

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİETİLENGLİKOL ESASLI BLOK KOPOLİMERİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FATMA NUR ÇETİN

AĞUSTOS 2020

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİETİLENGLİKOL ESASLI BLOK KOPOLİMERİN SENTEZİ VE
KARAKTERİZASYONU

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fatma Nur ÇETİN

DANIŞMAN : Prof. Dr. Şadi ŞEN

EŞ DANIŞMAN: Dr. Öğr. Üyesi Sema ALLI

ZONGULDAK

Ağustos 2020

KABUL:

Fatma Nur ÇETİN tarafından hazırlanan “Polietilenglikol Esaslı Blok Kopolimerin Sentezi Ve Karakterizasyonu” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 28/08/2020

Danışman: Prof. Dr. Şadi ŞEN

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü

Eş Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Sema ALLI

Düzce Üniversitesi, Teknoloji Fakültesi, Polimer Mühendisliği Bölümü

Üye: Prof. Dr. Hülya ARSLAN

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü

Üye: Doç. Dr. Abdulkadir ALLI

Düzce Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Jülide YENER DİBEK

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü

ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

....../....../2020

Prof. Dr. Ahmet ÖZARSLAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü



“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Fatma Nur ÇETİN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

POLİETİLENGLİKOL ESASLI BLOK KOPOLİMERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Fatma Nur ÇETİN

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şadi ŞEN

Eş Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Sema ALLI

Ağustos 2020, 123 sayfa

Bu tez çalışmasında, Poli((etilen glikol) metil eter-b-laktid-b-ε-kaprolakton) (mPEG-b-PLA-b-PCL) ve poli(ε-kaprolakton-b-laktid-b-(etilen glikol)-b-laktid-b-ε-kaprolakton) (PCL-b-PLA-b-PEG-b-PLA-b-PCL), halka açılma polimerizasyonu (ROP) ve klik kimyası yöntemlerinin birleştirilmesi ile başarılı bir şekilde elde edilmiştir. Halka açılma polimerizasyonu kullanarak iki bloklu Poli(etilen glikol) metil eter-b-laktid) (mPEG-b-PLA) ve üç bloklu PLA-b-PEG-b-PLA kopolimerleri sentezlendi. (mPEG-b-PLA) ve (PLA-b-PEG-b-PLA) blok kopolimerleri 2-bromopropiyonil bromür ile kondenzasyon tepkimesi sonucu brom son uçlu mPEG-b-PLA-Br ve Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br blok kopolimerleri hazırlandı. Hazırlanan mPEG-b-PLA-Br, Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br blok kopolimerleri NaN₃ varlığında nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonu ile azit uçlu mPEG-b-PLA-N₃ ve diazid uçlu N₃-PLA-b-PEG-b-PLA-N₃ blok kopolimerlerine dönüştürüldü. Alkin uç fonksiyonlu poli(ε-kaprolakton) (PCL-alkin) polimeri, katalizör olarak kalay (II) 2-etil- hekzanoat ve başlatıcı olarak farklı

ÖZET (devm ediyor)

propargil grubları kullanılarak, ϵ -kaprolakton monomerinin halka açılması polimerizasyonu yöntemiyle sentezlendi. Klık reaksiyonu, mPEG-b-PLA-N₃ ve N₃-PLA-b-PEG-b-PLA-N₃ blok kopolimerleri ile PCL-alkin polimerleri arasında Cu(I) katalizörlüğünde gerçekleştirilerek mPEG-b-PLA-b-PCL ve PCL-b-PLA-b-PEG-b-PLA-b-PCL blok kopolimerleri elde edildi. Elde edilen polimer yapıları, nükleer manyetik rezonans (¹H NMR), jel geçirgenlik kromatografisi (GPC), Kızıl Ötesi Spektroskopisi (FTIR) teknikleri kullanılarak aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler: Blok Kopolimer, Halka Açılma Polimerizasyonu, Klık, Alkin Gruplar

Bilim Kodu: 405.04.02

ABSTRACT

M.Sc. Thesis

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF POLYETHYLENGLYCOHOL BASED BLOCK COPOLYMER

Fatma Nur ÇETİN

**Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry**

**Thesis Advisor: Prof. Şadi ŞEN
Thesis Co-Advisor: Assist. Prof. Sema ALLI**

August 2020, 123 pages

Poly ((ethylene glycol) methyl ether-b-lactide-b- ϵ -caprolactone) (mPEG-b-PLA-b-PCL) and poly (ϵ -caprolactone-b-lactide-b-(ethylene glycol)-b-lactide-b- ϵ -caprolactone) (PCL-b-PLA-b-PEG-b-PLA-b-PCL) were successfully synthesized via the combination of ring opening polymerization (ROP) and click chemistry. Poly (ethylene glycol) methyl ether-b-lactide) (mPEG-b-PLA) two-block and poly (lactide-b-(ethylene glycol)-b-lactide) (PLA-b-PEG-b-PLA) three-block copolymers were synthesized using ring-opening polymerization. mPEG-b-PLA-Br and Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br block copolymers were prepared by the condensation of 2-bromopropionyl bromide with mPEG-b-PLA and PLA-b-PEG-b-PLA block copolymers. Azide-terminated mPEG-b-PLA-N₃ and diazide-terminated N₃-PLA-b-PEG-b-PLA-N₃ block copolymers were obtained by nucleophilic substitution reactions in the presence of NaN₃ with PEG-b-PLA-Br, Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br block copolymers. Well-defined precursor alkyne-functionalized PCL (alkyne-PCL) was prepared by ROP of ϵ -CL in the presence of

ABSTRACT (devam ediyor)

different propargyl groups as the initiator and stannous-2-ethylhexanoate ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$) as the catalyst. Click reaction, mPEG-b-PLA-b-PCL and PCL-b-PLA-b-PEG-b-PLA-b-PCL block copolymers were obtained with PCL-alkyne polymers PEG-b-PLA- N_3 and N_3 -PLA-b-PEG-b-PLA- N_3 block copolymers in the presence of Cu(I) catalyst. The characterization of the obtained block copolymers were carried out by using nuclear magnetic resonance (^1H NMR), gel permeability chromatography (GPC), fourier transform infrared spectroscopy (FTIR).

Keywords: Block copolymer, Ring Opening Polymerization, Click, Alkyne Groups

Science Code: 405.04.02

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmalarım süresince benden değerli bilgi birikimini, vaktini, sabrını esirgemeyen, desteğini her zaman hissettiğim çalışmalarım konusunda kazandığım tüm bilgi birikiminin kaynağı ve kendisiyle çalışmaktan büyük onur duyduğum, değerli hocam sayın Prof. Dr. Şadi ŞEN'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmalarım süresince her an bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, vaktini, sabrını, bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen, desteğini her zaman hissettiğim, gerektiğinde ailem olan, kendisiyle çalışmaktan büyük onur duyduğum değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Sema ALLI'ya sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım süresince benden yardımını ve desteğini esirgemeyen U. Semih AYTAÇ ve Çiğdem AVCI'ya çok teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım esnasında desteklerinden yararlandığım Düzce Üniversitesi BAP Proje No: 2016.07.06.487 Araştırma projesi için teşekkür ederim.

Bu tez çalışmam esnasında her zorlukda benimle birlikte göğüs geren, her pes edişimde beni ayağa kaldırıp yeniden azim etmemi sağlayan, yaşamımın her anında varlığını hissettiğim, maddi manevi her türlü desteğiyle yanımda olan sevgili eşim; Orhan ÇETİN'e teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL:.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xv
EK AÇIKLAMALAR DİZİNİ.....	xvii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xix
 BÖLÜM 1 GİRİŞ	 1
 BÖLÜM 2 BİYOBOZUNUR POLİMERLER	 5
2.1 SENTETİK BİYOBOZUNUR POLİMERLER	6
2.1.1 Poli (Etilen Glikol) (PEG)	7
2.1.2. Poli(laktik asit) (PLA).....	8
2.1.3 Poli(ε-kaprolakton).....	9
 BÖLÜM 3 POLİMERLERİN SENTEZİ	 11
3.1 HALKA AÇILMA POLİMERİZASYONU	12
3.1.1 Halka Açılma Polimerizasyonunda Kullanılan Katalizörler.....	13
3.1.2 PLA’ın Halka Açılma Polimerizasyonu Mekanizması.....	15
3.1.3 PCL’un Halka Açılma Polimerizasyon Mekanizması.....	17
 BÖLÜM 4 KLİK KİMYASI.....	 19

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	Sayfa
4.1 KLİK REAKSİYONLARI	19
4.1.1 Bakır(I) Katalizli Azid-Alkin Siklo Katılma (CuAAC) Klık Tepkimesi.....	21
4.1.2 Nükleofilik Halka Açılmaları.....	22
4.1.3 Aldol Tipi Olmayan (Non-Aldol Tipi) Karbonil Kimyası.....	22
4.1.4 Tiyol-En Reaksiyonu	23
4.1.5 Diels-Alder reaksiyonu	23
4.2 "KLİK" KİMYASININ UYGULANMA ALANLARI	24
4.3 KLİK TEPKİMELERİNDE GÖRÜLEN ZORLUKLAR.....	25
 BÖLÜM 5 DENEYSEL KISIM	27
5.1 KULLANILAN MALZEMELER	27
5.2 KULLANILAN CİHAZLAR.....	28
5.2.1 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR)	28
5.2.2 Jel Geçirgenlik Kromatografisi (GPC)	28
5.2.3 Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi (FT-IR).....	28
5.2.4 Elementel analiz	29
5.2.5 Vakumlu Etüv.....	29
5.2.6 Manyetik Karıştırıcı.....	29
5.2.7 Dijital Hassas Terazî.....	29
5.2.8 Evaporatör	29
5.3 DENEYİN YAPILIŞI.....	30
5.3.1 mPEG-b-PLA Blok Kopolimerin Halka Açılma Polimerizasyonu İle Sentezi.....	30
5.3.2 mPEG-b-PLA-Br Blok Kopolimerin Sentezi.....	30
5.3.3 mPEG-b-PLA-N ₃ Blok Kopolimerin Sentezi	31
5.3.4 Propargil-Polikaprolakton Polimer Eldesi (Alkin-PCL-1)	32
5.3.5 Propiolik-Polikaprolakton Polimer Eldesi (Alkin-PCL-2)	32
5.3.6 Bütün-Polikaprolakton Polimer Eldesi (Alkin-PCL-3)	33
5.3.7 5-Heksinoik-Polikaprolakton Polimer Eldesi (Alkin-PCL-4).....	33
5.3.8 mPEG-b-PLA-b-PCL Blok Kopolimerin Klık Kimyası Yöntemi İle Sentezi.....	34
5.3.9 PLA-b-PEG-b-PLA Blok Kopolimerin Halka Açılma Polimerizasyonu İle Sentezi	35

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

5.3.10 Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br Blok Kopolimerin Sentezi	35
5.3.11 N ₃ -PLA-b-PEG-b-PLA-N ₃ Blok Kopolimerin Sentezi	36
5.3.12 PCL-b-PLA-b-PEG-b-PLA-b-PCL Blok Kopolimerin Klık Kimyası Yöntemi İle Sentezi	37
 BÖLÜM 6 BULGULAR VE SONUÇLAR	 39
6.1 mPEG-PLA SENTEZİ VE SONUÇLARI	39
6.2 mPEG-b-PLA-Br BLOK KOPOLİMERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU	43
6.3 mPEG-b-PLA BLOK KOPOLİMERLERİN AZİTLEME REAKSİYONU	45
6.4 Alkin-Poli (ε-Kaprolakton) SENTEZİ VE KARAKTERİZASYON	47
6.5 mPEG-b-PLA-b-PCL BLOK KOPOLİMERLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU	50
6.6 PLA-b-PEG-b-PLA BLOK KOPOLİMERİNİN SENTEZİ, BROMLANMASI VE AZİTLENMESİ	53
6.7 PCL-b-PLA-b-PEG-b-PLA-b-PCL BLOK KOPOLİMERLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU	57
 BÖLÜM 7 SONUÇLAR	 63
 KAYNAKLAR	 67
 EK AÇIKLAMALAR	 83
 ÖZGEÇMİŞ	 123



ŞEKİLLER DİZİNİ

No	Sayfa
Şekil 2.1 Bazı Sentetik biyobozunur polimerler.	6
Şekil 2.2 Poli(etilen glikol) yapısı.....	7
Şekil 3.1: Halka açılma polimerizasyonunun genel mekanizması.....	12
Şekil 3.2 Metal İçeren Katalizörler.	14
Şekil 3.3 Metal İçermeyen Katalizörler.....	14
Şekil 3.4 Laktit önpolimerinden PLA üretim şeması.....	16
Şekil 3.5 Katalizör kullanarak D,L laktidin halka açılma polimerizasyon reaksiyonu.	16
Şekil 3.6 ε-Kaprolakton'un halka açılma polimerizasyonuna uğraması ile PCL sentezi.....	17
Şekil 4.1 Genel Klık Reaksiyonları	20
Şekil 4.2 Halka Katılma Klık (CuAAC) Reaksiyonu.....	21
Şekil 4.3 Nüklefilik Halka Açılması	22
Şekil 4.4 Non-Aldol Karbonil Kimyası.	22
Şekil 4.5 Tiyol-en klık reaksiyon şeması.....	23
Şekil 4.6 Diels-Alder Reaksiyonunun Genel Mekanizması.	24
Şekil 4.7 DA ve retro DA'nın genel mekanizması.	24
Şekil 4.8 Cu(I) Katalizörlüğünde Huisgen 1,3-dipolar Halka Katılma reaksiyonu yüzde verimini düşüren alkin homakapling türleri.....	26
Şekil 5.1 mPEG-b-PLA blok kopolimerinin reaksiyon şeması.	30
Şekil 5.2 mPEG-b-PLA-Br blok kopolimerinin reaksiyon şeması.	31
Şekil 5.3 mPEG-b-PLA-N ₃ blok kopolimerinin reaksiyon şeması.	32
Şekil 5.4 Alkin-PCL-1'in reaksiyon şeması.	32
Şekil 5.5 Alkin-PCL-2'nin reaksiyon şeması.	33
Şekil 5.6 Alkin-PCL-3'ün reaksiyon şeması.	33
Şekil 5.7 Alkin-PCL-4'ün reaksiyon şeması.	33
Şekil 5.8 mPEG-b-PLA-b-PCL-1 mPEG-b-PLA-b-PCL-2, mPEG-b-PLA-b-PCL-3 ve mPEG-b-PLA-b-PCL-4 blok kopolimerlerinin reaksiyon şeması.....	34
Şekil 5.9 PLA-b-PEG-b-PLA blok kopolimerinin reaksiyon şeması.....	35
Şekil 5.10 Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br blok kopolimerinin reaksiyon şeması.	36
Şekil 5.11 N ₃ -PLA-b-PEG-b-PLA-N ₃ blok kopolimerinin reaksiyon şeması.	36

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

No	Sayfa
Şekil 5.12 N ₃ -PLA-b-PEG-b-PLA-N ₃ ile Alkin-PCL-1, Alkin-PCL-2, Alkin-PCL-3 ve Alkin-PCL-4 ile klik reaksiyonu şeması.....	37
Şekil 6.1 mPEGPLA blok kopolimerlerine ait GPC diyagramı.....	40
Şekil 6.2 mPEG-b-PLA (mPEGPLA-3) blok kopolimere ait FT-IR spektrumu.	40
Şekil 6.3 mPEG2000 ve mPEGPLA-3 blok kopolimerine ait ¹ H NMR spektrumu.	42
Şekil 6.4 mPEGPLA-3-Br blok kopolimer ¹ H NMR spektrumu.	44
Şekil 6. 5 mPEGPLA-3-Br blok kopolimerin FT-IR spektrumu.	44
Şekil 6.6 mPEGPLA-6-N ₃ blok kopolimer ¹ H NMR spektrum.	46
Şekil 6.7 mPEGPLA-1-N ₃ blok kopolimer FT-IR spektrum.	46
Şekil 6.8 Alkin-PCL polimerlerinin GPC diyagramı.	47
Şekil 6.9 Alkin-PCL-4 polimerinin ¹ H NMR spektrumu.	48
Şekil 6.10 Alkin-PCL-1 polimerinin ¹ H NMR spektrumu.	49
Şekil 6.11 Alkin-PCL-1 polimer FT-IR spektrum.	49
Şekil 6.12 (a) mPEGPLA-6-N ₃ ve (b) mPEGPLA-6PCL-4 blok kopolimerlerin FT-IR spektrumları.....	52
Şekil 6.13 mPEGPLA-4PCL-4 blok kopolimer ¹ H NMR spektrum.	53
Şekil 6.14 PLA-b-PEG-b-PLA, Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br, N ₃ -PLA-b-PEG-b-PLA-N ₃ blok kopolimer ¹ H NMR spektrum.	55
Şekil 6.15 (a) PLA-PEG-b-PLA, (b) Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br ve (c) N ₃ -PLA-b-PEG-b-PLA-N ₃ 'ün FT-IR spektrumları.	56
Şekil 6.16 N ₃ -b-PLA-b-PEG-b-PLA-N ₃ , Alkin-PCL-1 ve PCL-1-b-PLA-b-PEG-PLA-b-PCL-1 blok kopolimerlerin GPC diyagramı.	58
Şekil 6.17 PCL-1-b-PLA-PEG-b-PLA-b-PCL-1 blok kopolimerin ¹ H NMR spektrumu.....	59
Şekil 6.18 (a) N ₃ -PLA-b-PEG-b-PLA-N ₃ ve (b) PCL-4-b-PLA-PEG-b-PLA-b-PCL-4'ün FT-IR spektrumları.....	60

ÇİZELGELER DİZİNİ

No	Sayfa
Çizelge 6.1 mPEG (2000) ve laktid'in 140 °C ve 4 gün de halka açılma polimerizasyon ile sentezlenen blok kopolimerizasyon işleminde laktid ve mPEG miktarının etkisi.	39
Çizelge 6.2 mPEG-b-PLA blok kopolimerlerin 2-bromopropiyonil bromür ile bromlama reaksiyonu sonunda ortaya çıkan polimerlerin molekül kütleleri. [mPEGPLA]:[2BrPBr]=[1]:[1].....	43
Çizelge 6.3 mPEGPLA-Br blok kopolimerlerin sodyum azid (NaN ₃) ile 50 °C de azidleme reaksiyonu, % dönüşümleri, molekül kütleleri ve elementel analiz sonuçları. [mPEGPLA]:[NaN ₃]=[1]:[2].	45
Çizelge 6.4 Kaprolakton'un alkin fonksiyonlu PCL-Alkin 110 °C 24 saat polimerizasyonu moleküler kütlesi ve % dönüşüm sonuçları.	47
Çizelge 6.5 Klik yöntemi ile çeşitli mPEG-b-PLA-N ₃ ve Alkin-PCL-1 polimerizasyon sonuçları. [mPEG-b-PLA-N ₃]:[Alkin-PCL]:[CuCl]:[PMDETA]=[1]:[1]:[1]:[1]..	50
Çizelge 6.6 Klik yöntemi ile çeşitli mPEG-b-PLA-N ₃ ve Alkin-PCL-2 polimerizasyon sonuçları. [mPEG-b-PLA-N ₃]:[Alkin-PCL]:[CuCl]:[PMDETA]=[1]:[1]:[1]:[1]..	50
Çizelge 6.7 Klik yöntemi ile çeşitli mPEG-b-PLA-N ₃ ve Alkin-PCL-3 polimerizasyon sonuçları. [mPEG-b-PLA-N ₃]:[Alkin-PCL]:[CuCl]:[PMDETA]=[1]:[1]:[1]:[1]..	51
Çizelge 6.8 Klik yöntemi ile çeşitli mPEG-b-PLA-N ₃ ve Alkin-PCL-4 polimerizasyon sonuçları. [mPEG-b-PLA-N ₃]:[Alkin-PCL]:[CuCl]:[PMDETA]=[1]:[1]:[1]:[1].	51
Çizelge 6.9 PEG (2000) ve laktid'in 140 °C ve 4 gün de halka açılma polimerizasyon ile sentezlenen blok kopolimerizasyon üzerine laktid ve PEG miktarının etkisi. Katalizör (kalay(II)-etil hegzanoat / Monomer: 1/100).....	54
Çizelge 6.10 PLA-b-PEG-b-PLA blok kopolimerlerin 2-bromopropiyonil bromür ile bromlama reaksiyonu. [PEGPLA]:[2BrPBr]=[1]:[1].....	54
Çizelge 6.11 Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br blok kopolimerlerin sodyum azid (NaN ₃) ile 50 °C de azidleme reaksiyonu. [Br-PLAPEGPLA-Br]:[NaN ₃]=[1]:[40].	54
Çizelge 6.12 N ₃ -PLA-b-PEG-b-PLA-N ₃ blok kopolimerin molekül kütlesi ve elementel analiz sonuçları.....	54
Çizelge 6.13 N ₃ -b-PLA-b-PEG-b-PLA-N ₃ , Alkin-PCL-1 ve 2PEGPLAPCL-1 blok kopolimerlerin sentezine ait veriler. [mPEG-b-PLA-N ₃]:[Alkin-PCL-1]:[CuCl]:[PMDETA]=[1]:[1]:[1]:[1]	57

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 6.14 N ₃ -b-PLA-b-PEG-b-PLA-N ₃ , Alkin-PCL-2 ve 2PEGPLAPCL-2 blok kopolimerlerin sentezine ait veriler. [mPEG-b-PLA-N ₃]:[Alkin-PCL-2]:[CuCl]:[PMDETA]=[1]:[1]:[1]:[1] 58	58
Çizelge 6.15 N ₃ -b-PLA-b-PEG-b-PLA-N ₃ , Alkin-PCL-3 ve 2PEGPLAPCL-3 blok kopolimerlerin sentezine ait veriler. [mPEG-b-PLA-N ₃]:[Alkin-PCL-3]:[CuCl]:[PMDETA]=[1]:[1]:[1]:[1] 58	58
Çizelge 6.16 N ₃ -b-PLA-b-PEG-b-PLA-N ₃ , Alkin-PCL-4 ve 2PEGPLAPCL-4 blok kopolimerlerin sentezine ait veriler. [mPEG-b-PLA-N ₃]:[Alkin-PCL-4]:[CuCl]:[PMDETA]=[1]:[1]:[1]:[1] 59	59



EK AÇIKLAMALAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
EK A: NMR Spektrumları	83
EK B: FTIR Spektrumları	95
EK C: GPC Diyagramları	109





SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

M_w	: Ağırlıkça Ortalama Molekül Ağırlığı
% T	: Geçirgenlik
g	: Gram
kDa	: Kilo Dalton
μm	: Mikrometre
mL	: Mililitre
PDI	: Polidispersite İndeksi
$^{\circ}\text{C}$	: Santigrat Derece
M_n	: Sayıca Ortalama Molekül Ağırlığı

KISALTMALAR

FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
GPC	: Jel Geçirgenlik Kromatografisi
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
LA	: Laktid
PLA	: Polilaktid
PCL	: Poli(ϵ -kaprolakton)
PEG	: Poli (Etilen Glikol)
mPEG	: Poli (Etilen Glikol) Metil Eter
ROP	: Halka Açılma Polimerizasyonu
DCM	: Diklorometan
THF	: Tetrahidofuran
TEA	: Trietilamin
PMDETA	: N, N, N ^I , N ^{II} , N ^{II} pentametil dietilen etil amin



BÖLÜM 1

GİRİŞ

Poliesterler, alifatik(lineer) poliesterler ve aromatik poliesterler olmak üzere iki temel gruba ayrılır. Ticari olarak üretilen poliesterlere, pet şişeler, film şeritleri, LCD, kompozit malzemeler, halılar, hazır giyim, ev tekstil örnek olarak verilebilir [1]. Tıbbi uygulamalarda ise biyobozunur cerrahi ipliği, ilaç salınım kapsülleri, implant malzemeleri [2] ve doku mühendisliği kalıplarında kullanılan alifatik poliesterlerdir [3]. PHA-polihidroksialkanoat PHH-polihidroksihegzanoat, PHB-polihidroksibütirat, PHV-polihidroksivalerat, doğada çok sayıda mikroorganizma ve bakteriler tarafından üretilen polyesterlerdir [4-10]. Petrol kaynaklı ürünlerden elde edilen PLA-poli(laktik asit), PCL-polikaprolakton, PBS-polibütilen süksinat, PBSA-polibütilen süksinat adibat, PEG-poli(etilenglikol) poliesterlerdir [11, 12]. Polilaktidler, polilaktik asit/PLA, poliglikolik asit/PGA, polilaktik-ko-glikolik asit/PLGA biyotemelli monomerlerin kimyasal polimerizasyonu ile elde edilen poliesterlerdir [4].

Poli(laktik asit)(PLA) ya yarı kristal ya da amorf yapıda olan termoplastik özellikte alifatik yapıda polimerlerdir. PLA'lar hem polietilenteraftalat(PET) karakteristliğine benzer yapıda olması hem de polipropilen(PP) [6] yapısının özelliğini sergilemesinden dolayı benzersiz yapıdaki polimerdir [7]. 1966 yıllarında hasarlı kemiklerin sabitlenmesinde, protezlerin yapımında ve ameliyatlarda kullanılan dikiş ipliklerinde PLA kullanılmıştır [9]. Ayrıca, ilaç salınımında matris olarak kullanılmak üzere PLA tercih edilmiştir. PLA'nın vücutta daha hızlı bozulabilen bir polimer olması ve düşük molekül ağırlıklı polimer elde edilebilmesi nedeniyle tercih edilmiştir. PLA'dan hem düşük molekül ağırlıklı hem de yüksek molekül ağırlıklı polimerler elde edilebilmesi bize geniş bir aralık sunarak avantaj sağlamaktadır [8].

Polilaktid-poli(etilen glikol) (PLA-PEG) amfifilik kopolimerler, biyoyumluluk, parçalanabilirlik, biyo-emilebilirlik özelliklerinden dolayı biyomedikal uygulamalar için sulu ortamda kendi kendine birleşen agregalar kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır [10, 11]. Amfifilik A-B tipi diblok ve A-B-A tipi triblok kopolimerlerden kendi kendine birleşen

agregaların morfolojisi, esas olarak hidrofobik ve hidrofilik parçaların oranına bağlıdır [12, 13]. Polimerzomlar, çoğunlukla solucan benzeri küresel misellerle bir arada bulunmalarına rağmen %20 ile %40 arasında değişen PEG fraksiyonlu kopolimerlerden elde edilmektedir [14]. Diğer yandan simetrik zincir yapılarına sahip PEG – PLA – PEG kopolimerleri, PLA – PEG çift bloklu kopolimerlerin birleşmesiyle sentezlenir. Her iki tarafta uzun PEG blokları bulunan B-A-B tipi nanopartüküller elde edilmiştir. [15, 16].

Amfifilik polimer sentezlerinden biri olan klik reaksiyonu, ilk defa 1999'da Dr Barry Sharpless'ın grubu tarafından 217. Amerikan Kimya Topluluğu toplantısında bahsedilmiştir [17]. Daha sonra birçok toplantıda dile getirilmesiyle dikkat çekmiş, yüksek verimliliği, reaksiyon süresinin kısalığı, reaksiyon koşulları, yüksek seçicilik, fonksiyonel grup çeşitliliğine ortam sağladığından önemli bir yöntem haline gelmiştir [17]. Klik kimyasının tam anlamıyla önemi son yıllarda yayınların farklı alanlarda farklı etkiye sahip çalışmalarda yer aldığı görülmektedir [18].

Wu X. ve arkadaşları, simetrik veya asimetrik zincir yapılarına sahip bir seri poli(etilen glikol)-polilaktit-poli(etilen glikol) (PEG-PLA-PEG) triblok kopolimerleri, halka açılma polimerizasyonu ve bakır (I) katalizli klik kimyasının bir kombinasyonu ile sentezlemiştir. Elde edilen kopolimerlerin kendi kendine birleşme davranışları sulu çözeltilerde araştırılmıştır. PEG-PLA-PEG triblok kopolimerlerinin kendi kendine toplanma davranışlarını, özellikle agregatların morfolojisindeki ve boyutlarındaki değişiklikleri açıklayan bir model önerilmiştir [15].

Parrish B. ve arkadaşları amfifilik ve biyouyarlanmış graft kopolimerler olarak alifatik polyesterlerin yeni bir sentezi bildirilmiştir. Bu sentez de asetilen fonksiyonlu laktonların polimerizasyonuna ve azid uçlu PEG ve oligopeptitlerin varlığında klik kimyası kullanılarak graft kopolimerler oluşturmaya dayanmaktadır. Elde edilen kopolimerin biyometaryel uygulamaları araştırılmıştır [19].

Öztürk T. ve Meyvacı E. poli (ϵ -kaprolakton-b-etilen glikol-b- ϵ -kaprolakton) [poli(CL-b-EG-b-CL)] A-B-A tipi blok kopolimerlerin sentezi klik reaksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Poli(CL-b-EG-b-CL) blok kopolimerlerin nispeten yüksek verim ve düşük polidispersite de elde edilmiş olduğu raporlanmıştır [20].

Yapılan bu tez çalışmasında Poli((etilen glikol) metil eter)(mPEG) ve iki ucu hidroksilli Poli(etilen glikol) (PEG), farklı oranlarda hazırlanan D,L laktid monomeri ile halka açılma polimerizasyonu yöntemi kullanılarak mPEG-b-PLA diblok kopolimerler ve PLA-b-PEG-b-PLA triblok kopolimerler elde edildi. Elde edilen blok kopolimerler önce 2-bromopropiyonil bromür ile reaksiyona sokularak mPEG-b-PLA-Br ve Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br blok kopolimerler elde edildi. mPEG-b-PLA-Br, Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br blok kopolimerler NaN_3 varlığında nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonu ile azit uçlu mPEG-b-PLA- N_3 ve diazit uçlu N_3 - PLA-b-PEG-b-PLA- N_3 blok kopolimer elde edildi. Çalışmanın ikinci aşamasında alkin uçlu Poli(ϵ -kaprolakton) (PCL-alkin), halka açılma polimerizasyonu yöntemi ile propargil grublarına sahip çeşitli monomerler kullanılarak sentezlendi. mPEG-b-PLA- N_3 ve N_3 - PLA-b-PEG-b-PLA- N_3 , PCL-alkin polimerleri varlığında ve Cu(I) katalizörlüğünde gerçekleştirilerek poli((etilen glikol) metil eter-b-laktid-b- ϵ -kaprolakton) ve poli(ϵ -kaprolakton-b-laktid-b-(etilen glikol)-b-laktid-b- ϵ -kaprolakton) blok kopolimerleri klik reaksiyonu ile sentezlendi. Elde edilen tüm polimerlerin GPC, FTIR, ^1H NMR teknikleri kullanılarak yapıları aydınlatıldı.



BÖLÜM 2

BIYOBOZUNUR POLİMERLER

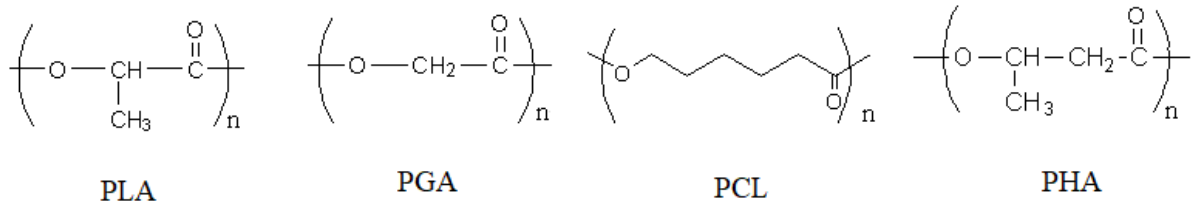
Polimerler insanoğlunun hayatında büyük değişiklikler yapıp birçok alanda hayatı kolaylaştırır da birçok dezavantajı da beraberinde getirmektedir. Bunların başında da doğaya vermiş olduğu zarar gelmektedir [21]. Atıkların doğada kaybolmaması çevre kirliliğine yol açması, başka bir dezavantaj da atıkların ortamdaki uzaklaştırmak için ek işlemler gerektirmesidir. Bu noktada ek arayışlar başlamış ve biyobozunur polimer kavramı ortaya çıkmıştır. Biyobozunur polimerlerin ilk uygulamaları, 1980 yıllarında görülmüştür [22, 23]. Biyobozunur maddelerin, ASTM D-5488-94d ve ISO EN 134322'e göre anlamı; karbondioksit, metan, su, bazı inorganik bileşiklere ve biyokütlelerine kadar ayrışabilme yeteneğine sahip olmasıdır [24]. Biyobozunma, organik bir malzemenin bozunması sonucu oluşup çoğunlukla mikro-organizmaların enzimatik etkisiyle gerçekleşmektedir [25, 26].

Biyobozunur polimerler, mekanik destek, mekanik bariyer, hedefli ya da hedefsiz hücrelerin taşıyıcıları da dahil olmak üzere bir çok çeşitli uygulama alanları vardır [27]. Biyobozunur polimerler yapısına göre, doğal polimerler ve sentetik polimerler olmak üzere iki gruba ayrılır. Doğal polimerler, sahip oldukları işlevsel özellikleri nedeniyle jel yapıcı, bağlayıcı, dağıtma ajanı, kayganlaştırıcı, yapıştırıcı ve biyomalzeme gibi değişik kullanım alanlarına sahiplerdir. Selüloz, nişasta, kitin ve kitosan başlıca doğal biyobozunur polimerlerdendir. Bu grupta yer alan biyobozunur polimerlerin ilk uygulaması; hayvan bağırsağı, ipek ve patates nişastasının yara iyileşmesinde kullanılmasıyla gerçekleşmiştir. Bu tür polimerler elastomerik davranışları, mükemmel biyoyumlulukları ve oksijen geçirgenlikleri gibi olumlu özellikleri nedeniyle doku yenilenmesi, biyosensör ve ilaç salım sistemleri başta olmak üzere birçok malzemenin sentezlenmesinde kullanılmaktadır. Sentetik polimerler, monomerlerin sentezlenmesiyle oluşan polimerlerdir. Bunlar, monomerlerden başlayarak endüstride sentez edilen polietilen, polipropilen, poliamidler gibi polimerlerdir. [23, 28]

2.1 SENTETİK BİYOBOZUNUR POLİMERLER

Sentetik biyobozunur polimerler poliortoesterler, polianhidritler, poliesteramidler, polikarbonatlar, poliiminokarbonatlar, polisfosfenezler, alifatik poliesterler ve poli (alkil-2-siyanoakrilat)'dır.

Poliester, DIN 60001, Part 3, Edition 10.88'e göre lifleri lineer makromoleküllerden oluşturulmuşlardır. Oluşan bu moleküller ağırlıkça en az %85 oranında –diol ve teraftalik asidin bir esterini içerirler. PES (Poliester), ISO Norm 1043 ve BISFA poliesterin adlandırılmasının kısaltılması olarak kararlaştırılmıştır [107].



Şekil 2.1 Bazı sentetik biyobozunur polimerler.

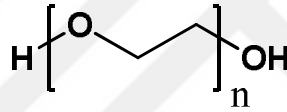
Polikarbonatlar, karbonik asitten oluşan termoplastik poliesterlerdir. Alifatik polikarbonatlar geri dönüşüm özelliğinden dolayı oldukça dikkat çekmiş ve plastikleştirici özelliğinden dolayı katkı maddesi olarak kullanılmıştır [23]. Bisfenol A olarak bilinen 2,2-bis(4-hidroksi fenil) propan, polikarbonat üretiminde büyük bir yer kaplamaktadır [29]. Polikarbonatlar iki farklı şekilde sentezlenebilir. Bunlardan biri bisfenol A'nın bifenil karbonatla ester değişim tepkimesi diğeri ise hidroksil grupları aromatik yapı üzerinde bulunan çıkış maddeleri kullanılarak sentezlenmesidir [29].

Alifatik polikarbonat ve laktitlerin kopolimerleri çok iyi bir mekanik özellikte ve biyouyumluluk gösterirler. Özellikle poli(trimetilen karbonat) (PTMC) biyomedikal uygulamalarda incelenmiş ve düşük Tg -17 °C ye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Oda sıcaklığında kauçuksu olarak kalırlar. Uzun süre su ile teması sonucunda bazı özellikler bozunmadan dolayı değişirler. Örneğin temas sıcak su ile gerçekleşiyorsa o zaman da polimer belli derecede bozunmaya uğrar ve bunun sonucunda vurma dayanıklılığı azalmaktadır [29].

Biyobozunur polimer günümüzde çok sayıda biyomalzeme olarak kullanılmaktadır. Bunlar arasında en yaygın olarak kullanılan poli (α -hidroksi) asitlerden poli (L-laktik asit) (PLLA), poli (glidikolik asit) (PGA) ve bunların polikaprolakton (PCL) ile hazırlanan kopolimerlerdir. Poli(α -hidroksi) asitler istenilen biyobozunma hızında sentezlenebilmeleri, vücut ile mükemmel uyum göstermeleri, bozunma sonucu oluşan ürünlerin toksik olmaması ve istenilen mekanik özelliklerde ürün hazırlayabilme olanaklarından dolayı, yara örtü malzemeleri, ilaç salım sistemleri, implantlar ve ameliyat iplikleri gibi pek çok alanda yaygın olarak kullanılırlar [108].

2.1.1 Poli (etilen glikol) (PEG)

Poli (etilen glikol) endüstriyel alanda ve tıbbi alanda tercih edilen bir kimyasaldır. Biyouyumlu olup, uygun olan ve hidrofilik olan pol(etilen glikol), iyonik olmayan bir polimerdir [30]. Ticari alanda adı Carbowax'tır. Yapısı Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2 Poli(etilen glikol) yapısı

Poli(etilen glikol) türevleri doğrusal ya da dallanmış yapıda, çeşitli molekül ağırlıklarına sahip su veya birçok organik çözücünde çözünebilen, sıradışı biyolojik özelliklere sahip nötral polietilerlerdir [109]. Kimyasal yapısının çok basit bir molekül gibi görünmesine rağmen biyoteknik ve biyomedikal uygulama alanlarında çok fazla ilgi çekmektedir. Biyolojik malzemelerle uyumlu, toksik olmayan, yüksek konsantrasyonlarda hücre birleşimlerini sağlayabilen, metal katyonları ile kompleks oluşturabilen malzemelerdir [110-113]. Diğer molekül ya da yüzeylerle kimyasal modifikasyona ya da bağlanmalarına uygunluk gösterir. Diğer moleküllerle etkileştiğinde kimyasal olarak çok fazla değişikliğe sebep olmaz ancak onların çözünürlüklerini ve boyutlarını değiştirir.

Molekül ağırlıkları 1000'den daha az olan poli(etilen glikol) türevleri akışkan olmayan, renksiz sıvılardır. 1000'den daha fazla olanlar ise mumsu, beyaz katılardır [114, 115]. Erime noktası molekül ağırlıkları ile doğru orantılı olarak değişmekle beraber yaklaşık 67 °C dir. Biyomedikal ve biyoteknolojik uygulamalarında molekül ağırlıkları dört yüz ile 20000

arasında olanlar kullanılmaktadır [116]. Poli(etilen glikol) monometil eter kullanılarak gerçekleştirilen polimerizasyonlarda elde edilen ürünlerin molekül ağırlık dağılımları, poli(etilen glikol) kullanılarak gerçekleştirilen polimerizasyonlarda elde edilenlere göre daha geniş olur [117]. Poli(etilen glikol) suda çözünabilirliğinin yanı sıra toluen, metilen klorür gibi birçok organik çözücüde de çözünürlük gibi ilginç özelliklere sahiptir. Bu nedenle poli(etilen glikol) çoğu zaman amfifilik karakterli olarak tarif edilir. Poli(metilen oksit), poli(propilen oksit) ve izomerik poliasetaldehit gibi benzer yapıdaki malzemelerin suda çözünürlük özelliği yoktur. Bunun yanı sıra hekzan ve benzeri alifatik hidrokarbonlarda, etil eter ve etilen glikol gibi yapı olarak poli(etilen glikol)'e benzeyen çözücülerde de çözünmez.

Ayrıca, poli(etilenglikol)'ün bir diğer ilginç özelliği de suda yaklaşık 100 °C'de bulutlanma noktasına sahip olmasıdır. Bu sıcaklığın üzerinde çözünmezlik görülür ve iki ayrı faz oluşur. Bulutlanma noktası değeri poli(etilen glikol) türevlerinin molekül ağırlıklarına, konsantrasyonlarına ve pH değerine bağlı olarak değişiklik gösterir [118]. Poli(etilen glikol) sahip olduğu çözünürlük özellikleri ile çeşitli blok/graft kopolimerlerin ya da polimer karışımlarının oluşumunda kullanılabilir [119].

Amfifilik graft kopolimerler kendilerine özgü zincir mimarileri ve fiziksel özelliklerinin değişken olması sebebiyle güncel araştırma konularının başında gelmektedir [118-120]. PEG amfifilik kopolimerlerin eldesinde hidrofilik blok olarak kullanılır. Ayrıca birçok farmasötik malzemede yardımcı malzeme olarak, yüzey aktif maddelerin sentezinde, elastomerik iplik gibi poliüretanların esnekliğini arttırmak amacıyla da kullanılır [121, 122]. Yeni biyomateryaller elde etmek amacıyla farklı yöntemlerle PCL ile PEG graft kopolimerleri rapor edilmiştir [123-128].

2.1.2 Poli(laktik asit) (PLA)

Poli (laktik asit) (PLA) doğrusal bir polyesterdir; ancak ekstra bir metil grubunun varlığı onu hidrofobik hale getirir. İnce filmlerde su alımı yaklaşık % 2'dir [129]. Yapısındaki bu metil grubu daha amorf bir yapı kazandırırken, organik çözücülerdeki çözünürlüğünü artırır. Ek olarak, bu metil grup, polimerin iki farklı enantiomerik formu olan P(D)LA ve P(L)LA ile sonuçlanan kiral bir merkez oluşturur. İkisinin rasemik karışımı P(D,L)LA olarak kısaltılır. Yaygın olarak kullanılan formu P(L)LA'dır. PLA kloroform, metilen klorür, metanol, etanol,

benzen, aseton, dioksan, dimetilformamid ve tetrahidrofuran gibi çözücülerde kolaylıkla çözünür. [130-132]. PLA'nın ayrıca homojen, hidrolitik bir erozyonla bozulduğu gösterilmiştir [133-135]. Örneğin, P(D,L)LA geleneksel iki aşamalı bir süreçte bozunur, moleküler ağırlık kilo kaybının çoğunluğu ilk aşamada meydana gelir ve buna müteakip ikinci aşamada kütle ve gerilme mukavemeti kaybı 15,000'lik bir ortalama molekül ağırlığı ile başlar [136].

Polilaktik asit doğal kaynaklardan elde edilmesi, toksik olmayan ürünlere dönüşmesi, mekaniksel ve fiziksel özelliklerinin modifikasyonla rahatlıkla değiştirilebilmesi, en önemli avantajlarıdır. PLA, termoplastik malzemelerin yerine kullanılabilecek alternatif bir kaynak niteliğindedir.

Medikal ve özel uygulamalarda polilaktik asitin üretim maliyetinin yüksek olması sebebiyle sınırlandırılmasına rağmen, laktat polimerizasyonundaki ilerlemelerle büyük miktarlarda polilaktik asitin üretilmesine imkan sağlanmıştır. Biyotemelli polimerlerin sahip olduğu boyanabilirlik, biyobozunurluk, bariyer özellikleri gibi özelliklere sahip olmalarının yanı sıra sentetik termoplastiklerin sahip olduğu mekanik dayanım, elastik toparlanma ve ısı kapanma gibi özelliklere de sahiptirler [137].

Günümüzde doku mühendisliği, ilaç salınım sistemleri ve çeşitli endüstrilerde kullanım alanları hızla ilerlemektedir. Poli(laktik asit) (PLA), Poli(glikolik asit) (PGA) ve PLA-ko-PGA kopolimerleri doku mühendisliği uygulamalarında sıklıkla kullanılmaktadırlar. Soya yağı, nişasta, ve polilaktik asitten geliştirilen biyonanokompozitlerin mekanik ve bariyer özelliklerinin iyileştirildiği tespit edilmiştir [138,139]. PLA'ya hidrofilik özellik kazandırmak için poli(etilen glikol) [141-144], N-izopropil akrilamid [140] gibi hidrofilik monomerlerle doğrusal blok kopolimerleri sentezlenmiştir. Metal/metal oksit nanoparçacıkları içeren PLA kompozitleri de rapor edilmektedir [145].

2.1.3 Poli(ϵ -kaprolakton)

Poli (ϵ -kaprolakton) (PCL) yarı kristalin, alifatik poliesterdir. PCL, ϵ -kaprolaktonun, dibutil kalay oksit (Bu_2SnO) katalizörlüğünde 170 °C'de, inert ortamda gerçekleşen halka açılma polimerizasyonu ile sentezlenmektedir [146].

Poli (ϵ -kaprolakton) (PCL) tetrahidrofuran, kloroform, metilen klorür, karbon tetraklorür, benzen, toluen, sikloheksanon dihidropiran ve 2-nitropropan içinde çözünür; aseton, 2-butanon, etil asetat, asetonitril ve dimetil fumarat içinde sadece kısmen çözünür poliesterdir [147]. Poli(ϵ -kaprolakton)'un camsı geçiş sıcaklığı ise -60°C , erime noktası kristalin yapısına bağlı olarak $59-64^{\circ}\text{C}$ aralığı civarındadır.[148] Ayrıca, Poli (ϵ -kaprolakton) (PCL) yüksek termal kararlılığa sahip, hidrofobik yapıda, oda sıcaklığında kauçuğumsu davranış gösteren bir poliesterdir [149]. PCL çeşitli polimerlerle uyumlu bir şekilde blend oluşturmaktadır. [150-152]. PCL'nin ester gruplarının rastgele hidrolitik yayılmasıyla ve belirli koşullar altında enzimatik olarak bozunmaktadır [153]. PCL'nin bozunurluğu P(D,L)LA'ya benzerdir, çünkü iki fazlı bir işlemde meydana gelir. Öncelikle birinci fazda meydana gelen moleküler ağırlık kaybı ve ortalama 5.000 molekül ağırlığında ikinci fazın başlangıcında büyük kütle ve kuvvet kaybı meydana gelerek bozunmaktadır [154]. Ancak PCL, P(D,L)LA'dan neredeyse üç kat daha yavaş bozunur [155].

Polikaprolakton'a akrilat, karboksilik asit, alkol, halojenler gibi farklı fonksiyonel gruplar takılarak çeşitli graft kopolimerlerin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Bu kopolimerlerin hidrofilisite, biyobozunurluk hızı, biyoyapışabilirlik ve biyolojik aktivite gibi önemli özelliklerinin iyileştirildiği rapor edilmiştir [156, 157]. Yapılan bir çalışmada kaprolakton'un halojenlendirilerek yeni fonksiyonel gruplara sahip graft kopolimerler sentezlenmiştir [158, 159]. Ayrıca, halojenlendirilmiş kaprolakton kullanılarak ATRP yöntemi ile metil metakrilatın polimerizasyonu gerçekleştirilmiş, PCL-g-PMMA graft kopolimerleri sentezlenmiştir [160].

BÖLÜM 3

POLİMERLERİN SENTEZİ

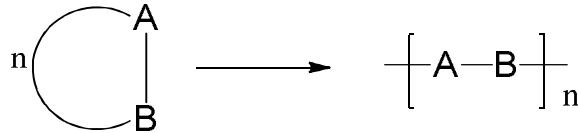
Polimer, monomerlerin bir araya gelerek kimyasal yöntemlerle bağlanması sonucu oluşan büyük molekül ağırlıklı yapıya denir. Molekül ağırlıkları büyük olduğundan dolayı büyük boyutlarda üretilen önemli bir ticari malzemedir. Hemen hemen her sektörde bu polimerlere ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı veya farklı birçok monomerlerin kimyasal bir işlemle birleşerek makro yapı oluşturmaya "polimerizasyon" denir. Polimerizasyon yöntemleri farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Bunların arasında en eski metot Carothers'in sınıflandırması en eski ve temel bir metottur. Carothers göre polimerizasyon katılma polimerizasyonu ve kondensasyon polimerizasyonu olarak ikiye ayrılır. Carothers'in bu sınıflandırma yöntemi daha sonraları yeterli görülmemeye başlanmıştır; çünkü bazı kondensasyon reaksiyonlarının katılma polimerizasyonunun bazı karakteristik özelliklerini ve katılma polimerizasyonlarının da kondensasyon polimerizasyonunun bazı karakteristik özelliklerini içerdiği anlaşılmıştır. Polimerizasyon yöntemleriyle ilgili en iyi sınıflandırma, polimerizasyon yöntemlerini yine iki ana sınıfa ayıran, polimerizasyon mekanizmalarını esas alan yöntemdir. Bu iki yöntemden biri basamaklı (kondensasyon) büyüme polimerizasyonu ikincisi katılma (zincir büyüme) polimerizasyonudur [161]. (Hocam Şadi Hoca buraya şöyle not düşmüş "genelde enzer olarak kullanılırlar ancak farklı terimlerdir". Ben çok anlamadım. Değiştirmem mi gerekiyor.)

Kondensasyon polimerizasyonu en az iki tane fonksiyonel grupları bulunan iki molekülün aralarından küçük bir molekül ayrılarak birleşmesi şeklinde yapılır. Fonksiyonel grup, bir molekülün kimyasal tepkimelerde yer alan kısmını tanımlar. Kondensasyon tepkimelerine katılan molekülde genelde $-OH$, $-COOH$, $-NH_2$ türü fonksiyonel gruplar bulunur ve kondensasyon sırasında H_2O , HCl , NH_3 gibi küçük moleküller ayrılır [162]. Katılma polimerleri, çoğunlukla doymamış bağlar içeren ya da halkalı monomerlerden başlanarak sentezlenirler. Katılma polimerizasyonu reaksiyonlarında monomerler doğrudan birbirine katılarak makromolekül zincirlerini oluştururlar. Hızlı zincir büyümesinden dolayı

polimerizasyonun her aşamasında, yalnız yüksek mol kütleli polimer ve tepkimeye girmemiş monomer bulunur. Oluşan aktif merkezin cinsine göre de; serbest radikal, anyonik, katyonik, koordinasyon ve halka açılma polimerizasyonu olarak sınıflandırılırlar. Halka açılma polimerizasyonunda monomer molekülleri katılma polimerizasyonuna benzer şekilde, birer birer zincirlere katılırlar. Yine katılma polimerizasyonuna benzer şekilde polimerizasyon ortamında yalnız aktif zincirler ve monomer moleküller arasında tepkime gözlenir ve monomerden büyük iki molekül tepkimeye giremez. Bu özellikleri açısından halka açılma polimerizasyonu katılma polimerizasyonuna benzemekte ancak bazı noktalarda katılma polimerizasyonundan ayrılmaktadır [163].

3.1 HALKA AÇILMA POLİMERİZASYONU

Halka açılma polimerizasyonu, halkalı bileşiklerin polimerizasyonu anlamında kullanılır. Halka açılma polimerizasyonu yöntemiyle alkanlar, alkenler, eterler, asetaller, laktonlar, laktitler, karbonatlar, fosfatlar, fosfonatlar, fosfitler, fosfinler, fosfazenler, anhidritler, polisülfür, polisülfidler, laktamlar, siloksanlar, karboksiler, silanlar, imidler, N-karboksianhidritlerinin ve 1,3-oxaza türevleri gibi çok çeşitli yapılar sentezlenebilir [31]. Halka açılma polimerizasyonun genel mekanizması Şekil 3.1’de gösterilmiştir.



Şekil 3.1: Halka açılma polimerizasyonunun genel mekanizması

Halka açılma polimerizasyonu yöntemiyle, doymamış halkalı eterler, halkalı esterler (laktonlar) , halkalı amitler (laktamatlar) ve halkalı aminler (iminler) polimerleşebilirler. Ticari polimerlere halka açılma yöntemiyle polimerleşen poli(bütilen oksit), poli (etilen oksit), poli(etilen imin) , polikaprolaktam örnek olarak verilebilir [164].

Halka açılma polimerizasyonunda monomer molekülleri katılma polimerizasyonuna benzer şekilde, zincirlere birer birer katılırlar. Katılma polimerizasyonuna yine benzer şekilde tepkime polimerizasyon ortamında yalnız aktif zincirler ve monomer molekülleri arasında gözlenir, monomerden büyük iki molekül tepkimeye girmez. Bu özellikleri göz önüne aldığımızda halka açılma polimerizasyonu katılma polimerizasyonuna benzemektedir. Halka

açılma polimerizasyonu, katılma polimerizasyonundan ayıran bazı noktalar vardır. Bunlar aşağıda sıralanmıştır [165].

Katılma polimerizasyonu ile polimerleşebilen monomerlerin yapılarında çift bağ bulunurken, halka-açılma polimerizasyonuna yatkın monomerlerin çift bağ içerme zorunlulukları yoktur.

- Katılma polimerizasyonunda, polimerizasyonun ilk anlarında yüksek mol kütleli polimere ulaşılır, bazı halka-açılma polimerizasyonu sistemlerinde basamaklı polimerizasyonda olduğu gibi polimerizasyonun son aşamalarında yüksek mol kütleli polimer elde edilir.
- Katılma polimerizasyonunda herhangi bir denge tepkimesi söz konusu değildir, bazı halka-açılma polimerizasyonu sistemleri basamaklı polimerizasyon tepkimelerinde gözlenen denge tepkimeleri üzerinden ilerler [1].

3.1.1 Halka Açılma Polimerizasyonunda Kullanılan Katalizörler

Halka açılma polimerizasyonunda, başlatıcı veya katalizör olarak metal alkoksitler ve metal karboksilatlar gibi birçok organometalik bileşikler kullanılır [32]. Serbest p veya d orbitalleri olan kovalent metal alkoksitler, anyonik veya katyonik başlatıcılar olarak değil koordinasyon başlatıcıları olarak reaksiyona girerler [33].

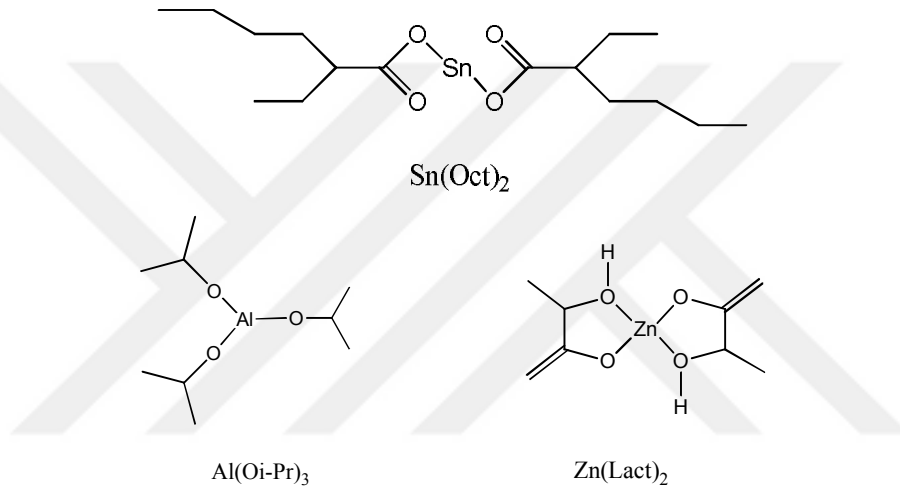
Genellikle kalay (II) oktanoat olarak da adlandırılan kalay (II) etil-2-hekzanoat ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$), düşük maliyeti ve yüksek verimliliği nedeniyle siklik esterlerin polimerizasyonunda en sık tercih edilen katalizördür [34].

Polilaktonlar ve polilaktidlerin endüstriyel alanda en uygun şekilde hazırlanması katalizör $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ sayesinde sağlanmıştır. Hem ticari açıdan bulması kolay hem kullanımı rahat ve en önemlisi yaygın organik çözücüler içinde çözülebilir olmasıdır. Alüminyum alkoksitlerin, siklik esterlerin halka açılma polimerizasyonu için etkili katalizör olduğu da kanıtlanmıştır [38]. $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ katalizörü kuvvetli bir transesterifikasyon aracı olmasından dolayı kopolimerler genelde random mikroyapısına sahip olurlar [39, 40].

Alüminyum (III) izopropoksit ($\text{Al}(\text{Oi-Pr})_3$), mekanik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmıştır. Aktifliği ise $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 'den çok daha az olduğu farkedilmiştir [41]. Monomerin aktif kısımları ve kovalent bağların yeniden düzenlenip yerleşmesi nedeniyle monomerin

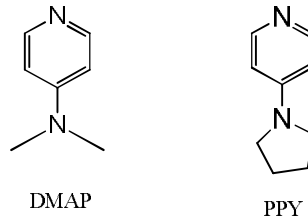
kompleksleşmesini sağlar [42]. Başlatıcı düşük sıcaklıkta yani 0 °C ile 25 °C arası aktiftir ve çözelti polimerizasyonunda kullanılır. Al(Oi-Pr)₃ katalizöründe bulunan alimünyum iyonları insan sağlığına zararlı olduğu ve bu iyonlar Alzheimer hastalığını tetiklediği tesbit edilmiştir [34]. Bu nedenlerden dolayı Al(Oi-Pr)₃ katalizörü biyobozunabilir polimerlerin hazırlanmasında pek tercih edilmemiştir [43].

Çinko tozu endüstriyel alanda polimerizasyonda kullanılan Al(Oi-Pr)₃ katalizörüne göre daha iyi bir katalizördür [44]. Alifatik siklik karbonatların polimerizasyonu, Sn(Oct)₂ ve Al(Oi-Pr)₃ gibi organometalik katalizörler ve enzimler kullanılarak rapor edilmiştir [32].



Şekil 3.2 Metal İçeren Katalizörler.

4-dimetilaminopridin (DMAP), 4-pirolidinopiridin (PPY) gibi bazik aminler, ortamda bulunan uygun bir nükleofilik başlatıcı varlığında siklik monomerlerin halka açılma polimerizasyonunda, katalizör görevini üstlendiği görülmüştür [45]. Bu katalizörlerin çoğu, ticari olarak kolay temin edilme veya kolayca sentezlenme avantajına sahiptir [34].



Şekil 3.3 Metal İçermeyen Katalizörler.

N-heterosiklik karbenlerin(NHC), yüksek nükleofilik özelliğinden yararlanarak yeni yüksek kaliteli katalizör grubu ortaya çıkmıştır. Transesterifikasyon reaksiyonları için önemli olan reaktiviteler, lakton ve karbonatların halka açılma polimerizasyonunda katalizör görevini üstlenir [46].

Elektrofilik ve nükleofilik aktivasyonlar sağlayan başka organik katalizörler de geliştirilmiştir. Bunlar yapılarında amin grupları bulunan üreler ve tiyo ürelerdir. Bu katalizörler siklik karbonların halka açılma polimerizasyonu için, tahmin edilebilir molekül ağırlıkları ve dar polidispersite indeksleri uygunluğu için yüksek derecede seçici olduğu gözlemlenmiştir [34].

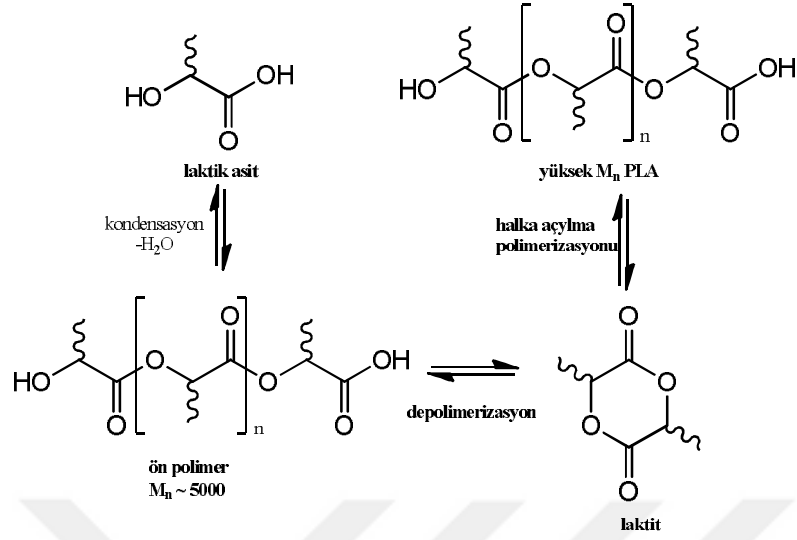
Polikarbonatlardaki fonksiyonel karbonat monomerlerinin kolay sentezlenmesi [47- 49] ve altı üyeli karbonatların halka açılma polimerizasyonu ile kolay elde edilmesinden dolayı cazip hale gelmiştir[47, 50]. Tiyoüreler ve nötr bazlar gibi organik katalizörler, oda sıcaklığında iyi aktivite olması, yüksek seçicilik göstermesi ve fonksiyonel grupları tolere etmesinden dolayı tercih edilmiştir [34].

Halka açılma polimerizasyonu ile işlevselleştirilmiş poliesterler veya polikarbonatların üretimi, monomerlerin ve polimerlerin fonksiyonel gruplarının polimerizasyon koşulları ve ester bağının reaktivitesi ile uyumlu olması gerekmektedir [51]. Tiyoüre türevli katalizörlerin, halka açılması sırasında yüksek bir seçicilik sergiledikleri ve transesterifikasyon için de düşük bir aktivite sergiledikleri için özel bir avantaja sahiptirler [52]. Bu seçicilik, asılı fonksiyonel grupların yeniden dağıtımı veya transesterifikasyon olmadan halka açılmasını gerçekleştirmektedir [53].

3.1.2 PLA'nın Halka Açılma Polimerizasyonu Mekanizması

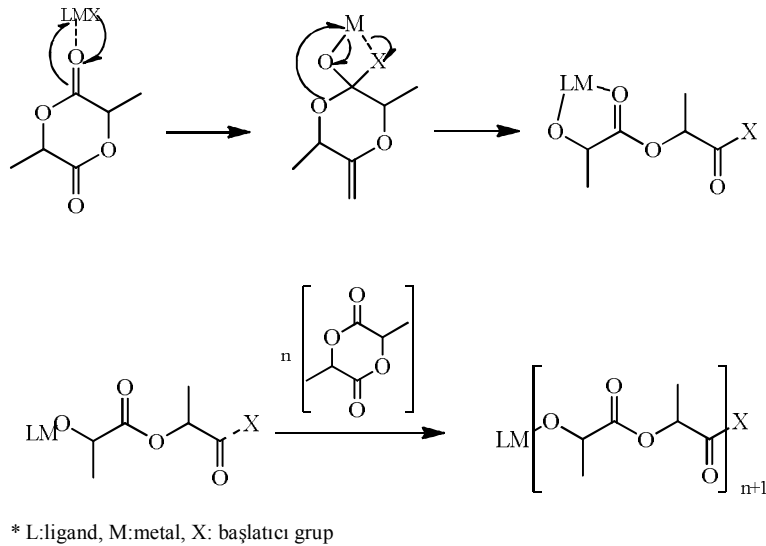
Kullanım alanına göre değişik özelliklere sahip PLA'nın üretimi halka açılma polimerizasyonu ile elde edilir. Düşük molekül ağırlıklı PLA'nın dekompozisyonu ile elde edilen L-laktidin halka açılma polimerizasyonu ile yüksek molekül ağırlıklı PLA elde edilebilir. Halka açılma polimerizasyonu yöntemi laktik asitin polikondensasyonunu takiben dimer, laktid (3,6-dimetil-1,4-dioksan-2,5-dion) oluşumunu sağlayan depolimerizasyon ile devam etmekte ve halka açılma aşaması başlamaktadır. Depolimerizasyon aşamasında basınç

düşürülmekte ve sıcaklık 150-220 °C arasında tutularak D,L laktid elde edilmektedir. Bu aşamada elde edilen laktidin distilasyonu ile tamamlanmaktadır [1].



Şekil 3.4 Laktit önpolimerinden PLA üretim şeması

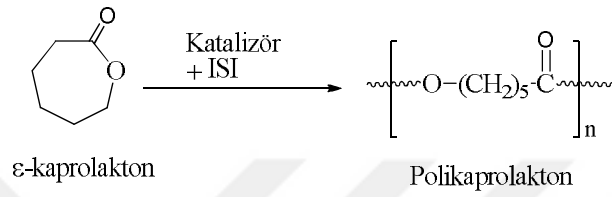
Polilaktit üretiminde katalizör olarak en yaygın kullanılan başlatıcı Sn(II)-2-etilhegzanat (SnOct)₂'dir. (SnOct)₂ katalizörünün basit ve saf hali alkoksit grubu içermez [37].



Şekil 3.5 Katalizör kullanarak D,L laktidin halka açılma polimerizasyon reaksiyonu.

3.1.3 PCL'un Halka Açılma Polimerizasyon Mekanizması

ϵ -Kapolaktonun halka açılma reaksiyonu ilk kez Carothers tarafından üretilmiştir. ϵ -kapolakton, 5 metilen grubu ve bir ester bağından oluşan siklik bir monomerdur. Halka açılma polimerizasyonuna uğraması ile PCL (polikapolakton) oluşmaktadır. ϵ -Kapolakton, çok sayıda farklı monomerlerle kopolimerleştirilebilmektedir [36].



Şekil 3.6 ϵ -Kapolakton'un halka açılma polimerizasyonu ile Poli(ϵ -kapolakton) sentezi.



BÖLÜM 4

KLİK KİMYASI

Dr. Barry Sharpless'ın grubu tarafından ilk olarak 1999 yılında 217. American Chemical Society yıllık toplantısında “klik” kimyası ortaya çıkmıştır. Benzer yayınlar ortaya çıktıkça da önemini artırmıştır [17]. K.B. Sharpless tarafından da 2001 yılında bilim dünyasına tanıtılmıştır [54, 55]. “Klik” kimyası, birçok kimyasal tepkimelere uygunluğu ve hassaslığından dolayı ilgi odağı olmuş ve bu konuda birçok yayın yapılmıştır [56].

Sharpless, küçük üniteleri bir araya getirerek hızlı ve güvenilir bir şekilde büyük maddeler üretmenin uygun hale getirilmiş şekline “klik” kimyası olarak tanımlamıştır [57]. Basit reaksiyon koşulları, reaksiyon veriminin yüksek olması, kromatografik yöntemler kullanılmadan ayrılabilen zararsız yan ürünler oluşması, yüksek seçicilik, kolay ürün izolasyonu ve geniş alanda uygulanabilmesinden dolayı günümüzde etkin bir şekilde kullanılmaktadır [58].

“Klik” kimyası ya da “klik” tepkimeleri adı verilen bu metot 31 aralık 2007 tarihinde, Sci Finder Scholar tarafından yapılan bir literatür taramasında “klik” ile ilgili 788 yayın bulunmuş ve git gide bu yayınların hızlı bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir [56].

“Klik” kimyası, kombinasyonel kimyadan hedef odaklı in vitro kimyasına kadar geniş bir uygulama alanı olan, ilaç çeşitliliğine fayda sağlayan, aktif bileşiklerin belirlenmesi ve çeşitli modifikasyonlarla daha aktif ve klinik olan ilaçlara dönüştürülmesine yardımcı olan, güçlü bir yöntem olup gelişimini biyomedikal alanda halen sürdürmektedir [58].

4.1 KLİK REAKSİYONLARI

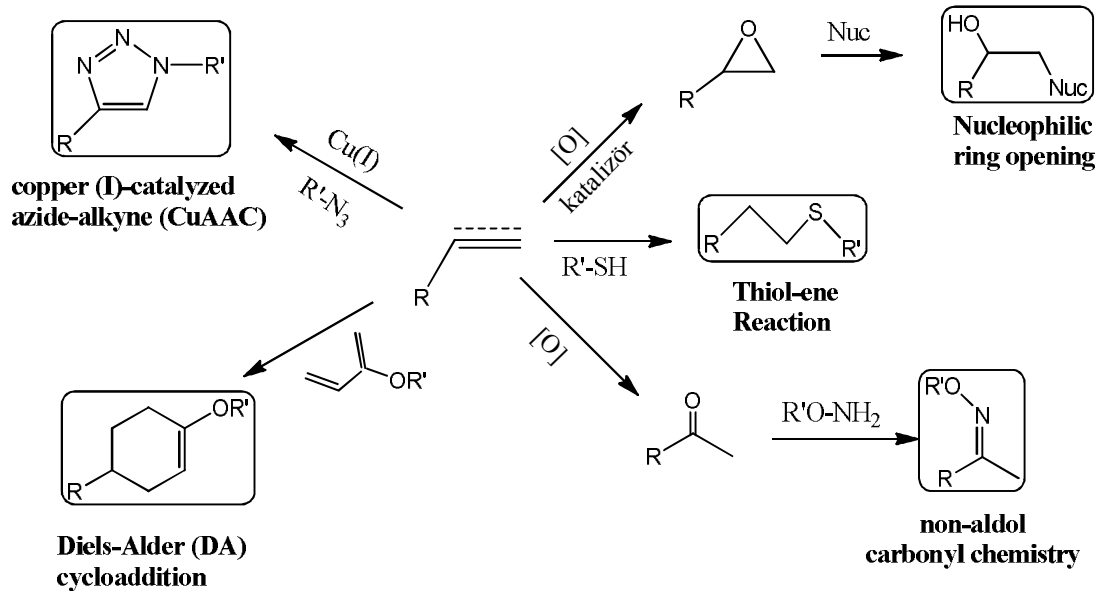
Klik tepkimeleri incelendiğinde, karbon-hetero atom (N, O ve S) bağlanmasının olduğu görülmektedir [59]. Zaten doğada bulunan insanlar için olmazsa olmazlardan olan nükleik

asitler, proteinler ve polisakkaritler gibi moleküller incelendiğinde yapılarında karbon-hetero atom bağlanmasının olduğu görülür [60].

Klik reaksiyonlarında kullanılan bileşenlerin çoğu alken ve alkinlerden türetilmektedir. Karbon-karbon çoklu bağları bu reaksiyon için gerekli reaktif yapıları sağlar. Bu reaksiyonlar ekzotermiktir. Genellikle klik reaksiyonları, füzyon (hiçbir yan ürün bırakmayan) veya yoğuşma (yan ürün olarak su oluşan) prosesleri içerir. Birçok klik reaksiyonu su varlığında da çalışır ve yüksek reaksiyon hızlarına sahip olabilir [59].

Sharpless, Finn, ve arkadaşları küçük organik moleküllerin sentezinde [61], Fokin, Frehat, Hawker ve arkadaşları dendrimerler [62] ve dentritik polimerlerin sentezinde [63], Tirell ve arkadaşları biyolojik türevlendirilmiş makromoleküllerin eldesinde klik reaksiyonunu kullanmıştır [64].

“Klik” kimyası için birçok klik prosesi keşfedilmiştir. Bunlar nükleofilik halka açılma reaksiyonları, aldol tipi olmayan karbonil kimyası, karbon karbon çoklu bağa katılma, siklik katılma reaksiyonlarıdır.



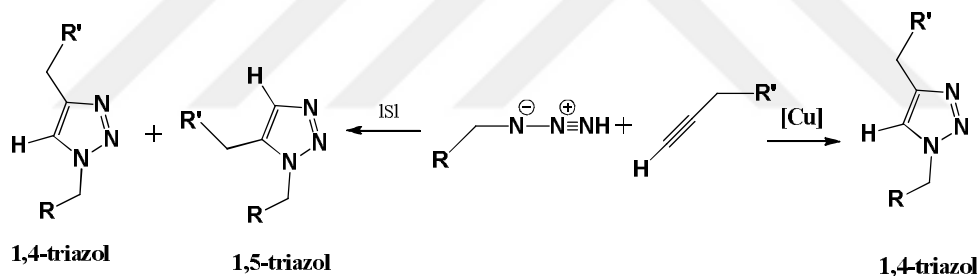
Şekil 4.1 Genel Klik Reaksiyonları [18].

Tüm bu reaksiyonların içinde Sharpless grubu ve Meldal grubu tarafından bağımsız olarak tanımlanan, 1,2,3-triazole halkasının olduğu bir alkin [65] ve bir azit arasındaki bakır (I)

katalizörlü Huisgen (3+2) dipolar siklo katılma reaksiyonu en önemli reaksiyon haline gelmiştir. Bu reaksiyon “klik” kimyasının özü olarak da bilinmektedir [66].

4.1.1 Bakır (I) Katalizli Azid-Alkin Siklo Katılma (CuAAC) Klik Tepkimesi

1893 yılında A. Michel tarafından ilk defa fenil azid ve asetilendikarboksilik esterden 1-fenil-1,2,3-triazol-4,5-dikarboksilik esterin hazırlanmasıyla, 1,2,3-triazol sentezlenmiştir [67]. Sharpless tarafından keşfedilen 1,3-dipolar halka katılması tepkimesi, 20. Yüzyılın ortalarında Huisgen ve arkadaşları tarafından ayrıntılı olarak incelenmiştir [68]. Huisgen, 1,3-dipolar halka katılma reaksiyonu 2001 den bu yana klik reaksiyonlarında en dikkat çekici yöntem olmuştur. Azidlerin ve Alkinlerin geleneksel Huisgen halka katılması, yüksek sıcaklık gerekliliği (>110 °C) ve 1,4 triazol ve 1,5 triazolün kendine özgü tepkimesinden dolayı klik reaksiyonların kriterlerine uygun bulunmamıştır [67]. Bakır katalizli reaksiyonlar daha uygun koşullar altında, çok daha hızlı ilerler ve çeşitli fonksiyonel grupları tolere eder, su ve oksijene karşı duyarsızdır ve 1,4 iki kademeli 1,2,3,-triazollere kolay erişim sağlar [69, 54].



Şekil 4.2 Halka Katılma Klik (CuAAC) Reaksiyonu.

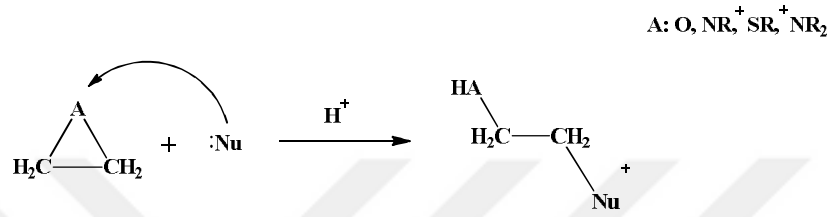
Şekil 4.2’de gösterilen reaksiyon, Cu(I) katalizörlüğünde iki ayrı zincir uçlarındaki alkin ve azidin birbirleri ile reaksiyona girmesiyle triazol halkası oluşturarak iki farklı yapıyı bir araya getirmesini sağlar. Diğer dört tepkimeye göre daha çok tercih edilmektedir. Bunun nedenlerinin başında ortam sıcaklığının çok düşük derecede olmasına gerek duyulmadan ılıman ortamda gerçekleşebilmesi, yapıda farklı fonksiyonel gruplarını tolere edebilmesi ve reaksiyon hızının yüksek olmasıdır [70].

1,3-dipolar halka katılma reaksiyonları ile gerçekleştirilmiş molekül yapı ve deneysel kinetik veri yavaş ilerleyen bir reaksiyondur. Katalizörle gerçekleşen bu halka katılma reaksiyonunun aktivasyon eşiği katalizörsüz gerçekleşen 1,3-dipolar halka katılması reaksiyonundan daha

yüksektir. CuAAC reaksiyonlarının ortaya çıkmasından sonra Ru^{2+} , Ni^{2+} , Pd^{2+} , Pt^{2+} , Fe^{+3} metal tuzlarının da katalizör olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir [71-75].

4.1.2 Nükleofilik Halka Açılmaları

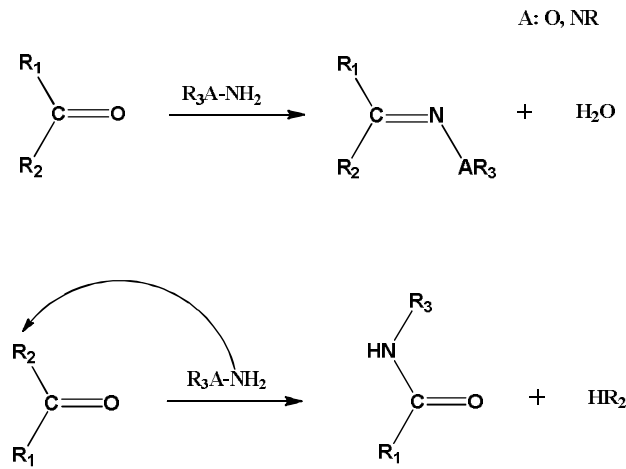
Halkalı yapıdaki moleküllerin gergin olan yapılarının heterosiklik elektrofillerin açılması sonucu oluşan klik tepkimeleridir [76]. Bunlar epoksitler, siklik sülfatlar, aziridinler, episülfür gibi yapılardır.



Şekil 4.3 Nükleofilik Halka Açılması

4.1.3 Aldol Tipi Olmayan (Non-Aldol Tipi) Karbonil Kimyası

Klik tepkilerinde pek tercih edilmeyen bir reaksiyon olan aldol tipi olmayan karbonil kimyası oksietlerler, amitler, hidrazonlar, tiyoüreler ve ürelerin oluşmasını içermektedir [77]. Aldol tipi olmayan karbonil reaksiyonları genellikle düşük termodinamik hareket gücüne sahiptir. Bundan dolayı reaksiyon süreleri daha uzundur ve yan ürünler oluştururlar. İstenmeyen bu olumsuzluktan dolayı aldol tipi olmayan (non-aldol tipi) reaksiyonlar klik reaksiyonları olarak dikkate alınmamaktadır [78].

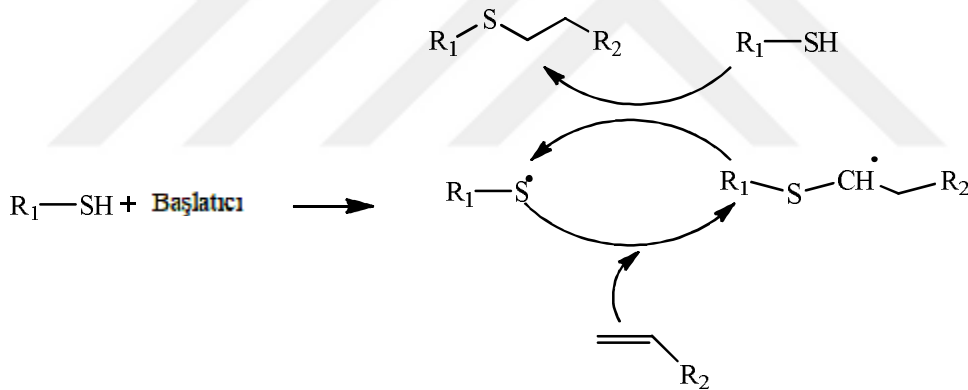


Şekil 4.4 Non-Aldol Karbonil Kimyası.

4.1.4 Tiyol-En Reaksiyonu

Tiyol-en reaksiyonu Posner tarafından 1900'lerin başlarında keşfedilen bir karbon- karbon çift bağlarına tiyollerin radikal olarak eklenmesi olayıdır [79]. İlk olarak tiyol-ene serbest radikal katılma reaksiyonu Kharasch ve arkadaşları tarafından 1938'de önerilmiştir [80-166]. Tiyol-en reaksiyonu konjuge polimer [81, 82], polimerlerin [83, 84] ve yüzeylerin modifikasyonu [85, 86], yıldız polimerlerin sentezi [87], dendirimerlerin [88] ve disakkaritlerin sentezinde [89] başarılı sonuçlar alınmıştır.

Tiyol-en klik reaksiyonları yapıda bulunan alkenlerle, ortamda bulunan tiyol ve tiyol grubu içeren bileşikler arasındaki klik reaksiyonudur. Uygun bir foto başlatıcı ya da termal başlatıcı reaksiyonun gerçekleşmesi için yeterlidir. Tiyol-en klik reaksiyonunun en güzel yanı ortamdaki oksijen ya da sudan etkilenmeden, hızlı bir şekilde reaksiyona girmesi ve yüksek seçicilik ve yüksek verimle gerçekleşmesidir [167].

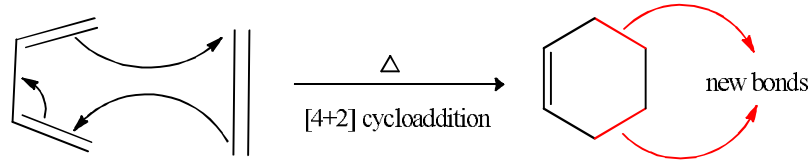


Şekil 4.5 Tiyol-en klik reaksiyon şeması.

4.1.5 Diels-Alder reaksiyonu

Otto Diels ve Kurt Alder [90], tepkime adının da isimlerinden gelen Diels-Alder reaksiyonları ilk olarak 1928 yıllarında keşfetmişlerdir [91]. 1950 yılında da Nobel ödülüne layık görülmüşlerdir [92]. Karbon-karbon bağlarının eş zamanlı oluşumunu ve ardından yok edilmesi olayını içerir [93]. Diels-Alder reaksiyonu gerçekleşirken herhangi metal katalizörüne ihtiyaç duyulmaz ve az miktarda enerjiye ihtiyaç duyulmakta olup, bu nedenle oda sıcaklığının altında bile başarılı bir tepkime ortaya çıkarır [91].

Diels-Alder reaksiyonu (DA), elektronca zengin konjuge edilmiş dienin, elektron eksik olan bir dienofile $[4\pi+2\pi]$ dönüştürür ve kısmen hidrojenlenmiş altı üyeli bir halkanın oluşması ile sonuçlanır. Bu yüzden organik kimya için çok önemli bir reaksiyondur [91]. Elektronların yeniden düzenlenmesi, iki yeni sigma bağının ve yeni bir π bağının oluşması Şekil 4.6’da gösterildiği gibi gerçekleşmektedir.



Şekil 4.6 Diels-Alder Reaksiyonunun Genel Mekanizması [57].

Diels-Alder reaksiyonlarını cazip kılan özelliği termal olarak geri döndürülebilir olmasıdır. Retro-Diels-Alder olarak adlandırılan siklik halkanın ayrışması sıcaklık ile kontrol edilebilmektedir [94].



Şekil 4.7 DA ve retro DA'nın genel mekanizması.

Konjuge dienler ve dienofiller birçok farklı basit ve kompleks molekül oluşturmak için kullanılabilirler. Tipik bir Diels-Alder reaksiyonunda dienler, -OR, -NR₂ gibi elektron veren fonksiyonel gruplar barındırırken dienofiller, -COOR, -CN, -CO, -NO₂ gibi elektron çeken fonksiyonel gruplar barındırır bu da dien ve dienofillerin reaktivitesini artırmaktadır [94].

4.2 “KLİK” KİMYASININ UYGULANMA ALANLARI

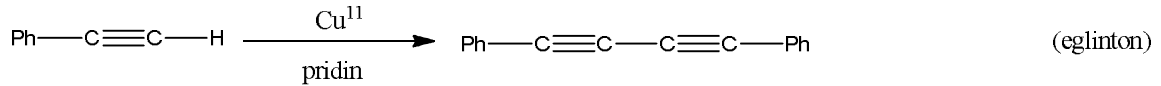
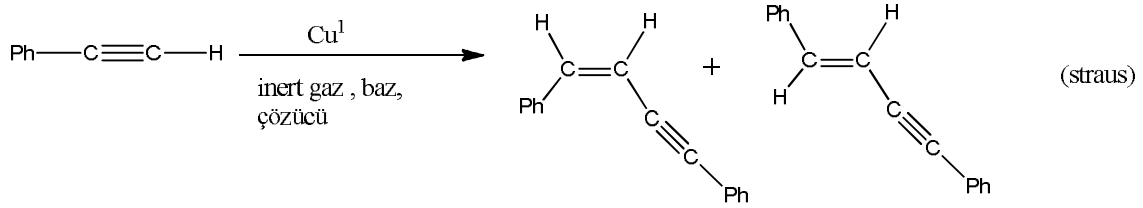
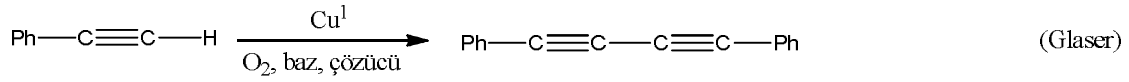
“Klik” kimyası birçok araştırmacıların dikkatini çekmiş ve böylece birçok kullanım alanı bulunmaktadır. 1-4 substitüe triazollerin organik sentezi, triazollerle peptid fonksiyonların modifikasyonu, makrosiklikleri Cu(I) katalizli triazol kullanarak birleştirme, DNA’nın modifikasyonu ve nükleotitlerin triazol bağlanması, supramoleküler kimya, kaliksarenkler, rotaksens ve katenates, dendrimer dizaynı, polimer, malzeme birimi ve nanoteknolojisi bunlara örnektir [65].

Kombinasyonel kimyadan hedef odaklı in vitro kimyasına kadar geniş bir alanda uygulama alanı olan “klik” kimyası, ilaç tasarımında da kendini göstermiştir. Aktif bileşiklerin belirlenmesi ve çeşitli modifikasyonlarla daha aktif ve klinik olarak kullanıma uygun ilaçların elde edilmesini sağlamıştır. Biyomedikal alanda da hala etkisini güçlü bir şekilde göstermektedir. Klik reaksiyonlarını bu denli önemli kılan ise 1,2,4-triazol bileşiklerinin farmakolojik olarak taşıdığı önemidir [95].

4.3 “KLİK” TEPKİMELERİNDE GÖRÜLEN ZORLUKLAR

Alkin ve azitlerin, Cu(I) katalizli 1,3-dipolar halka katılma şartları ne olursa olsun her zaman yüksek verimli, güçlü bir reaksiyon olduğu bildirildi. Oysaki halka katılma reaksiyonunun her biri için ayrı ayrı tartışılabilir bir takım sorunları vardır. Bunlardan biri azid grubu içeren uçta eğer dien'in (azid) elektronu oldukça az ise dien reaksiyona giremeyecektir. Bu temel durumda konfigürasyon enerjisinin bir dienofil (terminal alkin) ile karşılıklı etkileşme geçmesi oldukça düşüktür. Aynı şekil dienofil için de geçerlidir. Dienofil de elektronca zengin olmaya bilir. Bu olumsuzlukların ortaya çıkması oldukça düşük ihtimaldir. Bu şartların oluşması için uygulanmış ilaçlarda ya da biyolojik sistemlerde yaygın olmayan fonksiyonel gruplar gereklidir [56].

Alkinin homokaplingi daha yaygın olarak görülen diğer bir problemdir. Bu problem ortamdaki bir alkinin, azid yerine ikinci bir alkinle reaksiyona girmesiyle ortaya çıkar. Oluşan bu alkin homokapling, oluşan ürünün yüzde verimini düşürür. Şekil 4.8'de alkinin homokapling reaksiyonlarının bazıları vardır. Bunlardan Glaser, Straus reaksiyonları, Cu(I) katalizörü gerektirirken; Eglinton reaksiyonu Cu(II) katalizörü gerektirir [56].



Şekil 4.8 Cu(I) Katalizörlüğünde Huisgen 1,3-dipolar Halka Katılma reaksiyonu yüzde verimini düşüren alkin homokapling türleri

Glaser reaksiyona girmek için oksijen varlığına ihtiyaç duyarken Straus reaksiyonu inert atmosferde tepkimeyi sürdürebilmektedir. Bu reaksiyonların çoğu sterik olarak hacimli bir bazın kullanımıyla minimize edilebilmektedir. Tetrametiletilendiamin (TMEDA), pridin ve trietilamin sıklıkla bu tip reaksiyonların oluşmasına yol açmaktadır [56].

Dezavantajı bulunan başka bir alan da farmakolojidedir. En belirgin dezavantajı “klinik” kimyasında bakır katalizörüne ihtiyaç duyulmasıdır. Çünkü her ne kadar vücudun bakıra ihtiyacı olsa da fazlası sağlık açısından çok kötü sonuçlar doğurabilir. En belirgin özellikleri hepatit, nörolojik rahatsızlıklar, böbrek rahatsızlıkları ve alzheimerdir. Bu toksisitenin sebebi bakırın reaksiyon koşullarını değiştirmek için tek elektronları kolaylıkla alabilmesi ve verebilmesidir. Bundan dolayı hidroksilsiz radikaller oluşturmak için hidrojen peroksitin canlı sistemlerde indirgenmesi gibi toksin reaksiyonları katalizlemektedir. Eğer ki insan sağlığında bu yöntem kullanılmak isteniyorsa ortamdan bakır katalizörlerinin tamamen uzaklaşması gerekiyor. Bu kolay olmasa da imkânsız değildir. Birkaç araştırma ekibi bazı başarılı sonuçlar almıştır [96].

BÖLÜM 5

DENEYSEL KISIM

5.1 KULLANILAN MALZEMELER

1. D,L-Laktid (3,6 Dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dione) ($C_6H_8O_4$): Sigma-Aldrich firmasından alınmıştır. Doğrudan kullanılmıştır.
2. Poli (etilen glikol): Sigma-Aldrich firmasından alınmıştır. Yapılan çalışmada 2000 molekül ağırlıklı PEG kullanılmıştır.
3. Poli (etilen glikol) metil eter: Sigma-Aldrich firmasından alınmıştır. Yapılan çalışmada 2000 molekül ağırlıklı mPEG kullanılmıştır.
4. Kalay (II) etil-2 hekzanoat: ($C_{16}H_{30}O_4Sn$) Sigma-Aldrich firmasından alınmıştır. Doğrudan kullanılmıştır.
5. Petrol eter: Merck firmasından alınmıştır. Doğrudan kullanılmıştır.
6. Dietil eter: Merck firmasından alınmıştır. Doğrudan kullanılmıştır.
7. ϵ -kaprolakton: ($C_6H_{10}O_2$) Sigma-Aldrich firmasından alınmıştır.
8. Diklorometan (DCM): (CH_2Cl_2) Merck firmasından alınmıştır.
9. 2-bromopropionil bromür: ($CH_3CHBrCOBr$): Alfa Acsar firmasından alınmıştır. Doğrudan kullanılmıştır.
10. Trietil amin: Merck firmasından alınmıştır. Firmadan alındığı gibi kullanılmıştır.
11. Propargil alkol: Sigma-Aldrich firmasından alınmıştır. Doğrudan kullanılmıştır.
12. Propiolik asit: Sigma-Aldrich firmasından alınmıştır. Doğrudan kullanılmıştır.
13. 3-bütyn-1-ol: Sigma-Aldrich firmasından alınmıştır. Doğrudan kullanılmıştır.
14. 5-hekzanoik asit: Sigma-Aldrich firmasından alınmıştır. Doğrudan kullanılmıştır.
15. Sodyum sülfat (Na_2SO_4): Sigma-Aldrich firmasından alınmıştır. Doğrudan kullanılmıştır.
16. Kloroform ($CHCl_3$) Merck firmasından alınmıştır. Kalsiyum hidrür (CaH_2) üzerinden destile edilip kullanılmıştır.
17. Tetrahidrofur (THF): (C_4H_8O) Merck firmasından alınmıştır.

18. Methanol (CH_3OH): Merck firmasından alınmıştır. % 99,9 saflıkta olup doğrudan kullanılmıştır.
19. Sodyum azid (NaN_3): Sigma-Aldrich firmasından alınmıştır. Doğrudan kullanılmıştır.
20. N,N,N',N'',N''' -pentametildietilentriamin (PMDETA): Sigma-Aldrich firmasından alınmıştır. Firmadan alındığı gibi kullanılmıştır.
21. Bakır(I)klorür (CuCl): Sigma-Aldrich firmasından alınmıştır. Asetik asit içinde bir gece bekletilip saflaştırılarak kullanılmıştır.

5.2 KULLANILAN CİHAZLAR

Bu çalışmada elde edilen maddelerin karakterizasyonları, Düzce Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çankırı Karatekin Üniversitesi NMR LAB. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde ve Düzce Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya bölümünde bulunan cihazlarla yapılmıştır. Ölçümlerin yapıldığı bu cihazlar aşağıda belirtilmiştir.

5.2.1 Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR)

Elde edilen blok kopolimerlerin ^1H NMR spektrumları Giresun Üniversitesi Laboratuvarında bulunan Bruker AVANCE III marka 400 MHz'lik frekansta, Cihaz sıvı azot ve sıvı helyum soğutmalı 9,397 Tesla gücünde süper iletken 400'54 Ascend ULH magnet içeren NMR cihazı kullanılmıştır. Standart olarak ise tetrametilsilan (TMS) kullanılmıştır.

5.2.2 Jel Geçirgenlik Kromatografisi (GPC)

Bu çalışmada Düzce Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Makromoleküler Kimya Araştırma Laboratuvarında bulunan TOSOH marka UV (254 nm) ve bir RI dedektörlü EcoSEC HLC-8320 GPC cihazı ile numunelerin molekül ağırlığı ölçümleri yapılmıştır.

5.2.3 Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi (FT-IR)

FT-IR ölçümleri Düzce Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DÜBİT) Laboratuvarında bulunan Shimdzu marka IR Prestige 21 model cihazı ile yapılmıştır.

FT-IR ATR ölçümleri Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesinde (Attenuated Total Reflectance) sistemine sahip Perkin Elmer Pyris 1 kullanılmıştır. Dalga boyu genişliği 400-4000 cm⁻¹ aralığında alınmıştır. Örnekler ATR yöntemiyle katı olarak ölçülmüştür.

5.2.4 Elementel analiz

Polimerik azitlenmiş ürünlerinin elementel analizi, Düzce Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi (DÜBİT) bulunan Thermo Scientific marka Flash 2000 model Elementel Analiz cihazı kullanılarak yapılmıştır.

5.2.5 Vakumlu Etüv

Elde edilen polimerleri kurutabilmek amacıyla Nüve marka EV 018 model bir vakumlu etüv kullanıldı. Üzerinde sabit sıcaklık ayar sistemi ve vakum metre vardır. Basıncı 0 mmHg ya düşürmek için GAST marka (Model no: 0523-V3-G2IDX) vakum pompası kullanılmıştır.

5.2.6 Manyetik Karıştırıcı

IKA-RCT model ısıtıcılı manyetik karıştırıcılar kullanıldı.

5.2.7 Dijital Hassas Terazi

Tartımlar maksimum 220 g tartım yapabilen 0,0001 g hassasiyetli Precisa marka X3220A model hassas terazi ile yapılmıştır.

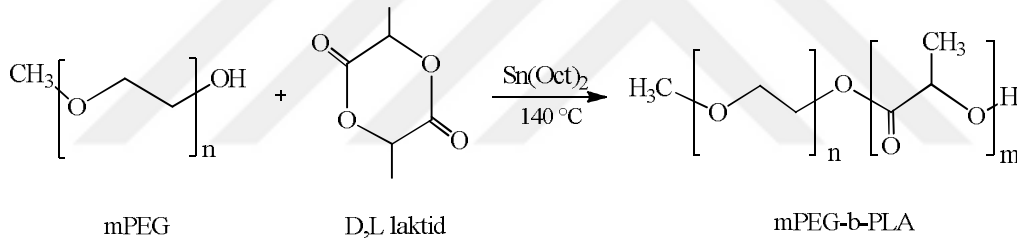
5.2.8 Evaporatör

BUCHI Rotavapor R-3 marka evaporatör kullanılmıştır.

5.3 DENEYİN YAPILIŞI

5.3.1 mPEG-b-PLA Blok Kopolimerin Halka Açılma Polimerizasyonu İle Sentezi

Poli (etilen glikol) metileter'in –OH grubunun D,L laktid ile halka açılma polimerizasyonu vermesiyle mPEG-b-PLA iki bloklu kopolimer yapıları sentezlenmiştir. Halka açılma polimerizasyonu inert ortamda argon gazı altında yapılmıştır. Şilenk tüpüne argon gazı ortamında kalay (II) 2-etil hekzanoat katalizörü ilave edildi. Üzerine belli miktarda Poli (etilen glikol) metileter ve D,L laktid monomeri eklendi, polimerizasyon ortamındaki havayı uzaklaştırmak için 2-3 dk argon gazı geçirildi. Karışım yağ banyosuna yerleştirilerek 140 °C sıcaklık ve dört gün süre ile polimerizasyonun gerçekleşmesi sağlandı [97]. Reaksiyon soğuk kloroform ilavesiyle sonlandırıldı. Katalizör ortamdan süzülerek uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün kloroform da çözülüp petrol eterinden çöktürülerek saflaştırıldı. Elde edilen blok kopolimer 40 °C'lik vakumlu etüvde 24 saat kurumaya bırakıldı.



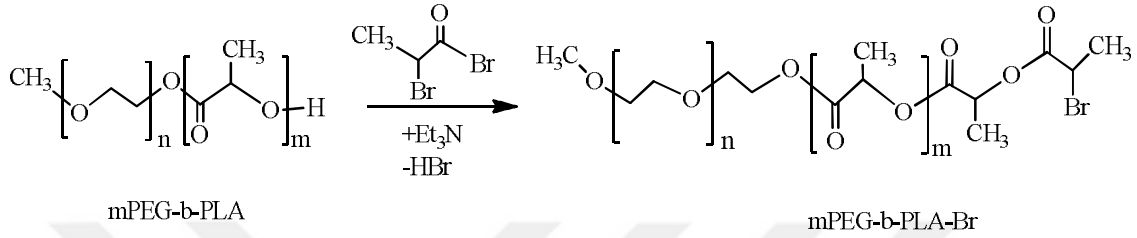
Şekil 5.1 mPEG-b-PLA blok kopolimerinin reaksiyon şeması.

Farklı laktid oranları kullanılarak elde edilen blok kopolimerler, mPEGPLA-1, mPEGPLA-2, mPEGPLA-3, mPEGPLA-4, mPEGPLA-5, mPEGPLA-6 olarak isimlendirilmiştir. Detaylı bilgiler, Çizelge 6.1'de verilmektedir.

5.3.2 mPEG-b-PLA-Br Blok Kopolimerin Sentezi

9.00 g mPEG-b-PLA blok kopolimerler, 250 ml balon içerisine 30 ml diklorometan (CH_2Cl_2), trietilamin (TEA) ve manyetik karıştırıcı atılarak su-buz banyosuna konuldu. Üzerine damla damla 2-bromopropiyonil bromür ilave edildi. Reaksiyon $0\text{ }^\circ\text{C}$ de 1 saat karıştırıldı. Daha sonra bu karışım bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bir gün karıştıktan sonra saflaştırma işlemi yapıldı. Çözelti TEA tuzlarını çöktürmek için soğuk dietileter ilave edildi.

Çözültide çöken TEA tuzlarını süzme işlemiyle ayrıldı. Süzüntüdeki dietileter evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalan madde kloroformda çözüldü ve saf suyla yıkandı. Yıkama işlemi yapıldıktan sonra madde içindeki suyu uzaklaştırmak için sodyum sülfat (Na_2SO_4) eklenip 1 saat karıştırıldı. Sülfat tuzunu uzaklaştırmak için süzüldü, kloroform evaporatörde uzaklaştırıldı ve petrol eteriyle yıkandı. Petrol eteri dekante edildi. Kalan petrol eteri evaporatörde uçuruldu. Elde edilen blok kopolimer $40\text{ }^\circ\text{C}$ 'lik vakumlu etüvde 24 saat kurumaya bırakıldı.

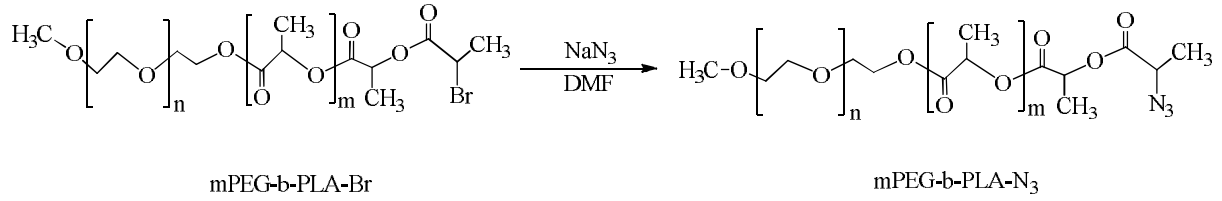


Şekil 5.2 mPEG-b-PLA-Br blok kopolimerinin reaksiyon şeması.

Farklı oranlar kullanılarak elde edilen kopolimerler, mPEGPLA-1-Br, mPEGPLA-2-Br, mPEGPLA-3-Br, mPEGPLA-4-Br, mPEGPLA-5-Br, mPEGPLA-6-Br olarak isimlendirilmiştir. Detaylı bilgiler, Çizelge 6.2’de verilmektedir.

5.3.3 mPEG-b-PLA-N₃ Blok Kopolimerin Sentezi

Altı adet şilenk tüpüne karıştırma işleminin gerçekleşmesi için magnet atılarak vakum altında nemleri alındı. Bromlanmış olan mPEGPLA-1, mPEGPLA-2, mPEGPLA-3, mPEGPLA-4, mPEGPLA-5, mPEGPLA-6 polimerleri hassas terazi de tartıldı. Argon gazı altında şilenk tüplerine ilave edildi. Tüm şilenk tüplerine 0.20 g sodyum azid (NaN_3) eklendi. Her şilenk tüpüne DMF eklendi. Reaksiyon argon gazı altında $50\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklığında 20 saatte polimerizasyonun gerçekleşmesi sağlandı. Her bir şilenk tüpü DCM de çözüldü, saf su ile yıkandı. Ekstraksiyon işlemi birkaç kez tekrarlandı. Polimer çözeltileri balonlara alındı. Nemin uzaklaşması için her balona Na_2SO_4 eklenip manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Huni yardımıyla süzgeçlerden geçirildi. Rötarı evaporatöründe DCM uzaklaştırıldı. Polimer, petrol eterde yıkanıp dietileterde çöktürüldü. Elde edilen blok kopolimer $40\text{ }^\circ\text{C}$ 'lik vakumlu etüvde 24 saat kurumaya bırakıldı.

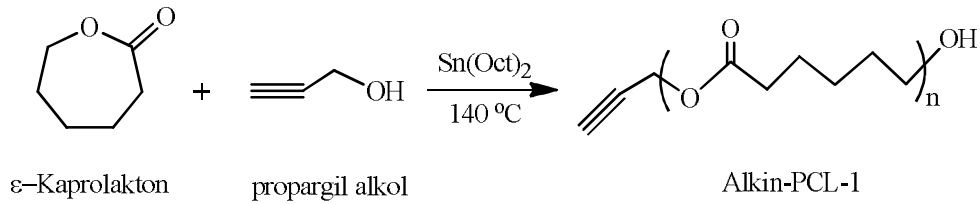


Şekil 5.3 mPEG-b-PLA-N₃ blok kopolimerinin reaksiyon şeması.

Farklı oranlar kullanılarak elde edilen kopolimerler, mPEGPLA-1-N₃, mPEGPLA-2-N₃, mPEGPLA-3-N₃, mPEGPLA-4-N₃, mPEGPLA-5-N₃, mPEGPLA-6-N₃ olarak isimlendirilmiştir. Detaylı bilgiler, Çizelge 6.3’de verilmektedir.

5.3.4 Propargil-Polikaprolakton Polimer Eldesi (Alkin-PCL-1)

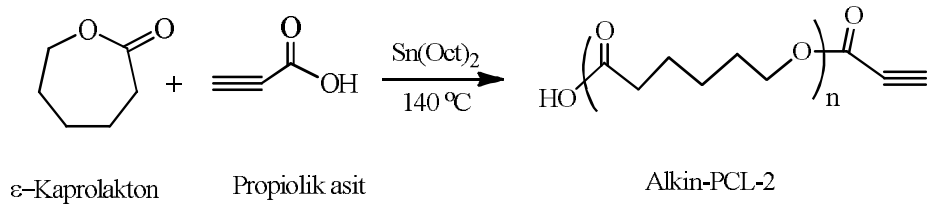
Şilenk tüpünün içine manyetik karıştırıcıyla birlikte 0.20 g Sn(Oct)₂ konulup vakum altında nemi alındı. 20 g ε-kaprolakton ve 0.25 g propargil alkol argon gazı altında şilenk tüpüne ilave edildi. Reaksiyon vakum altında argon gazı ortamında 110 °C sıcaklığında 24 saatte gerçekleştirildi. Propargil polikaprolakton polimeri kloroformda çözüldü. Petrol eterde yıkanıp dietileterde çöktürüldü. Elde edilen polimer 40 °C’lik vakumlu etüvde 24 saat kurumaya bırakıldı.



Şekil 5.4 Alkin-PCL-1’in reaksiyon şeması.

5.3.5 Propiolik-Polikaprolakton Polimer Eldesi (Alkin-PCL-2)

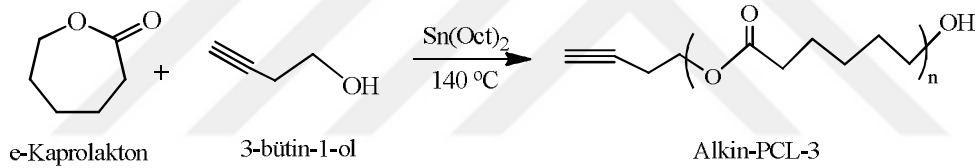
Şilenk tüpünün içine manyetik karıştırıcıyla birlikte 0.20 g Sn(Oct)₂ konulup vakum altında nemi alındı. 20 g ε-kaprolakton ve 0.31 g propiolik asit argon gazı altında şilenk tüpüne ilave edildi. Reaksiyon vakum altında argon gazı ortamında 110 °C sıcaklığında 24 saatte gerçekleştirildi. Propiolik polikaprolaktan polimeri kloroformda çözüldü. Petrol eterde yıkanıp dietileterde çöktürüldü. Elde edilen polimer 40 °C’lik vakumlu etüvde 24 saat kurumaya bırakıldı.



Şekil 5.5 Alkin-PCL-2'nin reaksiyon şeması.

5.3.6 Bütün-Polikaprolakton Polimer Eldesi (Alkin-PCL-3)

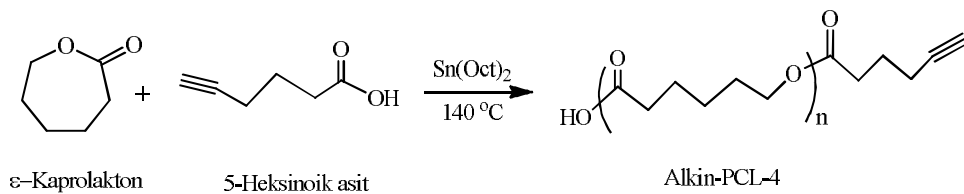
Şilenk tüpünün içine manyetik karıştırıcıyla birlikte 0.20 g Sn(Oct)_2 konulup vakum altında nemi alındı. 20 g ϵ -kaprolakton ve 0.31 g 3-bütin-1-ol, argon gazı altında şilenk tüpüne ilave edildi. Reaksiyon vakum altında argon gazı ortamında 110 °C sıcaklığında 24 saatte gerçekleştirildi. 3-Bütün-1-ol polikaprolakton polimeri kloroformda çözüldü. Petrol eterde yıkanıp dietileterde çöktürüldü. Elde edilen polimer 40 °C'lik vakumlu etüvde 24 saat kurumaya bırakıldı.



Şekil 5.6 Alkin-PCL-3'ün reaksiyon şeması.

5.3.7 5-Heksinoik-Polikaprolakton Polimer Eldesi (Alkin-PCL-4)

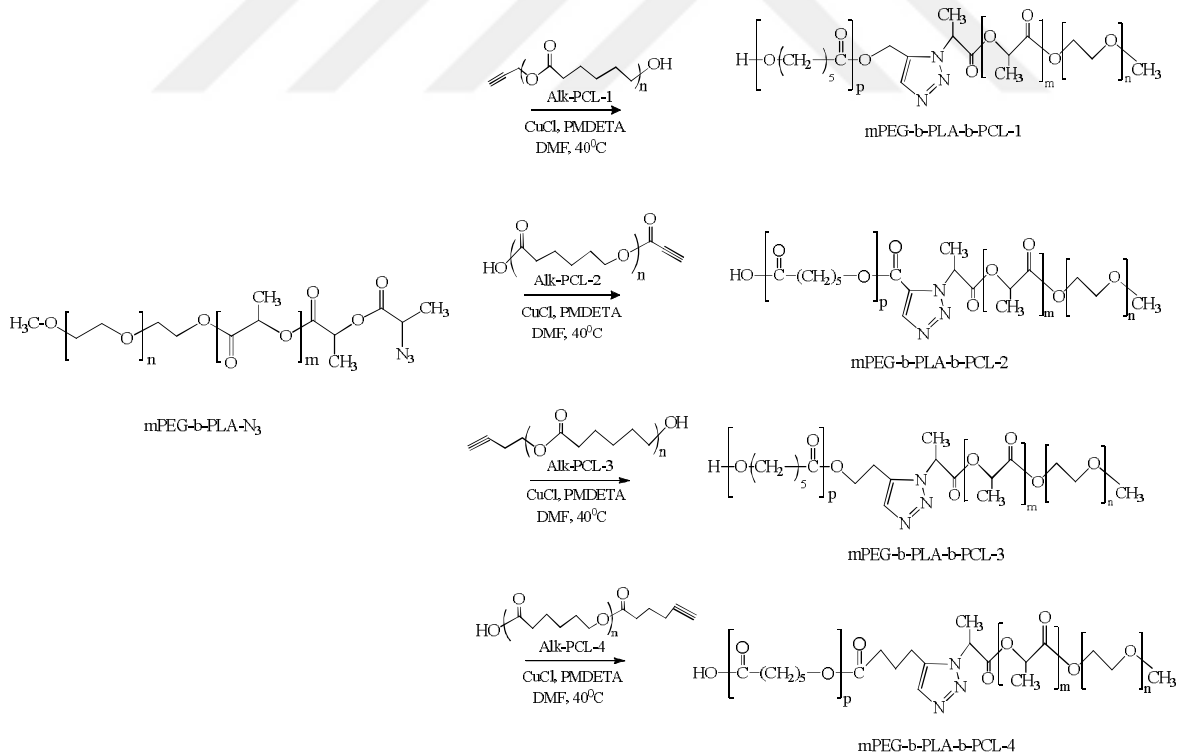
Şilenk tüpünün içine manyetik karıştırıcıyla birlikte 0.20 g Sn(Oct)_2 konulup vakum altında nemi alındı. 20 g ϵ -kaprolakton ve 0.31 g 5-Heksinoik asit argon gazı altında şilenk tüpüne ilave edildi. Reaksiyon vakum altında argon gazı ortamında 110 °C sıcaklığında 24 saatte gerçekleştirildi. 5-Heksinoik polikaprolakton polimeri kloroformda çözüldü. Petrol eterde yıkanıp dietileterde çöktürüldü. Elde edilen polimer 40 °C'lik vakumlu etüvde 24 saat kurumaya bırakıldı.



Şekil 5.7 Alkin-PCL-4'ün reaksiyon şeması.

5.3.8 mPEG-b-PLA-b-PCL Blok Kopolimerin Klık Kimyası Yöntemi İle Sentezi

Azit uçlu PEG-b-PLA, mPEGPLA-1-N₃, mPEGPLA-2-N₃, mPEGPLA-3-N₃, mPEGPLA-4-N₃, mPEGPLA-5-N₃, mPEGPLA-6-N₃ polimerler hassas terazi de tartıldı. Şilenk tüplerine CuCl ve manyetik karıştırıcı konularak vakum altında nemleri alındı. Argon gazı altında ayrı ayrı şilenk tüplerine Alkin-PCL-1, Alkin-PCL-2, Alkin-PCL-3, Alkin-PCL-4 numaralı polimerler ve yine ayrı ayrı azit uçlu mPEGPLA-1-N₃, mPEGPLA-2-N₃, mPEGPLA-3-N₃, mPEGPLA-4-N₃, mPEGPLA-5-N₃, mPEGPLA-6-N₃ polimerleri şilenk tüplerine ilave edildi. Üzerine DCM çözücüsü eklendi. Yağ banyosu 40 °C ye ısıtıldı. Şilenk tüpleri manetik karıştırıcıda yağ banyosunda argon gazı altında 0.005 ml PMDETA çözeltisi eklenerek reaksiyon 40 °C'deki yağ banyosunda 18 saat reaksiyona bırakıldı. 18. saatin sonunda reaksiyon sonlandırıldı. Elde edilen PEG-b-PLA-b-PCL blok kopolimeri tetrahidrofuran (THF)'de çözülerek polimerlerin seyreltik çözeltisi hazırlandı. Polimerdeki bakırlar alümina kolondan geçirilerek uzaklaştırıldı. Polimer çözücüsü rötarı evaporötörde uzaklaştırıldı. Elde edilen blok kopolimer 40 °C'lik vakumlu etüvde 24 saat kurumaya bırakıldı.

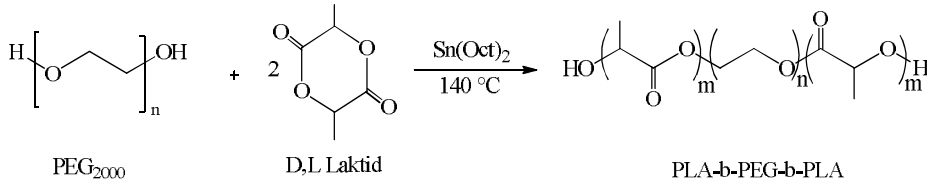


Şekil 5.8 mPEG-b-PLA-b-PCL-1, mPEG-b-PLA-b-PCL-2, mPEG-b-PLA-b-PCL-3 ve mPEG-b-PLA-b-PCL-4 blok kopolimerlerinin reaksiyon şeması.

Klik reaksiyonu ile elde edilen kopolimerler, mPEGPLA-1PCL-1, mPEGPLA-4PCL-1, mPEGPLA-5PCL-1, mPEGPLA-6PCL-1, mPEGPLA-7PCL-1, mPEGPLA-4PCL-2, mPEGPLA-5PCL-2, mPEGPLA-6PCL-2, mPEGPLA-7PCL-2, mPEGPLA-1PCL-3, mPEGPLA-3PCL-3, mPEGPLA-4PCL-3, mPEGPLA-5PCL-3, mPEGPLA-6PCL-3, mPEGPLA-7PCL-3, mPEGPLA-1PCL-4, mPEGPLA-2PCL-4, mPEGPLA-4PCL-4, mPEGPLA-5PCL-4, mPEGPLA-6PCL-4, mPEGPLA-7PCL-4 olarak isimlendirilmiştir. Detaylı bilgiler, Çizelge 6.6, Çizelge 6.7, Çizelge 6.8 ve Çizelge 6.9’da verilmektedir.

5.3.9 PLA-b-PEG-b-PLA Blok Kopolimerin Halka Açılma Polimerizasyonu İle Sentezi

Poli (etilen glikol)’ün iki ucunda da bulunan –OH gruplarının D,L laktid ile halka açılma polimerizasyonu vermesiyle, PLA-b-PEG-b-PLA üç bloklu kopolimer yapıları sentezlenmiştir. Halka açılma polimerizasyonu inert ortamda argon gazı altında yapılmıştır. Şilenk tüpüne argon gazı ortamında kalay (II) 2-etil hekzanoat katalizörü ilave edildi. Üzerine belli miktarda Poli (etilen glikol) ve D,L-laktid monomeri eklendi. Polimerizasyon ortamındaki havayı uzaklaştırmak için 2-3 dk argon gazı geçirildi. Karışım yağ banyosuna yerleştirilerek 140 °C sıcaklık ve dört gün de polimerizasyonun gerçekleşmesi sağlandı. Reaksiyon soğuk kloroform ilavesiyle sonlandırıldı. Katalizör ortamdan süzülerek uzaklaştırılır. Elde edilen ürün kloroform da çözülüp petrol eterinden çöktürülerek saflaştırıldı. Elde edilen blok kopolimer 40 °C’lık vakumlu etüvde 24 saat kurumaya bırakıldı.

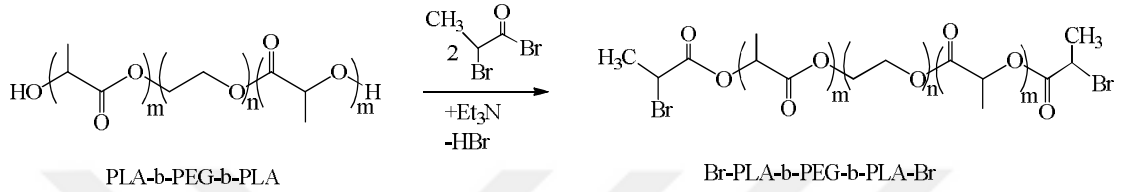


Şekil 5.9 PLA-b-PEG-b-PLA blok kopolimerinin reaksiyon şeması.

5.3.10 Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br Blok Kopolimerin Sentezi

9.44 g PLA-b-PEG-b-PLA blok kopolimerler, 30 ml diklorometan (CH₂Cl₂) içine trietilamin (TEA), 250 ml balon içerisinde manyetik karıştırıcıya 0 °C de su-buz banyosuna konuldu. Üzerine damla damla 2-bromopropiyonil bromür (BrPBr) ve 30 ml diklorometan (CH₂Cl₂) ile reaksiyon 0 °C de 1 saat karışıma bırakıldı. Bu karışım bir gün boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bir gün karıştıktan sonra saflaştırma işlemi yapıldı. Çözelti soğuk dietileter

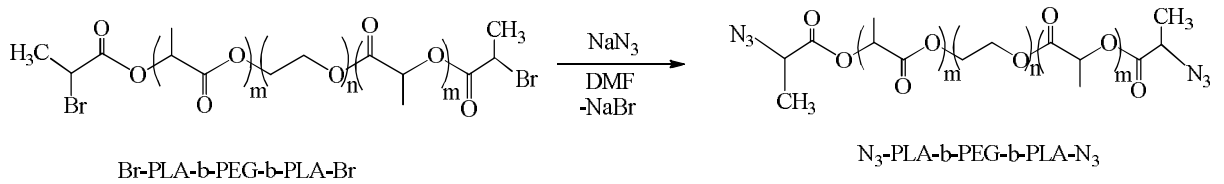
ilavesiyle TEA tuzlarını çöktürmek için ilave edildi. Çözeltide çöken TEA tuzları süzme işlemiyle ayrıldı. Süzüntüdeki dietileter evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalan madde kloroformda çözüldü ve saf suyla yıkandı. Yıkama işlemi yapıldıktan sonra madde içindeki suyu uzaklaştırmak için sodyum sülfat (Na_2SO_4) eklenip 1 saat karıştırıldı. Sülfat tuzu ortamdan uzaklaştırmak için süzüldü. Kloroform evaporatörde uzaklaştırıldı ve petrol eteriyle yıkandı. Petrol eteri dekanete edildi ve kalan petrol eteri rötari evaporatörde uçuruldu. Elde edilen blok kopolimer $40\text{ }^\circ\text{C}$ 'lik vakumlu etüvde 24 saat kurumaya bırakıldı.



Şekil 5.10 Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br blok kopolimerinin reaksiyon şeması.

5.3.11 N_3 -PLA-b-PEG-b-PLA- N_3 Blok Kopolimerin Sentezi

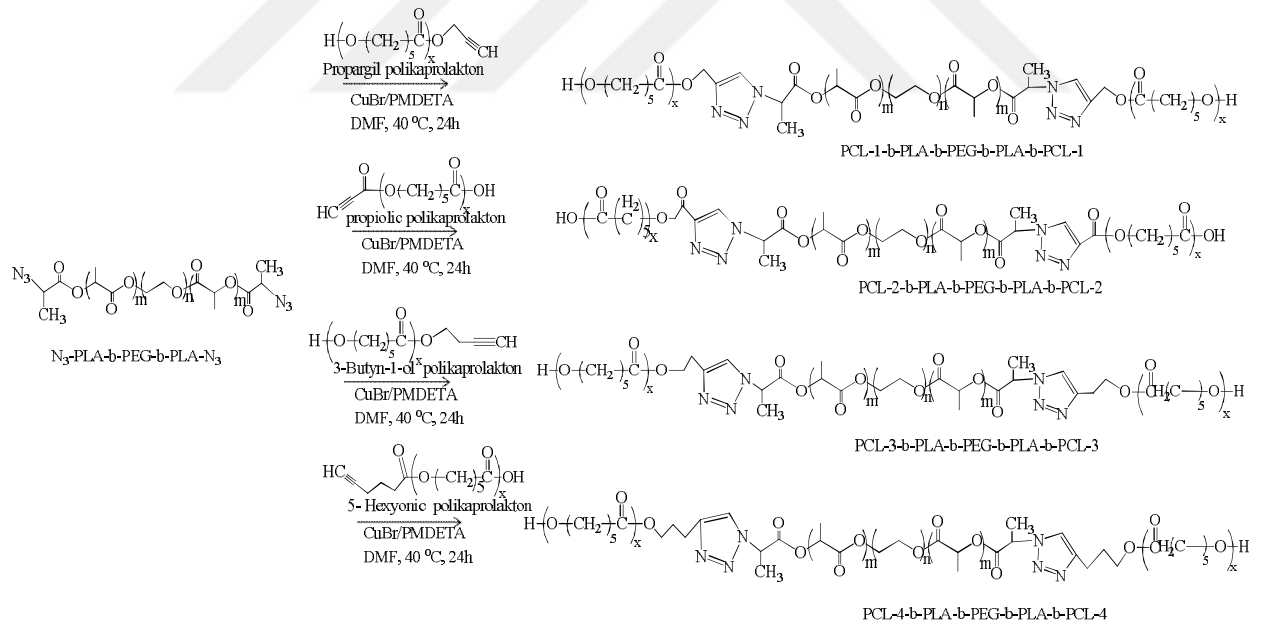
Şilenk tüpüne karıştırma işleminin gerçekleşmesi için magnet atılarak vakum altında nemi alındı. Br-PEG-PLA-Br polimerden 5 g hassas terazide tartıldı. 1:40 mol oranında NaN_3 hassas terazide tartıldı ve argon gazı altında şilenk tüpüne ilave edildi. Yaklaşık 5 ml DMF eklendi. Reaksiyon $50\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklığında 20 saatte argon gazı ortamında polimerizasyonun gerçekleşmesi sağlandı. Polimer DCM de çözüldü, saf su ile yıkandı. Ekstraksiyon işlemi ile saf sudan ayrıldı. Bu işlem birkaç kez tekrarlandı. Polimerler balonlara alındı. Nemin uzaklaşması için her balona Na_2SO_4 eklenip manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Polimer huni yardımıyla süzgeçten geçirildi. Rötari evaporatörde DCM uzaklaştırıldı. Polimer petrol eterde yıkanıp dietileterde çöktürüldü. Elde edilen blok kopolimer $40\text{ }^\circ\text{C}$ 'lik vakumlu etüvde 24 saat kurumaya bırakıldı.



Şekil 5.11 N_3 -PLA-b-PEG-b-PLA- N_3 blok kopolimerinin reaksiyon şeması.

5.3.12 PCL-b-PLA-b-PEG-b-PLA-b-PCL Blok Kopolimerin Klık Kimyası Yöntemi İle Sentezi

0.50 g N₃-PLA-b-PEG-b-PLA-N₃ polimeri dört ayrı şilenk tüpüne 0.50 g hassas terazide tartıldı. 1:20 mol oranında dört tane CuCl hasas terazide tartıldı. Dört ayrı şilenk tüpü ayarlandı içine magnet atıldı, CuCl'ler ilave edildi ve vakum altında nemleri alındı. Argon gazı altında dört şilenke N₃-PLA-b-PEG-b-PLA-N₃ ve sırayla Alkin-PCL-1, Alkin-PCL-2, Alkin-PCL-3, Alkin-PCL-4 polimerleri ilave edildi. Üzerlerine dimetilformamid (DMF) çözeltisi eklendi. Polimer çözününce çözelti içinden argon gazı geçirildi. 0,005 ml PMDETA çözeltisi eklendi. 40 °C sıcaklıkta yağ banyosuna konuldu. Reaksiyon argon gazı altında 50 °C sıcaklığında 24 saatte polimerizasyonun gerçekleşmesi sağlandı. Elde edilen PCL-b-PLA-b-PEG-b-PLA-b-PCL blok kopolimeri tetrahidrofuran (THF)'de çözülerek polimerlerin seyreltik çözeltisi hazırlandı, polimerdeki bakırlar alümina kolondan geçirilerek uzaklaştırıldı. Polimer çözücüsü rötari evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen blok kopolimer 40 °C'lık vakumlu etüvde 24 saat kurumaya bırakıldı.



Şekil 5.12 N₃-PLA-b-PEG-b-PLA-N₃ ile Alkin-PCL-1, Alkin-PCL-2, Alkin-PCL-3 ve Alkin-PCL-4 ile klık reaksiyonu şeması.

Klık reaksiyonu ile elde edilen kopolimerler, 2PEGPLAPCL-1, 2PEGPLAPCL-2, 2PEGPLAPCL-3 ve 2PEGPLAPCL-4 olarak isimlendirilmiştir. Detaylı bilgiler, Çizelge 6.14, Çizelge 6.15, Çizelge 6.16 ve Çizelge 6.17’de verilmektedir.



BÖLÜM 6

BULGULAR VE SONUÇLAR

6.1 mPEG-PLA SENTEZİ VE SONUÇLARI

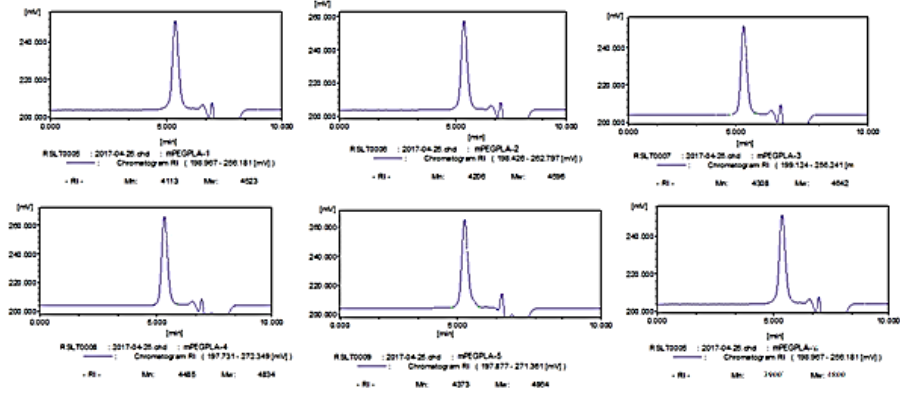
mPEG-b-PLA blok kopolimerinin sentezi Bölüm 5.3.1’de anlatıldığı gibi mPEG (2000) varlığında D,L-LA, Sn(Oct)₂ katalizörlüğünde halka açılma polimerizasyonu gerçekleştirildi. mPEG (2000) ve D,L-LA’nın Sn(Oct)₂ katalizörlüğünde halka açılma polimerizasyonu gerçekleştirildi. mPEG-b-PLA blok kopolimerler ¹H NMR, GPC ve FT-IR ile karakterize edildi. Elde edilen mPEG-b-PLA blok kopolimerlerinin % dönüşümleri, molekül kütleleri (M_n, M_w) ve PDI’ları Çizelge 6.1’de gösterilmektedir.

Çizelge 6.1 mPEG (2000) ve laktid’in 140 °C ve 4 gün de halka açılma polimerizasyon ile

No	m-PEG (g)	D,L Laktid (g)	Ürün (g)	% Dönüşüm (wt, %)	M _{n,SEC} kDa	M _{w,SEC} kDa	PDI
mPEGPLA-1	10	0.24	9.95	97.17	4.10	4.51	1.10
mPEGPLA-2	10	0.36	10.20	98.65	4.21	4.59	1.09
mPEGPLA-3	10	0.72	10.52	98.13	4.29	4.63	1.08
mPEGPLA-4	10	1.44	11.10	97.03	4.46	4.82	1.08
mPEGPLA-5	10	2.16	11.82	97.20	4.36	4.86	1.11
mPEGPLA-6*	20	2.88	22.66	99.04	3.90	4.48	1.15

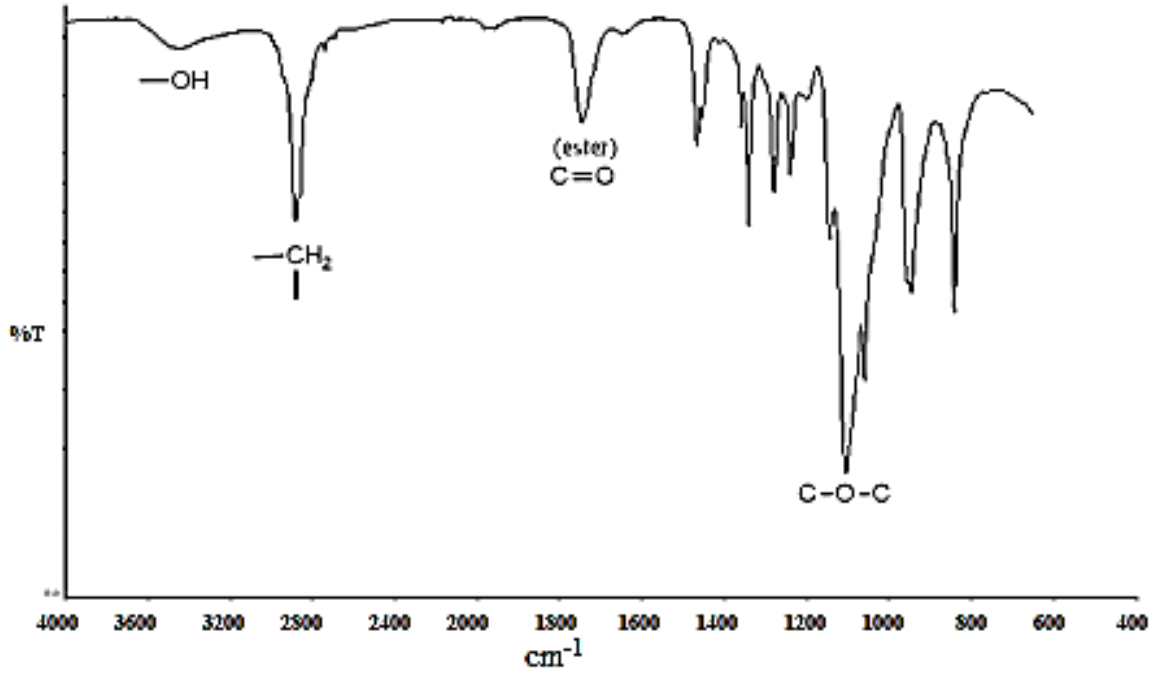
sentezlenen blok kopolimerizasyon işleminde laktid ve mPEG miktarının etkisi.

Katalizör (kalay(II)-etil hegzanoat / Monomer: 1/100), * mPEG (2000) ve laktid’in 110 °C ve 2 gün



Şekil 6.1 mPEGPLA blok kopolimerlerine ait GPC diyagramı.

mPEG-b-PLA blok kopolimerlerinin molekül ağırlıkları, ilave edilen laktid miktarının artmasıyla 3900 Da ve 4460 Da (M_n) arasında değişmektedir. Elde edilen mPEG-b-PLA blok kopolimerlerinin FT-IR spektrumunda mPEG ve PLA'nın karakteristik pikleri gözlemlenmiştir. mPEG-b-PLA blok kopolimerin FT-IR spektrumu şekil 6.2'de gösterilmiştir. PLA'ya ait (estere bağlı) $C=O$ piki 1746 cm^{-1} ve $-OH$ piki 3458 cm^{-1} 'de, mPEG'ye ait $C-O-C$ piki 1105 cm^{-1} ve $-CH_2$ piki 2883 cm^{-1} de gözlemlenmiştir.

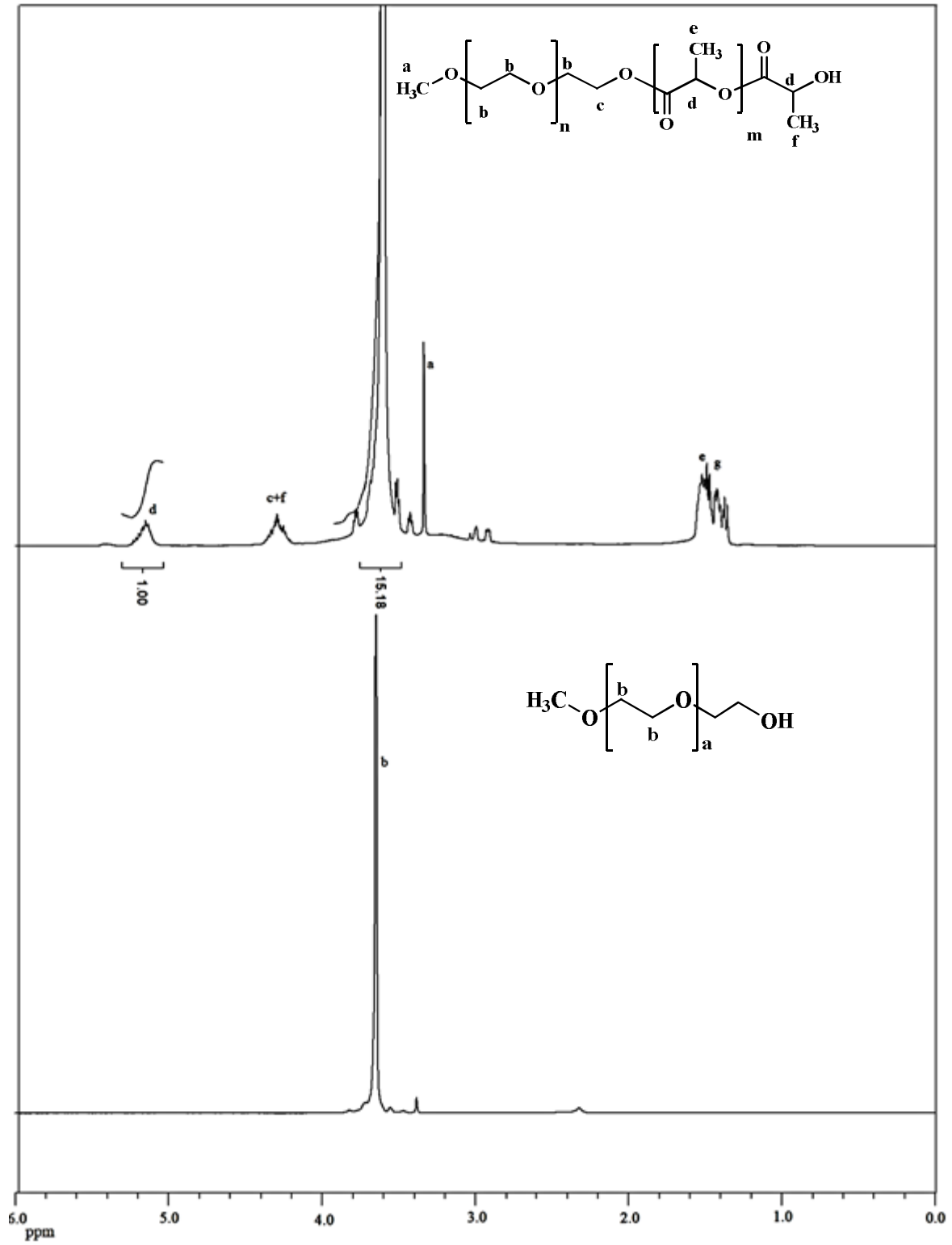


Şekil 6.2 mPEG-b-PLA (mPEGPLA-3) blok kopolimere ait FT-IR spektrumu.

Elde edilen mPEG-b-PLA blok kopolimerlerinin şekil 6.3'de gösterilen spektrumu incelendiğinde mPEG zincirindeki $-OCH_2CH_2O-$ 'ye ait b olarak gösterilen karakteristik pik $\delta=3,60\text{ ppm}$ 'de, PLA zincirindeki $-CHCH_3$ ' e ait d olarak gösterilen proton piki $\delta=5,17\text{ ppm}$,

PEG zincirine bağlı $-\text{CH}_3\text{O}$ 'ya ait a ile gösterilen karakteristik pik $\delta=3,3$ ppm, c ve f ile gösterilen PEG ve PLA zincirlerinde bulunan $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ve $\text{CH}_3\text{CHO}-$ proton piki $\delta=4,33$ ppm ile $\delta=4,21$ ppm kimyasal kayma arasında görölmüştür. PLA zincirine bağlı e ve g ile gösterilen CHCH_3 pikleri sırasıyla $\delta=1,48$ ppm ve $\delta=1,43$ ppm de gözlemlenmiştir.





Şekil 6.3 mPEG2000 ve mPEGPLA-3 blok kopolimerine ait ^1H NMR spektrumu.

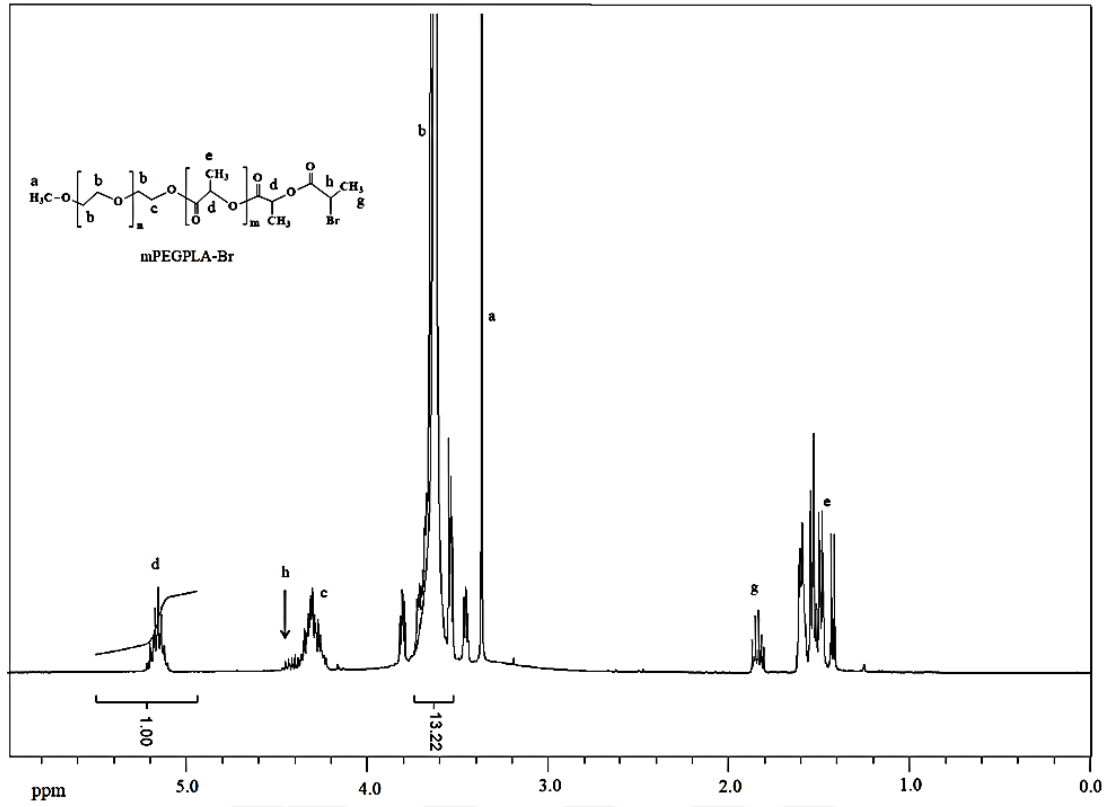
6.2 mPEG-b-PLA-Br BLOK KOPOLİMERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

mPEG-b-PLA-Br blok kopolimerinin sentezi Bölüm 5.3.2’de anlatıldığı gibi 2-bromopropiyonil bromür (BrPBr) ile bromlama reaksiyonu ile gerçekleştirildi. Çizelge 6.3’de görüldüğü gibi mPEG-b-PLA-Br ağırlıkça % 68.39 ile % 86.87 arasındaki dönüşümlerinde elde edildi. Elde edilen mPEG-b-PLA-Br blok kopolimerlerinin % dönüşümleri, molekül kütleleri (M_n , M_w), PDI’ları Çizelge 6.2’de gösterilmektedir.

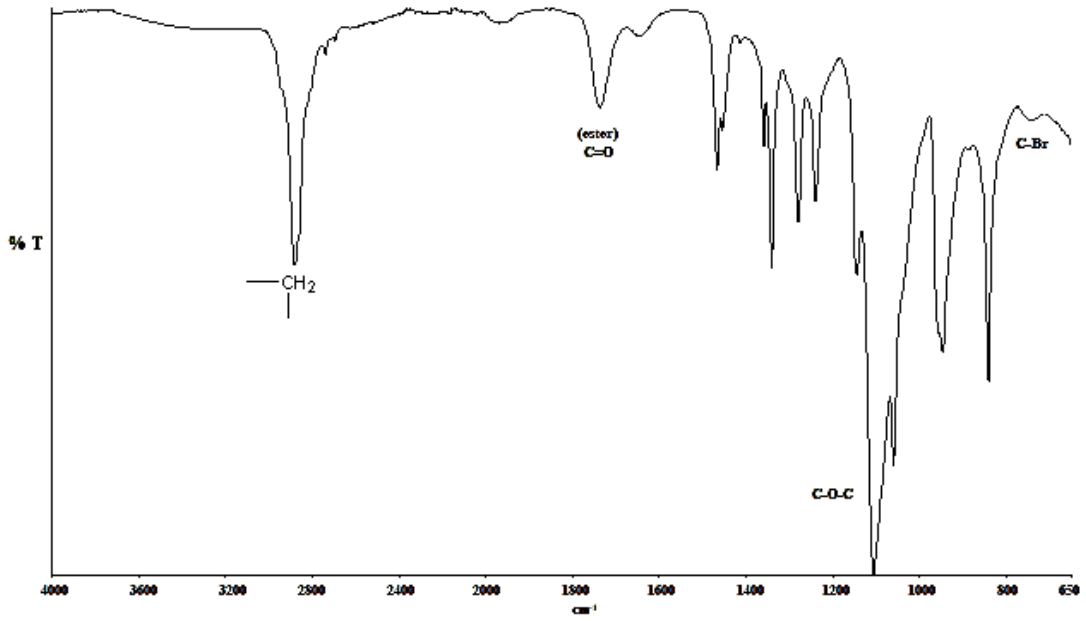
Çizelge 6.2 mPEG-b-PLA blok kopolimerlerin 2-bromopropiyonil bromür ile bromlama reaksiyonu sonunda ortaya çıkan polimerlerin molekül kütleleri. [mPEGPLA]:[2BrPBr]=[1]:[1]

No	mPEGPLA (g)	2BrPBr (g)	Dönüşüm (wt, %)	$M_{n,SEC}$ kDa	$M_{w,SEC}$ kDa	PDI
mPEGPLA-1-Br	6.0	0.19	73.88	4.22	4.62	1.09
mPEGPLA-2-Br	9.0	0.54	72.78	4.24	4.64	1.09
mPEGPLA-3-Br	9.0	0.54	75.22	4.27	4.64	1.08
mPEGPLA-4-Br	8.0	0.39	86.87	4.51	4.85	1.07
mPEGPLA-5-Br	6.0	0.19	84.06	4.46	4.86	1.09
mPEGPLA-6-Br	20.0	2.06	68.39	4.20	4.53	1.08

Şekil 6.4’de verilen mPEG-b-PLA-Br blok kopolimerinin ^1H NMR spektrumunda mPEG zincirindeki OCH_2CH_2O ’ye ait b olarak gösterilen karakteristik pik $\delta=3,60$ ppm’de, PLA zincirindeki $CHCH_3$ ’ e ait d olarak gösterilen proton piki $\delta=5,17$ ppm, PEG zincirine bağlı CH_3O ’ya ait a ile gösterilen karakteristik pik $\delta=3,3$ ppm, f ve c ile gösterilen PEG ve PLA zincirlerinde bulunan CH_3CHO - ve CH_2CH_2O - proton piki $\delta=4,33$ ppm ile $\delta=4,21$ ppm kimyasal kayma arasında görülmüştür. PLA zincirine bağlı e ile gösterilen $CHCH_3$ pikleri sırasıyla $\delta=1,48$ ppm ve $\delta=1,43$ ppm g ile gösterilen $CHCH_3$ pikleri sırasıyla $\delta=1,85$ ppm ve $\delta=1,79$ ppm de gözlemlenmiştir. $BrCHCH_3$ ait h ile gösterilen pikte $\delta=4,45$ ppm ile $\delta=4,35$ ppm arasında gözlemlenmiştir.



Şekil 6.4 mPEGPLA-3-Br blok kopolimer ^1H NMR spektrumu.



Şekil 6. 5 mPEGPLA-3-Br blok kopolimerin FT-IR spektrumu.

Şekil 6.5’de verilen mPEG-b-PLA-Br blok kopolimerinin FT-IR spektrumunda PLA’ya ait 3458 cm⁻¹deki –OH piki koybolmuştur ve 737 cm⁻¹ de C-Br piki gözlemlenmiştir. Böylece mPEG-b-PLA’nın 2-bromopropiyonil bromür (BrPBr) ile bromlama reaksiyonun gerçekleştiğini de kanıtlamaktadır. PLA’ya ait ester grubuna bağlı C=O piki 1740 cm⁻¹ de, mPEG’ye ait C-O-C piki 1105 cm⁻¹ ve CH₂ grubuna ait piki 2882 cm⁻¹ de gözlemlenmiştir.

6.3 mPEG-b-PLA BLOK KOPOLİMERLERİN AZİTLEME REAKSİYONU

mPEG-b-PLA-N₃’ün sentezi bölüm 5.3.3’de anlatıldığı gibi, mPEG-b-PLA ve NaN₃ kullanılarak 50 °C’ de DMF içerisinde belirli saatte yapıldı. Çizelge 6.3’de görüldüğü gibi mPEG-b-PLA-N₃ ağırlıkça % 61.68 ile % 87.01 arasındaki dönüşümlerinde elde edildi. mPEG-b-PLA-N₃, GPC, FT-IR ve ¹H-NMR ile karakterize edildi. Elde edilen mPEG-b-PLA-N₃ blok kopolimerlerinin % dönüşümleri, molekül kütleleri (M_n, M_w), PDI’ları ve elementel analiz sonuçları Çizelge 6.3’de gösterilmektedir.

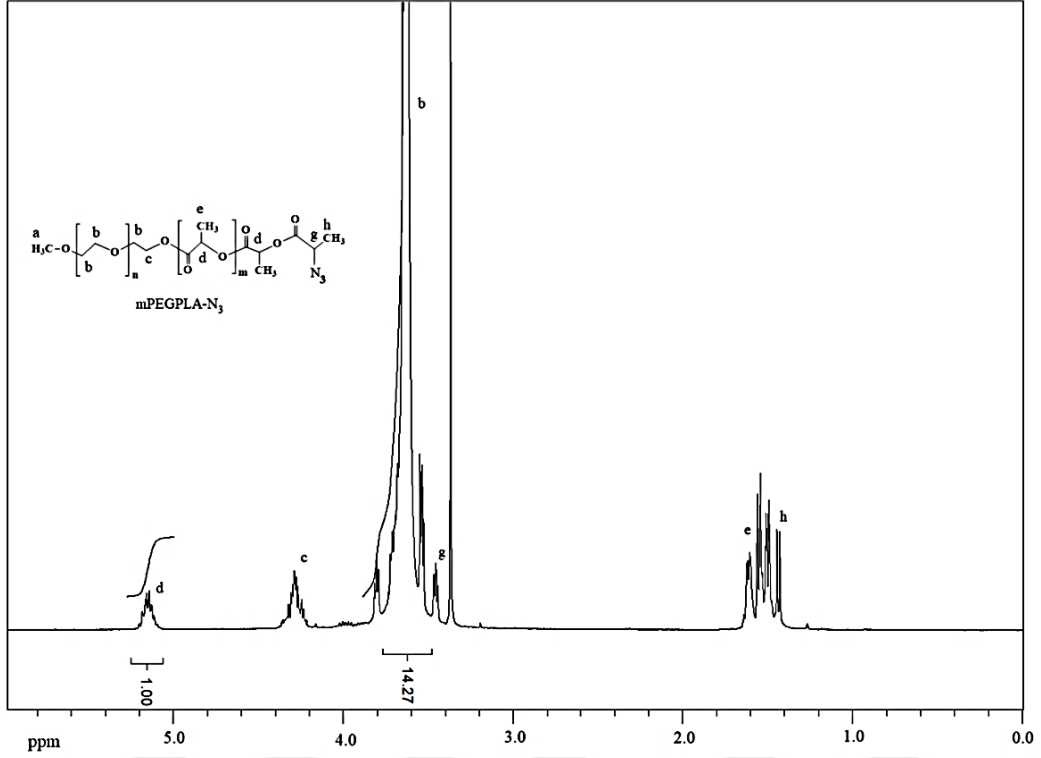
Çizelge 6.3 mPEGPLA-Br blok kopolimerlerin sodyum azid (NaN₃) ile 50 °C de azitleme reaksiyonu, % dönüşümleri, molekül kütleleri ve elementel analiz sonuçları. [mPEGPLA]:[NaN₃]=[1]:[2].

No	Dönüşüm (wt, %)	M _{n,SEC} kDa	M _{w,SEC} kDa	PDI	Elementel Analiz, (wt%)			
					C	H	N	O
mPEGPLA-1-N ₃	69.74	4.16	4.56	1.10	60.60	7.49	0.59	31.32
mPEGPLA-2-N ₃	76.14	4.34	4.71	1.08	56.19	6.62	0.75	36.44
mPEGPLA-3-N ₃	80.18	4.28	4.67	1.09	52.53	12.99	0.44	34.04
mPEGPLA-4-N ₃	77.26	4.40	4.71	1.07	52.15	12.86	0.60	34.39
mPEGPLA-5-N ₃	87.01	4.25	4.56	1.11	51.29	12.62	0.35	35.74
^a mPEGPLA-6-N ₃	65.66	4.38	4.72	1.08	51.45	9.57	0.72	38.26
^b mPEGPLA-7-N ₃	61.68	3.72	4.22	1.13	52.12	9.44	1.23	37.21

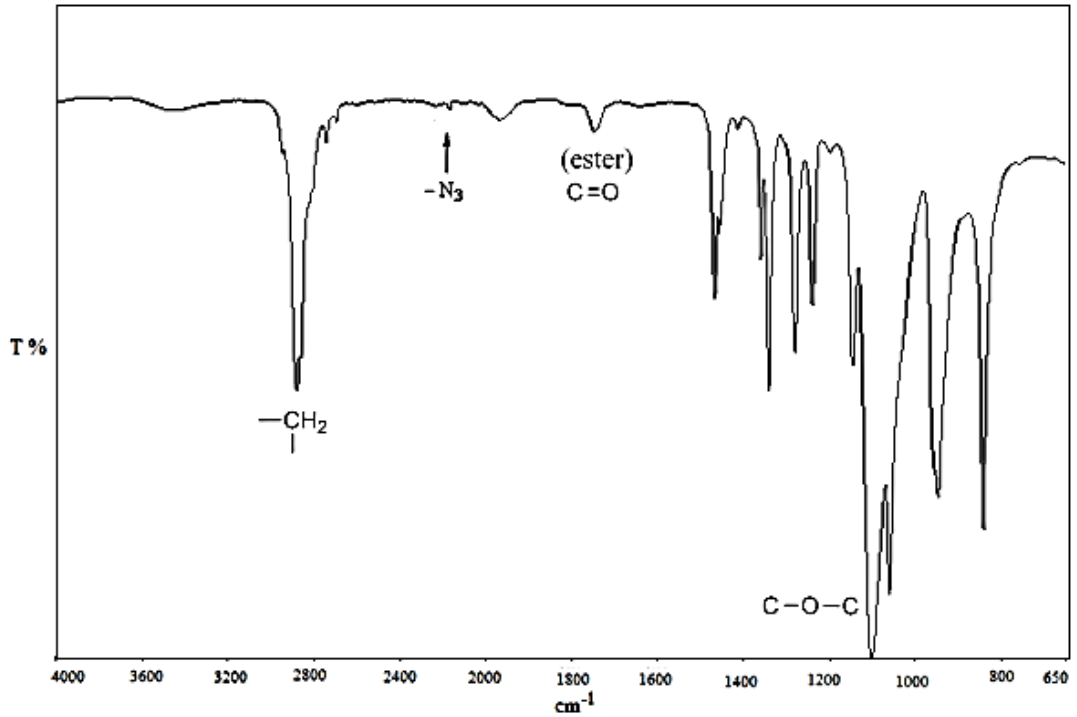
^a[mPEGPLA]:[NaN₃]=[1]:[30]. ^b[mPEGPLA]:[NaN₃]=[1]:[70].

Şekil 6.6’da verilen mPEG-b-PLA-N₃ (mPEGPLA-6-N₃) blok kopolimeri spektrumunda mPEG zincirindeki -OCH₃’e ait a ile gösterilen pik δ=3,33 ppm, OCH₂CH₂O’ye ait b ile gösterilen pik δ=3,60 ppm, CH₂CH₂O- ya ait c ile gösterilen pik δ=4,28 ppm, PLA zincirindeki CCHCH₃’e ait d ile gösterilen pik δ=5,14 ppm, CCHCH₃’e ait e ile gösterilen pik

$\delta = 1,55$ ppm, CCHCH_3N_3 'e ait g ile gösterilen pik $\delta = 3,42$ ppm, CCHCH_3N_3 'e ait h ile gösterilen pik $\delta = 1,37$ ppm olarak gözlemlenmiştir.



Şekil 6.6 mPEGPLA-6-N₃ blok kopolimer ¹H NMR spektrum.



Şekil 6.7 mPEGPLA-1-N₃ blok kopolimer FT-IR spektrum.

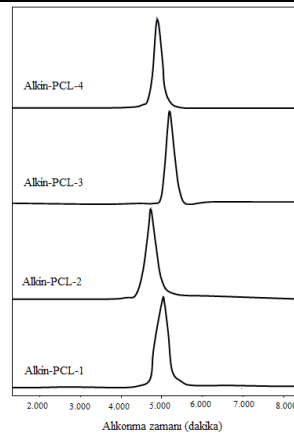
Şekil 6.7’de verilen mPEG-b-PLA-N₃ (mPEGPLA-1-N₃) blok kopolimeri FT-IR spektrumunda mPEG ve PLA’e ait karakteristik pikler gözlemlenmiştir. Ester grubuna bağlı -C=O piki 1746 cm⁻¹, -C-O-C- grupları 1102 cm⁻¹, -CH₂ grubuna ait absorpsiyon piki 2883 cm⁻¹ de gözlenmiştir. -C-N₃ grubuna ait pik 2110 cm⁻¹ de olduğu gözlemlenmiştir.

6.4 Alkin-Poli (ε-Kaprolakton) SENTEZİ VE KARAKTERİZASYON

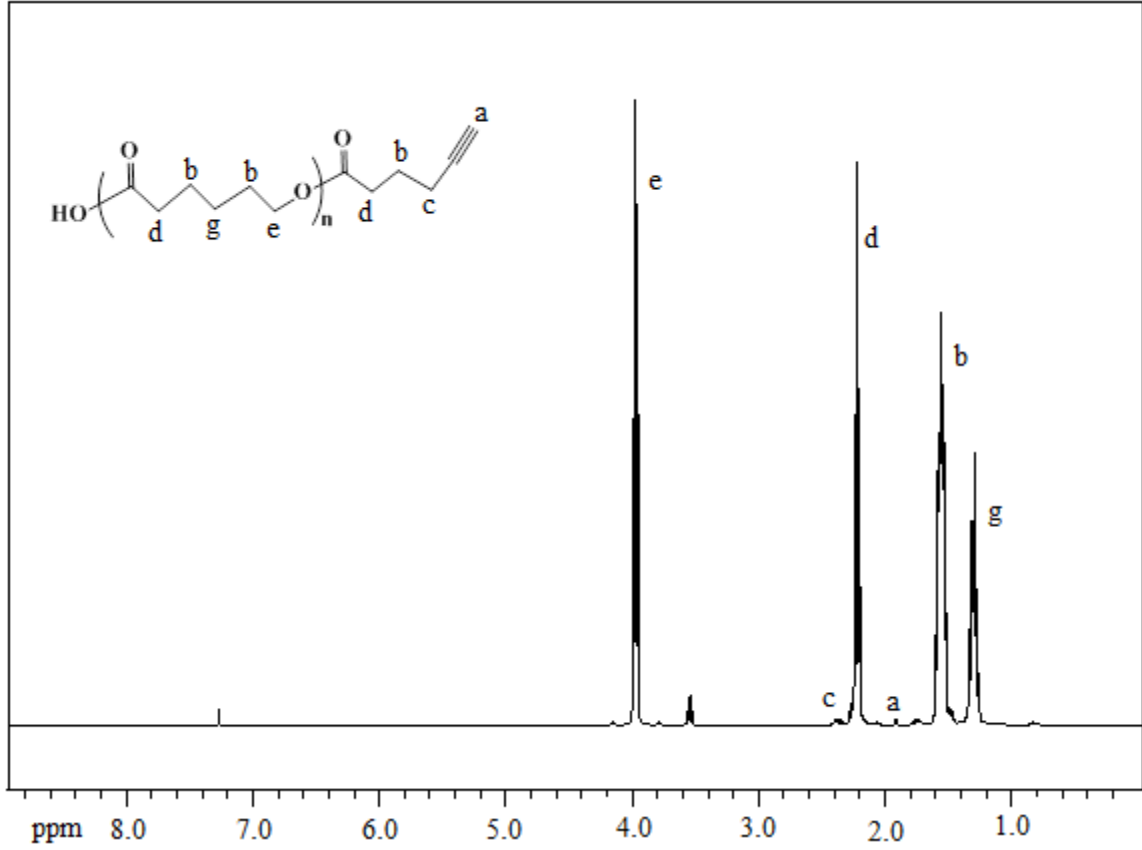
ε-Kaprolakton ile ayrı ayrı propargil alkol, propiolik asit, 3-Butyn-1-ol ve 5- Hexynoic asit ile ilave kalay (II) 2-etil hekzanoat katalizörlüğünde halka açılma polimerizasyonu yöntemiyle alkin fonksiyonlu poli(ε-Kaprolakton) polimeri elde edildi. Elde edilen Alkin-Poli(ε-Kaprolakton) polimerlerinin % dönüşümleri, molekül kütleleri (M_n, M_w), PDI’ları Çizelge 6.5’de gösterilmektedir. Alkin-PCL-1, Alkin-PCL-2, Alkin-PCL-3 ve Alkin-PCL-4 ¹H NMR, GPC ve FT-IR analizleri ile karakterize edildi. Elde edilen Alkin-PCL-1, Alkin-PCL-2, Alkin-PCL-3, Alkin-PCL-4 polimerlerin % dönüşümü, molekül kütlesi (M_n, M_w) ve PDI’ları Çizelge 6.5’de verilmiştir.

Çizelge 6.4 Kaprolakton’un alkin fonksiyonlu PCL-Alkin 110 °C 24 saat polimerizasyonu moleküler kütlesi ve % dönüşüm sonuçları.

No	ε-CL (g)	Propargil alkol (g)	Propiolik asit (g)	3-bütün- 1-ol (g)	5- Heksioik asit (g)	Dönüşüm (wt, %)	M _{n,SEC} kDa	M _{w,SEC} kDa	PDI
Alkin-PCL-1	20	0.25	-	-	-	99.7	7.54	9.99	1.32
Alkin-PCL-2	20	-	0.31	-	-	99.8	17.90	24.72	1.38
Alkin-PCL-3	20	-	-	0.31	-	99.9	4.56	5.17	1.13
Alkin-PCL-4	20	-	-	-	0.50	99.8	12.63	14.73	1.16



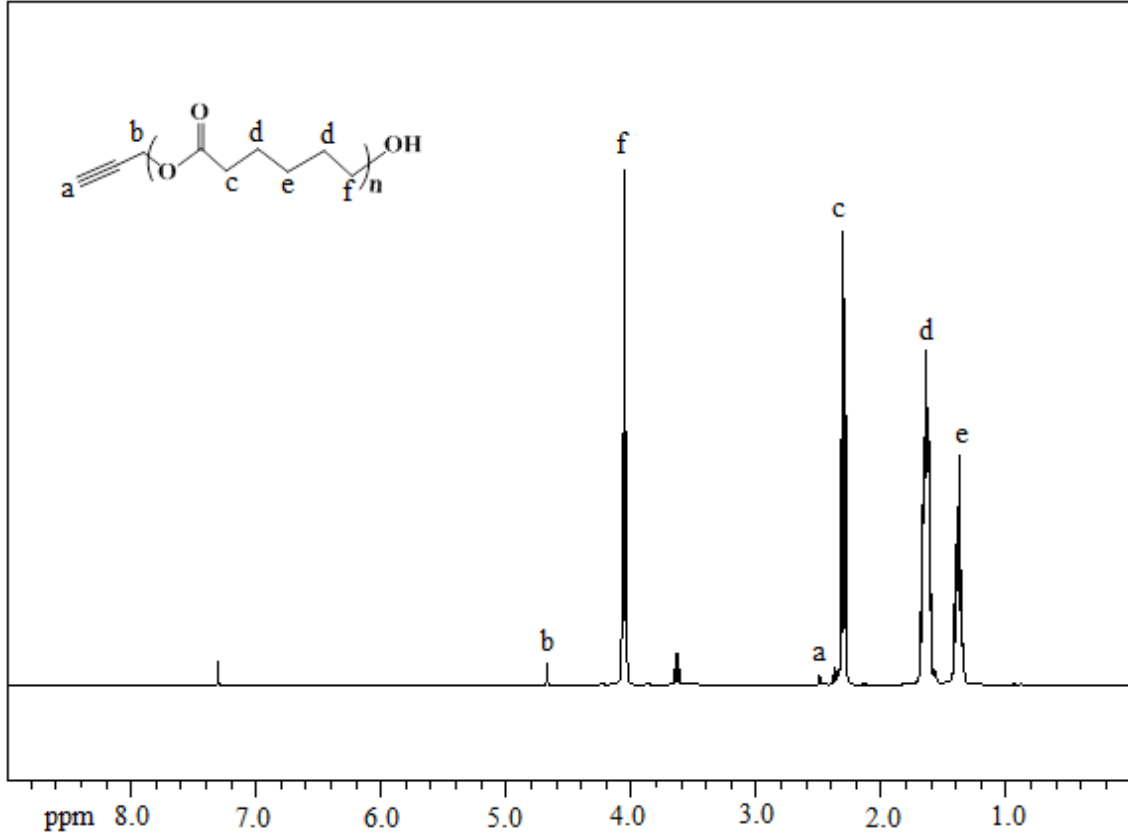
Şekil 6.8 Alkin-PCL polimerlerinin GPC diyagramı.



Şekil 6.9 Alkin-PCL-4 polimerinin ^1H NMR spektrumu.

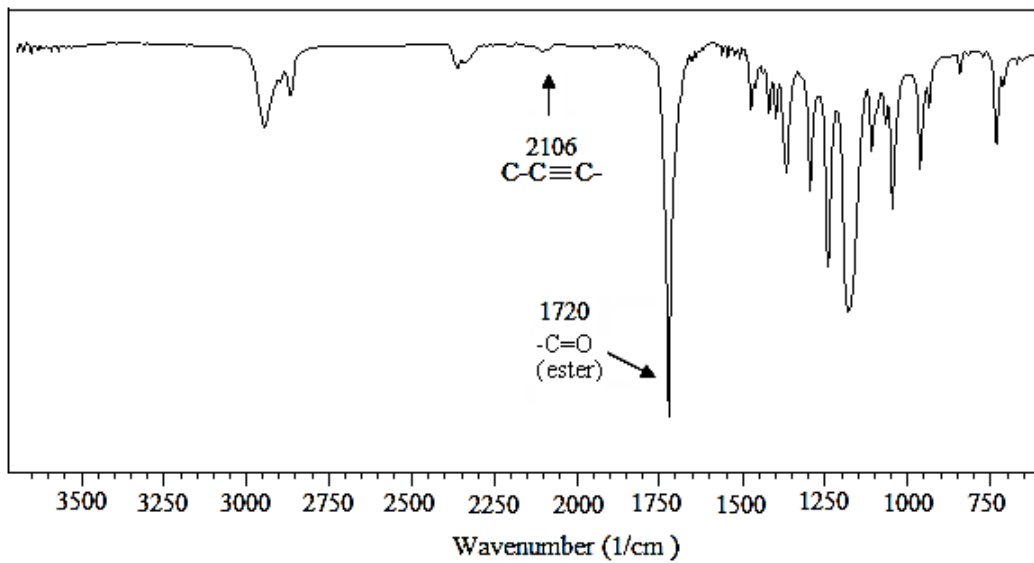
Şekil 6.9'daki ^1H NMR spektrumunda Alkin-PCL-4'e ait 5-Heksinoik asitte bulunan $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$ - ait a ile gösterilen pik $\delta=1,93$ ppm, c ile gösterilen CCH_2CH_2 - piki $\delta=2,37$ ppm, d ile gösterilen her iki zincirde de bulunan $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$ - piki $\delta=2,27$ ppm, 5-Heksinoik asit ve PCL polimer zinciri üzerinde bulunan b ile gösterilen $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - piki $\delta=1,57$ ppm, e ile gösterilen OCH_2CH_2 piki $\delta=3,99$ ppm, g ile gösterilen PCL zincirindeki $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - $\delta=1,31$ ppm, olarak gözlemlenmiştir.

Şekil 6.10'de Alkin-PCL-1'e ait ^1H NMR spektrumu gösterilmiştir. Alkin-PCL-1'nin $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ - ait a ile gösterilen pik $\delta=2,48$ ppm; b ile gösterilen $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2$ - piki $\delta=4,66$ ppm; c ile gösterilen $-\text{C}=\text{OCH}_2$ piki 2,28 ppm; d ile gösterilen $-\text{C}=\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}_2$ - piki $\delta=1,62$ ppm, e ile gösterilen $-\text{C}=\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ - piki $\delta=1,36$ ppm; f ile gösterilen $-\text{C}=\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ piki $\delta=4,04$ ppm; g ile gösterilen $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ piki $\delta=3,62$ ppm olarak gözlemlenmiştir.



Şekil 6.10 Alkin-PCL-1 polimerinin ^1H NMR spektrumu.

Alkin-PCL-1'e ait FT-IR spektrumu görülmektedir (Şekil 6.11). Alkin-PCL-1'e ait ester gruplarının karbonil ($-\text{C}=\text{O}$) piki 1720 cm^{-1} 'de ve alkin grublarına ait ($-\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-$) piki 2106 cm^{-1} de görülmektedir.



Şekil 6.11 Alkin-PCL-1 polimer FT-IR spektrum.

6.5 mPEG-b-PLA-b-PCL BLOK KOPOLİMERLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Azit son uçlu mPEG-b-PLA ve farklı yapıdaki alkin-PCL'ler klik kimyası yöntemi ile 50 °C' de poli ((etilen glikol) metil eter-b-laktid-b-ε-kaprolakton) blok kopolimerlerinin sentezinde kullanıldı. Poli((etilen glikol) metil eter-b-laktid-b-ε-kaprolakton) blok kopolimerlerinin sentezi Bölüm 5.3.8'de açıklandı Poli((etilen glikol) metil eter-b-laktid-b-ε-kaprolakton) blok kopolimerlerinin % dönüşümü, molekül kütlesi (M_n, M_w) ve PDI'ları Çizelge 6.6, Çizelge 6.7, Çizelge 6.8 ve Çizelge 6.9'da verilmiştir.

Çizelge 6.5 Klik yöntemi ile çeşitli mPEG-b-PLA-N₃ ve Alkin-PCL-1 polimerizasyon sonuçları. [mPEG-b-PLA-N₃]:[Alkin-PCL]:[CuCl]:[PMDETA]=[1]:[1]:[1]:[1]

No	mPEGPLA-N ₃ (g)	AlkinPCL-1 (g)	Dönüşüm (wt, %)	M _{n,SEC} kDa	M _{w,SEC} kDa	PDI
mPEGPLA-1PCL-1	0.50	0.91	81.48	8.43	10.90	1.23
mPEGPLA-4PCL-1	0.50	0.86	81.26	8.40	10.68	1.27
mPEGPLA-5PCL-1	0.50	0.89	81.08	8.51	10.49	1.23
mPEGPLA-6PCL-1	1.00	2.51	88.90	14.10	16.24	1.15
mPEGPLA-7PCL-1	0.50	1.26	93.75	10.09	12.99	1.29

Çizelge 6.6 Klik yöntemi ile çeşitli mPEG-b-PLA-N₃ ve Alkin-PCL-2 polimerizasyon sonuçları. [mPEG-b-PLA-N₃]:[Alkin-PCL]:[CuCl]:[PMDETA]=[1]:[1]:[1]:[1]

No	mPEGPLA-N ₃ (g)	AlkinPCL-2 (g)	Dönüşüm (wt, %)	M _{n,SEC} kDa	M _{w,SEC} kDa	PDI
mPEGPLA-4PCL-2	1.00	0.70	62.29	23.20	28.03	1.21
mPEGPLA-5PCL-2	0.50	2.11	95.90	23.40	27.46	1.17
mPEGPLA-6PCL-2	1.00	5.96	96.20	14.18	16.65	1.17
mPEGPLA-7PCL-2	0.50	2.58	98.37	35.25	34.68	1.10

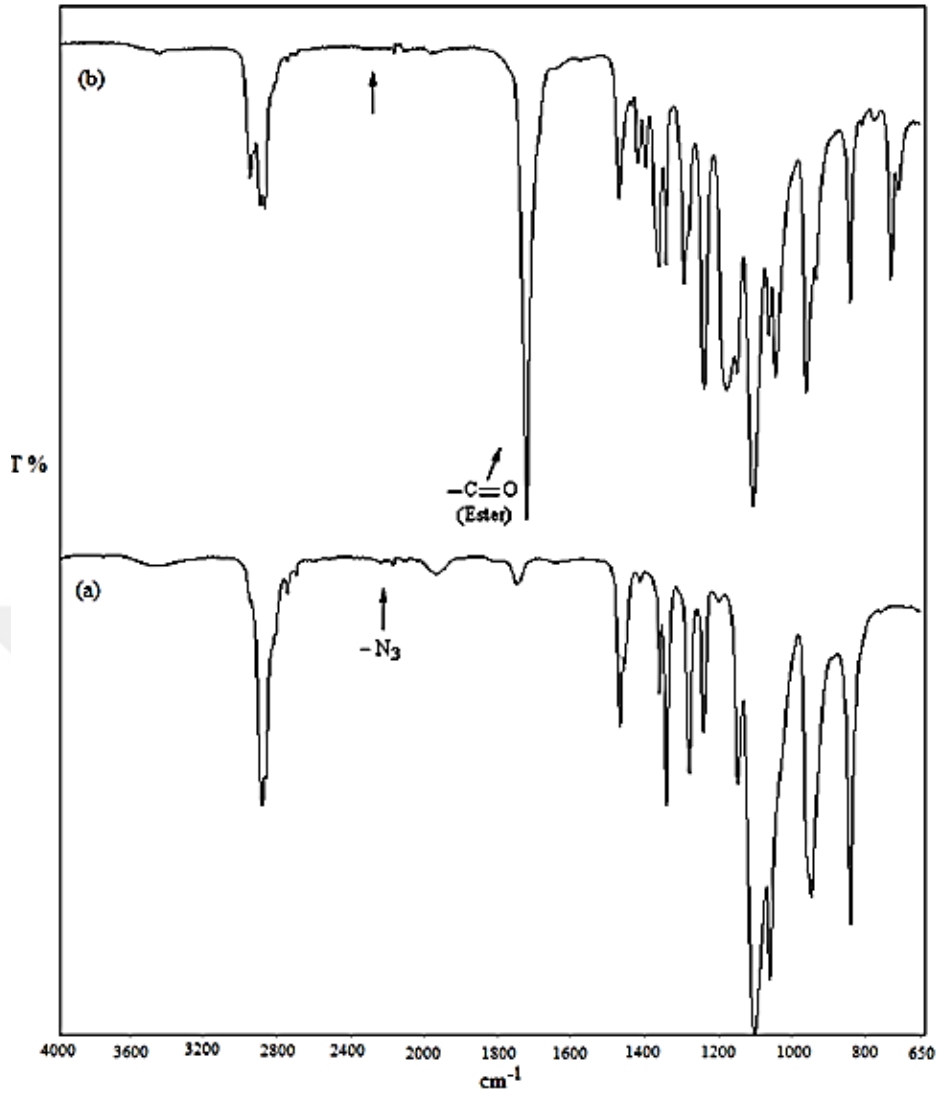
Çizelge 6.7 Klık yöntemi ile çeşitli mPEG-b-PLA-N₃ ve Alkin-PCL-3 polimerizasyon sonuçları. [mPEG-b-PLA-N₃]:[Alkin-PCL]:[CuCl]:[PMDETA]=[1]:[1]:[1]:[1]

No	mPEGPLA-N ₃ (g)	AlkinPCL-3 (g)	Dönüşüm (wt, %)	M _{n,SEC} kDa	M _{w,SEC} kDa	PDI
mPEGPLA-1PCL-3	0.50	0.56	87.26	5.15	5.85	1.08
mPEGPLA-3PCL-3	1.00	0.70	68.24	5.23	6.00	1.20
mPEGPLA-4PCL-3	0.50	0.52	74.10	4.81	5.49	1.14
mPEGPLA-5PCL-3	0.50	0.54	88.75	4.81	5.40	1.12
mPEGPLA-6PCL-3	1.00	1.52	83.20	4.85	6.07	1.25
mPEGPLA-7PCL-3	0.50	0.76	80.89	5.17	6.00	1.16

Çizelge 6.8 Klık yöntemi ile çeşitli mPEG-b-PLA-N₃ ve Alkin-PCL-4 polimerizasyon sonuçları. [mPEG-b-PLA-N₃]:[Alkin-PCL]:[CuCl]:[PMDETA]=[1]:[1]:[1]:[1]

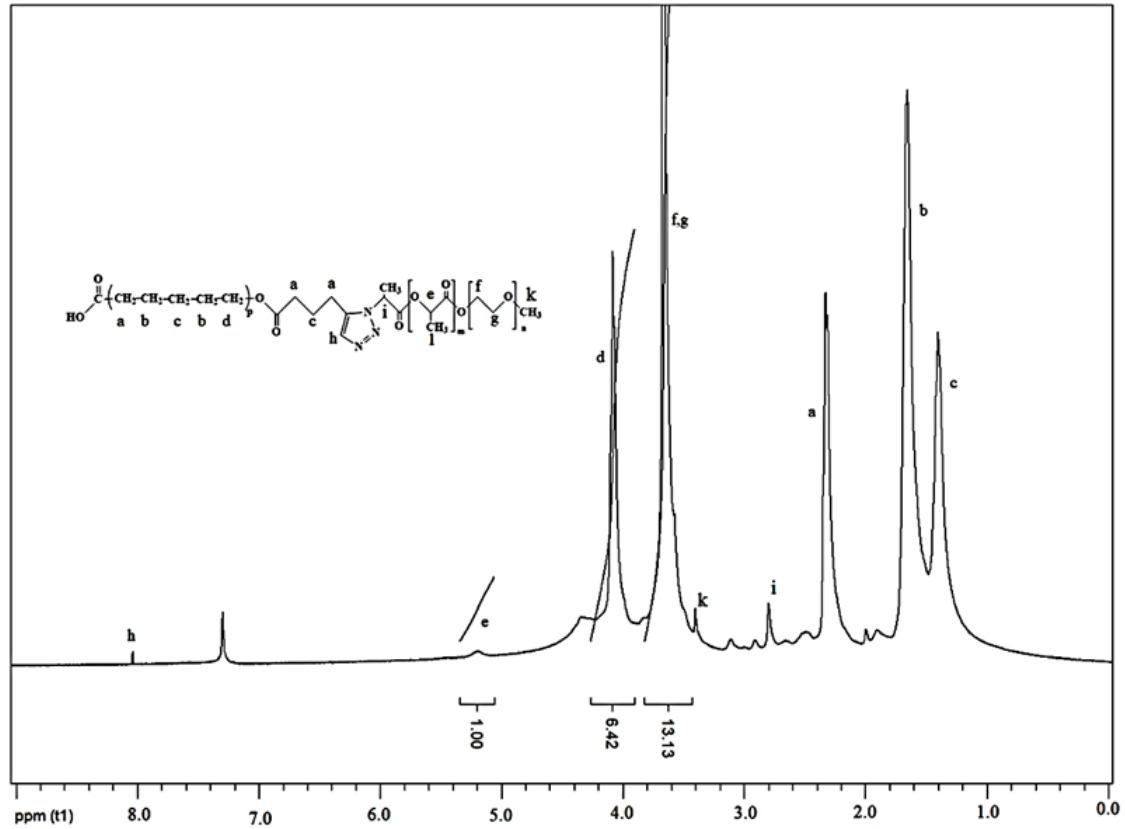
No	mPEGPLA-N ₃ (g)	AlkinPCL-4 (g)	Dönüşüm (wt, %)	M _{n,SEC} kDa	M _{w,SEC} kDa	PDI
mPEGPLA-1PCL-4	0.50	1.52	66.83	13.61	15.14	1.12
mPEGPLA-2PCL-4	1.00	0.70	97.76	15.90	17.70	1.12
mPEGPLA-4PCL-4	0.50	1.43	87.26	14.81	16.28	1.10
mPEGPLA-5PCL-4	0.50	1.43	54.72	14.28	15.47	1.08
mPEGPLA-6PCL-4	1.00	4.21	65.05	18.00	22.00	1.20
mPEGPLA-7PCL-4	0.50	2.11	89.27	19.59	21.95	1.12

Şekil 6.12 (b)'de, mPEGPLA-6PCL-4'e ait FTIR spektrumu görülmektedir. Şekil 6.12 (a)'daki mPEGPLA-6-N₃'ünki ile karşılaştırıldığında, 2110 cm⁻¹'deki karakteristik azit (-N₃) sinyali kayboldu ve PCL'nin karbonil grubuna karşılık gelen 1721 cm⁻¹'de yeni bir sinyal ortaya çıktı Bu spektral gözlemler, başarılı bir klık reaksiyonunun kanıtıdır ve mPEG-b-PLA-b-6PCL-4 oluşumunu onaylar.



Şekil 6.12 (a) mPEGPLA-6-N₃ ve (b) mPEGPLA-6PCL-4 blok kopolimerlerin FT-IR spektrumları.

Elde edilen klik reaksiyonlarından mPEG-b-PLA-b-PCL-4 blok kopolimerinin ¹H NMR spektrumu Şekil 6.13’de verilmiştir. PCL ve 5-Heksinoik asit’de bulunan ve a ile gösterilen CO-CH₂- ve CO-CH₂CH₂CH₂-C- pik δ= 2,30 ppm; PCL zincirine bağlı b ile gösterilen CH₂CH₂CH₂CH₂O-C pik δ= 1,67 ppm; PCL zincirindeki c ile gösterilen CH₂CH₂CH₂CH₂O pik δ= 1,39 ppm; yine PCL zincirindeki d ile gösterilen CH₂CH₂O- pik δ=4,05 ppm; PLA zincirindeki e ile gösterilen OCHCH₃C- piki δ= 5,11 ppm; mPEG zincirindeki f ve g ile OCH₂CH₂O- gösterilen pik δ=3,65 ppm; triazol halkasında bulunan h ile gösterilen CCHN- ait pik δ= 8,10 ppm; PLA zincirinde bulunan ve i ile gösterilen NCHCH₃CO ait pik δ= 2,56 ppm; mPEG zincirindeki k ile gösterilen -CH₂OCH₃ ait pik δ=3,37 ppm de görülmektedir.



Şekil 6.13 mPEGPLA-4PCL-4 blok kopolimer ¹H NMR spektrum.

6.6 PLA-b-PEG-b-PLA BLOK KOPOLİMERİNİN SENTEZİ, BROMLANMASI VE AZİTLENMESİ

Poli (etilen glikol)'ün iki ucunda da bulunan –OH gruplarının D,L laktid ile halka açılma polimerizasyonu vermesiyle, PLA-b-PEG-b-PLA bloklu kopolimer yapıları sentezlenmiştir. Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br polimerinin sentezi bölüm 5.3.10'da anlatıldığı gibi, PLA-b-PEG-b-PLA ve 2-bromopropiyonil bromür kullanılarak diklorometan içerisinde belirli saatte yapıldı. N₃-PLA-b-PEG-b-PLA-N₃'ün sentezi bölüm 5.3.11'de anlatıldığı gibi, PLA-b-PEG-b-PLA ve NaN₃ kullanılarak 50 °C' de DMF içerisinde belirli saatte yapıldı. PLA-b-PEG-b-PLA, Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br ve N₃-PLA-b-PEG-b-PLA-N₃ blok kopolimerlerin ¹H NMR, GPC ve FT-IR ile karakterize edildi. Çizelge 6.10'da PLA-b-PEG-b-PLA blok kopolimerlerinin, Çizelge 6.11'de Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br blok kopolimerin % dönüşümü, molekül kütlesi (M_n, M_w) ve PDI'ları ve Çizelge 6.12'de N₃-PLA-b-PEG-b-PLA-N₃ blok kopolimerin % dönüşümü, molekül kütlesi (M_n, M_w) ve PDI'ları ve elementel analiz sonuçları verilmiştir.

Çizelge 6.9 PEG (2000) ve laktid'in 140 °C ve 4 gün de halka açılma polimerizasyon ile sentezlenen blok kopolimerizasyon üzerine laktid ve PEG miktarının etkisi. Katalizör (kalay(II)-etil hegzanoat / Monomer: 1/100).

No	PEG (g)	D,L laktid (g)	% Dönüşüm (wt, %)	M _{n,SEC} kDa	M _{w,SEC} kDa	PDI
PLAPEGPLA	10.0	1.00	95	4.78	5.15	1.07

Çizelge 6.10 PLA-b-PEG-b-PLA blok kopolimerlerin 2-bromopropiyonil bromür ile bromlama reaksiyonu. [PEGPLA]:[2BrPBr]=[1]:[1]

No	PLAPEGPLA (g)	2BrPBr (g)	% Dönüşüm (wt, %)	M _{n,SEC} kDa	M _{w,SEC} kDa	PDI
Br-PLAPEGPLA-Br	9.44	0.85	76.87	4.30	4.83	1.12

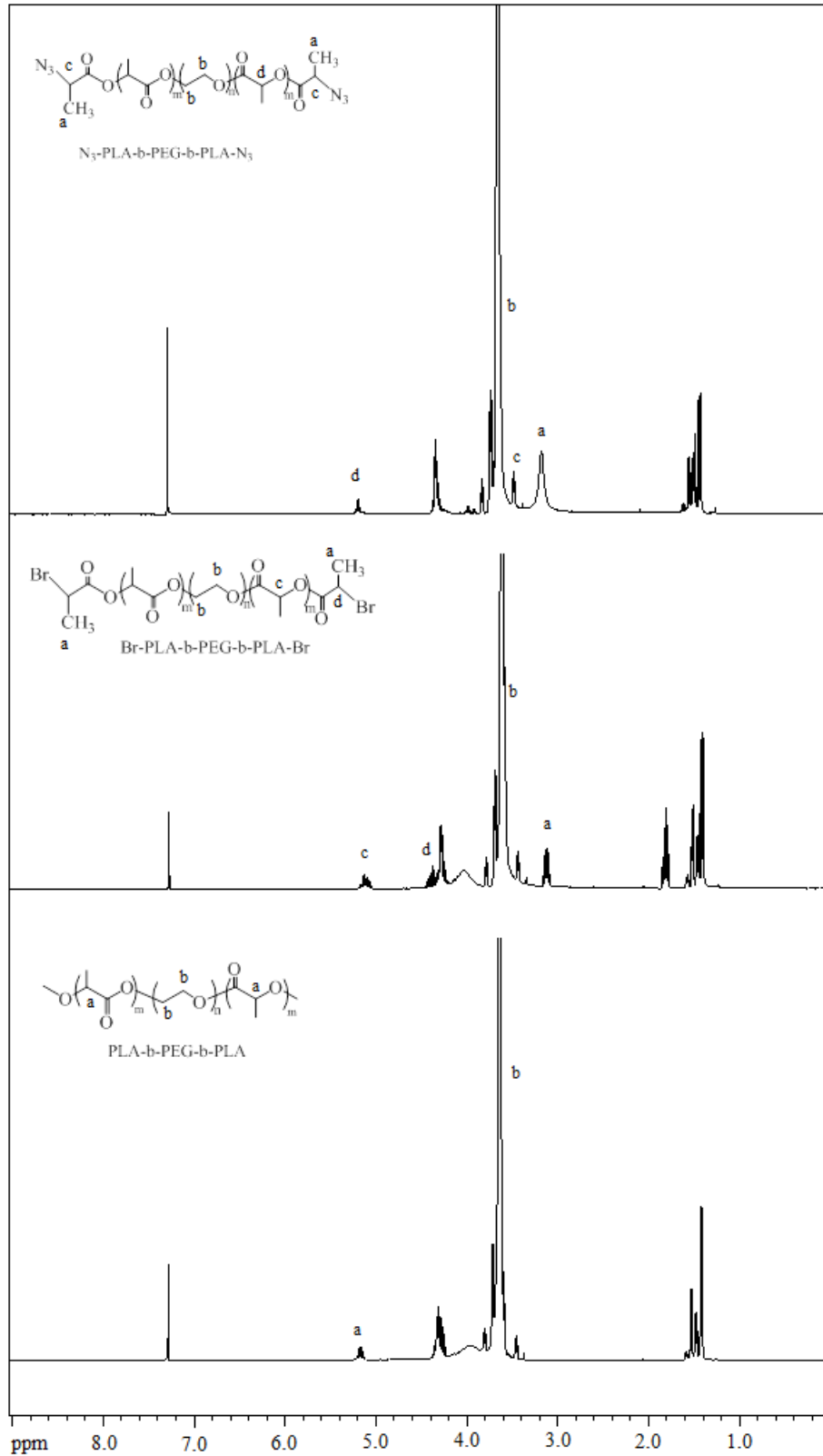
Çizelge 6.11 Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br blok kopolimerlerin sodyum azid (NaN₃) ile 50 °C de azidleme reaksiyonu. [Br-PLAPEGPLA-Br]:[NaN₃]=[1]:[40].

No	Br-PLAPEGPLA-Br (g)	NaN ₃ (g)	% Dönüşüm (wt, %)	M _{n,SEC} kDa	M _{w,SEC} kDa	PDI
N ₃ -PLAPEGPLA-N ₃	5.00	2.7	53.08	4.51	4.89	1.03

Çizelge 6.12 N₃-PLA-b-PEG-b-PLA-N₃ blok kopolimerin molekül kütlesi ve elementel analiz sonuçları.

No	Dönüşüm (wt %)	M _{n,SEC} (kDa)	M _{w,SEC} (kDa)	PDI	Elementel Analiz, (wt%)			
					C	H	N	O
PLAPEGPLA	95.00	4.78	5.15	1.07	-	-	-	-
Br-PLAPEGPLA-Br	76.87	4.30	4.83	1.12	-	-	-	-
N ₃ -PLAPEGPLA-N ₃	53.08	4.54	4.91	1.03	51.48	9.12	1.65	37.75

PLA-b-PEG-b-PLA, Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br ve N₃-PLA-b-PEG-b-PLA-N₃ blok kopolimerlerinin ¹H NMR spektrumu görülmektedir (Şekil 6.14). Spektrum üzerinde PEG ait OCH₂CH₂O karakteristik piki 3,60 ppm'de, PLA ait OHCHCH₃, -BrCHCH₃ ve CHCH₃N₃ karakteristik pikleri sırasıyla 5,17 ppm, 4,35-4,45 ppm, 3,42 ppm de belirgin bir şekilde görülmektedir.

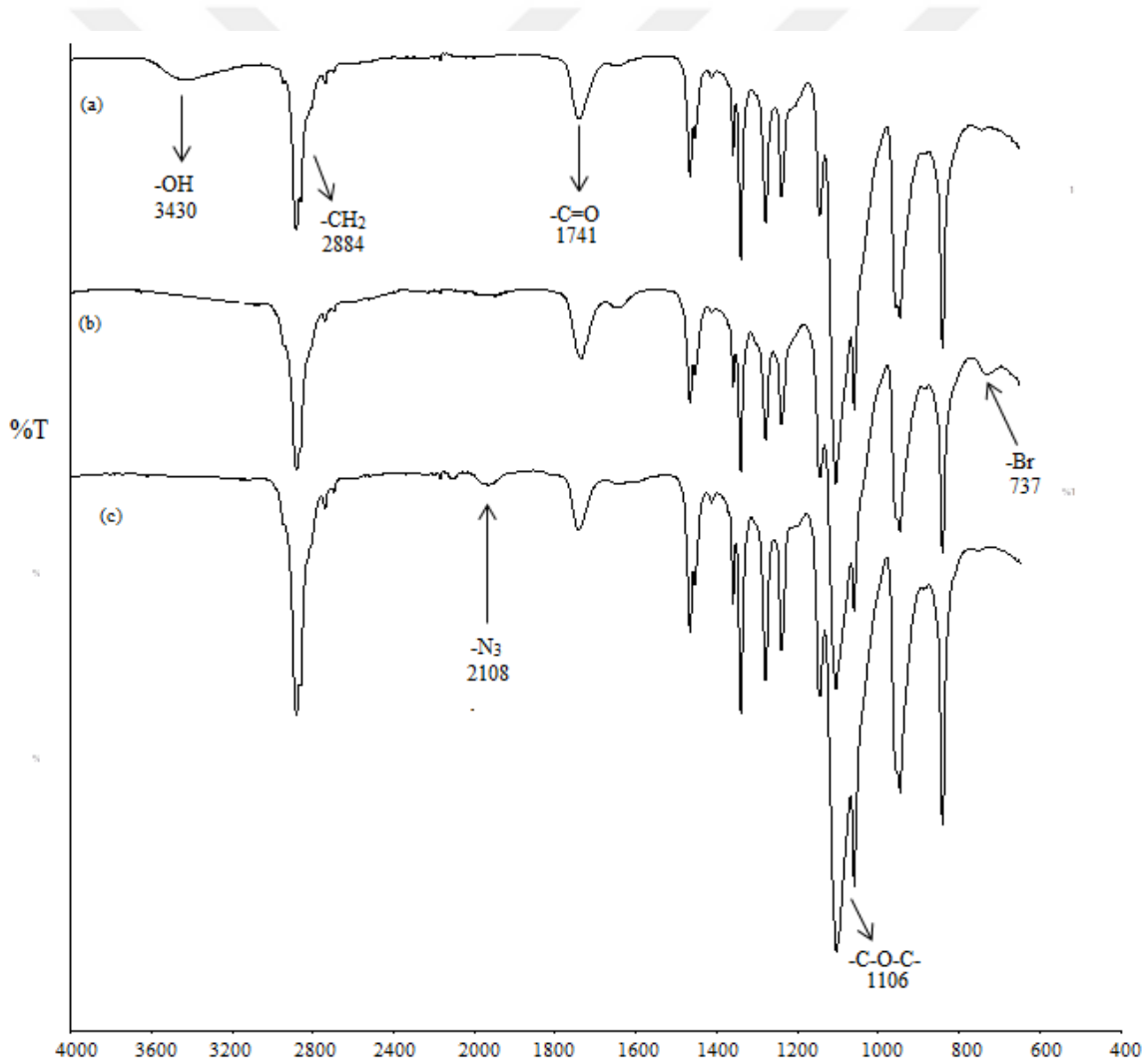


Şekil 6.14 PLA-b-PEG-b-PLA, Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br, $\text{N}_3\text{-PLA-b-PEG-b-PLA-N}_3$ blok kopolimer ^1H NMR spektrum.

^1H NMR spektrumunda $-\text{OH}$ 'ın bağlı olduğu karbondaki proton piki 4,21 ppm'de gelmiştir. Bromlama işlemi gerçekleştikten sonra 4,21 ppm'de gelen $-\text{OH}$ 'ın bağlı olduğu karbondaki

proton piki kaybolmuş $-Br$ 'un bağı olduğu karbondaki proton piki 4,45 ppm ile 4,35 ppm'de gelmiştir. Azitleme işlemi gerçekleşikten sonra yapıdaki 4,45 ppm ile 4,35 ppm gelen $-Br$ 'un bağı olduğu karbondaki proton piki kaybolmuş, $-N_3$ 'ün bağı olduğu karbondaki proton piki 3,42 ppm'de pik vermiştir.

Şekil 6.15 PLA-PEG-b-PLA, Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br ve N_3 -PLA-b-PEG-b-PLA- N_3 ait FTIR spektrumlarını görülmektedir. Şekil 6.15 (a)'daki PLA-b-PEG-b-PLA Şekil 6.15 (b) Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br ile karşılaştırıldığında, 737 cm^{-1} 'deki karakteristik brom pikinin oluşumu belirgin bir şekilde görülmektedir. Şekil 6.15 (a)'daki PLA-b-PEG-b-PLA Şekil 6.15 (c) N_3 -PLA-b-PEG-b-PLA- N_3 ile karşılaştırıldığında, 2108 cm^{-1} 'deki karakteristik azit pikinin oluşumu belirgin bir şekilde görülmektedir



Şekil 6.15 (a) PLA-PEG-b-PLA, (b) Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br ve (c) N_3 -PLA-b-PEG-b-PLA- N_3 'ün FT-IR spektrumları.

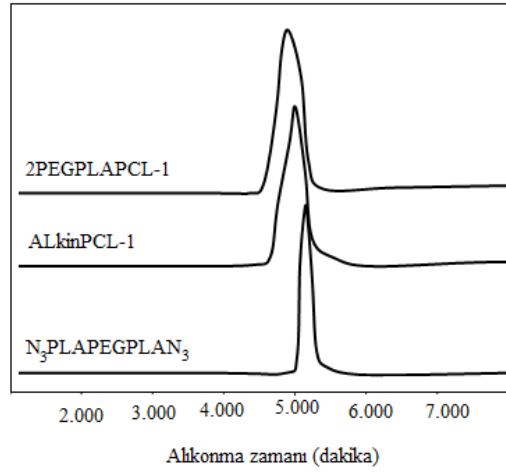
FTIR spektrumunda PLA'ya bağlı –OH piki 3458 cm⁻¹'de gelmiştir. Yapıya brom girdikten sonra PLA'ya bağlı 3458 cm⁻¹'de gelen –OH piki kaybolmuş ve 737 cm⁻¹'de -Br piki gözlemlenmiştir. Azitleme işleminden sonra PLA'ya bağlı 737 cm⁻¹'de gelen –Br piki kaybolmuş ve -N₃ 2110 cm⁻¹'de pik vermiştir. Bu spektral gözlem başarılı bir şekilde yapıya brom ve azit'in bağlandığını ispatlamaktadır.

6.7 PCL-b-PLA-b-PEG-b-PLA-b-PCL BLOK KOPOLİMERLERİN SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Poli(ε-kaprolakton-b-laktid-b-etilen glikol-b-laktid-b-ε-kaprolakton) blok kopolimerlerinin sentezi Bölüm 5.3.12'de açıklanmıştır. İki ucu azitlenmiş PLA-b-PEG-b-PLA ve farklı molekül ağırlıklarına sahip alkin-PCL'ler ile klik kimyası yöntemi ile 50 °C'de poli(ε-kaprolakton-b-laktid-b-etilen glikol-b-laktid-b-ε-kaprolakton) blok kopolimerleri elde edildi. Çizelge 6.14'de 2PEGPLAPCL-1 blok kopolimerin, Çizelge 6.15'de 2PEGPLAPCL-2 blok kopolimerin, Çizelge 6.16'da 2PEGPLAPCL-3 blok kopolimerin ve Çizelge 6.17'de 2PEGPLAPCL-4 blok kopolimerinin % dönüşümü, molekül kütlesi (M_n, M_w) ve PDI'ları verilmiştir. Sentezlenen blok kopolimerler ¹H-NMR, FT-IR ve GPC teknikleri kullanılarak karakterize edildi.

Çizelge 6.13 N₃-b-PLA-b-PEG-b-PLA-N₃, Alkin-PCL-1 ve 2PEGPLAPCL-1 blok kopolimerlerin sentezine ait veriler. [mPEG-b-PLA-N₃]:[Alkin-PCL-1]:[CuCl]:[PMDETA]=[1]:[1]:[1]:[1]

No	N ₃ -PLAPEGPLA-N ₃ (g)	AlkinPCL-1 (g)	Dönüşüm (wt, %)	M _{n,SEC} kDa	M _{w,SEC} kDa	PDI
N ₃ -PLAPEGPLA-N ₃	-	-	53.08	4.51	4.89	1.03
AlkinPCL-1	-	-	99.7	7.54	9.99	1.32
2PEGPLAPCL-1	0.50	0.89	81.08	9.63	12.37	1.28



Şekil 6.16 N₃-b-PLA-b-PEG-b-PLA-N₃, Alkin-PCL-1 ve PCL-1-b-PLA-b-PEG-PLA-b-PCL-1 blok kopolimerlerin GPC diyagramı.

Çizelge 6.14 N₃-b-PLA-b-PEG-b-PLA-N₃, Alkin-PCL-2 ve 2PEGPLAPCL-2 blok kopolimerlerin sentezine ait veriler. [mPEG-b-PLA-N₃]:[Alkin-PCL-2]:[CuCl]:[PMDETA]=[1]:[1]:[1]:[1]

No	N ₃ -PLAPEGPLA-N ₃ (g)	AlkinPCL-2 (g)	Dönüşüm (wt, %)	M _{n,SEC} kDa	M _{w,SEC} kDa	PDI
N ₃ -PLAPEGPLA-N ₃	-	-	53.08	4.51	4.89	1.03
AlkinPCL-2	-	-	99.8	17.90	24.72	1.38
2PEGPLAPCL-2	0.50	1.87	82.07	13.45	19.90	1.48

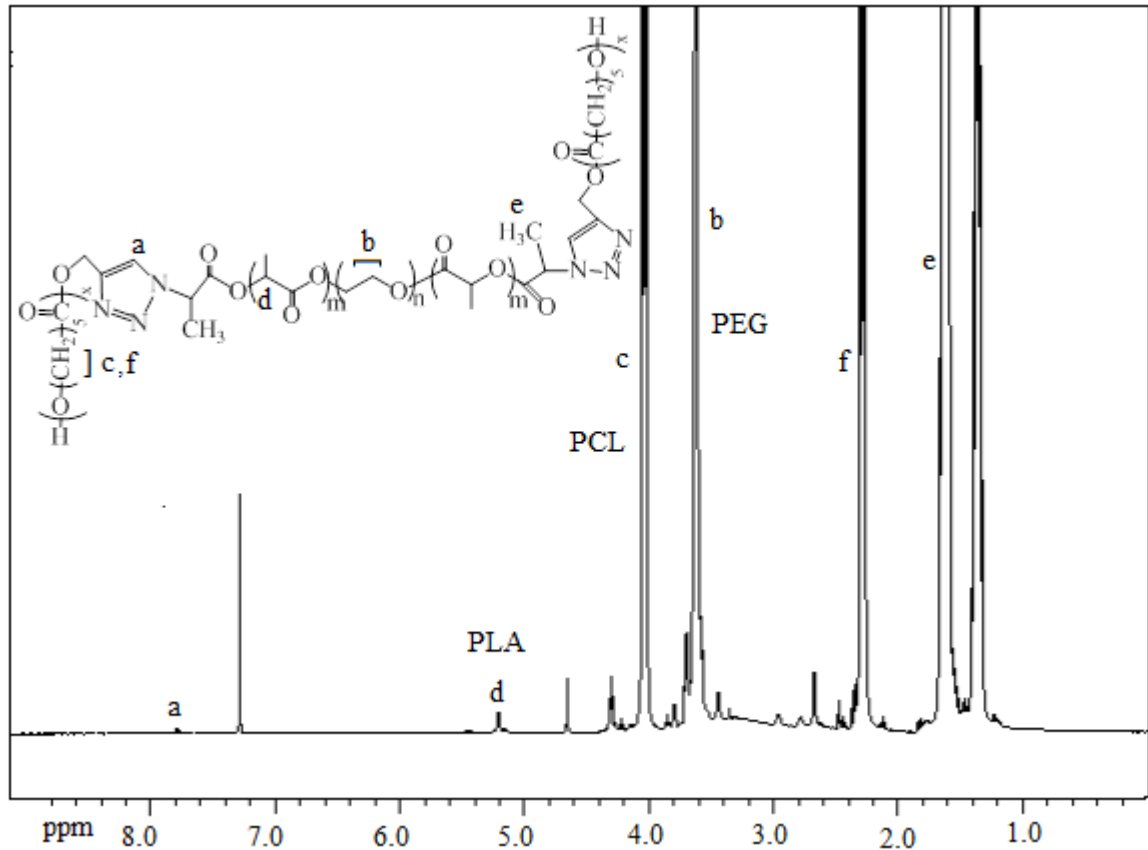
Çizelge 6.15 N₃-b-PLA-b-PEG-b-PLA-N₃, Alkin-PCL-3 ve 2PEGPLAPCL-3 blok kopolimerlerin sentezine ait veriler. [mPEG-b-PLA-N₃]:[Alkin-PCL-3]:[CuCl]:[PMDETA]=[1]:[1]:[1]:[1]

No	N ₃ -PLAPEGPLA-N ₃ (g)	AlkinPCL-3 (g)	Dönüşüm (wt, %)	M _{n,SEC} kDa	M _{w,SEC} kDa	PDI
N ₃ -PLAPEGPLA-N ₃	-	-	53.08	4.51	4.89	1.03
AlkinPCL-3	-	-	99.9	4.56	5.17	1.13
2PEGPLAPCL-3	0.50	0.48	85.04	5.20	6.30	1.21

Çizelge 6.16 N_3 -b-PLA-b-PEG-b-PLA- N_3 , Alkin-PCL-4 ve 2PEGPLAPCL-4 blok kopolimerlerin sentezine ait veriler. $[m\text{PEG-b-PLA-}N_3]:[\text{Alkin-PCL-4}]:[\text{CuCl}]:[\text{PMDETA}]=[1]:[1]:[1]:[1]$

No	N_3 -PLAPEGPLA- N_3	AlkinPCL-3	Dönüşüm	$M_{n,SEC}$	$M_{w,SEC}$	PDI
	(g)	(g)	(wt, %)	kDa	kDa	
N_3 -PLAPEGPLA- N_3	-	-	53.08	4.51	4.89	1.03
AlkinPCL-4	-	-	99.8	12.63	14.73	1.16
2PEGPLAPCL-4	0.50	1.32	89.12	14.21	16.37	1.15

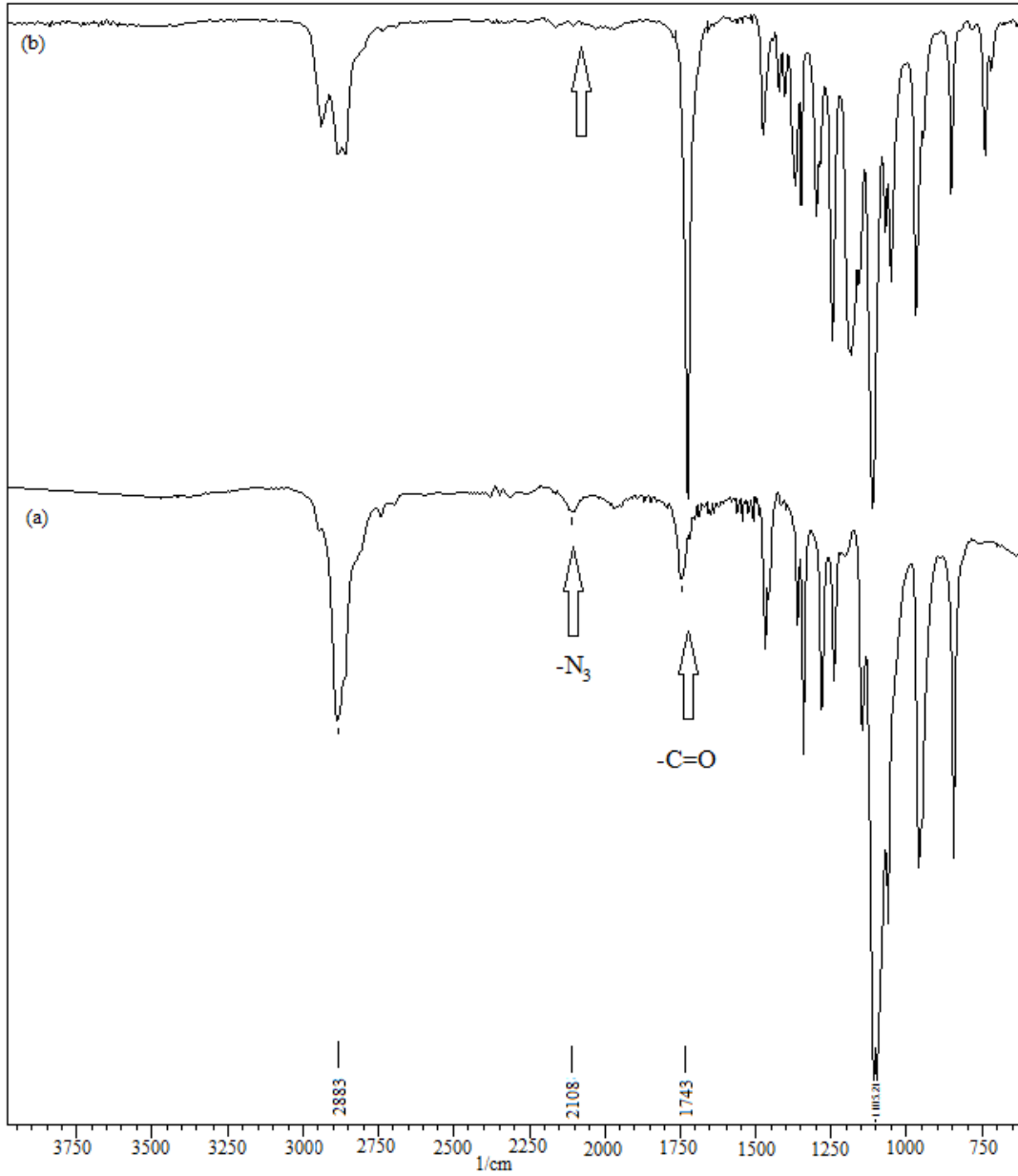
Şekil 6.17'deki PCL-1-b-PLA-PEG-b-PLA-b-PCL-1 blok kopolimerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna göre; Triazol grubunun aromatik -CH protonları 7.75-7.80 ppm de, PCL bloğunun O-CH₂-CH₂- protonları 4.01 ppm de, PEG bloğunun -O-CH₂CH₂ protonları 3.6 ppm de belirgin bir şekilde görülmektedir.



Şekil 6.17 PCL-1-b-PLA-PEG-b-PLA-b-PCL-1 blok kopolimerin $^1\text{H NMR}$ spektrumu.

Şekil 6.18 (a) 'daki N_3 -PLA-b-PEG-b-PLA- N_3 FT-IR spektrumuna göre alifatik -CH₂ grupları için 2883 cm⁻¹, -CH- N_3 grupları için 2110 cm⁻¹ göstermektedir. Şekil 6.18(b) 'deki kopolimerin FT-IR spektrumunda N_3 -PLA-b-PEG-b-PLA- N_3 blok kopolimerdeki - N_3

gruplarına ait 2110 cm^{-1} karakteristik pik kaybolmuştur. Alkin PCL-4 ait karakteristik -C=O grupları 1700 cm^{-1} de belirgin şekilde görülmektedir.



Şekil 6.18 (a) $\text{N}_3\text{-PLA-b-PEG-b-PLA-N}_3$ ve (b) $\text{PCL-4-b-PLA-PEG-b-PLA-b-PCL-4}$ 'ün FT-IR spektrumları.

Şekil 6.18'deki $\text{PCL-1-b-PLA-PEG-b-PLA-b-PCL-1}$ blok kopolimerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu göre 3,42 ppm de gelen -N_3 'ün bağlı olduğu karbondaki proton pikinin klik reaksiyonu gerçekleştikten sonra kaybolduğu, triazol grubunun aromatik -CH protonunun 8,1 ppm'de görülmektedir. Şekil 6.18'de $\text{N}_3\text{-PLA-b-PEG-b-PLA-N}_3$ ve (b) $\text{PCL-4-b-PLA-PEG-b-PLA-b-PCL-4}$ 'ün FT-IR spektrumlarına göre 2110 cm^{-1} 'deki -N_3 pikinin klik reaksiyonundan sonra

kaybolduğu C=O pikinin 1700 cm^{-1} 'de şiddetlendiği gözlemlendi. Elde edilen analiz sonuçlarına göre klik reaksiyonunun gerçekleştiğini göstermektedir.





BÖLÜM 7

SONUÇLAR

Bu tez çalışmasında, PEGPLA-N₃ (azit son uçlu PEG-b-PLA), N₃-PLAPEGPLA-N₃ (diazit iki uçlu PLA-b-PEG-b-PLA) ve farklı molekül ağırlıklarına sahip alkin uçlu PCL'ler ile klik kimyası yöntemi kullanılarak poli((etilen glikol) metil eter-b-laktid-b-ε-kaprolakton) (PEG-b-PLA-b-PCL) ve poli(ε-kaprolakton-b-laktid-b-(etilen glikol)-b-laktid-b-ε-kaprolakton) (PCL-b-PLA-b-PEG-b-PLA-b-PCL) blok kopolimerlerin sentezi gerçekleştirildi.

Poli((etilen glikol) metil eter) (mPEG) miktarlarda D,L laktid monomeri ile Sn(Oct)₂ varlığında halka açılma polimerizasyonu yöntemi kullanılarak mPEG-b-PLA diblok kopolimerler elde edildi. mPEG-b-PLA iki bloklu blok kopolimerin sentezi için mPEG miktarları sabit tutularak D,L laktid miktarları artırılmıştır. mPEG-b-PLA blok kopolimerlerinin molekül ağırlıkları, ilave edilen laktid miktarının artmasıyla 3900 Da ve 4460 Da (Mn) arasında değişmektedir. Eklenen D,L laktid miktarı arttıkça, oluşan iki bloklu mPEG-b-PLA kopolimerlerin molekül ağırlıklarında büyük değişiklikler olmadığı gözlemlendi. Elde edilen mPEG-b-PLA diblok kopolimerlerin % dönüşümleri ve GPC sonuçları çizelge 6.1'de verilmiştir. FTIR spektrumu şekil 6.2'de ve ¹HNMR spektrumu şekil 6.3'de verilmiştir. Elde edilen mPEG-b-PLA diblok kopolimerler 2-bromopropiyonil bromür ile reaksiyona sokularak mPEG-b-PLA-Br blok kopolimerler elde edildi. mPEG-b-PLA-Br blok kopolimerlerin sentezine ait veriler çizelge 6.2'de ¹HNMR spektrumu şekil 6.4'de ve FTIR spektrumu şekil 6.5'de verilmiştir. mPEG-b-PLA-Br blok kopolimerler NaN₃ varlığında nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonu ile azit uçlu mPEG-b-PLA-N₃ blok kopolimer elde edildi. mPEG-b-PLA-N₃ blok kopolimerlerin sentezine ait veriler çizelge 6.3'de, elementel analiz sonuçları çizelge 6.4'de, ¹HNMR spektrumu şekil 6.6'da ve FTIR spektrumu şekil 6.7'de verilmiştir.

ϵ -Kapolakton monomeri ayrı ayrı propargil alkol, propiolik asit, 3-Butyn-1-ol, 5- Hexynoic asit ile kalay (II) 2-etil hekzanoat katalizörlüğünde çözücüsüz ortamda halka açılma polimerizasyonu yöntemiyle Alkin-PCL-1, Alkin-PCL-2, Alkin-PCL-3, Alkin-PCL-4 polimerleri elde edildi. Alkin uçlu PCL'e ait sentez verileri çizelge 6.5'de verilmiştir. Alkin-PCL polimerlerinin GPC diyagramı şekil 6.8'de verilmiştir. Şekil 6.9'da Alkin-PCL-4, şekil 6.10'da Alkin-PCL-1 polimerlerinin ^1H NMR spektrumları, şekil 6.11'de Alkin-PCL-1 polimerlerinin FTIR spektrumu verilmiştir. ϵ -Kapolakton monomerine farklı alkin uçların bağlanmasıyla oluşan alkin uçlu PCL'un molekül ağırlığının değişiklik gösterdiği gözlemlendi. En yüksek molekül ağırlıklı alkin uçlu PCL'u propiolik asit ile sonra 5-heksinoik asit ile daha sonra propargil alkol en düşük molekül ağırlıklı alkin uçlu PCL'u ise 3-bütin-1-ol ile elde edildiği gözlemlendi.

Azit uçlu mPEG-b-PLA blok kopolimerler, (mPEGPLA-1- N_3 , mPEGPLA-2- N_3 , mPEGPLA-3- N_3 , mPEGPLA-4- N_3 , mPEGPLA-5- N_3) CuCl ve PMDETA varlığında ayrı ayrı Alkin-PCL-1, Alkin-PCL-2, Alkin-PCL-3, Alkin-PCL-4 polimerler ile klik reaksiyonu gerçekleştirildi. Elde edilen mPEG-b-PLA-b-PCL blok kopolimerlerin sentez sonuçları çizelge 6.6 çizelge 6.7 çizelge 6.8 çizelge 6.9'da verilmiştir. mPEGPLA-6- N_3 ve mPEGPLA-6PCL-4 blok kopolimerlerin FT-IR spektrumları şekil 6.12'de ve mPEGPLA-6PCL-4 blok kopolimerlerin ^1H NMR spektrumu şekil 6.13'de verilmiştir. FT-IR, ^1H -NMR ve GPC analizlerinden Alkin-PCL'lar ve mPEGPLA- N_3 'ler arasındaki klik tepkimesinin etkili ve başarılı olduğu anlaşılmaktadır.

Poli(etilen glikol) (PEG)'nin D,L laktid monomeri ile $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ varlığında halka açılma polimerizasyonu yöntemi kullanılarak PLA-b-PEG-b-PLA triblok kopolimerler elde edildi. Elde edilen PLA-b-PEG-b-PLA triblok kopolimerler 2-bromopropiyonil bromür ile reaksiyona sokularak Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br triblok kopolimerler elde edildi. Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br triblok kopolimerler NaN_3 varlığında nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonu ile azit uçlu N_3 -PLA-b-PEG-b-PLA- N_3 triblok kopolimer elde edildi. PLA-b-PEG-b-PLA, Br-PLA-b-PEG-b-PLA-Br ve N_3 -PLA-b-PEG-b-PLA- N_3 triblok kopolimerlerinin ^1H NMR spektrumu şekil 6.14 görülmektedir. N_3 -PLA-b-PEG-b-PLA- N_3 polimeri ve Alkin-PCL-1 Alkin-PCL-2 Alkin-PCL-3 Alkin-PCL-4 polimerleri ile klik reaksiyonu gerçekleştirildi. GPC, ^1H NMR ve FTIR analizlerinden klik tepkimesinin başarılı bir şekilde olduğu anlaşılmaktadır.

Sentezlenen blok kopolimerler biyobozunur ve toksik olmayan yapılarından dolayı insan vücudunda biyomedikal uygulamalarda kullanılabilirler. Sentezlenen polimerlerin düşük maliyetli olması polimerik malzemelerin sentezinde ekonomik hafiflemeler sağlayabilecektir. Blok kopolimerlerin özellikleri, oluştuğu monomerlerin homopolimerinin özelliklerinden oldukça farklı olabileceğinden, bu tür polimerlerin hazırlanma yöntemleri ilgi çekicidir.





KAYNAKLAR

- [1] **Tektemur E** (2011) Poli(Laktik Asit) Üretimine İşletme Parametrelerinin Etkisi. *Yüksek Lisans tezi*, Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı Ankara, 140 s.
- [2] **Greenwald D, Shumway S, Albear P and Gottlieb L** (1994) Mechanical Comparison of 10 Suture Materials Before and After in Vivo Incubation. *Journal of Surgical Research*, 56 (4): 372-377.
- [3] **Gonzalez R and Ramshaw B J** (2010) Comparison of tissue İntegration Between Polyester and Polypropylene Prostheses in the Preperitoneal Space. *World Journal of Gastroenterology*, 16 (7): 804-817.
- [4] **Astete C E and Sabliov C M** (2006) Synthesis and Characterization of PLGA Nanoparticles. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 17 (3): 247-289.
- [5] **González R, Fugate K, McClusky D A, Ritter M E, Lederman A B, Dillehay D R, Smith D C and Ramshaw B J** Relationship Between Tissue Ingrowth and Mesh Contraction. *World Journal of Surgery*, 29 (8): 1038-43, 2005.
- [6] **Henton D, Lunt J, Gruber P and Randall J** (2005) Polylactic Acid Technology. *Natural Fibers, Biopolymers, and Biocomposites*, Mohanty A K , Misra M, and Drzal LT (Ed.), CRC Press, New York 527-578.
- [7] **Üner İ ve Koçak E D** (2013) Poli(Laktik Asit)'İn Kullanım Alanları Ve Nano Lif Üretimdeki Uygulamaları. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 11 (22): 79-88.
- [8] **Hyon S-H, Jamshidi K and Ikada Y** (1997) Synthesis of Polylactides With Different Molecular Weights. *Biomaterials*, 18 (22): 1503-1508.
- [9] **Kulkarni R K, Pani K C, Neuman C and Leonard F** (1966) Polylactic Acid for Surgical Implants. *Arch Surgery*, 93 (5): 839-843.
- [10] **Jeong B, Bae Y H, Lee D S and Kim S W** (1997) Biodegradable Block Copolymers as Injectable Drug-Delivery Systems. *Nature*, 388 (6645): 860-862.
- [11] **Yang L, Wu X, Liu F, Duan Y and Li Su-Ming** (2009) Novel Biodegradable Polylactide/poly(ethylene glycol) Micelles Prepared by Direct Dissolution Method for Controlled Delivery of Anticancer Drugs. *Pharmaceutical Research*, 26 (10): 2332-2342.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [12] **Ahmed F and Discher D E** (2004) Self-Perforating Polymersomes of PEG-PLA and PEG-PCL: Hydrolysis-Triggered Controlled Release Vesicles. *Journal of Controlled Release*, 96 (1): 37-53.
- [13] **Ahmed F, Pakunlu R I, Brannan A, Bates F, Minko T and Discher D E** (2006) Biodegradable Polymersomes Loaded With Both Paclitaxel and Doxorubicin Permeate and Shrink Tumors, Inducing Apoptosis in Proportion to Accumulated Drug. *Journal of Controlled Release*, 116 (2): 150-158.
- [14] **Discher B M, Won Y Y, Ege D S, Lee J C, Bates F S, Discher D E and Hammer D A** (1999) Polymersomes: tough vesicles made from diblock copolymers. *Science*, 28 (5417): 1143-6.
- [15] **Wu X, Coumes F, Li S-M ve Darcos V** (2013) Modeling and Self-Assembly Behavior of PEG-PLA-PEG Triblock Copolymers in Aqueous Solution. *Nanoscale*, 5(19): 9010-9017.
- [16] **Guosen H, Pan J, Lwin M ve Venkatraman S S** (2007) ABA and BAB type Triblock Copolymers of PEG and PLA: A Comparative Study of Drug Release Properties and "Stealth" Particle Characteristics. *International Journal of Pharmaceutics* , 334(1-2): 48-55.
- [17] **Hein C D, Liu X-M and Wang D** (2008) Click Chemistry, a Powerful Tool for Pharmaceutical Sciences. *Pharmaceutical Research*, 25 (10): 2216–2230.
- [18] **Moses J E ve Moorhouse A D** (2007) The Growing Applications of Click Chemistry. *Chemical Society Reviews*, 36 (8): 1249-1262.
- [19] **Parrish B, Breitenkamp R B and Emrick T** (2005) PEG- and Peptide-Grafted Aliphatic Polyesters by Click Chemistry. *Journal of the American Chemical Society* , 127 (20): 7404-7410.
- [20] **Meyvacı E ve Öztürk T** (2017) Synthesis And Characterization Poly(Ecaprolactone-B-Ethylene Glycol-b-e-Caprolactone) ABA Type Block Copolymers via “Click” Chemistry and Ring-Opening Polymerization. *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 54 (9): 1-7.
- [21] **J Lun** (1998) Large-Scale Production, Properties and Commercial Applications of Polylactic Acid Polymers. *Polymer Degradation and Stability*, 59(1-3): 145-152.
- [22] **J M Polak and A E Bishop** (2006) Stem Cells and Tissue Engineering: Past, Present, and Future. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1068 (1): 352-66.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [23] **Kukut S Manolya** (2012) Design and Synthesis Of Complex Biomacromolecules and Their Use İn Various Applications. *Doktora Tezi*, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, 135 s.
- [24] **Vert M, Doi Y, Hellwich K-H, Hess M, Hodge P, Kubisa P, Rinaudo M and Schué F** (2012) Terminology For Biorelated Polymers and Applications (IUPAC Recommendations 2012). *Pure and Applied Chemistry*, 84 (2): 377–410.
- [25] **Doğan Kemaloğlu Ş** (2014) Biyomalzeme Olarak Kullanılabilecek Poli(laktik asit)/Poliüretan Polimer Karışımları. *Doktora Tezi*, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Kocaeli, 218 s.
- [26] **A Steinbuchel** (Ed) (2003) *Biopolymers: General Aspects and Special Applications*. 10st edition, cilt10, Wiley-Blackwell, ISBN: 978-3527302291: Wiley-Blackwell, Germany, 526 pp/s.
- [27] **Gao Y, Zhang Z, Chen L, Gu W and Li Y** (2009) Chitosan N-Betainates/DNA Self-Assembly Nanoparticles For Gene Delivery: In Vitro Uptake and Transfection Efficiency. *International Journal of Pharmaceutics*, 371(1-2): 156-162.
- [28] **Hamamcı B, Çiftci M ve Aktaş T** (2018) Yeşil Kompozitlerde Biyopolimerlerin Kullanımının Önemi. *Karadeniz Fen Bilimleri Dergisi*, 8(1): 12-24.
- [29] **M Saçak** (2005) *Polimer Teknolojisi*. 1. Baskı, ISBN: 9758895823, Gazi Kitabevi, Ankara, 431 s.
- [30] **Tuğlu T** (2013) Enzimatik Polikaprolakton-Polietilenglikol Kopolimerizasyonu ve Reaksiyon Parametrelerinin Etkisinin İncelenmesi. *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, İstanbul, 77s.
- [31] **Dubois P, Coulembier O and Raquez J** (Ed.) (2009) *Handbook of Ring-Opening Polymerization*. ISBN: 9783527319534, John Wiley & Sons, Weinheim, 425 pp/s.
- [32] **Scholz Carmen and Gross Richard A** (Ed.) (2000) *Polymers From Renewable Resources: Biopolyesters and Biocatalysis*. 1 st edition, ISBN: 0841236461, American Chemical Society, 368 pp/s.
- [33] **Mecerreyes D, Jérôme R and Dubois P** (1999) Novel Macromolecular Architectures Based on Aliphatic Polyesters: Relevance of the “Coordination-Insertion” Ring-Opening Polymerization. *Advances in Polymer Science*, 147: 1-59.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [34] **Baysak E** (2013) A Versatile Route For The Synthesis Of Functional Polycarbonates Having O-Nitrobenzyl And Allyl Groups. *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Polimer Bilim ve Teknolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, 87 s.
- [35] **Schwach G, Coudane J, Engel R and Vert M** (1997) More About the Polymerization of Lactides in the. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 35 (16) 3431-3440.
- [36] **Middleton J and Arthur J** (2000) Synthetic Biodegradable Polymers as Orthopedic Devices. *Polymers Inc.*, 21: 2335-2346.
- [37] **Kricheldorf H R** (2001) Syntheses and Application of Polylactides. *Chemosphere*; 43 (1): 49-54
- [38] **H R Kricheldorf I, Kreiser-Saunders and A Stricker** (2000) Polylactones 48. SnOct2-Initiated Polymerizations of Lactide: A Mechanistic Study. *Macromolecules*, 33 (3): 702-709.
- [39] **Torğut G** (2013) Halka Açılma Polimerizasyonu ile Amfifilik Karakterli Lineer AB Tipi Blok Kopolimerlerinden ATRP Yöntemiyle ABC Tipi Blok Kopolimerlerin Sentezi ve Karakterizasyonu. *Doktora Tezi*, Fırat Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ, 207 s.
- [40] **Bero M, Czapla B, Dobrzynski P and Janeczek H** (1999) Copolymerization of Glycolide and ϵ -Caprolactone, 2. Random copolymerization in the Presence of Tin Octoate. *Macromolecular Chemistry and Physics* , 200 (4): 911-916.
- [41] **Kricheldorf H R, Berl M and Scharnagl N** (1988) Poly(lactones). 9. Polymerization Mechanism of Metal Alkoxide Initiated Polymerizations of Lactide and Various Lactones. *Macromolecules* 21 (2): 286-293.
- [42] **Quirk R and Lee B** (1992) Experimental Criteria for Living Polymerizations. *Polymer International*, 27 (4): 359-367.
- [43] **Kowalski A, Duda A and Penczek S** (1998) Polymerization of l,l-Lactide Initiated by Aluminum Isopropoxide Trimer or Tetramer. *Macromolecules*, 31(7): 2114-2122.
- [44] **Schwach G, Coudane J, Engel R and Vert M** (1998) Ring Opening Polymerization of D,L-Lactide in the Presence of Zinc Metal and Zinc Lactate. *Polymer International*, 46 (3): 77-182.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [45] **Nederberg F, Connor E F, Möller M, Glauser T and Hedrick J L** (2001) New Paradigms for Organic Catalysts: The First Organocatalytic Living Polymerization. *Angewandte Chemie International Edition*, 40 (14): 2712-2715,.
- [46] **Suriano F, Coulembier O, Hedrick J L and Dubois P** (2011) Functionalized Cyclic Carbonates: From Synthesis and Metal-Free Catalyzed Ring-Opening Polymerization To Applications. *Polymer Chemistry*, (2): 528-533.
- [47] **Rokicki G** (2000) Aliphatic Cyclic Carbonates and Spiroorthocarbonates as Monomers. *Progress in Polymer Science*, 25 (2): 259-342,.
- [48] **Sanders D P, Fukushima K, Coady D J, Nelson A, Fujiwara M, Yasumoto M and Hedrick J L** (2010) A Simple and Efficient Synthesis of Functionalized Cyclic Carbonate Monomers Using a Versatile Pentafluorophenyl Ester Intermediate. *Journal of the American Chemical Society*, 132 (42): 14724-14726.
- [49] **Pratt R C, Nederberg F, Waymouth R M and Hedrick J L** (2008) Tagging Alcohols With Cyclic Carbonate: A Versatile Equivalent of (Meth)Acrylate For Ring-Opening Polymerization. *Chemical Communications*, 1 (1): 114-116.
- [50] **Suriano F, Coulembier O, Hedrick J L and Dubois P** (2011) Functionalized Cyclic Carbonates: From Synthesis and Metal-Free Catalyzed Ring-Opening Polymerization to Applications. *Polymer Chemistry*, 2 (3): 528-533.
- [51] **Williams C K** (2007) Synthesis of Functionalized Biodegradable Polyesters. *Chemical Society Reviews*, 36 (10): 1573-1580.
- [52] **Kiesewetter M K, Shin E J, Hedrick J L and Waymouth R M** (2010), Organocatalysis: Opportunities and Challenges for Polymer Synthesis. *Macromolecules*, 43 (5): 2093-2107.
- [53] **Dove A P, Pratt R C, Lohmeijer B G G, Waymouth R M and Hedrick J L** (2005) Thiourea-Based Bifunctional Organocatalysis: Supramolecular Recognition for Living Polymerization. *Journal of the American Chemical Society*, cilt 127 (40): 13798-13799.
- [54] **KOLB H C, FINN M G and Sharpless K B** (2001) Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angewandte Chemie International Edition Chemie*, 40 (11): 2004-2021.
- [55] **Thomas A W and Dove A P** (2016) Postpolymerization Modifications of Alkene-Functional Polycarbonates for the Development of Advanced Materials Biomaterials. *Macromolecular Bioscience*, 16 (12): 1762-1775.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [56] **SAVAŞ B** (2015) Triazol Halkası İhtiva Eden Makromonomerlerin Sentezi ve Graft Kopolimerizasyonu. *Doktora Tezi*, Kafkas Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Kars, 180 s.
- [57] **Demirel E** (2015) Polyurethane Modifications Via Double Click Reactions, Graduate School of Science Engineering and TechnologyY. *Yüksek Lisans Tezi*, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, 119 s
- [58] **Halay E** (2014) 1,4-Disüstitüe-1,2,3-Triazol Halkası İçeren Pürin Ve Pirimidin Esaslı Yeni Nükleozitlerin Klik Reaksiyonu Yoluyla Sentezi. *Doktora Tezi*, Celal Bayar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Manisa, 204s.
- [59] **Finn M G and Fokin V V** (2010) Click chemistry: function follows form. *Chemical Society Reviews*, 39 (4): 1231-1232.
- [60] **Ün İ** (2012) Adamantan Türevi Siklofosfazen Bileşiklerinin Süstitüsyon ve “Click” Reaksiyonları İle Sentezi. *Doktora tezi*, Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Gebze, 170 s.
- [61] **Rostovtsev V V, Green L G, Fokin V V and Sharpless K B** (2002) A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, 41 (14): 2596-2599.
- [62] **Wu P, Feldman A K, Nugent A K., Hawker C J, Scheel A, Voit B, Pyun J, Fréchet J M J, Sharpless B K and Fokin V V** (2004) Efficiency And Fidelity in A Click-Chemistry Route to Triazole Dendrimers By The Copper(I)-Catalyzed Ligation of Azides and Alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, 43(30): 3928-32.
- [63] **Helms B, Mynar J I, Hawker C J and Fréchet J M** (2004) Dendronized linear polymers via "click chemistry". *Journal of the American Chemical Society*, 126 (46): 15020-1502.
- [64] **Link J A, Vink M K and Tirrell D A** (2004) Presentation and Detection of Azide Functionality in Bacterial Cell Surface Proteins. *Journal of the American Chemical Society*, 126 (34): 10598-10602.
- [65] **Tornøe C W, Christensen C and Meldal M** (2002) Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides. *The Journal of Organic Chemistry*, 67 (9): 3057-3064.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [66] **Lodge T P** (2009) A Virtual Issue of Macromolecules: “Click Chemistry in Macromolecular Science”. *Macromolecules*, 42 (12): 3827-3829.
- [67] **Huisgen R** (1963) 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angewandte Chemie International Edition*, 2 (10): 565-598.
- [68] **Koga H, Azetsu A, Tokunaga E, Saito T, Isogai A and Kitaoka T** (2012) Topological loading of Cu(i) catalysts onto crystalline cellulose nanofibrils for the Huisgen click reaction. *Journal of Materials Chemistry*, 22 (12): 5538-5542.
- [69] **Pachón L D, Maarseveen J H V and Rothenberg G** (2005) Click Chemistry: Copper Clusters Catalyse the Cycloaddition of Azides with Terminal Alkynes. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 347 (6): 811-815.
- [70] **AÇIK G** (2019) Klorlanmış Polipropilenin Click Kimyasıyla Modifikasyonu. *Doktora Tezi*, Yalova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Polimer Mühendisliği Anabilim Dalı, Yalova, 114s.
- [71] **Zhang L, Chen X, Xue P, Sun H H Y, Williams I D, Sharpless K B, Fokin V V and Jia G** (2005) Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides. *Journal of the American Chemical Society*, 127 (46): 15998-15999.
- [72] **Chowdhury C, Mandal S B and Achari B** (2005) Palladium–Copper Catalysed Heteroannulation of Acetylenic Compounds: an Expedient Synthesis of Isoindoline Fused With Triazoles. *Tetrahedron Letters*, 49 (49): 8531-8534.
- [73] **Golas P L, Tsarevsky N V, Sumerlin B S and Matyjaszewski K** (2006) Catalyst Performance in “Click” Coupling Reactions of Polymers Prepared by ATRP: Ligand and Metal Effects. *Macromolecules*, 39 (19): 6451-6457.
- [74] **Partyka D V, Updegraff J B, Zeller M, Hunter A D and Gray T G** (2007) Carbon–Gold Bond Formation through [3 + 2] Cycloaddition Reactions of Gold(I) Azides and Terminal Alkynes. *Organometallics*, 26 (1): 183-186.
- [75] **Saha B, Sharma S, Sawant D and Kundu B** (2007) Cu–FeCl₃-Mediated One-Pot Multicomponent Reaction Leading to N-Aryl and N-Alkyl triazoles in Water. *ChemInform*, 38 (43): 1591-1594.
- [76] **Ghorai M K, Das K, Kumar A and Das A** (2006) A Convenient Synthetic Route to 2-Aryl-N-Tosylazetidines and Their ZnX₂ (X = I, Otf) Mediated Regioselective Nucleophilic Ring Opening Reactions: Synthesis of Γ -Iodoamines and Tetrahydropyrimidines. *Tetrahedron Letters*, 47 (30): 5393-5397.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [77] **Kolb H C and Sharpless K** (2003) The Growing Impact of Click Chemistry on Drug Discovery. *Drug Discovery Today*, 8 (24): 1128-1137.
- [78] **Kolb H C, Finn M G and Sharpless K B** (2001) Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 40 (11): 2004-2021.
- [79] **T. Posner** (1905) Beiträge zur Kenntniss der ungesättigten Verbindungen. II. Ueber die Addition von Mercaptanen an Ungesättigte Kohlenwasserstoffe. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 38 (1): 646-657.
- [80] **Walling C, Kharasch M S and Mayo F R** (1939) The Peroxide Effect in the Addition of Reagents to Unsaturated Substances. XXII. The Addition of Hydrogen Bromide to Trimethylethylene, Styrene, Crotonic Acid, and Ethyl Crotonate. *Journal of the American Chemical Society*, 61 (10): 2693-2696.
- [81] **Van Der Ende A, Croce T, Hamilton S, Sathiyakumar V and Harth E** (2009) Tailored Polyester Nanoparticles: Post-Modification With Dendritic Transporter and Targeting Units Via Reductive Amination And Thiol-Ene Chemistry. *Soft Matter*, 5 (7): 1417-1425.
- [82] **Chen G, Amajjahe S and Stenzel M H** (2009) Synthesis of Thiol-Linked Neoglycopolymers and Thermo-Responsive Glycomicelles as Potential Drug Carrier. *Chemical Communications*, 10 (10): 1198-200.
- [83] **Brummelhuis N T, Diehl C and Schlaad H** (2008) Thiol-Ene Modification of 1,2-Polybutadiene Using UV Light or Sunlight. *Macromolecules*, 41 (24): 9946-9947.
- [84] **Boyer C, Granville A, Davis T P and Bulmus V** (2009) Modification of RAFT Polymers via Thiol-Ene Reactions: A General Route to Functional Polymers and New Architectures, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 47 (15): 3773-3794.
- [85] **Connal L A, Kinnane C R, Zelikin A N and Caruso F** (2009) Stabilization and Functionalization of Polymer Multilayers and Capsules via Thiol-Ene Click Chemistry. *Chemistry of Materials*, 21 (4): 576-578.
- [86] **Goldmann A S, Walther A, Nebhani L, Joso R, Ernst D, Loos K, Barner-Kowollik C, Barner L and Müller A H E** (2009) Surface Modification of Poly(divinylbenzene) Microspheres via Thiol-Ene Chemistry and Alkyne-Azide Click Reactions. *Macromolecules*, 42 (11): 3707-3714.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [87] **Chan J W, Yu B., Hoyle C E and Lowe A B** (2008) Convergent ,Synthesis of 3-Arm Star Polymers From RAFT-Prepared Poly(N,N-Diethylacrylamide) via a Thiol-Ene Click Reaction. *Chemical Communications*, 40 (40): 4959-4961.
- [88] **K. L. Killops, L. M. Campos and C. J. Hawker**, Robust, Efficient, and Orthogonal Synthesis of Dendrimers via Thiol-ene “Click” Chemistry. *Journal of the American Chemical Society*, cilt 130, no. 15, pp. 5062-5064, 2008.
- [89] **M. Fiore, A. Marra and A. Dondoni** (2009) Photoinduced Thiol–Ene Coupling as a Click Ligation Tool for Thiodisaccharide Synthesis. *The Journal of Organic Chemistry*, 74 (11): 4422-4425.
- [90] **Corey E J** (2002) Catalytic Enantioselective Diels–Alder Reactions: Methods, Mechanistic Fundamentals, Pathways, and Applications. *Angewandte International Edition Chemie*, 41 (10): 1650-1667.
- [91] **Becer R, Richard H and Schubert U S** (2009) Click Chemistry beyond Metal-Catalyzed Cycloaddition. *Angewandte Chemie International Edition*, 48 (27) 4900-4908.
- [92] **Diels O and Alder K** (1928) Synthesen in der Hydroaromatischen Reihe. *Justus Liebig's Annalen der Chemie*, 460 (1): 98-122.
- [93] **Holmes H L, Husband R M, Lee C C and Kawulka P** (1948) Isomerism in the Diels—Alder Reaction. *Journal of the American Chemical Society* ,70 (1): 141-142.
- [94] **Tasdelen M A** (2011) Diels–Alder “Click” Reactions: Recent Applications in Polymer and Material Science. *Polymer Chemistry*, 2 (10): 2133-2145.
- [95] **Kharb R, Sharma P C and Yar M S** (2011) Pharmacological Significance of Triazole Scaffold, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 26 (1): 1-21.
- [96] **Grande C D, Tria M C, Jiang G, Ponnappati R, Park Y, Zuluaga F and Advincula R** (2011) Grafting of Polymers From Electrodeposited Macro-RAFT Initiators on Conducting Surfaces. *Reactive and Functional Polymers*, 71 (9): 938-942.
- [97] **Hsu S-H, Chen C-W, Hung K-C, Tsai Y-C and Li S** (2016) Thermo-Responsive Polyurethane Hydrogels Based on Poly(ϵ -caprolactone) Diol and Amphiphilic Polylactide-Poly(Ethylene Glycol) Block Copolymers. *Polymers* , 8 (7): 252.
- [98] **Hazer B** (2015) Simple Synthesis of Amphiphilic Poly(3-Hydroxy Alkanoate)S Withpendant Hydroxyl and Carboxylic Groups via Thiol-Ene Photo Clickreactions. *Polymer Degradation and Stability*, 119: 159-166.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [99] Sangkharak K and Prasertsan P (2013) The Production of Polyhydroxyalkanoate by *Bacillus Licheniformis* Using Sequential Mutagenesis and Optimization. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 18 (2): 272-279.
- [100] Vu D H, Åkesson D, Taherzadeh M J and Ferreira J A (2020) Recycling Strategies for Polyhydroxyalkanoate-Based Waste Materials: An Overview. *Bioresource Technology*, 298: 122393.
- [101] Raza Z A, Noor S and Khalil S (2018) Recent Developments in the Synthesis Of poly(Hydroxybutyrate) Based Biocomposites. *Biotechnology Progress*, 35 (5): 2855.
- [102] Arslan H, Hazer B ve Yeşilyurt N (2008) Brush Type Copolymers of Poly(3-hydroxybutyrate) and Poly(3-hydroxyoctanoate) with Same Vinyl Monomers via “Grafting From” Technique by Using Atom Transfer Radical Polymerization Method. *Macromolecular Symposia*, 269 (1): 23-33.
- [103] Macit H, Hazer B, Arslan H ve Noda I (2009) The Synthesis of PHA-g-(PTHF-b-PMMA) Multiblock/Graft Copolymers by Combination of Cationic and Radical Polymerization. *Journal of Applied Polymer Science*, 111(5): 2308-2317.
- [104] Toraman T ve Hazer B (2014) Synthesis and Characterization of the Novel Thermoresponsive Conjugates Based on Poly(3-hydroxy alkanoates). *Journal of Polymers and the Environment* , 22 (2): 159-166.
- [105] Jérôme C and Lecomte P (2008) Recent advances in the synthesis of aliphatic polyesters by ring-opening polymerization. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60 (9): 1056-1076.
- [106] Spassky N, Simic V, Hubert-Pfalzgraf L G and Montaudo M S (1998) Synthesis of Aliphatic Polyesters by Controlled Ring-Opening Polymerization of Cyclic Esters. Characterization, Properties, Transesterification Reactions. *Macromolecular Symposia*, 128 (1): 39-51.
- [107] Yılmazok Umut (2008) Poliester Kumaşlarda Ardışık Uygulanan Farklı Haslık Testlerinin Renk Değerleri Üzerindeki Etkisinin Araştırılması. *Yüksek Lisans Tezi*, Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tekstil Mühendisliği Anabilim Dalı, Bursa, 2008.
- [108] Chasin M and Langer R (1990) Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Volume 45, Marcel Dekker, Inc., New York, 121-161s.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [109] **Hutanu D, Frishberg M D, Guo L and Darie C C** (2014) Recent Applications of Polyethylene Glycols (PEGs) and PEG Derivatives. *Modern Chemistry & Applications*, 2 (2): doi: 10.4172/2329-6798.1000132.
- [110] **Sheftel V O** (Ed.) (2000) *Polymers. Indirect Food Additives and Polymers: Migration and Toxicology*. 1st edition, ISBN 978-156-67-0499-1, CRC Press, 1114-1116.
- [111] **Kukula H, Schlaad H, Antonietti M and Förster S** (2002) The formation of polymer vesicles or “Peptosomes” by polybutadiene-block-poly(L-glutamate)s in dilute aqueous solution. *Journal of the American Chemical Society*, 124 (8): 1658-1663.
- [112] **Harris J M** (Ed.) (1992) Introduction to Biotechnical and Biomedical Applications of Poly(ethylene glycol). *Poly(ethylene glycol) chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications*. 1st Edition, 978-148-99-0705-9, Plenum Press: New York, e-book, 1-14.
- [113] **Chung C W, Kim H W, Kim Y B and Rhee Y H** (2003) Poly(ethylene glycol)-grafted poly(3-hydroxyundecenoate) networks for enhanced blood compatibility. *International Journal of Biological Macromolecules*, 32 (1-2): 17-22.
- [114] **Bailey F E and Koleske J V** (1976) *Poly(Ethylene Oxide)*. ISBN: 978-012-07-3250-0, Academic Press, New York, 173 pp/s.
- [115] **Bailey F E and Koleske J V** (Eds.) (1991) *Alkylene Oxides and Their Polymers*. ISBN: 082-478-384-0, CRC Press, New York, 272 pp/s.
- [116] **Józefczak A, Hornowski T, Skumiel A, Závıřová V, Koneracká M, Tomařoviřová N, Timko M, Kopřanský P and Kelani H N** (2012) Effect of the Molecular Weight of Poly(ethylene glycol) on the Properties of Biocompatible Magnetic Fluids. *International Journal of Thermophysics*, 33 (4): 640-652.
- [117] **Dust M J, Fang Z H and Harris J M** (1990) Proton NMR characterization of poly(ethylene glycols) and derivatives. *Macromolecules*, 23 (16), 3742-3746.
- [118] **Förster S and Antonietti M** (1998) Amphiphilic Block Copolymers in Structure-Controlled Nanomaterial Hybrids. *Advanced Materials*, 10 (3): 195-217.
- [119] **Hazer B, Lenz R W, Çakmaklı B, Borcaklı M and Koçer H** (1999) Preparation of poly(ethylene glycol) grafted poly(3-hydroxyalkanoate)s. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 200 (8): 1903-1907.
- [120] **Balcı M, Allı A, Hazer B, Guven O, Cavicchi K and Cakmak M** (2010) Synthesis and characterization of novel comb-type amphiphilic graft copolymers containing polypropylene and polyethylene glycol. *Polymer Bulletin*, 64 (7): 691-705.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [121] **Winger M, Vries A H and Gunsteren W F** (2009) Force-field dependence of the conformational properties of α,ω -dimethoxypolyethylene glycol. *Molecular Physics*, 107 (13): 1313-1321.
- [122] **Rameez S, Alostta H and Palmer A F** (2008) Biocompatible and biodegradable polymersome encapsulated hemoglobin: a potential oxygen carrier. *Bioconjugate Chemistry*, 19 (5): 1025-1032.
- [123] **Erdemli Ö, Usanmaz A, Keskin D and Tezcaner A** (2014) Characteristics and release profiles of MPEG-PCL-MPEG microspheres containing immunoglobulin G. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 117: 487-496.
- [124] **Cuong N V, Jiang J L, Li Y. L, Chen J R, Jwo S C and Hsieh M F** (2011) Doxorubicin- Loaded PEG-PCL-PEG Micelle Using Xenograft Model of Nude Mice: Effect of Multiple Administration of Micelle on the Suppression of Human Breast Cancer. *Cancers*, 3 (1): 61-78.
- [125] **Zheng D, Li X, Xu H, Lu X, Hu Y and Fan W** (2009) Study on docetaxel-loaded nanoparticles with high antitumor efficacy against malignant melanoma. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 41 (7): 578-587.
- [126] **Wei X, Gong C, Shi S, Fu S, Men K, Zeng S, Zheng X, Gou M, Chen L, Qiu L and Qian Z** (2009) Self-assembled honokiol-loaded micelles based on poly(ϵ -caprolactone)- poly(ethylene glycol)-poly(ϵ -caprolactone) copolymer. *International Journal of Pharmaceutics*, 369 (1-2): 170-175.
- [127] **Chandel A K S, Kumar C U and Jewrajka S K** (2016) Effect of Polyethylene Glycol on Properties and Drug Encapsulation-Release Performance of Biodegradable/Cytocompatible Agarose-Polyethylene Glycol-Polycaprolactone Amphiphilic Co-Network Gels. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 8 (5): 3182-3192.
- [128] **Bogdanov B, Vidts A, Van Der Buicke A, Verbeeck R and Schacht E** (1998) Synthesis and thermal properties of poly(ethylene glycol)-poly(ϵ -caprolactone) copolymers. *Polymer*, 39 (8-9): 1631-1636.
- [129] **Gilding D K and Reed A M** (1979) Biodegradable polymers for use in surgery-polyglycolic/poly(lactic acid) homo- and copolymers: 1. *Polymer*, 20 (12): 1459-1464.
- [130] **H. Younes and D. Cohn** (1987) Morphological study of biodegradable PEO/PLA block copolymers. *Journal of Biomedical Materials Research*, 21 (11): 1301-16.
- [131] **Gogolewski S and Pennings A J** (1983) Resorbable Materials of Poly(L-Lactide). *Polymer Science*, 261: 477-484.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [132] Gogolewski S and Pennings A J (1982) Biodegradable Materials of Polylactides, 4. Porous Biomedical Materials Based on Mixtures of Polylactides and Polyurethanes. *Die Makromolekulare Chemie, Rapid Communications*, 3 (12): 839-845.
- [133] Chawla A S and Chang T M S (1985) In-Vivo Degradation of Poly(Lactic Acid) of Different Molecular Weights. *Biomaterials, Medical Devices, and Artificial Organs*, 13: 3-4.
- [134] Pistner H, Bendix D R, Mühling J and Reuther J F (1993) Poly(L-lactide): a Long-Term Degradation Study In Vivo. Part III. Analytical Characterization. *Biomaterials*, 14 (4): 291-298.
- [135] Kulkarni R K, Moore E G, Hegyeli A F and Leonard F (1971) Biodegradable Poly(lactic Acid) Polymers. *Journal of Biomedical Materials Research*, 5 (3): 169-181.
- [136] Reed A M and Gilding D K (1981) Biodegradable Polymers For Use in Surgery-Poly(Glycolic)/Poly(lactic Acid) Homo And Copolymers: 2. in Vitro Degradation. *Polymer*, 22 (4): 494-498.
- [137] Shen L, Haufe J and Patel M K (2009) Product Overview and Market Projection of Emerging Bio-Based Plastics. Final Report, *Universiteit Utrecht*, Utrecht, 227 pp/s.
- [138] Guarino V, Causa F, Taddei P, Foggia M, Ciapetti G, Martini D, Fagnano C, Baldini N and Ambrosio L (2008) Polylactic acid fibre-reinforced polycaprolactone scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 29: 3662-3670.
- [139] Cohen-Sela E, Chorny M, Koroukhov N, Danenberg H D and Golomb G (2009) A new double emulsion solvent diffusion technique for encapsulating hydrophilic molecules in PLGA nanoparticles. *J Control Release*, 133 (2): 90-95.
- [140] Xu F, Zhang B and Luo Y (2014) Thermosensitive P(NIPAM-co-AM)-b-PLA block copolymer micelles for applications in intracellular drug delivery. *J Drug Deliv Sci Tec*, 24 (2): 136-142.
- [141] Taşkın E, Hazer B, Beşirli N and Çavuş G (2012) Synthesis Of Some Novel Blends of Polylactide With Polylactide-b-Poly(ethylene glycol) Block Copolymers. *Journal of Macromolecular Science, Part A. Pure and Applied Chemistry*, 49 (2): 164-170.
- [142] Li F, Li S, Ghzaoui A, Nouailhas H and Zhuo R (2007) Synthesis and Gelation Properties of PEG-PLA-PEG Triblock Copolymers Obtained by Coupling Monohydroxylated PEG-PLA with Adipoyl Chloride. *Langmuir*, 23 (5): 2778-2783.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [143] **Sasatsu M, Onishi H and Machida Y** (2005) Preparation of a PLA-PEG Block Copolymer Using A PLA Derivative With a Formyl Terminal Group And Its Application to Nanoparticulate Formulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 294 (1-2): 233-245.
- [144] **Asadi H, Rostamizadeh K, Salari D and Hamidi M** (2011) Preparation of Biodegradable Nanoparticles of Tri-Block PLA-PEG-PLA Copolymer and Determination Of Factors Controlling The Particle Size Using Artificial Neural Network. *Journal of Microencapsulation*, 28 (5): 406-416.
- [145] **Murariu Mand Dubois P** (2016) PLA Composites: From Production to Properties. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 15 (107): 17-46.
- [146] **Iroh J O** (1999) *Poly-ε-caprolactone*. *Polymer Data Handbook*, Mark J E (Ed.), 2nd edition, ISBN: 978-019-51-8101-2, Oxford University Press, 361-362.
- [147] **Woodruff M A and Hutmacher DW** (2010) The Return of a Forgotten Polymer- Polycaprolactone in the 21st Century. *Progress in Polymer Science*, 35 (10): 1217-1256.
- [148] **Sinha V R, Bansal K, Kaushik R, Kumria R and Trehan A** (2004) Polycaprolactone microspheres and nanospheres: an overview. *International Journal of Pharmaceutics*, 278 (1): 1-23.
- [149] **Pachence J M and Kohn J** (2000) Biodegradable polymers. *Principles of Tissue Engineering*, Lanza R P, Langer R and Vacanti J (Ed.), 2nd edition, ISBN: 978-012- 43-6630-5, Academic Press, 263-274.
- [150] **J. R. Koleske** (1978) Blend containing poly(ε-caprolactone) and related polymers. *In Polymer Blends*, by Paul D R and Newman S (Ed), Academic Press, New York, 369-338.
- [151] **Bikiaris D N, Papageorgiou G Z, Achilias D S, Pavlidou E and Stergiou A** (2007) Miscibility and Enzymatic Degradation Studies of Poly(ε-Caprolactone)/Poly(Propylene Succinate) Blends. *European Polymer Journal*, 43 (6): 2491-2503.
- [152] **Wan Y, Lu X, Dalai S and Zhang J** (2009) Thermophysical Properties of Polycaprolactone/Chitosan Blend Membranes. *Thermochimica Acta*, 487 (1-2): 33-38.
- [153] **Woodward C S** (1985) The Intracellular Degradation of Poly(ε-kaprolakton). *Journal Of Biomedical Materials Research*, 19 (4): 437-444.
- [154] **Pitt C G, Chasalow F I, Hibionada Y M, Kilmas D M and Schindler A** (1981) Aliphatic Polyesters. I. The Degradation of Poly(ε-Caprolactone) in Vivo. *Journal of Applied Polymer Science*, 26 (11): 3779-3787.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [155] **Engelberg I and Kohn J** (1991) Physico-Mechanical Properties of Degradable Polymers Used in Medical Applications: A Comparative Study. *Biomaterials*, 12 (3): 292-304.
- [156] **Wei Wei X, Gong C, Gou M, Fu S, Guo Q, Shi S, Luo F, Guo G, Qiub L and Qiana Z** (2009) Biodegradable Poly(ϵ -Caprolactone)–Poly(Ethylene Glycol) Copolymers as Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutics*, 381 (1): 1-18.
- [157] **Dash T K and Konkimalla V B** (2012) Polymeric Modification and its İmplication in Drug Delivery: Poly-E-Caprolactone (PCL) as a Model Polymer. *Molecular Pharmaceutics*, 9 (9): 2365-2379.
- [158] **Lou X, Detrembleur C, Lecomte P and Jérôme R** (2002) Controlled Synthesis and Chemical Modification of Unsaturated Aliphatic (Co) Polyesters Based on 6,7-Dihydro- 2(3H) Oxepinone. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 40 (14): 2286-2297.
- [159] **Detrembleur C, Mazza M, Lou X, Halleux O, Lecomte Ph, Mecerreyes D, Hedrick J L and Jérôme R** (2000) New Functional Aliphatic Polyesters by Chemical Modification of Copolymers of ϵ -Caprolactone with γ -(2-Bromo-2-methylpropionate)- ϵ -caprolactone, γ -Bromo- ϵ -caprolactone, and a Mixture of β - and γ -Ene- ϵ -caprolactone. *Macromolecules*, 33 (21): 7751-7760.
- [160] **Lenoir S, Riva R, Lou X, Detrembleur C, Jérôme R and Lecomte Ph** (2004) Ring-Opening Polymerization of α -Chloro- ϵ -caprolactone and Chemical Modification of Poly(α -chloro- ϵ -caprolactone) by Atom Transfer Radical Processes. *Macromolecules*, 37 (11): 4055-4061.
- [161] **Young R J and Lovell P A** (1991) *Introduction to Polymers*. 2st edition, ISBN: 0□412□30640□9, Chapman & Hall, Cambridge, 443 pp/s.
- [162] **Saçak M** (2002) *Polimer Kimyası*. Ankara, ISBN: 975-8640-27-5, Kitap: Fersa Matbaacılık San ve Tic Ltd Şti, 483 pp/s.
- [163] **Lenz** (1968) Principles of ionic polymerization. *Journal of Polymer Science Part C: Polymer Letters*, 6 (3): 261-268.
- [164] **Özturk T ve Hazer B** (2010) Synthesis and Characterization of a Novel Macromonomer Initiator for Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer (RAFT). Evaluation of the Polymerization Kinetics and Gelation. Behaviors. *Journal of Macromolecular Science Part A*, 47 (3): 265- 272.
- [165] **Cheng C, Khoshdel E, Wooley K L** (2007) One-Pot Tandem Synthesis of a Core – Shell Brush Copolymer from Small Molecule Reactants By Ring-Opening Metathesis and Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer (Co)Polymerizations. *Macromolecules* 40(7): 2289-2292.

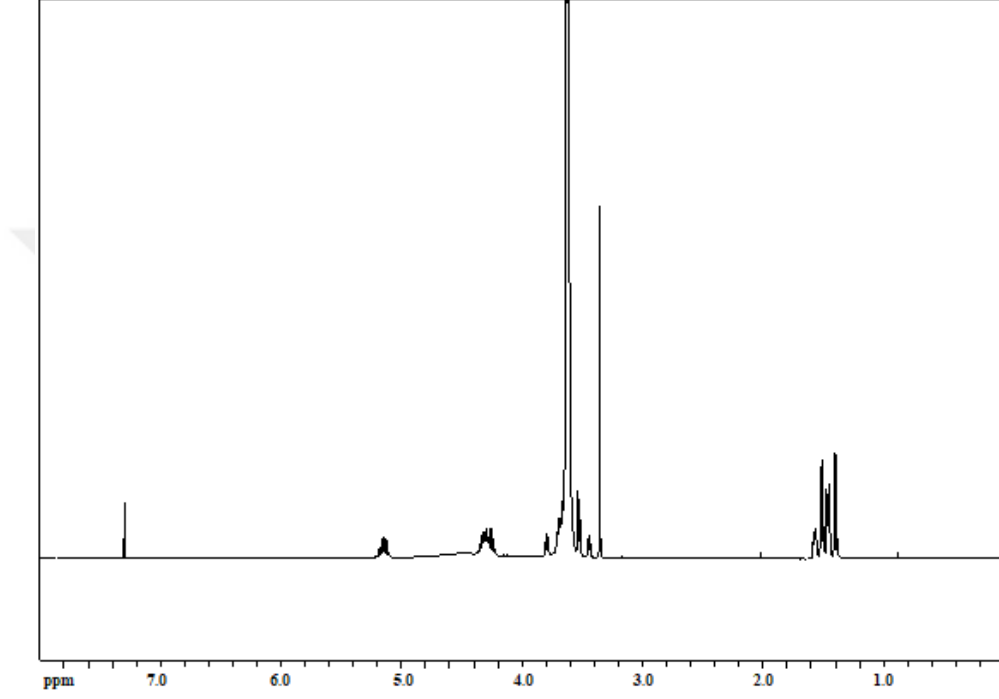
KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [166] **Uygun M** (2011) Influence of Type of Initiation on Thiol-Ene “Click” Chemistry. *Master Thesis*, İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, 71s.
- [167] **Kök C** (2019) Tiyol-En Klık Kimyası Yoluyla Çapraz Bağlanabilir Polimerik İnce Filmlerin Elektrokromik Cihaz Uygulamaları. *Yüksek Lisans Tez*, Fen Bilimleri Enstitüsü, Enerji Kaynakları ve Yönetimi Anabilim Dalı, Çanakkale, 87s.

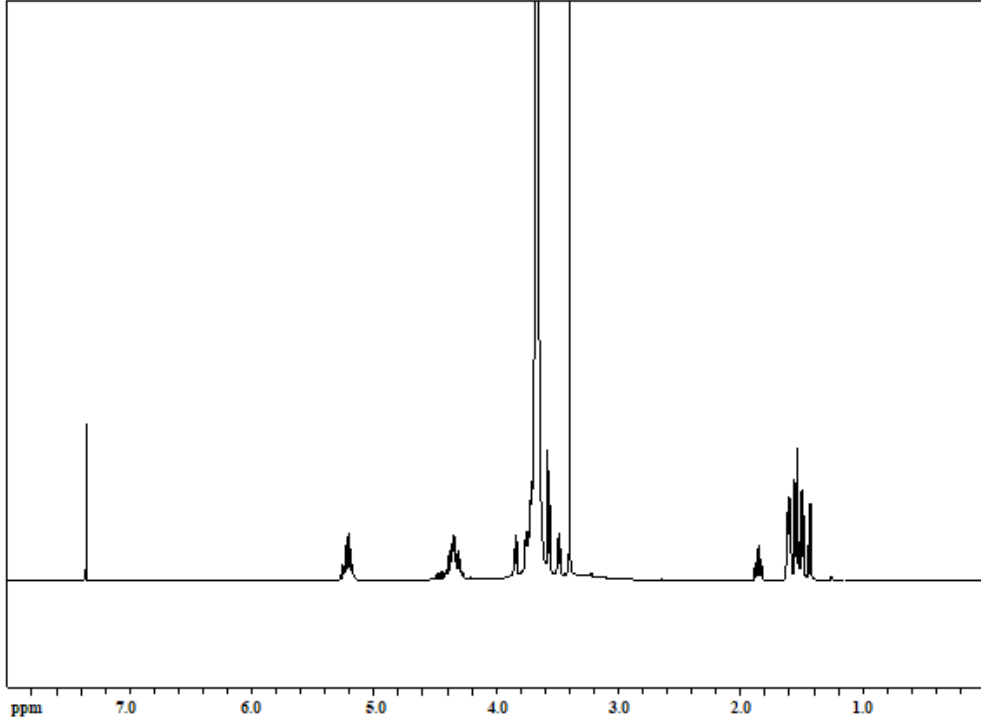


EK AÇIKLAMALAR

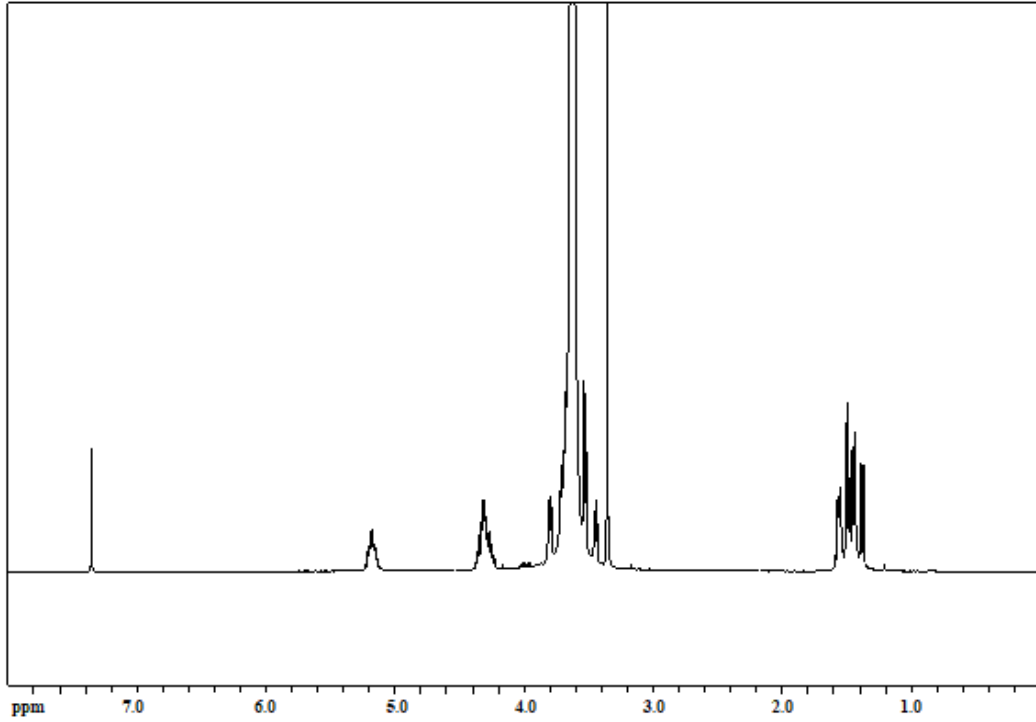
EK A: NMR Spektrumları



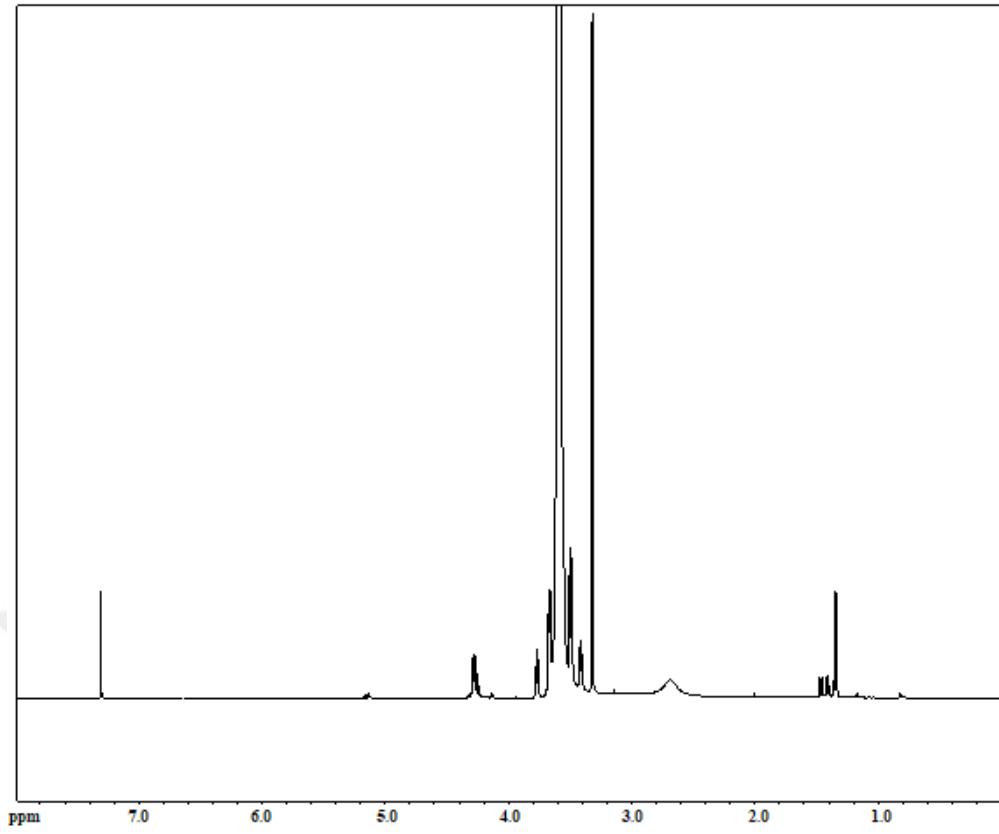
Şekil A.1 mPEGPLA-6 blok kopolimerine ait ^1H NMR spektrum.



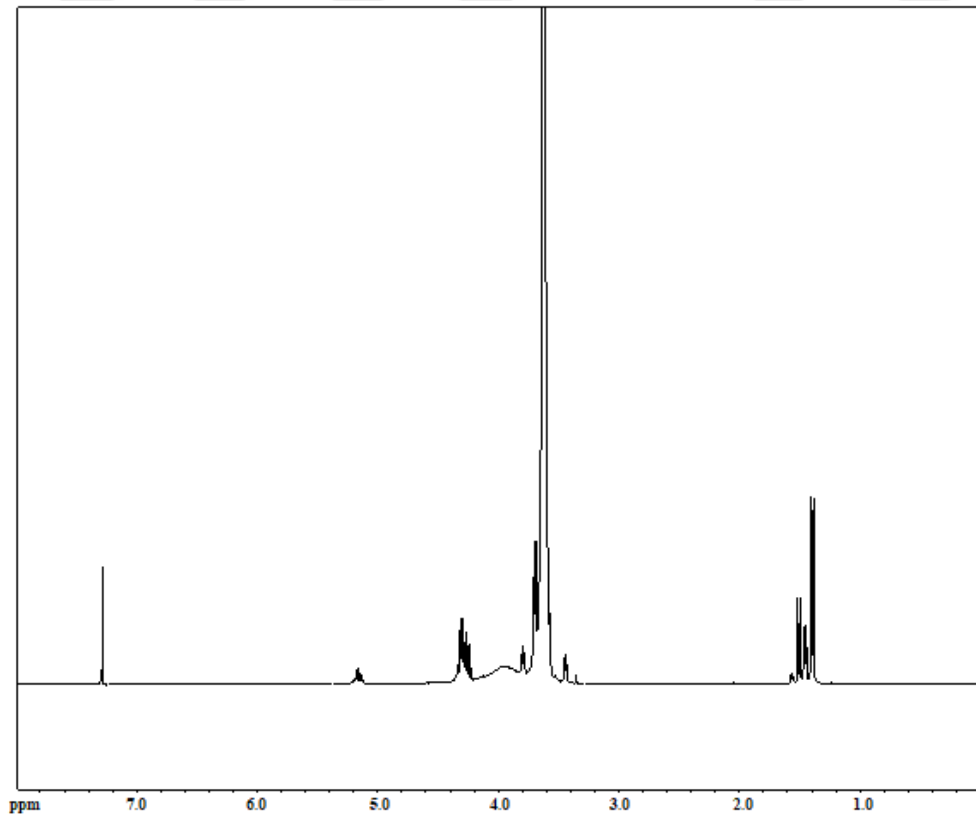
Şekil A.2 mPEGPLA-6-Br blok kopolimer ^1H NMR spektrumu.



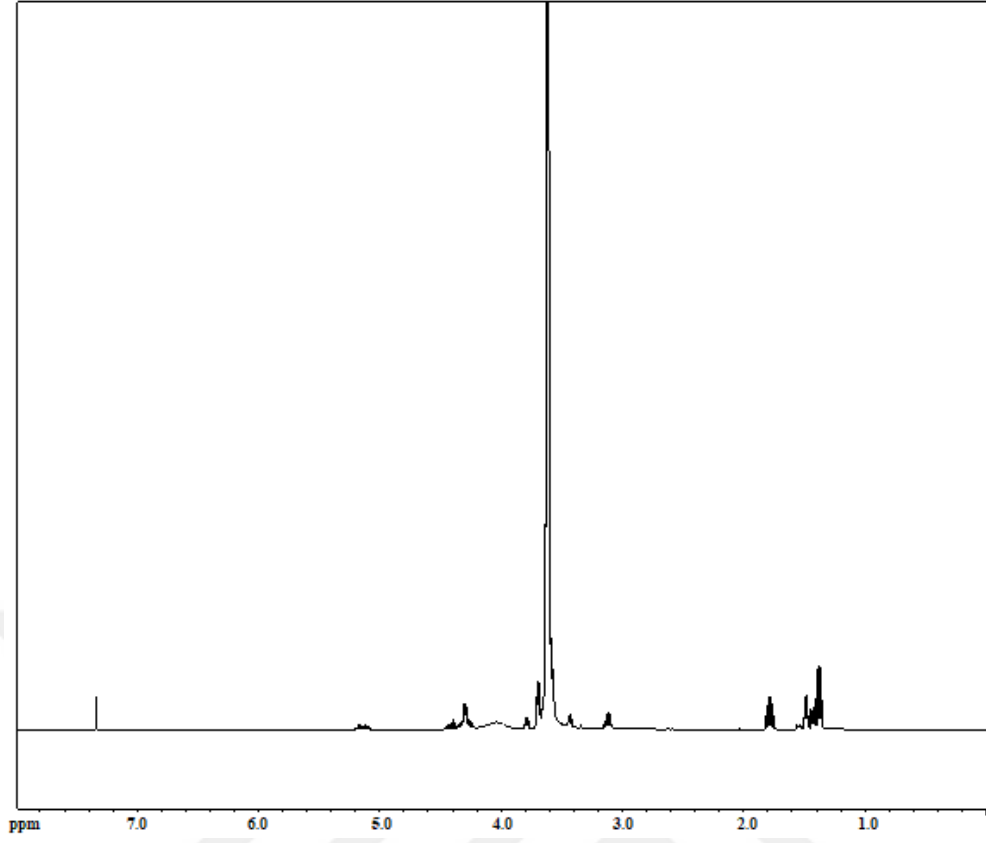
Şekil A.3 mPEGPLA-6-N₃ blok kopolimer ^1H NMR spektrum.



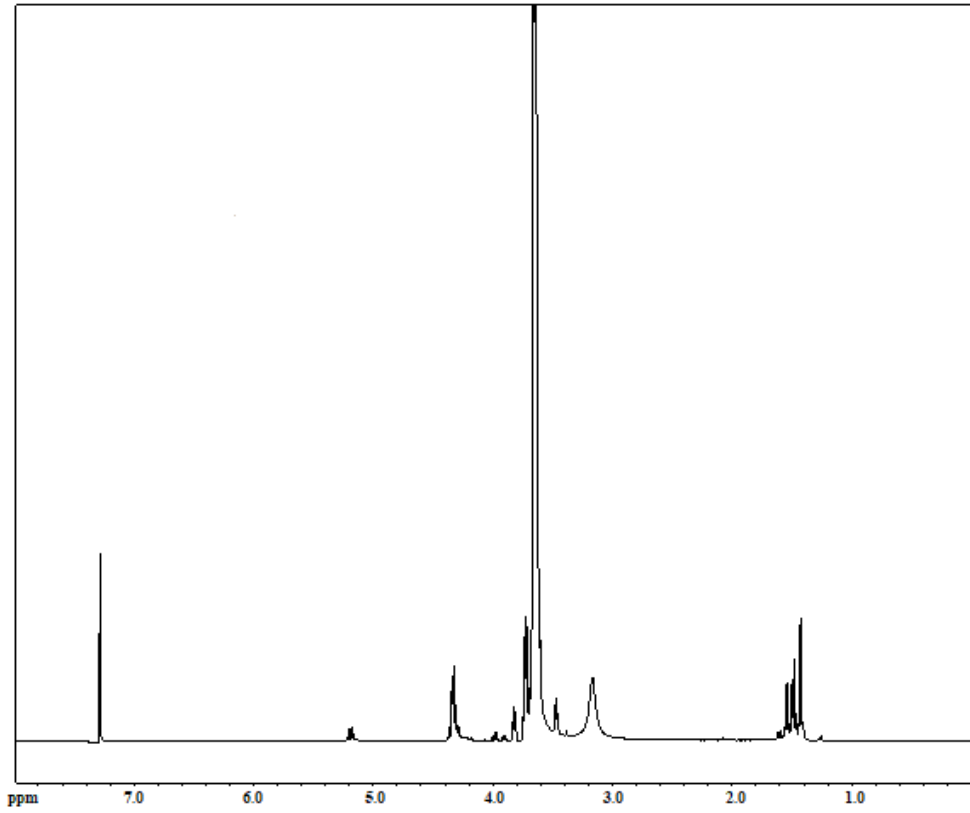
Şekil A.4 mPEGPLA-7- N_3 blok kopolimer ^1H NMR spektrum.



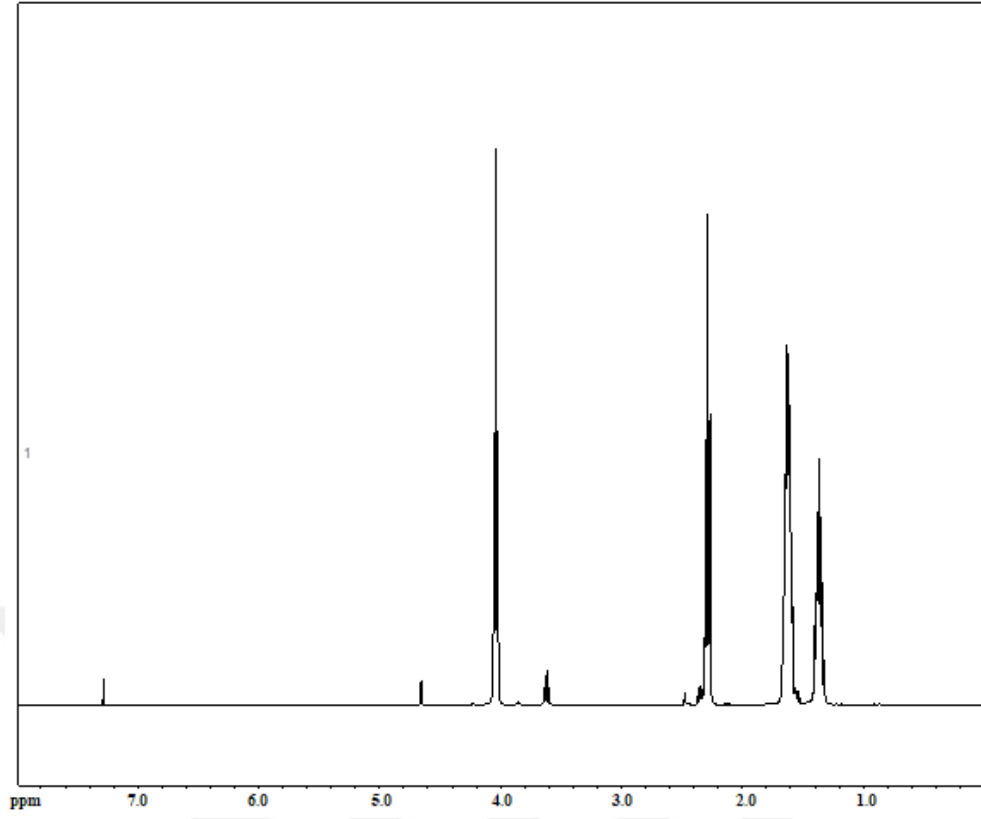
Şekil A.5 PLA-PEGP-PLA blok kopolimerine ait ^1H NMR spektrum.



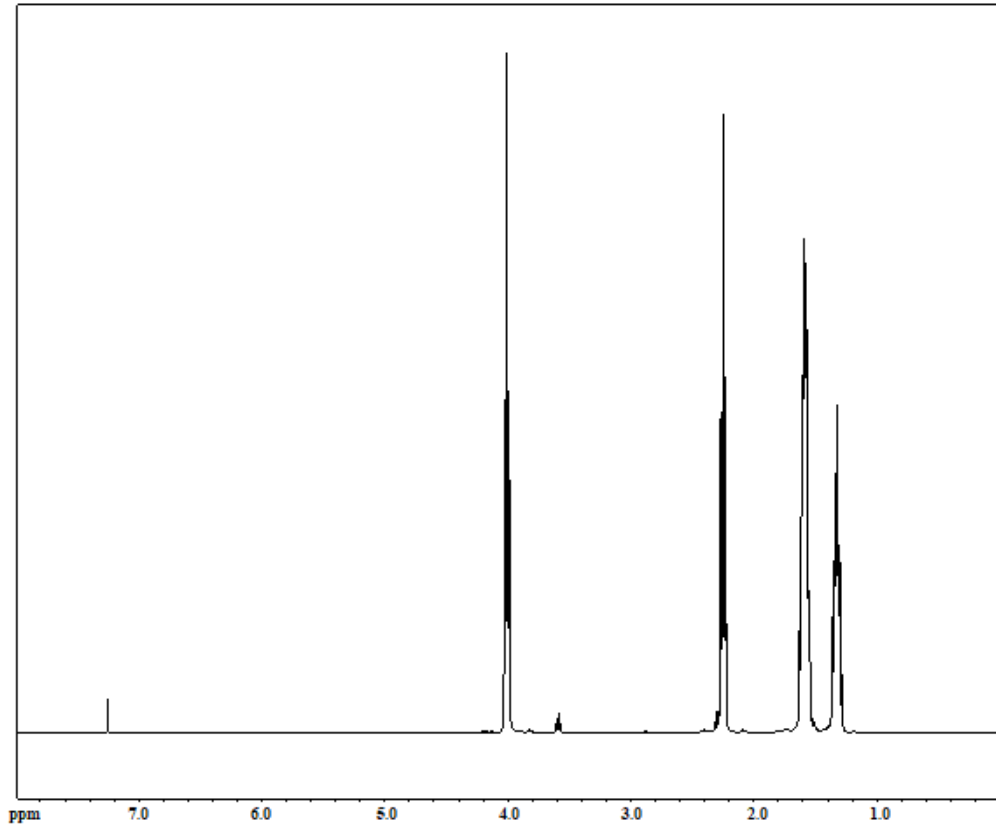
Şekil A.6 Br-PLA-PEGP-PLA-Br blok kopolimerine ait ^1H NMR spektrum.



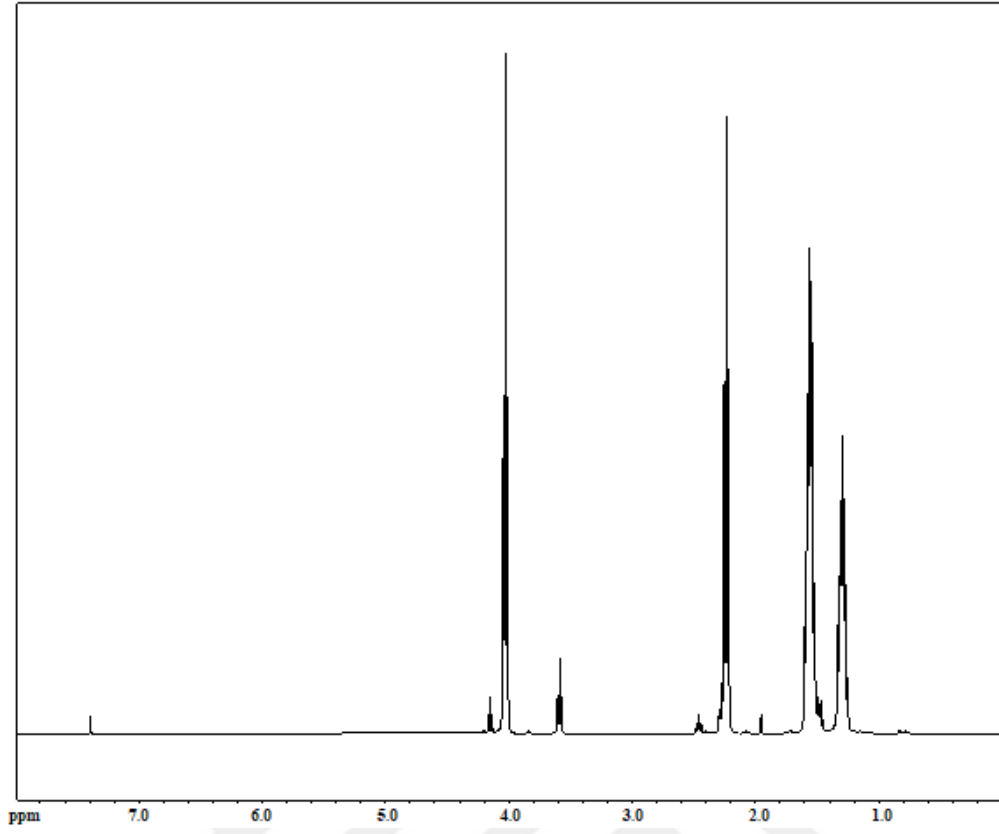
Şekil A.7 N_3 -PLA-PEGP-PLA- N_3 blok kopolimerine ait ^1H NMR spektrum.



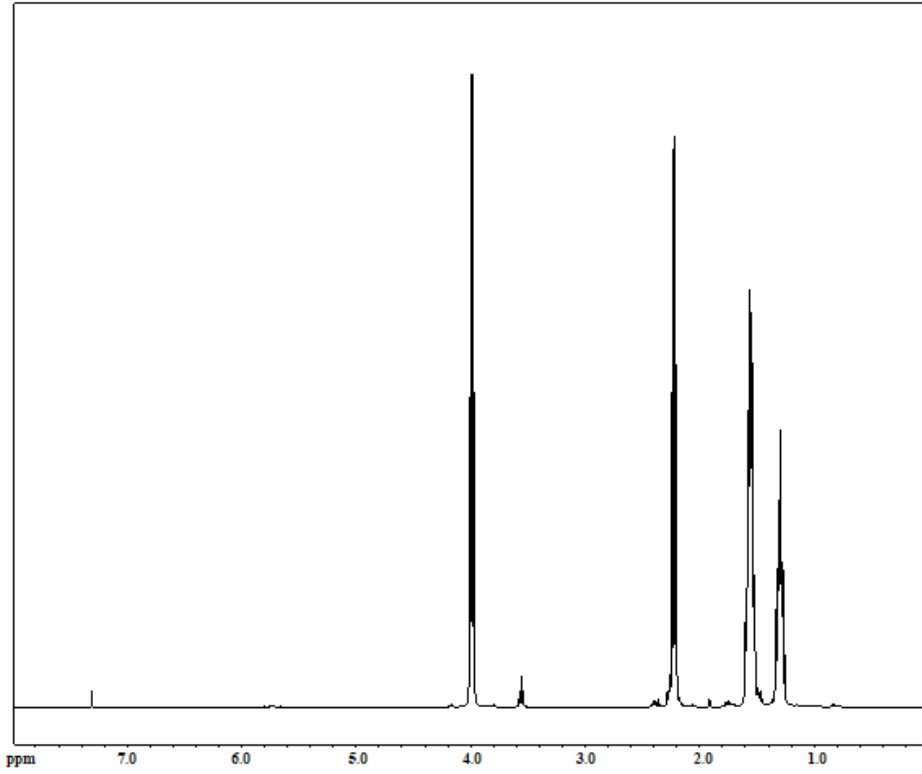
Şekil A.8 Alkin-PCL-1 blok kopolimerinin ^1H NMR spektrumu.



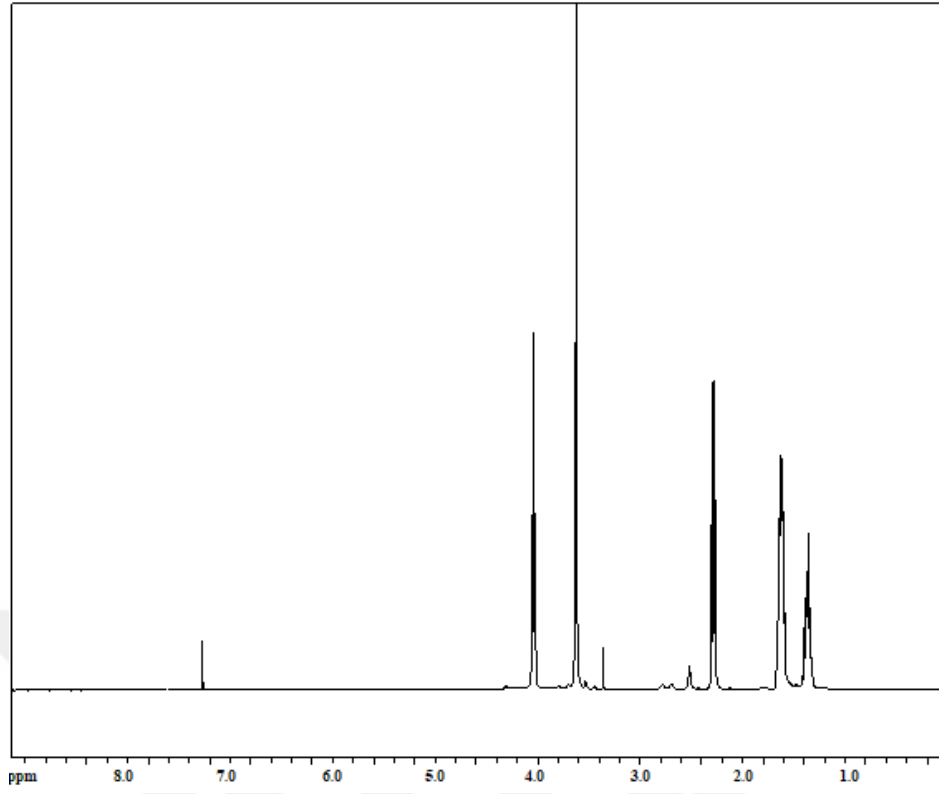
Şekil A.9 Alkin-PCL-2 blok kopolimerinin ^1H NMR spektrumu



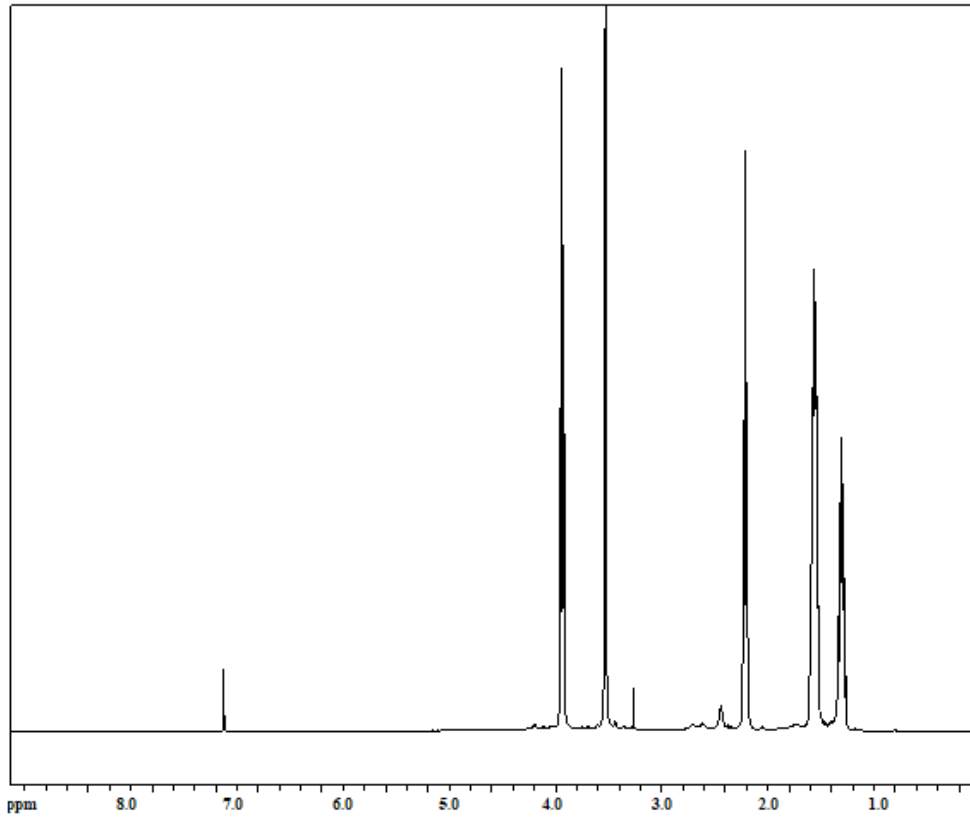
Şekil A.10 Alkin-PCL-3 blok kopolimerinin ^1H NMR spektrumu



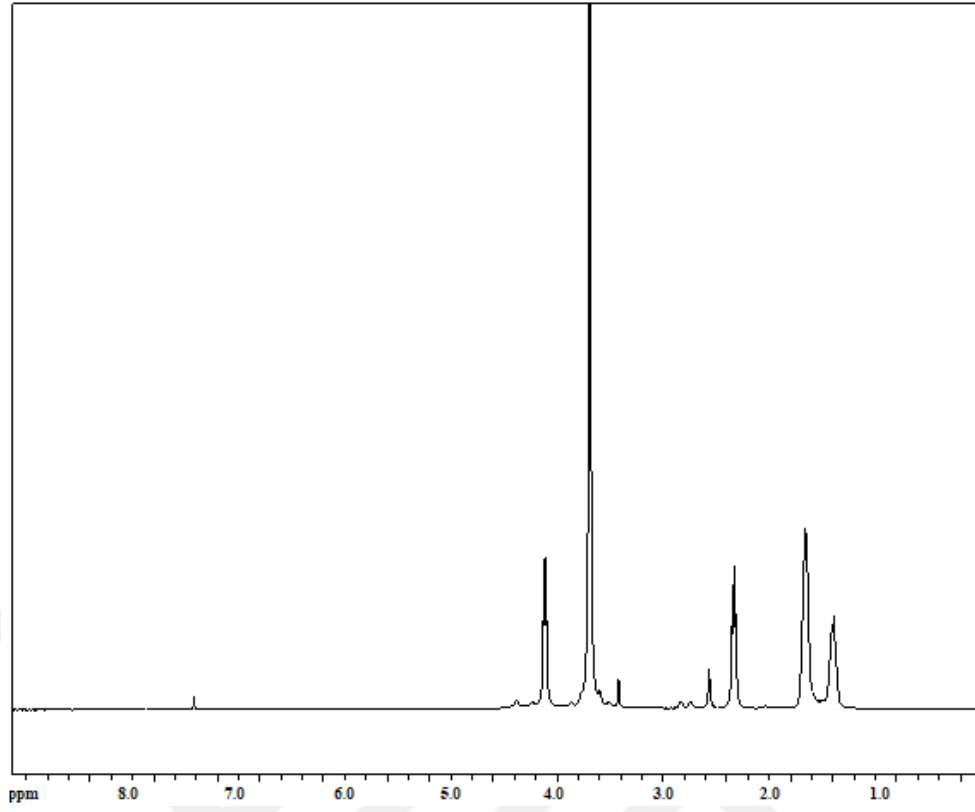
Şekil A.11 Alkin-PCL-4 blok kopolimerinin ^1H NMR spektrumu



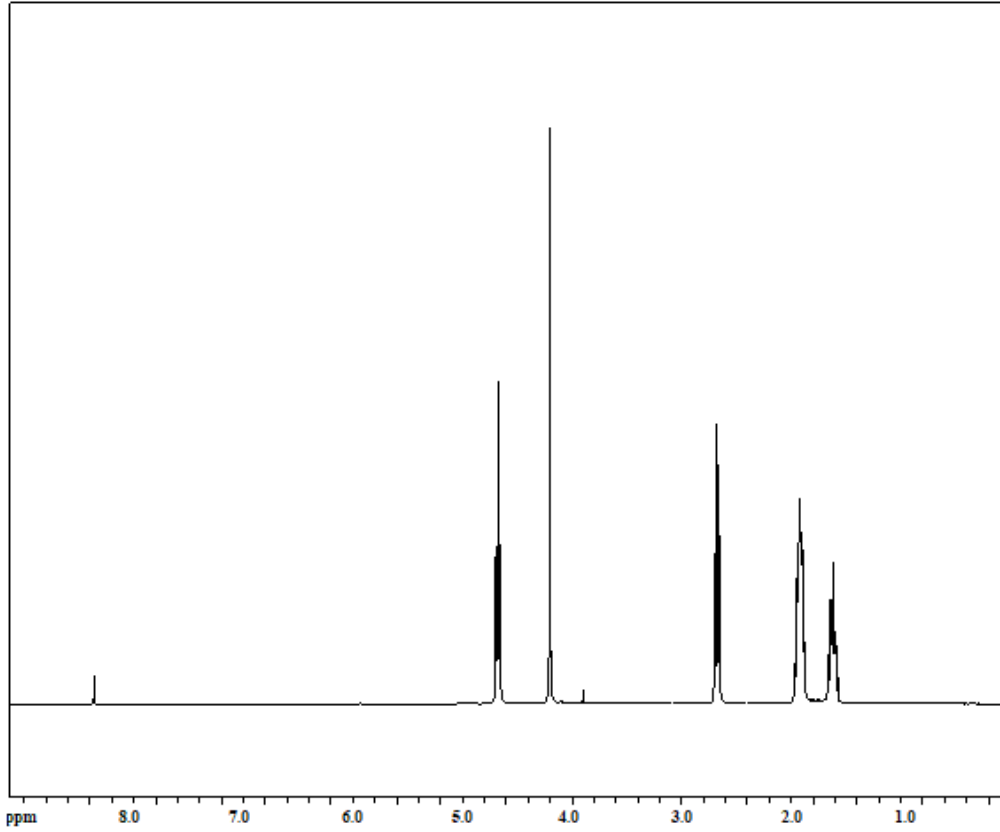
Şekil A.12 mPEGPLA-6PCL-1 blok kopolimerinin ^1H NMR spektrumu



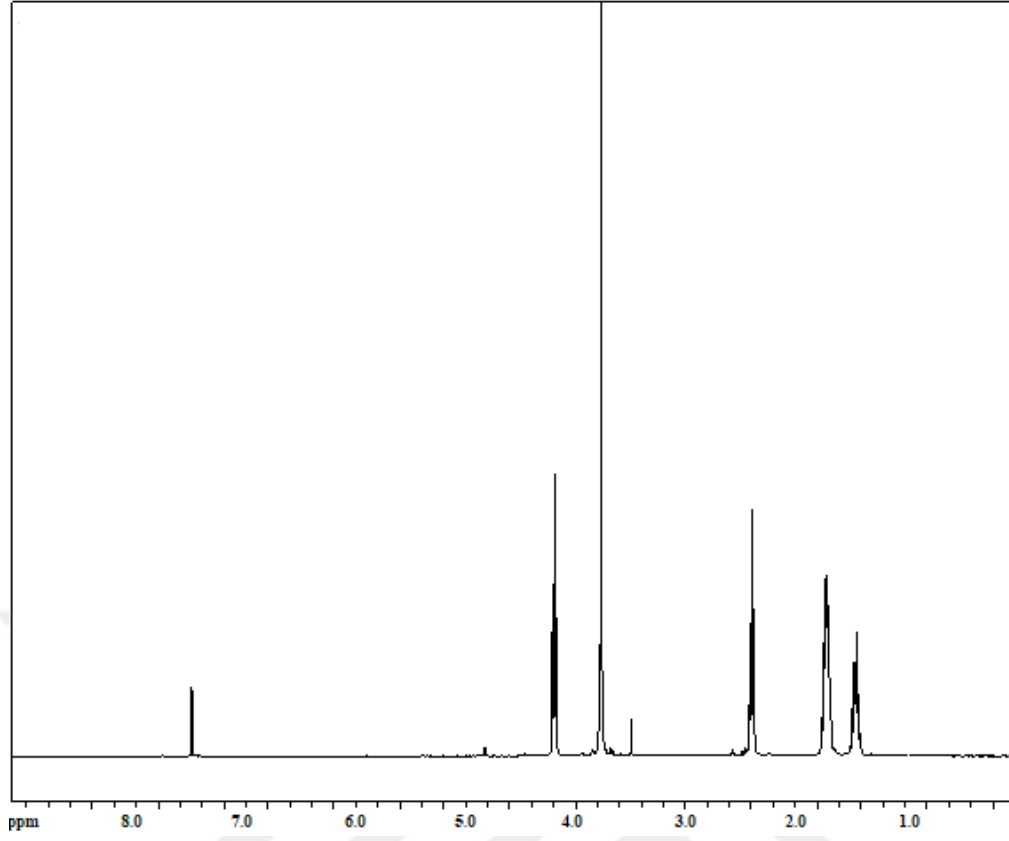
Şekil A.13 mPEGPLA-6PCL-2 blok kopolimerinin ^1H NMR spektrumu



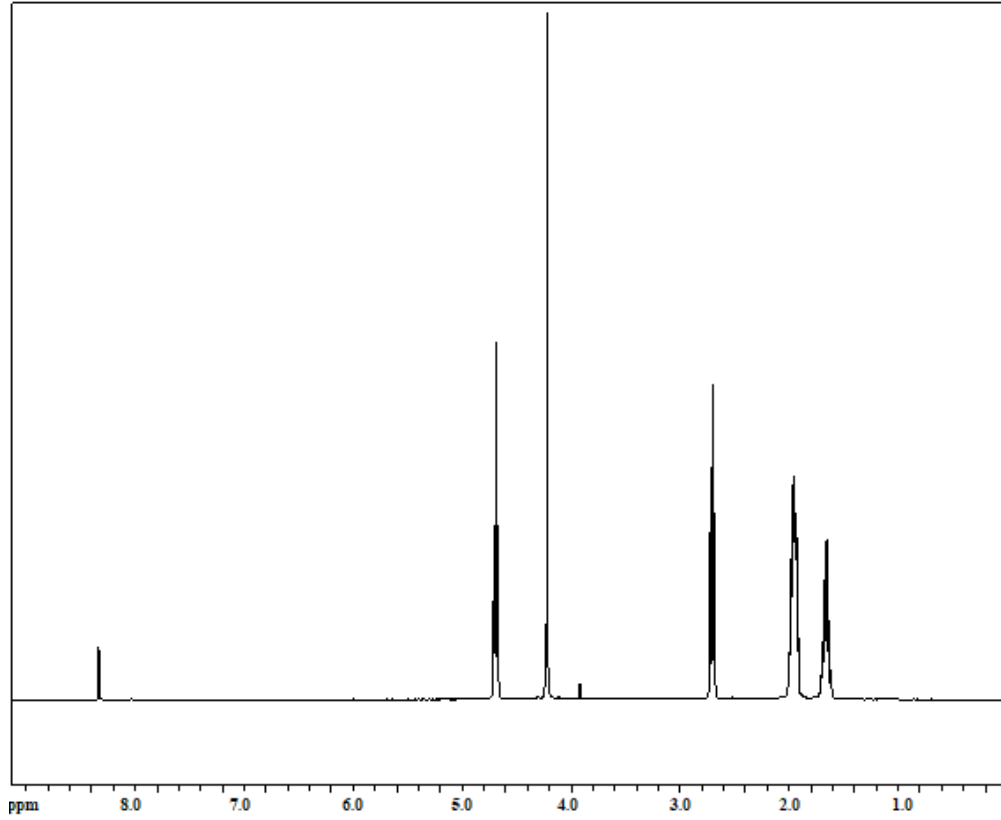
Şekil A.14 mPEGPLA-6PCL-3 blok kopolimerinin ^1H NMR spektrumu



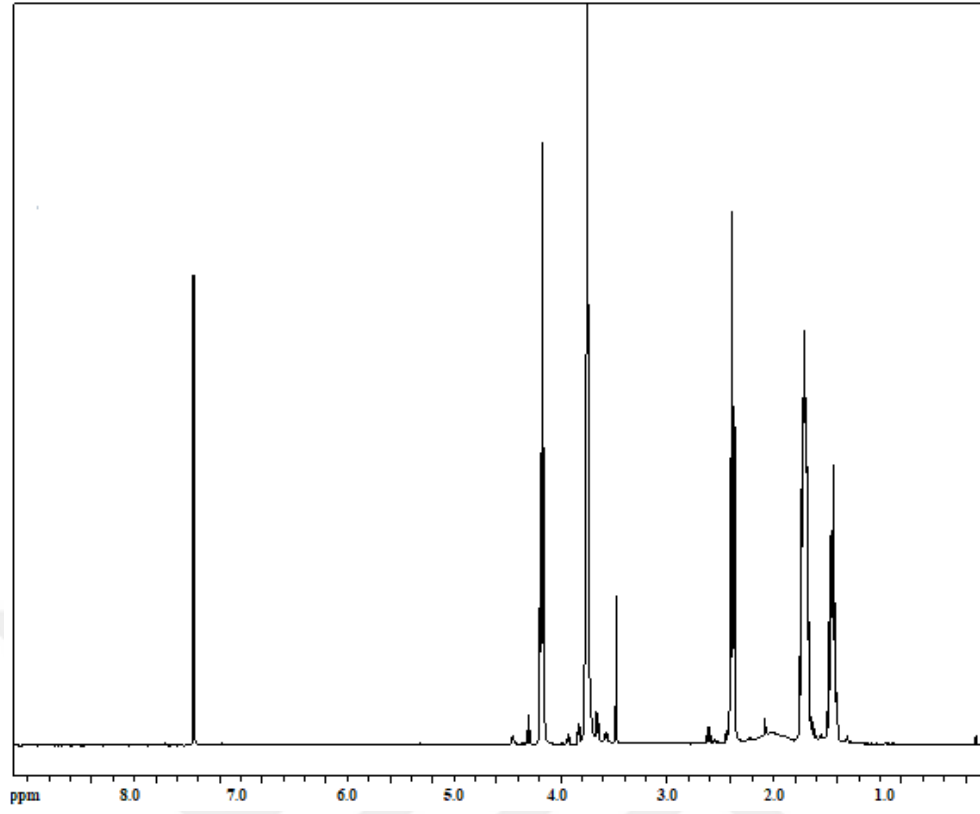
Şekil A.15 mPEGPLA-6PCL-4 blok kopolimerinin ^1H NMR spektrumu



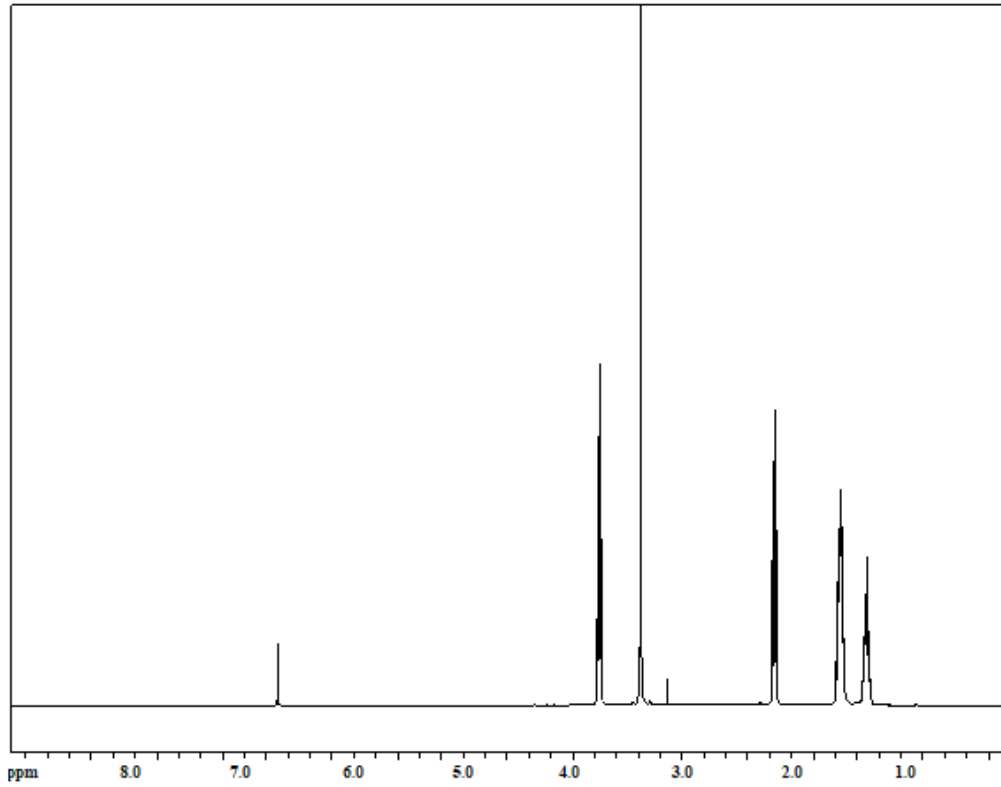
Şekil A.16 mPEGPLA-7PCL-1 blok kopolimerinin ^1H NMR spektrumu



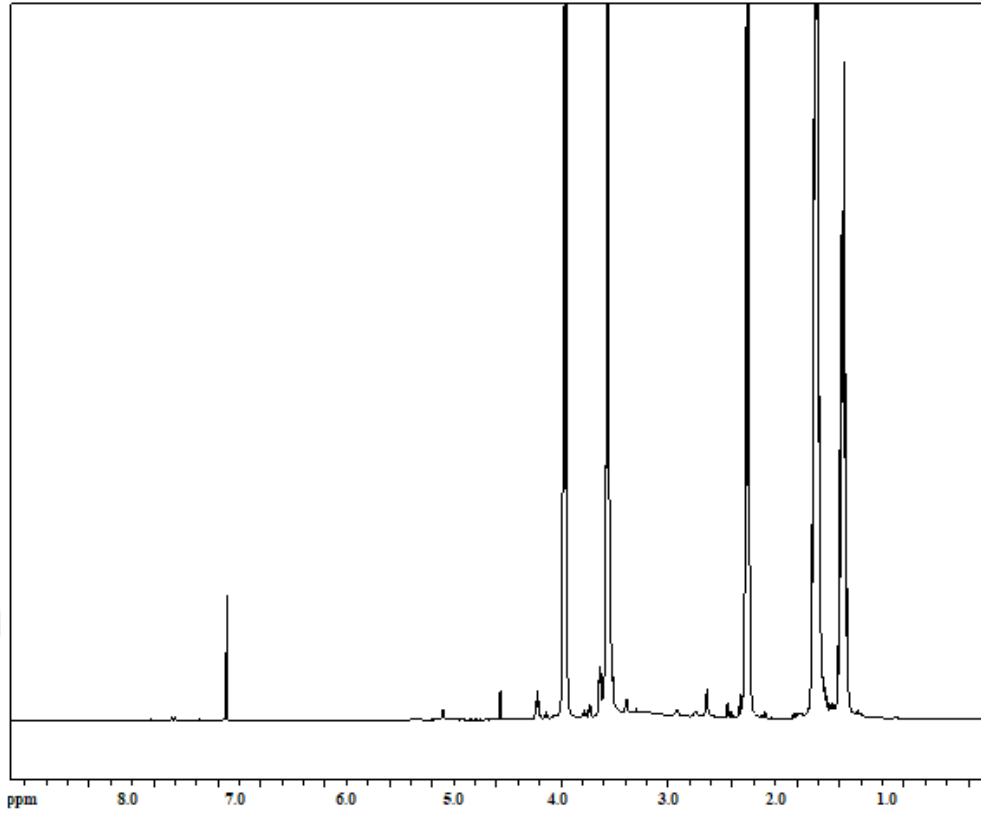
Şekil A.17 mPEGPLA-7PCL-2 blok kopolimerinin ^1H NMR spektrumu



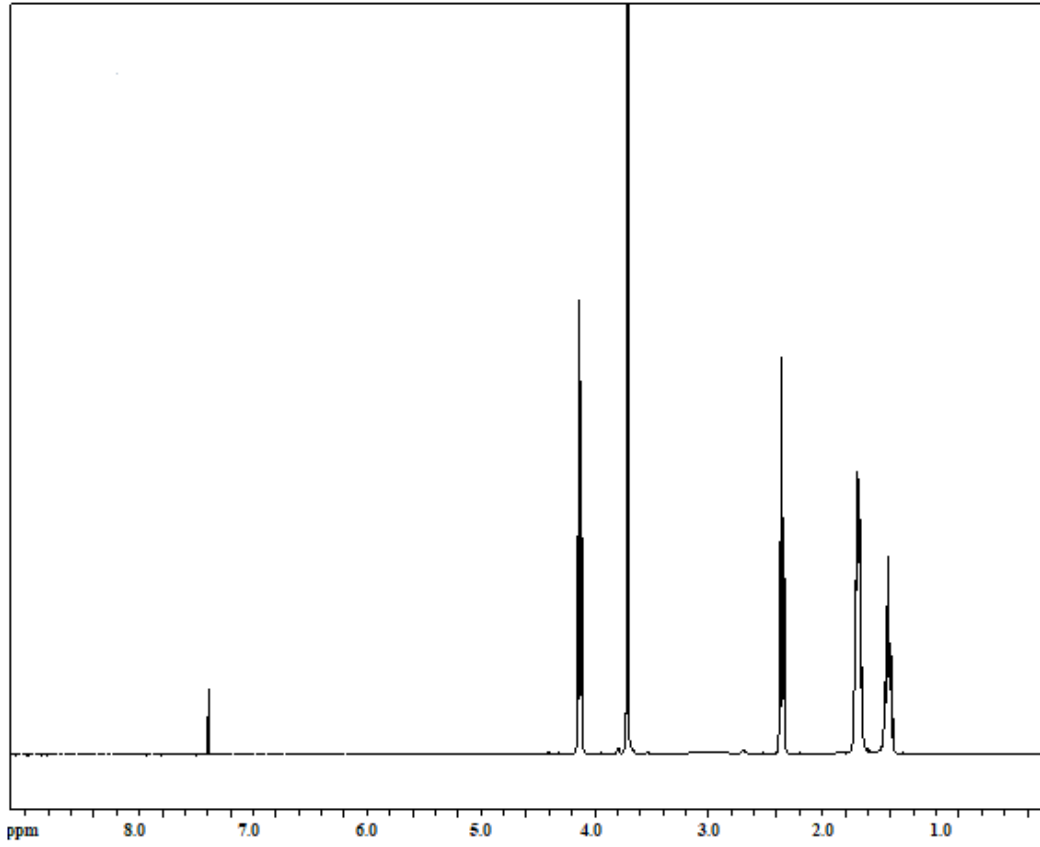
Şekil A.18 mPEGPLA-7PCL-3 blok kopolimerinin ^1H NMR spektrumu



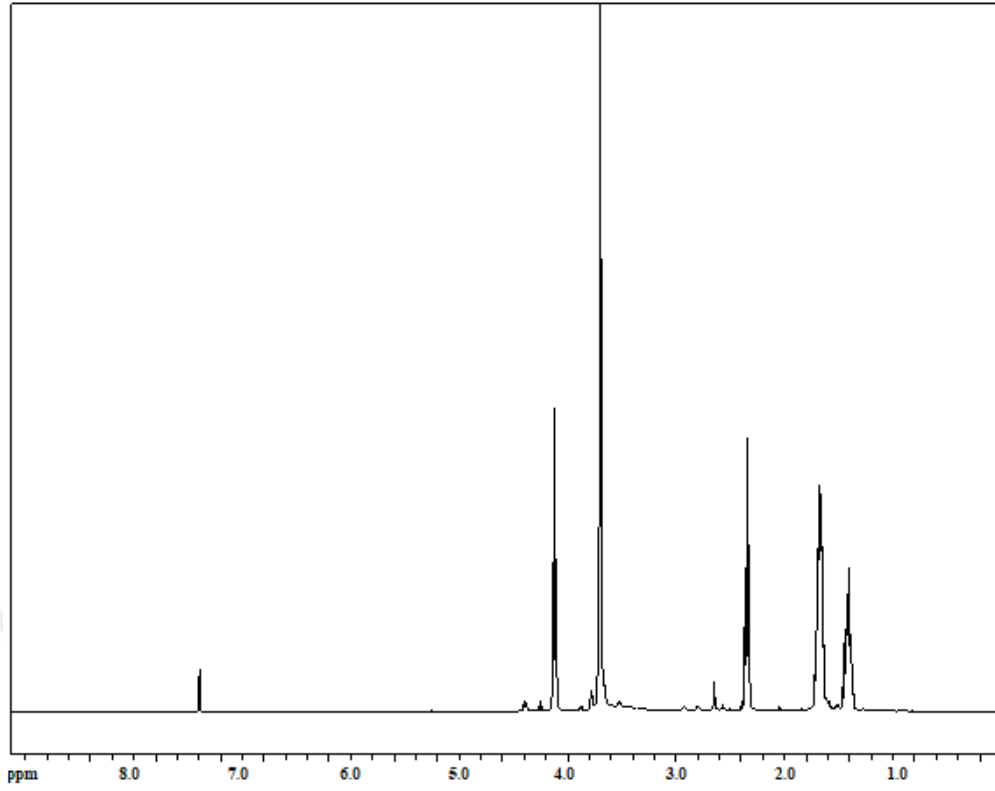
Şekil A.19 mPEGPLA-7PCL-4 blok kopolimerinin ^1H NMR spektrumu



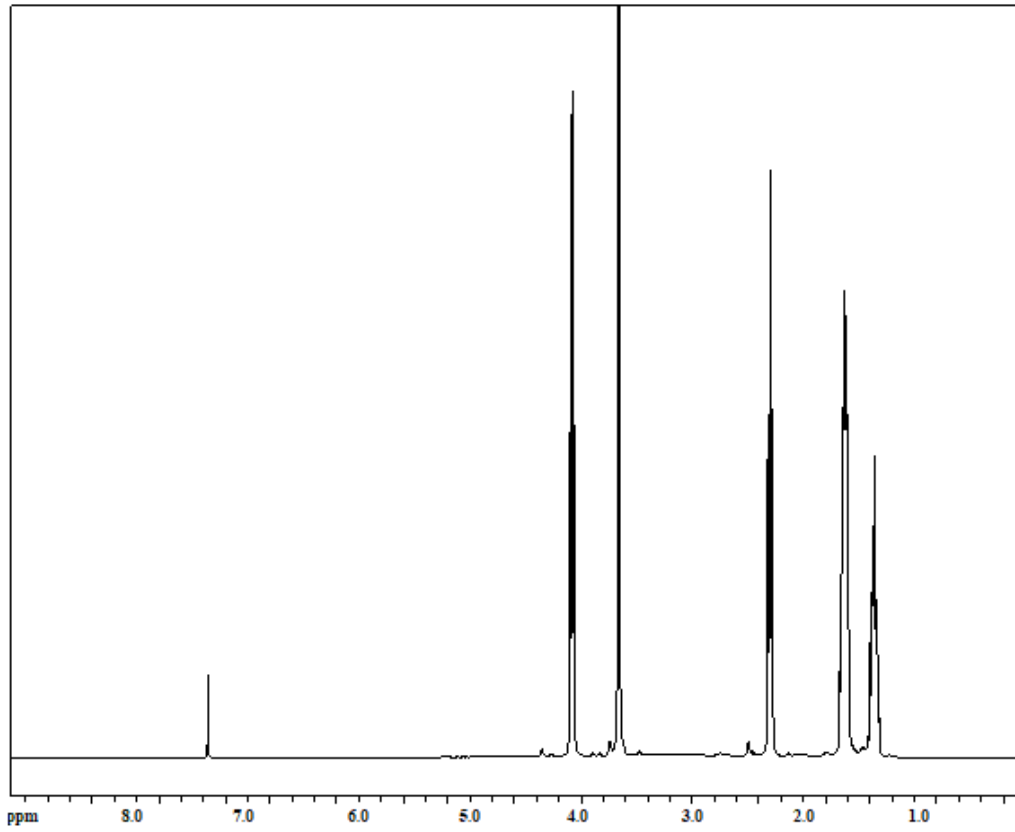
Şekil A.20 2PEGPLAPCL-1 blok kopolimerinin ^1H NMR spektrumu



Şekil A.21 2PEGPLAPCL-2 blok kopolimerinin ^1H NMR spektrumu

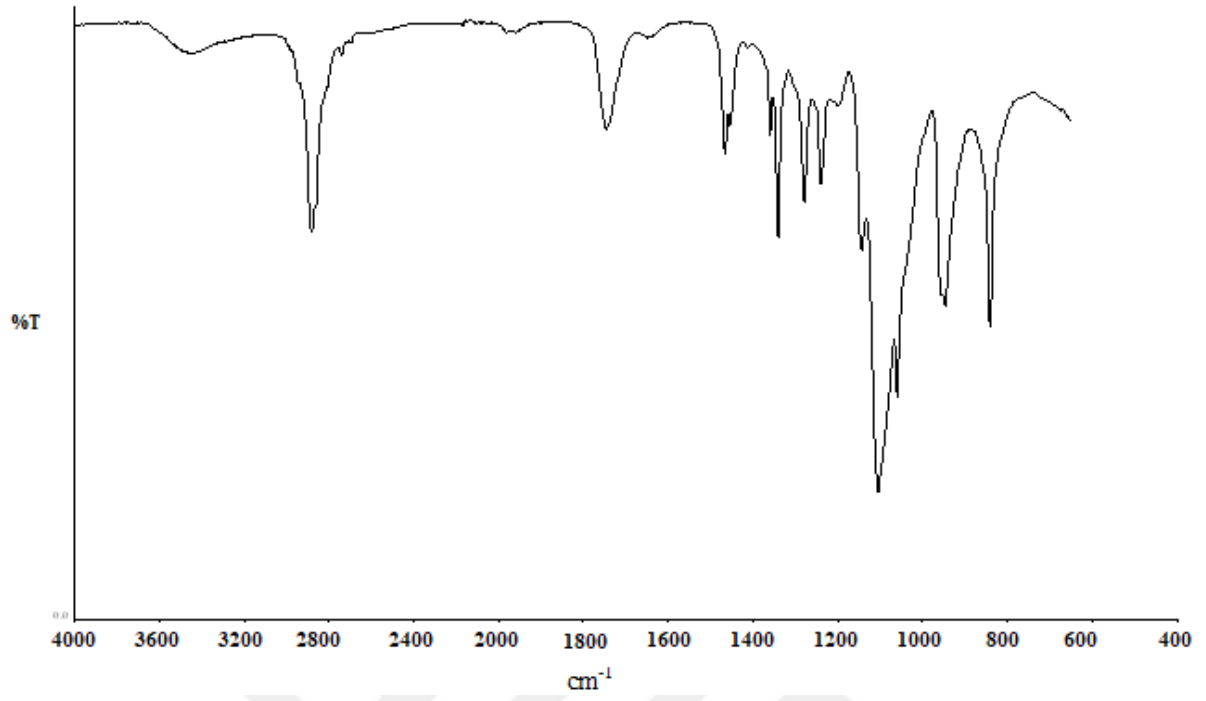


Şekil A.22 2PEGPLAPCL-3 blok kopolimerinin ^1H NMR spektrumu

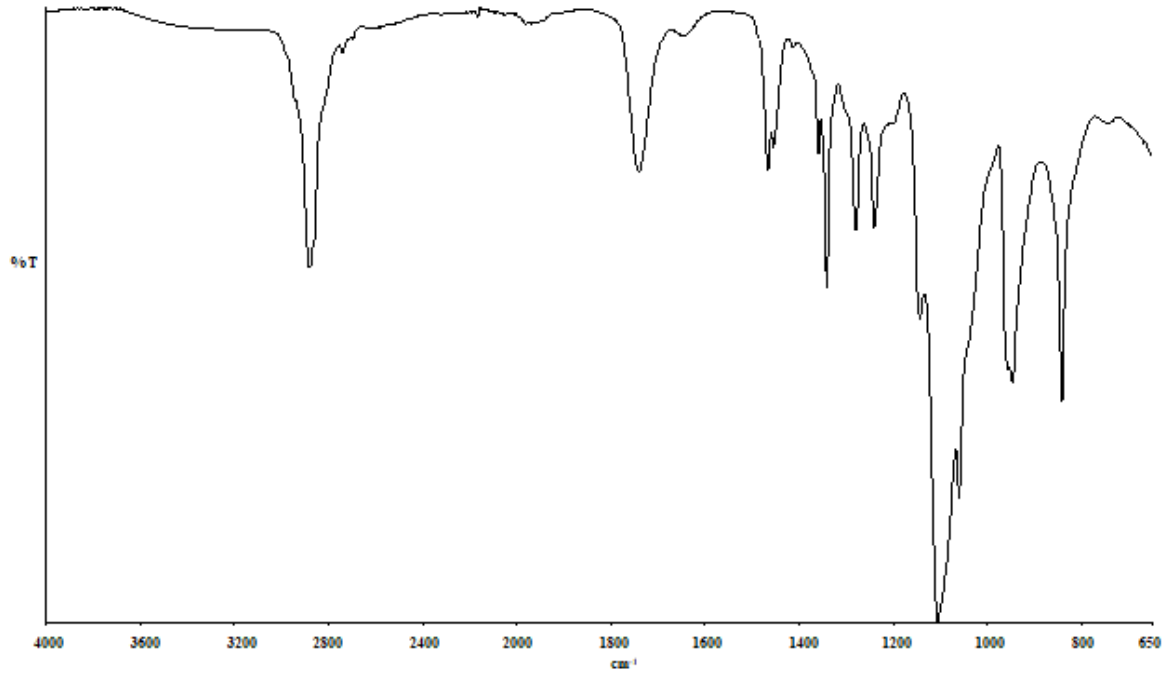


Şekil A.23 2PEGPLAPCL-3 blok kopolimerinin ^1H NMR spektrumu

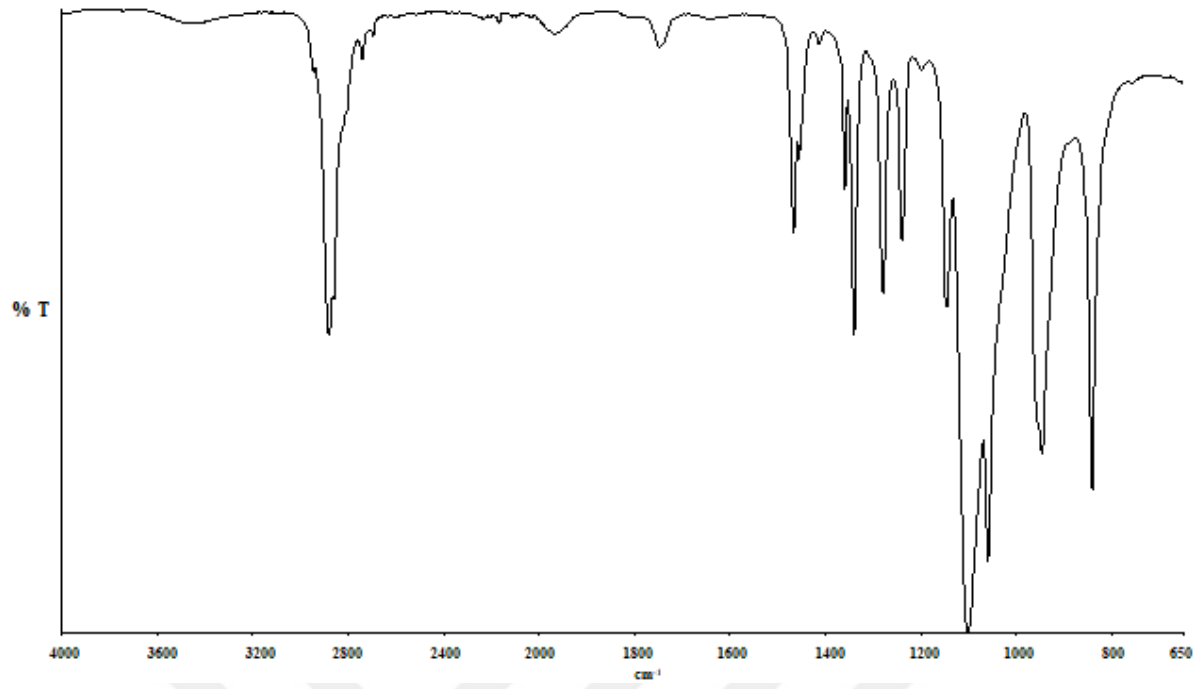
EK B: FTIR Spektrumları



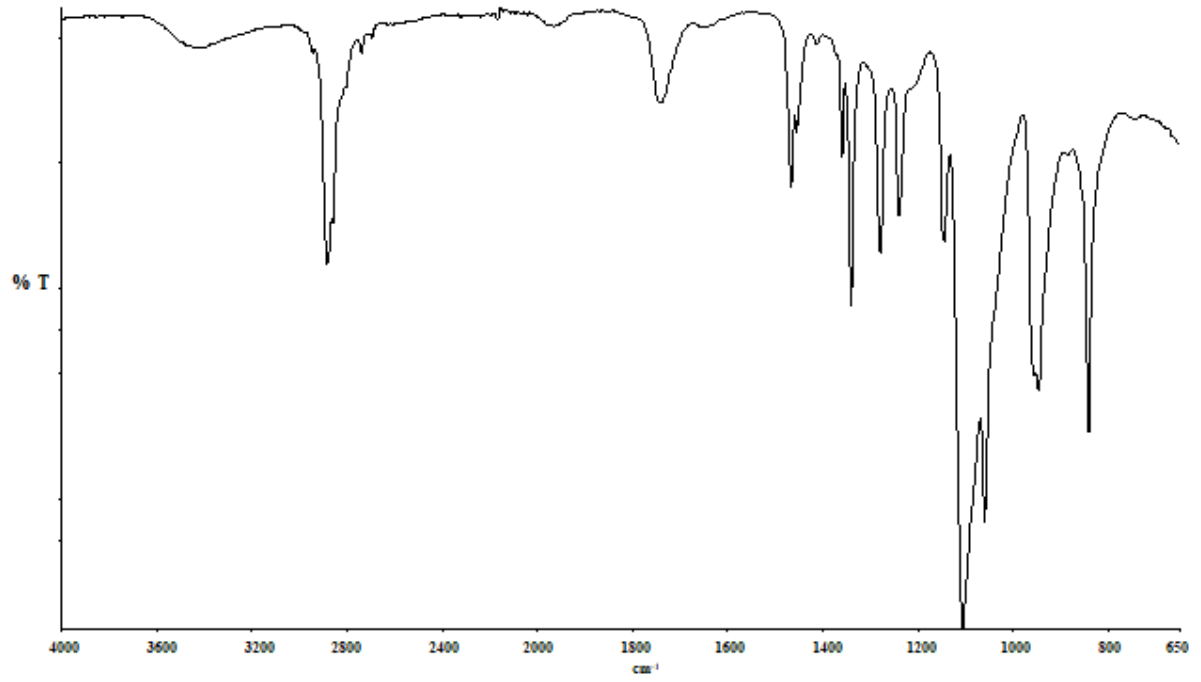
Şekil B.1 mPEGPLA-6 blok kopolimere ait FT-IR spektrum



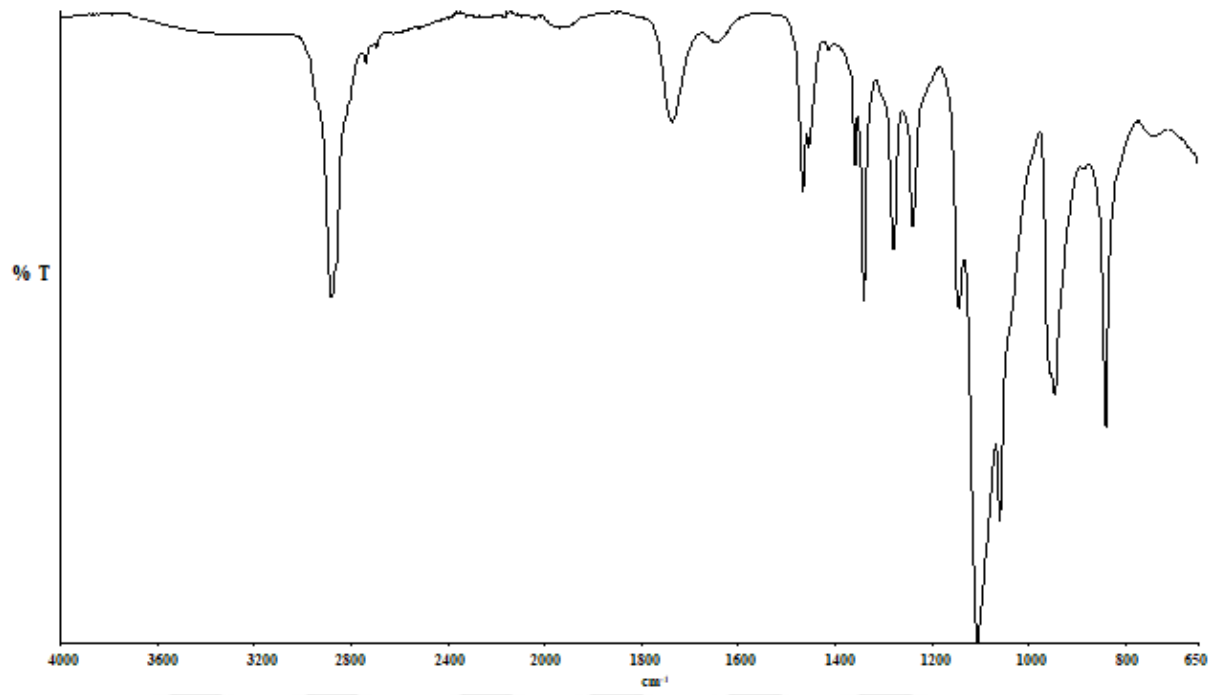
Şekil B.2 mPEGPLA-6-Br blok kopolimere ait FT-IR spektrum



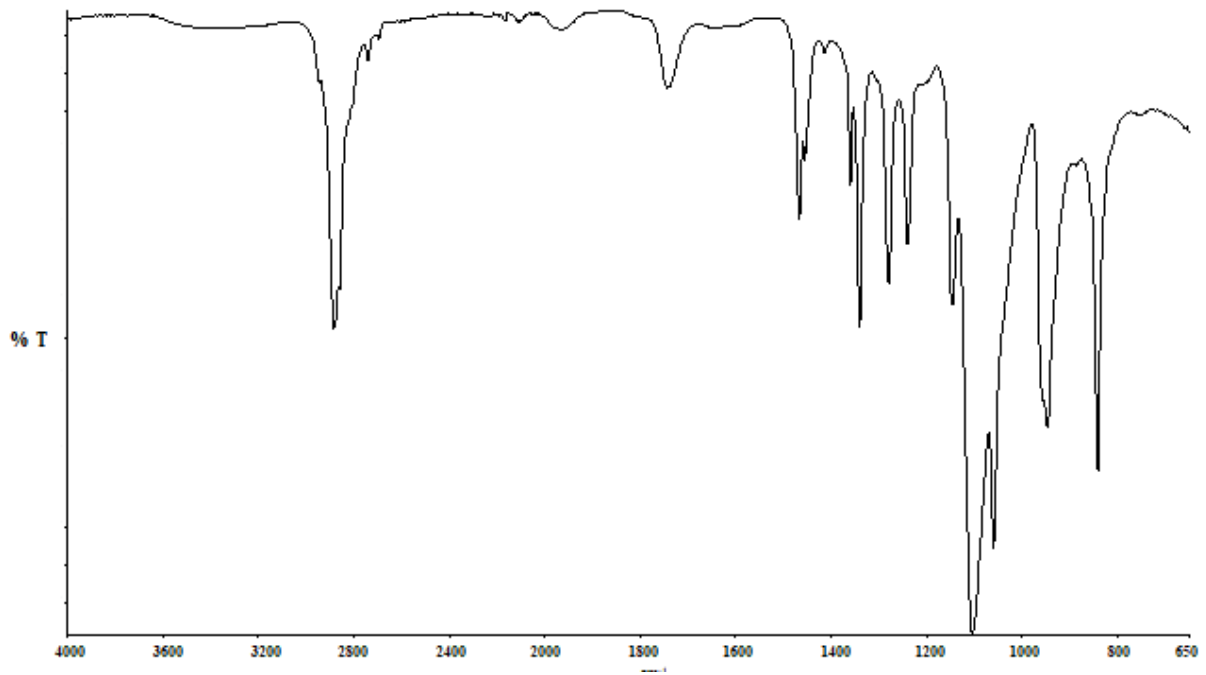
Şekil B.3 mPEGPLA-6-N₃ blok kopolimere ait FT-IR spektrum



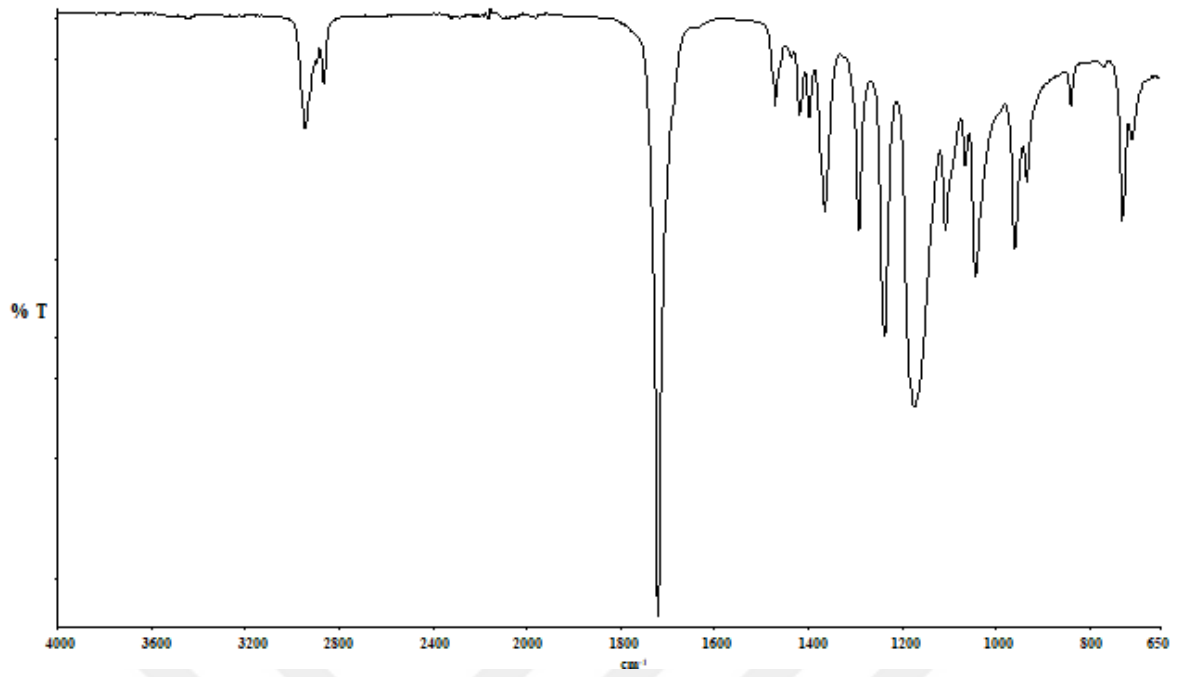
Şekil B.4 PLA-b-mPEG-b-PLA blok kopolimere ait FT-IR spektrum



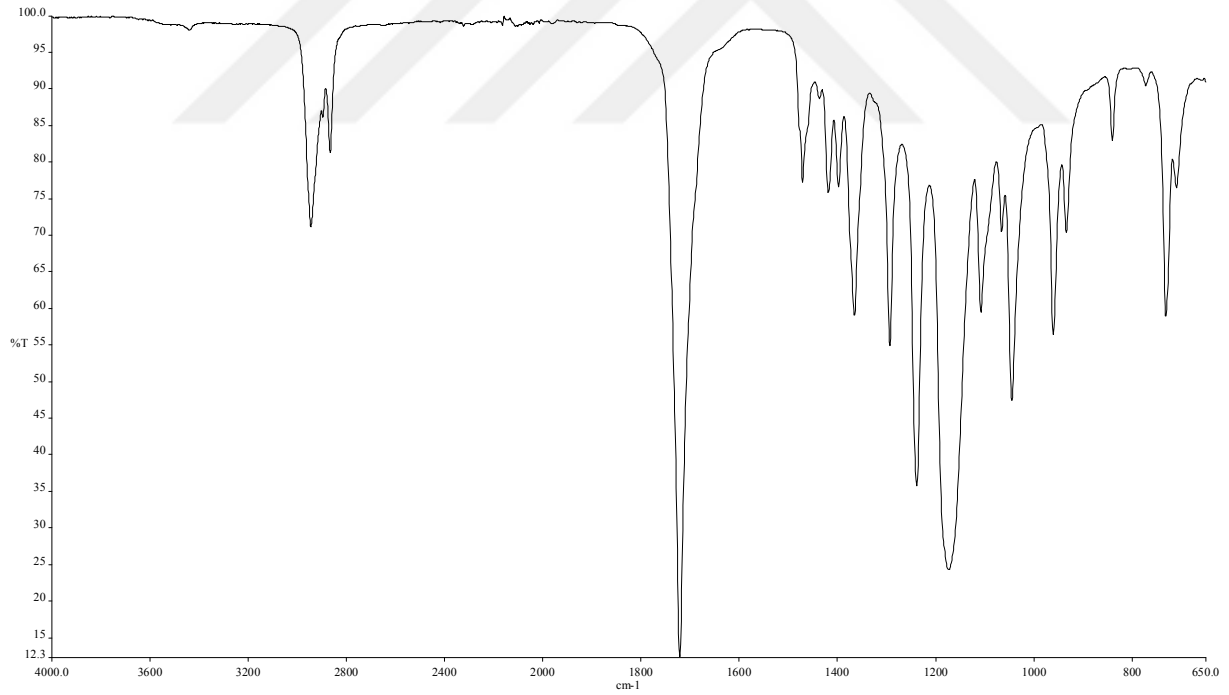
Şekil B.5 Br-PLA-b-mPEG-b-PLA-Br blok kopolimere ait FT-IR spektrum



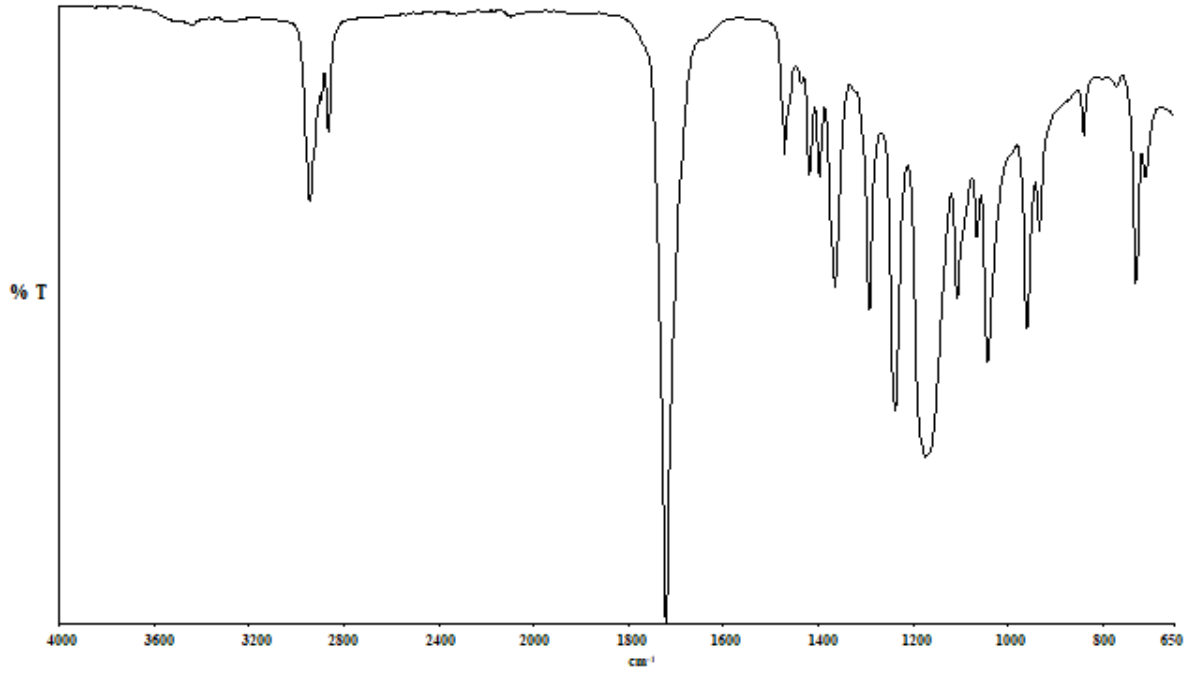
Şekil B.6 N₃-PLA-b-mPEG-b-PLA-N₃ blok kopolimere ait FT-IR spektrum



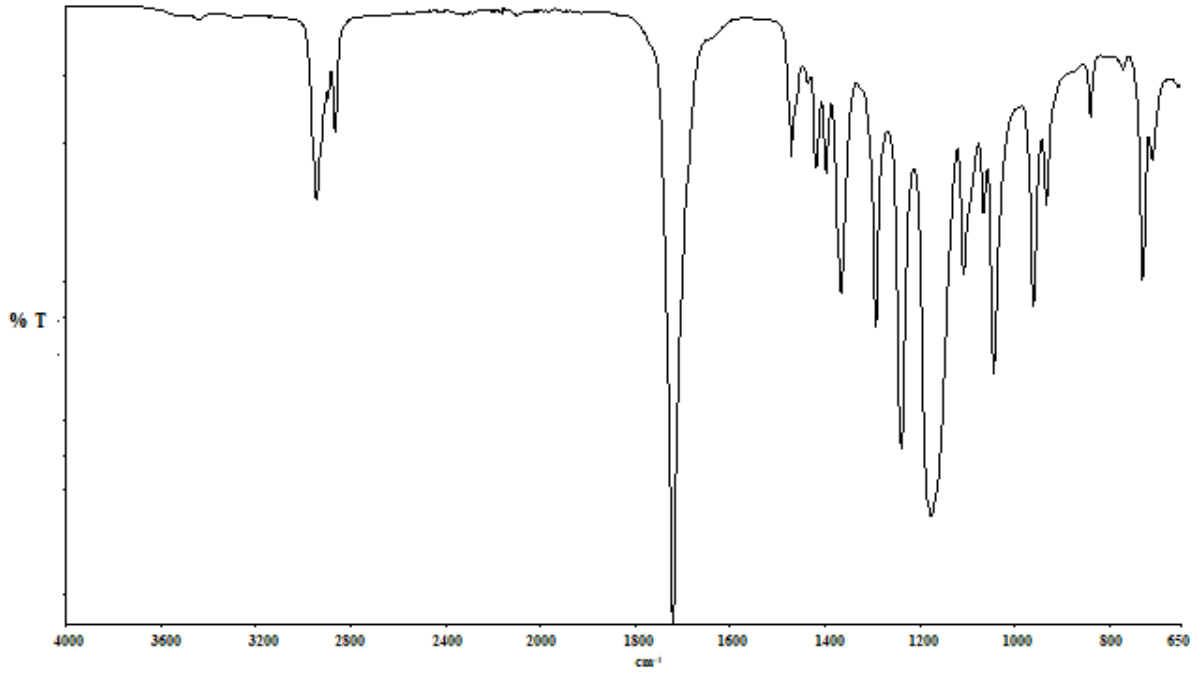
Şekil B.7 Alkin-PCL-1 blok kopolimere ait FT-IR spektrum



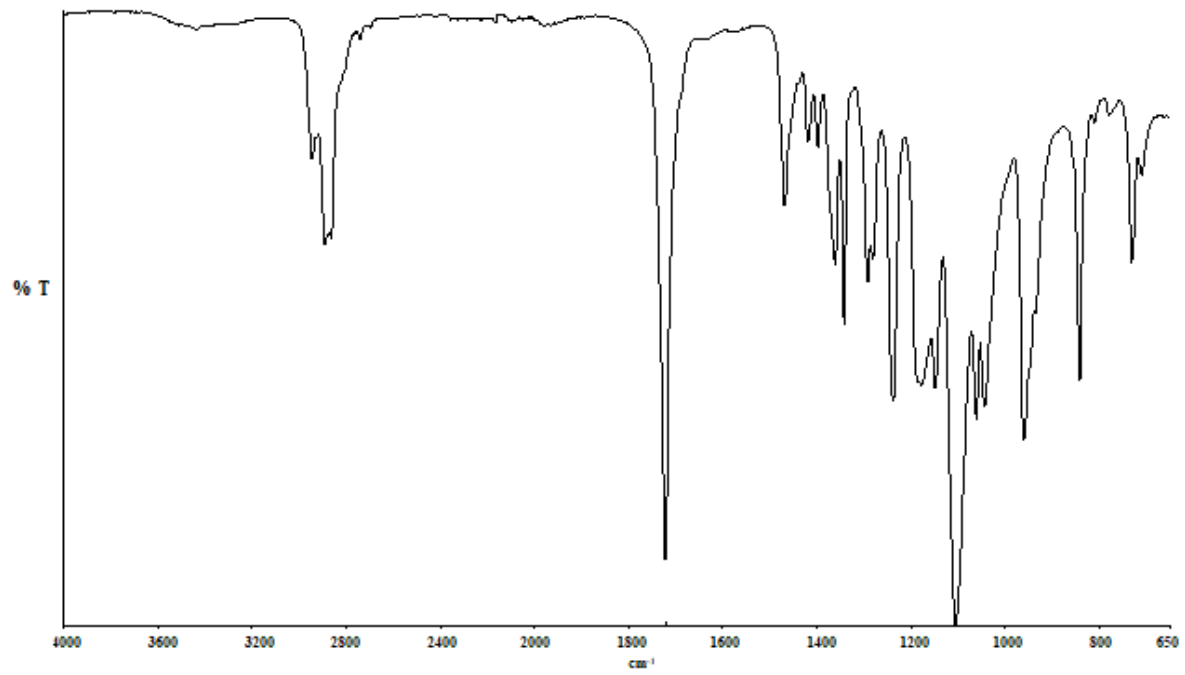
Şekil B.8 Alkin-PCL-2 blok kopolimere ait FT-IR spektrum



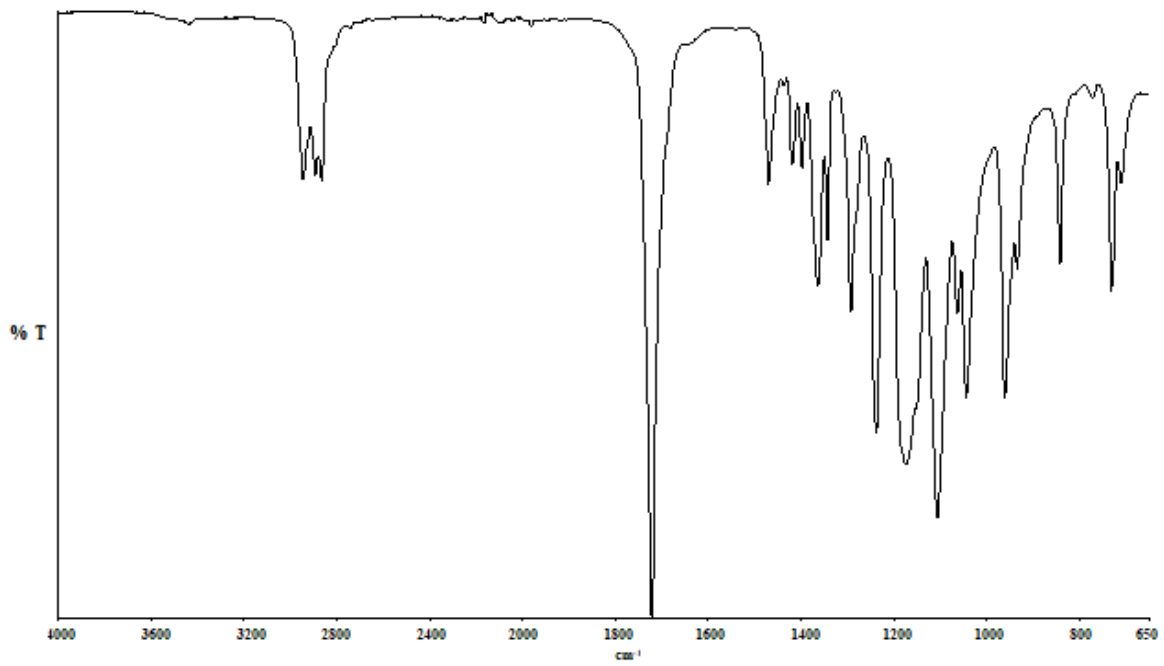
Şekil B.9 Alkin-PCL-3 blok kopolimere ait FT-IR spektrum



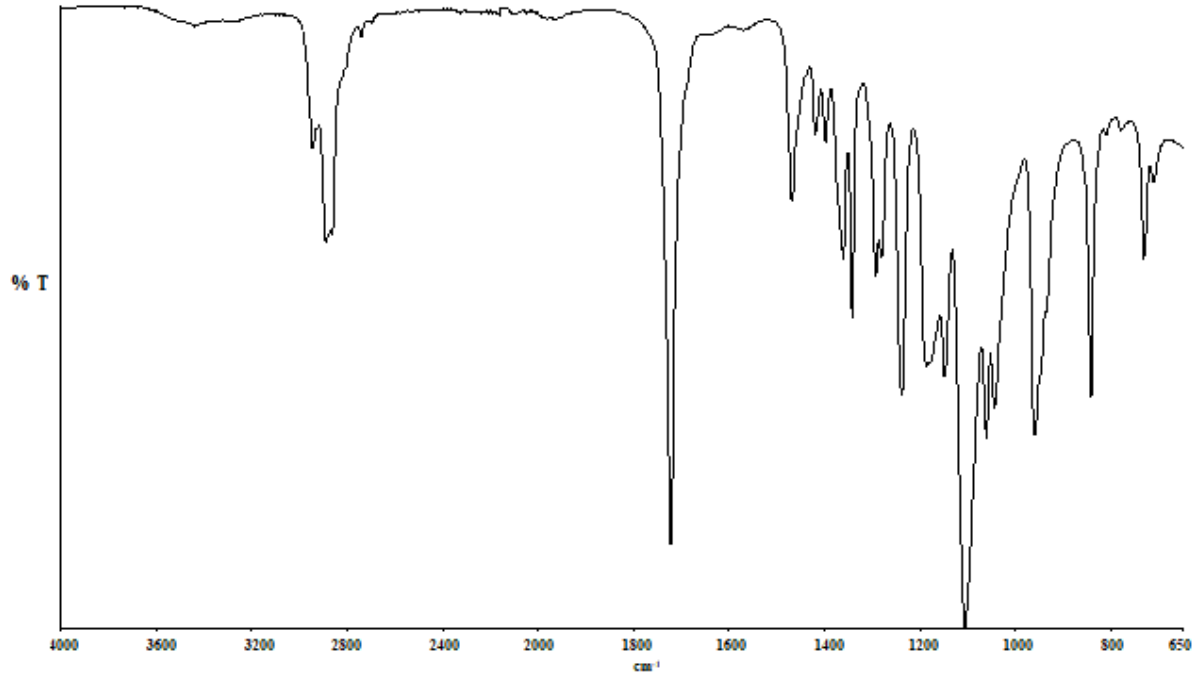
Şekil B10 Alkin-PCL-4 blok kopolimere ait FT-IR spektrum



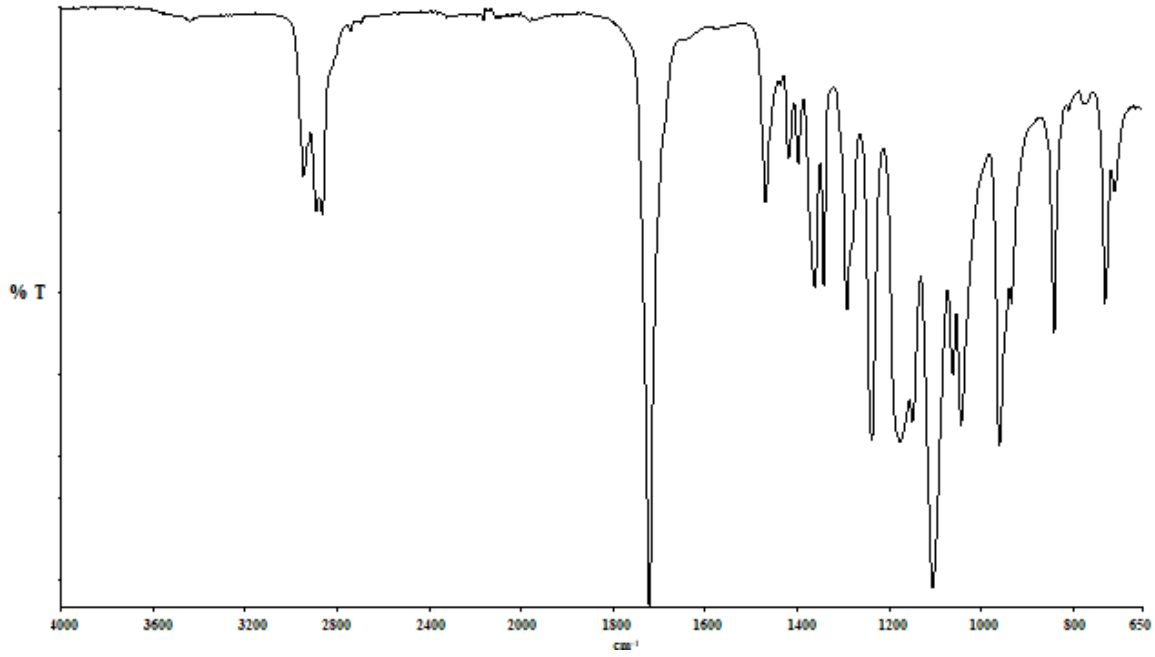
Şekil B.11 mPEGPLA-6PCL-1 blok kopolimere ait FT-IR spektrum



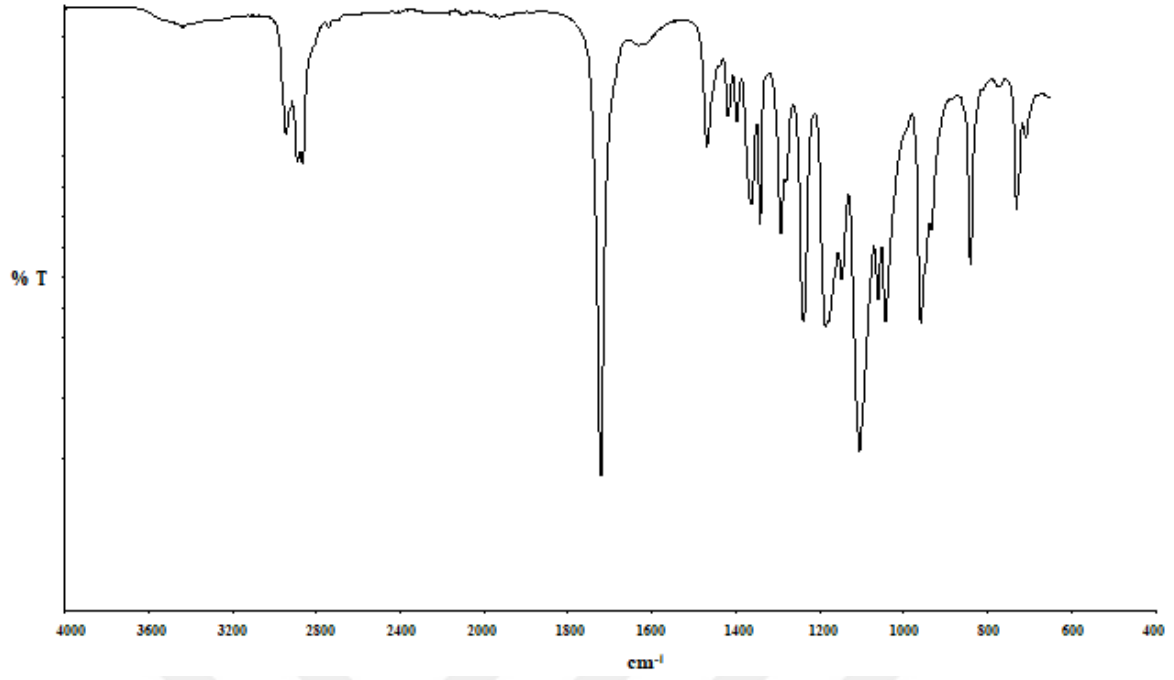
Şekil B.12 mPEGPLA-6PCL-2 blok kopolimere ait FT-IR spektrum



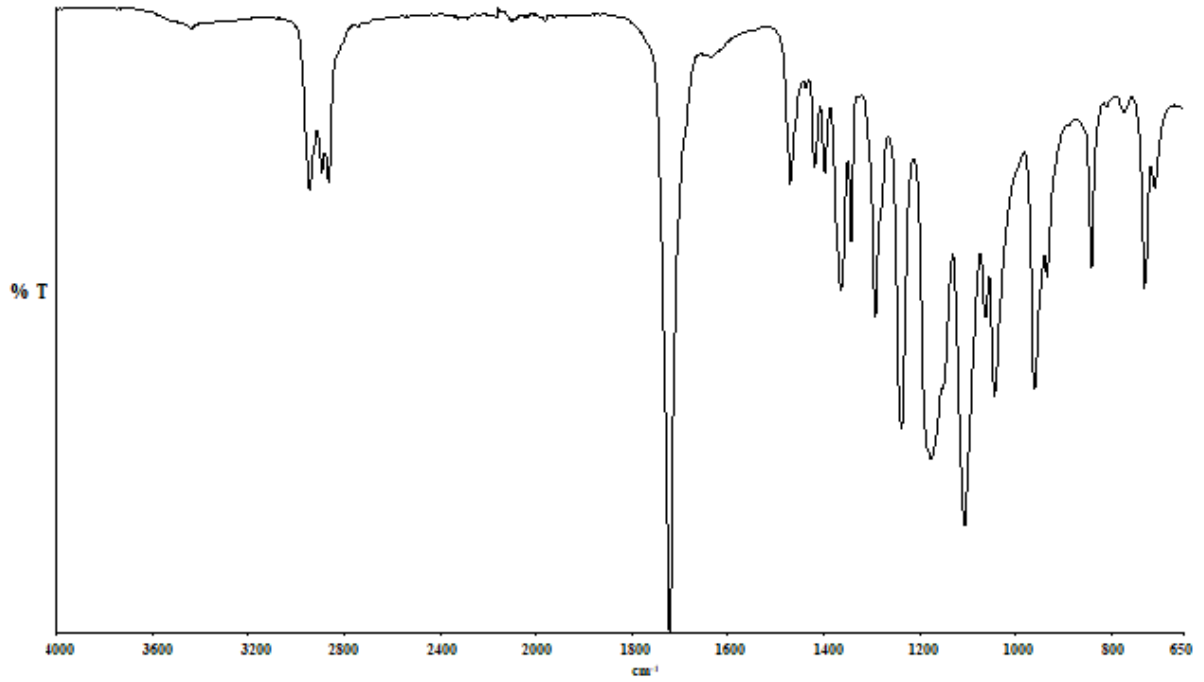
Şekil B.13 mPEGPLA-6PCL-3 blok kopolimere ait FT-IR spektrum



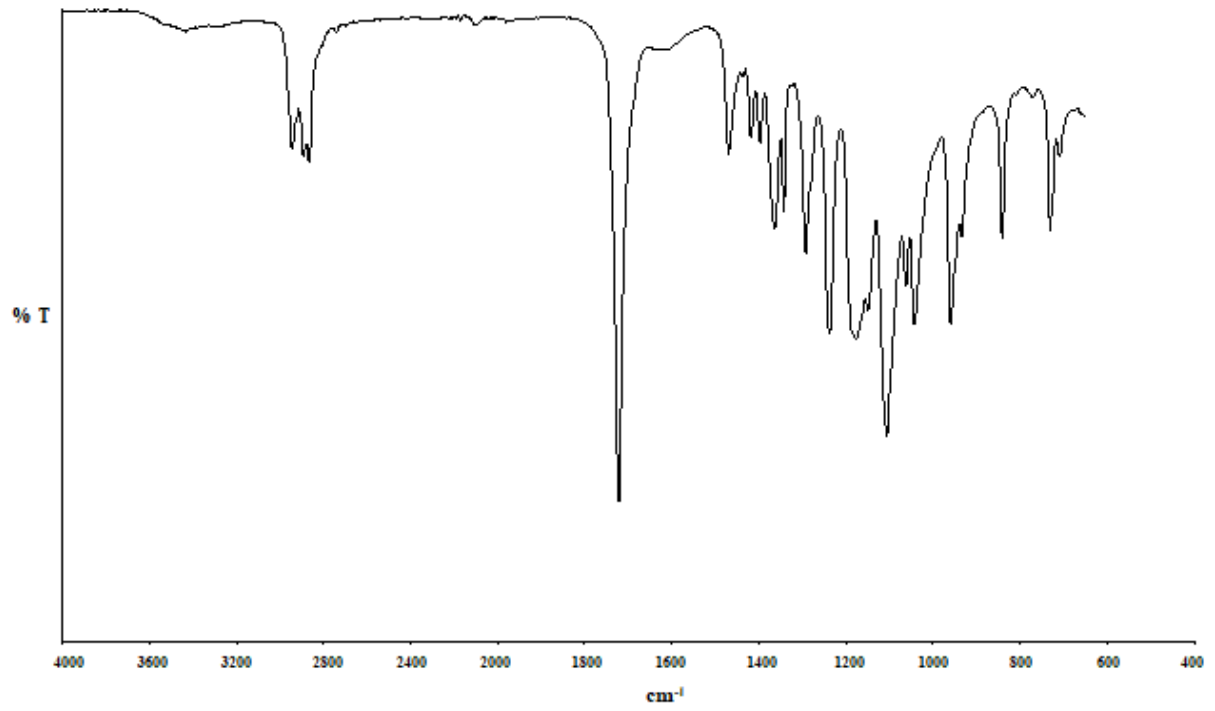
Şekil B.14 mPEGPLA-6PCL-4 blok kopolimere ait FT-IR spektrum



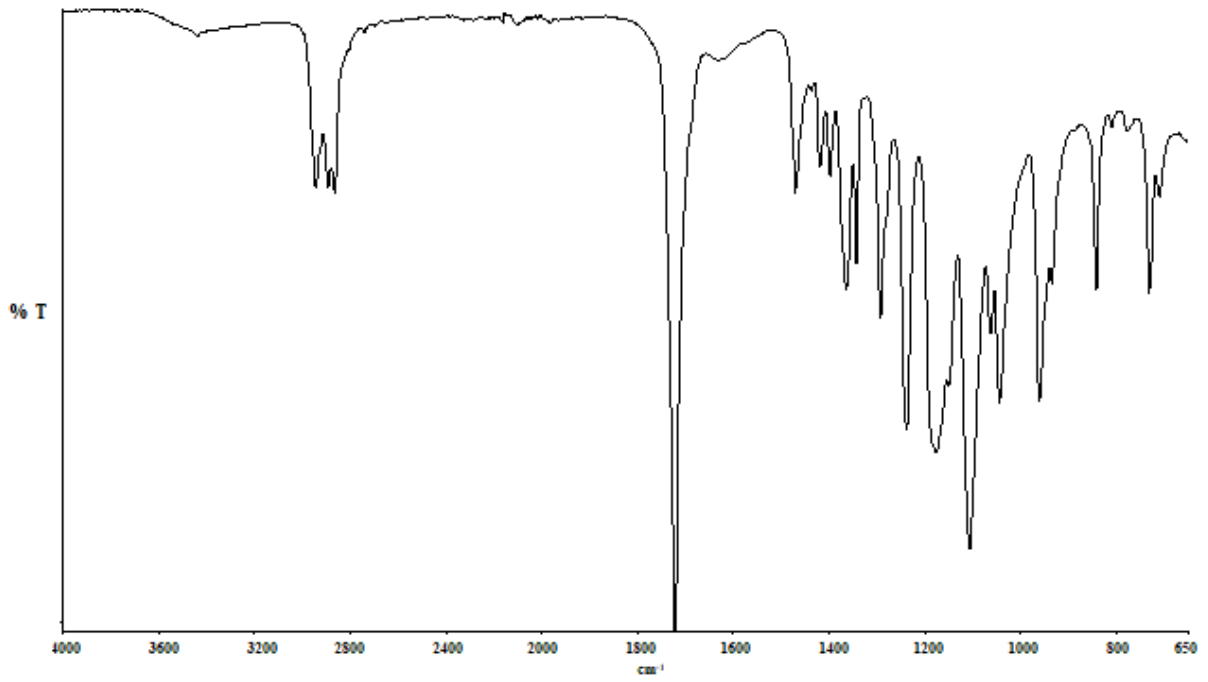
Şekil B.15 2PEGPLAPCL-1 blok kopolimere ait FT-IR spektrum



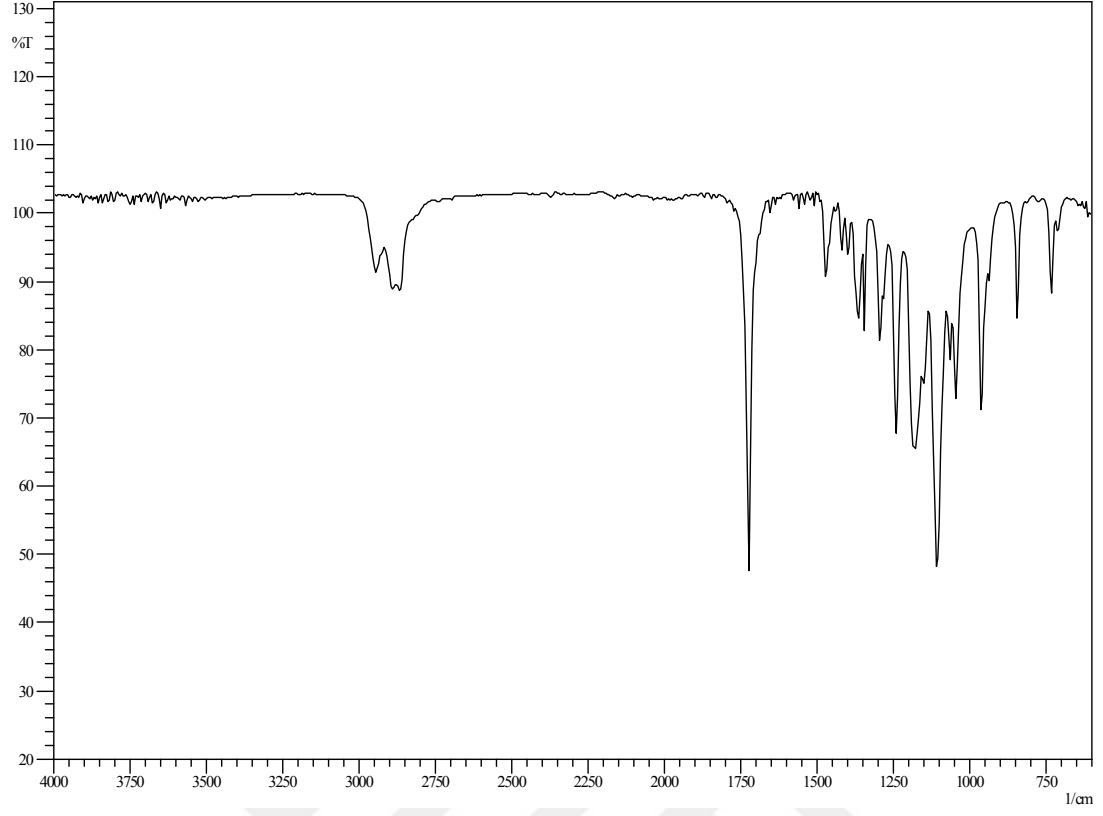
Şekil B.16 2PEGPLAPCL-2 blok kopolimere ait FT-IR spektrum



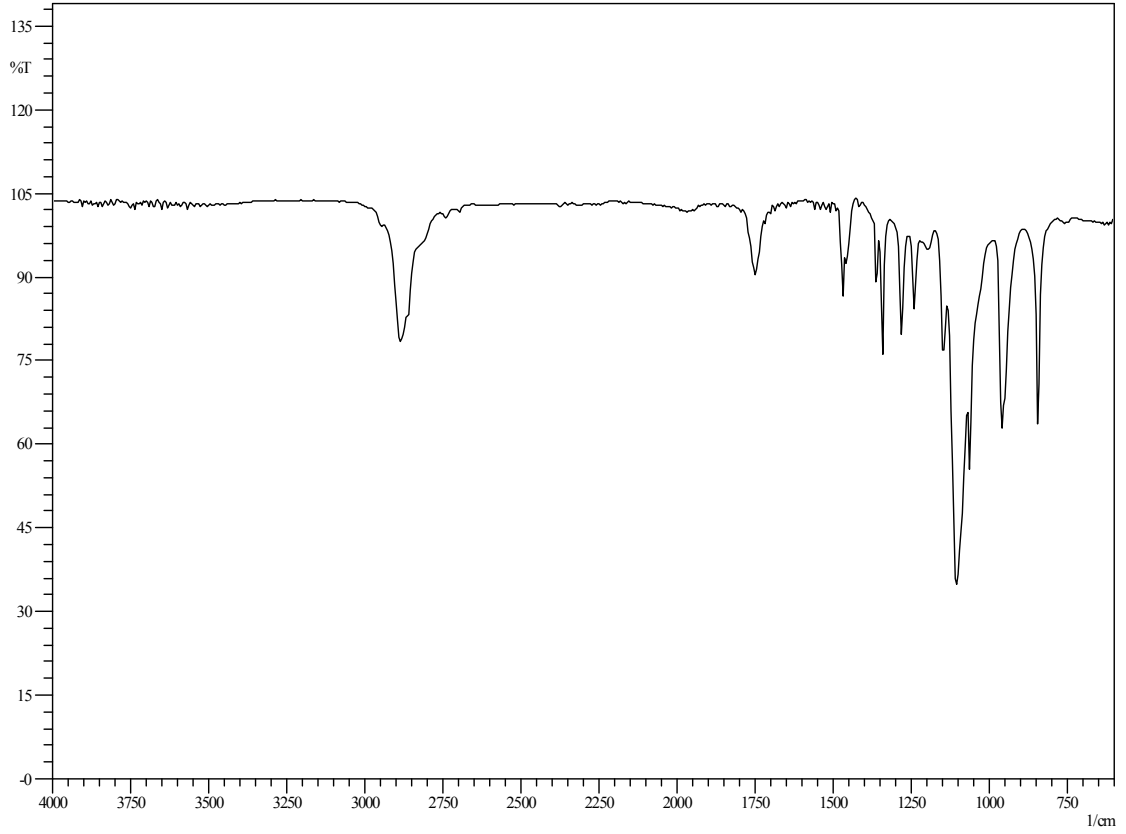
Şekil B.17 2PEGPLAPCL-3 blok kopolimere ait FT-IR spektrum



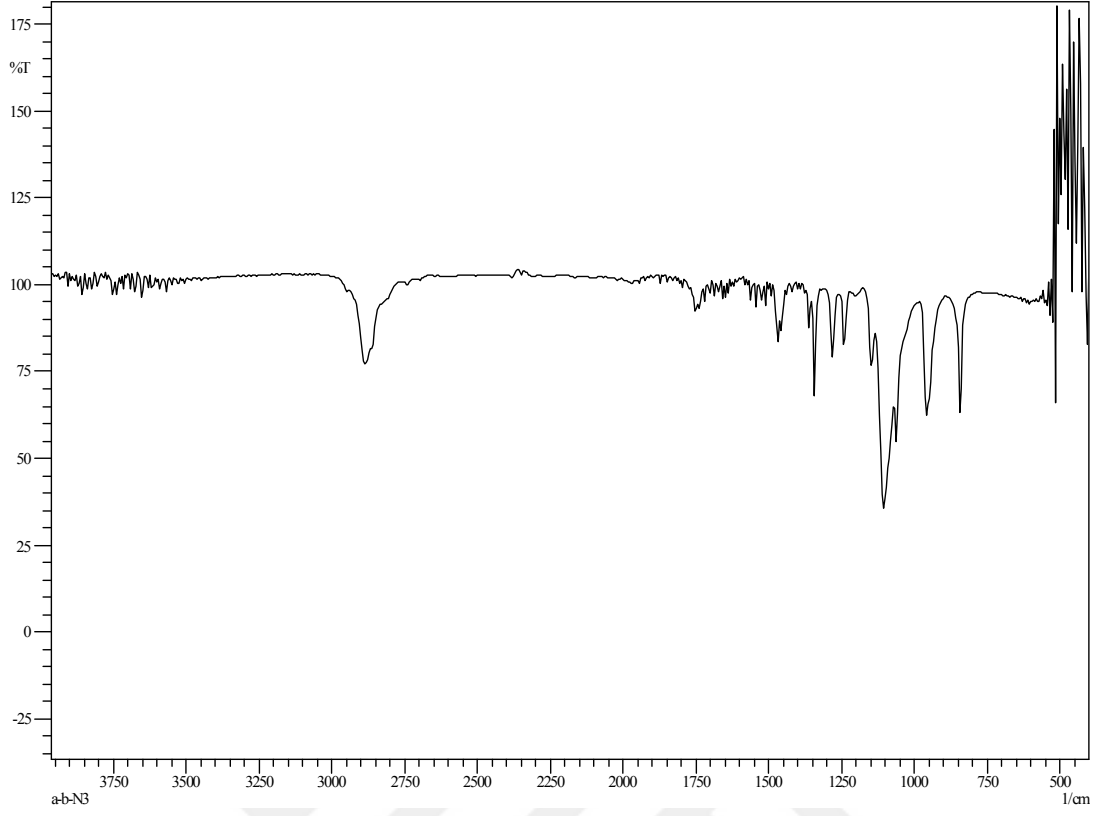
Şekil B.18 2PEGPLAPCL-4 blok kopolimere ait FT-IR spektrum



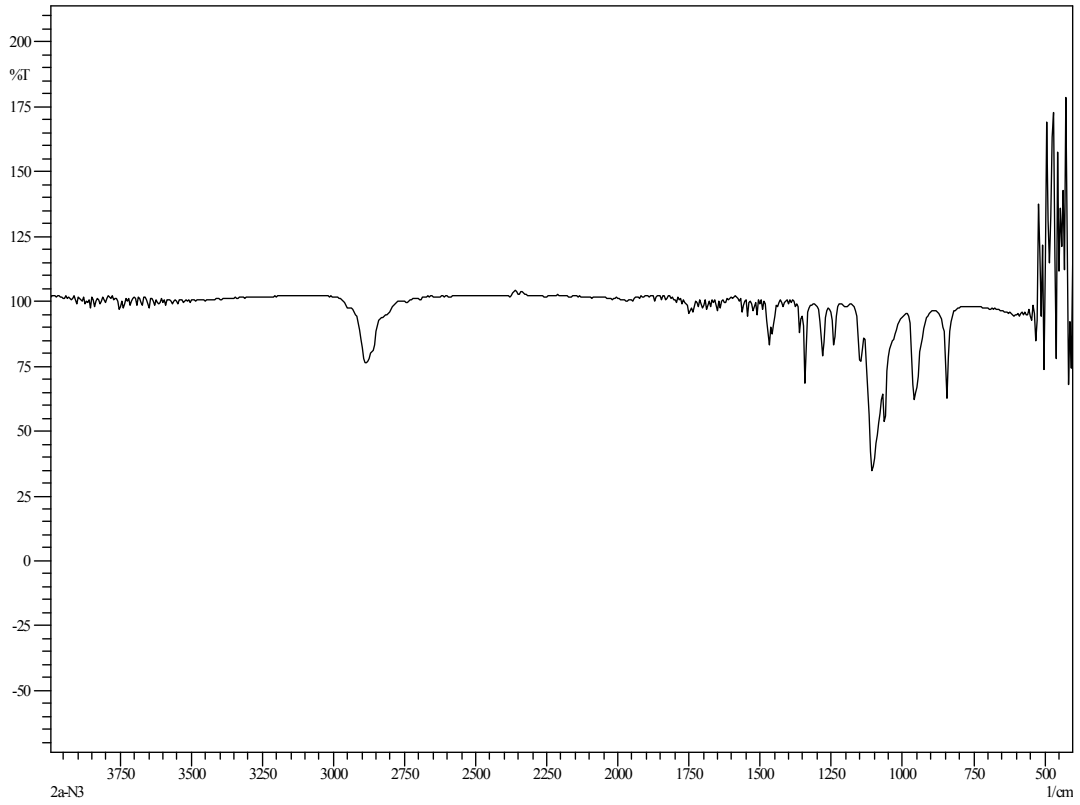
Şekil B.19 mPEGPLA-7 blok kopolimere ait FT-IR spektrum



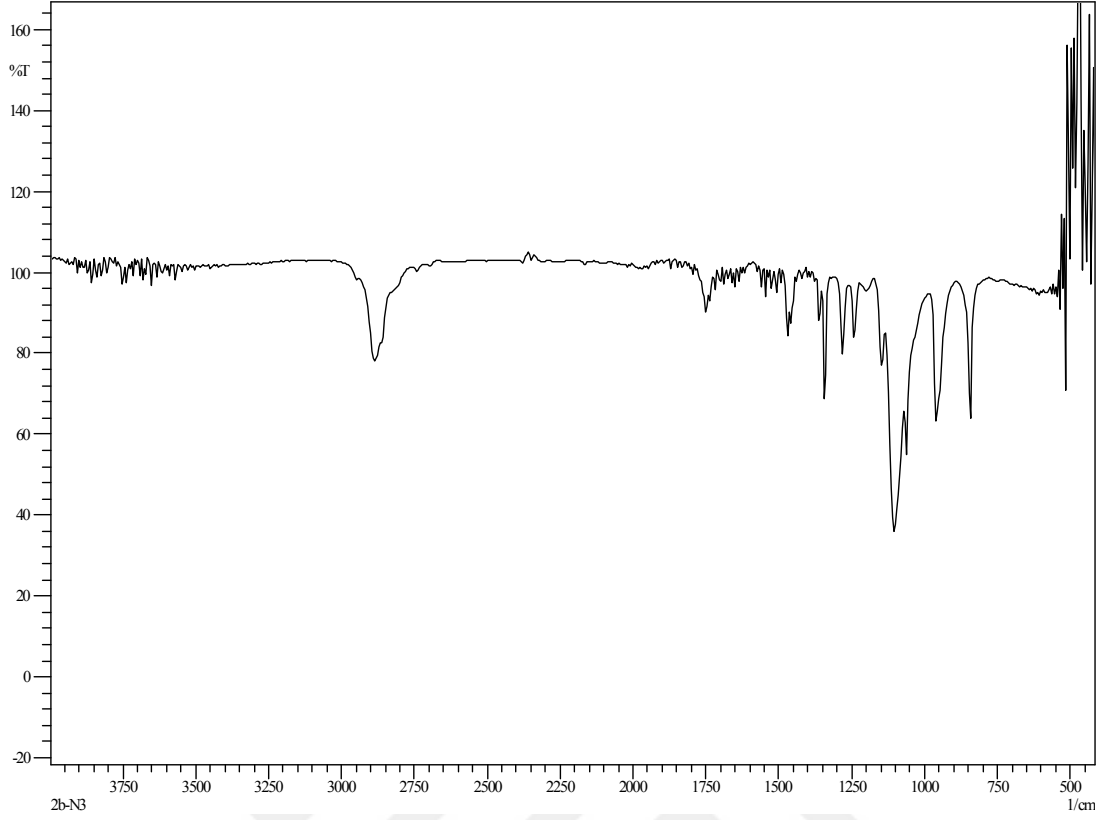
Şekil B.20 mPEGPLA-7-Br blok kopolimere ait FT-IR spektrum



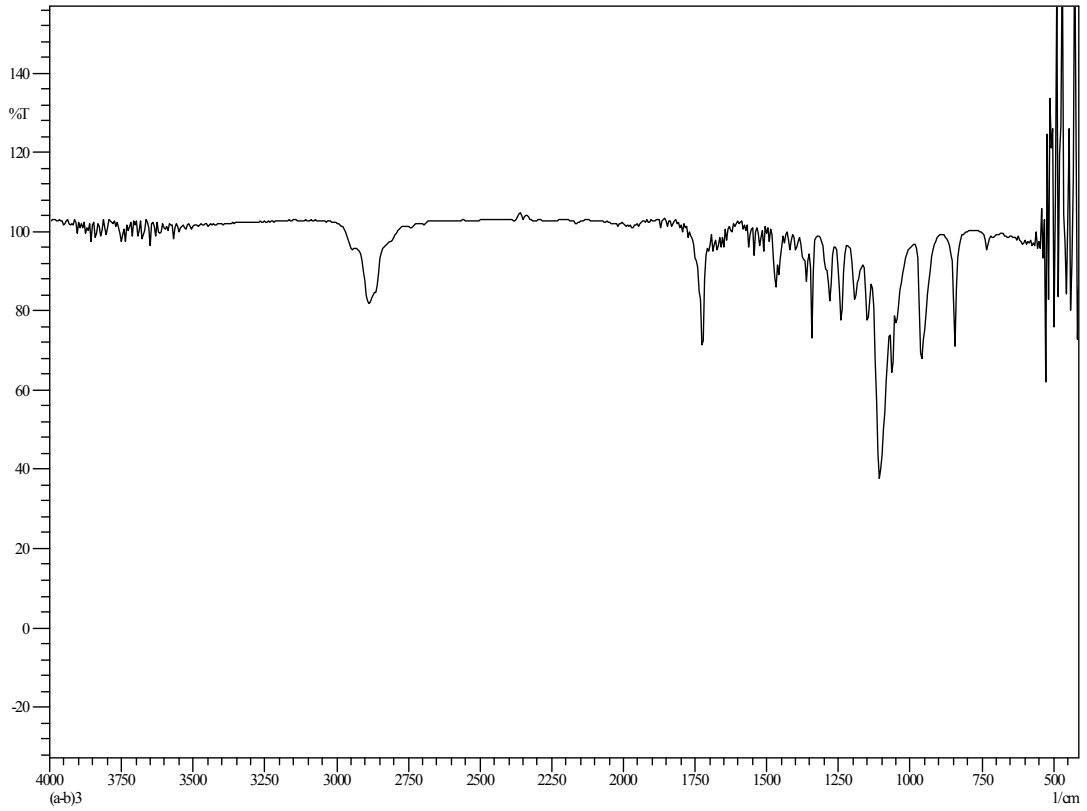
Şekil B.21 mPEGPLA-7-N₃ blok kopolimere ait FT-IR spektrum



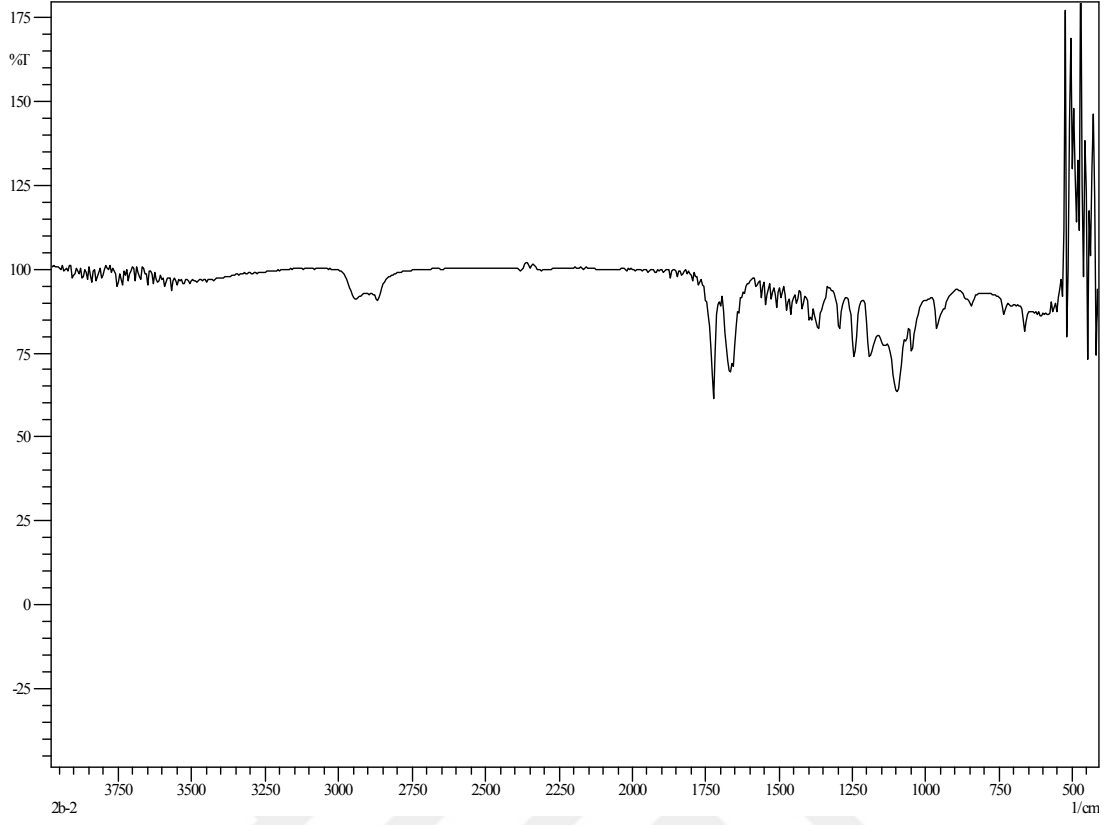
Şekil B.22 mPEGPLA-2-N₃ blok kopolimere ait FT-IR spektrum



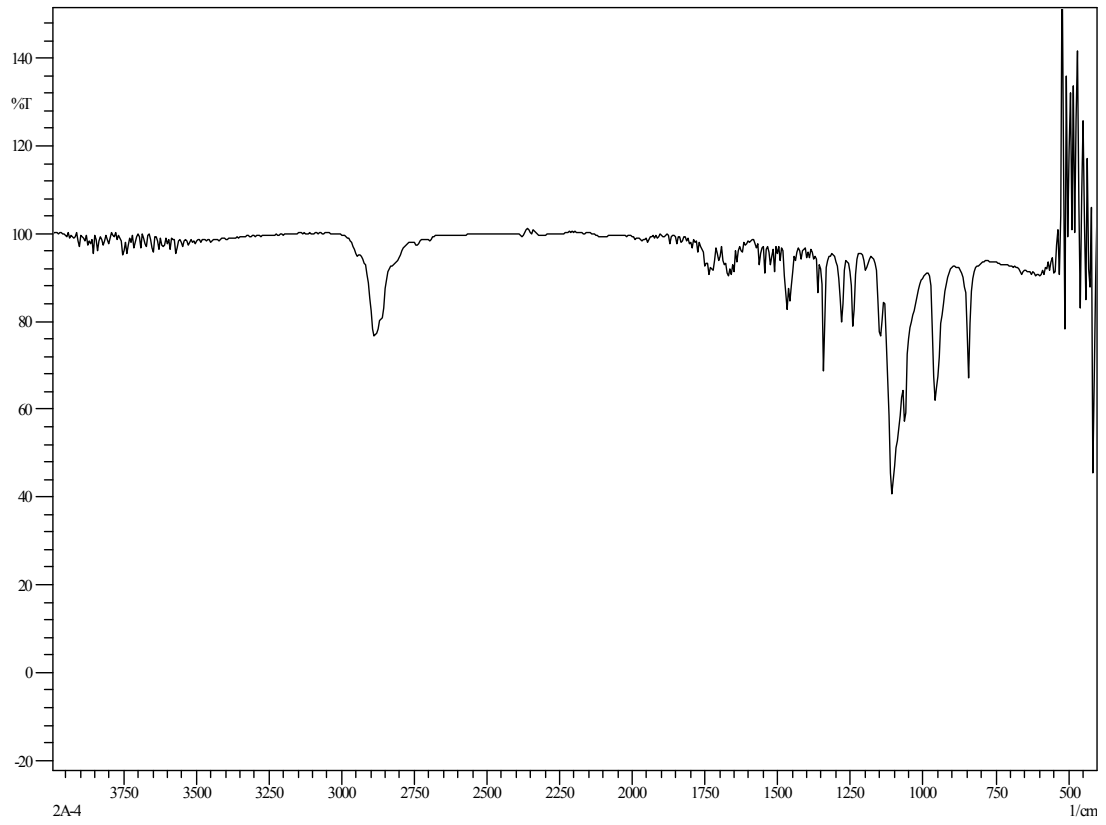
Şekil B.23 mPEGPLA-4-N₃ blok kopolimere ait FT-IR spektrum



Şekil B.24 mPEGPLA-1PCL-3 blok kopolimere ait FT-IR spektrum



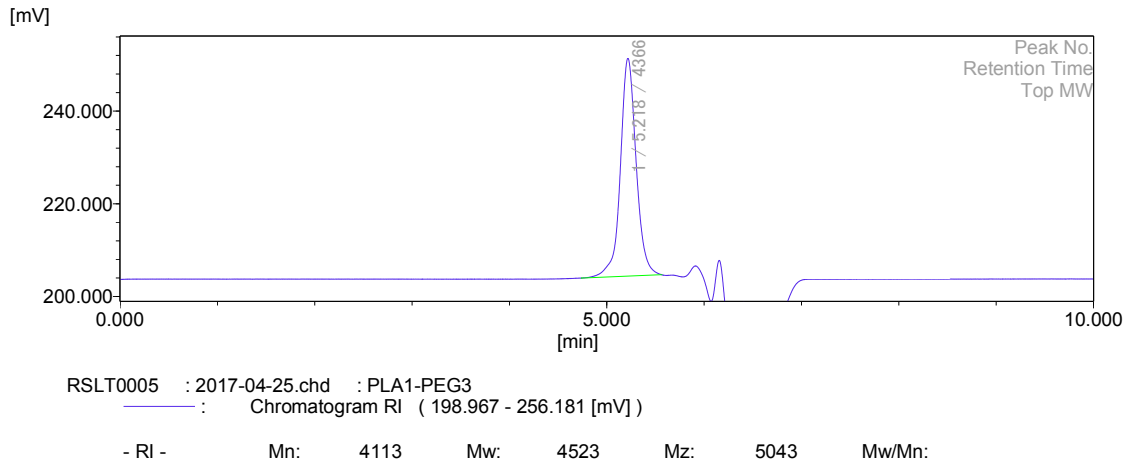
Şekil B.25 mPEGPLA-2PCL-2 blok kopolimere ait FT-IR spektrum



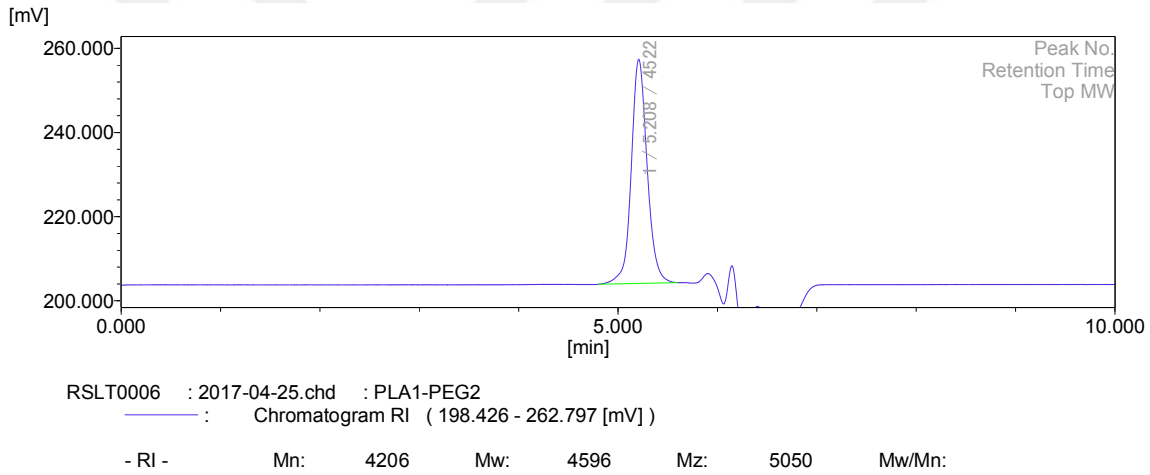
Şekil B.26 mPEGPLA-2PCL-4 blok kopolimere ait FT-IR spektrum



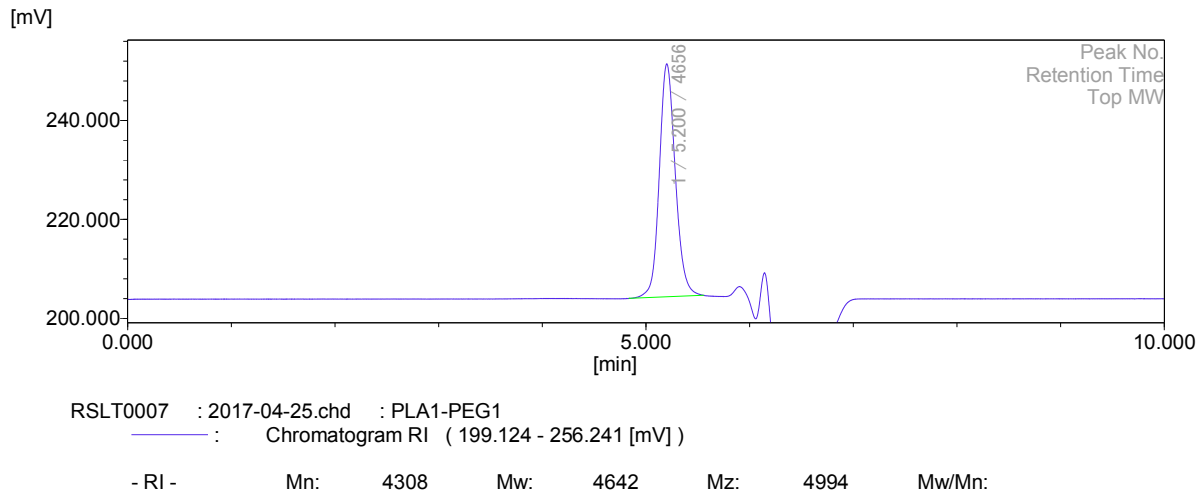
EK C: GPC Diyagramları



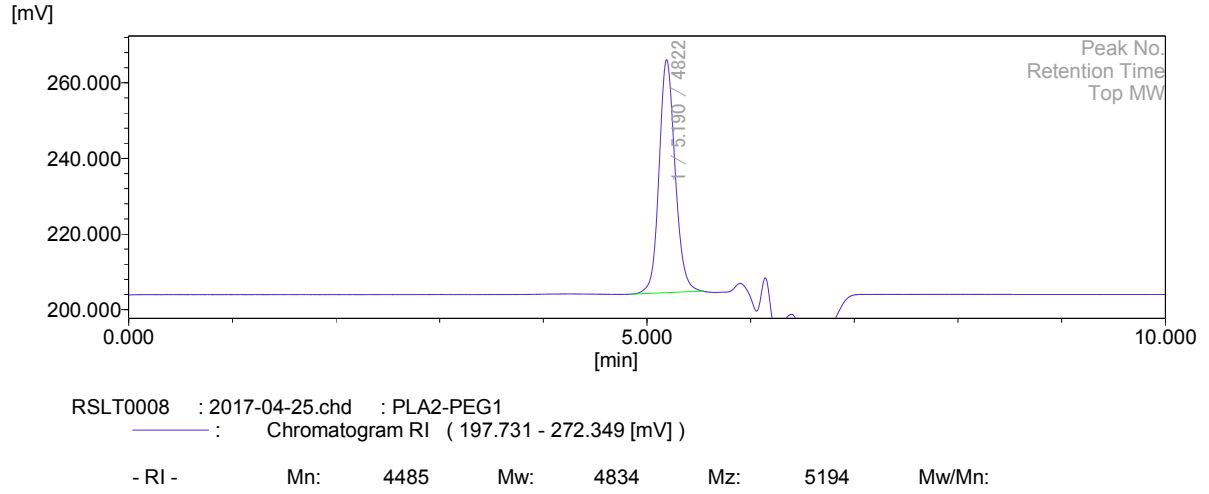
Şekil C.1 mPEGPLA-1 blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



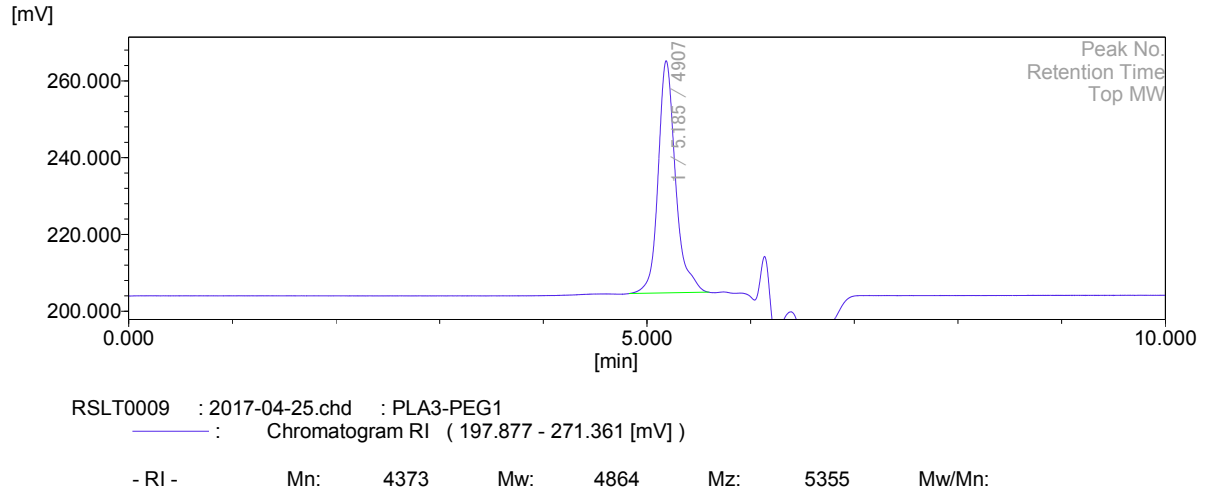
Şekil C.2 mPEGPLA-2 blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



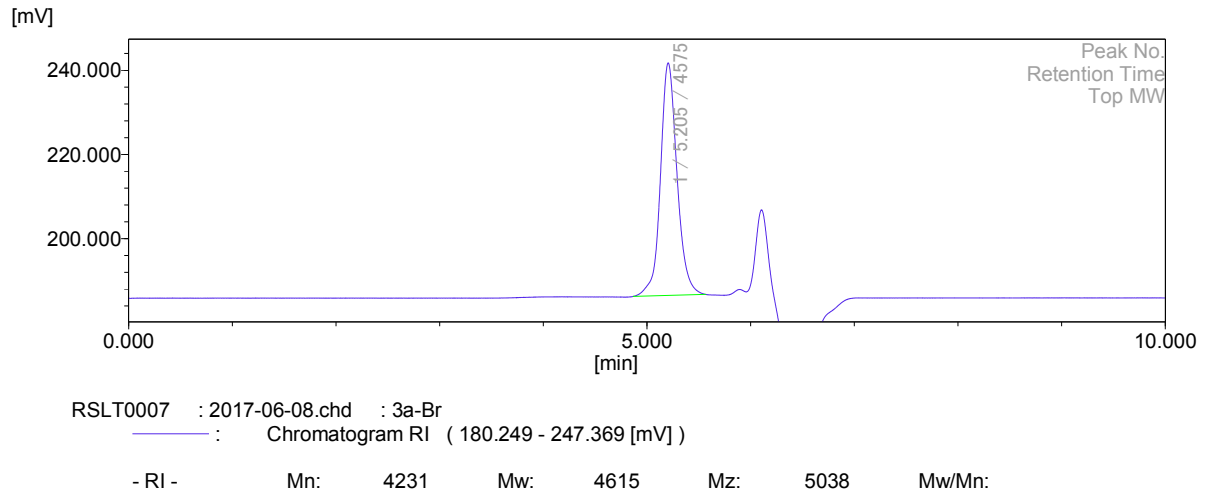
Şekil C.3 mPEGPLA-3 blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



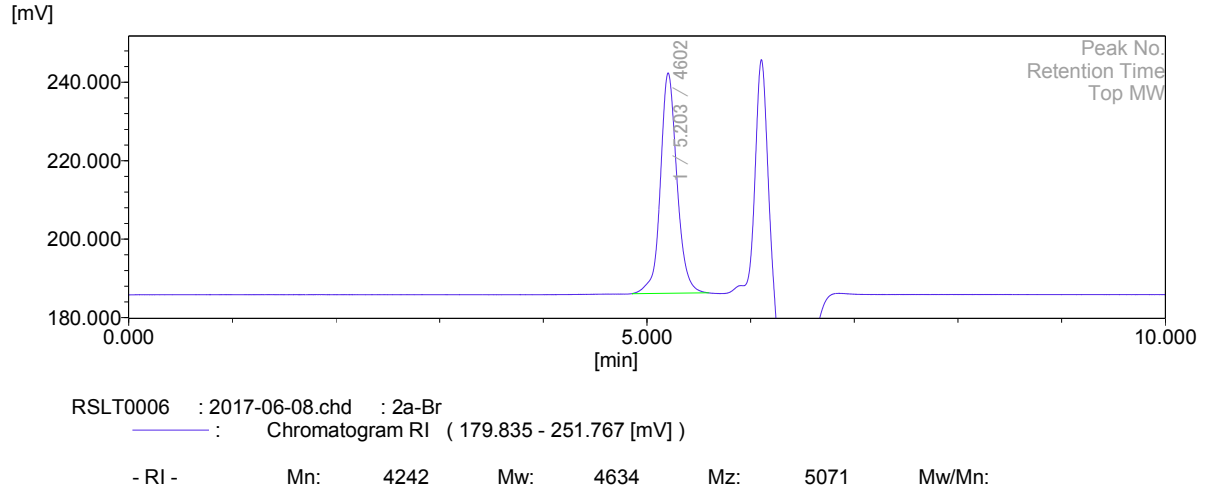
Şekil C.4 mPEGPLA-4 blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



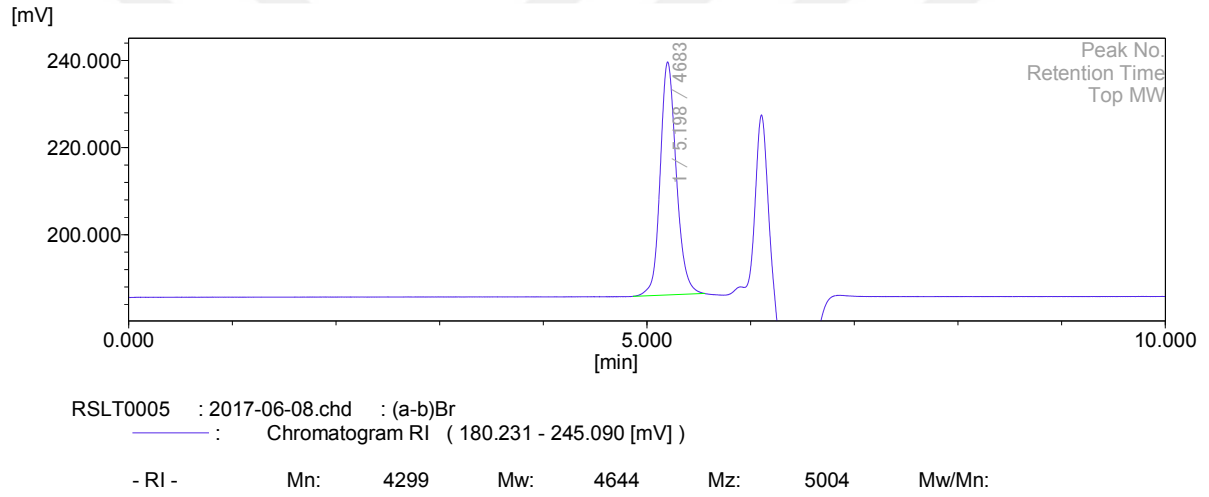
Şekil C.5 mPEGPLA-5 blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



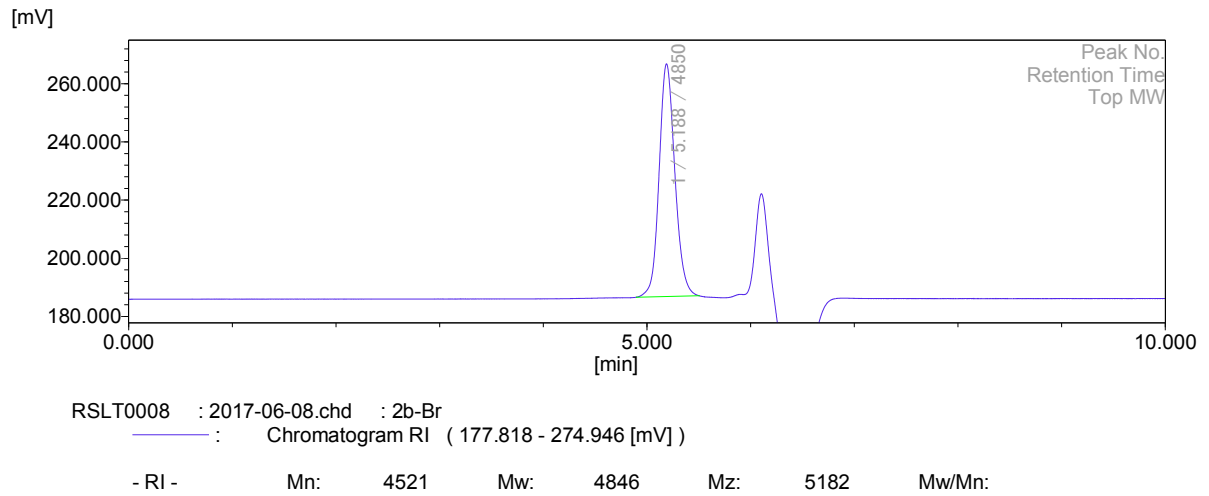
Şekil C.6 mPEGPLA-1-Br blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



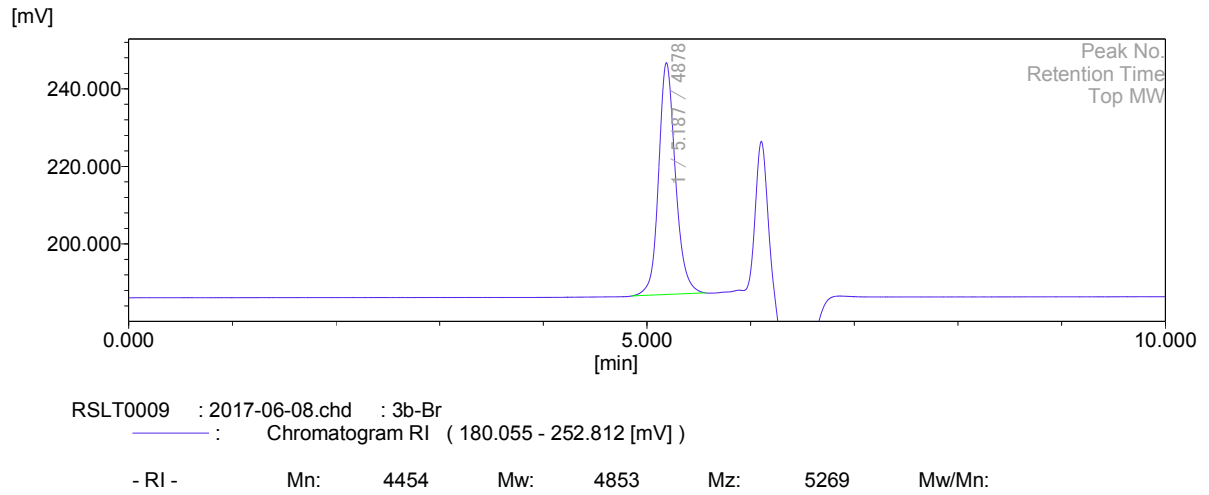
Şekil C.7 mPEGPLA-2-Br blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



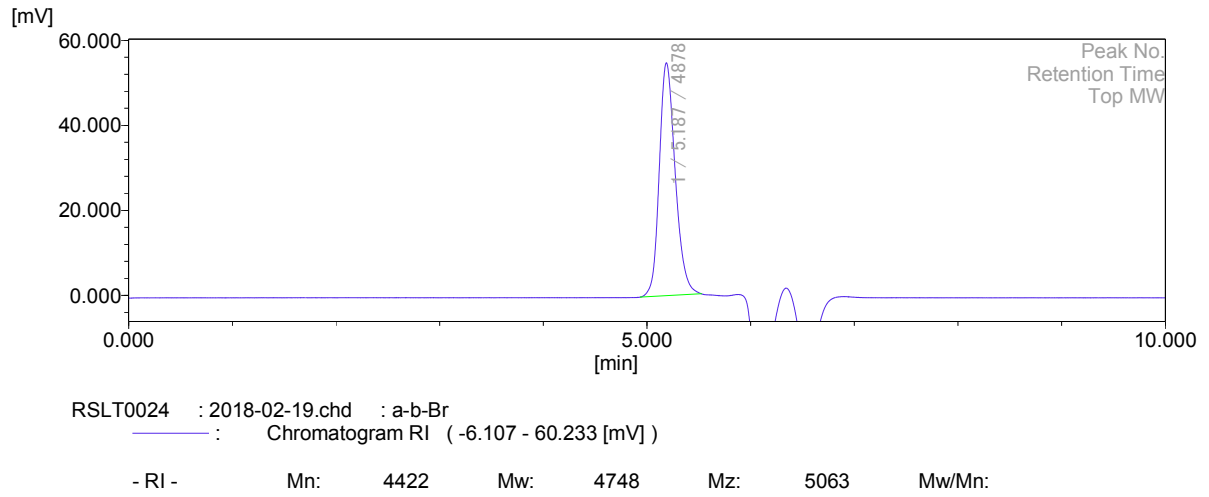
Şekil C.8 mPEGPLA-3-Br blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



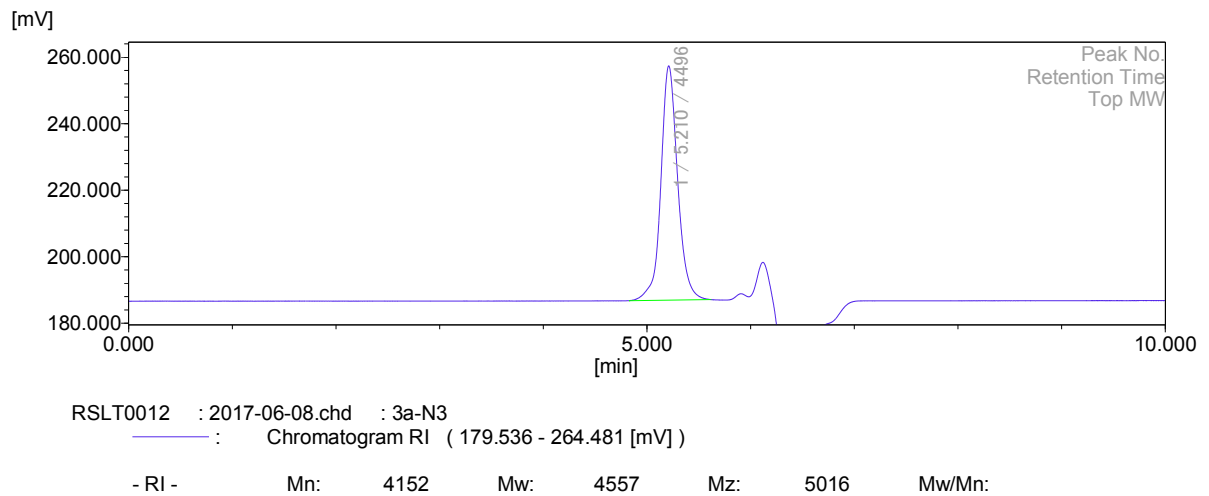
Şekil C.9 mPEGPLA-4-Br blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



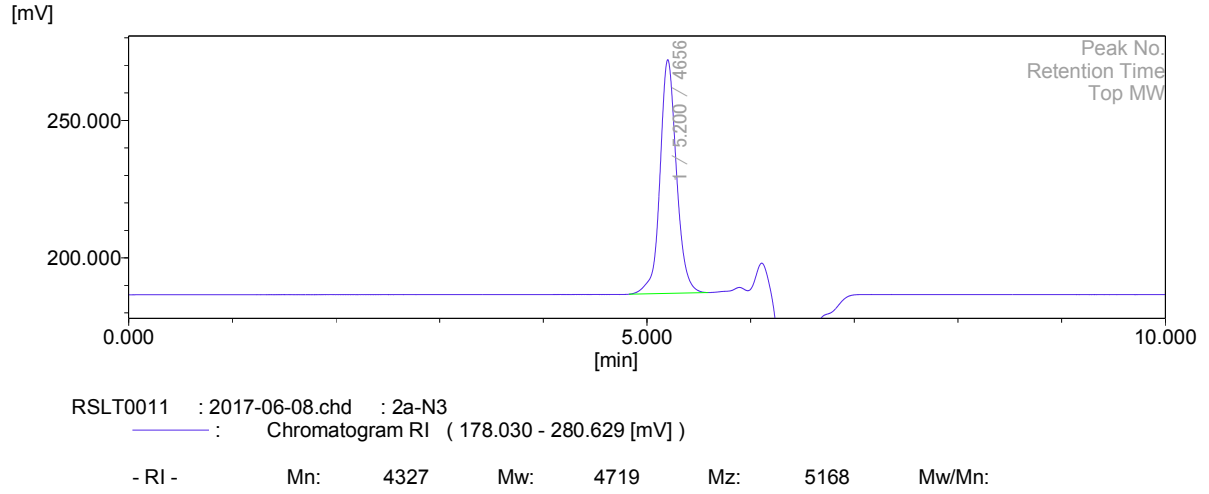
Şekil C.10 mPEGPLA-5-Br blok kopolimerine ait GPC diyagramı



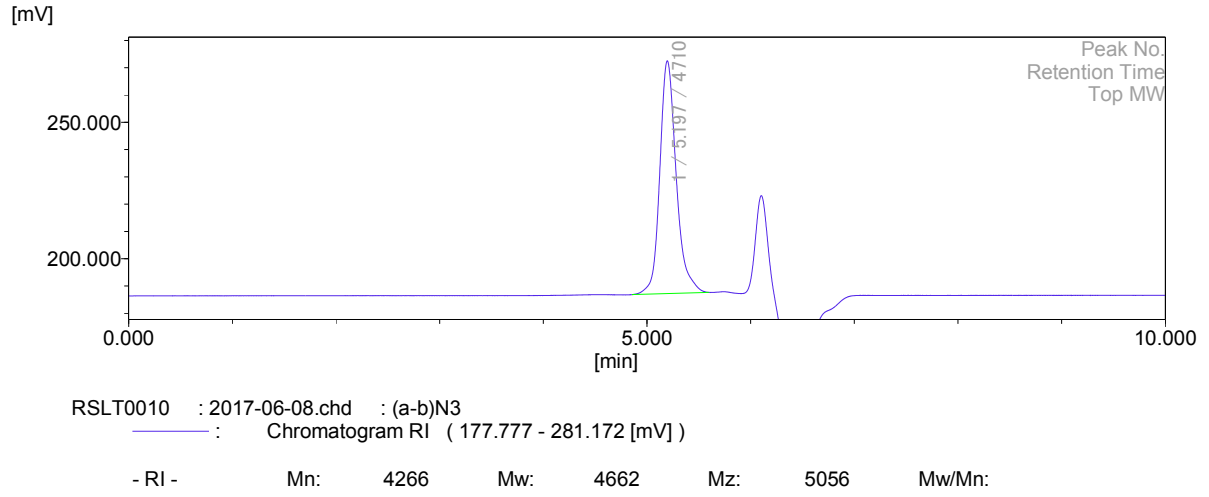
Şekil C.11 mPEGPLA-6-Br blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



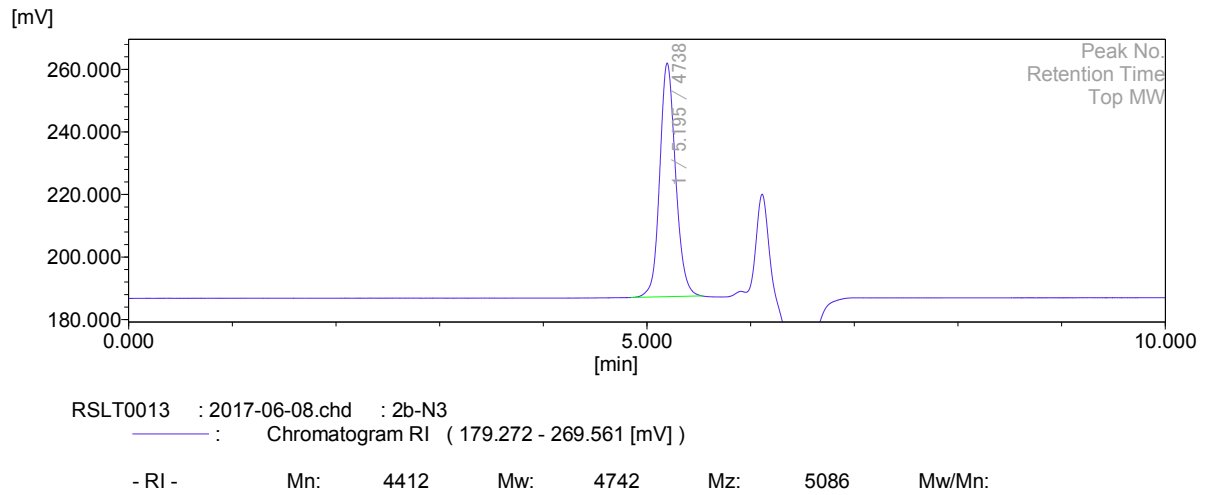
Şekil C.12 mPEGPLA-1-N₃ blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



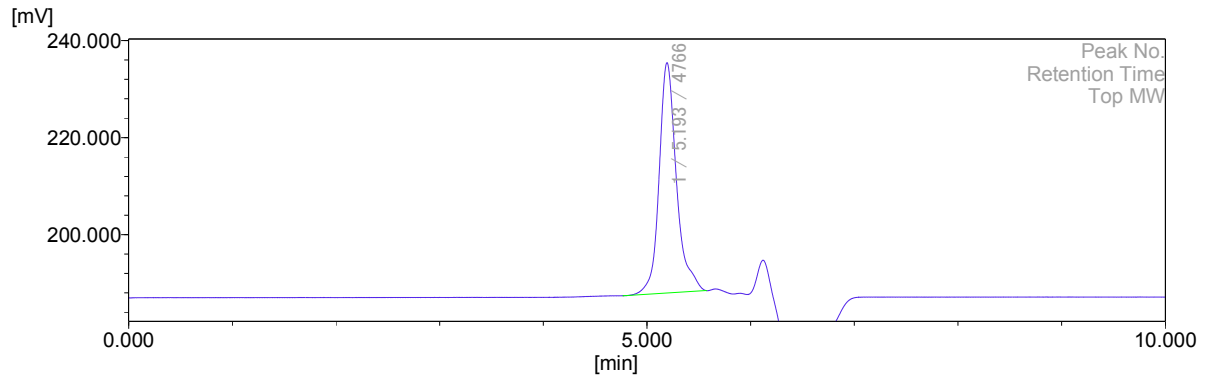
Şekil C.13 mPEGPLA-2-N₃ blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



Şekil C.14 mPEGPLA-3-N₃ blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



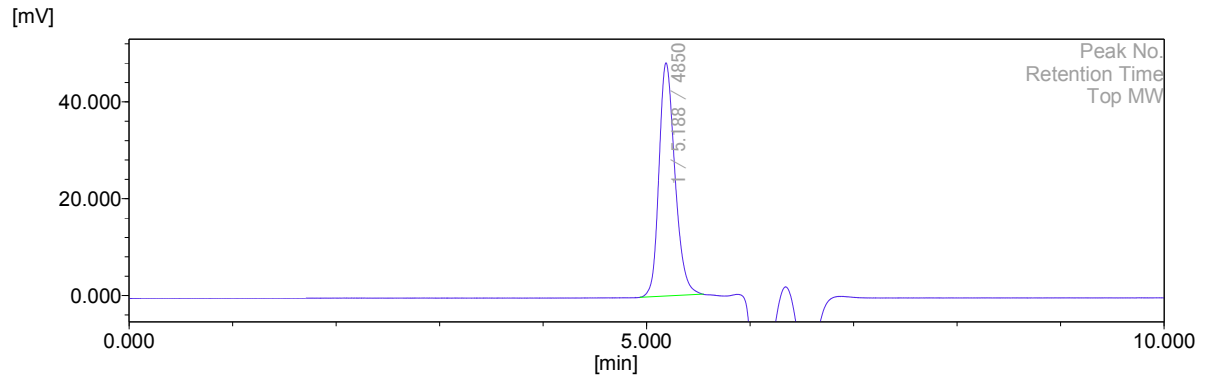
Şekil C.15 mPEGPLA-4-N₃ blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



RSLT0014 : 2017-06-08.chd : 3b-N3
Chromatogram RI (182.157 - 240.295 [mV])

- RI - Mn: 4247 Mw: 4722 Mz: 5209 Mw/Mn:

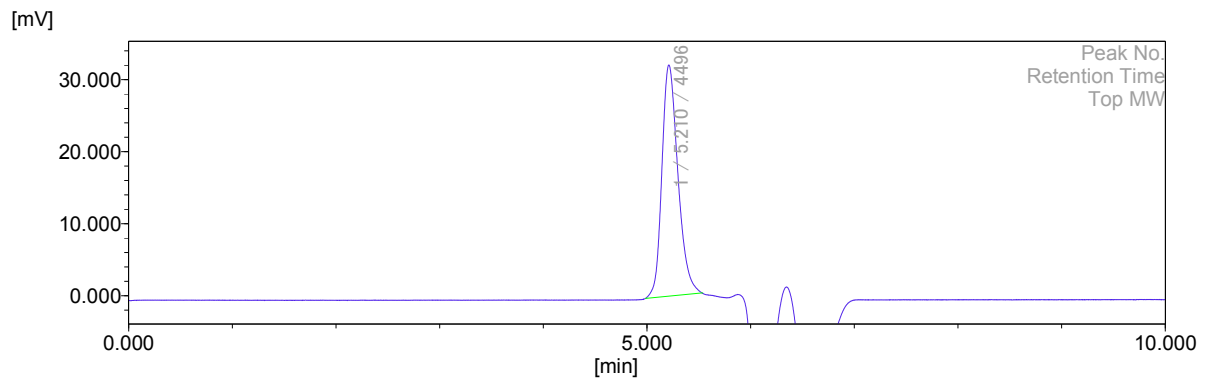
Şekil C.16 mPEGPLA-5-N₃ blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



RSLT0026 : 2018-02-19.chd : a-b-N
Chromatogram RI (-5.409 - 52.921 [mV])

- RI - Mn: 4389 Mw: 4720 Mz: 5036 Mw/Mn:

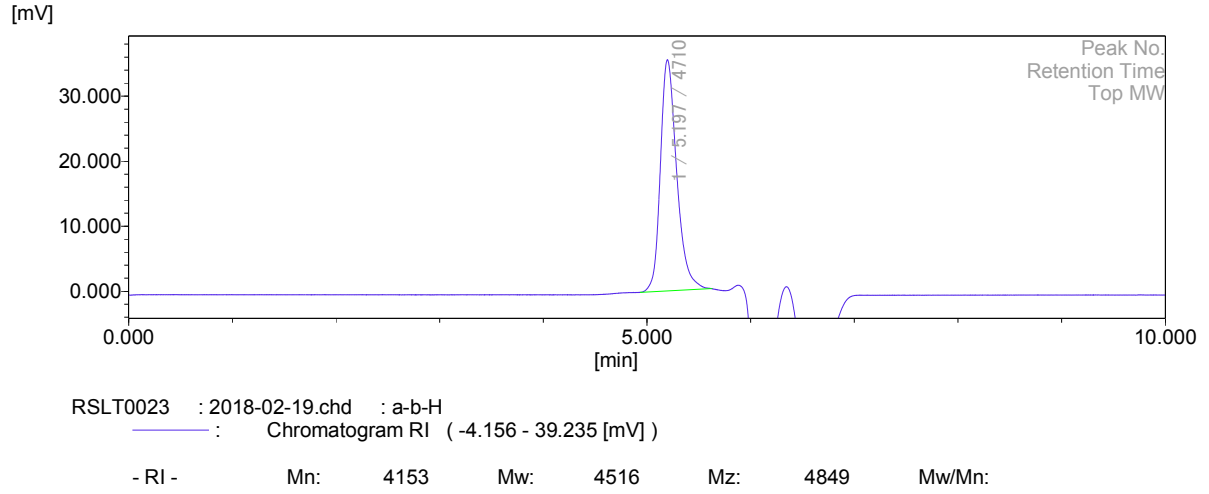
Şekil C.17 mPEGPLA-6-N₃ blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



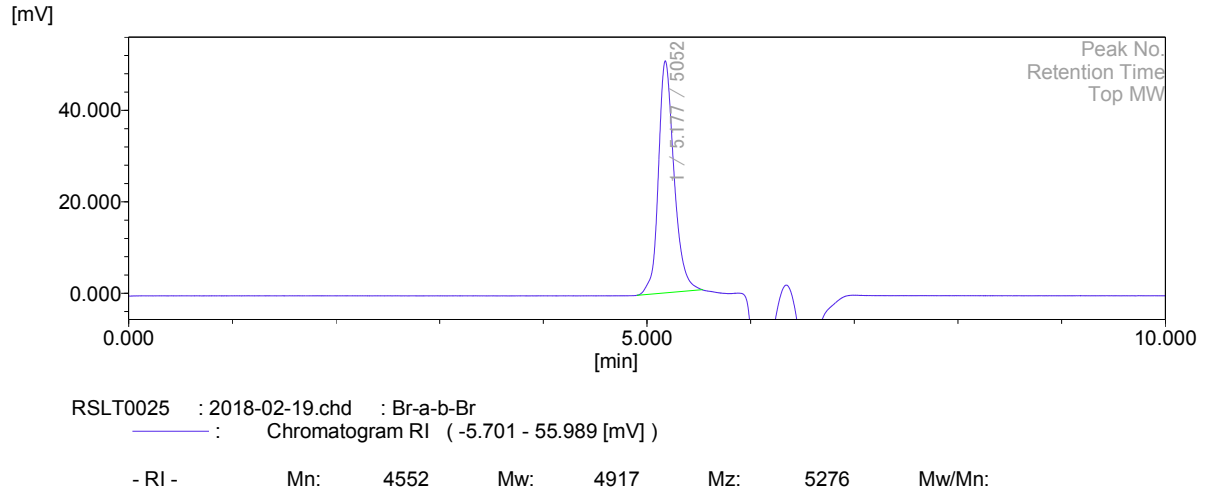
RSLT0022 : 2018-02-19.chd : NH
Chromatogram RI (-3.912 - 35.295 [mV])

- RI - Mn: 4023 Mw: 4324 Mz: 4612 Mw/Mn:

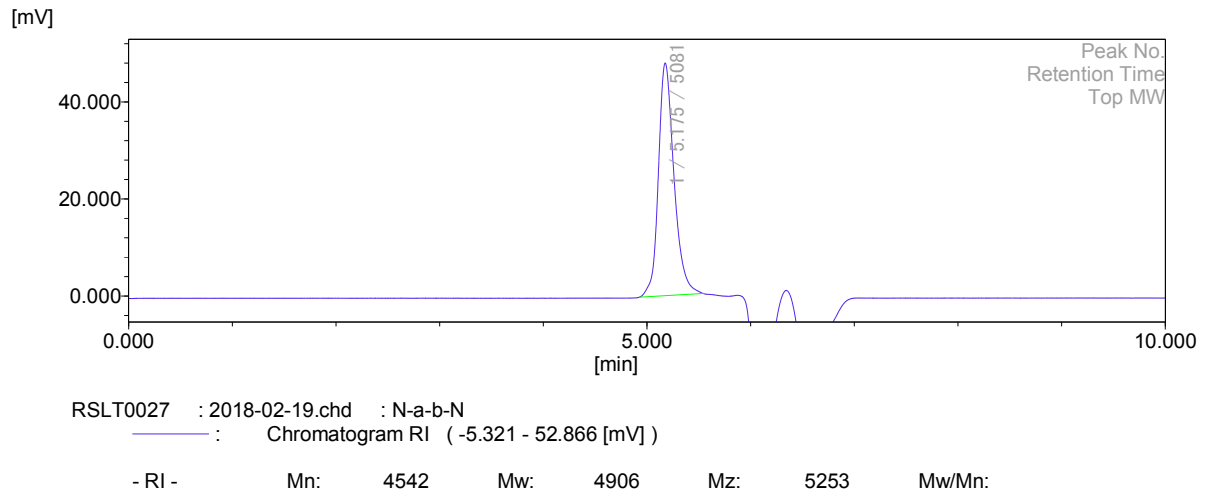
Şekil C.18 mPEGPLA-7-N₃ blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



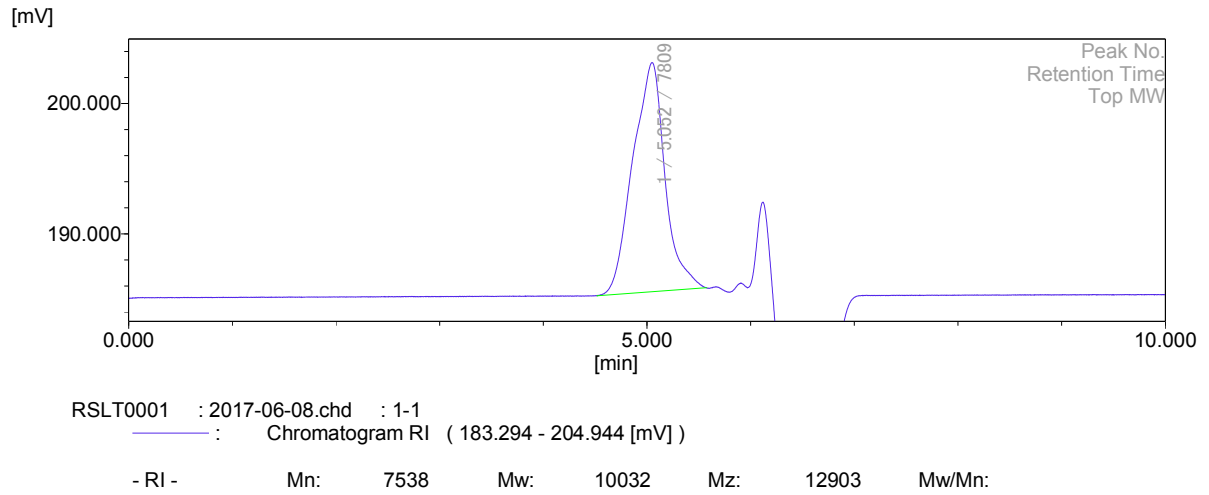
Şekil C.19 PLAPEGPLA blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



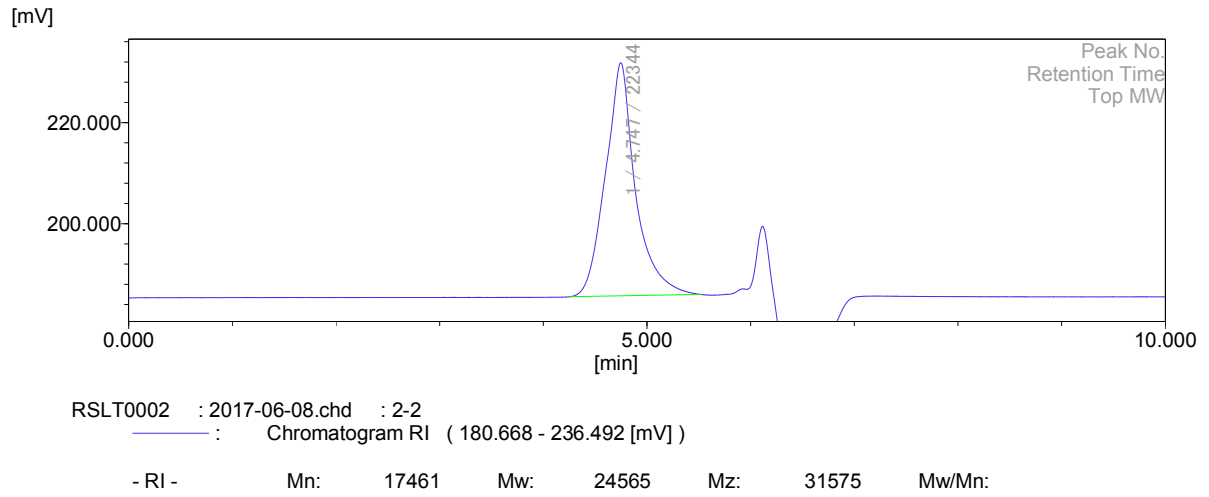
Şekil C.20 Br-PLAPEGPLA-Br blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



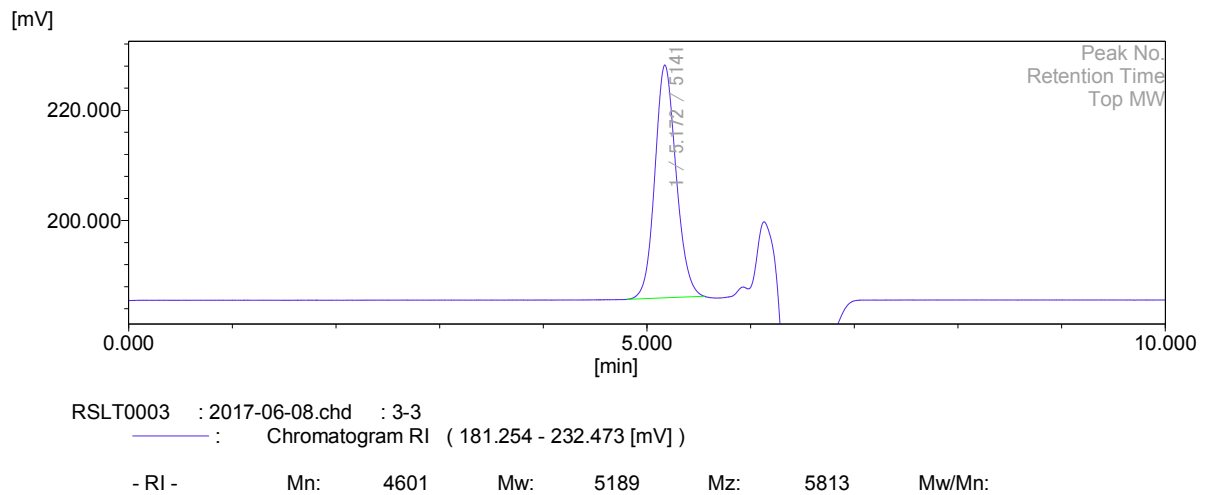
Şekil C.21 N₃-PLAPEGPLA-N₃ blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



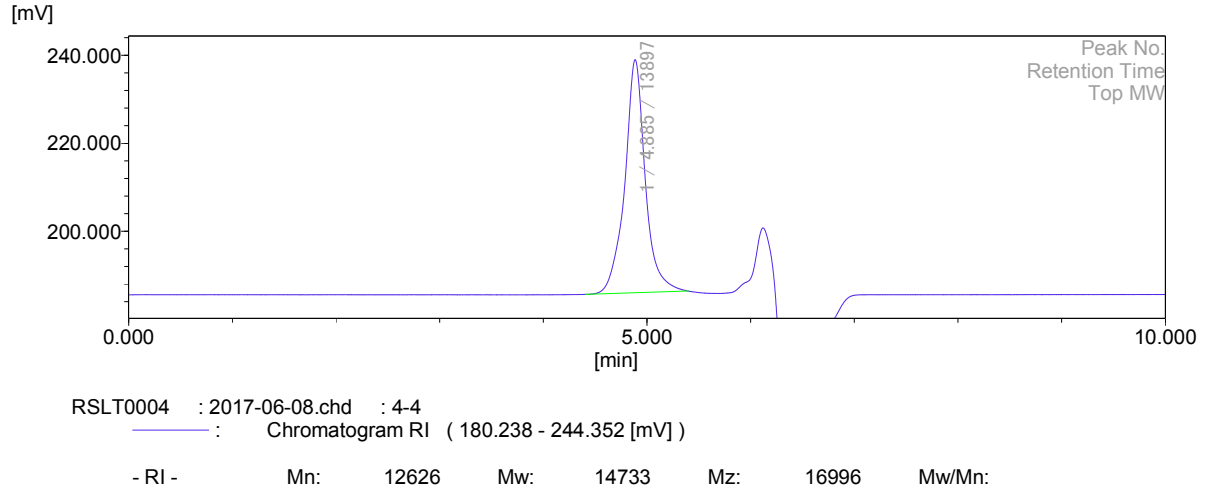
Şekil C.22 Alkin-PCL-1 blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



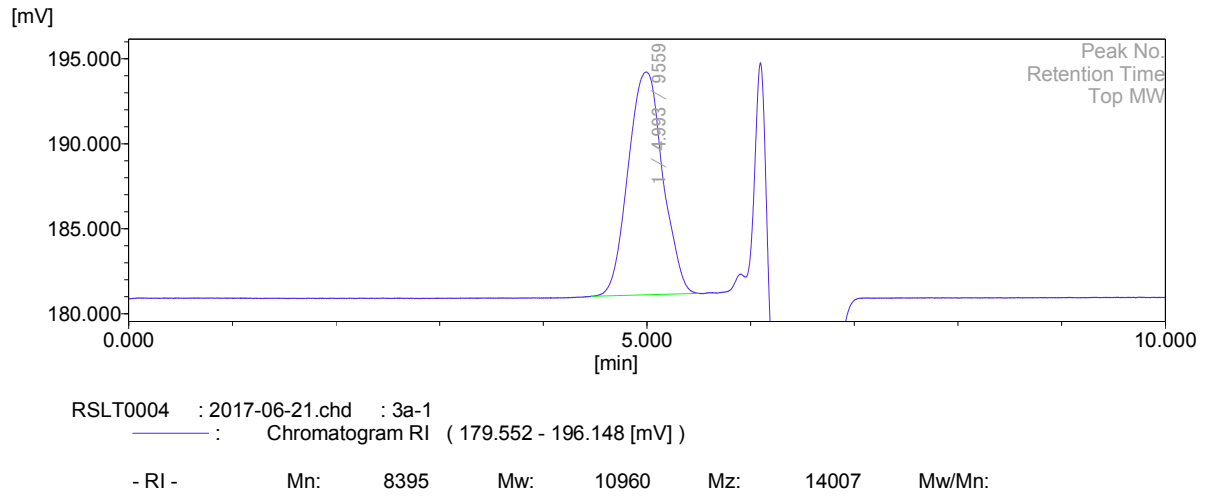
Şekil C.23 Alkin-PCL-2 blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



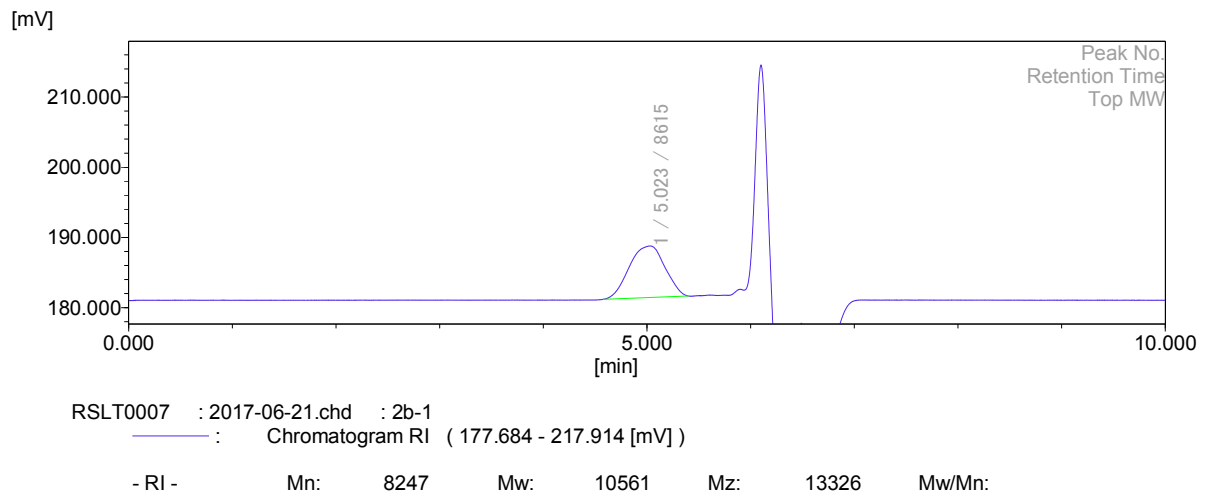
Şekil C.24 Alkin-PCL-3 blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



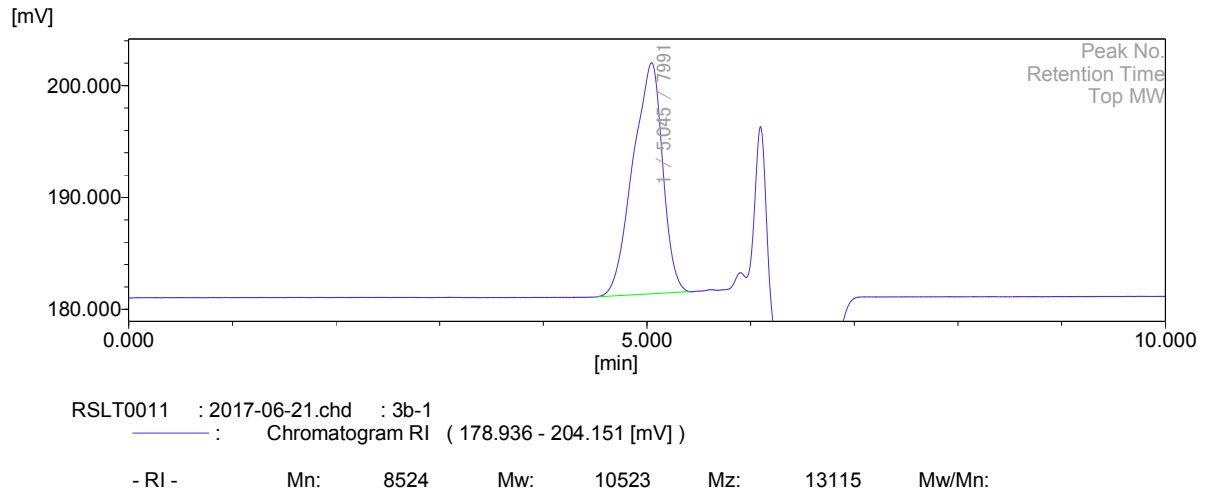
Şekil C.25 Alkin-PCL-4 blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



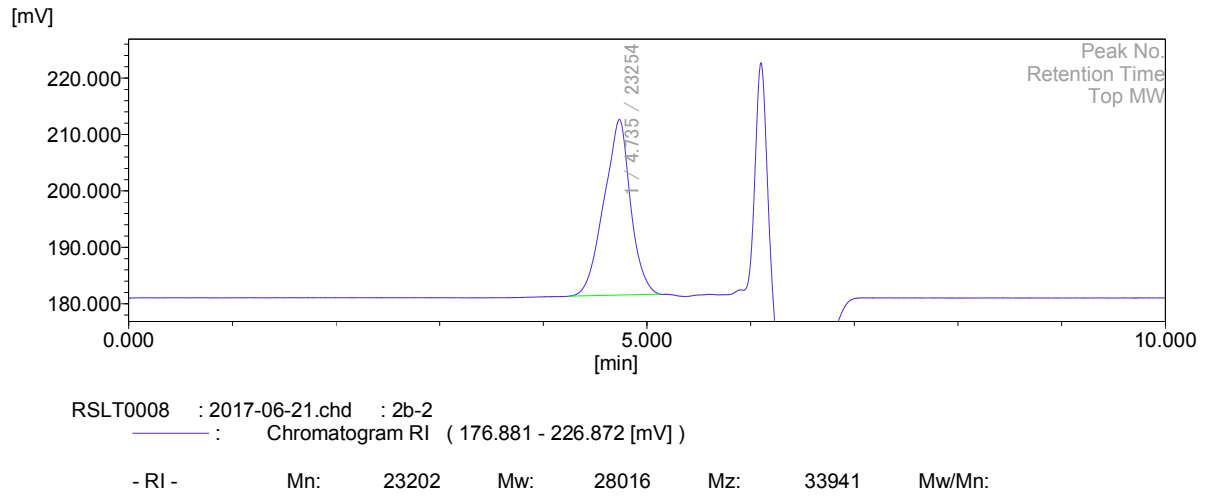
Şekil C.26 mPEGPLA-1PCL-1 blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



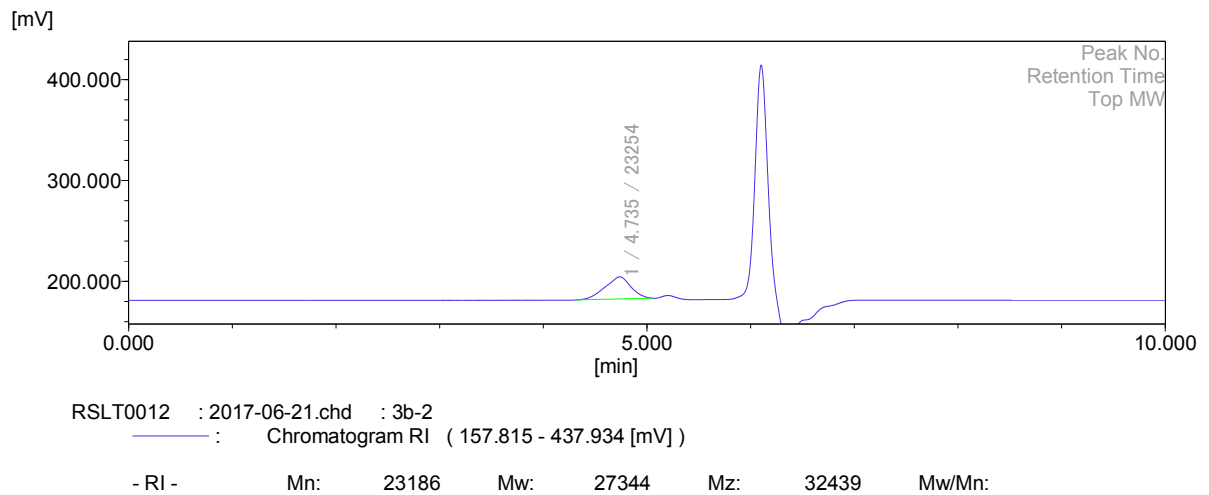
Şekil C.27 mPEGPLA-4PCL-1 blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



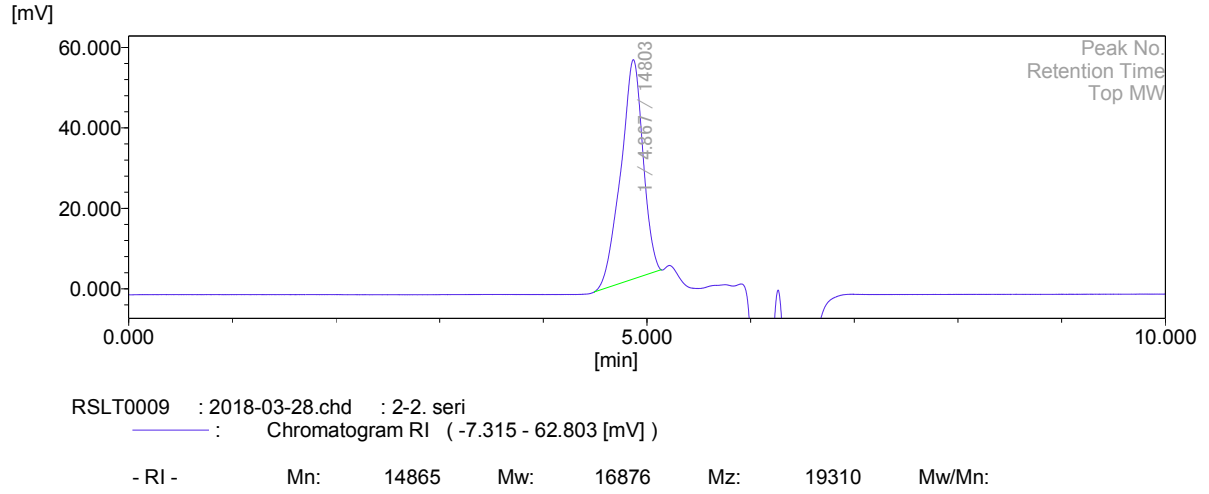
Şekil C.28 mPEGPLA-5PCL-1 blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



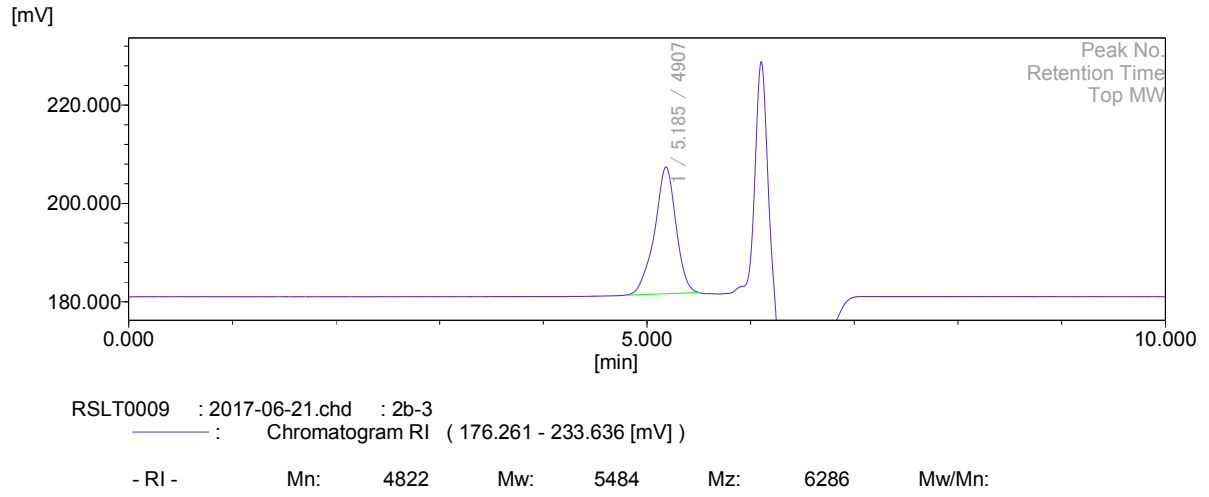
Şekil C.29 mPEGPLA-4PCL-2 blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



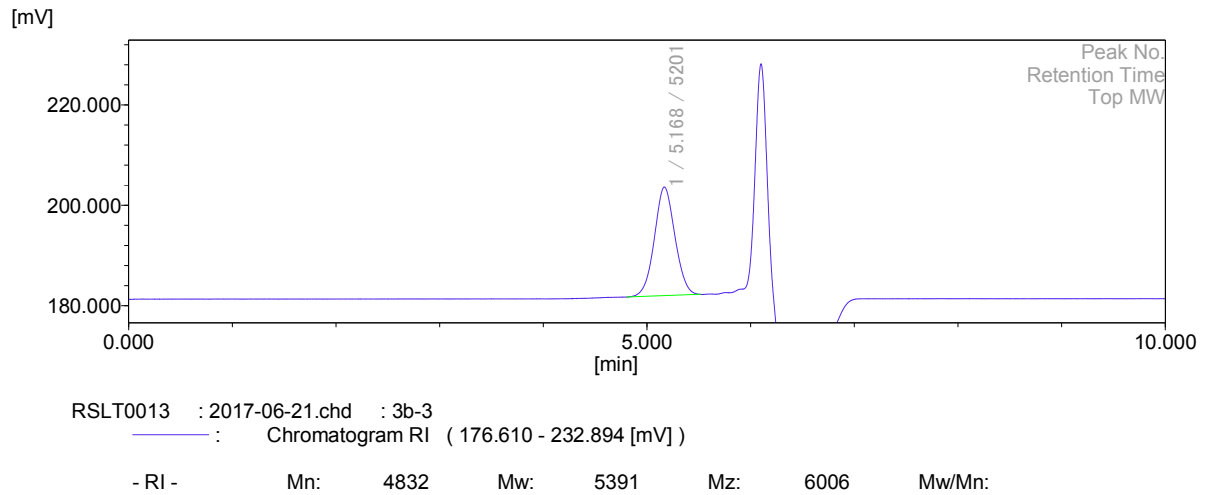
Şekil C.30 mPEGPLA-5PCL-2 blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



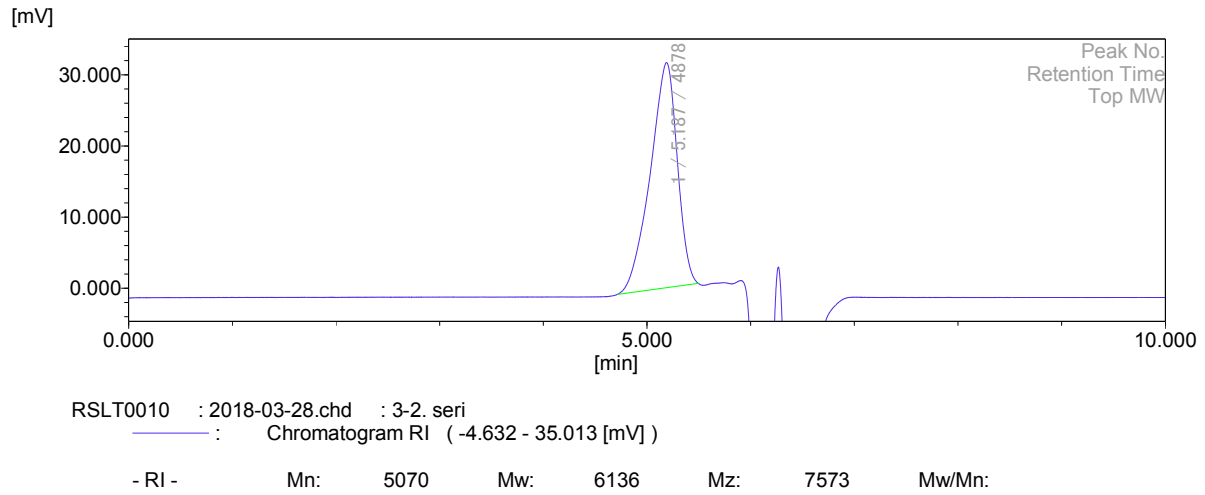
Şekil C.31 mPEGPLA-6PCL-2 blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



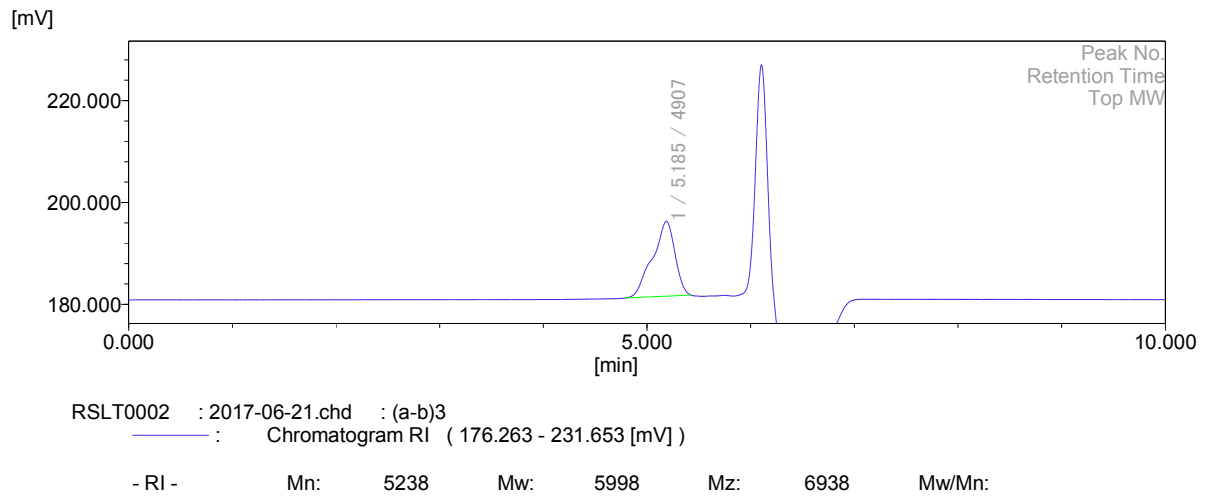
Şekil C.32 mPEGPLA-4PCL-3 blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



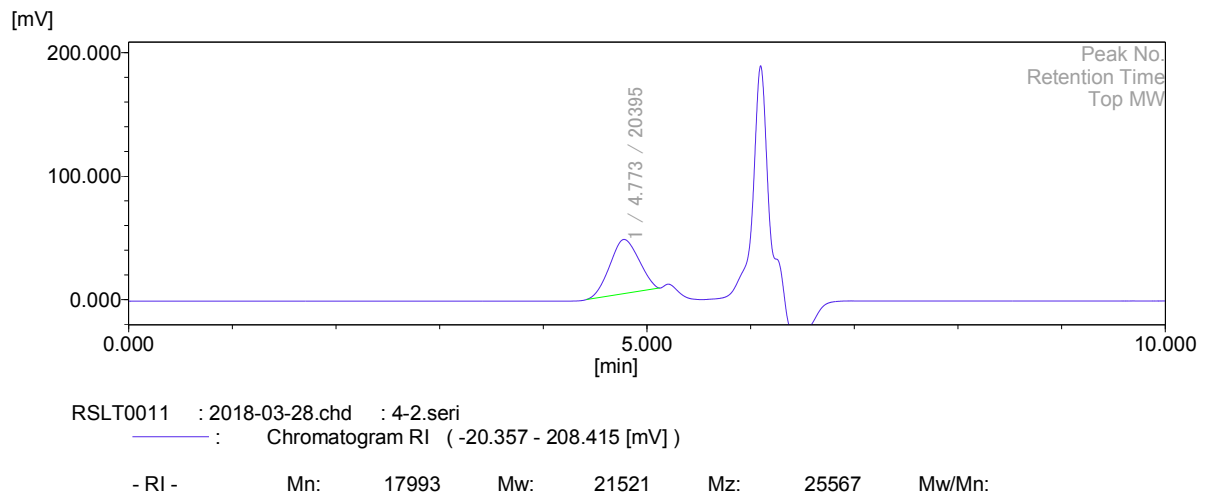
Şekil C.33 mPEGPLA-5PCL-3 blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



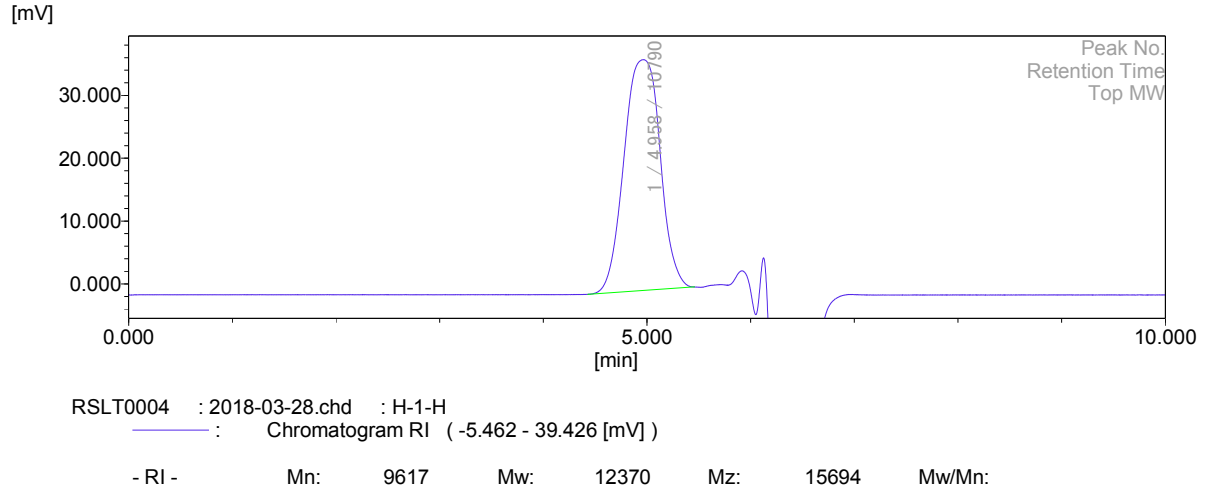
Şekil C.34 mPEGPLA-6PCL-3 blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



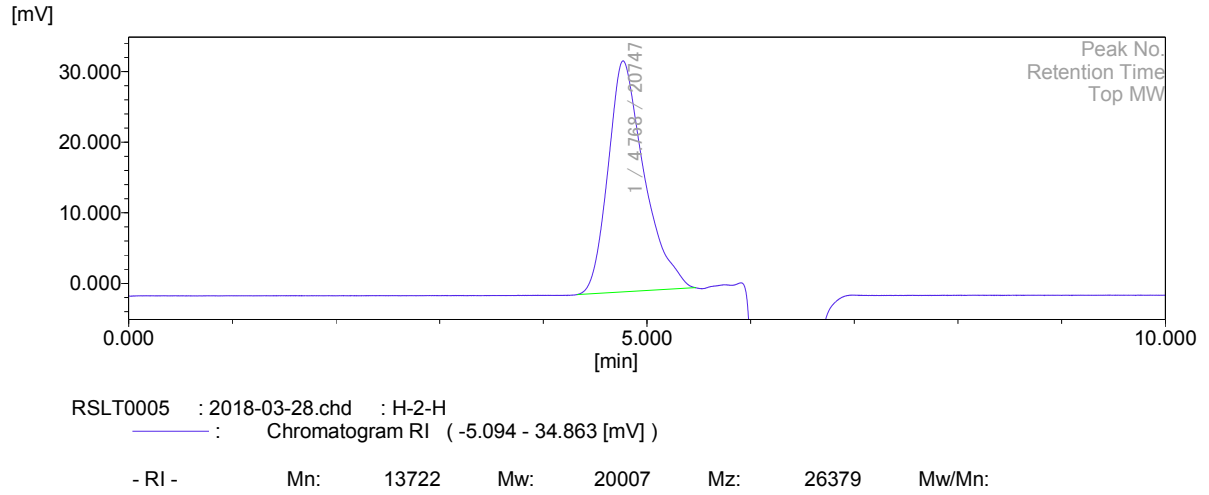
Şekil C.35 mPEGPLA-7PCL-3 blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



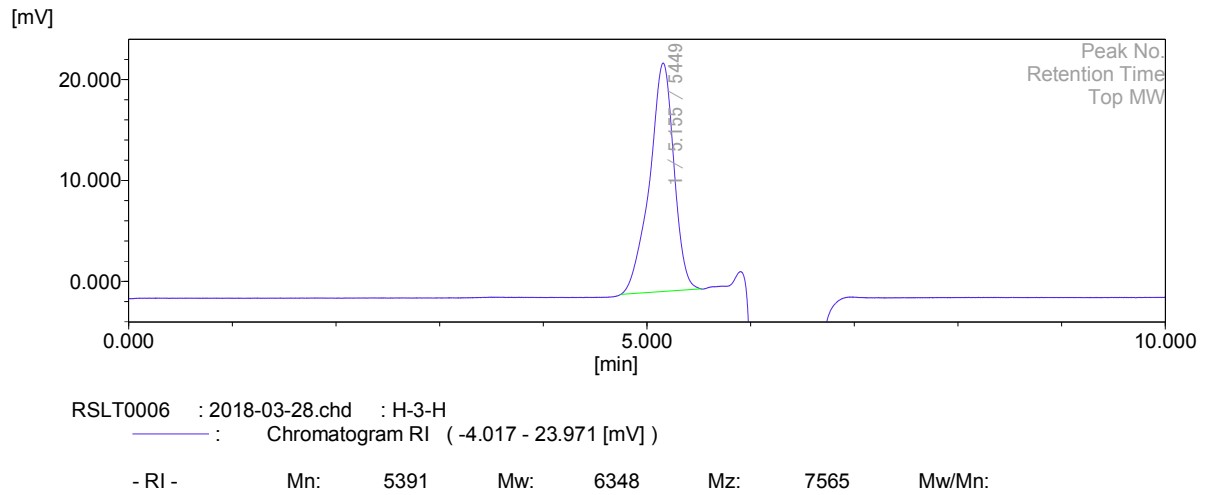
Şekil C.36 mPEGPLA-6PCL-4 blok kopolimerine ait GPC diyagramı.



Şekil C.37 2PEGPLAPCL-1 blok kopolimerine ait GPC diyagramı



Şekil C.38 2PEGPLAPCL-2 blok kopolimerine ait GPC diyagramı



Şekil C.39 2PEGPLAPCL-3 blok kopolimerine ait GPC diyagramı



ÖZGEÇMİŞ

Fatma Nur ÇETİN 1989 yılında Yozgat ili, Sorgun ilçesinde doğdu. İlk ve orta öğrenimini Mehmet Akif Ersoy, lise öğrenimini Sorgun Lisesi'nde tamamladı. 2012 yılında Nevşehir Üniversitesi şimdiki adıyla Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde lisans eğitimini tamamladı. 2014 yılında BEÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans yapmaya hak kazandı. Özel bir şirkette mesul müdür olarak görev yapmaktadır.

İLETİŞİM BİLGİLERİ:

E-posta: fatmanurorhan89@gmail.com