

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KUMARİN TÜREVİ İÇEREN BAZI STEROİDAL
POLİMERLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
BİYOLOJİK ÇALIŞMALARI**

SEMA IŞIK

KOCAELİ 2018

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

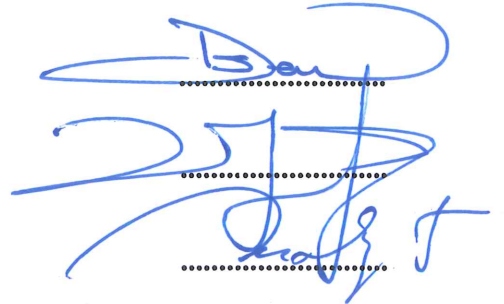
KİMYA
ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KUMARİN TÜREVİ İÇEREN BAZI STEROİDAL
POLİMERLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
BİYOLOJİK ÇALIŞMALARI

SEMA IŞIK

Prof. Dr. Sibel ZOR
Danışman, Kocaeli Üniv.
Prof. Dr. Ufuk YILDIZ
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniv.
Doç. Dr. Mehmet NEBİOĞLU
Jüri Üyesi, Sakarya Üniv.



Tezin Savunulduğu Tarih: 11.06.2018

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Steroid ve kumarin uç gruplarını içeren lineer polimerlerin sentez ve karakterizasyonu ilk defa gerçekleştirilen bir çalışmadır. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin biyobozunur, biyouyumlu ve floresans aktif birer madde olması çalışmanın değerini arttırmaktadır. Bu çalışma ile bilim dünyasına yeni bileşikler kazandırılmıştır.

Yüksek lisans eğitimim süresince danışmanım olarak desteğini gördüğüm ve bu çalışmayı yapabilmem için gerekli olanakları sağlayan, engin bilgisi ve tecrübesiyle bana yol gösteren sayın hocam Prof.Dr. Sibel ZOR'a,

Bir dönem danışmanlığımı yapan, bu çalışmayı yapabilmem için bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen sayın hocam emekli Prof.Dr. Cavit UYANIK'a,

Yüksek lisans eğitimime başladığım ilk günden bugüne kadar her konuda desteğini gördüğüm, bu çalışmayı yapabilmem için bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, bana yol gösteren ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Arş.Gör. Sevinç İLKAR ERDAĞI'na,

Laboratuvar ve cihazlarını kullanmama imkân veren değerli hocalarım; Arş.Gör. Arda ACEMİ'ye, Doç.Dr. Güralp ÖZKOÇ'a, Doç.Dr. Olcay MERT'e, Doç.Dr. Hatice ÖZKAZANÇ'a, Doç.Dr. Ersel ÖZKAZANÇ'a, Doç.Dr. Ümit AY'a ve Prof.Dr. Ufuk YILDIZ'a,

Yüksek lisans öğrenimim boyunca vakitimin büyük birçoğunu birlikte geçirdiğim laboratuvar arkadaşlarım Fahanwi Asabuwa NGWABEBHOH'a, Nigâr MAMMADLI'ye ve değerli hocam Arş. Gör.Dr. Ahmet ERDEM'e,

Hayatım boyunca maddi ve manevi her zaman desteklerini gördüğüm çok kıymetli annem Saniye, babam Mustafa ve ağabeyim Recep IŞIK'a,

Ve son olarak her zaman yanımda olan, sevgisini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili yol arkadaşım Vahap AY'a gösterdikleri sabır ve anlayış için teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Haziran-2018

Sema IŞIK

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
GİRİŞ	1
1.GENEL BİLGİLER	3
1.1. Steroidler ve Steroller	3
1.1.2. Bazı önemli steroidler	7
1.1.2.1. Kolesterol	7
1.1.2.2. Pregnenolon	8
1.1.2.3. Dehidroepiandrostan	8
1.1.2.4. Dihidrotosteron	9
1.1.2.5. Estradiol	10
1.2. Kumarin	11
1.3. Polimerler.....	13
1.3.1. Bazı biyo-bozunur polimerler	14
1.3.2. Steroid içeren polimerler.....	16
1.3.3. Kumarin içeren polimerler	17
1.3.4. Polimerizasyon teknikleri.....	18
1.4. “Klik” Kimyası Hakkında Genel Bilgiler	21
1.5. Antimikrobiyal Özellik	23
1.5.1. Mikroorganizmalar.....	23
1.5.2. Çalışılan mikroorganizmalar ve özellikleri.....	25
1.5.3. Antimikrobiyal özelliğin tespiti	26
1.5.3.1. Disk difüzyon yöntemi.....	27
1.6. Kanser	27
2. MALZEME VE YÖNTEM.....	29
2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	29
2.1.1. Monomerler.....	29
2.1.1.1. ε-Kaprolakton.....	29
2.1.2. Çözücüler	29
2.1.3. Diğer kimyasallar	29
2.2. Kullanılan Yöntemler.....	30
2.2.1. Manyetik karıştırıcı ve mantolu ısıtıcı	30
2.2.3. Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR).....	30
2.2.4. Jel geçirgenlik kromatografisi (GPC)	30
2.2.5. Termal gravimetrik analiz (TGA)	30
2.2.6. Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC).....	30
2.2.7. Polarize optik mikroskop (POM).....	31
2.2.8. UV spektrofotometri	31

2.2.9. Floresans spektroskopisi	31
2.2.10. Erime noktası tayini	31
2.2.11. Disk difüzyon yöntemi.....	31
2.2.12. MTT test yöntemi.....	32
2.3. Deneysel Kısım	33
2.3.1. 4-Metil Umbelliferon'un alkinlenme reaksiyonu.....	36
2.3.2. Kolesterol ile başlayan polimerlerin sentezi	36
2.3.2.1. P1-OH polimerinin sentezi.....	36
2.3.2.2. P1-Br polimerinin sentezi	37
2.3.2.3. P1-N ₃ polimerinin sentezi	37
2.3.2.4. P1-Umb polimerinin sentezi	38
2.3.3. Pregnenolon ile başlayan polimerlerin sentezi.....	38
2.3.3.1. P2-OH polimerinin sentezi.....	38
2.3.3.2. P2-Br polimerinin sentezi	39
2.3.3.3. P2-N ₃ polimerinin sentezi	39
2.3.3.4. P2-Umb polimerinin sentezi	39
2.3.4. Dehidroepiandrostan ile başlayan polimerlerin sentezi	40
2.3.4.1. P3-OH polimerinin sentezi.....	40
2.3.4.2. P3-Br polimerinin sentezi	40
2.3.4.3. P3-N ₃ polimerinin sentezi	41
2.3.4.4. P3-Umb polimerinin sentezi	41
2.3.5. Dihidrotestosteron ile başlayan polimerlerin sentezi	41
2.3.5.1. P4-OH polimerinin sentezi.....	41
2.3.5.2. P4-Br polimerinin sentezi	42
2.3.5.3. P4-N ₃ polimerinin sentezi	42
2.3.5.4. P4-Umb polimerinin sentezi	42
2.3.6. Estradiol ile başlayan polimerlerin sentezi	43
2.3.6.1. P5-OH polimerinin sentezi.....	43
2.3.6.2. P5-Br polimerinin sentezi	43
2.3.6.3. P5-N ₃ polimerinin sentezi	43
2.3.6.4. P5-Umb polimerinin sentezi	44
3. BULGULAR VE TARTIŞMA	45
3.1. 4-Metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarinin Karakterizasyonu	45
3.2. Kolesterol İle Başlayan Polimerlerin Karakterizasyonu	46
3.2.1. P1-OH polimerinin karakterizasyonu	46
3.2.2. P1-Br polimerinin karakterizasyonu	49
3.2.3. P1-N ₃ polimerinin karakterizasyonu	51
3.2.4. P1-Umb polimerinin karakterizasyonu	54
3.3. Pregnenolon İle Başlayan Polimerlerin Karakterizasyonu	58
3.3.1. P2-OH polimerinin karakterizasyonu	58
3.3.2. P2-Br polimerinin karakterizasyonu	61
3.3.3. P2-N ₃ polimerinin karakterizasyonu	62
3.3.4. P2-Umb polimerinin karakterizasyonu	65
3.4. Dehidroepiandrostan İle Başlayan Polimerlerin Karakterizasyonu	70
3.4.1. P3-OH polimerinin karakterizasyonu	70
3.4.2. P3-Br polimerinin karakterizasyonu	72
3.4.3. P3-N ₃ polimerinin karakterizasyonu	74
3.4.4. P3-Umb polimerinin karakterizasyonu	77
3.5. Dihidrotestosteron İle Başlayan Polimerlerin Karakterizasyonu	81

3.5.1. P4-OH polimerinin karakterizasyonu	81
3.5.2. P4-Br polimerinin karakterizasyonu	84
3.5.3. P4-N ₃ polimerinin karakterizasyonu	85
3.5.4. P4-Umb polimerinin karakterizasyonu	88
3.6. Estradiol İle Başlayan Polimerlerin Karakterizasyonu	93
3.6.1. P5-OH polimerinin karakterizasyonu	93
3.6.2. P5-Br polimerinin karakterizasyonu	95
3.6.3. P5-N ₃ polimerinin karakterizasyonu	97
3.6.4. P5-Umb polimerinin karakterizasyonu	100
4. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	106
KAYNAKLAR	113
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER	121
ÖZGEÇMİŞ	122



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 1. Steroidlerin genel iskelet yapısı	3
Şekil 1. 2. Steroidlerin sınıflandırılması	4
Şekil 1. 3. Sterollerin genel yapısı	4
Şekil 1. 4. Bazı sterollerin yapısı	5
Şekil 1. 5. Koprostan ve kolik asitin genel yapısı	5
Şekil 1. 6. Kortizon, kortizol ve deksametazonun açık yapısı	6
Şekil 1. 7. Steroidojenik yol	6
Şekil 1. 8. Kolesterolün yapısı	7
Şekil 1. 9. Pregnenolonun yapısı	8
Şekil 1. 10. Dehidroepiandrostanın yapısı	9
Şekil 1. 11. Dihidrotestosteronun yapısı	10
Şekil 1. 12. Estradiolün yapısı	10
Şekil 1. 13. a) Umbelliferon ve b) 4-Metil Umbelliferonun yapısı	12
Şekil 1. 14. Kumarin moleküllerinin foto-dimerizasyon/foto-yarılma tepkimeleri	17
Şekil 1. 15. a) PCL-CC ve PCL konjugatlarının sentezi ve b) Dox-PCL-CC ve PCL-CC nanoparçacıklarının sentezi	18
Şekil 1. 16. Polimerizasyon tepkimeleriyle bir polimer molekülünün oluşumunun genel gösterimi	19
Şekil 1. 17. Halka-açılma polimerizasyonu genel tepkimesi	19
Şekil 1. 18. ε-kaprolaktonun halka açılma polimerizasyonu ile poli (ε-kaprolakton) oluşumu	20
Şekil 1. 19. Kalay (II) 2-etilhekzanoat, [Sn(Oct) ₂]	21
Şekil 1. 20. Cu (I) ile katalizli ve ısı ile gerçekleşen Huisgen reaksiyonu	22
Şekil 1. 21. a) Bakterin sahip olduğu şekiller ve b) çoğalma sırasında tercih ettiği bazı kümeleşmeler	24
Şekil 1. 22. Gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerin ve mantarların hücre duvarı yapısı	24
Şekil 1. 23. Kanser hücresinin oluşum süreci	28
Şekil 2. 1. Polimer sentezinin genel reaksiyon şeması	33
Şekil 2. 2. Polimer sentezi halka açılması polimerizasyonu tepkime mekanizması	34
Şekil 2. 3. Polimer sentezi açıl bromür ile alkolün esterleşme mekanizması	34
Şekil 2. 4. Polimer sentezi nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesi nükleofilik substitusyon 2 (S _N 2) mekanizması	35
Şekil 2. 5. Polimer tepkimesi Bakır (I) katalizli alkin-azid siklo-katılma (CuAAC) tepkime mekanizması	35
Şekil 2. 6. 4-Metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarinin a) reaksiyon şeması ve b) reaksiyon mekanizması	36
Şekil 3. 1. A-4MU'nun yapısı	45
Şekil 3. 2. 4-Metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarine ait FTIR spektrumu	45
Şekil 3. 3. 4-Metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarine ait ¹ H-NMR spektrumu	46
Şekil 3. 4. P1-OH polimerinin yapısı	47

Şekil 3. 5. P1-OH polimerine ait FT-IR spektrumu	47
Şekil 3. 6. P1-OH polimerine ait GPC kromatogramı	48
Şekil 3. 7. P1-OH polimerine ait ¹ H-NMR spektrumu	49
Şekil 3. 8. P1-Br polimerinin yapısı.....	49
Şekil 3. 9. P1-Br polimerine ait FT-IR spektrumu.....	50
Şekil 3. 10. P1-Br polimerine ait ¹ H-NMR spektrumu	51
Şekil 3. 11. P1-N ₃ polimerinin yapısı.....	51
Şekil 3. 12. P1-N ₃ polimerine ait FT-IR spektrumu.....	52
Şekil 3. 13. P1-N ₃ polimerine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	53
Şekil 3. 14. P1-N ₃ polimerine ait POM görüntüsü.....	53
Şekil 3. 15. P1-Umb polimerinin yapısı.....	54
Şekil 3. 16. P1-Umb polimerine ait FT-IR spektrumu.....	54
Şekil 3. 17. P1-Umb polimerine ait ¹ H-NMR spektrumu	55
Şekil 3. 18. P1-Umb polimerine ait a) TGA eğrisi ve b) DSC eğrisi.....	56
Şekil 3. 19. P1-Umb polimerine ait a) absorpsiyon spektrumu ve b) emisyon spektrumu	57
Şekil 3. 20. P1-Umb polimerine ait POM görüntüsü	57
Şekil 3. 21. P1-Umb polimerinin antimikrobiyal aktivitesi	58
Şekil 3. 22. P2-OH polimerinin yapısı	58
Şekil 3. 23. P2-OH polimerine ait FT-IR spektrumu	59
Şekil 3. 24. P2-OH polimerine ait GPC kromatogramı	59
Şekil 3. 25. P2-OH polimerine ait ¹ H-NMR spektrumu	60
Şekil 3. 26. P2-Br polimerinin yapısı.....	61
Şekil 3. 27. P2-Br polimerine ait FT-IR spektrumu.....	61
Şekil 3. 28. P2-Br polimerine ait ¹ H-NMR spektrumu	62
Şekil 3. 29. P2-N ₃ polimerinin yapısı.....	63
Şekil 3. 30. P2-N ₃ polimerine ait FT-IR spektrumu.....	63
Şekil 3. 31. P2-N ₃ polimerine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	64
Şekil 3. 32. P2-N polimerinin POM görüntüsü.....	65
Şekil 3. 33. P2-Umb polimerinin yapısı.....	65
Şekil 3. 34. P2-Umb polimerine ait FT-IR spektrumu.....	66
Şekil 3. 35. P2-Umb polimerine ait ¹ H-NMR spektrumu	67
Şekil 3. 36. P2-Umb polimerine ait a) TGA eğrisi ve b) DSC eğrisi.....	67
Şekil 3. 37. P2-Umb polimerine ait a) absorpsiyon spektrumu ve b) emisyon spektrumu	68
Şekil 3. 38. P2-Umb polimerine ait POM görüntüsü	69
Şekil 3. 39. P2-Umb polimerinin antimikrobiyal aktivitesi	69
Şekil 3. 40. P3-OH polimerinin yapısı	70
Şekil 3. 41. P3-OH polimerine ait FT-IR spektrumu	70
Şekil 3. 42. P3-OH polimerine ait GPC kromatogramı	71
Şekil 3. 43. P3-OH polimerine ait ¹ H-NMR spektrumu	72
Şekil 3. 44. P3-Br polimerinin yapısı.....	72
Şekil 3. 45. P3-Br polimerine ait FT-IR spektrumu.....	73
Şekil 3. 46. P3-Br polimerine ait ¹ H-NMR spektrumu	74
Şekil 3. 47. P3-N ₃ polimerinin yapısı.....	74
Şekil 3. 48. P3-N ₃ polimerine ait FT-IR spektrumu.....	75
Şekil 3. 49. P3-N ₃ polimerine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	76
Şekil 3. 50. P3-N ₃ polimerinin POM görüntüsü	76
Şekil 3. 51. P3-Umb polimerinin yapısı.....	77

Şekil 3. 52. P3-Umb polimerine ait FT-IR spektrumu.....	77
Şekil 3. 53. P3-Umb polimerine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	78
Şekil 3. 54. P3-Umb polimerine ait a) TGA eğrisi ve b) DSC eğrisi.....	79
Şekil 3. 55. P3-Umb polimerine ait a) absorpsiyon spektrumu ve b) emisyon spektrumu.....	80
Şekil 3. 56. P3-Umb polimerine ait POM görüntüsü.....	80
Şekil 3. 57. P3-Umb polimerinin antimikrobiyal aktivitesi.....	81
Şekil 3. 58. P4-OH polimerinin yapısı.....	81
Şekil 3. 59. P4-OH polimerine ait FT-IR spektrumu.....	82
Şekil 3. 60. P4-OH polimerine ait GPC kromatogramı.....	82
Şekil 3. 61. P4-OH polimerine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	83
Şekil 3. 62. P4-Br polimerinin yapısı.....	84
Şekil 3. 63. P4-Br polimerine ait FT-IR spektrumu.....	84
Şekil 3. 64. P4-Br polimerine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	85
Şekil 3. 65. P4-N ₃ polimerinin yapısı.....	86
Şekil 3. 66. P4-N ₃ polimerine ait FT-IR spektrumu.....	86
Şekil 3. 67. P4-N ₃ polimerine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	87
Şekil 3. 68. P4-N ₃ polimerinin POM görüntüsü.....	88
Şekil 3. 69. P4-Umb polimerinin yapısı.....	88
Şekil 3. 70. P4-Umb polimerine ait FT-IR spektrumu.....	89
Şekil 3. 71. P4-Umb polimerine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	90
Şekil 3. 72. P4-Umb polimerine ait a) TGA eğrisi ve b) DSC eğrisi.....	90
Şekil 3. 73. P4-Umb polimerine ait a) absorpsiyon spektrumu ve b) emisyon spektrumu.....	91
Şekil 3. 74. P4-Umb polimerine ait POM görüntüsü.....	92
Şekil 3. 75. P4-Umb polimerinin antimikrobiyal aktivitesi.....	92
Şekil 3. 76. P5-OH polimerinin yapısı.....	93
Şekil 3. 77. P5-OH polimerine ait FT-IR spektrumu.....	93
Şekil 3. 78. P5-OH polimerine ait GPC kromatogramı.....	94
Şekil 3. 79. P5-OH polimerine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	95
Şekil 3. 80. P5-Br polimerinin yapısı.....	95
Şekil 3. 81. P5-Br polimerine ait FT-IR spektrumu.....	96
Şekil 3. 82. P5-Br polimerine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	97
Şekil 3. 83. P5-N ₃ polimerinin yapısı.....	97
Şekil 3. 84. P5-N ₃ polimerine ait FT-IR spektrumu.....	98
Şekil 3. 85. P5-N ₃ polimerine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	99
Şekil 3. 86. P5-N ₃ polimerinin POM görüntüsü.....	99
Şekil 3. 87. P5-Umb polimerinin yapısı.....	100
Şekil 3. 88. P5-Umb polimerine ait FT-IR spektrumu.....	100
Şekil 3. 89. P5-Umb polimerine ait ¹ H-NMR spektrumu.....	101
Şekil 3. 90. P5-Umb polimerine ait a) TGA eğrisi ve b) DSC eğrisi.....	102
Şekil 3. 91. P5-Umb polimerine ait a) absorpsiyon spektrumu ve b) emisyon spektrumu.....	103
Şekil 3. 92. P5-Umb polimerine ait POM görüntüsü.....	103
Şekil 3. 93. P5-Umb polimerinin antimikrobiyal aktivitesi.....	104
Şekil 3. 94. P5-Umb polimerinin derişim-hücre canlılığı grafiğı a) MCF-7 ve b) L929.....	105

Şekil 4. 1. 365 nm UV ışık altında DMF içerisindeki A-4MU, P1-Umb, P2-Umb, P3-Umb, P4-Umb ve P5Umb'un fotografik görüntüsü ve polarize optik mikroskop görüntüleri	109
--	-----



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. 1. Farklı kumarin türleri ve farmakolojik özellikleri.....	11
Tablo 2. 1. Mueller-Hinton ve Sabouraud-Dextrose besiyerlerinin içeriği.....	32
Tablo 2. 2. Sentezlenen polimerlerin sembolleri	36
Tablo 4. 1. Polimerlerin moleküler ağırlık analizi.....	107
Tablo 4. 2. Polimerlerin termal özellikleri	108
Tablo 4. 3. POM'dan elde edilen faz geçiş sıcaklıkları	109
Tablo 4. 4. UV ve Floresans spektroskopisi sonuçları.....	110
Tablo 4. 5. 1mg/mL derişimli polimerlerin ortalama inhibisyon zon çapı (mm)	112

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	: Centigrade degrees (Santigrat derece)
CDCl ₃	: Dötörö kloroform
cm	: Santimetre
δ	: Kimyasal kayma
ε-CL	: ε-Kaprolakton
g	: Gram
J	: Joule
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
M _n	: Sayıca ortalama molekül ağırlığı
M _w	: Ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı
NaN ₃	: Sodyum azidür
Na ₂ SO ₄	: Sodyum sülfat
ppm	: Parts per million (milyonda bir)
Sn(Oct) ₂	: Kalay (II) oktoat

Kısaltmalar

DCM	: Diklorometan
DHEA	: Dehidroepiandrostan
DHT	: Dihidrotosteron
DMF	: Dimetilformamid
DSC	: Differential Scanning Calorimetry (Diferansiyel Taramalı Kalorimetre)
FDA	: U.S. Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
FTIR	: Infrared Spectroscopy (Kızılötesi Spektroskopi)
GPC	: Gel Permeation Chromatography (Jel Geçirgenlik Kromatografisi)
LC	: Liquid Crystal (Sıvı Kristal)
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
PCL	: Poli(ε-kaprolakton)
PDI	: Poli Dispersite İndeksi
POM	: Polarize Optik Mikroskop
ROP	: Ring Opening Polymerization (Halka Açılması Polimerleşmesi)
TEA	: Trietilamin
TGA	: Termal Gravimetrik Analiz
UV	: UV-Visible Spektrofotometri (UV-Görünür Spektrofotometre)

KUMARİN TÜREVİ İÇEREN BAZI STEROİDAL POLİMERLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK ÇALIŞMALARI

ÖZET

Her bir zincir ucunda steroid ve kumarin parçaları içeren biyo-bozunur poli (ϵ -kaprolakton) (PCL), halka açılması polimerizasyonu (ROP) ve "klik" kimyası tekniğinin bir kombinasyonu ile sentezlendi. Bu çalışmada, biyo-bozunur polimer zinciri iki farklı fonksiyonel grup içerir: α -ucunda bir biyoaktif steroid molekülü (Kolesterol, Pregnenolon, Dehidroepiandrostan, Dihidrotestosteron ve Estradiol) ve ω -ucunda doğal bitki kaynaklı bir bileşik olan kumarin (4-metilumbelliferon) bulunur. Hidrofobik polimerlerin kimyasal yapısı, spektroskopik teknikler kullanılarak doğrulanmıştır. Termal ayrışma davranışları ve faz geçişleri, TGA ve DSC deneyleri kullanılarak ayrıntılı olarak incelenmiştir. Polimer ucundaki 4-metil umbelliferon varlığı UV ve floresans spektroskopisi teknikleri kullanılarak kanıtlanmıştır. Polimerlerin antimikrobiyal aktiviteleri disk difüzyon yöntemi kullanılarak ve inhibisyon zon çapı ölçülerek gözlemlendi. Anti-kanser aktivite ise MTT testi kullanılarak ve hücre canlılığı verilerek incelendi.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal, Floresans, Kumarin, Poli(ϵ -kaprolakton), Steroid.

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL STUDIES OF SOME STEROIDAL POLYMERS CONTAINING COUMARIN DERIVATIVES

ABSTRACT

Biodegradable poly(ϵ -caprolactone)s (PCL) with steroid and coumarin moieties at each chain end were synthesized by a combination of ring-opening polymerization (ROP) and “click” chemistry technique. In this study, biodegradable polymer chain contains two different functional groups: a bioactive steroidal compound (Cholesterol, Pregnenolone, Dehydroepiandrosterone, Dihydrotestosterone and Estradiol) in α -end and a natural plant-derived compound coumarin (4-methylumbelliferone) in ω -end, respectively. The chemical structure of hydrophobic polymers was confirmed by using spectroscopic techniques. Thermal decomposition behaviors and phase transitions were studied in detail using TGA and DSC experiments. The presence of 4-Methylumbelliferone was proved by using the UV and fluorescence techniques. Anti-microbial activity of polymers were observed by disc diffusion method and measuring the inhibition zone diameter. Anticancer activity of polymer was examined by MTT assay and cell viability.

Keywords: Antimicrobial, Fluorescence, Coumarin, Poly(ϵ -caprolactone), Steroid.

GİRİŞ

Steroidler temel bir doğal ürün sınıfıdır ve yaygın olarak ilaç ve antikanser ajanlar olarak kullanılır. Steroid ilaçları, hastalıkların tedavisi için bir potansiyele sahiptir ve insan vücudundaki birçok fizyolojik ve üreme fonksiyonunda önemli bir rol oynar. Doğal steroidojenik sürecinde sentezlenirken tüm steroidler, mitokondri ve endoplazmik retikulumdaki kolesterol substratının ardışık birkaç enzimatik dönüşümü ile üretilir.

Doğal ürün ilaç keşfindeki ilerlemeler, yapı destekli ilaç tasarımı, biyoteknolojik ve farmasötik ilerleme ile geçmiş yüzyıllarda yapılan araştırmalar, çeşitli güçlü terapötik grupların belirlenmesine yol açmıştır. Terapötik moleküllerin kontrollü olarak verilmesine duyulan ihtiyaç polimerik partiküllerin biyo-bozunabilir hazneler olarak araştırılmasına sebep olmuştur. Polimer temelli ilaç taşıyıcı sistemler, yeni ve etkili bir şekilde hedeflenen etkinliği arttırmak için pek çok yol sağlamıştır. Bu açıdan, biyolojik olarak parçalanabilen polimerler, metabolik süreçler tarafından vücuttan dışarıya polimer metabolitlerinin ortadan kaldırılmasındaki başlıca avantajından dolayı birincil ilgi odağıdır.

Kumarinler doğal olarak ortaya çıkan yüksek bitki ve uçucu yağların yaygın ikincil metabolitleridir. Birçok araştırma grubu kumarin türevlerinin çeşitli hastalıklar için güçlü ve iyi farmakolojik aktiviteler gösterdiğini kanıtlamıştır. Kumarin türevleri arasında, umbelliferone (Umb) ya da 7-hidroksikumarin, yaygın bir doğal üründür ve farklı mekanizmalarla anti-oksidan ve anti-inflamatuar aktiviteye sahiptir. Umbelliferon, n-elektronların aromatik yapısında delokalizasyonu nedeniyle ilginç fotokimyasal ve spektroskopik özellikler gösterir. 7-Hidroksi 4-metil kumarin'den modifiye edilmiş bir kumarin olan 4-metilumbelliferon (4-MU), birçok ülkede yaygın olarak bir oral ilaç olarak kullanılmaktadır.

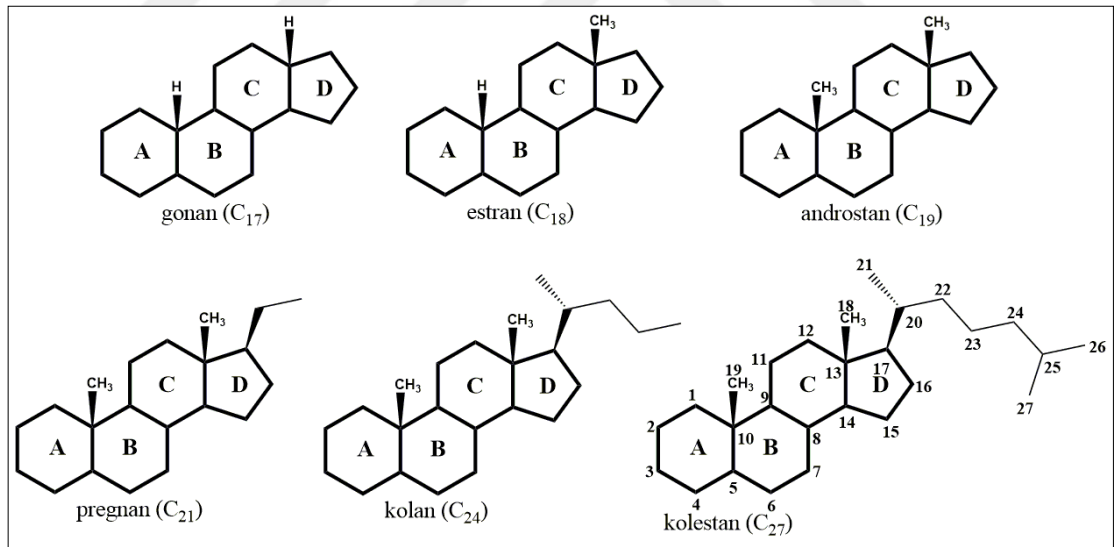
Bu çalışmanın amacı, işlevselleştirilmiş biyozunur poli(ϵ -kaprolakton) polimerlerini steroid ve kumarin ailelerinden ekstrakte edilen doğal bileşiklerle tasarlamak ve antibakteriyel/antifungal özelliklerini değerlendirmektir. Bu çalışmada,

α -ucunda steroid ve ω -ucunda umbelliferone içeren poli(ϵ -kaprolakton) polimerleri sentezlendi. Kolesterol, Pregnenolon, Dehidroepiandrostan, Dihidrotestosteron ve Estradiol bazı biyolojik hedefler için aktiftir. ϵ -Kaprolakton, biyolojik olarak parçalanabilen ve biyo-uyumlu polimerler için umut verici bir aday olarak kullanılan hidrofobik bir monomerdur. Umbelliferone ise hem farmakolojik hem de floresans aktivite gösterdiği için seçilmiştir. Polimerin biyo-uyumluluğunu sağlamak için, poli (ϵ -kaprolakton)'u, steroid ve 4-metilumbelliferone (4-MU) kullandık. Bu polimerlerin karakterizasyonu FT-IR, ^1H -NMR, GPC, UV ve floresans spektroskopileri ile incelenmiş ve termal özellikleri DSC, TGA ve POM teknikleri ile yapılmıştır. Polimerlerin antibakteriyel aktiviteleri gram-pozitif aktivite için *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus faecalis*; gram-negatif aktivite için *Escherchia coli* ve antifungal aktivite için *Candida albicans*'a karşı değerlendirildi. Antikanser aktivitesi için P5-Umb polimeri seçilmiş ve MTT testi ile MCF-7 meme kanseri üzerinde antikanser aktivitesi tayin edilmiştir.

1.GENEL BİLGİLER

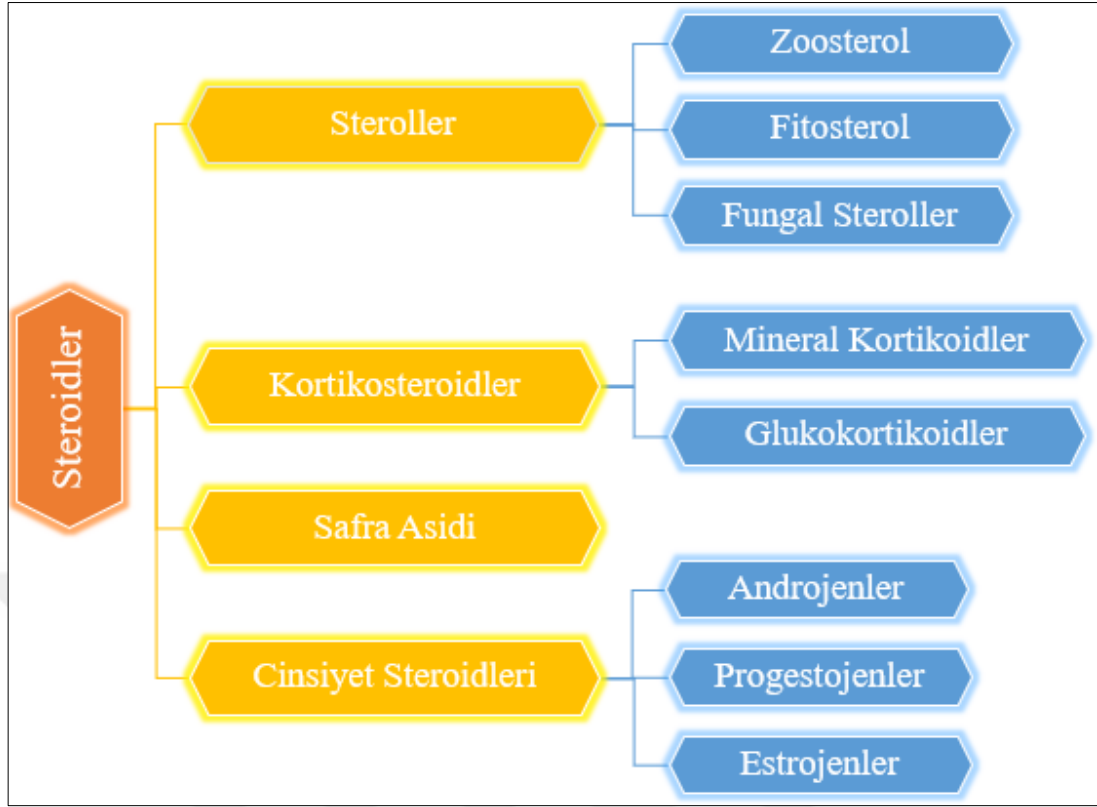
1.1. Steroidler ve Steroller

Steroidler çeşitli doğal kaynaklarda bulunan veya terapötik ajan olarak sentezlenebilen polisiklik bileşiklerin geniş bir grubudur. Steroidlerin temel iskeleti dört karbonlu bir halka olan perhidro-1,2-siklopentenofenantren'den oluşur. Steroid çekirdeğinin (gonan) karakteristik yapısı, dört kaynaşık halkadan oluşur; bunların üçü altı karbonlu (A, B, C) ve biri beş karbonludur (D). Steroid çekirdek neredeyse düzlemseldir ve nispeten sabit yapılıdır. Kaynaşmış halkalardaki C-C bağları dönmeye izin vermez. Şekil 1.1' de gösterilen steroidler karbon atomlarının sayısına bağlı olarak; gonan (C₁₇), estron (C₁₈), androstan (C₁₉), pregnan (C₂₁), kolan (C₂₄) ve kolestan (C₂₇) olmak üzere altı iskelet tipindedir [1-3].



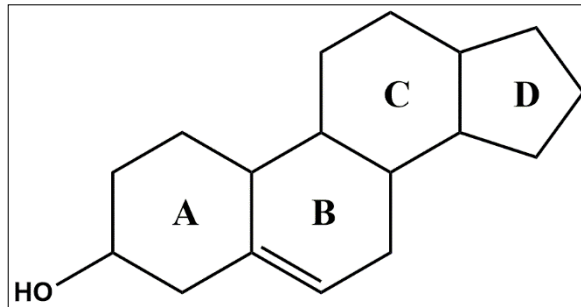
Şekil 1. 1. Steroidlerin genel iskelet yapısı

Steroidler, metabolizma ve sindirimden cinsel organların gelişmesine ve işleyişine kadar vücut işlevini düzenleyen önemli bir bileşik grubudur. [4]. Steroidler Şekil 1.2' de özetlendiği gibi steroller, safra asidi, kortikosteroidler ve cinsiyet steroidleri olarak sınıflandırılır [4-6]

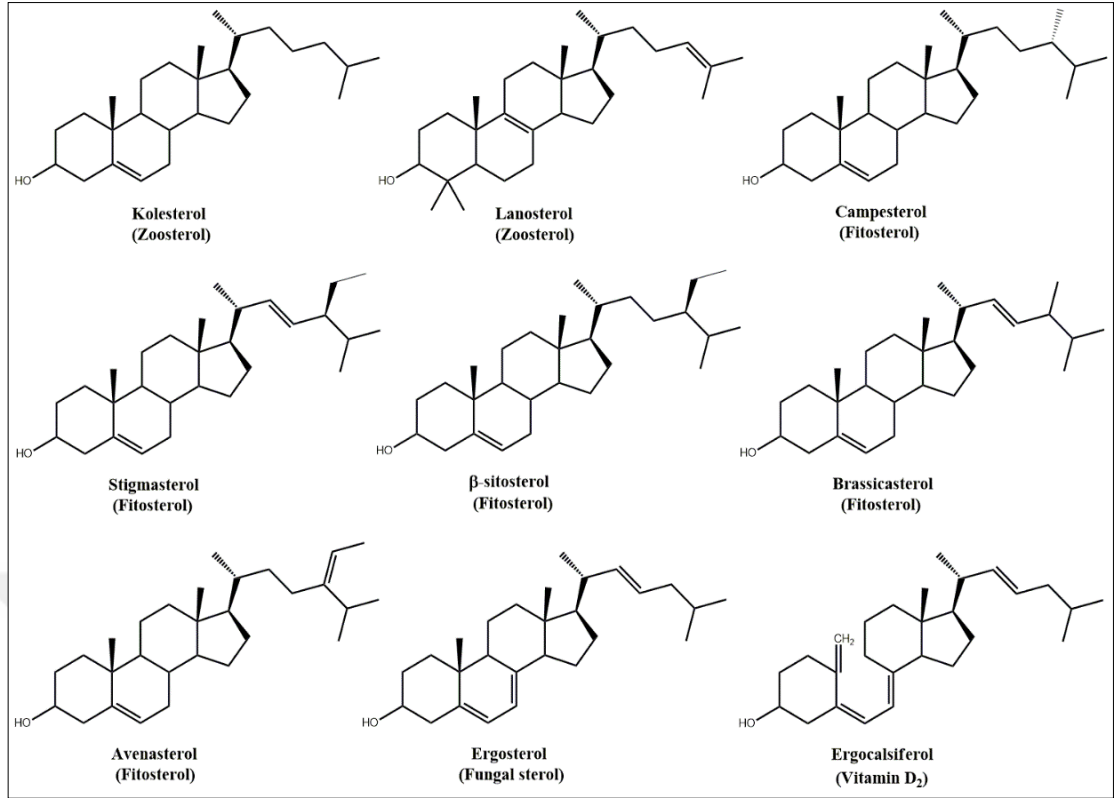


Şekil 1. 2. Steroidlerin sınıflandırılması

Steroller, ökaryotik hücrelerin zarlarında bulunan yapısal lipitlerdir [2] (Şekil 1.3., Şekil 1.4.). Kolesterol gibi steroller hücre zarlarının yapısal ve dinamik özellikleri için önemlidir. Steroller hayvan ve yüksek bitki hücrelerinin plazma zarlarında yüksek konsantrasyonlarda bulunur, ancak sentezlendiği hücre içi zarlarda belirgin şekilde daha düşük konsantrasyonlarda bulunur [7].

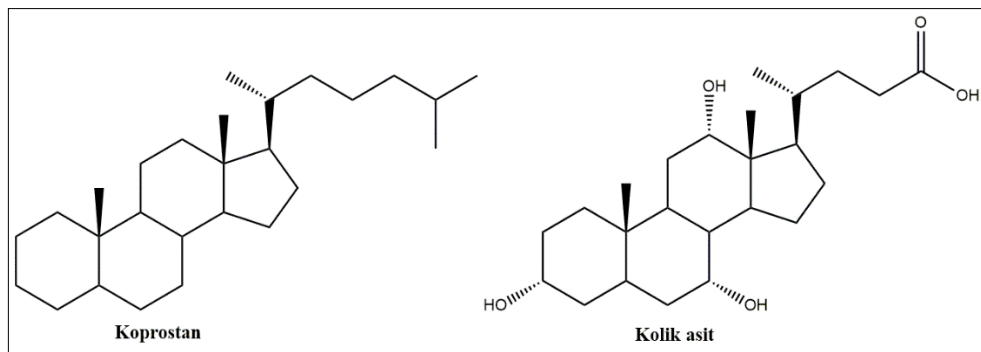


Şekil 1. 3. Sterollerin genel yapısı



Şekil 1. 4. Bazı sterollerin yapısı

Safra asitleri, karaciğerdeki kolesterolden sentezlenen, safra kesesinde saklanan ve yağların ve lipidlerin sindirimi için ince bağırsakta salınan doğal bileşiklerdir [8]. Kolik asit, insan karaciğeri tarafından üretilen en önemli safra asitlerinden biridir [9] (Şekil 1.5).



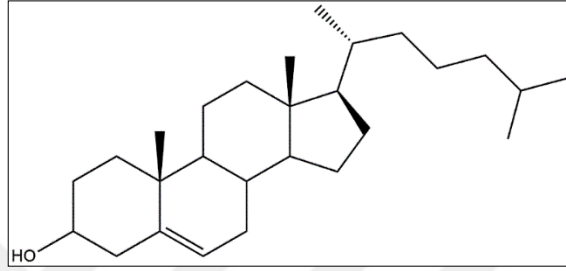
Şekil 1. 5. Koprostan ve kolik asitin genel yapısı

Kortikosteroidler safra asitleri gibi kolesterolün substitüye alkil grubuna sahip D halkasının oksidasyona uğrayarak açılmasıyla elde edilirler. Kortizol, kortikosteroidlerin en yaygın olanıdır ancak kortizon en çok bilinen üyesidir [5, 10] (Şekil 1.6.).

1.1.2. Bazı önemli steroidler

1.1.2.1. Kolesterol

En yaygın olarak bilinen steroidlerden biri olan kolesterol hemen hemen bütün hayvan dokularından elde edilebilir (Şekil 1.8). Kolesterol iskeletinde iki fonksiyonel grup vardır, C3 konumundaki hidroksil (C3-OH) ve C5-C6 konumundaki çift bağ (C5 = C6) [13].



Şekil 1. 8. Kolesterolün yapısı

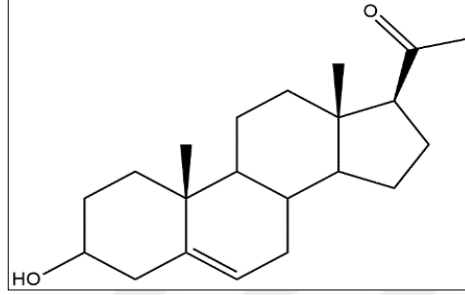
Kolesterol, ökaryotik hücre plazma zarının önemli bir bileşenidir ve yapısal bütünlüğü için önemlidir. Endoplazmik retikulumda ekojen olarak veya endojen olarak sentezlenir [14]. Kolesterol ve türevleri, doğada bulunan yağda çözünür moleküllerdir. Kolesterol türevleri, molekül içerisinde bulunan kimyasal alt birimler baz alınarak geniş ölçüde hidrofobik veya amfifilik (çift yönlü) olarak tanımlanır [2].

Hayvansal dokuların karakteristik sterolu olan kolesterol, vücutta birtakım önemli işlevleri yerine getirir. Örneğin, kolesterol, tüm hücre zarlarının yapısal bir bileşenidir ve akışkanlıklarını modüle eder ve özel dokularda kolesterol safra asitleri, steroid hormonları ve D vitamini öncüsüdür. Bu nedenle vücut hücrelerinin bir kolesterol ihtiyacı vardır. Bu ihtiyacı karşılamak için, karmaşık bir dizi taşıma, biyosentetik ve düzenleyici mekanizmalar gelişmiştir [15].

Vücutta fazla kolesterol birikmesi plak oluşumuna yol açtığından, kan damarlarının daralmasına (ateroskleroz) ve kardiyovasküler, beyin ve periferik damar hastalığı riskinin artmasına neden olur ve bu da yaşamı tehdit eden bir durumdur [15].

1.1.2.2. Pregnenolon

Tüm steroid hormonları gibi pregnenolon da kolesterolden sentezlenir ve oluşumu kolesterolün mitokondrideki sitokrom P450scc tarafından pregnenolona dönüştürülmesiyle meydana gelir [12, 16].



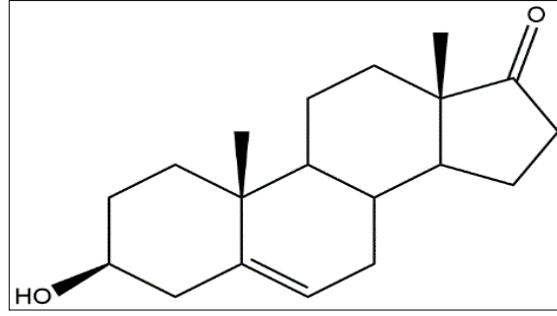
Şekil 1. 9. Pregnenolonun yapısı

Pregnenolon ve progesteron iki güçlü nörosteroidtir. Pregnenolon, progesteron da dâhil olmak üzere çeşitli steroid hormonlarının ana öncüsüdür (Şekil 1.9). Pregnenolon konjuge edilmemiş steroid ve yağ asidi veya sülfat esterleri olarak bulunur [17]. Pregnenolon ve pregnenolon sülfatın merkezi sinir sisteminden kaynaklanan etkileri, nöbet duyarlılığı, anksiyete, stres, depresyon, öğrenme, anti-atritik, hafıza ve bilişin güçlenmesi, duygu-durum yükselmesi, farkındalığı arttırma, yaşlanma karşıtı, aşırı kolesterolü düşürme, yorgunluğun azalması ve psikomotor performansın iyileşmesi süreçlerine etkileri içerir [17-21].

1.1.2.3. Dehidroepiandrostan

Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve onun sülfat esteri (DHEA-S) birlikte insan vücudundaki en bol steroid hormonlarını temsil eder [22]. DHEA, bir adrenal androjen olarak, androstenedion ve testosteron sentezi için gerekli bir substrattır (Şekil 1.10). DHEA, beyindeki, ciltteki, kastaki ve üreme organlarındaki bileşiklere dönüşebilir [23]. DHEA'nın beyindeki hassas mekanizması, membrana bağlı reseptörler üzerinde etki göstermekle birlikte daha az bilinmektedir [24].

DHEA ve DHEA-S potansiyel sağlık açısından önemlidir, bu hormonların insanlardaki konsantrasyonları tipik olarak yaşla birlikte azalır ve zamanla yaklaşık olarak en düşük seviyeye yaklaşır [22].



Şekil 1. 10. Dehidroepiandrostanın yapısı

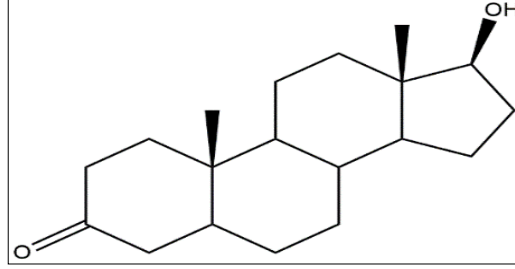
DHEA' nın biyolojik özelliğinin beyni korumada ve yaşlanmadan kaynaklanan yıpranmaları geciktirmede etkili olduğu görüldü. DHEA ve DHEA-S keşfedildikten sonra nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde değerlendirildi [22]. Genel ve nörolojik fonksiyonlarda (azalmış iyi olma, biliş ve hafıza ve artan depresyon, agresiflik ve bunama) yaşlanmanın yanı sıra, bu bileşikler vücut kompozisyonunda değişiklikler yapar (kemik mineral yoğunluğunda azalma, obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalık artışı, kanser gibi) [25].

Son yıllarda, dehidroepiandrosteron (DHEA) gibi hormonların, duygu-durum (bipolar) ifade ve saldırganlığını düzenlediği bildirildi. DHEA, nöro-korunma ve anti-inflamatuvar özellikler de dahil olmak üzere zihinsel bozukluklarla ilişkili nörobiyolojik eylemleri modüle edebilme yeteneğini gösterdiği için depresyonla ilişkilendirilmiştir. DHEA'nın manik semptomları tetiklediği veya çöktürdüğü bildirildi. Bipolar üzerine DHEA düzeylerinin araştırılması son yıllarda büyük ilgi uyandırdı. Bir çalışmada, bipolar hastalarda DHEA düzeyinin kontrol deneklere kıyasla daha yüksek olduğunu bulunmuştur [23].

1.1.2.4. Dihidrottestosteron

Dihidrottestosteron (DHT) bir cinsiyet steroididir. Dihidrottestosteron androjen reseptörüne karşı 2-5 kat daha yüksek bağlanma ilgisine ve androjen reseptörünün indüksiyon sinyalizasyonuna karşı testosteronunkine göre 10 kat daha yüksek etki gücü sergileyen bir androjen hormondur (Şekil 1.11). Bu steroid hormonu prostat bezi, testisler, adrenal bez ve kıl folikülleri gibi insan vücudunun çeşitli yerlerinde bulunur. Uterus farklılaşması, prostat bezi büyümesi, erkek dış genital organ gelişimini (penis ve skrotum) ve saç büyümesini içeren cinsel ve genel organların büyümesi ve işlevi ile ilişkilidir. Önemli bir şekilde, steroid 5 α -redüktazın fazla ifade edilmesi,

dihidrotestosteronun aşırı üretilmesine neden olur ve bu da erkeklerde prostat kanseri, iyi huylu prostatik hiperplazisi, akne, hirsutizm ve androjenik alopesi gibi riskleri olan insanda çeşitli androjenik bozukluklarla ilişkilidir [26-28].

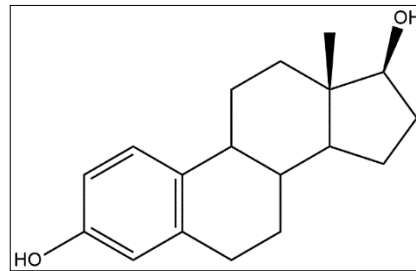


Şekil 1. 11. Dihidrotestosteronun yapısı

1.1.2.5. Estradiol

Östrojenler, insan üreme sistemi ve dişi cinsiyet özelliklerinin gelişimi ve korunması dahil olmak üzere insan vücudu üzerinde çeşitli etkilere sahip endojen maddelerdir [29]. Başlıca östrojen olan Estradiol (E2) merkezi sinir sistemi organizasyonu ve aktivasyonunda rol alan bir cinsiyet steroid hormondur (Şekil 1.12). Estradiol, östrojen adı verilen steroid sınıfının biyolojik açıdan en yaygın ve aktif bileşiğidir ve gelişen beyinde güçlü ve geniş kapsamlı etkiler bırakır [5, 29, 30]. Estradiol alımının, kolinerjik nöronların (bir çeşit sinir hücresi) büyümesini ve hayatta kalmasını teşvik ederek ve serebral amiloid birikimini azaltarak Alzheimer hastalığı riskini azaltabildiği bulunmuştur [30]. Estradiol, hormon tedavisi gerektiren durumlarda tek başına veya progestinlerle kombinasyonu olarak kullanılabildiği belirtilmiştir [29].

Estradiol kullanımı ile ilişkili ciddi sağlık risklerinden bazıları meme kanseri ve endometrial kanserdir. Bu risk dozun ve bu ilacın kullanıldığı sürenin uzunluğuna bağlı gibi görünmektedir. Bu nedenle, uzun süreli östrojen tedavisi gerektiğinde, en düşük etkili doz kullanılmalıdır [29, 30].

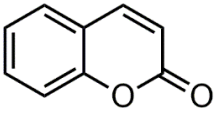
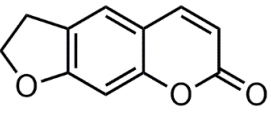
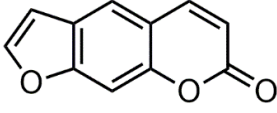
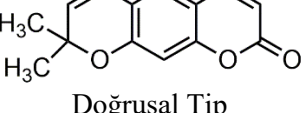
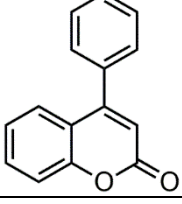
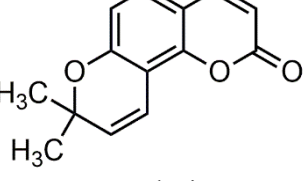
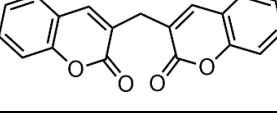


Şekil 1. 12. Estradiolün yapısı

1.2. Kumarin

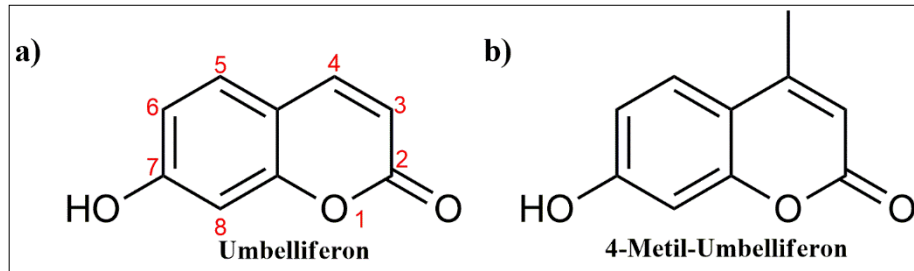
Kumarinler (2H-1-benzopiran-2-on) (1), dünyada yaygın olan farklı botanik ailelere ait çeşitli türlerde bulunan büyük bir fenolik madde sınıfından oluşur ve kaynaşmış benzen ve α -piron halkalarından meydana gelir ve uçucu bitki yağlarında yaygın olarak bulunur. Ayrıca hoş vanilya benzeri kokusuyla iyi bilinen doğal bir üründür [31-35]. 1300' den fazla kumarin, bitkilerden (kökler, çiçekler ve meyveler gibi bitkilerin farklı kısımlarında doğal olarak meydana gelen), bakterilerden ve mantarlardan ikincil heterosiklik metabolitler olarak tanımlanmıştır [32, 33, 35]. Kumarinler başlangıçta tonka fasülyesinde bulunmuş ve yaklaşık 30 farklı aileye dağılmış olan yaklaşık 150 farklı türden bildirilmiştir. Bunların önemli bir kısmı Rutaceae, Umbelliferae, Clusiaceae, Guttiferae, Caprifoliaceae, Oleaceae, Nyctaginaceae ve Apiaceae familyasındandır [32]. Bitkinin bütün kısımları boyunca dağılmış olmasına rağmen, kumarinlerin en yüksek içerikleri meyvelerde bulunur ve bunu tohumlar, kökler, yapraklar takip eder [32, 36]. Doğal kumarinler esas olarak bileşiklerin kimyasal yapılarına dayanan altı türe ayrılır [32] (Tablo 1.1.) ve bunların fiziko-kimyasal özellikleri ve terapötik uygulamaları, ana moleküldeki bir ikame grubunun doğasına ve konumuna bağlıdır ve aynı zamanda çevredeki, ortamdaki bir değişime bağlı olarak değişir. Kumarin ve daha karmaşık ilişkili türevlerin biyolojik aktivitesi kumarin çekirdeğine dayanmaktadır [32, 37].

Tablo 1. 1. Farklı kumarin türleri ve farmakolojik özellikleri

Kumarin Sınıfı	Genel Kimyasal Yapı	Kumarin Sınıfı	Genel Kimyasal Yapı
Basit Kumarinler (1)		Dihydrofurano Kumarinler (5)	
Furano Kumarinler (2)		Pyrano Kumarinler (6)	
Fenil Kumarinler (3)			
Bikumarinler (4)			

Kumarinlerin biyolojik etkileri arasında anti-mikrobiyal, antiviral, antioksidan, anti-alerjik, hepatoprotektif, antikanserojen, anti-trombotik, vazodilatatör, antitümoral, antineoplazik, anti-inflamatuvar ve antimetastatik özellikler ve asetilkolinesteraz ve anjiyotensin dönüştürücü enzimin inhibisyonu bulunmaktadır. Ayrıca, farmakolojik olarak aktif olan kumarin türevlerinin melanoma, prostat, kolon ve karaciğer kanseri hücre hatlarında antitümör aktivitesi ve düşük toksisiteye sahip olduğu bilinmektedir [33, 34, 36-40].

İnsanlarda, kumarinlerin kısa bir yarı ömrü vardır ve ana biyotransformasyon ürünü (%75) umbelliferon'dur. Umbelliferon veya 7-hidroksikumarin, kumarin ailesinin yaygın bir doğal ürünüdür (Şekil 1.13.a.). Havuç, kişniş ve melekotu gibi Apiaceae (Umbelliferae) familyasından ve fare kulağı gibi diğer ailelerden gelen bitkiler gibi birçok bilinen bitkide görülür. Umbelliferon sıcak suda hafif çözünürlüğe sahip olan, ancak etanolde yüksek çözünürlüğe sahip olan sarımsı beyaz kristal bir katıdır [33]. Umbelliferone veya 7-hidroksi kumarin, kumarin ailelerinin en önemli üyelerinden biridir. Umbelliferone ve onun metil türevleri Umbellifera bitki ailesinin bazılarında bulunabilir, ancak bu bileşiklerin ana kaynağı *Ferula galba* isimli bir bitkidir ve İran'ın Damavand ve Alborz bölgesinde geniş bir alanda bulunur [37].



Şekil 1. 13. a) Umbelliferon ve b) 4-Metil Umbelliferonun yapısı

Şekil 1. 13. b'de yapısı gösterilen 4-Metilumbelliferon (4-MU), modifiye edilmiş bir kumarin (7-hidroksi 4-metil kumarin), birçok ülkede yaygın olarak bir oral ilaç olarak kullanılmaktadır [39-42]. 4-MU, floresan özellikleriyle bilinir ve 380 nm'lik bir uyarılma dalga boyuna ve sudaki 454 nm'lik bir emisyon dalga boyuna sahiptir. pH 7.0' da renksizdir ve pH 7.5' te mavi bir floresan sergiler. Bu özelliklerin ışığında, çok deneysel ayarlarda pH-duyarlı floresan göstergesi olarak yaygın olarak kullanılmıştır. Ayrıca hemen hemen tüm biyolojik sıvı ve dokularda bulunan, disakkarit birimlerden oluşan lineer bir polisakkarit olan hiyalüronik asit (hiyalüronan, HA) [43] sentezini

inhibe etmek için farmakolojik araçlardan dikkat çeken bir tanesi olan 4-MU tümör büyümesi ve metastazını baskıladığı görülmüştür [42-44]. Örneğin bir çalışmada; melanomlu farelerde, 4-MU' un hepatik HA sentezini seçici olarak inhibe ettiği ve karaciğer metastazlarının inhibisyonu ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Araştırmacılar hücre yüzeyindeki HA oluşumunun tümör yayılımı için kritik olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ek olarak, meme ve prostat kanseri için 4-MU' un antitümoral etkileri bildirilmiştir. Bu nedenle, hasar görmüş karaciğerde ve dünyada en sık rastlanan kanser türlerinden birisi olan hepatosellüler kanser (karaciğerin kendi hücreleri olan hepatositlerden kaynaklanan bir primer karaciğer tümörü, HCC) hücrelerinde 4-MU ile HA sentezinin inhibisyonunun, tümör büyümesini ve fibrozis ilerlemesinin kontrol edilmesine yardımcı olacağı düşünülmektedir [42].

1.3. Polimerler

Doğada lif halinde bulunan yün, doğal ipek, pamuk ve keten türü polimerler giyim amacıyla insanlar tarafından ilk çağlardan beri kullanılmaktadır ve doğadaki en bol polimer olan selüloz (ağaçlar, bitkiler) insanların kullandığı ilk polimerler arasındadır. Aztekler gibi eski Güney Amerika uygarlıkları, doğal kauçuğu (hevea brasiliensis) elastik ve su geçirmez malzemeler yapımında kullanmışlar; hayvanların kabuklarını ve boynuzlarını biçimlendirerek değişik malzemeler yapmışlardır. Bu örnekler, belki de polimerlerin işlenmesine ve şekillendirilmesine yönelik ilk uygulamalardır [45].

Polimer kelimesi antik Yunancada “birçok” anlamına gelen poli ve “parça” anlamına gelen meros kelimelerinin türetilmesiyle ilk defa 1833 yılında İsveçli kimyacı Jöns Jakob Berzelius tarafından tanımlanmıştır. Polimer teriminin orijinal anlamı boyut ile ilgili herhangi bir çağrışım yapmamaktadır. Bu konuda da 1922 yılında Alman kimyacı Hermann Staudinger, bu terime “makromolekül” teriminin eklenmesinin gerekli olduğunu fark etti ve bu terimi “103’den fazla atom içeren büyük kovalent bağlı organik zincir molekülleri” olarak tanımladı [46].

Polimerlerin; hafif, ucuz, mekanik özellikleri çoğu kez yeterli, kolay şekillendirilebilen, değişik amaçlarla kullanıma uygun, dekoratif, kimyasal açıdan reaksiyona girmeyen ve korozyona uğramayan maddeler olması, yalnız kimyacıların değil; makine, kimya, tekstil, endüstri ve fizik mühendisliği gibi alanlarda

Çalışanların da ilgisini çeken materyaller olmasını sağlamaktadır. Polimer kimyasında karşılaşılan en önemli sorun, kk molekül kütleli maddelere yönelik kimyasal ve fiziksel temel teorilerin veya tekniklerin, büyük ve karmaşık yapıdaki polimer molekülleri üzerine uygulanmasındaki güçlüktür [45].

1.3.1. Bazı biyo-bozunur polimerler

Biyolojik olarak parçalanabilen polimerler, biyouyumluluk, biyo-bozunabilirlik ve geçirgenliklerinden dolayı biyomedikal alanların gelişimini desteklemiştir [47]. Doğal rn ilaç keşfindeki ilerlemeler, yapı destekli ilaç tasarımı, biyoteknolojik ve farmasötik ilerleme ile geçmiş yüzyıllarda yapılan araştırmalar, çeşitli güçlü terapötik grupların belirlenmesine yol açmıştır [48]. Terapötik moleküllerin kontrollü olarak verilmesine duyulan ihtiyaç polimerik partiküllerin biyo-bozunabilir hazneler olarak araştırılmasına sebep olmuştur. Bundan dolayı polimerik partiküller belirli bir oranda bozunabilen şekilde tasarlanmış böylece içerdikleri molekülleri hedef bölgeye özgü sürekli dağıtım için serbest bırakılmışlardır [49]. Polimer bazlı ilaç taşıyıcı sistemler, yeni ve etkili bir şekilde hedeflenen etkinliği arttırmak için pek çok yol sağlamıştır. Bu açıdan, biyolojik olarak parçalanabilen polimerler, metabolik süreçler tarafından vücuttan dışarıya polimer metabolitlerinin ortadan kaldırılmasındaki başlıca avantajından dolayı birincil ilgi odağıdır [48]. Bu yaklaşım, potansiyel olarak büyük hap (bolus) uygulamasının sınırlamalarının giderilmesinde ve son yıllarda, özellikle tedavi terapileri, hormonal tedaviler, astım iletimi ve doku mühendisliği alanlarında, terapötik etki için uyarlanmış ve çok moleküllü uygulama gerektiren çok araştırma konusuna dikkat çekmiştir [48, 49].

şu anda, ilaç dağıtım alanında kullanılan en yaygın sentetik biyo-bozunabilir polimer, poli (laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) 'dır. Bu alifatik polyester gıda ve ilaç uygulaması (FDA) tarafından onaylanmıştır ve birçok tıbbi cihazda (dikiş ipi, aşı, protez gibi) ve ilaç dağıtım cihazlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. PLGA'nın esas olarak hidroliz yoluyla bozunması, onu hücrelerin varlığında enzimatik olarak aktif olarak parçalanan fibrin ve kollajen gibi doğal biyobozunur materyallerden ayırır. Bozunmadan (laktik ve glikolik asit) kaynaklanan doğal ürünler daha sonra metabolik yollarla temizlenir. Ancak PLGA' nın hidroliz yoluyla bozulması, dokuların iltihaplanmasına neden olabilecek asidik türlerin oluşumuyla sonuçlanır ve biyoaktif

molekülleri kapsüllüken uzun süreli kararlılık için problemler oluşturur. Polilaktitler (PLA) ise, PLGA' lara benzer özelliklere sahiptir, ancak daha yavaş bir bozunmadan sorumlu olan daha kristal bir yapı sağlarlar [49].

Biyolojik olarak parçalanabilen bir polimer olarak, sentetik alifatik bir polyester olan poli (ϵ -kaprolakton) (PCL) ilaç dağıtımı için ilginç bir adaydır [47-49]. Geniş bir ilaç yelpazesi ile uyumu, formülasyon matrisinde muntazam bir ilaç dağılımı sağlar ve uzun süreli bozunumu, birkaç ay kadar ilaç salınımını kolaylaştırır [48]. PLGA ve PLA ile karşılaştırıldığında PCL, yaklaşık 60 °C erime sıcaklığına ve üstün viskoelastik özellikler ve kolay şekillendirilebilirlik sağlayan -60 °C civarında bir camsı geçiş sıcaklığına (PLGA / PLA için 40-65 °C'ye kıyasla) sahip bir yarı kristaldir [49]. Doğada toksik değildir [49, 50]. Moleküler ağırlığına bağımlı yüzey hidrofobikliği ve PCL' nin kristallik derecesi de rastgele enzimatik olmayan parçalanma ve enzimatik parçalanma gibi iki farklı fazda daha yavaş biyo-bozunmanın nedenleridir [48]. PCL aynı zamanda FDA onaylıdır ve küçük ilaç molekülleri için oldukça geçirgen olduğundan çeşitli ilaçlar PCL mikrokürelerine ve nanokürelerine kapsüllenmiştir [49]. PCL' nin çok yönlülüğü, onun fiziksel, kimyasal ve mekanik özelliklerinin kopolimerizasyon veya diğer birçok polimerler ile verimli bir şekilde modifiye edilmesine izin vermesidir [47, 48]. Kristallığı ve düşük ester konsantrasyonu nedeniyle PCL, PLGA bazlı polimerlere kıyasla bozulma sırasında daha az asidik bir ortamın avantajını sunar. Bununla birlikte, PCL' nin yüksek hidrofobikliği, peptitler, enzimler ve diğer proteinler gibi hidrofilik maddelerin kapsüllenmesi için bir endişe olmayı sürdürmektedir [49].

Biyo-bozunabilir poliesterler ilaç salınımı için potansiyel matrisler olarak son yıllarda büyük ilgi oluşturmuş olsalar da özellikle yavaş bozunma ve hidrofobiklik (PCL için) ve asitli ortam üretimi (PLGA ve PLA için), olası yüklü ilaç kararsızlığına, agregasyonuna ve yapısal değişikliklere yol açması ile ilgili genel endişeleri korumaya devam etmektedir. Fonksiyonel grupların dahil edilmesi, bu polimerlere ayarlanabilir kristalinite ve artırılmış hidrofiliklik sağlayabilir. Biyoaktif molekülleri içeren polimerik parçacıkların büyüklüğü, terapötik yeteneklerini önemli ölçüde etkiler. Örneğin, salım oranı parçacıkların daha büyük bir yüzey-hacim oranı ile artar, bu yüzey difüzyonuna ve bozunmasına bağlıdır. Bu nedenle, salınım özelliklerinin uyarlanması için boyut kontrolü önemlidir [49].

1.3.2. Steroid içeren polimerler

Steroidler, çeşitli biyolojik aktivitelere sahip oldukları için hem dahili hem de harici ilaç olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar steroid ilaçlar güçlü fizyolojik aktiviteye sahip olsa da güçlü yan etkiler gösterirler. Bu nedenle, terapötik tedavide, belirli bir steroidin sürekli bir şekilde ancak kesin olarak kontrollü yavaş salınımla sağlanması kritik öneme sahiptir. Antibiyotikler, anti-inflamatuvarlar ve steroid hormonları gibi biyoaktif maddelerin salınımını veya verilmesini kontrol etmek için, polimerler sıklıkla bir oran kontrol edici matris olarak kullanılmaktadır [51].

Buntner, Brannon-Peppas ve arkadaşları, progesteron veya β -estradiol'ün fiziksel olarak kapsüllendiği laktit temelli ko-polimerler bildirmişlerdir. Biyolojik olarak yavaş yavaş bozulduğu için, hormon polimer matrisinden salınır. Bununla birlikte, matris partiküllerinin yüzeyine fiziksel olarak bağlı ilaç moleküllerinin varlığına atfedilen, yüksek bir ilk salınma oranı genellikle gözlenir [51].

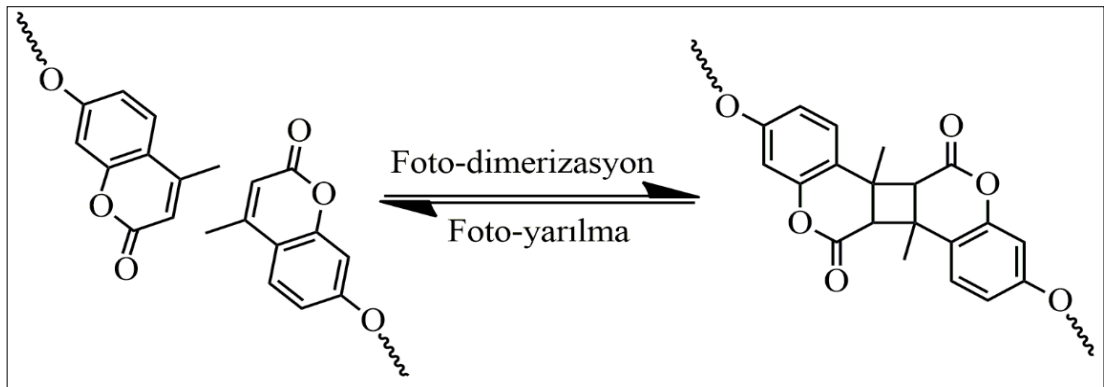
Yakın zamanda Erdağı ve arkadaşları, ROP ve “klik” kimya tekniklerinin kombinasyonu ile α -kolesterol ve ω -piren fonksiyonel gruplarını içeren yeni heterobifonksiyonel PCL polimerlerinin sentezi bildirmiştir. Piren-fonksiyonellendirilmiş kolesterol içeren farkı PCL molekül ağırlıklarına sahip polimerlerin, termal, floresans ve sıvı kristal davranışlarını karşılaştırılmıştır [47].

Mallia, Ikeda, Kasi ve Zhu grupları gibi dünyadaki birçok araştırma grubu, kolesterol türevleri üzerinde çok sayıda araştırma yapmış ve polimerlerin kendiliğinden toplanma işlemlerinde birçok özel fonksiyon gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, nadiren de olsa kolesterolün (C5=C6) üzerinde yapılan değişiklikler bildirilmiştir. Yun-Long Yu ve Jun-Hua Zhang ise kolesteroldeki bu çift bağ ile ilgili yeni türevler bildirilmiştir ve ara parça içeren veya içermeyen yeni bir kolesterol yan zincir türevlerini sentezlemek için kolay bir yöntem kullanmışlardır. Sentez yöntemi, ayırt edici kolesterol yan zincir türevlerini üretmede yenidir ve mükemmel özelliklere sahip daha fazla kolesterol türevi elde etmek için yeni bir yol açacaktır [13].

1.3.3. Kumarin içeren polimerler

Kendilerine uygulanan hasarı otonom bir şekilde tamir edebilen kendiliğinden iyileşen polimerler, malzeme kimyası ve mühendisliğindeki son gelişmelerin ön saflarındadır. Bazıları yüzey teması ile kendi kendine geri dönebilir, ancak çoğu ısı veya ışık gibi farklı dış etken maddelere ihtiyaç duyar. Örneğin, ısıtma ile elastomerik polimerlerde Diels-Alder reaksiyonu gerçekleşebilir. Işık ise, antrasen, kumarin veya sinnamik asit türevleri gibi ışığa duyarlı materyallerde reaksiyon üretmek için kullanılır. Bu ışığa duyarlı malzemeler şekil hafızalı polimerlerde, hidrojellerde, yüzey desenlerinde, ilaç salımlarında ve göz içi lenslerinde kullanılmıştır. Oda sıcaklığında kendiliğinden iyileşme, çatlak yüzeylerinin, ışınlama altında yeni kimyasal bağlar oluşturmak üzere tepkimeye girebilen reaktif kısımlar içeriyorsa, hasara karşı ışığa maruz kalma ile sağlanabilir. Bu foto-reaktif gruplar, genellikle sınırlı bir içerik anlamına gelen istenen özelliklerden ödün vermeden polimer yapısının bir parçası olmalıdır [50].

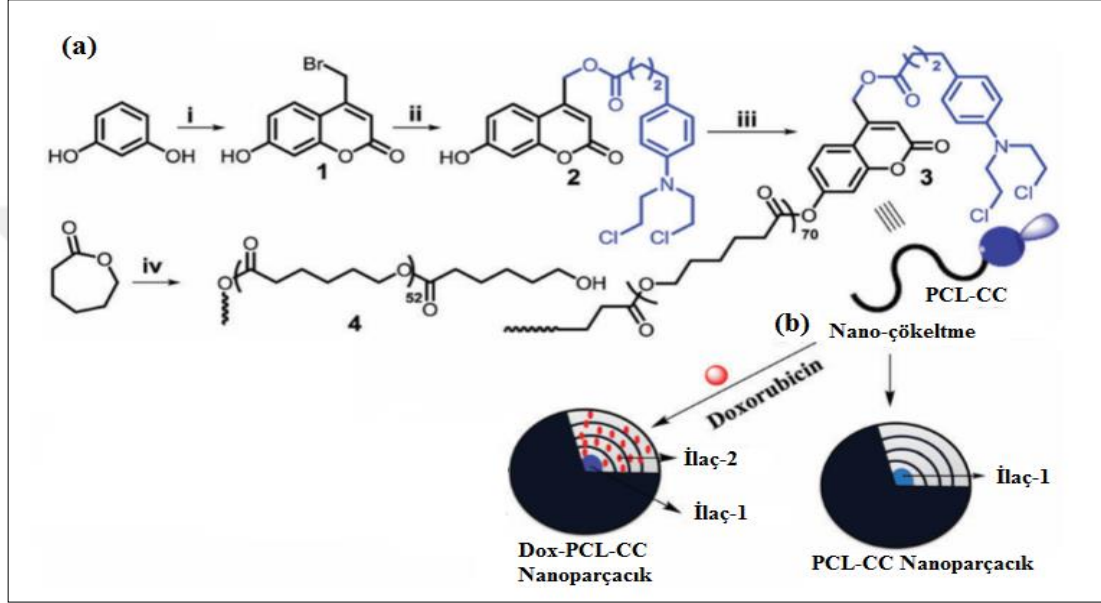
Kumarin molekülleri geri dönüşümlü foto-indüklenmiş reaksiyonlara uğrayabilir. Bu nedenle, 365 nm' de ışımaya tabi tutulduğunda bir siklobütan halkasının oluşmasını sağlayacak bir siklo-katılma reaksiyonu gerçekleşir ve 254 nm' de ışınlandığında, bir foto-yarılma tepkimesi orijinal kumarin yapılarını meydana getirir (Şekil 1.14.). Kumarin monomerleri, polieterler, poli(met)akrilatlar, poliesterler ve poliüretanlar dâhil olmak üzere farklı tipteki polimerlerin omurgasına dahil edilmiştir [50].



Şekil 1. 14. Kumarin moleküllerinin foto-dimerizasyon/foto-yarılma tepkimeleri

Çift ilaç gönderimi, tümör büyümesinin baskılanması için ümit verici bir strateji sağlar, çünkü her ilaç, farklı hücrelerde kanser hücrelerinin apoptozunu indükleyebilir. Son zamanlardaki raporlar, çeşitli ilaç kombinasyonlarının, tümörleri tamamen yok

etmek için kanser hücrelerinde apoptoza neden olabileceğini belirtmiştir. Polimerik miseller, polimerik fırçalar, dendrimerler, nanojenler ve lipozomlar gibi nanomoleküller, ikili ilaç verme için kapsamlı olarak araştırılmıştır, ancak şu anda mevcut olan sistemlerin klinik terapötik etkileri, tümör yok etmede etkileyici değildir. Son zamanlarda, kanser heterojenitesi (mikroçevre), yüksek terapötik etkinliğe kritik bir kapı olarak kabul edildi [52].



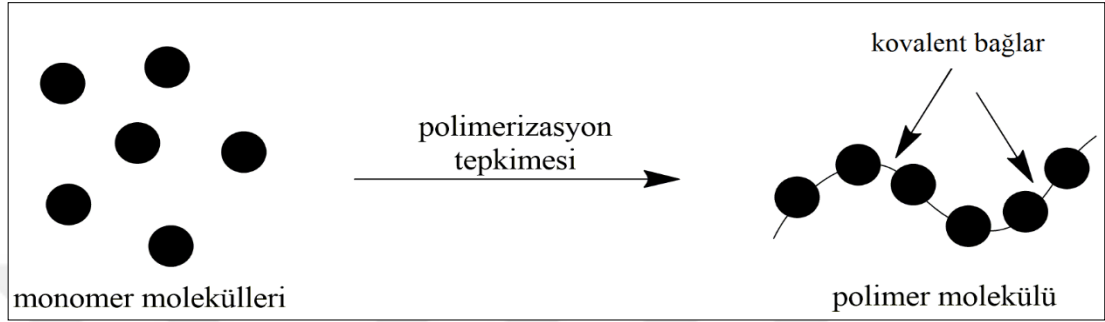
Şekil 1. 15. a) PCL-CC ve PCL konjugatlarının sentezi ve b) Dox-PCL-CC ve PCL-CC nanoparçacıklarının sentezi

S. Karthik ve arkadaşları, çift ilaç gönderimi için umut vadeden bir çalışma olarak polikaprolakton kumarin klorambüsil'i (PCL-CC), Şekil 1.15'de gösterilen bir dizi kimyasal reaksiyonun ardından sentezlemişleridir. Burada ilaç-1 (klorambüsil, Cbl), polimere kovalent olarak bağlanır ve ilaç-2 (Doksorubisin, Dox), kontrollü-ilâç ilaç salımı elde etmek için nanopartiküllerin hidrofobik çekirdeği içinde kapsüllenmiştir. Bu çoklu ilaç (Dox ve Cbl) uygulama sisteminin potansiyel in vitro terapötik etkinliği HeLa hücrelerine karşı değerlendirilmiştir [52].

1.3.4. Polimerizasyon teknikleri

Polimerleri; zincirlerinin fiziksel biçimlerine bakılarak doğrusal, dallanmış ve çapraz bağlı polimerler; sentez tepkimelerinin mekanizmasına göre basamaklı ve katılma polimerleri; mol kütlelerinin büyüklüğüne göre yüksek ve düşük polimerler; ısı karşısındaki davranışına göre termoplastikler ve termosetler; kaynaklarına göre doğal,

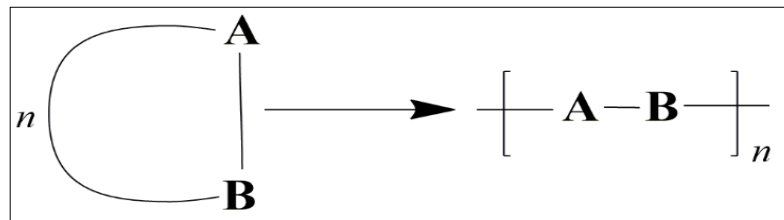
yarı-sentetik ve sentetik polimerler şeklinde değişik açılardan gruplandırmak mümkündür. Ayrıca polimerler, polimerlerin ana zincirini oluşturan atomların türü açısından organik ve anorganik polimerler başlıkları altında da incelenmektedir. En basit haliyle bir polimer molekülü, monomer moleküllerinin polimerizasyon tepkimeleriyle meydana gelmektedir [45] (Şekil 1.16).



Şekil 1. 16. Polimerizasyon tepkimeleriyle bir polimer molekülünün oluşumunun genel gösterimi

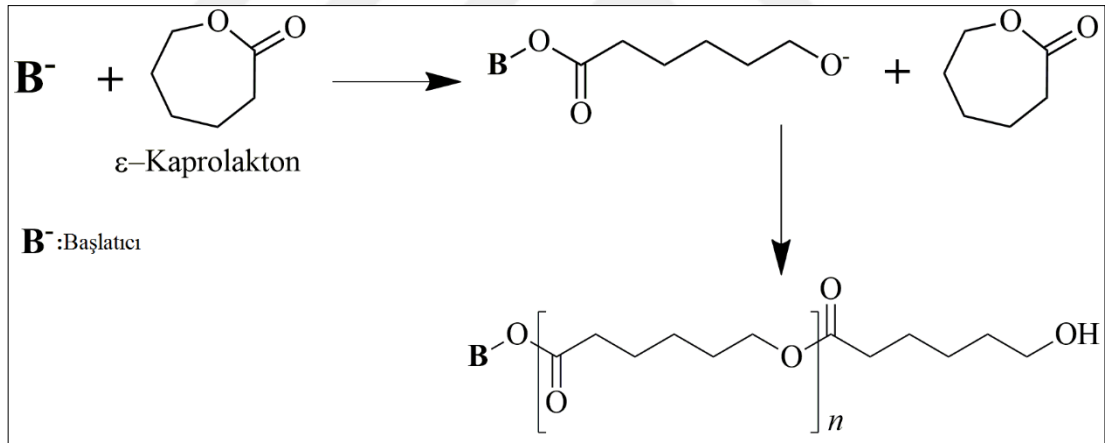
Polimerleşmeye yatkın kimyasal maddeler genel işleyiş mekanizmaları açısından basamaklı polimerizasyon ya da katılma polimerizasyonu mekanizmalarından birisini izleyerek polimer zincirine katılır ve zincirin büyümesini sağlarlar. Bu iki temel mekanizmadan basamaklı polimerler; kondensasyon, Micheal katılması, Friedel-Crafts, Diels-Alder katılması, üretan oluşumu türü organik tepkimelerle meydana gelirken, katılma polimerizasyonunda ise monomer molekülleri, büyüekte olan polimer zincirlerine birer birer ve hızla katılırlar. Ayrıca koordinasyon, halka-açılma, grup transferi, olefin metatez, atom transfer polimerizasyonu ve siklopolimerizasyon teknikleri de polimer eldesinde kullanılmaktadır [45].

Doymuş halkalı eterler, halkalı esterler (laktonlar), halkalı amitler (laktamlar) ve halkalı aminler (iminler) gibi halkalı bileşiklerin polimerizasyonunda ise halka açılma polimerizasyonu kullanılmaktadır. Halka-açılma polimerizasyonu (ring opening polymerization, ROP) Şekil 1.17’da verilen genel tepkime üzerinden ilerler [45, 53].



Şekil 1. 17. Halka-açılma polimerizasyonu genel tepkimesi

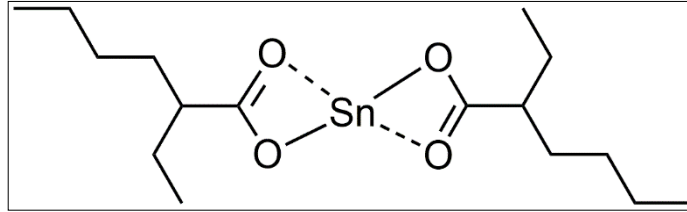
Geçtiğimiz yıllarda, alifatik polyesterlerin gelişimine, başlangıçta cerrahi dikişler, ilaç taşıyıcı sistemler, biyolojik olarak parçalanabilen filmler ve ilgili uygulamalar için biyomateryaller ve daha yakın zamanlarda yenilenebilir kaynaklardan geliştirilen malzemeler için önemli çabalar sarf edilmiştir [54]. Laktonlar, laktitler ve glikolidlerin halka-açılma polimerizasyonunda (ROP) bu zaman zarfında dikkat çeken en önemli başarılarından biri, alkoller, oksitler, aminler, karboksilatlar ve alkoksitler gibi birçok organometalik bileşiğin poliesterlerin kontrollü sentezi için etkili başlatıcılar olduğunun keşfidir [45, 54]. Laktonlar ve laktitlerin halka açılma polimerizasyonu (ROP) ile hazırlanan alifatik polyesterler, iyi mekanik özelliklere, hidrolize edilebilirliğe ve biyouyumluluğa sahip olan çok yönlü polimerlerdir [55]. Halkalı ester olan laktonlar,, anyonik ve katyonik katalizörlerle polyesterler verecek şekilde polimerleşirler [45]. Lakton sınıfının önemli bir üyesi olan ϵ -kaprolakton yedi üyeli halkalı bir esterdir ve Şekil 1.18'de ϵ -kaprolakton'un halka-açılma polimerizasyonu ile poli(ϵ -kaprolakton)a (PCL) dönüşü gösterilmektedir [53-57].



Şekil 1. 18. ϵ -kaprolaktonun halka açılma polimerizasyonu ile poli (ϵ -kaprolakton) oluşumu

Polimerizasyonda anyonik katalizörler olarak alkoksit iyonları, hidroksitler, metal oksitler ve bazı organometalik bileşikler; katyonik katalizör olarak Lewis asitleri ve protonik asitler kullanılabilir [45]. Bir Lewis asidi [58] olarak kalay oktoat [kalay (II) bis(2-etil heksanoat), $Sn(Oct)_2$] muhtemelen siklik esterlerin polimerleştirilmesinde en çok kullanılan katalizördür [59, 60]. Çoğu alifatik polyesterler kalay bazlı katalizörlerden hazırlanır ve $[Sn(Oct)_2]$ en etkili ve çok yönlü olanlardan biri olarak kanıtlanmıştır. $[Sn(Oct)_2]$, ticari olarak temin edilebilir, kullanımı kolay ve genel organik çözücüler ve halkalı ester monomerlerinde çözünür. $[Sn(Oct)_2]$ katalizörü,

alkol gibi bir nükleofilik bileşikle uyum halinde kullanılmalıdır [54, 59]. $[\text{Sn}(\text{Oct})_2]$, yüksek etkinliği ve düşük toksisitesi nedeniyle halka-açılma polimerizasyonunda en çok kullanılan katalizördür [60]. Şekil 1.19’de kalay (II) 2-etilhekzanoat’ın yapısı gösterilmiştir.



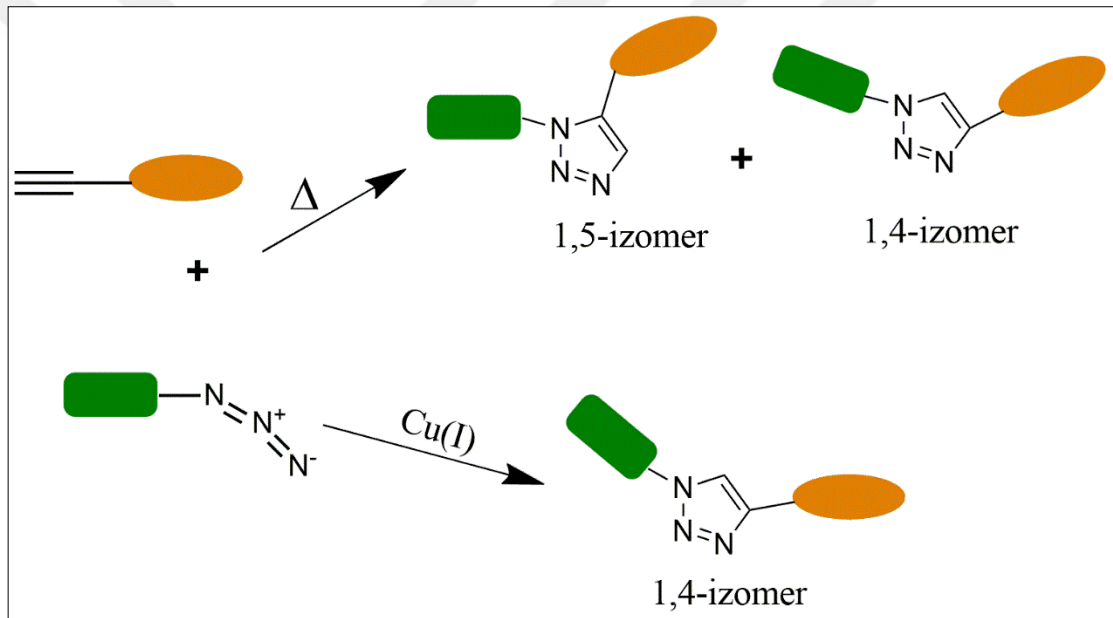
Şekil 1. 19. Kalay (II) 2-etilhekzanoat, $[\text{Sn}(\text{Oct})_2]$

$[\text{Sn}(\text{Oct})_2]$ katalizörü genellikle sadece yüksek sıcaklıklarda aktiftir, bu da moleküler ağırlık dağılımının beklenen genişlemesi ile birlikte bazı moleküller arası ve molekül içi trans esterleşmeye yol açar. Bununla birlikte, fonksiyonel polyesterler, blok ve aşırı kopolimerleri, hiper-dallı, dendrigraft ve dendrimer benzeri yıldız polimerler, makrosikler ve yıldız şeklindeki makromoleküller dahil olmak üzere yeni makromoleküler mimarilerde kayda değer gelişmeler kalay bazlı katalizör ile gerçekleştirilmiştir [54].

1.4. “Klik” Kimyası Hakkında Genel Bilgiler

1960' larda Huisgen tarafından öncülük edilen, asetilenler ve azidler arasındaki 1,3-dipolar siklo-katılma reaksiyonu, Sharpless ve arkadaşları tarafından “klik kimyası” kavramı geliştirildiğinde, tekrar gündeme gelmiştir. Bu yaklaşım, daha küçük birimlerin birleştirilmesine dayanarak, doğa tarafından maddelerin üretilmesi için kullanılan yaklaşımı taklit eder. Bu kavram modüler, kapsamı geniş, stereospesifik ve yüksek verim veren reaksiyonlardan yararlanır ve yeni yararlı bileşiklere etkili bir şekilde erişmek için reaktif olmayan yan ürünler üretir. Dahası, tamamen “klik” için süreç, hazır mevcut başlangıç malzemeleri ve reaktifler, kolay uzaklaştırılabilir bir çözücünün kullanılması gibi, basit reaksiyon koşullarını içermelidir. İlk olarak, klasik Huisgen 1,3-dipolar siklokatılma yukarıdaki tanıma uymamaktadır, ancak önce Medal ve daha sonra Sharpless tarafından reaksiyonu katalize eden bakır (I) tuzlarının keşfi, 1,4 ve 1,5- stereoizomerlerin bir karışımına yol açan sert koşullar altında bir reaksiyondan, çok kısa reaksiyon sürelerinde oda sıcaklığında gerçekleştirilebilen bir

stereoselektif reaksiyona evrim geçirmesine izin verdi. Bakır katalizli alkin-azid siklokatılma (CuAAC) reaksiyonu, yukardaki tanıma çok iyi uymaktadır ve “klik kimyası”nın kendisiyle neredeyse eşanlamlı hale gelmiştir [61-63]. Keşfinden beri, bakır katalizli azid-alkin siklokatılma (CuAAC) reaksiyonunun, geleneksel organik sentezden gelişmiş materyallere kadar değişen farklı amaçlar için yararlı olduğu belirtilmiştir [64]. Şekil 1.20’de Huisgen reaksiyonunun Cu (I) katalizli ve ısı ile gerçekleşen tepkimesi gösterilmiştir. Cu (I) ile katalize edilen Huisgen "klik" reaksiyonu, 1,4-triazolün ayrıcalıklı oluşumuyla sonuçlanırken, ısısal olarak başlatılan Huisgen halkalaşması genellikle yaklaşık 1:1'lik 1,4- ve 1,5-triazol stereoizomer karışımı ile sonuçlanır.



Şekil 1. 20. Cu (I) ile katalizli ve ısı ile gerçekleşen Huisgen reaksiyonu

Yüksek kimyasal kararlılık, güçlü dipol moment, hetero-aromatik karakter gibi farklı avantajlı özellikler ve hidrojen bağı için donör ve akseptör olma yeteneği, 1,2,3-triazol halkasının, moleküller ve iyonlarla verimli bir şekilde etkileşime girmesini sağlamıştır. Daha büyük bir dipol moment (5 D) olan amid grubunun bir vekili olan 1,2,3-triazol halkası, anyonlarla etkileşim için polarize C-H bağı sağlar ve dolayısıyla anyon-bağlayıcı bir konakçıyı tasarlamada kullanımı önemlidir. Omurgadaki azot atomlarının varlığı nedeniyle, triazol halkası katyon bağlanmasında da mükemmeldir. Böylece, bu işlevselliğin birkaç yapısal çerçeveye bütünleşmesi, supramoleküler kimyada iyonik analitlerin algılanması veya saptanmasında ilgi konusu olmuştur [64].

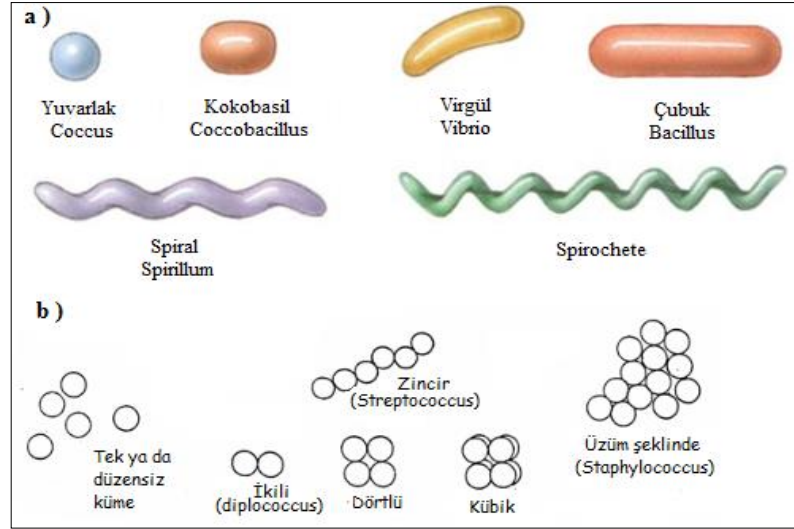
1.5. Antimikrobiyal Özellik

1.5.1. Mikroorganizmalar

Bakterilerin yaşamın başlamasından daha uzun bir süredir dünyada var oldukları bilinmektedir. Hava, toprak, su ile canlı dokularında yaşarlar ve biyolojik olarak hayatın devam etmesi için çok önemlidirler. Bazı bakteri türleri hastalıklara neden olabilirler. Patojen mikroorganizmalar tarafından bulaşan enfeksiyonlar birçok alanda büyük endişe kaynağıdır. Bulaşıcı hastalıklar, dünyadaki tüm diğer nedenlerden daha fazla insanı öldürdüğü bilinmektedir [65, 66]

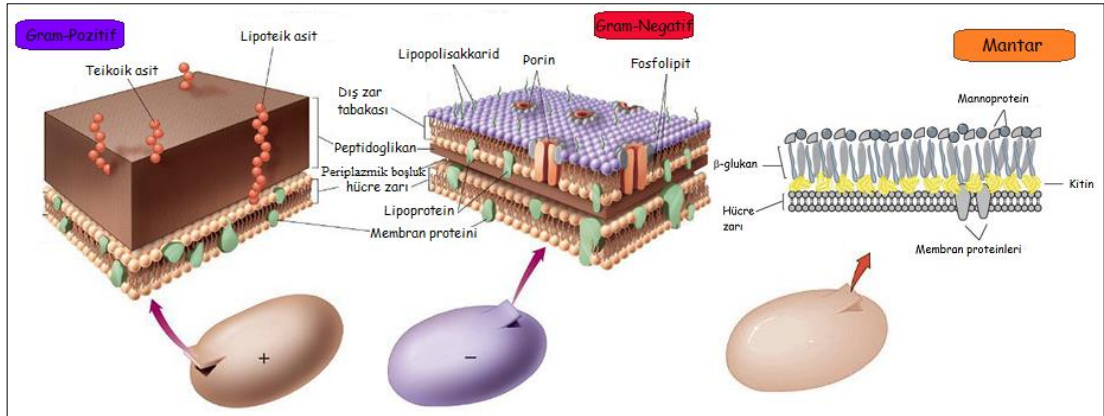
Bakteriler tek hücreli prokaryotik mikroorganizmalardır. Prokaryotlar zarflı bir çekirdek yerine bir nükleoide sahiptir ve membrana bağlı sitoplazmik organellerden yoksundur. Prokaryotlardaki plazma zarı, ökaryotlarda membranöz organellerin gerçekleştirdiği fonksiyonların çoğunu yerine getirir. Organeller ökaryot hücrelerin prokaryot hücrelerden daha fazla işlev yapabilmesini sağlar [67].

Bakterilerin karakteristik şekilleri vardır (çubuk (Basillus), yuvarlak (Coccus), spiral (Spirillum), virgül (Vibrio) vb.) ve genellikle karakteristik kümeler (çiftler, zincirler, kümeler vb.) oluşturarak büyürler (Şekil 1.21.). Bu özellikler genellikle bir cins için tipiktir ve teşhis açısından yararlıdır. Mikroskopik görünüm bu nedenle sınıflandırma ve teşhis açısından değerlidir. Elektron mikroskopunun daha yüksek çözme gücü, sadece bir bakteri hücresinin tipik şeklini büyütmekle kalmaz, aynı zamanda prokaryotik organizasyonunu da net bir şekilde çözer. Bakteri hücresinin yüzey tabakaları, ışık mikroskobu ve boyama; ince kesitli elektron mikroskobu, freeze-fractured elektron mikroskobu, negatif boyanmış hücreler ve hücrenin tek tek morfolojik bileşenlerinin izolasyonu ve biyokimyasal karakterizasyonu gibi çeşitli tekniklerle tanımlanmıştır [66, 67].



Şekil 1. 21. a) Bakterin sahip olduğu şekiller ve b) çoğalma sırasında tercih ettiği bazı kümeleşmeler

Gram boyası bakterileri Gram-pozitif ve Gram-negatif gruplara ayırır; ancak birkaç organizma sürekli olarak Gram-değişkenidir. Gram-pozitif ve Gram-negatif organizmalar plazma membranı dışındaki yapıların organizasyonunda büyük ölçüde farklılık gösterir. Bazı bakteriler, bakteri hücresinin en dış tabakasını oluşturan ve onu nispeten kalın bir viskoz jel tabakası ile çevreleyen kapsüller oluşturur. Kapsülün altında Gram-negatif organizmalarda bu yapılar hücre zarfını oluştururken Gram-pozitif organizmalarda hücre duvarı olarak adlandırılır. Gram boyası ile boyandığında mavi-mor renk veren bakterilere gram-pozitif, pembe-kırmızı renk veren bakterilere ise gram-negatif bakteriler denir. Farklı renklerin ortaya çıkması, hücre çeperinin özelliklerinden kaynaklanır [66-68]. Şekil 1.22’de gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerin hücre duvarlarının yapısı ve mantarların hücre duvarı yapısı gösterilmiştir.



Şekil 1. 22. Gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerin ve mantarların hücre duvarı yapısı

Genellikle mantar olarak kabul edilen organizmalar çok karmaşık ve çeşitlidir. Basit morfoloji, yararlı fosil kayıtlarının olmaması ve mantar çeşitliliği bu alanda ilerlemenin önündeki başlıca engeller olmuştur. Daha yüksek fungal taksonlar arasındaki filogenetik ilişkiler, esas olarak fosil kanıtlarının yetersizliği nedeniyle belirsizliğini korumaktadır ve çok fazla tartışma kaynağı olmaya devam etmektedir. Mantarlar kendi içinde, üç filumda ve 15 düzende (Pneumocystidales, Saccharomycetales, Dothideales, Sordariales, Onygenales, Eurotiales, Hipoklor, Ophiostomatales, Microascales, Tremellales, Poriales, Stereales, Agaricales, Schizophyllales ve Ustilaginales) dağıtılırlar. Mantarların sınıflandırılması ve tanımlanması, bakteriler veya virüsler gibi diğer önemli patojenlerin aksine, esas olarak morfolojik kriterlere dayanır. Tıbbi önemi olan mantarlar mikroskopiktir ve çok sayıda tür insan enfeksiyonlarına neden olduğu için morfolojilerinin incelenmesi büyük öneme sahiptir [69].

1.5.2. Çalışılan mikroorganizmalar ve özellikleri

Staphylococcus aureus kok şeklinde gram pozitif bir bakteridir. Ciltte ve yumuşak dokuda yayılan ve hastalığa neden olan enfeksiyonlara neden olan yaygın bir ot-patojenik bakteri olarak kabul edilmektedir. Açık yaralarda gözükmemektedir. *S.aureus* enfeksiyonunun patofizyolojisi, sıcak ve nemli bölgelerde bakterilerin büyümeye ve bölünmeye elverişli bir durumun bulunmasına bağlıdır [67, 70].

Staphylococcus epidermidis, insan derisinin bir parçası olan gram-pozitif bir bakteridir ve negatif bir kokustur. Hücre duvarını teikoik asit, polimerize gliserol, glukoz ve N-asetil glukozamin oluşturur. *S. epidermidis*, özellikle *S. aureus* gibi zararlı bakterilerin büyümesini kontrol ederek, insan epitelyal yüzeyleri üzerindeki mikroflorayı dengelemede yararlı bir role sahiptir [71, 72].

Staphylococcus faecalis, laktik asit bakterisi grubuna ait gram pozitif bir bakteridir. *Streptococcus* bakterileri, tek bir eksen boyunca bir bölünme olan hücresel bölünme tipleri nedeniyle çiftler veya zincirler halinde büyürler. *Streptococcus faecalis*, *Enterococcus faecalis* olarak yeniden sınıflandırılmıştır. *Streptococcus faecalis*, ince bağırsakların yukarıdan aşağı kısmına kadar bölgede bulunur. Proliferasyonda, zararlı bakterilerin büyümesinin inhibisyonu ile laktik asit verir [73].

Escherichia coli mikroskop altında küçük bir kuyruğu olan bir çubuk gibi şekillendirilmiş gram-negatif bir bakteridir. Doğada yaygın olarak dağıtılmaktadır. *Escherichia coli* (*E. coli*) normal bağırsak florasının bir parçasıdır. Bazı suşlar patojeniktir ve gastroenterit, menenjit ve yara enfeksiyonlarına neden olabilir. Bazı *E. coli* serotipleri, kan lekeli diyare veya hemolitik üremik sendromla sonuçlanan toksinler üretebilir. *Escherichia coli*, akut idrar yolu enfeksiyonlarının ve idrar yolu sepsisinin en sık nedenidir [74].

Candida albicans en yaygın insan fungal patojendir. Hücre duvarının ana bileşenleri, yapısal sertlik ve mannopteinler ile ilişkili olan glukan ve kitindir. Normal olarak zararsız bir ortakçı bir organizmadır. Bununla birlikte, bazı immünolojik olarak zayıf ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler için fırsatçı bir patojendir. AIDS hastalarında kadınlarda vajinit ve oral-agleal pamukçuk gibi ağırlı mukozal enfeksiyonlardan sorumludur [75, 76].

1.5.3. Antimikrobiyal özelliğın tespiti

Bitki kaynaklı maddeler, çok yönlü uygulamalarından dolayı son zamanlarda büyük ilgi görmüştür. Tıbbi bitkiler, geleneksel ilaç sistemlerinin, modern ilaçların, gıda takviyelerinin, farmasötik ara ürünlerin ve sentetik ilaçların kimyasal varlıklarının en zengin biyo-kaynağıdır. Aynı durum bitki terapötik ajanları için de geçerlidir. Bitki özütlerinin ayrıntılı biyolojik değeriendirme, etkinlik ve güvenliğini sağlamak hayati öneme sahiptir. Antimikrobiyal özelliklerinden dolayı birçok bitki kullanılmıştır ve bitkilerin antimikrobiyal özellikleri dünya çapında birçok araştırmacı tarafından araştırılmıştır. Araştırmacılar tarafından kullanılan çeşitli antimikrobiyal duyarlılık testi (Antimicrobial Susceptibility Test, AST) yöntemleri vardır ve bunlar elde edilen sonuçlarda farklılıklara yol açabilir. AST, birçok bilim dalında temel bir tekniktir. AST yöntemleri, antimikrobiyal aktivite için bitki özütlerinin taranmasında kullanılır, ancak minimum inhibisyon konsantrasyonunu (MIC) belirleyerek, enfeksiyonlarla mücadelede bir antimikrobiyalın yararlılığını belirlemek için büyük ölçüde kullanılmaktadır. AST standart testleri, uygun bir şekilde difüzyon ve seyreltme yöntemlerine ayrılabilir. Yaygın difüzyon testleri agar kuyu difüzyonu, agar disk difüzyonu ve biyoototografyi içerirken, seyreltme yöntemleri agar dilüsyonu ve broth mikro/makro dilüsyonu içerir [77].

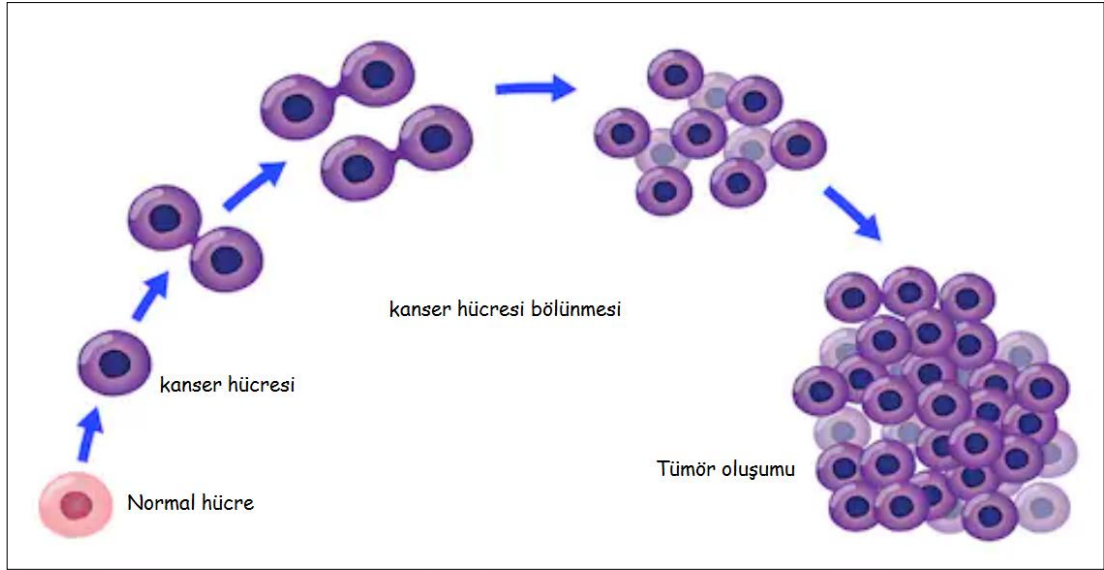
1.5.3.1. Disk difüzyon yöntemi

Agar difüzyon teknikleri, teknikte sınırlamalar olmasına rağmen, antimikrobiyal aktivite için bitki özütlerinin tayininde yaygın olarak kullanılmaktadır. Disk difüzyon yöntemi, tanımlama için uygun bir yöntemdir ancak biyoaktivite miktarının belirlenmesinde etkili değildir. Bu difüzyon teknikleri genellikle bakterisidal ve bakteriyostatik etkileri ayırt etmez. MIC belirlenemez ve diske yapışan özüt miktarı nicel olarak belirlenmediğinden genellikle ön tarama için kullanılır [77].

Bu yöntemde, belirlenen konsantrasyonda filtre ile sterilize edilmiş bitki özütü ile doymuş 6 mm steril kâğıt diskler, uygun bir katı agar ortamının yüzeyine yerleştirilir. Triptik soy besi yeri veya Nutrient besiyeri bazı araştırmacılar tarafından kullanılmış olmasına rağmen Muller Hinton genellikle tercih edilir. Difüzyon plakalarını inoküle edebilmesi için önceden aşılaman test organizmasının inokulum boyutu 1×10^{-8} cfu/mL olacak şekilde ayarlanır. Kâğıt diskler aşılannmış plakalara yerleştirilir. Plakalar daha sonra 37 °C’de bakteriler için 24 saat ve mantarlar için 48 saat inkübe edilir. Daha sonra, inhibisyon bölge çapları ölçülür [77].

1.6. Kanser

Kanser, vücudun diğer bölgelerine yayılma potansiyeli olan anormal hücre büyümesini içeren bir hastalıktır. Kanser hücrelerinin anormal davranışı, genetik mutasyonlardan ve değiştirilmiş gen ifadesi şekillerinden kaynaklanır. Genler, kanserin yayılmasında değil, birincil tümör oluşumundaki rolleri temelinde tanımlanmıştır. Kanserin kaynak dokusundan yayılması ve diğer organlardaki büyümesi, hastalığın en hayati tehlikesi olan yönüdür. Bu sürece metastaz denir ve kanser hücrelerinin köken dokularının dışında ayakta kalması ve çoğalması anlamına gelmektedir [78]. Şekil 1.23’de sağlıklı bir hücreden tümör oluşumuna giden süreç şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1. 23. Kanser hücresinin oluşum süreci

Meme kanseri, moleküler düzeyde karmaşık ve heterojen bir hastalıktır. Erken tanı ve tedavilerde iyileşmeye rağmen olguların sadece %70'inde tedavi etkilidir. Memeli epitelyumda iki ana tip farklılaşmış hücre ayırt edilebilir [79]. Meme kanseri hakkındaki bilginin önemli bir kısmı, meme kanseri hücresi (breast cancer cell, BCC) çizgileri ile yapılan in vivo ve in vitro çalışmalara dayanmaktadır [80].

MCF-7, dünyada en çok çalışılan insan meme kanseri hücre hattıdır ve bu hücre soyundan elde edilen sonuçların meme kanseri araştırmaları ve hasta sonuçları üzerinde temel bir etkisi olmuştur. 1970 yılında bu hücre dizisi, üretildiği Michigan Cancer Foundation'dan adını alarak MCF-7 olarak adlandırıldı ve aynı zamanda araştırmacı Herbert D. Soule'nin bir kanser hücre hattı oluşturmadaki yedinci girişimini temsil etti [81].

2. MALZEME VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

2.1.1. Monomerler

2.1.1.1. ϵ -Kapolakton

ϵ -Kapolakton monomeri ticari olarak satılmaktadır. Aldrich firmasından satın alınan ϵ -Kapolakton (97%) kalsiyum hidrür (CaH_2 , Sigma-Aldrich; 95%) üzerinde 1 gün kurutulduktan sonra 97°C 'de 10 mmHg basınç altında destillenerek kurutuldu ve 4-Å kuru moleküler elek üzerinde buzdolabında saklandı.

2.1.2. Çözücüler

Metanol (%99,9, Merck & Co.) aktive edilmiş 4-Å moleküler elekler üzerinde kurutuldu ve kullanmadan önce damıtıldı. Dimetil sülfoksit (DMSO, $\geq 99\%$, Merck & Co.) ve dimetilformamid (DMF, %99,8, Merck & Co.) kurutulmuş ve aktive edilmiş 4-Å elekler üzerinde kurutuldu. Tetrahidrofuran (THF, %99,8, Merck & Co.), Na-K alaşımı üzerinde geri akış (reflux) yoluyla kurutuldu ve daha sonra kuru argon atmosferi altında damıtıldı. Diklorometan (DCM, %99,8, Merck & Co.) ve dietil eter ($\geq 99,7\%$, Aldrich) satın alındığı gibi kullanıldı.

2.1.3. Diğer kimyasallar

Trietilamin (TEA, %99,5, Fluka) CaH_2 üzerinde kurutuldu ve 3-Å'lık moleküler elekler üzerinde saklandı. Kalay(II) 2-etilhekzanoat (%95, Aldrich), 2-bromo-2-metilpropanoil bromür (% 98, Aldrich), Sodyum azid (NaN_3 , %99,5, Sigma Aldrich), N,N,N',N'',N'''-pentametildietilentriamin (PMDETA, % 99, Aldrich), Cu(I)Br (% 98, Aldrich), Kalsiyum Hidrür (%98, Merck), N, N, N-dimetilformamit (% 98, Aldrich), Kolesterol (%94, Aldrich), Pregnenolon (%98, Aldrich), Dehidroepiandrosteron (%99,5 Calbiochem), Dihidrotestosteron ($\geq 97,5\%$, Sigma.), Estradiol (%97, Calbiochem) saflaştırılmaksızın alındığı gibi kullanıldı.

2.2. Kullanılan Yöntemler

2.2.1. Manyetik karıştırıcı ve mantolu ısıtıcı

Destilleme işlemi için ve reaksiyonların gerçekleştirilmesinde kullanıldı

2.2.2. Infrared spektrometresi (ATR-IR)

Sentezlenen maddelerin ATR-IR spektrumları PerkinElmer Spectrum 100 spektrofotometresi ile alındı.

2.2.3. Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR)

Sentezlenen bileşiklerin yapı tayini çalışmalarında ^1H -NMR analizleri Yıldız Teknik Üniversitesi Nükleer Manyetik Rezonans Laboratuvarında döterlenmiş çözücü olarak CDCl_3 kullanılarak Bruker Avance III 500 MHz Spektrometresinde yapıldı. Tetrametilsilan (TMS), ^1H -NMR için dahili referans olarak kullanıldı.

2.2.4. Jel geçirgenlik kromatografisi (GPC)

Jel geçirgenlik kromatografisi analizleri pompa, kırılma indisi detektörü ve iki Waters Styragel kolonundan (HR 5E) oluşan ve 35°C 'de 1 mL / dakika akış hızında THF kullanarak Agilent GPC Enstrümanı (Model 1100) üzerinde gerçekleştirildi ve toluen iç standart olarak kullanıldı. Sentezlenen polimerlerin ortalama moleküler ağırlıkları ve molekül ağırlığı dağılımları, Chem Station tarafından LC (Rev. A 10.02) yazılımı ile bilinen bir molekül ağırlığına sahip doğrusal polistiren (PS) standartlarıyla geliştirilmiş bir kalibrasyon eğrisi kullanılarak belirlendi.

2.2.5. Termal gravimetrik analiz (TGA)

TGA analizleri oda sıcaklığından azot atmosferi altında 700°C 'ye kadar $10^\circ\text{C}/\text{dakika}$ 'lık bir ısıtma hızında Perkin Elmer TGA 4000 cihazı ile yapıldı. Sentezlenen maddelerin ısıl kararlılıkları incelendi.

2.2.6. Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC)

DSC analizleri; DSC 4000 kalorimetresi (PerkinElmer) üzerinde, polimerlerin erime noktaları ve kristalleşme sıcaklıklarını belirlemek için 10 mL/dakika hızında azot

akımı altında gerçekleştirildi. Numuneler önce 10°C/dak'lık bir hızda 100°C'ye ısıtıldı ve termal öyküyü kaldırmak için bu sıcaklıkta 3 dakika tutuldu. Daha sonra aynı soğutma hızında 0°C'ye soğutuldu ve 10°C/dak'da 100°C'ye tekrar ısıtıldı.

2.2.7. Polarize optik mikroskop (POM)

Türlerin faz geçiş davranışı, bir Linkam THMSE 600 sıcak kademe ve sıcaklık denetleyicisi ile teçhiz edilmiş bir POM (Nikon LV 100 pol.) ile gözlenmiştir.

2.2.8. UV spektrofotometri

A-4MU molekülü görünür bölgede soğurma yapmaktadır. Sentezlenen polimerlerin A-4MU ile sonlandığını kontrol etmek için “Agilent Cary60 UV” cihazı kullanılarak çalışıldı.

2.2.9. Floresans spektroskopisi

A-4MU molekülünün varlığını kontrol etmek için floresan çalışmaları “Agilent Spektrofotometre” cihazı kullanılarak çalışıldı.

2.2.10. Erime noktası tayini

Erime noktaları, açık cam kılcal borulu Stuart erime noktası cihazı (SMP-30) üzerinde kaydedildi ve düzeltilmedi.

2.2.11. Disk difüzyon yöntemi

Antimikrobiyal aktivite tayini için kullanılan birçok yöntem vardır. Bu yöntemlerin en güvenilir olanı “Disk Difüzyon Yöntemi”dir. Sentezlenen polimerlerin antimikrobiyal aktivite tayini için Disk Difüzyon Yöntemi kullanılmıştır. Sentezlenen polimerler 2mg tartıldı ve 2mL DMSO içerisinde çözüldü. Bakterilerin bir gecelik taze kültürlerinden Tyryptic Soy besiyerine yapılan pasajları 37 °C’de 4 saat inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda bulanıklık, McFarland 0,5’e göre ayarlandı. Otoklavda steril edilen Mueller-Hinton plaklarına eküvyonla yayıldı ve disk dörde bölündü. Yüzey kuruyunca steril standart boş diskler üzerine yerleştirildi. Disklerin belirli bölgelerine delikler açıldı. Açılan deliklere otomatik pipetle 1 mL hazırlanan polimer çözeltisi damlatıldı. 37 °C’de 24 saat inkübasyondan sonra inhibisyon zon çapları mm cinsinden ölçüldü ve

ortalama değer hesaplandı. Bakteriler (Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus faecalis, Escherchia coli) için Mueller-Hinton besiyeri, mantarlar (Candida albicans) için Sabouraud-Dextrose besiyeri kullanılmıştır. Tablo 2.1.'de Mueller-Hinton ve Sabouraud-Dextrose besiyerlerinin içerikleri gösterilmiştir.

Tablo 2. 1. Mueller-Hinton ve Sabouraud-Dextrose besiyerlerinin içeriği

Mueller-Hinton besiyeri	Sabouraud-Dextrose besiyeri
%0,60 (g/mL) et özütü	%10,00 (g/mL) maya ekstraktı
%1,75 (g/mL) kazein hidrolizatı	%2,00 (g/mL) pepton
%0,15 (m/V) nişasta	%2,00 (g/mL) dekstroz
%40,00 (g/ml) besiyeri	%3,00 (g/mL) besiyeri

2.2.12. MTT test yöntemi

L929 ve MCF-7 hücreleri, %10 v/v FBS (Fetal Bovine Serum), %1 v/v penisilin (10000 U/ml) ve streptomisin (10 mg/mL) ile birlikte DMEM çözeltisine (Dulbeco'nun Modifiye Eagle's Medium) kültürlendi. Hücreler T-75 geçirilmiş polistiren doku şişelerinde büyütüldü ve %5 CO₂'li nemli ortamda 37 °C'de inkübe edildi. Kültür ortamı farklı günlerde değiştirildi ve hücreler fosfat tampon çözeltisi içinde tripsin (%0,25) / etilendiamin tetraasetik asit (%0,02) ile ayrılarak geçirildi.

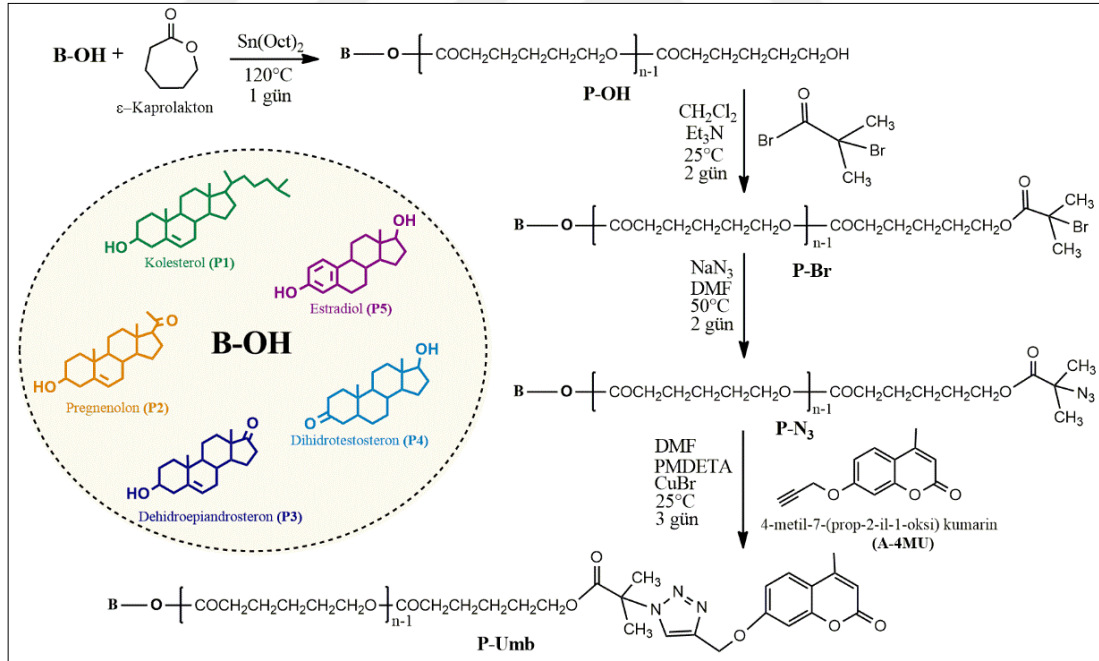
Elüsyon testi yöntemi, örneklerden bir özüt elde etmek için kullanıldı. %5 FBS ve 100 µg/mL penisilin-streptomisin ile birlikte DMEM çözeltisi içine alınan 0.5 g/mL polimer örnekleri %5 CO₂ ve 37 ° C'de 24 saat için inkübatöre yerleştirildi ve böylece herhangi bir çözünür faktör DMEM içine sızması engellendi. Daha sonra, alınan elüsyonlar 0.22 µm şırınga kullanılarak steril edildi. MTT analizi için taze DMEM çözeltisi kullanılarak tüm örneklerin %100, %50, %25, %10 konsantrasyonlarda ve %1 konsantrasyonda fenol (kontrol olarak) çözeltileri hazırlandı.

Fibroblast hücre hatları (L929) ve insan meme kanseri hücreleri (MCF-7), 10⁵ hücre/mL'lik bir ekim yoğunluğuna sahip 96 kuyucuklu plakalara ekildi. Ekimden sonra, hücreler 37 ° C' de %5 CO₂ içeren bir ortamda 24 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. Ekimden sonra, kuyucuklardaki kültür ortamı, 100 µL/kuyucuk olarak hazırlanan örnek elüsyonlar konsantrasyonları ile değiştirildi (üç kez). Ekstrakt içermeyen serbest ortamlı hücreler, yaşayan hücreleri belirlemek için kullanıldı.

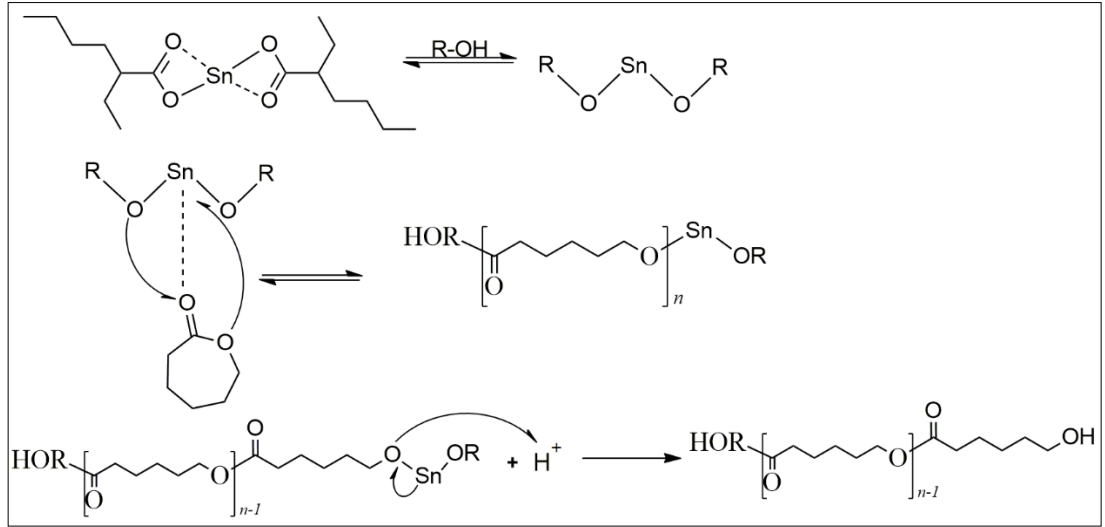
Hücreler, pozitif kontrol olarak DMSO ile muamele edildi. Ekstre konsantrasyonlarının eklenmesinden sonra, hücreler sitotoksosite ve proliferatif etkileri gözlemlemek için 24 saat inkübe edildi.

Son olarak, sitotoksosite ve çoğalmayı belirlemek için bir kolorimetrik MTT (3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür) testi kullanıldı. Her bir kuyucuğa 10 µL MTT çözeltisi (5 mg MTT ml⁻¹ fosfat tampon tuz çözeltileri) ilave edildi ve 3 saat 37 ° C'de inkübe edildi, böylece hücrelerde formazan kristalleri oluşması sağlandı. Daha sonra, formazan kristallerini çözmek için her kuyuya 100 µL DMSO eklendi. 30 dakika sonra, optik yoğunluk (OD), Elisa Reader cihazı (Thermoscientific Multiskan GO) kullanılarak 570 nm dalga boyunda ölçüldü. Ekstresi olmayan negatif kontrol grubunun ortalama OD570 değeri %100 canlı olarak standardize edilmiş ve test örneklerinin OD570 değerleri bu değerle karşılaştırılmıştır.

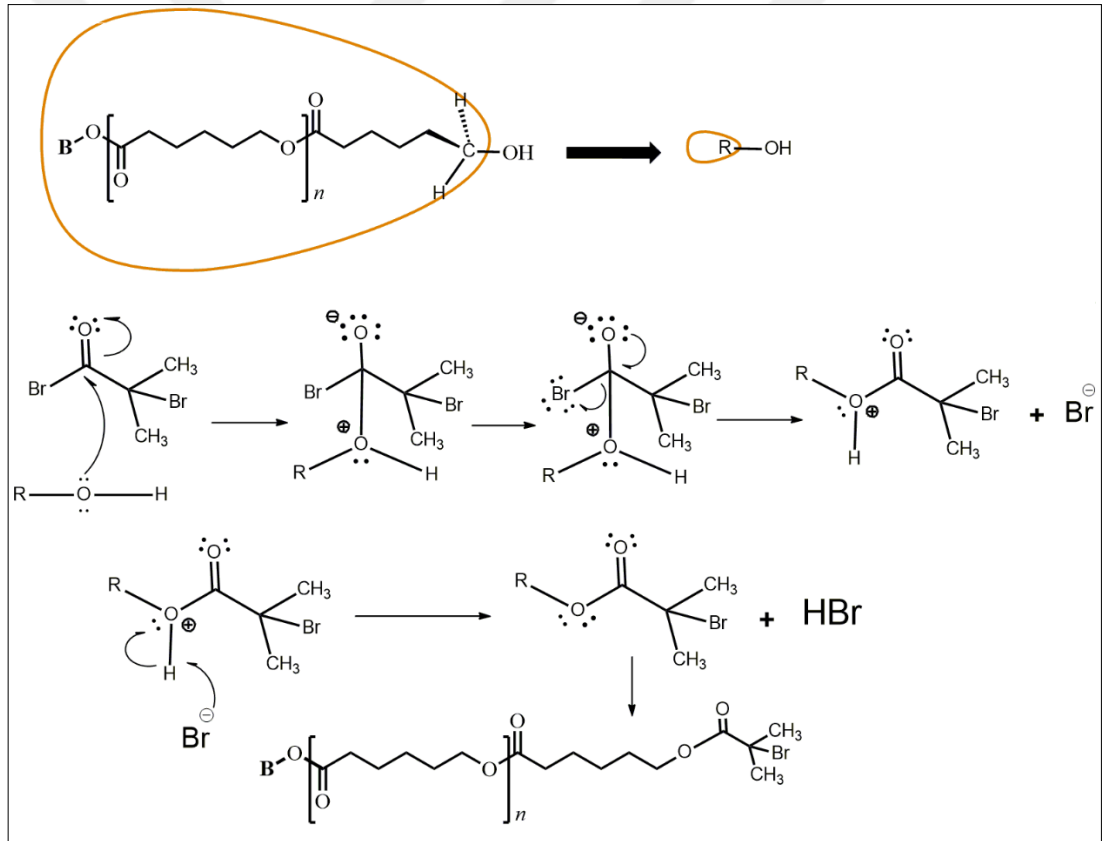
2.3. Deneysel Kısım



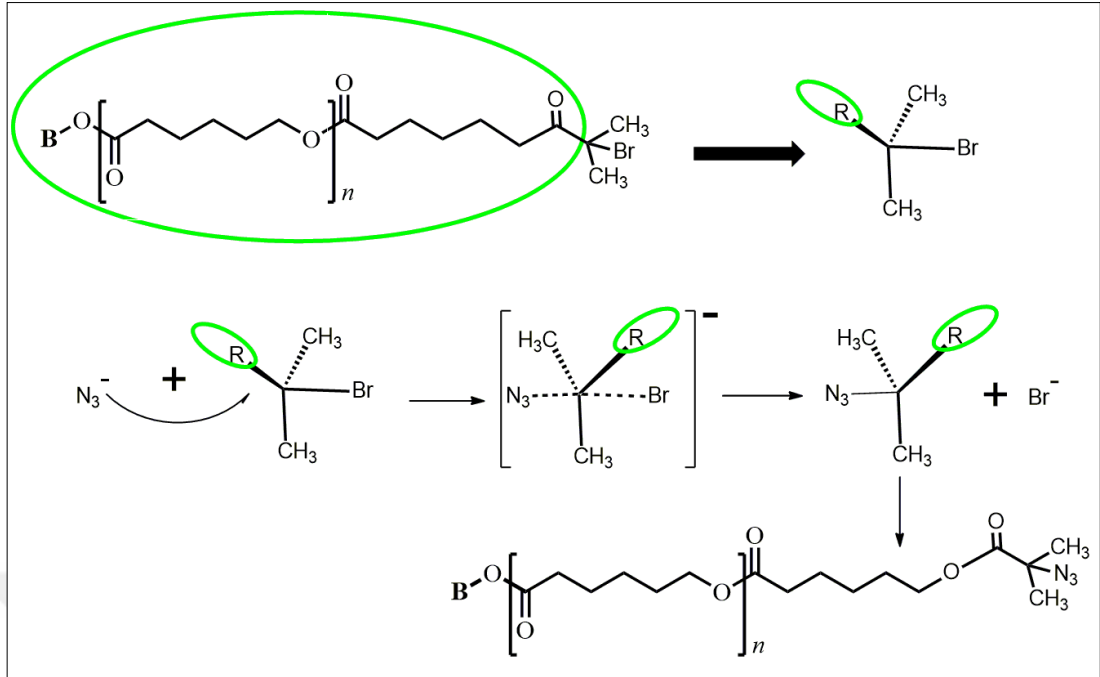
Şekil 2. 1. Polimer sentezinin genel reaksiyon şeması



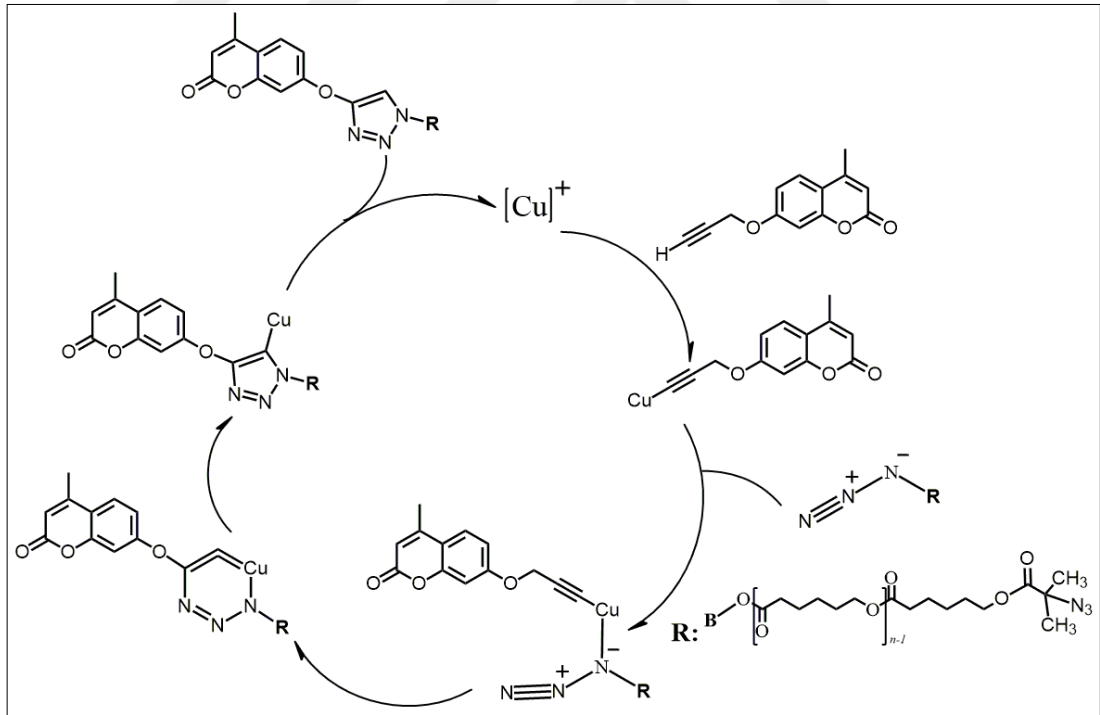
Şekil 2. 2. Polimer sentezi halka açılması polimerizasyonu tepkime mekanizması



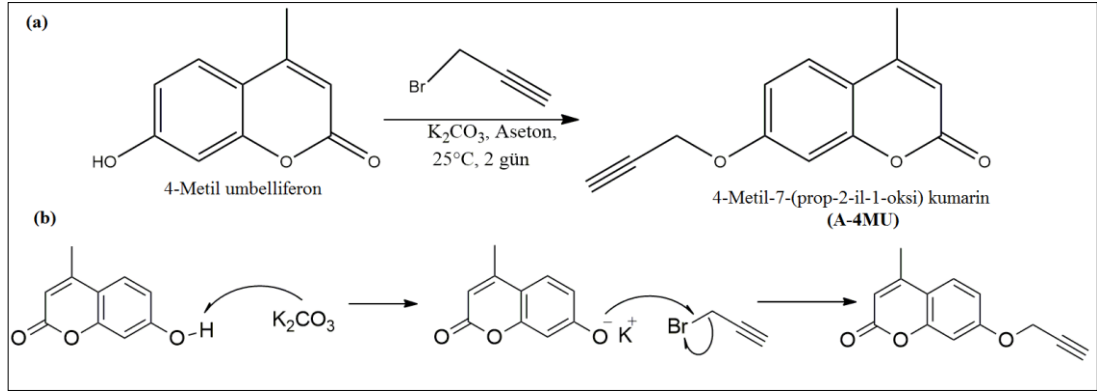
Şekil 2. 3. Polimer sentezi açıl bromür ile alkolün esterleşme mekanizması



Şekil 2. 4. Polimer sentezi nükleofilik yerdeğiştirme tepkimesi nükleofilik substitusyon 2 (S_N2) mekanizması



Şekil 2. 5. Polimer tepkimesi Bakır (I) katalizli alkin-azid siklo-katılma (CuAAC) tepkime mekanizması



Şekil 2. 6. 4-Metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarinin a) reaksiyon şeması ve b) reaksiyon mekanizması

Tablo 2. 2. Sentezlenen polimerlerin sembolleri

Başlatıcı	ω -Fonksiyoneli			
	-OH	-Br	-N ₃	4-metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarin
Kolesterol	P1-OH	P1-Br	P1-N ₃	P1-Umb
Pregnenolon	P2-OH	P2-Br	P2-N ₃	P2-Umb
DHEA	P3-OH	P3-Br	P3-N ₃	P3-Umb
DHT	P4-OH	P4-Br	P4-N ₃	P4-Umb
Estradiol	P5-OH	P5-Br	P5-N ₃	P5-Umb

2.3.1. 4-Metil Umbelliferon'un alkinlenme reaksiyonu

4-Metil Umbelliferon (5 g, 28,38mmol) ve K₂CO₃ (5,90 g, 42,72 mmol) tek boyunlu reaksiyon balonunda azot atmosferinde 60 mL kuru Aseton ile çözüldü. Propargil bromür (5,07 g, 42,69mmol) reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyon 50°C'de azot atmosferi altında 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımına saf su ilave edilerek reaksiyon durduruldu ve çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ürün etilasetat-hekzan karışımında kristallendirme yöntemiyle saflaştırıldı. 4-metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarin (A-4MU) %93 verimle 5,65 g elde edildi. Elde edilen A-4MU'nun yapısı ¹H-NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen veriler ile aydınlatıldı.

2.3.2. Kolesterol ile başlayan polimerlerin sentezi

2.3.2.1. P1-OH polimerinin sentezi

Kolesterol (0,316 g, 0,817 mmol), Sn(Oct)₂ (0,0011 g, 0,0027 mmol) ve ϵ -kaprolakton (2,95 g, 25,8 mmol) sırasıyla tek boyunlu yuvarlak dipli reaksiyon balonuna konuldu.

Karışım azot atmosferi altında 10 dakika boyunca karıştırıldı ve reaksiyon balonu kapatılarak önceden 120°C'ye ısıtılmış yağ banyosu içerisine daldırıldı. Reaksiyon 120°C'de 24 saat karıştırıldı. Polimerleşme tamamlandıktan sonra reaksiyon balonu soğutuldu ve polimer 5 mL DCM ile seyreltildikten sonra soğuk metanolde çöktürüldü. Çöken polimer G4 sinterli filtre ile süzülerek alındı. Polimer oda sıcaklığında vakum altında 2 gün boyunca kurutuldu. %91 verimle 2,98 g P1-OH elde edildi. Elde edilen P1-OH'ın yapısı ¹H-NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen bilgiler ile aydınlatıldı. Ortalama mol kütleleri jel geçirgenlik kromatografisi (GPC) ve ¹H-NMR spektroskopisinden elde edilen verilerle belirlendi.

2.3.2.2. P1-Br polimerinin sentezi

Üç boyunlu reaksiyon balonundan 10 dakika boyunca azot gazı geçirilerek sistem oksijen gazından arındırıldı. P1-OH (2 g, 0,502 mmol) üç boyunlu reaksiyon balonunda azot atmosferinde 15 ml kuru DCM ile çözüldü ve üzerine Trietilamin (TEA) (0,152 g, 1,506 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı tuz-buz karışımı ile -15°C'ye kadar soğutuldu. 2-bromo-2-metilpropanoil bromür (0,346 g, 1,506 mmol), 5mL kuru DCM'de çözüldü ve reaksiyon karışımına 30 dakika boyunca damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı tuz-buz karışımından ayrıldı ve oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım ayırma hunisine alındı ve DCM ile 100 ml'ye seyreltildi. Önce 3 defa 50 ml'lik doymuş NaHCO₃ sulu çözeltisi ile daha sonra 2 defa 50 ml'lik saf su ile yıkanarak organik faz toplandı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve döner buharlaştırıcıda çözücü buharlaştırılarak 5 ml'ye deriştirildi. P1-Br soğuk metanolde çöktürüldü ve çöken polimerler G4 sinterli filtre ile süzüldü. Polimer oda sıcaklığında vakum altında 2 gün boyunca kurutuldu. %95 verimle 1,97 g ürün elde edildi. Elde edilen P1-Br'nin yapısı ¹H-NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen bilgiler ile aydınlatıldı. Ortalama mol kütleleri ¹H-NMR spektroskopisinden elde edilen verilerle belirlendi.

2.3.2.3. P1-N₃ polimerinin sentezi

P1-Br (1,5 g, 0,378 mmol) azot atmosferinde tek boyunlu reaksiyon balonunda 15 ml kuru DMF'te çözüldü ve NaN₃ (0,073 g, 1,136 mmol) karışıma ilave edildi. Reaksiyon karışımı 50°C'de 2 gün karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım ayırma

hunisine alındı ve DCM ile 100 ml'ye seyreltildi. Daha sonra reaksiyon karışımı 2 defa 50 ml saf su ile yıkandı ve organik faz toplandı. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu ve döner buharlaştırıcıda çözücü buharlaştırılarak 5 ml'ye deriştirildi. P1-N₃ soğuk metanolde çöktürüldü ve çöken polimerler G4 sinterli filtre ile süzöldü. Polimer oda sıcaklığında vakum altında 2 gün boyunca kurutuldu. %94 verimle 1,40 g P1-N₃ polimeri elde edildi. Elde edilen P1-N₃'ün yapısı ¹H-NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen bilgiler ile aydınlatıldı. Ortalama mol kütleleri ¹H-NMR spektroskopisinden elde edilen verilerle belirlendi.

2.3.2.4. P1-Umb polimerinin sentezi

P1-N₃(0,8 g, 0.203 mmol) ve 4-metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarin (0,056 g, 0,264 mmol) tek boyunlu reaksiyon balonunda azot atmosferinde 15 mL kuru DMF'te çözüldü. N, N, N', N'', N'''-Pentametil dietilen triamin (PMDETA) (0,137 g, 0,794 mmol) reaksiyon karışımına ilave edildi ve karışım 10 dakika boyunca azot atmosferi altında karıştırılarak degaze edildi. Son olarak CuBr (0,114 g, 0,794 mmol) reaksiyon karışımına ilave edildi ve tekrar azot atmosferi altında 5 dakika boyunca degaze edilerek balon kapatıldı. Reaksiyon oda sıcaklığında 3 günde gerçekleştirildi. Reaksiyon karışımı ayırma hunisine alınarak DCM ile 100 mL'ye seyreltildi. Daha sonra reaksiyon karışımı 2 defa 50 mL saf su ile yıkandı. Organik faz toplanarak Na_2SO_4 ile kurutuldu. Çözücü döner buharlaştırıcı ile buharlaştırılarak 5 ml'ye deriştirildi. Polimerler soğuk metanolde çöktürüldü ve G4 sinterli filtre ile süzöldü. Polimer oda sıcaklığında vakum altında 2 gün boyunca kurutuldu. %90 verimle 0,75 g ürün elde edildi. Elde edilen P1-Umb'nin yapısı ¹H-NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen veriler ile aydınlatıldı ve ortalama mol kütleleri ¹H-NMR spektroskopisinden elde edilen verilerle belirlendi. Ayrıca, disk difüzyon yöntemi ile antimikrobiyal çalışma yapıldı.

2.3.3. Pregnenolon ile başlayan polimerlerin sentezi

2.3.3.1. P2-OH polimerinin sentezi

Pregnenolon (0,396 g, 1,251 mmol), Sn(Oct)₂ (0,0016 g, 0,0041 mmol) ve ϵ -kaprolakton (2,14 g, 18,7 mmol) sırasıyla tek boyunlu yuvarlak dipli reaksiyon balonuna konuldu. Bölüm 2.3.2.1'de verilen reaksiyon ortamında ve çalışma

koşullarında %91 verimle 3.1 g P2-OH elde edildi. Elde edilen P2-OH'ın yapısı ^1H -NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen bilgiler ile aydınlatıldı. Ortalama mol kütleleri jel geçirgenlik kromatografisi (GPC) ve ^1H -NMR spektroskopisinden elde edilen verilerle belirlendi.

2.3.3.2. P2-Br polimerinin sentezi

Üç boyunlu reaksiyon balonundan 10 dakika boyunca azot gazı geçirilerek sistem oksijen gazından arındırıldı. P2-OH (2 g, 0,737 mmol) üç boyunlu reaksiyon balonunda azot atmosferinde 15 mL kuru DCM ile çözüldü ve üzerine Trietilamin (TEA) (0,223 g, 2,211 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı tuz-buz karışımı ile -15°C 'ye kadar soğutuldu. 2-bromo-2-metilpropanoil bromür (0,508 g, 2,211 mmol) 5mL kuru DCM'de çözüldü ve reaksiyon karışımına 30 dakika boyunca damla damla ilave edildi. Bölüm 2.3.2.2'de verilen reaksiyon ortamında ve çalışma koşullarında %95 verimle 2.018 g ürün elde edildi. Elde edilen P2-Br'nin yapısı ^1H -NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen bilgiler ile aydınlatıldı. Ortalama mol kütleleri ^1H -NMR spektroskopisinden elde edilen verilerle belirlendi.

2.3.3.3. P2-N₃ polimerinin sentezi

P2-Br (1,5 g, 0,524 mmol) azot atmosferinde tek boyunlu reaksiyon balonunda 15 mL kuru DMF'te çözüldü ve NaN_3 (0,102 g, 1,572 mmol) karışıma ilave edildi. Reaksiyon karışımı 50°C 'de 2 gün karıştırıldı. Bölüm 2.3.2.3'te verilen reaksiyon ortamında ve çalışma koşullarında %91 verimle 1.35 g P2-N₃ polimeri elde edildi. Elde edilen P2-N₃'ün yapısı ^1H -NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen bilgiler ile aydınlatıldı. Ortalama mol kütleleri ^1H -NMR spektroskopisinden elde edilen verilerle belirlendi.

2.3.3.4. P2-Umb polimerinin sentezi

P2-N₃ (1 g, 0,354 mmol) ve 4-metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarin (0,098 g, 0,460 mmol) tek boyunlu reaksiyon balonunda azot atmosferinde 15 mL kuru DMF'te çözüldü. N, N, N', N'', N'''-Pentametil dietilen triamin (PMDETA) (0,239 g, 1,380 mmol) reaksiyon karışımına ilave edildi ve karışım 10 dakika boyunca azot atmosferi altında karıştırılarak degaze edildi. Son olarak CuBr (0,198 g, 1,380 mmol) reaksiyon

karışımına ilave edildi ve tekrar azot atmosferi altında 5 dakika boyunca degaze edilerek balon kapatıldı. Bölüm 2.3.2.4'te verilen reaksiyon ortamında ve çalışma koşullarında %90 verimle 0,97 g ürün elde edildi. Elde edilen P-Umb'nin yapısı ^1H -NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen veriler ile aydınlatıldı ve ortalama mol kütleleri ^1H -NMR spektroskopisinden elde edilen verilerle belirlendi. Ayrıca, disk difüzyon yöntemi ile anti-mikrobiyal çalışma yapıldı.

2.3.4. Dehidroepiandrostan ile başlayan polimerlerin sentezi

2.3.4.1. P3-OH polimerinin sentezi

Dehidroepiandrostan (0,5 g, 1,733 mmol), $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (0,0023 g, 0,0057 mmol) ve ϵ -kaprolakton (2,96 g, 26,0 mmol) sırasıyla tek boyunlu yuvarlak dipli reaksiyon balonuna konuldu. Karışım azot atmosferi altında 10 dakika boyunca karıştırıldı ve reaksiyon balonu kapatılarak önceden 120°C 'ye ısıtılmış yağ banyosu içerisine daldırıldı. Bölüm 2.3.2.1'de verilen reaksiyon ortamında ve çalışma koşullarında %90 verimle 4,02 g P3-OH elde edildi. Elde edilen P3-OH'ın yapısı ^1H -NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen bilgiler ile aydınlatıldı. Ortalama mol kütleleri GPC ve ^1H -NMR spektroskopisinden elde edilen verilerle belirlendi.

2.3.4.2. P3-Br polimerinin sentezi

Üç boyunlu reaksiyon balonundan 10 dakika boyunca azot gazı geçirilerek sistem oksijen gazından arındırıldı. P3-OH (2 g, 0,777 mmol) üç boyunlu reaksiyon balonunda azot atmosferinde 15 mL kuru DCM ile çözüldü ve üzerine Trietilamin (TEA) (0,236 g, 2,333 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı tuz-buz karışımı ile -15°C 'ye kadar soğutuldu. 2-bromo-2-metilpropanoil bromür (0,536 g, 2,333 mmol) 5mL kuru DCM'de çözüldü ve reaksiyon karışımına 30 dakika boyunca damla damla ilave edildi. Bölüm 2.3.2.2'de verilen reaksiyon ortamında ve çalışma koşullarında %97 verimle 2,058 g ürün elde edildi. Elde edilen P3-Br'nin yapısı ^1H -NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen bilgiler ile aydınlatıldı. Ortalama mol kütleleri ^1H -NMR spektroskopisinden elde edilen verilerle belirlendi.

2.3.4.3. P3-N₃ polimerinin sentezi

P3-Br (1,7 g, 0,624 mmol) azot atmosferinde tek boyunlu reaksiyon balonunda 15 mL kuru DMF'te çözüldü ve NaN₃ (0,121 g, 1,874 mmol) karışıma ilave edildi. Reaksiyon karışımı 50°C'de 2 gün karıştırıldı. Bölüm 2.3.2.3'te verilen reaksiyon ortamında ve çalışma koşullarında %93 verimle 1,568 g P3-N₃ polimeri elde edildi. Elde edilen P3-N₃'ün yapısı ¹H-NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen bilgiler ile aydınlatıldı. Ortalama mol kütleleri ¹H-NMR spektroskopisinden elde edilen verilerle belirlendi.

2.3.4.4. P3-Umb polimerinin sentezi

P3-N₃ (1 g, 0,372 mmol) ve 4-metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarin (0,103 g, 0,484 mmol) tek boyunlu reaksiyon balonunda azot atmosferinde 15 mL kuru DMF'te çözüldü. N, N, N', N'', N'''-Pentametil dietilen triamin (PMDETA) (0,251 g, 1,454 mmol) reaksiyon karışımına ilave edildi ve karışım 10 dakika boyunca azot atmosferi altında karıştırılarak degaze edildi. Son olarak CuBr (0,208 g, 1,454 mmol) reaksiyon karışımına ilave edildi ve tekrar azot atmosferi altında 5 dakika boyunca degaze edilerek balon kapatıldı. Bölüm 2.3.2.4'te verilen reaksiyon ortamında ve çalışma koşullarında %90 verimle 0,971 g ürün elde edildi. Elde edilen P3-Umb'nin yapısı ¹H-NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen veriler ile aydınlatıldı ve ortalama mol kütleleri ¹H-NMR spektroskopisinden elde edilen verilerle belirlendi. Ayrıca, disk difüzyon yöntemi ile anti-mikrobiyal çalışma yapıldı.

2.3.5. Dihidrotestosteron ile başlayan polimerlerin sentezi

2.3.5.1. P4-OH polimerinin sentezi

Dihidrotestosteron (0,220 g, 0,757 mmol), Sn(Oct)₂ (0,0010 g, 0,0025 mmol) ve ε-kaprolakton (2,93 g, 25,75 mmol) sırasıyla tek boyunlu yuvarlak dipli reaksiyon balonuna konuldu. Bölüm 2.3.2.1'de verilen reaksiyon ortamında ve çalışma koşullarında %92 verimle 2,915 g ε-kaprolakton polimeri P4-OH elde edildi. Elde edilen P4-OH'ın yapısı ¹H-NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen bilgiler ile aydınlatıldı. Ortalama mol kütleleri jel geçirgenlik kromatografisi (GPC) ve ¹H-NMR spektroskopisinden elde edilen verilerle belirlendi.

2.3.5.2. P4-Br polimerinin sentezi

Üç boyunlu reaksiyon balonundan 10 dakika boyunca azot gazı geçirilerek sistem oksijen gazından arındırıldı. P4-OH (2 g, 0,479 mmol) üç boyunlu reaksiyon balonunda azot atmosferinde 15 mL kuru DCM ile çözüldü ve üzerine Trietilamin (TEA) (0,145 g, 1,438 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı tuz-buz karışımı ile -15°C'ye kadar soğutuldu. 2-bromo-2-metilpropanoil bromür (0,330 g, 1,438 mmol) 5mL kuru DCM'de çözüldü ve reaksiyon karışımına 30 dakika boyunca damla damla ilave edildi. Bölüm 2.3.2.2'de verilen reaksiyon ortamında ve çalışma koşullarında %90 verimle 1,865 g ürün elde edildi. Elde edilen P4-Br'nin yapısı ¹H-NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen bilgiler ile aydınlatıldı. Ortalama mol kütleleri ¹H-NMR spektroskopisinden elde edilen verilerle belirlendi.

2.3.5.3. P4-N₃ polimerinin sentezi

P4-Br (1,1 g, 0,254 mmol) azot atmosferinde tek boyunlu reaksiyon balonunda 15 mL kuru DMF'te çözüldü ve NaN₃ (0,049 g, 0,763 mmol) karışıma ilave edildi. Bölüm 2.3.2.3'te verilen reaksiyon ortamında ve çalışma koşullarında %93 verimle 1.017 g P4-N₃ polimeri elde edildi. Elde edilen P4-N₃'ün yapısı ¹H-NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen bilgiler ile aydınlatıldı. Ortalama mol kütleleri ¹H-NMR spektroskopisinden elde edilen verilerle belirlendi.

2.3.5.4. P4-Umb polimerinin sentezi

P4-N₃(0,8 g, 0,186 mmol) ve 4-metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarin (0,052 g, 0,242 mmol) tek boyunlu reaksiyon balonunda azot atmosferinde 15 mL kuru DMF'te çözüldü. N, N, N', N'', N''-Pentametil dietilen triamin (PMDETA) (0,126 g, 0,728 mmol) reaksiyon karışımına ilave edildi ve karışım 10 dakika boyunca azot atmosferi altında karıştırılarak degaze edildi. Son olarak CuBr (0,104 g, 0,728 mmol) reaksiyon karışımına ilave edildi ve tekrar azot atmosferi altında 5 dakika boyunca degaze edilerek balon kapatıldı. Bölüm 2.3.2.4'te verilen reaksiyon ortamında ve çalışma koşullarında %90 verimle 0,756 g ürün elde edildi. Elde edilen P4-Umb'nin yapısı ¹H-NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen veriler ile aydınlatıldı ve ortalama mol kütleleri ¹H-NMR spektroskopisinden elde edilen verilerle belirlendi. Ayrıca, disk difüzyon yöntemi ile anti-mikrobiyal çalışma yapıldı.

2.3.6. Estradiol ile başlayan polimerlerin sentezi

2.3.6.1. P5-OH polimerinin sentezi

Estradiol (0,200 g, 0,734 mmol), Sn(Oct)₂ (0,0010 g, 0,0024 mmol) ve ε-kaprolakton (2,17 g, 19,09 mmol) sırasıyla tek boyunlu yuvarlak dipli reaksiyon balonuna konuldu. Bölüm 2.3.2.1’de verilen reaksiyon ortamında ve çalışma koşullarında %91 verimle 2,18 g ε-kaprolakton polimeri P5-OH elde edildi. Elde edilen P5-OH’ın yapısı ¹H-NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen bilgiler ile aydınlatıldı. Ortalama mol kütleleri jel geçirgenlik kromatografisi (GPC) ve ¹H-NMR spektroskopisinden elde edilen verilerle belirlendi.

2.3.6.2. P5-Br polimerinin sentezi

Üç boyunlu reaksiyon balonundan 10 dakika boyunca azot gazı geçirilerek sistem oksijen gazından arındırıldı. E-OH (1,9g, 0,586 mmol) üç boyunlu reaksiyon balonunda azot atmosferinde 15 mL kuru DCM ile çözüldü ve üzerine Trietilamin (TEA) (0,178 g, 1,759 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı tuz-buz karışımı ile -15°C’ye kadar soğutuldu. 2-bromo-2-metilpropanoil bromür (0,404 g, 1,759 mmol) 5mL kuru DCM’de çözüldü ve reaksiyon karışımına 30 dakika boyunca damla damla ilave edildi. Bölüm 2.3.2.2’de verilen reaksiyon ortamında ve çalışma koşullarında %91 verimle 1,810 g ürün elde edildi. Elde edilen P5-Br’nin yapısı ¹H-NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen bilgiler ile aydınlatıldı. Ortalama mol kütleleri ¹H-NMR spektroskopisinden elde edilen verilerle belirlendi.

2.3.6.3. P5-N₃ polimerinin sentezi

P5-Br (1,5 g, 0,442 mmol) azot atmosferinde tek boyunlu reaksiyon balonunda 15 mL kuru DMF’te çözüldü ve NaN₃ (0,086 g, 1,327 mmol) karışıma ilave edildi. Reaksiyon karışımı 50°C’de 2 gün karıştırıldı. Bölüm 2.3.2.3’te verilen reaksiyon ortamında ve çalışma koşullarında %90 verimle 1,344 g P5-N₃ polimeri elde edildi. Elde edilen P5-N₃’ün yapısı ¹H-NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen bilgiler ile aydınlatıldı. Ortalama mol kütleleri ¹H-NMR spektroskopisinden elde edilen verilerle belirlendi.

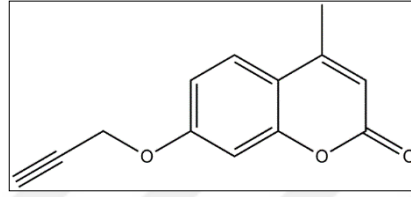
2.3.6.4. P5-Umb polimerinin sentezi

P5-N₃(1 g, 0,298 mmol) ve 4-metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarin (0,083 g, 0,387 mmol) tek boyunlu reaksiyon balonunda azot atmosferinde 15 mL kuru DMF'te çözüldü. N, N, N', N'', N'''-Pentametil dietilen triamin (PMDETA) (0,201 g, 1,163 mmol) reaksiyon karışımına ilave edildi ve karışım 10 dakika boyunca azot atmosferi altında karıştırılarak degaze edildi. Son olarak CuBr (0,166 g, 1,163 mmol) reaksiyon karışımına ilave edildi ve tekrar azot atmosferi altında 5 dakika boyunca degaze edilerek balon kapatıldı. Bölüm 2.3.2.4'te verilen reaksiyon ortamında ve çalışma koşullarında %90 verimle 0,957 g ürün elde edildi. Elde edilen P5-Umb'nin yapısı ¹H-NMR ve FT-IR spektroskopisi incelemelerinden elde edilen veriler ile aydınlatıldı ve ortalama mol kütleleri ¹H-NMR spektroskopisinden elde edilen verilerle belirlendi. Ayrıca, disk difüzyon yöntemi ile anti-mikrobiyal ve MTT testi ile anti-kanser çalışmaları yapıldı.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

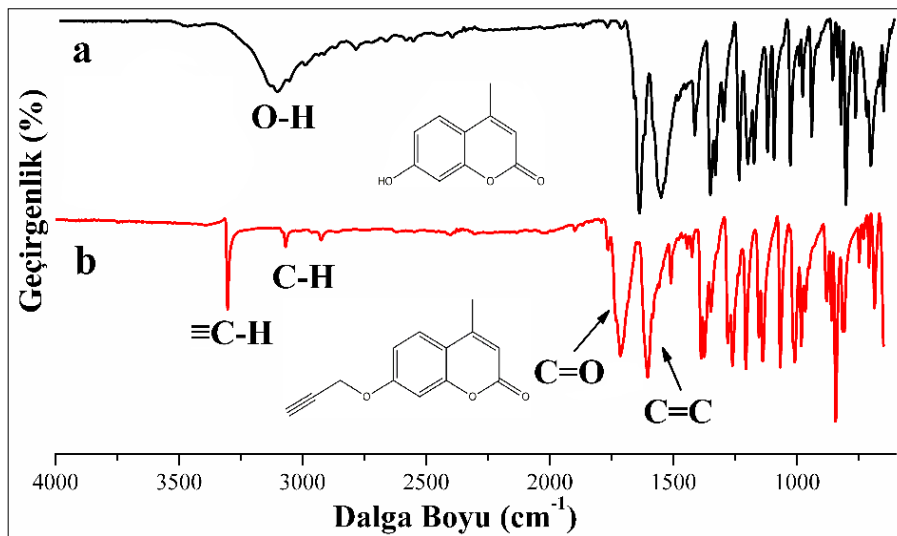
3.1. 4-Metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarinin Karakterizasyonu

4-Metil Umbelliferon'dan propargil bromür varlığında 4-metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarin (A-4MU) elde edildi (Şekil 3.1.). E.N.= 130-134 °C (lit. 134 °C).



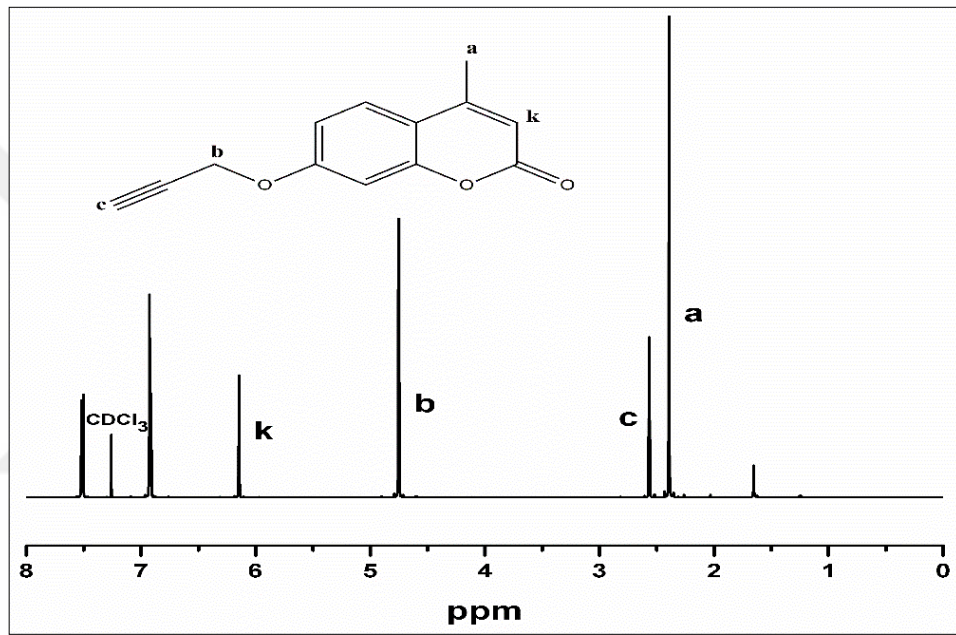
Şekil 3. 1. A-4MU'nun yapısı

4-metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarin'e (A-4MU) ait FT-IR spektrumu Şekil 3.2'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 3301cm^{-1} 'deki keskin pik ($\equiv\text{C-H}$) gerilme frekansına, 3068cm^{-1} 'de gözlenen pik ($=\text{C-H}$) gerilme frekansına ve $2945\text{-}2901\text{cm}^{-1}$ 'de gözlenen pik (C-H) gerilme frekansına karşılık gelmektedir. Spektrumda 1712cm^{-1} 'de gözlenen keskin pik (O-C=O) gerilme frekansından kaynaklanmaktadır. 1601cm^{-1} 'de gözlenen pik ise (C=C) gerilmelerine karşılık gelmektedir. Gözlenen FT-IR sinyalleri 4-metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarin'in beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.



Şekil 3. 2. 4-Metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarine ait FTIR spektrumu

4-Metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarin'e ait ^1H -NMR Şekil 3.3.'de gösterilmiştir. Spektrum incelendiğinde; $\delta=7.51$ ppm'de ve $\delta=6.93$ ppm' de görülen multiplet piklerin aromatik halkadan kaynaklandığı, $\delta=6.15$ ppm'de görülen singlet pikin ise umbelliferonun 3 numaralı karbon atomuna bağlı protona ait olduğu görülmektedir. $\delta=4.75$ ppm'de görülen dublet pikin alkilenen OH grubuna bağlı karbon atomuna bağlı protandan, $\delta=2.56$ ppm'de görülen triplet pikin alkil ucundaki karbona bağlı protandan ve 2.39 ppm'de görülen singlet pik ise metil grubunun protonlarından kaynaklandığı görülmektedir.

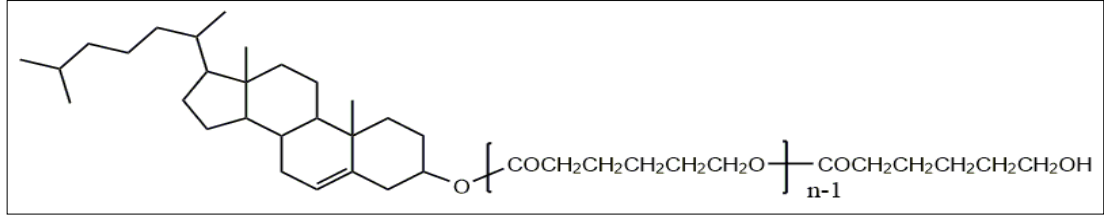


Şekil 3. 3. 4-Metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarine ait ^1H -NMR spektrumu

3.2. Kolesterol İle Başlayan Polimerlerin Karakterizasyonu

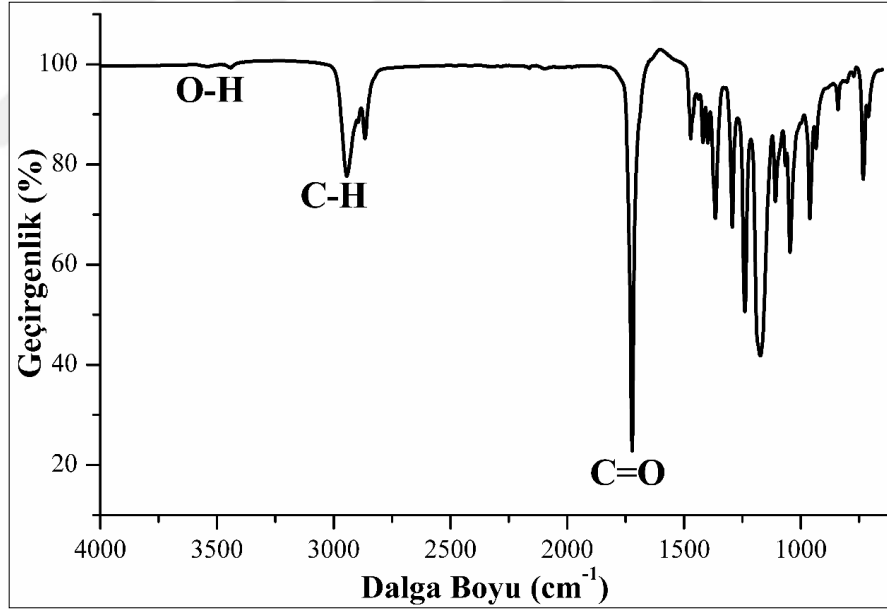
3.2.1. P1-OH polimerinin karakterizasyonu

Kolesterol'ün başlatıcı olarak kullanıldığı $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ katalizörü varlığında azot atmosferinde 4000 g/mol molekül ağırlığına sahip ϵ -kaprolaktonun halka açılması polimerleşmesi ile P1-OH lineer polimeri elde edilmiştir (Şekil 3.4.). (E.N.=47,5-50,1°C).



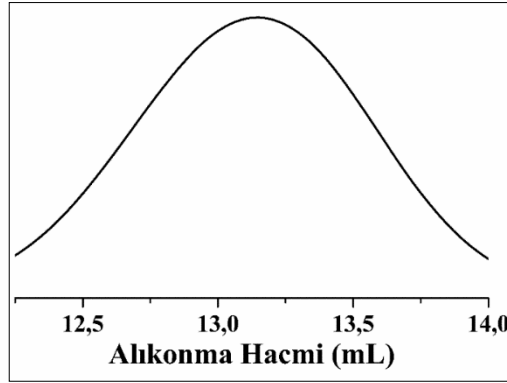
Şekil 3. 4. P1-OH polimerinin yapısı

P1-OH polimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 3.5.'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 3400cm^{-1} 'deki geniş pik (O-H) gerilme frekansına, 2948 cm^{-1} ve 2850 cm^{-1} 'de gözlenen pikler (C-H) gerilme frekansına karşılık gelmektedir. Spektrumda 1722 cm^{-1} 'de gözlenen keskin pik ϵ -kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil (C=O) gerilme frekansından kaynaklanmaktadır. 1240 cm^{-1} ve 1470 cm^{-1} 'de gözlenen pikler ise sırasıyla simetrik ve asimetrik ((C=O)-O) gerilmelerine karşılık gelmektedir. 1045 cm^{-1} 'de gözlenen pik (C-O-C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Gözlenen FT-IR sinyalleri P1-OH polimerinin beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.



Şekil 3. 5. P1-OH polimerine ait FT-IR spektrumu

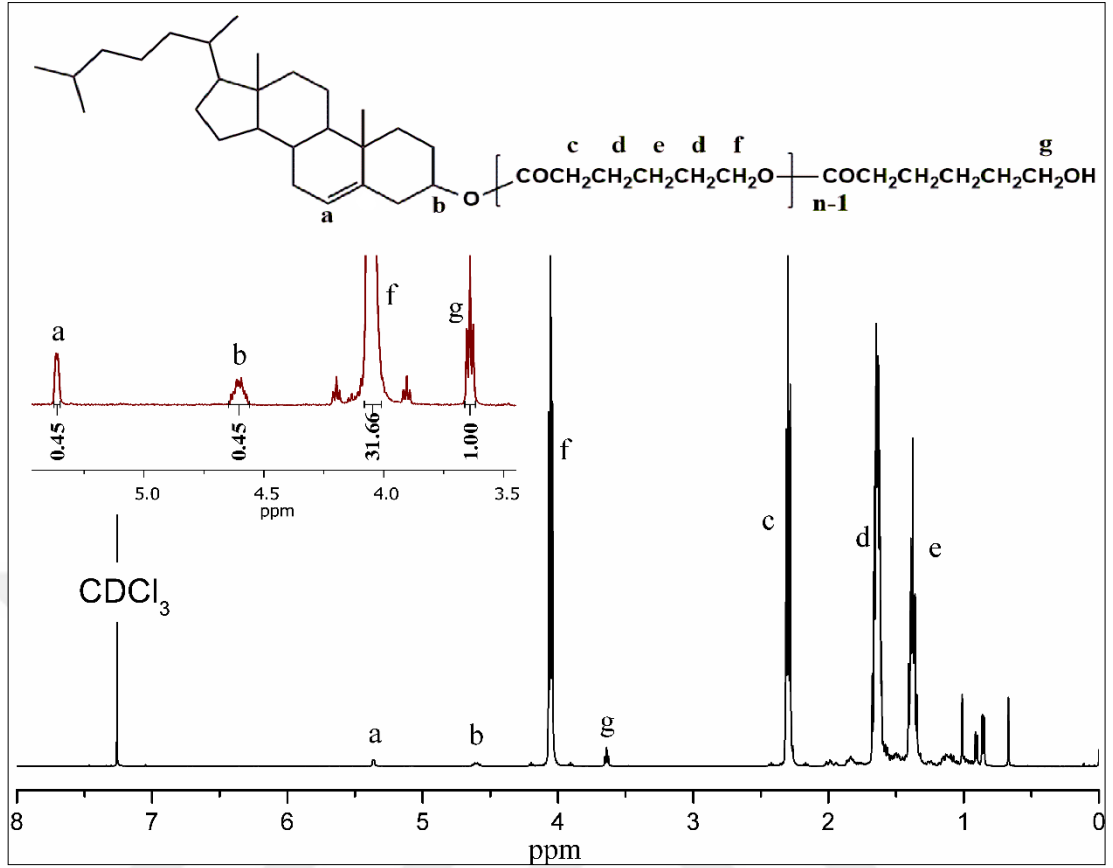
P1-OH polimerine ait Şekil 3.6.'daki GPC monomodal kromatogramı, P1-OH polimerinin homopolimer olduğunu göstermektedir. GPC kromatogramı THF'te 1mL/dk akış hızında alındı. Polimerin ortalama mol kütleleri belirlenirken polistiren standardı kullanılarak P1-OH'ın ortalama mol kütlesi (M_n) 3810 g/mol , kütlece ortalama mol kütlesi (M_w) 4500 g/mol ve polidispersite indisi (PDI) 1,3 olarak saptandı.



Şekil 3. 6. P1-OH polimerine ait GPC kromatogramı

P1-OH polimerine ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.7.'de gösterilmiştir. Spektrum incelendiğinde; $\delta=5,36$ ppm'de görülen pikin kolesterol 'deki çift bağa bağlı ($-\text{C}=\text{CH}$) protonuna ve $\delta=4,61$ ppm'de görülen multipler pikin kolesterolün 3 numaralı karbon atomuna bağlı protonuna ait olduğu görülmektedir. $\delta=3,63$ ppm'de görülen triplet pik lineer polimerin uç grubundaki metilen (CH_2OH) protonlarına ait olduğu görülmektedir. Lineer polimerde tekrarlanan ϵ -kaprolakton birimlerine ait sinyaller çoklu pik yapısındadır ve sırasıyla $\delta=4,06$ ppm ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$), $\delta=2,31$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2$), $\delta=1,66$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) ve $\delta=1,38$ ppm'de ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) gözlenmektedir. Spektrumda $\delta=7,26$ ppm'de gözlenen singlet pik CDCl_3 çözücüsüne aittir. Hf ve Hg protonlarına ait integral alanları hesaplandığında lineer polimerin tekrar eden biriminin yaklaşık olarak 30 ϵ -kaprolakton monomerine ait olduğu gözlenmektedir.

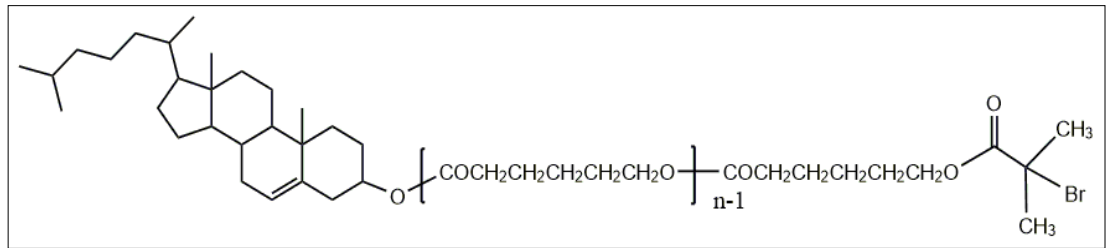
^1H -NMR spektrumu verileri ile P1-OH polimerine ait sayıca ortalama mol kütlesi $M_{n,\text{NMR}} = M_{\text{Başlatıcı}} + xM_{\text{Monomer}}$ formülü ile $M_{n,\text{NMR}} = 386,65 + 31,66 \times 114,14 = 4000$ g/mol olarak bulundu.



Şekil 3. 7. P1-OH polimerine ait ^1H -NMR spektrumu

3.2.2. P1-Br polimerinin karakterizasyonu

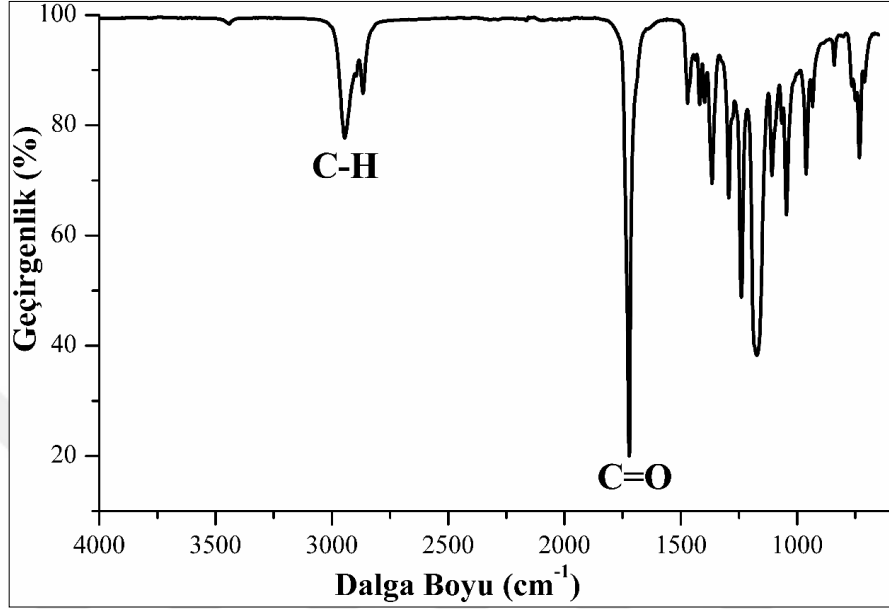
P1-OH ile 2-bromo-2-metilpropanoil bromürün reaksiyonu oda sıcaklığında, azot atmosferinde DCM kullanılarak ve Trietilamin (TEA) varlığında gerçekleştirilerek P1-Br polimeri elde edilmiştir. (Şekil 3.8). (E.N.=47,5-50,1°C).



Şekil 3. 8. P1-Br polimerinin yapısı

P1-Br polimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 3.9.'da verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 2948 cm^{-1} ve 2850 cm^{-1} 'de gözlenen pikler (C-H) gerilmelerine karşılık gelmektedir. Spektrumda 1724 cm^{-1} 'de gözlenen keskin pik ϵ -kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil (C=O) gerilme frekansından kaynaklanmaktadır. 1240

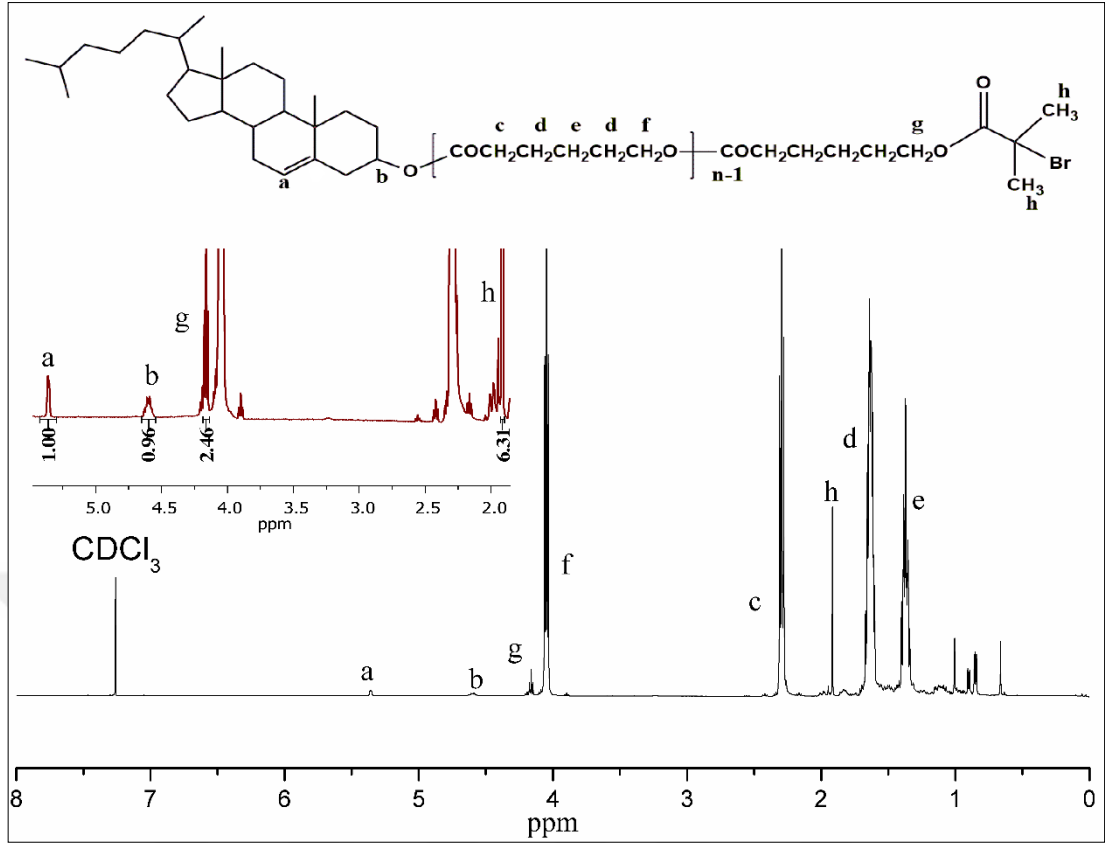
cm^{-1} ve 1468 cm^{-1} 'de gözlenen pikler ise sırasıyla simetrik ve asimetrik ((C=O)-O) gerilmelerine karşılık gelmektedir. 1045 cm^{-1} 'de gözlenen pik (C-O-C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Gözlenen FT-IR sinyalleri P1-Br polimerinin beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.



Şekil 3. 9. P1-Br polimerine ait FT-IR spektrumu

P1-Br polimerine ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.10'da verilmiştir. Spektrum incelendiğinde $\delta=5,38 \text{ ppm}$ ve $\delta=4,63 \text{ ppm}$ 'de gözlenen pikler kolesterol' deki H_a (-C=CH-) ve H_b (CH-O-) protonlarından kaynaklandığı gözlenmektedir. $\delta=4,18 \text{ ppm}$ 'de gözlenen pik H_g protonlarına ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Br}$) ve $\delta=1,94 \text{ ppm}$ 'de gözlenen pik H_h ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Br}$) aittir. Lineer polimerde tekrar eden ϵ -kaprolakton birimlerine ait sinyaller multiyet pik yapısındadır ve sırasıyla $\delta=4,07 \text{ ppm}$ ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$), $\delta=2,31 \text{ ppm}$ ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2$), $\delta=1,64 \text{ ppm}$ ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) ve $\delta=1,39 \text{ ppm}$ 'de ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) gözlenmektedir.

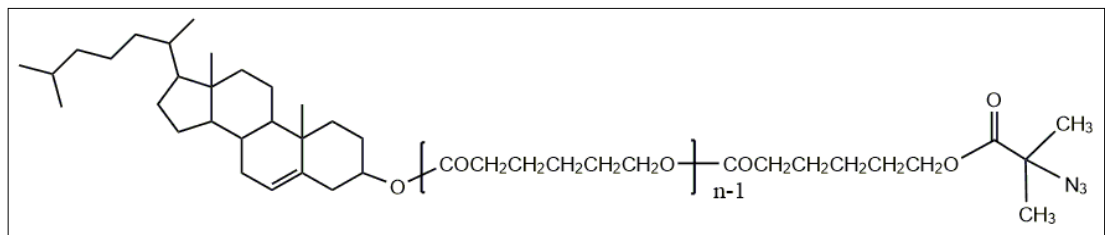
^1H -NMR spektrumu verileri ile P1-Br polimerine ait sayıca ortalama mol kütlesi $M_{n,\text{NMR}} = 4131 \text{ g/mol}$ olarak bulundu.



Şekil 3. 10. P1-Br polimerine ait ^1H -NMR spektrumu

3.2.3. P1-N₃ polimerinin karakterizasyonu

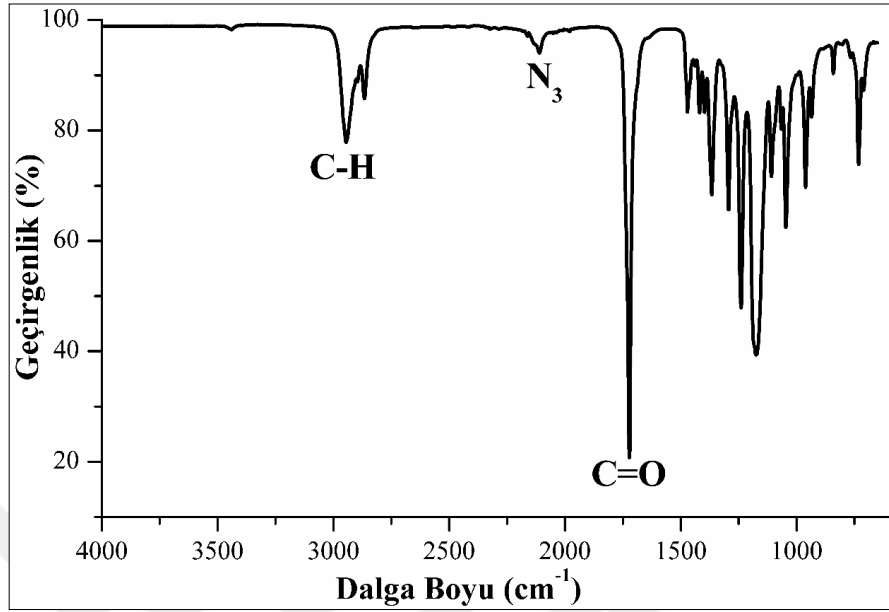
P1-Br ile sodyum azidürün reaksiyonu 50°C 'de azot atmosferinde DMF içerisinde gerçekleştirilmiş ve P1-N₃ polimeri elde edilmiştir (Şekil 3.11). (E.N.=47,5-50,1 $^\circ\text{C}$)



Şekil 3. 11. P1-N₃ polimerinin yapısı

P1-N₃ polimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 3.12'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 2941 cm^{-1} ve 2863 cm^{-1} 'de gözlenen pikler (-C-H) gerilmelerine karşılık gelmektedir. Spektrumda 2110 cm^{-1} 'de görülen pik azid grubuna ve 1724 cm^{-1} 'de gözlenen keskin pik ϵ -kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil (C=O) gerilme frekansına karşılık gelmektedir. 1235 cm^{-1} ve 1470 cm^{-1} 'de gözlenen pikler ise sırasıyla simetrik ve asimetrik ((C=O)-O) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır.

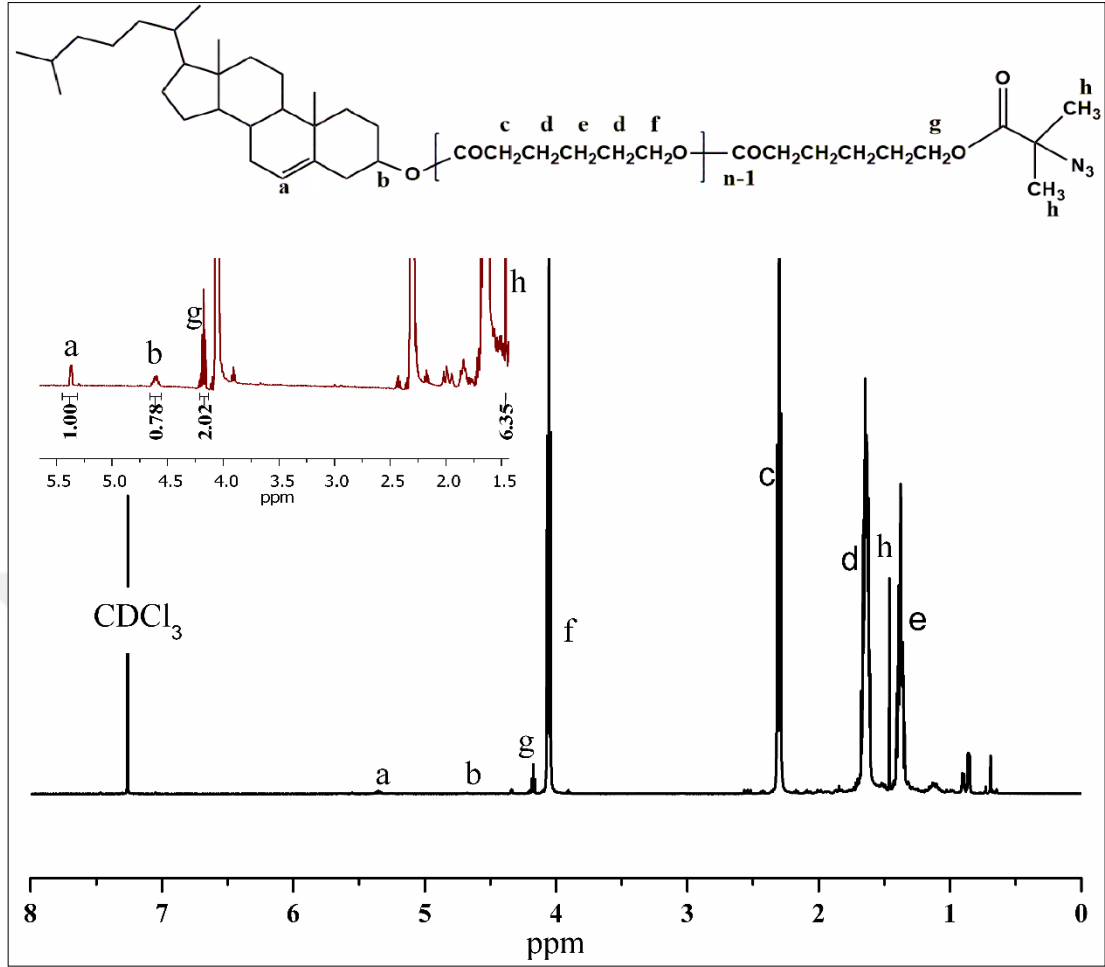
1045 cm^{-1} 'de gözlenen pik (C-O-C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Gözlenen FT-IR sinyalleri P1-N₃'ün beklenen yapısı ile uyumluluk gözlenmektedir.



Şekil 3. 12. P1-N₃ polimerine ait FT-IR spektrumu

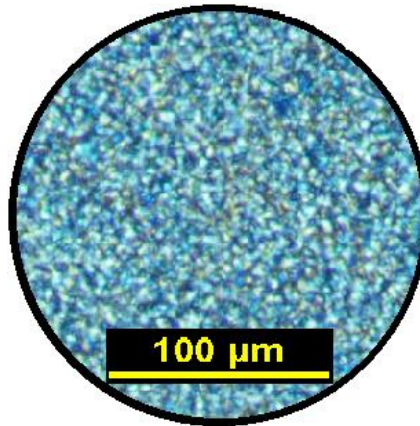
P1-N₃ polimerine ait ¹H-NMR spektrumu Şekil 3.13'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde $\delta=5,37$ ppm ve $\delta=4,62$ ppm'de gözlenen piklerin kolesterol'deki çift bağa bağlı (-C=CH-) protonundan ve kolesterol'deki 3 numaralı karbon atomuna bağlı protondan kaynaklandığı gözlenmektedir. $\delta=4,18$ ppm'de gözlenen pik H_g (CH₂O(C=O)C(CH₃)₂N₃) ve $\delta=1,46$ ppm'de H_h (CH₂O(C=O)C(CH₃)₂N₃) protonlarına aittir. Lineer polimerde tekrar eden ϵ -kaprolakton birimlerine ait sinyaller multipler yapıdadır ve sırasıyla $\delta=4,06$ ppm (CH₂O(C=O)), $\delta=2,30$ ppm (O(C=O)CH₂), $\delta=1,66$ ppm (O(C=O)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O(C=O)) ve $\delta=1,39$ ppm'de (O(C=O)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O(C=O)) gözlenmektedir. Linner polimerin N₃ ile fonksiyonlandığı sonucuna varıldı.

¹H-NMR spektrumu verileri ile P1-N₃ polimerine ait sayıca ortalama mol kütlesi $M_{n,NMR} = 4093$ g/mol olarak bulundu.



Şekil 3. 13. P1-N₃ polimerine ait ¹H-NMR spektrumu

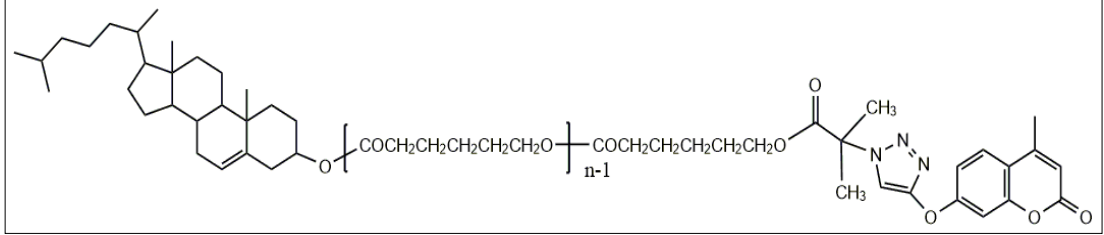
P1-N₃ polimerinin polarize optik mikroskop ile çekilen görüntüsü Şekil 3.14'te verilmiştir. Mikroskopta P1-N₃ polimerinin 49-50°C'de eridiği ve 33°C'de sıvı kristal özellik gösterdiği gözlenmiştir. Şekil 3.14'de P1-N₃ polimerinin 33°C'de gösterdiği sıvı kristal özellik gösterilmiştir.



Şekil 3. 14. P1-N₃ polimerine ait POM görüntüsü

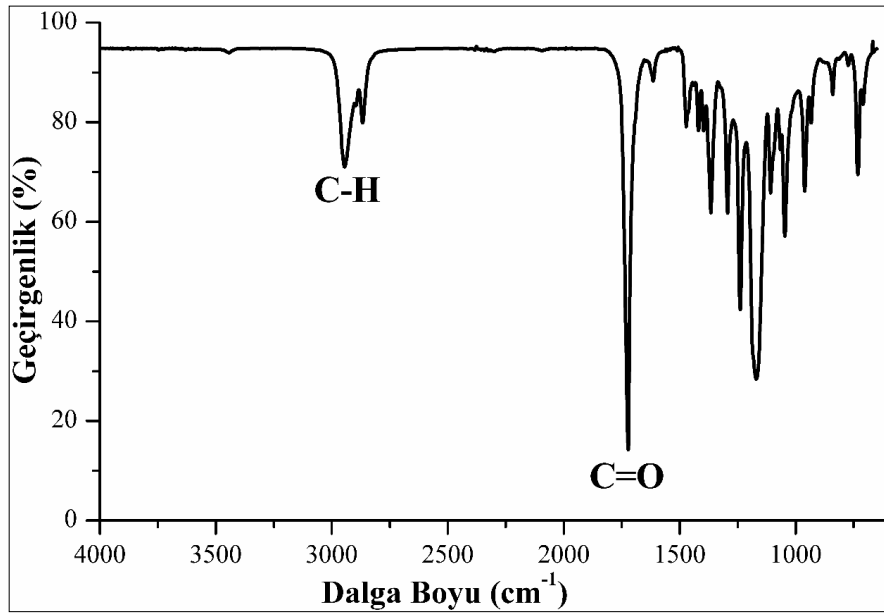
3.2.4. P1-Umb polimerinin karakterizasyonu

P1-N₃ ile 4-metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarinin reaksiyonu oda sıcaklığında CuBr/PMDETA katalizör sistemi kullanılarak azot atmosferinde DMF içerisinde gerçekleştirilmiştir ve P1-Umb elde edilmiştir (Şekil 3.15). (E.N.=47,5-50,1°C)



Şekil 3. 15. P1-Umb polimerinin yapısı

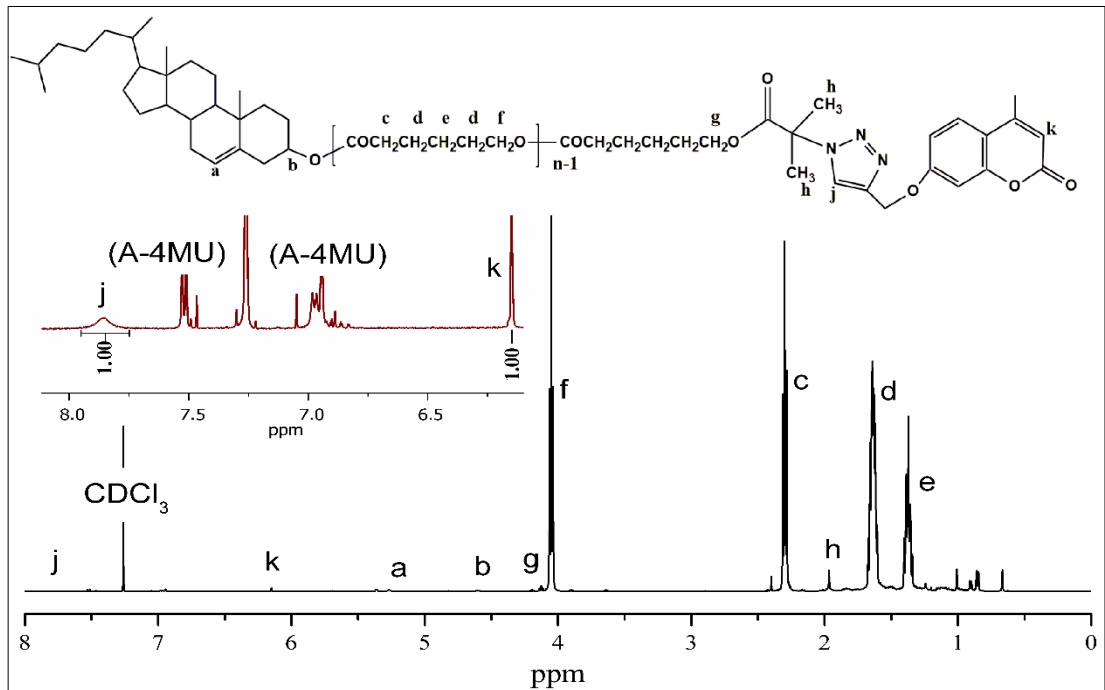
P1-Umb polimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 3.16’da verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 2943 cm⁻¹ ve 2864 cm⁻¹’de gözlenen pikler (-C-H) gerilmelerine karşılık gelmektedir. Spektrumda 1721 cm⁻¹’de görülen keskin pik ε-kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil (C=O) gerilme frekansından kaynaklanmaktadır. 1245 cm⁻¹ ve 1470 cm⁻¹’de gözlenen pikler ise sırasıyla simetrik ve asimetrik ((C=O)-O) gerilmelerine karşılık gelmektedir. 1046 cm⁻¹’de gözlenen pik (C-O-C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Gözlenen FT-IR sinyalleri P1-Umb polimerinin beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.



Şekil 3. 16. P1-Umb polimerine ait FT-IR spektrumu

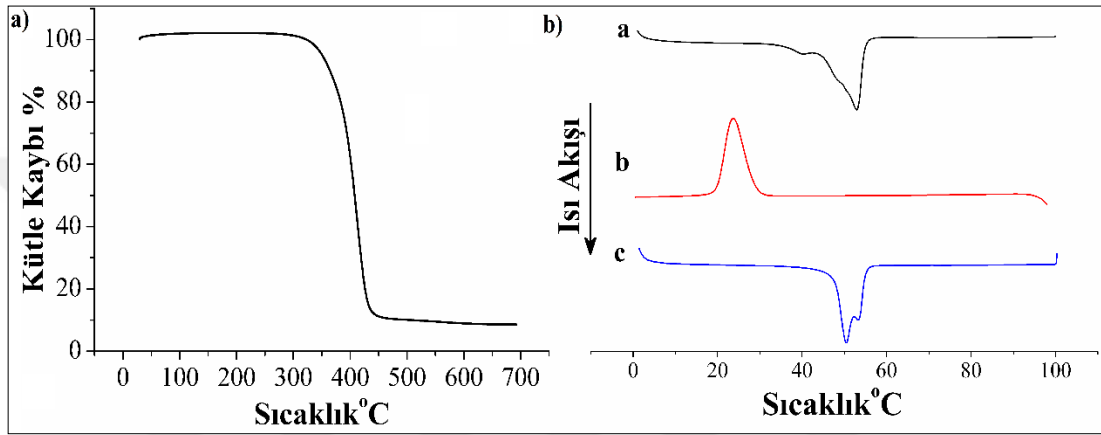
P1-Umb polimerine ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.17' de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde triazol halkasında (C_2HN_3) bulunan metin protonu $\delta=7,82$ ppm'de sinyal vermiştir. $\delta=7,50$ - $6,94$ ppm'de gözlenen multipler piklerin (A-4MU)'nun aromatik halkasından ve $\delta=6,15$ ppm' de gözlenen pikin ise (A-4MU)'nun 3 numaralı karbon atomuna bağlı protondan kaynaklandığı görülmektedir. $\delta=5,36$ ppm' de gözlenen pikin kolesteroldeki çift bağa bağlı ($-\text{C}=\text{CH}-$) protondan ve $\delta=4,61$ ppm'de gözlenen pikin kolesterol'deki 3 numaralı karbon atomuna bağlı protondan kaynaklandığı gözlenmektedir. $\delta=4,21$ ppm' de gözlenen pikin H_g ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_2\text{HN}_3)$) ve $\delta=1,97$ ppm' de gözlenen singlet pikin H_h ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_2\text{HN}_3)$) protonlarına ait olduğu gözlenmektedir. $\delta=2,39$ ppm'de gözlenen singlet pikin (A-4MU)'nun 4 numaralı karbonuna bağlı metil grubundan kaynaklandığı gözlenmektedir. Lineer polimerde tekrar eden ϵ -kaprolakton birimlerine ait sinyaller multipler yapısındadır ve sırasıyla $\delta=4,06$ ppm ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$), $\delta=2,30$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2$), $\delta=1,64$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) ve $\delta=1,37$ ppm'de ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) gözlenmektedir. Gözlenen NMR sinyalleri P1-Umb polimerinin beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.

^1H -NMR spektrumu verileri ile P1-Umb polimerine ait sayıca ortalama mol kütlesi $M_{n,\text{NMR}} = 4140$ g/mol olarak bulundu.



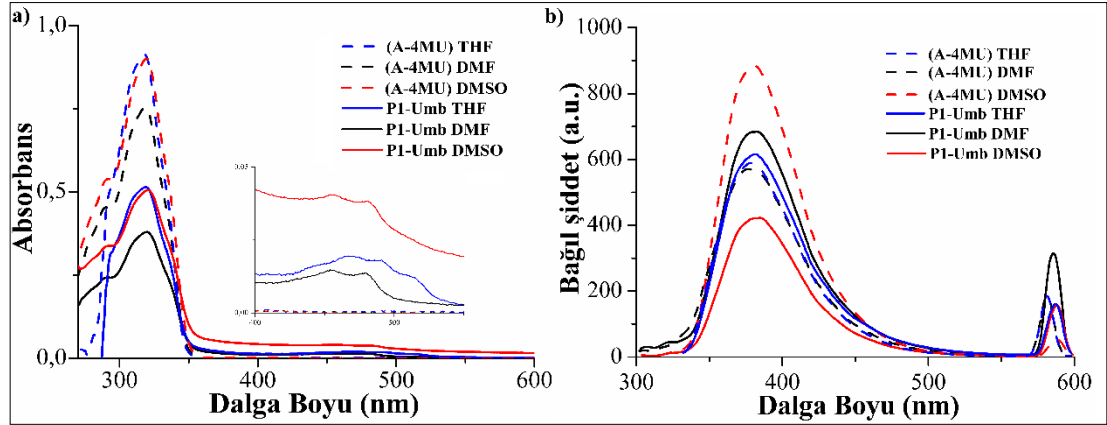
Şekil 3. 17. P1-Umb polimerine ait ^1H -NMR spektrumu

P1-Umb'nin TGA termogramı Şekil 3.18 (a)'da verilmiştir. Termograma göre 319°C'de bozunmaya başladığı, en yüksek bozunma hızına 399°C'de ulaştığı ve iki basamaklı bir bozunma sonucu 700°C'de %97,92'ünü kaybettiği gözlenmektedir. P1-Umb polimerinin 10°C dakika ısıtma/soğutma hızında alınan ikinci ısıtma(a), ikinci soğutma (b) ve üçüncü ısıtma (c) basamaklarına ait DSC eğrisi Şekil 3.18 (b)'de verilmiştir. DSC eğrisinden alınan sonuçlara göre P1-Umb polimerinin erime sıcaklığı 50,6°C'dir.



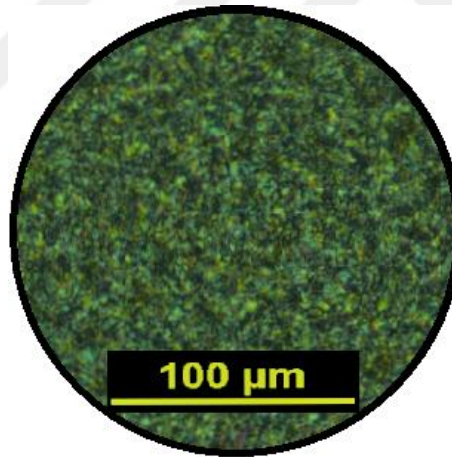
Şekil 3. 18. P1-Umb polimerine ait a) TGA eğrisi ve b) DSC eğrisi

P1-Umb polimerinin $5 \times 10^{-5} \text{M}$ THF, DMF ve DMSO içerisindeki absorpsiyon spektrumu Şekil 3.19(a)'da verilmiştir. Elde edilen spektruma göre (A-4MU)'nun 318 nm'de maksimum absorpsiyon yaptığı görülmektedir. P1-Umb polimerinin ise tüm çözücülerde yaklaşık 320 nm'de daha düşük absorpsiyon yaptığı görülmektedir. Ayrıca P1-Umb polimerinin “klik” reaksiyonundan meydana gelen triazol halkasından kaynaklanan yaklaşık 460 nm'de kayda değer yayvan bir pik ile absorpsiyon yaptığı görülmektedir. P1-Umb polimerinin $5 \times 10^{-5} \text{M}$ THF, DMF ve DMSO içerisindeki emisyon spektrumu Şekil 3.19(b)'de verilmiştir. Elde edilen spektruma göre (A-4MU)'nun yaklaşık 380 nm'de maksimum emisyon yaptığı görülmektedir. P1-Umb polimerinin ise tüm çözücülerde yaklaşık 385 nm'de daha düşük emisyon yaptığı görülmektedir. P1-Umb polimerinin “klick” reaksiyonundan meydana gelen triazol halkasından kaynaklanan yaklaşık 585 nm'de kayda değer bir pik ile emisyon yaptığı görülmektedir.



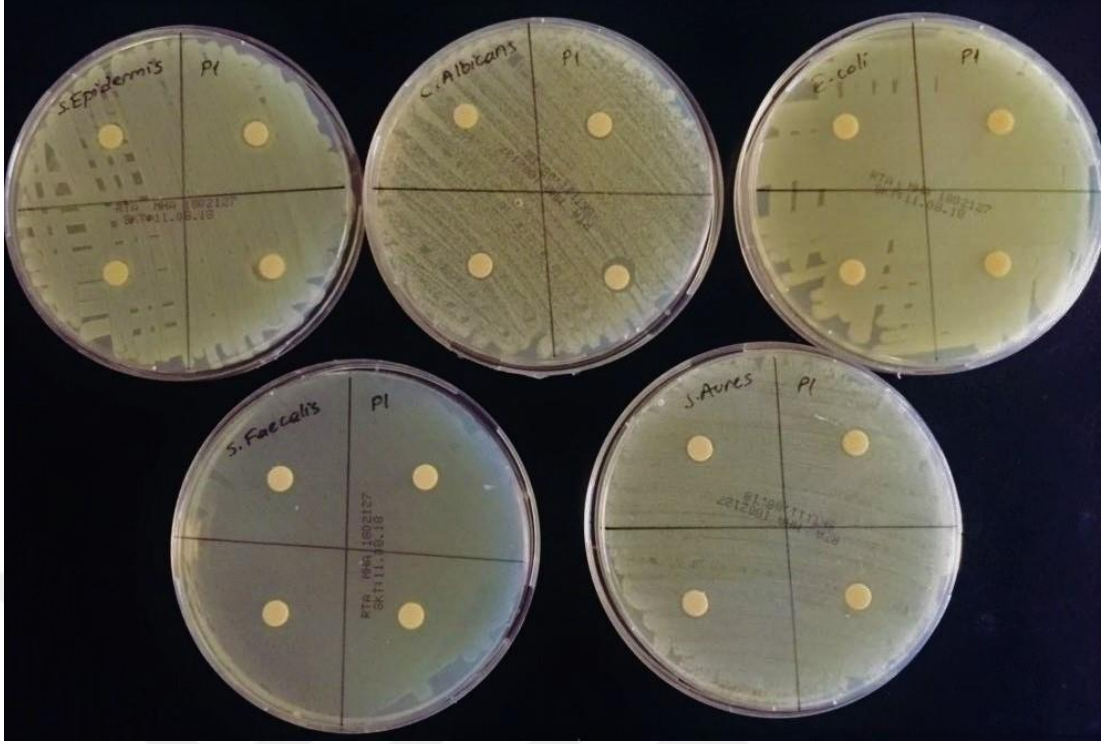
Şekil 3. 19. P1-Umb polimerine ait a) absorpsiyon spektrumu ve b) emisyon spektrumu

P1-Umb polimerinin polarize optik mikroskop ile çekilen görüntüsü Şekil 3.20’de verilmiştir. Mikroskopta P1-Umb polimerinin 50-55°C’de eridiği ve 34,2°C’de sıvı kristal özellik gösterdiği gözlenmiştir. Şekil 3.20’de P1-Umb polimerinin 34,2°C’de gösterdiği sıvı kristal özellik gösterilmiştir.



Şekil 3. 20. P1-Umb polimerine ait POM görüntüsü

P1-Umb polimerinin disk difüzyon yöntemi ile belirlenen antimikrobiyal aktiviteleri Şekil 3.21’de gösterilmiştir. P1-Umb polimeri için *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli* bakterilerine ve *C. albicans* mantarına karşı zon çapları sırasıyla 0,77; 0,97; 0,80; 0,65; 0,67 mm ölçülmüştür. P1-Umb polimeri gram-pozitif bakteriler içerisinde en yüksek aktiviteyi *S. epidermidis*’e karşı göstermiştir.

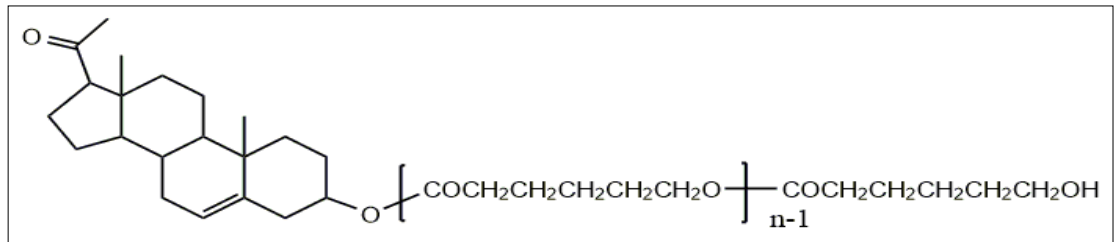


Şekil 3. 21. P1-Umb polimerinin antimikrobiyal aktivitesi

3.3. Pregnenolon İle Başlayan Polimerlerin Karakterizasyonu

3.3.1. P2-OH polimerinin karakterizasyonu

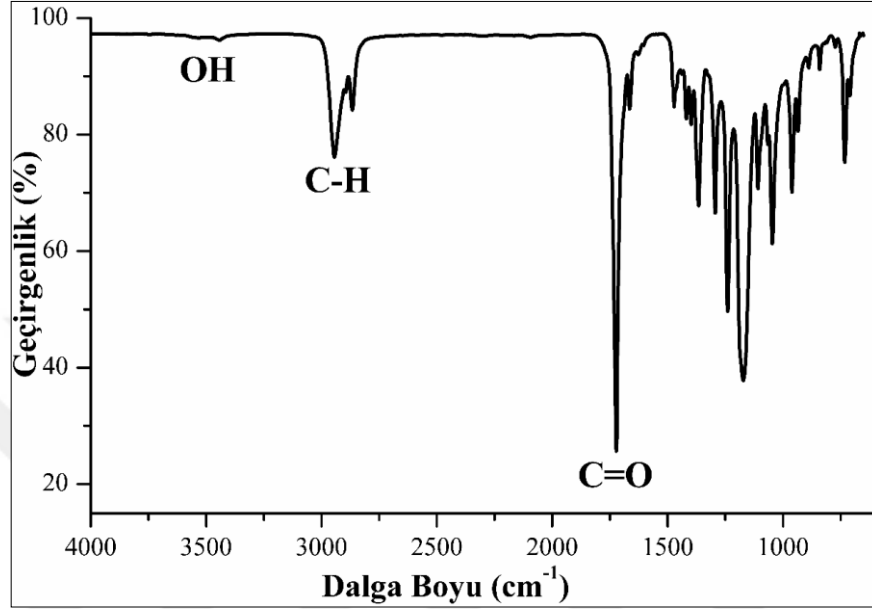
Pregnenolon' un başlatıcı olarak kullanıldığı $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ katalizörü varlığında azot atmosferinde 2767 g/mol molekül ağırlığına sahip ϵ -kaprolaktonun halka açılması polimerleşmesi ile P2-OH lineer polimeri elde edilmiştir (Şekil 3.22.). (E.N.= 46,5-49,5°C).



Şekil 3. 22. P2-OH polimerinin yapısı

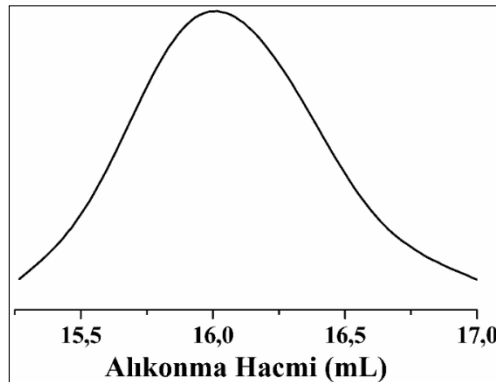
P2-OH polimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 3.23.'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 3442cm^{-1} 'deki geniş pik O-H gerilme frekansına, 2944 cm^{-1} ve 2866 cm^{-1} 'de gözlenen pikler C-H gerilme frekansına karşılık gelmektedir. Spektrumda 1724 cm^{-1} 'de gözlenen keskin pik ϵ -kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil

(C=O) gerilme frekansından kaynaklanmaktadır. 1235 cm^{-1} ve 1466 cm^{-1} 'de gözlenen pikler ise sırasıyla simetrik ve asimetrik CO-O gerilmelerine karşılık gelmektedir. 1047 cm^{-1} 'de gözlenen pik (C-O-C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Gözlenen FT-IR sinyalleri P2-OH polimerinin beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.



Şekil 3. 23. P2-OH polimerine ait FT-IR spektrumu

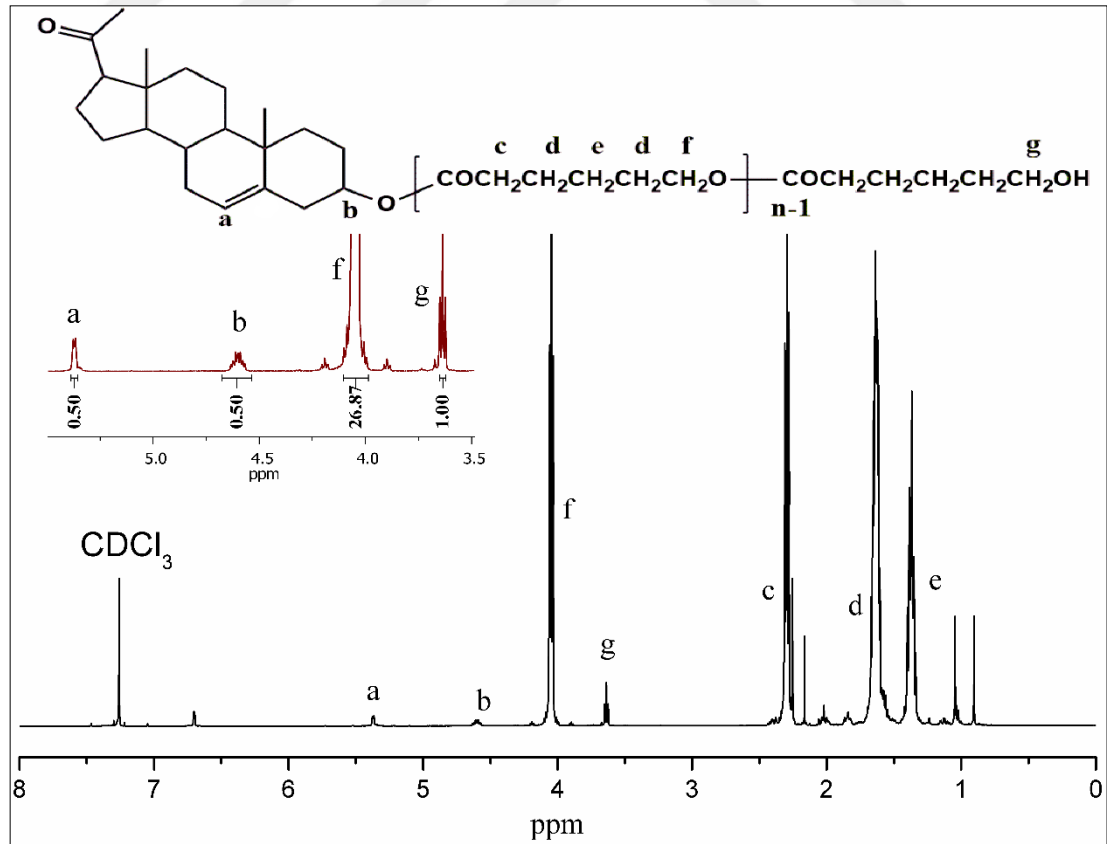
P2-OH polimerine ait Şekil 3.24.'deki GPC monomodal kromatogramı, P2-OH polimerinin homopolimer olduğunu göstermektedir. GPC kromatogramı THF'te 1mL/dk akış hızında alındı. Polimerin ortalama mol kütleleri belirlenirken polistiren standardı kullanılarak P2-OH'ın ortalama mol kütlesi (M_n) 3832 g/mol, kütlece ortalama mol kütlesi (M_w) 4973 g/mol ve polidispersite indisi (PDI) 1,2 olarak saptandı.



Şekil 3. 24. P2-OH polimerine ait GPC kromatogramı

P2-OH polimerine ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.25'te gösterilmiştir. Spektrum incelendiğinde; $\delta=5,38$ ppm'de görülen pikin pregnenolon'daki çift bağa bağlı ($-\text{C}=\text{C}-\text{H}$) protonuna ve $\delta=4,60$ ppm'de görülen pikin pregnenolonun 3 numaralı karbon atomuna bağlı protonuna ait olduğu görülmektedir. $\delta=3,63$ ppm'de görülen multipler pik linear polimerin uç grubundaki metilen (CH_2OH) protonlarına ait olduğu görülmektedir. Linear polimerde tekrarlanan ε -kaprolakton birimlerine ait sinyaller multipler yapısındadır ve sırasıyla $\delta=4,06$ ppm ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$), $\delta=2,30$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2$), $\delta=1,64$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) ve $\delta=1,37$ ppm'de ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) gözlenmektedir. Spektrumda $\delta=7,26$ ppm'de gözlenen singlet pik CDCl_3 çözücüsüne aittir. Hf ve Hg protonlarına ait integral alanları hesaplandığında linear polimerin tekrar eden biriminin yaklaşık olarak 20 ε -kaprolakton monomerine ait olduğu gözlenmektedir.

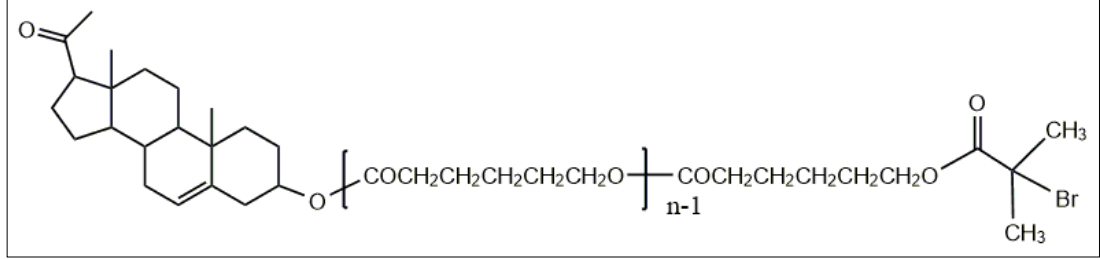
^1H -NMR spektrumu verileri ile P2-OH polimerine ait sayıca ortalama mol kütlesi $M_{n,\text{NMR}} = M_{\text{Aşlatıcı}} + xM_{\text{Monomer}}$ formülü ile $M_{n,\text{NMR}} = 316,48 + 26,87 \times 114,14 = 3383$ g/mol olarak bulundu.



Şekil 3. 25. P2-OH polimerine ait ^1H -NMR spektrumu

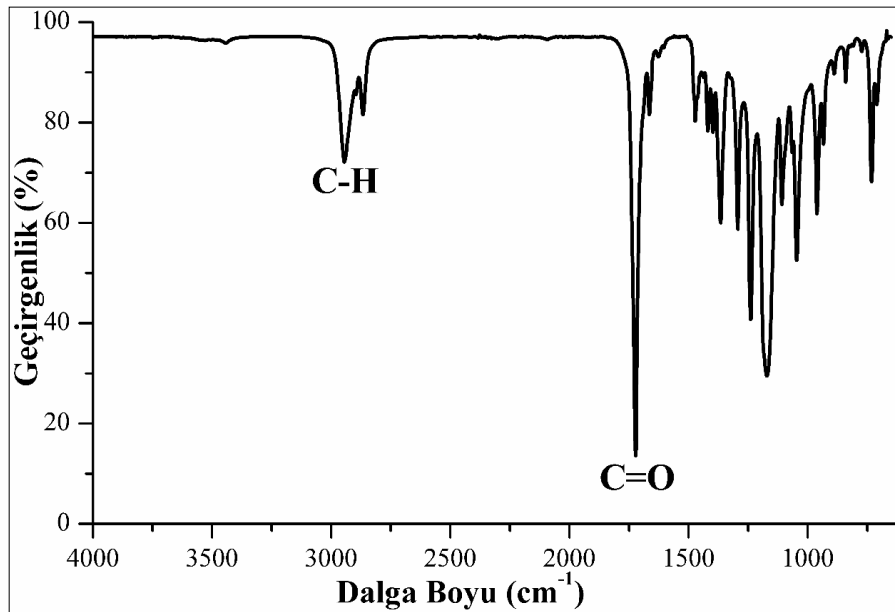
3.3.2. P2-Br polimerinin karakterizasyonu

P2-OH ile 2-bromo-2-metilpropanoil bromürün reaksiyonu oda sıcaklığında, azot atmosferinde DCM kullanılarak ve Trietilamin (TEA) varlığında gerçekleştirilmiş ve P2-Br elde edilmiştir (Şekil 3.26). (E.N.=43,8-46,7°C).



Şekil 3. 26. P2-Br polimerinin yapısı

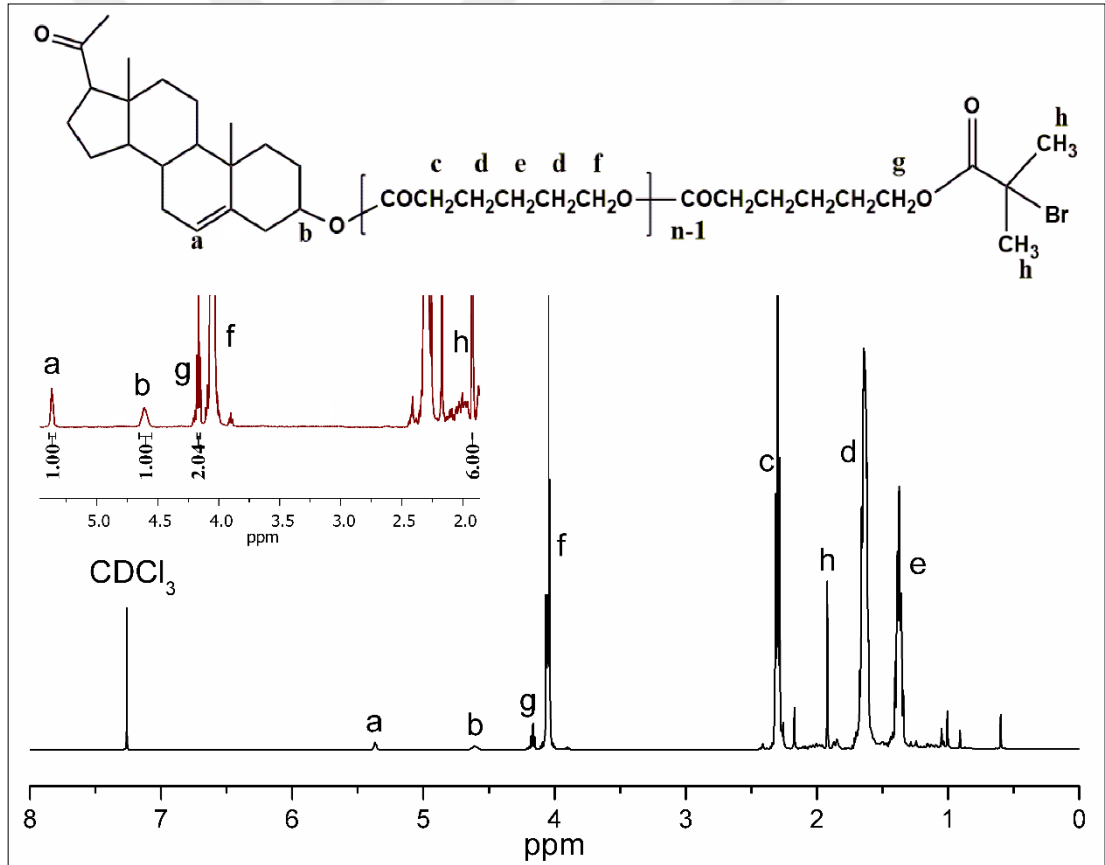
P2-Br polimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 3.27’de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 2938 cm^{-1} ve 2861 cm^{-1} ’de gözlenen pikler (C-H) gerilmelerine karşılık gelmektedir. Spektrumda 1720 cm^{-1} ’de gözlenen keskin pik ϵ -kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil (C=O) gerilme frekansından kaynaklanmaktadır. 1237 cm^{-1} ve 1465 cm^{-1} ’de gözlenen pikler ise sırasıyla simetrik ve asimetrik ((C=O)-O) gerilmelerine karşılık gelmektedir. 1042 cm^{-1} ’de gözlenen pik (C-O-C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Gözlenen FT-IR sinyalleri P2-Br polimerinin beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.



Şekil 3. 27. P2-Br polimerine ait FT-IR spektrumu

P2-Br polimerine ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.28’de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde $\delta=5,38$ ppm ve $\delta=4,61$ ppm’de gözlenen pikler Pregnenolon’daki H_a ($-\text{C}=\text{CH}-$) ve H_b ($\text{CH}-\text{O}-$) protonlarından kaynaklandığı gözlenmektedir. $\delta=4,16$ ppm’de gözlenen pik H_g protonlarına ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Br}$) ve $\delta=1,92$ ppm’de gözlenen pik H_h ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Br}$) aittir. Lineer polimerde tekrar eden ε -kaprolakton birimlerine ait sinyaller multipler pik yapısındadır ve sırasıyla $\delta=4,06$ ppm ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$), $\delta=2,30$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2$), $\delta=1,64$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) ve $\delta=1,37$ ppm’de ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) gözlenmektedir.

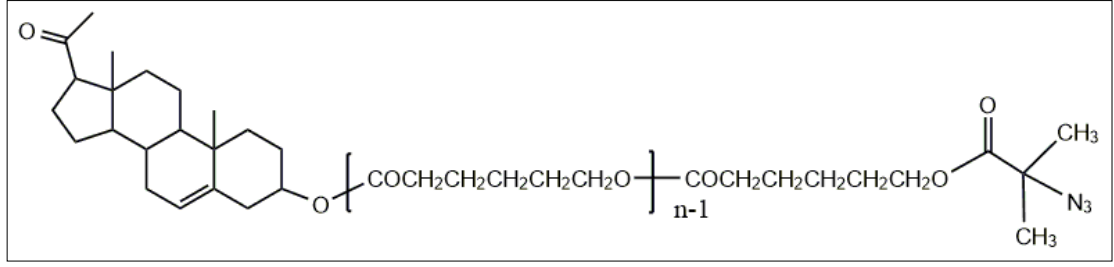
^1H -NMR spektrumu verileri ile P2-Br polimerine ait sayıca ortalama mol kütlesi $M_{n,\text{NMR}} = 3532$ g/mol olarak bulundu.



Şekil 3. 28. P2-Br polimerine ait ^1H -NMR spektrumu

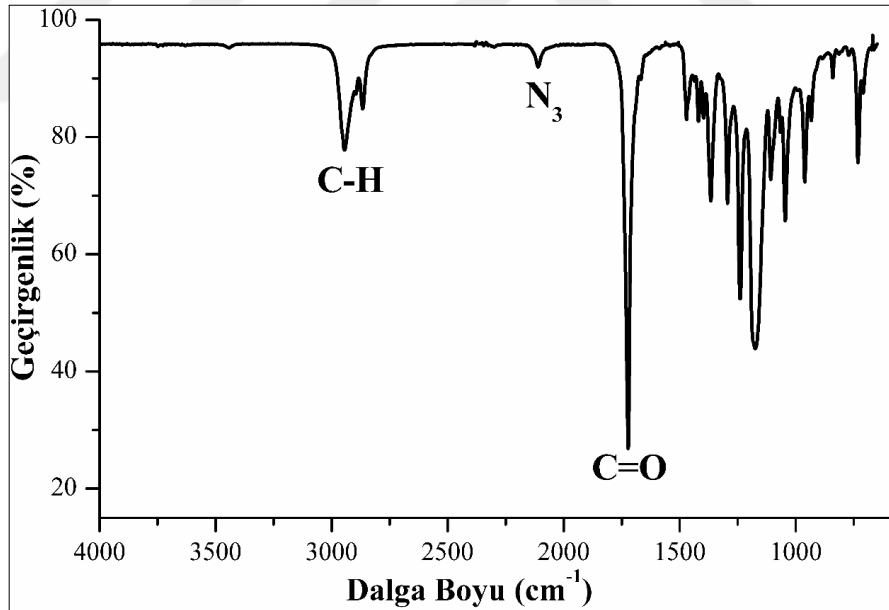
3.3.3. P2-N₃ polimerinin karakterizasyonu

P2-Br ile sodyum azidürün reaksiyonu 50°C ’de azot atmosferinde DMF içerisinde gerçekleştirilmiş ve P2-N₃ elde edilmiştir (Şekil 3.29). (E.N.=47,1-51,4°C).



Şekil 3. 29. P2-N₃ polimerinin yapısı

P2-N₃ polimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 3.30'da verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 2943 cm⁻¹ ve 2865 cm⁻¹'de gözlenen pikler (-C-H) gerilmelerine karşılık gelmektedir. Spektrumda 2105 cm⁻¹'de görülen pik azid grubuna ve 1725 cm⁻¹'de gözlenen keskin pik ε-kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil (C=O) gerilme frekansına karşılık gelmektedir. 1240 cm⁻¹ ve 1472 cm⁻¹'de gözlenen pikler ise sırasıyla simetrik ve asimetrik ((C=O)-O) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. 1037 cm⁻¹'de gözlenen pik (C-O-C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Gözlenen FT-IR sinyalleri P2-N₃'ün beklenen yapısı ile uyumluluk gözlenmektedir.

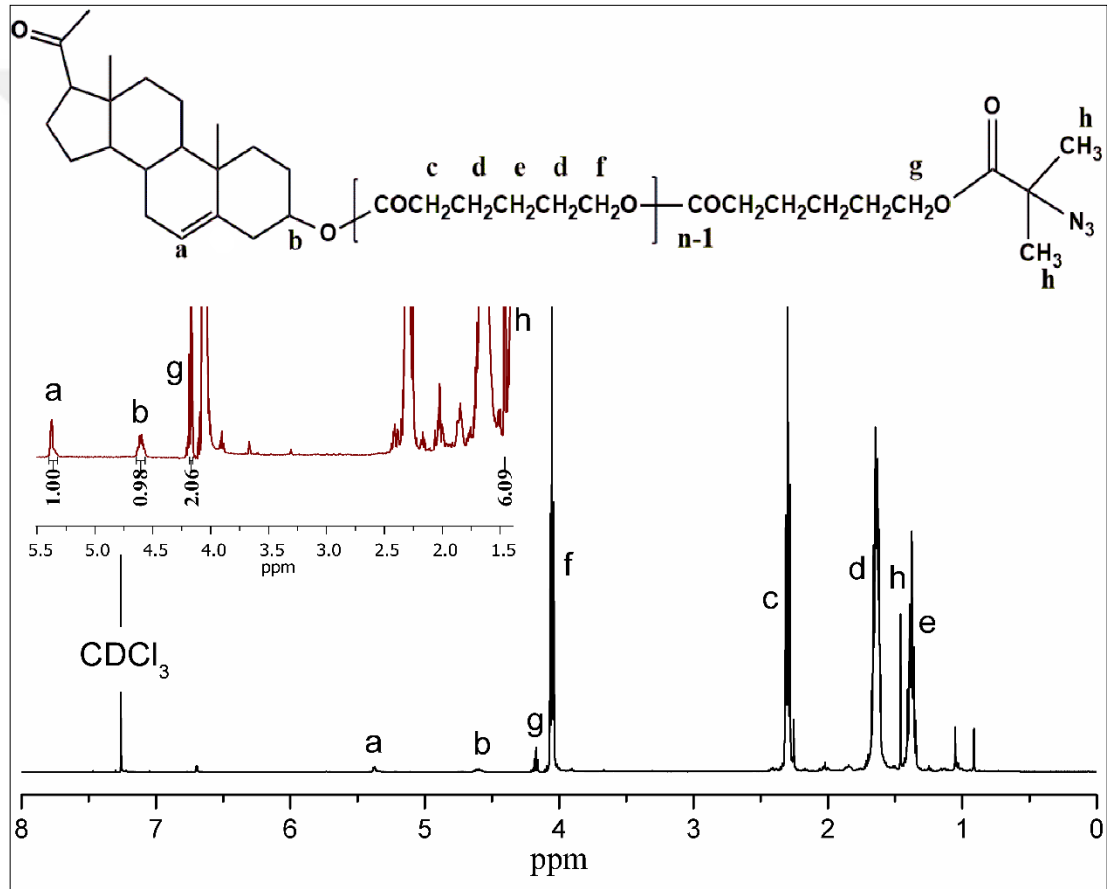


Şekil 3. 30. P2-N₃ polimerine ait FT-IR spektrumu

P-N₃ polimerine ait ¹H-NMR spektrumu Şekil 3.31'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde δ=5,38 ppm ve δ=4,61 ppm'de gözlenen piklerin sırasıyla pregnenolon'daki çift bağa bağlı (-C=CH-) protonundan ve pregnenolon'daki 3 numaralı karbon atomuna bağlı protondan kaynaklandığı gözlenmektedir. δ=4,17 ppm'de gözlenen pik H_g (CH₂O(C=O)C(CH₃)₂N₃) ve δ=1,46 ppm'de H_h

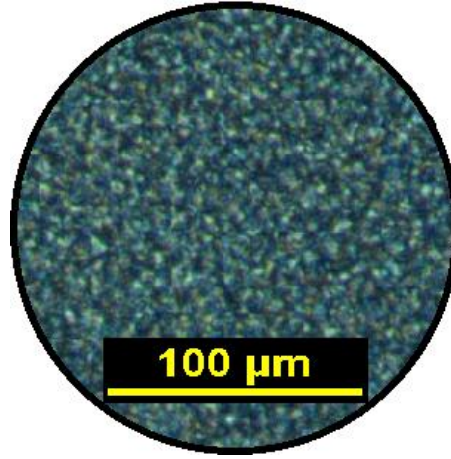
(CH₂O(C=O)C(CH₃)₂N₃) protonlarına aittir. Lineer polimerde tekrar eden ε-kaprolakton birimlerine ait sinyaller multiyet yapısındadır ve sırasıyla δ=4,06 ppm (CH₂O(C=O)), δ=2,30 ppm (O(C=O)CH₂), δ=1,65 ppm (O(C=O)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O(C=O)) ve δ=1,38 ppm'de (O(C=O)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O(C=O)) gözlenmektedir. Linner polimerin N₃ ile fonksiyonlandığı sonucuna varıldı.

¹H-NMR spektrumu verileri ile P2-N₃ polimerine ait sayıca ortalama mol kütlesi M_{n,NMR} = 3494 g/mol olarak bulundu.



Şekil 3. 31. P2-N₃ polimerine ait ¹H-NMR spektrumu

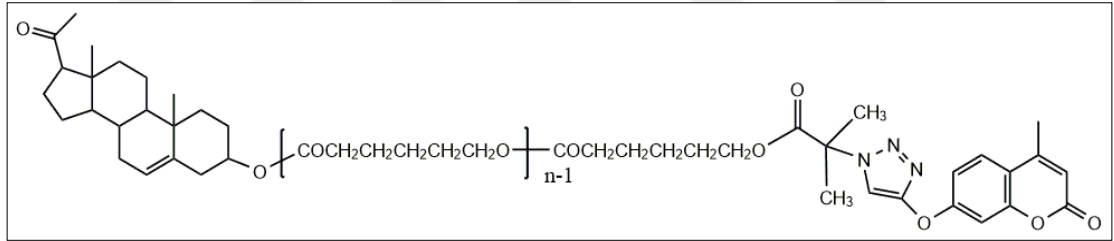
P2-N₃ polimerinin polarize optik mikroskop ile çekilen görüntüsü Şekil 3.32'de verilmiştir. Mikroskopta P2-N₃ polimerinin 45-50°C'de eridiği ve 29°C'de sıvı kristal özellik gösterdiği gözlenmiştir. Şekil 3.32'de P2-N₃ polimerinin 29°C'de gösterdiği sıvı kristal özellik gösterilmiştir.



Şekil 3. 32. P2-N polimerinin POM görüntüsü

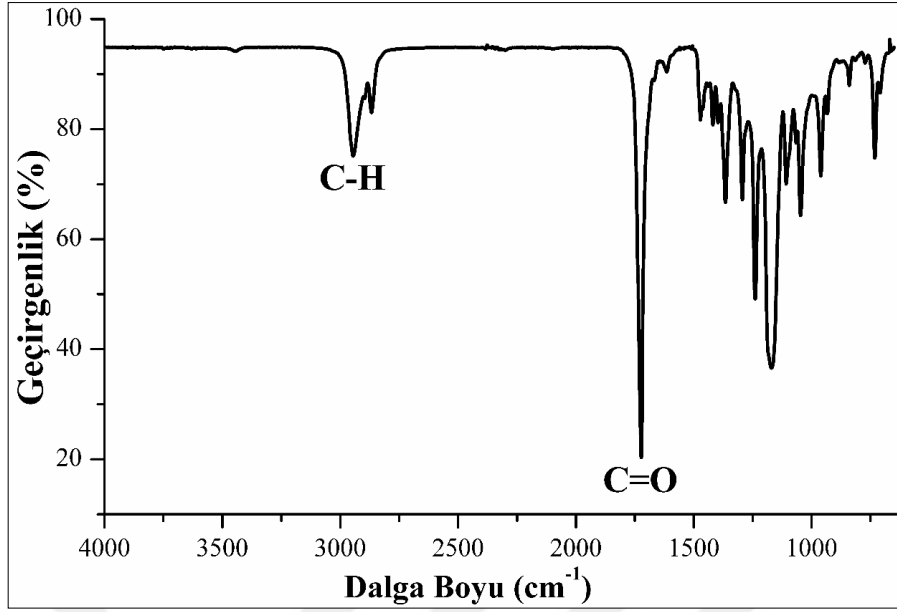
3.3.4. P2-Umb polimerinin karakterizasyonu

P2-N₃ ile 4-metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarinin reaksiyonu oda sıcaklığında CuBr/PMDETA katalizör sistemi kullanılarak azot atmosferinde DMF içerisinde gerçekleştirilmiştir ve P2-Umb elde edilmiştir (Şekil 3.33). (E.N.=42,8-45,0°C).



Şekil 3. 33. P2-Umb polimerinin yapısı

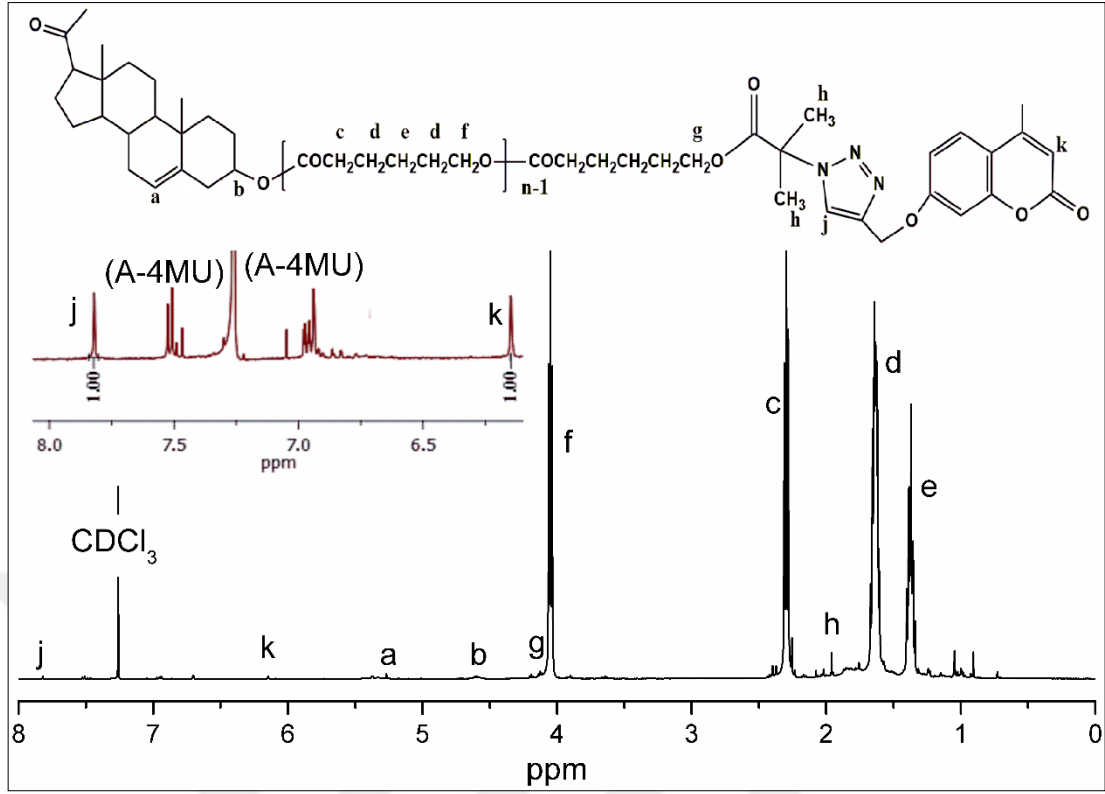
P2-Umb polimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 3.34'te verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 2942 cm⁻¹ ve 2864 cm⁻¹'de gözlenen pikler (-C-H) gerilmelerine karşılık gelmektedir. Spektrumda 1720 cm⁻¹'de görülen keskin pik ε-kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil (C=O) gerilme frekansından kaynaklanmaktadır. 1238 cm⁻¹ ve 1467 cm⁻¹'de gözlenen pikler ise sırasıyla simetrik ve asimetrik ((C=O)-O) gerilmelerine karşılık gelmektedir. 1041 cm⁻¹'de gözlenen pik (C-O-C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Gözlenen FT-IR sinyalleri P2-Umb polimerinin beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.



Şekil 3. 34. P2-Umb polimerine ait FT-IR spektrumu

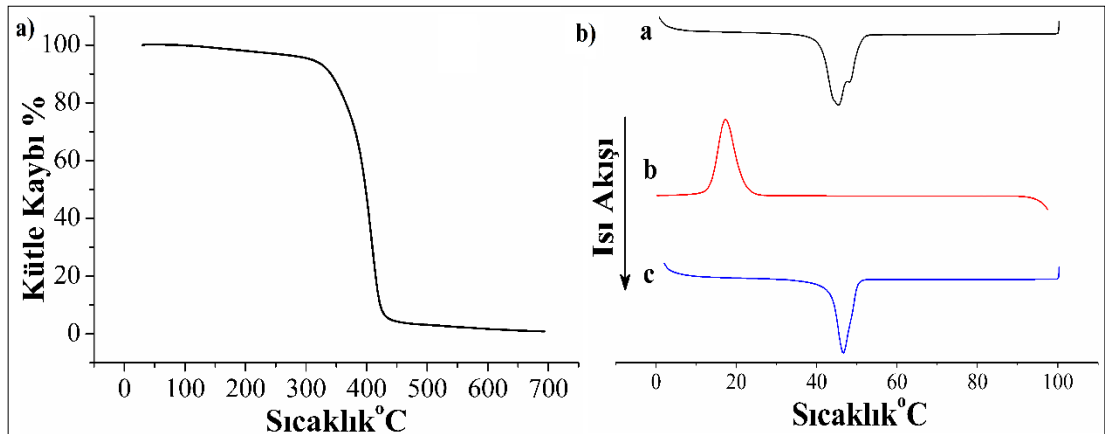
P2-Umb polimerine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Şekil 3.35’de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde triazol halkasında (C_2HN_3) bulunan metin protonu $\delta=7,82$ ppm’de sinyal vermiştir. $\delta=7,50\text{-}6,94$ ppm’de gözlenen multiplet piklerin (A-4MU)’nun aromatik halkasından ve $\delta=6,15$ ppm’de gözlenen pikin ise (A-4MU)’nun 3 numaralı karbon atomuna bağlı protondan kaynaklandığı görülmektedir. $\delta=5,38$ ppm’de gözlenen pikin kolesteroldeki çift bağa bağlı ($-\text{C}=\text{CH}-$) protondan ve $\delta=4,61$ ppm’de gözlenen pikin kolesterol’deki 3 numaralı karbon atomuna bağlı protondan kaynaklandığı gözlenmektedir. $\delta=4,17$ ppm’de gözlenen pikin H_g ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_2\text{HN}_3)$) ve $\delta=1,96$ ppm’de gözlenen singlet pikin H_h ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_2\text{HN}_3)$) protonlarına ait olduğu gözlenmektedir. $\delta=2,39$ ppm’de gözlenen singlet pikin (A-4MU)’nun 4 numaralı karbonuna bağlı metil grubundan kaynaklandığı gözlenmektedir. Lineer polimerde tekrar eden ϵ -kaprolakton birimlerine ait sinyaller multiplet yapısındadır ve sırasıyla $\delta=4,06$ ppm ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$), $\delta=2,30$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2$), $\delta=1,64$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) ve $\delta=1,37$ ppm’de ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) gözlenmektedir. Gözlenen NMR sinyalleri P2-Umb polimerinin beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu verileri ile P2-Umb polimerine ait sayıca ortalama mol kütlesi $M_{n,\text{NMR}} = 3708$ g/mol olarak bulundu.



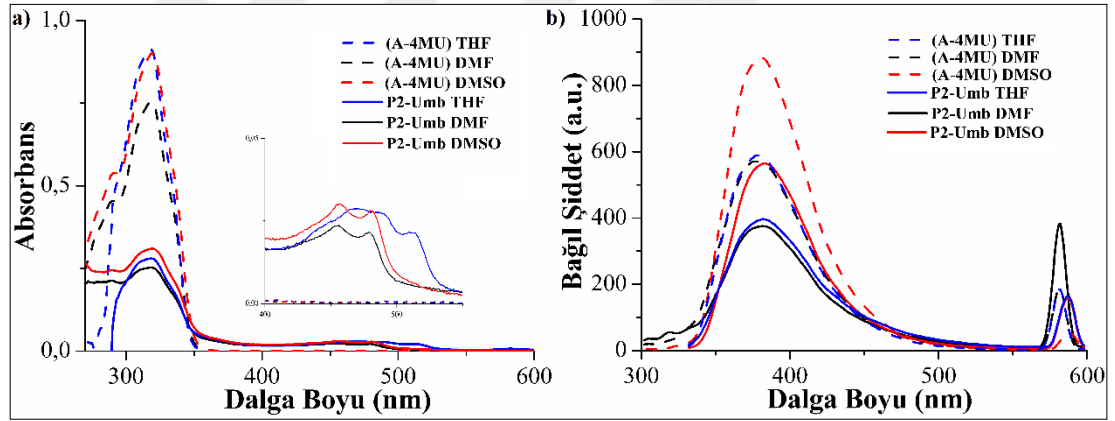
Şekil 3. 35. P2-Umb polimerine ait ^1H -NMR spektrumu

P2-Umb'nin TGA termogramı Şekil 3.36(a)'da verilmiştir. Termograma göre 316°C 'de bozunmaya başladığı, en yüksek bozunma hızına 397°C 'de ulaştığı ve iki basamaklı bir bozunma sonucu 700°C 'de %99,17'ünü kaybettiği gözlenmektedir. P2-Umb polimerinin 10°C dakika ısıtma/soğutma hızında alınan ikinci ısıtma(a), ikinci soğutma (b) ve üçüncü ısıtma (c) basamaklarına ait DSC eğrisi Şekil 3.36(b)'de verilmiştir. DSC eğrisinden alınan sonuçlara göre P2-Umb polimerinin erime sıcaklığı $46,7^\circ\text{C}$ 'dir.



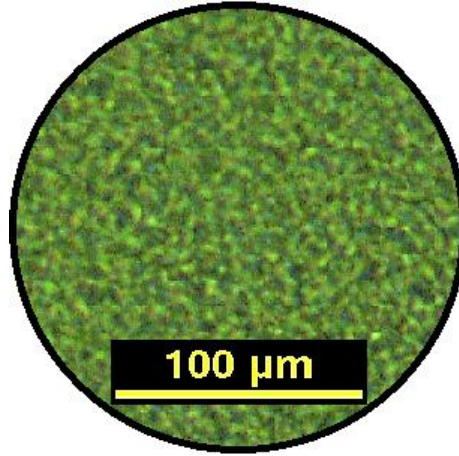
Şekil 3. 36. P2-Umb polimerine ait a) TGA eğrisi ve b) DSC eğrisi

P2-Umb polimerinin $5 \times 10^{-5} \text{M}$ THF, DMF ve DMSO içerisindeki absorpsiyon spektrumu Şekil 3.37(a)'da verilmiştir. Elde edilen spektruma göre (A-4MU)'nun 318 nm'de maksimum absorpsiyon yaptığı görülmektedir. P2-Umb polimerinin ise tüm çözücülerde yaklaşık 319 nm'de daha düşük absorpsiyon yaptığı görülmektedir. Ayrıca P2-Umb polimerinin "klik" reaksiyonundan meydana gelen triazol halkasından kaynaklanan 470 nm civarında kayda değer yaygın bir pik ile absorpsiyon yaptığı görülmektedir. P2-Umb polimerinin $5 \times 10^{-5} \text{M}$ THF, DMF ve DMSO içerisindeki emisyon spektrumu Şekil 3.37(b)'de verilmiştir. Elde edilen spektruma göre (A-4MU)'nun yaklaşık 380 nm'de maksimum emisyon yaptığı görülmektedir. P2-Umb polimerinin ise tüm çözücülerde yaklaşık 385 nm'de daha düşük emisyon yaptığı görülmektedir. P2-Umb polimerinin "klik" reaksiyonundan meydana gelen triazol halkasından kaynaklanan yaklaşık 585 nm'de kayda değer bir pik ile emisyon yaptığı görülmektedir.



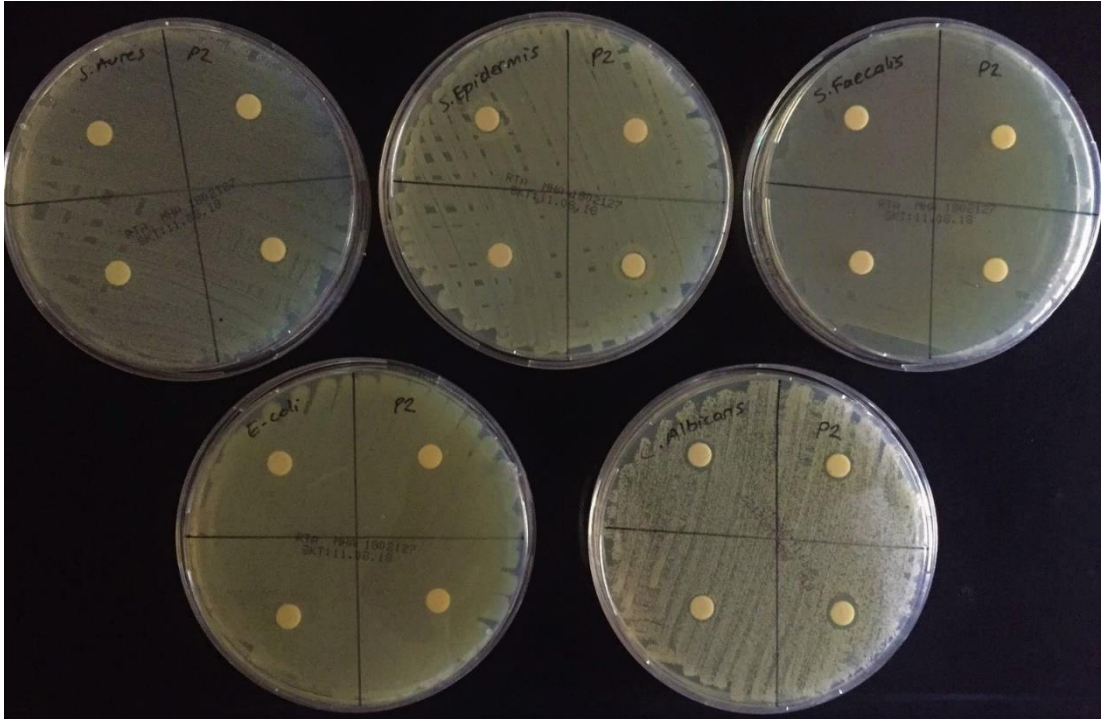
Şekil 3. 37. P2-Umb polimerine ait a) absorpsiyon spektrumu ve b) emisyon spektrumu

P2-Umb polimerinin polarize optik mikroskop ile çekilen görüntüsü Şekil 3.38'de verilmiştir. Mikroskopta P2-Umb polimerinin $46-50^\circ\text{C}$ 'de eridiği ve $28,8^\circ\text{C}$ 'de sıvı kristal özellik gösterdiği gözlenmiştir. Şekil 3.38'de P2-Umb polimerinin $28,8^\circ\text{C}$ 'de gösterdiği sıvı kristal özellik gösterilmiştir.



Şekil 3. 38. P2-Umb polimerine ait POM görüntüsü

P2-Umb polimerinin disk difüzyon yöntemi ile belirlenen antimikrobiyal aktiviteleri Şekil 3.39’da gösterilmiştir. P2-Umb polimeri için *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli* bakterilerine ve *C. albicans* mantarına karşı zon çapları sırasıyla 0,70; 0,92; 0,83; 0,70; 0,90 mm ölçülmüştür. P2-Umb polimeri gram-pozitif bakteriler içerisinde en yüksek aktiviteyi *S. epidermidis*’e karşı göstermiştir.

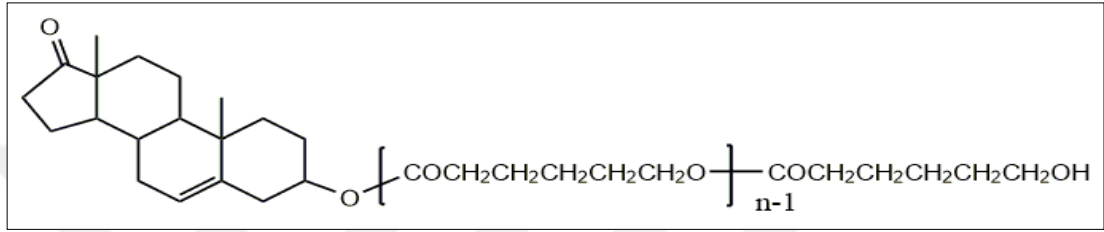


Şekil 3. 39. P2-Umb polimerinin antimikrobiyal aktivitesi

3.4. Dehidroepiandrostan İle Başlayan Polimerlerin Karakterizasyonu

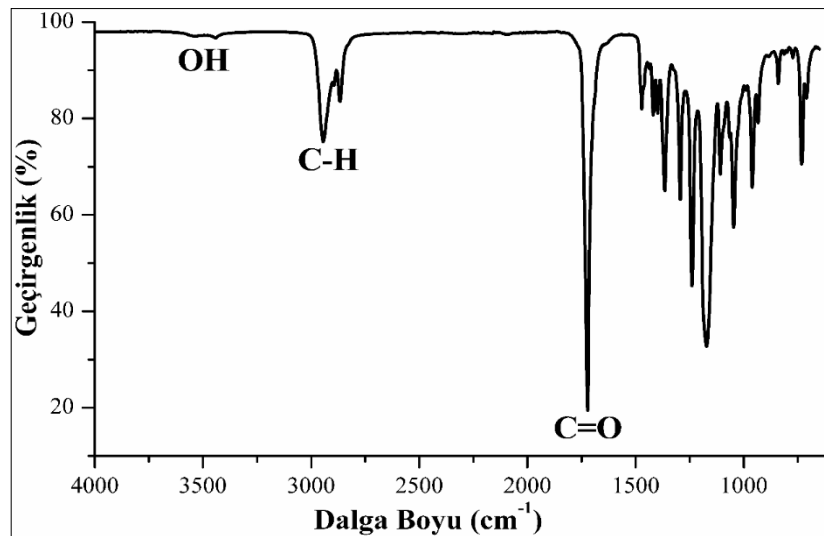
3.4.1. P3-OH polimerinin karakterizasyonu

Dehidroepiandrostan'ın başlatıcı olarak kullanıldığı $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ katalizörü varlığında azot atmosferinde 2571 g/mol molekül ağırlığına sahip ϵ -kaprolaktonun halka açılması polimerleşmesi ile P3-OH lineer polimeri elde edildi (Şekil 3.40.). (E.N.= 44,5-48,8 °C).



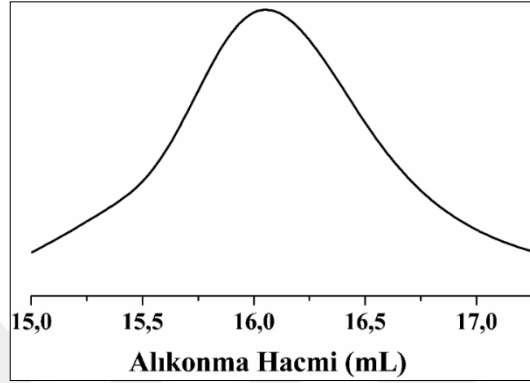
Şekil 3. 40. P3-OH polimerinin yapısı

P3-OH polimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 3.41'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 3445cm^{-1} 'deki geniş pik (O-H) gerilme frekansına, 2950cm^{-1} ve 2860cm^{-1} 'de gözlenen pikler (C-H) gerilme frekansına karşılık gelmektedir. Spektrumda 1720cm^{-1} 'de gözlenen keskin pik ϵ -kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil (C=O) gerilme frekansından kaynaklanmaktadır. 1240cm^{-1} ve 1460cm^{-1} 'de gözlenen pikler ise sırasıyla simetrik ve asimetrik ((C=O)-O) gerilmelerine karşılık gelmektedir. 1045cm^{-1} 'de gözlenen pik (C-O-C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Gözlenen FT-IR sinyalleri P3-OH polimerinin beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.



Şekil 3. 41. P3-OH polimerine ait FT-IR spektrumu

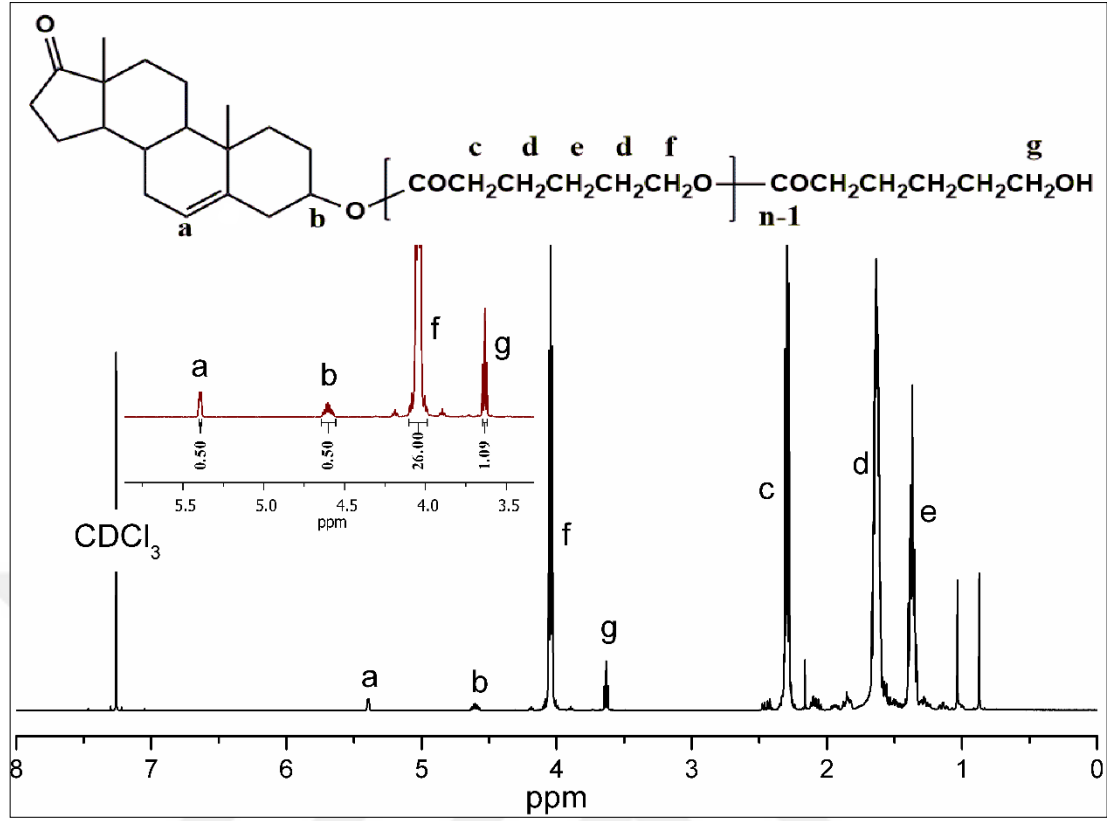
P3-OH polimerine ait Şekil 3.42.'deki GPC monomodal kromatogramı, P3-OH polimerinin homopolimer olduğunu göstermektedir. GPC kromatogramı THF'te 1mL/dk akış hızında alındı. Polimerin ortalama mol kütleleri belirlenirken polistiren standardı kullanılarak P3-OH'ın ortalama mol kütlesi (M_n) 3751 g/mol, kütlece ortalama mol kütlesi (M_w) 4842 g/mol ve polidispersite indisi (PDI) 1,2 olarak saptandı.



Şekil 3. 42. P3-OH polimerine ait GPC kromatogramı

P3-OH polimerine ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.43'te gösterilmiştir. Spektrum incelendiğinde; $\delta=5,38$ ppm'de görülen pikin DHEA'deki çift bağa bağlı ($-\text{C}=\text{CH}-$) protonuna ve $\delta=4,60$ ppm'de görülen pikin kolesterolün 3 numaralı karbon atomuna bağlı protonuna ait olduğu görülmektedir. $\delta=3,63$ ppm'de görülen multiyet pik lineer polimerin uç grubundaki metilen (CH_2OH) protonlarına ait olduğu görülmektedir. Lineer polimerde tekrarlanan ϵ -kaprolakton birimlerine ait sinyaller multiyet yapısındadır ve sırasıyla $\delta=4,06$ ppm ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$), $\delta=2,31$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2$), $\delta=1,63$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) ve $\delta=1,37$ ppm'de ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) gözlenmektedir. Spektrumda $\delta=7,26$ ppm'de gözlenen singlet pik CDCl_3 çözücüsüne aittir. H_f ve H_g protonlarına ait integral alanları hesaplandığında lineer polimerin tekrar eden biriminin yaklaşık olarak 20 ϵ -kaprolakton monomerine ait olduğu gözlenmektedir.

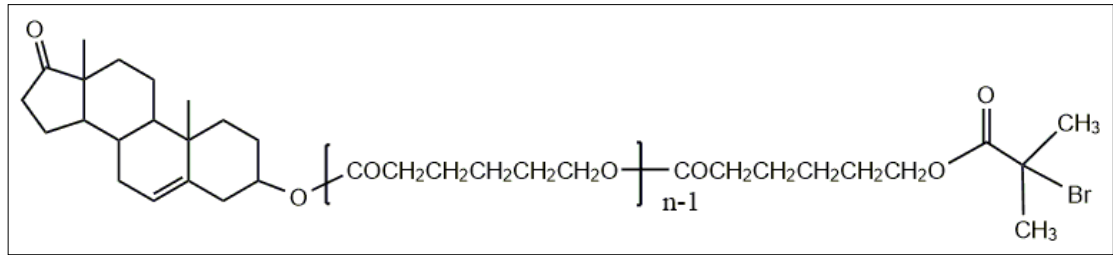
^1H -NMR spektrumu verileri ile P3-OH polimerine ait sayıca ortalama mol kütlesi $M_{n,\text{NMR}} = M_{\text{A}_{\text{Başlatıcı}}} + xM_{\text{A}_{\text{Monomer}}}$ formülü ile $M_{n,\text{NMR}} = 288,22 + 20 \times 114,14 = 2571$ g/mol olarak bulundu.



Şekil 3. 43. P3-OH polimerine ait ^1H -NMR spektrumu

3.4.2. P3-Br polimerinin karakterizasyonu

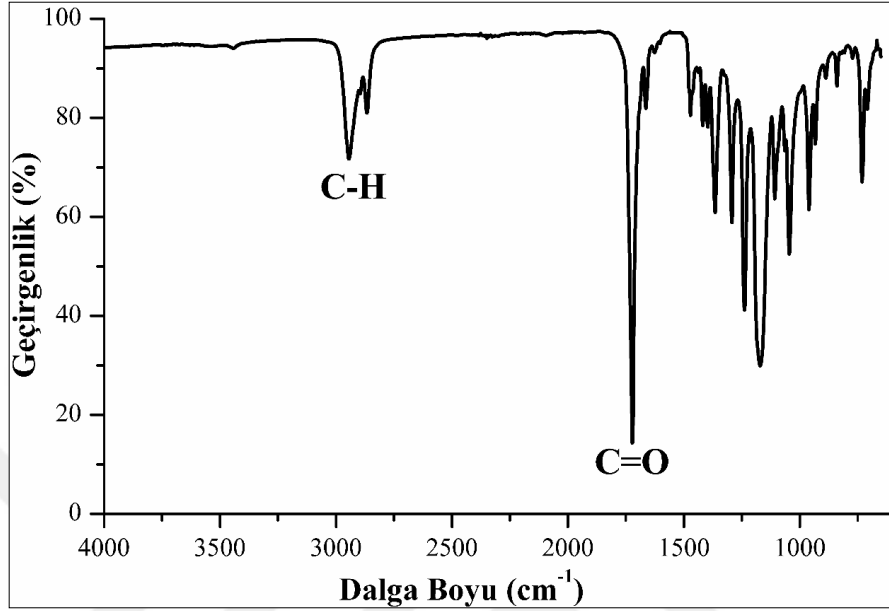
P3-OH ile 2-bromo-2-metilpropanoil bromürün reaksiyonu oda sıcaklığında, azot atmosferinde DCM kullanılarak ve Trietilamin (TEA) varlığında gerçekleştirilmiştir ve P3-OH elde edilmiştir (Şekil 3.44). (E.N.= 46,2-50,2 °C).



Şekil 3. 44. P3-Br polimerinin yapısı

P3-Br polimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 3.45'te verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 2945 cm^{-1} ve 2865 cm^{-1} 'de gözlenen pikler (C-H) gerilmelerine karşılık gelmektedir. Spektrumda 1720 cm^{-1} 'de gözlenen keskin pik ϵ -kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil (C=O) gerilme frekansından kaynaklanmaktadır. 1235 cm^{-1} ve 1466 cm^{-1} 'de gözlenen pikler ise sırasıyla simetrik ve asimetrik ((C=O=

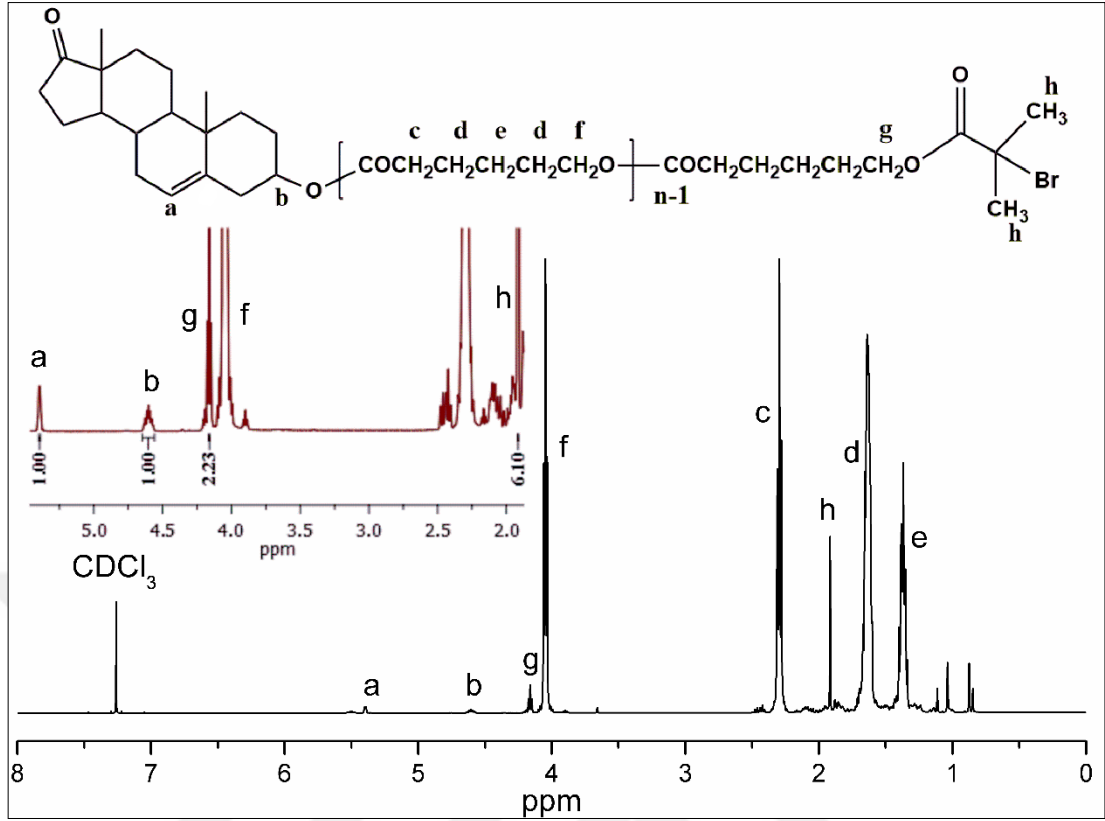
O) gerilmelerine karşılık gelmektedir. 1045 cm^{-1} 'de gözlenen pik (C-O-C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Gözlenen FT-IR sinyalleri P3-Br polimerinin beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.



Şekil 3. 45. P3-Br polimerine ait FT-IR spektrumu

P3-Br polimerine ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.46'da verilmiştir. Spektrum incelendiğinde $\delta=5,38\text{ ppm}$ ve $\delta=4,60\text{ ppm}$ 'de gözlenen pikler DHEA'daki H_a ($-\text{C}=\text{CH}-$) ve H_b ($\text{CH}-\text{O}-$) protonlarından kaynaklandığı gözlenmektedir. $\delta=4,16\text{ ppm}$ 'de gözlenen pik H_g protonlarına ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Br}$) ve $\delta=1,91\text{ ppm}$ 'de gözlenen pik H_h ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Br}$) aittir. Lineer polimerde tekrar eden ϵ -kaprolakton birimlerine ait sinyaller multipler pik yapısındadır ve sırasıyla $\delta=4,07\text{ ppm}$ ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$), $\delta=2,31\text{ ppm}$ ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2$), $\delta=1,63\text{ ppm}$ ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) ve $\delta=1,36\text{ ppm}$ 'de ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) gözlenmektedir.

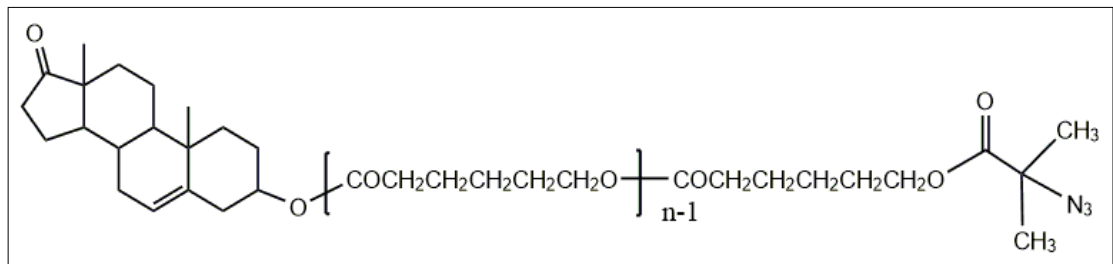
^1H -NMR spektrumu verileri ile P3-Br polimerine ait sayıca ortalama mol kütlesi $M_{n,\text{NMR}} = 2720\text{ g/mol}$ olarak bulundu.



Şekil 3. 46. P3-Br polimerine ait ^1H -NMR spektrumu

3.4.3. P3-N₃ polimerinin karakterizasyonu

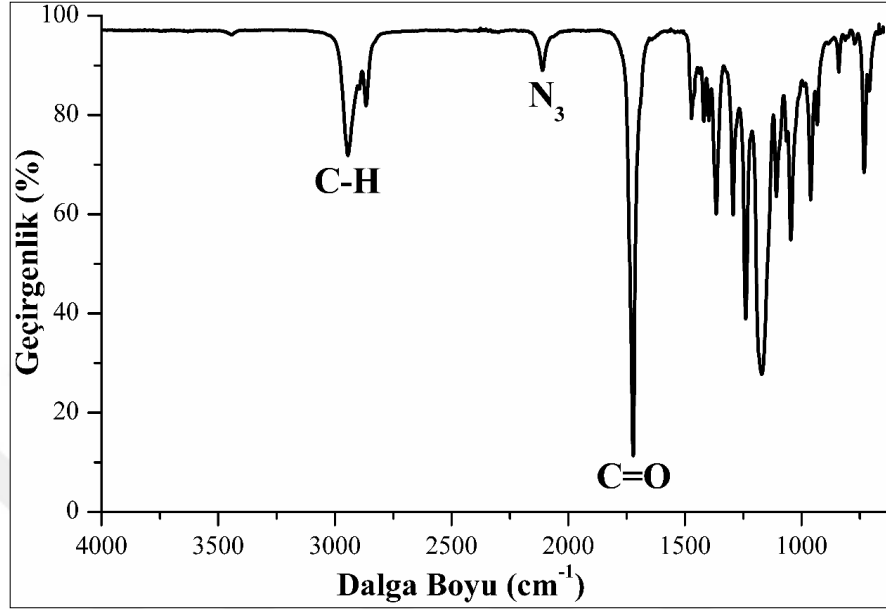
P3-Br ile sodyum azidürün reaksiyonu azot atmosferinde 50°C’de DMF içerisinde gerçekleştirilmiştir ve P3-N₃ elde edilmiştir (Şekil 3.47). (E.N.= 42,0-47,6 °C).



Şekil 3. 47. P3-N₃ polimerinin yapısı

P3-N₃ polimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 3.48’de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 2943 cm^{-1} ve 2870 cm^{-1} ’de gözlenen pikler (-C-H) gerilmelerine karşılık gelmektedir. Spektrumda 2110 cm^{-1} ’de görülen pik azid grubuna ve 1724 cm^{-1} ’de gözlenen keskin pik ϵ -kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil (C=O) gerilme frekansına karşılık gelmektedir. 1240 cm^{-1} ve 1470 cm^{-1} ’de gözlenen pikler

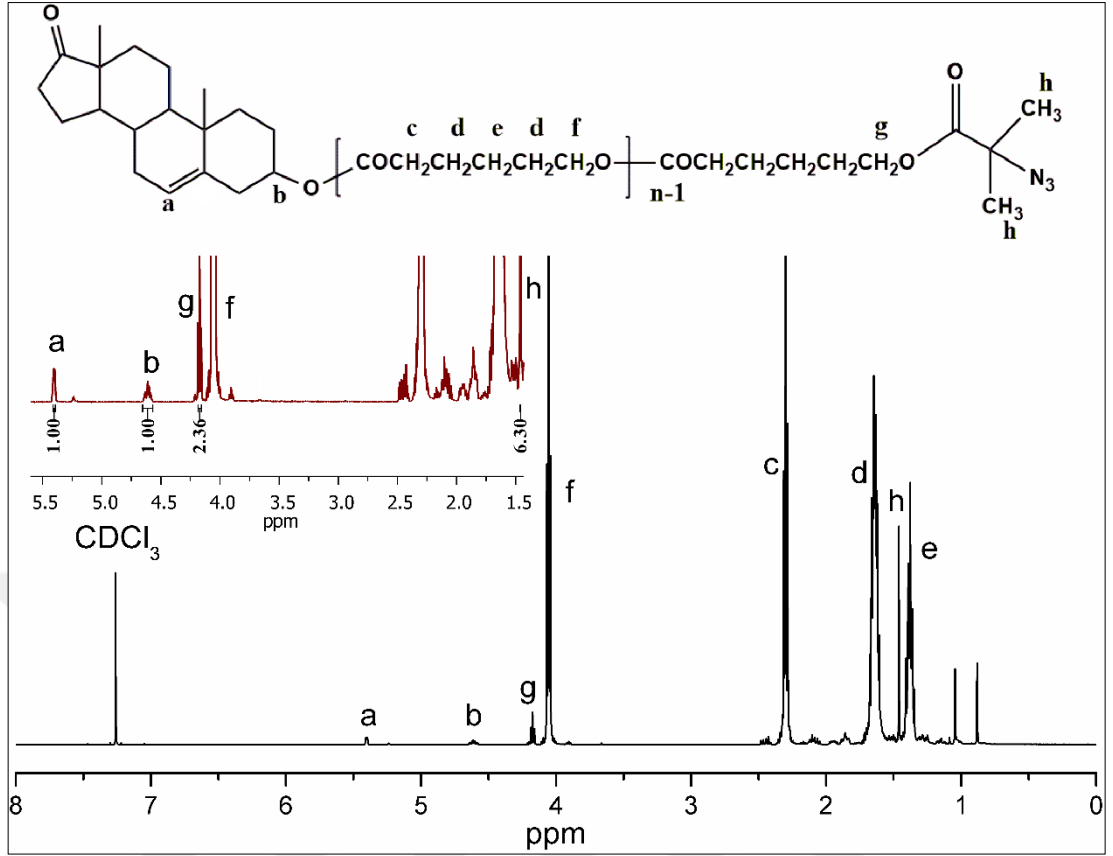
ise sırasıyla simetrik ve asimetrik ((C=O)-O) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. 1042 cm^{-1} 'de gözlenen pik (C-O-C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Gözlenen FT-IR sinyalleri P3-N₃'ün beklenen yapısı ile uyumluluk gözlenmektedir.



Şekil 3. 48. P3-N₃ polimerine ait FT-IR spektrumu

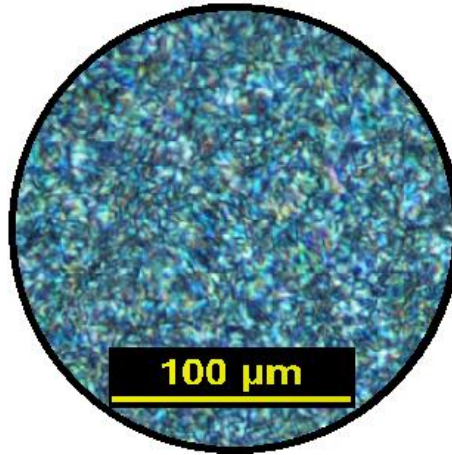
P3-N₃ polimerine ait ¹H-NMR spektrumu Şekil 3.49'da verilmiştir. Spektrum incelendiğinde $\delta=5,38$ ppm ve $\delta=4,61$ ppm'de gözlenen piklerin DHEA'daki çift bağa bağlı (-C=CH-) protonundan ve DHEA'daki 3 numaralı karbon atomuna bağlı protondan kaynaklandığı gözlenmektedir. $\delta=4,17$ ppm'de gözlenen pik H_g (CH₂O(C=O)C(CH₃)₂N₃) ve $\delta=1,46$ ppm'de H_h (CH₂O(C=O)C(CH₃)₂N₃) protonlarına aittir. Lineer polimerde tekrar eden ϵ -kaprolakton birimlerine ait sinyaller multiyet yapısındadır ve sırasıyla $\delta=4,06$ ppm (CH₂O(C=O)), $\delta=2,30$ ppm (O(C=O)CH₂), $\delta=1,65$ ppm (O(C=O)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O(C=O)) ve $\delta=1,38$ ppm'de (O(C=O)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O(C=O)) gözlenmektedir. Linner polimerin N₃ ile fonksiyonlandığı sonucuna varıldı.

¹H-NMR spektrumu verileri ile P3-N₃ polimerine ait sayıca ortalama mol kütlesi $M_{n,NMR} = 2682$ g/mol olarak bulundu.



Şekil 3. 49. P3-N₃ polimerine ait ¹H-NMR spektrumu

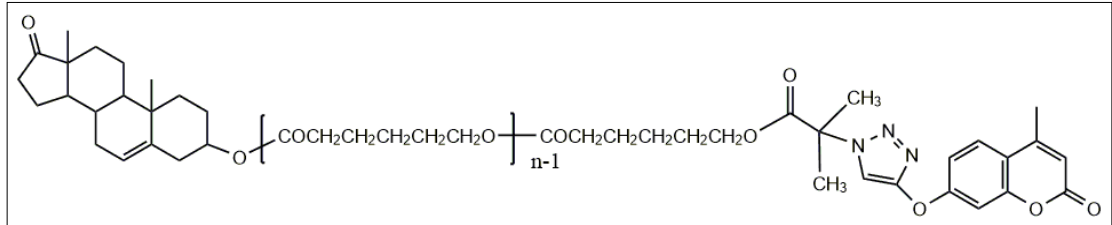
P3-N₃ polimerinin polarize optik mikroskop ile çekilen görüntüsü Şekil 3.50'de verilmiştir. Mikroskopta P3-N₃ polimerinin 47-53°C'de eridiği ve 33°C'de sıvı kristal özellik gösterdiği gözlenmiştir. Şekil 3.50'de P3-N₃ polimerinin 33°C'de gösterdiği sıvı kristal özellik gösterilmiştir.



Şekil 3. 50. P3-N₃ polimerinin POM görüntüsü

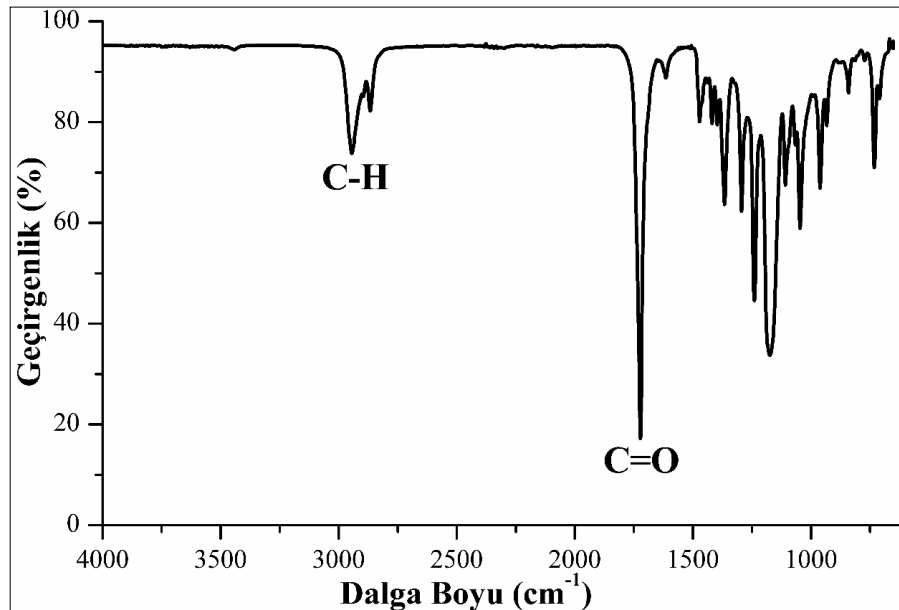
3.4.4. P3-Umb polimerinin karakterizasyonu

P3-N₃ ile 4-metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarinin reaksiyonu oda sıcaklığında CuBr/PMDETA katalizör sistemi kullanılarak azot atmosferinde DMF içerisinde gerçekleştirilmiştir ve P3-Umb elde edilmiştir (Şekil 3.51). (E.N.= 45,6-48,5 °C).



Şekil 3. 51. P3-Umb polimerinin yapısı

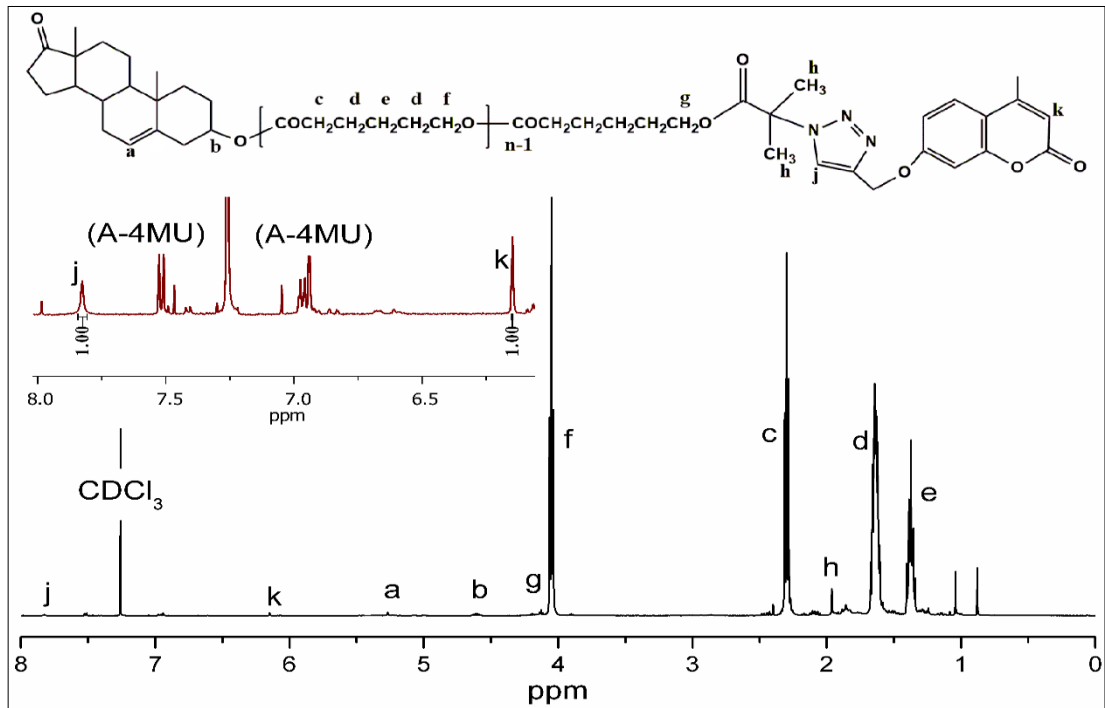
P3-Umb polimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 3.52’de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 2945 cm⁻¹ ve 2870 cm⁻¹’de gözlenen pikler (-C-H) gerilmelerine karşılık gelmektedir. Spektrumda 1720 cm⁻¹’de görülen keskin pik ε-kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil (C=O) gerilme frekansından kaynaklanmaktadır. 1237 cm⁻¹ ve 1475 cm⁻¹’de gözlenen pikler ise sırasıyla simetrik ve asimetrik ((C=O)-O) gerilmelerine karşılık gelmektedir. 1048 cm⁻¹’de gözlenen pik (C-O-C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Gözlenen FT-IR sinyalleri P3-Umb polimerinin beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.



Şekil 3. 52. P3-Umb polimerine ait FT-IR spektrumu

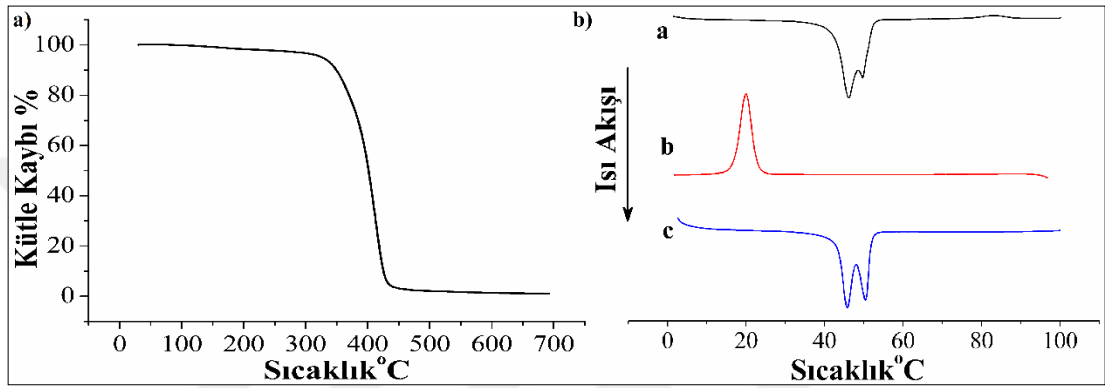
P3-Umb polimerine ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.53'te verilmiştir. Spektrum incelendiğinde triazol halkasında (C_2HN_3) bulunan metin protonu $\delta=7,82$ ppm'de sinyal vermiştir. $\delta=7,50$ - $6,94$ ppm'de gözlenen multipler piklerin (A-4MU)'nun aromatik halkasından ve $\delta=6,15$ ppm'de gözlenen pikin ise (A-4MU)'nun 3 numaralı karbon atomuna bağlı protondan kaynaklandığı görülmektedir. $\delta=5,38$ ppm'de gözlenen pikin kolesteroldeki çift bağa bağlı ($-\text{C}=\text{CH}-$) protondan ve $\delta=4,61$ ppm'de gözlenen pikin kolesterol'deki 3 numaralı karbon atomuna bağlı protondan kaynaklandığı gözlenmektedir. $\delta=4,21$ ppm'de gözlenen pikin H_g ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_2\text{HN}_3)$) ve $\delta=1,96$ ppm'de gözlenen singlet pikin H_h ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_2\text{HN}_3)$) protonlarına ait olduğu gözlenmektedir. $\delta=2,39$ ppm'de gözlenen singlet pikin (A-4MU)'nun 4 numaralı karbonuna bağlı metil grubundan kaynaklandığı gözlenmektedir. Lineer polimerde tekrar eden ϵ -kaprolakton birimlerine ait sinyaller multipler yapısındadır ve sırasıyla $\delta=4,06$ ppm ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$), $\delta=2,30$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2$), $\delta=1,64$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) ve $\delta=1,38$ ppm'de ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) gözlenmektedir. Gözlenen NMR sinyalleri P3-Umb polimerinin beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.

^1H -NMR spektrumu verileri ile P3-Umb polimerine ait sayıca ortalama mol kütlesi $M_{n,\text{NMR}} = 2896$ g/mol olarak bulundu.



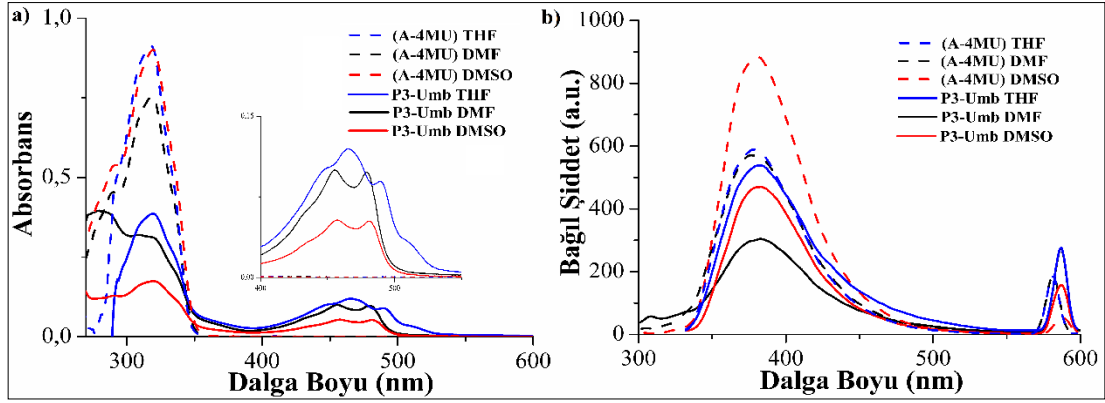
Şekil 3. 53. P3-Umb polimerine ait ^1H -NMR spektrumu

P3-Umb'nin TGA termogramı Şekil 3.54(a)'da verilmiştir. Termograma göre 322°C'de bozunmaya başladığı, en yüksek bozunma hızına 396°C'de ulaştığı ve iki basamaklı bir bozunma sonucu 700°C'de %98,94'ünü kaybettiği gözlenmektedir. P3-Umb polimerinin 10°C dakika ısıtma/soğutma hızında alınan ikinci ısıtma(a), ikinci soğutma (b) ve üçüncü ısıtma (c) basamaklarına ait DSC eğrisi Şekil 3.54(b)'de verilmiştir. DSC eğrisinden alınan sonuçlara göre P3-Umb polimerinin erime sıcaklığı 45,8°C'dir.



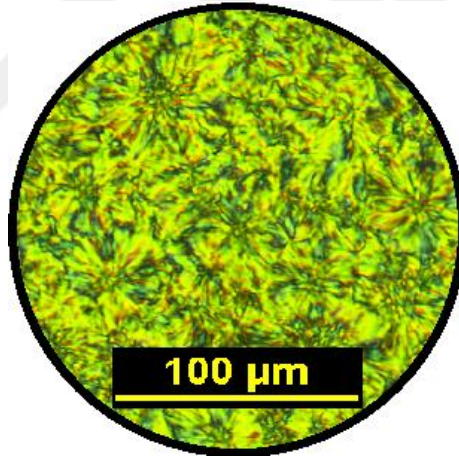
Şekil 3. 54. P3-Umb polimerine ait a) TGA eğrisi ve b) DSC eğrisi

P3-Umb polimerinin $5 \times 10^{-5} \text{M}$ THF, DMF ve DMSO içerisindeki absorpsiyon spektrumu Şekil 3.55(a)'da verilmiştir. Elde edilen spektruma göre (A-4MU)'nun 318 nm'de maksimum absorpsiyon yaptığı görülmektedir. P3-Umb polimerinin ise tüm çözücülerde yaklaşık 320 nm'den daha düşük absorpsiyon yaptığı görülmektedir. Ayrıca P3-Umb polimerinin "klik" reaksiyonundan meydana gelen triazol halkasından kaynaklanan yaklaşık 465 nm'de kayda değer yayvan bir pik ile absorpsiyon yaptığı görülmektedir. P1-Umb polimerinin $5 \times 10^{-5} \text{M}$ THF, DMF ve DMSO içerisindeki emisyon spektrumu Şekil 3.55(b)'da verilmiştir. Elde edilen spektruma göre (A-4MU)'nun yaklaşık 380 nm'de maksimum emisyon yaptığı görülmektedir. P3-Umb polimerinin ise tüm çözücülerde yaklaşık 383 nm'de daha düşük emisyon yaptığı görülmektedir. P3-Umb polimerinin "klik" reaksiyonundan meydana gelen triazol halkasından kaynaklanan yaklaşık 587 nm'de kayda değer bir pik ile emisyon yaptığı görülmektedir.



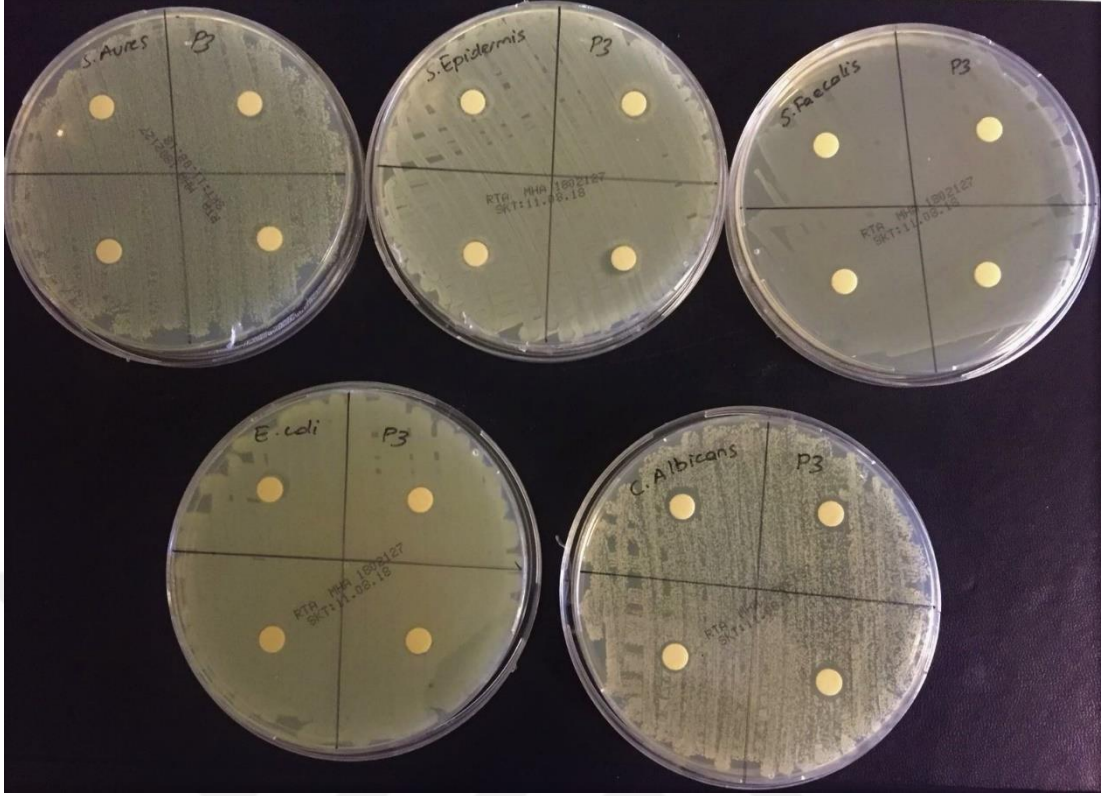
Şekil 3. 55. P3-Umb polimerine ait a) absorpsiyon spektrumu ve b) emisyon spektrumu

P3-Umb polimerinin polarize optik mikroskop ile çekilen görüntüsü Şekil 3.56'da verilmiştir. Mikroskopta P3-Umb polimerinin 51-53°C'de eridiği ve 31,9°C'de sıvı kristal özellik gösterdiği gözlenmiştir. Şekil 3.56'da P3-Umb polimerinin 31,9°C'de gösterdiği sıvı kristal özellik gösterilmiştir.



Şekil 3. 56. P3-Umb polimerine ait POM görüntüsü

P3-Umb polimerinin disk difüzyon yöntemi ile belirlenen antimikrobiyal aktiviteleri Şekil 3.57'de gösterilmiştir. P3-Umb polimeri için *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli* bakterilerine ve *C. albicans* mantarına karşı zon çapları sırasıyla 0,75; 0,97; 1,02; 0,92; 0,85mm ölçülmüştür. P3-Umb polimeri gram-pozitif bakteriler içerisinde en yüksek aktiviteyi *S. faecalis*'e karşı göstermiştir. Genel olarak P3-Umb polimeri çalışılan tüm mikroorganizmalara karşı iyi aktivite göstermiştir.

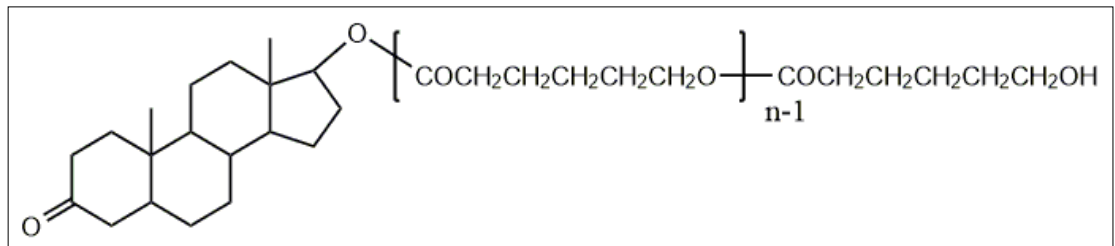


Şekil 3. 57. P3-Umb polimerinin antimikrobiyal aktivitesi

3.5. Dihidrotestosteron İle Başlayan Polimerlerin Karakterizasyonu

3.5.1. P4-OH polimerinin karakterizasyonu

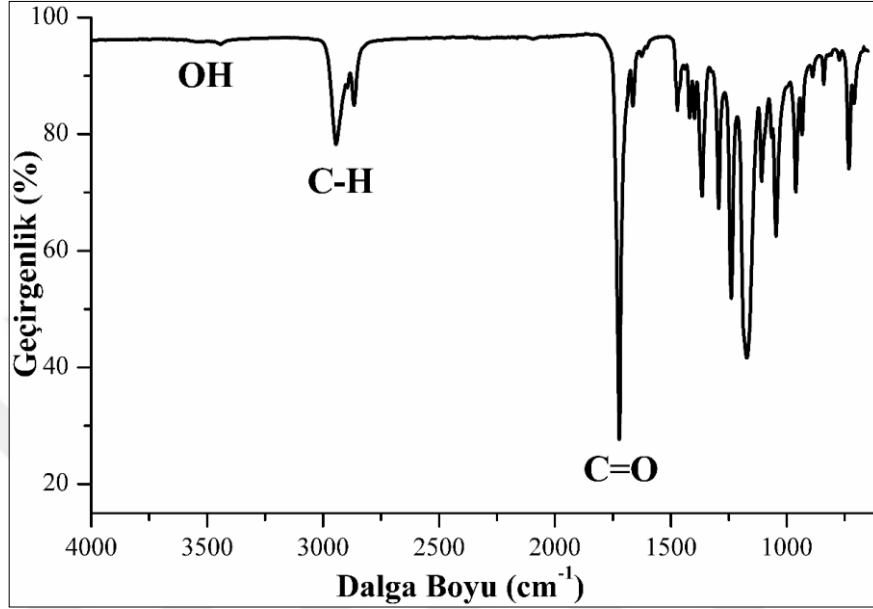
Dihidrotestosteron'un başlatıcı olarak kullanıldığı $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ katalizörü varlığında azot atmosferinde 4171 g/mol molekül ağırlığına sahip ϵ -kaprolaktonun halka açılması polimerleşmesi ile P4-OH lineer polimeri elde edildi (Şekil 3.58). (E.N.=52,0-53,0°C).



Şekil 3. 58. P4-OH polimerinin yapısı

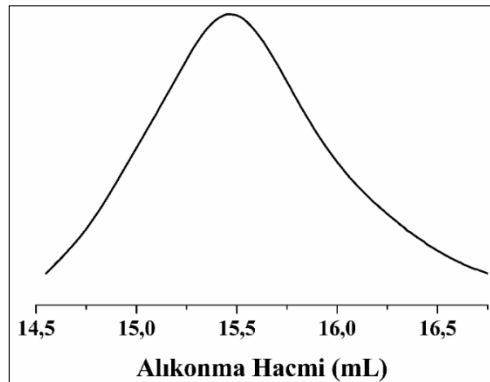
P4-OH polimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 3.59.'da verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 3456cm^{-1} 'deki geniş pik (O-H) gerilme frekansına, 2933 cm^{-1} ve 2855 cm^{-1} 'de gözlenen pikler (C-H) gerilme frekansına karşılık gelmektedir. Spektrumda 1719 cm^{-1} 'de gözlenen keskin pik ϵ -kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil

(C=O) gerilme frekansından kaynaklanmaktadır. 1238 cm^{-1} ve 1457 cm^{-1} 'de gözlenen pikler ise sırasıyla simetrik ve asimetrik ((C=O)-O) gerilmelerine karşılık gelmektedir. 1043 cm^{-1} 'de gözlenen pik (C-O-C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Gözlenen FT-IR sinyalleri P4-OH polimerinin beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.



Şekil 3. 59. P4-OH polimerine ait FT-IR spektrumu

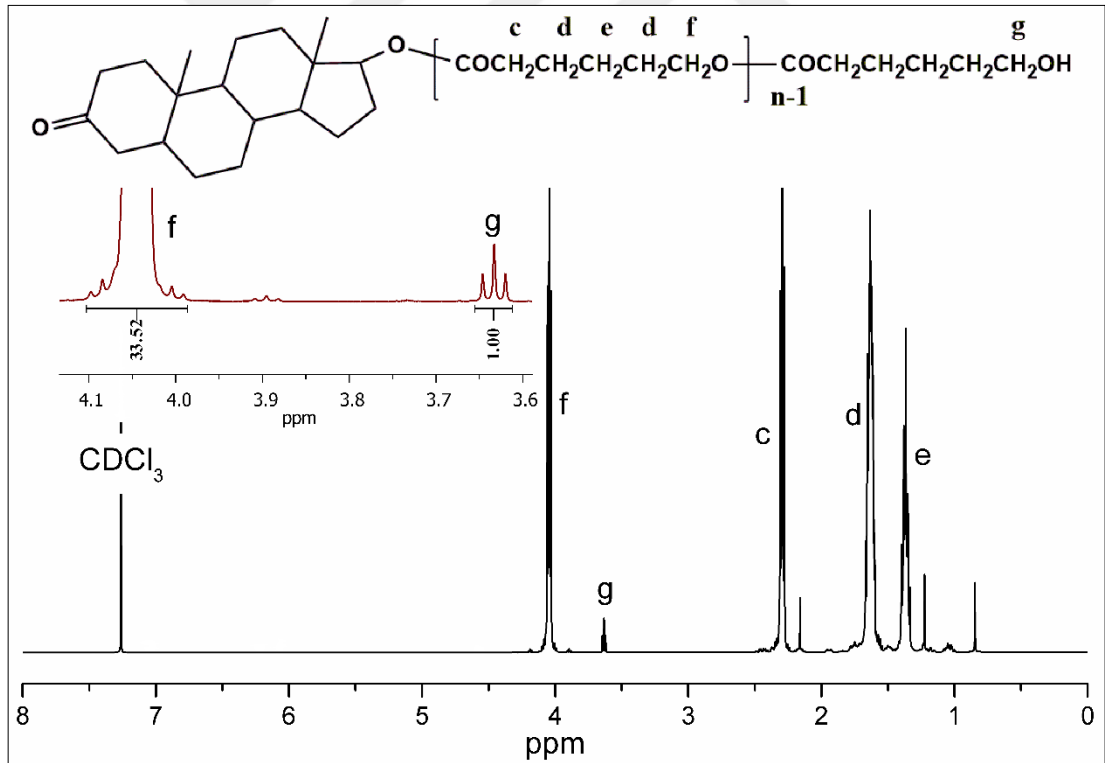
P4-OH polimerine ait Şekil 3.60.'daki GPC monomodal kromatogramı, P4-OH polimerinin homopolimer olduğunu göstermektedir. GPC kromatogramı THF'te 1mL/dk akış hızında alındı. Polimerin ortalama mol kütleleri belirlenirken polistiren standardı kullanılarak P4-OH'ın ortalama mol kütlesi (M_n) 5973 g/mol, kütlece ortalama mol kütlesi (M_w) 7935 g/mol ve polidispersite indisi (PDI) 1,3 olarak saptandı.



Şekil 3. 60. P4-OH polimerine ait GPC kromatogramı

P4-OH polimerine ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.61’de gösterilmiştir. Spektrum incelendiğinde; $\delta=3,63$ ppm’de görülen multipler pik lineer polimerin uç grubundaki metilen (CH_2OH) protonlarına ait olduğu görülmektedir. Lineer polimerde tekrarlanan ϵ -kaprolakton birimlerine ait sinyaller multipler yapıdadır ve sırasıyla $\delta=4,04$ ppm ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$), $\delta=2,30$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2$), $\delta=1,64$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) ve $\delta=1,37$ ppm’de ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) gözlenmektedir. Spektrumda $\delta=7,26$ ppm’de gözlenen singlet pik CDCl_3 çözücüsüne aittir. Hf ve Hg protonlarına ait integral alanları hesaplandığında lineer polimerin tekrar eden biriminin yaklaşık olarak 30 ϵ -kaprolakton monomerine ait olduğu gözlenmektedir.

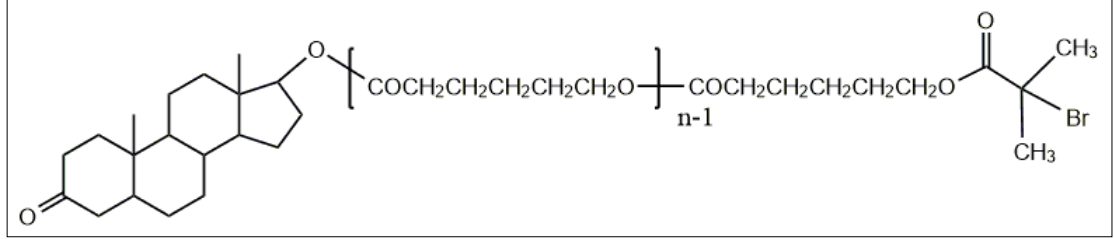
^1H -NMR spektrumu verileri ile P4-OH polimerine ait sayıca ortalama mol kütlesi $M_{n,\text{NMR}} = M_{\text{ABaşlatıcı}} + xM_{\text{AMonomer}}$ formülü ile $M_{n,\text{NMR}} = 290,44 + 34 \times 114,14 = 4171$ g/mol olarak bulundu.



Şekil 3. 61. P4-OH polimerine ait ^1H -NMR spektrumu

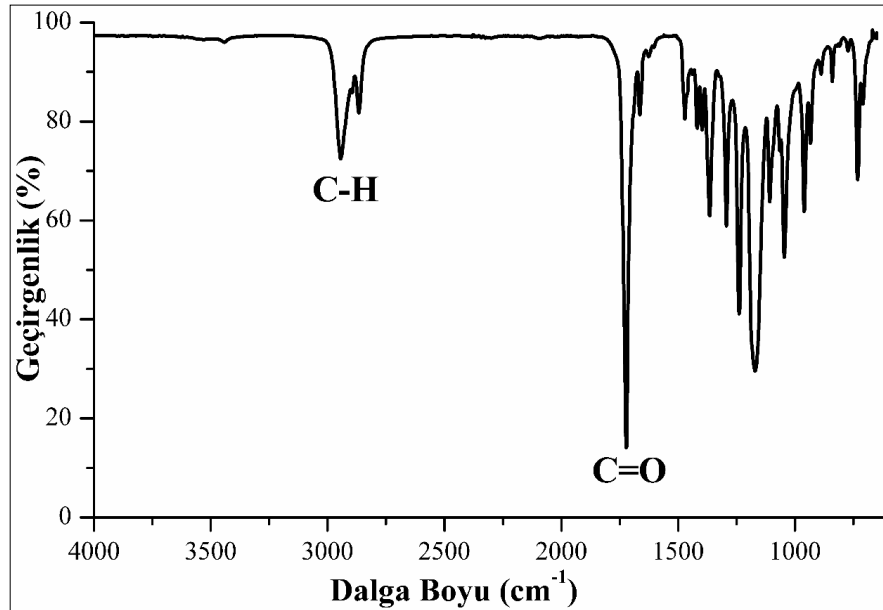
3.5.2. P4-Br polimerinin karakterizasyonu

P4-OH ile 2-bromo-2-metilpropanoil bromürün reaksiyonu oda sıcaklığında, azot atmosferinde DCM kullanılarak ve Trietilamin (TEA) varlığında gerçekleştirilmiştir ve P4-Br elde edilmiştir. (Şekil 3.62). (E.N.=46,1-50,1°C).



Şekil 3. 62. P4-Br polimerinin yapısı

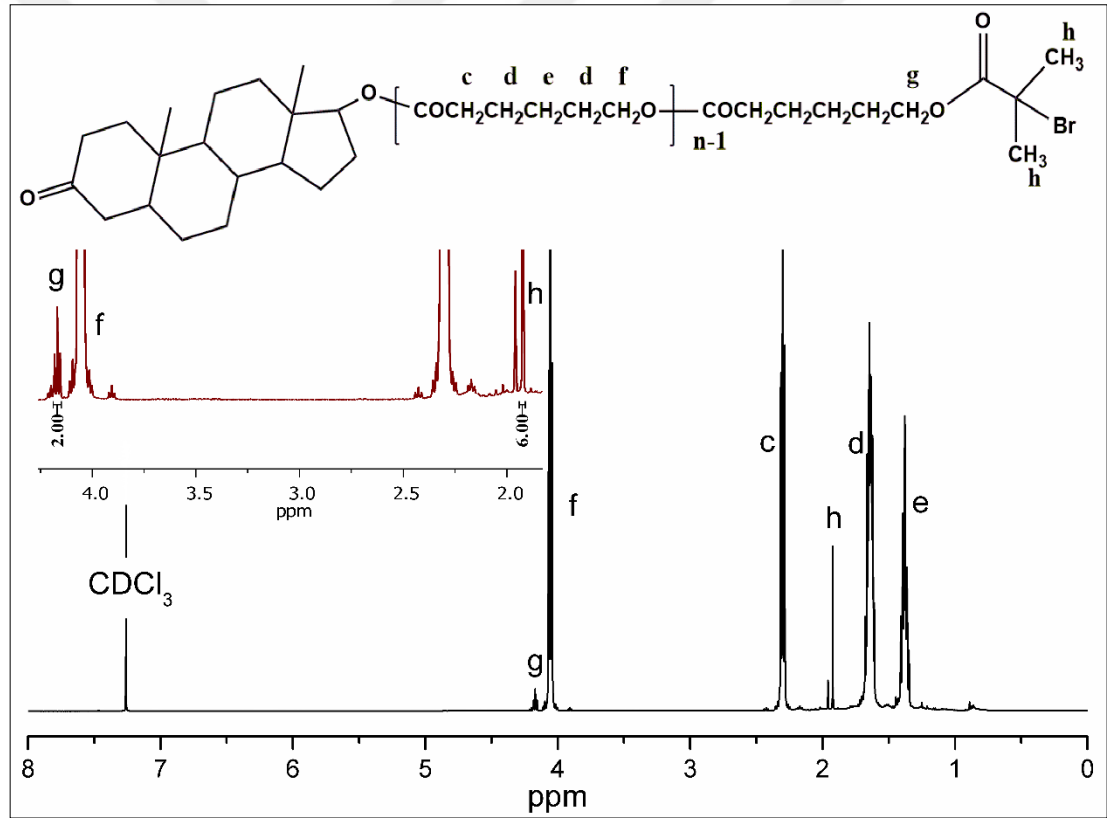
P4-Br polimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 3.63'te verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 2941 cm^{-1} ve 2863 cm^{-1} 'de gözlenen pikler (C-H) gerilmelerine karşılık gelmektedir. Spektrumda 1720 cm^{-1} 'de gözlenen keskin pik ϵ -kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil (C=O) gerilme frekansından kaynaklanmaktadır. 1235 cm^{-1} ve 1464 cm^{-1} 'de gözlenen pikler ise sırasıyla simetrik ve asimetrik ((C=O)-O) gerilmelerine karşılık gelmektedir. 1046 cm^{-1} 'de gözlenen pik (C-O-C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Gözlenen FT-IR sinyalleri P4-Br polimerinin beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.



Şekil 3. 63. P4-Br polimerine ait FT-IR spektrumu

P4-Br polimerine ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.64'te verilmiştir. Spektrum incelendiğinde; $\delta=4,17$ ppm'de gözlenen pik H_g protonlarına ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Br}$) ve $\delta=1,92$ ppm'de gözlenen pik H_h ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Br}$) aittir. Lineer polimerde tekrar eden ϵ -kaprolakton birimlerine ait sinyaller multipliket pik yapısındadır ve sırasıyla $\delta=4,05$ ppm ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$), $\delta=2,30$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2$), $\delta=1,63$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) ve $\delta=1,37$ ppm'de ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) gözlenmektedir.

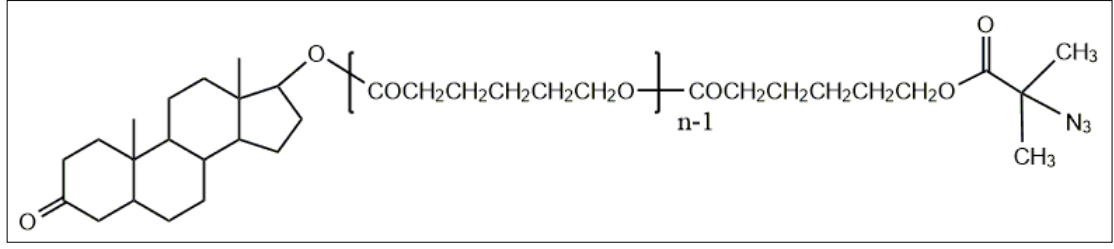
^1H -NMR spektrumu verileri ile P4-Br polimerine ait sayıca ortalama mol kütlesi $M_{n,\text{NMR}} = 4320$ g/mol olarak bulundu.



Şekil 3. 64. P4-Br polimerine ait ^1H -NMR spektrumu

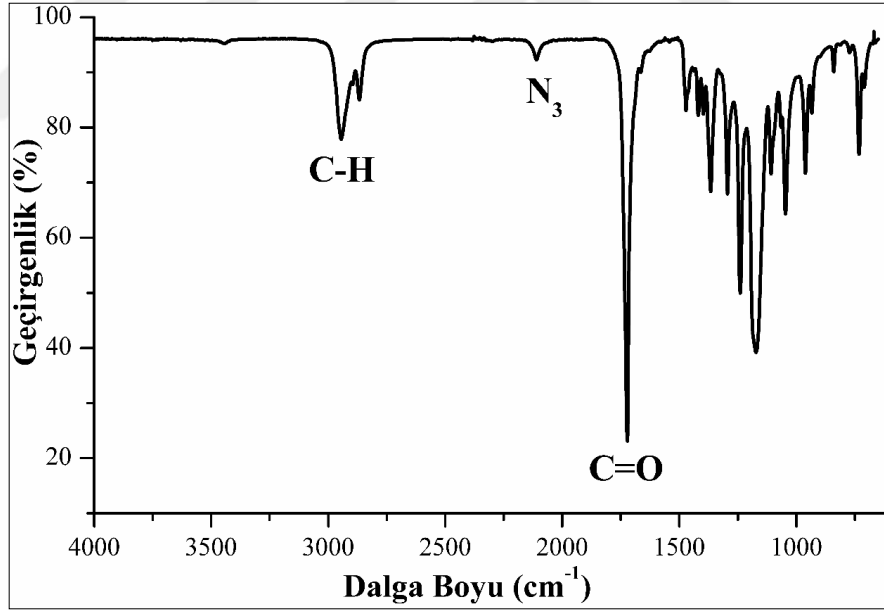
3.5.3. P4-N₃ polimerinin karakterizasyonu

P4-Br ile sodyum azidürün reaksiyonu azot atmosferinde 50°C 'de DMF içerisinde gerçekleştirilmiştir ve P4-N₃ elde edilmiştir (Şekil 3.65). (E.N.=48,5-50,4°C).



Şekil 3. 65. P4-N₃ polimerinin yapısı

P4-N₃ polimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 3.66'da verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 2943 cm⁻¹ ve 2865 cm⁻¹'de gözlenen pikler (-C-H) gerilmelerine karşılık gelmektedir. Spektrumda 2106 cm⁻¹'de görülen pik azid grubuna ve 1725 cm⁻¹'de gözlenen keskin pik ε-kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil (C=O) gerilme frekansına karşılık gelmektedir. 1240 cm⁻¹ ve 1472 cm⁻¹'de gözlenen pikler ise sırasıyla simetrik ve asimetrik ((C=O)-O) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. 1046 cm⁻¹'de gözlenen pik (C-O-C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Gözlenen FT-IR sinyalleri P4-N₃'ün beklenen yapısı ile uyumluluk gözlenmektedir.

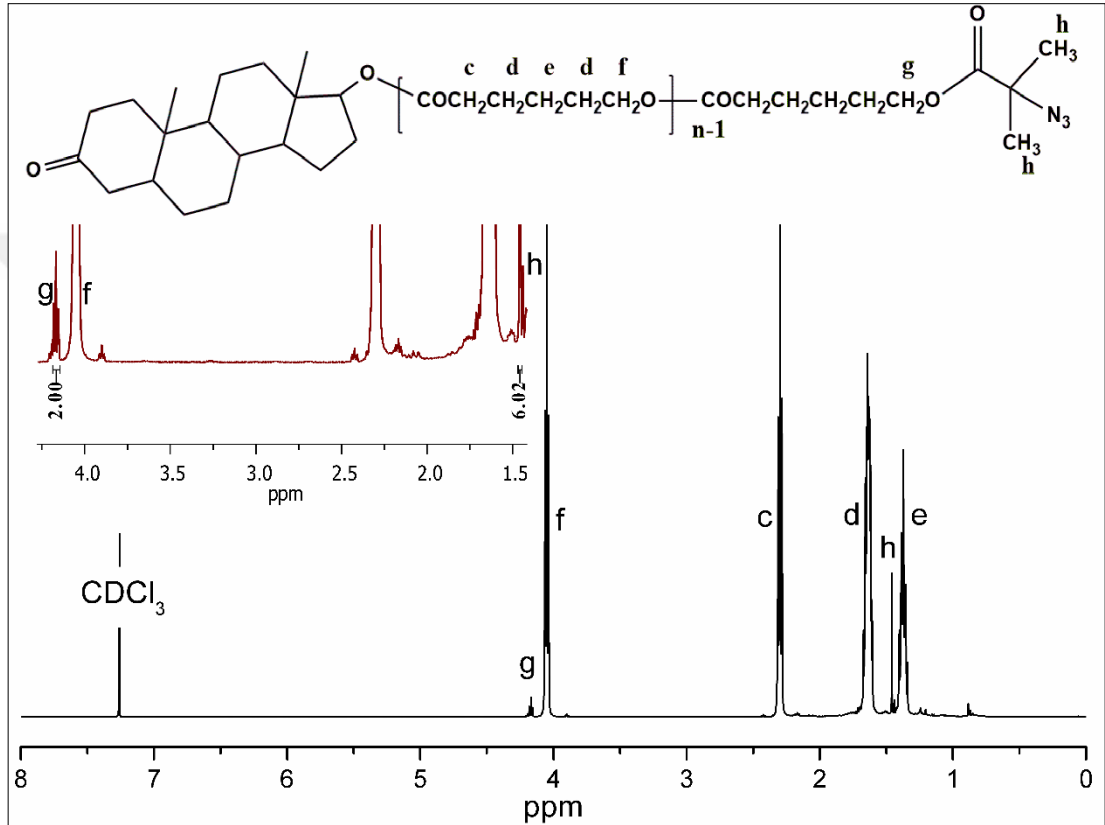


Şekil 3. 66. P4-N₃ polimerine ait FT-IR spektrumu

P4-N₃ polimerine ait ¹H-NMR spektrumu Şekil 3.67'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde; δ=4,17 ppm'de gözlenen pik H_g (CH₂O(C=O)C(CH₃)₂N₃) ve δ=1,46 ppm'de H_h (CH₂O(C=O)C(CH₃)₂N₃) protonlarına aittir. Lineer polimerde tekrar eden ε-kaprolakton birimlerine ait sinyaller multiyet yapısındadır ve sırasıyla δ=4,06 ppm (CH₂O(C=O)), δ=2,30 ppm (O(C=O)CH₂), δ=1,64 ppm

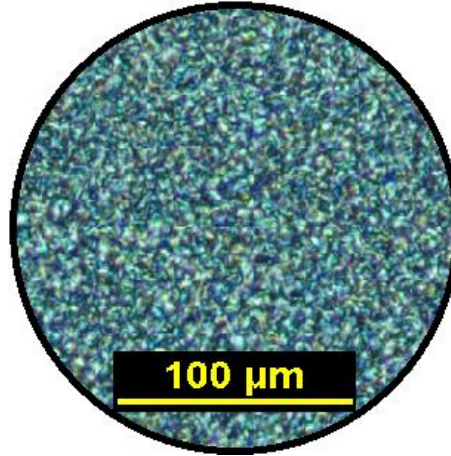
$(O(C=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2O(C=O))$ ve $\delta=1,37$ ppm'de $(O(C=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2O(C=O))$ gözlenmektedir. Linner polimerin N_3 ile fonksiyonlandığı sonucuna varıldı.

^1H -NMR spektrumu verileri ile P4- N_3 polimerine ait sayıca ortalama mol kütlesi $M_{n,NMR} = 4282$ g/mol olarak bulundu.



Şekil 3. 67. P4- N_3 polimerine ait ^1H -NMR spektrumu

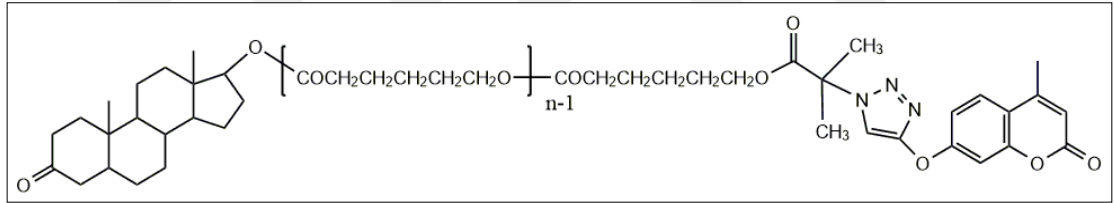
P4- N_3 polimerinin polarize optik mikroskop ile çekilen görüntüsü Şekil 3.68'de verilmiştir. Mikroskopta P4- N_3 polimerinin 49-55°C'de eridiği ve 40°C'de sıvı kristal özellik gösterdiği gözlenmiştir. Şekil 3.68'de P4- N_3 polimerinin 40°C gösterdiği sıvı kristal özellik gösterilmiştir.



Şekil 3. 68. P4-N₃ polimerinin POM görüntüsü

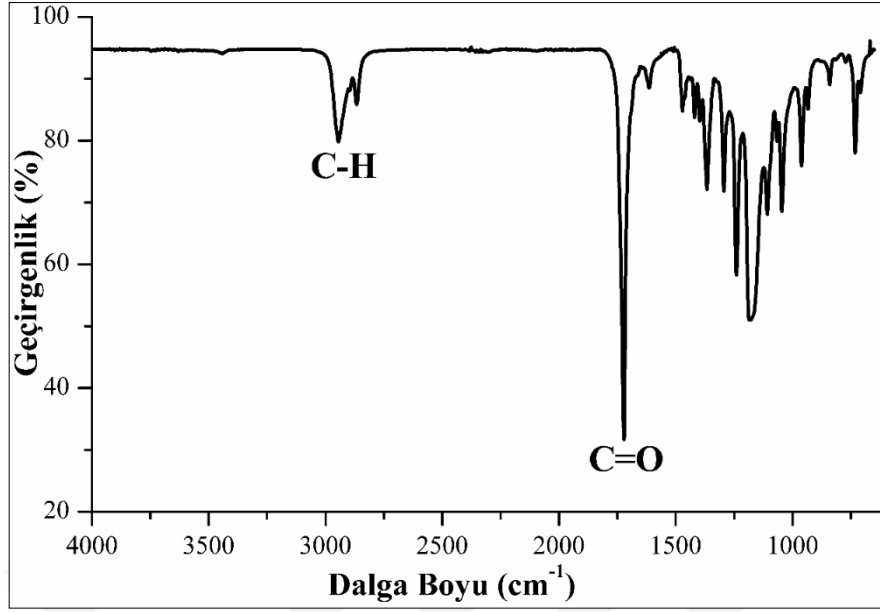
3.5.4. P4-Umb polimerinin karakterizasyonu

P4-N₃ ile 4-metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarinin reaksiyonu oda sıcaklığında CuBr/PMDETA katalizör sistemi kullanılarak azot atmosferinde DMF içerisinde gerçekleştirildi ve P4-Umb elde edildi. (Şekil 3.69). (E.N.=49,5-53,1°C).



Şekil 3. 69. P4-Umb polimerinin yapısı

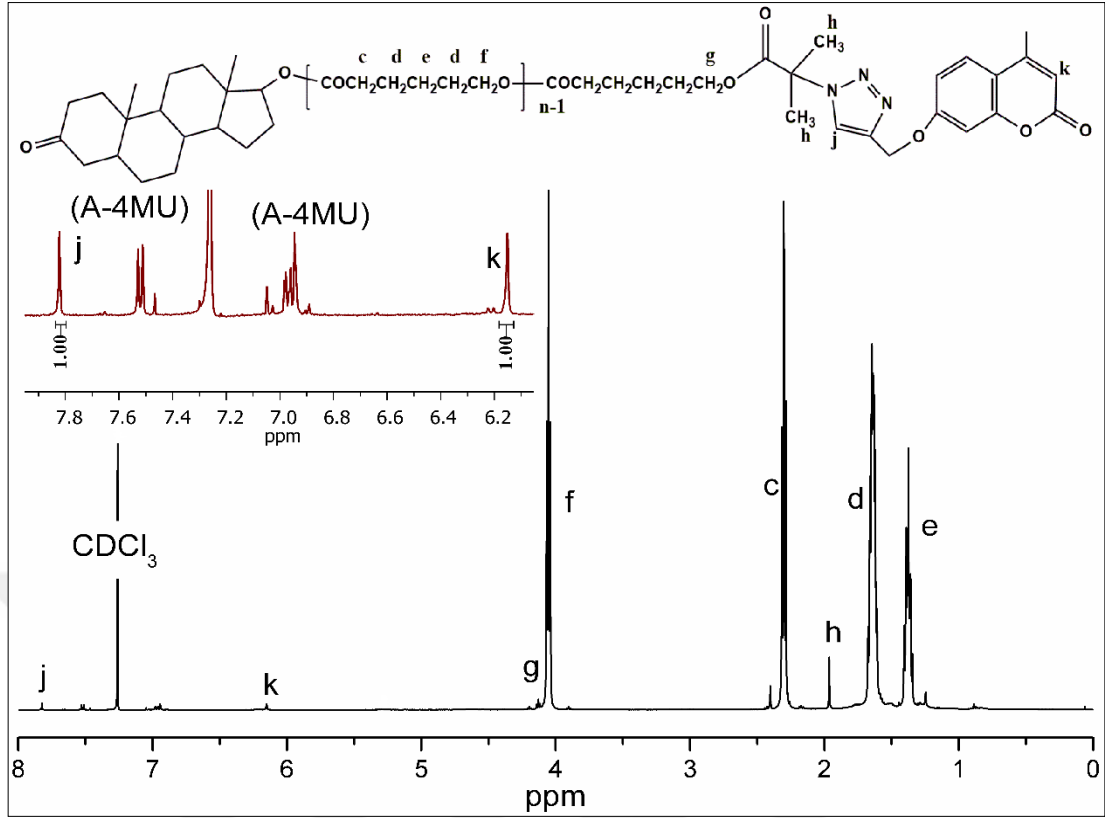
P4-Umb polimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 3.70’de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 2943 cm⁻¹ ve 2865 cm⁻¹’de gözlenen pikler (-C-H) gerilmelerine karşılık gelmektedir. Spektrumda 1721 cm⁻¹’de görülen keskin pik ε-kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil (C=O) gerilme frekansından kaynaklanmaktadır. 1237 cm⁻¹ ve 1470 cm⁻¹’de gözlenen pikler ise sırasıyla simetrik ve asimetrik ((C=O)-O) gerilmelerine karşılık gelmektedir. 1043 cm⁻¹’de gözlenen pik (C-O-C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Gözlenen FT-IR sinyalleri P4-Umb polimerinin beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.



Şekil 3. 70. P4-Umb polimerine ait FT-IR spektrumu

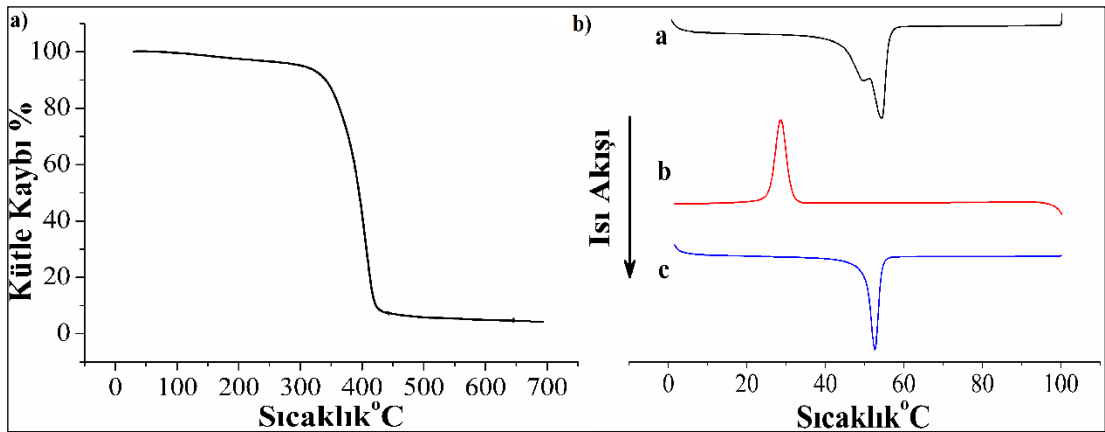
P4-Umb polimerine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu Şekil 3.71’de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde triazol halkasında (C_2HN_3) bulunan metin protonu $\delta=7,82$ ppm’de sinyal vermiştir. $\delta=7,50$ - $6,94$ ppm’de gözlenen multiplet piklerin (A-4MU)’nun aromatik halkasından ve $\delta=6,15$ ppm’de gözlenen pikin ise (A-4MU)’nun 3 numaralı karbon atomuna bağlı protondan kaynaklandığı görülmektedir. $\delta=4,21$ ppm’de gözlenen pikin H_g ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_2\text{HN}_3)$) ve $\delta=1,96$ ppm’de gözlenen singlet pikin H_h ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_2\text{HN}_3)$) protonlarına ait olduğu gözlenmektedir. $\delta=2,39$ ppm’de gözlenen singlet pikin (A-4MU)’nun 4 numaralı karbonuna bağlı metil grubundan kaynaklandığı gözlenmektedir. Lineer polimerde tekrar eden ϵ -kaprolakton birimlerine ait sinyaller multiplet yapısındadır ve sırasıyla $\delta=4,06$ ppm ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$), $\delta=2,30$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2$), $\delta=1,64$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) ve $\delta=1,37$ ppm’de ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) gözlenmektedir. Gözlenen NMR sinyalleri P4-Umb polimerinin beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumu verileri ile P4-Umb polimerine ait sayıca ortalama mol kütlesi $M_{n,\text{NMR}} = 4497$ g/mol olarak bulundu.



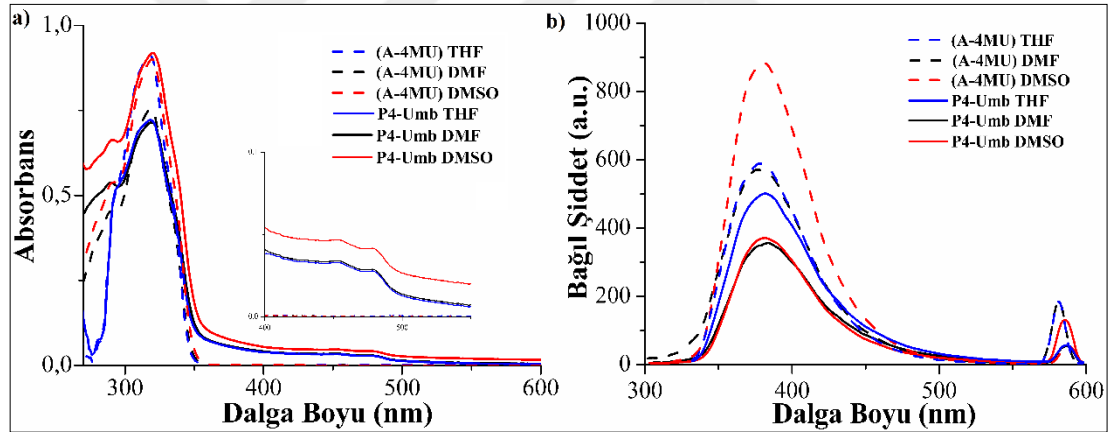
Şekil 3. 71. P4-Umb polimerine ait ^1H -NMR spektrumu

P4-Umb'nin TGA termogramı Şekil 3.72(a)'da verilmiştir. Termograma göre 314°C'de bozunmaya başladığı, en yüksek bozunma hızına 395°C'de ulaştığı ve iki basamaklı bir bozunma sonucu 700°C'de %98'ünü kaybettiği gözlenmektedir. P4-Umb polimerinin 10°C dakika ısıtma/soğutma hızında alınan ikinci ısıtma(a), ikinci soğutma (b) ve üçüncü ısıtma (c) basamaklarına ait DSC eğrisi Şekil 3.72(b)'de verilmiştir. DSC eğrisinden alınan sonuçlara göre P4-Umb polimerinin erime sıcaklığı 52,7°C'dir.



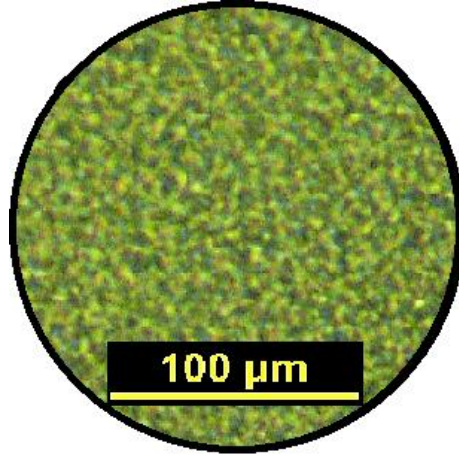
Şekil 3. 72. P4-Umb polimerine ait a) TGA eğrisi ve b) DSC eğrisi

P4-Umb polimerinin $5 \times 10^{-5} \text{M}$ THF, DMF ve DMSO içerisindeki absorpsiyon spektrumu Şekil 3.73(a)'da verilmiştir. Elde edilen spektruma göre (A-4MU)'nun 318 nm'de maksimum absorpsiyon yaptığı görülmektedir. P4-Umb polimerinin ise tüm çözücülerde yaklaşık 320 nm'de daha düşük absorpsiyon yaptığı görülmektedir. Ayrıca P4-Umb polimerinin “klick” reaksiyonundan meydana gelen triazol halkasından kaynaklanan yaklaşık 460 nm'de kayda değer yayvan bir pik ile absorpsiyon yaptığı görülmektedir. P4-Umb polimerinin $5 \times 10^{-5} \text{M}$ THF, DMF ve DMSO içerisindeki emisyon spektrumu Şekil 3.73(b)'da verilmiştir. Elde edilen spektruma göre (A-4MU)'nun yaklaşık 380 nm'de maksimum emisyon yaptığı görülmektedir. P4-Umb polimerinin ise tüm çözücülerde yaklaşık 384 nm'de daha düşük emisyon yaptığı görülmektedir. P4-Umb polimerinin “klick” reaksiyonundan meydana gelen triazol halkasından kaynaklanan yaklaşık 585 nm'de kayda değer bir pik ile emisyon yaptığı görülmektedir.



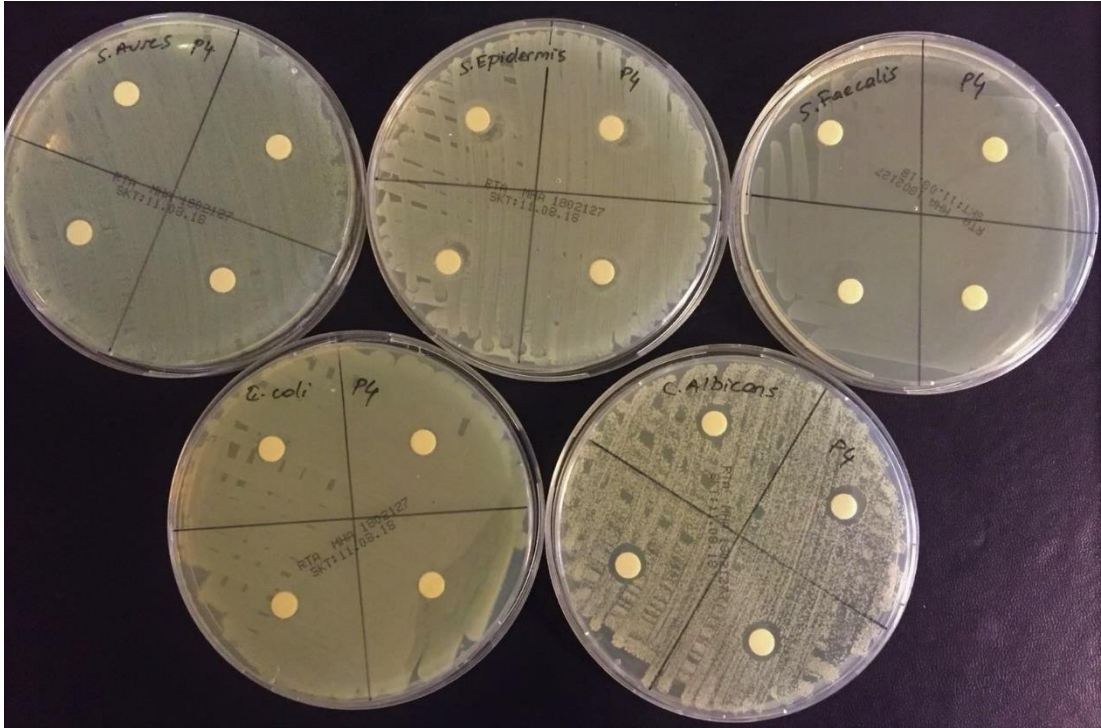
Şekil 3. 73. P4-Umb polimerine ait a) absorpsiyon spektrumu ve b) emisyon spektrumu

P4-Umb polimerinin polarize optik mikroskop ile çekilen görüntüsü Şekil 3.74'te verilmiştir. Mikroskopta P4-Umb polimerinin 51-55°C'de eridiği ve 30,5°C'de sıvı kristal özellik gösterdiği gözlenmiştir. Şekil 3.74'de P4-Umb polimerinin 30,5°C'de gösterdiği sıvı kristal özellik gösterilmiştir.



Şekil 3. 74. P4-Umb polimerine ait POM görüntüsü

P4-Umb polimerinin disk difüzyon yöntemi ile belirlenen antimikrobiyal aktiviteleri Şekil 3.75’de gösterilmiştir. P4-Umb polimeri için *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli* bakterilerine ve *C. albicans* mantarına karşı zon çapları sırasıyla 0,83; 1,30; 1,12; 0,72; 0,95 mm ölçülmüştür. P4-Umb polimeri gram-pozitif bakteriler içerisinde en yüksek aktiviteyi *S. epidermidis*’e karşı göstermiştir.

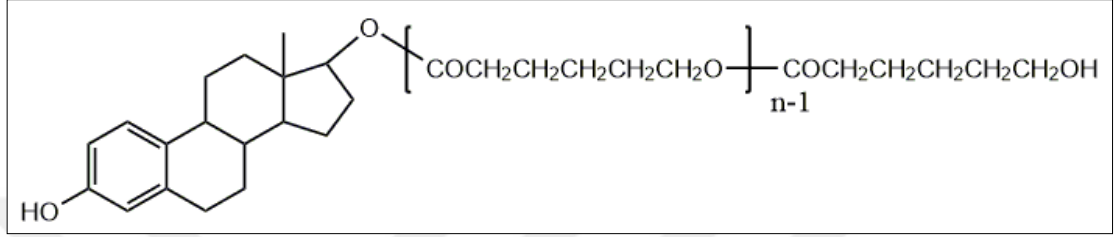


Şekil 3. 75. P4-Umb polimerinin antimikrobiyal aktivitesi

3.6. Estradiol İle Başlayan Polimerlerin Karakterizasyonu

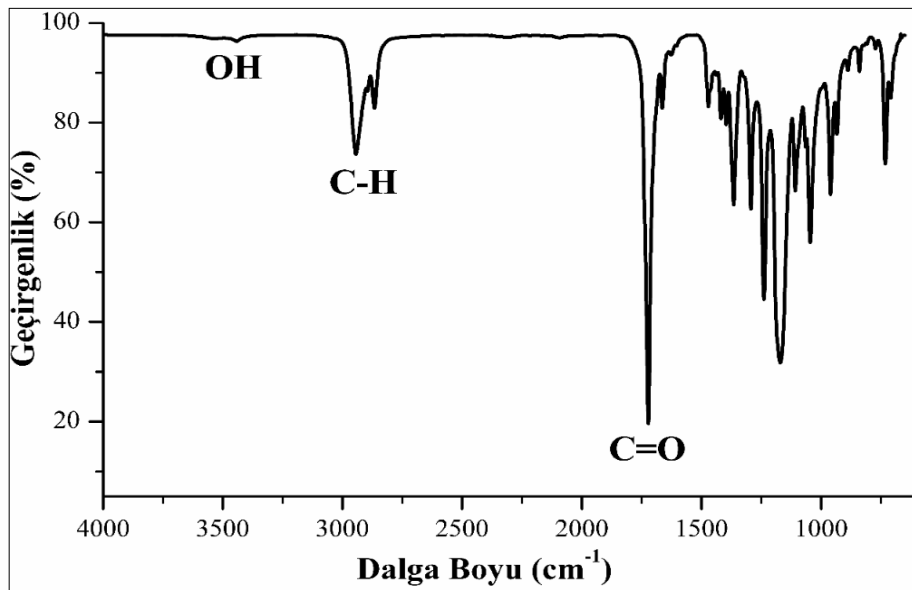
3.6.1. P5-OH polimerinin karakterizasyonu

Estradiol'un başlatıcı olarak kullanıldığı $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ katalizörü varlığında azot atmosferinde 3240 g/mol molekül ağırlığına sahip ϵ -kaprolaktonun halka açılması polimerleşmesi ile P5-OH lineer polimeri elde edildi (Şekil 3.76). (E.N.=49,5-52,0°C).



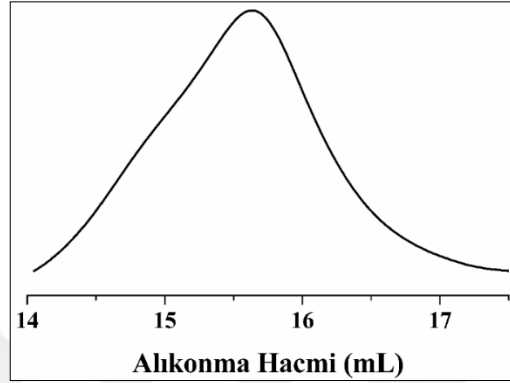
Şekil 3. 76. P5-OH polimerinin yapısı

P5-OH polimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 3.77'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 3437 cm^{-1} 'deki geniş pik (O-H) gerilme frekansına, 2943 cm^{-1} ve 2864 cm^{-1} 'de gözlenen pikler (C-H) gerilme frekansına karşılık gelmektedir. Spektrumda 1720 cm^{-1} 'de gözlenen keskin pik ϵ -kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil (C=O) gerilme frekansından kaynaklanmaktadır. 1235 cm^{-1} ve 1465 cm^{-1} 'de gözlenen pikler ise sırasıyla simetrik ve asimetrik ((C=O)-O) gerilmelerine karşılık gelmektedir. 1041 cm^{-1} 'de gözlenen pik (C-O-C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Gözlenen FT-IR sinyalleri P5-OH polimerinin beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.



Şekil 3. 77. P5-OH polimerine ait FT-IR spektrumu

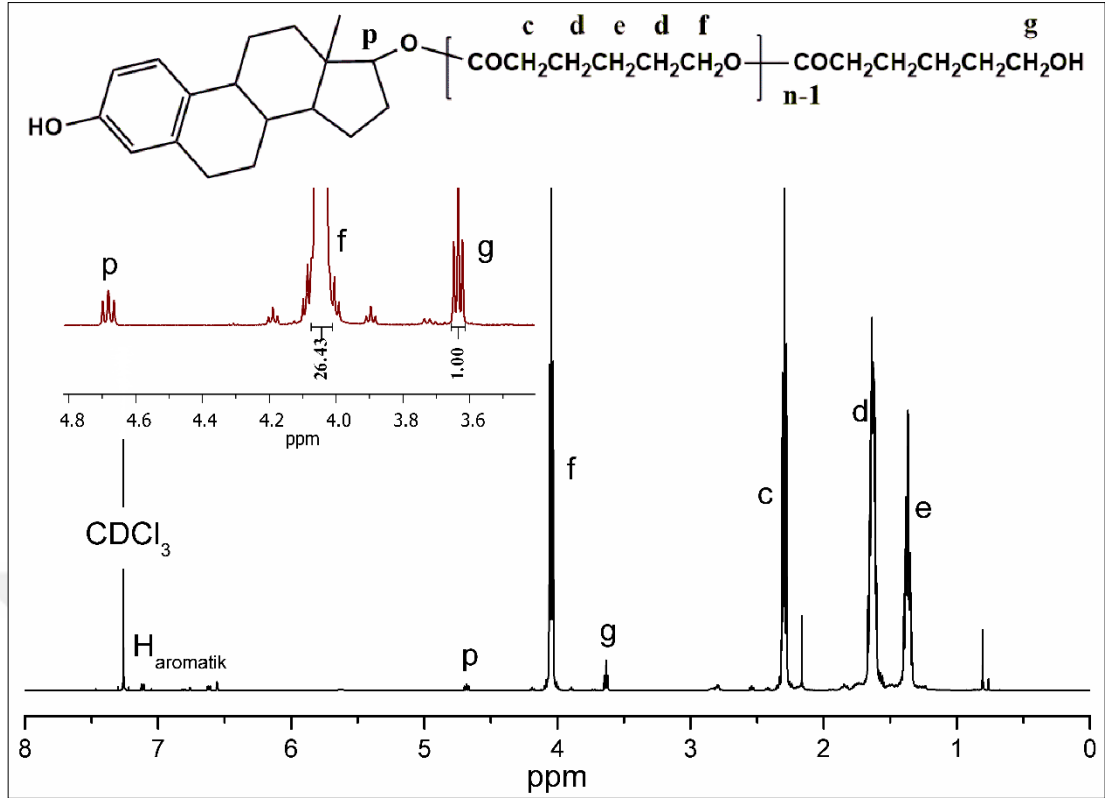
P5-OH polimerine ait Şekil 3.78.'deki GPC monomodal kromatogramı, P5-OH polimerinin homopolimer olduğunu göstermektedir. GPC kromatogramı THF'te 1mL/dk akış hızında alındı. Polimerin ortalama mol kütleleri belirlenirken polistiren standardı kullanılarak P5-OH'ın ortalama mol kütlesi (M_n) 5691 g/mol, kütlece ortalama mol kütlesi (M_w) 7498 g/mol ve polidispersite indisi (PDI) 1,3 olarak saptandı.



Şekil 3. 78. P5-OH polimerine ait GPC kromatogramı

P5-OH polimerine ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.79'da gösterilmiştir. Spektrum incelendiğinde; $\delta=7,47\text{-}6,56$ ppm'de görülen multipler piklerin Estradiol'ün A Halkasının aromatik olmasından ve $\delta=4,68$ ppm'de görülen pikin estradiolün D Halkasındaki (-OH) grubundan kaynaklandığı görülmektedir. $\delta=3,63$ ppm'de görülen multipler pik lineer polimerin uç grubundaki metilen (CH_2OH) protonlarına ait olduğu görülmektedir. Lineer polimerde tekrarlanan ϵ -kaprolakton birimlerine ait sinyaller multipler yapısındadır ve sırasıyla $\delta=4,06$ ppm ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$), $\delta=2,29$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2$), $\delta=1,64$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) ve $\delta=1,37$ ppm'de ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) gözlenmektedir. Spektrumda $\delta=7,26$ ppm'de gözlenen singlet pik CDCl_3 çözücüsüne aittir. H_f ve H_g protonlarına ait integral alanları hesaplandığında lineer polimerin tekrar eden biriminin yaklaşık olarak 30 ϵ -kaprolakton monomerine ait olduğu gözlenmektedir.

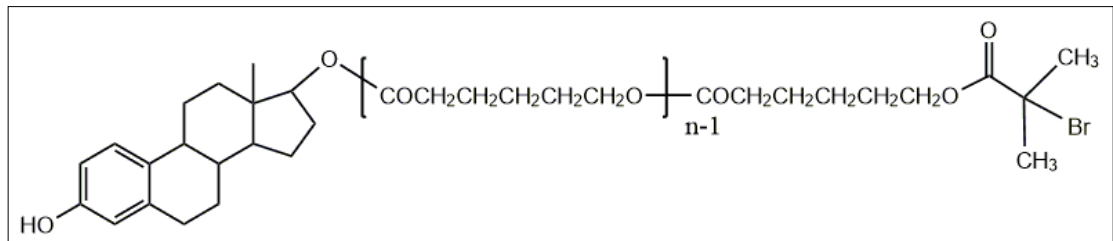
^1H -NMR spektrumu verileri ile P5-OH polimerine ait sayıca ortalama mol kütlesi $M_{n,\text{NMR}} = M_{\text{A}}\text{Başlatıcı} + xM_{\text{A}}\text{Monomer}$ formülü ile $M_{n,\text{NMR}} = 272,38 + 26 \times 114,14 = 3240$ g/mol olarak bulundu.



Şekil 3. 79. P5-OH polimerine ait ^1H -NMR spektrumu

3.6.2. P5-Br polimerinin karakterizasyonu

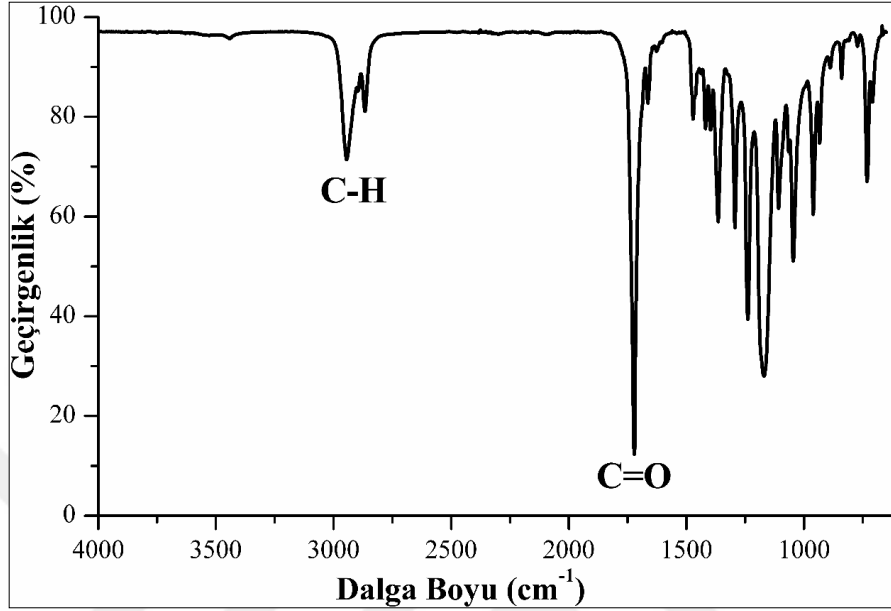
P5-OH ile 2-bromo-2-metilpropanoil bromürün reaksiyonu oda sıcaklığında, azot atmosferinde DCM kullanılarak ve Trietilamin (TEA) varlığında gerçekleştirildi ve P5-Br elde edildi (Şekil 3.80). (E.N.=44,1-49,7°C).



Şekil 3. 80. P5-Br polimerinin yapısı

P5-Br polimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 3.81’de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 2939 cm^{-1} ve 2865 cm^{-1} ’de gözlenen pikler (C-H) gerilmelerine karşılık gelmektedir. Spektrumda 1720 cm^{-1} ’de gözlenen keskin pik ϵ -kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil (C=O) gerilme frekansından kaynaklanmaktadır. 1240 cm^{-1} ve 1470 cm^{-1} ’de gözlenen pikler ise sırasıyla simetrik ve asimetrik ((C=O)-

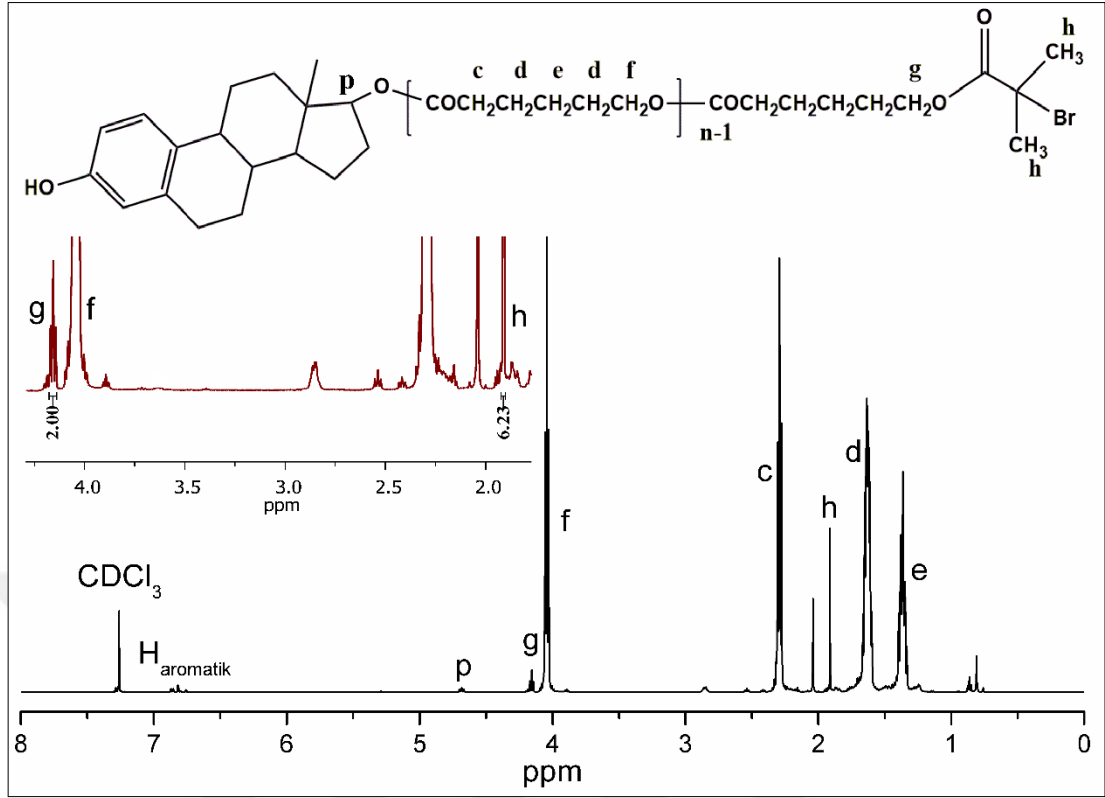
O) gerilmelerine karşılık gelmektedir. 1047 cm^{-1} 'de gözlenen pik (C-O-C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Gözlenen FT-IR sinyalleri P5-Br polimerinin beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.



Şekil 3. 81. P5-Br polimerine ait FT-IR spektrumu

P5-Br polimerine ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.82'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde; $\delta=7,47\text{-}6,56\text{ ppm}$ 'de görülen multipler piklerin Estradiol'ün A Halkasının aromatik olmasından ve $\delta=4,68\text{ ppm}$ 'de görülen pikin estradiolün D Halkasındaki -OH grubundan kaynaklandığı görülmektedir. $\delta=4,16\text{ ppm}$ 'de gözlenen pik H_g protonlarına ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Br}$) ve $\delta=1,91\text{ ppm}$ 'de gözlenen pik H_h ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Br}$) aittir. Lineer polimerde tekrar eden ϵ -kaprolakton birimlerine ait sinyaller multipler pik yapısındadır ve sırasıyla $\delta=4,06\text{ ppm}$ ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$), $\delta=2,29\text{ ppm}$ ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2$), $\delta=1,63\text{ ppm}$ ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) ve $\delta=1,36\text{ ppm}$ 'de ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) gözlenmektedir.

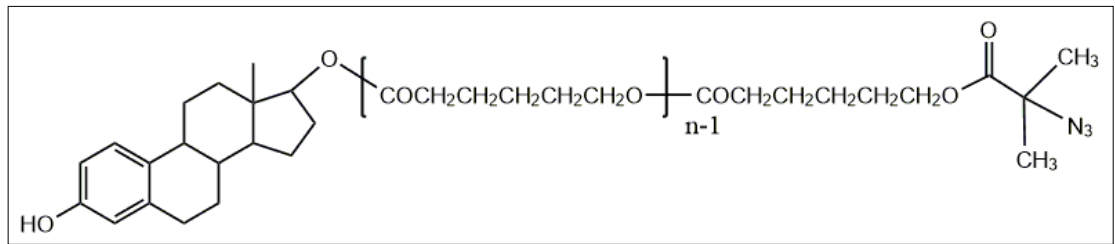
^1H -NMR spektrumu verileri ile P5-Br polimerine ait sayıca ortalama mol kütlesi $M_{n,\text{NMR}} = 3389\text{ g/mol}$ olarak bulundu.



Şekil 3. 82. P5-Br polimerine ait ^1H -NMR spektrumu

3.6.3. P5-N₃ polimerinin karakterizasyonu

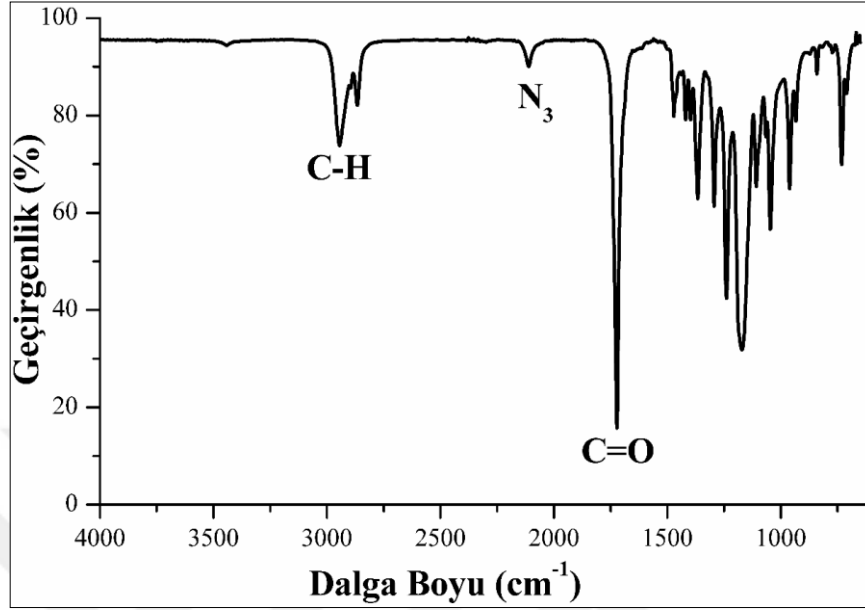
P5-Br ile sodyum azidürün reaksiyonu azot atmosferinde 50°C'de DMF içerisinde gerçekleştirildi ve P5-N₃ elde edildi (Şekil 3.83). (E.N.=49,1-51,8°C).



Şekil 3. 83. P5-N₃ polimerinin yapısı

P5-N₃ polimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 3.84'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 2942 cm^{-1} ve 2864 cm^{-1} 'de gözlenen pikler (-C-H) gerilmelerine karşılık gelmektedir. Spektrumda 2110 cm^{-1} 'de görülen pik azid grubuna ve 1725 cm^{-1} 'de gözlenen keskin pik ϵ -kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil (C=O) gerilme frekansına karşılık gelmektedir. 1240 cm^{-1} ve 1473 cm^{-1} 'de gözlenen pikler ise sırasıyla simetrik ve asimetrik ((C=O)-O) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır.

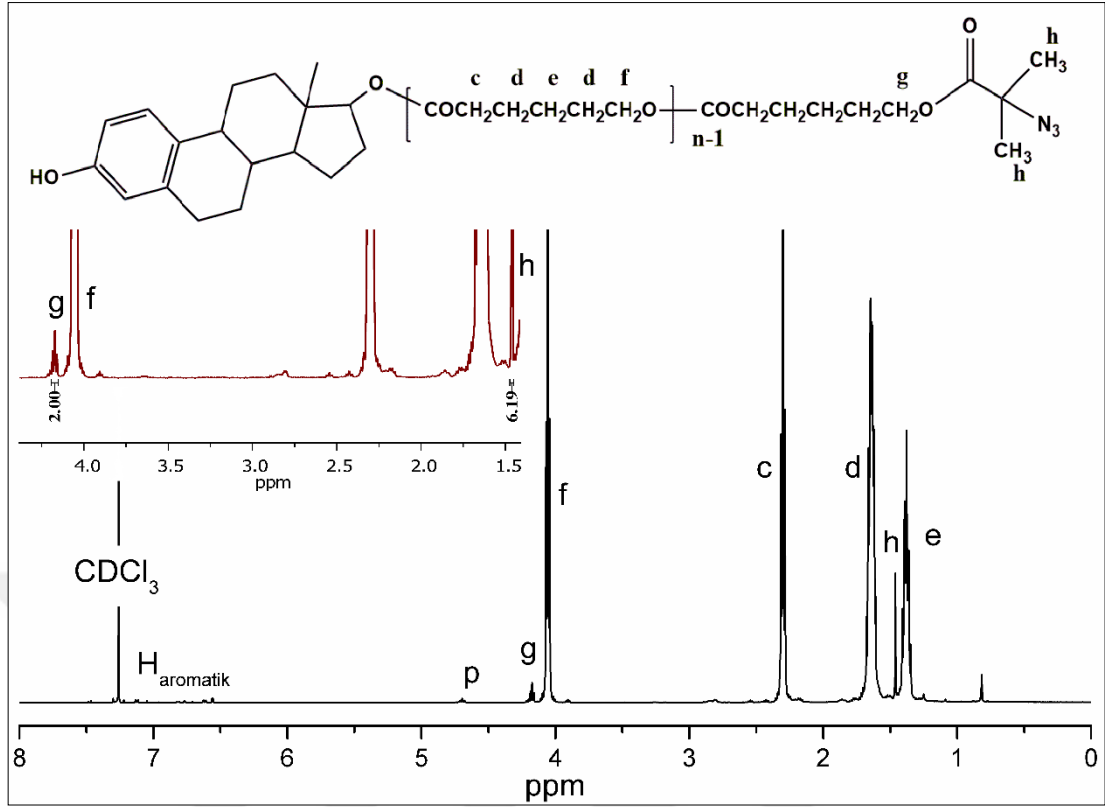
1045 cm^{-1} 'de gözlenen pik (C-O-C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Gözlenen FT-IR sinyalleri P5-N₃'ün beklenen yapısı ile uyumluluk gözlenmektedir.



Şekil 3. 84. P5-N₃ polimerine ait FT-IR spektrumu

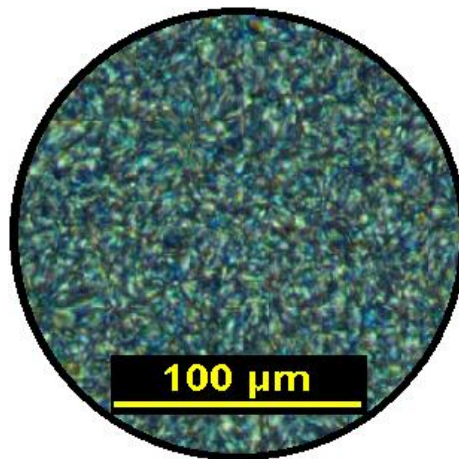
P5-N₃ polimerine ait ¹H-NMR spektrumu Şekil 3.85'de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde; $\delta=7,47-6,56$ ppm'de görülen multipler piklerin Estradiol'ün A Halkasının aromatik olmasından ve $\delta=4,68$ ppm'de görülen pikin estradiolün D Halkasındaki -OH grubundan kaynaklandığı görülmektedir. $\delta=4,17$ ppm'de gözlenen pik H_g ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}_3$) ve $\delta=1,46$ ppm'de H_h ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}_3$) protonlarına aittir. Lineer polimerde tekrar eden ϵ -kaprolakton birimlerine ait sinyaller multipler yapısındadır ve sırasıyla $\delta=4,06$ ppm ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$), $\delta=2,30$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2$), $\delta=1,65$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) ve $\delta=1,38$ ppm'de ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) gözlenmektedir. Linner polimerin N₃ ile fonksiyonlandığı sonucuna varıldı.

¹H-NMR spektrumu verileri ile P5-N₃ polimerine ait sayıca ortalama mol kütlesi $M_{n,\text{NMR}} = 3351$ g/mol olarak bulundu.



Şekil 3. 85. P5- N_3 polimerine ait ^1H -NMR spektrumu

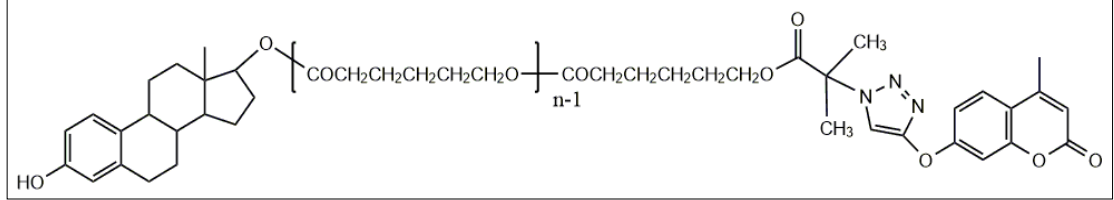
P5- N_3 polimerinin polarize optik mikroskop ile çekilen görüntüsü Şekil 3.86'da verilmiştir. Mikroskopta P5- N_3 polimerinin 49-54°C'de eridiği ve 42°C'de sıvı kristal özellik gösterdiği gözlenmiştir. Şekil 3.86'da P5- N_3 polimerinin 42°C gösterdiği sıvı kristal özellik gösterilmiştir.



Şekil 3. 86. P5- N_3 polimerinin POM görüntüsü

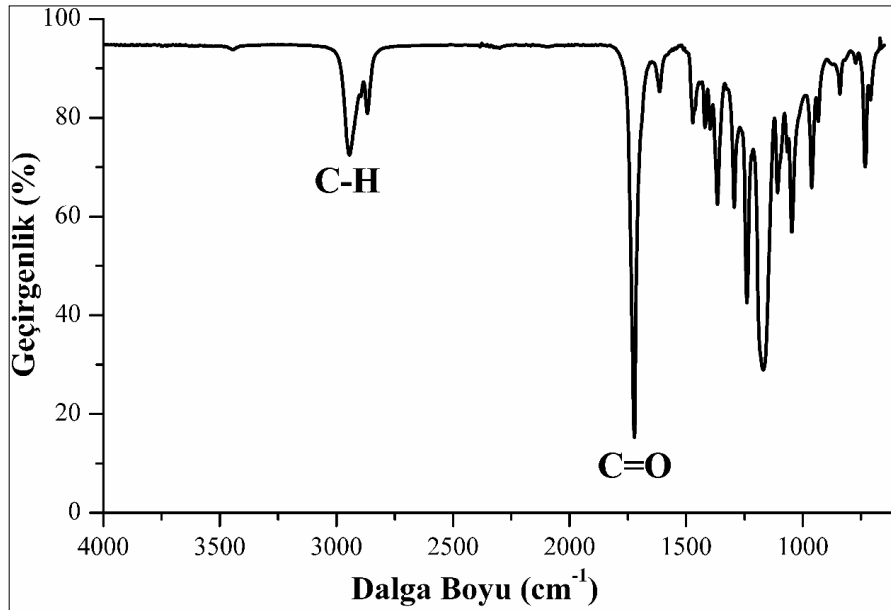
3.6.4. P5-Umb polimerinin karakterizasyonu

P5-N₃ ile 4-metil-7-(prop-2-il-1-oksi) kumarinin reaksiyonu oda sıcaklığında CuBr/PMDETA katalizör sistemi kullanılarak azot atmosferinde DMF içerisinde gerçekleştirildi ve P5-Umb elde edildi (Şekil 3.87). (E.N.=44,6-48,8°C).



Şekil 3. 87. P5-Umb polimerinin yapısı

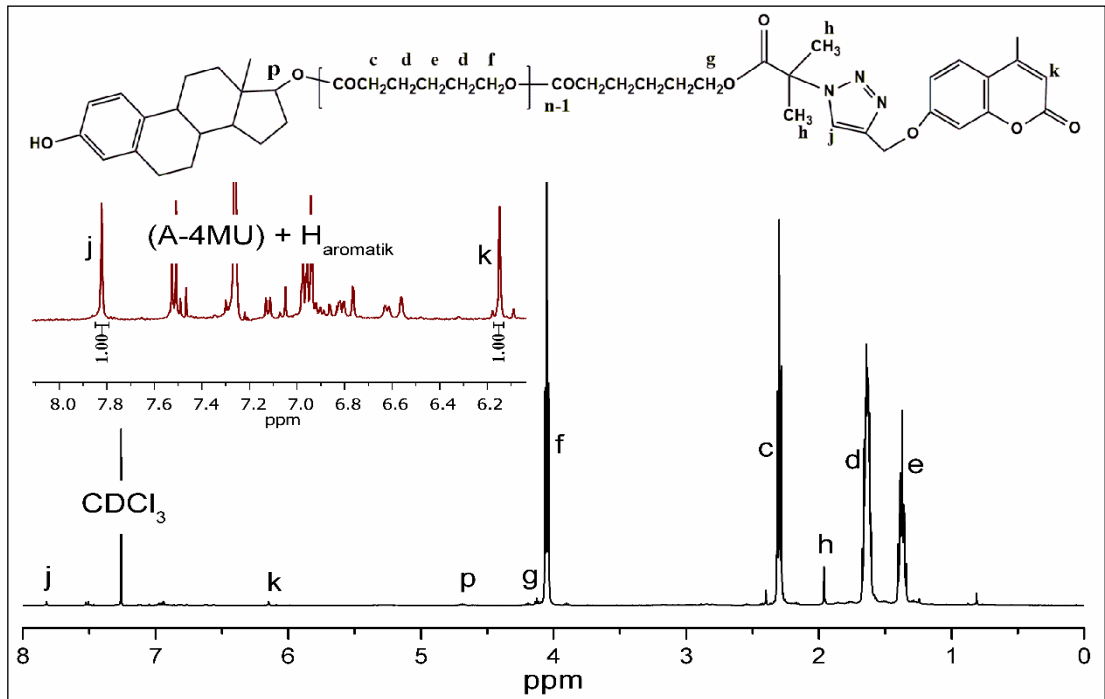
P5-Umb polimerine ait FT-IR spektrumu Şekil 3.88’de verilmiştir. Spektrum incelendiğinde 2942 cm⁻¹ ve 2864 cm⁻¹’de gözlenen pikler (-C-H) gerilmelerine karşılık gelmektedir. Spektrumda 1724 cm⁻¹’de görülen keskin pik ε-kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil (C=O) gerilme frekansından kaynaklanmaktadır. 1235 cm⁻¹ ve 1473 cm⁻¹’de gözlenen pikler ise sırasıyla simetrik ve asimetrik ((C=O)-O) gerilmelerine karşılık gelmektedir. 1046 cm⁻¹’de gözlenen pik (C-O-C) gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. Gözlenen FT-IR sinyalleri P5-Umb polimerinin beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.



Şekil 3. 88. P5-Umb polimerine ait FT-IR spektrumu

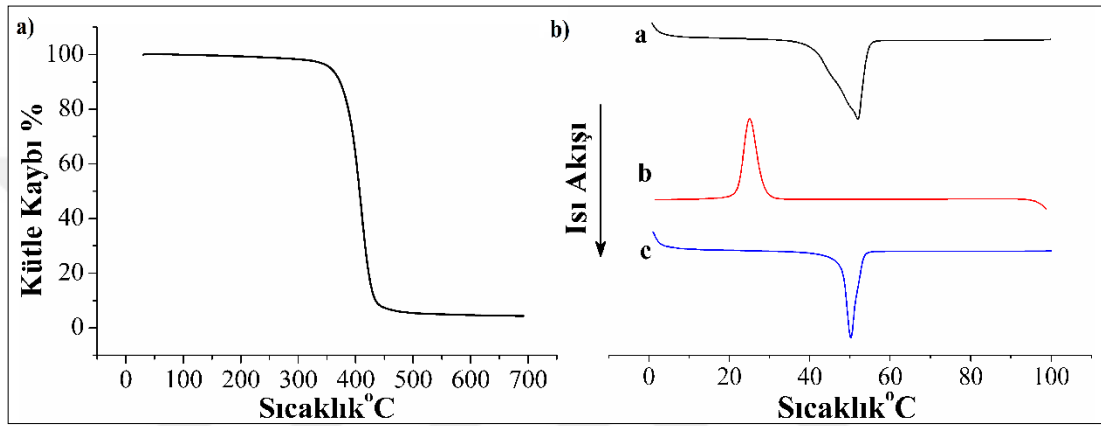
P5-Umb polimerine ait ^1H -NMR spektrumu Şekil 3.89’da verilmiştir. Spektrum incelendiğinde triazol halkasında (C_2HN_3) bulunan metin protonu $\delta=7,82$ ppm’de sinyal vermiştir. $\delta=7,50$ - $6,94$ ppm’de gözlenen multipler piklerin (A-4MU)’nun aromatik halkasından ve $\delta=6,15$ ppm’de gözlenen pikin ise (A-4MU)’nun 3 numaralı karbon atomuna bağlı protondan kaynaklandığı görülmektedir. $\delta=7,47$ - $6,56$ ppm’de görülen multipler piklerin Estradiol’ün A Halkasının aromatik olmasından ve $\delta=4,68$ ppm’de görülen pikin Estradiol’ün D Halkasındaki -OH grubundan kaynaklandığı görülmektedir. $\delta=4,21$ ppm’de gözlenen pikin H_g ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_2\text{HN}_3)$) ve $\delta=1,96$ ppm’de gözlenen singlet pikin H_h ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{C}_2\text{HN}_3)$) protonlarına ait olduğu gözlenmektedir. $\delta=2,39$ ppm’de gözlenen singlet pikin (A-4MU)’nun 4 numaralı karbonuna bağlı metil grubundan kaynaklandığı gözlenmektedir. Lineer polimerde tekrar eden ϵ -kaprolakton birimlerine ait sinyaller multipler yapısındadır ve sırasıyla $\delta=4,05$ ppm ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$), $\delta=2,30$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2$), $\delta=1,64$ ppm ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) ve $\delta=1,37$ ppm’de ($\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})$) gözlenmektedir. Gözlenen NMR sinyalleri P5-Umb polimerinin beklenen yapısı ile uyumluluk göstermektedir.

^1H -NMR spektrumu verileri ile P5-Umb polimerine ait sayıca ortalama mol kütlesi $M_{n,\text{NMR}} = 3565$ g/mol olarak bulundu.



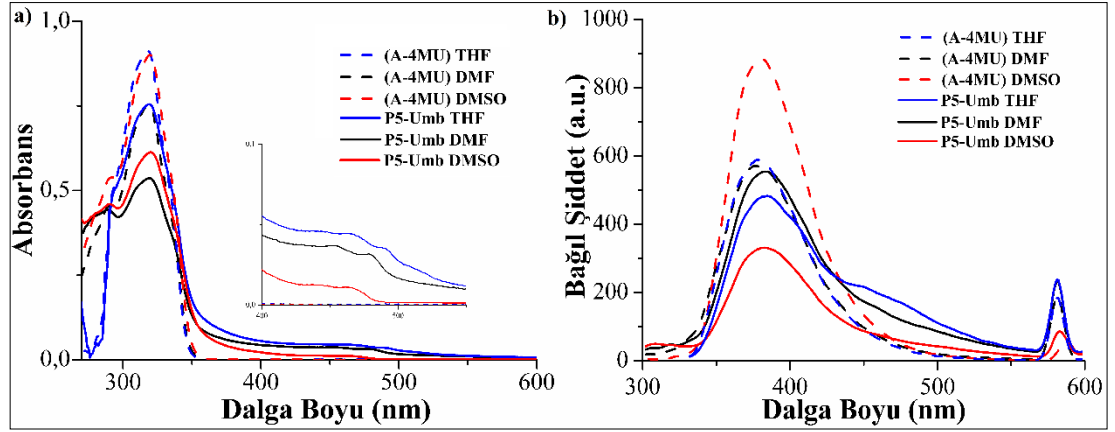
Şekil 3. 89. P5-Umb polimerine ait ^1H -NMR spektrumu

P5-Umb'nin TGA termogramı Şekil 3.90(a)'da verilmiştir. Termograma göre 350°C'de bozunmaya başladığı, en yüksek bozunma hızına 420°C'de ulaştığı ve iki basamaklı bir bozunma sonucu 700°C'de %95,65'ünü kaybettiği gözlenmektedir. P5-Umb polimerinin 10°C dakika ısıtma/soğutma hızında alınan ikinci ısıtma(a), ikinci soğutma (b) ve üçüncü ısıtma (c) basamaklarına ait DSC eğrisi Şekil 3.90(b)'de verilmiştir. DSC eğrisinden alınan sonuçlara göre P5-Umb polimerinin erime sıcaklığı 50,2°C'dir.



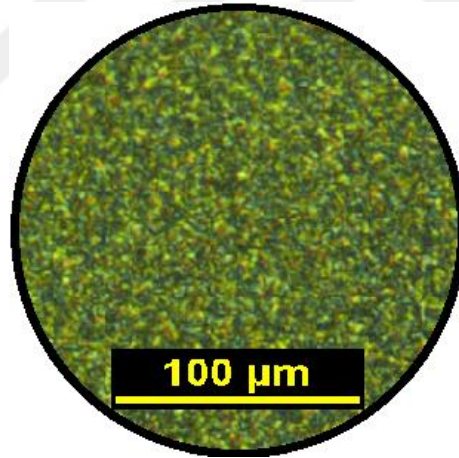
Şekil 3. 90. P5-Umb polimerine ait a) TGA eğrisi ve b) DSC eğrisi

P5-Umb polimerinin 5×10^{-5} M THF, DMF ve DMSO içerisindeki absorpsiyon spektrumu Şekil 3.91(a)'da verilmiştir. Elde edilen spektruma göre (A-4MU)'nun 318 nm'de maksimum absorpsiyon yaptığı görülmektedir. P5-Umb polimerinin ise tüm çözücülerde yaklaşık 320 nm'de daha düşük absorpsiyon yaptığı görülmektedir. Ayrıca P5-Umb polimerinin "klik" reaksiyonundan meydana gelen triazol halkasından kaynaklanan yaklaşık 460 nm'de kayda değer yayvan bir pik ile absorpsiyon yaptığı görülmektedir. P5-Umb polimerinin 5×10^{-5} M THF, DMF ve DMSO içerisindeki emisyon spektrumu Şekil 3.91(b)'da verilmiştir. Elde edilen spektruma göre (A-4MU)'nun yaklaşık 380 nm'de maksimum emisyon yaptığı görülmektedir. P5-Umb polimerinin ise tüm çözücülerde yaklaşık 383 nm'de daha düşük emisyon yaptığı görülmektedir. P5-Umb polimerinin "klik" reaksiyonundan meydana gelen triazol halkasından kaynaklanan yaklaşık 581 nm'de kayda değer bir pik ile emisyon yaptığı görülmektedir.



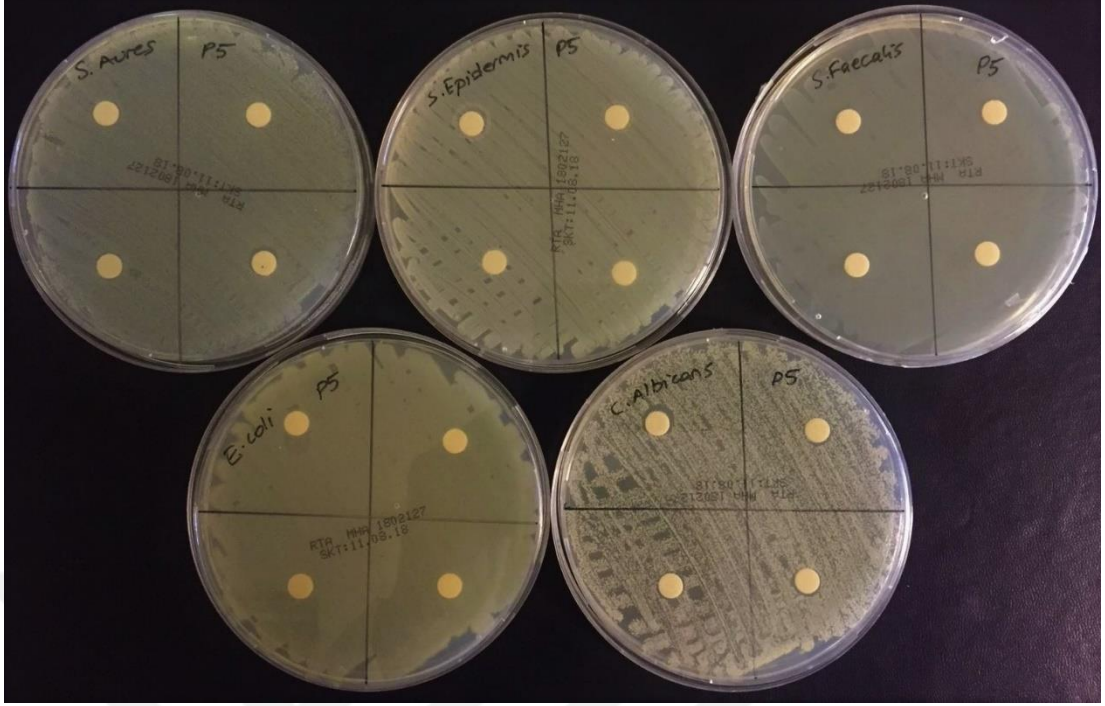
Şekil 3. 91. P5-Umb polimerine ait a) absorpsiyon spektrumu ve b) emisyon spektrumu

P5-Umb polimerinin polarize optik mikroskop ile çekilen görüntüsü Şekil 3.92’de verilmiştir. Mikroskopta P5-Umb polimerinin 49-54°C’de eridiği ve 31,4°C’de sıvı kristal özellik gösterdiği gözlenmiştir. Şekil 3.92’de P5-Umb polimerinin 31,4°C’de gösterdiği sıvı kristal özellik gösterilmiştir.



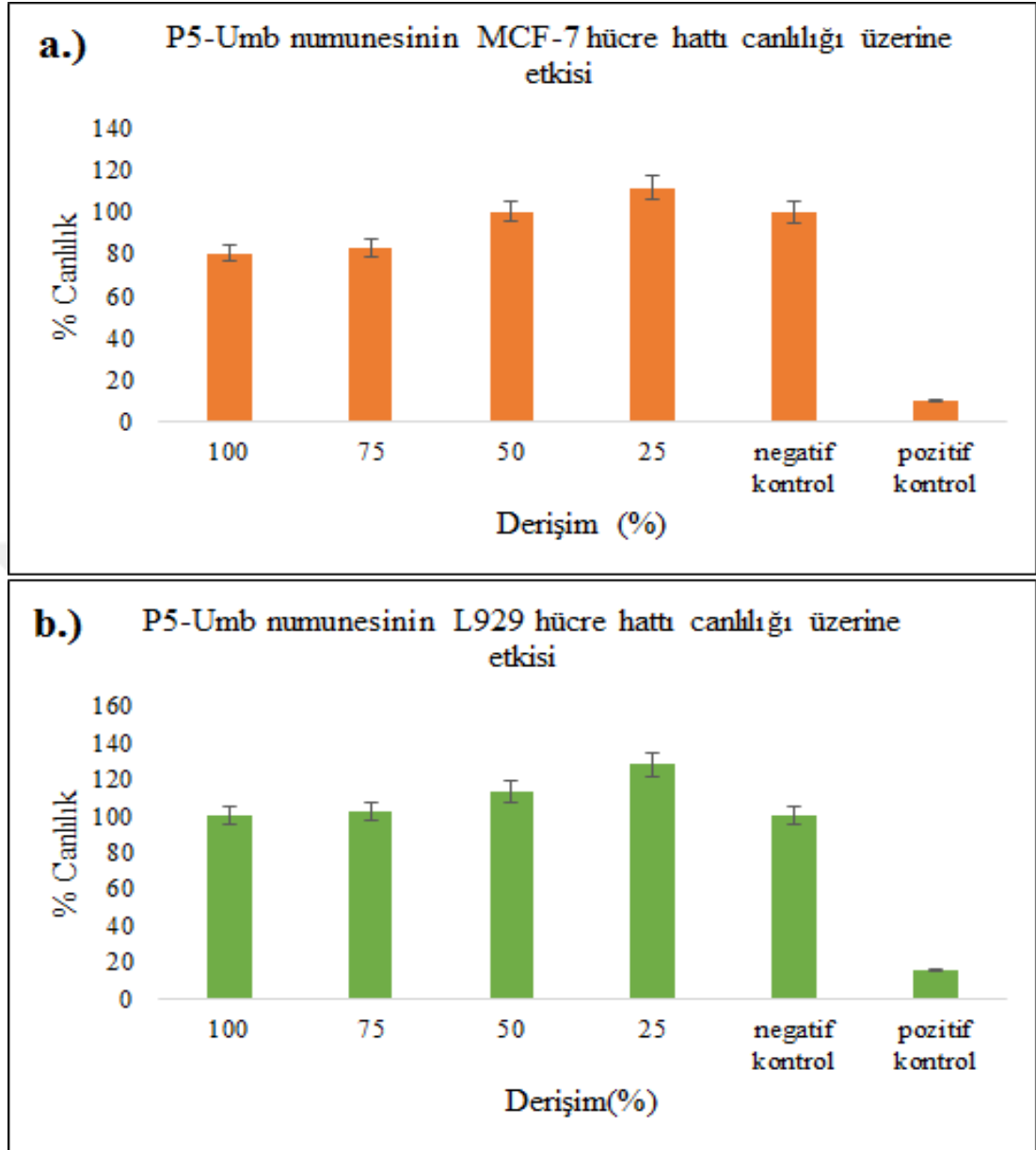
Şekil 3. 92. P5-Umb polimerine ait POM görüntüsü

P5-Umb polimerinin disk difüzyon yöntemi ile belirlenen antimikrobiyal aktiviteleri Şekil 3.93’te gösterilmiştir. P5-Umb polimeri için *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli* bakterilerine ve *C. albicans* mantarına karşı zon çapları sırasıyla 0,75; 0,83; 0,85; 0,75; 0,75 mm ölçülmüştür. P5-Umb polimeri gram-pozitif bakteriler içerisinde en yüksek aktiviteyi *S. faecalis*’e karşı göstermiştir.



Şekil 3. 93. P5-Umb polimerinin antimikrobiyal aktivitesi

P5-Umb polimerinin MTT testi ile yapılan antikanser aktivitesi Şekil 3.94’de gösterilmiştir. P5-Umb polimerinin insan fibroblast (L929) hücre hattı üzerine %100, %75, %50 ve %25 derişimlerde çalışıldığında yaşayan canlı hücre sayısının %100,6; %102,25; %113,39 ve %128,09’dur. Polimerin çalışılan konsantrasyonu azaldıkça hücrelerin çoğalmaya devam ettiği ve herhangi bir toksik etkinin olmadığı gözlemlenmiştir. İnsan meme kanseri (MCF-7) üzerinde yapılan MTT testinde %100, %75, %50 ve %25 derişimlerdeki toksik etki sırasıyla %80,59; %83,26; %100,38; %111,79’dur. Polimerlerin yüksek konsantrasyonda sitotoksik etki gösterdikleri görülmüştür.



Şekil 3. 94. P5-Umb polimerinin derişim-hücre canlılığı grafiğı a) MCF-7 ve b) L929

4.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında steroid (Kolesterol, Pregnenolon, Dehidroepiandrostan, Dihidrotestosteron, Estradiol) ve kumarin (4-Metil umbelliferon) uç grupları içeren beş farklı lineer poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) polimerleri sentezlendi ve sentezlenen polimerlerle ilgili bulgular Bölüm 3’te detaylı olarak verildi.

Steroid bağlı polimerlerin uçlarına kumarin bağlanması klik reaksiyonu ile gerçekleştirildi. Elde edilen polimerlerin yapısal karakterizasyonu FT-IR ve $^1\text{H-NMR}$ spektroskopisi incelemelerinden elde edilen bilgiler ışığında doğrulandı. Ayrıca ortalama molekül kütleleri jel geçirgenlik kromatografisi (GPC) ve $^1\text{H-NMR}$ spektroskopisinden, termal kararlılığı TGA termogramlarından ve DSC eğrilerinden, kristal davranışları polarize optik mikroskop görüntülerinden, mikrobiyolojik aktiviteleri disk difüzyon yöntemiyle elde edilen zon çaplarından, antikanser aktiviteleri ise MTT testi sonuçlarından elde edilen verilerle belirlendi.

Polimerlere ait FT-IR spektrumları incelendiğinde $3400\text{-}3460\text{ cm}^{-1}$ ’deki geniş pik hidroksil grubu (O-H) gerilme frekansına aittir ve polimerlerin hidroksil uç grupları brom ile fonksiyonellendirildiğinde bu pik spektrumlarda gözlenmemektedir. $2950\text{-}2930\text{ cm}^{-1}$ ve $2870\text{-}2850\text{ cm}^{-1}$ ’de gözlenen pikler (C-H) gerilme frekanslarına karşılık gelmektedir. Spektrumda 1720 cm^{-1} civarında gözlenen keskin pikler ise ϵ -kaprolaktonun tekrar eden birimlerindeki karbonil (C=O) gerilme frekansından kaynaklanmaktadır. Polimerler azid ile fonksiyonellendirildiğinde ise spektrumda 2100 cm^{-1} civarında, azid grubuna ait pik gözlenmektedir ve bu pik “klik” reaksiyonundan sonra gözlenmemektedir. Gözlenen tüm FT-IR sinyalleri polimerlerin beklenen yapısı ile uyumluluk gösterdiği görülmüştür.

Polimerlere ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde $\delta=3,63\text{ ppm}$ ’de görülen triplet pik lineer polimerin uç grubundaki metilen (CH_2OH) (H_g) protonlarına ait olduğu görülmektedir. Polimerler brom ile fonksiyonellendirildiğinde $\delta=4,16\text{ ppm}$ ’de gözlenen pik H_g protonlarına ($\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Br}$) ve $\delta=1,92\text{ ppm}$ ’de gözlenen

pik H_h ($CH_2O(C=O)C(CH_3)_2Br$) aittir. Polimerler azid ile fonksiyonellendirildiğinde ise ve $\delta=1,46$ ppm'deki pikin H_h ($CH_2O(C=O)C(CH_3)_2N_3$) protonlarına ait olduğu görülmektedir. Lineer polimerde tekrarlanan ε -kaprolakton birimlerine ait sinyaller çoklu pik yapısındadır ve sırasıyla $\delta=4,06$ ppm ($CH_2O(C=O)$), $\delta=2,30$ ppm ($O(C=O)CH_2$), $\delta=1,65$ ppm ($O(C=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2O(C=O)$) ve $\delta=1,38$ ppm'de ($O(C=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2O(C=O)$) gözlenmektedir. Polimerler 4-MU ile fonksiyonellendirildiğinde ise triazol halkasında (C_2HN_3) bulunan metin protonu $\delta=7,82$ ppm'de sinyal vermiştir. $\delta=7,50$ - $6,94$ ppm'de gözlenen multipler piklerin (A-4MU)'nun aromatik halkasından ve $\delta=6,15$ ppm'de gözlenen pikin ise (A-4MU)'nun 3 numaralı karbon atomuna bağlı protondan kaynaklandığı görülmektedir. Gözlenen ^1H -NMR sinyalleri polimerlerin beklenen yapısı ile uyumluluk gösterdiği görülmüştür.

Halka-açılma polimerizasyonu sonrasında polimerlerin GPC kromatogramları Bölüm 3.2.1., 3.3.1., 3.4.1., 3.5.1. ve 3.6.1.'de verilmiştir ve Tablo 4.1'de özetlenmiştir. GPC kromatogramları incelendiğinde gözlenen monodal kromatogramlar, polimerlerin homopolimer olduğunu göstermektedir. Kromatogramlardan elde edilen verilerle PDI değerlerinin 1.2-1.3 aralığında olduğu görülmüştür. Ayrıca ^1H -NMR'dan elde edilen verilerle hesaplanan ortalama mol kütlesi ile GPC'den elde edilen ortalama mol kütlesi arasında farkın olması, GPC kalibrasyonunda kullanılan polistiren polimerinin hidrodinamik hacminden kaynaklanmaktadır [82].

Tablo 4. 1. Polimerlerin moleküler ağırlık analizi

Polimerler	M_n , NMR ^a	M_n , GPC ^b	M_w/M_n ^b	Verim ^c
P1-OH	4000	3810	1,3	91
P2-OH	3383	3832	1,2	91
P3-OH	2571	3751	1,2	90
P4-OH	4171	5973	1,3	92
P5-OH	3240	5691	1,3	91

^a M_n , NMR, ^1H -NMR spektral analizinden elde edilen veriler kullanıldı.

^b M_n , GPC ve M_w/M_n çözücü olarak THF kullanılarak lineer polistiren standartlarına dayanan GPC analizi ölçümlerinden elde edildi.

^cGravimetrik olarak hesaplandı.

P1-Umb, P2-Umb, P3-Umb, P4-Umb ve P5-Umb polimerlerinin termal kararlılığı, oda sıcaklığında azot atmosferinde $10^\circ C/dk$ ısıtma ile $700^\circ C$ 'ye kadar ısıtılarak elde edilen TGA termogramları ile belirlenmiştir. Termogramlar Bölüm 3.2.4, 3.3.4, 3.4.4, 3.5.4

ve 3.6.4'te gösterilmiştir ve sonuçları Tablo 4.2'de özetlenmiştir. Termogramlar incelendiğinde; polimerler PCL zincirinin rastgele bozunması nedeniyle tek bir aşamada termal ayrışma göstermektedir. Polimerlerin T_{max} değerleri Tablo 4.2.'de görüldüğü gibi birbirine çok yakın olması termal kararlılıklarının önemli ölçüde farklı olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, Estradiol içeren P5-Umb polimerinin T_{max} değeri kararlı aromatik halkaya sahip olması nedeniyle diğer steroidal polimerlerden daha yüksektir. Aynı zamanda P5-Umb polimerinin tamamen yanma gerçekleşikten sonraki kalan % yanma verimi diğerlerinden önemli ölçüde daha büyüktür.

Tablo 4. 2. Polimerlerin termal özellikleri

Polimerler	T_{m2} (°C) ^a	ΔH_{m2} ^b	X_{c2} (%) ^c	T_{onset} (°C) ^d	T_{max} (°C) ^e	Yanma Verimi (%) ^f
P1-Umb	50.6	79.7	57.13	319	399	2.08
P2-Umb	46.7	78.3	56.12	316	397	0.83
P3-Umb	45.8	78.7	56.42	322	396	1.06
P4-Umb	52.7	80.8	57.92	314	395	2.00
P5-Umb	50.2	81.1	58.14	350	420	4.35

^a T_m DSC'de ikinci ısıtma ile polimerlerin erimeye başladığı sıcaklık.

^b ΔH_{m2} Polimerlerin ikinci ısıtmadaki füzyon entalpisi.

^c X_{c2} polimerlerin kristalizasyon yüzdeleri [$X_{c2}:(\Delta H_{m2}/\Delta H_m^0) \times 100$] denklemi kullanılarak hesaplandı. ΔH_m^0 : 139.5 J g⁻¹ [83] ΔH_m^0 en iyi kristallenmeye sahip PCL'nin füzyon entalpisi.

^d T_{onset} TGA'da polimerlerin bozunmaya başladığı sıcaklık.

^e T_{max} TGA'da maksimum kütle kaybına karşılık gelen sıcaklık.

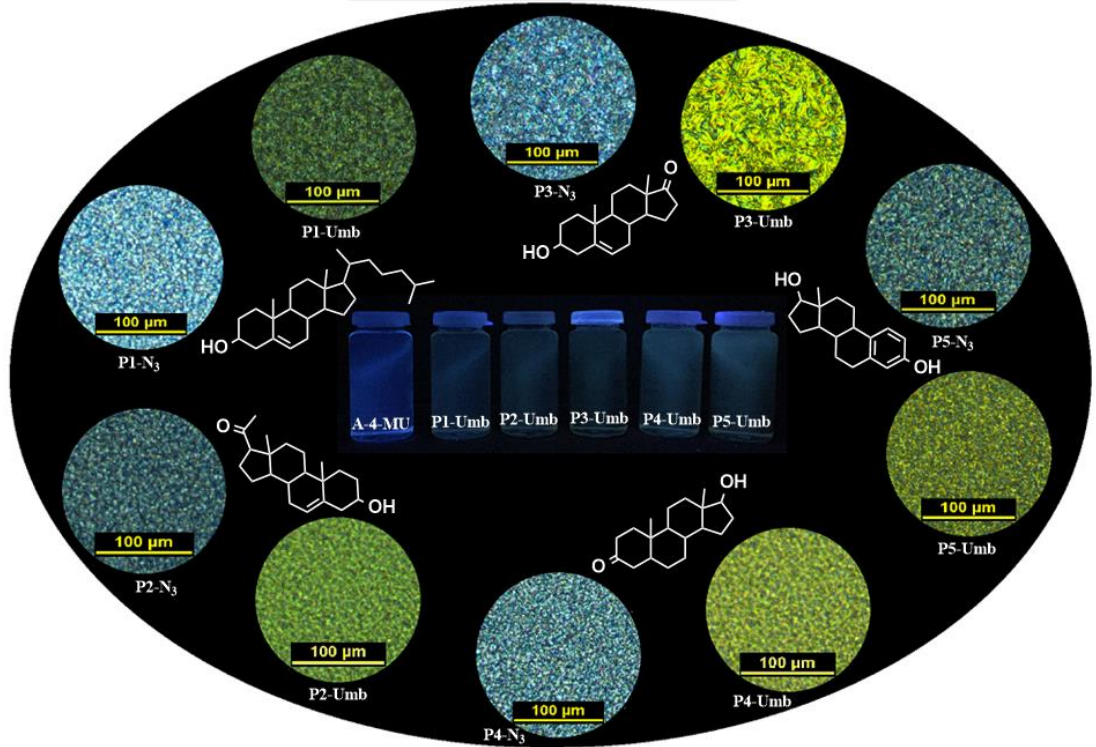
^f TGA'da 700 °C'de yanma verimi yüzdesi.

PCL zincirinin semi-kristal yapısına bağlı olarak polimerlerin termal faz geçiş sıcaklıkları DSC termogramlarıyla belirlenmiştir. Termogramlar Bölüm 3.2.4, 3.3.4, 3.4.4, 3.5.4 ve 3.6.4'te gösterilmiştir ve sonuçları Tablo 4.2'de özetlenmiştir. Polimerlerin DSC termogramlarından ikinci ısıtma ve soğutma, üçüncü ısıtma çalışmalarından elde edilen verilerle P1-Umb, P2-Umb, P3-Umb, P4-Umb ve P5-Umb polimerlerinin karakteristik geçişler gösterdiği görülmüştür. Polimerlerin erime sıcaklığı (T_{m2}) 45 ile 51°C arasında olduğu tespit edilmiştir. 4-MU ile fonksiyonellendirilmiş polimerlerin füzyon entalpisi (ΔH_{m2}) ve kristallik (X_{c2}) değerleri Tablo 4.2'de görülmektedir.

Tablo 4. 3. POM'dan elde edilen faz geçiş sıcaklıkları

Polimerler	Faz Geçiş Sıcaklıkları	
P1-Umb	Cr 34,2	SmA 50,1
P2-Umb	Cr 28,8	SmA 46,7
P3-Umb	Cr 31,9	SmA 51,0
P4-Umb	Cr 30,5	SmA 51,2
P5-Umb	Cr 31,4	SmA 49,7

Polimerlerin sıvı kristal özellikleri oda sıcaklığında 5°C/dakika'lık bir ısıtma hızında POM kullanılarak incelenmiştir. Faz geçiş sıcaklıklarına ilişkin POM görüntüleri Şekil 4.1'de gösterilmiş ve Tablo 4.3'te özetlenmiştir. Polimerlerdeki sert ve esnek gruplar arasındaki optimum denge kristallliği belirler. Polimerler belirli sıcaklık aralıklarında sıvı kristal özellik gösterirler bu içerdikleri steroid gruplarının termokromizm ve dairesel dikroizm gibi mezojenik yapıda ve optik özelliklere sahip olmalarından kaynaklanmaktadır [47]. POM karakterizasyonunda, polimerlerin belirli sıcaklık aralıklarında Smektik A sıvı kristal dokular sergilediği görülmektedir. Polimerlerin POM ve DSC yöntemleri ile elde edilen sıcaklık değeri birbiri ile uyumludur.



Şekil 4. 1. 365 nm UV ışık altında DMF içerisindeki A-4MU, P1-Umb, P2-Umb, P3-Umb, P4-Umb ve P5Umb'un fotografik görüntüsü ve polarize optik mikroskop görüntüleri

Tablo 4. 4. UV ve Floresans spektroskopisi sonuçları

Bileşik	Çözücü	$\lambda_{\max}^{\text{abs}^1}$	$\lambda_{\max}^{\text{abs}^2}$	$\lambda_{\max}^{\text{abs}^3}$	$\epsilon_{\max}^1$	$\epsilon_{\max}^2$	$\epsilon_{\max}^3$	$\lambda_{\max}^{\text{ems}^1}$	$\lambda_{\max}^{\text{ems}^2}$	$\Delta\lambda$	E_s^1	E_s^2
A-4MU	Dimetilsülfoksit	319	-	-	18000	-	-	381	588	62	75,0	48,6
	Dimetilformamid	318	-	-	15040	-	-	377	518	59	75,8	55,2
	Tetrahidrofuran	318	-	-	18280	-	-	380	580	62	75,2	49,3
P1-Umb	Dimetilsülfoksit	320	454	481	10100	800	760	385	588	65	74,2	48,6
	Dimetilformamid	320	454	477	7580	300	260	382	585	62	74,8	48,8
	Tetrahidrofuran	319	467	509	10280	380	240	382	587	63	74,8	48,7
P2-Umb	Dimetilsülfoksit	319	457	480	6200	600	560	383	587	64	74,6	48,7
	Dimetilformamid	317	456	479	5040	480	440	382	582	65	74,8	49,1
	Tetrahidrofuran	318	471	511	5600	580	400	382	587	64	74,8	48,7
P3-Umb	Dimetilsülfoksit	319	457	481	3480	1060	980	383	587	64	74,6	48,7
	Dimetilformamid	309	455	479	6320	2000	1960	383	587	74	74,6	48,7
	Tetrahidrofuran	319	466	489	7720	2400	1700	383	587	64	74,6	48,7
P4-Umb	Dimetilsülfoksit	320	457	480	18380	520	400	382	586	62	74,8	48,8
	Dimetilformamid	319	461	486	11000	620	440	384	586	65	74,4	48,8
	Tetrahidrofuran	318	465	490	14440	300	220	382	587	64	74,8	48,7
P5-Umb	Dimetilsülfoksit	320	455	480	12260	220	120	382	583	62	74,8	49,0
	Dimetilformamid	319	451	477	10720	720	600	383	581	64	74,6	49,2
	Tetrahidrofuran	319	462	487	15100	860	680	384	581	65	74,4	49,2

(A-4MU) ve P1-Umb, P2-Umb, P3-Umb, P4-Umb ve P5-Umb polimerlerinin 5×10^{-5} M dimetilsülfoksit, dimetilformamid, tetrahidrofuran içerisindeki absorpsiyon ve emisyon maksimum değerleri, λ (nm); molar sönmeme katsayısı, ϵ ($1.\text{mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$); Stokes' kayması, $\Delta\lambda$ (nm); singlet enerji, E_s (kcal.mol^{-1}) değerleri Tablo 4.4'de verilmiştir. Elde edilen verilere göre (A-4MU)'nun 318 nm civarında maksimum absorpsiyon ve 380 nm civarında maksimum emisyon yaptığı görülmektedir. Polimerler için en yüksek absorpsiyon ve emisyon gösterdiği dalga boylarını belirlemek için farklı çözücülerde çalışılmıştır. Tüm polimer için absorpsiyon ve emisyon değerlerinin en yüksek olduğu çözücünün tetrahidrofuran olduğu görülmüştür.

P1-Umb, P2-Umb, P3-Umb, P4-Umb ve P5-Umb polimerlerinin disk difüzyon yöntemi ile belirlenen antimikrobiyal aktiviteleri Bölüm 3.2.4, 3.3.4, 3.4.4, 3.5.4 ve 3.6.4'te gösterilmiştir. Polimerler için *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli* bakterilerine ve *C. albicans* mantarına karşı zon çapları mm cinsinden ölçülmüştür ve sonuçları Tablo 4.4'de gösterilmiştir. Çalışmamıza referans olması için ticari olarak kullanılan antibiyotiklerden Eritromisin gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı ve antifungal ilaç olarak da Ketokonazol mantara karşı kullanılmıştır. Polimerlerin mantar ve bakterilere karşı ölçülen inhibisyon zon çapları sırasıyla Ketokonazol ve Eritromisin için ölçülen inhibisyon zon çaplarıyla karşılaştırıldı ve polimerlerin antimikrobiyal etkiye sahip olduğu görülmüştür. Polimerler içerisinde P3-Umb ve P4-Umb polimerleri genel olarak çalışılan tüm mikroorganizmalara karşı iyi aktivite göstermiştir. Gram-negatif bakterilerde hücre duvarına ek olarak bulunan kapsül yapısı nedeniyle polimerlerin, gram-pozitif bakterilere karşı olan aktiviteleri gram-negatif bakterilerden fazladır. Polimerlerin aktivite gösterebilmesi için gram-negatif bakterilerde önce kapsül daha sonra hücre duvarı sentezini inhibe etmesi gerekirken, gram-pozitif bakterilerde sadece hücre duvarı sentezini inhibe etmesi yeterlidir. Mantarlar ökaryot hücre yapısına sahip olduğu için, genel olarak polimerlerin aktivitesi mantarlarda bakterilere nazaran daha düşüktür.

Tablo 4. 5. 1mg/mL derişimli polimerlerin ortalama inhibisyon zon çapı (mm)

Numuneler	Mikroorganizmalara göre ortalama zon çapı (mm)				
	S.aures (G+)	S.epidermidis (G+)	S.faecalis (G+)	E.coli (G-)	C.albicans
P1-Umb	7,7 ± 0,4	9,7 ± 0,4	8,0 ± 0,7	6,5 ± 0,5	6,7 ± 1,4
P2-Umb	7,0 ± 0,0	9,2 ± 1,6	8,4 ± 0,6	7,0 ± 1,0	9,0 ± 0,7
P3-Umb	7,5 ± 0,5	9,7 ± 0,4	10,2 ± 0,4	9,2 ± 0,8	8,5 ± 1,1
P4-Umb	8,4 ± 0,4	13,0 ± 0,7	11,2 ± 1,0	7,2 ± 0,4	9,5 ± 0,5
P5-Umb	7,5 ± 0,5	8,3 ± 0,4	8,5 ± 0,8	7,5 ± 0,5	7,5 ± 0,5
Eritromicin	10,0 ± 0,0	9,1±0,2	6,0 ± 0,0	8,0 ± 0,2	-
Ketokonazol	-	-	-	-	19,0±0,4

P5-Umb polimerinin MTT testi ile yapılan antikanser aktivitesi Bölüm 3.6.4'te gösterilmiştir. P5-Umb polimerinin insan fibroblast (L929) hücre hattı üzerindeki toksik etkisi incelenmiştir. Polimerin %100 konsantrasyonda kullanıldığında hücre canlılığının devam ettiği ve hücreler üzerine toksik etki göstermediği grlmştir. Daha düşük konsantrasyonda kullanıldığında yaşayan hücre sayısında artma olduğu gözlemlenmiştir. Aynı polimerin insan meme kanseri (MCF-7) zerinde yapılan MTT testinde %100 konsantrasyonda yaşayan hücre sayısının azaldığı ve kanser hücrelerine karşı toksit etki gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır. Daha düşük konsantrasyonlarda polimerin toksik etkisinin azaldığı bu nedenle elde edilen sonuçlardan polimerin %100 ve %75 konsantrasyonda kullanılmasının uygun olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmada biyobozunur poli (ε-kaprolakton) zincirinin α-ucuna biyolojik olarak öneme sahip steroid molekülleri ve ω-ucuna floresans özelliğe sahip 4-metilumbelliferone bağlandı. Bu alışma; polimerlerin biyouyumluluğu, hücre zarını tanınması, hücre zarından kolay geçmesi ve floresans yayarak hedef yolunun izlenmesi gibi önemli katkıları literatüre sağlamaktadır. Sentezlenen polimerler hem bakterilere hem de mantara karşı aktivite gösterdiğinden antimikrobiyal çalışmalarda kullanılabilir. Aynı zamanda anti kanser, in vitro ilaç salım ve hedef yollu ilaç taşınım çalışmalarında kullanılabileceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Shimada K, Mitamura K, Higashi T, Gas chromatography and High-Performance Liquid Chromatography of Natural Steroids, *Journal of Chromatography A*, 2001, **935**(1-2), 141-172.
- [2] Nelson D. L, Cox M.M, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4th ed., W.H. Freeman, New York, 2001.
- [3] Abidi S, Chromatographic Analysis of Plant Sterols in Foods and Vegetable Oils, *Journal of Chromatography A*, 2001, **935**(1-2), 173-201.
- [4] Gomes R.L, Meredith W, Snape C.E, Sephton M.A, Conjugated Steroids: Analytical Approaches and Applications, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2009, **393**(2), 453-458.
- [5] Brahmachari G, *Chemistry and Pharmacology of Naturally Occurring Bioactive Compounds*, CRC Press, Boca Raton, 2013.
- [6] Calpe-Berdiel L, Blanco-Vaca F, New Insights Into The Molecular Actions of Plant Sterols and Stanols In Cholesterol Metabolism, *Atherosclerosis*, 2009, **203**(1), 18-31.
- [7] Bernsdorff C, Winter R, Differential Properties of The Sterols Cholesterol, Ergosterol, β -sitosterol, Trans-7-dehydrocholesterol, Stigmasterol and Lanosterol on DPPC Bilayer Order, *The Journal of Physical Chemistry B*, 2003, **107**(38) 10658-10664.
- [8] Zhu X.X, Nichifor M, Polymeric Materials Containing Bile Acids, *Accounts of Chemical Research*, 2002, **35**(7), 539-546.
- [9] Xu Z, Deng P, Tang S, Li J., Fluorescent Molecularly Imprinted Polymers Based on 1, 8-Naphthalimide Derivatives for Efficiently Recognition of Cholic Acid, *Materials Science and Engineering: C*, 2016, **58**(2016), 558-567.
- [10] McCormick S.D, Regish A, O'Dea M.F, Shrimpton J.M, Are We Missing a Mineralocorticoid in Teleost Fish? Effects of Cortisol, Deoxycorticosterone and Aldosterone on Osmoregulation, Gill Na^+ , K^+ -ATPase Activity and Isoform mRNA Levels in Atlantic Salmon, *General and Comparative Endocrinology*, 2008, **157**(1), 35-40.
- [11] Liu J, Rone M.B, Papadopoulos V., Protein-protein Interactions Mediate Mitochondrial Cholesterol Transport and Steroid Biosynthesis, *Journal of Biological Chemistry*, 2006, **281**(50) 38879-38893.

- [12] Payne A.H., Hales D.B., Overview of Steroidogenic Enzymes in The Pathway From Cholesterol to Active Steroid Hormones, *Endocrine reviews*, 2004, **25**(6), 947-970.
- [13] Yu Y.L., Zhang J.H., Synthesis and Characterization of Novel Cholesterol Derivatives With or Without Spacer, *Journal of Molecular Structure*, 2012, **1012**(2012), 12-16.
- [14] Chernov K.G., Neuvonen M., Brock I., Ikonen E., Verkhusha V.V., Introducing Inducible Fluorescent Split Cholesterol Oxidase to Mammalian Cells, *Journal of Biological Chemistry*, 2017, **292**(21), 8811-8822.
- [15] Harvey R.A, Ferrier D.R., *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry* , 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer, China, 2011.
- [16] Schumacher M., Mattern C., Ghomari A., Oudinet J., Liere P., Labombarda F., Sitruk-Ware R., De Nicola A.F., Guennoun R., Revisiting The Roles of Progesterone and Allopregnanolone in The Nervous System: Resurgence of The Progesterone Receptors, *Progress in Neurobiology*, 2014, **113** (2014), 6-39.
- [17] Ducharme N., Banks W.A., Morley J.E., Robinson S.M., Niehoff M.L., Mattern C., Brain Distribution and Behavioral Effects of Progesterone and Pregnenolone After Intranasal or Intravenous Administration, *European Journal of Pharmacology*, 2010, **641**(2-3), 128-134.
- [18] Veiga S., Garcia-Segura L.M., Azcoitia I., Neuroprotection by The Steroids Pregnenolone and Dehydroepiandrosterone is Mediated by The Enzyme Aromatase, *Developmental Neurobiology*, 2003, **56**(4), 398-406.
- [19] Marx C.E., Lee J., Subramaniam M., Rapisarda A., Bautista D.C., Chan E., Kilts J.D., Buchanan R.W., Wai E.P., Verma S., Proof-of-Concept Randomized Controlled Trial of Pregnenolone in Schizophrenia, *Psychopharmacology*, 2014, **231**(17), 3647-3662.
- [20] Steiger A., Trachsel L., Guldner J., Hemmeter U., Rothe B., Rupprecht R., Vedder H., Holsboer F., Neurosteroid Pregnenolone Induces Sleep-EEG Changes in Man Compatible With Inverse Agonistic GABAA-Receptor Modulation, *Brain Research*, 1993, **615**(2), 267-274.
- [21] Nilius B., Voets T., A TRP Channel-Steroid Marriage, *Nature Cell Biology*, 2008, **10**(12), 1383-1384.
- [22] Maninger N., Wolkowitz O.M., Reus V.I., Epel E.S., Mellon S.H., Neurobiological and Neuropsychiatric Effects of Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA Sulfate (DHEAS), *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2009, **30**(1), 65-91.

- [23] Lee S. Y., Wang L. J., Chang C. H., Wu C. C., Chen H. L., Lin S. H., Chu C. L., Lu T., Lu R. B., Serum DHEA-S Concentration Correlates With Clinical Symptoms and Neurocognitive Function in Patients With Bipolar II Disorder: A Case-Controlled Study, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2017, **74**(2017), 31-35.
- [24] Gallagher P., Watson S., Smith M. S., Young A. H., Ferrier I. N., Plasma Cortisol-Dehydroepiandrosterone (DHEA) Ratios in Schizophrenia and Bipolar Disorder, *Schizophrenia Research*, 2007, **90**(1), 258-265.
- [25] Buvat J., Androgen Therapy With Dehydroepiandrosterone, *World Journal of Urology*, 2003, **21**(5), 346-355.
- [26] Karnsomwan W., Rungrotmongkol T., De-Eknamkul W., Chamni S., In Silico Structural Prediction of Human Steroid 5 α -Reductase Type II, *Medicinal Chemistry Research*, 2016, **25**(6), 1049-1056.
- [27] Horton R., Dihydrotestosterone is a Peripheral Paracrine Hormone, *Journal of Andrology*, 1992, **13**(1), 23-27.
- [28] Carson C., Rittmaster R., The Role of Dihydrotestosterone in Benign Prostatic Hyperplasia, *Urology*, 2003, **61**(4), 2-7.
- [29] Hariharan S., Bhardwaj V., Bala I., Sitterberg J., Bakowsky U., Kumar M. R., Design of Estradiol Loaded PLGA Nanoparticulate Formulations: a Potential Oral Delivery System for Hormone Therapy, *Pharmaceutical Research*, 2006, **23**(1), 184-195.
- [30] Mittal G., Sahana D., Bhardwaj V., Kumar M.R., Estradiol Loaded PLGA Nanoparticles for Oral Administration: Effect of Polymer Molecular Weight and Copolymer Composition on Release Behavior in Vitro and in Vivo, *Journal of Controlled Release*, 2007, **119**(1), 77-85.
- [31] Bourgaud F., Hehn A., Larbat R., Doerper S., Gontier E., Kellner S., Matern U., Biosynthesis of Coumarins in Plants: a Major Pathway Still to be Unravalled for Cytochrome P450 Enzymes, *Phytochemistry Reviews*, 2006, **5**(2-3), 293-308.
- [32] Venugopala K.N., Rashmi V., Odhav B., Review on Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity, *Biomed Research International*, 2013, **2013**, 1-14
- [33] Vasconcelos J. F., Teixeira M. M., Barbosa-Filho J.M., Agra M. F., Nunes X. P., Giulietti A. M., Ribeiro-dos-Santos R., Soares M. B., Effects of Umbelliferone in a Murine Model of Allergic Airway Inflammation, *European Journal of Pharmacology*, 2009, **609**(1-3), 126-131.
- [34] Ochocka R.J., Rajzer D., Kowalski P., Lamparczyk H., Determination of Coumarins from Chrysanthemum Segetum L. by Capillary Electrophoresis, *Journal of Chromatography A*, 1995, **709**(1), 197-202.

- [35] Witaicenis A., Seito L.N., da Silveira Chagas A., de Almeida Junior L.D., Luchini A.C., Rodrigues-Orsi P., Cestari S.H., Di Stasi L.C., Antioxidant and Intestinal Anti-inflammatory Effects of Plant-Derived Coumarin Derivatives, *Phytomedicine*, 2014, **21**(3), 240-246.
- [36] Bansal Y., Sethi P., Bansal G., Coumarin: a Potential Nucleus for Anti-inflammatory Molecules, *Medicinal Chemistry Research*, 2013, **22**(7), 3049-3060.
- [37] Hadjmohamadi M., Chaichi M., Biparva P., Alizadeh K., Determination of Aliphatic Amines Using Fluorescence Intensity of 4-Methyl Umbelliferone, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2008, **70**(2), 358-361.
- [38] Lee J.H. , Bang H.B., Han S.Y., Jun J.G., An Efficient Synthesis of (+)-Decursinol from Umbelliferone, *Tetrahedron Letters*, 2007, **48**(16), 2889-2892.
- [39] Kultti A., Pasonen-Seppänen S., Jauhiainen M., Rilla K.J., Kärnä R., Pyöriä E., Tammi R.H., Tammi M.I., 4-Methylumbelliferone Inhibits Hyaluronan Synthesis by Depletion of Cellular UDP-Glucuronic Acid and Downregulation of Hyaluronan Synthase 2 and 3, *Experimental Cell Research*, 2009, **315**(11), 1914-1923.
- [40] Lokeshwar V.B., Lopez L.E., Munoz D., Chi A., Shirodkar S.P., Lokeshwar S.D., Escudero D.O., Dhir N., Altman N., Antitumor Activity of Hyaluronic Acid Synthesis Inhibitor 4-Methylumbelliferone in Prostate Cancer Cells, *Cancer Research*, 2010, **70**(7), 2613-2623.
- [41] Arai E., Nishida Y., Wasa J., Urakawa H., Zhuo L., Kimata K., Kozawa E., Futamura N., Ishiguro N., Inhibition of Hyaluronan Retention by 4-Methyl Umbelliferone Suppresses Osteosarcoma Cells In Vitro and Lung Metastasis In Vivo, *British Journal of Cancer*, 2011, **105**(12), 1839-1849.
- [42] Piccioni F., Malvicini M., Garcia M.G., Rodriguez A., Atorrasagasti C., Kippes N., Piedra Buena I.T., Rizzo M.M., Bayo J., Aquino J., Antitumor Effects of Hyaluronic Acid Inhibitor 4-Methylumbelliferone in an Orthotopic Hepatocellular Carcinoma Model in Mice, *Glycobiology*, 2011, **22**(3), 400-410.
- [43] Kogan G., Šoltés L., Stern R., Gemeiner P., Hyaluronic Acid: a Natural Biopolymer With a Broad Range of Biomedical and Industrial Applications, *Biotechnology Letters*, 2007, **29**(1), 17-25.
- [44] Nagy N., Kuipers H.F., Frymoyer A.R., Ishak H.D., Bollyky J.B., Wight T.N., Bollyky P.L., 4-Methylumbelliferone Treatment and Hyaluronan Inhibition as a Therapeutic Strategy in Inflammation, Autoimmunity, and Cancer, *Frontiers in Immunology*, 2015, **6**(123), 1-11.
- [45] Saçak M., *Polimer Kimyası*, 7.Baskı, Gazi Kitabevi, Beşevler, Ankara, 2015.

- [46] Jensen W.B., The Origin of The Polymer Concept, *Journal of Chemical Education*, 2008, **85**(5), 624.
- [47] Erdagi S.I, Doganci E., Uyanik C., Yilmaz F., Heterobifunctional Poly (ϵ -Caprolactone): Synthesis of α -Cholesterol- ω -Pyrene PCL Via Combination of Ring-Opening Polymerization and “Click” Chemistry, *Reactive and Functional Polymers*, 2016, **99** (2016), 49-58.
- [48] Dash T.K., Konkimalla V.B., Poly- ϵ -Caprolactone Based Formulations for Drug Delivery and Tissue Engineering: A Review, *Journal of Controlled Release*, 2012, **158**(1), 15-33.
- [49] Bock N., Dargaville T.R., Woodruff M.A., Electrospraying of Polymers With Therapeutic Molecules: State of The Art, *Progress in Polymer Science*, 2012, **37**(11), 1510-1551.
- [50] Rivero R.S., Solaguren P.B., Zubieta K.G., Peponi L., Marcos-Fernández A., Synthesis, Kinetics of Photo-Dimerization/Photo-Cleavage and Physical Properties of Coumarin-Containing Branched Polyurethanes Based on Polycaprolactones, *Express Polymer Letters*, 2016, **10**(2), 84-95.
- [51] Ogawa S., Takano S., Fujimori H., Itoh T., Kaita S., Iida T., Wakatsuki Y., Ring-Opening Metathesis Polymerization of Steroid-Conjugated Norbornenes and Gradual Release of Estrone from a Polymer Film, *Reactive and Functional Polymers*, 2010, **70**(9), 563-571.
- [52] Karthik S., Jana A., Selvakumar M., Venkatesh Y., Paul A., Shah S.S., Singh N.P., Coumarin Polycaprolactone Polymeric Nanoparticles: Light and Tumor Microenvironment Activated Cocktail Drug Delivery, *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, **5**(9), 1734-1741.
- [53] Zhong Z., Ankoné M.J., Dijkstra P.J., Birg C., Westerhausen M., Feijen J., Calcium Methoxide Initiated Ring-Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone and L-Lactide, *Polymer Bulletin*, 2001, **46**(1), 51-57.
- [54] Möller M., Kånge R., Hedrick J., Sn (OTf) 2 and Sc (OTf) 3: Efficient and Versatile Catalysts for The Controlled Polymerization of Lactones, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2000, **38**(11), 2067-2074.
- [55] Albertsson A.C., Varma I.K., Recent Developments in Ring Opening Polymerization of Lactones for Biomedical Applications, *Biomacromolecules*, 2003, **4**(6), 1466-1486.
- [56] Fu H.L., Yu L., Zhang H., Zhang X.Z., Cheng S.X., Zhuo R.X., Synthesis of Novel Cholic Acid Functionalized Branched Oligo/Poly (ϵ -Caprolactone) s for Biomedical Applications, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2007, **81**(1), 186-194.
- [57] Bratton D., Brown M., Howdle S.M., Tin (II) Ethyl Hexanoate Catalyzed Precipitation Polymerization of ϵ -Caprolactone in Supercritical Carbon Dioxide, *Macromolecules*, 2005, **38**(4), 1190-1195.

- [58] Nijenhuis A., Grijpma D., Pennings A., Lewis Acid Catalyzed Polymerization of L-Lactide. Kinetics and Mechanism of The Bulk Polymerization, *Macromolecules*, 1992, **25**(24), 6419-6424.
- [59] Kowalski A., Libiszowski J., Biela T., Cypryk M., Duda A., Penczek S., Kinetics and Mechanism of Cyclic Esters Polymerization Initiated With Tin (II) Octoate. Polymerization of ϵ -Caprolactone and L, L-Lactide Co-Initiated With Primary Amines, *Macromolecules*, 2005, **38**(20), 8170-8176.
- [60] Habibi Y., Goffin A.L., Schiltz N., Duquesne E., Dubois P., Dufresne A., Bionanocomposites Based on Poly (ϵ -Caprolactone)-Grafted Cellulose Nanocrystals by Ring-Opening Polymerization, *Journal of Materials Chemistry*, 2008, **18**(41), 5002-5010.
- [61] Amblard F., Cho J.H., Schinazi R.F., Cu (I)-Catalyzed Huisgen Azide-Alkyne 1, 3-Dipolar Cycloaddition Reaction in Nucleoside, Nucleotide, and Oligonucleotide Chemistry, *Chemical Reviews*, 2009, **109**(9), 4207-4220.
- [62] Hotha S., Anegundi R.I., Natu A.A., Expedient Synthesis of 1, 2, 3-Triazole-Fused Tetracyclic Compounds by Intramolecular Huisgen ('Click') Reactions on Carbohydrate-Derived Azido-Alkynes, *Tetrahedron Letters*, 2005, **46**(27), 4585-4588.
- [63] Moses J.E., Moorhouse A.D., The Growing Applications of Click Chemistry, *Chemical Society Reviews*, 2007, **36**(8), 1249-1262.
- [64] Ghosh K., Panja A., Panja S., Cholesterol Appended Bis-1, 2, 3-Triazoles as Simple Supramolecular Gelators for The Naked Eye Detection of Ag^+ , Cu^{2+} and Hg^{2+} Ions, *New Journal of Chemistry*, 2016, **40**(4), 3476-3483.
- [65] Munoz-Bonilla A., Fernández-García M., Polymeric Materials With Antimicrobial Activity, *Progress in Polymer Science*, 2012, **37**(2), 281-339.
- [66] Kovalenko N., *Morphology of Bacteria, Viruses and Protozoa*, KhNMU, Kharkov 2017.
- [67] Baron S., *Medical Microbiology*, 4th ed., University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, Texas, 1996.
- [68] Malanovic N, Lohner K, Gram-Positive Bacterial Cell Envelopes: The Impact on The Activity of Antimicrobial Peptides, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 2016, **1858**(5), 936-946.
- [69] Guarro J., Gené J., Stchigel A.M., Developments In Fungal Taxonomy, *Clinical Microbiology Reviews*, 1999, **12**(3), 454-500.
- [70] George L., Bavya M., Rohan K.V., Srivastava R, A Therapeutic Polyelectrolyte-Vitamin C Nanoparticulate System In Polyvinyl Alcohol-Alginate Hydrogel: An Approach to Treat Skin and Soft Tissue Infections Caused by Staphylococcus Aureus, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2017, **160** (2017), 315-324.

- [71] Otto M., Staphylococcus Epidermidis Pathogenesis Staphylococcus Epidermidis, Walker J.M., *Methods in Molecular Biology*, 1000th ed., Springer, New York, 17-31, 2014.
- [72] Cherifi S., Byl B., Deplano A., Nonhoff C., Denis O., Hallin M., Comparative Epidemiology of Staphylococcus Epidermidis Isolates From Patients With Catheter-Related Bacteremia and From Healthy Volunteers, *Journal of Clinical Microbiology*, 2013, **51**(5), 1541-1547.
- [73] Ozawa K., Yabu-Uchi K., Yamanaka K, Yamashita Y., Nomura S., Oku I, Effect of Streptococcus Faecalis BIO-4R on Intestinal Flora of Weanling Piglets and Calves, *Applied and Environmental Microbiology*, 1983, **45**(5), 1513-1518.
- [74] J. Buckle, *Clinical Aromatherapy Essential Oils in Practice*, 3rd ed., Elsevier Health Sciences, London, UK, 2014.
- [75] Chaffin W.L., López-Ribot J.L., Casanova M., Gozalbo D., Martínez J.P., Cell Wall and Secreted Proteins of Candida Albicans: Identification, Function, and Expression, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 1998, **62**(1), 130-180.
- [76] Kim J., Sudbery P., Candida Albicans, a Major Human Fungal Pathogen, *The Journal of Microbiology*, 2011, **49**(2), 171-177.
- [77] Ncube N., Afolayan A., Okoh A., Assessment Techniques of Antimicrobial Properties of Natural Compounds of Plant Origin: Current Methods and Future Trends, *African Journal of Biotechnology*, 2008, **7**(12), 1797-1806.
- [78] Sahai E., Mechanisms of Cancer Cell Invasion, *Current Opinion in Genetics & Development*, 2005, **15**(1), 87-96.
- [79] Charafe-Jauffret E., Ginestier C., Monville F., Finetti P., Adelaide J., Cervera N., Fekairi S., Xerri L., Jacquemier J., Birnbaum D., Gene Expression Profiling of Breast Cell Lines Identifies Potential New Basal Markers, *Oncogene*, 2006, **25**(15), 2273-2284.
- [80] Lacroix M., Leclercq G., Relevance of Breast Cancer Cell Lines as Models for Breast Tumours: an Update, *Breast Cancer Research and Treatment*, 2004, **83**(3), 249-289.
- [81] Lee A.V., Oesterreich S., Davidson N.E., MCF-7 Cells-Changing The Course of Breast Cancer Research and Care for 45 Years, *Journal of the National Cancer Institute*, 2015, **107**(7) , 1-4.
- [82] Xue L., Agarwal U., Zhang M., Staal B., Müller A., Bailly C., Lemstra P., Synthesis and Direct Topology Visualization of High-Molecular-Weight Star PMMA, *Macromolecules*, 2005, **38**(6), 2093-2100.

- [83] Celik A., Kemikli N., Ozturk R., Muftuoglu A.E., Yilmaz F., Synthesis, Characterization and Thermal Properties of A Novel Star Polymer Consisting of Poly (ϵ -Caprolactone) Arms Emanating From an Octa-Functional Porphyrazine Core, *Reactive and Functional Polymers*, 2009, **69**(9), 705-713.



KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

- [1] **Işık S.**, Erdağı S, Synthesis and Caracrerization of Some Steroidal Polymers Containing Coumarin Derivative, *European Polymer Federation (epf lyon) 2017 Congress*, Lyon, France, 2-7 July 2017.



ÖZGEÇMİŞ

Sema IŞIK 1991 yılında Kocaeli’de doğdu. İlköğrenimini Derince/Kocaeli’de bulunan Turgut Reis İlköğretim Okulu ve İzmit/Kocaeli’de bulunan Kuvayi Milliye İlköğretim Okulu’nda tamamladı. Derince Necip Fazıl Anadolu Lisesi’den 2009 yılında mezun oldu ve aynı yıl başladığı Dokuz Eylül Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nden 2014 yılında mezun oldu. 2015 yılında ise Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başladı.

