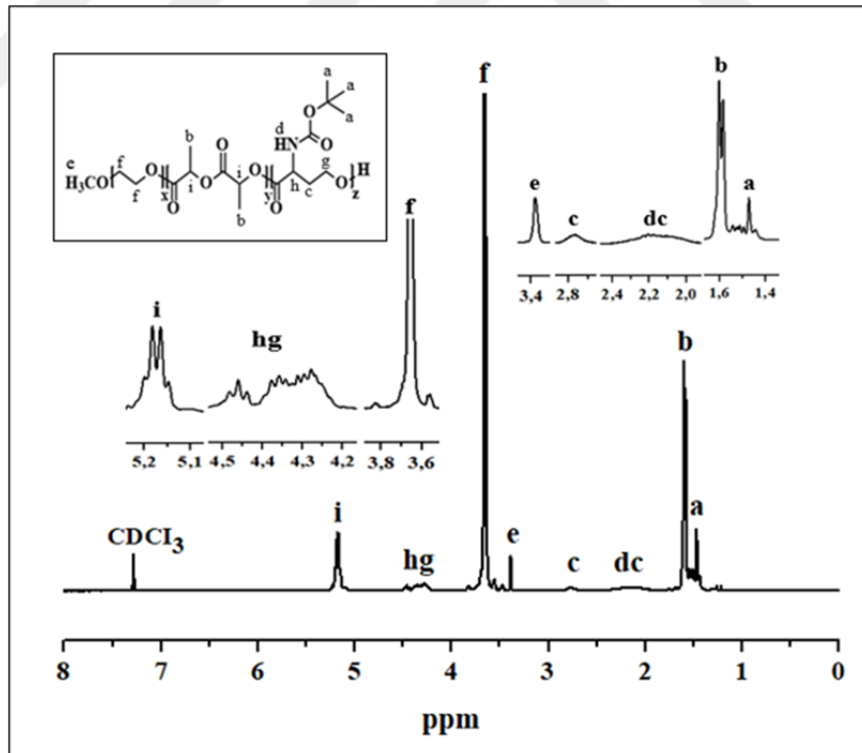
Şekil C.3. (14) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Şekil C.4. (17) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

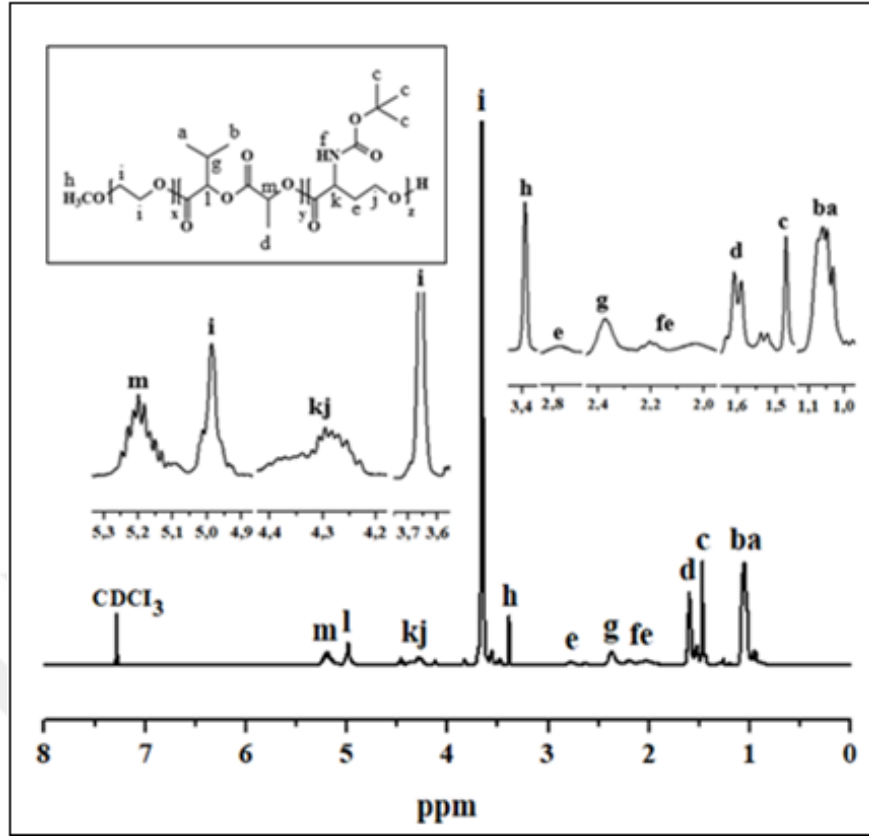


Şekil C.5. (18) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

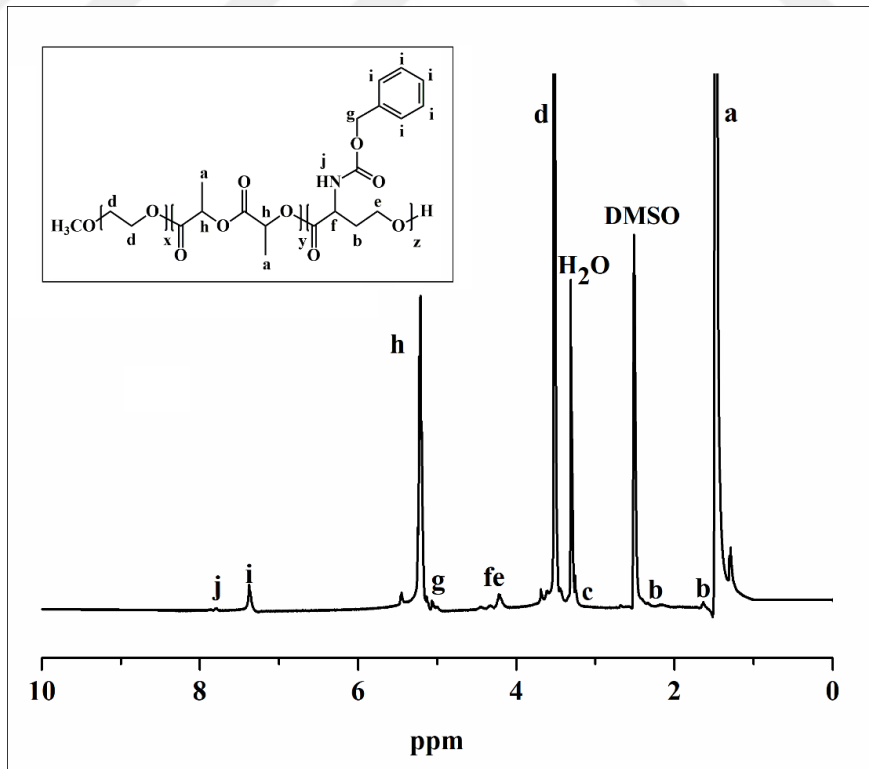


Şekil C.6. (19) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

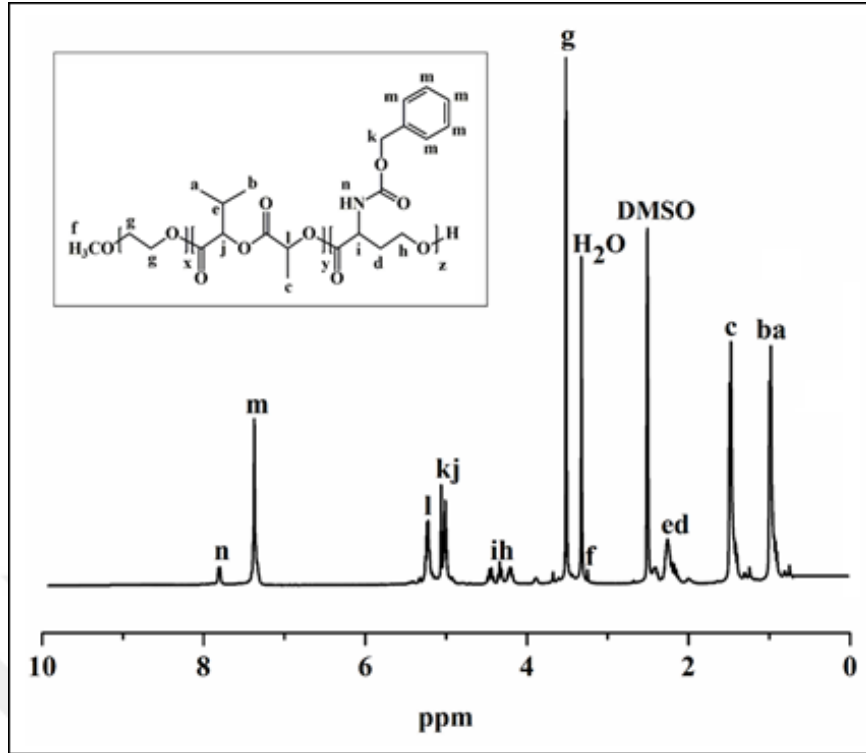




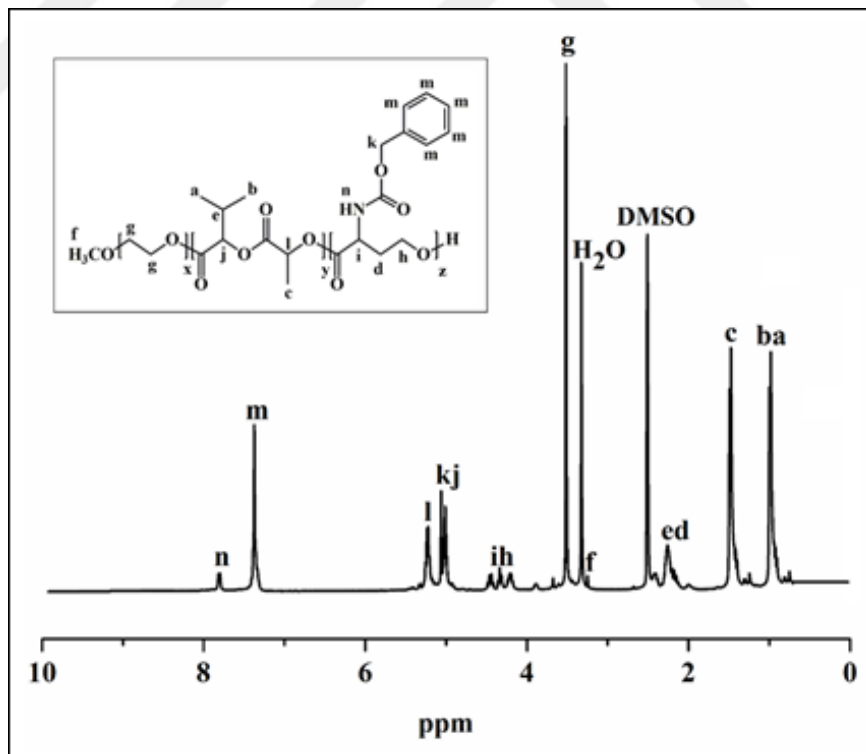
Şekil C.7. (25) bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



Şekil C.8. (27) bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



Şekil C.9. (29) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



Şekil C.10. (30) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

## KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

**Çolak Y.**, Arıcan M. O., Mert O., Syntheses and Features of MePEG-Poly(LLA-co- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) Block Copolymers for Target Specific Drug Release Systems, *Uluslararası Katılımlı VII. Polimer Bilim ve Teknoloji Kongresi*, Eskişehir, Türkiye, 9-12 Eylül 2018.

**Çolak Y.**, Arıcan M. O., Mert O., Syntheses and Properties of MePEG-Poly(LLA-co- $\alpha$ BryBL) and MePEG-Poly(LLA-co- $\alpha$ NBoc $\gamma$ BL) Copolymers for Targeted Drug Delivery Applications, *5<sup>th</sup> International BAU Drug Design Congress*, İstanbul, Türkiye, 17-21 Ekim 2017, (3<sup>th</sup> Best Poster Presentation Award).

## ÖZGEÇMİŞ

1992 yılında Bartın’da doğdu. İlköğretim ve ortaöğretimini İstanbul’a bağlı Kadıköy ilçesinde tamamladı. 2011 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nde başladığı lisans eğitimini 2016 yılında bölüm birincisi olarak tamamladı. 2016 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Fizikokimya Bilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başladı. İlaç salım sistemleri ve biyobozunur polimerler üzerine çalışmaktadır.

