

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA
ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

ÇİFT FONKSİYONLU SKUARAMİT
ORGANOKATALİZÖRLER İLE ASİMETRİK SÜBSTİTÜYE
GLİKOLİDLERİN HALKA AÇILMA POLİMERİZASYONLARI
VE BSA YÜKLÜ NANOPARTİKÜL FORMÜLASYONLARI

AYŞENUR VARDAR

KOCAELİ 2023

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA
ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

ÇİFT FONKSİYONLU SKUARAMİT
ORGANOKATALİZÖRLER İLE ASİMETRİK SÜBSTİTÜYE
GLİKOLİDLERİN HALKA AÇILMA
POLİMERİZASYONLARI VE BSA YÜKLÜ NANOPARTİKÜL
FORMÜLASYONLARI
AYŞENUR VARDAR

Prof. Dr. Olcay MERT
Danışman, Kocaeli Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet YILMAZ
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Erdinç DOĞANCI
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniversitesi

Doç. Dr. Ali Sinan DİKE
Jüri Üyesi, Adana Alparslan Türkeş Blm ve Tek Üniv.

Dr. Öğr. Üyesi İkrime ORKAN UÇAR
Jüri Üyesi, Düzce Üniversitesi

Tezin Savunulduğu Tarih: 22.06.2023

ETİK BEYAN VE ARAŞTIRMA FONU DESTEĞİ

Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez/proje çalışmada,

- Bu tezin/projenin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu,
- Çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı,
- Bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi,
- Bu çalışmanın Kocaeli Üniversitesi'nin abone olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun olduğunu,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Tezin/Projenin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez/proje çalışması olarak sunmadığımı,

beyan ederim.

☐ Bu tez/proje çalışmasının herhangi bir aşaması hiçbir kurum/kuruluş tarafından maddi/alt yapı desteği ile desteklenmemiştir.

☒ Bu tez/proje çalışması kapsamında üretilen veri ve bilgiler TÜBİTAK tarafından 119Z067 no'lu proje ve Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından FDK-2021-2610 no'lu proje kapsamında maddi/alt yapı desteği alınarak gerçekleştirilmiştir.

Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Ayşenur Vardar

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI

Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/projemin tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda belirtilen koşullarla kullanıma açma izninin Kocaeli Üniversitesi'ne verdiğimi beyan ederim. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet hakları bende kalacak, tezimin/projemin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki makale, kitap, tebliğ, lisans, patent gibi çalışmalarda kullanımı, danışmanımın isim hakkı saklı kalmak koşuluyla ve her iki tarafın bilgisi dâhilinde bana ait olacaktır.

Tezin/projenin kendi özgün çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin/projenin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim kurulu tarafından yayınlanan **“Lisanüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricinde YÖK Ulusal Tez Merkezi/Kocaeli Üniversitesi Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- ☐ Enstitü yönetim kurulu kararı ile tezimin/projemin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren 2 yıl ertelenmiştir.
- ☒ Enstitü yönetim kurulu gerekçeli kararı ile tezimin/projemin erişime açılması mezuniyet tarihinden itibaren 6 ay ertelenmiştir.
- ☐ Tezim ile ilgili gizlilik kararı verilmemiştir.

Ayşenur Vardar

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu çalışmada, salım sistemleri alanında önemli derecede ihtiyaç duyulan polilaktid (PLA), poli(laktid-ko-glikolid) (PLGA) için alternatif olabilecek poli(asimetrik sübstitüye glikolid) polimerlerinden poli((S)-3-izobütil-1,4-diokzan-2,5-dion) (PIBG) ve poli((6S)-3-etil-6-izobütil-1,4-diokzan-2,5-dion) (PIBEG) sentezlerini metal içermeyen halka açılma polimerizasyon (ROP) katalizörleri ile gerçekleştirmek amacıyla ilk kez piperidin fonksiyonlandırılmış *trans/cis*-1,2-(diaminosikloheksan) (DACH) bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizör sistemlerinin geliştirilmesi ile katkı sağlanmıştır. Bununla birlikte, elde edilen PIBG homopolimerine çift-emülsiyon çözücü buharlaştırma yöntemi ile bovin serum albümin (BSA) proteininin yüklemesi gerçekleştirilerek ilk kez bu homopolimerin nano boyutta protein taşıyıcıları üretilmiştir. Böylece, bildiğimiz kadarıyla literatürde hidrofobik karaktere sahip poli(asimetrik sübstitüye glikolid) türevi bir homopolimere hidrofilik bir proteinin yüklemesi sağlanmıştır.

Çalışmam kapsamında her aşamada olmakla birlikte özellikle piperidin fonksiyonlandırılmış *trans/cis*-1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörler varlığında PIBG ve PIBEG homopolimerlerinin sentezleri için derinlemesine yaptığımız araştırmalarımız sırasında kıymetli bilgi birikiminden ve yönlendirmesinden faydalandığım değerli doktora danışman hocam Prof.Dr. Olcay MERT'e içtenlikle teşekkür ederim. Ek olarak, 2015 yılından bu yana bilimsel anlamda gelişimime destek olan her kazanımımından dolayı her zaman minnet duyacağımı da söylemek isterim.

Tez konumun oluşmasında önemli katkısı bulunan, birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve özellikle geometrik izomer yapısında olan skuaramit organokatalizör sentezleri sırasındaki değerli bilgilerinden yararlandığım Dr.Öğr.Üyesi Serap MERT hocama teşekkür ederim.

BSA yüklü PIBG nanopartikülleri üretimi sırasındaki katkılarından ötürü Özden ERDEBİL'e teşekkür ederim.

Doktora tez izleme komitesi üyeleri içerisinde yer alan Prof.Dr. Mehmet YILMAZ ve Doç.Dr. Erdiç DOĞANCI hocalarıma teşekkür ederim.

Bilgi dolu fikirleri ile yolumuza ışık tutan Kimya Bölümü, Bölüm Başkanı Prof.Dr. Asgar KAYAN hocama ve lisans hayatımdan bu yana gerek teorik gerek pratik dersler ile bizlere verdikleri emekleri için Kimya Bölümü'ndeki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Her zaman güçlü desteğini yanımda hissettiğim can dostum Büşra ÖZEN'e ve doktora sürecindeki arkadaşlığından dolayı Sümeyye YALDUZ'a teşekkür ederim.

119Z067 numaralı ve FDK-2021-2610 numaralı projeler ile çalışmama destek sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu ve Kocaeli Üniversitesi (KOU) Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım. Ek olarak, Nanoteknoloji alanında sunulan 100/2000 YÖK doktora bursu için Yükseköğretim Kurulu'na teşekkür ederim.

Son olarak, canımın içi biricik ailem! Sizlere ne söylesem şüphesiz yetersiz kalacaktır. Çünkü, dünyadaki en değerli hazinem ve en büyük şükür sebebinsiniz. Ancak, kısaca birşeyler yazacak olursam bugüne kadar beni koşulsuz sevgi ve saygı ile yetiştiren her zaman aldığım her kararda güçlü destekleri ve sonsuz güvenleri ile birlikte daima yanımda olan canım ailemin her bir bireyine tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım.

Haziran-2023

Ayşenur VARDAR



İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN VE ARAŞTIRMA FONU DESTEĞİ.....	i
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI	ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xv
ÖZET	xvii
ABSTRACT	xviii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Poli(laktik asit) ve Poli(laktid) (PLA)	3
2.2. Halka Açılma Polimerizasyonu İçin Hidrojen Bağı Organokatalizörleri	4
2.2.1. Tiyo(üre)ler	4
2.2.2. Skuaramitler	5
2.2.2.1. PLLA Sentezi İçin Tek ve Çift Fonksiyonlu Skuaramit Organokatalizörler	7
2.3. Poli(1,4-Diokzan-2,5-dion) (Glikolid) Türevi Polimerler.....	8
2.3.1. Asimetrik 1,4-Diokzan-2,5-dion Türevi Monomerlerin Organokatalitik Halka Açılma Polimerizasyonları	10
3. MALZEME VE YÖNTEM	13
3.1. Gerekli Kimyasal Maddeler	13
3.2. Gerekli Çözücüler.....	13
3.3. Gerekli Cihazlar	14
3.3.1. Azaltılmış Toplam Reflektans-Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrofotometresi (ATIR-FTIR)	14
3.3.2. Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi (NMR).....	14
3.3.3. Eldivenli Poşet (Glove Bag)	15
3.3.4. Sıvı Kromatografisi-Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi (LC/MS-TOF)	15
3.3.5. Erime Noktası Tayin Cihazı (E.N.).....	15
3.3.6. Jel Geçirgenlik Kromatografisi (GPC)	15
3.3.7. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC)	15
3.3.8. Masaüstü Santrifüj	16
3.3.9. Ultrasonik Homojenizatör.....	16
3.3.10. Soğutmalı Santrifüj	16
3.3.11. Partikül Boyut Analizatör Cihazı (Zetasizer)	16
3.3.12. Liyofilizatör Cihazı.....	16
3.3.13. İnkübatör Cihazı.....	16
3.3.14. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC).....	16
3.3.15. Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu (FE-SEM).....	17
3.4. Yöntem	17
3.4.1. Skuaramit Öncülü Ara Bileşiklerin Sentezi	17
3.4.1.1. 3-Metoksi-4-((4-(triflorometil)fenil)amino)siklobüt-3- en-1,2-dion Sentezi	17

3.4.1.2. 3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-metoksisiklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi.....	18
3.4.1.3. 3-Metoksi-4-((4-(triflorometil)benzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi	19
3.4.1.4. 3-((3,5-Bis(triflorometil)benzil)amino)-4-metoksisiklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi	20
3.4.1.5. 3-Metoksi-4-((4-(triflorometil)fenetil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi	21
3.4.2. <i>Trans</i> -1,2-DACH Bazlı Çift Fonksiyonlu Skuaramit Organokatalizörlerin Sentezi.....	22
3.4.2.1. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2-DACH Sentezi	23
3.4.2.2. <i>Tert</i> -bütil (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-aminosikloheksilkarbamat Sentezi.....	24
3.4.2.3. <i>Tert</i> -bütil <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbamat Sentezi	26
3.4.2.4. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksanamin Sentezi	27
3.4.2.5. 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)fenil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi	28
3.4.2.6. 3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi	29
3.4.2.7. 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)benzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi	30
3.4.2.8. 3-((3,5-Bis(triflorometil)benzil)amino)-4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi.....	31
3.4.3. <i>Cis</i> -1,2-DACH Bazlı Çift Fonksiyonlu Skuaramit Organokatalizörlerin Sentezi.....	32
3.4.3.1. Allil ((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-aminosikloheksil)karbamat Sentezi.....	33
3.4.3.2. Prop-2-en-1-il <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbamat Sentezi	34
3.4.3.3. (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksanamin Sentezi.....	35
3.4.3.4. 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)fenil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi.....	36
3.4.3.5. 3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi	37
3.4.3.6. 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)benzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi	38
3.4.3.7. 3-((3,5-Bis(triflorometil)benzil)amino)-4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi.....	39
3.4.3.8. 3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)fenetil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi.....	40
3.4.4. Asimetrik Glikolid Türevi Monomerlerin Sentezi.....	41
3.4.4.1. 31 Maddesinin Sentezi.....	41
3.4.4.2. 32 Maddesinin Sentezi.....	42
3.4.4.3. 33 Maddesinin Sentezi.....	43
3.4.4.4. IBG Sentezi	44
3.4.4.5. IBEG Sentezi	45

3.4.5. <i>Trans</i> - ve <i>Cis</i> -1,2-DACH Bazlı Çift Fonksiyonlu Skuaramit Katalizli Poli(asimetrik sübstitüye glikolid) Homopolimerlerinin Sentezi	46
3.4.5.1. PIBG Homopolimerlerinin Sentezi	46
3.4.5.2. PIBEG Homopolimerlerinin Sentezi	49
3.4.6. Yeni BSA Yüklü PIBG Homopolimerinin Nanopartikül Formülasyonları	51
3.4.7. BSA Salım Çalışmaları	52
3.4.8. Ters Faz HPLC Metodu	52
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	54
4.1. Skuaramit Öncülü 3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-metoksisiklobüt-3-en-1,2-dion Ara Maddesinin Sentez ve Karakterizasyonu	54
4.2. Çift Fonksiyonlu Skuaramit 3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Organokatalizörünün Sentez ve Karakterizasyonu	57
4.2.1. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2-DACH	57
4.2.2. <i>Tert</i> -bütil (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-aminosikloheksilkarbamat	59
4.2.3. <i>Tert</i> -bütil <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbamat	63
4.2.4. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksanamin	66
4.2.5. 3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion	69
4.3. Çift Fonksiyonlu Skuaramit 3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Organokatalizörünün Sentez ve Karakterizasyonu	72
4.3.1. Allil ((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-aminosikloheksil)karbamat	72
4.3.2. Prop-2-en-1-il <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbamat	76
4.3.3. (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksanamin	79
4.3.4. 3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion	82
4.4. Asimetrik IBG Monomerinin Sentez ve Karakterizasyonu	85
4.4.1. 32 Maddesi	85
4.4.2. IBG	88
4.5. <i>Trans</i> - ve <i>Cis</i> -1,2-DACH Bazlı Çift Fonksiyonlu Skuaramit Katalizli Poli(asimetrik sübstitüye glikolid) Homopolimerlerinin (PASG) Sentez ve Karakterizasyonu	91
4.5.1. PIBG	91
4.5.1.1. PIBG Sentezi İçin Süre Taraması	92
4.5.1.2. PIBG Sentezi İçin <i>Trans</i> - ve <i>Cis</i> -1,2-DACH Bazlı Çift Fonksiyonlu Skuaramit Organokatalizörlerin Taraması	94
4.5.1.3. 100/5/3 Koşulları Altında PIBG Sentezi ve Karakterizasyonu	99
4.5.1.4. <i>Trans</i> 18 Varlığında Artan M_n Değerlerinde PIBG Sentezi	102
4.5.2. PIBEG	103
4.5.2.1. PIBEG Sentezi İçin <i>Trans</i> - ve <i>Cis</i> -1,2-DACH Bazlı Çift Fonksiyonlu Skuaramit Organokatalizörlerin Taraması	103

4.5.2.2. 100/5/3 Koşulları Altında PIBEG Sentezi ve Karakterizasyonu	106
4.5.3. Poli(asimetrik süstitüye glikolid) Homopolimerlerinin (PASG) Termal Özellikleri	110
4.6. <i>Trans</i> - ve <i>Cis</i> -1,2-DACH Bazlı Skuaramitler Varlığında Benzil Alkol ile IBG veya IBEG Monomerlerinin Çift Fonksiyonlu Halka Açılma Mekanizması	110
4.7. Yeni BSA Yüklü PIBG Homopolimerinin Nanoformülasyonu ve Karakterizasyonu.....	114
4.8. In Vitro BSA Salımı	116
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	118
KAYNAKLAR.....	121
EKLER	127
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER.....	161
ÖZGEÇMİŞ.....	162

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Poli(laktik asit) ve PLA sentez şeması	3
Şekil 2.2.	<i>N,N'</i> -Dimetiltiyoüre ve <i>N,N'</i> -dimetilskuaramit için hesaplanan H-bağ mesafeleri	6
Şekil 2.3.	Çift fonksiyonlu H-bağı tiyo(üre) ve skuaramit organokatalizörlerin pKa değerleri	6
Şekil 2.4.	Skuaramit organokatalizörlerin DMSO içerisindeki pKa değerleri.....	6
Şekil 2.5.	Tek ve çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörler ile PLLA sentezi	7
Şekil 2.6.	Asimetrik 1,4-diokzan-2,5-dion türevi monomerler ve halka açılma polimerizasyonlarında kullanılan organokatalizörler.....	10
Şekil 3.1.	3-Metoksi-4-((4-(triflorometil)fenil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (7) sentezi.....	17
Şekil 3.2.	3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-metoksisiklobüt-3-en-1,2-dion (8) sentezi	18
Şekil 3.3.	3-Metoksi-4-((4-(triflorometil)benzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (9) sentezi	19
Şekil 3.4.	3-((3,5-Bis(triflorometil)benzil)amino)-4-metoksisiklobüt-3-en-1,2-dion (10) sentezi	20
Şekil 3.5.	3-Metoksi-4-((4-(triflorometil)fenetil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (11) sentezi	21
Şekil 3.6.	<i>Trans</i> -1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörlerin beş basamaklı sentez şeması	22
Şekil 3.7.	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2-Diaminosikloheksan (13) sentezi	23
Şekil 3.8.	<i>Tert</i> -bütil (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-aminosikloheksilkarbamat (14) sentezi.....	24
Şekil 3.9.	<i>Tert</i> -bütil <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbamat (15) sentezi	26
Şekil 3.10.	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksanamın (16) sentezi	27
Şekil 3.11.	3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)fenil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (17) sentezi	28
Şekil 3.12.	3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (18) sentezi	29
Şekil 3.13.	3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)benzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (19) sentezi.....	30
Şekil 3.14.	3-((3,5-Bis(triflorometil)benzil)amino)-4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (20) sentezi	31
Şekil 3.15.	<i>Cis</i> -1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörlerin dört basamaklı sentez şeması	32
Şekil 3.16.	Allil ((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-aminosikloheksil)karbamat (22) sentezi	33
Şekil 3.17.	Prop-2-en-1-il <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbamat (23) sentezi.....	34
Şekil 3.18.	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksanamın (24) sentezi	35
Şekil 3.19.	3-(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)fenil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (25) sentezi	36
Şekil 3.20.	3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (26) sentezi.....	37

Şekil 3.21. 3-(((1R,2S)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)benzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (27) sentezi.....	38
Şekil 3.22. 3-((3,5-Bis(triflorometil)benzil)amino)-4-(((1R,2S)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (28) sentezi	39
Şekil 3.23. 3-(((1R,2S)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)fenetil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (29) sentezi	40
Şekil 3.24. Asimetrik 1,4-diokzan-2,5-dion (glikolid) türevi monomerlerin üç basamaklı sentez şeması	41
Şekil 3.25. 31 Maddesinin sentezi	41
Şekil 3.26. (S)-2-(2-Bromoasetoksi)-4-metilpentanoik asit (32) sentezi	42
Şekil 3.27. 33 Maddesinin sentezi	43
Şekil 3.28. IBG (34) sentezi.....	44
Şekil 3.29. IBEG (35) sentezi	45
Şekil 3.30. Poli(asimetrik sübstitüye glikolid) homopolimerlerinin sentez şeması	46
Şekil 3.31. PIBG (36) sentezi	46
Şekil 3.32. PIBEG (37) sentezi	49
Şekil 4.1. 8 Maddesi.....	54
Şekil 4.2. 8 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu.....	54
Şekil 4.3. 8 Maddesinin ¹ H-NMR spektrumu	55
Şekil 4.4. 8 Maddesinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	56
Şekil 4.5. 13 Maddesi.....	57
Şekil 4.6. 13 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	57
Şekil 4.7. 13 Maddesinin ¹ H-NMR spektrumu	58
Şekil 4.8. 13 Maddesinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	59
Şekil 4.9. 14 Maddesi.....	59
Şekil 4.10. 14 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	60
Şekil 4.11. 14 Maddesinin ¹ H-NMR spektrumu	61
Şekil 4.12. 14 Maddesinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	62
Şekil 4.13. 15 Maddesi.....	63
Şekil 4.14. 15 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	63
Şekil 4.15. 15 Maddesinin ¹ H-NMR spektrumu	64
Şekil 4.16. 15 Maddesinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	65
Şekil 4.17. 16 Maddesi.....	66
Şekil 4.18. 16 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	66
Şekil 4.19. 16 Maddesinin ¹ H-NMR spektrumu	67
Şekil 4.20. 16 Maddesinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	68
Şekil 4.21. 18 Maddesi.....	69
Şekil 4.22. 18 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	69
Şekil 4.23. 18 Maddesinin ¹ H-NMR spektrumu	70
Şekil 4.24. 18 Maddesinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	71
Şekil 4.25. 22 Maddesi.....	72
Şekil 4.26. 22 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	73
Şekil 4.27. 22 Maddesinin ¹ H-NMR spektrumu	74
Şekil 4.28. 22 Maddesinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	75
Şekil 4.29. 23 Maddesi.....	76
Şekil 4.30. 23 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	76
Şekil 4.31. 23 Maddesinin ¹ H-NMR spektrumu	77

Şekil 4.32. 23 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	78
Şekil 4.33. 24 Maddesi.....	79
Şekil 4.34. 24 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	79
Şekil 4.35. 24 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu.....	80
Şekil 4.36. 24 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	81
Şekil 4.37. 26 Maddesi.....	82
Şekil 4.38. 26 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	82
Şekil 4.39. 26 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu.....	83
Şekil 4.40. 26 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	84
Şekil 4.41. 32 Maddesi.....	85
Şekil 4.42. 32 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	86
Şekil 4.43. 32 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu.....	87
Şekil 4.44. 32 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	88
Şekil 4.45. 34 Maddesi.....	88
Şekil 4.46. 34 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	89
Şekil 4.47. 34 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu.....	90
Şekil 4.48. 34 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	91
Şekil 4.49. IBG'nin ROP'u için <i>trans</i> 17 veya <i>cis</i> 25 varlığında $\ln([\text{IBG}]_0/[\text{IBG}]_t)$ -zaman (saat) kinetik grafikleri ($[\text{IBG}]_0 = 1,25$ M DCM, 20°C , $[\text{IBG}]_0/[\text{17 veya 25}]/[\text{BnOH}]_0 = 100/5/3$) (Tablo 4.1).....	93
Şekil 4.50. 36 Maddesi için saflaştırma a) öncesi ve b) sonrasına ait GPC kromatogramları	98
Şekil 4.51. <i>Trans</i> 18 ve <i>cis</i> 26 katalizörleri ile sentezlenen PIBG'lerin saflaştırma öncesi/sonrası GPC kromatogramları (Tablo 4.2, No 2'ye karşı Tablo 4.3, No 2 ve Tablo 4.2, No 5'e karşı Tablo 4.3, No 4).....	98
Şekil 4.52. 36 Maddesi.....	99
Şekil 4.53. Saf PIBG'nin (36) ATR-FTIR spektrumu (Tablo 4.3, No 2).....	99
Şekil 4.54. 36 Maddesinin saflaştırma öncesi ^1H -NMR spektrumu (Tablo 4.2, No 2).....	100
Şekil 4.55. 36 Maddesinin saflaştırma sonrası ^1H -NMR spektrumu (Tablo 4.3, No 2).....	100
Şekil 4.56. 36 Maddesinin saflaştırma sonrası ^{13}C -NMR spektrumu (Tablo 4.3, No 2).....	101
Şekil 4.57. <i>Trans</i> 18 kullanılarak daha yüksek monomer/başlatıcı oranlarında ($[\text{M}]_0/[\text{I}]_0$) sentezlenen PIBG'lere ait GPC eğrileri (Tablo 4.4, No 1-3).....	103
Şekil 4.58. <i>Trans</i> - ve <i>cis</i> -1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörleri ile sentezlenen PIBEG'lere ait GPC kromatogramları	106
Şekil 4.59. 37 Maddesi.....	106
Şekil 4.60. 37 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu (Tablo 4.5, No 1).....	107
Şekil 4.61. 37 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu (Tablo 4.5, No 1).....	108
Şekil 4.62. 37 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu (Tablo 4.5, No 1).....	109
Şekil 4.63. <i>Trans</i> 18 katalizörü ile sentezlenen PIBG (Tablo 4.3, No 2) ve PIBEG (Tablo 4.5, No 1) için DSC termogramları	110

Şekil 4.64. A) a yolu veya B) b yolu ile katalizör-monomer etkileşimi, C) a ve/veya b yolu ile AGT monomerlerinin ROP'u için önerilen mekanizma, D) i. PIBG ve ii. PIBEG için olası konstitüsyon izomerleri.....	113
Şekil 4.65. a. PIBG (Tablo 4.4, No 3) ve b. PIBEG (Tablo 4.5, No 2) için çift rezonans ^1H -NMR spektrumları (400 MHz, CDCl_3).....	114
Şekil 4.66. BSA yüklü PIBG nanopartikülü için zeta boyut grafiği (Tablo 4.6).....	115
Şekil 4.67. BSA yüklü PIBG nanopartikülü için zeta potansiyel grafiği (Tablo 4.6)	115
Şekil 4.68. BSA yüklü PIBG nanopartikülüne ait SEM görüntüleri	116
Şekil 4.69. PIBG-NP'leri içerisinde BSA'nın % kümülatif salım grafiği	117
Şekil A.1. 7 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu.....	128
Şekil A.2. 7 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu.....	128
Şekil A.3. 7 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	129
Şekil A.4. 9 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu.....	129
Şekil A.5. 9 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu.....	130
Şekil A.6. 9 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	130
Şekil A.7. 10 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	131
Şekil A.8. 10 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu.....	131
Şekil A.9. 10 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	132
Şekil A.10. 11 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	132
Şekil A.11. 11 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu.....	133
Şekil A.12. 11 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	133
Şekil A.13. 11 Maddesinin LC/MS-TOF spektrumu.....	134
Şekil B.1. 17 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	135
Şekil B.2. 17 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu.....	135
Şekil B.3. 17 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	136
Şekil B.4. 19 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	136
Şekil B.5. 19 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu.....	137
Şekil B.6. 19 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	137
Şekil B.7. 20 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	138
Şekil B.8. 20 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu.....	138
Şekil B.9. 20 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	139
Şekil C.1. 25 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	140
Şekil C.2. 25 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu.....	140
Şekil C.3. 25 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	141
Şekil C.4. 27 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	141
Şekil C.5. 27 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu.....	142
Şekil C.6. 27 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	142
Şekil C.7. 27 Maddesinin LC/MS-TOF spektrumu.....	143
Şekil C.8. 28 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	144
Şekil C.9. 28 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu.....	144
Şekil C.10. 28 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	145
Şekil C.11. 28 Maddesinin LC/MS-TOF spektrumu.....	146
Şekil C.12. 29 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	147
Şekil C.13. 29 Maddesinin 298 K ve 348 K altındaki ^1H -NMR spektrumları.....	147
Şekil C.14. 29 Maddesinin 348 K altındaki ^1H -NMR spektrumu	148

Şekil C.15.	29 Maddesinin 348 K altındaki ^{13}C -NMR spektrumu.....	148
Şekil C.16.	29 Maddesinin LC/MS-TOF spektrumu.....	149
Şekil D.1.	31 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	150
Şekil D.2.	31 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu.....	150
Şekil D.3.	31 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	151
Şekil D.4.	33 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	151
Şekil D.5.	33 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu.....	152
Şekil D.6.	33 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	152
Şekil D.7.	35 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu	153
Şekil D.8.	35 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu.....	153
Şekil D.9.	35 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu.....	154
Şekil E.1.	<i>Trans</i> 18 ile sentezlenen 36 maddesinin saflaştırma öncesi ATR-FTIR spektrumu (M/C/I=100/5/3; Tablo 4.2, No 2)	155
Şekil E.2.	<i>Cis</i> 26 ile sentezlenen 36 maddesinin saflaştırma öncesi ATR-FTIR spektrumu (M/C/I=100/5/3; Tablo 4.2, No 5)	156
Şekil E.3.	<i>Cis</i> 26 ile sentezlenen 36 maddesinin saflaştırma öncesi ^1H -NMR spektrumu (M/C/I=100/5/3; Tablo 4.2, No 5)	156
Şekil E.4.	<i>Cis</i> 26 ile sentezlenen 36 maddesinin saflaştırma sonrası ATR-FTIR spektrumu (M/C/I=100/5/3; Tablo 4.3, No 4)	157
Şekil E.5.	<i>Cis</i> 26 ile sentezlenen 36 maddesinin saflaştırma sonrası ^1H -NMR spektrumu (M/C/I=100/5/3; Tablo 4.3, No 4)	157
Şekil E.6.	<i>Cis</i> 26 ile sentezlenen 36 maddesinin saflaştırma sonrası ^{13}C -NMR spektrumu (M/C/I=100/5/3; Tablo 4.3, No 4)	158
Şekil E.7.	<i>Cis</i> 26 ile sentezlenen 37 maddesinin ATR-FTIR spektrumu (M/C/I=100/5/3; Tablo 4.5, No 3)	158
Şekil E.8.	<i>Cis</i> 26 ile sentezlenen 37 maddesinin ^1H -NMR spektrumu (M/C/I=100/5/3; Tablo 4.5, No 3)	159
Şekil E.9.	<i>Cis</i> 26 ile sentezlenen 37 maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu (M/C/I=100/5/3; Tablo 4.5, No 3)	159
Şekil F.1.	BSA kalibrasyon eğrisi (220 nm)	160

TABLolar DİZİNİ

Tablo 3.1. BSA yüklü PIBG nanopartiküllerine ait deneysel koşullar	52
Tablo 4.1. <i>Trans</i> 17 veya <i>cis</i> 25 organokatalizörü varlığında IBG monomerinin ROP'u üzerine süre taraması.....	92
Tablo 4.2. Ortam sıcaklığında IBG monomerinin ROP'u üzerine <i>trans</i> - ve <i>cis</i> -1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörlerin etkisi	96
Tablo 4.3. Saflaştırma sonrası PIBG'ler için elde edilen molekül ağırlıkları.....	97
Tablo 4.4. <i>Trans</i> 18 ile IBG monomerinin ROP'u	102
Tablo 4.5. IBEG monomerinin ROP'u üzerine <i>trans</i> - ve <i>cis</i> -1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörlerin etkisi	105
Tablo 4.6. BSA-PIBG-NP'lerinin karakterizasyonu.....	114
Tablo 4.7. PIBG nanopartiküllerden BSA'nın % kümülatif salım davranışı.....	117
Tablo E.1. <i>Trans</i> 18 ve <i>cis</i> 26 organokatalizörleri kullanılarak IBG monomerinin ROP'u üzerine sıcaklık taraması ^a	155

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

J	: Etkileşme sabiti, (Hz)
M_n	: Sayıca ortalama molekül ağırlığı, (g/mol)
M_w	: Ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı, (g/mol)
M_w/M_n	: Polydispersity index (Molekül ağırlığı dağılımı)
R_f	: Alıkonma faktörü
T_g	: Camsı geçiş sıcaklığı, (°C)

Kısaltmalar

^{13}C -NMR	: Carbon Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi)
^1H -NMR	: Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi)
AGT	: Asimetrik Glikolid Türevi
ATR-FTIR	: Attenuated Total Reflectance Fourier Transform Infrared Spectroscopy (Azaltılmış Toplam Reflektans Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi)
BED	: Asılı Benzil Korumalı Karboksilik Asit Etil Glikolid
BMD	: Asılı Benzil Korumalı Karboksilik Asit Metil Glikolid
BnOH	: Benzil Alkol
BSA	: Bovin Serum Albümin
DACH	: Diaminosikloheksan
DCE	: 1,2-Dikloroetan
DCM	: Diklorometan
DMAP	: 4-Dimetilaminopiridin
DSC	: Differential Scanning Calorimetry (Diferansiyel Taramalı Kalorimetri)
E.N.	: Erime Noktası
EE	: Enkapsülasyon Verimliliği
FDA	: Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç İdaresi)
GPC	: Gel Permeation Chromatography (Jel Geçirgenlik Kromatografisi)
HBA	: Hidrojen Bağ Alıcısı
HBD	: Hidrojen Bağ Vericisi
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi)
IBEG	: (6S)-3-Etil-6-izobütil-1,4-diokzan-2,5-dion
IBG	: (S)-3-İzobütil-1,4-diokzan-2,5-dion
IPA	: İzopropanol
LA	: Laktid
LC/MS	: Liquid Chromatography Time-of-Flight Mass Spectrometry (Sıvı Kromatografisi-Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi)
NP	: Nanopartikül
<i>n</i> -PentOH	: <i>n</i> -Pentanol
PASG	: Poli(asimetrik sübstitüe glikolid)
PDI	: Polydispersity Index (Molekül Ağırlığı Dağılımı)
PdI	: Polydispersity Index (Partikül Boyut Dağılımı)
PEG 400	: Polietilen glikol 400

PIBEG	: Poli((6S)-3-etil-6-izobütil-1,4-diokzan-2,5-dion)
PIBG	: Poli((S)-3-izobütil-1,4-diokzan-2,5-dion)
PLA	: Polilaktid
PLGA	: Poli(laktid- <i>ko</i> -glikolid)
PLLA	: Poli(L-laktid)
PSG	: Poli(süstitüye glikolid)
PVA	: Poli(vinil alkol)
ROP	: Halka Açılma Polimerizasyonu
SEM	: Scanning Electron Microscope (Taramalı Elektron Mikroskobu)
Sn(Oct) ₂	: Kalay(II) bis(2-etilhekzanoat)
TBD	: 1,5,7-Triazabisiklo[4.4.0]undek-5-en
TLC	: Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
TU	: Tiyoüre
TU ^{Cy}	: 1-(3,5-Bis(triflorometil)fenil)-3-siklohekziltiyoüre
TU ^{NMe₂}	: 1-(3,5-Bis(triflorometil)fenil)-3-(2-(dimetilamino)etil)tiyoüre

ÇİFT FONKSİYONLU SKUARAMİT ORGANOKATALİZÖRLER İLE ASİMETRİK SÜBSTİTÜYE GLİKOLİDLERİN HALKA AÇILMA POLİMERİZASYONLARI VE BSA YÜKLÜ NANOPARTİKÜL FORMÜLASYONLARI

ÖZET

Bu tez çalışmasının başlıca iki ana amacı vardır. Birincisi, PLA ve PLGA'ya alternatif olabilecek poli(asimetrik sübstitüye glükolid) polimer ailesinden PIBG ve PIBEG homopolimerlerini yüksek sıcaklık gerektirmeden ortam sıcaklığı veya ılıman koşullarda (IBG için 20 °C, IBEG için 50 °C), başlatıcı olarak benzil alkol kullanılarak tahmin edilebilir molekül ağırlıkları, yüksek dönüşümler, dar polidispersite değerlerine sahip ve biyomedikal alanda kullanılmak üzere ihtiyaç duyulan metal kalıntısı içermeyen polimer sentezini ROP ile gerçekleştirmek amacıyla farklı uzunluktaki alkil zincirleri (0-2), farklı sayıda elektron çekici -CF₃ grupları (1 veya 2) ve bir dizi piperidin halkası içeren *trans*- ve *cis*-1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizör sistemleri geliştirmektedir.

İkincisi, salım sistemlerinde kullanılmak üzere ilk kez asimetrik yapıdaki PIBG homopolimerine, çift-emülsiyon çözücü buharlaştırma tekniği ile hidrofilik karakterli bir protein olan BSA yüklemesini sağlayarak nano boyutta PIBG taşıyıcıları üretmektir.

Bu kapsamda çalışma *i.* dört tanesi *trans* ve *ii.* beş tanesi *cis* yapıda olan skuaramit organokatalizörlerin sentezi, *iii.* asimetrik yapıdaki IBG ve IBEG monomerlerinin sentezi ve *iv.* polimerizasyonları, sonraki aşamada ise *v.* BSA-PIBG-NP'lerinin üretimi ve *vi.* in vitro protein salımı olmak üzere toplamda altı bölüm içermektedir. Tüm basamaklarda sentezlenen maddelerin karakterizasyonları spektroskopik (ATR-FTIR, ¹H- ve ¹³C-NMR ve yeni bileşikler için LC/MS-TOF) yöntemlerle yapıldı. PIBG ve PIBEG'ler için kromatografik (GPC), termal (DSC) ve polimerizasyon mekanizmasını aydınlatmak ve olası konstitüsyon izomelerini belirlemek için çift rezonans ¹H-NMR analizlerinden yararlanıldı. BSA-PIBG-NP'leri partikül boyut analizatör ve HPLC ile karakterize edildi.

Anahtar Kelimeler: Asimetrik 1,4-Diokzan-2,5-Dion Türevi Homopolimerler, Salım Sistemleri, Nanoteknoloji, *Trans*- ve *Cis*-1,2-DACH Bazlı Çift Fonksiyonlu Skuaramit Organokatalizörler.

RING-OPENING POLYMERIZATIONS OF ASYMMETRIC SUBSTITUTED GLYCOLIDES WITH BIFUNCTIONAL SQUARAMIDE ORGANOCATALYSTS AND BSA-LOADED NANOPARTICLE FORMULATIONS

ABSTRACT

There are two main objectives of this thesis study. The first one, PIBG and PIBEG homopolymers from the poly(asymmetrically substituted glycolide) polymer family, which will can be an alternative to PLA and PLGA, at ambient temperature or mild conditions (20 °C for IBG, 50 °C for IBEG) without requiring high temperature, using benzyl alcohol as initiator, with predictable molecular weights, high conversions, narrow polydispersity values, and a series of *trans*- and *cis*-1,2-DACH-based bifunctional squaramide organocatalyst systems consisting of different lengths of alkyl chains (0-2), different numbers of electron-withdrawing -CF₃ groups (1 or 2) and piperidine ring have been developed in order to synthesize metal residue-free polymers with ROP needed for use in biomedical fields.

The second one, for the first time, BSA, a hydrophilic protein, was loaded into the asymmetric PIBG homopolymer by double-emulsion solvent evaporation technique for use in delivery systems, nano-sized protein-loaded PIBG carriers with hydrophobic character were produced.

In this context, the study includes six sections in total: *i.* syntheses of four *trans* and *ii.* five *cis*-structured squaramide organocatalysts, *iii.* syntheses and *iv.* polymerizations of asymmetric IBG and IBEG monomers, the next step *v.* production of BSA-PIBG-NPs and *vi.* in vitro protein release. The characterizations of the substances synthesized in all steps was carried out by spectroscopic (ATR-FTIR, ¹H- and ¹³C-NMR and LC/MS-TOF for new compounds) methods. For PIBG and PIBEGs, chromatographic (GPC), thermal (DSC) and single-frequency decoupled ¹H-NMR analyses were used to elucidate the polymerization mechanism and to determine possible constitutional isomers. BSA-PIBG-NPs were characterized by particle size analyzer and HPLC.

Keywords: Asymmetric 1,4-Dioxane-2,5-Dione Derivative Homopolymers, Delivery Systems, Nanotechnology, *Trans*- and *Cis*-1,2-DACH Based Bifunctional Squaramide Organocatalysts.

1. GİRİŞ

Nanobiyoteknoloji, '21. Yüzyılın Temel Teknolojisi' olarak adlandırılabilir çok yeni ve etkileyici bir araştırma alanıdır. Bu araştırma alanı kısaca nanoteknolojinin yaşam bilimlerine uygulanmasını içerir. Özellikle biyouyumlu ve biyobozunur polimerlerden üretilen ilaç/biyolojik molekül yüklü nano sistemler günümüzde bu alanlarda en çok tercih edilen sistemler arasındadır. Çünkü nanopartikül formülasyonlarında kullanılan biyobozunur polimerlerin vücutta kolayca parçalanabilme özelliğine sahip olması, bu malzemelerin ayrıca bir çabaya ihtiyaç duyulmadan vücuttan uzaklaşmasına olanak sağlar. Özellikle PLA ve laktidin glikolid ile kopolimeri olan PLGA'nın sentezleri, karakterizasyonları, çeşitli özellikleri ve nanoformülasyonları literatürde çokça çalışılmıştır. Buna karşın monomer olarak süstitüye glikolidlerle hazırlanan glikolid ailesi polimerleri çok yenidir ve özellikle bu tip yeni nesil biyomalzemelere insan yaşamına sağladığı katma değer açısından çok ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu polimerlerin biyomedikal uygulamalarda kullanılabilmesi, polimer sentezleri sırasında kullanılan katalizörlerin toksik olmaması ile yakından ilişkilidir. Halka açılma polimerizasyonunda (ROP) sıklıkla tercih edilen metal bazlı katalizörlerin biyolojik amaçlı uygulamalarda kullanılabilmesi için metal kalıntılarının tamamıyla sentez edilen polimerlerden uzaklaştırılması gerekmektedir ve bu uzaklaştırma işlemi yüksek maliyete sebep olmaktadır. Bu işlem sonrası nihai ürün metal varlığı bakımından sıkı kontrollere tabi tutulmalıdır. Bu nedenle son yıllarda ROP için metal bazlı katalizörler kullanmak yerine metal içermeyen katalizörler (organokatalizörler) oldukça dikkat çekmiştir (Kamber ve diğ., 2007; Dove, 2012).

Yukarıdaki problemlere çözüm bulmak amacıyla yola çıkarak ilk kez bu çalışma kapsamında biyomedikal ve farmasotik endüstrinin ilaç (veya etkin madde) salım sistemleri alanında kullanılmak üzere süstitüye glikolid ailesinden PIBG ve PIBEG homopolimerlerin sentezlenmesinde etkin görev üstlenecek kiral skuaramit organokatalizör sistemlerinin geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu doğrultuda, öncelikli olarak IBG ve IBEG monomerlerinin halka açılması polimerleşmesinde skuaramit organokatalizör-monomer-başlatıcı arasındaki üçlü etkileşim mekanizmasının parametrelerini belirlemeye ve açıklamaya yönelik 3 tanesi literatürde ilk kez toplam 9 adet *trans*-1,2-(diaminosikloheksan) (DACH) ve *cis*-1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu

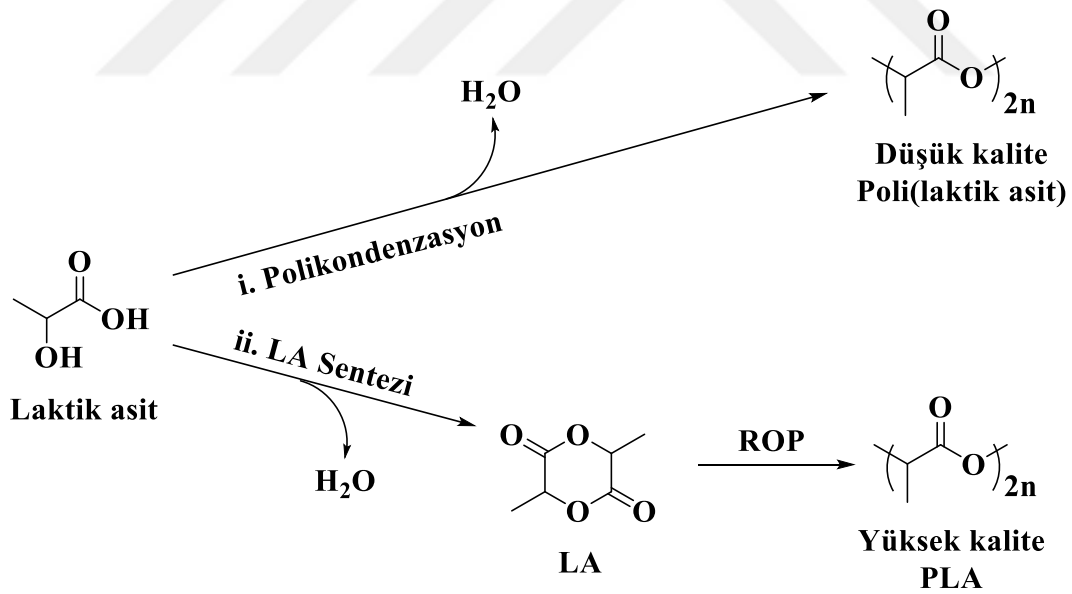
skuaramit katalizörlerini sentezlemek, ardından IBEG'ye kıyasla polimerleşmede çok daha aktif olduğu belirlenen IBG'nin ROP'u ile elde edilen PIBG homopolimeri içerisine ilk kez çift-emülsiyon çözücü buharlaştırma yöntemi ile hidrofilik karakterli bir protein olan bovin serum albuminin (BSA) yüklemesini sağlayarak nano boyutta hidrofobik karakterli protein taşıyıcılarını üretmek (BSA-PIBG-NP) ve hazırlanan bu PIBG taşıyıcıları içerisinden BSA'nın salım çalışmalarını gerçekleştirerek salım profilini incelemek hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Poli(laktik asit) ve Poli(laktid) (PLA)

Şeker kamışı, şeker pancarı, mısır gibi yenilenebilir doğal kaynaklardan izole edilen ve bu nedenle alifatik biyobazlı bir poliester olarak bilinen poli(laktik asit) veya poli(laktid) (PLA), 3D-baskı, implantlar, rejeneratif tıp, ilaç taşıyıcıları, biyobozunur plastikler, ambalaj malzemeleri gibi birçok alanda giderek artan bir şekilde kullanılmaya devam etmektedir (Guillaume, 2019). PLA iki ana sentetik yol ile elde edilebilir: i. basamaklı polimerizasyon aracılığıyla laktik asidin poli(laktik asit)'e doğrudan polikondenzasyonu ile, ii. zincir polimerizasyonu aracılığıyla laktik asidin halkalı bir dimeri olan laktid (LA) monomerinin halka açma polimerizasyonu (ROP) ile poli(laktid) sentezi gerçekleştirilmektedir (Guillaume, 2019; Masutani ve Kimura, 2015). İlk sentetik yolun aksine, LA'nın ROP'u daha uygun özellikler sağlar (dar molekül ağırlığı dağılımı (PDI) ile yüksek molekül ağırlığı (M_n), blok ve yıldız polimerler gibi istenilen mimari yapılar) (Şekil 2.1) (Kamber ve diğ., 2007; Dechy-Cabaret ve diğ., 2004).



Şekil 2.1. Poli(laktik asit) ve PLA sentez şeması (Wouwe ve diğ., 2016)

PLA sentezi, genellikle endüstride kalay(II) bis(2-etilhekzanoat) (kalay(II) oktoat: Sn(Oct)₂) katalizörü varlığında ROP yöntemi ile gerçekleştirilir (Dechy-Cabaret ve diğ., 2004). Sn(Oct)₂ katalizörü oksijen varlığı gibi çevresel faktörlere nispeten duyarsız olmasına rağmen, yüksek M_n değerli polimeri elde etmek için yüksek sıcaklıklar (>120

°C) ve saf koşullar gerektirir. Dahası, $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 'nin kullanımı toksisite hakkındaki endişeleri artırır. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylı olmasına rağmen, kompleksin toksisitesi izole edilen polimerin yoğun bir şekilde saflaştırılmasını veya katalizörün düşük yüklemelerini gerektiren polimerde yalnızca ağırlıkça % 1'den daha az olmasına izin verilebilmesini sağlar (Byers ve diğ., 2018). Ancak, kalay(II) içeriğinin eser miktarlarda dahi sitotoksik olduğu belirtilmiştir (Tanzi ve diğ., 1994; Parwe ve diğ., 2017). Bu nedenle, toksisitenin önemli bir problem olduğu biyotıp ve biyomedikal uygulamalarda kalay tuzuna daha güçlü alternatifler olarak organokatalizörler gibi metal içermeyen katalizör sistemlerinin gerekliliği son derece arzu edilmektedir (Dechy-Cabaret ve diğ., 2004; Alba ve diğ., 2010).

2.2. Halka Açılma Polimerizasyonu İçin Hidrojen Bağlı Organokatalizörleri

2.2.1. Tiyo(üre)ler

Kiral organokatalizörlerin enantiyoselektif sentez için uygulamaları uzun süredir yaygın olarak kullanılmasına rağmen, bu katalizör içerisinde özellikle tiyoüre ve üre sınıfları gibi hidrojen bağı yapanların polimerizasyonlarda kullanımı reaksiyon boyunca tam bir kontrol sağlaması gibi etkin avantajları nedeniyle dikkat çekmeye başlamıştır (Kiesewetter ve diğ., 2010; Dharmaratne ve diğ., 2019). Polimerizasyonda; Lewis asidi olarak tiyoüre, monomeri aktive eder ve bir kokatalizör olarak ikinci bir molekül olan tersiyer amin bazı (etkili bir baz) ise başlatıcıyı (örneğin; alkol) aktive eder. Polimerizasyon için, Lewis asidi ve tersiyer amin bazı reaksiyon ortamına ayrı ayrı da eklenebilir veya her ikisinin de tek bir molekülde olduğu çift fonksiyonlu bir katalizör sistemi de tasarlanabilir. Her iki seçenek polimerizasyonu gerçekleştirse de (Dove ve diğ., 2005; Pratt ve diğ., 2006; Dove, 2012), hidrojen bağı vericisi (donör; HBD) olarak Lewis asidinin ve hidrojen bağı alıcısı (akseptör; HBA) olarak tersiyer aminin seçimi çok fazla hassasiyet gerektirir. Aksi takdirde aşağıda belirtildiği gibi polimerizasyonda ciddi dezavantajlara neden olur:

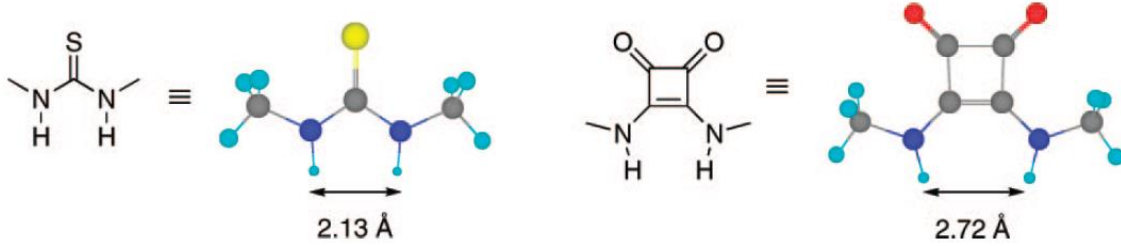
- Lewis asidinin kendi içinde çok güçlü H-bağları yapmasının bir sonucu olarak Lewis asit (organokatalizör) kısmı ile monomer arasında yetersiz etkileşim ve/veya,
- Tersiyer amin ile Lewis asidinin istenmeyen hidrojen bağı yapmasının (kokataliz) sonucu olarak tersiyer aminin başlatıcı (alkol) ile etkileşime girememesidir.

- HBD/HBA stokiyometrisi iyi optimize edilmemiş ise ROP protokollerinde tam bir kontrol yani yüksek reaktivite ve seçicilik sağlamak zordur (Rostami ve diğ., 2017). İkili bağımsız katalitik sistemlerin önündeki yukarıda bahsedilen engeller ve pahalı HBA kokatalizörlerinin ((-)-spartein gibi) gerekliliği, birçok araştırmacıyı bu dezavantajlar olmaksızın polimerizasyonu sağlayan çift fonksiyonlu sistemleri (tek bir molekülde çift etki) araştırmaya teşvik etmiştir (Rostami ve diğ., 2017; Specklin ve diğ., 2017).

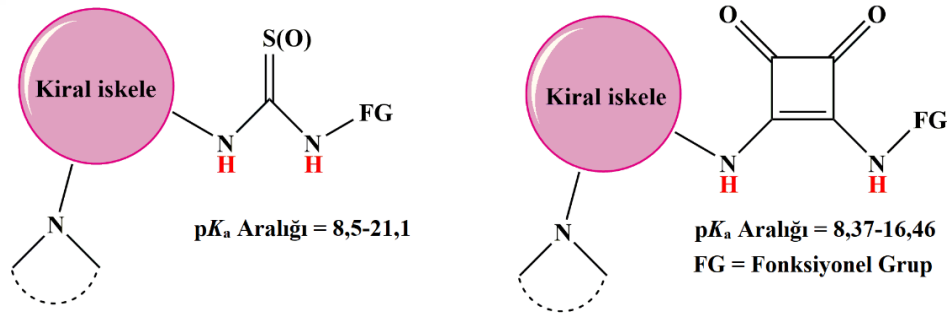
2.2.2. Skuaramitler

Kiral tiyoüre katalizörlerine daha güçlü bir alternatif, tiyoüreler gibi H-bağ donörü Lewis asit aktivitesi gösteren kiral skuaramitler'dir (Malerich ve diğ., 2008; Held ve Tsogoeva, 2016). Çift fonksiyonlu katalizörün bu türü, ilk olarak Rawal ve diğerleri (2008) tarafından geliştirilmiştir. Genellikle kiral bir iskele varlığında HBD (Lewis asidi, skuaramit) ve HBA'nın (Brønsted bazı, amin) bir araya gelmesinden oluşmuştur (Malerich ve diğ., 2008) ve çeşitli organik reaksiyonları katalizlediği bildirilmiştir (Konishi ve diğ., 2010; Zhu ve diğ., 2010; Işık ve diğ., 2015; Kanberoğlu ve Tanyeli, 2016; Vural ve diğ., 2016; Zhao ve diğ., 2017; Eröksüz ve diğ., 2017; Karahan ve Tanyeli, 2018; Marchetti ve diğ., 2019; Han ve diğ., 2021). Katalizör yapısındaki skuaramit birimi nitro, karbonil, imino, nitril gibi grupları taşıyan substratlarla güçlü hidrojen bağları oluştururken, ikinci kısımda bulunan tersiyer, sekonder veya primer aminden oluşan bazik kısım reaksiyon ortamındaki diğer substratı (alkol) aktive eder (Zhao ve diğ., 2017; Karahan ve Tanyeli, 2018). Skuaramitler, H-bağ aralığı, H-bağ açısı, işlevsellik, yapının rijitliği ve pK_a değerleri gibi özelliklerde tiyoürelerden önemli ölçüde farklıdır (Ni ve diğ., 2014). Bu farklılıklardan en çarpıcı olanı, N-H grupları arasındaki bağıl mesafe ve N-H bağlarının dihedral açı değeri farklıdır (Zhao ve diğ., 2017). Örneğin; hidrojen bağları arasındaki mesafe *N,N'*-dimetilskuaramit (2,72 Å) (Malerich ve diğ., 2008) için *N,N'*-dimetiltiyoüre'den (2,13 Å) (Okino ve diğ., 2005) yaklaşık üçte biri kadar daha fazladır (Şekil 2.2). Bu sonuçlardan, skuaramitteki hidrojenler arasındaki mesafenin, tiyoüre türevindekinden yaklaşık 0,6 Å daha büyük olduğu görülmektedir. Ayrıca, skuaramit ve tiyoüre arasındaki N-H bağlarının dihedral açı değeri farkı ~8°'dir. Bu iki doğal farklılık, siklobütenedionun 'kare yapısına' dayandırılmıştır. Bu yapısal özelliklere ek olarak, skuaramit ve tiyoüre bileşiklerindeki N-H bağlarının belirgin şekilde farklı pK_a değerleri,

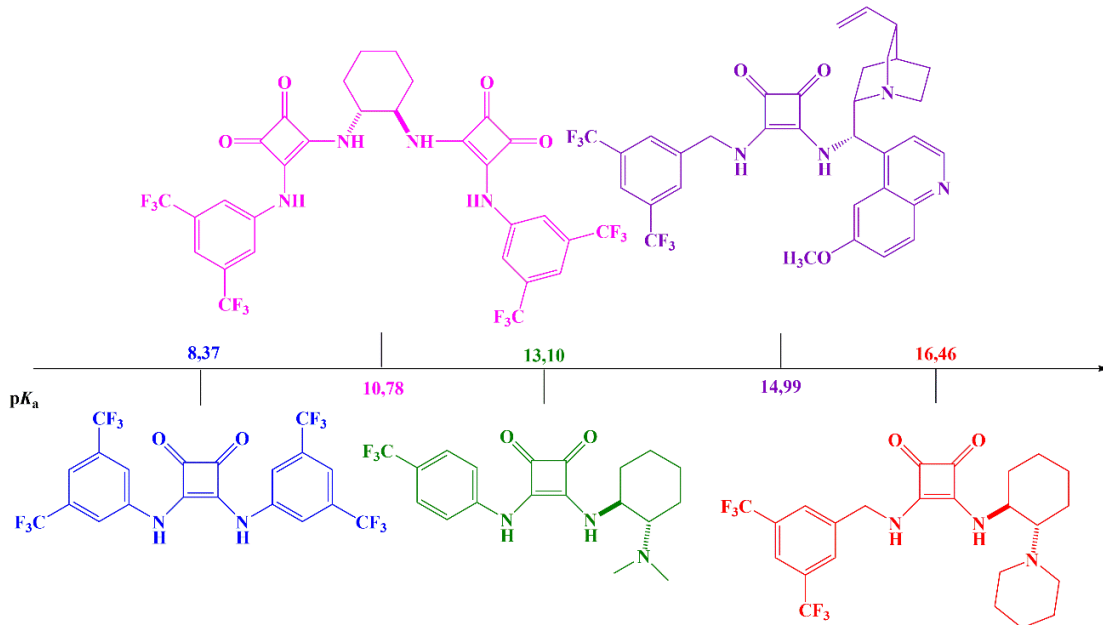
skuaramitlerin üstün performansını sağlayan en önemli parametrelerden biridir (Şekil 2.3,4) (Ni ve diğ., 2014). Sonuç olarak, skuaramitlerin ayırt edici yapısal farklılıkları sayesinde tiyoüre bazlı katalizörlere kıyasla daha hızlı reaksiyon ve daha yüksek stereokontrol sağladığı bildirilmiştir (Liu ve diğ., 2015).



Şekil 2.2. *N,N'*-Dimetiltiyoüre ve *N,N'*-dimetilskuaramit için hesaplanan H-bağ mesafeleri (Malerich ve diğ., 2008)



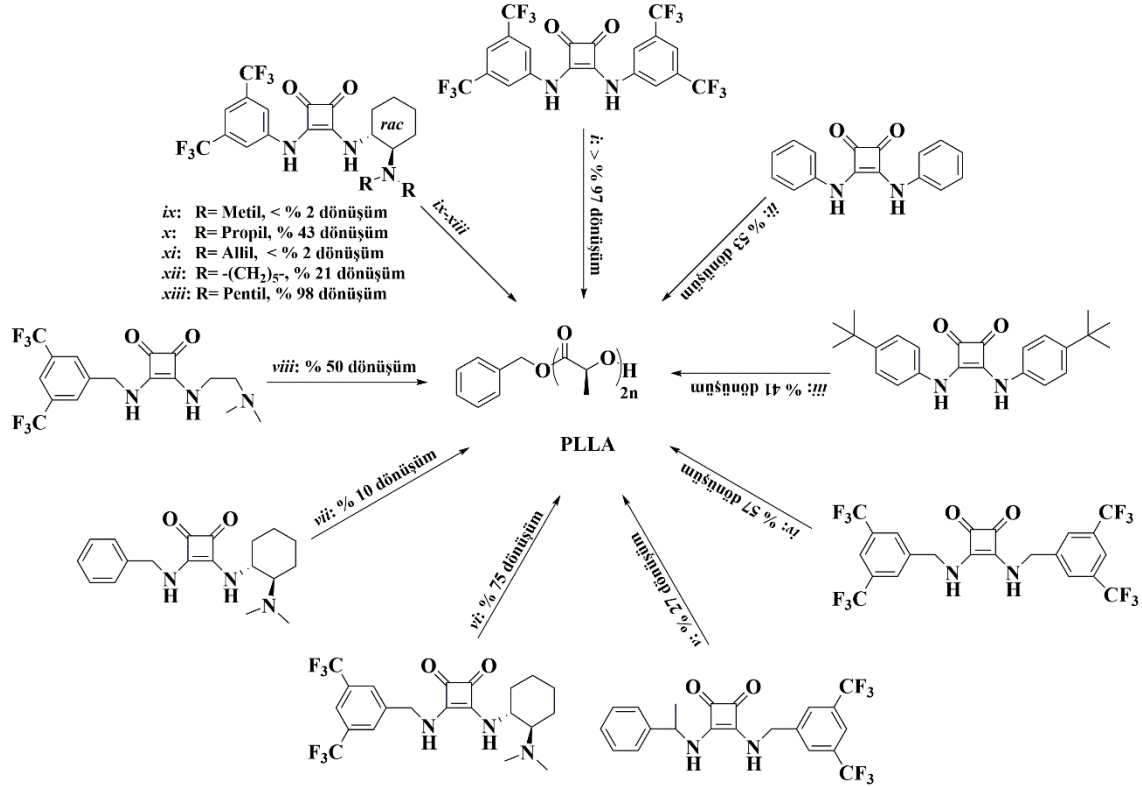
Şekil 2.3. Çift fonksiyonlu H-bağ tiyo(üre) ve skuaramit organokatalizörlerin pKa değerleri (Ni ve diğ., 2014)



Şekil 2.4. Skuaramit organokatalizörlerin DMSO içerisindeki pKa değerleri (Ni ve diğ., 2014)

2.2.2.1. PLLA Sentezi İçin Tek ve Çift Fonksiyonlu Skuaramit Organokatalizörler

LA'nın ROP'una dair literatürde hem tek (bazı ayrıca ekleyerek) hem de çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörler incelendiğinde L-LA (Liu ve diğ., 2015; Rostami ve diğ., 2017; Specklin ve diğ., 2017; Liu ve diğ., 2017) ve *rac*-LA'nın (Jiang ve diğ., 2021) kullanıldığı sınırlı sayıda çalışma yayınlanmıştır.



Şekil 2.5. Tek ve çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörler ile PLLA sentezi

Bu çalışmalar doğrultusunda, Şekil 2.5’de belirtilen L-LA polimerizasyonu üzerine etki eden ve skuaramit katalizör yapısı üzerinde bulunan süstitüentler hakkında bir değerlendirme yapılacak olursa aşağıda ifade edilen sonuçlar ortaya çıkmaktadır.

- Katalizör yapısı tek fonksiyonlu olduğunda polimerizasyonun tek başına H-bağ donörü olan skuaramit ile gerçekleşmeyerek (-)-spartein gibi bir tersiyer amine ihtiyaç duyulmuştur. (-)-Sparteine tek başına kullanıldığında ise 72 saat sonra % 6 monomer dönüşümü elde edilerek polimerizasyon desteklenmemiştir. Bu durum, polimerizasyonu katalizlemek için her ikisinin (iki bileşenli) veya çift fonksiyonlu bir sistemin gerekliliğini göstermiştir (Şekil 2.5, *i-iii*) (Liu ve diğ., 2015). Aynı bulguya

Specklin ve diğeri (2017) tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada da ulaşılarak trietilamin (Et_3N) eklenmesine ihtiyaç duyulmuştur (Şekil 2.5, iv, v).

- Skuaramitteki aromatik halka üzerinde sübstitüent olarak $-\text{CF}_3$ gibi elektron çekici bir grup varlığında muhtemelen katalizörün asitliğini arttırması sonucunda monomer ve katalizör arasındaki H-bağını güçlendirerek daha yüksek bir dönüşüm elde edilirken, yokluğunda ise dönüşüm oldukça azalmıştır (Şekil 2.5, i'ye karşı ii) (Liu ve diğ., 2015), (Şekil 2.5, iv'ye karşı v, vi'ye karşı vii) (Specklin ve diğ., 2017).
- Çift fonksiyonlu bir katalizör yapısı tasarlanmış olsa da skuaramit kısmı ve bazik kısım arasına bu grupların birbirleriyle etkileşimini engelleyecek siklohekzil köprüsü gibi sterik bir yapı takılmadığı durumda yine dönüşüm yavaşlamaktadır (Şekil 2.5, vi'ye karşı viii) (Specklin ve diğ., 2017). Çünkü, HBD ve HBA grupları arasındaki daha güçlü etkileşim bu grupların monomer ve alkolü aktive etme etkilerini nötrleyebilmektedir (Pratt ve diğ., 2006). Aynı çalışmada çift fonksiyonel olan katalizörlerin, dışarıdan Et_3N gibi bir baz eklenerek çalıştırılan monofonksiyonel skuaramitlerden polimerizasyonda daha hızlı olduğu gösterilmiştir (Şekil 2.5, vi, viii ve iv,v) (Specklin ve diğ., 2017).
- Çift fonksiyonlu katalizörlerin tersiyer azot sübstitüentleri olarak bazik kısımları üzerinde dimetil, dipropil, dipentil, diallil gibi alkil zincirleri takıldığında dimetil'den ($< \% 2$, çözünürlük düşük, inaktif) dipentil'e ($\% 98$) zincir uzunluğu arttıkça dönüşüm oranları artmıştır. Diallil ($< \% 2$) gibi sterik engel oluşturan gruplar takıldığında dipropile ($\% 43$) kıyasla monomer geri kazanılmıştır. Piperidin ($\% 21$) gibi halkalı bir grubun etkisi incelendiğinde ise daha yüksek dönüşümler için daha uzun reaksiyon süresine gerek duyulduğu raporlanmıştır (Şekil 2.5, ix-xiii) (Rostami ve diğ., 2017).

Sonuç olarak, katalitik aktivitenin hem skuaramit kısmı üzerinde bulunan hem de bazik kısım üzerinde yer alan sübstitüentlere karşı son derece hassas olduğu görülmektedir. Bu çalışmalarda PLA sentezi sadece *trans* bazlı skuaramitler ile gerçekleştirilmiştir. *Cis* bazlı skuaramit organokatalizörlerin LA ve LA türevi diğer monomerlerin polimerizasyonu üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışma ile literatürde karşılaşılmamıştır.

2.3. Poli(1,4-Diokzan-2,5-dion) (Glikolid) Türevi Polimerler

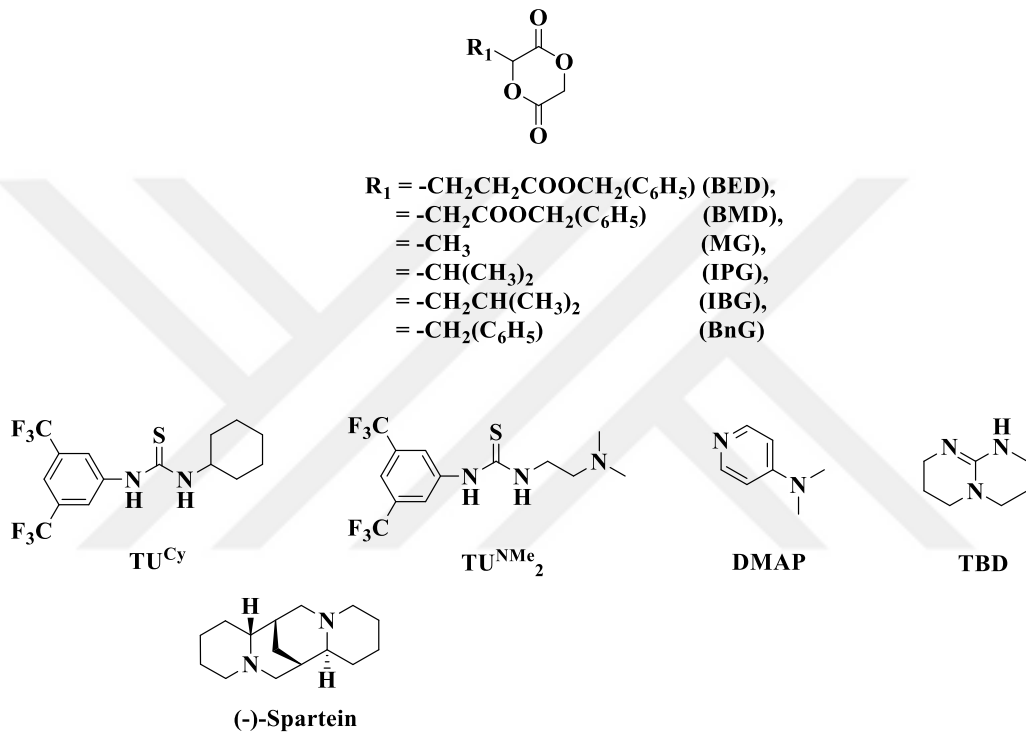
Literatürdeki binlerce çalışmanın PLA veya poli(laktid-ko-glikolid) (PLGA) polimerlerine dayanması gerçeği, bilim adamlarını çeşitli uygulama alanlarındaki

polimerlerin etkinliğini artırmak için ilgili monomerlerin yapısını değiştirmek gibi yeni fikirlere yönlendirmektedir. Bu amaçla, laktid ve glikolidin yapısal analogları olan 1,4-diokzan-2,5-dion (glikolid) türevi monomerler son yıllarda giderek daha popüler hale gelmiştir. Poli(1,4-diokzan-2,5-dion) türevi polimerler genellikle fonksiyonel (örneğin; amino, hidroksi, karboksi) (Arıcan ve diğ., 2018; Gerhardt ve diğ., 2006; Leemhuis ve diğ., 2006; Lee ve diğ., 2004) veya fonksiyonel olmayan (örneğin; diizobütil, diizopropil, dihekzil, propil metil, propil etil, izopropil metil, izobütil, izobütil metil, izobütil etil, hekzil metil, izolösün metil, izolösün etil) (Iwakura ve diğ., 1971; Yin ve Baker, 1999; Yin ve diğ., 2001; Cohen-Arazi ve diğ., 2013; Arıcan ve Mert, 2015; Matsuo ve diğ., 1973; Trimaille ve diğ., 2004; Trimaille ve diğ., 2005; Trimaille ve diğ., 2006; Lozhkin ve diğ., 2018; Nifant'ev ve diğ., 2020; Vardar, 2017; Mert ve diğ., 2017; Mert ve diğ., 2019; Vardar ve diğ., 2023) grupları içerirler. Poliglikolidlerin metin grubuna (-CH) bağlı sübstitüentlerde yukarıda verilen örneklerde olduğu gibi basit ve küçük değişiklikler polimerin mekanik, fiziksel ve termal özelliklerini önemli ölçüde değiştirerek yeni özelliklere sahip (biyo)malzemelere dönüşmelerini sağlamaktadır (Yin ve Baker, 1999; Arıcan ve Mert, 2015; Trimaille ve diğ., 2004; Vardar, 2017; Mert ve diğ., 2017; Mert ve diğ., 2019; Vert, 2005; Jing ve diğ., 2007; Yu ve diğ., 2014). Böylece, PLA zinciri üzerindeki farklı alkil grupları sayesinde daha çeşitli fiziksel özelliklerdeki (biyo)bozunur polimerler elde edilebilmektedir (Yin ve Baker, 1999; Arıcan ve Mert, 2015; Vert, 2005; Yu ve diğ., 2014).

Bir diğer taraftan, ister bu çalışma kapsamında seçilen asimetric glikolid türevi monomerler (IBG ve IBEG) (Lozhkin ve diğ., 2018; Nifant'ev ve diğ., 2020; Vardar, 2017; Mert ve diğ., 2017; Mert ve diğ., 2019) olsun ister bilinen diğer birçok asimetric sübstitüye glikolidler (Cohen-Arazi ve diğ., 2013; Arıcan ve Mert, 2015; Matsuo ve diğ., 1973; Trimaille ve diğ., 2004; Trimaille ve diğ., 2005; Trimaille ve diğ., 2006) olsun, bildiğimiz kadarıyla, etkin polimerizasyonları (ticari katalizör 1,5,7-triazabisiklo[4.4.0]undek-5-en (TBD) varlığında sentezlenen PIBG hariç; Nifant'ev ve diğ., 2020) yüksek sıcaklıkta ve bir metal katalizör varlığında gerçekleştirilmiştir.

2.3.1. Asimetrik 1,4-Diokzan-2,5-dion Türevi Monomerlerin Organokatalitik Halka Açılma Polimerizasyonları

Asimetrik 1,4-diokzan-2,5-dion türevi monomerlerin organokatalitik ROP'u, tiyoüre (TU) türevleri, 4-dimetilaminopiridin (DMAP) ve TBD ile araştırılmıştır (Şekil 2.5) (Yu ve diğ., 2014; du Boullay ve diğ., 2010; Regnier-Delplace ve diğ., 2013; Pounder ve Dove, 2010; Nifant'ev ve diğ., 2020).



Şekil 2.6. Asimetrik 1,4-diokzan-2,5-dion türevi monomerler ve halka açılma polimerizasyonlarında kullanılan organokatalizörler

Asılı benzil korumalı karboksilik asit etil glükolidin (BED) polimerizasyonu, DMAP, 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-sikloheksiltiyoüre (TU^{Cy})/(-)-spartein ve 1-(3,5-bis(triflorometil)fenil)-3-(2-(dimetilamino)etil)tiyoüre (TU^{NMe₂})/(-)-spartein ikili sistemleri varlığında *n*-pentanol (*n*-pentOH) başlatıcı olarak kullanılarak gerçekleştirilmiştir. TU^{Cy}/(-)-spartein sistemi ([BED]₀/[*n*-pentOH]₀/[TU^{Cy}]₀/[(-)-spartein]₀ = 50/1/2/2, reaksiyon süresi 0,5 saat; *M_n* = 13840 g/mol, PDI = 1,13), hem daha kısa reaksiyon süresi hem de daha az katalizör yüklemesi sayesinde DMAP'dan ([BED]₀/[*n*-pentOH]₀/[DMAP]₀ = 50/1/5, reaksiyon süresi 18 saat; *M_n* = 14200 g/mol, PDI = 1,19) önemli ölçüde daha yüksek aktivite göstermiştir ([BED]₀ = 1 M, DCM ve 30 °C). Ancak, BED'yi polimerleştirmek için tek fonksiyonel TU^{Cy} katalizörü ile birlikte

polimerizasyon ortamına (-)-sparteinin eklenmesini gerektirmiştir. TU^{NMe_2} , tersiyer amin grubu bulundurması nedeniyle yapısal olarak çift fonksiyonlu bir katalizör olmasına rağmen, hem (-)-sparteinin polimerizasyon ortamına eklenmesi hem de TU^{Cy} 'den daha yavaş aktivite göstermesi oldukça şaşırtıcıdır ($[BED]_0/[n\text{-pentOH}]_0/[TU^{NMe_2}]_0/[(-)\text{-spartein}]_0 = 50/1/2/2$, reaksiyon süresi 3 saat; $M_n = 11250$ g/mol, PDI = 1,14) (du Boullay ve diğ., 2010). Bu durum, TU^{NMe_2} yapısındaki esnek etilen köprüsünün molekül içi TU ve tersiyer amin bazı arasında daha güçlü etkileşime izin vererek katalizörün BED'yi ve *n*-pentanol başlatıcısını aktive etme yeteneğini nötralize edebileceği gerçeğiyle ilgili olabilir (Pratt ve diğ., 2006).

Başka bir çalışmada, PLA-*ko*-PBED kopolimerleri (D,L-laktid:BED = 92:8'den 98:2'ye; $M_n = 12008\text{-}17255$ g/mol, PDI = 1,11-1,10), $TU^{Cy}/(-)\text{-spartein}$ kombinasyonu varlığında benzil alkol başlatıcısı kullanılarak 30 °C ve DCM'de hazırlanmıştır. Daha sonra, yan zincirlerdeki ve zincir uçlarındaki benzil ester grupları, kopolimerde serbest -COOH gruplarına yol açan katalizörün (aktif kömür üzerinde % 5 Pd) varlığında hidrojenolize uğratılmıştır. Bu kopolimerler, apomorfin HCl yüklü mikropartikülleri hazırlamak için kullanılmıştır (Regnier-Delplace ve diğ., 2013).

Asılı benzil korumalı karboksilik asit metil glikolidin (BMD) ROP'u, iki bileşenli bir katalizör sistemi olan $TU^{Cy}/(-)\text{-spartein}$ tarafından 25 °C ve $CHCl_3$ 'de gerçekleştirilmiştir. Neopentanol varlığında yüksek dönüşümde PBMD'yi sentezlemek için kokatalizör (-)-sparteinden (% 5 mol) 5 kat daha yüksek bir TU^{Cy} (% 25 mol) katalizör yüklemesi gerekmiştir ($[M]/[I] = 20$, $[BMD]_0 = 0,32$ M, 10 dakikada; monomer dönüşümü = % 98, $M_n = 6750$ g/mol, PDI = 1,17). Daha yüksek TU^{Cy} yüklemeleri (+% 35 mol) polimerizasyon hızını daha da arttırmıştır ancak transesterifikasyonu gösteren geniş PDI ile kontrollü polimerizasyonun kaybına neden olduğu bildirilmiştir (Pounder ve Dove, 2010).

Asimetrik 1,4-diokzan-2,5-dion türevi monomerlerin ROP'u için yukarıda bahsedilen çalışmalarda, TU katalizörünün tek fonksiyonel bir yapıya sahip olması nedeniyle polimerizasyon ortamına kokatalizör olarak (-)-spartein gibi bir aktif bazın eklenmesi gereklidir. Ancak, doğal olarak oluşan bir alkaloid olan (-)-sparteinin (Rostami ve diğ., 2017) dünya çapındaki kıtlığı ve pahalı olması büyük bir dezavantajdır. HCl ile yıkama gibi asidik bir işlemle (-)-spartein polimerden uzaklaştırılabilirken, metanolde birkaç

çöktürmeden sonra bile TU^{Cy} izlerinin kaldığı da ifade edilmiştir (du Boullay ve diğ., 2010). Bu noktadaki bir diğer önemli dezavantaj ise incelenen hücre modellerinde TU^{Cy} 'nin kalay-IV bazlı yapılara eşdeğer önemli bir sitotoksosite gösterdiği bildirilmiştir (Nachtergaele ve diğ., 2015).

Nifant'ev ve diğerleri (2020) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, ticari olarak temin edilebilen TBD katalizörü ile yüksek $M_{n,SEC}$ değerli (28500-59900 g/mol) ancak geniş PDI değerlerine (1,41-1,92) sahip poli(alkil/aril-sübstitüye glikolid)ler (PMG, PIPG, PIBG, PBnG) benzil alkol başlatıcısı kullanılarak sentezlenmiştir ($M/C/I = 400/1/1$, $[M]_0 = 2$ M, THF ve 20 °C). Bununla birlikte, teorik ve ^1H -NMR'den hesaplanan M_n değerlerinin, düşük katalizör yüklemesinde bile $M_{n,SEC}$ ile tutarsız olduğu gözlenmektedir (Nifant'ev ve diğ., 2020).

Bu nedenle, çalışmamız kapsamında sentezlenen asimetric sübstitüye glikolid monomerlerinden IBG ve IBEG'nin ROP'unu ilk kez ortam sıcaklığı veya ılıman koşullarda (IBG için 20 °C, IBEG için 50 °C), yüksek dönüşümler ve yan reaksiyonlara karşı yüksek seçicilik göstererek gerçekleştiren bir dizi *trans*- ve *cis*-1,2-DACH kök yapıları çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizör sistemleri geliştirildi (Vardar ve diğ., 2023). Bu amaçla:

- 1) Aynı katalizörün hem *trans*- hem de *cis*-1,2-DACH izomerleri (29 numaralı katalizör hariç) sentezlendi.
- 2) Skuaramit kısmının NH'ına bağlı aromatik halka üzerindeki elektron çekici $-CF_3$ sübstitüentlerinin sayısının birden ikiye artırılmasının (para- veya meta-pozisyonunda) polimerizasyon üzerindeki etkisi açıklandı.
- 3) Aromatik grup ile NH arasında $-CH_2-$ grubunun varlığının ve sayısının (1'den 2'ye) polimerizasyona olan etkisi araştırıldı.
- 4) *Trans*- ve *cis*-1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramitlerin katalitik performansları asimetric sübstitüye glikolid monomerlerinin ($-H$ 'den $-CH_2CH_3$ 'e) sterik engeli artırılarak değerlendirildi.
- 5) Elde edilen PIBG homopolimerlerine çift emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi ile hidrofilik karakterli bir protein olan BSA yüklenerek ilk kez bu homopolimerin BSA yüklü nanopartikülleri üretildi.
- 6) BSA-PIBG nanopartiküllerinden proteinin in vitro salım çalışmaları gerçekleştirildi.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. Gerekli Kimyasal Maddeler

3,4-Dimetoksi-3-siklobüten-1,2-dion (TCI, % 98), 4-aminobenzotriflorür (TCI, % 98), 3,5-bis(triflorometil)anilin (Acros Organics, % 98), (4-(triflorometil)fenil)metanamin (TCI, % 98), (3,5-bis(triflorometil)fenil)metanamin (Acros Organics, % 95), 2-(4-(triflorometil)fenil)etilamin (TCI, % 98), skuaramit öncülü olan ara bileşiklerin sentezlerinde kullanıldı. (1*R*,2*R*)-Diaminosikloheksan mono-(+)-tartarat (TCI, % 98), kalsiyum klorür dihidrat ($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), (Tekkim, % 99), sodyum hidroksit (NaOH) (Aldrich), sodyum klorür (NaCl) (Aldrich), HCl metanol çözeltisi (Aldrich, 3,2 M), di-*tert*-bütil dikarbonat (Boc_2O) (TCI, % 95), potasyum karbonat (K_2CO_3) (% 99), 1,5-dibromopentan (Aldrich, % 97), trifloroasetik asit (Aldrich, % 99), *Candida Antarctica* Lipaz B (CAL-B, Novozym 435) (Strem Chemicals, 10000 PLU/g), *cis*-1,2-sikloheksandiamin (*cis*-1,2-DACH) (TCI, % 97), diallil karbonat (Aldrich, % 99), palladyum(II) asetat ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) (Aldrich, % 98), 1,3-dimetilbarbitürik asit (Aldrich, % 99) ve trifenilfosfin (PPh_3) (Aldrich, % 99) *trans/cis*-1,2-DACH bazlı skuaramit organokatalizörlerin sentezlerinde kullanıldı. Trietilamin (Et_3N) (Aldrich, % 99), L-lösin, (Aldrich, % 98), sodyum nitrit (NaNO_2) (Merck), sülfürik asit (H_2SO_4) (Aldrich, % 95-97), 2-bromoasetil bromür (Aldrich, % 98), 2-bromobütiril bromür (Aldrich, % 90), sodyum bikarbonat (NaHCO_3) (Aldrich) IBG ve IBEG monomerlerinin sentezlerinde uygun miktarlarda kullanıldı. Sodyum sülfat (Na_2SO_4) (Aldrich), *trans/cis*-1,2-DACH bazlı skuaramit organokatalizörlerin ve monomerlerin sentez basamaklarındaki ekstraksiyon veya saflaştırma işlemleri sırasında eser miktardaki suyun uzaklaştırılması amacıyla kullanıldı. Benzil alkol (Aldrich, % 99,8) poli(asimetrik sübstitüye glikolid)lerin sentezleri için kalsiyum hidrit (CaH_2) ile muamele edilerek vakum destilasyonu ile kurutuldu. Bovin serum albümin (BSA) (Chemcruz), polietilen glikol 400 (PEG 400) (Aldrich) ve sürfaktan olarak poli(vinil alkol) (PVA) (Mowiol 4-88) BSA yüklü PIBG nanopartiküllerinin üretim aşamasında kullanıldı.

3.2. Gerekli Çözücüler

Susuz toluen (Aldrich, % 99,7) ve tetrahidrofuran (THF) (Aldrich, % 99,9) indikatör olarak benzofenon kullanılarak sodyum (Na) metali üzerinde destilasyon ile elde edildi.

Trans/cis-1,2-DACH bazlı skuaramit katalizörlerindeki ve asimetrik sübstitüye glikolid monomerlerindeki potansiyel nem, susuz toluen ile azeotropik destilasyon yoluyla uzaklaştırıldı. Diklorometan (DCM) (Aldrich, % 99,9), asetonitril (CH₃CN) (Aldrich, % 99,9) ve 1,2-dikloroetan (DCE) (Aldrich, % 99) kalsiyum hidrit (CaH₂) üzerinden destillenerek kurutuldu. Susuz metanol (MeOH) (Aldrich, % 99,9), iyot varlığında magnezyum üzerinde destillenerek hazırlandı. Yüksek saflıktaki DCM, MeOH ve Et₃N bileşiklerin saflaştırma işlemleri sırasında kullanıldı. Ek olarak, DCM (Aldrich, % 99,9) nanopartiküllerin üretim aşamasında PIBG homopolimerini çözmek için organik faz olarak kullanıldı. Hekzan (Aldrich, % 95), L-2-hidroksi-4-metilpentanoik asit ve izobütil glikolid monomerinin saflaştırılmasında tercih edildi. Dietil eter (Aldrich, % 99,5), asimetrik monomer sentezinde ürünü organik faza almak amacıyla veya reaksiyon ortamı olarak ya da saflaştırma amacıyla tercih edildi. *N,N*-Dimetilformamid (DMF) (Aldrich, % 99) ise IBG ve IBEG monomerlerinin sentezi sırasında tercih edildi. İzopropanol (IPA) (Aldrich), PIBG nanopartiküllerinin hazırlanması aşamasında kullanıldı. Trifloroasetik asit (TCI) ve asetonitril (Aldrich, % 99,9) karışımları nanopartiküllerdeki ve salım numunelerindeki BSA miktarını belirlemek için HPLC analizi sırasında mobil faz olarak tercih edildi.

3.3. Gerekli Cihazlar

3.3.1. Azaltılmış Toplam Reflektans-Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektrofotometresi (ATR-FTIR)

Ürünlerin ATR-FTIR spektrumlarının çekiminde ATR Bruker-Tensor 27 model spektrometre cihazı 4000-600 cm⁻¹ tarama aralığında (4 cm⁻¹ çözünürlük) kullanıldı.

3.3.2. Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi (NMR)

Sentezlenen maddelerin yapısal tayini ve polimerlerin hem dönüşüm hem de M_n değerlerini hesaplamak için NMR analizleri GRÜMLAB'da Bruker Avance III 400 MHz NMR spektrometresi ile alındı. Homopolimerlerin çift rezonans ¹H-NMR spektrumları ise Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezinde (DAYTAM) Varian-MERCURY 400 MHz NMR spektrometresi ile kaydedildi.

3.3.3. Eldivenli Poşet (Glove Bag)

Tüm skuaramit öncülü ara bileşikler, *tert*-bütil (1*R*,2*R*)-2-aminosikloheksilkarbamat, allil ((1*R*,2*S*)-2-aminosikloheksil)karbamat sentezleri için nem absorplayan başlangıç maddeleri öncelikle azot atmosferi ile doldurulmuş bir eldivenli poşet içerisinde hazırlandı. Ardından reaksiyonlara inert argon/azot atmosferi altında devam edildi.

3.3.4. Sıvı Kromatografisi-Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi (LC/MS-TOF)

Literatürde bildiğimiz kadarıyla ilk kez sentezleri gerçekleştirilen 3-metoksi-4-((4-(tri florometil)fenetil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion ve çift fonksiyonlu *cis*-1,2-DACH bazlı skuaramit organokatalizörlerin (27-29) kütlesi GRÜMLAB'da HPLC 1260 Infinity (TOF-MS ünitesi Agilent 6230) bileşenli LC/MS-TOF spektrometresi ile tayin edildi.

3.3.5. Erime Noktası Tayin Cihazı (E.N.)

Sentezlenen skuaramit öncülü ara bileşiklerin ve çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörlerin erime noktaları Stuart marka SMP30 cihazı ile belirlendi.

3.3.6. Jel Geçirgenlik Kromatografisi (GPC)

Polimerlerin molekül ağırlıkları ve dağılımlarını (PDI) belirlemek için jel geçirgenlik kromatografisi cihazı kullanıldı. GPC analizleri, 1 pompa, 1 refraktif indeks detektör (VE 3580 RI Detector), 3 kolon (2 kolon 30×0,8 mm Viscotec LT4000L ve bir ön kolon 1×0,46 mm Org Guard Col, Viscotek TGuard) ve 35 °C'de 1 mL/dk akış hızında mobil faz olarak THF kullanılarak gerçekleştirildi. Polimer konsantrasyonu 5 mg/mL ve 100 µL enjeksiyon hacmi ile ölçüldü. Kalibrasyon eğrisi, moleküler ağırlıkları 1,200 ile 400,000 Da arasında değişen dokuz polistiren referans standardı ile yapıldı. Veriler, Malvern yazılım programı (OmniSEC 5,12) kullanılarak hesaplandı.

3.3.7. Diferansiyel Taramalı Kalorimetri (DSC)

Polimerlerin camsı geçiş sıcaklığını (T_g) belirlemek için DSC analizleri, (-60) - (140) °C aralığında iki ısıtma döngüsü ile azot akışı altında 10 °C.dk⁻¹ ısıtma/soğutma hızı uygulanarak Mettler Toledo DSC Star System cihazı ile gerçekleştirildi.

3.3.8. Masaüstü Santrifüj

Artan M_n değerli PIBG'lerin saflaştırma aşamasında homopolimeri çöktürerek *trans* 18 skuaramit katalizörünün uzaklaştırılması ve BSA-PIBG nanopartiküllerinden salınan BSA'nın miktarını tayin etmek amacıyla örneklerin HPLC analizine hazırlanması aşamasında mikrosantrifüj cihazı kullanıldı.

3.3.9. Ultrasonik Homojenizatör

BSA yüklü PIBG nanopartiküllerinin çift emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemiyle üretimi Bandelin Sonopuls HD 2070.2 Ultrasonik Homojenizatör ile gerçekleştirildi.

3.3.10. Soğutmalı Santrifüj

Nanopartiküllerin sulu süspansiyonlarından çöktürülerek pelet halinde toplanması ve yıkama işlemi 4 °C'de Gyrozen 1580R, Seul/Kore santrifüj cihazı ile gerçekleştirildi.

3.3.11. Partikül Boyut Analizatör Cihazı (Zetasizer)

Malvern Zetasizer Nano ZS (DLS) ile hazırlanan nanopartiküllerin boyut dağılımı belirlendi.

3.3.12. Liyofilizatör Cihazı

Labconco liyofilizatör sistemi BSA-PIBG nanopartiküllerinden suyu tamamıyla uzaklaştırmak için kullanıldı.

3.3.13. İnkübatör Cihazı

Formülasyonu yapılan nanopartiküllerden protein salım çalışmaları için 37 °C sıcaklığında ve 100 rpm karıştırma hızında Mikroplaka Çalkalayıcı (VWR) kullanıldı.

3.3.14. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

Nanopartiküllere yüklenen ve salınan protein miktarlarının analizi C18 kolonu kullanılarak Agilent cihazı (1260 Infinity) ile yapıldı.

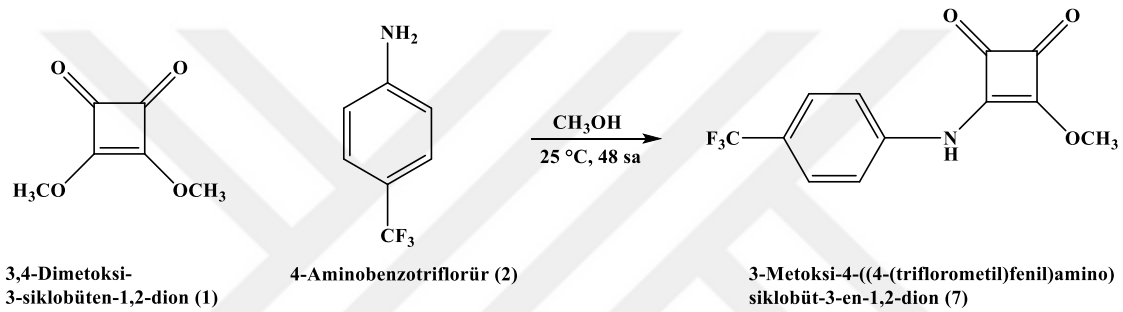
3.3.15. Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu (FE-SEM)

BSA yüklü PIBG nanopartiküllerinin görüntüleri Sakarya Üniversitesi Araştırma-Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezinde (SARGEM) FEI Marka Quanta FEG 450 modelindeki FE-SEM cihazı ile gerçekleştirildi.

3.4. Yöntem

3.4.1. Skuaramit Öncülü Ara Bileşiklerin Sentezi

3.4.1.1. 3-Metoksi-4-((4-(triflorometil)fenil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi



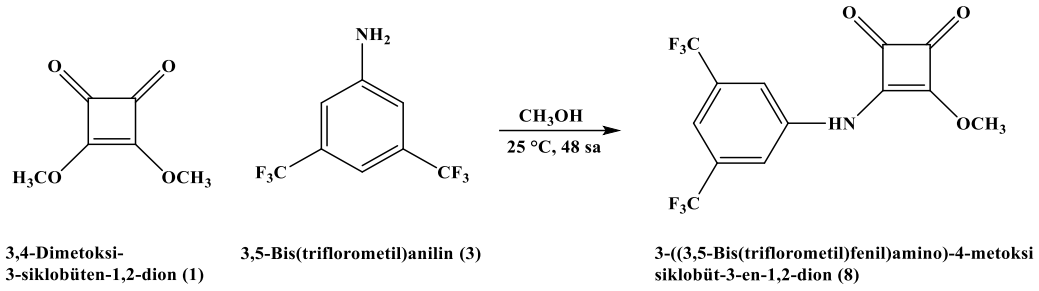
Şekil 3.1. 3-Metoksi-4-((4-(triflorometil)fenil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (7) sentezi

3,4-Dimetoksi-3-siklobüten-1,2-dion (1,015 g, 7 mmol) ve 4-aminobenzotriflorür (0,885 mL, 7 mmol) üzerine susuz metanol (15 mL) eklenerek oda sıcaklığında ve 48 saat boyunca argon atmosferi altında karıştırıldı. Elde edilen sarı renkli katı süzülerek % 86 verim ile 3-metoksi-4-((4-(triflorometil)fenil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (7) sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.1) (Zhu ve diğ., 2010; Eröksüz ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023). TLC (Hekzan/EtOAc = 40/60): R_f = 0,61. E.N. = 205 °C, ve 210 °C üzerinde bozunma gözlemlendi.

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3242, 3226, 3190 (NH), 3111, 3072, 3021 (Ar-CH), 2950 (CH), 1800, 1715 (CO), 1609, 1591, 1565, 1538, 1514, 1442, 1425, 1406, 1374, 1329, 1315, 1291, 1228, 1217, 1196, 1163, 1156, 1133, 1103.

¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ : 4,40 (s, 3H, CH₃); 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2H, 2×CH); 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H, 2×CH); 11,03 (b, 1H, NH). ¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ : 60,9; 119,4 (2C); 123,8 (q, ²J_{CF} = 32,0 Hz); 124,4 (q, ¹J_{CF} = 271,3 Hz); (126,47-126,54, 2C); 141,7; 169,3; 179,7; 184,6; 187,6 (Ek-A, Şekil A.1-3).

3.4.1.2. 3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-metoksisiklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi



Şekil 3.2. 3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-metoksisiklobüt-3-en-1,2-dion (8) sentezi

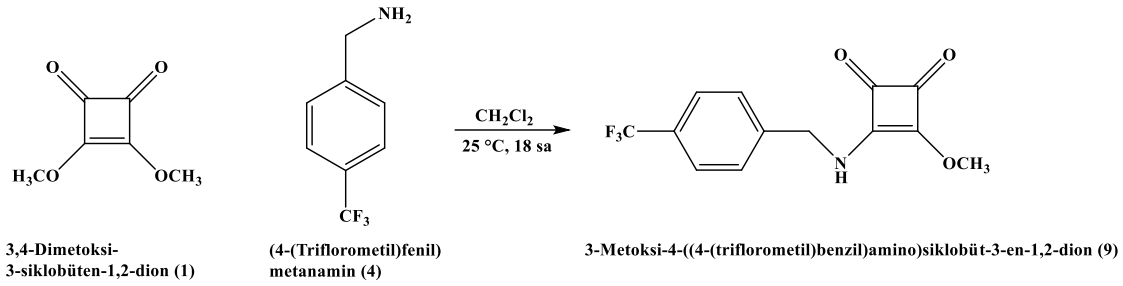
3,4-Dimetoksi-3-siklobüten-1,2-dion (1,015 g, 7 mmol) ve 3,5-bis(triflorometil)anilin (1,113 mL, 7 mmol) üzerine taze destillenmiş metanol (15 mL) eklenerek oda sıcaklığında ve 48 saat süresince argon atmosferi altında karıştırıldı. Reaksiyon süresi tamamlandıktan sonra karışım 3 kez metanol ile yıkandı. Geriye kalan katı madde ve süzüntülere Hekzan/EtOAc (2/1) ile TLC bakıldığında 3. yıkamada 1 nolu reaktantın filtrasyon sonucunda tamamen süzüntü fazına geçerek ürün ile birlikte safsızlık içeren iki spota ayrıldığı, önceki yıkamalarda ise farklı kirliliklerle birlikte bulunduğu gözlemlendi. Bu sebeple, 1. ve 2. süzüntüler birleştirilerek çözücünün evaporatörde uzaklaştırılmasının ardından 2 kez daha metanol ile yıkama sonucu tekrar iki spota ayrıldı. Elde edilen katı maddelere 2 kez dietil eter ile yıkama kararı verildi. Böylece, 1 nolu reaktant tamamen uzaklaştırıldı.

Sonrasında, Hekzan/EtOAc (5/2) sistemi ile kolon kromatografisi yöntemi kullanılarak çift spotlu sarı renkli katı madde içerisinden saf olarak hafifçe sarımsı olan 3-((3,5-bis(triflorometil)fenil)amino)-4-metoksisiklobüt-3-en-1,2-dion (8) % 77 verim ile elde edildi (Şekil 3.2) (Konishi ve diğ., 2010; Eröksüz ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023). TLC (Hekzan/EtOAc = 5/2): $R_f = 0,61$. E.N. = 188-193 °C.

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3188 (NH), 3100, 3035, 2971 (CH), 1793, 1711 (CO), 1580, 1523, 1444, 1405, 1370, 1269, 1197, 1167, 1124.

¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ : 4,40 (s, 3H, CH₃); 7,76 (s, 1H, CH); 8,03 (s, 2H, 2×CH); 11,20 (b, 1H, NH). ¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ : 61,0; 116,3; (119,3-119,4, 2C); 123,1 (q, ¹J_{CF} = 272,8 Hz, 2C); 131,2 (q, ²J_{CF} = 33,0 Hz, 2C); 140,2; 169,2; 179,9; 184,5; 187,4.

3.4.1.3. 3-Metoksi-4-((4-(triflorometil)benzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi



Şekil 3.3. 3-Metoksi-4-((4-(triflorometil)benzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (9) sentezi

3,4-Dimetoksi-3-siklobüten-1,2-dion (1,015 g, 7 mmol) ve (4-(triflorometil)fenil)metanamin (1,009 mL, 7 mmol) üzerine taze destillenmiş metanol (15 mL) eklenerek oda sıcaklığında ve 48 saat süresince argon atmosferi altında karıştırıldı. Reaksiyon süresi tamamlandıktan sonra beyaz renkli katı madde karışımdan süzüldü ancak Hekzan/EtOAc (2/3) ile bakılan TLC sonucuna göre ürün ile birlikte 1 ve 4 numaralı başlangıç maddelerinin de katı madde içerisinde gözlenmesi nedeniyle kolon kromatografisi işlemi uygulandı. Hekzan/EtOAc (1/1) ve Hekzan/EtOAc (3/2) çözücü sistemleri kullanılarak iki farklı kolon uygulanmasına rağmen 1 maddesinin ürünle birlikte gelmesi sonucunda EtOAc ile sıcak-soğuk kristallendirme işlemi gerçekleştirildi. Ardından kristaller, hekzan ile yıkanarak saflaştırıldı. Tüm bu saflaştırma adımları sonucunda % 22 verim ile 3-metoksi-4-((4-(triflorometil)benzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (9) elde edildi. Aynı reaksiyonun 18 saat süreyle DCM ile tekrarlanması sonucunda 9 maddesi % 38 verimle sentezlendi (Şekil 3.3) (Tungen ve diğ., 2012; Kristianslund ve diğ., 2016; Olaizola ve diğ., 2019; Vardar ve diğ., 2023). TLC (Hekzan/EtOAc = 1/1): $R_f = 0,37$. E.N.= 158-160 °C.

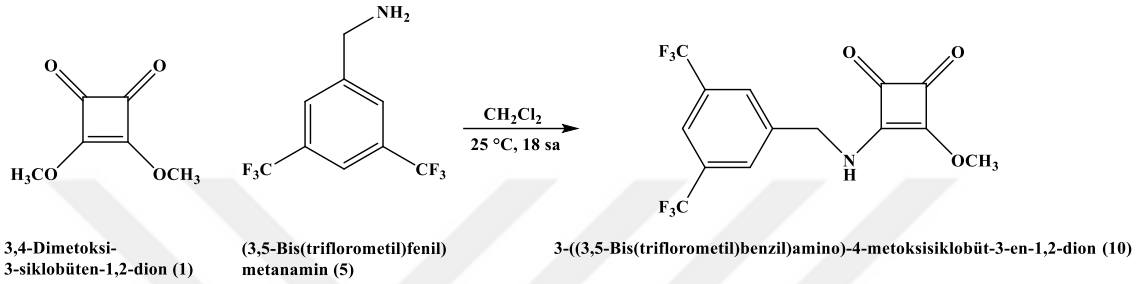
ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3182 (NH), 3038 (Ar-CH), 2985, 2967 (CH), 1803, 1726, 1699 (CO), 1593, 1576, 1565, 1496, 1464, 1435, 1403, 1388, 1326, 1268, 1219, 1189, 1176, 1159, 1115.

9 maddesinin oda sıcaklığında ve d_6 -DMSO içerisindeki ^1H -NMR sonucuna göre 0,51:0,49 oranında iki rotamer olarak bulunduğu belirlendi (400 MHz). Büyük rotamer; δ : 4,28 (br d, $J = 3,4$ Hz, 3H, CH_3); 4,56 (s, 2H, CH_2); 7,53 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, $2\times\text{CH}$); 7,74 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, $2\times\text{CH}$); 9,32 (b, 1H, NH). Küçük rotamer; δ : 4,28 (br d, $J = 3,4$ Hz, 3H, CH_3); 4,77 (s, 2H, CH_2); 7,53 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, $2\times\text{CH}$); 7,74 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H,

2×CH); 9,10 (b, 1H, NH). ¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ: (46,3, 46,9); (60,1, 60,3); 124,3 (q, ¹J_{CF} = 272,0 Hz); (125,51-125,62, 2C); 128,12 (q, ²J_{CF} = 31,6 Hz); (128,11, 128,18, 2C); (142,8, 143,3); (171,9, 172,5); (177,4, 178,0); (182,5, 182,8); (189,1, 189,5) (Ek-A, Şekil A.4-6).

3.4.1.4. 3-((3,5-Bis(triflorometil)benzil)amino)-4-metoksisiklobüt-3-en-1,2-dion

Sentezi



Şekil 3.4. 3-((3,5-Bis(triflorometil)benzil)amino)-4-metoksisiklobüt-3-en-1,2-dion (10) sentezi

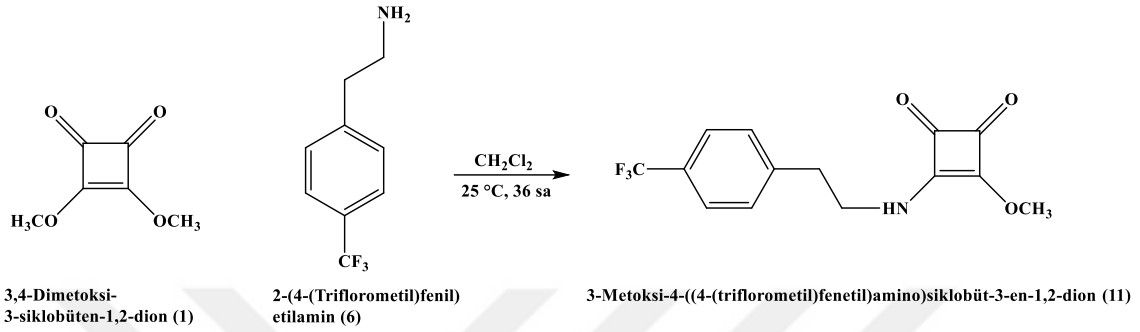
3,4-Dimetoksi-3-siklobüten-1,2-dion (1,015 g, 7 mmol) ve (3,5-bis(triflorometil)fenil) metanamin (1,792 g, 7 mmol) üzerine taze destillenmiş metanol (15 mL) eklenerek oda sıcaklığında ve 72 saat süresince argon atmosferi altında karıştırıldı. Reaksiyon süresi tamamlandıktan sonra kolon kromatografisi yöntemi ile DCM/MeOH (98/2) hareketli fazı kullanılarak 5 numaralı reaktanttan uzaklaştırıldı. Ardından eser miktardaki EtOAc ile çözülüp, hekzan ile 3 kez yıkanarak 1 numaralı reaktanttan ayrıldı. Hekzan/EtOAc (2/1) hareketli fazı kullanılarak TLC’de ürün ile birlikte gözlenen bir diğer safsızlıktan da arındırıldı. Sonrasında kristaller, 2 kez hekzan ile yıkanarak % 42 verim ile 3-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)-4-metoksisiklobüt-3-en-1,2-dion (10) sentezlendi. Aynı reaksiyonun 18 saat süreyle DCM ile tekrarlanması sonucunda 10 maddesi % 64 verimle sentezlendi (Şekil 3.4) (Malerich ve diğ., 2008; Vardar ve diğ., 2023). TLC (Hekzan/EtOAc = 2/1): R_f = 0,35. E.N. = 121-125 °C.

ATR-FTIR (ν_{max}/cm⁻¹): 3180 (NH), 3037, 2983, 2919, 2869 (CH), 1808, 1723, 1709 (CO), 1626, 1591, 1532, 1469, 1461, 1439, 1390, 1380, 1341, 1302, 1275, 1200, 1167, 1129.

¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ: 4,29 (s, 3H, CH₃); 4,78 (br d, J = 39,4 Hz, 2H, CH₂); 8,03 (s, 3H, 3×CH); 9,04 (br d, J = 26,1 Hz, 1H, NH). ¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO)

δ : (45,9, 46,4); (60,1, 60,2); 121,4; 123,3 (q, $^1J_{CF} = 272,9$ Hz, 2C); (128,57, 128,60, 2C); 130,4 (q, $^2J_{CF} = 32,9$ Hz, 2C); (141,3, 141,8); (171,9, 172,6); (177,4, 178,2); (182,6, 183,0); (189,0, 189,5) (Ek-A, Şekil A.7-9).

3.4.1.5. 3-Metoksi-4-((4-(triflorometil)fenetil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi



Şekil 3.5. 3-Metoksi-4-((4-(triflorometil)fenetil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (11) sentezi

3,4-Dimetoksi-3-siklobüten-1,2-dion (1,015 g, 7 mmol) ve 2-(4-(triflorometil)fenil)etilamin (1,136 mL, 7 mmol) üzerine taze destillenmiş metanol (15 mL) eklenerek oda sıcaklığında ve 72 saat süresince argon atmosferi altında karıştırıldı. Reaksiyon süresi tamamlandıktan sonra beyaz renkli katı madde karışımdan süzüldü ancak Hekzan/EtOAc (2/3) ile bakılan TLC sonucuna göre ürün ile birlikte 6 numaralı reaktantın da katı madde içerisinde gözlenmesi nedeniyle kolon kromatografisi işlemi uygulandı. Hekzan/EtOAc (2/1) çözücü sistemi kullanılarak saflaştırılan 3-metoksi-4-((4-(triflorometil)fenetil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (11) % 14 verim ile sentezlendi. Aynı reaksiyonun 36 saat süreyle DCM ile tekrarlanması sonucunda 11 maddesi % 48 verimle elde edildi (Şekil 3.5) (Vardar ve diğ., 2023). TLC (Hekzan/EtOAc = 1/1): $R_f = 0,28$. E.N. = 169-171 $^\circ\text{C}$.

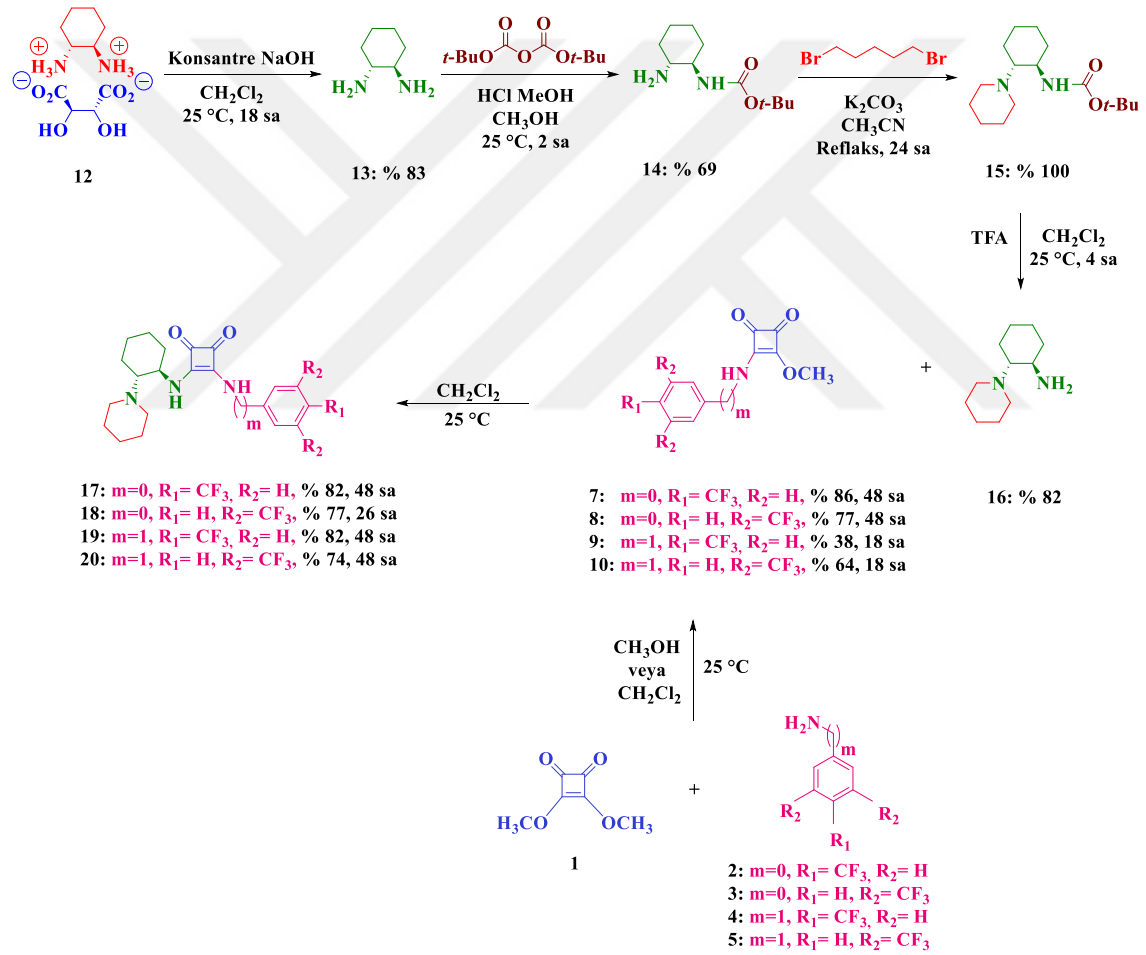
ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3203, 3148, 3074 (NH), 2930 (CH), 1799, 1699 (CO), 1583, 1516, 1483, 1445, 1428, 1412, 1364, 1332, 1305, 1253, 1206, 1195, 1160, 1109.

11 maddesinin oda sıcaklığında ve d_6 -DMSO içerisindeki ^1H -NMR sonucuna göre 0,59:0,40 oranında iki rotamer olarak bulunduğu belirlendi (400 MHz). Büyük rotamer; δ : 2,92 (q, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2); 3,52 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H, CH_2); 4,23 (d, $J = 19,1$ Hz, 3H, CH_3); 7,43 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, $2\times\text{CH}$); 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, $2\times\text{CH}$); 8,86 (br t, $J = 5,4$ Hz, 1H, NH). Küçük rotamer; δ : 2,92 (q, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2); 3,74 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H, CH_2); 4,23 (d, $J = 19,1$ Hz, 3H, CH_3); 7,43 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H, $2\times\text{CH}$); 7,67 (d, $J = 8,0$

Hz, 2H, 2×CH); 8,67 (br t, $J = 5,4$ Hz, 1H, NH). ^{13}C -NMR (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : (35,8, 36,4); (44,3, 44,9); (59,9, 60,1); 124,4 (q, $^1J_{\text{CF}} = 271,9$ Hz); (125,1, 125,2, 2C); 127,4 (q, $^2J_{\text{CF}} = 31,8$ Hz); (129,7, 129,8, 2C); 143,3; (172,0, 172,3); (177,1, 177,5); (182,2, 182,3); (189,2, 189,4) (Ek-A, Şekil A.10-12).

LC/MS-TOF: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) için hesaplanan kütle değeri: 300,0842, bulunan kütle değeri: 300,0694 (Ek-A, Şekil A.13).

3.4.2. *Trans*-1,2-DACH Bazlı Çift Fonksiyonlu Skuaramit Organokatalizörlerin Sentezi

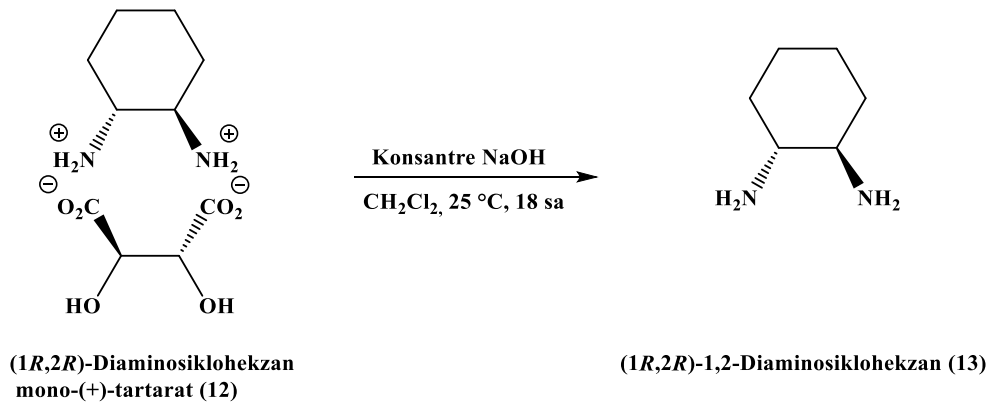


Şekil 3.6. *Trans*-1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörlerin beş basamaklı sentez şeması

Trans-1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörler, her bir reaksiyonda genellikle % 69 ile % 100 arasında değişen yüksek verimlerde ve toplam verimlerde ise % 35-39 olmak üzere beş basamaklı reaksiyonlar sonucunda sentezlendi. *i.* Oda

sıcaklığında serbest amin gruplarına sahip (1*R*,2*R*)-1,2-diaminosikloheksan'ı ((1*R*,2*R*)-1,2-DACH) (13) (Zhu ve diğ., 2010; Eröksüz, 2012; Vardar ve diğ., 2023) elde etmek için bazik bir ortamda (1*R*,2*R*)-diaminosikloheksan mono-(+)-tartarat (12) maddesinden tartaratın uzaklaştırılması, *ii*. metanol içerisindeki HCl çözeltisi varlığında 13 maddesinin di-*tert*-bütil dikarbonat (Boc₂O) ile reaksiyonu sonucunda bileşik üzerindeki serbest amin gruplarından birisinin Boc koruma grubuna dönüştürülerek, bir ucu serbest diğer ucu Boc-korumalı bir ürün olan *tert*-bütil (1*R*,2*R*)-2-aminosikloheksilkarbamat (14) (Eröksüz ve diğ., 2017; Lee ve diğ., 2007; Servin ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023) eldesi, *iii*. bazik ortamda 1,5-dibromopentane varlığında mono Boc-korumalı 14 maddesindeki serbest amin grubu üzerinde piperidin halkasının oluşumu ile *tert*-bütil *N*-((1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbamat (15) (Eröksüz ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023) eldesi, *iv*. trifloroasetik asit varlığında 15 maddesindeki Boc-koruma grubun uzaklaştırılması sonucunda serbest amin grubuna dönüştürülmüş (1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksanamin (16) (Baran ve diğ., 2013; Eröksüz ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023) eldesi, *v*. skuaramit öncülü olan 7-10 ara bileşikleri ile 16 maddesinin bağlanması sonucunda 17-20 numaralı organokatalizörlerinin sentezi gerçekleştirildi (Zhu ve diğ., 2010; Konishi ve diğ., 2010; Eröksüz, 2012; Eröksüz ve diğ., 2017; Olaizola ve diğ., 2019; Baran ve diğ., 2013; Vardar ve diğ., 2023) (Şekil 3.6). *Trans*-1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörler için sentez basamakları aşağıda detaylı bir şekilde verilmiştir.

3.4.2.1. (1*R*,2*R*)-1,2-DACH Sentezi



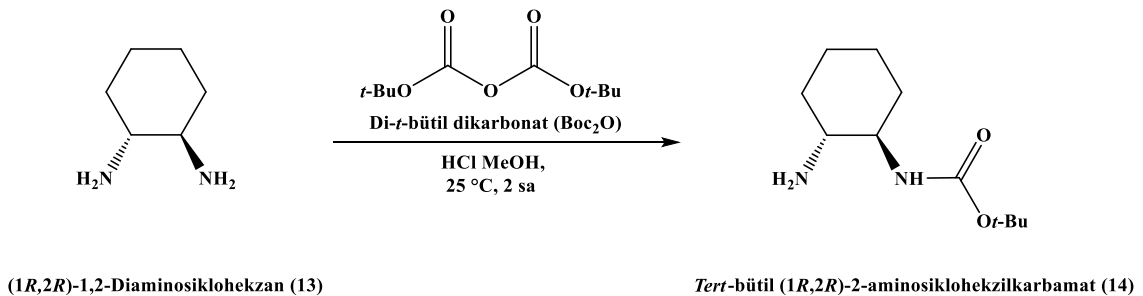
Şekil 3.7. (1*R*,2*R*)-1,2-Diaminosikloheksan (13) sentezi

29/32 şilifli bir ucu CaCl₂ kurutma tüpü ile kapatılmış iki boyunlu bir balona, (1*R*,2*R*)-diaminosikloheksan mono-(+)-tartarat (3,236 g, 12 mmol) tartılarak üzerine diklorometan (16 mL) eklendi. Elde edilen karışıma, konsantre NaOH çözeltisi (4,8 g, 120 mmol, 8 mL saf suda) damla damla 20 dakika içerisinde eklendikten sonra reaksiyon 18 saat boyunca oda sıcaklığı altında karıştırıldı. Ardından, karışım 100 mL'lik ayırma hunisine alınarak organik faz ayrıldı. Sulu faz, diklorometan (3×15 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve tuzlu su (brine, 1×24 mL) ile yıkandı. Herhangi bir madde kaybını önlemek amacıyla sulu faz NaCl ile iyice doyuruldu ve tekrar ekstrakte edildi. Buradan gelen organik faz, daha önce kullanılan tuzlu su (1×24 mL) fazı ile yıkandı ve organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutularak filtre edildi. Diklorometan, 35 °C ve 400 mbar vakum altında evaporatörde uçuruldu. Elde edilen viskoz malzeme içerisinde bulunan eser miktardaki çözücüü uzaklaştırmak için argon gazı geçirildi ve -20 °C'de bekletildi. % 83 verim ile (1*R*,2*R*)-1,2-diaminosikloheksan (13) beyaz katısının eldesi gerçekleştirildi (Şekil 3.7) (Zhu ve diğ., 2010; Eröksüz, 2012; Vardar ve diğ., 2023). TLC (CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N = 90/10/1): R_f = 0,19.

ATR-FTIR (ν_{max}/cm⁻¹): 3341, 3250, 3168 (NH), 2921, 2852 (CH), 1591, 1448, 1391, 1353, 1315, 1246, 1202, 1165, 1132.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,98-1,16 (m, 1H, CH₂; 1H, CH₂); 1,16-1,33 (m, 1H, CH₂; 1H, CH₂); 1,52 (s, 4H, 2×NH₂); 1,60-1,73 (m, 1H, CH₂; 1H, CH₂); 1,74-1,92 (m, 1H, CH₂; 1H, CH₂); 2,15-2,35 (m, 2H, 2×CH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 25,4 (2C); 35,4 (2C); 57,5 (2C).

3.4.2.2. *Tert*-bütil (1*R*,2*R*)-2-aminosikloheksilkarbamat Sentezi



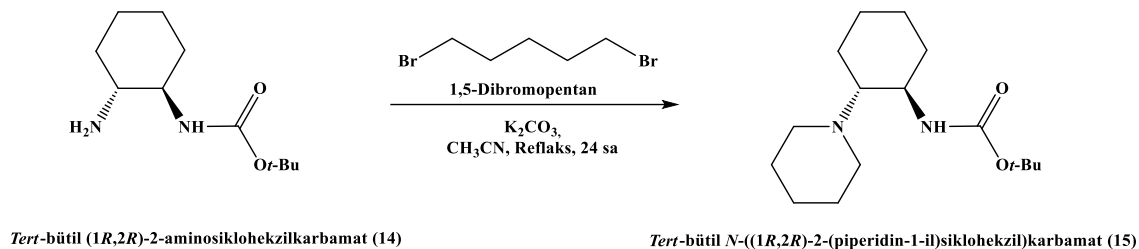
Şekil 3.8. *Tert*-bütil (1*R*,2*R*)-2-aminosikloheksilkarbamat (14) sentezi

100 mL'lik iki boyunlu bir balona alınan (1*R*,2*R*)-1,2-DACH (1,404 g, 12,295 mmol) üzerine susuz metanol (23 mL) argon gazı altında ve oda sıcaklığında eklenerek karıştırıldı. Ardından reaksiyon ortamına, şırınga yardımıyla metanol içerisindeki HCl çözeltisi (3,84 mL, 3,2 M) damla damla 0 °C'de ve 15 dakika içerisinde eklendi. Elde edilen çözelti oda sıcaklığına getirilerek saf su (1,4 mL) ilavesi sonrasında 30 dakika boyunca karıştırıldı. Bu süre tamamlandıktan sonra metanolde (17 mL) çözeltisi hazırlanmış di-*tert*-bütil dikarbonat (Boc₂O) (4,086 g, 17,785 mmol), 30 dakika içerisinde damla damla eklenerek 2 saat boyunca karıştırıldı. Çözücü, evaporatörde düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra gece boyunca vakum altında kurutuldu. Elde edilen katı madde üzerine saf su (1×30 mL, 2×40 mL) eklenerek yağimsı yapıdaki sulu faz ayırma hunisine alındı. Böylece, çözünmeden geriye kalan az miktardaki iki ucu korunmuş yan ürün uzaklaştırıldı. Reaksiyona girmeyen (1*R*,2*R*)-1,2-DACH'yi uzaklaştırmak için ise sulu faz, dietil eter (1×62 mL) ile ekstrakte edildi. Böylece, ürün sulu fazda kalırken reaksiyona girmemiş 13 maddesi eter fazına alındı. Bir ucu serbest diğer ucu korunmuş ürünü elde edebilmek için 2 N NaOH çözeltisi (4,85 mL) ile pH = 12'ye ayarlandı. Bazik çözelti, diklorometan (3×62 mL) ile ekstrakte edildi. Sulu faz, NaCl ile doyurulmasının ardından tekrar diklorometan (1×62 mL) ile ekstraksiyona devam edildi. Organik fazlar birleştirilerek tuzlu su (1×70 mL) ile yıkandı, Na₂SO₄ ile kurutularak, filtre edildi. Diklorometan, vakum altında evaporatörde uçuruldu. Sonuç olarak, % 69 verim ile saf *tert*-bütil (1*R*,2*R*)-2-aminosikloheksilkarbamat (14) beyaz renkli katı maddesinin sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.8) (Eröksüz ve diğ., 2017; Lee ve diğ., 2007; Servin ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023). TLC (CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N = 90/10/1): R_f = 0,35. E.N. = 106 °C.

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3348, 3288, 3172 (NH), 2963, 2927, 2854 (CH), 1691 (CO), 1590, 1544, 1447, 1386, 1361, 1312, 1272, 1240, 1171.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,02-1,33 (m, 1H, CH₂; 1H, CH₂; 1H, CH₂; 1H, CH₂); 1,42 (s, 9H, 3×CH₃); 1,57 (s, 2H, NH₂); 1,68 (d, J = 11,5 Hz, 1H, CH₂; 1H, CH₂); 1,96 (dist. t, J = 9,4 Hz, 1H, CH₂; 1H, CH₂); 2,30 (td, J = 10,1 Hz, 3,3 Hz, 1H, CH); 3,11 (br d, J = 7,6 Hz, 1H, CH); 4,52 (b, 1H, NH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 25,0; 25,1; 28,3 (3C); 32,8; 35,1; 55,6; 57,5; 79,2; 156,1.

3.4.2.3. *Tert*-bütil *N*-((1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbamat Sentezi



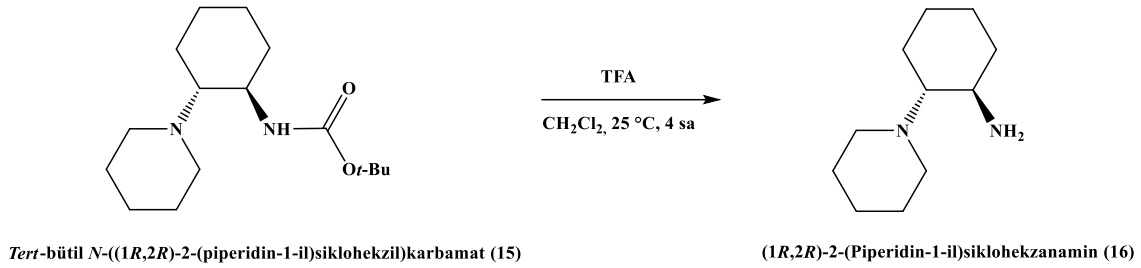
Şekil 3.9. *Tert*-bütil *N*-((1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbamat (15) sentezi

100 mL'lik boyunlu bir balona *tert*-bütil (1*R*,2*R*)-2-aminosikloheksilkarbamat (1,272 g, 5,935 mmol) ve kuru K₂CO₃ (1,92 g, 13,756 mmol) tartılarak üzerine susuz asetonitril (65 mL) eklendi. *Tert*-bütil (1*R*,2*R*)-2-aminosikloheksilkarbamat'ın asetonitrildeki bu çözeltisi üzerine 1,5-dibromopentan (1 mL, 7,133 mmol) ilavesi sonrasında reaksiyon 85 °C'de argon akışı altında 24 saat reflaks edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına getirildi ve asetonitril düşük basınç altında evaporatörde uçuruldu. Elde edilen kalıntı, diklorometan (64 mL) ve deiyonize su (64 mL) kullanılarak ekstrakte edilip organik faz ayrıldı. Sulu faz ise tekrar diklorometan (3×51 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar, susuz Na₂SO₄ ile kurutulma işlemine tabi tutuldu. Ardından filtre edilip, çözücü vakum altında evaporatörde uçurularak sarı-beyaz renkli katı bir kalıntı elde edildi (Eröksüz ve diğ., 2017). Elde edilen ürün kolon kromatografisi işlemi uygulanarak saflaştırıldı. Yürütücü fazı DCM/MeOH/Et₃N (95/5/1) olan kolon sisteminin sonucunda % 100 verim ile beyaz renkli katı bir madde olarak *tert*-bütil *N*-((1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbamat (15) sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.9) (Vardar ve diğ., 2023). TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 90/10): R_f = 0,31.

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3385 (NH), 2976, 2928, 2853, 2809 (CH), 1679 (CO), 1519, 1446, 1367, 1313, 1261, 1230, 1165, 1102.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1,01-1,26 (m, 4H, 2×CH₂); 1,36-1,85 (m, 8H, 4×CH₂; 9H, 3×CH₃; 1H, CH₂); 2,12 (br t, 1H, CH₂); 2,25 (br t, 2H, CH₂); 2,42 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H, CH); 2,57 (br t, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH₂); 3,20 (br t, *J* = 10,1 Hz, 1H, CH); 5,36 (b, 1H, NH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 23,1; 24,6; 24,9; 25,6; 26,6 (2C); 28,5 (3C); 33,3; 49,2 (2C); 51,3; 67,9; 78,6; 156,6.

3.4.2.4. (1R,2R)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksanamin Sentezi



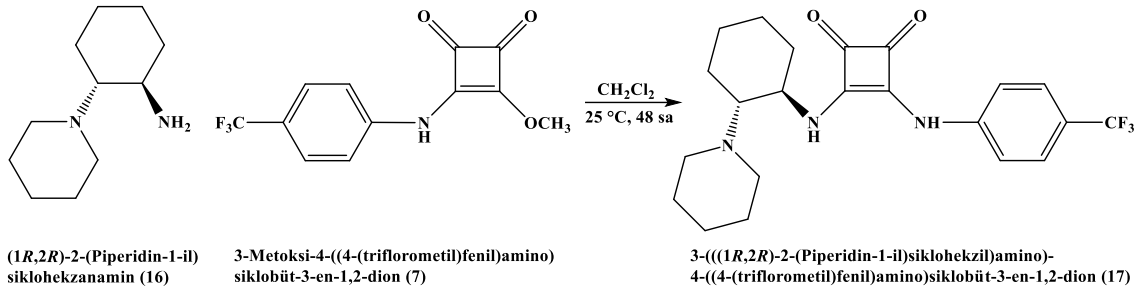
Şekil 3.10. (1*R*,2*R*)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksanamin (16) sentezi

Tert-bütül *N*-((1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbamat'ın (1 g, 3,541 mmol), diklorometan (1,8 mL) içerisinde çözeltisi hazırlandıktan sonra şırınga yardımıyla trifloroasetik asit (1,8 mL, 23,248 mmol) eklenerek 2 saat boyunca karıştırıldı. Bu süre tamamlandıktan sonra reaksiyon ortamına tekrar trifloroasetik asit (1,8 mL, 23,248 mmol) eklendi. Toplamda 4 saat sonra, trifloroasetik asit 4 N NaOH çözeltisi (26 mL) ile nötrlendi ve organik faz ayrıldı. Sulu faza, diklorometan (3×26 mL) ile ekstraksiyon işlemi yapıldı. Birleştirilmiş organik fazlar, brine (2×15 mL) ile ekstraksiyona tabi tutuldu ve Na₂SO₄ ile kurutulma işlemi gerçekleştirildi. Kurutulan organik faz filtre edildi ve reaktant (15) veya kirlilikler olmaksızın % 82 verimle saf (1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksanamin (16) açık sarı viskoz maddesi çözücü vakum altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edildi (Şekil 3.10) (Baran ve diğ., 2013; Eröksüz ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023). TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 90/10): R_f = 0,19.

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3353, 3302 (NH), 2923, 2852, 2796, 2746 (CH), 1577, 1447, 1381, 1338, 1302, 1263, 1211, 1157, 1103.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,96-1,29 (m, 3H, 2×CH₂; 1H, NH₂); 1,35-1,65 (m, 6H, 3×CH₂; 1H, NH₂); 1,67-1,81 (m, 2H, CH₂, CH); 1,93 (d, J = 7,8 Hz, 4H, 2×CH₂); 2,27 (br t, J = 6,6 Hz, 2H, CH₂); 2,53-2,68 (m, 3H, CH₂, CH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 22,5; 25,0; 25,1; 25,9; 26,8 (2C); 35,1; 49,8 (2C); 50,6; 71,1.

3.4.2.5. 3-(((1*R*,2*R*)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)fenil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi



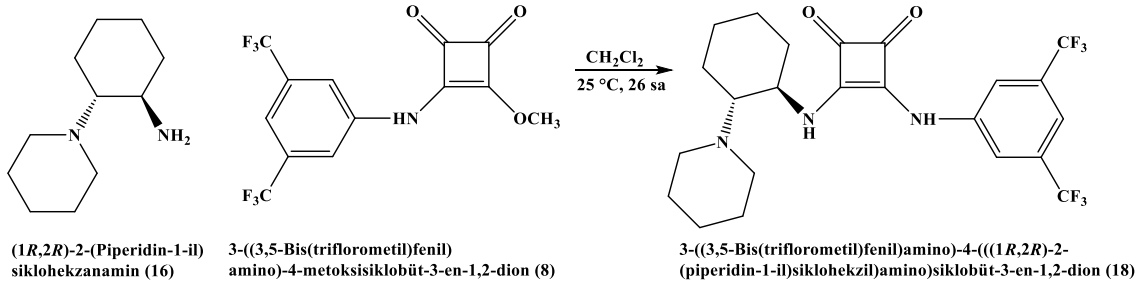
Şekil 3.11. 3-(((1*R*,2*R*)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)fenil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (17) sentezi

Kuru diklorometan (4,3 mL) içerisindeki 3-metoksi-4-((4-(triflorometil)fenil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (483 mg, 1,783 mmol) ve (1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksanamin (325 mg, 1,783 mmol) argon atmosferi altında, oda sıcaklığında 48 boyunca karıştırıldı. Süzüldükten sonra katı ham ürün elde edildi ve ardından çökelek, reaksiyona girmemiş 16 ve 7 numaralı başlangıç maddelerinin uzaklaştırılması için az miktarlarda etil asetat ve dietil eter ile yıkandı. Sonuç olarak, açık sarı katı bir madde olan 3-(((1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)fenil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (17) % 82 verim ile elde edildi (Şekil 3.11) (Zhu ve diğ., 2010; Vardar ve diğ., 2023). TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 95/5): R_f = 0,47. E.N. = 256-258 °C üzerinde sadece bozunma gözlemlendi.

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3175 (NH), 2930, 2854, 2797 (CH), 1795 (CO), 1657, 1608, 1564, 1443, 1324, 1265, 1200, 1159, 1113.

¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ : 1,14-1,42 (m, 10H, 5×CH₂); 1,70 (d, *J* = 26,6 Hz, 2H, CH₂); 1,85 (s, 1H, CH₂); 2,05 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H, CH₂); 2,28 (s, 3H, CH, CH₂); 2,62 (s, 2H, CH₂); 3,91 (s, 1H, CH); 7,19-8,03 (m, 1H, NH; 4H, 4×CH); 9,99 (b, 1H, NH). ¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ : 23,4; 24,5; 24,6; 24,8; 26,4 (2C); 34,0; 49,5 (2C); 54,5; 68,5; 118,0 (2C); 122,3 (q, ²*J*_{CF} = 32,0 Hz); 124,6 (q, ¹*J*_{CF} = 271,3 Hz); 126,7 (2C); 142,8; 162,3; 170,2; 180,1; 184,9 (Ek-B, Şekil B.1-3).

3.4.2.6. 3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-(((1R,2R)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi



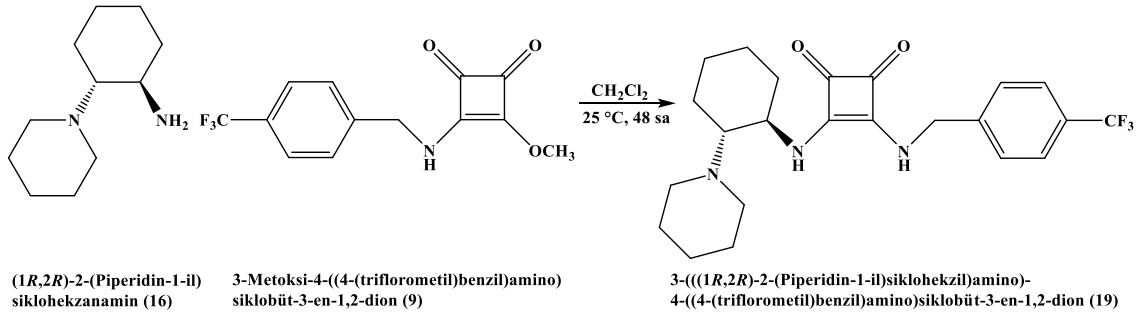
Şekil 3.12. 3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-(((1R,2R)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (18) sentezi

3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-metoksisiklobüt-3-en-1,2-dion (552,6 mg, 1,629 mmol) ve (1R,2R)-2-(piperidin-1-il)sikloheksanaminin (297 mg, 1,629 mmol) kuru diklorometan (4 mL) içerisindeki kırmızı renkli çözeltisi argon atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırıldı. 26 saat sonra, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ardından, % 77 verim ile sarı katı bir madde olarak 3-((3,5-bis(triflorometil)fenil)amino)-4-(((1R,2R)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (18) vermek üzere DCM/MeOH (14/1) yürütücü sistem ile kolon kromatografisi yöntemi kullanılarak saflaştırma işlemi gerçekleştirildi (Şekil 3.12) (Konishi ve diğ., 2010; Eröksüz, 2012; Eröksüz ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023). TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 14/1$): $R_f = 0,43$. E.N. = 148-150 °C.

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3200, 3155 (NH), 3077, 3043, 2932, 2859, 2803 (CH), 1792 (CO), 1680, 1590, 1549, 1439, 1372, 1273, 1174, 1126.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 1,18-1,44 (m, 10H, $5\times\text{CH}_2$); 1,70 (d, $J = 28,3$ Hz, 2H, CH_2); 1,86 (b, 1H, CH_2); 2,06 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H, CH_2); 2,27 (b, 3H, CH, CH_2); 2,62 (b, 2H, CH_2); 3,92 (b, 1H, CH); 7,65 (s, 1H, CH); 7,75 (b, 1H, NH); 8,07 (s, 2H, $2\times\text{CH}$); 10,43 (b, 1H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ : 23,5; 24,4; 24,5; 24,7; 26,4 (2C); 34,0; 49,5 (2C); 54,6; 68,3; 114,7; 117,9 (2C); 123,3 (q, $^1J_{\text{CF}} = 272,9$ Hz, 2C); 131,5 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32,8$ Hz, 2C); 141,3; 161,7; 170,2; 180,2; 184,7.

3.4.2.7. 3-(((1*R*,2*R*)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)benzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi



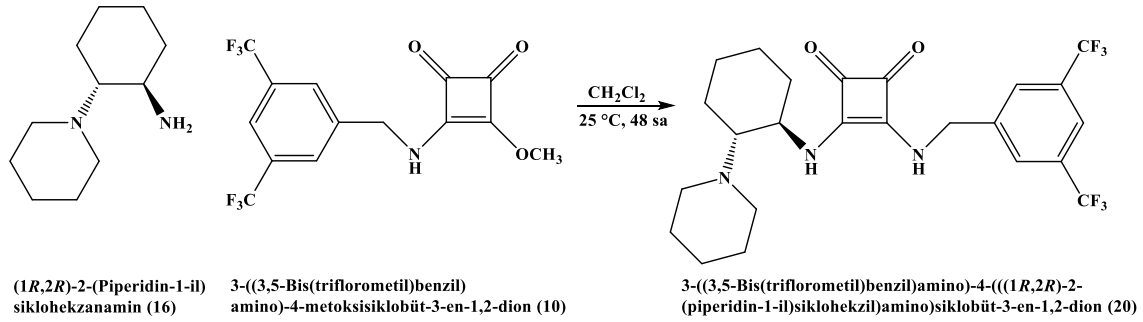
Şekil 3.13. 3-(((1*R*,2*R*)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)benzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (19) sentezi

Kuru diklorometan (2,1 mL) içerisindeki 3-metoksi-4-((4-(triflorometil)benzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (247 mg, 0,866 mmol) ve (1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksanamini (157 mg, 0,866 mmol) argon atmosferi altında, oda sıcaklığında karıştırıldı. 48 saat sonra, reaksiyon karışımı süzüldü ve çökelek, arta kalan başlangıç maddelerini (16 ve 9) uzaklaştırmak amacıyla diklorometan (3×1 mL) ile yıkandı. Sonuç olarak, beyaz katı bir madde olan 3-(((1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)benzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (19) sentezi % 82 verim ile gerçekleştirildi (Şekil 3.13) (Olaizola ve diğ., 2019; Vardar ve diğ., 2023) TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 90/10): R_f = 0,47. E.N. = 250-259 °C üzerinde sadece bozunma gözlemlendi.

ATR-FTIR (ν_{max}/cm⁻¹): 3164, 3062 (NH), 2934, 2856, 2804 (CH), 1797 (CO), 1641, 1561, 1479, 1433, 1326, 1266, 1209, 1160, 1120.

¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ: 1,05-1,41 (m, 10H, 5×CH₂); 1,57-1,85 (m, 2H, CH₂; 1H, CH₂); 2,00 (b, 1H, CH₂); 2,21 (b d, 3H, CH, CH₂); 2,55 (s, 2H, CH₂); 3,81 (b, 1H, CH); 4,82 (s, 2H, CH₂); 7,22 (b, 1H, NH); 7,55 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, 2×CH); 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, 2×CH; 1H, NH). ¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ: 23,6; 24,5; 24,6; 24,9; 26,3 (2C); 34,2; 46,2; 49,4 (2C); 53,9; 68,4; 124,4 (¹J_{CF} = 271,8 Hz); 125,5 (2C); 125,6; 128,2 (2C); 144,2; 167,0; 168,8; 182,1; 182,8 (Ek-B, Şekil B.4-6).

3.4.2.8. 3-((3,5-Bis(triflorometil)benzil)amino)-4-(((1R,2R)-2-(piperidin-1-il)siklohekzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi



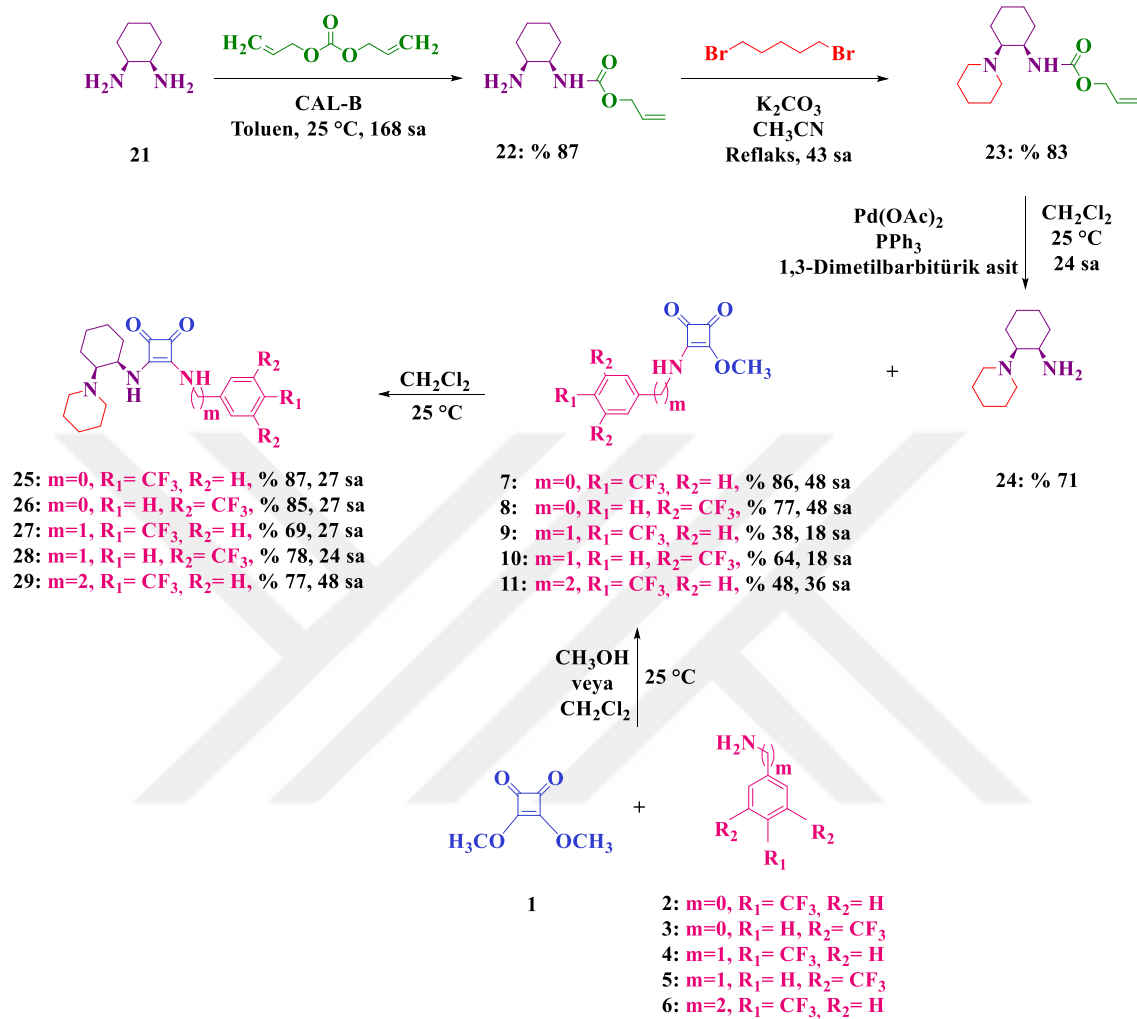
Şekil 3.14. 3-((3,5-Bis(triflorometil)benzil)amino)-4-(((1R,2R)-2-(piperidin-1-il)siklohekzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (20) sentezi

3-((3,5-Bis(triflorometil)benzil)amino)-4-metoksisiklobüt-3-en-1,2-dion (238,4 mg, 0,675 mmol) ve (1R,2R)-2-(piperidin-1-il)sikloheksanaminin (123 mg, 0,675 mmol) kuru diklorometan (10 mL) içerisindeki karışımı argon atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırıldı. 48 saat sonra, filtre edilerek ayrılan katı ham ürünlerdeki eser miktarda bulunan 10 numaralı reaktantı uzaklaştırmak için sırasıyla diklorometan (3×1 mL), etil asetat ve dietil eter ile yıkama yapıldı. Beyaz katı bir madde olan saf 3-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)-4-(((1R,2R)-2-(piperidin-1-il)siklohekzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (20) sentezi % 74 verim ile gerçekleştirildi (Şekil 3.14) (Baran ve diğ., 2013; Vardar ve diğ., 2023). TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 6/1): R_f = 0,64. E.N. = 260-262 °C üzerinde sadece bozunma gözlemlendi.

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3153, 3061 (NH), 2937, 2858, 2789 (CH), 1801 (CO), 1639, 1567, 1483, 1433, 1379, 1333, 1273, 1174, 1124.

¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ : 1,20 (s, 10H, 5×CH₂); 1,60-1,82 (m, 2H, CH₂; 1H, CH₂); 1,98 (b, 1H, CH₂); 2,19 (d, J = 8,7 Hz, 3H, CH, CH₂); 2,52-2,62 (b, 2H, CH₂); 3,82 (b, 1H, CH); 4,90 (s, 2H, CH₂); 7,28 (b, 1H, NH); 7,84 (b, 1H, NH); 8,05 (s, 3H, 3×CH). ¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ : 23,7; 24,5; 24,6; 24,9; 26,3 (2C); 34,0; 45,7; 49,4 (2C); 54,1; 68,5; 121,2; 123,4 (q, ¹J_{CF} = 272,8 Hz, 2C); 128,5 (2C); 130,6 (q, ²J_{CF} = 32,8 Hz, 2C); 143,0; 166,9; 169,1; 182,1; 183,0 (Ek-B, Şekil B.7-9).

3.4.3. Cis-1,2-DACH Bazlı Çift Fonksiyonlu Skuaramit Organokatalizörlerin Sentezi

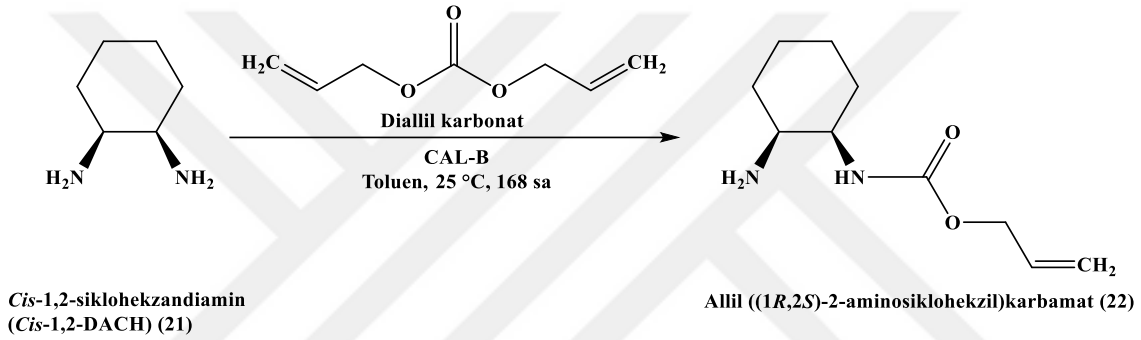


Şekil 3.15. Cis-1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörlerin dört basamaklı sentez şeması

Cis-1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörler, her bir reaksiyonda genellikle % 69 ile % 87 arasında değişen verimlerde ve toplam verimlerde ise % 35-45 olmak üzere dört basamaklı reaksiyonlar sonucunda sentezlendi. *i.* CAL-B varlığında toluen içerisinde diallil karbonat ile cis-1,2-DACH'nin (21) desimetrizasyonu sonucu allil ((1*R*,2*S*)-2-aminosikloheksil)karbamat (22) (Berkessel ve diğ., 2010; Eröksüz ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023) eldesi, *ii.* asetonitril içerisinde K₂CO₃ varlığında 22 maddesi üzerinde 1,5-dibromopentanın siklizasyonu yoluyla tersiyer amin yapısı olarak piperidin halkasına sahip prop-2-en-1-il *N*-((1*R*,2*S*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbamat (23) (Eröksüz ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023) oluşumu, *iii* allil yakalayıcı olarak 1,3-

dimetilbarbitürik asit varlığında palladyum diasetat katalizörü ile 23 maddesinden mono-*N*-alliloksikarbonil (allok) grubunun uzaklaştırılarak, serbest amin fonksiyonel gruba sahip (1*R*,2*S*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksanamın (24) (Eröksüz ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023) eldesi, iv. skuaramit öncülü olan 7-11 ara bileşikleri ile 24 maddesinin bağlanması sonucunda 25-29 numaralı organokatalizörlerinin sentezi gerçekleştirildi (Eröksüz, 2012; Eröksüz ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023) (Şekil 3.15). *Cis*-1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörler için sentez basamakları aşağıda detaylı bir şekilde verilmiştir.

3.4.3.1. Allil ((1*R*,2*S*)-2-aminosiklohekzil)karbamat Sentezi



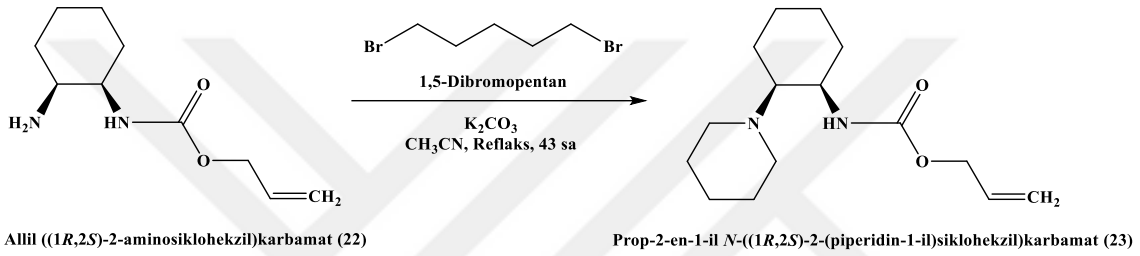
Şekil 3.16. Allil ((1*R*,2*S*)-2-aminosiklohekzil)karbamat (22) sentezi

CAL-B (1,0 g) tartılarak üzerine *cis*-1,2-DACH (0,607 mL, 5 mmol) ve diallil karbonat (0,724 mL, 5 mmol) eklendi. Ardından taze destillenmiş toluen (40 mL) ilave edilerek reaksiyon, oda sıcaklığında argon gazı altında ve orta bir karıştırma hızında 7 gün boyunca devam ettirildi. Bu süre tamamlandıktan sonra, reaksiyon ortamı metanol (10 mL) ile seyreltilip selitten süzülde ve metanol (2×15, 1×10 mL) ile yıkanarak enzim tamamen uzaklaştırıldı. Toluene/metanol karışımı indirgenmiş basınç altında döner buharlaştırıcıda uçuruldu ve koyu sarı viskoz bir sıvı elde edildi (Berkessel ve diğ., 2010; Eröksüz ve diğ., 2017). Silika jel üzerinde yürütücü fazı DCM/MeOH/Et₃N (95/5/1) sistemi hazırlandıktan sonra DCM/MeOH (90/10) sistem uygulanan kolon kromatografi işlemi sonucunda % 87 verimle sarı renkli viskoz bir sıvı olan saf allil ((1*R*,2*S*)-2-aminosiklohekzil)karbamat (22) elde edildi (Şekil 3.16) (Vardar ve diğ., 2023). TLC (CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N = 90/10/1); *R_f* = 0,26.

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3327, 3228 (NH), 3112, 3080 ($=\text{CH}_2$), 3022 ($=\text{CH}$), 2929, 2857 (CH), 1693 (C=O), 1648 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1589, 1525, 1499, 1461, 1449, 1424, 1389, 1373, 1325, 1309, 1235, 1149, 1139, 1103.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,34-1,65 (m, 10H, $4\times\text{CH}_2$, NH_2); 2,95-3,07 (m, 1H, CH); 3,65 (b, 1H, CH); 4,54 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H, CH_2); 5,14-5,23 (dd, $J = 10,4$, 1,3 Hz, 1H, CH_2); 5,23-5,37 (dd, $J = 17,2$, 1,5 Hz, 2H, CH_2 , NH); 5,82-6,01 (m, 1H, CH). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 20,7; 22,8; 27,9; 32,0; 49,8; 52,0; 65,4; 117,6; 133,0; 155,9.

3.4.3.2. Prop-2-en-1-il *N*-((1*R*,2*S*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbamat Sentezi



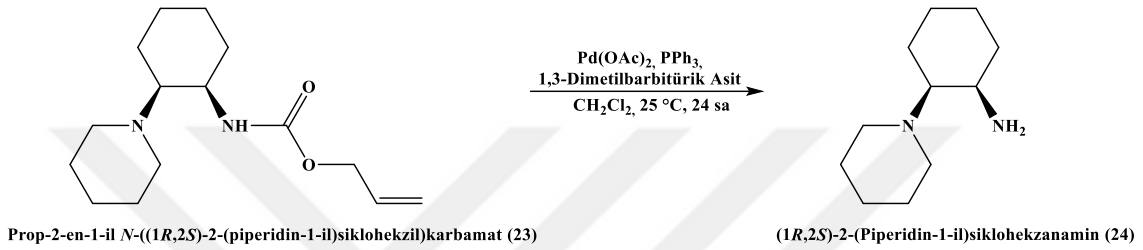
Şekil 3.17. Prop-2-en-1-il *N*-((1*R*,2*S*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbamat (23) sentezi

Taze destillenmiş asetonitril (64 mL) içerisindeki allil ((1*R*,2*S*)-2-aminosikloheksil) karbamat (0,86 g, 4,34 mmol) ve susuz K_2CO_3 (1,39 g, 9,96 mmol) karışımına 1,5-dibromopentan (0,717 mL, 5,11 mmol) ilavesi sonrasında reaksiyon 85-87 °C’de argon akışı altında 43 saat reflaks edildi. Sonrasında, oda sıcaklığına getirilerek asetonitril düşük basınç altında evaporatörde uçuruldu. Geriye kalan karışım, diklorometan (50 mL) ile çözülerek saf su (50 mL) ile ekstrakte edildi. Sulu faz ise diklorometan (3×35 mL) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar, susuz Na_2SO_4 ile kurutuldu. Organik faz filtre edildikten sonra vakum altında evaporatörde uçurularak sarı renkli yağimsı bir kalıntı elde edildi (Eröksüz ve diğ., 2017). DCM/ Et_3N (100/1,5) yürütücü fazı ile kolon kromatografisi uygulanarak safsızlıkların uzaklaştırılması sonucunda % 83 verim ile sarı renkli katı bir madde olarak prop-2-en-1-il *N*-((1*R*,2*S*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil) karbamat (23) elde edildi (Şekil 3.17) (Vardar ve diğ., 2023). TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_3\text{N} = 100/1,5$): $R_f = 0,11$. E.N.= 30-32 °C.

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3356 (NH), 3081 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 2927, 2855, 2792, 2755 (CH), 1707 (C=O), 1649 ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1520, 1488, 1452, 1422, 1392, 1378, 1358, 1327, 1310, 1275, 1222, 1155, 1112.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,17-1,54 (m, 10H, $5\times\text{CH}_2$; 1H, CH_2); 1,67-1,79 (m, 1H, CH_2); 1,83-1,96 (m, 1H, CH_2); 2,08-2,17 (m, 1H, CH); 2,23 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H, CH_2); 2,44 (d, $J = 3,4$ Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 3,98 (b, 1H, CH); 4,56 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H, CH_2); 5,12-5,24 (dd, $J = 10,4, 1,2$ Hz, 1H, CH_2); 5,24-5,42 (dd, $J = 17,2, 1,5$ Hz, 2H, CH_2 , NH); 5,84-6,02 (m, 1H, CH). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 19,8; 24,6 (2C); 25,0; 25,2; 26,2; 29,4; 47,1; 50,6 (2C); 63,6; 65,1; 117,2; 133,2; 156,3.

3.4.3.3. (1R,2S)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksanamin Sentezi



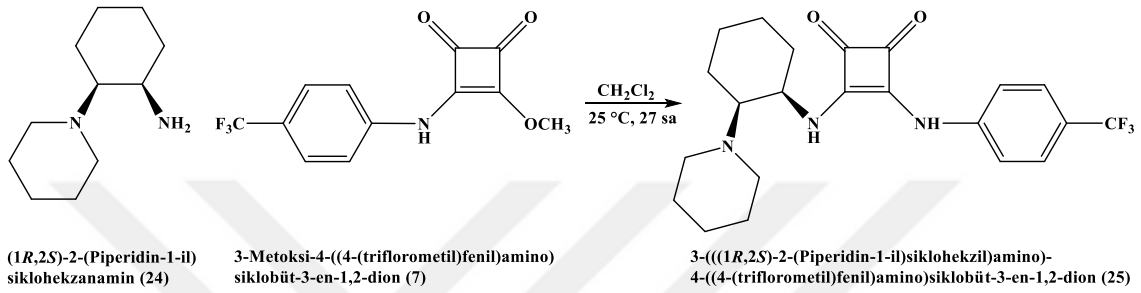
Şekil 3.18. (1R,2S)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksanamin (24) sentezi

50 mL'lik bir balona sırasıyla Pd(OAc)_2 (60,9 mg, 0,266 mmol), 1,3-dimetilbarbitürik asit (1,26 g, 7,98 mmol) ve PPh_3 (211,4 mg, 0,798 mmol) tartılarak üzerine susuz diklorometan (19 mL) içerisinde çözeltisi hazırlanan prop-2-en-1-il N-((1R,2S)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbammat (709 mg, 2,66 mmol) eklendi. 24 saat boyunca oda sıcaklığında ve argon gazı altında karıştırıldıktan sonra 1 N NaOH çözeltisi (3×27 mL) ile yıkandı. Organik faz, Na_2SO_4 ile kurutulduktan sonra filtre edilip, çözücü vakum altında evaporatörde uçurularak koyu renkli katı bir kalıntı elde edildi. Literatürde (Eröksüz ve diğ., 2017) uygulanan kolon kromatografisi sisteminden farklı olarak, DCM/MeOH (90/10) yürütme sistemi kullanılarak üründen önce gelen kirlilikler uzaklaştırıldı ve sonrasında silika jelin Et_3N ile bazikleştirilmesinin ardından DCM/MeOH/ Et_3N (90/10/1) kolon sistemine geçilerek ürün saflaştırıldı. Sonuç olarak, % 71 verim ile sarı-beyaz katı (1R,2S)-2-(piperidin-1-il)sikloheksanamin (24) saf olarak elde edildi (Şekil 3.18) (Vardar ve diğ., 2023). TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N} = 90/10/1$): $R_f = 0,34$.

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3357, 3279 (NH), 2972, 2926, 2851, 2785, 2751 (CH), 1596, 1500, 1443, 1397, 1376, 1338, 1301, 1274, 1227, 1190, 1150, 1108.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,05-1,62 (m, 10H, $5\times\text{CH}_2$; 1H, $1\times\text{CH}_2$); 1,64-1,84 (m, 3H, $2\times\text{CH}_2$; 2H, NH_2); 1,97 (dt, $J = 11,9, 3,4$ Hz, 1H, CH); 2,46 (d, $J = 16,0$ Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 3,31 (br d, $J = 1,5$ Hz, 1H, CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 19,1; 23,3; 24,7; 25,5; 26,4 (2C); 31,5; 46,1; 51,1 (2C); 66,0.

3.4.3.4. 3-(((1*R*,2*S*)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)fenil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi



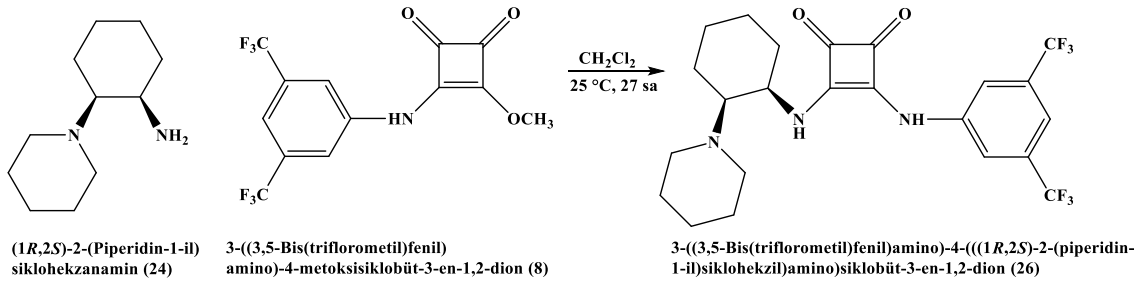
Şekil 3.19. 3-(((1*R*,2*S*)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)fenil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (25) sentezi

Kuru diklorometan (2,3 mL) içerisindeki 3-metoksi-4-((4-(triflorometil)fenil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (203 mg, 0,74 mmol) ve (1*R*,2*S*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksanamin (150 mg, 0,82 mmol) argon atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırıldı. 27 saat sonra, çözücü vakum altında evaporatörde uçuruldu. Silika jel üzerinde DCM/MeOH (14/1) yürütme sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile açık sarı katı bir madde olan saf 3-(((1*R*,2*S*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)fenil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (25) % 87 verim ile elde edildi (Şekil 3.19) (Eröksüz ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023). TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95/5$): $R_f = 0,19$. E.N. = 158-160 $^\circ\text{C}$.

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3267 (NH), 2929, 2855, 2795 (CH), 1791 (CO), 1681, 1612, 1574, 1534, 1435, 1418, 1378, 1315, 1267, 1189, 1161, 1111.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,19-1,73 (m, 8H, $4\times\text{CH}_2$; 3H, $3\times\text{CH}_2$; $2\times\text{NH}$); 1,86 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H, CH); 1,95 (t, $J = 12,3$ Hz, 2H, $2\times\text{CH}_2$); 2,42 (br d, $J = 6,4$ Hz, 1H, CH_2); 2,60 (d, $J = 29,4$ Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 4,77 (br s, 1H, CH); 7,57 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, $2\times\text{CH}$); 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, $2\times\text{CH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ : 20,4; 24,8; 25,3; 26,2; 26,9; 33,1 (2C); 52,2; 52,3 (2C); 66,2; 119,3 (2C); 125,76 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32,7$ Hz); 125,83 (q, $^1J_{\text{CF}} = 270,3$ Hz); (127,68-127,8, 2C); 143,7; 165,3; 170,9; 182,1; 185,6 (Ek-C, Şekil C.1-3).

3.4.3.5. 3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-(((1R,2S)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi



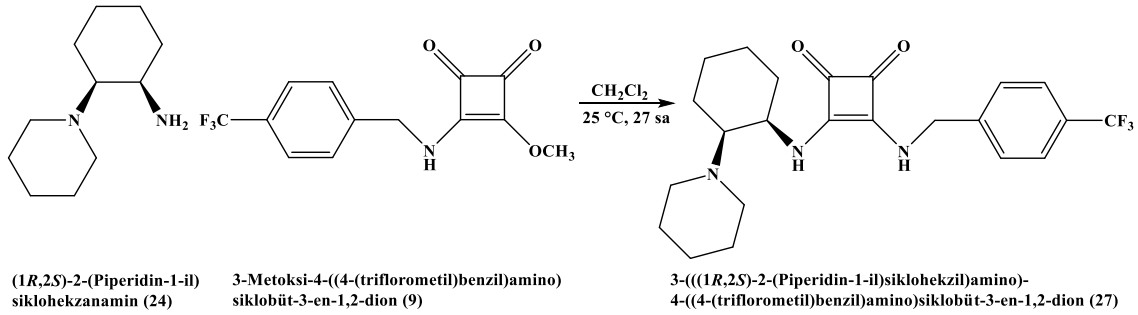
Şekil 3.20. 3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-(((1R,2S)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (26) sentezi

3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-metoksisiklobüt-3-en-1,2-dion (418,6 mg, 1,234 mmol) ve (1R,2S)-2-(piperidin-1-il)sikloheksanaminin (225 mg, 1,234 mmol) kuru diklorometan (3,6 mL) içerisindeki sarı renkli çözeltisi argon atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırıldı. 27 saat sonra, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ardından, silika jel üzerinde DCM/MeOH (14/1) yürütme sistemi ile kolon kromatografisi yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen saflaştırma işlemi sonucunda % 85 verim ile açık sarı katı bir madde olan 3-((3,5-bis(triflorometil)fenil)amino)-4-(((1R,2S)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (26) sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.20) (Eröksüz, 2012; Eröksüz ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023). TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 14/1$): $R_f = 0,45$. E.N.= 158-160 °C.

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3253 (NH), 2932, 2860, 2799 (CH), 1791 (CO), 1686, 1596, 1543, 1435, 1371, 1273, 1174, 1124.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1,18-1,71 (m, 8H, $4\times\text{CH}_2$; 3H, $3\times\text{CH}_2$; $2\times\text{NH}$); 1,85 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H, CH); 1,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H, $2\times\text{CH}_2$); 2,39 (br d, $J = 9,0$ Hz, 1H, CH_2); 2,58 (d, $J = 26,2$ Hz, 4H, $2\times\text{CH}_2$); 4,74 (br s, 1H, CH); 7,49 (s, 1H, CH); 8,05 (s, 2H, $2\times\text{CH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ : 20,5; 24,9; 25,3; 26,2; 26,9; 33,1 (2C); 52,2; 52,4 (2C); 66,2; 116,4; 119,2 (2C); 124,7 (q, $^1J_{\text{CF}} = 272,3$ Hz, 2C); 133,9 (q, $^2J_{\text{CF}} = 33,3$ Hz, 2C); 142,8; 164,7; 171,3; 182,4; 185,5.

3.4.3.6. 3-(((1*R*,2*S*)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)benzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi



Şekil 3.21. 3-(((1*R*,2*S*)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)benzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (27) sentezi

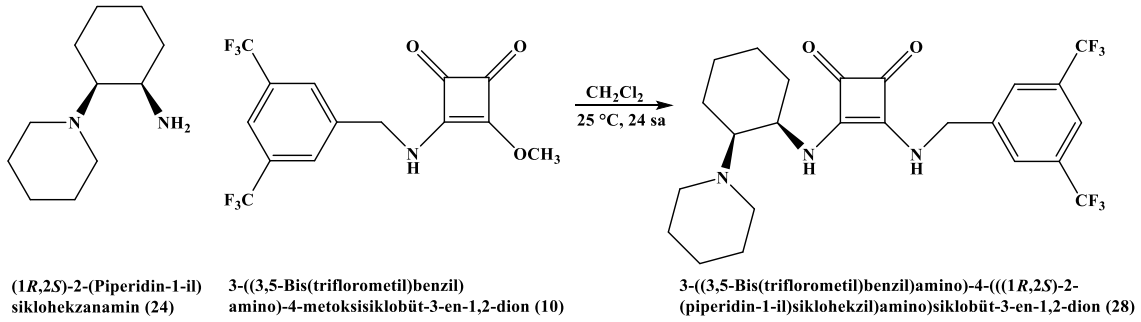
Kuru diklorometan (9 mL) içerisindeki 3-metoksi-4-((4-(triflorometil)benzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (158 mg, 0,554 mmol) ve (1*R*,2*S*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksanamini (101 mg, 0,554 mmol) argon atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırıldı. 27 saat sonra, karışım filtre edildi ve çökelek, diklorometan (3×1 mL) ile yıkandı. Vakum altında kurutulduktan sonra beyaz katı bir madde olan 3-(((1*R*,2*S*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)benzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (27) % 69 verim ile elde edildi (Şekil 3.21) (Vardar ve diğ., 2023). TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 90/10): R_f = 0,57. E.N. = 188 °C üzerinde sadece bozunma gözlemlendi.

ATR-FTIR (ν_{max}/cm⁻¹): 3255 (NH), 2929, 2854, 2801, 2757 (CH), 1798 (CO), 1650, 1577, 1543, 1483, 1446, 1412, 1373, 1349, 1323, 1269, 1206, 1190, 1164, 1131, 1110.

¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ: 1,24-1,47 (m, 8H, 4×CH₂; 3H, 3×CH₂); 1,69-1,82 (m, 3H, 2×CH₂, CH); 2,23 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H, CH₂); 2,31-2,47 (m, 4H, 2×CH₂); 4,51 (b, 1H, CH); 4,84 (br d, *J* = 3,3 Hz, 2H, CH₂); 7,38 (b, 1H, NH); 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, 2×CH); 7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, 2×CH); 7,89 (b, 1H, NH). ¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ: 19,2; 23,6; 24,4; 24,8; 26,0; 31,7 (2C); 46,3; 50,2; 50,5 (2C); 64,1; (125,67-125,74, 3C); 128,4 (3C); 143,9; 167,6; 168,1; 182,59; 182,63 (Ek-C, Şekil C.4-6).

LC/MS-TOF: C₂₃H₂₈F₃N₃O₂ ([M+H]⁺) hesaplanan kütle değeri: 436,2206; bulunan kütle değeri: 436,2186 (Ek-C, Şekil C.7).

3.4.3.7. 3-((3,5-Bis(triflorometil)benzil)amino)-4-(((1R,2S)-2-(piperidin-1-il)siklohekzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi



Şekil 3.22. 3-((3,5-Bis(triflorometil)benzil)amino)-4-(((1R,2S)-2-(piperidin-1-il)siklohekzil) amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (28) sentezi

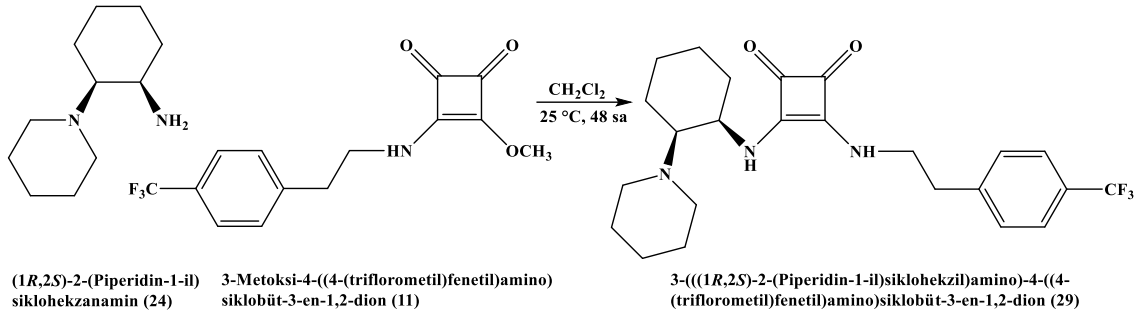
Susuz diklorometan (6,9 mL) içerisindeki 3-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)-4-metoksisiklobüt-3-en-1,2-dion (206,3 mg, 0,584 mmol) ve (1R,2S)-2-(piperidin-1-il)sikloheksanamin (117 mg, 0,642 mmol) argon atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırıldı. 24 saat sonra, karışım filtre edildi ve çökelek, diklorometan (3×1 mL) ile yıkandı. Sonuç olarak, beyaz katı bir madde olan 3-((3,5-bis(triflorometil)benzil)amino)-4-(((1R,2S)-2-(piperidin-1-il)siklohekzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (28) % 78 verim ile elde edildi (Şekil 3.22) (Vardar ve diğ., 2023). TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 90/10): R_f = 0,5. E.N.= 216 °C üzerinde sadece bozunma gözlemlendi.

ATR-FTIR (ν_{max}/cm⁻¹): 3297, 3278 (NH), 2932, 2853, 2799 (CH), 1796 (CO), 1658, 1624, 1574, 1534, 1522, 1480, 1461, 1441, 1378, 1337, 1297, 1276, 1177, 1122.

¹H-NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ: 1,20-1,45 (m, 8H, 4×CH₂; 3H, 3×CH₂); 1,70-1,80 (m, 3H, 2×CH₂, CH); 2,24 (d, J = 11,0 Hz, 1H, CH₂); 2,32-2,44 (m, 4H, 2×CH₂); 4,52 (b, 1H, CH); 4,93 (b, 2H, CH₂); 7,43 (b, 1H, NH); 7,90 (b, 1H, NH), 8,07 (s, 3H, 3×CH). ¹³C-NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ: 19,1; 23,3; 24,2; 24,7; 25,9; 31,5 (2C); 45,6; 50,3; 50,5 (2C); 63,9; 121,0; 123,2 (q, ¹J_{CF} = 272,9 Hz, 2C); (128,3, 128,4, 2C); 130,5 (q, ²J_{CF} = 32,9 Hz, 2C); 142,7; 167,3; 168,5; 182,5; 182,7 (Ek-C, Şekil C.8-10).

LC/MS-TOF: C₂₄H₂₇F₆N₃O₂ ([M+H]⁺) hesaplanan kütle değeri: 504,2080; bulunan kütle değeri: 504,2092 (Ek-C, Şekil C.11).

3.4.3.8. 3-(((1R,2S)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)fenetil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Sentezi



Şekil 3.23. 3-(((1R,2S)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)fenetil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (29) sentezi

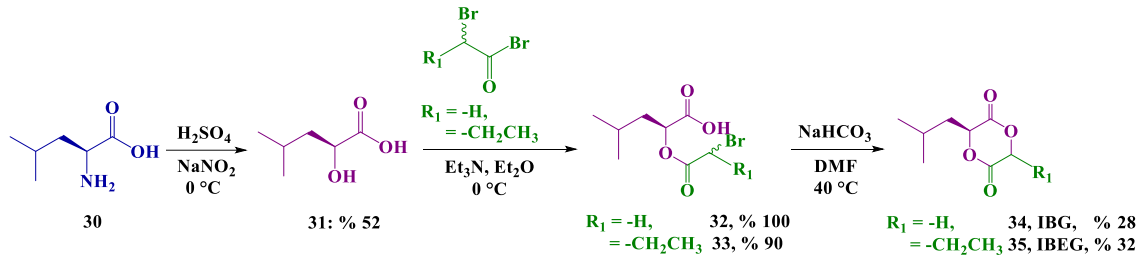
Kuru diklorometan (5,6 mL) içerisindeki 3-metoksi-4-((4-(triflorometil)fenetil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (122,1 mg, 0,408 mmol) ve (1R,2S)-2-(piperidin-1-il)sikloheksanamin (81,9 mg, 0,449 mmol) argon atmosferi altında oda sıcaklığında karıştırıldı. 48 saat sonra, karışım filtre edildi ve çökelek, diklorometan (3×1 mL) ile yıkandı. Beyaz katı bir madde olarak 3-(((1R,2S)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)-4-((4-(triflorometil)fenetil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (29) % 77 verim ile elde edildi (Şekil 3.23) (Vardar ve diğ., 2023). TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 90/10$): $R_f = 0,45$. E.N. = 188 °C üzerinde sadece bozunma gözlemlendi.

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3297, 3254 (NH), 2933, 2860, 2802 (CH), 1801 (CO), 1654, 1578, 1544, 1484, 1443, 1415, 1359, 1326, 1310, 1274, 1255, 1240, 1209, 1164, 1125.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 348 K) δ : 1,26-1,51 (m, 8H, 4×CH₂; 3H, 3×CH₂); 1,70-1,83 (m, 3H, 2×CH₂, CH); 2,26 (dt, $J = 11,9, 3,5$ Hz, 1H, CH₂); 2,35-2,49 (m, 4H, 2×CH₂); 2,99 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H, CH₂); 3,74-3,92 (m, 2H, CH₂), 4,48 (b, 1H, CH); 7,11 (b, 1H, NH); 7,42 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H, NH); 7,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, 2×CH); 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, 2×CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 348 K) δ : 18,9; 23,3; 24,2; 24,6; 25,8; 31,6 (2C); 36,7; 43,8; 50,1; 50,2 (2C); 63,7; 124,2 (q, $^1J_{\text{CF}} = 271,6$ Hz); (124,8, 124,9, 2C); 127,0 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32,3$ Hz); 129,4 (2C); 143,4; 167,7; 167,8; 182,3; 182,5 (Ek-C, Şekil C.12-15).

LC/MS-TOF: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) hesaplanan kütle değeri: 450,2363; bulunan kütle değeri: 450,2375 (Ek-C, Şekil C.16).

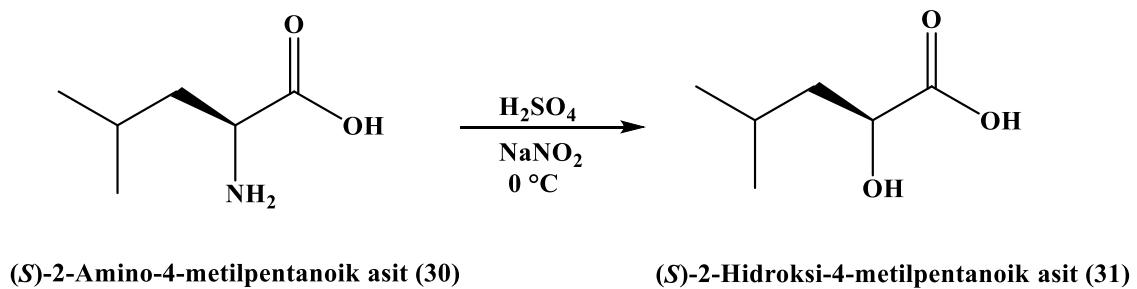
3.4.4. Asimetrik Glikolid Türevi Monomerlerin Sentezi



Şekil 3.24. Asimetrik 1,4-diokzan-2,5-dion (glikolid) türevi monomerlerin üç basamaklı sentez şeması

Reaktant olarak doğal bir α -amino asit olan *L*-lösin (30) kullanılarak üç basamakta ilerlenen reaksiyonlar sonucunda IBG ve IBEG monomerlerinin sentezleri gerçekleştirildi. *i.* H_2SO_4 ve $NaNO_2$ varlığında (*S*)-2-amino-4-metilpentanoik asit üzerindeki asimetrik karbon atomunun orijinal konfigürasyonu korunarak (*S*)-2-hidroksi-4-metilpentanoik asit (31) vermek üzere *L*-lösinin diazotizasyonu (Müller ve diğ., 2009; Vardar, 2017; Vardar ve diğ., 2023), *ii.* (*S*)-2-(2-bromoasetoksi)-4-metilpentanoik asit (32) ve (2*S*)-2-((2-bromobütanoil)oksi)-4-metilpentanoik asit (33) ara ürünlerinin eldesi için 31 maddesinin çeşitli süstitüye rasemik α -bromoalkil bromürler ile asilasyonu (Bueno ve diğ., 2009; Lozhkin ve diğ., 2018; Nifant'ev ve diğ., 2020; Vardar, 2017; Mert ve diğ., 2017; Mert ve diğ., 2019; Vardar ve diğ., 2023), *iii.* sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) varlığında 32 ve 33 bileşiklerinin siklizasyonları sonucunda % 28 ile % 32 arasında değişen verimlerde IBG (34) (Lozhkin ve diğ., 2018; Nifant'ev ve diğ., 2020; Vardar ve diğ., 2023) ve IBEG (35) (Vardar, 2017; Mert ve diğ., 2017; Mert ve diğ., 2019; Vardar ve diğ., 2023) monomerleri sentezlendi (Şekil 3.24). Asimetrik 1,4-diokzan-2,5-dion türevi monomerler için sentez basamakları aşağıda detaylı bir şekilde sunulmuştur.

3.4.4.1. 31 Maddesinin Sentezi



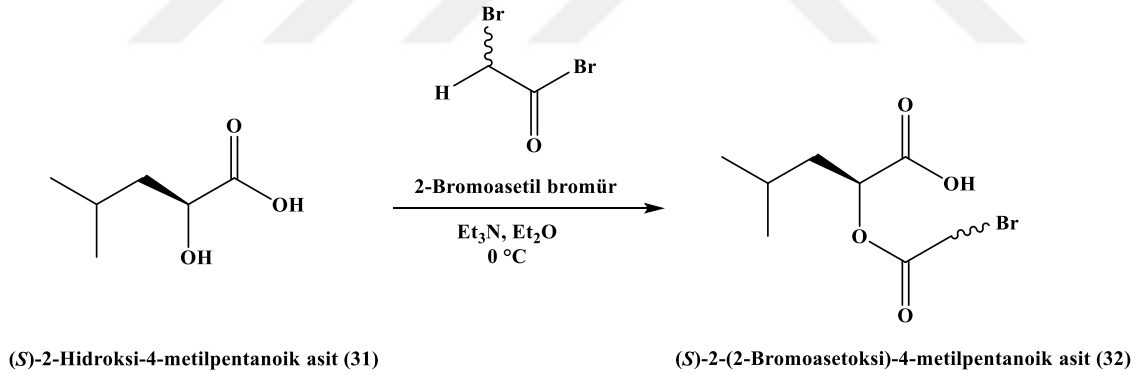
Şekil 3.25. 31 Maddesinin sentezi

H₂SO₄ (2,5 M, 200 mol) içerisindeki *L*-lösin (13,25 g, 100 mmol) üzerine NaNO₂ sulu çözeltisi (41,4 g, 600 mmol, 80 mL), 3 saat içerisinde 0 °C’de damla damla eklendi. Sonrasında, reaksiyon bu sıcaklıkta 3 saat daha karıştırıldı ve ardından ortam sıcaklığında 24 saat sürdürüldü. Reaksiyon karışımı (3×80 mL) dietil eter ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar susuz sodyum sülfat ile kurutuldu, süzüldü ve çözücü vakum altında evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen sarımsaklı viskoz kalıntının, dietil eter-hekzan ile -20 °C’de kristallendirilmesi sonucunda beyaz saf ürün (31) % 52 verim ile hazırlandı (Şekil 3.25) (Müller ve diğ., 2009; Vardar, 2017; Vardar ve diğ., 2023).

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1138, 1170, 1230, 1269, 1343, 1363, 1390, 1431, 1453, 1467, 1649, 1700 (CO), 2875, 2904, 2934, 2957 (CH), 3420 (OH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H, 2×CH₃); 1,61 (t, J = 7,2 Hz, 2H, CH₂); 1,82-1,95 (m, 1H, CH); 4,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H, CH); 7,18 (b, 2H, 2×OH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 21,4; 23,1; 24,4; 43,1; 68,9; 180,0 (Ek-D, Şekil D.1-3).

3.4.4.2. 32 Maddesinin Sentezi



Şekil 3.26. (S)-2-(2-Bromoasetoksi)-4-metilpentanoik asit (32) sentezi

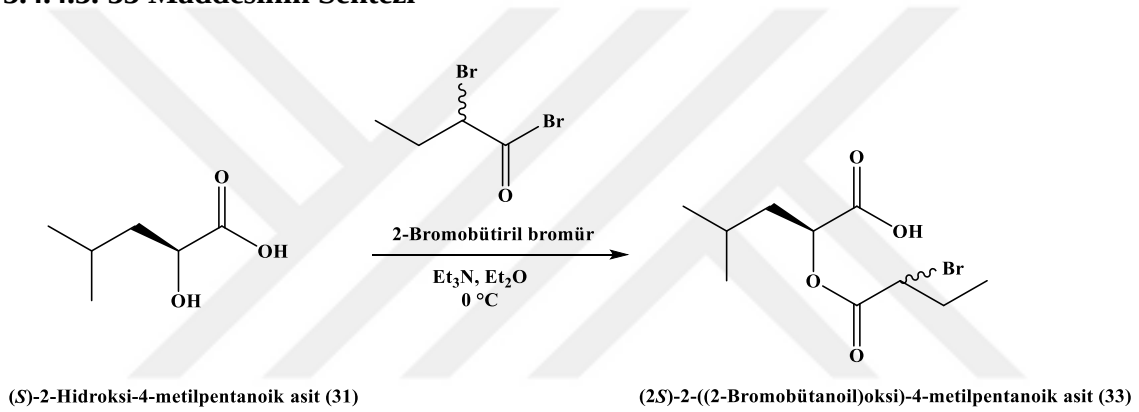
2-Bromoasetil bromür (2,15 mL, 24,154 mmol), dietil eterdeki (150 mL) (S)-2-hidroksi-4-metilpentanoik asit (2,5 g, 18,916 mmol) çözeltisi üzerine argon akışı altında ve 0 °C’de eklendi. Tuz-buz banyosunda ve şiddetlice karıştırılan reaksiyon ortamına, dietil eterdeki (24 mL) trietilamin (4,4 mL) çözeltisi 1 saatin üzerinde damlacıklar halinde azar azar ilave edildi. Sonrasında, reaksiyon sıcaklık korunarak 30 dakika boyunca karıştırıldı. Elde edilen beyaz karışım, dietil eter (2×15 mL) ile seyreltildi ve saf su (1×15 mL, 2×10 mL) ile yıkandı. Organik faz, Na₂SO₄ ile kurutuldu ve süzüldü. % 100 verim ile açık sarı viskoz sıvı (S)-2-(2-bromoasetoksi)-4-metilpentanoik asiti (32) vermek üzere dietil eter

vakum altında evaporatörde uzaklaştırıldı (Şekil 3.26) (Bueno ve diğ., 2009; Lozhkin ve diğ., 2018; Nifant'ev ve diğ., 2020; Vardar ve diğ., 2023).

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1109, 1125, 1145, 1190, 1279, 1335, 1345, 1370, 1390, 1408, 1425, 1469, 1651, 1719 (C=O), 2873, 2938, 2960 (CH).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,95 (d, $J = 6,3$ Hz, CH_3 , 3H); 0,98 (d, $J = 6,3$ Hz, CH_3 , 3H); 1,67-1,77 (m, 1H, CH); 1,77-1,93 (m, 2H, CH_2); 3,86-3,97 (m, 2H, CH_2); 5,07-5,15 (dd, $J = 9,6, 3,8$ Hz, 1H, CH); 9,34 (b, 1H, OH). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 21,4; 22,9; 24,6; (25,0, 25,2); 39,4; 71,9; 166,9; 175,8.

3.4.4.3. 33 Maddesinin Sentezi



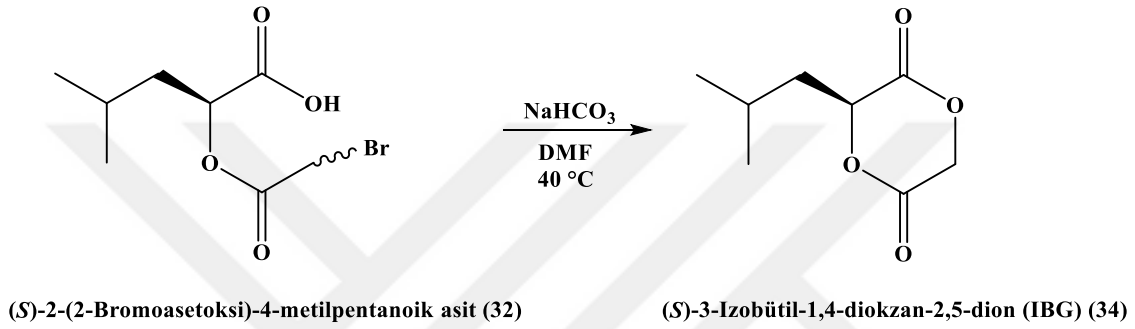
Şekil 3.27. 33 Maddesinin sentezi

2-Bromobütiril bromür (2,6 mL, 19,323 mmol), dietil eterdeki (150 mL) 31 maddesinin (2,0 g, 15,133 mmol) çözeltisi üzerine argon akışı altında ve 0°C 'de eklendi. Tuz-buz banyosunda ve şiddetlice karıştırılan reaksiyon ortamına, dietil eterdeki (24 mL) trietilamin (3,52 mL) çözeltisi 1 saatin üzerinde damlacıklar halinde azar azar ilave edildi. Sonrasında, reaksiyon sıcaklık korunarak 30 dakika boyunca karıştırıldı. Elde edilen beyaz karışım, dietil eter (2×15 mL) ile seyreltildi ve saf su (2×15 mL) ile yıkandı. Organik faz, Na_2SO_4 ile kurutuldu ve süzüldü. % 90 verim ile açık sarı viskoz sıvı (2S)-2-((2-bromobütanoil)oksi)-4-metilpentanoik asiti (33) vermek üzere dietil eter vakum altında evaporatörde uzaklaştırıldı (Şekil 3.27) (Bueno ve diğ., 2009; Vardar, 2017; Mert ve diğ., 2017; Mert ve diğ., 2019; Vardar ve diğ., 2023).

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1128, 1149, 1204, 1229, 1257, 1370, 1435, 1460, 1651, 1721 (C=O), 2876, 2919, 2941, 2963 (CH).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,93-0,96 (dd, $J = 6,5, 1,3$ Hz, CH_3 , 3H); 0,96-0,99 (dd, $J = 6,4, 2,5$ Hz, CH_3 , 3H); 1,02-1,09 (m, CH_3 , 3H); 1,66-1,77 (m, CH, 1H); 1,77-1,94 (m, 2H, CH_2); 1,96-2,23 (m, 2H, CH_2); 4,14-4,31 (m, CH, 1H); 5,06-5,15 (m, CH, 1H); 8,55 (b, OH, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : (11,71, 11,74); (21,3, 21,4); (22,9, 23,0); (24,58, 24,60); (28,2, 28,5); (39,39, 39,45); (46,6, 47,1); (71,5, 71,6); (169,2, 169,5); (175,9-176,0) (Ek-D, Şekil D.4-6).

3.4.4.4. IBG Sentezi



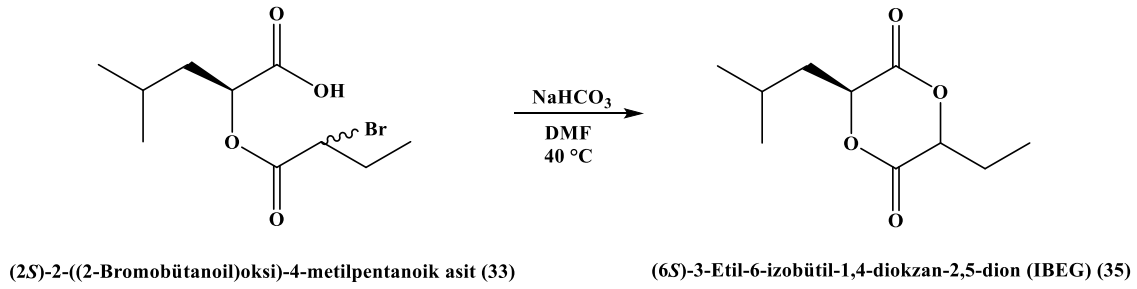
Şekil 3.28. IBG (34) sentezi

40 °C’de şiddetlice karıştırılan *N,N*-dimetilformamiddeki (140 mL) NaHCO_3 (2,687 g, 31,98 mmol) süspansiyonuna, *N,N*-dimetilformamiddeki (20 mL) (*S*)-2-(2-bromoasetoksi)-4-metilpentanoik asit (4,787 g, 18,914 mmol) çözeltisi 4 saat içerisinde damlalar halinde eklendi. Ardından, reaksiyon sıcaklığı korunarak 3 saat daha sürdürüldü. *N,N*-Dimetilformamid düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Dietil eterde (120 mL) süspanse edilen sarı-beyaz katı kalıntı, saf su (4×20 mL) ile yıkandı, Na_2SO_4 ile kurutuldu, süzüldü ve çözücü vakum altında evaporatörde uçuruldu. % 28 verim ile beyaz saf (*S*)-3-izobütül-1,4-diokzan-2,5-dion (34) katısını elde etmek için dietil eter-hekzan ile 4 °C altında kristallendirildi (Şekil 3.28) (Bueno ve diğ., 2009; Lozhkin ve diğ., 2018; Nifant’ev ve diğ., 2020; Vardar ve diğ., 2023). TLC (CH_2Cl_2): $R_f = 0,56$.

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1131, 1180, 1213, 1267, 1301, 1330, 1346, 1365, 1390, 1444, 1470, 1747, 1759 (C=O), 2866, 2924, 2959 (CH).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,98 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, CH_3); 1,01 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, CH_3); 1,86-2,03 (m, 3H, CH, CH_2); 4,84-5,04 (m, 3H, CH, CH_2). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 21,3; 22,8; 23,9; 39,5; 65,3; 74,2; 164,2; 166,0.

3.4.4.5. IBEG Sentezi



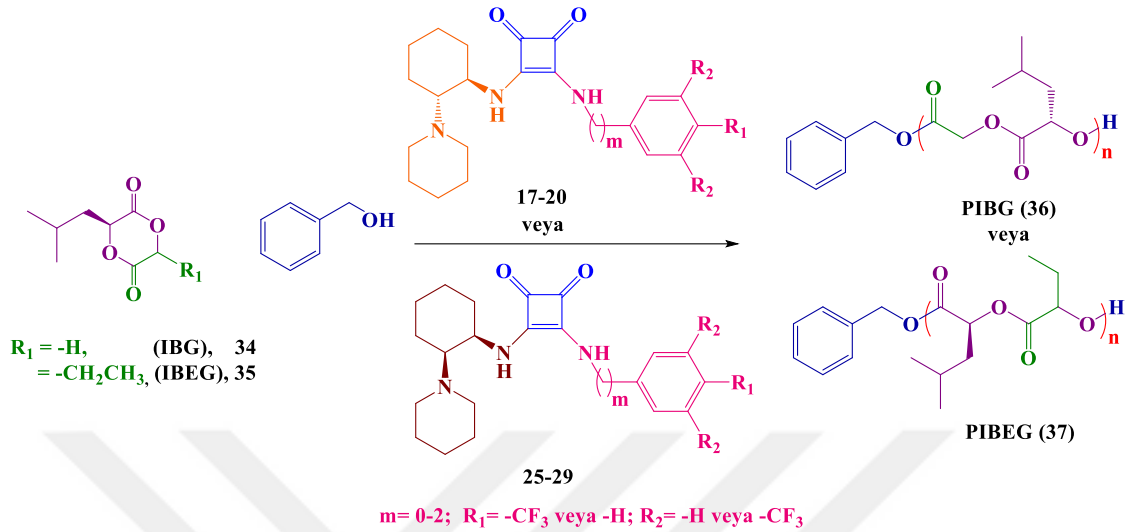
Şekil 3.29. IBEG (35) sentezi

40 °C’de şiddetlice karıştırılan *N,N*-dimetilformamiddeki (140 mL) sodyum bikarbonat (1,864 g, 22,20 mmol) süspansiyonuna, *N,N*-dimetilformamiddeki (20 mL) (2S)-2-((2-bromobütanoil)oksi)-4-metilpentanoik asit (3,69 gr, 13,13 mmol) çözeltisi 4 saat içerisinde damlalar halinde eklendi. Ardından, reaksiyon sıcaklığı korunarak 3 saat daha sürdürüldü. *N,N*-Dimetilformamid düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Dietil eterde (120 mL) süspanse edilen sarı-beyaz katı kalıntı, saf su (2×15 mL) ile yıkandı, Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücü vakum altında evaporatörde uçuruldu. % 32’lik bir verimle beyaz saf IBEG (35) katısını elde etmek üzere silika jel üzerinde DCM yürütme sistemi kullanılarak kolon kromatografi yöntemi hızlıca uygulandı (Şekil 3.29) (Bueno ve diğ., 2009; Vardar, 2017; Mert ve diğ., 2017; Mert ve diğ., 2019; Vardar ve diğ., 2023). TLC (CH₂Cl₂): R_f = 0,79.

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1101, 1133, 1154, 1236, 1285, 1305, 1335, 1345, 1368, 1435, 1468, 1507, 1518, 1555, 1648, 1753 (C=O), 2873, 2958 (CH).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,93-1,02 (m, 6H, 2×CH₃); 1,10 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH₃); 1,82-2,06 (m, 4H, 2×CH₂); 2,07-2,20 (m, 1H, CH); 4,83-4,88 (m, 1H, CH); 4,88-4,97 (m, 1H, CH). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : (8,8, 8,9); (21,2, 21,3); (22,7, 22,9); (23,5, 23,8); (24,1, 25,1); (38,8, 40,5); (74,1, 75,2); (76,5, 77,04); (165,5, 166,3); (166,7, 167,4) (Ek-D, Şekil D.7-9).

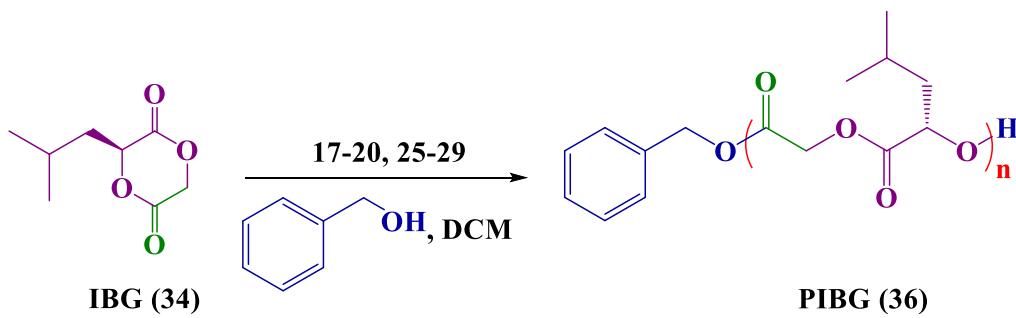
3.4.5. *Trans*- ve *Cis*-1,2-DACH Bazlı Çift Fonksiyonlu Skuaramit Katalizli Poli(asimetrik sübstitüe glikolid) Homopolimerlerinin Sentezi



Şekil 3.30. Poli(asimetrik sübstitüe glikolid) homopolimerlerinin sentez şeması

Trans- veya *cis*-1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörleri varlığında benzil alkol başlatıcısı ile IBG (34) için diklorometan içerisinde 20 °C’de ve IBEG (35) için 1,2-dikloroetan içerisinde 50 °C’de argon gazı altında halka açılma polimerizasyon yöntemi ile PIBG (36) ve PIBEG (37) homopolimerlerinin sentezleri gerçekleştirildi (Şekil 3.30) (Vardar ve diğ., 2023) ve aşağıda detaylı bir şekilde sunuldu.

3.4.5.1. PIBG Homopolimerlerinin Sentezi



Şekil 3.31. PIBG (36) sentezi

Polimerizasyon reaksiyonunda kullanılmadan önce, IBG monomeri (34) ve *trans/cis*-1,2-DACH bazlı skuaramit organokatalizörleri (17-20 veya 25-29) susuz toluen ile azeotropik destilasyon yoluyla 35 °C’de düşük basınç altında ve döner buharlaştırıcıda iki kez kurutuldu. Polimerizasyon vialinin içerisine sırasıyla taze destillenmiş benzil alkol (1,62

mg, 3 mmol), yeni kurutulmuş *trans*- veya *cis*-1,2-DACH bazlı skuaramit organokatalizörü (17-20 veya 25-29) (5 mmol) ve taze destillenmiş diklorometan (0,4 mL) konularak argon atmosferi altında 5 dakika 200 rpm’de karıştırıldı. Polimerizasyon, yeni kurutulmuş IBG monomerinin (86 mg, 100 mmol) eklenmesi ile başlatılarak 120 saat süreyle 20 °C’de gerçekleştirildi. Reaksiyon süresi tamamlandıktan sonra metanolün aşırısı (2 mL) eklenerek katalizör söndürüldü ve diklorometan/metanol karışımı uçuruldu (Şekil 3.31). PIBG homopolimerinin (36), nispeten düşük molekül ağırlıkları nedeniyle yapışkan bir macun yapısında olduğu gözlemlendi. Bu nedenle, kristallendirme işlemi ile saflaştırma başarıyla gerçekleştirilemedi. Katalizör, kolon kromatografisi yöntemi ile etil asetat yürütücü sistemi kullanılarak kısa bir silika jel (10 g) ped ile uzaklaştırıldı. Ancak, bu yöntemin de polimerlerin sayıca ortalama molekül ağırlıklarındaki (M_n) azalmaya ve geniş PDI değerlerine sebep olması nedeniyle PIBG homopolimerinin degradasyonuna yol açtığı belirlendi (Tablo 4.2’ye karşı Tablo 4.3).

Ayrıca, yukarıdaki protokolden faydalanılarak, *trans* 18 katalizörü (12,2 mg, 5 mmol) varlığında monomer miktarı 150 mmol (129 mg) ve 200 mmol (172 mg) olacak şekilde kullanıldığında artan M_n değerlerine sahip PIBG homopolimerleri sentezlendi. Bu polimerlerden *trans* 18 katalizörünü uzaklaştırmak için öncelikle PIBG’ler diklorometan (0,1 mL) içinde çözüldü, sonrasında metanol (0,5 mL) ilave edilerek çöktürüldü ve gece boyunca -20 °C’de bekletildi. Çöken polimerden süzüntüsü, 3000 rpm’de 3 dakika mikrosantrifüj işlemi uygulanarak ayrıldı. Aynı işlem bir kez daha tekrarlanarak polimerler saflaştırıldı (Tablo 4.4, No 2,3).

IBG monomerinin dönüşümü polimerleri saflaştırmadan önce örnekler alınarak $^1\text{H-NMR}$ analizi ile hesaplandı. PIBG’lerin M_n değerleri ise saflaştırma öncesi ve sonrası GPC ve $^1\text{H-NMR}$ teknikleriyle belirlendi (Vardar ve diğ., 2023).

Saflaştırma öncesi *trans* 18 katalizörü varlığında sentezlenen PIBG için karakterizasyon verileri ($M/C/I = 100/5/3$; Tablo 4.2, No 2):

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1127, 1168, 1277, 1386, 1425, 1466, 1527, 1621, 1755 (C=O), 2875, 2957 (CH) (Ek-E, Şekil E.1).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,93 (d, $J = 3,0$ Hz, 3H, CH_3); 0,96 (d, $J = 5,8$ Hz, 3H, CH_3); 1,72-1,94 (m, 3H, CH, CH_2); 4,55-5,03 (m, 2H, CH_2); 5,07-5,26 (m, 1H, CH); 7,30-7,40 (m, 5H, $5\times\text{CH}$).

Saflaştırma sonrası *trans* 18 katalizörü varlığında sentezlenen PIBG için karakterizasyon verileri (M/C/I = 100/5/3; Tablo 4.3, No 2):

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1125, 1167, 1275, 1388, 1425, 1466, 1525, 1621, 1754 (C=O), 2874, 2959 (CH).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,94 (b s, CH_3 , 3H); 0,96 (d, $J = 4,5$ Hz, CH_3 , 3H); 1,72-1,92 (m, 3H, CH, CH_2); 4,55-4,96 (m, 2H, CH_2); 5,09-5,26 (m, CH, 1H); 7,30-7,40 (m, 5H, $5\times\text{CH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : (21,36-21,42); 22,9; (24,4-24,6); (39,3, 39,4); (60,6-60,8); (71,4-71,7); (166,4-166,7); (169,26-169,6).

Saflaştırma öncesi *cis* 26 katalizörü varlığında sentezlenen PIBG için karakterizasyon verileri (M/C/I = 100/5/3; Tablo 4.2, No 5):

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1126, 1168, 1277, 1385, 1426, 1466, 1521, 1563, 1621, 1754 (C=O), 2874, 2958 (CH).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,93 (d, $J = 5,5$ Hz, CH_3 , 3H); 0,96 (d, $J = 5,8$ Hz, CH_3 , 3H); 1,72-1,94 (m, 3H, CH, CH_2); 4,55-5,05 (m, 2H, CH_2); 5,07-5,26 (m, CH, 1H); 7,30-7,40 (m, 5H, $5\times\text{CH}$) (Ek-E, Şekil E.2-3).

Saflaştırma sonrası *cis* 26 katalizörü varlığında sentezlenen PIBG için karakterizasyon verileri (M/C/I = 100/5/3; Tablo 4.3, No 4):

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1125, 1168, 1275, 1388, 1425, 1466, 1623, 1753 (C=O), 2874, 2959 (CH).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,93 (d, $J = 5,0$ Hz, CH_3 , 3H); 0,96 (d, $J = 5,6$ Hz, CH_3 , 3H); 1,70-1,98 (m, 3H, CH, CH_2); 4,55-4,97 (m, 2H, CH_2); 5,08-5,26 (m, CH, 1H); 7,30-7,40 (m, 5H, $5\times\text{CH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : (21,3, 21,4); 23,0; (24,4, 24,5); (39,2-39,4); (60,57-60,8); (71,3-71,7); (166,4-166,7); (169,28-169,65) (Ek-E, Şekil E.4-6).

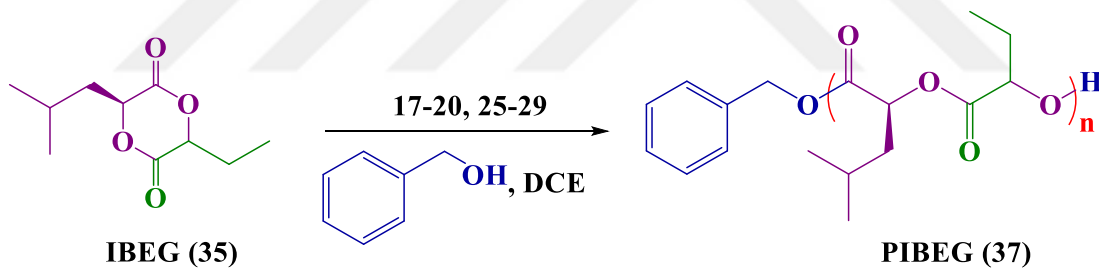
Safılaştırma sonrası *trans* 18 katalizörü varlığında sentezlenen PIBG için karakterizasyon verileri (M/C/I = 150/5/3; Tablo 4.4, No 2):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,93 (d, $J = 3,3$ Hz, 3H, CH_3); 0,96 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H, CH_3); 1,71-1,97 (m, 3H, CH, CH_2); 4,55-4,93 (m, 2H, CH_2); 5,06-5,26 (m, 1H, CH); 7,30-7,39 (m, 5H, $5\times\text{CH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : (21,30-21,39); (22,93, 22,94); (24,48-24,6); (39,23-39,39); (60,6-60,82); (71,35-71,69); (166,4-166,8); (169,2-169,57).

Safılaştırma sonrası *trans* 18 katalizörü varlığında sentezlenen PIBG için karakterizasyon verileri (M/C/I = 200/5/3; Tablo 4.4, No 3):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,93 (d, $J = 3,2$ Hz, 3H, CH_3); 0,96 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H, CH_3); 1,71-1,95 (m, 3H, CH, CH_2); 4,56-4,94 (m, 2H, CH_2); 5,10-5,25 (m, 1H, CH); 7,30-7,38 (m, 5H, $5\times\text{CH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : (21,32-21,4); (22,96, 22,97); (24,48-24,6); (39,22-39,5); (60,63-60,93); (71,3-71,74); (166,4-166,81); (169,28-169,7).

3.4.5.2. PIBEG Homopolimerlerinin Sentezi



Şekil 3.32. PIBEG (37) sentezi

Polimerizasyon reaksiyonunda kullanılmadan önce, IBEG monomeri (35) ve *trans/cis*-1,2-DACH bazlı skuaramit organokatalizörleri (17-20 veya 25-29) susuz toluen ile azeotropik destilasyon yoluyla 35 °C’de düşük basınç altında ve döner buharlaştırıcıda iki kez kurutuldu. Polimerizasyon vialinin içerisine sırasıyla taze destillenmiş benzil alkol (1,62 mg, 3 mmol), yeni kurutulmuş *trans*- veya *cis*-1,2-DACH bazlı skuaramit organokatalizörü (17-20 veya 25-29) (5 mmol) ve taze destillenmiş 1,2-dikloroetan (0,4 mL) konuldu. Karışım, ortam sıcaklığında argon atmosferi altında 5 dakika boyunca 200 rpm’de karıştırıldı. Polimerizasyon, yeni kurutulmuş IBEG monomerinin (100 mg, 100 mmol) eklenmesi ile başlatılarak 120 saat süreyle 50 °C’de gerçekleştirildi. Reaksiyon süresi tamamlandıktan sonra metanolün aşırısı (2 mL) eklenerek katalizör söndürüldü ve

1,2-dikloroetan/metanol karışımı uçuruldu. *Trans*- veya *cis*-1,2-DACH bazlı skuaramit organokatalizörü, etil asetat yürütücü fazı kullanılarak kolon kromatografi yöntemi ile saf PIBEG homopolimerini (37) vermek üzere uzaklaştırıldı (Şekil 3.32, Tablo 4.5, No 1-9).

IBEG monomerinin dönüşümü polimerleri saflaştırmadan önce örnekler alınarak ^1H -NMR analizi ile hesaplandı. PIBEG'lerin M_n değerleri ise saflaştırma sonrası GPC ve ^1H -NMR teknikleriyle belirlendi. Bununla birlikte, saflaştırma sonrasında herhangi bir degradasyon olup olmadığını belirlemek için saflaştırma öncesi polimerlerin GPC analizi gerçekleştirildi ve sonuçlar saflaştırma sonrası sonuçlarla karşılaştırıldı. Saflaştırma işlemi sırasında polimerin degradasyona uğramadığı gözlemlendi (Vardar ve diğ., 2023).

Saflaştırma sonrası *trans* 18 katalizörü varlığında sentezlenen PIBEG için karakterizasyon verileri (M/C/I = 100/5/3; Tablo 4.5, No 1):

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1105, 1177, 1248, 1273, 1375, 1463, 1523, 1619, 1753 (C=O), 2876, 2959 (CH).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,92 (d, $J = 5,8$ Hz, CH_3 , 3H); 0,96 (d, $J = 5,9$ Hz, CH_3 , 3H); 1,03 (t, $J = 7,3$ Hz, CH_3 , 3H); 1,72-1,88 (m, 3H, CH, CH_2); 1,89-2,06 (m, 2H, CH_2); 4,98-5,09 (m, 1H, CH); 5,09-5,20 (dd, $J = 9,2, 3,8$ Hz, 1H, CH); 7,29-7,40 (m, 5H, 5 $\times$ CH). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 9,2; (21,38-21,42); 23,0; 24,4; 24,5; 39,3; (71,29-71,34); (73,51, 73,54); (169,05-169,21); (169,68-169,83).

Saflaştırma sonrası *cis* 26 katalizörü varlığında sentezlenen PIBEG için karakterizasyon verileri (M/C/I = 100/5/3; Tablo 4.5, No 3):

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1113, 1178, 1249, 1274, 1377, 1463, 1520, 1569, 1621, 1749 (C=O), 2876, 2959 (CH).

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,89-0,97 (m, 6H, 2 $\times$ CH_3); 1,03 (dist. t, $J = 7,5$ Hz, CH_3 , 3H); 1,71-1,88 (m, 3H, CH, CH_2); 1,88-2,07 (m, 2H, CH_2); 4,97-5,08 (m, 1H, CH); 5,08-5,24 (m, 1H, CH); 7,28-7,39 (m, 5H, 5 $\times$ CH). ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : (9,2-9,5); (21,2-21,5); (22,93, 22,94); (24,36-24,42); (24,5, 24,6); (39,30, 39,34); (71,25, 71,28); (73,49-73,52); (169,0-169,2); (169,67-169,82) (Ek-E, Şekil E.7-9).

3.4.6. Yeni BSA Yüklü PIBG Homopolimerinin Nanopartikül Formülasyonları

Literatürde bildirilen yöntemden faydalanılarak (Herrán ve diğ., 2014) çift emülsiyon-çözücü buharlaştırma tekniği ile ilk kez BSA yüklü PIBG nanopartikülleri (BSA-PIBG-NP) üretildi. 30 mg PIBG (M/C/I = 200/5/3, Tablo 4.4, No 3) tartılarak diklorometan (1 mL) içerisinde çözüldü. Sonrasında, 3 mg BSA üzerine 5 µg polietilen glikol 400 (PEG 400) ve deiyonize su (0,2 mL) eklenerek hazırlanan protein çözeltisi, polimer çözeltisinin bulunduğu şişenin çeperinden yavaşça eklendi. Faz ayrımı gözlenen karışım, 30 sn vortekslendi. Ardından, % 35 güç, 1 sn on 1 sn off ayarında 30 sn sonike edildi. Böylece elde edilen birinci emülsiyon (w_1/o), % 5'lik PVA çözeltisi (5 mL) üzerine dökülerek 1 dakika vorteks ve aynı ayarında 1 dakika sonikasyon uygulandı. Elde edilen ikinci emülsiyon ($w_1/o/w_2$), ortam sıcaklığında 1000 rpm'de karışmakta olan % 2'lik izopropanol (IPA) çözeltisine (9 mL) dökülerek 2 saat boyunca organik çözücünün uzaklaştırılması için karıştırıldı (Herrán ve diğ., 2014). Üretilen nanopartikülleri (NP) toplamak ve yüklenmemiş proteini uzaklaştırmak amacıyla öncelikle NP solüsyonu 20 dakika, 12000 rpm, 4 °C'de santrifüj edildi. NP peleti üzerindeki karışım dekante edildi ve pelet, vorteks yardımıyla homojen bir şekilde dağıtıldı. Sonrasında, deiyonize su (35 mL) kullanılarak tekrar aynı koşullar altında santrifüj uygulanması sonucunda yıkama işlemi gerçekleştirildi. Toplanan NP peleti vorteks yardımıyla tekrar homojen bir şekilde dağıtıldı. Üretilen NP, daralı bir ependorf içerisine konuldu ve gece boyunca -20 °C'de donduruldu ve içerisindeki suyu uzaklaştırmak için 1 gün boyunca da -80 °C'de liyofilize edildi. Bu işlem, liyofilizasyon sonrası elde edilen NP miktarını (14,5 mg) belirlemek amacıyla yapıldı (Vardar, 2017; Mert ve diğ., 2017; Mert ve diğ., 2019). NP içerisine yüklenen BSA miktarı ve enkapsülasyon verimliliğini belirlemek için ise salım numunelerinden yararlanıldı. Bu amaçla, toplamda 168 saat boyunca alınan örnekler HPLC ile analiz edildi ve BSA'nın deiyonize suda hazırlanan kalibrasyon grafiği denklemi (Ek-F, Şekil F.1) ile salınan protein miktarlarından toplam yüklenen protein miktarı belirlendi.

Üretilen BSA yüklü PIBG nanopartiküllerine ait deneysel parametreler Tablo 3.1'de belirtilmektedir.

Tablo 3.1. BSA yüklü PIBG nanopartiküllerine ait deneysel koşullar

No	PIBG (mg)	BSA (mg)	PEG 400 (µg)	% 5 PVA (w ₁ /o) (mL)	% 2 IPA (w ₁ /o/w ₂) (mL)	Sonikasyon Gücü (%)
1	30	3	5	5	9	35

3.4.7. BSA Salım Çalışmaları

Yıkama sonrası elde edilen NP üzerine deiyonize su (0,2 mL) eklenerek hazırlanan süspansiyon 37 °C, 100 rpm’de karıştırılan inkübatör içerisine yerleştirildi. 168 saat boyunca öncelikle 1., 3., 5. ve 7. saatlerde sonrasında ise her 24 saatte bir numune alındı. Ependorf içerisindeki örnek, 10000 rpm, 10 dakika mikrosantrifüj yapıldıktan sonra üzerindeki sulu kısım başka bir ependorf içerisine alınarak geriye kalan NP vorteks yardımıyla dağıtılıp üzerine yeni deiyonize su (0,2 mL) eklendi. NP’lerin suda homojen bir şekilde dağılması amacıyla kısa bir süre tekrar vorteks uygulandı. Ardından, inkübatörün içerisine yerleştirilerek bir sonraki alım zamanına kadar salıma devam edildi. Alınan örnekler -20 °C’de bozulmaması için muhafaza edildi ve analiz öncesi numuneler oda sıcaklığına getirilerek NP’den salınan protein miktarı ters faz HPLC metodu kullanılarak tespit edildi.

3.4.8. Ters Faz HPLC Metodu

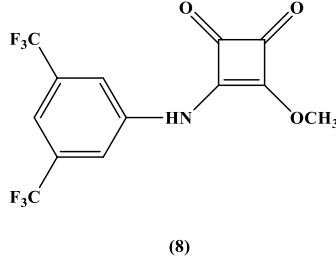
NP’lere yüklenen veya salınan BSA miktarının tayini için C18 ters faz kolon, deiyonize su + % 0,1 trifloroasetik asit (A)/asetonitril + % 0,1 trifloroasetik asit (B) mobil fazları ve UV dedektör kullanıldı. Kromatografik koşullar; enjeksiyon hacmi 20 µL, akış hızı 1 mL/dk, seçilen dalga boyu 220 nm, kolon sıcaklığı 40 °C, mobil faz başlangıç olarak A/B = 80/20 ile 7. dakikada ise 20/80 gradient sisteme geçildi. Başlangıç durumuna (80/20) 2 dakika içinde geri dönüş sağlandı ve son olarak sistem 9 dakika içinde yeniden dengeye gelerek analiz tamamlandı. Analiz sonucunda ölçülen BSA’nın alanı deiyonize su kullanılarak hazırlanan kalibrasyon grafiğinden elde edilen doğrunun denkleminde (Ek-F, Şekil F.1) yerine konularak yüklenen ve salınan BSA miktarı belirlendi. Buna göre, 4 mg BSA, 4 mL deiyonize suda çözülerek konsantrasyonu 1 mg/mL olacak şekilde elde edilen BSA’nın stok çözeltisi ile 15,625, 31,25, 62,5, 125, 250 µg/mL’lik çözelti seri seyreltme ile kalibrasyon eğrisinin hazırlanmasında kullanıldı. BSA-PIBG-NP’leri ve

salım numuneleri için kullanılmak üzere elde edilen doğrunun denklemi $y = 20,786x + 28,58$ ($R^2 = 0,9998$) (Ek-F, Şekil F.1) olarak belirlendi.



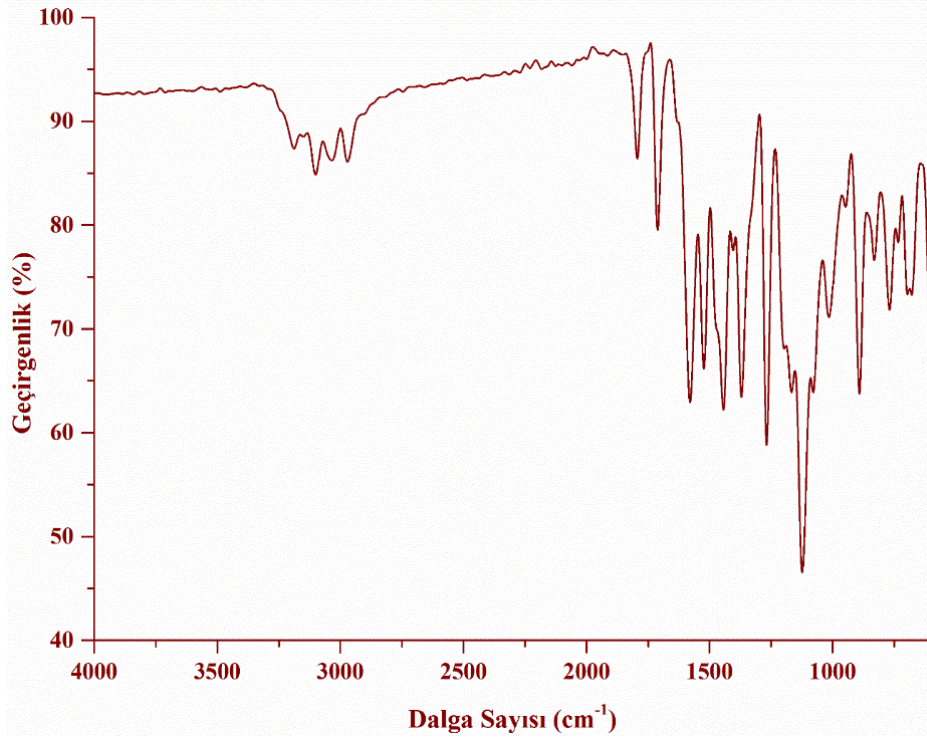
4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Skuaramit Öncülü 3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-metoksisiklobüt-3-en-1,2-dion Ara Maddesinin Sentez ve Karakterizasyonu



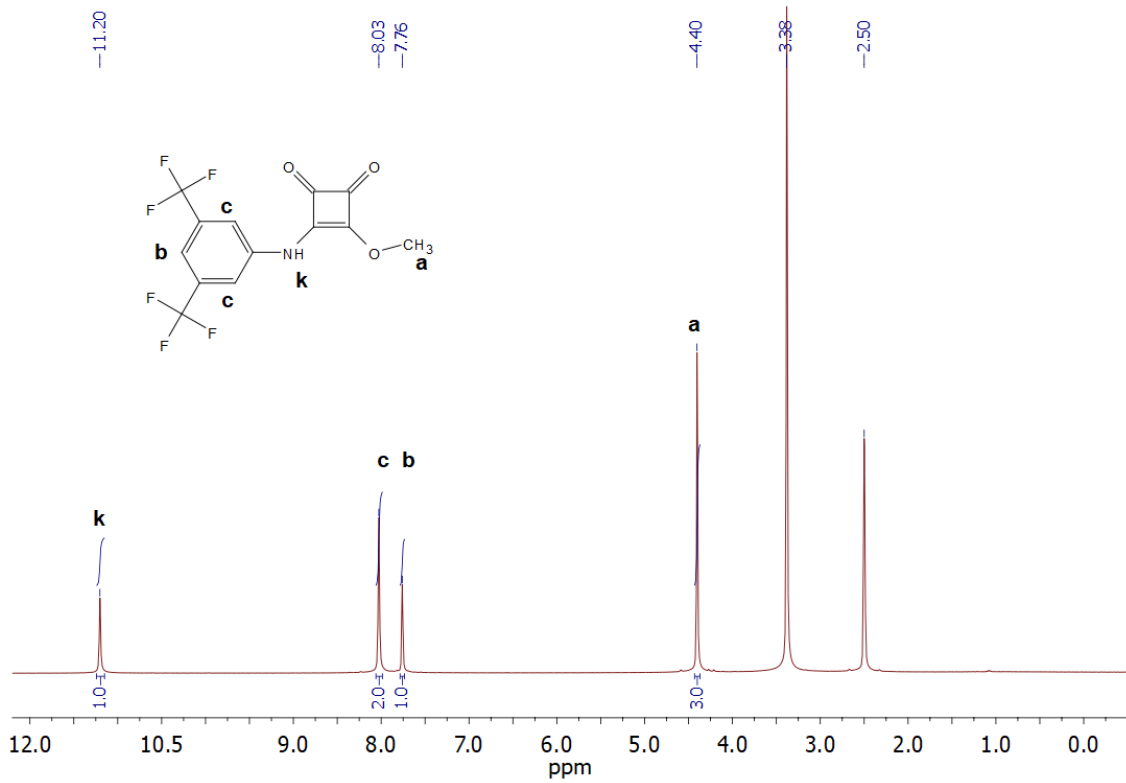
Şekil 4.1. 8 Maddesi

Susuz metanol içerisindeki 3,4-dimetoksi-3-siklobüten-1,2-dion (1) ve 3,5-bis(triflorometil)anilin (3) oda sıcaklığında 48 saat boyunca ve argon atmosferi altında karıştırılarak skuaramit öncülü olan 3-((3,5-bis(triflorometil)fenil)amino)-4-metoksi siklobüt-3-en-1,2-dion (8) sentezlendi (Şekil 4.1) (Konishi ve diğ., 2010; Eröksüz ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023). 8 Maddesinin karakterizasyonu için ATR-FTIR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR tekniklerinden faydalanıldı. İlgili ürünün yapı analizi ile ilgili sonuçlar aşağıda detaylı bir şekilde sunulmaktadır.



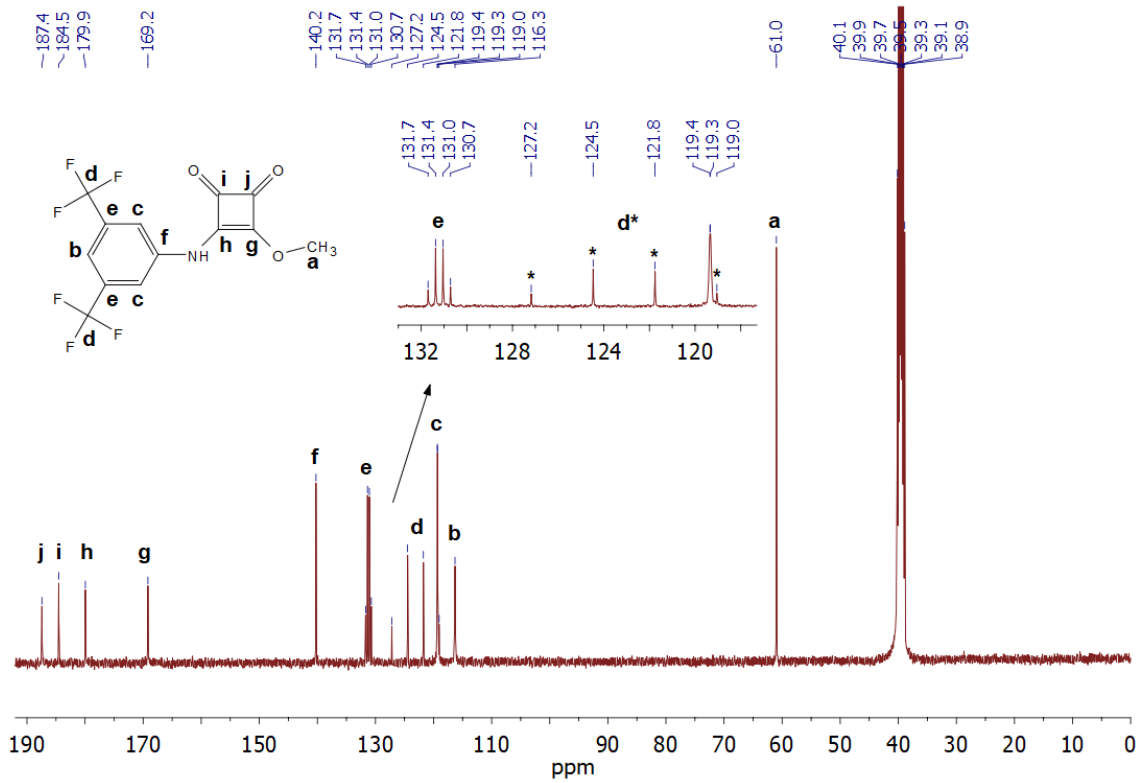
Şekil 4.2. 8 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu

8 Maddesinin ATR-FTIR spektrumuna (Şekil 4.2) bakıldığında 3188 cm^{-1} 'de gözlenen sinyal N-H gerilmesine ait olduğu tespit edilmiştir. 3100 cm^{-1} , 3035 cm^{-1} , 2971 cm^{-1} 'de gözlenen sinyaller ise aromatik ve alifatik C-H gerilmelerini göstermektedir. Siklobütendion yapısında bulunan C=O gruplarını gösteren sinyaller ise 1793 cm^{-1} ve 1711 cm^{-1} 'de elde edilmektedir.



Şekil 4.3. 8 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu

8 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu (Şekil 4.3) ele alındığında; 4,40 ppm'de a etiketli CH_3 protonlarını gösteren tekli bir sinyal, 7,76 ppm'de aromatik halka üzerinde yer alan b etiketli CH protonunu gösteren tekli bir sinyal, 8,03 ppm'de c etiketli CH protonlarını gösteren iki proton içeren tekli bir sinyal, 11,20 ppm'de k etiketli NH protonunu gösteren yayvan bir sinyal tespit edilmektedir. 8 numaralı ürünün NH sinyali alanının bir proton içermesi, yapı üzerinde sekonder amin yapısının oluştuğunu göstererek bu maddenin sentezinin gerçekleştirildiğini doğrulamaktadır.



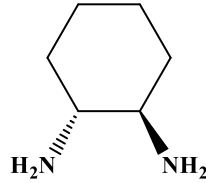
Şekil 4.4. 8 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu

8 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumuna (Şekil 4.4) bakıldığında; 61,0 ppm’de a etiketli karbon’a ait sinyal, 116,3 ppm’de b etiketli karbon’a ait sinyal, 119,3 ve 119,4 ppm’lerde c etiketli karbonlara ait yayvan ikili bir sinyal, 123,1 ppm’de d etiketli karbonlara ait dörtlü sinyal, 131,2 ppm’de e etiketli karbonlara ait dörtlü sinyal, 140,2 ppm’de f etiketli karbon’a ait sinyal, 169,2 ppm’de g etiketli karbon’a ait sinyal, 179,9 ppm’de h etiketli karbon’a ait sinyal, 184,5 ppm’de i etiketli karbon’a ait sinyal, 187,4 ppm’de j etiketli karbon’a ait sinyal tespit edilmektedir. 1 numaralı reaktanttan farklı olarak siklobütendion yapısı için alken ve karbonil karbonlarını gösteren sinyallerin ayrı ayrı elde edilmesi bu karbonların çevrelerinin değiştiğini dolayısıyla yapının simetrisinin bozulduğunu göstererek 8 maddesinin sentezinin gerçekleştirildiğini kanıtlamaktadır. Bununla birlikte, flor atomlarının bağlı olduğu d karbon atomları ($^1J_{\text{CF}} = 272,8 \text{ Hz}$) ve ona komşu e karbon atomları ($^2J_{\text{CF}} = 33,0 \text{ Hz}$) flor etkisi sonucu sinyallerin dörde yarıldığı spektrum üzerinde net bir şekilde görülmektedir.

8 Maddesine benzer şekilde uygun protokoller kullanılarak sırasıyla Şekil 3.1 ve Şekil 3.3-5’de belirtilen 7, 9-11 ara bileşikleri de sentezlendi ve karakterizasyonları ise Ek-A, Şekil A.1-13’de sunuldu.

4.2. Çift Fonksiyonlu Skuaramit 3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-(((1R,2R)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Organokatalizörünün Sentez ve Karakterizasyonu

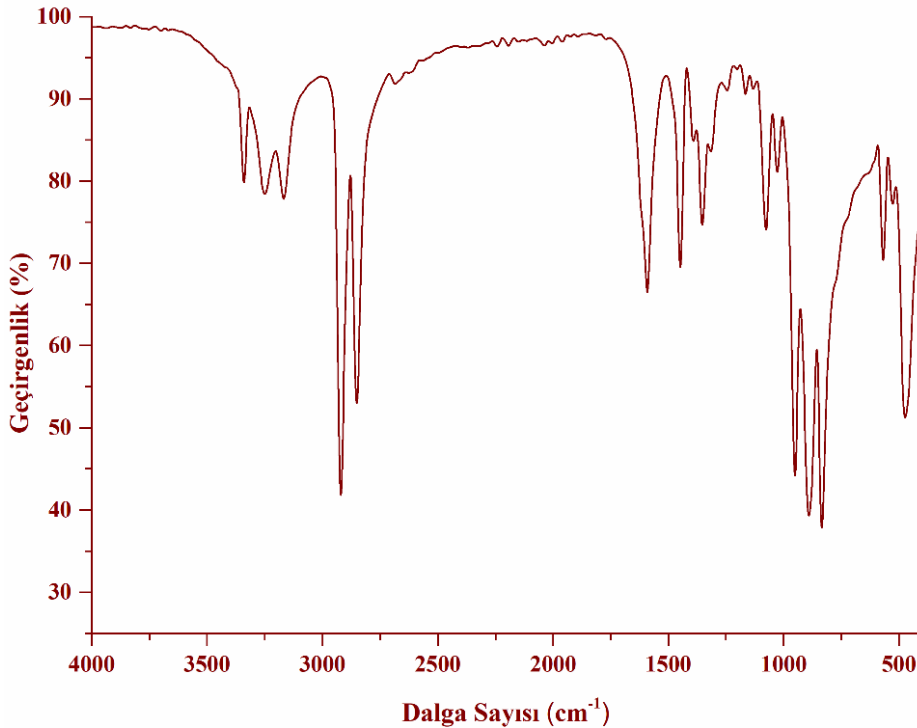
4.2.1. (1R,2R)-1,2-DACH



(13)

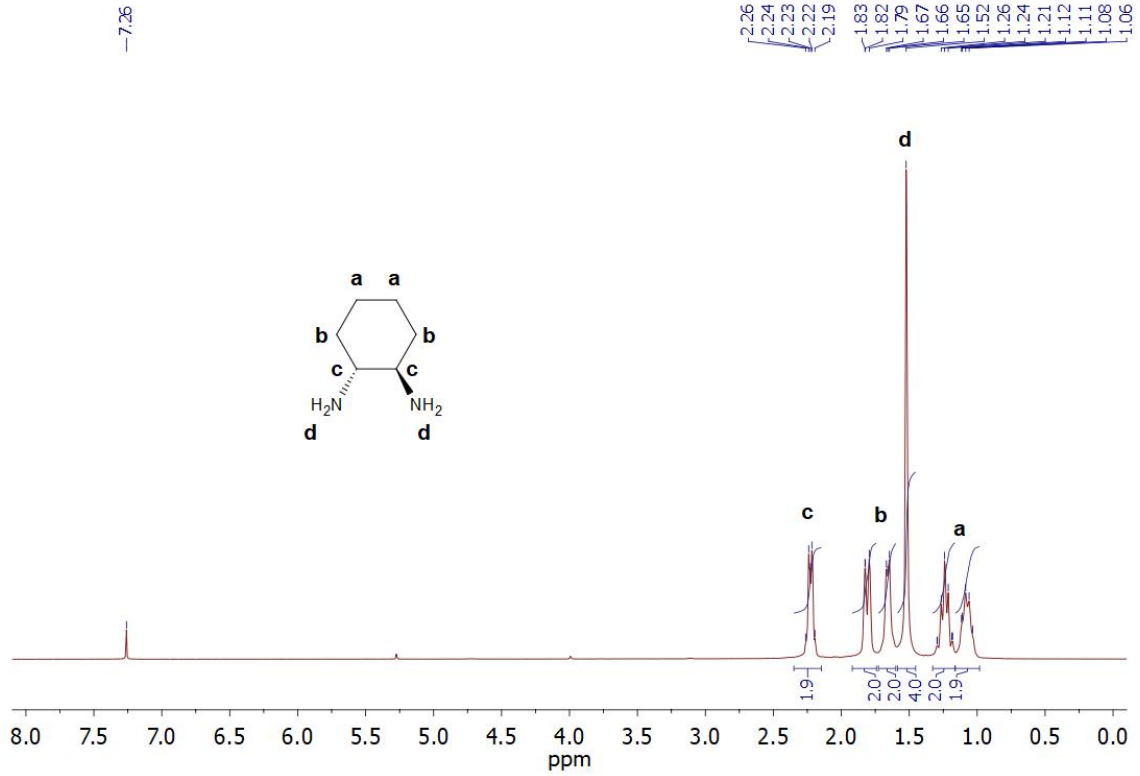
Şekil 4.5. 13 Maddesi

Diklorometan içerisindeki (1R,2R)-diaminosikloheksan mono-(+)-tartarat (12), bazik bir ortamda 18 saat boyunca oda sıcaklığı altında karıştırılarak serbest amin gruplarına sahip (1R,2R)-1,2-diaminosikloheksan (13) elde edildi (Şekil 4.5) (Zhu ve diğ., 2010; Eröksüz, 2012; Vardar ve diğ., 2023). 13 Maddesinin karakterizasyonu için ATR-FTIR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR tekniklerinden faydalandı. 13 Maddesinin yapı analizi ile ilgili sonuçlar aşağıda detaylıca sunulmaktadır.



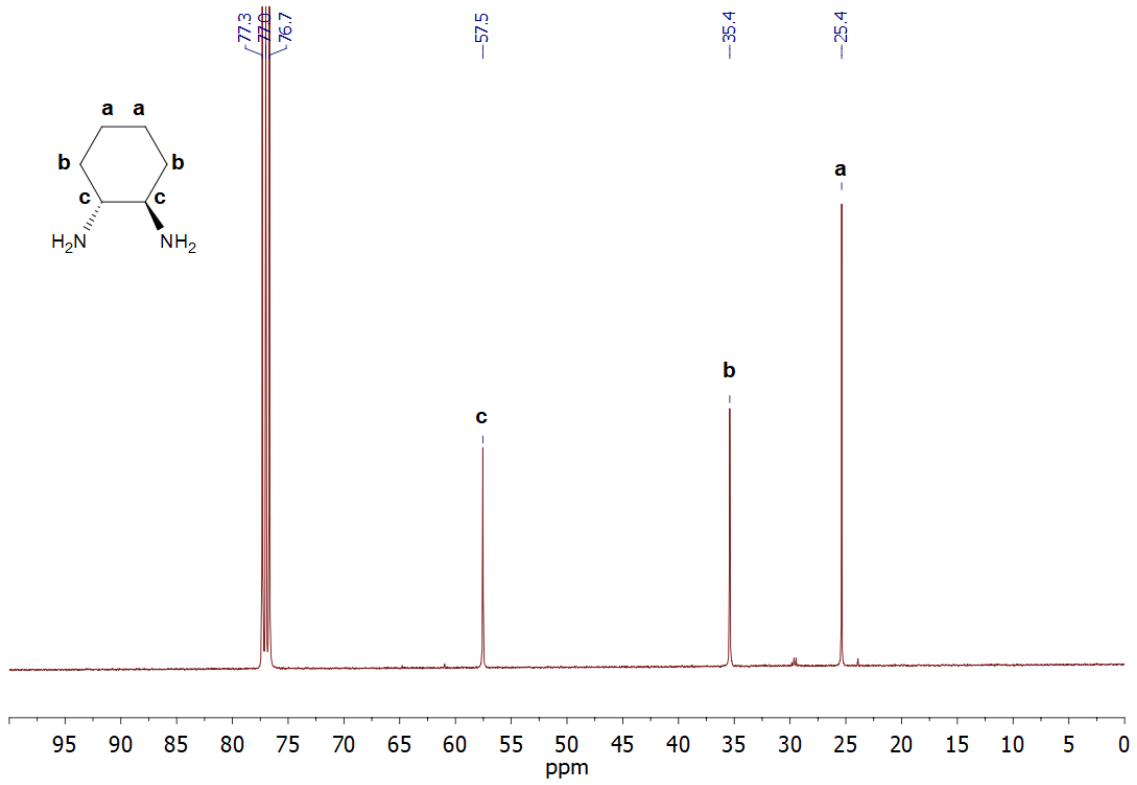
Şekil 4.6. 13 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu

13 Maddesinin ATR-FTIR spektrumuna (Şekil 4.6) bakıldığında 3341 cm^{-1} , 3250 cm^{-1} , 3168 cm^{-1} 'de gözlenen sinyaller N-H gerilmesine aittir. 2921 cm^{-1} , 2852 cm^{-1} 'deki sinyaller alifatik C-H gerilmelerini göstermektedir.



Şekil 4.7. 13 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu

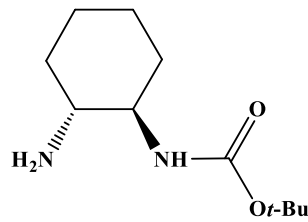
13 Maddesinin ^1H -NMR spektrumuna (Şekil 4.7) bakıldığında; 0,98-1,16 ppm ve 1,16-1,33 ppm arasında a etiketli CH_2 protonlarını gösteren dört proton içeren iki ayrı çoklu sinyal, 1,52 ppm'de d etiketli NH_2 protonlarını gösteren dört proton içeren tekli bir sinyal, 1,60-1,73 ppm ve 1,74-1,92 ppm arasında b etiketli CH_2 protonlarını gösteren dört proton içeren iki ayrı çoklu sinyal, 2,15-2,35 ppm arasında c etiketli CH protonlarını gösteren iki proton içeren çoklu bir sinyal tespit edilmektedir. Ayrıca, reaktant olan 12 maddesinde yer alan tartaratın metin protonları ve hidroksil gruplarını gösteren sinyallerin spektrum üzerinde görülmemesi, bu grubun ayrılarak serbest amin yapısına dönüştüğünü ve 13 maddesinin elde edildiğini göstermektedir.



Şekil 4.8. 13 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu

13 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 4.8) ele alındığında; 25,4 ppm’de a etiketli karbon atomlarına ait sinyal, 35,4 ppm’de b etiketli karbon atomlarına ait sinyal, 57,5 ppm’de c etiketli karbonlara ait sinyal tespit edilmektedir. Bununla birlikte, 12 maddesi üzerinde tartarat yapısını oluşturan metin karbonları ve karboksilat grubuna ait karbonil karbonlarının spektrum üzerinde olmaması 13 maddesinin elde edildiğini doğrulamaktadır. ATR-FTIR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumundan elde edilen bilgiler literatürdeki bulgularla kıyasladığında uyum içerisinde olduğu gözlemlendi (Zhu ve diğ., 2010; Eröksüz, 2012).

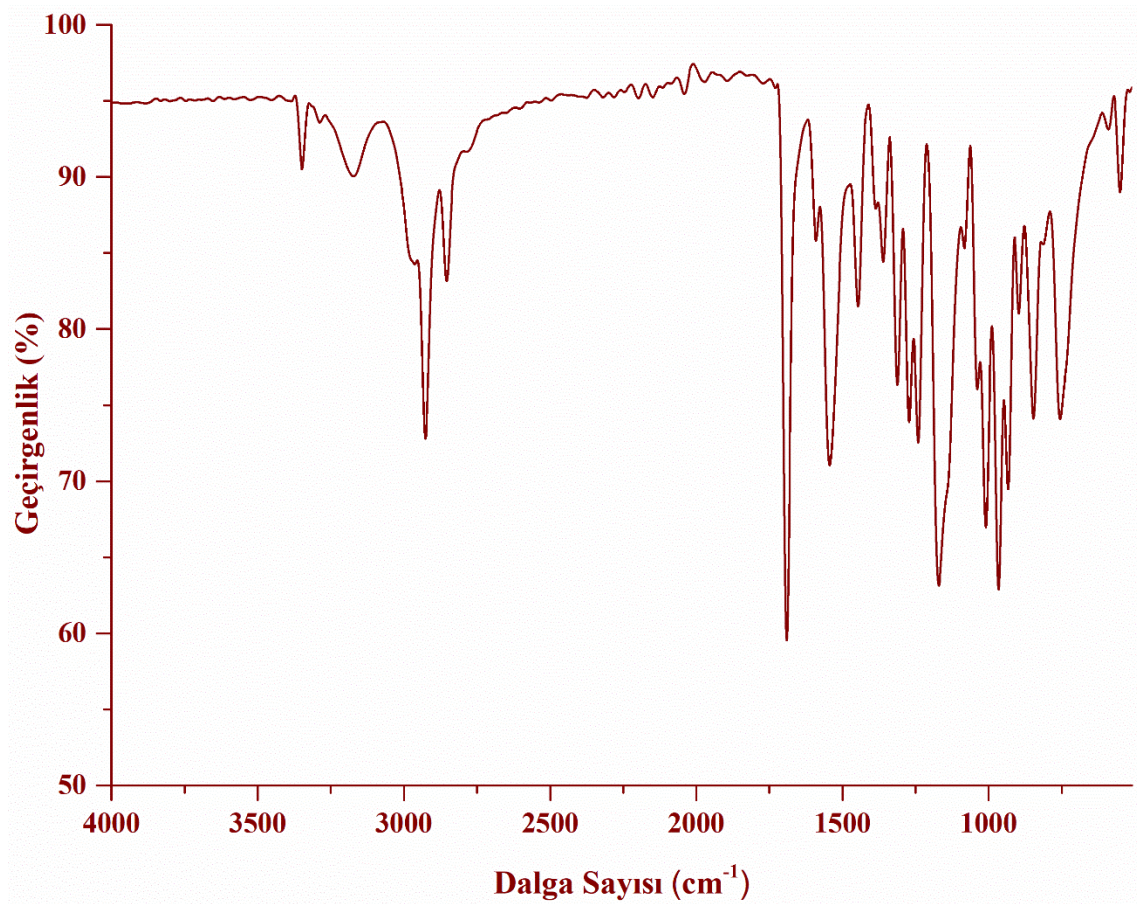
4.2.2. Tert-bütil (1R,2R)-2-aminosikloheksilkarbammat



(14)

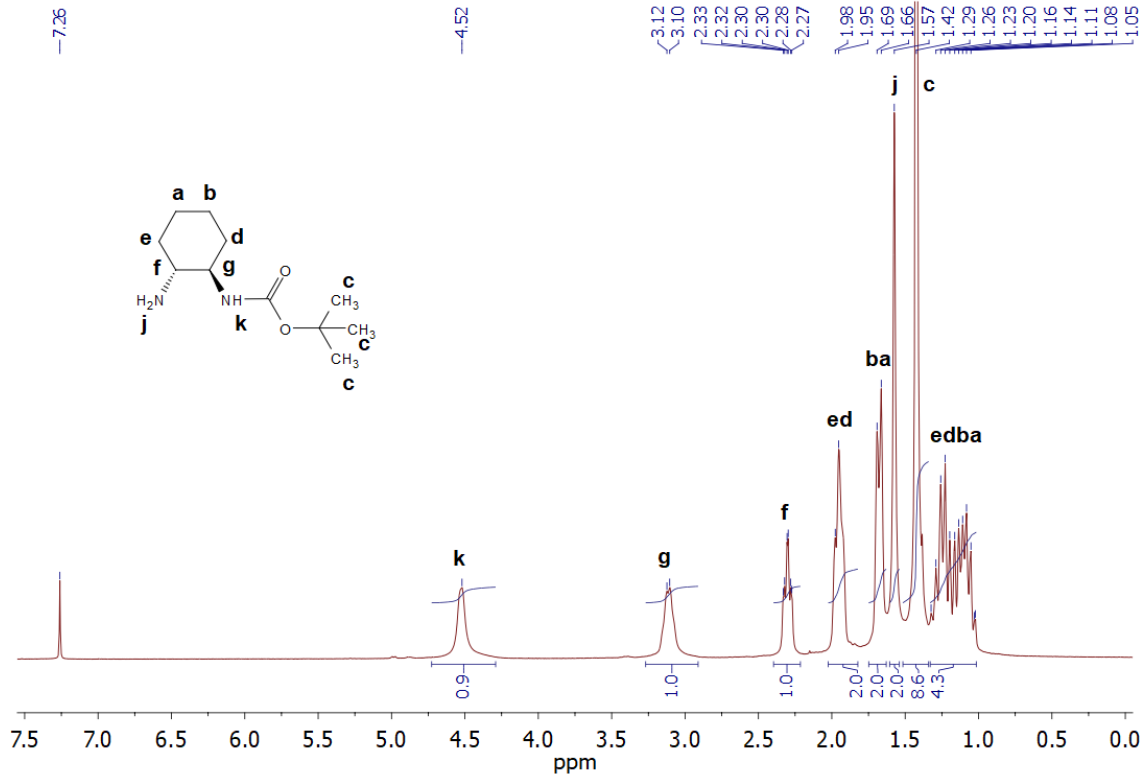
Şekil 4.9. 14 Maddesi

Susuz metanolde çözeltisi hazırlanan (1*R*,2*R*)-1,2-DACH (13) üzerine argon akışı altında sırasıyla metanol içerisindeki HCl çözeltisi ve Boc₂O eklenip 2 saat boyunca karıştırıldıktan sonra ortam bazikleştirilerek bir ucu serbest diğer ucu Boc-korumalı bir ürün olan *tert*-bütil (1*R*,2*R*)-2-aminosikloheksilkarbamat (14) sentezlendi (Şekil 4.9) (Eröksüz ve diğ., 2017; Lee ve diğ., 2007; Servin ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023). 14 Maddesinin karakterizasyonu için ATR-FTIR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR tekniklerinden faydalanıldı. 14 Maddesinin yapı analizi ile ilgili sonuçlar aşağıda detaylı bir şekilde sunulmaktadır.



Şekil 4.10. 14 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu

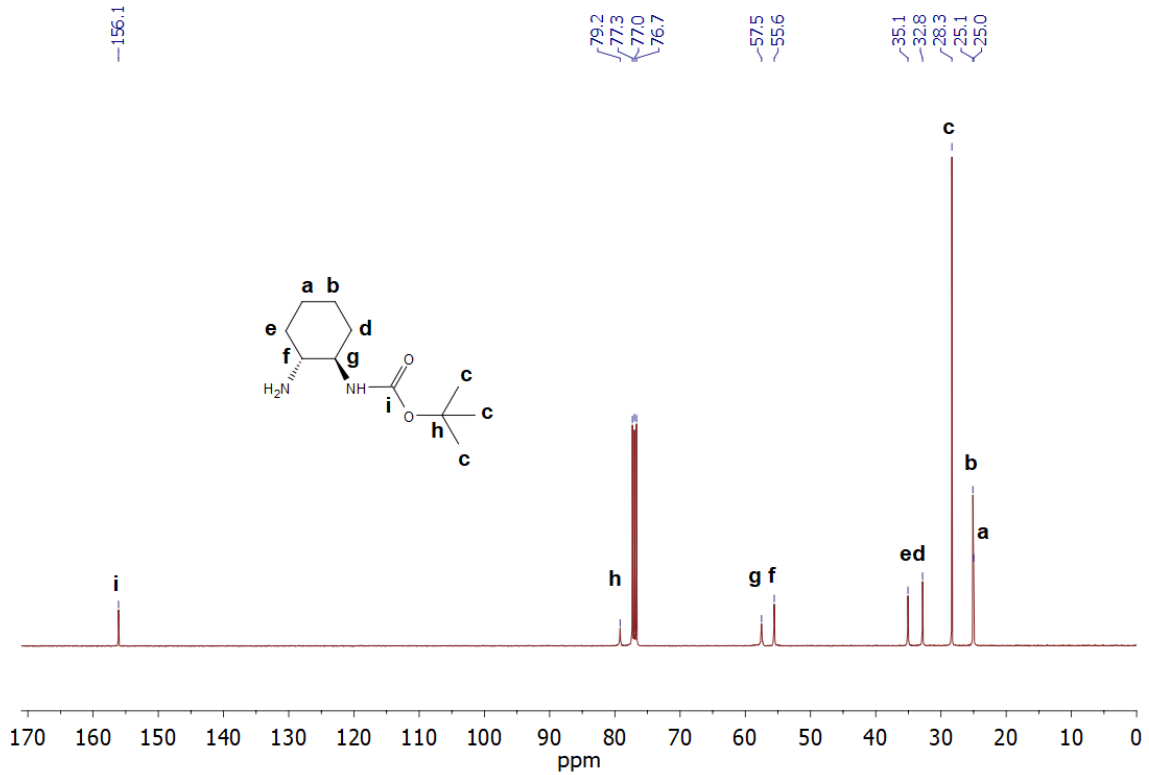
14 Maddesinin ATR-FTIR spektrumuna (Şekil 4.10) bakıldığında 3348, 3288, 3172 cm⁻¹'de gözlenen sinyaller N-H gerilmesine, 2963, 2927, 2854 cm⁻¹'deki sinyaller ise alifatik C-H gerilmelerine ait olduğu değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, reaktant olan 13 maddesinde gözlenmeyen 1691 cm⁻¹'deki keskin sinyal, 1. amit bandının karbonil (C=O) gerilmesini belirterek karbamat yapısının meydana geldiğini ve 14 maddesinin başarı ile sentezlendiğini göstermektedir.



Şekil 4.11. 14 Maddesinin ¹H-NMR spektrumu

14 Maddesinin ¹H-NMR spektrumuna (Şekil 4.11) bakıldığında; 1,02-1,33 ppm arasında a, b, d ve e etiketli CH₂ protonlarından her birinden birer tane olmak üzere toplamda dört proton içeren çoklu sinyal, 1,42 ppm'de c etiketli CH₃ protonlarını gösteren dokuz proton içeren tekli bir sinyal, 1,57 ppm'de j etiketli NH₂ protonlarını gösteren iki proton içeren tekli bir sinyal, 1,68 ppm'de a ve b etiketli CH₂ protonlarını gösteren birer proton olmak üzere toplamda iki proton içeren ikili bir sinyal, 1,96 ppm'de d ve e etiketli CH₂ protonlarını gösteren birer proton olmak üzere iki proton içeren bozulmuş üçlü bir sinyal, 2,30 ppm'de f etiketli CH protonunu gösteren tek proton içeren üçlünün ikilisi bir sinyal, 3,11 ppm'de g etiketli CH protonunu gösteren tek proton içeren yayvan ikili bir sinyal, 4,52 ppm'de k etiketli NH protonunu gösteren tek proton içeren yayvan bir sinyal tespit edilmektedir. Ayrıca, 13 numaralı reaktantın simetrik bir yapıda olması sebebiyle NH₂, NH₂ ve CH, CH protonlarını gösteren sinyaller sırasıyla 1,52 ppm ve 2,15-2,35 ppm arasında birlikte gözlenirken spektrumda bu protonlara ait sinyallerin hem ayrı ayrı hem de g ve k etiketli protonların sırasıyla 3,11 ppm ve 4,52 ppm'de daha aşağı alanda rezonansa geldiği görülmektedir. Bu durum, yapıdaki k etiketli amin grubunun Boc₂O maddesindeki ester grubu ile bir araya gelerek daha elektronegatif bir grup olan karbamat

yapısının oluştuğunu aynı zamanda da sadece bir serbest amin grubu üzerine bir koruma grubunun yerleştirildiğini bildirmektedir. Bununla birlikte, hem amin yapısının altında kalan alanın bir proton içermesi hem de Boc₂O maddesinden gelen *t*-bütil grubuna ait protonların toplamda dokuz proton bulundurması mono Boc-korunmalı 14 maddesinin sentezinin gerçekleştirildiğini doğrulamaktadır. ¹H-NMR spektrumundan elde edilen verilerin literatürde yer alan bilgilerle uyum içerisinde olduğu görüldü (Eröksüz ve diğ., 2017).

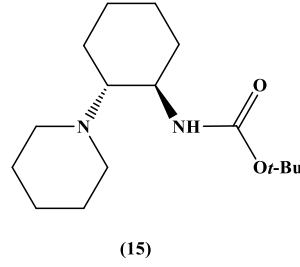


Şekil 4.12. 14 Maddesinin ¹³C-NMR spektrumu

14 Maddesinin ¹³C-NMR spektrumu (Şekil 4.12) değerlendirildiğinde; 25,0 ppm’de a etiketli karbon’a ait sinyal, 25,1 ppm’de görülen b etiketli karbon’a ait sinyal, 28,3 ppm’de c etiketli karbonlara ait sinyal, 32,8 ppm’de görülen d etiketli karbon’a ait sinyal, 35,1 ppm’de e etiketli karbon’a ait sinyal, 55,6 ppm’de görülen f etiketli karbon’a ait sinyal, 57,5 ppm’de g etiketli karbon’a ait sinyal, 79,2 ppm’de görülen h etiketli karbon’a ait sinyal, 156,1 ppm’de i etiketli karbon’a ait sinyal tespit edilmektedir. Bununla birlikte, reaktant olan 13 maddesinden farklı olarak spektrum üzerinde her bir karbon atomuna ait sinyalin ayrı ayrı görülmesi simetrinin yok olduğunu göstermektedir. Başka bir deyişle, bileşik üzerinde karbamat grubunun meydana geldiğini dolayısıyla koruma grubunun

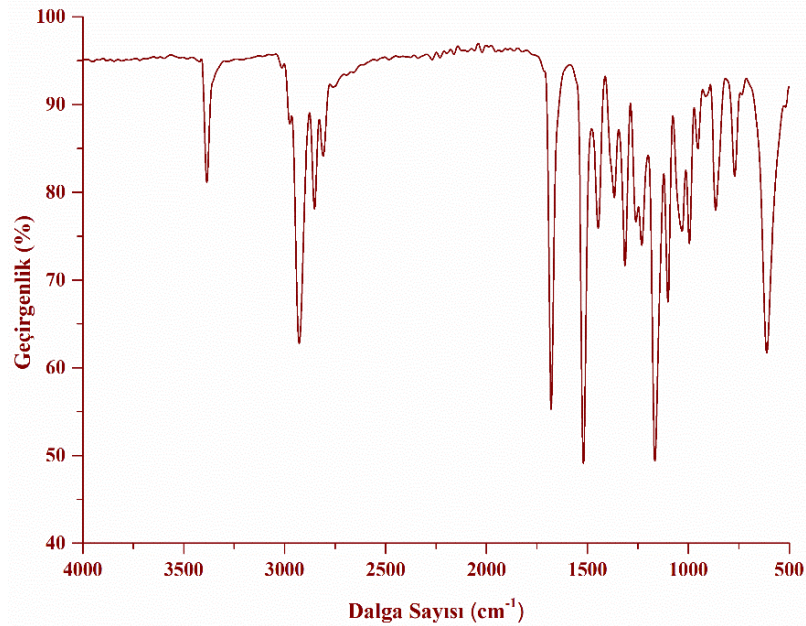
takıldığını göstererek 14 maddesinin sentezinin gerçekleştirildiğini kanıtlamaktadır. ^{13}C -NMR spektrumundan elde edilen bilgiler literatürdeki bulgularla kıyaslandığında uyum içerisinde olduğu gözlemlendi (Eröksüz ve diğ., 2017; Servin ve diğ., 2017).

4.2.3. *Tert*-bütil *N*-((1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbamat



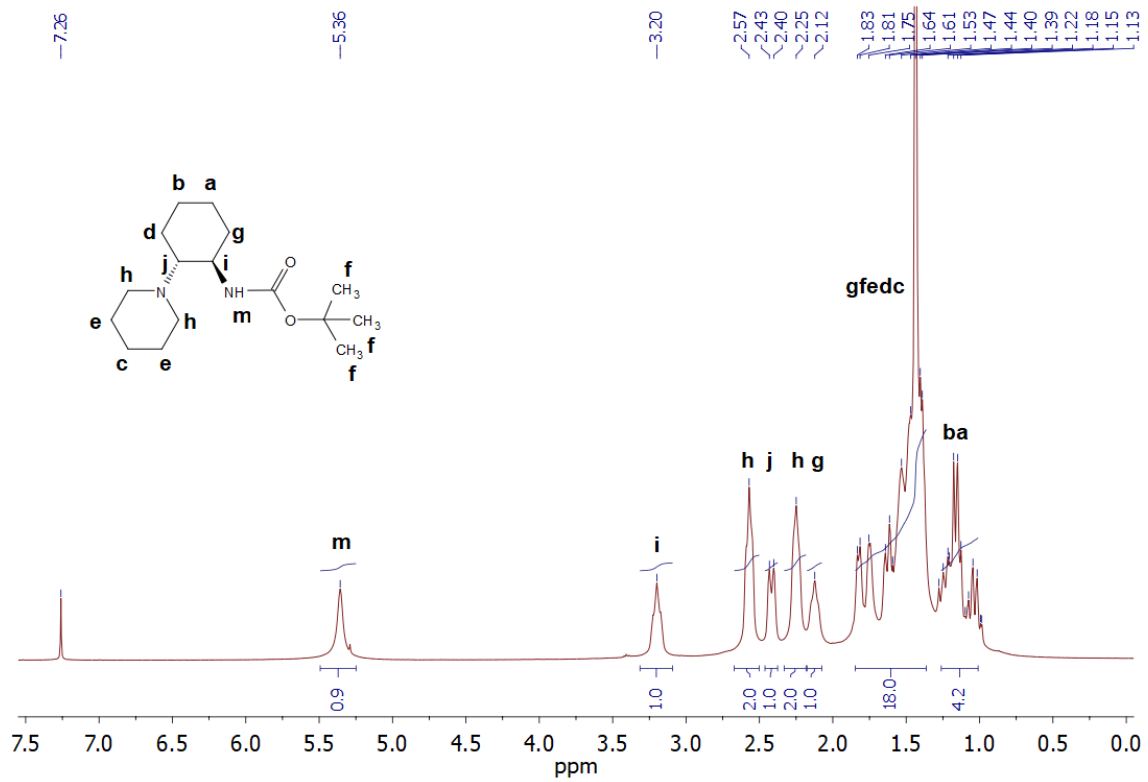
Şekil 4.13. 15 Maddesi

Tert-bütil (1*R*,2*R*)-2-aminosikloheksilkarbamat'ın (14) asetonitril içerisindeki çözeltisi ve susuz K_2CO_3 üzerine 1,5-dibromopentan eklenmesinin ardından argon gazı altında 24 saat süresince gerçekleştirilen reflaks sonucunda mono Boc-korumalı ürünün bir diğer serbest amin ucunun tersiyer amin yapısına dönüştürülerek hazırlanmış piperidin halkalı bir ürün olan *tert*-bütil *N*-((1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbamat (15) sentezlendi (Şekil 4.13) (Eröksüz ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023). 15 Maddesinin karakterizasyonu için ATR-FTIR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR tekniklerinden faydalanıldı. İlgili maddenin yapı analizi ile ilgili sonuçlar aşağıda detaylı bir şekilde sunulmaktadır.



Şekil 4.14. 15 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu

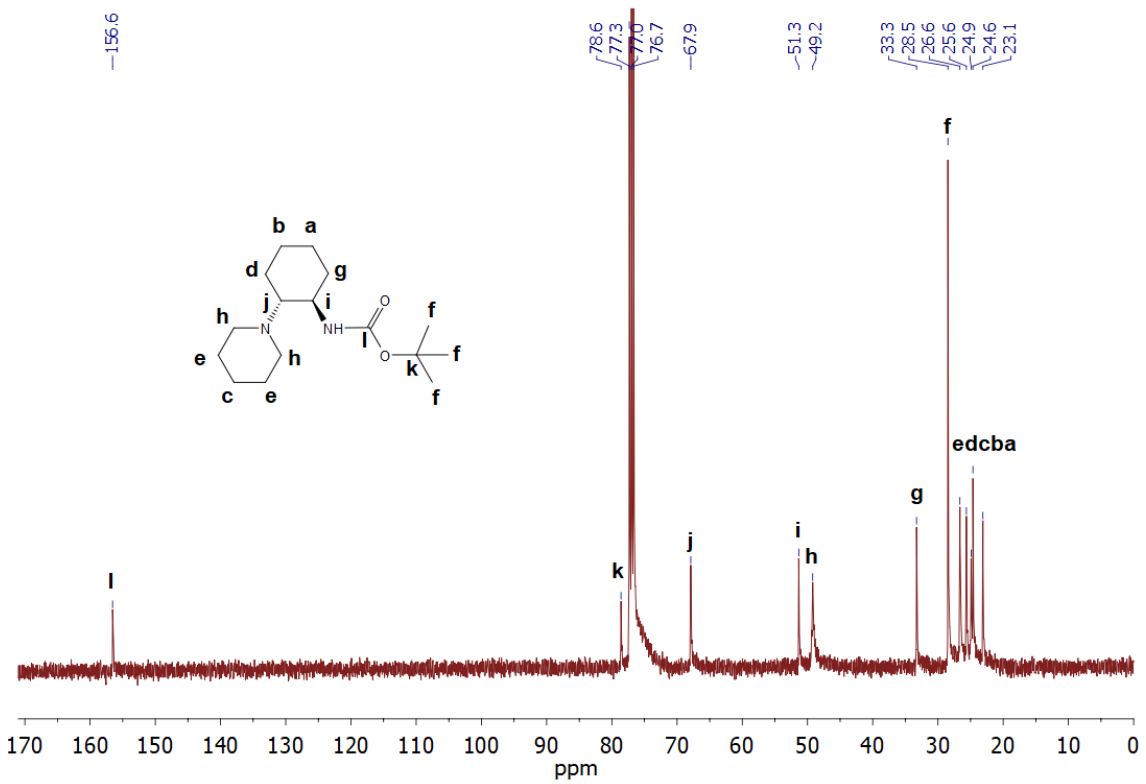
15 Maddesinin ATR-FTIR spektrumuna (Şekil 4.14) bakıldığında 3385 cm^{-1} 'de gözlenen sinyal N-H gerilmesine, 2976 , 2928 , 2853 , 2809 cm^{-1} 'deki sinyaller ise alifatik C-H gerilmelerine aittir. 1679 cm^{-1} 'deki sinyal karbamat grubunun karbonil (C=O) gerilmesini temsil etmektedir. Bununla birlikte, 14 numaralı reaktantta 3348 , 3288 , 3172 cm^{-1} 'de gözlenen NH_2 ve NH gruplarını gösteren sinyallerin spektrum üzerinde sadece sekonder amin yapısının varlığını belirten keskin şiddetteki bir sinyal olarak 3385 cm^{-1} 'e kayması sonucu primer amininin kaybolarak tersiyer amin yapısına dönüştüğünü ve 15 maddesinin sentezinin başarı ile gerçekleştiğini göstermektedir.



Şekil 4.15. 15 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu

15 Maddesinin ^1H -NMR spektrumuna (Şekil 4.15) bakıldığında; $1,01$ - $1,26\text{ ppm}$ arasında a ve b etiketli CH_2 protonlarını gösteren dört proton içeren çoklu sinyal, $1,36$ - $1,85\text{ ppm}$ 'de c, d, e etiketli CH_2 , f etiketli CH_3 ve g etiketli CH_2 protonlarından birine ait toplamda on sekiz proton içeren çoklu sinyal, $2,12\text{ ppm}$ 'de g etiketli CH_2 protonlarından bir diğerine ait tek proton içeren yayvan üçlü bir sinyal, $2,25\text{ ppm}$ 'de h etiketli CH_2 protonlarını gösteren iki proton içeren yayvan üçlü bir sinyal, $2,42\text{ ppm}$ 'de j etiketli CH protonunu gösteren bir proton içeren ikili bir sinyal, $2,57\text{ ppm}$ 'de h etiketli CH_2 protonlarını gösteren iki proton içeren yayvan üçlü bir sinyal, $3,20\text{ ppm}$ 'de i etiketli CH protonunu gösteren tek

proton içeren yayvan üçlü bir sinyal, 5,36 ppm’de m etiketli NH protonunu gösteren tek proton içeren yayvan sinyal tespit edilmektedir. Ayrıca, 14 maddesinde 1,57 ppm’de görülen NH₂ sinyalinin spektrum üzerinde kaybolması ve 2,30 ppm’deki üçlünün ikilisi şeklinde yarıma gösteren -NH₂’nin komşusu CH sinyalinin ise burada ikiye yarılarak 2,42 ppm’de elde edilmesi azot atomuna bağlı iki protonun yok olduğunu dolayısıyla piperidin halkasının meydana geldiğini göstererek 15 maddesinin sentezlendiğini doğrulamaktadır. ¹H-NMR spektrumundan elde edilen verilerin literatürde yer alan bilgilerle uyum içerisinde olduğu görüldü (Eröksüz ve diğ., 2017).

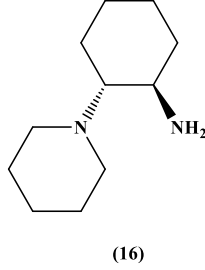


Şekil 4.16. 15 Maddesinin ¹³C-NMR spektrumu

15 Maddesinin ¹³C-NMR spektrumu (Şekil 4.16) değerlendirildiğinde; 23,1 ppm’de a etiketli karbon’a ait sinyal, 24,6 ppm’de b etiketli karbon’a ait sinyal, 24,9 ppm’de c etiketli karbon’a ait sinyal, 25,6 ppm’de d etiketli karbon’a ait sinyal, 26,6 ppm’de e etiketli karbonlara ait sinyal, 28,5 ppm’de f etiketli karbonlara ait sinyal, 33,3 ppm’de g etiketli karbon’a ait sinyal, 49,2 ppm’de h etiketli karbonlara ait sinyal, 51,3 ppm’de i etiketli karbon’a ait sinyal, 67,9 ppm’de j etiketli karbon’a ait sinyal, 78,6 ppm’de k etiketli karbon’a ait sinyal, 156,6 ppm’de l etiketli karbon’a ait sinyal tespit edilmektedir.

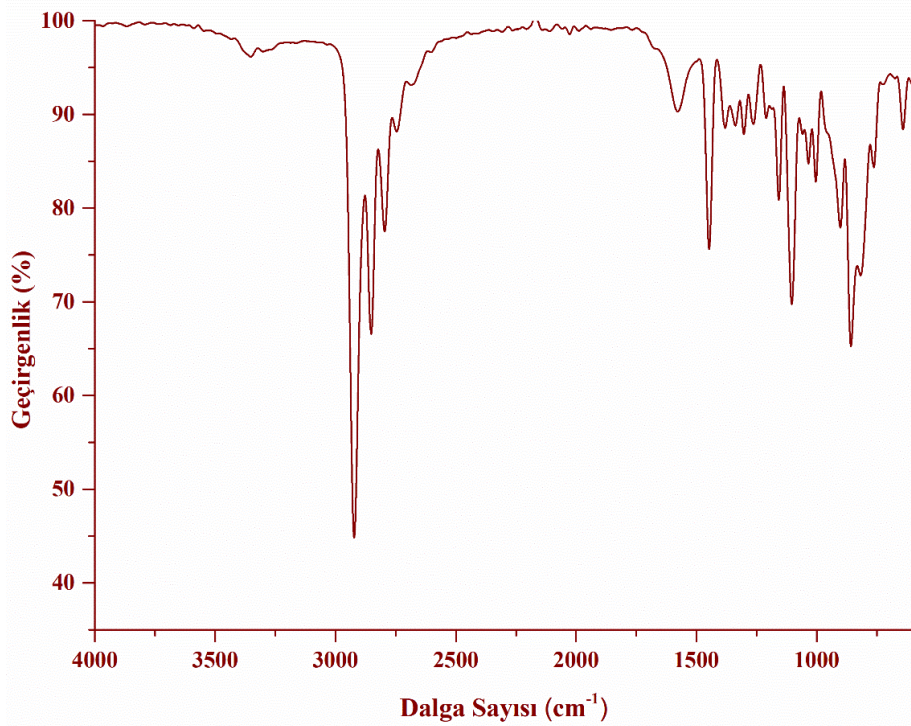
^{13}C -NMR spektrumundan elde edilen bilgilerin literatürdeki bulgularla kıyasladığında uyum içerisinde olduğu gözlemlendi (Eröksüz ve diğ., 2017).

4.2.4. (1*R*,2*R*)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksanamin



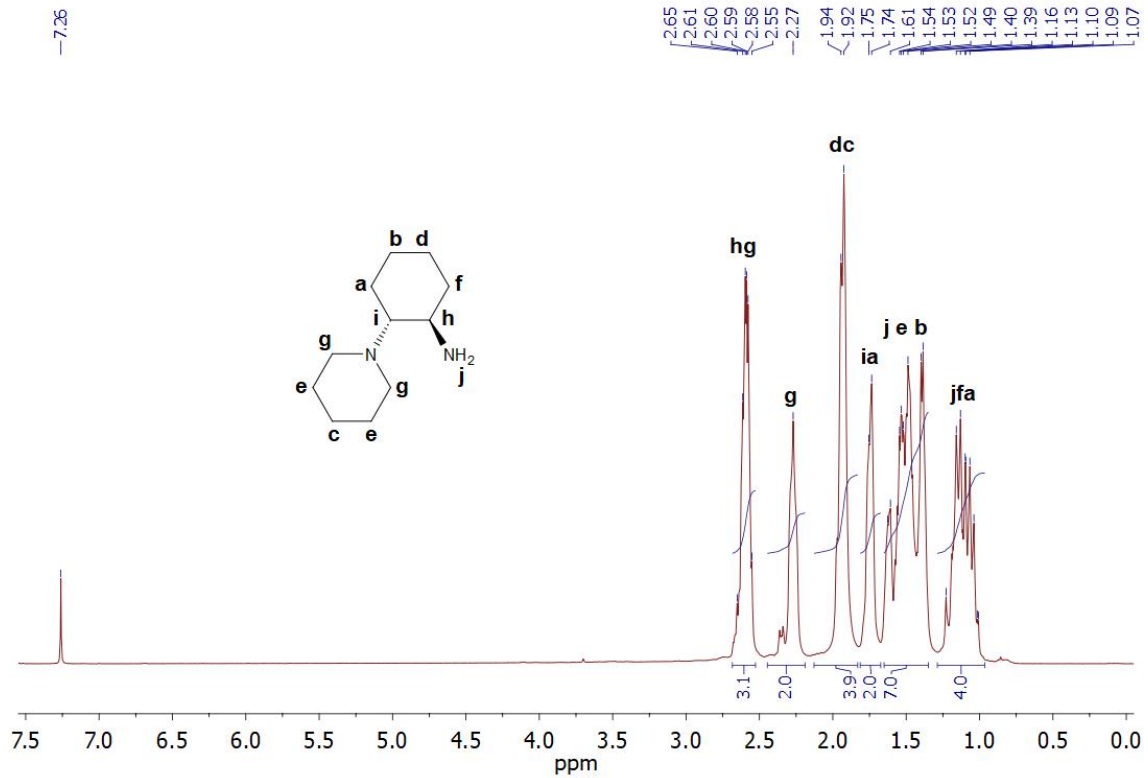
Şekil 4.17. 16 Maddesi

Tert-bütil *N*-((1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbamat'ın (15) diklorometan içerisindeki çözeltisi üzerine aşırı miktarda (13,13 kat) trifloroasetik asit eklenerek oda sıcaklığında 4 saat boyunca karıştırılması sonucunda Boc-korunmalı amin ucu serbest amine dönüştürülerek (1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksanamin (16) sentezlendi (Şekil 4.17) (Baran ve diğ., 2013; Eröksüz ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023). 16 Maddesinin karakterizasyonu için ATR-FTIR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR tekniklerinden faydalanıldı. İlgili maddenin yapı analizi ile ilgili sonuçlar aşağıda detaylıca sunulmaktadır.



Şekil 4.18. 16 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu

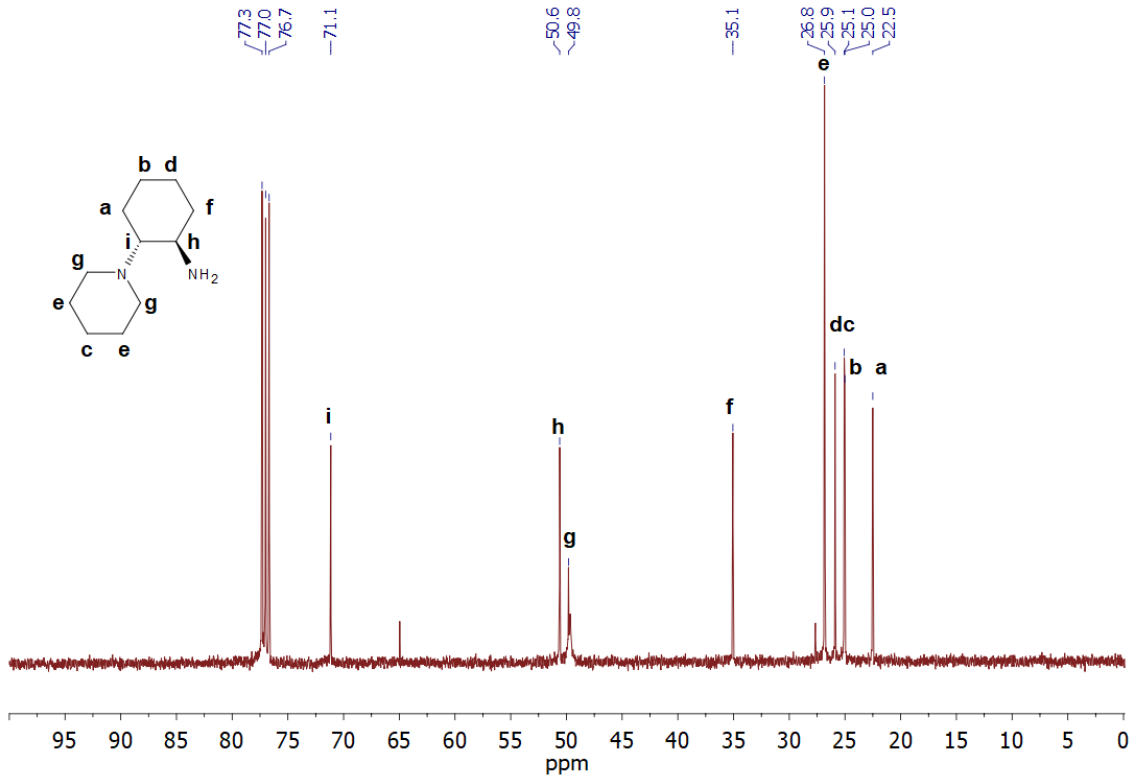
16 Maddesinin ATR-FTIR spektrumuna (Şekil 4.18) bakıldığında 3353 cm^{-1} , 3302 cm^{-1} 'de gözlenen sinyal N-H gerilmesine, 2923 cm^{-1} , 2852 cm^{-1} , 2796 cm^{-1} , 2746 cm^{-1} 'deki sinyaller ise alifatik C-H gerilmelerine ait olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, 15 numaralı reaktantta 3385 cm^{-1} 'de gözlenen NH gerilmesine ait tek sinyal spektrum üzerinde primer amin grubunun varlığını belirten iki ayrı sinyal olarak 3353 cm^{-1} ve 3302 cm^{-1} 'e kaymıştır. Ayrıca, 1679 cm^{-1} 'deki karbamat grubunun karbonil (C=O) gerilmesine ait olan sinyal ise kaybolmuştur. Bu durum, 15 maddesi üzerinden Boc-koruma grubunun uzaklaştırılarak 16 maddesinin sentezinin başarı ile gerçekleştiğini göstermektedir.



Şekil 4.19. 16 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu

16 Maddesinin ^1H -NMR spektrumuna (Şekil 4.19) bakıldığında; 0,96-1,29 ppm arasında f etiketli CH_2 , a ve j etiketli birer tane CH_2 ve NH_2 protonlarını gösteren toplamda dört proton içeren çoklu sinyal, 1,35-1,65 ppm arasında b, e etiketli CH_2 ve j etiketli diğer bir NH_2 protonunu gösteren yedi proton içeren çoklu sinyal, 1,67-1,81 ppm arasında a etiketli bir diğer CH_2 protonu ve i etiketli CH protonunu gösteren iki proton içeren çoklu sinyal, 1,93 ppm'de c ve d etiketli CH_2 protonlarını gösteren dört proton içeren ikili bir sinyal, 2,27 ppm'de g etiketli CH_2 protonlarını gösteren iki proton içeren yayvan üçlü bir sinyal,

2,53-2,68 ppm arasında g ve h etiketli CH₂, CH protonlarını gösteren üç proton içeren çoklu bir sinyal tespit edilmektedir. Ayrıca, reaktant olan 15 maddesindeki 1,36-1,85 ppm arasındaki *t*-bütil protonlarını gösteren sinyalin spektrumda görülmemesi ve 5,36 ppm'deki karbamat yapısını temsil eden tek protonluk NH sinyalinin, spektrum üzerinde 0,96-1,29 ppm ve 1,35-1,65 ppm arasında birer proton içererek ayrı ayrı daha yukarı alanda rezonansa gelmesi, bu grubun ayrılarak serbest amin yapısına dönüştüğünü ve sentezin gerçekleştirildiğini doğrulamaktadır. ¹H-NMR spektrumundan elde edilen verilerin literatürde yer alan bilgilerle uyum içerisinde olduğu görüldü (Baran ve diğ., 2013; Eröksüz ve diğ., 2017).

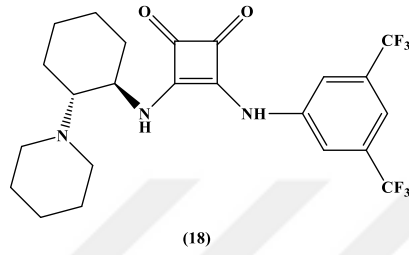


Şekil 4.20. 16 Maddesinin ¹³C-NMR spektrumu

16 Maddesinin ¹³C-NMR spektrumuna (Şekil 4.20) bakıldığında; 22,5 ppm'de a etiketli karbon'a ait sinyal, 25,0 ppm'de b etiketli karbon'a ait sinyal, 25,1 ppm'de c etiketli karbon'a ait sinyal, 25,9 ppm'de d etiketli karbon'a ait sinyal, 26,8 ppm'de e etiketli karbonlara ait sinyal, 35,1 ppm'de f etiketli karbon'a ait sinyal, 49,8 ppm'de g etiketli karbonlara ait sinyal, 50,6 ppm'de h etiketli karbon'a ait sinyal, 71,1 ppm'de i etiketli karbon'a ait sinyal tespit edilmektedir. Bununla birlikte, 15 maddesi üzerinde Boc yapısını oluşturan *t*-bütil grubu için 28,5 ppm ve 78,6 ppm'deki karbon atomları ve 156,6

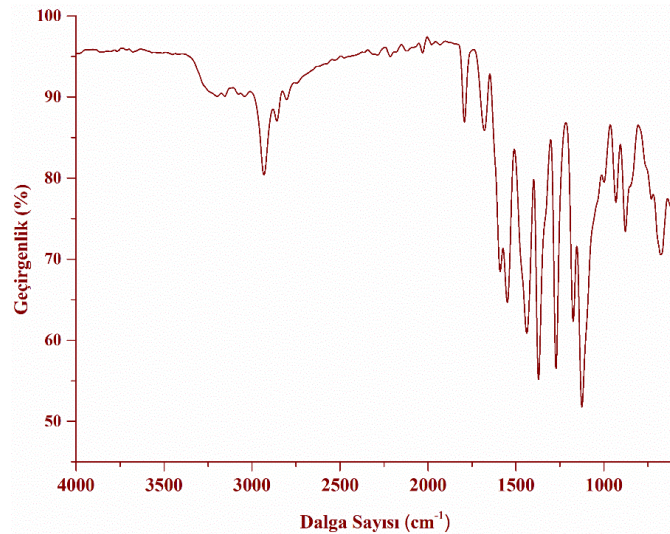
ppm'deki karbamat karboniline ait sinyallerin kaybolması 16 maddesinin sentezinin gerçekleştiğini kanıtlamaktadır. ^{13}C -NMR spektrumundan elde edilen bilgilerin literatürdeki bulgularla kıyasladığında uyum içerisinde olduğu gözlemlendi (Baran ve diğ., 2013; Eröksüz ve diğ., 2017).

4.2.5. 3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-(((1R,2R)-2-(piperidin-1-il)siklohekzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion



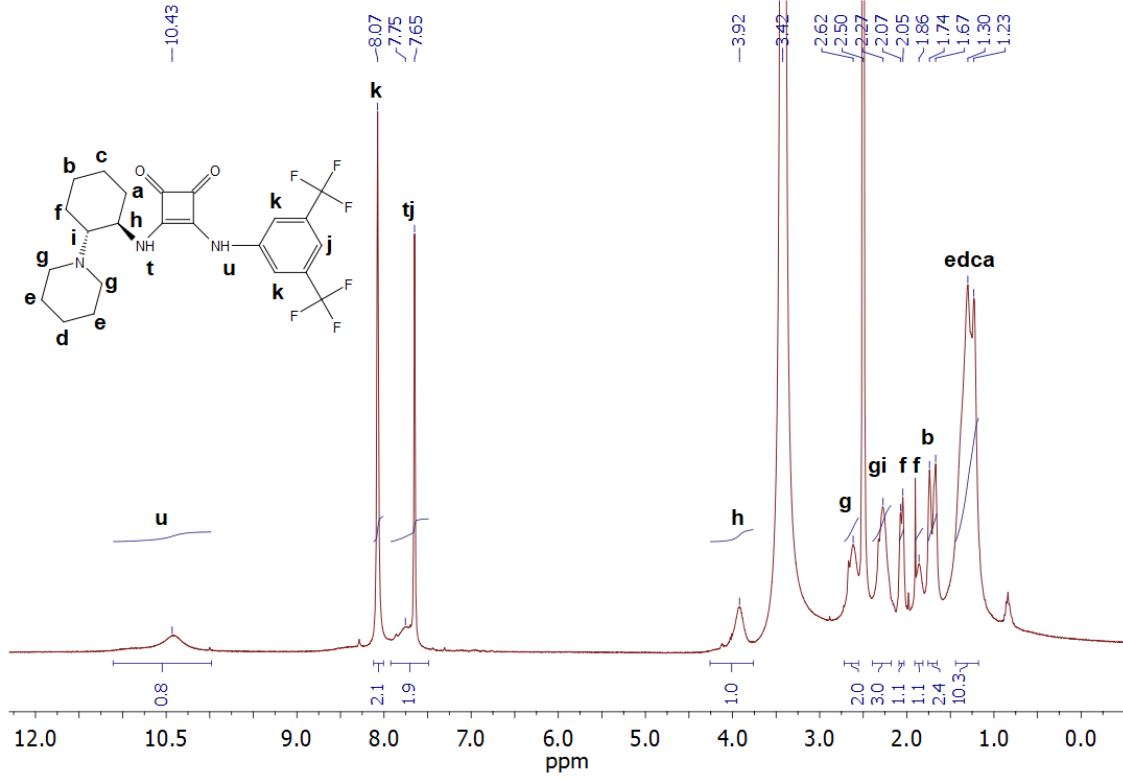
Şekil 4.21. 18 Maddesi

Diklorometan içerisindeki 3-((3,5-bis(triflorometil)fenil)amino)-4-metoksisiklobüt-3-en-1,2-dion (8) ve (1R,2R)-2-(piperidin-1-il)sikloheksanamin (16) argon atmosferi altında oda sıcaklığında 26 saat boyunca karıştırılarak 3-((3,5-bis(triflorometil)fenil)amino)-4-(((1R,2R)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (18) katalizörü sentezlendi (Şekil 4.21) (Konishi ve diğ., 2010; Eröksüz, 2012; Eröksüz ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023). 18 Maddesinin karakterizasyonu için ATR-FTIR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR tekniklerinden faydalandı. İlgili ürünün yapı analizi ile ilgili sonuçlar aşağıda detaylıca sunulmaktadır.



Şekil 4.22. 18 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu

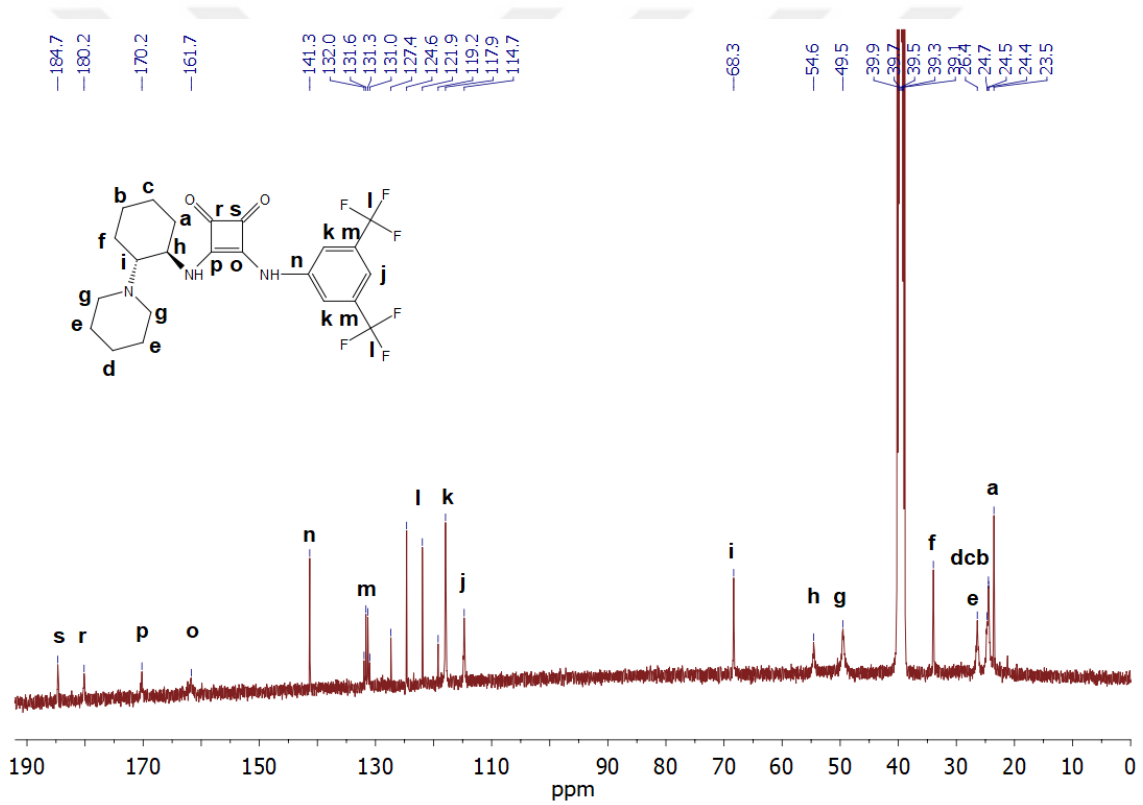
18 Maddesinin ATR-FTIR spektrumuna (Şekil 4.22) bakıldığında 3200 ve 3155 cm^{-1} 'de gözlenen sinyaller N-H gerilmesine aittir. 3077 cm^{-1} , 3043 cm^{-1} , 2932 cm^{-1} , 2859 cm^{-1} , 2803 cm^{-1} 'de gözlenen sinyaller C-H gerilmelerini, 1792 cm^{-1} 'deki sinyal ise C=O gerilmesini göstermektedir.



Şekil 4.23. 18 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu

18 Maddesinin ^1H -NMR spektrumuna (Şekil 4.23) bakıldığında; 1,18-1,44 ppm arasında a, c, d, e etiketli CH_2 protonlarını gösteren on protonluk alan veren çoklu bir sinyal, 1,70 ppm'de b etiketli CH_2 protonlarını gösteren ikili bir sinyal, 1,86 ppm'de f etiketli CH_2 protonlarından birine ait yayvan bir sinyal, 2,06 ppm'de f etiketli CH_2 protonlarından diğerine ait ikili bir sinyal, 2,27 ppm'de i ve g etiketli CH ve CH_2 protonlarını gösteren üç proton veren yayvan bir sinyal, 2,62 ppm'de g etiketli CH_2 protonlarını gösteren yayvan bir sinyal, 3,92 ppm'de h etiketli CH protonunu gösteren yayvan bir sinyal, 7,65 ppm'de j etiketli aromatik halka üzerinde yer alan CH protonunu gösteren tekli bir sinyal, 7,75 ppm'de t etiketli NH protonunu gösteren yayvan bir sinyal, 8,07 ppm'de k etiketli CH protonlarını gösteren iki proton içeren tekli bir sinyal, 10,43 ppm'de u etiketli NH protonunu gösteren yayvan bir sinyal tespit edilmektedir. Bununla birlikte, reaktant olan 16 maddesinde NH_2 için 0,96-1,29 ppm ve 1,35-1,65 ppm ve CH için 2,53-2,68 ppm'de

elde edilen sinyallerin burada sırasıyla 7,75 ppm (t sinyali) ve 3,92 ppm'de (h sinyali) kimyasal kaymaya uğradığı gözlenmiştir. Ek olarak, bir diğer reaktant olan 8 maddesinde yer alan 11,20 ppm'deki sekonder NH sinyalinin ise 10,43 ppm'ye (u sinyali) kaydığı ve 4,40 ppm'deki metoksi grubuna ait olan sinyalin kaybolduğu görülmüştür. Bu durum, metoksi grubunun ayrılması ile birlikte 16 numaralı reaktanttaki primer amin yapısının üründe sekonder amin yapısına dönüştüğünü bir başka deyişle kiral iskeletonun bir ucunda (*R* konfigürasyonunda) var olan tersiyer amin ile birlikte diğer ucunda (*R* konfigürasyonunda) ise skuaramit yapısının meydana geldiğini göstererek sonuç olarak çift fonksiyonlu bir organokatalizör olan 18 maddesinin sentezinin gerçekleştirildiğini belirtmektedir.



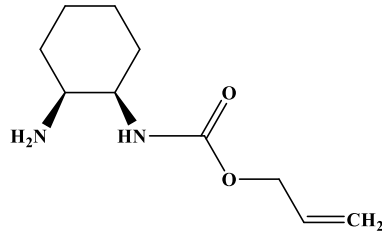
Şekil 4.24. 18 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu

18 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumuna (Şekil 4.24) bakıldığında; 23,5 ppm'de a etiketli karbon'a ait sinyal, 24,4 ppm'de b etiketli karbon'a ait sinyal, 24,5 ppm'de c etiketli karbon'a ait sinyal, 24,7 ppm'de d etiketli karbon'a ait sinyal, 26,4 ppm'de e etiketli karbonlara ait sinyal, 34,0 ppm'de f etiketli karbon'a ait sinyal, 49,5 ppm'de g etiketli karbonlara ait sinyal, 54,6 ppm'de h etiketli karbon'a ait sinyal, 68,3 ppm'de i etiketli karbon'a ait sinyal, 114,7 ppm'de j etiketli karbon'a ait sinyal, 117,9 ppm'de k etiketli

karbonlara ait sinyal, 123,3 ppm'de l etiketli karbonlara ait dörtlü sinyal, 131,5 ppm'de m etiketli etiketli karbonlara ait dörtlü sinyal, 141,3 ppm'de n etiketli karbon'a ait sinyal, 161,7 ppm'de o etiketli karbon'a ait sinyal, 170,2 ppm'de p etiketli karbon'a ait sinyal, 180,2 ppm'de r etiketli karbon'a ait sinyal, 184,7 ppm'de s etiketli karbon'a ait sinyal tespit edilmektedir. Bununla birlikte, 16 numaralı reaktantta primer aminin bağlı olduğu CH karbonu 50,6 ppm'de sinyal verirken 18 maddesi için bu değerin 54,6 ppm'de (h sinyali) rezonansa geldiği gözlenmiştir. Bu durum, metin karbonu üzerine farklı sübstitüentlerin etki ettiğini göstererek, siklobütendion yapısı üzerinde bulunan ve CH karbonuna β pozisyonundaki alken grubu, γ pozisyonundaki karbonil grubunun β ve γ etkilerinin sonucudur. Ayrıca, diğer reaktant 8 maddesinde ise metoksi grubuna komşu olan alken karbonunu gösteren sinyal 169,2 ppm'de ve karbonil sinyali 187,4 ppm'de elde edilirken bu değerler spektrum üzerinde sırasıyla 170,2 ppm (p sinyali) ve 180,2 ppm'ye (r sinyali) kaydığı görülmüştür. Bu durum, daha elektronegatif oksijen atomunun yapıdan ayrılarak skuaramit yapısının meydana geldiğini dolayısıyla 18 maddesinin sentezinin gerçekleştirildiğini doğrulamaktadır. Aynı zamanda yapıda flor atomlarının bulunmasından kaynaklı l etiketli CF_3 karbonları 123,3 ppm'de etkileşme sabiti $^1J_{\text{CF}} = 272,9$ Hz ve bu karbonlara komşu karbonlar olan m etiketli karbon atomları ile 131,5 ppm'de etkileşme sabiti $^2J_{\text{CF}} = 32,8$ Hz olacak şekilde dörde yarıldığı da belirlenmiştir.

4.3. Çift Fonksiyonlu Skuaramit 3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-(((1R,2S)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion Organokatalizörünün Sentez ve Karakterizasyonu

4.3.1. Allil ((1R,2S)-2-aminosikloheksil)karbamat

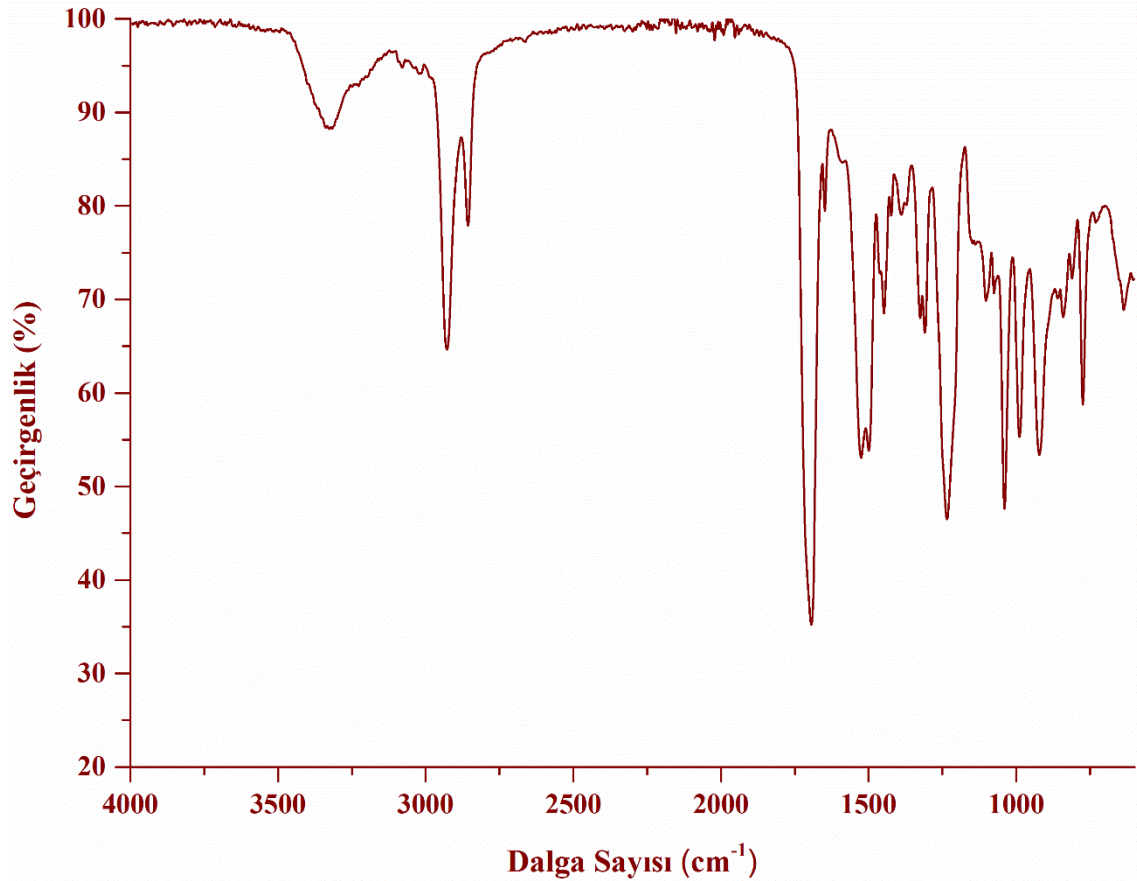


(22)

Şekil 4.25. 22 Maddesi

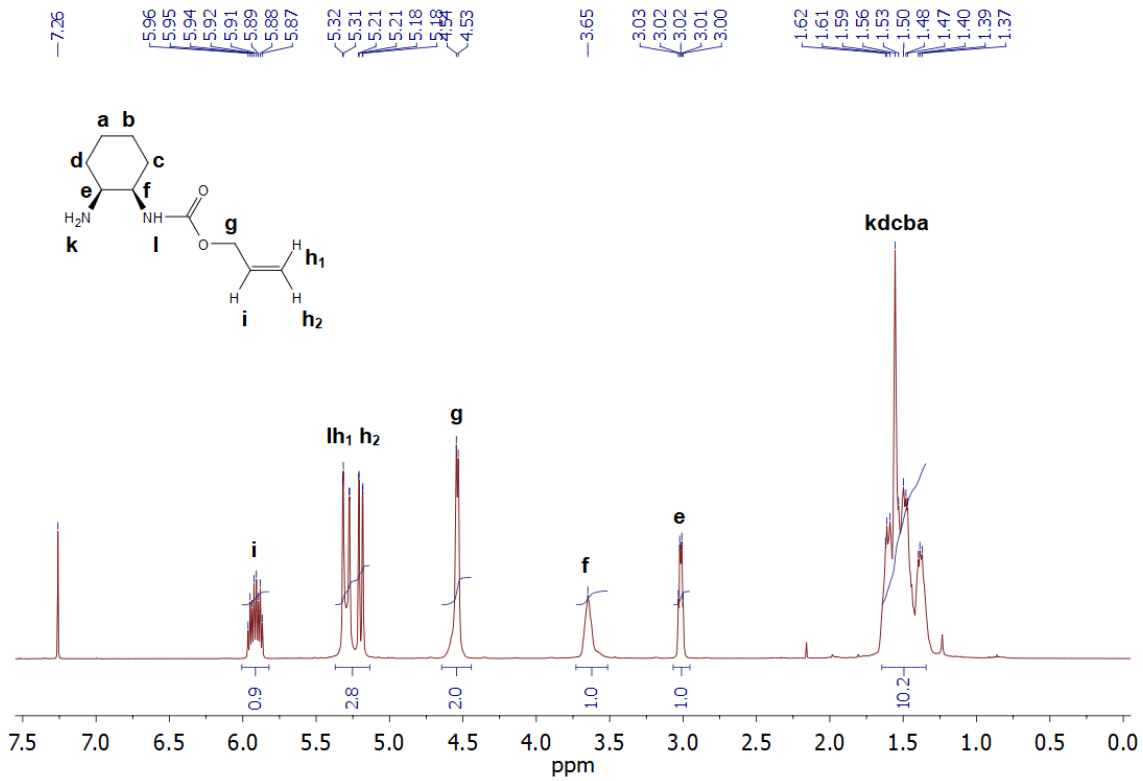
Cis-1,2-DACH'nin (21) desimetrisasyonu, CAL-B varlığında toluen içerisinde diallil karbonat ile oda sıcaklığında ve argon gazı altında gerçekleştirilerek mono allok-korumalı

bir ürün olan allil ((1*R*,2*S*)-2-aminosikloheksil)karbamat (22) sentezlendi (Şekil 4.25) (Berkessel ve diğ., 2010; Eröksüz ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023). 22 Maddesinin karakterizasyonu için ATR-FTIR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR tekniklerinden faydalanıldı. İlgili ürünün yapı analizi ile ilgili sonuçlar aşağıda detaylıca sunulmaktadır.



Şekil 4.26. 22 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu

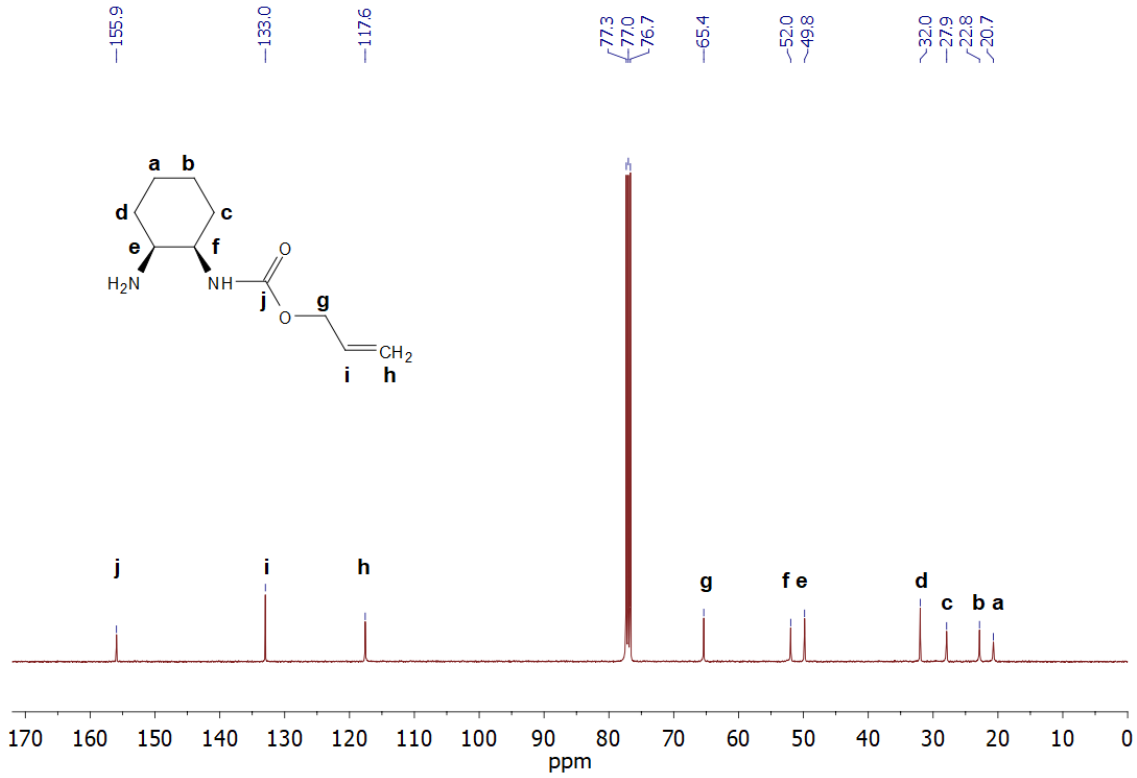
22 Maddesinin ATR-FTIR spektrumuna (Şekil 4.26) bakıldığında 3327 , 3228 cm^{-1} 'de gözlenen zayıf şiddetteki yayvan sinyal N-H gerilmesine aittir. 3112 , 3080 cm^{-1} 'deki sinyaller $=\text{CH}_2$ ve 3022 cm^{-1} 'deki sinyal ise $=\text{C-H}$ 'ye ait olan başka bir deyişle vinilik C-H gerilmeleridir. 2929 cm^{-1} , 2857 cm^{-1} 'deki sinyaller alifatik C-H gerilmelerinden kaynaklandığı değerlendirilmektedir. 1693 cm^{-1} 'deki keskin şiddetteki sinyal karbamat grubunun karbonil (C=O) gerilmesini belirtmektedir. 1648 cm^{-1} 'deki zayıf şiddetteki sinyal ise vinilik C=C gerilmelerine aittir. Spektrum üzerinde allok grubunun var olduğunu belirten sinyallerin gözlenmesi 22 maddesinin sentezlendiğini göstermektedir.



Şekil 4.27. 22 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu

22 Maddesinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna (Şekil 4.27) bakıldığında; 1,34-1,65 ppm arasında a, b, c, d ve k etiketli CH_2 ve NH_2 protonlarını gösteren on proton içeren çoklu bir sinyal, 2,95-3,07 ppm arasında e etiketli CH protonunu gösteren çoklu bir sinyal, 3,65 ppm'de f etiketli CH protonunu gösteren yayvan bir sinyal, 4,54 ppm'de g etiketli CH_2 protonlarını gösteren ikili bir sinyal, 5,14-5,23 ppm arasında CH_2 protonlarından *cis* yapıda olan h_2 etiketli protona ait ikilinin ikilisi olarak yarılmış bir sinyal, 5,23-5,37 ppm arasında *trans* yapıda olan h_1 etiketli bir diğer CH_2 protonu ve l etiketli NH protonlarını gösteren iki proton içeren ikilinin ikilisi şeklinde yarılmış bir sinyal, 5,82-6,01 ppm'de i etiketli CH protonunu gösteren çoklu bir sinyal tespit edilmektedir. Ayrıca, 21 numaralı reaktantın simetrik bir yapıda olması nedeniyle e ve f, k ve l etiketli CH, CH ve NH_2 , NH_2 protonların birlikte gelmesi beklenirken, 22 numaralı maddenin spektrumunda bu protonlara ait sinyallerin hem ayrı ayrı hem de f ve l etiketli protonların daha aşağı alanda rezonansa geldiği görülmektedir. Bu durum, yapıdaki l etiketli amin grubunun diallil karbonat maddesindeki ester grubu ile bir araya gelerek daha elektronegatif bir grup olan karbamat yapısının oluştuğunu aynı zamanda da sadece bir serbest amin grubu üzerine bir koruma grubunun yerleştirildiğini bildirmektedir. Bununla birlikte, hem amin

yapısının (l sinyali) altında kalan alanın bir proton içermesi hem de diallil karbonat'tan gelen allok grubuna ait proton alanlarının toplamda beş proton bulundurması mono allok-korumalı 22 maddesinin sentezinin gerçekleştirildiğini doğrulamaktadır.

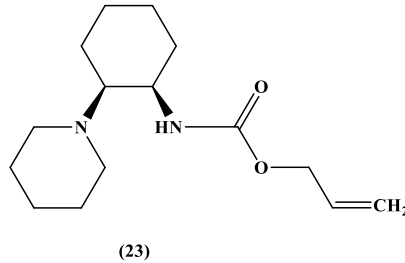


Şekil 4.28. 22 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu

22 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 4.28) değerlendirildiğinde; 20,7 ppm'de a etiketli karbon'a ait sinyal, 22,8 ppm'de b etiketli karbon'a ait sinyal, 27,9 ppm'de c etiketli karbon'a ait sinyal, 32,0 ppm'de d etiketli karbon'a ait sinyal, 49,8 ppm'de e etiketli karbon'a ait sinyal, 52,0 ppm'de f etiketli karbon'a ait sinyal, 65,4 ppm'de g etiketli karbon'a ait sinyal, 117,6 ppm'de h etiketli karbon'a ait sinyal, 133,0 ppm'de i etiketli karbon'a ait sinyal, 155,9 ppm'de j etiketli karbon'a ait sinyal tespit edilmektedir. Bununla birlikte, spektrumda 52,0 ppm'de f etiketli CH karbonunu gösteren sinyalin 49,8 ppm'de gelen e etiketli CH karbon'a ait sinyal ile birlikte gelmeyerek kimyasal kaymaya uğraması ve 155,9 ppm'de j etiketli karbonil karbonunu gösteren sinyalin elde edilmesi yapı üzerinde sadece bir tür konfigürasyona sahip karbamat grubunun meydana geldiğini göstererek 22 maddesinin sentezinin gerçekleştiğini kanıtlamaktadır. ATR-FTIR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarından elde edilen veriler literatürdeki bulgularla

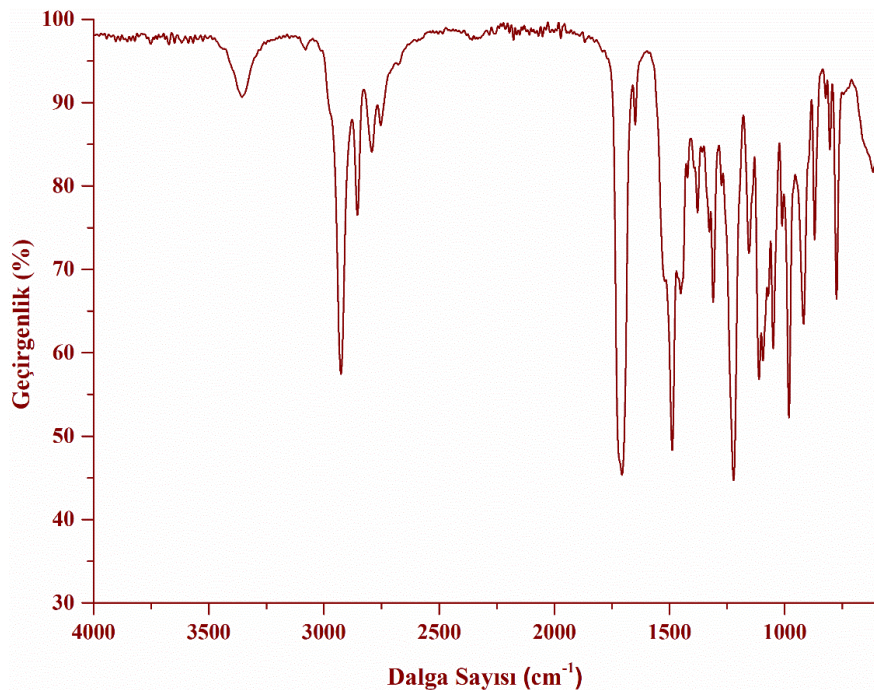
kıyasladığında uyum içerisinde olduğu gözlemlendi (Berkessel ve diğ., 2010; Eröksüz ve diğ., 2017).

4.3.2. Prop-2-en-1-il N-((1R,2S)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbamat



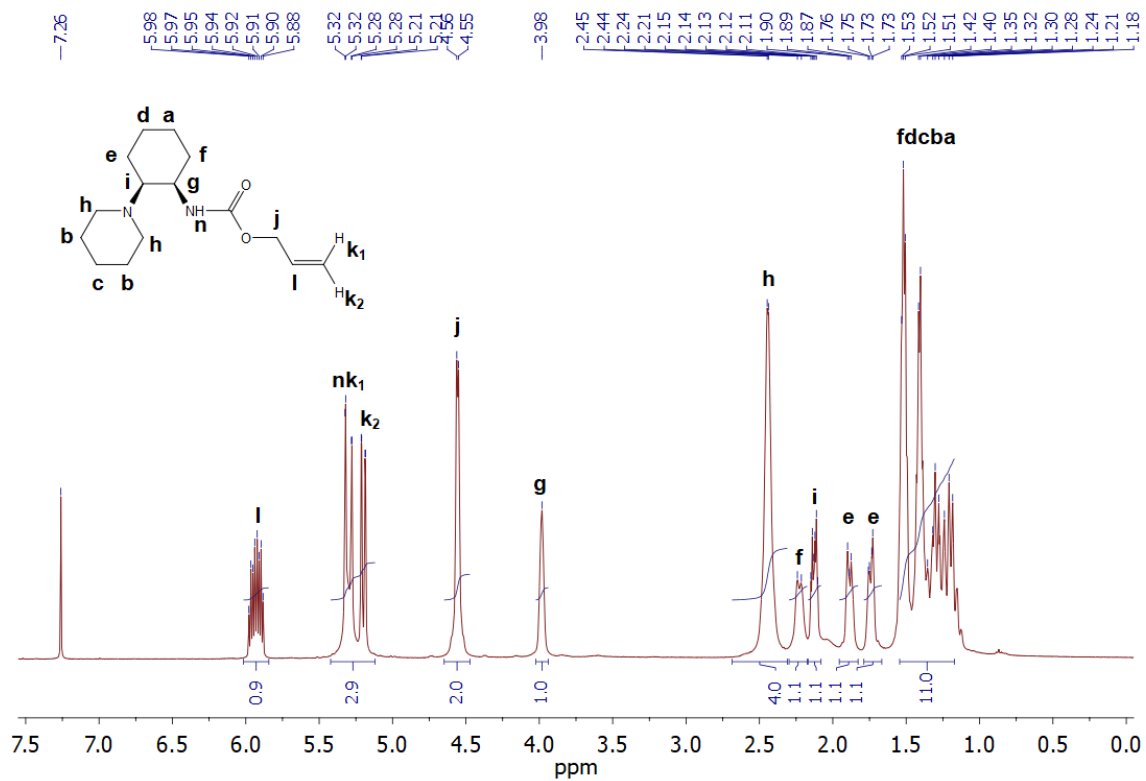
Şekil 4.29. 23 Maddesi

Allil ((1R,2S)-2-aminosikloheksil)karbamatin (22) asetonitril içerisindeki çözeltisi ve susuz K₂CO₃ üzerine 1,5-dibromopentanol eklenmesinin ardından argon gazı altında 43 saat süresince gerçekleştirilen reflaks sonucunda mono allok-korumalı ürünün bir diğer serbest amin ucunu tersiyer amin yapısına dönüştürülerek hazırlanmış piperidin halkalı bir ürün olan prop-2-en-1-il N-((1R,2S)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbamat (23) sentezlendi (Şekil 4.29) (Eröksüz ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023). 23 Maddesinin karakterizasyonu için ATR-FTIR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR tekniklerinden faydalanıldı. İlgili ürünün yapı analizi ile ilgili sonuçlar aşağıda detaylıca sunulmaktadır.



Şekil 4.30. 23 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu

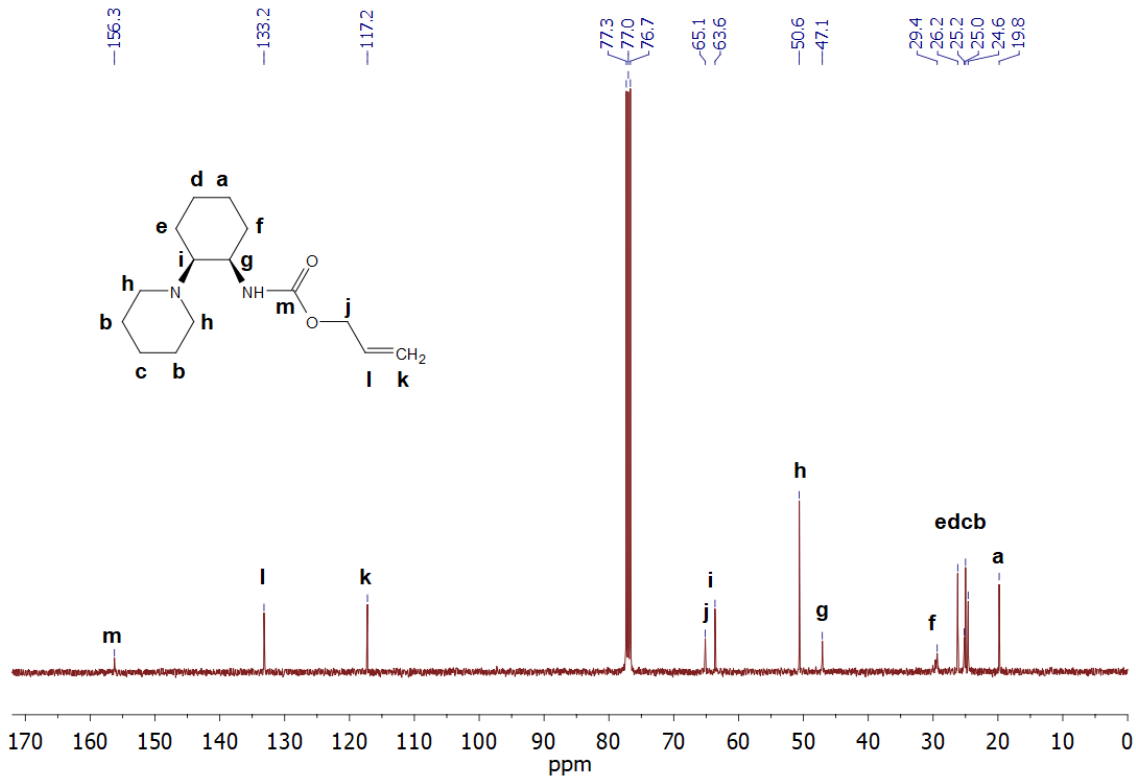
23 Maddesinin ATR-FTIR spektrumuna (Şekil 4.30) bakıldığında 3356 cm^{-1} 'de gözlenen zayıf şiddetteki yayvan sinyal N-H gerilmesine aittir. 3081 cm^{-1} 'deki sinyal vinilik C-H ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) gerilmeleridir. $2927, 2855, 2792, 2755\text{ cm}^{-1}$ 'deki sinyaller alifatik C-H gerilmelerinden kaynaklandığı değerlendirilmektedir. 1707 cm^{-1} 'deki keskin şiddetteki sinyal karbamat grubunun karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilmesini belirtmektedir. 1649 cm^{-1} 'deki zayıf şiddetteki sinyal ise vinilik $\text{C}=\text{C}$ gerilmelerini temsil etmektedir. Bununla birlikte, reaktant olan 22 maddesinde 3327 ve 3228 cm^{-1} 'de görülen sekonder ve primer amin (N-H) gerilmesine ait olan yayvan sinyalin, 23 maddesi spektrumu üzerinde tek bir sinyal şeklinde 3356 cm^{-1} 'e kayması ve aynı zamanda sikloheksan yapısına ait olan C-H gerilmelerinin $2792, 2755\text{ cm}^{-1}$ 'de zayıf şiddetteki iki sinyal olarak elde edilmesi yapı üzerinde primer amin yapısının yok olarak piperidin halkalı yapısının meydana geldiğini ve 23 maddesinin sentezlendiğini göstermektedir.



Şekil 4.31. 23 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu

23 Maddesinin ^1H -NMR spektrumuna (Şekil 4.31) bakıldığında; 1,17-1,54 ppm arasında a, b, c, d etiketli CH_2 ve f etiketli CH_2 protonlarından birine ait toplamda on bir proton içeren çoklu bir sinyal, 1,67-1,79 ppm ve 1,83-1,96 ppm arasında e etiketli CH_2 protonlarını gösteren birer proton veren çoklu iki ayrı sinyal, 2,08-2,17 ppm arasında i

etiketli CH protonunu gösteren çoklu bir sinyal, 2,23 ppm'de f etiketli CH₂ protonlarından bir diğerine ait ikili bir sinyal, 2,44 ppm'de h etiketli CH₂ protonlarını gösteren dört proton içeren ikili bir sinyal, 3,98 ppm'de g etiketli CH protonunu gösteren yayvan bir sinyal, 4,56 ppm'de j etiketli CH₂ protonlarını gösteren ikili bir sinyal, 5,12-5,24 ppm arasında CH₂ protonlarından *cis* yapıda olan olan k₂ etiketli protona ait ikilinin ikilisi olarak yarılmış bir sinyal, 5,24-5,42 ppm arasında k₁ etiketli *trans* yapıda olan bir diğer CH₂ protonu ve n etiketli NH protonlarını gösteren iki proton içeren ikilinin ikilisi olarak yarılan bir sinyal, 5,84-6,02 ppm'de l etiketli CH protonunu gösteren çoklu bir sinyal tespit edilmektedir. Bununla birlikte, 22 maddesinde 1,34-1,65 ppm'de görülen NH₂ sinyalinin spektrum üzerinde kaybolması ve 1,5-dibromopentan maddesindeki Br atomlarının ayrılması sonucu 2,44 ppm'deki dört proton bulunduran kimyasal eşdeğer CH₂ gruplarının varlığının görülmesi dolayısıyla tersiyer amin yapısı üzerinde piperidin halkasının meydana geldiğini ve 23 maddesinin sentezlendiğini doğrulamaktadır.

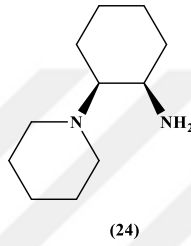


Şekil 4.32. 23 Maddesinin ¹³C-NMR spektrumu

23 Maddesinin ¹³C-NMR spektrumu (Şekil 4.32) değerlendirildiğinde; 19,8 ppm'de a etiketli karbon'a ait sinyal, 24,6 ppm'de b etiketli karbonlara ait sinyal, 25,0 ppm'de c etiketli karbon'a ait sinyal, 25,2 ppm'de d etiketli karbon'a ait sinyal, 26,2 ppm'de e

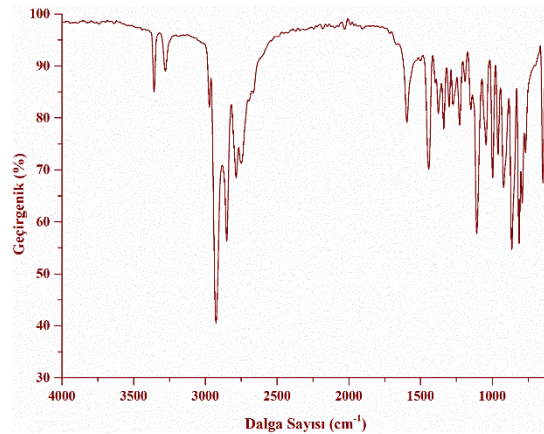
etiketli karbon'a ait sinyal, 29,4 ppm'de f etiketli karbon'a ait sinyal, 47,1 ppm'de g etiketli karbon'a ait sinyal, 50,6 ppm'de h etiketli karbonlara ait sinyal, 63,6 ppm'de i etiketli karbon'a ait sinyal, 65,1 ppm'de j etiketli karbon'a ait sinyal, 117,2 ppm'de k etiketli karbon'a ait sinyal, 133,2 ppm'de l etiketli karbon'a ait sinyal, 156,3 ppm'de m etiketli karbon'a ait sinyal tespit edilmektedir. ATR-FTIR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarından elde edilen verilerin literatürde yer alan bilgilerle uyum içerisinde olduğu görülmektedir (Eröksüz ve diğ., 2017).

4.3.3. (1*R*,2*S*)-2-(Piperidin-1-il)sikloheksanamin



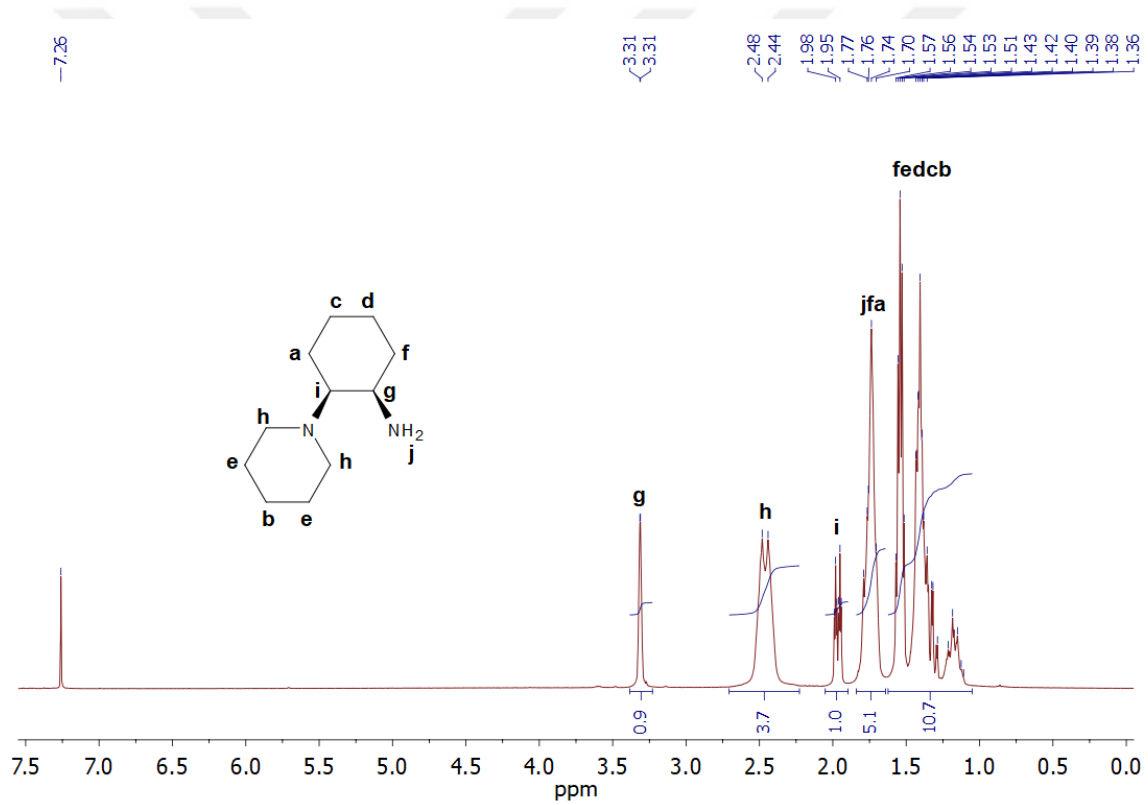
Şekil 4.33. 24 Maddesi

Palladyum diasetat katalizörü ile allil yakalayıcı olarak 1,3-dimetilbarbitürik asit varlığında oda sıcaklığında ve argon atmosferi altında prop-2-en-1-il *N*-((1*R*,2*S*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksil)karbamat (23) üzerinde yer alan allok-koruma grubu uzaklaştırılarak, serbest amin fonksiyonel gruba sahip (1*R*,2*S*)-2-(piperidin-1-il)sikloheksanamin (24) sentezlendi (Şekil 4.33) (Eröksüz ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023). 24 Maddesinin karakterizasyonu için ATR-FTIR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR tekniklerinden faydalanıldı. İlgili maddenin yapı analizi ile ilgili sonuçlar aşağıda detaylıca sunulmaktadır.



Şekil 4.34. 24 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu

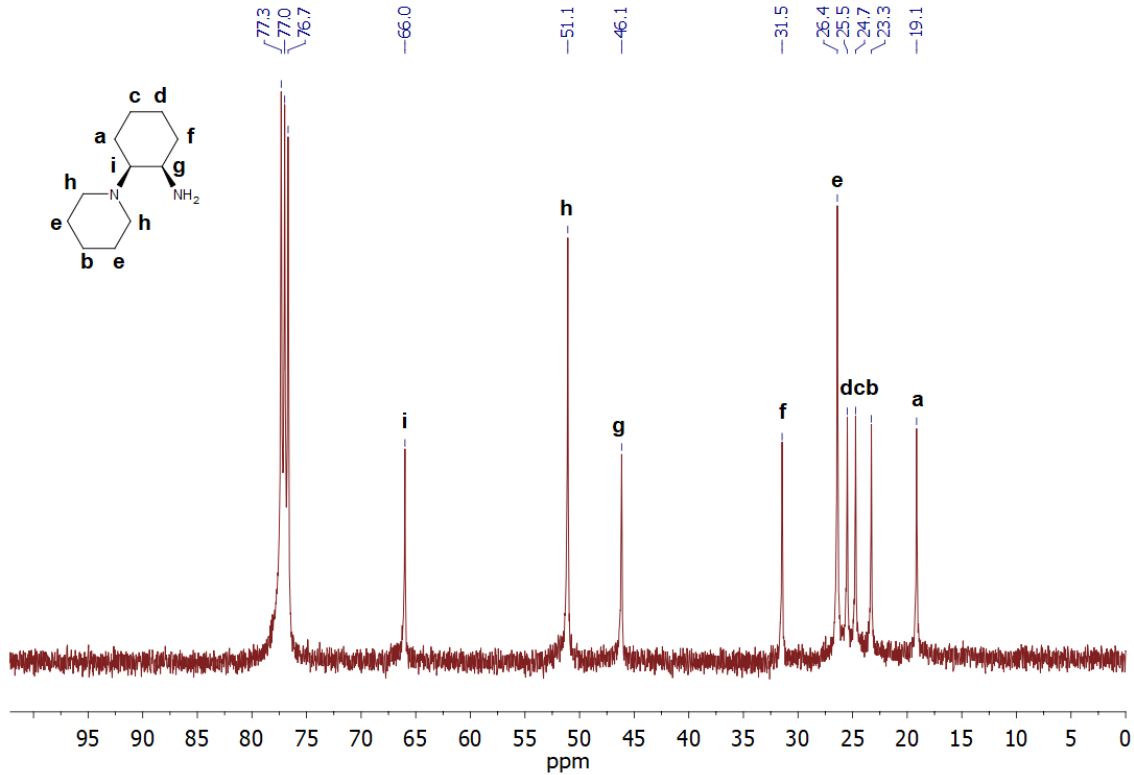
24 Maddesinin ATR-FTIR spektrumuna (Şekil 4.34) bakıldığında 3357 ve 3279 cm^{-1} 'de gözlenen zayıf şiddetteki keskin iki sinyal N-H gerilmesine aittir. 2972, 2926, 2851, 2785, 2751 cm^{-1} 'de gözlenen sinyaller ise C-H gerilmelerini göstermektedir. Bununla birlikte, reaktant olan 23 maddesinde 3356 cm^{-1} 'de görülen sekonder amin (N-H) gerilmesine ait olan yayvan sinyal, 24 maddesinde 3357 cm^{-1} ve 3279 cm^{-1} 'e kaymıştır. Ayrıca, 3081 cm^{-1} 'deki vinilik C-H gerilmelerini, 1707 cm^{-1} 'deki karbamat grubunun karbonil (C=O) gerilmesini ve 1649 cm^{-1} 'deki alken (C=C) gerilmesini temsil eden sinyallerin 24 maddesinde ise kaybolduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, hem alkok grubuna ait olan sinyallerin gözlenmemesi hem de N-H gerilmesine ait olan sinyalin ikili ve keskin olarak kayması yapının primer amine dönüşerek 24 maddesinin sentezlendiğini göstermektedir.



Şekil 4.35. 24 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu

24 Maddesinin ^1H -NMR spektrumuna (Şekil 4.35) bakıldığında; 1,05-1,62 ppm arasında b, c, d, e etiketli CH_2 ve f etiketli CH_2 protonlarından birine ait toplamda on bir protona sahip çoklu sinyal, 1,64-1,84 ppm arasında a etiketli CH_2 protonları, f etiketli CH_2 'nin diğer protonu ile j etiketli NH_2 protonlarını gösteren beş protona sahip çoklu bir sinyal, 1,97 ppm'de i etiketli CH protonunu gösteren ikilinin üçlüsü bir sinyal, 2,46 ppm'de h etiketli CH_2 protonlarını gösteren dört proton içeren ikili bir sinyal, 3,31 ppm'de g etiketli

CH protonunu gösteren yayvan ikili bir sinyal tespit edilmektedir. Ayrıca, reaktant olan 23 numaralı bileşikte bulunan allok grubunun protonlarını gösteren sinyallerin spektrum üzerinde görülmemesi ve 5,24-5,42 ppm arasında karbamat yapısını temsil eden tek protonluk NH sinyalinin, spektrum üzerinde 1,64-1,84 ppm arasında iki proton içererek daha yukarı alanda rezonansa gelmesi, bu grubun ayrılarak serbest amin yapısına dönüştüğünü ve sentezin gerçekleştirildiğini doğrulamaktadır.

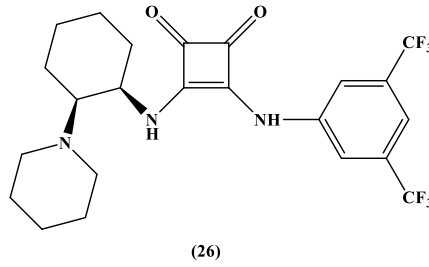


Şekil 4.36. 24 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu

24 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumuna (Şekil 4.36) bakıldığında; 19,1 ppm'de a etiketli karbon'a ait sinyal, 23,3 ppm'de b etiketli karbon'a ait sinyal, 24,7 ppm'de c etiketli karbon'a ait sinyal, 25,5 ppm'de d etiketli karbon'a ait sinyal, 26,4 ppm'de e etiketli karbonlara ait sinyal, 31,5 ppm'de f etiketli karbon'a ait sinyal, 46,1 ppm'de g etiketli karbon'a ait sinyal, 51,1 ppm'de h etiketli karbonlara ait sinyal, 66,0 ppm'de i etiketli karbon'a ait sinyal tespit edilmektedir. Bununla birlikte, 23 maddesi üzerinde allok yapısını oluşturan allil grubu için sırasıyla 65,1 ppm, 117,2 ppm ve 133,2 ppm'deki karbon atomları ve 156,3 ppm'deki karbamat karboniline ait sinyallerin kaybolması 24 maddesinin sentezinin gerçekleştiğini kanıtlamaktadır. ATR-FTIR, ^1H -NMR ve ^{13}C -

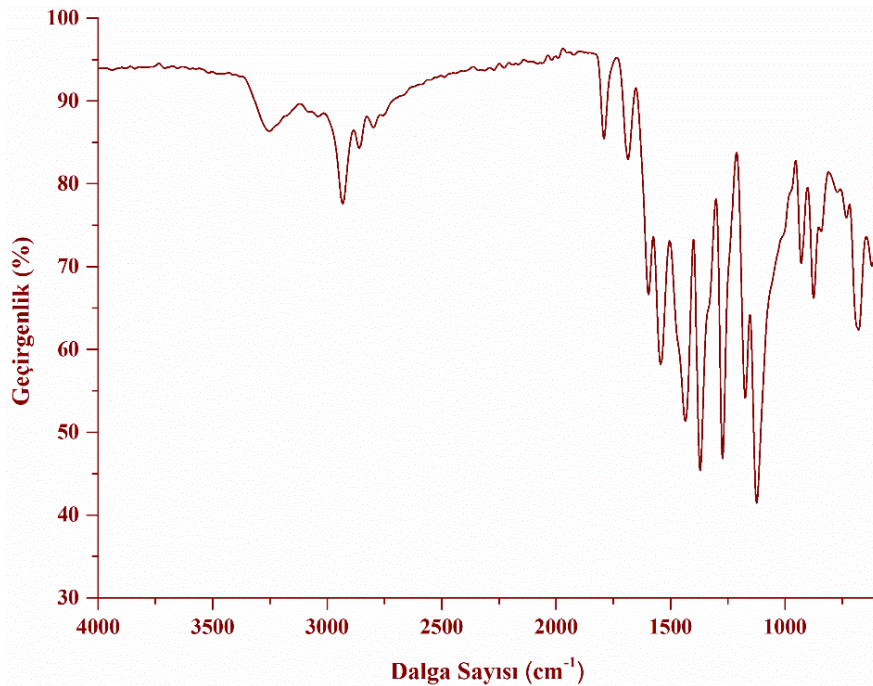
NMR spektrumlarından elde edilen değerler literatürdeki bulgularla kıyasladığında uyum içerisinde olduğu gözlemlendi (Eröksüz ve diğ., 2017).

4.3.4. 3-((3,5-Bis(triflorometil)fenil)amino)-4-(((1R,2S)-2-(piperidin-1-il)siklohekzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion



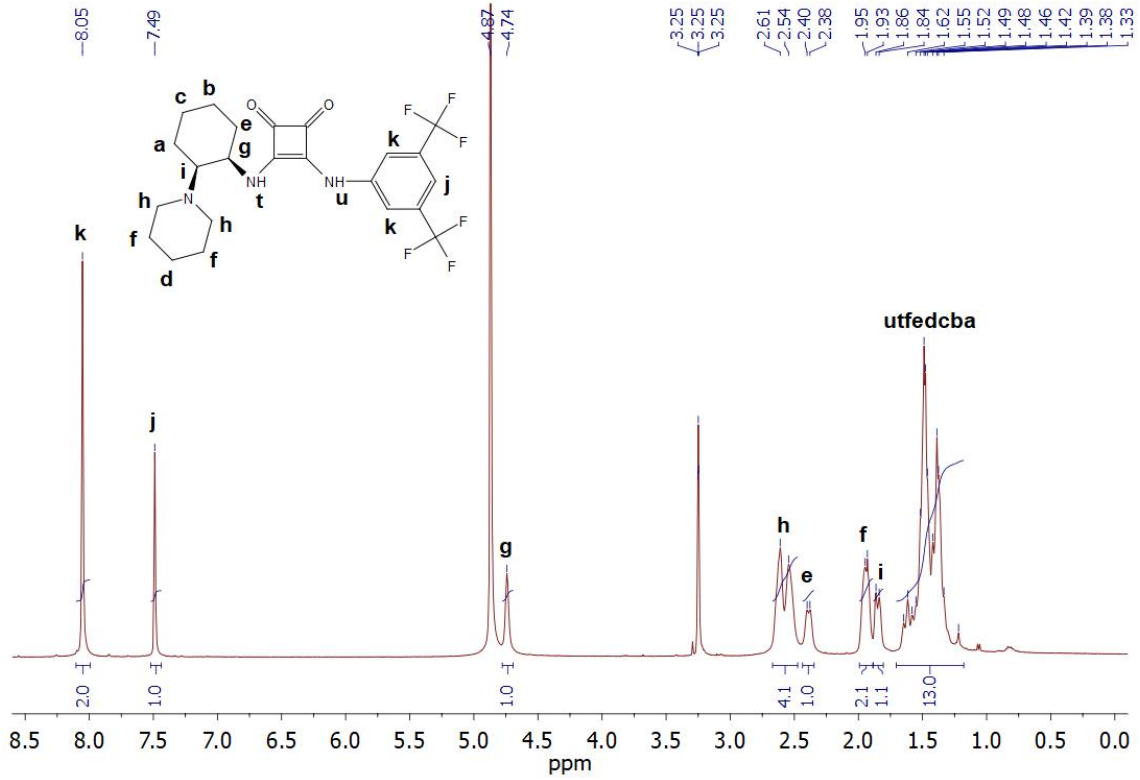
Şekil 4.37. 26 Maddesi

Diklorometan içerisindeki 3-((3,5-bis(triflorometil)fenil)amino)-4-metoksisiklobüt-3-en-1,2-dion (8) ve (1R,2S)-2-(piperidin-1-il)sikloheksanamin (24) argon atmosferi altında oda sıcaklığında 27 saat boyunca karıştırılarak 3-((3,5-bis(triflorometil)fenil)amino)-4-(((1R,2S)-2-(piperidin-1-il)siklohekzil)amino)siklobüt-3-en-1,2-dion (26) katalizörü sentezlendi (Şekil 4.37) (Eröksüz, 2012; Eröksüz ve diğ., 2017; Vardar ve diğ., 2023). 26 Maddesinin karakterizasyonu için ATR-FTIR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR tekniklerinden faydalandı. İlgili ürünün yapı analizi ile ilgili sonuçlar aşağıda detaylıca sunulmaktadır.



Şekil 4.38. 26 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu

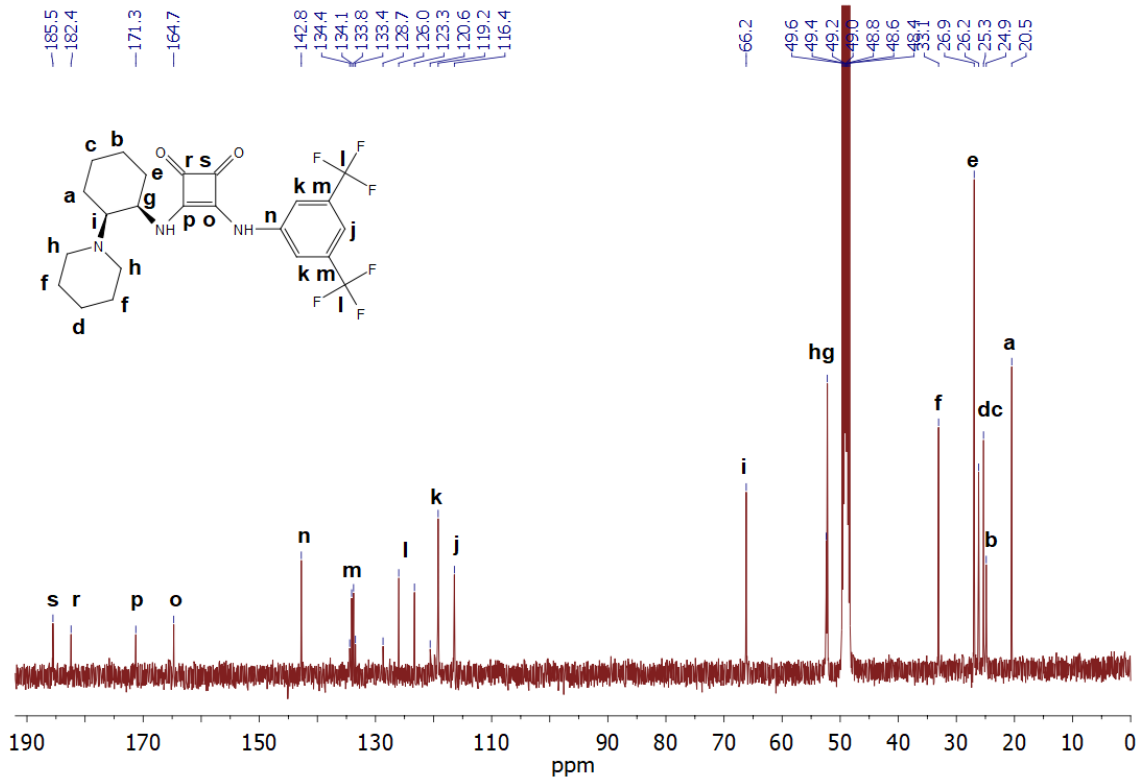
26 Maddesinin ATR-FTIR spektrumuna (Şekil 4.38) bakıldığında 3253 cm^{-1} 'de görülen sinyal N-H gerilmesine aittir. 2932, 2860, 2799 cm^{-1} 'de görülen sinyaller C-H gerilmelerini, 1791 cm^{-1} 'deki sinyal ise C=O gerilmesini göstermektedir.



Şekil 4.39. 26 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu

26 Maddesinin ^1H -NMR spektrumuna (Şekil 4.39) bakıldığında; 1,18-1,71 ppm arasında a, b, c, d etiketli CH_2 protonları, e ve f etiketli CH_2 protonlarından birer tane ve t, u etiketli NH protonlarını gösteren toplamda on üç proton içeren çoklu bir sinyal, 1,85 ppm'de i etiketli CH protonunu gösteren ikili bir sinyal, 1,94 ppm'de f etiketli CH_2 protonlarını gösteren iki proton içeren ikili bir sinyal, 2,39 ppm'de e etiketli CH_2 protonlarından bir diğerine ait tek proton içeren yayvan ikili bir sinyal, 2,58 ppm'de h etiketli CH_2 protonlarını gösteren dört proton içeren ikili bir sinyal, 4,74 ppm'de g etiketli CH protonunu gösteren yayvan bir sinyal, 7,49 ppm'de aromatik halka üzerinde yer alan j etiketli CH protonunu gösteren tekli bir sinyal, 8,05 ppm'de k etiketli CH protonlarını gösteren iki protonluk tekli bir sinyal tespit edilmektedir. Bununla birlikte, reaktant olan 24 maddesinde sırasıyla 1,64-1,84 ppm ve 3,31 ppm'de NH_2 ve CH gruplarını gösteren sinyallerin 1,18-1,71 ppm (t sinyali) ve 4,74 ppm'de (g sinyali) kimyasal kaymaya uğradığı gözlenmiştir. Ek olarak, bir diğer reaktant olan 8 maddesinde yer alan 11,20

ppm'deki sekonder NH sinyalinin ise 1,18-1,71 ppm'ye (u sinyali) kaydığı ve 4,40 ppm'deki metoksi grubuna ait olan sinyalin kaybolduğu görülmüştür. Bu durum, metoksi grubunun ayrılması ile birlikte primer amin yapısının sekonder amin yapısına dönüştüğünü bir başka deyişle kiral iskeletonun bir ucunda (S konfigürasyonunda) var olan tersiyer amin ile birlikte diğer ucunda (R konfigürasyonunda) ise skuaramit yapısının meydana geldiğini göstererek sonuç olarak çift fonksiyonlu bir organokatalizör olan 26 maddesinin sentezinin gerçekleştiğini belirtmektedir.



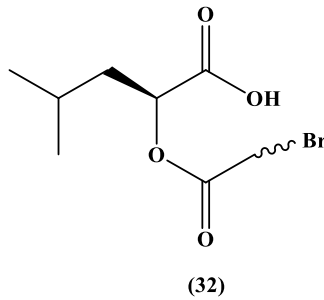
Şekil 4.40. 26 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu

26 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumuna (Şekil 4.40) bakıldığında; 20,5 ppm'de a etiketli karbon'a ait sinyal, 24,9 ppm'de b etiketli karbon'a ait sinyal, 25,3 ppm'de c etiketli karbon'a ait sinyal, 26,2 ppm'de d etiketli karbon'a ait sinyal, 26,9 ppm'de e etiketli karbon'a ait sinyal, 33,1 ppm'de f etiketli karbonlara ait sinyal, 52,2 ppm'de g etiketli karbon'a ait sinyal, 52,4 ppm'de h etiketli karbonlara ait sinyal, 66,2 ppm'de i etiketli karbon'a ait sinyal, 116,4 ppm'de j etiketli karbon'a ait sinyal, 119,2 ppm'de k etiketli karbonlara ait sinyal, 124,7 ppm'de etiketli l etiketli karbonlara ait dörtlü sinyal, 133,9 ppm'de m etiketli etiketli karbonlara ait dörtlü sinyal, 142,8 ppm'de n etiketli karbon'a ait sinyal, 164,7 ppm'de o etiketli karbon'a ait sinyal, 171,3 ppm'de p etiketli karbon'a

ait sinyal, 182,4 ppm’de r etiketli karbon’a ait sinyal, 185,5 ppm’de s etiketli karbon’a ait sinyal tespit edilmektedir. Bununla birlikte, 24 numaralı reaktantta primer aminin bağlı olduğu CH karbonu 46,1 ppm’de elde edilirken 26 maddesi için bu değerin 52,2 ppm’de (g sinyali) rezonansa geldiği gözlenmiştir. Bu durum, metin karbonu üzerine farklı sübstitüentlerin etki ettiğini göstererek, siklobütendion yapısı üzerinde bulunan ve CH karbonuna β pozisyonundaki alken grubu, γ pozisyonundaki karbonil grubunun β ve γ etkilerinin sonucudur. Ayrıca, diğer reaktant 8 maddesinde ise metoksi grubuna komşu olan alken karbonunu gösteren sinyal 169,2 ppm’de ve karbonil sinyali 187,4 ppm’de elde edilirken bu değerler 26 numaralı ürünün spektrumu üzerinde sırasıyla 171,3 ppm ve 182,4 ppm’ye kaydığı görülmüştür. Bu durum, daha elektronegatif oksijen atomunun yapıdan ayrılarak skuaramit yapısının meydana geldiğini dolayısıyla 26 maddesinin sentezinin gerçekleştiğini doğrulamaktadır. Aynı zamanda yapıda flor atomlarının bulunmasından kaynaklı l etiketli CF_3 karbonları 124,7 ppm’de etkileşme sabiti $^1J_{\text{CF}} = 272,3$ Hz ve bu karbonlara komşu karbonlar olan m etiketli karbon atomları ile 133,9 ppm’de etkileşme sabiti $^2J_{\text{CF}} = 33,3$ Hz olacak şekilde dörde yarıldığı da belirlenmiştir.

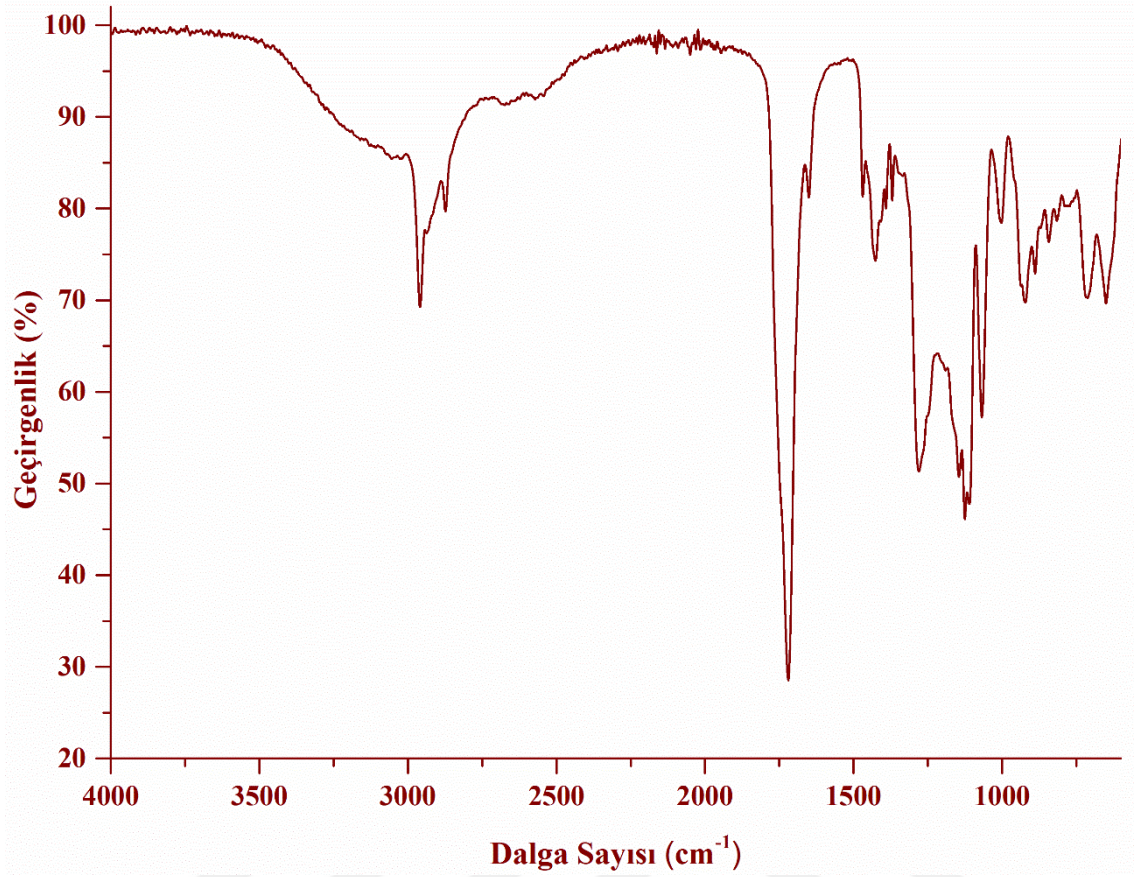
4.4. Asimetrik IBG Monomerinin Sentez ve Karakterizasyonu

4.4.1. 32 Maddesi



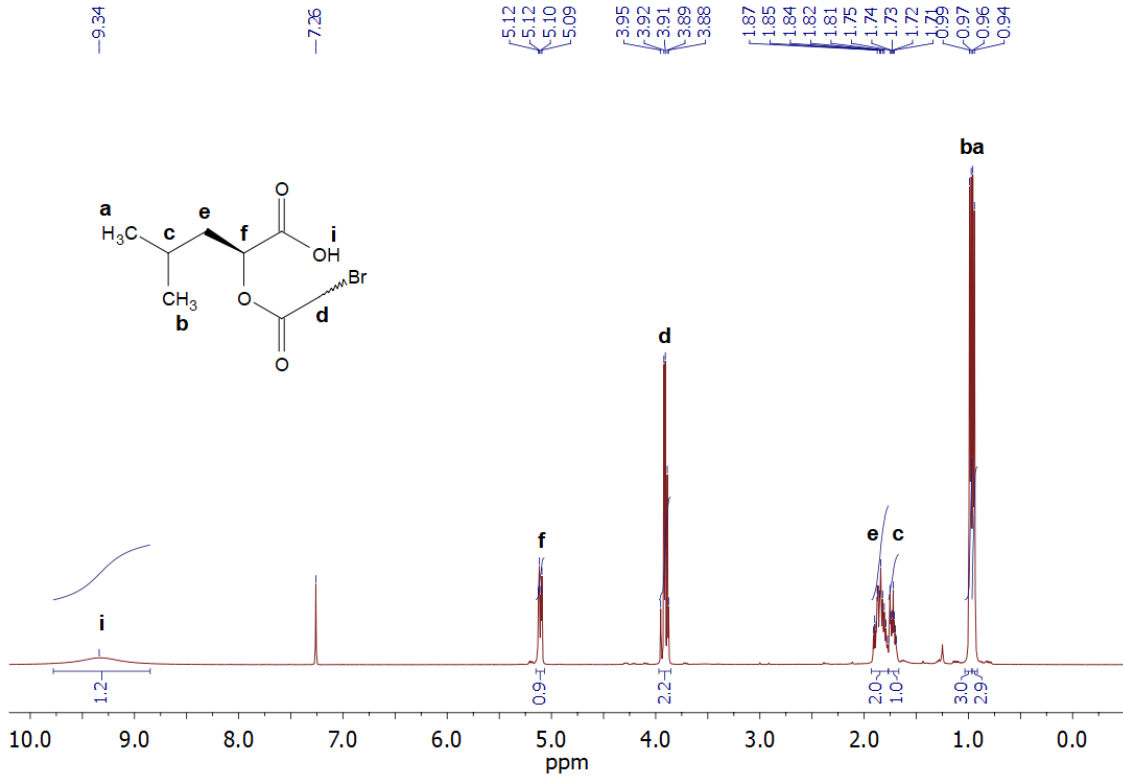
Şekil 4.41. 32 Maddesi

Dietil eter içerisindeki (S)-2-hidroksi-4-metilpentanoik asit (31) ve 2-bromoasetil bromür argon gazı altında 0 °C’de trietilamin varlığında reaksiyona girerek bromlanmış bir karboksilik asit ara ürünü olan (S)-2-(2-bromoasetoksi)-4-metilpentanoik asit (32) sentezi gerçekleştirildi (Şekil 4.41) (Bueno ve diğ., 2009; Lozhkin ve diğ., 2018; Nifant’ev ve diğ., 2020; Vardar ve diğ., 2023). 32 Maddesinin karakterizasyonu için ATR-FTIR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR tekniklerinden faydalandı. 32 Maddesinin yapı analizi ile ilgili sonuçlar aşağıda detaylıca sunulmaktadır.



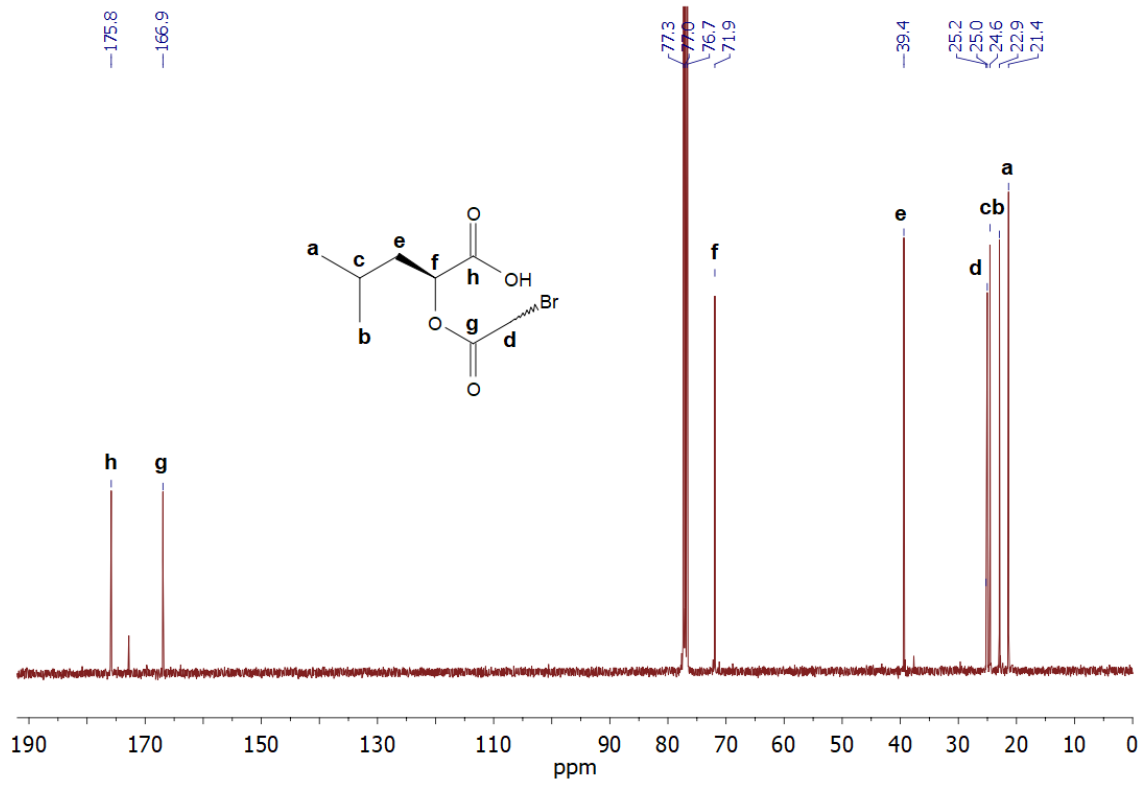
Şekil 4.42. 32 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu

32 Maddesinin ATR-FTIR spektrumuna (Şekil 4.42) bakıldığında 2960, 2938, 2873 cm^{-1} 'deki sinyaller C-H gerilmelerini, 1719 cm^{-1} 'de gözlenen keskin sinyal ise karbonil (C=O) gerilmesini temsil etmektedir. Bununla birlikte, 31 numaralı reaktantta 1700 cm^{-1} 'de karboksilik asitin karbonil grubu (C=O) gerilmesine ait olan sinyal, 32 numaralı ürün spektrumu üzerinde ester grubunun meydana geldiğini göstererek 1719 cm^{-1} 'e kaymıştır. Ek olarak, 3420 cm^{-1} 'deki hidroksil grubuna (-OH) ait olan sinyal ise kaybolmuştur. Bu durum, 31 maddesi üzerinden hidroksil grubunun uzaklaştırılarak 32 maddesinin sentezlendiğini göstermektedir.



Şekil 4.43. 32 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu

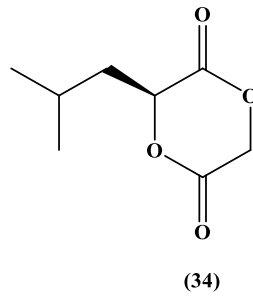
32 Maddesinin ^1H -NMR spektrumuna (Şekil 4.43) bakıldığında; 0,95 ppm’de a etiketli CH_3 protonlarını gösteren ikili bir sinyal, 0,98 ppm’de b etiketli CH_3 protonlarını gösteren ikili bir sinyal, 1,67-1,77 ppm’de c etiketli CH protonunu gösteren çoklu bir sinyal, 1,77-1,93 ppm’de e etiketli CH_2 protonlarını gösteren çoklu bir sinyal, 3,86-3,97 ppm’de d etiketli CH_2 protonlarını gösteren çoklu bir sinyal, 5,07-5,15 ppm’de f etiketli CH protonunun gösteren ikilinin ikilisi bir sinyal, 9,34 ppm’de i etiketli OH protonunu gösteren yayvan bir sinyal gözlenmektedir. Bununla birlikte, 31 numaralı reaktantta 4,28 ppm’deki CH protonunu gösteren sinyalin, 32 maddesinin spektrumu üzerinde 5,07-5,15 ppm’de daha aşağı alanda rezonansa geldiğinin gözlenmesi yapıdaki ester grubunun varlığının teyididir. Ayrıca, 31 maddesinde 7,18 ppm’de iki OH protonu çakışan yayvan bir sinyal olarak gözlemlenirken, 32 maddesinin spektrumunda ise 9,34 ppm’de gözlenen yayvan sinyalin alanı bir proton vermektedir. Bu durum sentez sonucunda yapıdaki halkanın bir tarafının kapandığını ve 32 maddesinin sentezlendiğini doğrulamaktadır.



Şekil 4.44. 32 Maddesinin ¹³C-NMR spektrumu

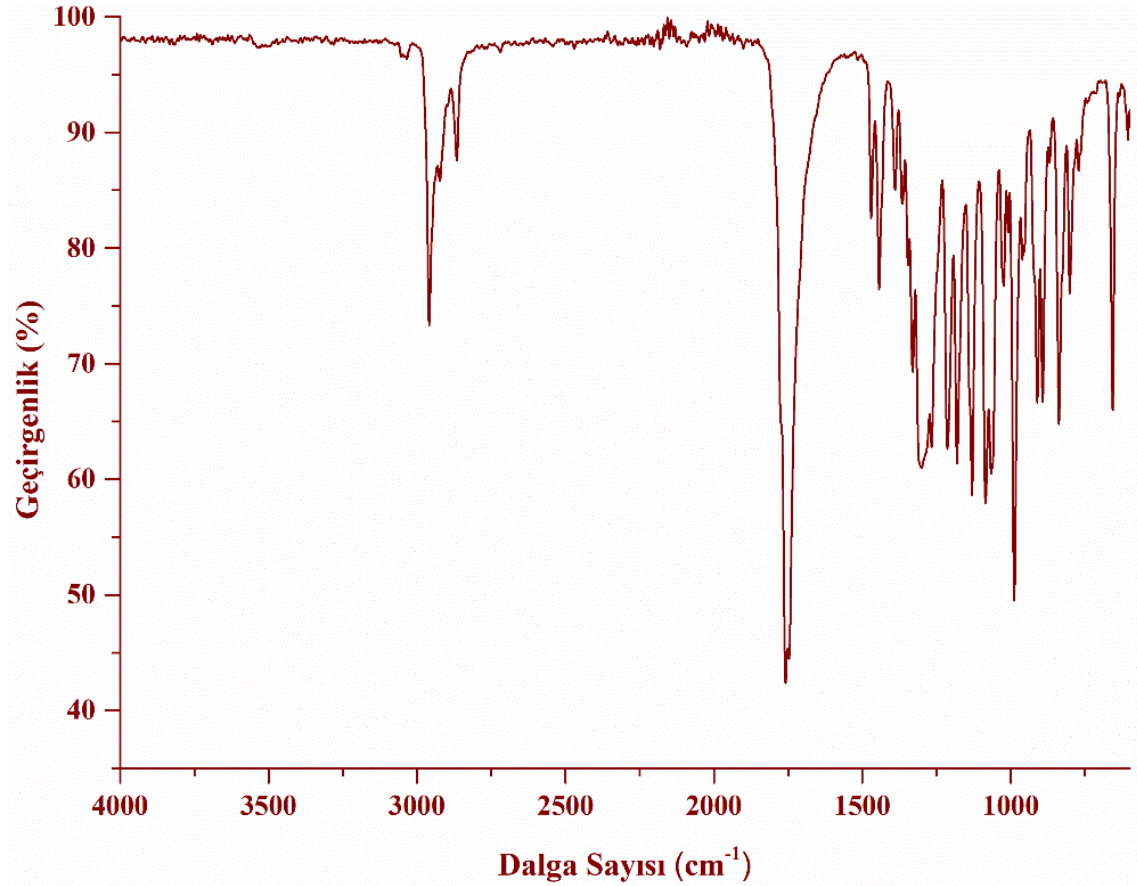
32 Maddesinin ¹³C-NMR spektrumuna (Şekil 4.44) bakıldığında; 21,4 ppm’de a etiketli karbon’a ait sinyal, 22,9 ppm’de b etiketli karbon’a ait sinyal, 24,6 ppm’de c etiketli karbon’a ait sinyal, 25,0 ve 25,2 ppm’de d etiketli karbon’a ait sinyal, 39,4 ppm’de e etiketli karbon’a ait sinyal, 71,9 ppm’de f etiketli karbon’a ait sinyal, 166,9 ppm’de g etiketli karbon’a ait sinyal, 175,8 ppm’de h etiketli karbon’a ait sinyal tespit edilmektedir. 31 maddesinde 68,9 ppm’de görülen CH karbonunu gösteren sinyalin, 32 maddesinde 71,9 ppm’ye (f sinyali) kayması halkanın bir tarafının kapandığını kanıtlamakta ve 32 maddesinin sentezinin yapıldığını göstermektedir.

4.4.2. IBG



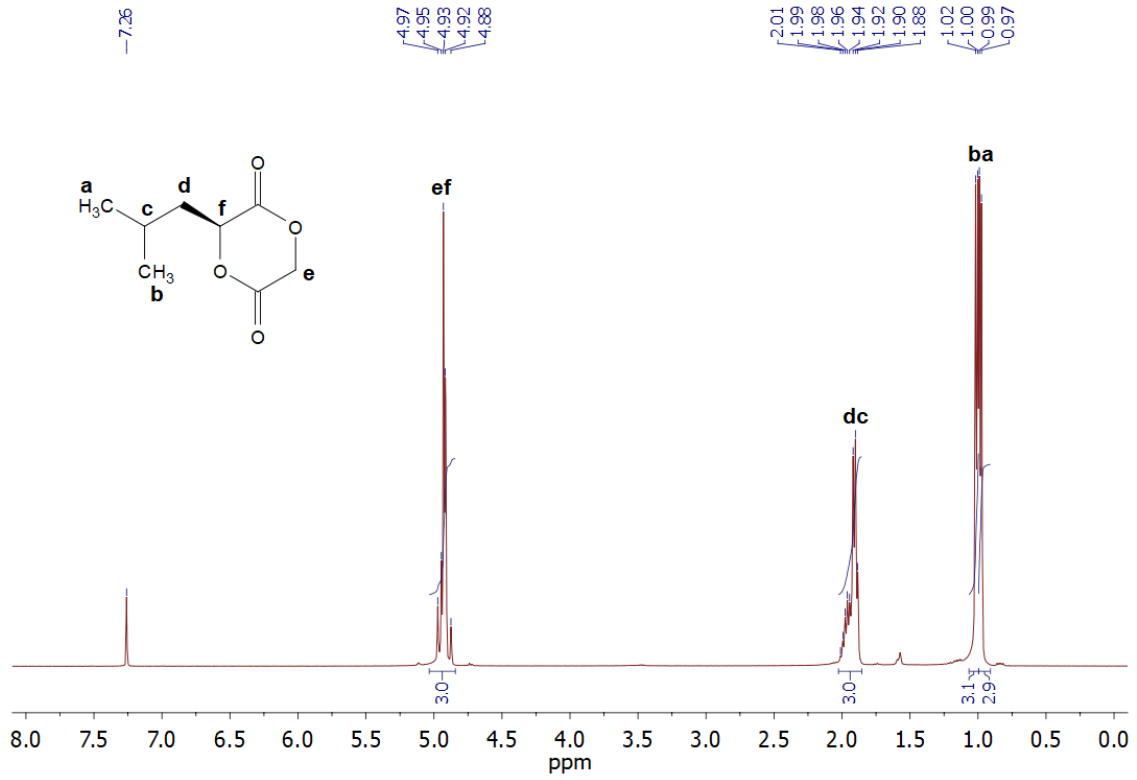
Şekil 4.45. 34 Maddesi

DMF içerisinde ve 40 °C’de NaHCO₃ ile (S)-2-(2-bromoasetoksi)-4-metilpentanoik asitin (32) halka kapama reaksiyonu gerçekleştirilerek 34 numaralı bileşik sentezlendi (Şekil 4.45) (Bueno ve diğ., 2009; Lozhkin ve diğ., 2018; Nifant’ev ve diğ., 2020; Vardar ve diğ., 2023). 34 Maddesinin karakterizasyonu için ATR-FTIR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR tekniklerinden faydalanıldı. 34 Maddesinin yapı analizi ile ilgili sonuçlar aşağıda detaylı bir şekilde sunulmaktadır.



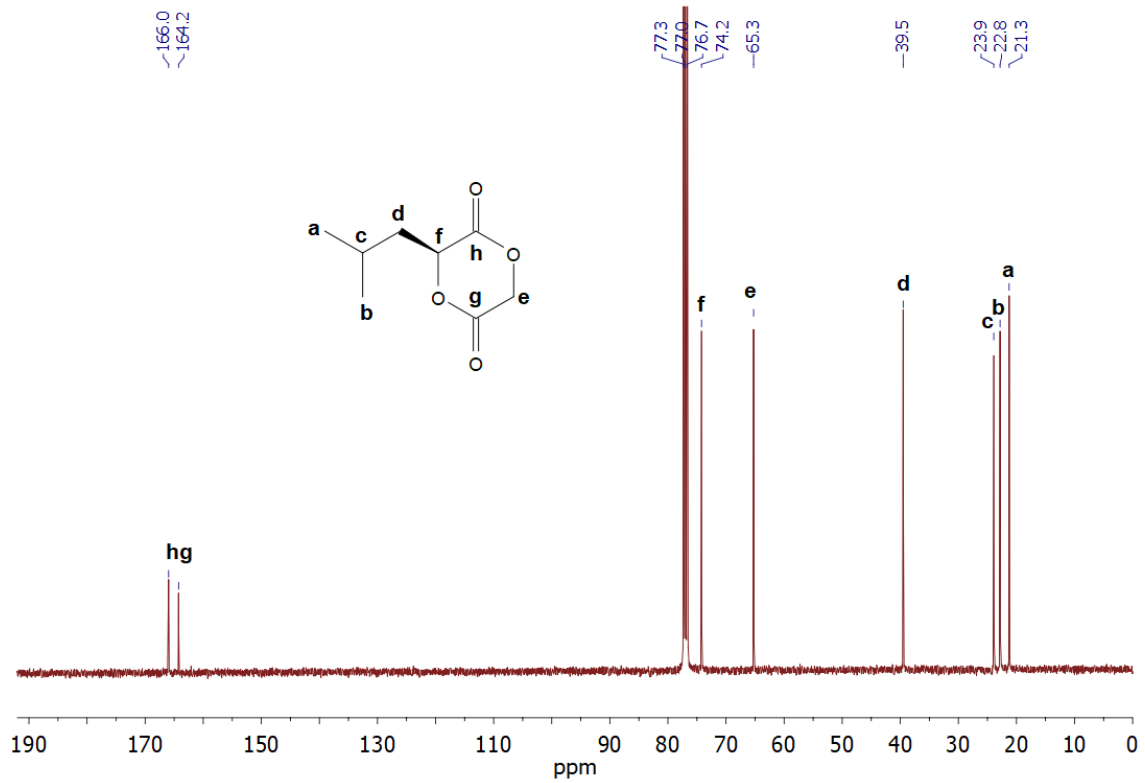
Şekil 4.46. 34 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu

34 Maddesinin ATR-FTIR spektrumuna (Şekil 4.46) bakıldığında 2959, 2924, 2866 cm⁻¹’deki sinyaller C-H gerilmelerine, 1759 cm⁻¹’deki keskin sinyal ise yapıda bulunan ester grubunun karbonil (C=O) gerilmesine aittir. Bununla birlikte, 32 numaralı reaktantta 1719 cm⁻¹’de gözlenen karbonil (C=O) gerilmesi sinyali, 34 maddesinde 1759 cm⁻¹’e kaymıştır. Bunun sebebi, 32 maddesi üzerinde halkalaşmanın meydana gelmesi sonucu ester grubunun oluşarak 34 maddesinin sentezin gerçekleştiğini göstermektedir.



Şekil 4.47. 34 Maddesinin ¹H-NMR spektrumu

34 Maddesinin ¹H-NMR spektrumuna (Şekil 4.47) bakıldığında; 0,98 ppm’de a etiketli CH₃ protonlarını gösteren ikili bir sinyal, 1,01 ppm’de b etiketli CH₃ protonlarını gösteren ikili bir sinyal, 1,86-2,03 ppm arasında c ve d etiketli CH ve CH₂ protonlarını gösteren üç protonluk çoklu bir sinyal, 4,84-5,04 ppm arasında f ve e etiketli CH ve CH₂ protonlarını gösteren üç proton içeren çoklu bir sinyal tespit edilmektedir. Bununla birlikte reaktant olan 32 maddesinde 3,86-3,97 ppm’deki CH₂ protonlarını gösteren sinyalin, 34 maddesinde 4,84-5,04 ppm (f ve e sinyali) arasında kimyasal kaymaya uğraması yapıdan brom atomunun ayrılarak daha elektronegatif ester grubunun oluşması sonucunda halkanın kapandığını göstererek 34 monomerinin sentezlendiğini de doğrulamaktadır.



Şekil 4.48. 34 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu

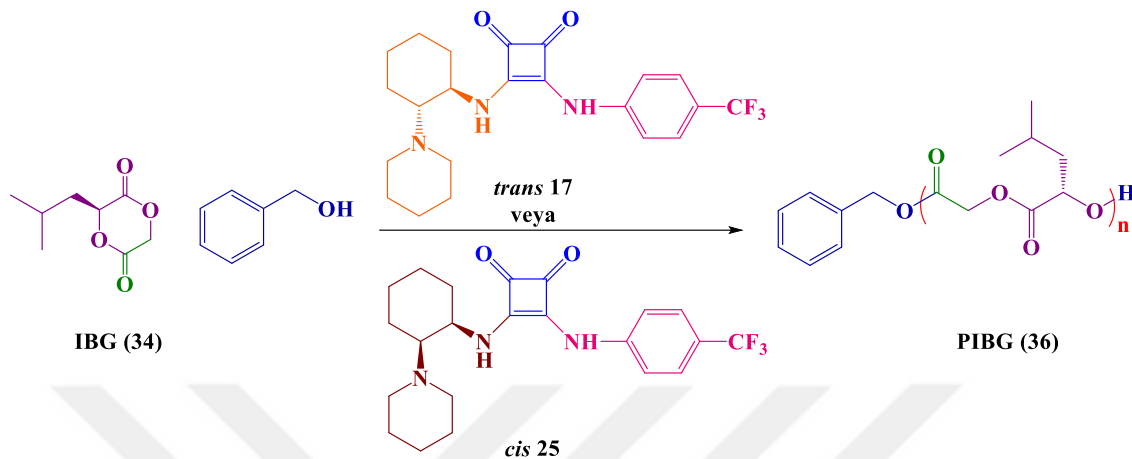
34 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumuna (Şekil 4.48) bakıldığında; 21,3 ppm'de a etiketli karbon'a ait sinyal, 22,8 ppm'de b etiketli karbon'a ait sinyal, 23,9 ppm'de c etiketli karbon'a ait sinyal, 39,5 ppm'de d etiketli karbon'a ait sinyal, 65,3 ppm'de e etiketli karbon'a ait sinyal, 74,2 ppm'de f etiketli karbon'a ait sinyal, 164,2 ppm'de g etiketli karbon'a ait sinyal, 166,0 ppm'de h etiketli karbon'a ait sinyal tespit edilmektedir. Ayrıca reaktant olan 32 maddesinde CH_2 için 25,0 ve 25,2 ppm ve karbonil için 175,8 ppm'de karbon sinyali elde edilirken, 34 maddesinde sırasıyla 65,3 ppm ve 166,0 ppm'ye kaydığı görülerek asimetrik monomerin sentezlendiğini kanıtlamaktadır.

4.5. *Trans*- ve *Cis*-1,2-DACH Bazlı Çift Fonksiyonlu Skuaramit Katalizli Poli(asimetrik sübstitüye glikolid) Homopolimerlerinin (PASG) Sentez ve Karakterizasyonu

4.5.1. PIBG

4.5.1.1. PIBG Sentezi İçin Süre Taraması

Tablo 4.1. *Trans* 17 veya *cis* 25 organokatalizörü varlığında IBG monomerinin ROP'u üzerine süre taraması



No	<i>t</i> (sa)	Katalizör	<i>M</i> _{n,GPC} (g mol ⁻¹)	<i>M</i> _{w,GPC} (g mol ⁻¹)	<i>M</i> _{n,NMR} (g mol ⁻¹)	<i>M</i> _{n,Teorik} (g mol ⁻¹)	(%) ^a	<i>M</i> _w / <i>M</i> _n
1	4	17	1680; 830*; 530*	1900; 840*; 540*	2630	4870	83	1,14; 1,01*; 1,02*
2	48	17	4030	4810	5430	5330	91	1,20
3	72	17	4270	5050	6270	5560	95	1,18
4	120	17	6040	6990	5910	5810	99,3	1,16
5	4	25	1110; 540*	1240; 550*	3250	4180	71	1,12; 1,01*
6	48	25	2910; 560*	3550; 570*	5060	4990	85	1,22; 1,03*
7	72	25	3980; 520*	4630; 530*	5850	5160	88	1,16; 1,02*
8	120	25	4980	5850	6460	5560	95	1,17

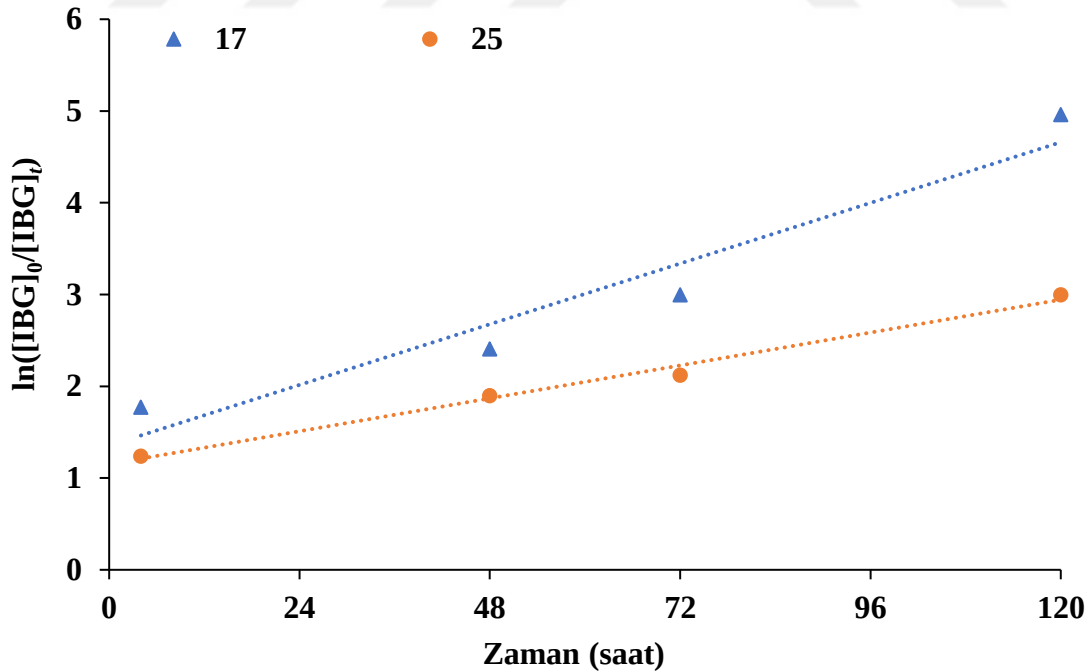
^a ¹H-NMR ile hesaplandı. Monomer/Katalizör/Başlatıcı (M/C/I)=100/5/3, [IBG]₀=1,25 M DCM, 20 °C. $M_{n, Teorik} = ([IBG]_0 / [BnOH]_0) \times \text{dönüşüm} \times (IBG\text{'nin } M_w) + (BnOH\text{'in } M_w)$. *Minör pik.

IBG'nin ROP'u için ticari olarak da satılan *trans* 17 veya 17'nin *cis* izomeri olan 25 organokatalizörü varlığında 20 °C'de 4, 48, 72 ve 120 saat olarak ayrı ayrı kinetik çalışmalar gerçekleştirildi (Tablo 4.1). GPC ve ¹H-NMR analizleri sonucunda zamana karşı molekül ağırlıklarının (M_n) ve monomer dönüşümlerinin artması ile birlikte dar PDI ($\leq 1,22$) değerlerine sahip PIBG homopolimerlerinin elde edildiği saptandı. Bununla birlikte, % 100 dönüşüme sahip bir PIBG için teorik molekül ağırlığı değerine ($M_{n, \text{Teorik}} = 5850$ g/mol) en yakın polimerin % 99,3 dönüşüm ve $M_{n, \text{GPC}} = 6040$ g/mol, $M_{n, \text{NMR}} = 5910$ g/mol değerleri ile 120 saat sonunda sentezlendiği belirlendi (Tablo 4.1, No 4). Bu

sebeple, IBG monomerinin polimerizasyonu için en uygun süre 120 saat olarak tespit edildi.

IBG'nin ROP'unda *trans* 17 organokatalizörünün *cis* 25'e kıyasla daha aktif olduğu görüldü (Tablo 4.1). Bununla birlikte, polimerizasyonunun birinci dereceden reaksiyon kinetiğine bağlı olduğu ve *trans* 17 organokatalizörünün *cis* 25 türevine kıyasla IBG'nin polimerizasyon hızını önemli ölçüde artırdığı bulundu (Şekil 4.49).

IBG'nin ROP'unda optimum çözücü olarak diklorometanın (DCM) tercih edilme nedeni; *i.* PIBG'nin 1,2-dikloroetan (DCE) ve 50 °C'de GPC analizlerine göre teorik M_n değerleri ile uyum göstermemesi ve homopolimerlerin PDI değerlerinin genişlemesi, *ii.* $^1\text{H-NMR}$ analizlerinden ise polimere dönüşümün azalması ve GPC ile elde edilen M_n değerleri ile uyumlu olmaması (Ek-E, Tablo E.1, No 1'e kıyasla 2 ve 3'e kıyasla 4) ve *iii.* genellikle ortam sıcaklığında skuaramit türevi organokatalizörler ile gerçekleştirilen LA'nın ROP'u için DCM kullanılmış olmasıdır (Specklin ve diğ., 2017; Jiang ve diğ., 2021). Bu sebepler, IBG'nin ROP'u için optimize reaksiyon koşullarının DCM ve 20 °C olarak belirlenmesini sağladı.



Şekil 4.49. IBG'nin ROP'u için *trans* 17 veya *cis* 25 varlığında $\ln([IBG]_0/[IBG]_t)$ -zaman (saat) kinetik grafikleri ($[IBG]_0 = 1,25$ M DCM, 20 °C, $[IBG]_0/[17 \text{ veya } 25]/[BnOH]_0 = 100/5/3$) (Tablo 4.1) (Vardar ve diğ., 2023)

4.5.1.2. PIBG Sentezi İçin *Trans*- ve *Cis*-1,2-DACH Bazlı Çift Fonksiyonlu Skuaramit Organokatalizörlerin Taraması

DCM içerisindeki 1,25 M monomer konsantrasyonunda 20 °C’de gerçekleştirilen IBG’nin ROP’u üzerine çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörlerdeki *trans* ve *cis* geometrik izomerlerin etkisi incelendi (Tablo 4.2, Şekil 4.50a). IBG’nin polimerizasyonunda en etkili katalizörün bir -CH₂- ve bir -CF₃ grupları içeren *trans* 19 katalizörü olduğu bulundu ($M_{n, GPC} = 6640$ g/mol, % 97, PDI = 1,16). Yapı olarak 19 katalizörüne benzer olan ancak metilen ($m = 0$) köprüsü olmaksızın skuaramit -NH’sinin ve aromatik halkanın doğrudan birbirine bağlı olduğu 17 katalizörünün ise daha düşük $M_{n, GPC} = 6040$ g/mol (% 99,3, PDI = 1,16) ile PIBG eldesi sağladığı belirlendi. -CF₃ sayısının 1’den 2’ye artırılması ile 17 katalizörüne kıyasla asitliği yükseltile 18 katalizörünün de daha yüksek M_n ve % 100 dönüşüme ($M_{n, GPC} = 6290$ g/mol, PDI = 1,22) sahip PIBG’yi elde ettiği görüldü. Ardından, bir -CH₂- grubu bulundurması ile 18 katalizörüne kıyasla daha yüksek pK_a değerine sahip olmasına rağmen 20 katalizörü, 6120 g/mol ile daha düşük $M_{n, GPC}$ ve % 95 dönüşümlü PIBG eldesini sağladığı bulundu. Bu noktada, piperidin halkalı *trans* katalizörlerdeki pK_a değerleri şu şekilde ifade edilebilir: 19>20>17>18 (sırasıyla 20, 17, 18 için DMSO’da bildirilen $pK_a = 16,46; 13,30; 11,87$; Ni ve diğ., 2014). Literatürde mevcut olan bu değerleri kullanarak, IBG’nin ROP’undaki en verimli 19 katalizörü için teorik pK_a değeri ~17,9 olarak tahmin edilebilmektedir. Elde edilen bu bilgi doğrultusunda bu katalizörlerin asitliğindeki artma ya da azalmanın (pK_a değişimi) IBG monomerinin polimerizasyonunda herhangi bir etkiye sahip olmadığı tespit edildi. Bununla birlikte, yapısal olarak birbirine benzemeyen 17 ve 20 katalizörleri ile hemen hemen aynı M_n ve PDI değerlerine sahip polimerlerin sentezlenmesi IBG polimerleşmesi üzerinde bu katalizörlerin benzer bir etkiye sahip olduklarını göstermekte olup süstitüent değişiminin polimerizasyonda farklılığa neden olmadığı bulgusuna ulaştırmaktadır. Sonuç olarak, tüm *trans*-1,2-DACH bazlı katalizörlerin (17-20) PIBG sentezi için çok etkin olduğu ve GPC ve ¹H-NMR analizleri ile belirlenen birbirine yakın M_n değerlerinin, $M_{n, teorik}$ değerlerden sadece biraz daha yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 4.2, No 1-4).

Tablo 4.2’den elde edilen sonuçlar doğrultusunda piperidin halkası tarafından aktive edilen benzil alkol varlığında *trans* katalizörlerin, IBG monomeri ile *cis* katalizörlerden

çok daha etkili bir şekilde etkileşime girdiği görünmektedir. Örneğin, tüm *trans* yapıları katalizörler (M_n : 6640-6040 g/mol, Tablo 4.2, No 1-4) kullanılarak sentezlenen polimerlerin M_n değerlerinin tüm *cis* türevlerinden (M_n : 5570-2200 g/mol, Tablo 4.2, No 5-9) daha yüksek olduğu görülmektedir. Benzer şekilde, *trans* 17-20 katalizörleri ile polimerizasyonlardaki dönüşümlerin (% 95-100), *cis* türevleri 25-29 (% 88-98) ile sentezlenenlerden sadece biraz daha yüksek olduğu bulundu (Tablo 4.2, No 1-4'e kıyasla 5-9). Bununla birlikte, polimerleşmede en etkili *trans* 19 katalizörünün *cis* izomeri olan 27 katalizörü polimerizasyonda hem en yavaş katalitik aktivite göstermiş hem de oligomer oluşumuna neden olduğu belirlenmiştir (27 için: $M_{n,GPC}$ = 2200; 540 g/mol, % 88, PDI = 1,24; 1,01, Tablo 4.2, No 1'e karşı 9). Bir başka kayda değer bulgu ise, 17-20 *trans* izomerleri ile elde edilen PIBG homopolimerlerinin PDI değerlerinin 25-29 *cis* türevlerinden daha dar eğilimde olmasıdır (Tablo 4.2, No 1-9).

Trans katalizörlerin (17-20) aksine, *cis* katalizörlerdeki (25-29) süstitüent değişiminin IBG'nin polimerizasyonunda çok daha belirgin olduğu ortaya çıktı. Bu durum, hem aromatik halka üzerindeki elektron çekici $-CF_3$ gruplarının sayısı hem de aromatik halkayı skuaramit çekirdeğe bağlayan $-CH_2-$ gruplarının sayısının bir sonucu olarak asitliğin değişmesinden kaynaklanmaktadır. Örneğin, 25 katalizörü ile karşılaştırıldığında aromatik halkadaki $-CF_3$ sayısı birden ikiye çıkarılan 26 katalizörünün çift $-CF_3$ grubuna sahip olmasının bir sonucu olarak daha asidik yapısı nedeniyle polimerizasyonda daha etkili olduğu belirlendi (Tablo 4.2, No 6'ya kıyasla 5). Aromatik halka ile skuaramit çekirdeği arasında $-CH_2-$ grubuna sahip olmayan 26 katalizörü, polimerizasyonda tek bir $-CH_2-$ grubuna sahip 28 katalizöründen çok daha etkili olduğu bulundu. Bunun sebebi, 28 katalizöründeki $-CH_2-$ grubunun, halka tarafından sağlanan skuaramit asitliğini engellemesi olarak gösterilebilmektedir (Tablo 4.2, No 5'e karşı 7). Elde edilen bulgular, hem aromatik halkada elektron çekici $-CF_3$ gruplarının sayısının artması (1'den 2'ye) hem de $-CH_2-$ grubu olmaksızın $-NH$ 'nin aromatik halkaya doğrudan bağlanması sonucu asitlikteki artışın IBG'nin polimerizasyonunu hızlandırdığını göstermektedir.

Ayrıca, IBG'nin bir tarafında sterik engel bulundurmaması ($-CH_2$ tarafı) nedeniyle oligomerizasyon eğilimine karşı aynı reaksiyon koşulları altında ancak DCE içerisinde 50 °C'ye ısıtarak ve katalizör eklenmeksizin gerçekleştirilen kontrol deneyinde, GPC analizine göre monomerin % 98,6'sı geri kazanıldı. Bu durum, IBG'nin ROP'unun *trans*-

ve *cis*-1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörler tarafından desteklendiğinin başka bir kanıtı olmaktadır.

Sonuç olarak, tüm *trans*- ve *cis*-1,2-DACH bazlı katalizörlerin IBG'nin polimerizasyonu üzerine etkisi değerlendirildiğinde yukarıdaki bulgular doğrultusunda *trans* izomerlerin (17-20) IBG'nin ROP'unda *cis* türevlerinden (25-29) çok daha etkin olduğu söylenebilmektedir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Ortam sıcaklığında IBG monomerinin ROP'u üzerine *trans*- ve *cis*-1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörlerin etkisi

No	Katalizör	$M_{n,GPC}$ (g mol ⁻¹)	$M_{w,GPC}$ (g mol ⁻¹)	$M_{n,NMR}$ (g mol ⁻¹)	$M_{n,Teorik}$ (g mol ⁻¹)	Dönüşüm ^a (%)	M_w/M_n
1	19	6640	7730	6620	5680	97	1,16
2	18	6290	7690	6110	5850	100	1,22
3	20	6120	7080	5610	5560	95	1,16
4	17	6040	6990	5910	5810	99,3	1,16
5	26	5570	6700	6190	5730	98	1,20
6	25	4980	5850	6460	5560	95	1,17
7	28	4560	5650	5300	5560	95	1,24
8	29	3160; 530*	4190; 540*	3790	5560	95	1,33; 1,01*
9	27	2200; 540*	2730; 550*	3640	5160	88	1,24; 1,01*

^a¹H-NMR ile bulundu. Monomer/Katalizör/Başlatıcı (M/C/I)=100/5/3, [IBG]₀=1,25 M DCM, 20 °C, 120 saat. $M_{n,Teorik} = ([IBG]_0/[BnOH]_0) \times \text{dönüşüm} \times (IBG'nin M_w) + (BnOH'ın M_w)$. *Minör pik.

Tablo 4.2 saflaştırma öncesi elde edilen PIBG homopolimerlerine aittir (Şekil 4.50a). Çünkü, PIBG'nin nispeten düşük M_n değerleri nedeniyle yapışkan bir macun formunda olması kristallendirme tekniği kullanılarak bu polimerlerin saflaştırma işleminin başarısız olmasına neden olmuştur. Bu durum karşısında başka bir saflaştırma yöntemi kullanılarak yürütücü fazı etil asetat olan kısa bir silika jel ped ile süzme işlemi gerçekleştirildi. Ancak, silikanın asidik doğası sebebiyle saflaştırma sonrası homopolimerlerin GPC ve ¹H-NMR analizleri sonucunda elde edilen M_n değerlerinin azaldığı (¹H-NMR'a göre 28 ve 29 katalizörleri hariç), GPC kromatogramlarında ise piklerin genişlediği ve polimer zincirlerinin kırılarak PDI değerlerinin 1,16-1,33'den 1,23-1,40'a arttığı belirlenerek PIBG homopolimerlerinin degradasyonuna neden olduğu saptandı (Tablo 4.2'ye karşı Tablo 4.3, Şekil 4.50 a'ya karşı b). *Trans* 18 ile hazırlanan PIBG'lerin GPC ve ¹H-NMR spektrumları için Şekil 4.51, Şekil 4.54'e karşı Şekil 4.55, *cis* 26 ile hazırlanan PIBG'lerin

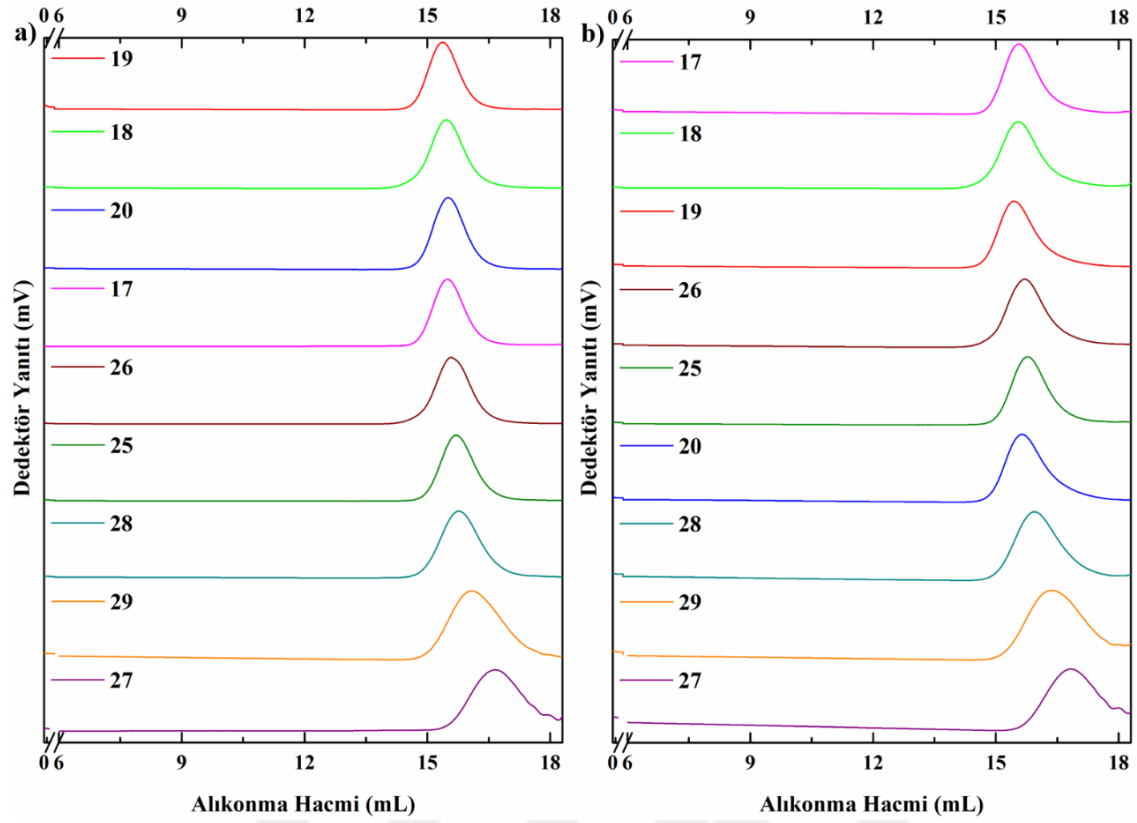
GPC ve ^1H -NMR spektrumları için Şekil 4.51, Ek-E, Şekil E.3'e karşı Şekil E.5. Ek olarak, *trans* 18 ve *cis* 26 ile sentezlenen saflaştırılmış PIBG'lerin ^{13}C -NMR spektrumları ise sırasıyla Şekil 4.56 ve Ek-E, Şekil E.6'da yer almaktadır (Tablo 4.3, No 2, 4).

Elde edilen bu bulgular, PIBG'lerden üretilen polimerik parçacıkların hızla bozunarak, böylece içerisine yüklenen ilaçların vücutta daha kolay salımını sağlayan ilaç salım sistemleri gibi uygulama alanları için ideal bir polimer olabileceği sonucuna ulaştırmaktadır.

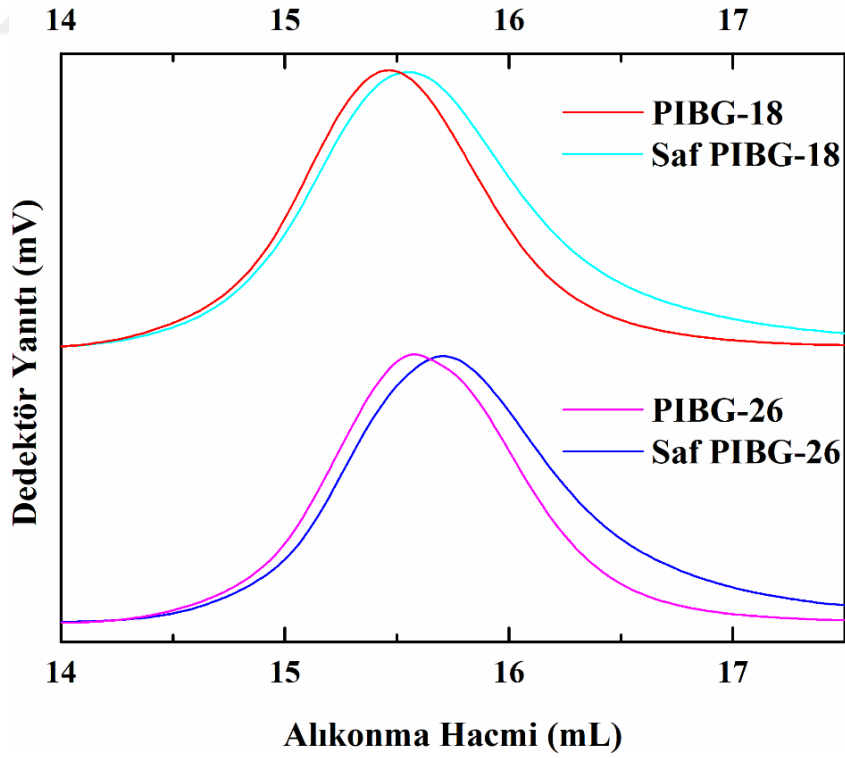
Tablo 4.3. Saflaştırma sonrası PIBG'ler için elde edilen moleköl ağırlıkları

No	Katalizör	$M_{n, \text{GPC}}$ (g mol ⁻¹)	$M_{w, \text{GPC}}$ (g mol ⁻¹)	$M_{n, \text{NMR}}$ (g mol ⁻¹)	$M_{n, \text{Teorik}}$ (g mol ⁻¹)	(%) ^a	PDI	Verim (%)
1	17	4810	6180	5110	5810	99,3	1,29	83
2	18	4780; 550*	6540; 560*	5870	5850	100	1,37; 1,02*	99
3	19	4750	6620	5750	5680	97	1,39	73
4	26	4310	5760	5990	5730	98	1,34	90
5	25	4090	5220	5070	5560	95	1,28	79
6	20	3980	5580	5090	5560	95	1,40	90
7	28	3430; 570*	4570; 590*	5840	5560	95	1,33; 1,03*	64
8	29	2540; 530*	3420; 550*	4360	5560	95	1,34; 1,02*	58
9	27	1980; 510*	2430; 520*	2750	5160	88	1,23; 1,02*	55

^a ^1H -NMR ile bulunan % PIBG dönüşümü. $\text{PDI} = M_w/M_n$. $M/C/I=100/5/3$, $[\text{IBG}]_0=1,25$ M DCM, 20 °C, 120 saat. $M_{n, \text{Teorik}} = ([\text{IBG}]_0/[\text{BnOH}]_0) \times \text{dönüşüm} \times (\text{IBG'nin } M_w) + (\text{BnOH'nin } M_w)$. *Minör pik.

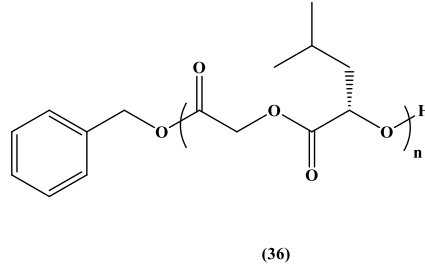


Şekil 4.50. 36 Maddesi için saflaştırma a) öncesi ve b) sonrasına ait GPC kromatogramları



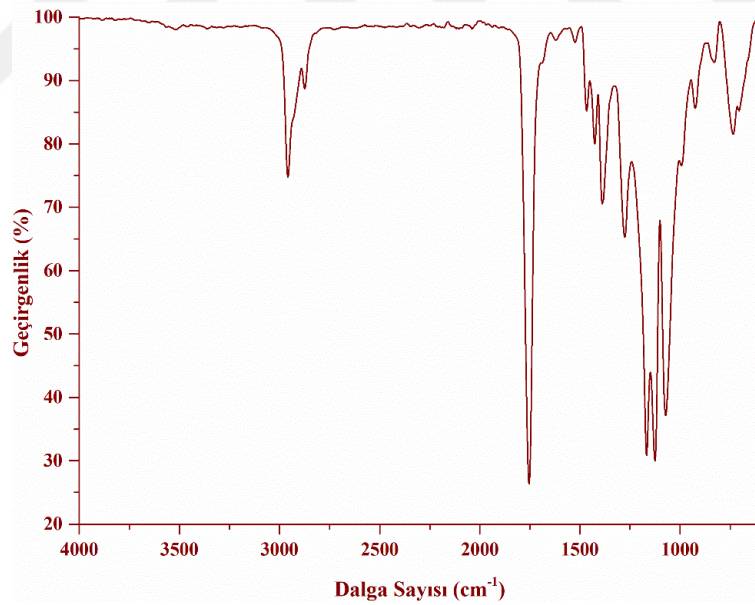
Şekil 4.51. *Trans* 18 ve *cis* 26 katalizörleri ile sentezlenen PIBG'lerin saflaştırma öncesi/sonrası GPC kromatogramları (Tablo 4.2, No 2'ye karşı Tablo 4.3, No 2 ve Tablo 4.2, No 5'e karşı Tablo 4.3, No 4)

4.5.1.3. 100/5/3 Koşulları Altında PIBG Sentezi ve Karakterizasyonu



Şekil 4.52. 36 Maddesi

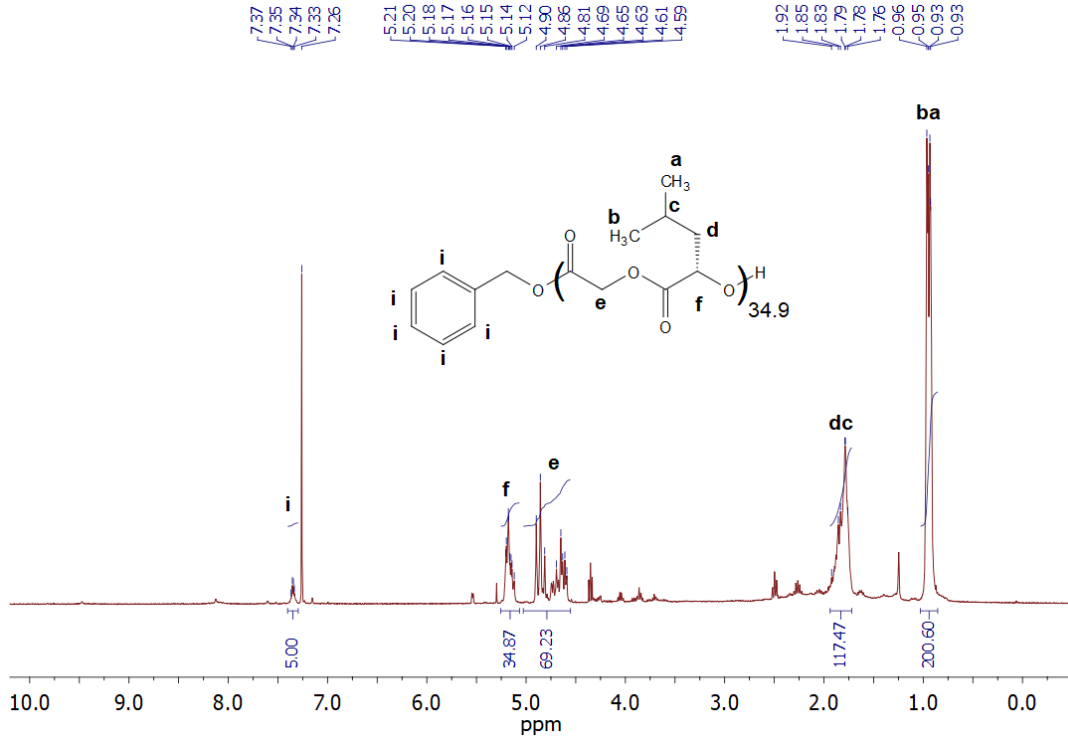
IBG monomeri ve diklorometan içerisindeki *trans/cis*-1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörleri ile benzil alkol başlatıcısı kullanılarak ortam sıcaklığında, argon gazı ortamında ve ROP yöntemi ile PIBG homopolimerlerinin (36) sentezleri gerçekleştirildi (Şekil 4.52) (Vardar ve diğ., 2023). Monomer/Katalizör/Başlatıcı = 100/5/3 koşulları altında ve *trans* 18 katalizörü kullanılarak sentezlenen polimerin yapı analizi (ATR-FTIR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR) ile ilgili bulgular aşağıda detaylı bir şekilde sunulmaktadır.



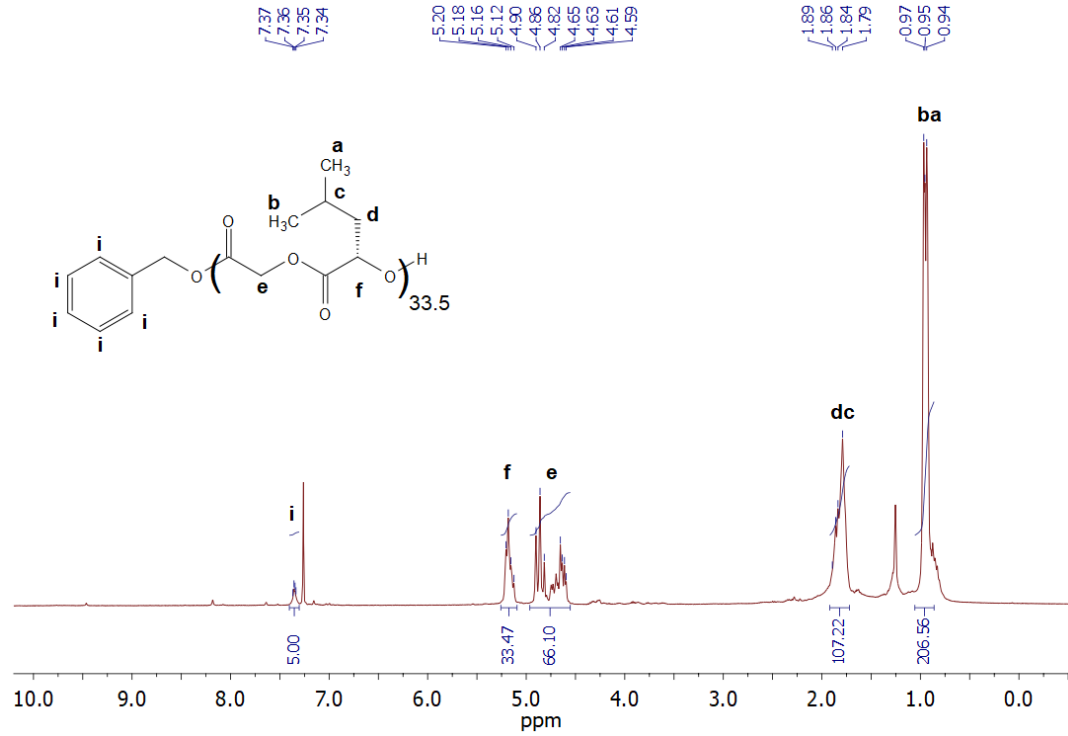
Şekil 4.53. Saf PIBG'nin (36) ATR-FTIR spektrumu (Tablo 4.3, No 2)

36 Maddesinin ATR-FTIR spektrumuna (Şekil 4.53) bakıldığında 2959, 2874 cm^{-1} 'deki sinyaller C-H gerilmelerine, 1754 cm^{-1} 'deki keskin sinyal ise yapıda bulunan ester grubunun karbonil (C=O) gerilmesine ait olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, IBG monomerinde 1759 cm^{-1} 'de gözlenen karbonil (C=O) gerilmesinin sinyali, 36

maddesinde 1754 cm^{-1} 'e kaydığının görülmesi reaktant olan halkalı yapıdaki 34 maddesinin açıldığını ve 36 maddesinin sentezlendiğini desteklemektedir.

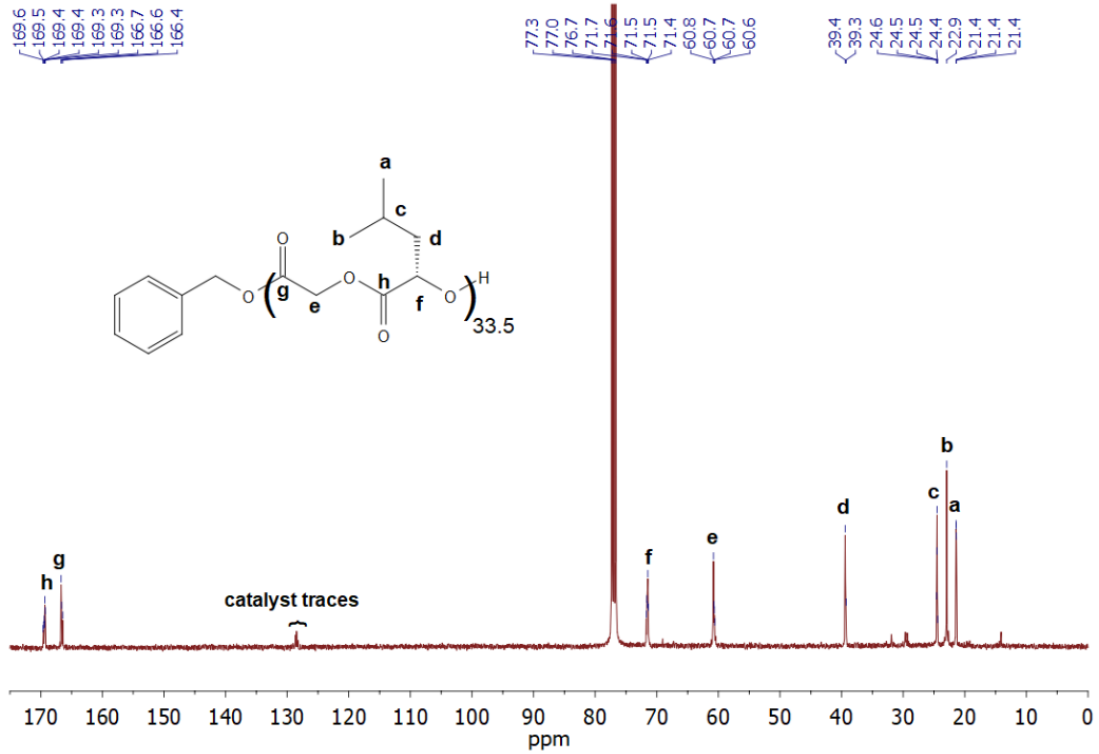


Şekil 4.54. 36 Maddesinin saflaştırma öncesi ^1H -NMR spektrumu (Tablo 4.2, No 2)



Şekil 4.55. 36 Maddesinin saflaştırma sonrası ^1H -NMR spektrumu (Tablo 4.3, No 2)

36 Maddesinin ^1H -NMR spektrumuna (Şekil 4.55) bakıldığında; 0,94 ppm’de a etiketli CH_3 protonlarını gösteren yayvan tekli bir sinyal, 0,96 ppm’de b etiketli CH_3 protonlarını gösteren ikili bir sinyal, 1,72-1,92 ppm’de c ve d etiketli CH , CH_2 protonlarını gösteren üç protonluk çoklu bir sinyal, 4,55-4,96 ppm arasında e etiketli CH_2 protonlarını gösteren çoklu sinyal, 5,09-5,26 ppm arasında f etiketli CH protonunu gösteren çoklu bir sinyal, 7,30-7,40 ppm arasında i etiketli CH protonlarını gösteren aromatik halkanın beş protonunu belirten çoklu bir sinyal tespit edilmektedir. Bununla birlikte, reaktant olan 34 maddesinde 4,84-5,04 ppm’deki CH , CH_2 protonlarını gösteren sinyalin, 36 maddesinde ise CH_2 için 4,55-4,96 ppm ve CH için 5,09-5,26 ppm arasında düşük alana kayması halkalı monomer yapısının açıldığını göstererek 36 maddesinin sentezinin gerçekleştirildiğini doğrulamaktadır. Ayrıca, spektrum üzerinde sinyal alanlarının 36 maddesinin proton sayıları ile doğru orantılı olması ve benzil uç grubuna ait aromatik protonların görülmesi, hem PIBG homopolimerindeki tekrarlayan IBG monomer birim sayısının 33,5 olarak bulunmasını hem de M_n değerinin 5870 g/mol olarak hesaplanmasını sağladı. Bu durum, saflaştırma öncesi ve sonrası elde edilen M_n değerlerinin karşılaştırılmasını mümkün kılarak PIBG’nin molekül ağırlığındaki azalmayı göstermektedir (Şekil 4.54’e karşı Şekil 4.55, Tablo 4.2, No 2’ye karşı Tablo 4.3, No 2).



Şekil 4.56. 36 Maddesinin saflaştırma sonrası ^{13}C -NMR spektrumu (Tablo 4.3, No 2)

36 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 4.56) değerlendirildiğinde; 21,36-21,42 ppm arasında a etiketli karbon'a ait sinyaller, 22,9 ppm'de b etiketli karbon'a ait sinyal, 24,4-24,6 ppm arasında c etiketli karbon'a ait sinyaller, 39,3 ve 39,4 ppm'lerde d etiketli karbon'a ait sinyaller, 60,6-60,8 ppm arasında e etiketli karbon'a ait sinyaller, 71,4-71,7 ppm arasında f etiketli karbon'a ait sinyaller, 166,4-166,7 ppm arasında g etiketli karbon'a ait sinyaller, 169,26-169,6 ppm arasında h etiketli karbon'a ait sinyaller tespit edilmektedir. Bununla birlikte, IBG monomerinde 65,3, 74,2, 164,2, 166,0 ppm'lerde sırasıyla CH_2 , CH ve karbonil karbonlarını gösteren sinyaller elde edilirken, 36 maddesi üzerinde monomer halkasının açılması nedeniyle bu sayısal değerler CH_2 ve CH karbonları için 60,6-60,8 ve 71,4-71,7 ppm'ye ve karbonil ($\text{C}=\text{O}$) karbonları için 166,4-166,7 ve 169,26-169,6 ppm'ye kaydığı görülmektedir.

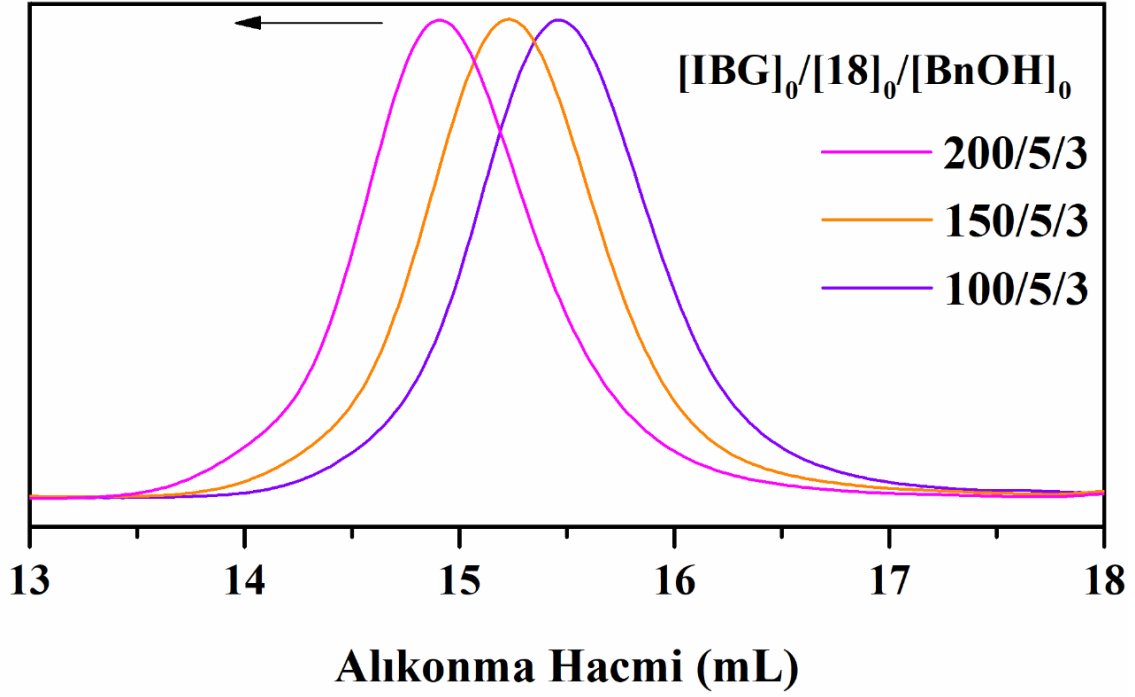
4.5.1.4. *Trans* 18 Varlığında Artan M_n Değerlerinde PIBG Sentezi

IBG'nin ROP'unda etkin bir organokatalizör olduğu belirlenen *trans* 18 varlığında monomer/katalizör/başlatıcı (M/C/I) oranı 100/5/3'den 200/5/3'e arttırılarak daha yüksek M_n değerlerine sahip PIBG'lerin sentezleri gerçekleştirildi (Tablo 4.4, Şekil 4.57) (Vardar ve diğ., 2023). Bu polimerlerin $M_{n,\text{GPC}}$ değerleri, $M_{n,\text{Teorik}}$ değerleri ile uyumlu iken, $M_{n,\text{NMR}}$ değerlerinin biraz daha yüksek olduğu bulundu (Tablo 4.4). Şekil 4.57'de gösterildiği gibi elde edilen polimerlerin GPC eğrilerinden 1,22-1,23 aralığında dar PDI değerleri ile tek dağılımlı PIBG'lerin sentezlendiği görüldü.

Tablo 4.4. *Trans* 18 ile IBG monomerinin ROP'u

No	M/C/I	$M_{n,\text{GPC}}$ (g mol ⁻¹)	$M_{w,\text{GPC}}$ (g mol ⁻¹)	$M_{n,\text{NMR}}$ (g mol ⁻¹)	$M_{n,\text{Teorik}}$ (g mol ⁻¹)	(%) ^a	PDI
1	100/5/3	6290	7690	6110	5850	100	1,22
2	150/5/3	7570	9330	9560	6910	79	1,23
3	200/5/3	9820	12100	14230	11010	95	1,23

^a ^1H -NMR ile bulunan % PIBG dönüşümü. $\text{PDI} = M_w/M_n$. DCM, 20 °C, 120 saat. $M_{n,\text{Teorik}} = ([\text{IBG}]_0/[\text{BnOH}]_0) \times \text{dönüşüm} \times (\text{IBG'nin } M_w) + (\text{BnOH'in } M_w)$



Şekil 4.57. *Trans* 18 kullanılarak daha yüksek monomer/başlatıcı oranlarında ($[M]_0/[I]_0$) sentezlenen PIBG'lere ait GPC eğrileri (Tablo 4.4, No 1-3)

4.5.2. PIBEG

4.5.2.1. PIBEG Sentezi İçin *Trans*- ve *Cis*-1,2-DACH Bazlı Çift Fonksiyonlu Skuaramit Organokatalizörlerin Taraması

Hidrojen atomu yerine etil grubu yerleştirilerek monomer üzerinde arttırılan sterik engel sonucunda, tüm *trans* (17-20) ve *cis*-1,2-DACH (25-29) bazlı organokatalizörlerin IBEG'nin ROP'u üzerindeki katalitik aktiviteleri (katalizörlerin yapıları ve geometrileri) 1,2-dikloroetan (DCE) içerisinde 1,25 M monomer konsantrasyonunda 50 °C'de incelendi (Tablo 4.5, Şekil 4.58). Tablo 4.5'e göre $M_{n, GPC}$ değerleri dikkate alınarak katalizörlerin aktiviteleri karşılaştırıldığında $18 > 20 > 26 > 17 > 19 > 28 > 29 > 27 > 25$ olarak sıralanabilmektedir. Buradan, IBG'nin ROP'una (Tablo 4.2) benzer şekilde ancak sadece 26 katalizörü dışında *trans*-1,2-DACH bazlı katalizörlerin (17-20), IBEG'nin ROP'unda *cis* türevlerinden (25-29) çok daha iyi katalitik aktiviteler gösterdiği sonucuna varılmaktadır. Bu sonuç, ^1H -NMR titrasyon deneyleri ile monomer ve katalizör arasındaki etkileşimin *trans* yapıları katalizörlerde *cis* izomerlerine göre daha etkin olması ile açıklanmıştır (Vardar ve diğ., 2023). 26'nın 17 ve 19'dan polimerleşmede daha aktif olması, aşağıda da detaylı bir şekilde açıklandığı gibi katalizör yapısındaki iki temel

faktörün muhtemelen bu katalizörün asitliğini arttırmasından kaynaklanmaktadır. Bunlar, i. aromatik halka üzerinde meta pozisyonunda bulunan elektron çekici çift $-CF_3$ gruplarının varlığı ve ii. $-CH_2-$ ($m = 0$) grubu olmaksızın aromatik halka ile skuaramit $-NH-$ sinin doğrudan bağlanmasıdır.

Skuaramit katalizörde elektron çekici sübstitüentlerin varlığı, katalizörün asitliğini ve dolayısıyla halkalı monomerlerin polimerizasyonunu etkilediği için çok önemli bir parametredir. Örneğin; aromatik halka üzerinde çift $-CF_3$ grupları içeren *trans* katalizörlerden 18, 20 ve *cis* katalizörlerden 26, 28, tek bir $-CF_3$ grubu içerenlere göre IBEG monomerini çok daha etkili bir şekilde polimerleştirdiği bulundu (Tablo 4.5, *trans* katalizörler için; 18'e karşı 17 (bu katalizörler için sırasıyla DMSO'daki $pK_a = 11,87$; 13,30; Ni ve diğ., 2014) ve 20'ye karşı 19 (20 için DMSO'daki $pK_a = 16,46$; Ni ve diğ., 2014 ve 19 için tahmini teorik $pK_a = \sim 17,9$), *cis* katalizörler için; 26'ya karşı 25 ve 28'e karşı 27). Skuaramit çekirdeğindeki $-NH-$ 'ye bağlı aromatik halkada elektron çekici sübstitüentlerin ($-CF_3$ gibi) sayısının arttırılmasının daha verimli polimerizasyon ile sonuçlanmasının nedeni, katalizörün monomer ile daha iyi etkileşimi sağlayan asitliğini arttırarak H-bağı donör grubunun güçlendirilmesidir (Specklin ve diğ., 2017).

Katalizörlerin asitliğini etkileyen diğer bir parametre de skuaramit çekirdek ve aromatik halkaya bağlı $-CH_2-$ (m) gruplarının sayısıdır. IBEG'nin polimerizasyonu üzerine sübstitüye benzen ve skuaramit arasındaki $-CH_2-$ ($m = 0$ veya 1) grubu sayısının etkisi araştırıldığında $m = 0$ olan katalizörlerin $m = 1$ olanlardan yine çok daha etkili bir polimerleşme sağladığı belirlendi (Tablo 4.5, *trans* katalizörler için; 18'e karşı 20 ve 17'ye karşı 19, *cis* katalizörler için; 26'ya kıyasla 28). Bu durumda, $m = 1$ olan 20, 19 ve 28'e kıyasla $m = 0$ olan 18, 17 ve 26 katalizörleri daha asidik karakterdedir ve böylece $-NH-$ grupları ile IBEG'deki karbonil grubu ($C=O$) arasında daha güçlü H-bağı meydana gelmektedir.

Sonuç olarak, daha önce 150 °C'deki yüksek sıcaklıkta ve $Sn(Oct)_2$ metal katalizörü ile polimerleştirilen IBEG monomeri (Vardar, 2017; Mert ve diğ., 2017; Mert ve diğ., 2019), bu çalışma kapsamında % 96'ya varan yüksek dönüşümlerde ve 1,02-1,17 arasındaki düşük PDI değerlerinde *trans*- ve *cis*-1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörler varlığında 50 °C'de başarılı bir şekilde polimerleştirildi.

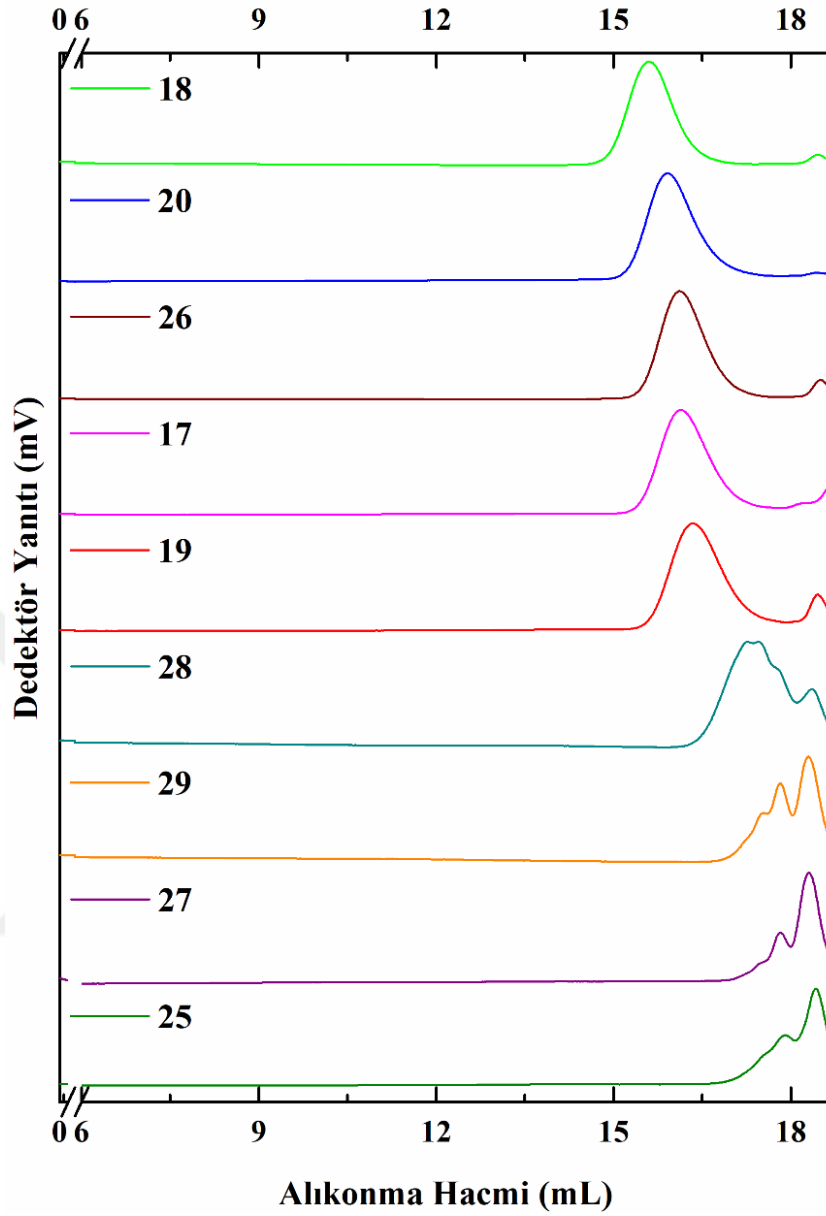
IBEG'nin ROP'unda muhtemelen asitliklerinden dolayı en etkili *trans* ve *cis* katalizörlerin çift -CF₃ grubu içeren ve -CH₂- grubu içermeyen *trans* 18 ve *cis* 26 olduğu bulundu (18 ile PIBEG sentezi için ATR-FTIR ve NMR spektrumları: Şekil 4.60-62 ve 26 ile PIBEG sentezi için ATR-FTIR ve NMR spektrumları: Ek-E, Şekil E.7-9).

Ayrıca, *trans* (17-20) ve *cis* (25-29) skuaramitlerin IBG ve IBEG monomerlerinin polimerizasyonu üzerindeki katalitik aktivitesinin beklenildiği gibi, Tablo 4.2 ve 4.5'deki GPC ve ¹H-NMR analizlerine göre monomerlerdeki -CH grubuna bağlı sübstitüentin (-H veya -CH₂CH₃) sterik engelinin büyüklüğüne son derece bağlı olduğu görüldü. Bu sebeple, IBG'ye kıyasla IBEG için polimerizasyon sırasında -CH₂CH₃ grubunun sterik engeli sonucunda elde edilen daha düşük *M_n* değerleri ve monomer dönüşümleri, etil grubunun daha yavaş bir polimerizasyona neden olduğunu doğruladı. Bir başka ifade ile monomer üzerindeki sterik engel azaldıkça *trans* (17-20) ve *cis* (25-29) skuaramitlerin IBG>IBEG şeklinde monomerlerin polimerizasyonunu kolaylaştırdığı bulundu.

Tablo 4.5. IBEG monomerinin ROP'u üzerine *trans*- ve *cis*-1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörlerin etkisi

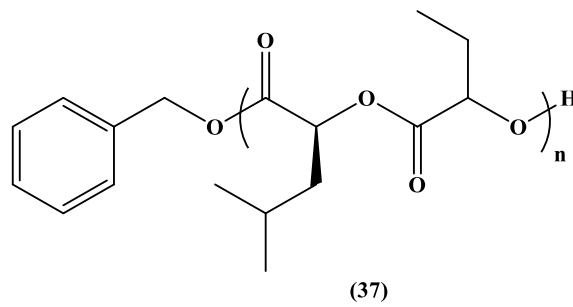
No	Katalizör	<i>M_n</i> ,GPC (g mol ⁻¹)	<i>M_w</i> ,GPC (g mol ⁻¹)	<i>M_n</i> ,NMR (g mol ⁻¹)	<i>M_n</i> ,Teorik (g mol ⁻¹)	(%) ^a	PDI	Verim (%)
1	18	5630	6370	6200	6520	96	1,13	70
2	20	4030	4680	5600	5980	88	1,16	85
3	26	3500	3980	5470	6450	95	1,14	93
4	17	3350	3820	5660	6310	93	1,14	90
5	19	2720	3180	4480	5910	87	1,17	74
6	28	1830; 1050*; 600*	1900; 1080*; 610*	3830	5780	85	1,04; 1,02*; 1,01*	90
7	29	1350; 930*; 620*	1380; 940*; 630*	2870	5650	83	1,02; 1,01*; 1,01*	74
8	27	1330; 960*; 630*	1350; 960*; 640*	3090	4980	73	1,02; 1,00*; 1,01*	67
9	25	1050; 580*	1110; 590*	2420	6110	90	1,06; 1,01*	74

^a¹H-NMR ile bulunan % PIBEG dönüşümü. PDI=*M_w*/*M_n*. M/C/I=100/5/3, [IBEG]₀=1,25 M DCE, 50 °C, 120 saat. *M_n*,Teorik=([IBEG]₀/[BnOH]₀)×dönüşüm×(IBEG'nin *M_w*)+(BnOH'in *M_w*). *Minör pik.



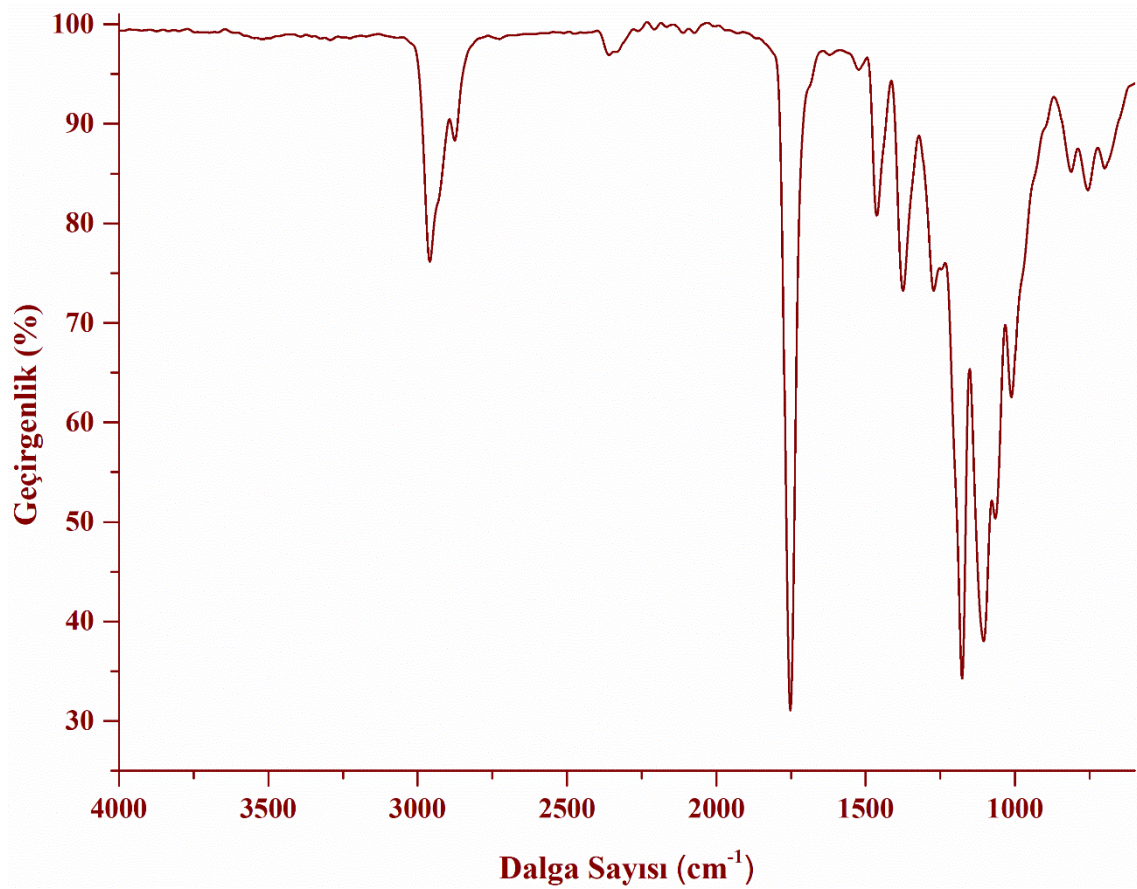
Şekil 4.58. *Trans*- ve *cis*-1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörleri ile sentezlenen PIBEG'lere ait GPC kromatogramları

4.5.2.2. 100/5/3 Koşulları Altında PIBEG Sentezi ve Karakterizasyonu



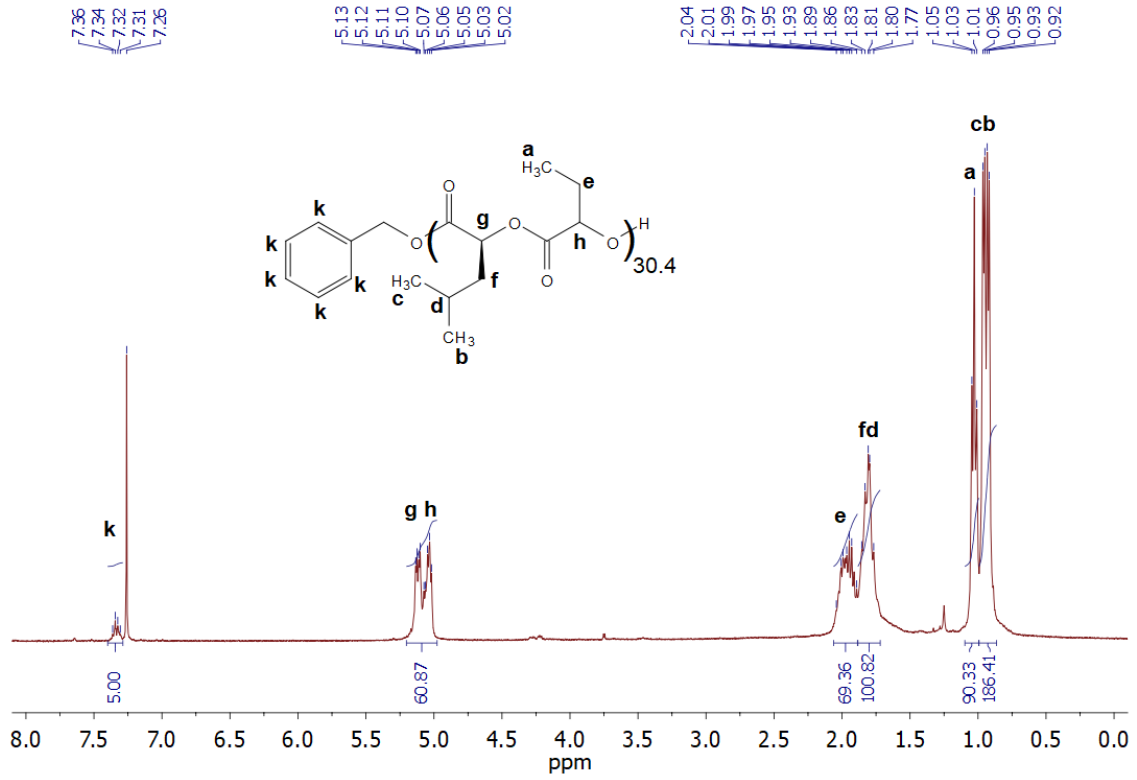
Şekil 4.59. 37 Maddesi

IBEG monomeri ve 1,2-dikloroetan içerisindeki *trans/cis*-1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörleri ile benzil alkol başlatıcısı kullanılarak 50 °C’de, argon gazı ortamında ve ROP yöntemi ile PIBEG homopolimerlerinin (37) sentezleri gerçekleştirildi (Şekil 4.59) (Vardar ve diğ., 2023). Monomer/Katalizör/Başlatıcı = 100/5/3 koşulları altında ve *trans* 18 katalizörü kullanılarak sentezlenen polimerin yapı analizi (ATR-FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR) ile ilgili bulgular aşağıda detaylı bir şekilde sunulmaktadır.



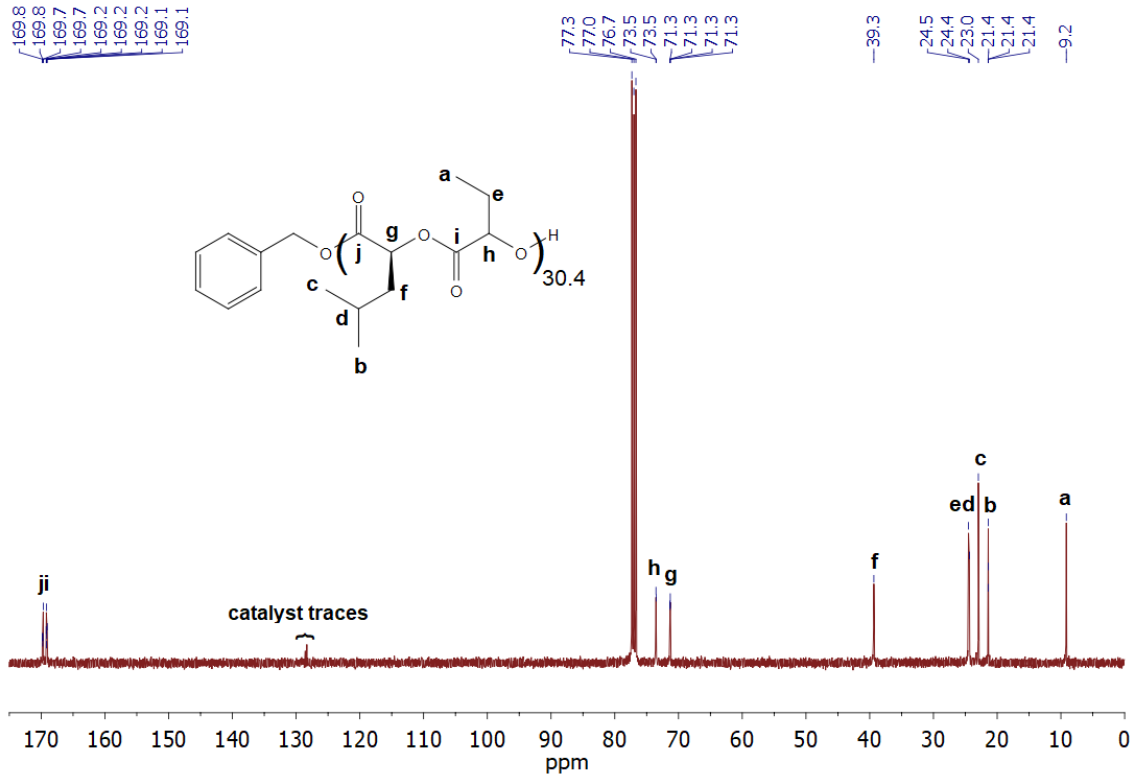
Şekil 4.60. 37 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu (Tablo 4.5, No 1)

37 Maddesinin ATR-FTIR spektrumuna (Şekil 4.60) bakıldığında 2959, 2876 cm⁻¹’deki sinyaller C-H gerilmelerine, 1753 cm⁻¹’deki keskin sinyal ise yapıda bulunan ester grubunun karbonil (C=O) gerilmesine aittir.



Şekil 4.61. 37 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu (Tablo 4.5, No 1)

37 Maddesinin ^1H -NMR spektrumuna (Şekil 4.61) bakıldığında; 0,92 ppm’de b etiketli CH_3 protonlarını gösteren ikili bir sinyal, 0,96 ppm’de c etiketli CH_3 protonlarını gösteren ikili bir sinyal, 1,03 ppm’de a etiketli CH_3 protonlarını gösteren üçlü bir sinyal, 1,72-1,88 ppm’de d ve f etiketli CH , CH_2 protonlarını gösteren üç protonluk çoklu bir sinyal, 1,89-2,06 ppm arasında e etiketli CH_2 protonlarını gösteren çoklu bir sinyal, 4,98-5,09 ppm arasında h etiketli CH protonunu gösteren çoklu bir sinyal, 5,09-5,20 ppm arasında g etiketli CH protonunu gösteren ikilinin ikilisi bir sinyal, 7,29-7,40 ppm arasında k etiketli CH protonlarını gösteren aromatik halkanın beş protonunu belirten çoklu bir sinyal tespit edilmektedir. Bununla birlikte, reaktant olan 35 maddesinde 4,83-4,88 ppm ve 4,88-4,93 ppm arasındaki CH protonlarını gösteren sinyallerin, 37 maddesinde ise 4,98-5,09 ppm ve 5,09-5,20 ppm arasında kimyasal kayma değerinin gözlemlenmesi halkalı monomer yapısının açıldığını göstererek 37 maddesinin sentezinin gerçekleştirildiğini doğrulamaktadır. Ayrıca, spektrum üzerinde sinyal alanlarının 37 maddesinin proton sayıları ile doğru orantılı olması ve benzil uç grubuna ait aromatik protonların görülmesi, hem PIBEG homopolimerindeki tekrarlayan IBEG monomer birim sayısının 30,4 olarak bulunmasını hem de M_n değerinin 6200 g/mol olarak hesaplanmasını sağladı.

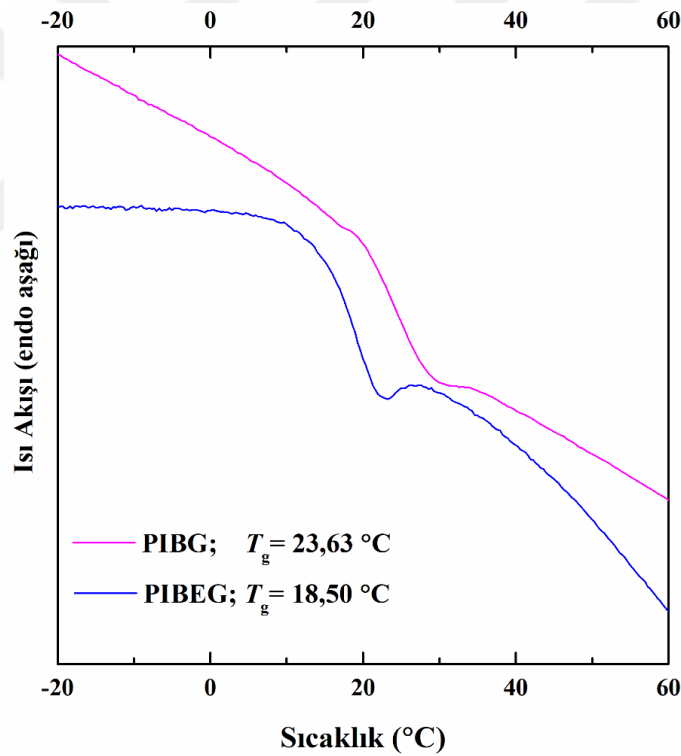


Şekil 4.62. 37 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu (Tablo 4.5, No 1)

37 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumuna (Şekil 4.62) bakıldığında; 9,2 ppm'de a etiketli karbon'a ait sinyal, 21,38-21,42 ppm arasında b etiketli karbon'a ait sinyaller, 23,0 ppm'de c etiketli karbon'a ait sinyal, 24,4 ppm'de d etiketli karbon'a ait sinyal, 24,5 ppm'de e etiketli karbon'a ait sinyal, 39,3 ppm'de f etiketli karbon'a ait sinyal, 71,29-71,34 ppm arasında g etiketli karbon'a ait sinyaller, 73,51 ve 73,54 ppm'lerde h etiketli karbon'a ait sinyaller, 169,05-169,21 ppm arasında i etiketli karbon'a ait sinyaller, 169,68-169,83 ppm arasında j etiketli karbon'a ait sinyaller tespit edilmektedir. Ayrıca, reaktant olan 35 maddesinde 74,1 ve 75,2; 76,5 ve 77,04; 165,5 ve 166,3; 166,7 ve 167,4 ppm'lerde sırasıyla metin karbonları ile ester gruplarının karbonlarını gösteren sinyaller elde edilirken, monomer halkasının açılması nedeniyle 37 maddesi üzerinde bu değerler metin karbonları için 71,29-71,34; 73,51 ve 73,54 ppm'lere ve ester gruplarının karbonları için 169,05-169,21; 169,68-169,83 ppm'lere kaydığı görülmektedir.

4.5.3. Poli(asimetrik sübstitüye glikolid) Homopolimerlerinin (PASG) Termal Özellikleri

PIBG ve PIBEG'nin termal karakteristikleri DSC analizleri ile incelendi. Şekil 4.63'e göre bu homopolimerlerin yalnızca tek bir camı geçiş sıcaklığına (T_g) sahip olmaları tamamen amorf olduklarını göstermektedir. PIBG'ye kıyasla PIBEG omurgasındaki yan zincir olarak daha uzun ve esnek yapıdaki etil grubunun varlığı, zincir hareketliliğini arttıran bir plastikleştirici (Yin ve Baker, 1999) olarak işlev görmesi nedeniyle beklenildiği gibi PIBEG ($T_g = 18,50$ °C) için PIBG'den ($T_g = 23,63$ °C) daha düşük bir T_g değeri ile sonuçlandı. Sonuç olarak, bu homopolimerler düşük T_g değerleri nedeniyle fizyolojik koşullar altında daha hızlı ilaç salımını mümkün kılacakları için ilaç salım sistemlerindeki uygulamalarda umut verici adaylar olarak kullanılabilecektir.



Şekil 4.63. *Trans* 18 katalizörü ile sentezlenen PIBG (Tablo 4.3, No 2) ve PIBEG (Tablo 4.5, No 1) için DSC termogramları (Vardar ve diğ., 2023)

4.6. *Trans*- ve *Cis*-1,2-DACH Bazlı Skuaramitler Varlığında Benzil Alkol ile IBG veya IBEG Monomerlerinin Çift Fonksiyonlu Halka Açılma Mekanizması

Skuaramit organokatalizörler varlığında benzil alkol ile asimetrik glikolid türevi (AGT) monomerlerin ROP mekanizması Şekil 4.64'de gösterildiği gibi önerilmektedir. Böylece,

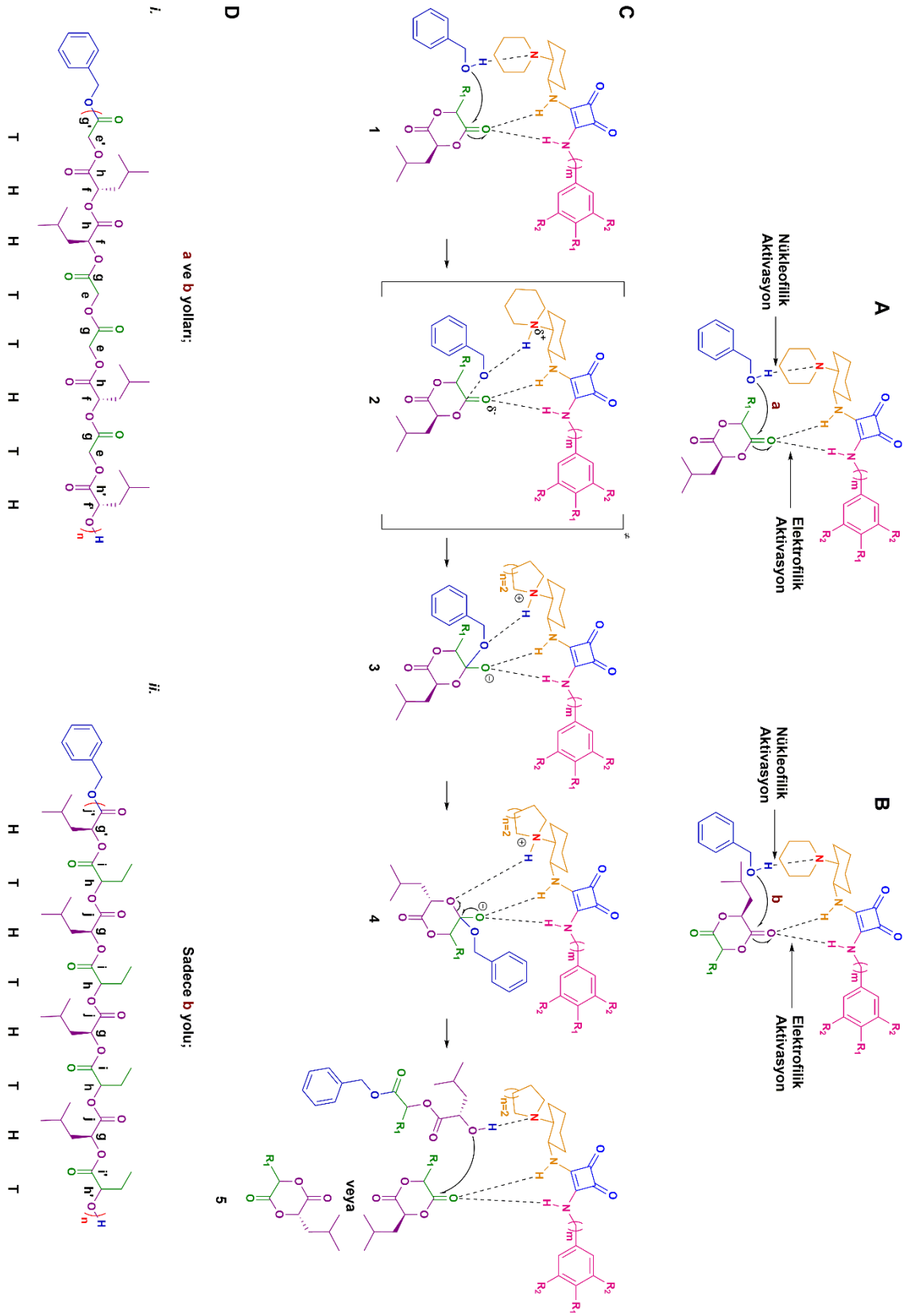
skuaramitin HBA kısmı (piperidin) başlatıcıyı (benzil alkol) daha nükleofilik hale getirmek üzere aktive ederken, katalizörlerin HBD kısmı (-NH-) AGT monomerinin karbonil grubunu daha elektrofilik hale getirmek üzere aktive eder. Her iki aktivasyon polimerizasyonu kolaylaştırır, ancak asimetrik monomerlerin halka açılma basamağında benzil alkol ve ardından büyüyen zincirin monomere saldırması için iki seçenek vardır. Başlatıcının ve ardından büyüyen zincirin monomere saldırısı, monomerdeki R₁ grubu (a yolu, Şekil 4.64A) ve/veya izobütil grubuna (b yolu, a yolunun karşı tarafı, Şekil 4.64B) komşu karbonil grubunun hangi tarafının katalizörle aktif bir hidrojen bağı oluşturduğuna bağlıdır.

AGT monomerlerinin *trans*-1,2-DACH bazlı skuaramit katalizörü ve benzil alkol başlatıcısı varlığında Şekil 4.64C’de önerilen halka açma polimerizasyon mekanizmasına göre monomerlerin polimerizasyonu önce a yolunu, ardından 5. basamakta da b yolunu izleyebildiğini göstermektedir (a veya b yolları sırası temsilidir).

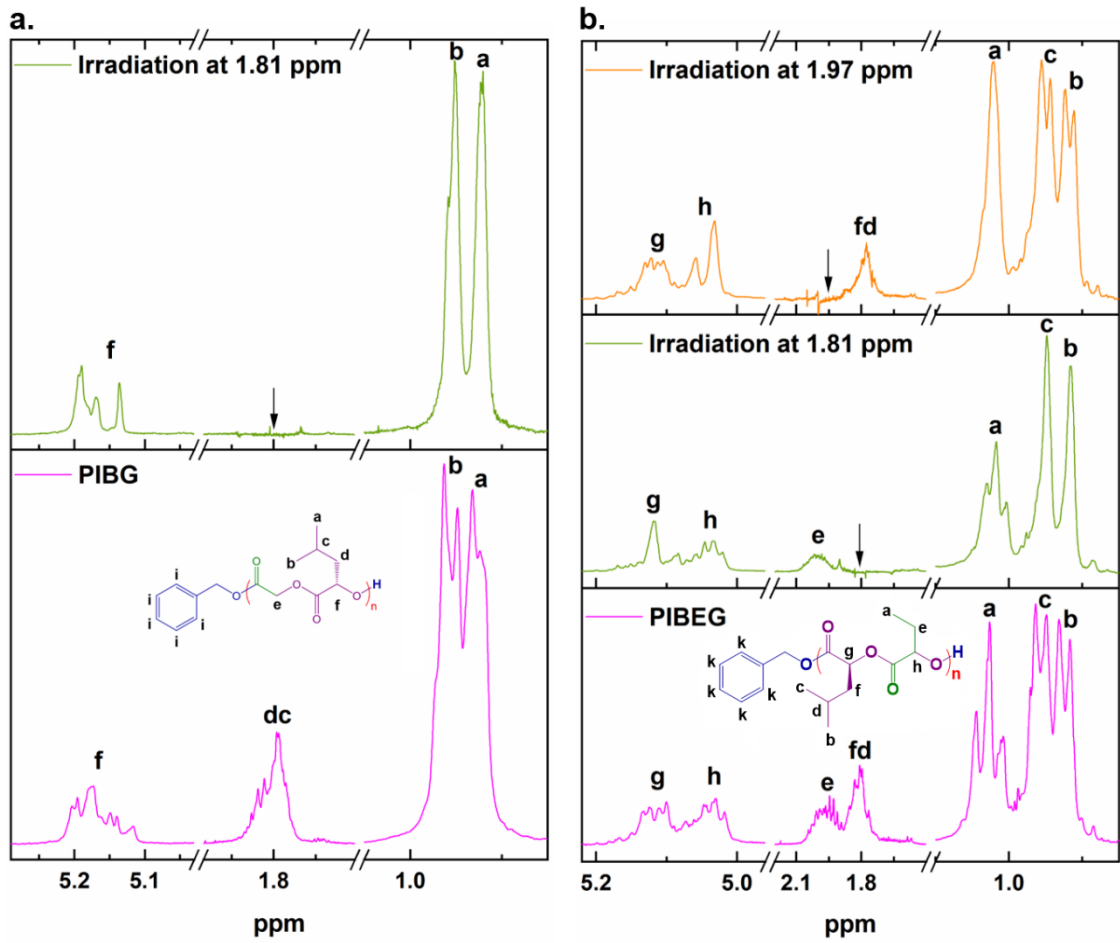
Sterik engelin büyüklüğünü dikkate alarak AGT monomerlerinin halka açılma tarafını belirlemek için çift rezonans ¹H-NMR analizi kullanıldı (Şekil 4.65). Buna göre, PIBG homopolimerindeki c- ve d-protonları 1,81 ppm’de ışınlandırıldığında, f-protonu için 5,10-5,25 ppm arasındaki çoklu sinyal, üç tekli sinyale dönüştü ve 0,93 ve 0,96 ppm’lerdeki a- ve b-protonlarını gösteren ikili sinyaller ise iki ayrı tekli sinyal verdi (Şekil 4.65a). Bu durum, Şekil 4.65a’daki ışınlandırma sonucu elde edilen ¹H-NMR spektrumundan izobütil grubunda bulunan c- ve d-protonlarına komşu CH₃ gruplarının a- ve b-protonları ve asimetrik merkeze ait protonun f etiketli proton olduğunun teyit edilmesini sağlamaktadır. Kısmi rasemizasyon veya transesterifikasyon olasılığını da dikkate alarak, Şekil 4.64A-C’deki polimerizasyon mekanizmasında belirtildiği gibi muhtemelen a ve b yollarının bir sonucu olarak f-protonu için ortaya çıkan üç tekli sinyal, farklı pozisyonel izomeriye sahip polimer zincirlerinin (Şekil 4.64D-i) oluşumunu gösterebilir. Tekrarlayan f-protonunun komşularının h ve g ve sadece h karbonilleri ve uç gruplarının benzil ve OH (g’-h ve h’-g) olması gerçeği, farklı CH rezonans frekanslarına yol açmaktadır. Sonuç olarak, PIBG sentezi sırasında IBG monomerinin halka açılma basamağının a ve b yollarından her ikisini de takip ettiğini göstermektedir.

PIBEG homopolimerinin çift rezonans ¹H-NMR analizinde (Şekil 4.65b) ise izobütil grubunun d- ve f-protonlarının 1,81 ppm’de ışınlandırılması sonucunda 5,09-5,20 ppm

arasındaki g-metin protonunu gösteren ikilinin ikilisi sinyal, tekli bir sinyal haline dönüştü. Bununla birlikte, 0,92 ve 0,96 ppm'lerdeki metil grubunun b- ve c-protonları ise ikili sinyaller halindeyken iki ayrı tekli pik olarak sinyal verdi. Etil grubuna ait e-metilen protonlarının 1,97 ppm'de ışınlandırılması, 4,98-5,09 ppm arasındaki h-metin protonunu gösteren çoklu sinyalin 3:1 oranında iki tekli sinyal haline dönüşmesine neden oldu. Elde edilen iki tekli sinyal, IBEG monomerindeki *S,S* ve *S,R* diastereomerlerinin 3:1 karışımından kaynaklanmaktadır (IBEG için ^1H -NMR spektrumu: Ek-D, Şekil D.8). Ek olarak, 1,03 ppm'deki metil grubunun a-protonlarını gösteren üçlü sinyal ise tekli bir sinyale dönüştü (Şekil 4.65b). Bu durum, PIBEG sentezi için IBEG monomerinin halka açılma basamağının izobütil grubu tarafından daha baskın olduğunu göstermektedir (b yolu, Şekil 4.64D-ii). Ayrıca, Şekil 4.65b'deki ışınlandırmalar sonucu elde edilen ^1H -NMR spektrumlarından da izobütil grubunda bulunan d- ve f-protonlarına komşu CH_3 gruplarının b- ve c-protonları ve asimetric merkeze ait protonun g etiketli proton olduğu ve etil grubunda bulunan e-protonlarına komşu CH_3 gruplarının a-protonları ve asimetric merkeze ait protonun h etiketli proton olduğunun belirlenmesini sağlamaktadır.



Şekil 4.64. A) a yolu veya B) b yolu ile katalizör-monomer etkileşimi, C) a ve/veya b yolu ile AGT monomerlerinin ROP'u için önerilen mekanizma, D) *i.* PIBG ve *ii.* PIBEG için olası konstitüsyon izomerleri (Vardar ve diğ., 2023)



Şekil 4.65. a. PIBG (Tablo 4.4, No 3) ve b. PIBEG (Tablo 4.5, No 2) için çift rezonans ^1H -NMR spektrumları (400 MHz, CDCl_3) (Vardar ve diğ., 2023)

4.7. Yeni BSA Yüklü PIBG Homopolimerinin Nanoformülasyonu ve Karakterizasyonu

Çift emülsiyon-çözücü buharlaştırma tekniği kullanılarak hazırlanan yeni BSA-PIBG-NP'lerinin boyut dağılımı ile % BSA yükleme değerleri Tablo 4.6'da sunulmaktadır.

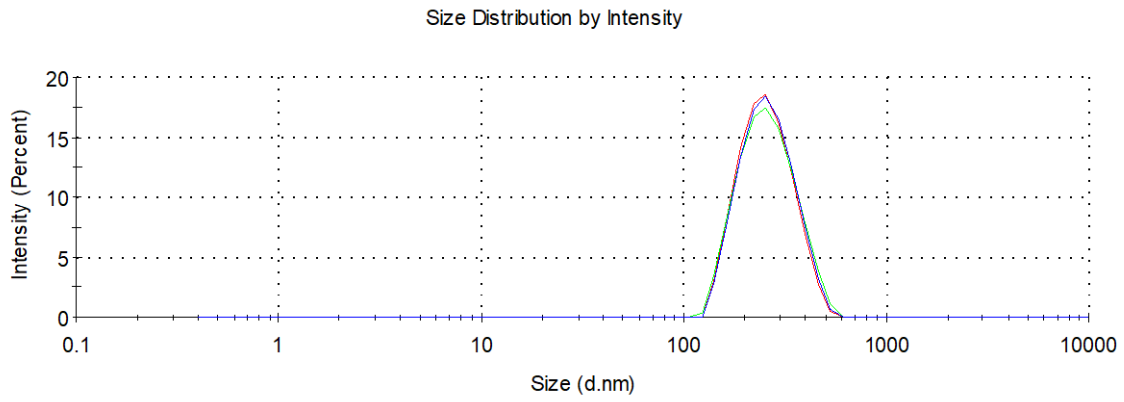
Tablo 4.6. BSA-PIBG-NP'lerinin karakterizasyonu

No	Zetasizer			HPLC			
	NP boyutu $\pm$ SS (nm)	PdI $\pm$ SS	Zeta potansiyel $\pm$ SS (mV)	BSA miktarı (μg)	NP miktarı (mg)	BSA yüklemesi (%)	EE (%)
1	249,9 $\pm$ 2,89	0,163 $\pm$ 0,03	-21,9 $\pm$ 0,69	61,4	14,5	0,42	2,05

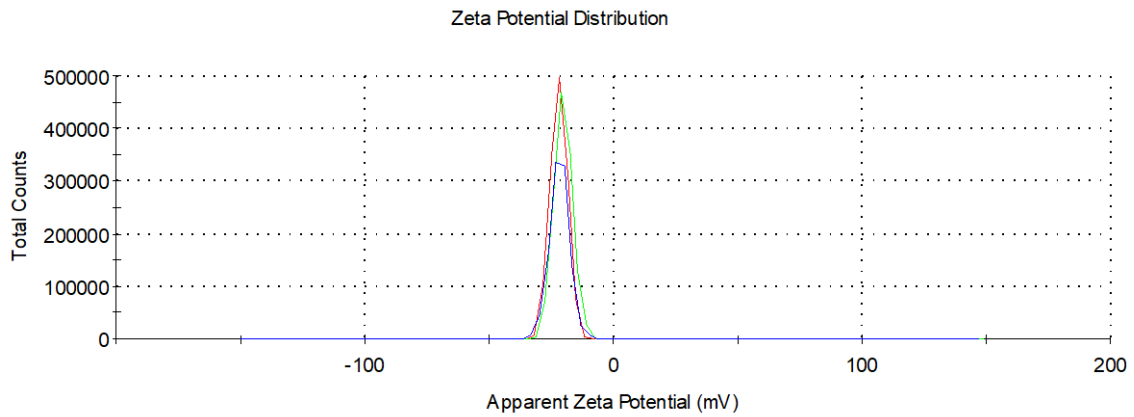
SS: Standart sapma

BSA-PIBG-NP'lerinin boyutu ölçüldüğünde grafik üzerinde mikron boyutta yapıların varlığını temsil eden ikinci bir pikin olmaması ve nispeten dar bir dağılım değerinin (PdI) görülmesi uygun formülasyona sahip NP'lerin üretildiğini göstermektedir (Tablo 4.6, Şekil 4.66). Ancak, NP'ler içerisindeki % protein yükleme değeri ve % protein yükleme verimliliği (% EE) incelendiğinde ise sırasıyla % 0,42 ve % 2,05 olarak düşük değerler elde edildiği belirlendi (Tablo 4.6).

BSA yüklü PIBG nanopartikülleri için boyut ve zeta potansiyel grafikleri aşağıda yer almaktadır (Şekil 4.66-67).

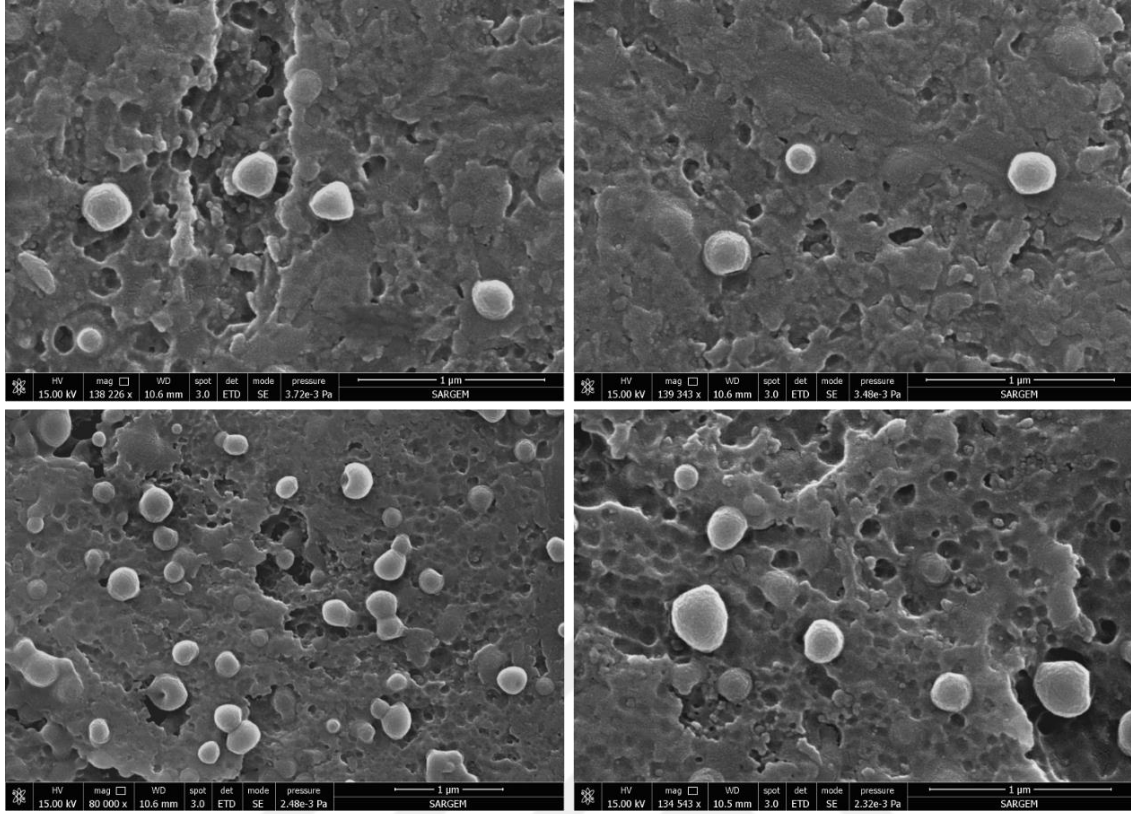


Şekil 4.66. BSA yüklü PIBG nanopartikülü için zeta boyut grafiği (Tablo 4.6)



Şekil 4.67. BSA yüklü PIBG nanopartikülü için zeta potansiyel grafiği (Tablo 4.6)

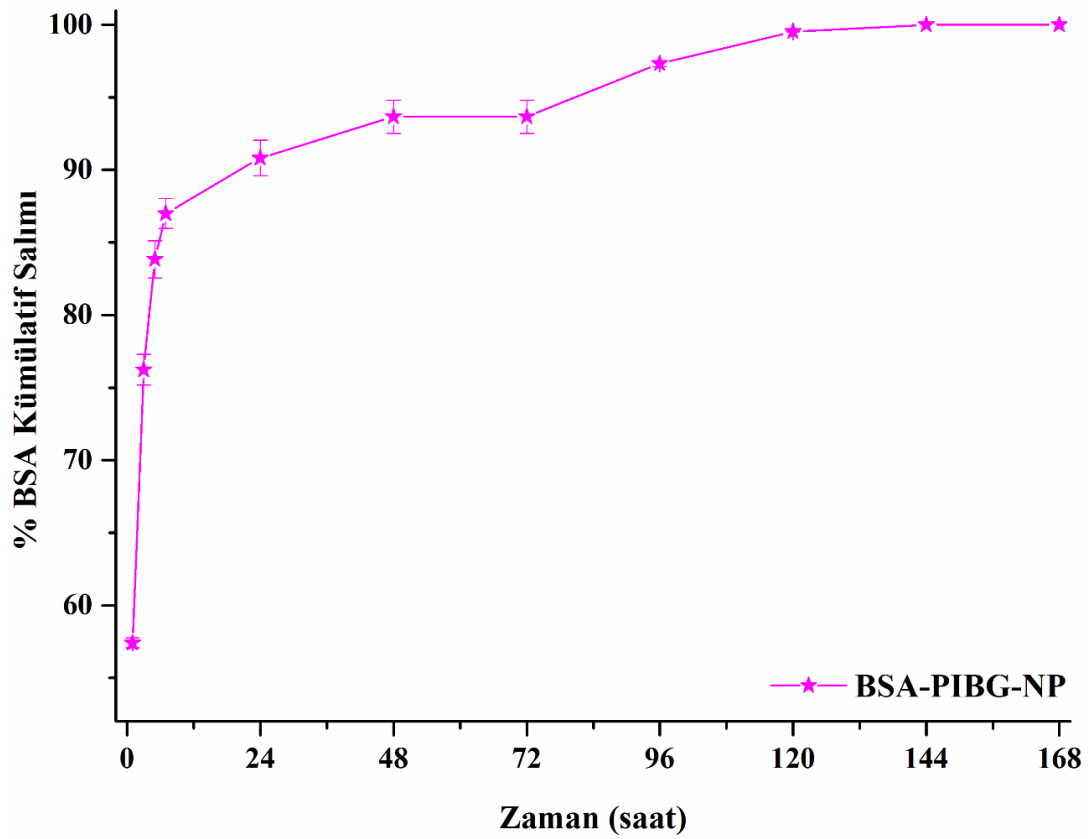
BSA-PIBG-NP'leri SEM vasıtası ile görüntülendi (Şekil 4.68). SEM görüntüleri incelendiğinde ise zeta boyut analizlerini destekler nitelikte mikron boyutta yapılar bulunmamakla birlikte, küresel yapıdaki NP'ler dışında enkapsüle olmayan protein görüntüsünün de var olmadığı görüldü.



Şekil 4.68. BSA yüklü PIBG nanopartikülüne ait SEM görüntüleri

4.8. In Vitro BSA Salımı

Tablo 4.6’da belirtilen 1 numaralı BSA-PIBG-NP’leri üzerindeki su fazı öncelikle 1., 3., 5. ve 7. saatlerde sonrasında ise her 24 saatte bir numune olacak şekilde toplamda 1 hafta boyunca her gün alınarak 37 °C ve 100 rpm’de protein salımı gerçekleştirildi. BSA miktarları HPLC ile ölçüldü ve BSA’nın deiyonize suda hazırlanan kalibrasyon grafiği denklemi (Ek-F, Şekil F.1) ile salınan protein miktarı bulundu. Sonuçların tekrarlanabilir ve tutarlı olduğunu test etmek amacıyla protein salımı iki kez tekrar edildi. BSA’nın % kümülatif salım grafiği Şekil 4.69’da ve verileri ise Tablo 4.7’de sunulmaktadır.



Şekil 4.69. PIBG-NP'leri içerisinde BSA'nın % kümülatif salım grafiği

Tablo 4.7. PIBG nanopartiküllerden BSA'nın % kümülatif salım davranışı

Saat	% BSA Kümülatif Salımı $\pm$ SS
1	57,4 $\pm$ 0,3
3	76,2 $\pm$ 1,1
5	83,8 $\pm$ 1,3
7	87,0 $\pm$ 1,0
24	90,8 $\pm$ 1,2
48	93,7 $\pm$ 1,1
72	93,7 $\pm$ 1,1
96	97,3 $\pm$ 0,2
120	99,5 $\pm$ 0,04
144	100 $\pm$ 0,0
168	100 $\pm$ 0,0

SS: Standart sapma

Tablo 4.7 incelendiğinde PIBG nanopartikülleri içerisinde salınan % kümülatif BSA miktarı ilk 7 saat sonunda % 87'ye çıkarak hızla gerçekleşirken, 48 ve 72. saatlerde dengeye ulaştığı, 72. saat sonrasında ise daha yavaş bir salım ile 120. saatten itibaren ise % 99,5 olarak bir hafta sonunda tamamen salındığı bulundu.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

PLA ve PLGA sistemlerine alternatif olarak laktid ve glikolidin yapısal analogları olan poli(sübstitüye glikolid) (PSG) polimerleri, üstün özellikleri nedeniyle çok çeşitli terapötik uygulamalarda olağanüstü atılımlar meydana getirmek için araştırmacıların dikkatini çekmektedir. PSG'ler büyük bir çoğunlukla yüksek sıcaklıkta ve bir metal katalizör varlığında sentezlenmiştir. Ancak, toksisitenin önemli derecede problem olduğu biyomedikal, biyonanoteknoloji gibi uygulama alanlarında kalay tuzuna alternatif metal içermeyen katalizör sistemlerinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Bu eksikliği gidermek amacıyla tersiyer amin yapısı olarak piperidin halkasıyla fonksiyonlandırılmış iki geometrik izomer *trans*- ve *cis*-1,2-DACH'den başlayarak skuaramit çekirdeği ile aromatik grup arasında çeşitli sayıda -CH₂- köprüleri (m = 0-2) ve aromatik halka üzerinde farklı sayıda elektron çekici -CF₃ grupları (1 veya 2) içeren geniş kapsamlı bir skuaramit organokatalizör kütüphanesi hazırlandı. Ardından, benzil alkol varlığında asimetrik glikolid türevi (AGT) monomerlerden IBG ve IBEG'nin ROP'u, ilk kez dört tanesi *trans* ve beş tanesi *cis* yapıda olan toplamda dokuz tane çift fonksiyonlu skuaramit organokatalizörleri ile 20 °C'de diklorometan içerisinde veya 50 °C'de 1,2-dikloroetan içerisinde başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. Monomerlerin polimerizasyonları üzerine *trans/cis* katalizörlerin etkilerinin derinlemesine incelenmesi amacıyla *cis* yapıdaki 27, 28 ve 29 numaralı üç katalizör de literatürde ilk kez bu çalışma kapsamında sentezlendi.

100/5/3 koşulları altında monomer/başlatıcı oranlarına uygun olarak tahmin edilebilir moleküler ağırlıklar, % 100'e kadar yüksek dönüşümler, 1,04'e kadar düşük ve dar PDI değerleri, % 99'a kadar yüksek verimler ile PIBG ve PIBEG homopolimerleri sentezlendi. *Trans* 17 veya *cis* 25 organokatalizörleri varlığında IBG'nin ROP'u için gerçekleştirilen kinetik çalışmalarda $\ln([IBG]_0/[IBG]_t)$ -zaman grafiklerinden polimerizasyonunun birinci dereceden reaksiyon kinetiğine bağlı olduğu ve 17 organokatalizörünün 25 türevine kıyasla IBG'nin polimerizasyon hızını önemli ölçüde arttırarak polimerizasyonda daha aktif olduğu belirlendi. Tüm *trans/cis* katalizörlerin AGT monomerlerinin ROP'unda taranması sonucunda GPC ve ¹H-NMR analizlerine göre, bu bilgiyi destekler nitelikte *trans*-1,2-DACH (17-20) skuaramitlerin *cis* (25-29) türevlerine kıyasla daha etkili katalizörler olduğu bulundu. Bu durum, *trans* katalizörlerin

AGT monomerlerine daha kolay yaklaşmasını sağlayarak daha iyi etkileşime girdiğini ve böylece monomer halkasının daha kolay açıldığını ortaya çıkarmaktadır.

Ayrıca, tüm *trans* (17-20) katalizörlerin IBG monomerinin polimerizasyonunda oldukça aktif olduğu sonucuna varıldı. Öte yandan, etil grubunun varlığı ile monomer üzerindeki sterik engel arttırıldıkça IBEG'nin polimerizasyonu için skuaramit katalizörlerde asitliği etkileyen elektron çekici çift $-CF_3$ gruplarının varlığı ve $-CH_2-$ grubunun yokluğunun polimerizasyonda daha baskın olduğu bulundu. Tüm *trans* ve *cis* katalizörler arasında yukarıda bahsedilen özelliklere sahip olan *trans* 18 ve *cis* 26 katalizörleri, IBEG monomerinin ROP'unda en etkili katalitik aktivite gösteren katalizörler olduğu belirlendi.

Ek olarak, çift rezonans ^1H -NMR analizleri ile sübstituentlerin PASG homopolimerleri üzerindeki etkisi göz önünde bulundurularak, PIBG için hem izobütil hem de metilen gruplarının yer aldığı her iki taraftan (a ve b yolu), PIBEG için ise daha baskın olarak izobütil tarafından (b yolu) monomer halkasının açılarak IBG ve IBEG monomerlerinin polimerizasyonunun gerçekleştiği belirlendi. Böylece, polimer zincirleri üzerinde meydana gelen olası konstitüsyon izomerleri (H-H, T-T ve H-T segmentleri) tayin edildi. Monomerlerin asimetrik doğası ve sübstitüe yan grupların etkisi nedeniyle amorf yapıda olan PASG'ler elde edildi. Ayrıca, bu tez kapsamında *trans*-/cis-1,2-DACH bazlı çift fonksiyonlu skuaramit katalizörler varlığında metal kalıntısı içermeyen PIBG ve PIBEG homopolimerlerinin sentezi ile çevre dostu bir çalışma da gerçekleştirilmiş oldu.

Trans 18 katalizörü varlığında IBG monomer miktarının 150 mmol ve 200 mmol'e arttırılması ile doğrusal olarak artan M_n değerlerine sahip PIBG homopolimerleri sentezlendi. Böylece, 200/5/3 oranları ile 9820 g/mol molekül ağırlıklı ($M_{n, GPC}$), % 95 dönüşümlü ve 1,23 dar molekül ağırlığı dağılımına sahip nanopartikül üretimine uygun olan katı yapıdaki homopolimerin sentezi gerçekleştirildi.

Ardından, hidrofobik karakterli PIBG homopolimerinin hidrofilik karakterli BSA yüklü nanopartikül formülasyonları çift emülsiyon-çözücü buharlaştırma tekniği kullanılarak ilk kez hazırlandı. Yeni BSA-PIBG-NP'leri için boyut ölçümlerine ait sonuçlar değerlendirildiğinde, boyut dağılımları ve polidispersite indisi bakımından kullanılan prosedürün nanopartikül hazırlama yöntemi açısından uygun olduğu belirlendi (boyut = $249,9 \pm 2,89$ nm, $PdI = 0,163 \pm 0,03$). Negatif yüzey yüklü BSA-PIBG-NP'lerinin (-21,9

$\pm 0,69$), % protein yükleme ve % enkapsülasyon verimliliği incelendiğinde deiyonize su ile hazırlanan kalibrasyon eğrisi kullanılarak HPLC analizi ile sırasıyla % 0,42 ve % 2,05 olarak hesaplandı. Bu durum, gelecekte BSA yükleme verimliliği ve enkapsülasyon etkinliğini arttıracak ilave çalışmaların (farklı sürfaktan türü gibi) yapılabileceğini de göstermektedir. Ek olarak, mikron boyutta herhangi bir yapıya rastlanılmayan ve enkapsüle olmayan protein yapısının da görülmediği küresel nanopartiküller SEM vasıtası ile görüntülendi.

Son olarak, BSA-PIBG-NP'leri içerisinde öncelikle 1., 3., 5., 7. saatlerde sonrasında ise 7 gün boyunca her 24 saatte bir örnekler alınarak 37 °C ve 100 rpm'de proteinin salım çalışmaları tamamlandı ve BSA'nın salım profili tayin edildi. % Kümülatif protein salımı, ilk 7 saat sonunda % 87'ye çıkarak hızla gerçekleşirken, 48 ve 72. saatlerde dengeye ulaştığı, 72. saat sonrasında ise daha yavaş bir salım ile 120. saatten itibaren ise % 99,5 olarak bir hafta sonunda tamamen sonlandığı bulundu. BSA-PIBG-NP'lerindeki hızlı protein salımının nedeni, PIBG homopolimerinin düşük bir T_g değerine sahip olması ve homopolimerin degradasyona uğramasıdır. Böylece, üretilen polimerik parçacıkların hızla bozunması sağlanarak bu sayede içerisine yüklenen proteinin daha kolay salımı mümkün kılındı. Bu durum, PIBG homopolimerinin PLA ve PLGA gibi polimerlere iyi bir alternatif olabileceğini ve ilaç veya etkin madde salım sistemleri gibi uygulama alanları için gelecek vadede ideal bir polimer olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu sayede, PIBG homopolimeri ile farklı türdeki ilaçların kapsülasyonu da sağlanabilecektir.

KAYNAKLAR

- Alba, A., Schopp, A., De Sousa Delgado, A.-P., Cherif-Cheikh, R., Martín-Vaca, B., Bourissou, D. (2010). Controlled Ring-Opening Polymerization of Lactide by Bis-Sulfonamide/Amine Associations: Cooperative Hydrogen-Bonding Catalysis. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 48(4), 959-965.
- Arıcan, M.O., Erdoğan, S., Mert, O. (2018). Amine-Functionalized Polylactide-PEG Copolymers. *Macromolecules*, 51(8), 2817-2830.
- Arıcan, M.O., Mert, O. (2015). Synthesis and Properties of Novel Diisopropyl-Functionalized Polyglycolide-PEG Copolymers. *RSC Adv.*, 5(87), 71519-71528.
- Baran, R., Veverková, E., Škvorcová, A., Šebesta, R. (2013). Enantioselective Michael addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to A Nitroalkene Catalyzed by Chiral Squaramides - A Key Step in The Synthesis of Pregabalin. *Org. Biomol. Chem.*, 11(44), 7705-7711.
- Berkessel, A., Ong, M.-C., Nachi, M., Neudörfl, J.-M. (2010). Enantiopure Monoprotected *Cis*-1,2-Diaminocyclohexane: One-Step Preparation and Application in Asymmetric Organocatalysis. *ChemCatChem*, 2(10), 1215-1218.
- Bueno, M., Molina, I., Galbis, J.A. (2009). 1,4-Dioxane-2,5-Dione-Type Monomers Derived from L-Ascorbic and D-Isoascorbic Acids. Synthesis and Polymerisation. *Carbohydr. Res.*, 344(15), 2100-2104.
- Byers, J.A., Biernesser, A.B., Delle Chiaie, K.R., Kaur, A., Kehl, J.A. (2018). Catalytic Systems for The Production of Poly(Lactic Acid). *Adv Polym Sci*, 279, 67-118.
- Cohen-Arazi, N., Domb, A.J., Katzhendler, J. (2013). Poly(α -Hydroxy Alkanoic Acid)s Derived From α -Amino Acids. *Macromol. Biosci.*, 13(12), 1689-1699.
- Dechy-Cabaret, O., Martin-Vaca, B., Bourissou, D. (2004). Controlled Ring-Opening Polymerization of Lactide and Glycolide. *Chem. Rev.*, 104(12), 6147-6176.
- Dharmaratne, N.U., Pothupitiya, J.U., Kiesewetter, M.K. (2019). The Mechanistic Duality of (Thio)Urea Organocatalysts for Ring-Opening Polymerization. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 17(13), 3305-3313.
- Dove, A.P. (2012). Organic Catalysis for Ring-Opening Polymerization. *ACS Macro Letters*, 1(12), 1409-1412.
- Dove, A.P., Pratt, R.C., Lohmeijer, B.G.G., Waymouth, R.M., Hedrick, J.L. (2005). Thiourea-Based Bifunctional Organocatalysis: Supramolecular Recognition for Living Polymerization. *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 13798-13799.

- du Boullay, O.T., Saffon, N., Diehl, J.-P., Martin-Vaca, B., Bourissou, D. (2010). Organo-Catalyzed Ring Opening Polymerization of a 1,4-Dioxane-2,5-Dione Deriving from Glutamic Acid. *Biomacromolecules*, 11(8), 1921-1929.
- Eröksüz, S. (2012). Organocatalytic Kinetic Resolution of Oxazinones and Application of Chiral Organocatalysts for Further Asymmetric Reactions. Ph.D. Thesis, University of Cologne, Institute of Organic Chemistry, Cologne, 38-49174.
- Eröksüz, S., Neudörfl, J.M., Berkessel, A. (2017). Kinetic Resolution of 5-Substituted Oxazinones with Bifunctional Chiral Base/Squaramide Organocatalysts. *Synlett*, 28(11), 1278-1281.
- Gerhardt, W.W., Noga, D.E., Hardcastle, K.I., García, A.J., Collard, D.M., Weck, M. (2006). Functional Lactide Monomers: Methodology and Polymerization. *Biomacromolecules*, 7(6), 1735-1742.
- Guillaume, S.M. (2019). Organic Catalysis for the Polymerization of Lactide and Related Cyclic Diesters. Dove, A., Sardon, H., Naumann, S. (Ed.), *Polymer Chemistry Series No. 31: Organic Catalysis for Polymerisation* (224-273). Croydon: The Royal Society of Chemistry.
- Han, B., He, X.-H., Liu, Y.-Q., He, G., Peng, C., Li, J.-L. (2021). Asymmetric Organocatalysis: An Enabling Technology for Medicinal Chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, 50(3), 1522-1586.
- Held, F.E., Tsogoeva, S.B. (2016). Asymmetric Cycloaddition Reactions Catalyzed by Bifunctional Thiourea and Squaramide Organocatalysts: Recent Advances. *Catalysis Science & Technology*, 6(3), 645-667.
- Herrán, E., Requejo, C., Ruiz-Ortega, J.A., Aristieta, A., Igartua, M., Bengoetxea, H., Ugedo, L., Pedraz, J.L., Lafuente, J.V., Hernández, R.M. (2014). Increased Antiparkinson Efficacy of The Combined Administration of VEGF- and GDNF-Loaded Nanospheres in A Partial Lesion Model of Parkinson's Disease. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 2677-2687.
- Işık, M., Unver, M.Y., Tanyeli, C. (2015). Modularly Evolved 2-Amino DMAP/Squaramides as Highly Active Bifunctional Organocatalysts in Michael Addition. *J. Org. Chem.*, 80(2), 828-835.
- Iwakura, Y., Iwata, K., Matsuo, S., Tohara, A. (1971). Synthesis of Optically Active Poly(L- α -Hydroxyisovalerate) and Poly(L- α -Hydroxyisocaproate). *Die Makromolekulare Chemie*, 146(1), 21-32.
- Jiang, X., Zhao, N., Li, Z. (2021). Stereoselective Ring-Opening Polymerization of Rac-Lactide Catalyzed by Squaramide Derived Organocatalysts at Room Temperature. *Chin. J. Chem.*, 39(9), 2403-2409.

- Jing, F., Smith III, M.R., Baker, G.L. (2007). Cyclohexyl-Substituted Polyglycolides with High Glass Transition Temperatures. *Macromolecules*, 40(26), 9304-9312.
- Kamber, N.E., Jeong, W., Waymouth, R.M. (2007). Organocatalytic Ring-Opening Polymerization. *Chem. Rev.*, 107(12), 5813-5840.
- Kanberoğlu, E., Tanyeli, C. (2016). Enantioselective Michael Addition of Nitroalkanes to Nitroalkenes Catalyzed by Chiral Bifunctional Quinine-Based Squaramides. *Asian J. Org. Chem.*, 5(1), 114-119.
- Karahan, S., Tanyeli, C. (2018). Squaramide Catalyzed α -Chiral Amine Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 59(42), 3725-3737.
- Kiesewetter, M.K., Shin, E.J., Hedrick, J.L., Waymouth, R.M. (2010). Organocatalysis: Opportunities and Challenges for Polymer Synthesis. *Macromolecules*, 43(5), 2093-2107.
- Konishi, H., Lam, T.Y., Malerich, J.P., Rawal, V.H. (2010). Enantioselective α -Amination of 1,3-Dicarbonyl Compounds Using Squaramide Derivatives as Hydrogen Bonding Catalysts. *Org. Lett.*, 12(9), 2028-2031.
- Kristianslund, R., Aursnes, M., Tungen, J.E., Hansen, T.V. (2016). Squaramide Catalyzed Enantioselective Iodolactonization of Allenic Acids. *Tetrahedron Lett.*, 57(47), 5232-5236.
- Lee, D.W., Ha, H.-J., Lee, W.K. (2007). Selective Mono-BOC Protection of Diamines. *Synth. Commun.*, 37(5), 737-742.
- Lee, J., Cho, E.C., Cho, K. (2004). Incorporation and Release Behavior of Hydrophobic Drug in Functionalized Poly(D,L-Lactide)-Block-Poly(Ethylene Oxide) Micelles. *J. Controlled Release*, 94(2-3), 323-335.
- Leemhuis, M., van Nostrum, C.F., Kruijtzter, J.A.W., Zhong, Z.Y., ten Breteler, M. R., Dijkstra, P.J., Feijen, J., Hennink, W.E. (2006). Functionalized Poly(α -Hydroxy Acid)s via Ring-Opening Polymerization: Toward Hydrophilic Polyesters with Pendant Hydroxyl Groups. *Macromolecules*, 39(10), 3500-3508.
- Liu, J., Chen, C., Li, Z., Wu, W., Zhi, X., Zhang, Q., Wu, H., Wang, X., Cui, S., Guo, K. (2015). A Squaramide and Tertiary Amine: An Excellent Hydrogen-Bonding Pair Organocatalyst For Living Polymerization. *Polym. Chem.*, 6(20), 3754-3757.
- Liu, J., Xu, J., Li, Z., Xu, S., Wang, X., Wang, H., Guo, T., Gao, Y., Zhang, L., Guo, K. (2017). Squaramide and Amine Binary H-Bond Organocatalysis in Polymerizations of Cyclic Carbonates, Lactones, and Lactides. *Polym. Chem.*, 8(45), 7054-7068.
- Lozhkin, B.A., Shlyakhtin, A.V., Bagrov, V.V., Ivchenko, P.V., Nifant'ev, I.E. (2018). Effective Stereoselective Approach to Substituted 1,4-Dioxane-2,5-Diones as

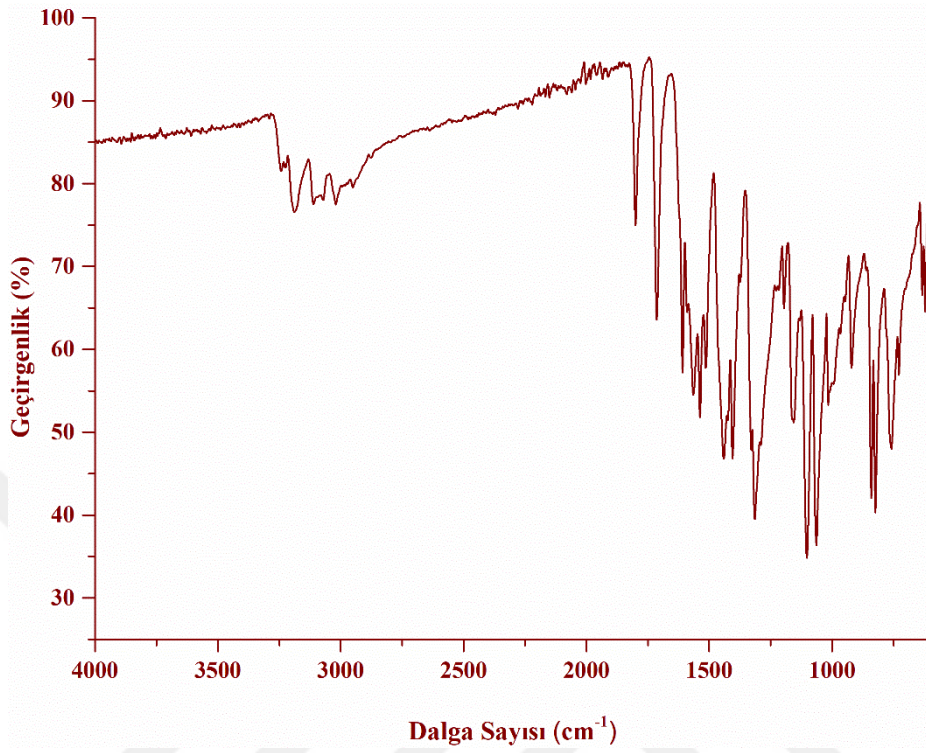
- Prospective Substrates for Ring-Opening Polymerization. *Mendeleev Commun.*, 28(1), 61-63.
- Malerich, J.P., Hagihara, K., Rawal, V.H. (2008). Chiral Squaramide Derivatives Are Excellent Hydrogen Bond Donor Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.*, 130(44), 14416-14417.
- Marchetti, L.A., Kumawat, L.K., Mao, N., Stephens, J.C., Elmes, R.B.P. (2019). The Versatility of Squaramides: From Supramolecular Chemistry to Chemical Biology. *Chem*, 5(6), 1398-1485.
- Masutani, K., Kimura, Y. (2015). PLA Synthesis. From The Monomer to The Polymer. Jime'nez, A., Peltzer, M., Ruseckaite, R. (Ed.), *RSC Polymer Chemistry Series No. 12: Poly(Lactic Acid) Science and Technology: Processing, Properties, Additives and Applications* (1-36). The Royal Society of Chemistry.
- Matsuo, S., Tohara, A., Iwakura, Y., Iwata, K. (1973). Conformational Studies of Optically Active Poly(Oxyisobutylidenecarbonyl) [Poly(L- α -Hydroxyisovaleric Acid)] And Its Oligomers. *Die Makromolekulare Chemie*, 168(1), 241-249.
- Mert, O., Yıldız, U., Kayan, A., Duruksu, G., Arıcan, M.O., Vardar, A., Erdoğan, S., Kandıra, A.S. (2017). Yeni Bor Bazlı Biyomalzemelerin Sentezleri, Formülasyonları ve Teranostik Etkilerinin İncelenmesi. Patent Basvurusu, Ulusal, Basvuru No: 2017/21870.
- Mert, O., Yıldız, U., Kayan, A., Duruksu, G., Arıcan, M.O., Vardar, A., Erdogan, S., Kandıra, H.A. (2019). Syntheses and Formulations of Novel Boron-Based Biomaterials and Investigation of Their Theranostic Effects. International Patent Number: WO 2019/132844 A1.
- Müller, J., Feifel, S.C., Schmiederer, T., Zocher, R., Süßmuth, R.D. (2009). In Vitro Synthesis of New Cyclodepsipeptides of The PF1022-Type: Probing The α -D-Hydroxy Acid Tolerance of PF1022 Synthetase. *ChemBioChem*, 10(2), 323-328.
- Nachtergaele, A., Coulembier, O., Dubois, P., Helvenstein, M., Duez, P., Blankert, B., Mespouille, L. (2015). Organocatalysis Paradigm Revisited: Are Metal-Free Catalysts Really Harmless? *Biomacromolecules*, 16(2), 507-514.
- Ni, X., Li, X., Wang, Z., Cheng, J.-P. (2014). Squaramide Equilibrium Acidities in DMSO. *Org. Lett.*, 16(6), 1786-1789.
- Nifant'ev, I.E., Shlyakhtin, A.V., Bagrov, V.V., Tavgorkin, A.N., Komarov, P.D., Churakov, A.V., Ivchenko, P.V. (2020). Substituted Glycolides from Natural Sources: Preparation, Alcoholysis and Polymerization. *Polym. Chem.*, 11(43), 6890-6902.

- Okino, T., Hoashi, Y., Furukawa, T., Xu, X., Takemoto, Y. (2005). Enantio- and Diastereoselective Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroolefins Catalyzed by A Bifunctional Thiourea. *J. Am. Chem. Soc.*, 127(1), 119-125.
- Olaizola, O., Iriarte, I., Zanella, G., Gómez-Bengoa, E., Ganboa, I., Oiarbide, M., Palomo, C. (2019). Brønsted Base Catalyzed One-Pot Synthesis of Stereodefined Six-Member Carbocycles Featuring Transient Trienolates and A Key Intramolecular 1,6-Addition. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 58(40), 14250-14254.
- Parwe, S.P., Warkad, S.D., Mane, M.V., Shedage, P.S., Garnaik, B. (2017). Investigation of The Biocompatibility and Cytotoxicity Associated with ROP Initiator and Its Role in Bulk Polymerization of L-Lactide. *Polymer*, 111, 244-251.
- Pounder, R.J., Dove, A.P. (2010). Synthesis and Organocatalytic Ring-Opening Polymerization of Cyclic Esters Derived from L-Malic Acid. *Biomacromolecules*, 11(8), 1930-1939.
- Pratt, R.C., Lohmeijer, B.G.G., Long, D.A., Lundberg, P.N.P., Dove, A.P., Li, H., Wade, C.G., Waymouth, R.M., Hedrick, J.L. (2006). Exploration, Optimization, and Application of Supramolecular Thiourea-Amine Catalysts for The Synthesis of Lactide (Co)polymers. *Macromolecules*, 39(23), 7863-7871.
- Regnier-Delplace, C., du Boullay, O.T., Siepmann, F., Martin-Vaca, B., Demonchaux, P., Jentzer, O., Danède, F., Descamps, M., Siepmann, J., Bourissou, D. (2013). PLGAs Bearing Carboxylated Side Chains: Novel Matrix Formers with Improved Properties for Controlled Drug Delivery. *J. Controlled Release*, 166(3), 256-267.
- Rostami, A., Sadeh, E., Ahmadi, S. (2017). Exploration of Tertiary Aminosquaramide Bifunctional Organocatalyst in Controlled/Living Ring-Opening Polymerization of L-Lactide. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 55(15), 2483-2493.
- Servín, F.A., Romero, J.A., Aguirre, G., Grotjahn, D., Somanathan, R., Chávez, D. (2017). General Method for Selective Mono-Boc Protection of Diamines and Thereof. *J. Mex. Chem. Soc.*, 61(1), 23-27.
- Specklin, D., Hild, F., Chen, L., Thévenin, L., Munch, M., Dumas, F., Le Bideau, F., Dagorne, S. (2017). Bifunctional Squaramides as Organocatalysts for Lactide Polymerization: Catalytic Performance and Comparison with Monofunctional Analogues. *ChemCatChem*, 9(15), 3041-3046.
- Tanzi, M.C., Verderio, P., Lampugnani, M.G., Resnati, M., Dejana, E., Sturani, E. (1994). Cytotoxicity of Some Catalysts Commonly Used in The Synthesis of Copolymers for Biomedical Use. *Journal of Materials Science. Materials in Medicine*, 5, 393-396.
- Trimaille, T., Gurny, R., Möller, M. (2005). Synthesis and Properties of Novel Poly(Hexyl-Substituted Lactides) for Pharmaceutical Applications. *Chimia*, 59(6), 348-352.

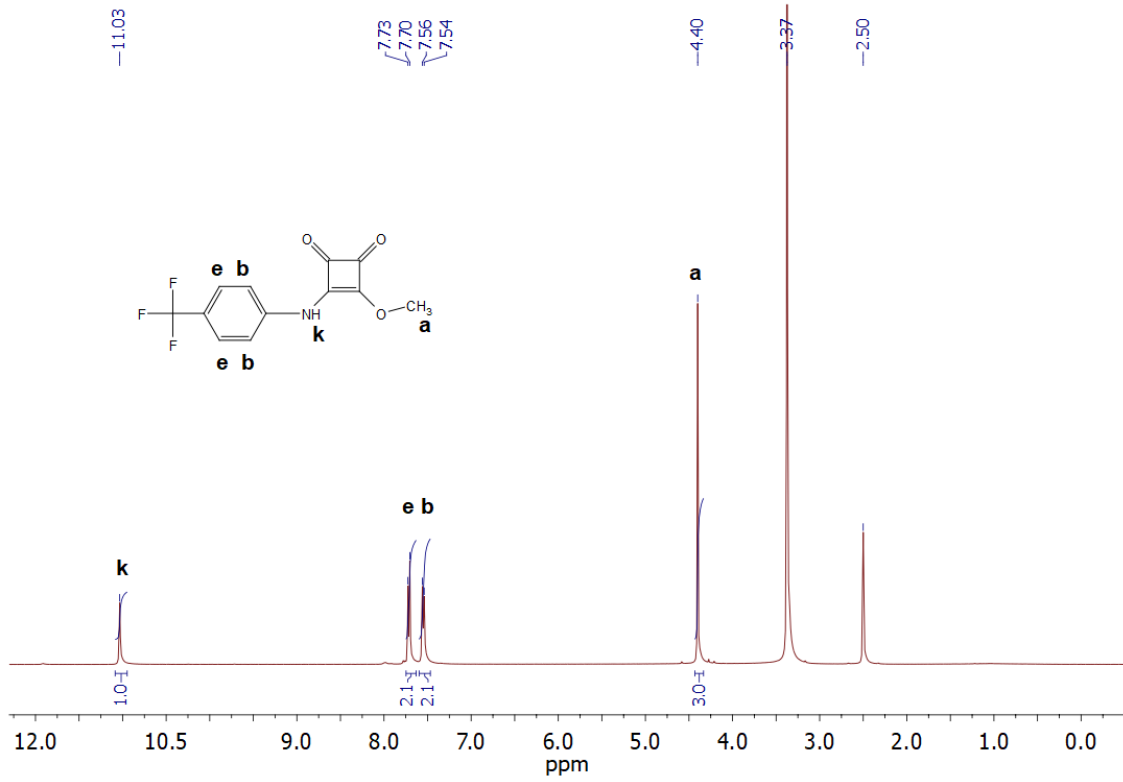
- Trimaille, T., Mondon, K., Gurny, R., Möller, M. (2006). Novel Polymeric Micelles for Hydrophobic Drug Delivery Based on Biodegradable Poly(Hexyl-Substituted Lactides). *Int. J. Pharm.*, 319(1-2), 147-154.
- Trimaille, T., Möller, M., Gurny, R. (2004). Synthesis and Ring-Opening Polymerization of New Monoalkyl-Substituted Lactides. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 42(17), 4379-4391.
- Tungen, J.E., Nolsøe, J.M.J., Hansen, T.V. (2012). Asymmetric Iodolactonization Utilizing Chiral Squaramides. *Org. Lett.*, 14(23), 5884-5887.
- Vardar, A. (2017). Yeni Bor Bazlı Nanomalzemelerin Üretilmesi ve İlaç Salım Sistemlerinde Kullanılması. Yüksek Lisans Tezi, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli, 466634.
- Vardar, A., Erdebil, Ö., Mert, O., Mert, S. (2023). *Trans*- and *Cis*-DACH-Based Bifunctional Squaramides Catalyzed Ring-Opening Polymerizations of Asymmetric Substituted Glycolides. *Macromolecules*, 56(12), 4575-4590.
- Vert, M. (2005). Aliphatic Polyesters: Great Degradable Polymers That Cannot Do Everything. *Biomacromolecules*, 6(2), 538-546.
- Vural, U., Durmaz, M., Sirit, A. (2016). A Novel Calix[4]Arene-Based Bifunctional Squaramide Organocatalyst for Enantioselective Michael Addition of Acetylacetone to Nitroolefins. *Org. Chem. Front.*, 3(6), 730-736.
- Wouwe, P.V., Dusselier, M., Vanleeuw, E., Sels, B. (2016). Lactide Synthesis and Chirality Control for Polylactic acid Production. *ChemSusChem*, 9, 907-921.
- Yin, M., Baker, G.L. (1999). Preparation and Characterization of Substituted Polylactides. *Macromolecules*, 32(23), 7711-7718.
- Yin, M., Simmons, T.L., Baker, G.L. (2001). Synthesis and Properties of Polymers Derived from Substituted Lactic Acids. Bozell, J.J. (Ed.), *Chemicals and Materials from Renewable Resources ACS Symposium Series*, 784, (147-159). American Chemical Society.
- Yu, Y., Zou, J., Cheng, C. (2014). Synthesis and Biomedical Applications of Functional Poly(α -Hydroxyl Acid)s. *Polym. Chem.*, 5(20), 5854-5872.
- Zhao, B.-L., Li, J.-H., Du, D.-M. (2017). Squaramide-Catalyzed Asymmetric Reactions. *Chem. Rec.*, 17(10), 994-1018.
- Zhu, Y., Malerich, J.P., Rawal, V.H. (2010). Squaramide-Catalyzed Enantioselective Michael Addition of Diphenyl Phosphite to Nitroalkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49(1), 153-156.



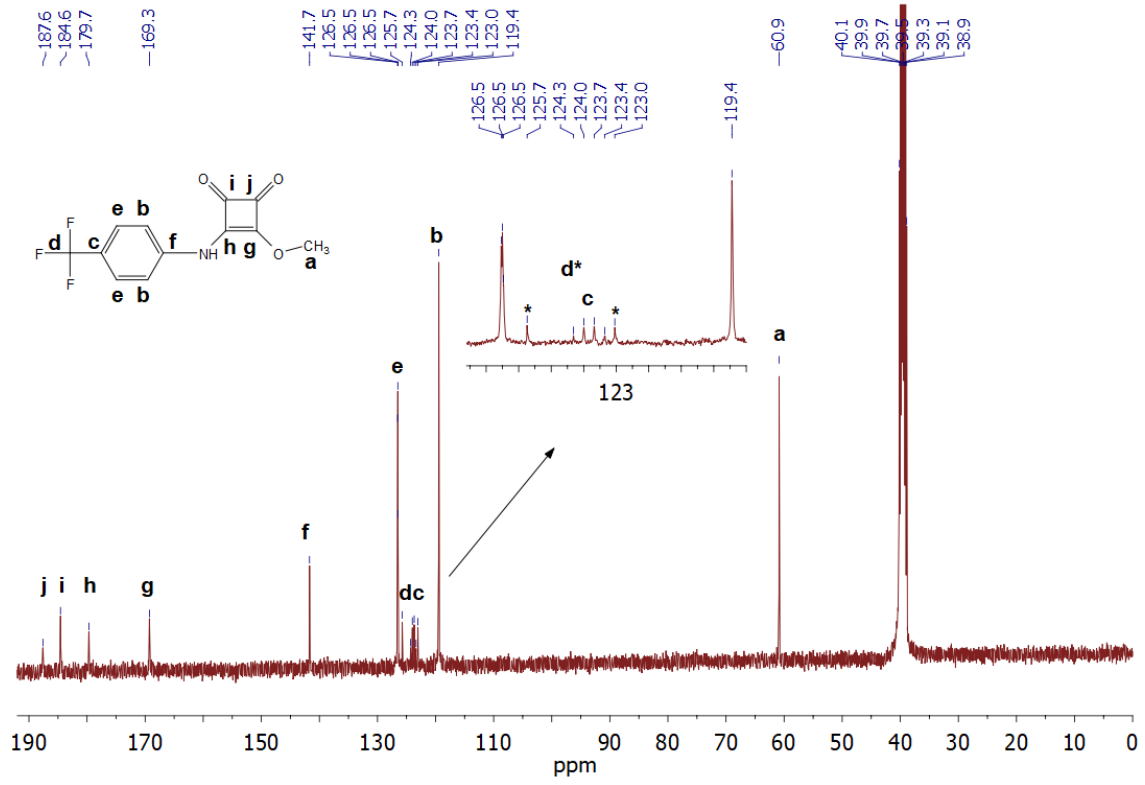
Ek-A Skuaramit Öncülü Ara Bileşiklerin ATR-FTIR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve LC/MS-TOF Spektrumları



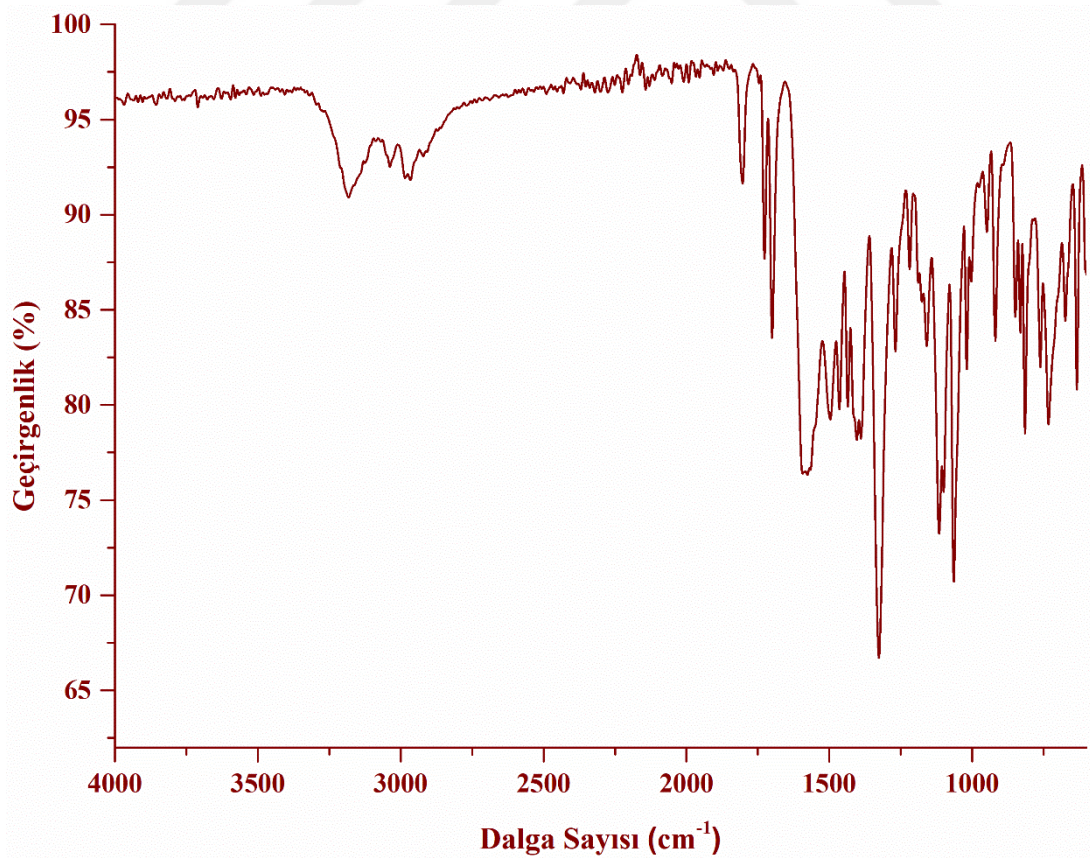
Şekil A.1. 7 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu



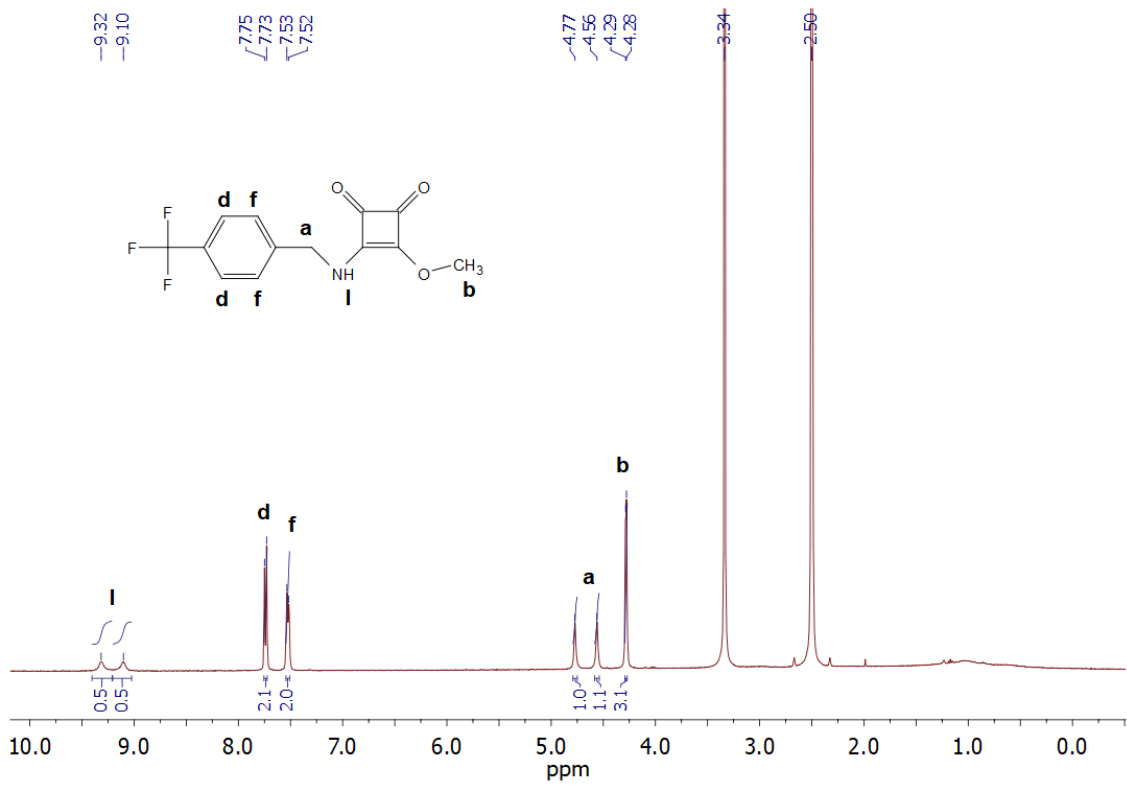
Şekil A.2. 7 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu



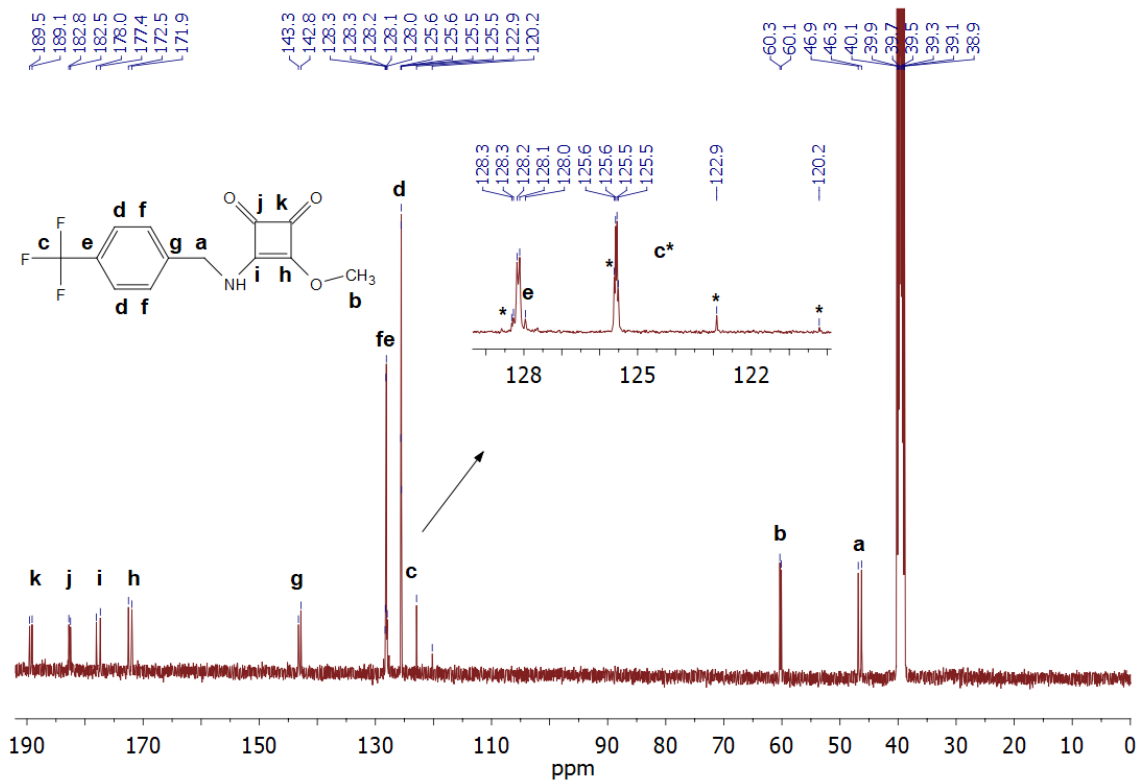
Şekil A.3. 7 Maddesinin ¹³C-NMR spektrumu



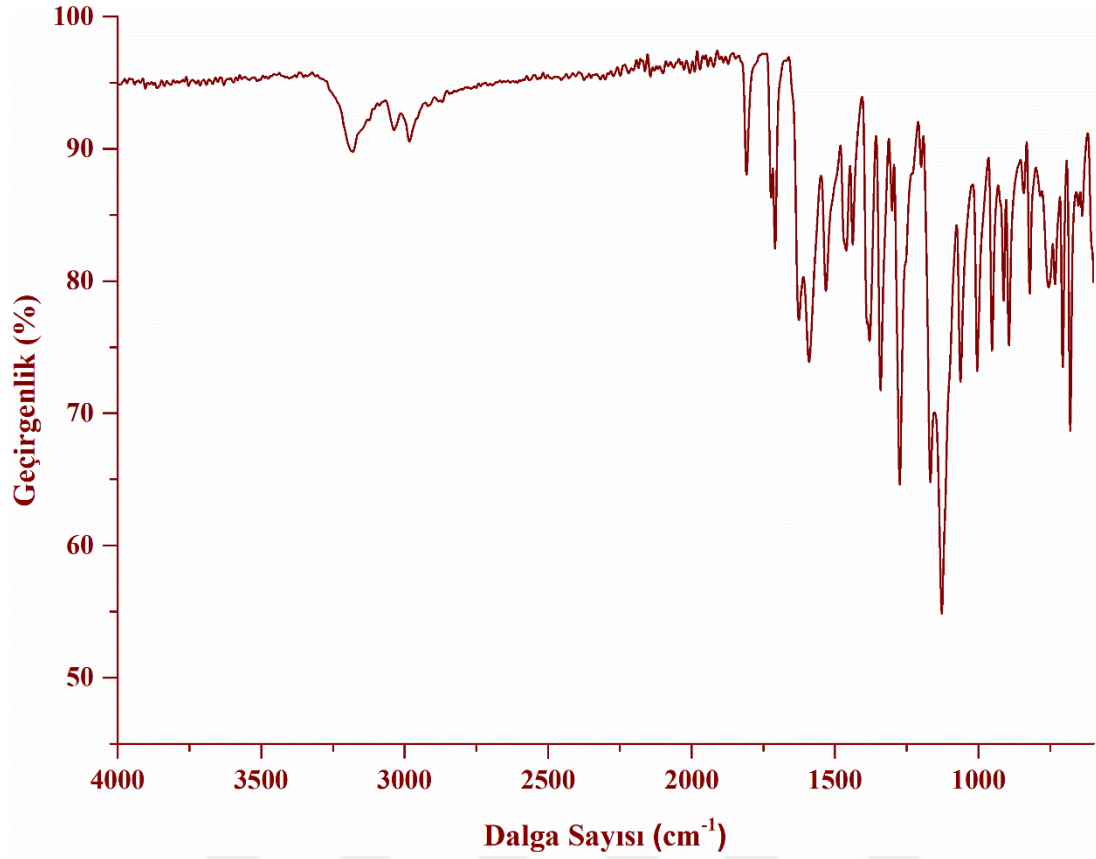
Şekil A.4. 9 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu



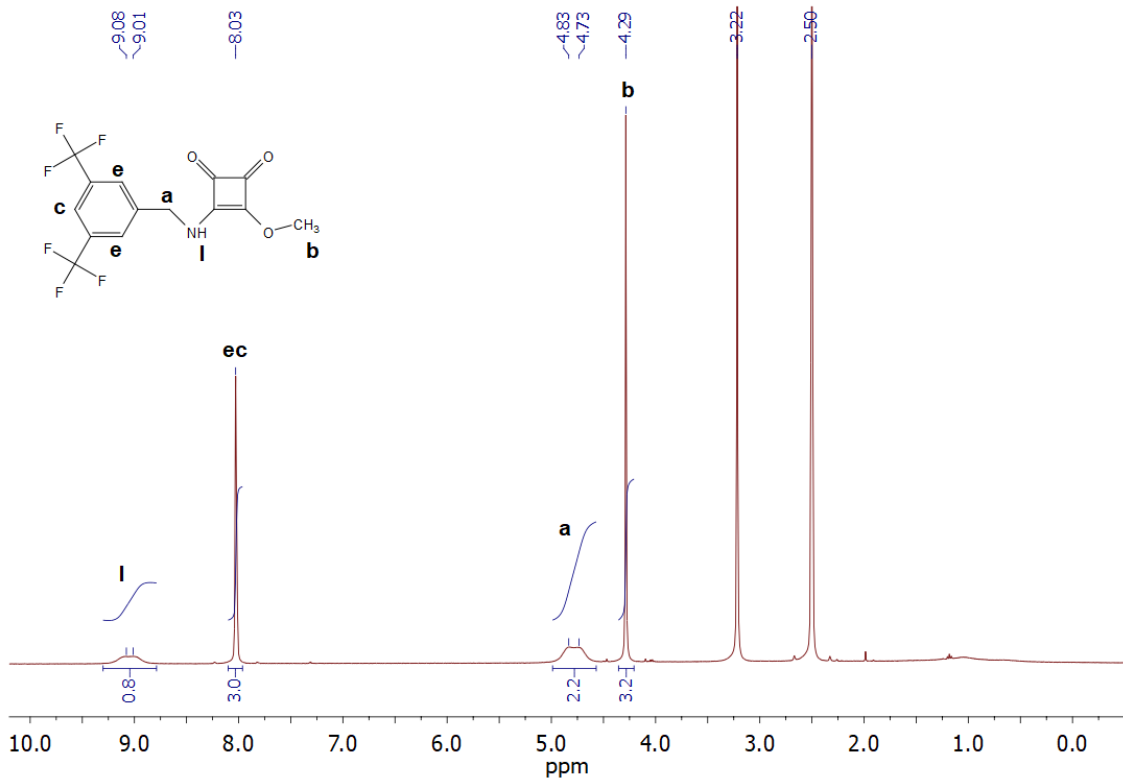
Şekil A.5. 9 Maddesinin ¹H-NMR spektrumu



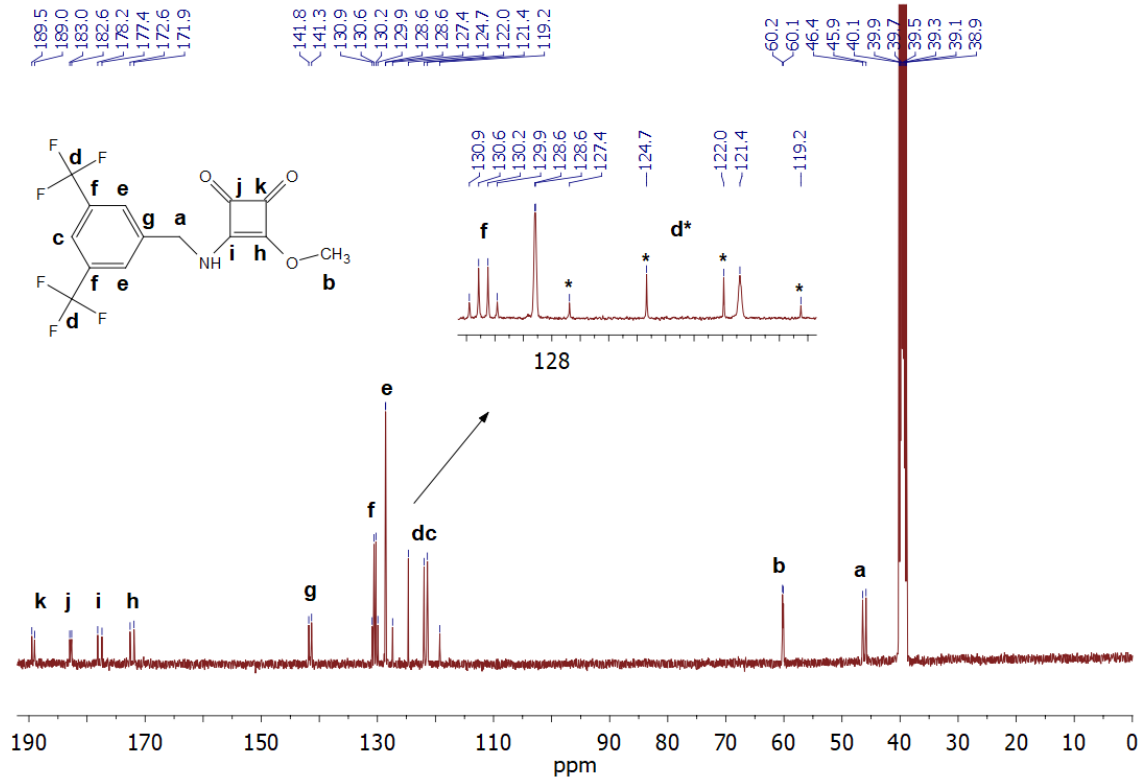
Şekil A.6. 9 Maddesinin ¹³C-NMR spektrumu



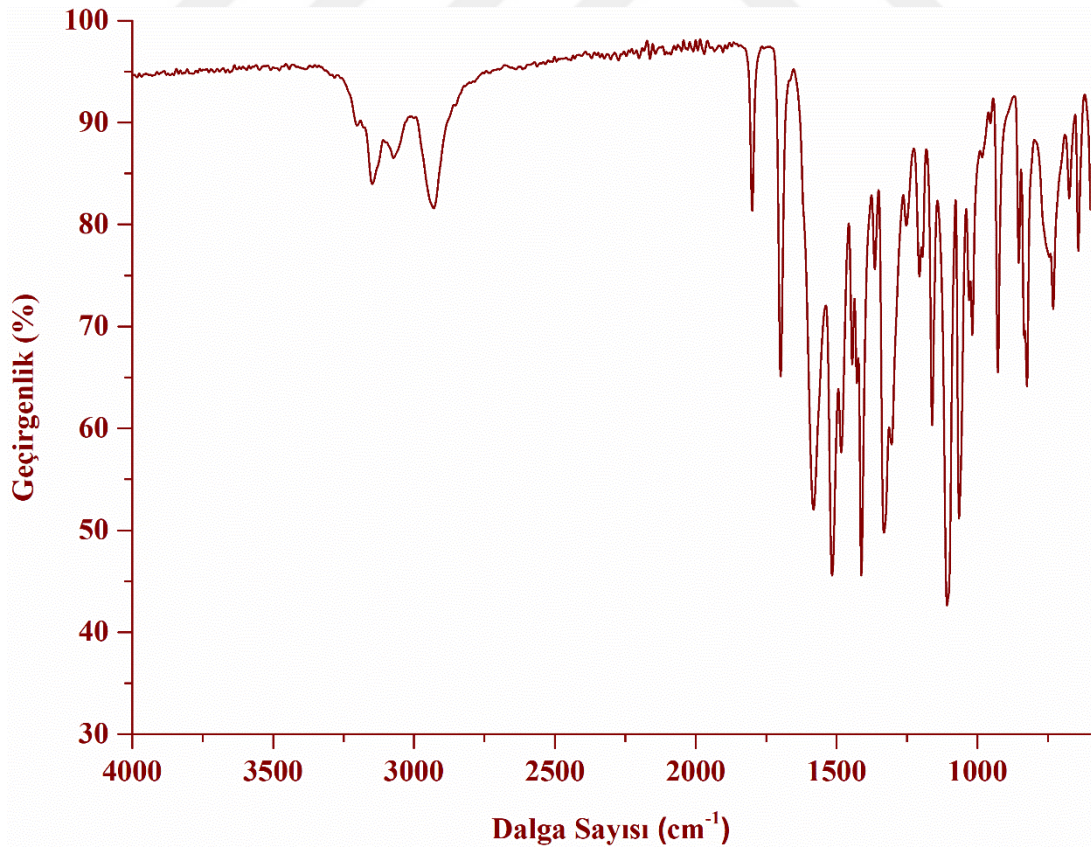
Şekil A.7. 10 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu



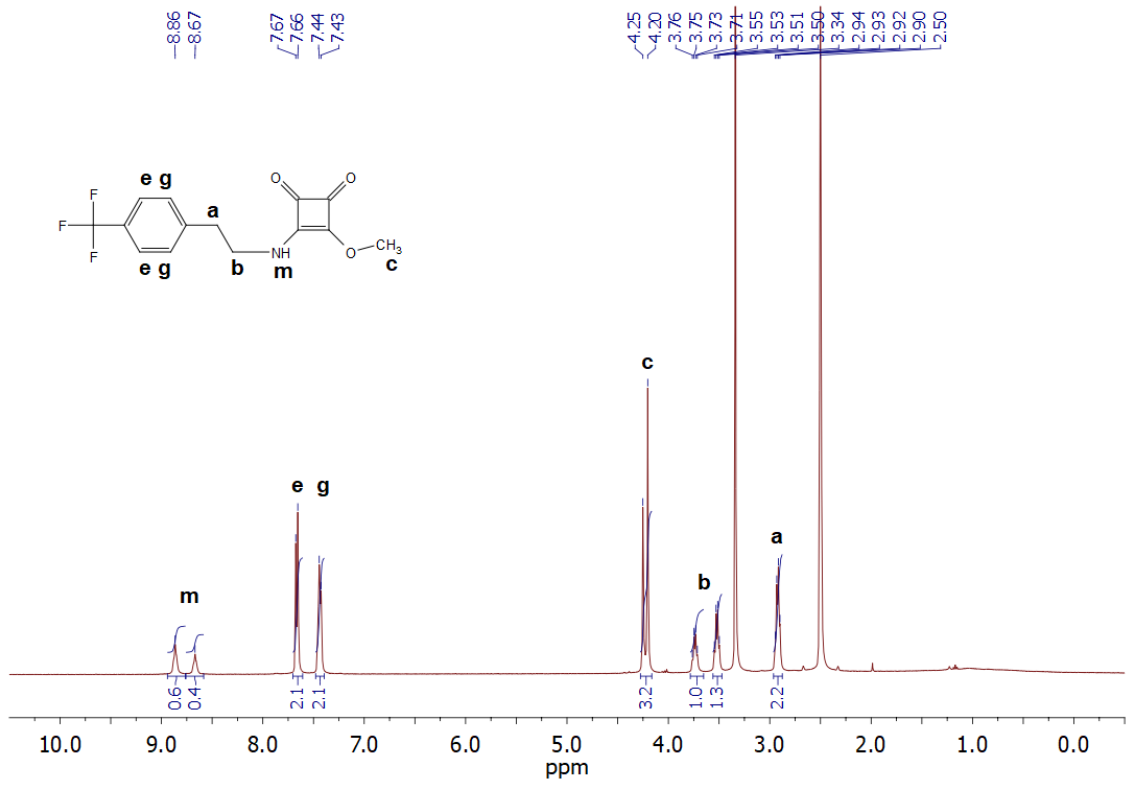
Şekil A.8. 10 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu



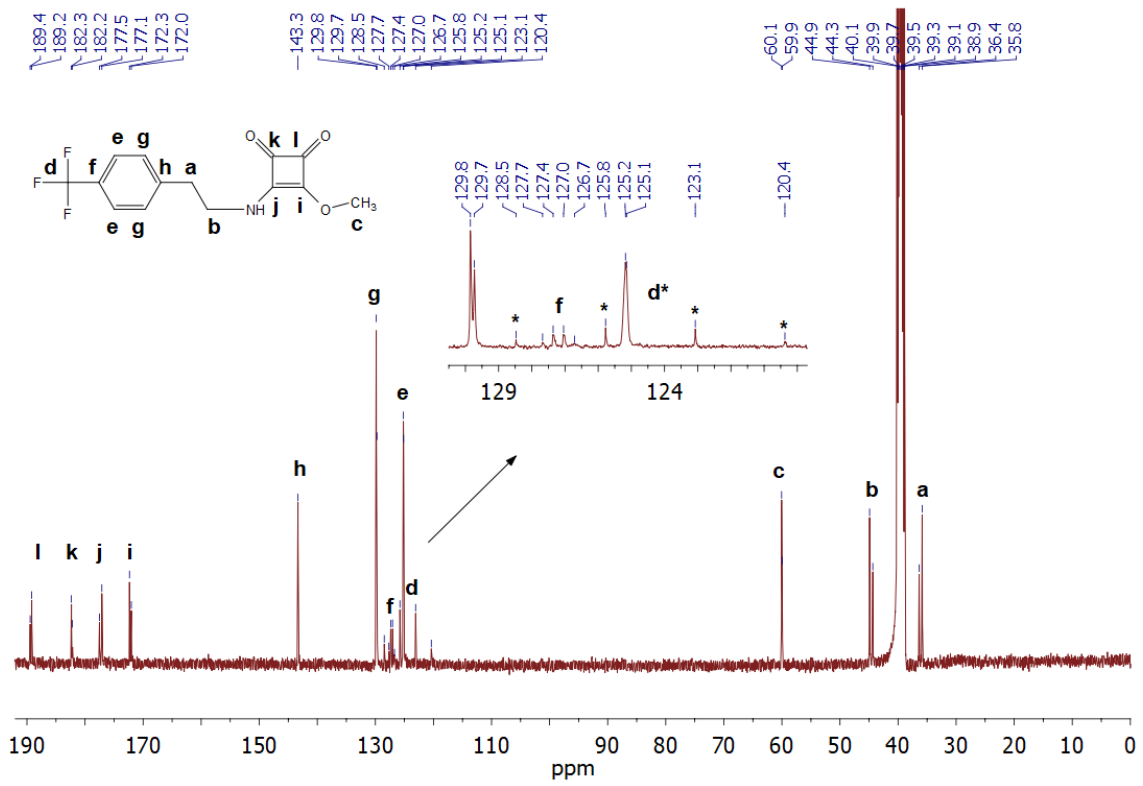
Şekil A.9. 10 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil A.10. 11 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil A.11. 11 Maddesinin ¹H-NMR spektrumu

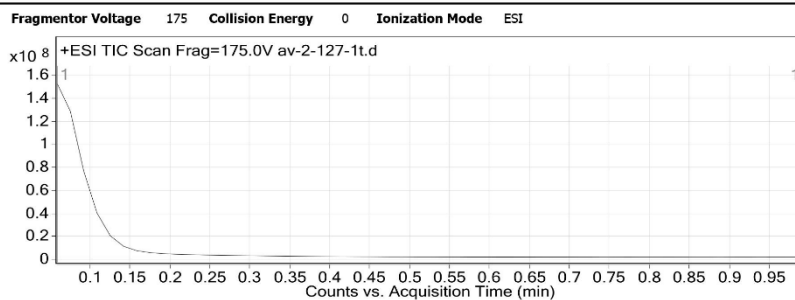


Şekil A.12. 11 Maddesinin ¹³C-NMR spektrumu

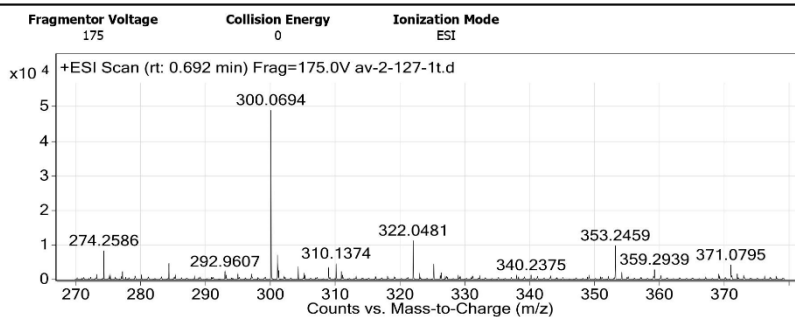
Qualitative Analysis Report

Data Filename	av-2-127-1t.d	Sample Name	av-2-127-1t
Sample Type	Sample	Position	Vial 32
Instrument Name	Instrument 1	User Name	
Acq Method	grumlab-12082020.m	Acquired Time	5/3/2021 1:43:11 PM
IRM Calibration Status	Success	DA Method	Default.m
Comment			
Sample Group		Info.	
Stream Name	LC 1	Acquisition SW	6200 series TOF/6500 series
		Version	Q-TOF B.06.01 (B6157)

User Chromatograms



User Spectra

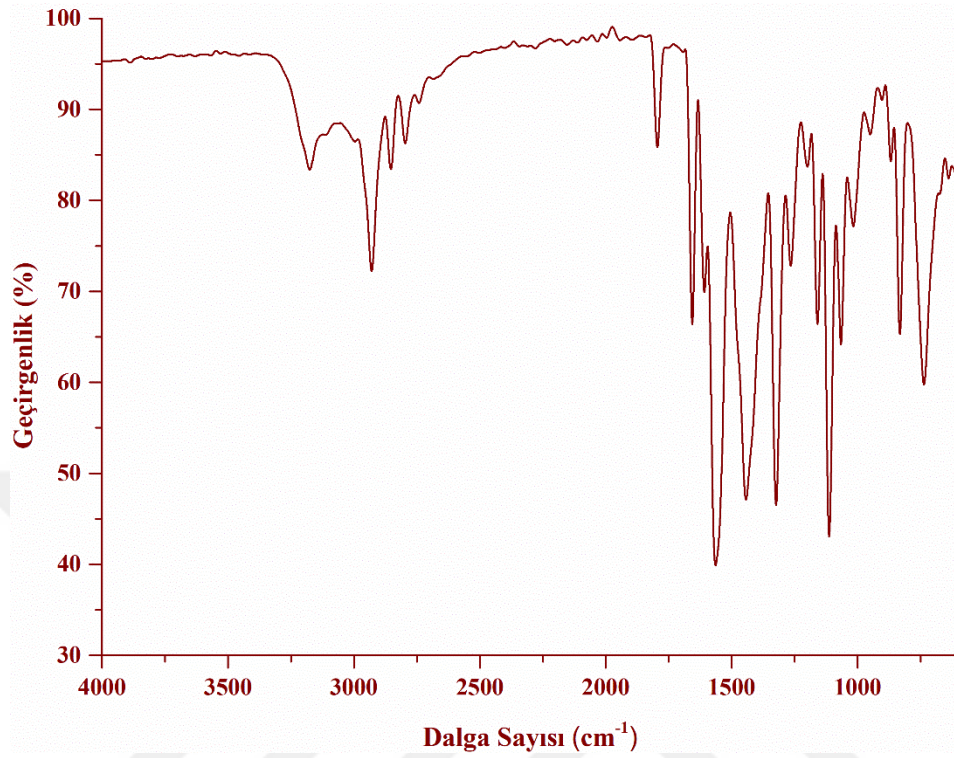


Peak List

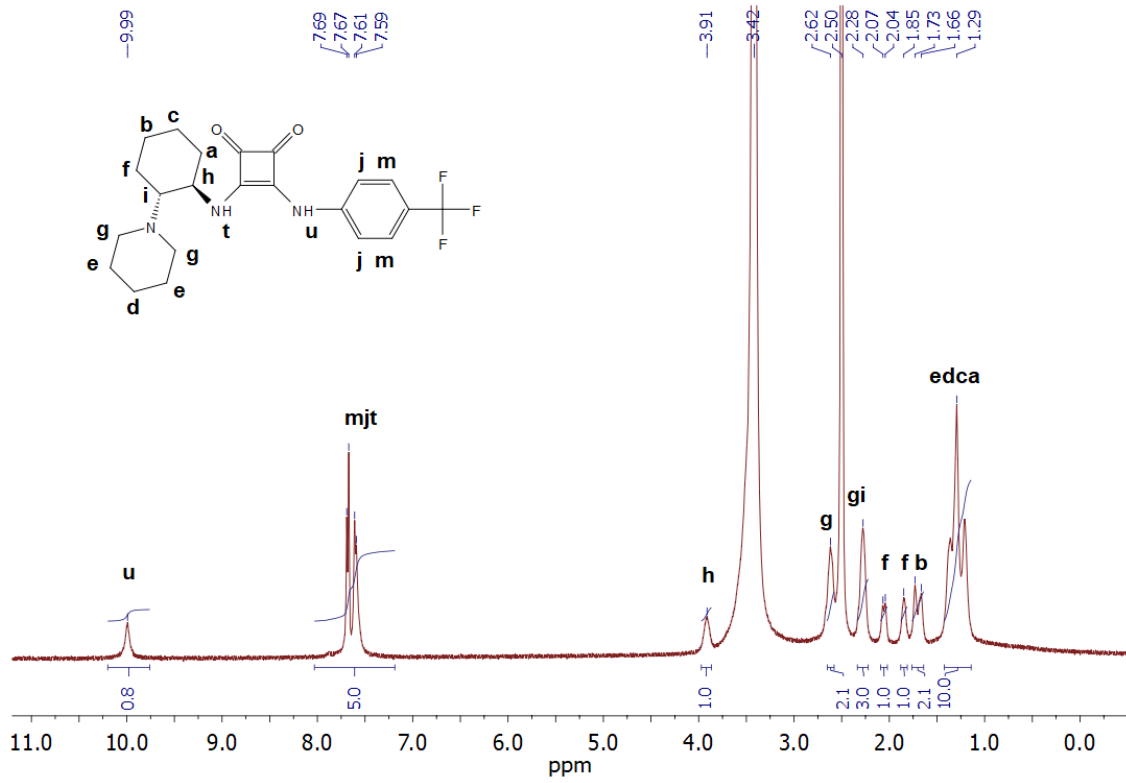
m/z	z	Abund
274.2586	1	8394.09
284.3152	1	4678.29
300.0694	1	49016.94
301.0762	1	7116.92
304.2814	1	3775.02
310.1374	1	4594.04
322.0481	1	11452.47
325.2081	1	4480.92
353.2459	1	9805.11
371.0795	1	4202.91

Şekil A.13. 11 Maddesinin LC/MS-TOF spektrumu

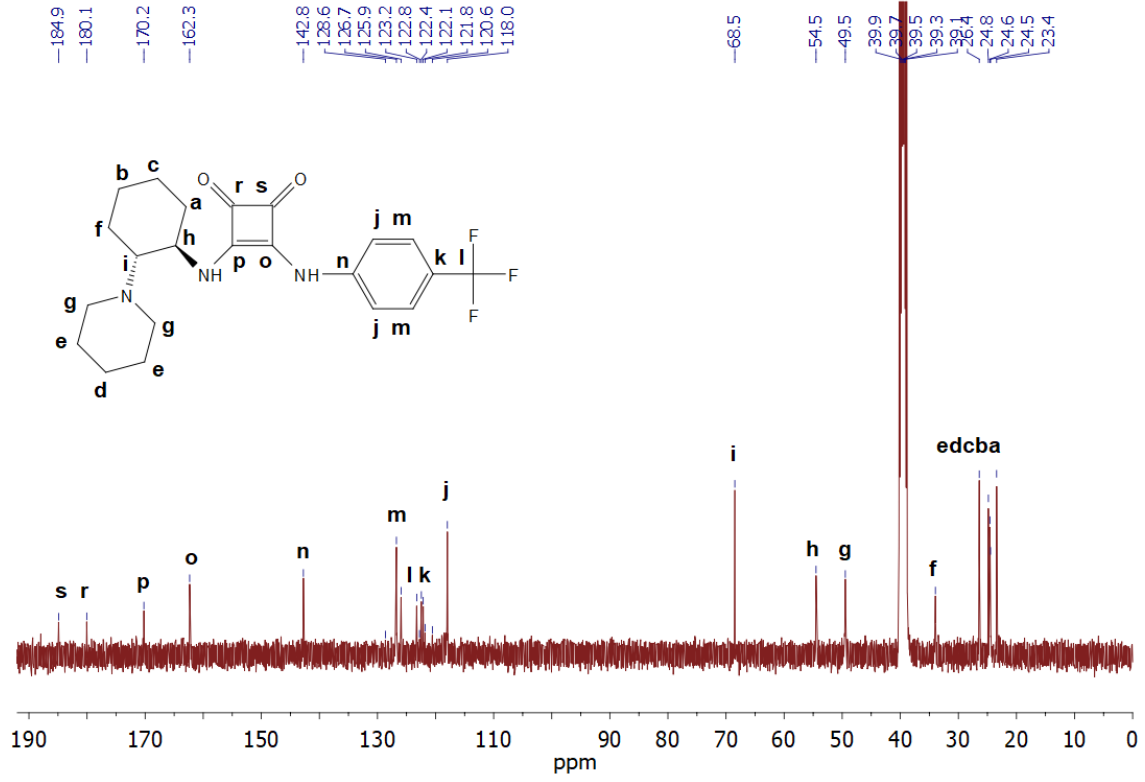
Ek-B *Trans*-1,2-DACH Bazlı Çift Fonksiyonlu Skuaramit Organokatalizörlerin ATR-FTIR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları



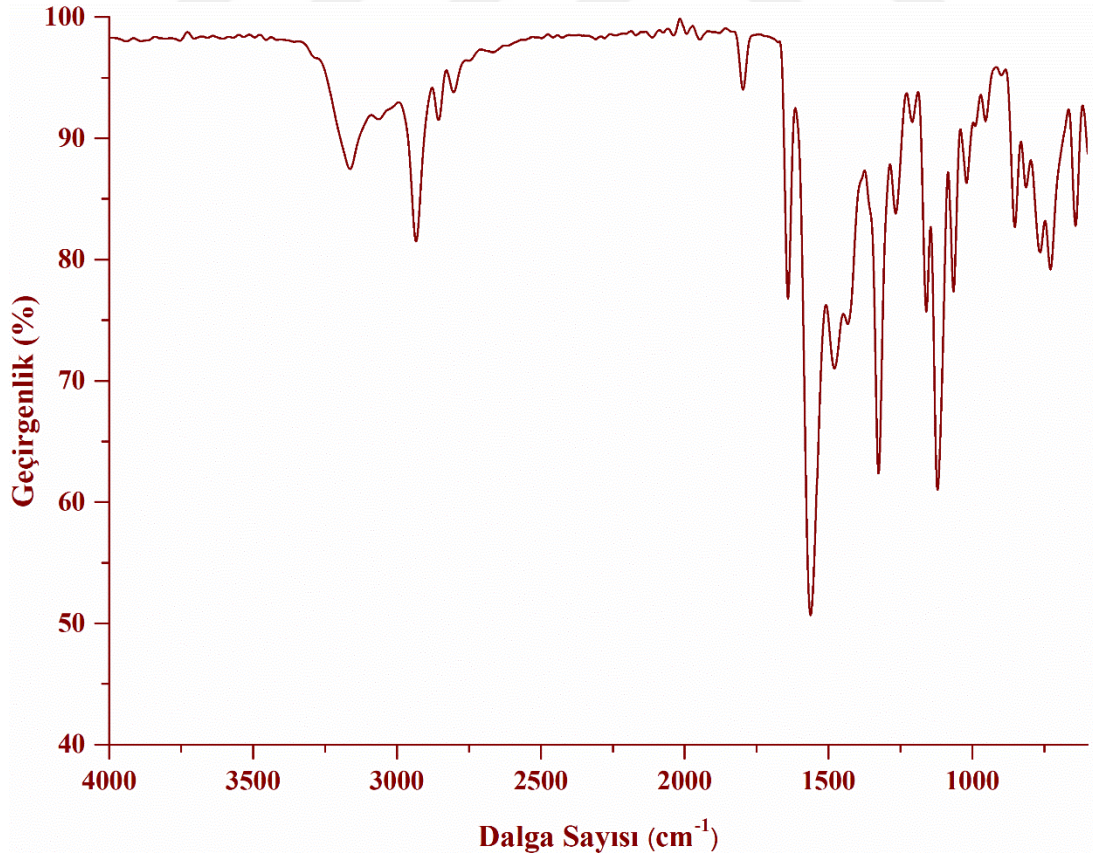
Şekil B.1. 17 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu



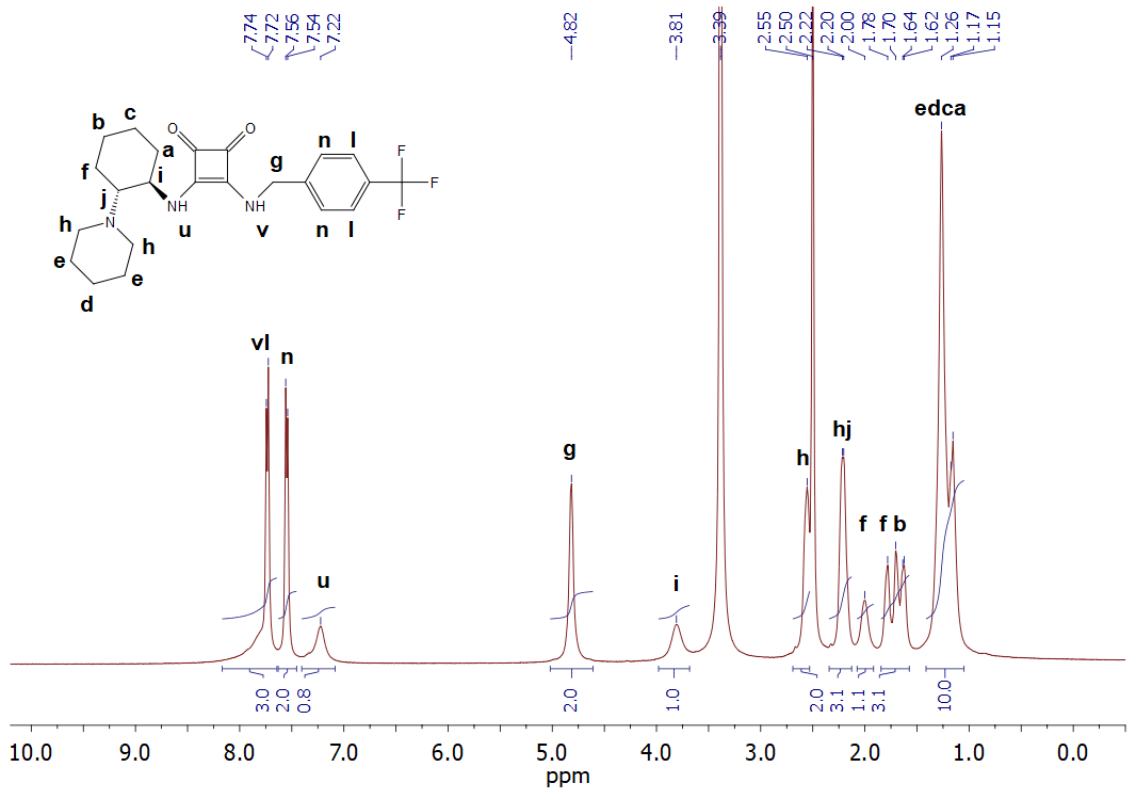
Şekil B.2. 17 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu



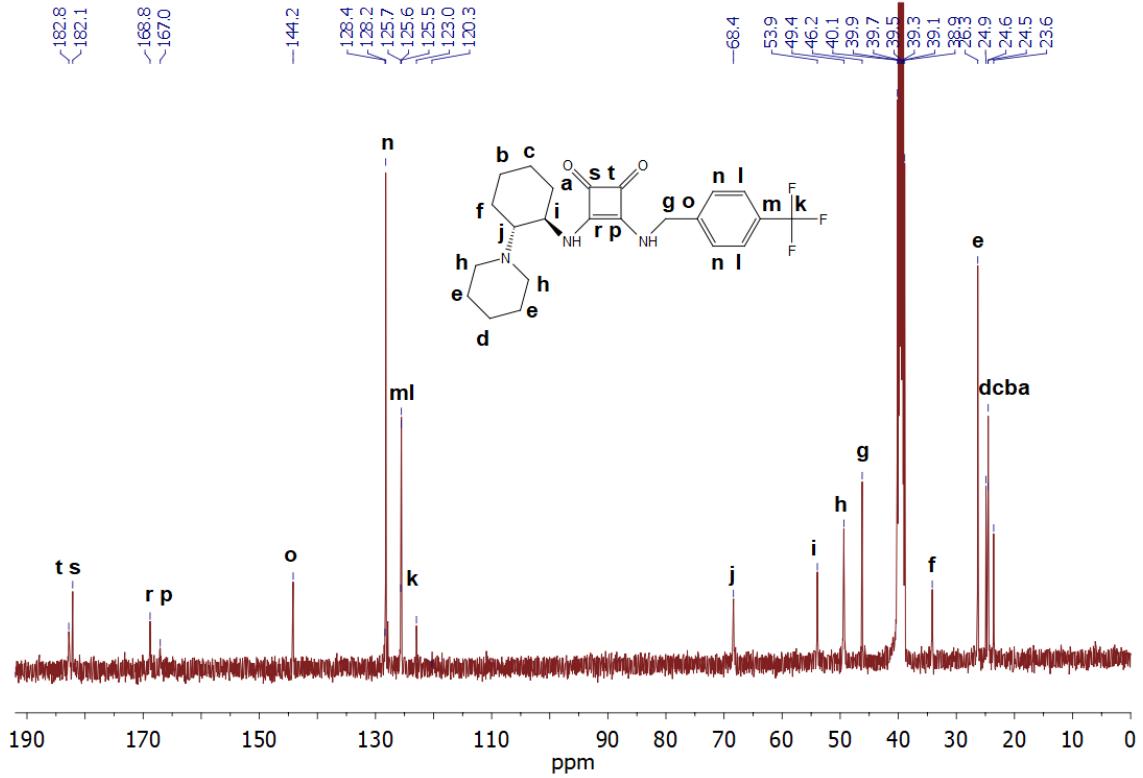
Şekil B.3. 17 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu



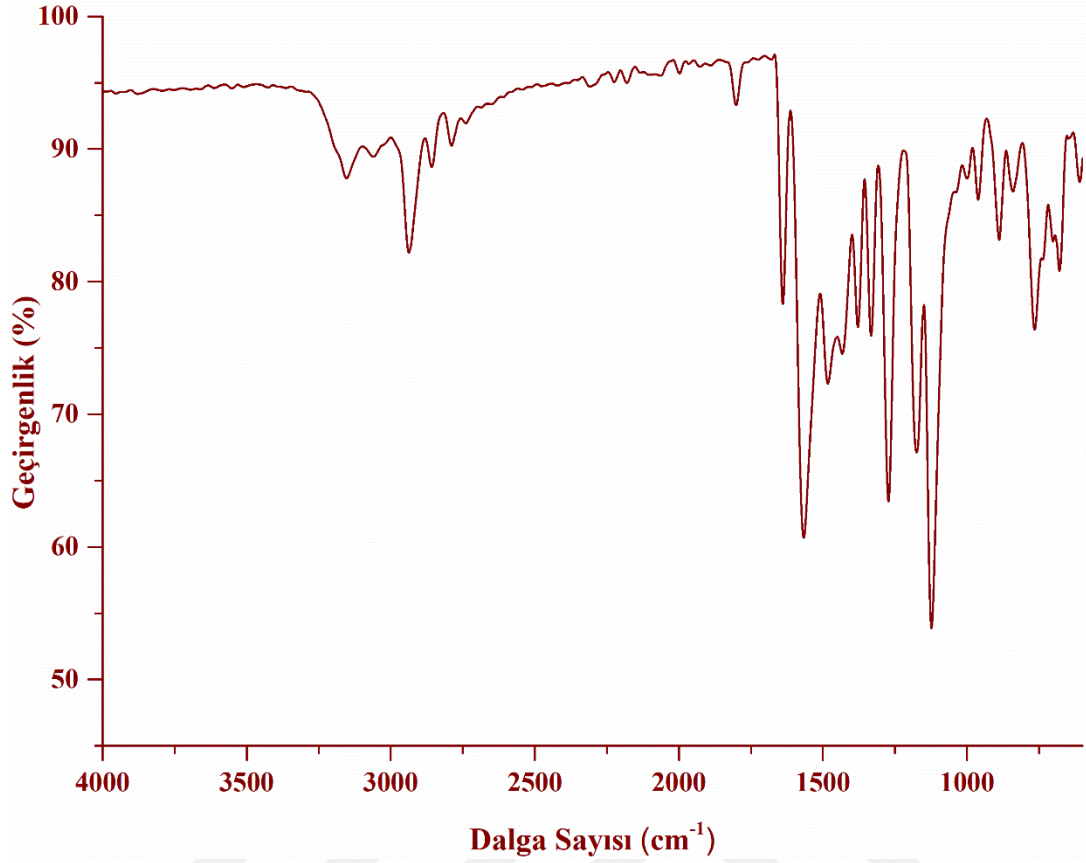
Şekil B.4. 19 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu



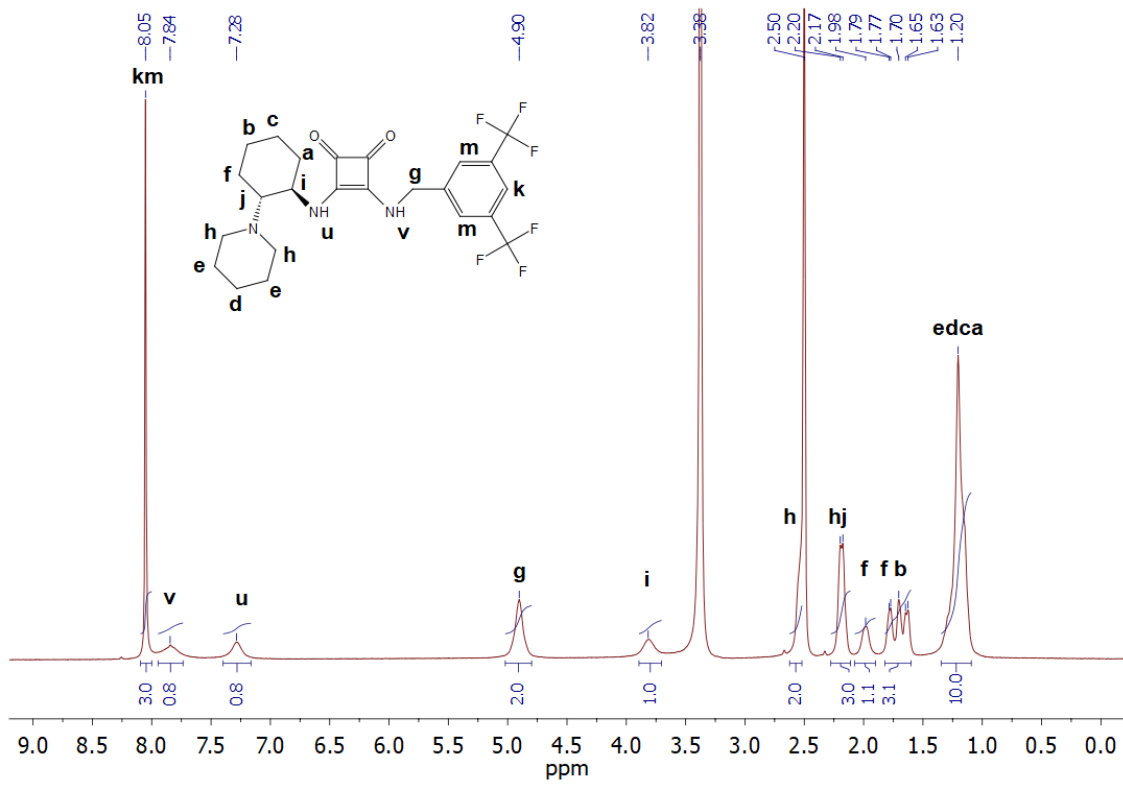
Şekil B.5. 19 Maddesinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



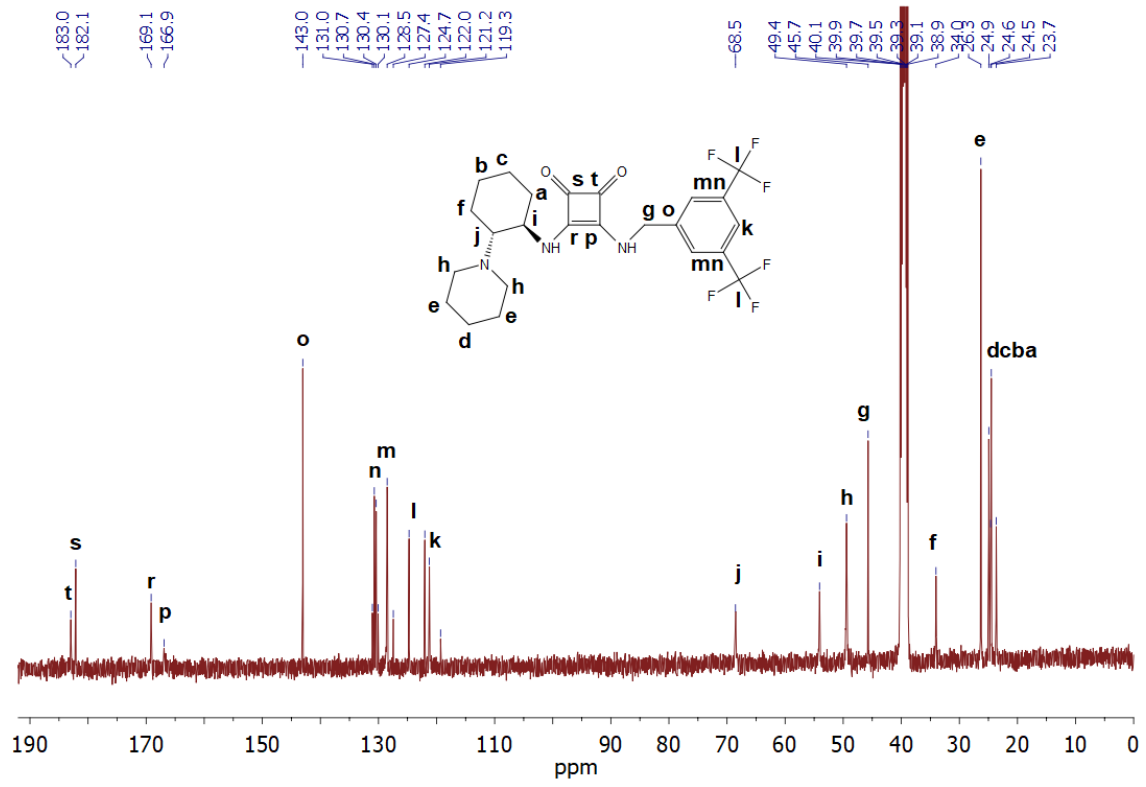
Şekil B.6. 19 Maddesinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu



Şekil B.7. 20 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu

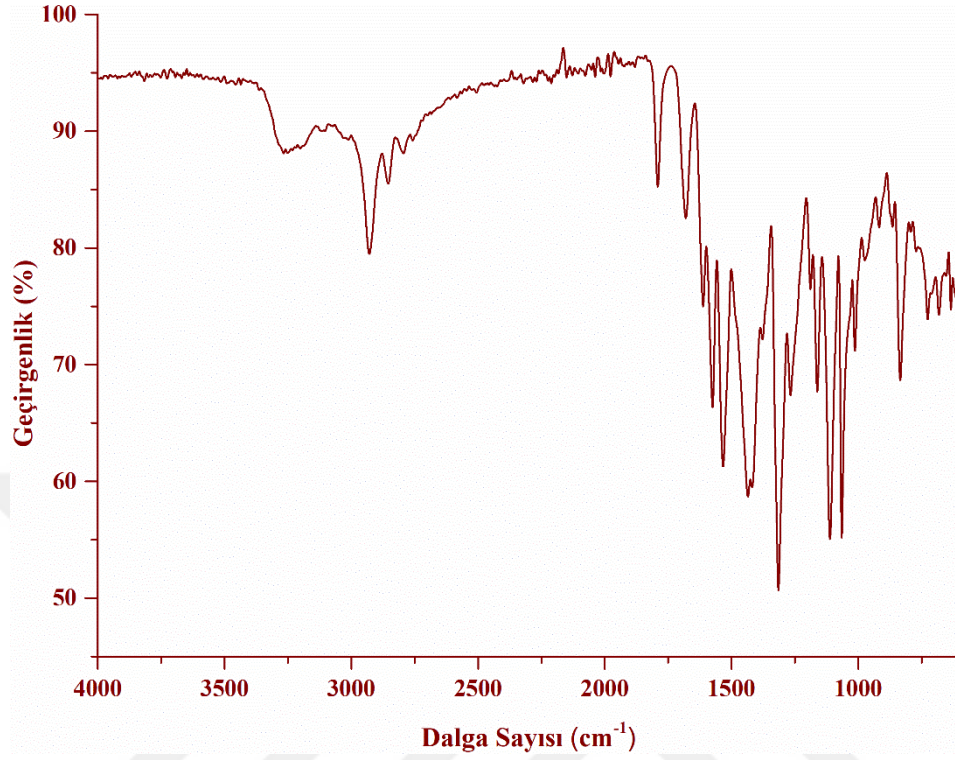


Şekil B.8. 20 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu

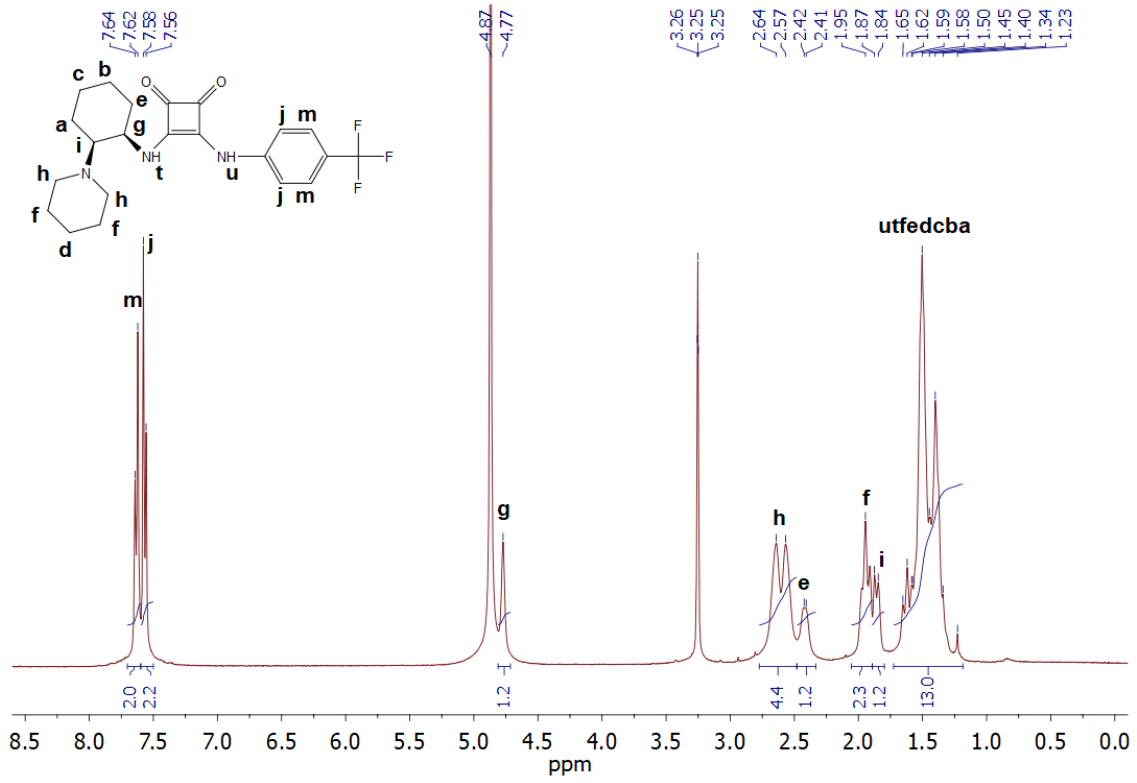


Şekil B.9. 20 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu

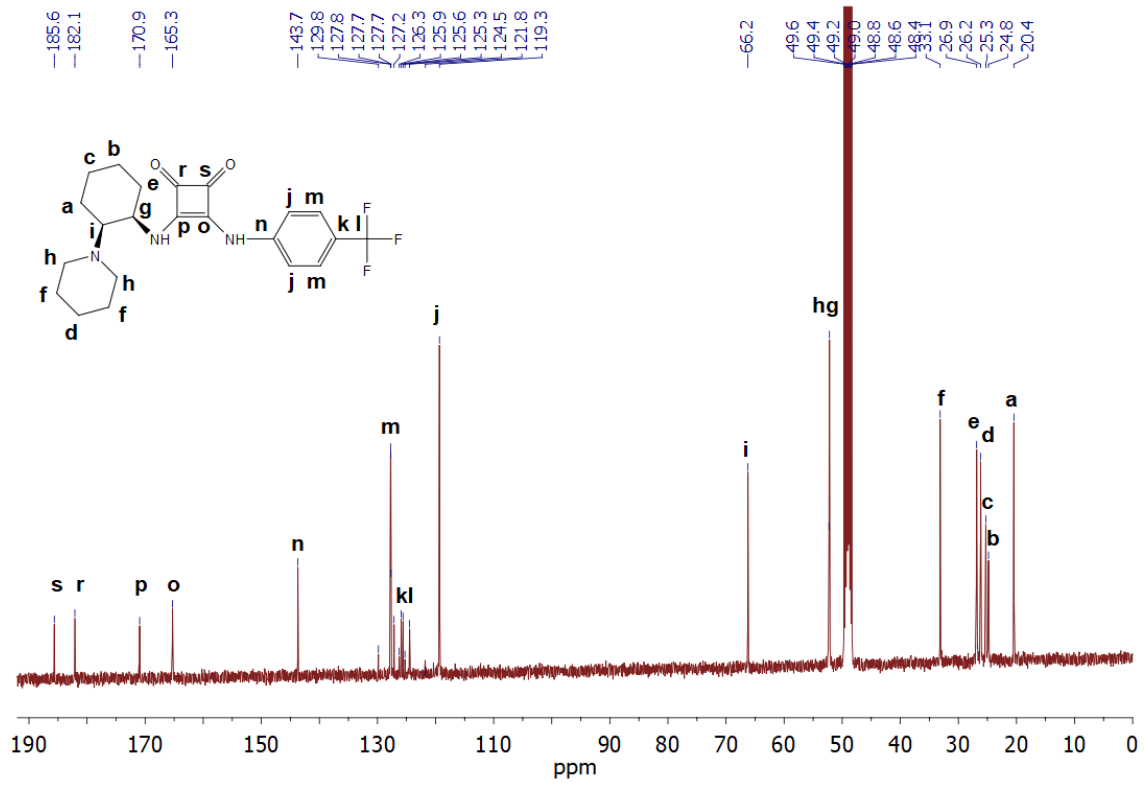
Ek-C Cis-1,2-DACH Bazlı Çift Fonksiyonlu Skuaramit Organokatalizörlerin ATR-FTIR, ^1H -NMR ^{13}C -NMR ve LC/MS-TOF Spektrumları



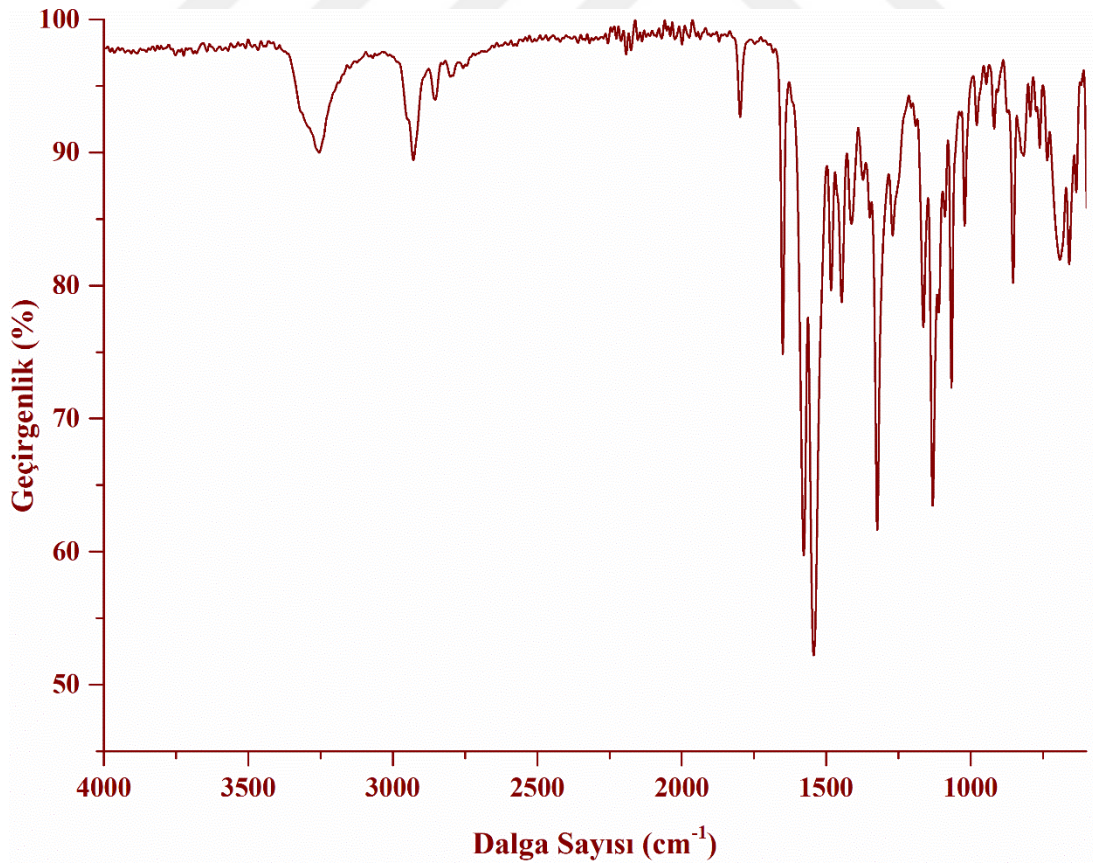
Şekil C.1. 25 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu



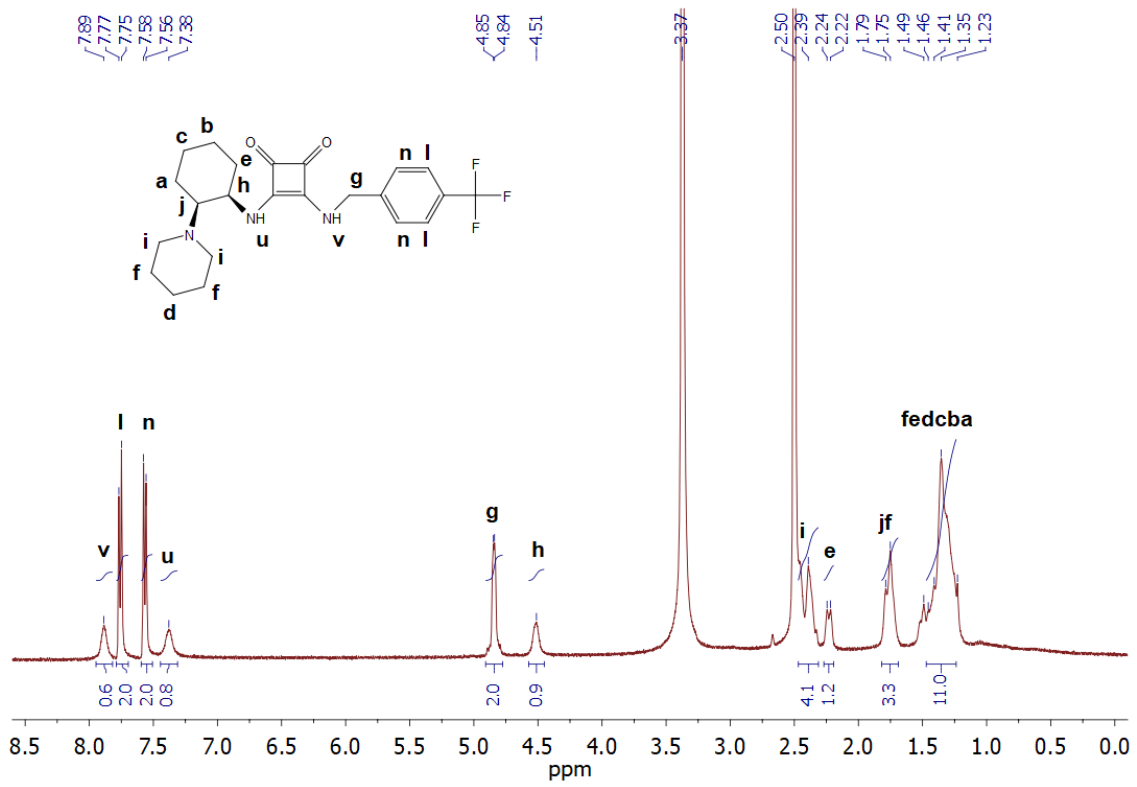
Şekil C.2. 25 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu



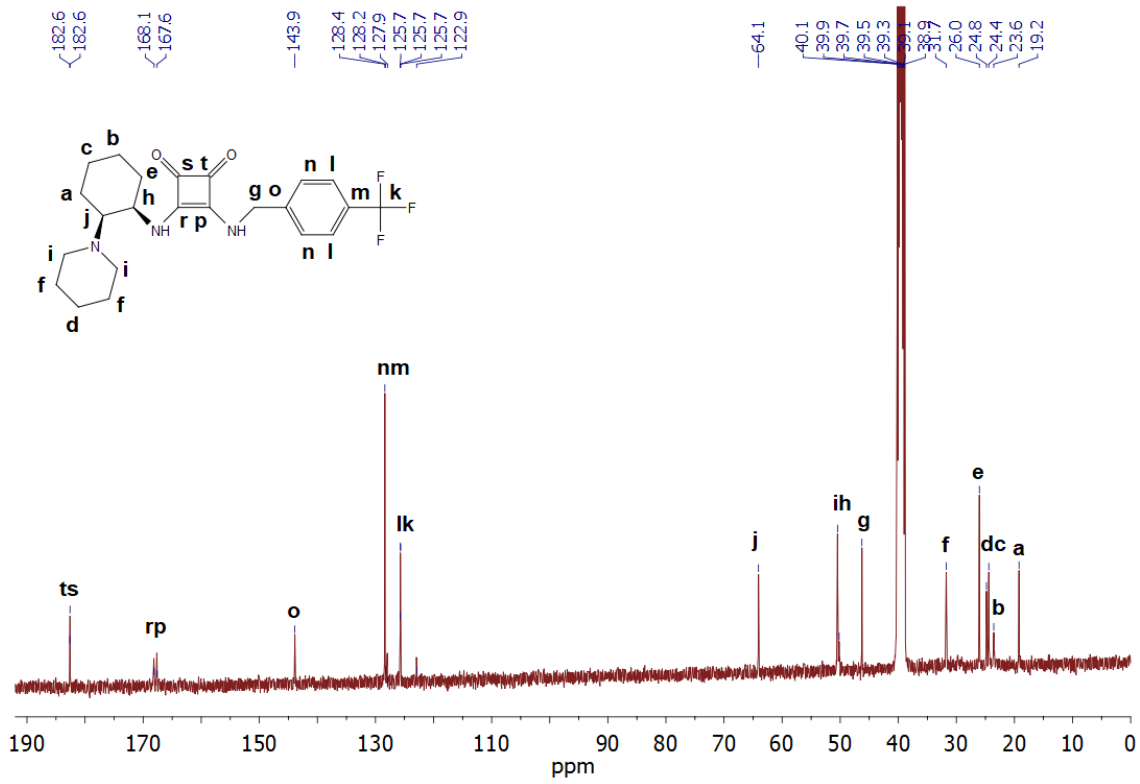
Şekil C.3. 25 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil C.4. 27 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil C.5. 27 Maddesinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

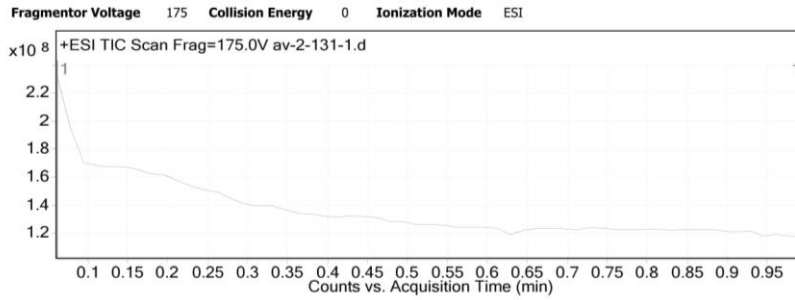


Şekil C.6. 27 Maddesinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

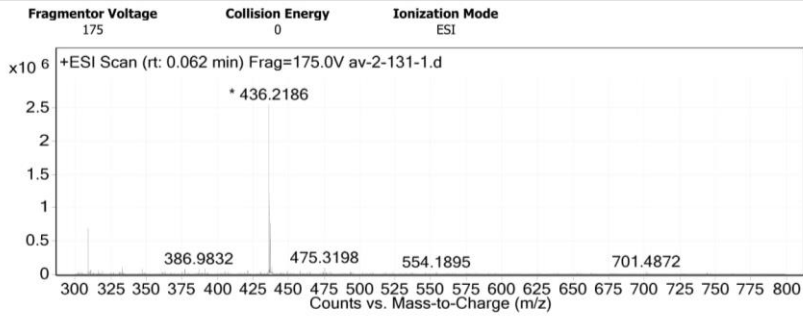
Qualitative Analysis Report

Data Filename	av-2-131-1.d	Sample Name	av-2-131-1
Sample Type	Sample	Position	Vial 21
Instrument Name	Instrument 1	User Name	TOF-PC\admin
Acq Method	grumlab-130218pos.m	Acquired Time	11/20/2020 10:22:13 AM
IRM Calibration Status	Success	DA Method	Default.m
Comment			
Sample Group		Info.	
Stream Name	LC 1	Acquisition SW	6200 series TOF/6500 series
		Version	Q-TOF B.06.01 (B6157)

User Chromatograms



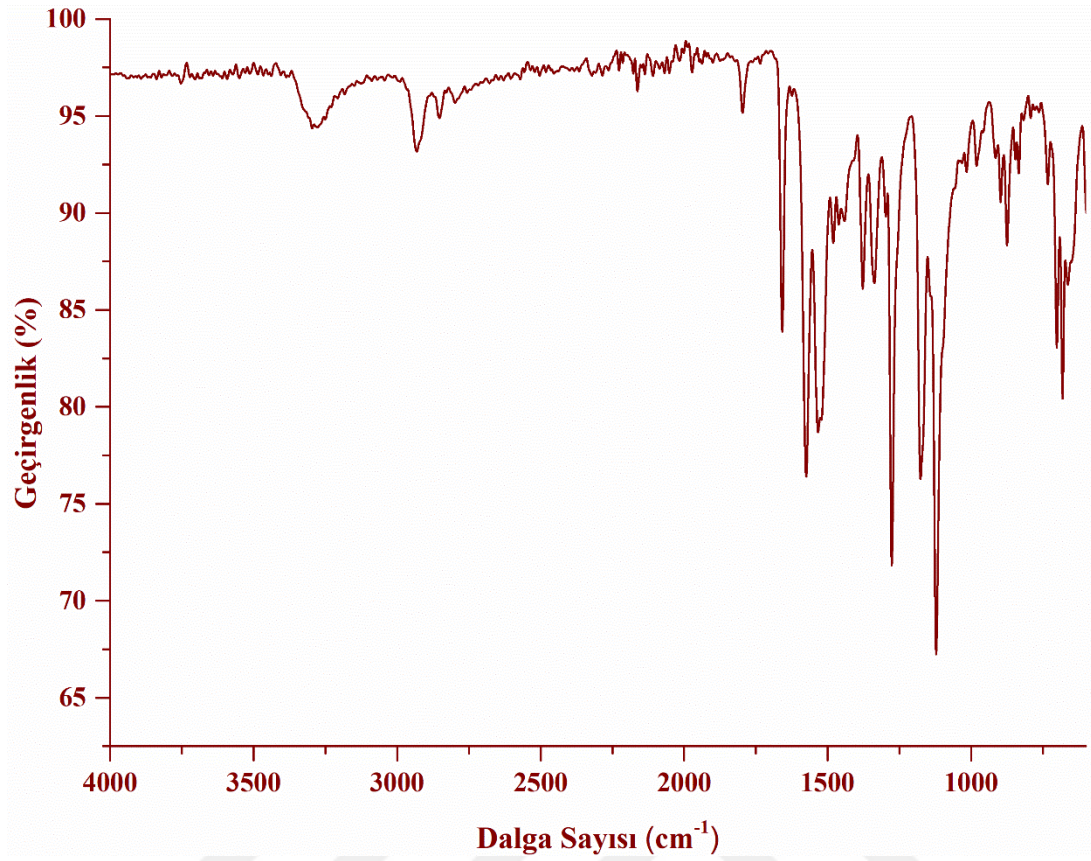
User Spectra



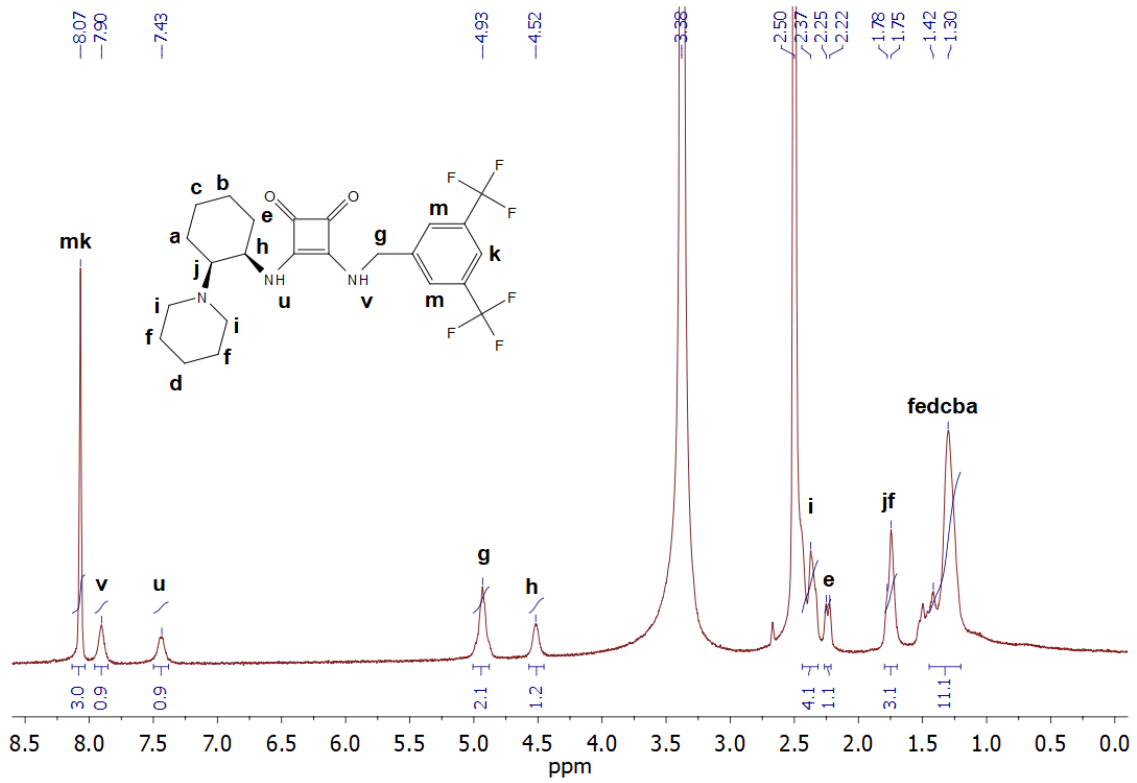
Peak List

m/z	z	Abund
308.9679	1	701579.3
333.1822	1	103232.48
347.1974	1	83777.13
377.2083	1	81703.02
386.9832		82431.21
436.2186	1	2551684.52
436.3729		161451.58
437.2148	1	781562.3
438.2198	1	93425.68
475.3198	1	96007.54

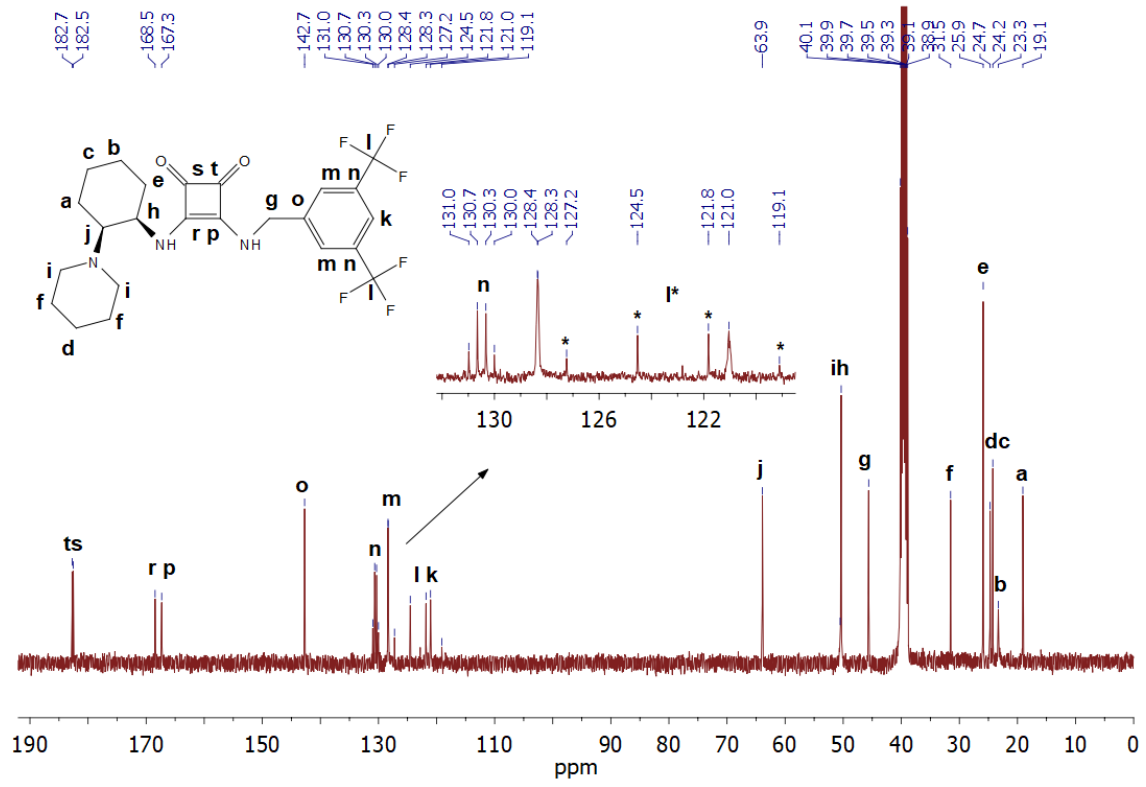
Şekil C.7. 27 Maddesinin LC/MS-TOF spektrumu



Şekil C.8. 28 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil C.9. 28 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu

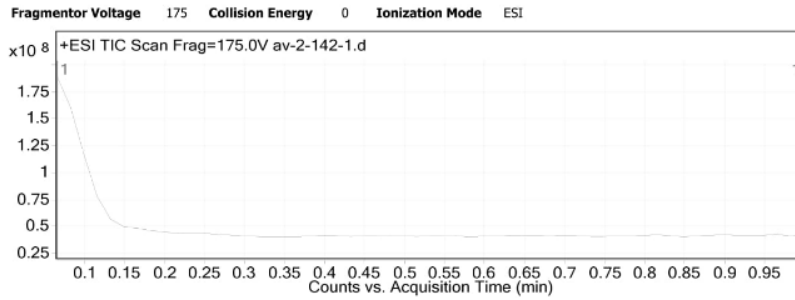


Şekil C.10. 28 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu

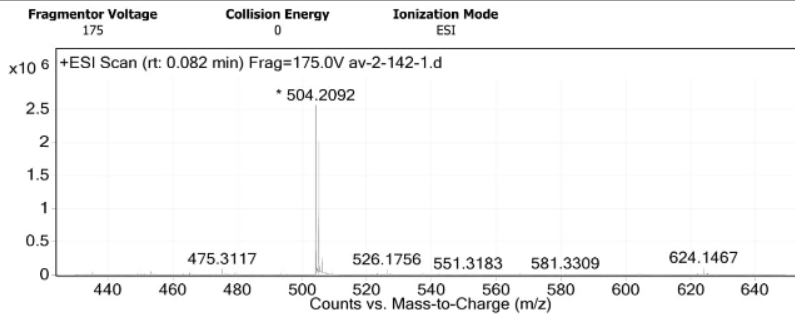
Qualitative Analysis Report

Data Filename	av-2-142-1.d	Sample Name	av-2-142-1
Sample Type	Sample	Position	Vial 2
Instrument Name	Instrument 1	User Name	
Acq Method	grumlab-12082020.m	Acquired Time	12/8/2020 11:20:22 AM
IRM Calibration Status	Success	DA Method	Default.m
Comment			
Sample Group		Info.	
Stream Name	LC 1	Acquisition SW	6200 series TOF/6500 series
		Version	Q-TOF B.06.01 (B6157)

User Chromatograms



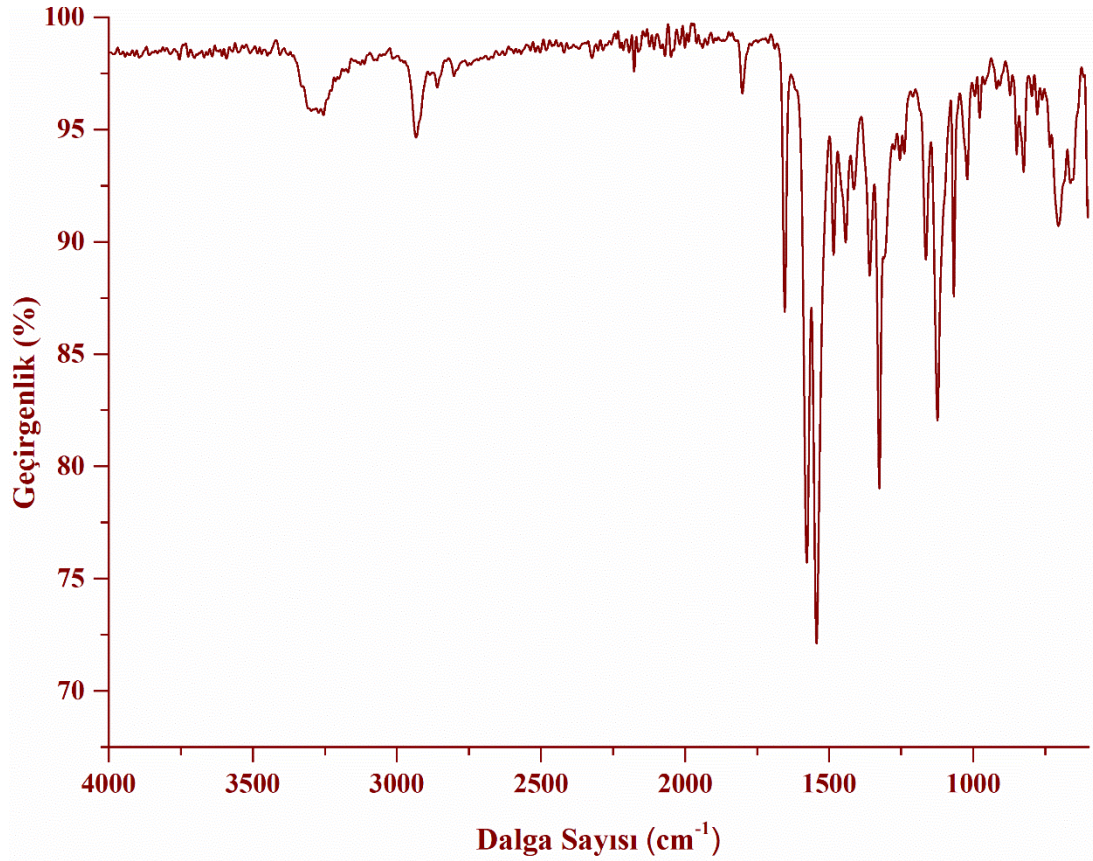
User Spectra



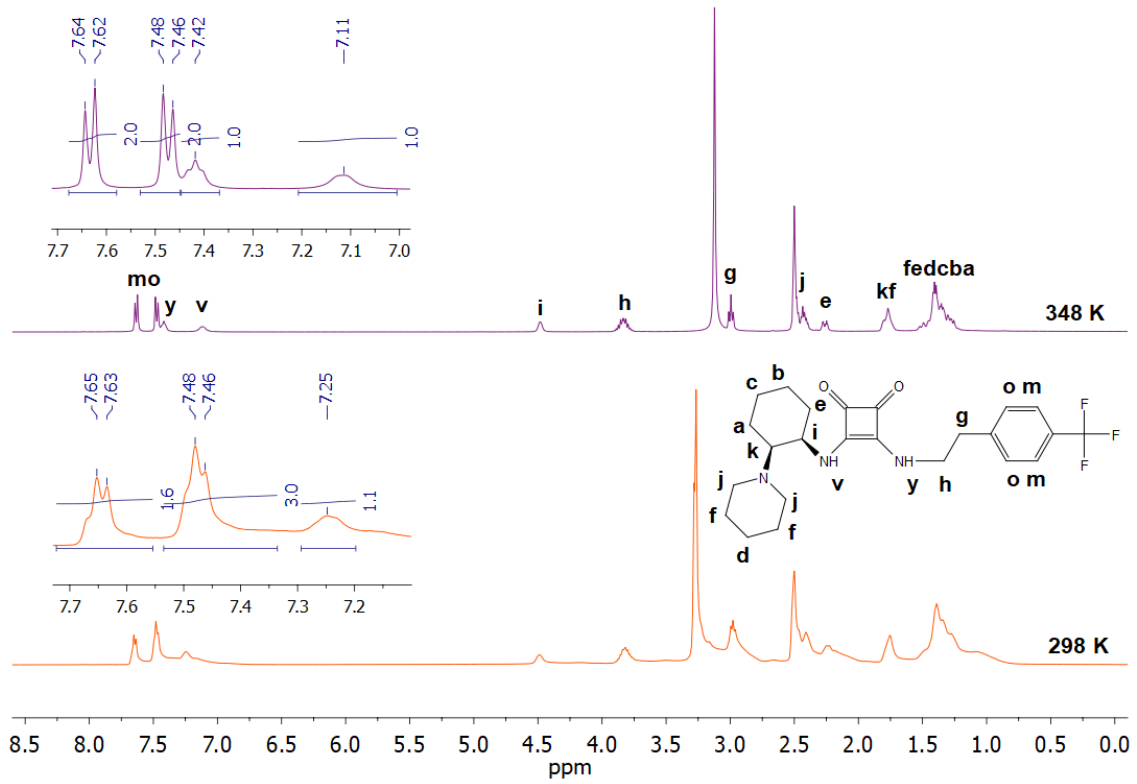
Peak List

m/z	z	Abund
475.3117	1	90160.97
504.2092		2562497.38
504.3785		359945.54
504.4585		162493.46
505.0885		61668.92
505.195	1	2018906.15
505.3579		133972.51
506.1978	1	224715.39
526.1756	1	81911.18
624.1467	1	107632.06

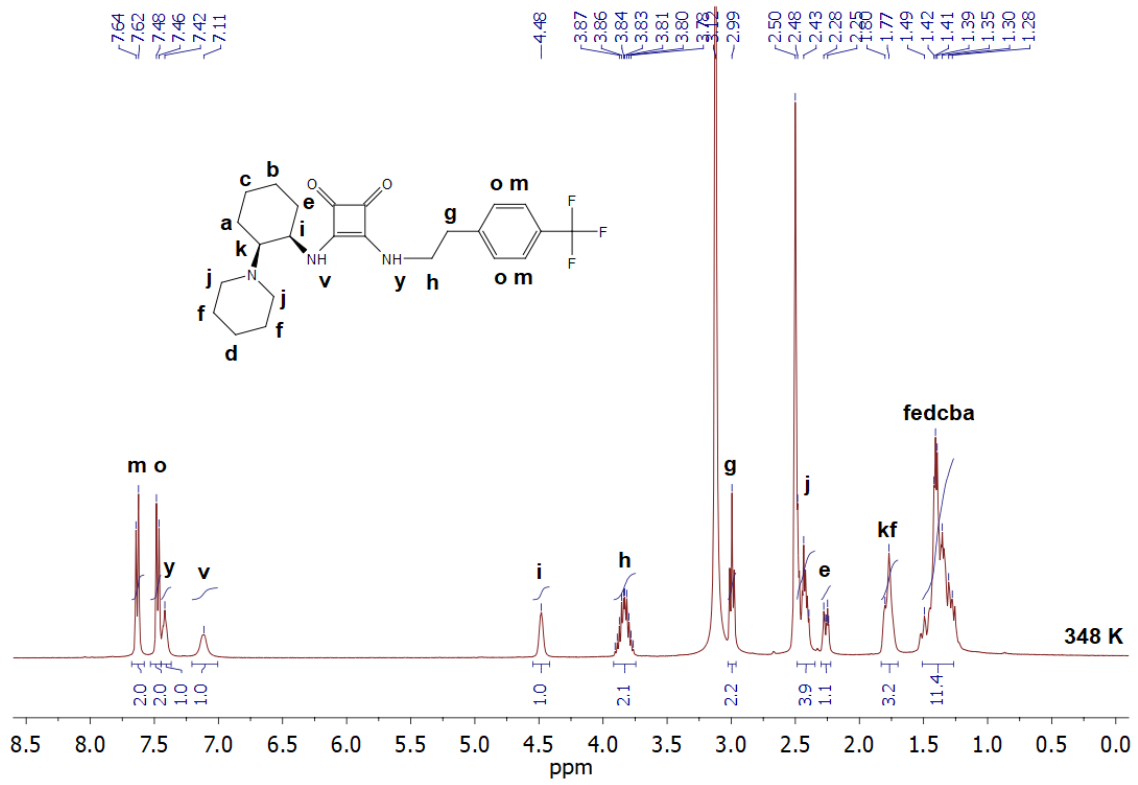
Şekil C.11. 28 Maddesinin LC/MS-TOF spektrumu



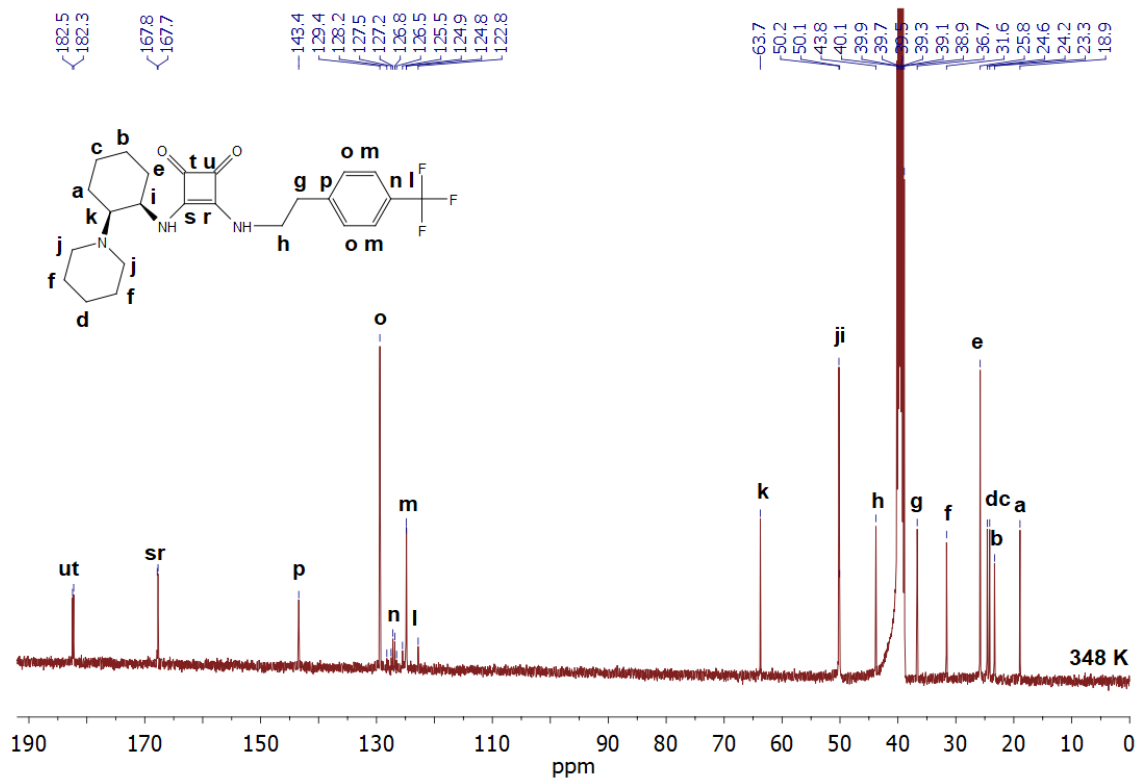
Şekil C.12. 29 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil C.13. 29 Maddesinin 298 K ve 348 K altındaki ^1H -NMR spektrumları



Şekil C.14. 29 Maddesinin 348 K altındaki ^1H -NMR spektrumu

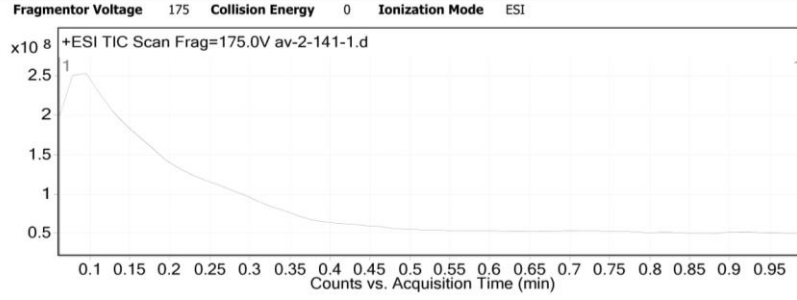


Şekil C.15. 29 Maddesinin 348 K altındaki ^{13}C -NMR spektrumu

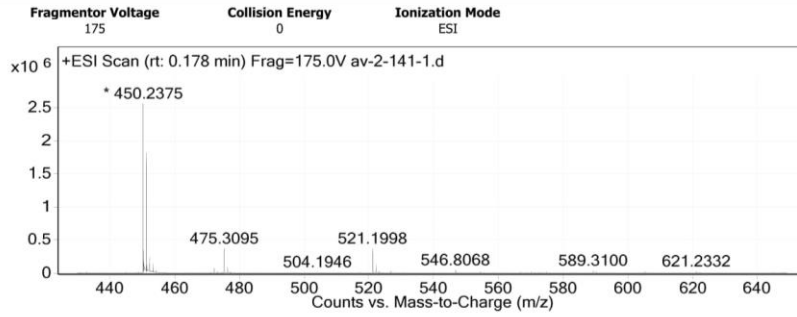
Qualitative Analysis Report

Data Filename	av-2-141-1.d	Sample Name	av-2-141-1
Sample Type	Sample	Position	Vial 1
Instrument Name	Instrument 1	User Name	
Acq Method	grumlab-12082020.m	Acquired Time	12/8/2020 11:16:47 AM
IRM Calibration Status	Success	DA Method	Default.m
Comment			
Sample Group		Info.	
Stream Name	LC 1	Acquisition SW	6200 series TOF/6500 series
		Version	Q-TOF B.06.01 (B6157)

User Chromatograms



User Spectra

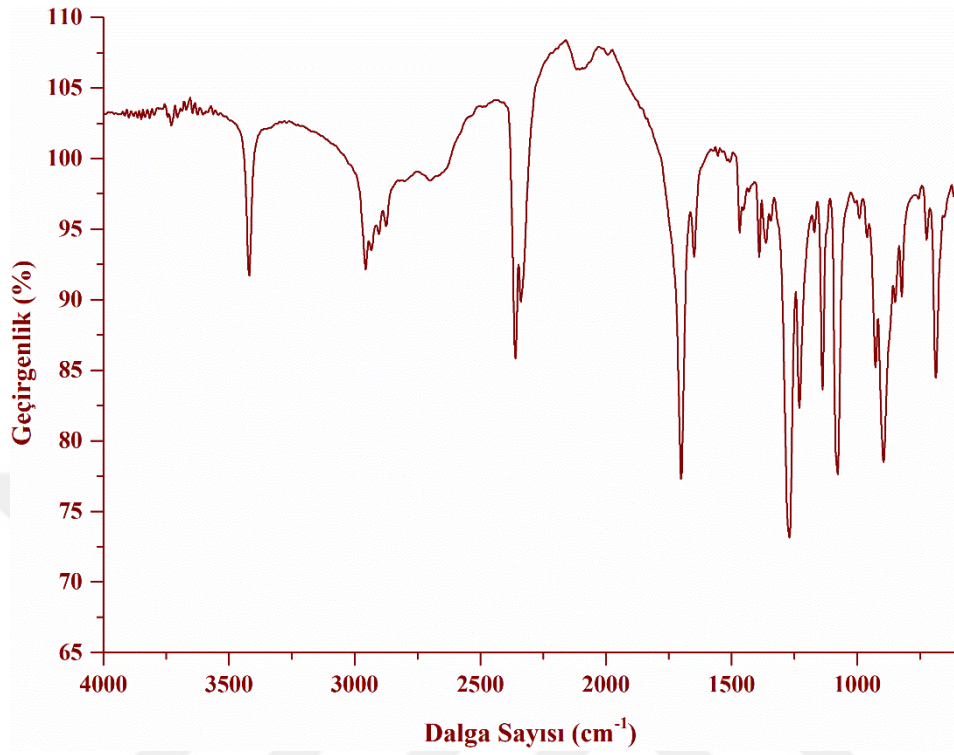


Peak List

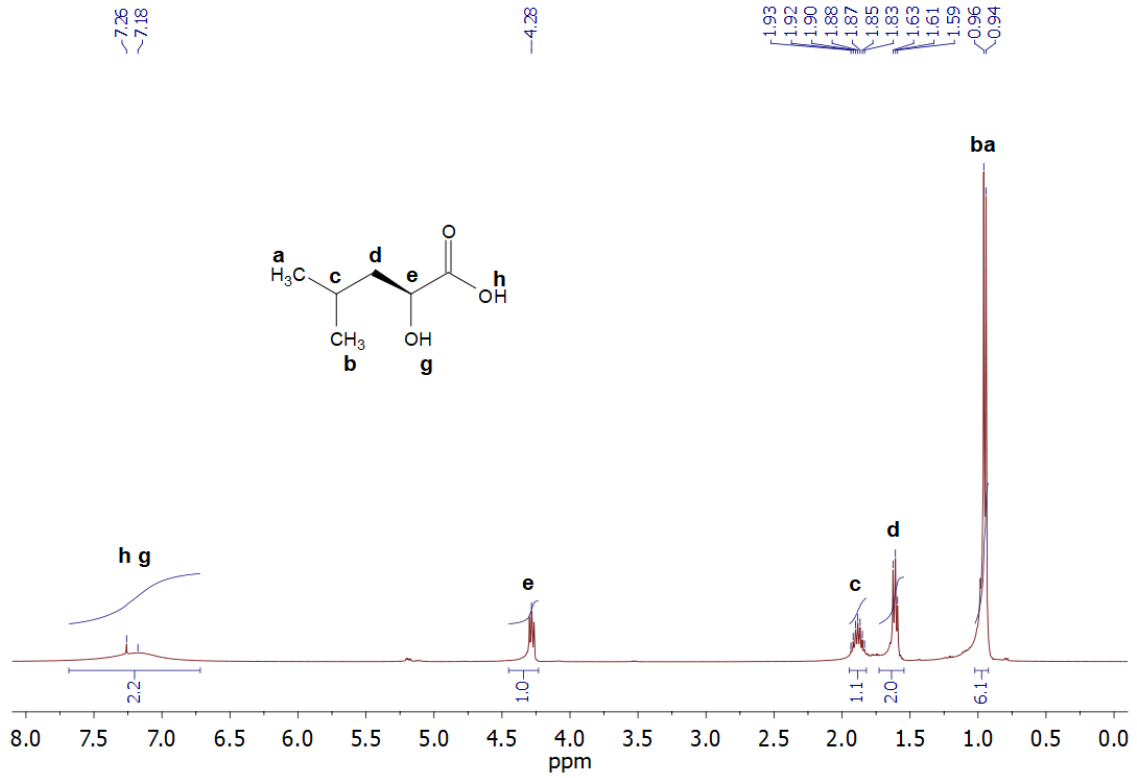
m/z	z	Abund
450.2375		2562525.75
450.3988		344948.83
450.4768		150361.46
451.2252	1	1851169.52
451.3761		120513.85
452.2278	1	217040.19
453.329		131717.86
475.3095	1	372035.61
521.1998	1	374858.08
522.2047	1	129871.03

Şekil C.16. 29 Maddesinin LC/MS-TOF spektrumu

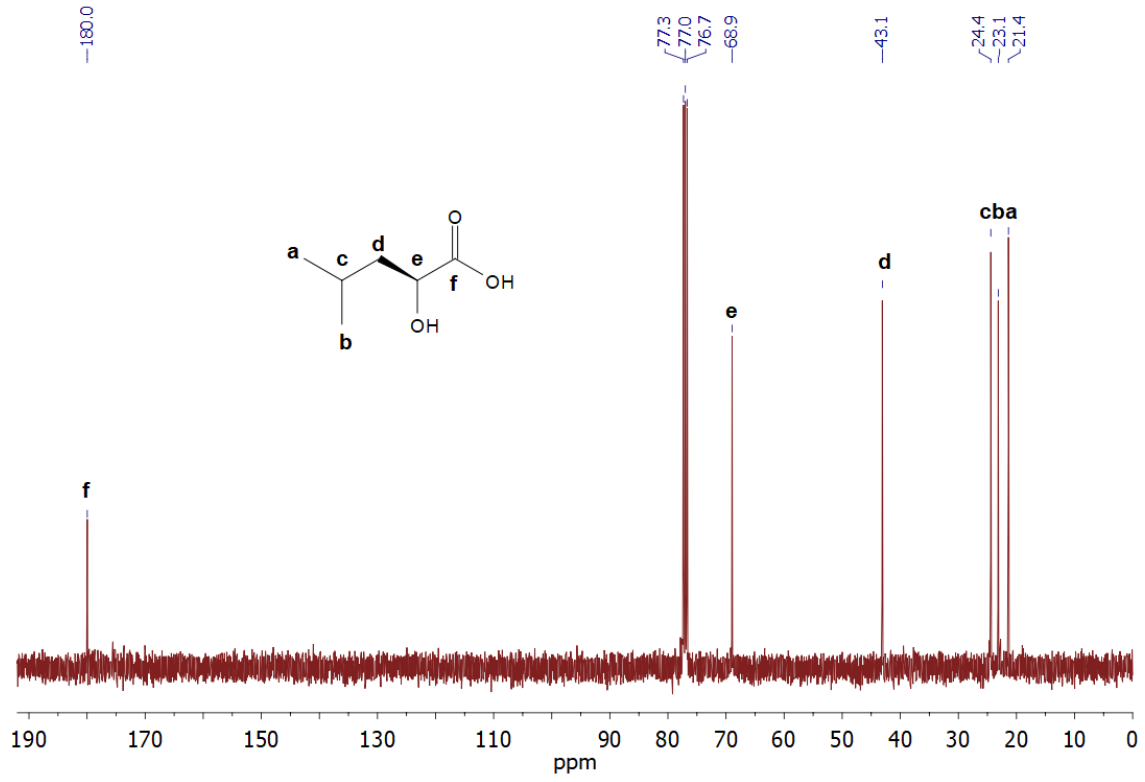
Ek-D Asimetrik 1,4-Diokzan-2,5-Dion (Glikolid) Türevi Monomerlerin ATR-FTIR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumları



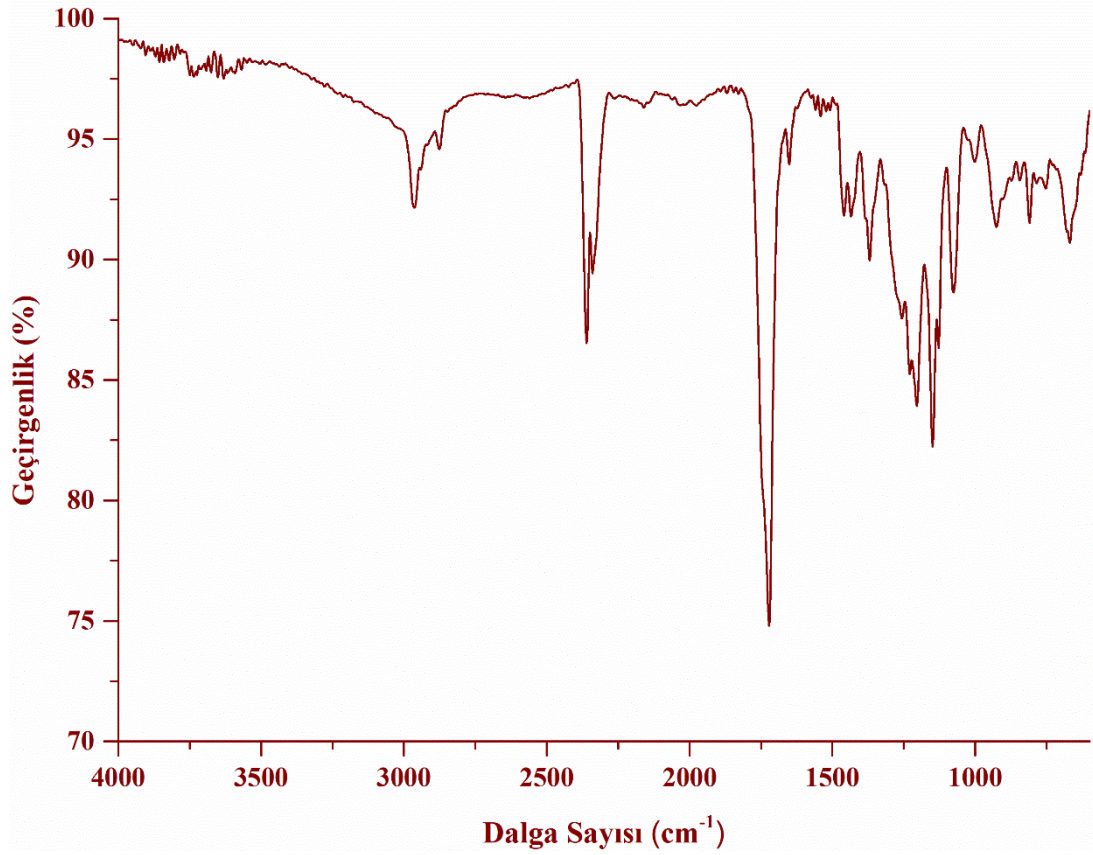
Şekil D.1. 31 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu



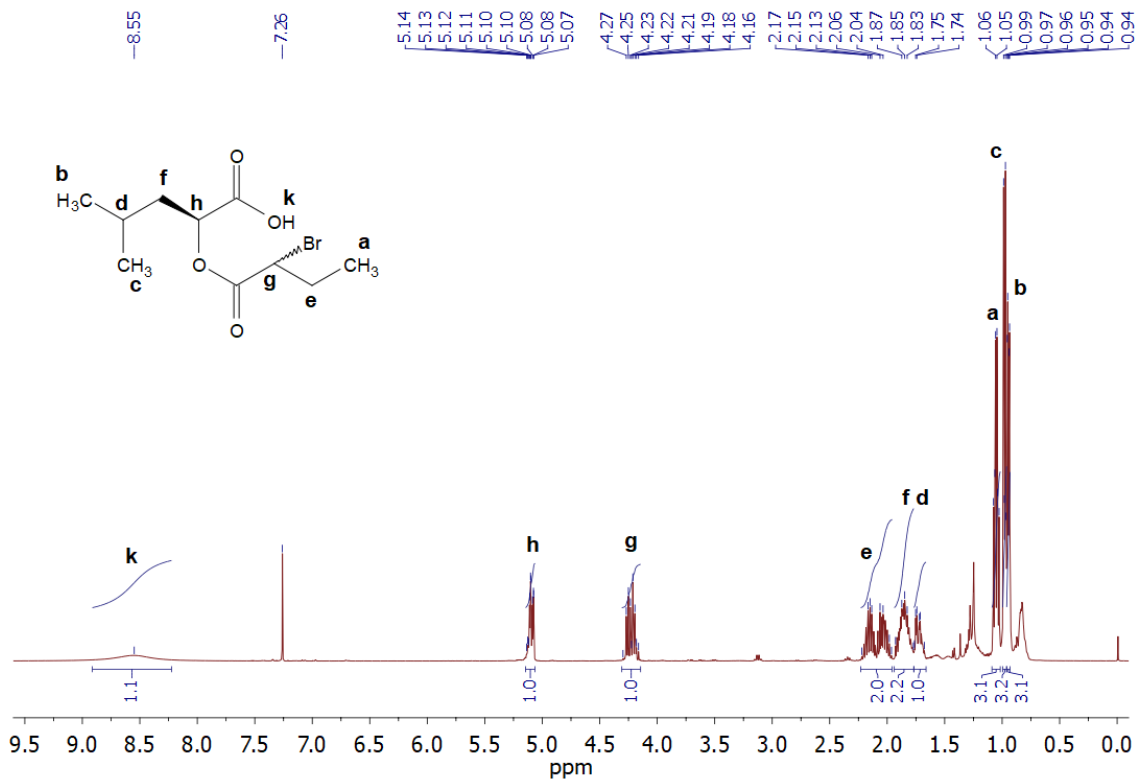
Şekil D.2. 31 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu



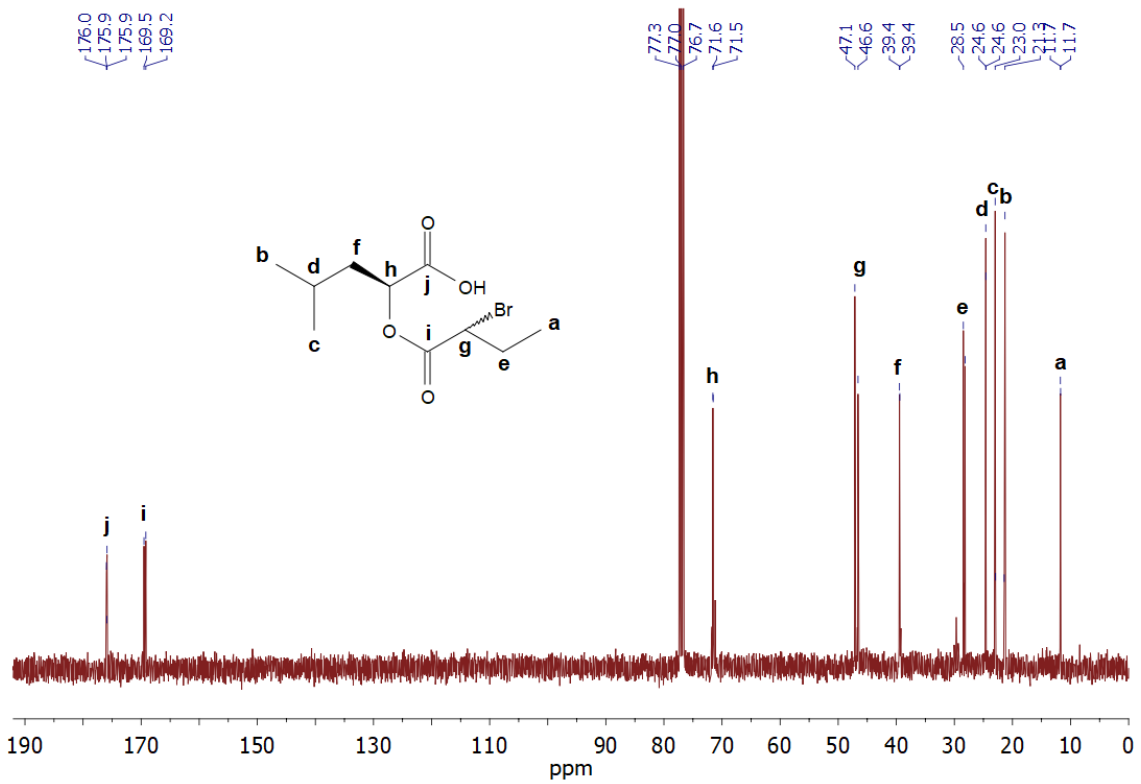
Şekil D.3. 31 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu



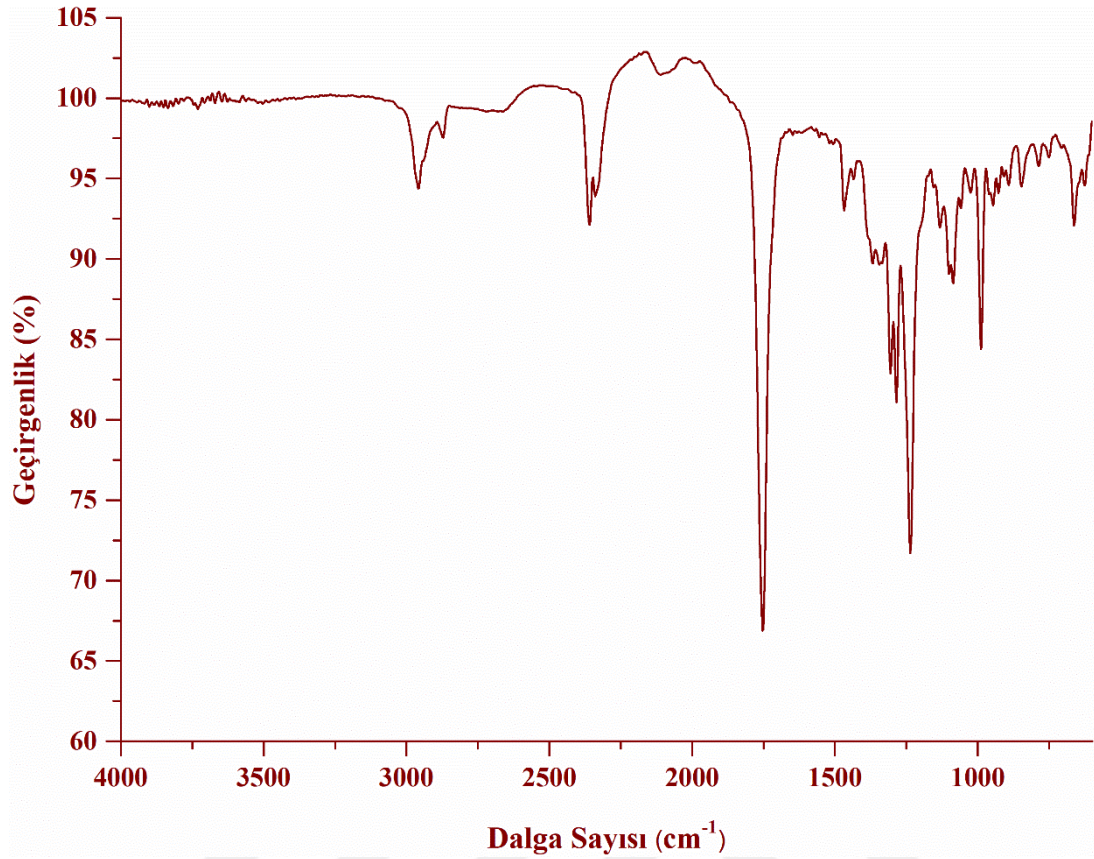
Şekil D.4. 33 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu



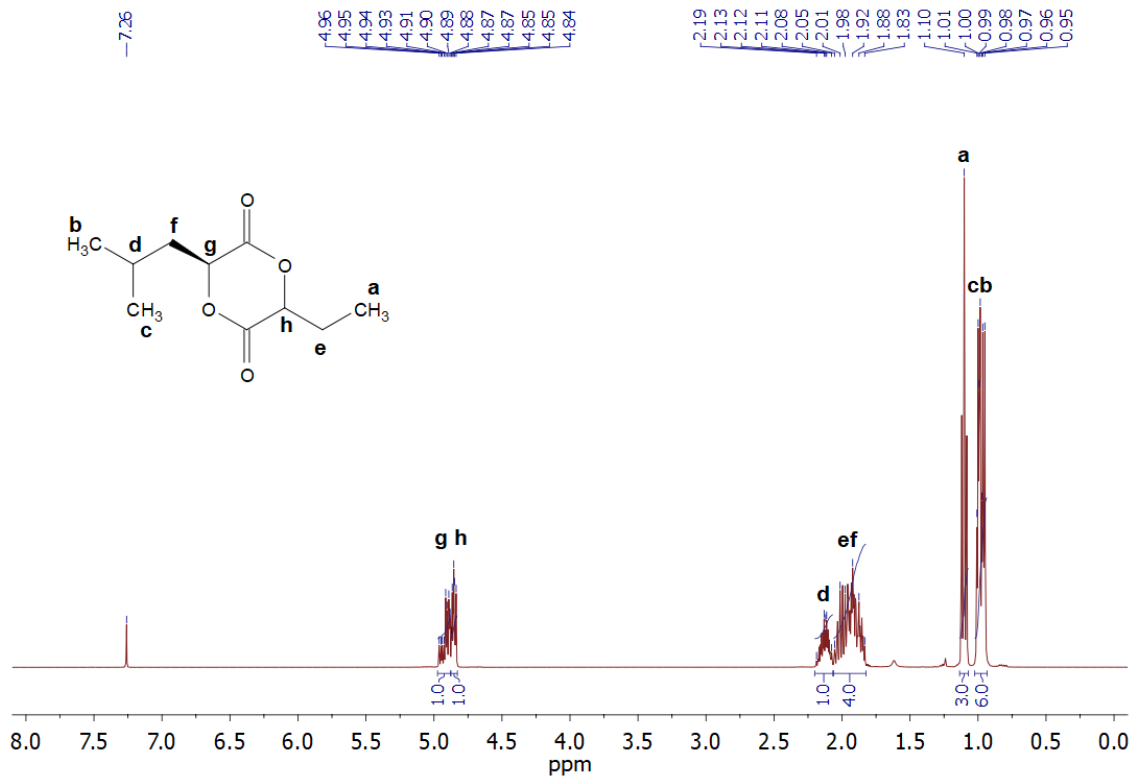
Şekil D.5. 33 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu



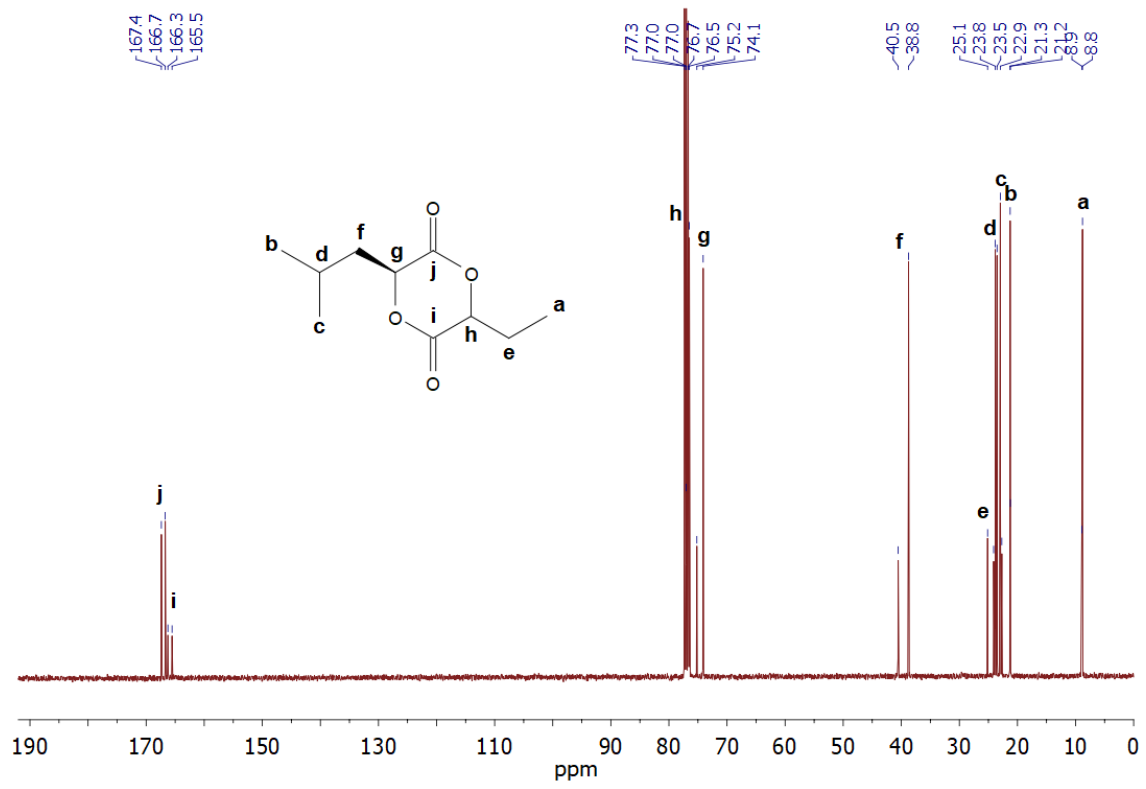
Şekil D.6. 33 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil D.7. 35 Maddesinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil D.8. 35 Maddesinin ^1H -NMR spektrumu



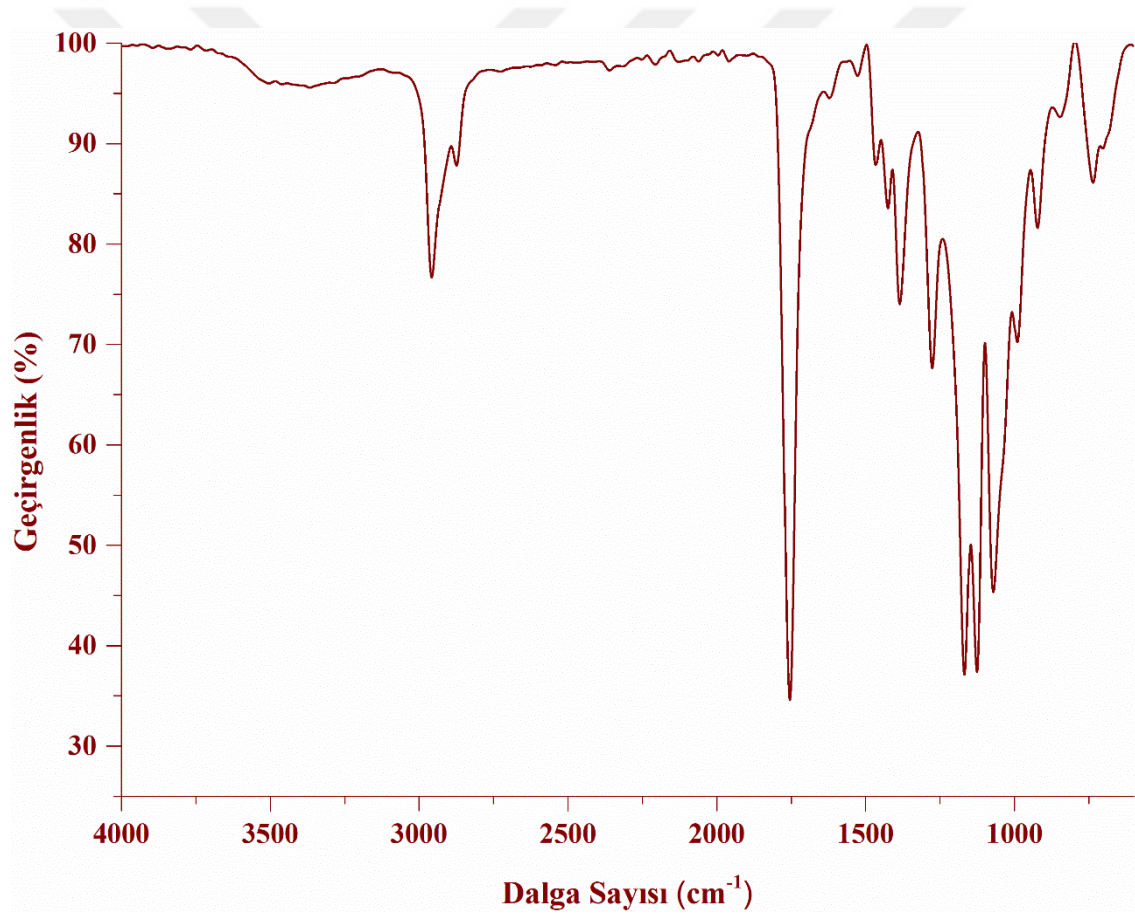
Şekil D.9. 35 Maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu

Ek-E *Trans*- ve *Cis*-1,2-DACH Bazlı Çift Fonksiyonlu Skuaramit Katalizli Poli(asimetrik sübstitüye glikolid) Homopolimerlerinin (PASG) ATR-FTIR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR Spektrumları

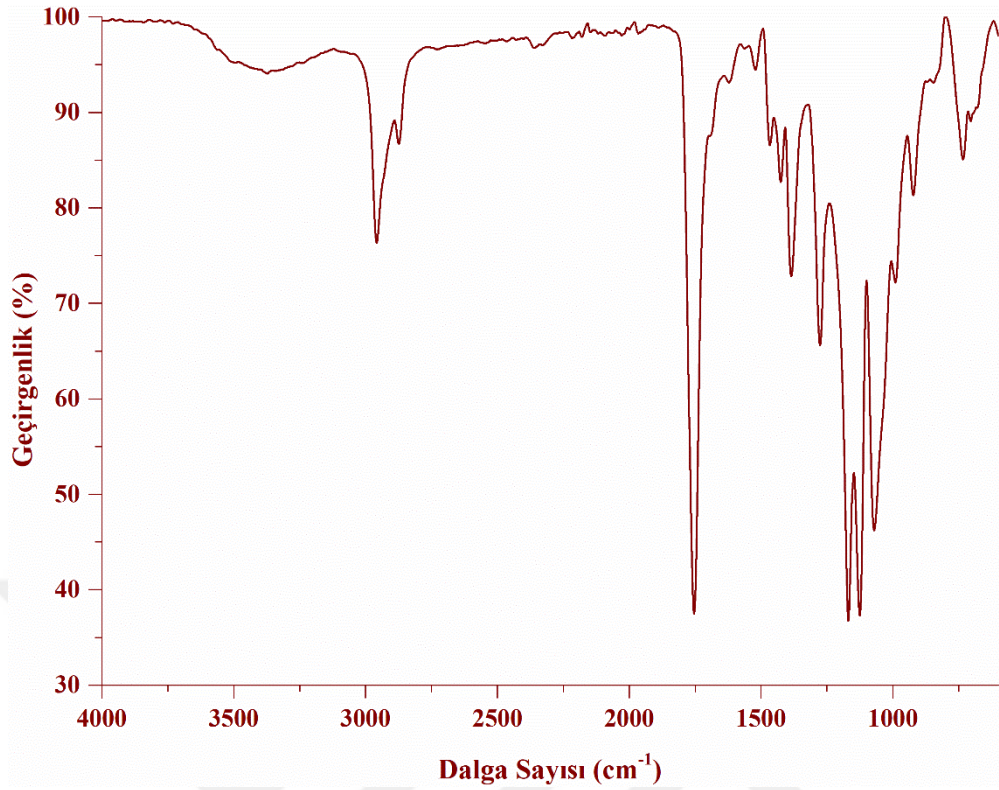
Tablo E.1. *Trans* 18 ve *cis* 26 organokatalizörleri kullanılarak IBG monomerinin ROP'ü üzerine sıcaklık taraması^a

No	T (°C)	Çözücü	$M_{n, GPC}$ (g mol ⁻¹)	$M_{w, GPC}$ (g mol ⁻¹)	$M_{n, NMR}$ (g mol ⁻¹)	$M_{n, Teorik}$ (g mol ⁻¹)	(%) ^b	M_w/M_n
1 ^c	20	DCM	6290	7690	6110	5850	100	1,22
2 ^c	50	DCE	3980	5330	5620	5730	98	1,34
3 ^d	20	DCM	5570	6700	6190	5730	98	1,20
4 ^d	50	DCE	3970	4920	5010	5160	88	1,24

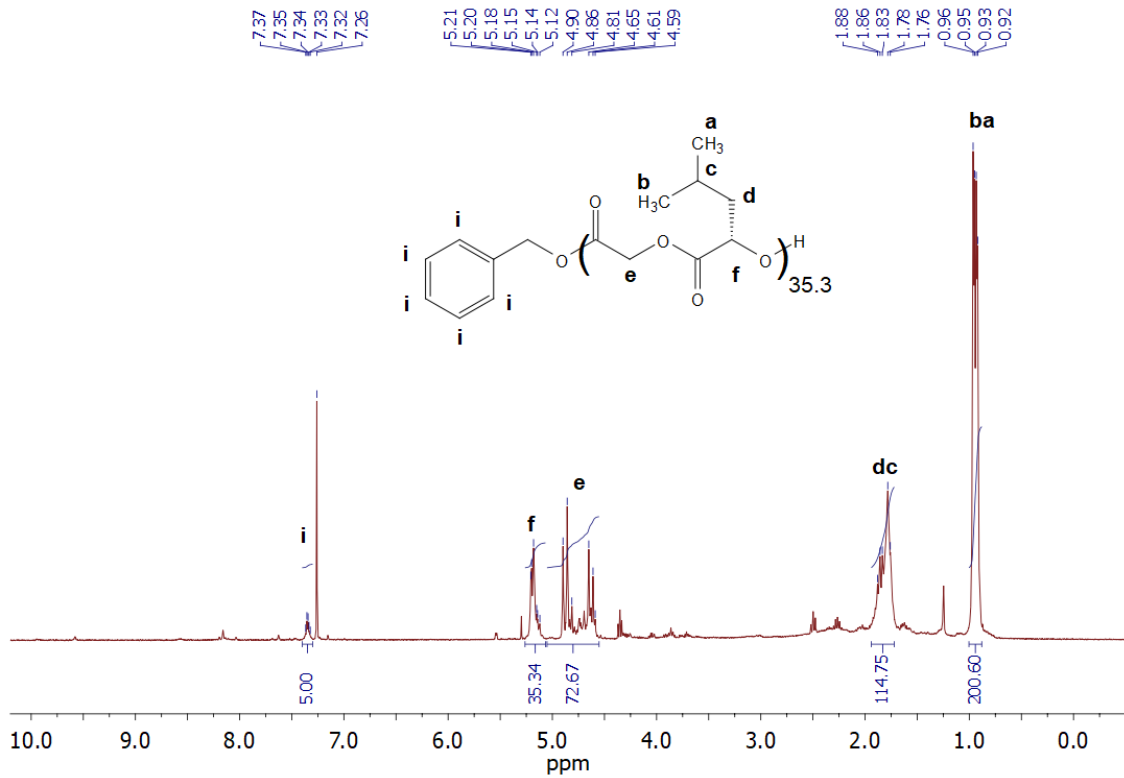
^aM/C/I=100/5/3, 120 sa, [IBG]₀=1,25 M; 20 °C için DCM veya 50 °C için DCE içerisinde gerçekleştirildi. ^b¹H-NMR ile hesaplandı. ^c*Trans* 18 ile sentezlendi. ^d*Cis* 26 ile sentezlendi. $M_{n, Teorik} = ([IBG]_0/[BnOH]_0) \times \text{dönüşüm} \times (IBG\text{'nin } M_w) + (BnOH\text{'in } M_w)$.



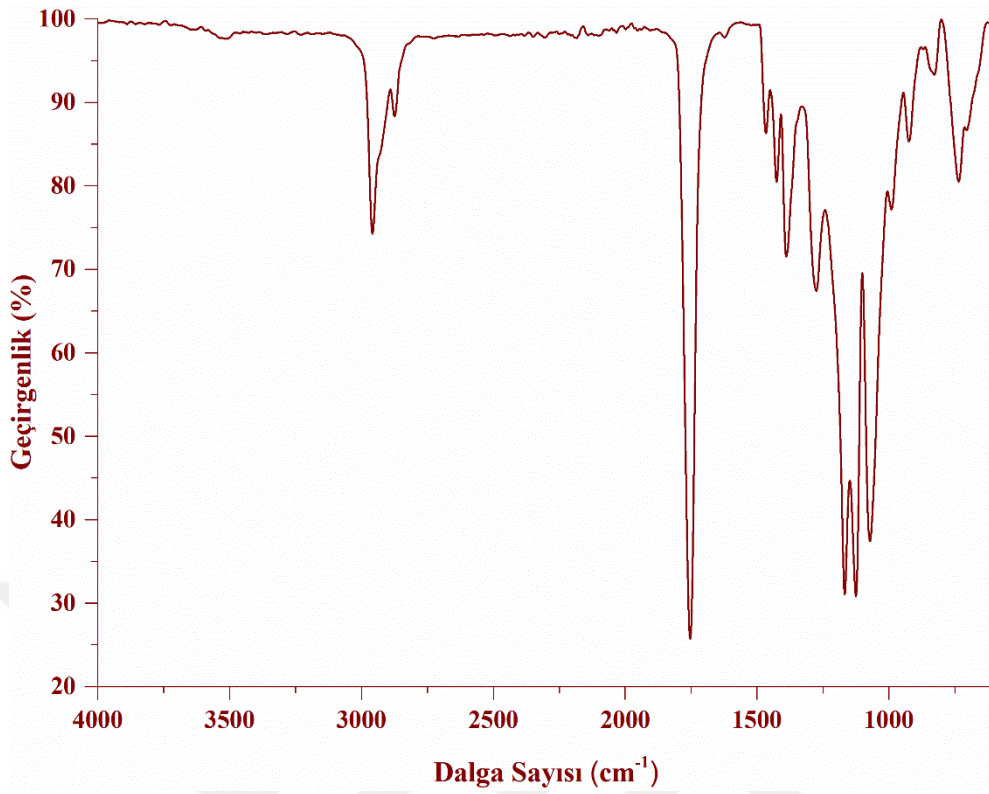
Şekil E.1. *Trans* 18 ile sentezlenen 36 maddesinin saflaştırma öncesi ATR-FTIR spektrumu (M/C/I=100/5/3; Tablo 4.2, No 2)



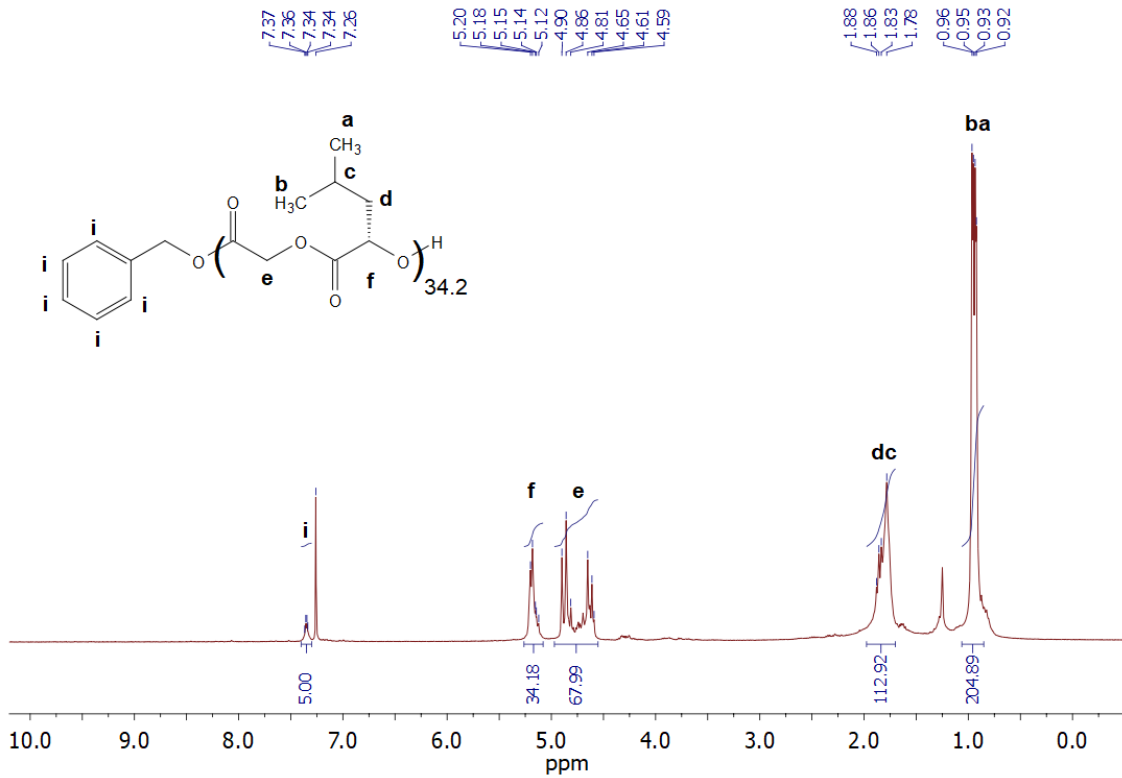
Şekil E.2. *Cis* 26 ile sentezlenen 36 maddesinin saflaştırma öncesi ATR-FTIR spektrumu (M/C/I=100/5/3; Tablo 4.2, No 5)



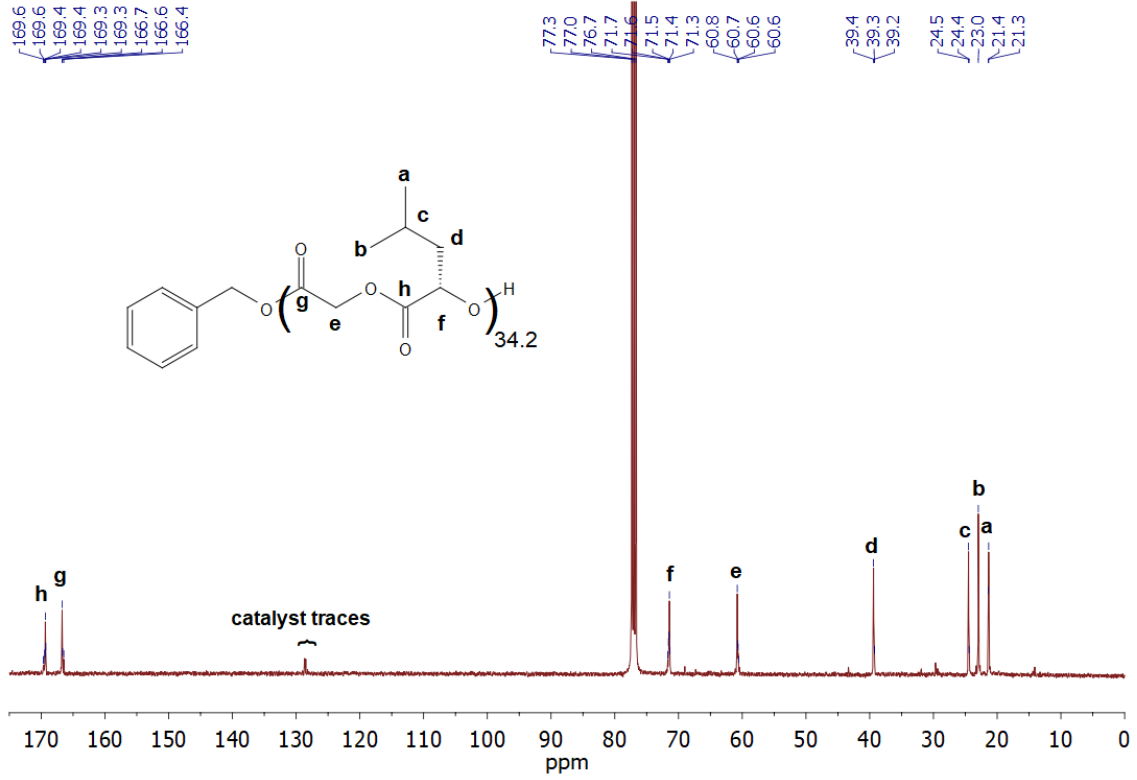
Şekil E.3. *Cis* 26 ile sentezlenen 36 maddesinin saflaştırma öncesi ^1H -NMR spektrumu (M/C/I=100/5/3; Tablo 4.2, No 5)



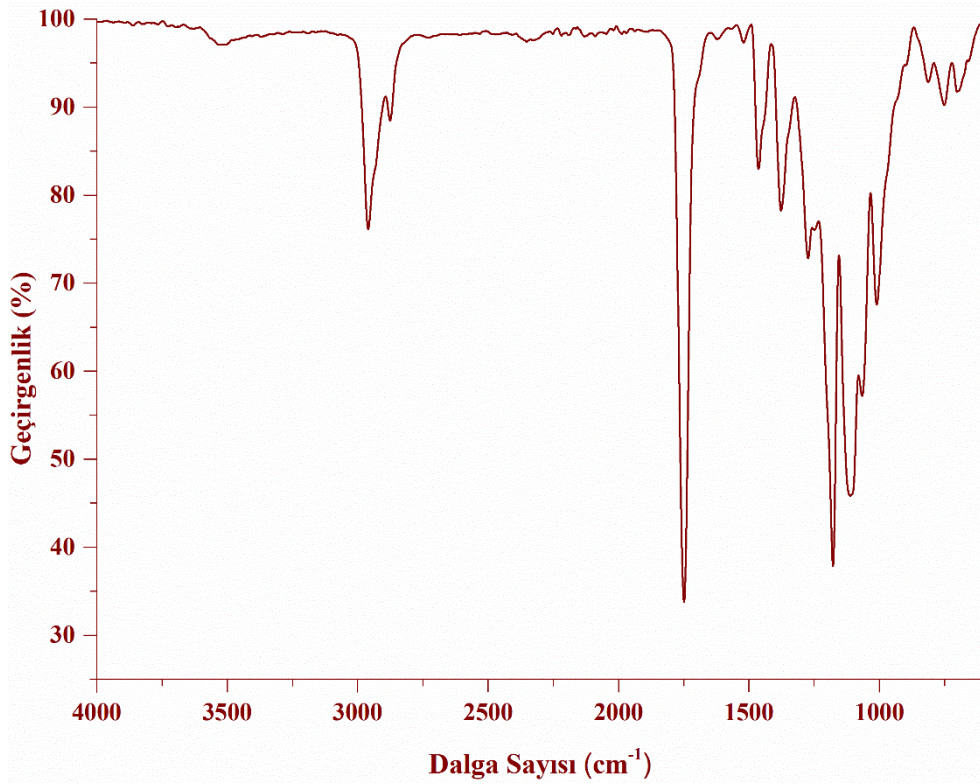
Şekil E.4. *Cis* 26 ile sentezlenen 36 maddesinin saflaştırma sonrası ATR-FTIR spektrumu (M/C/I=100/5/3; Tablo 4.3, No 4)



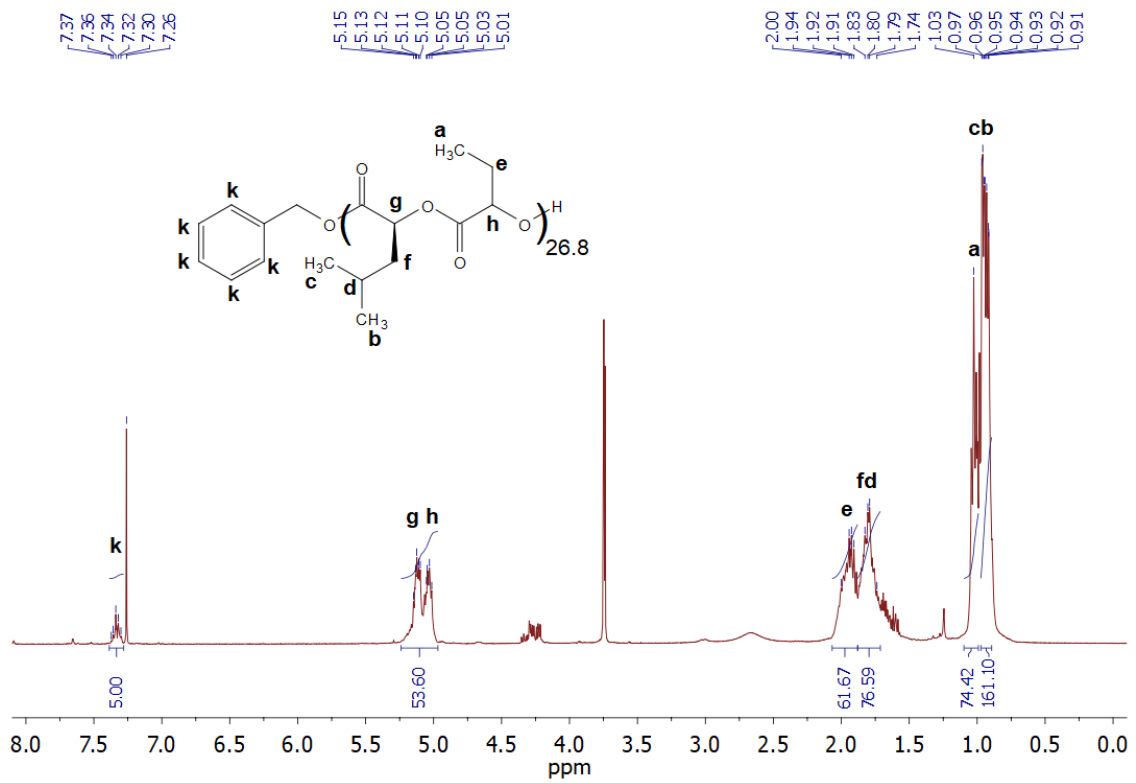
Şekil E.5. *Cis* 26 ile sentezlenen 36 maddesinin saflaştırma sonrası ^1H -NMR spektrumu (M/C/I=100/5/3; Tablo 4.3, No 4)



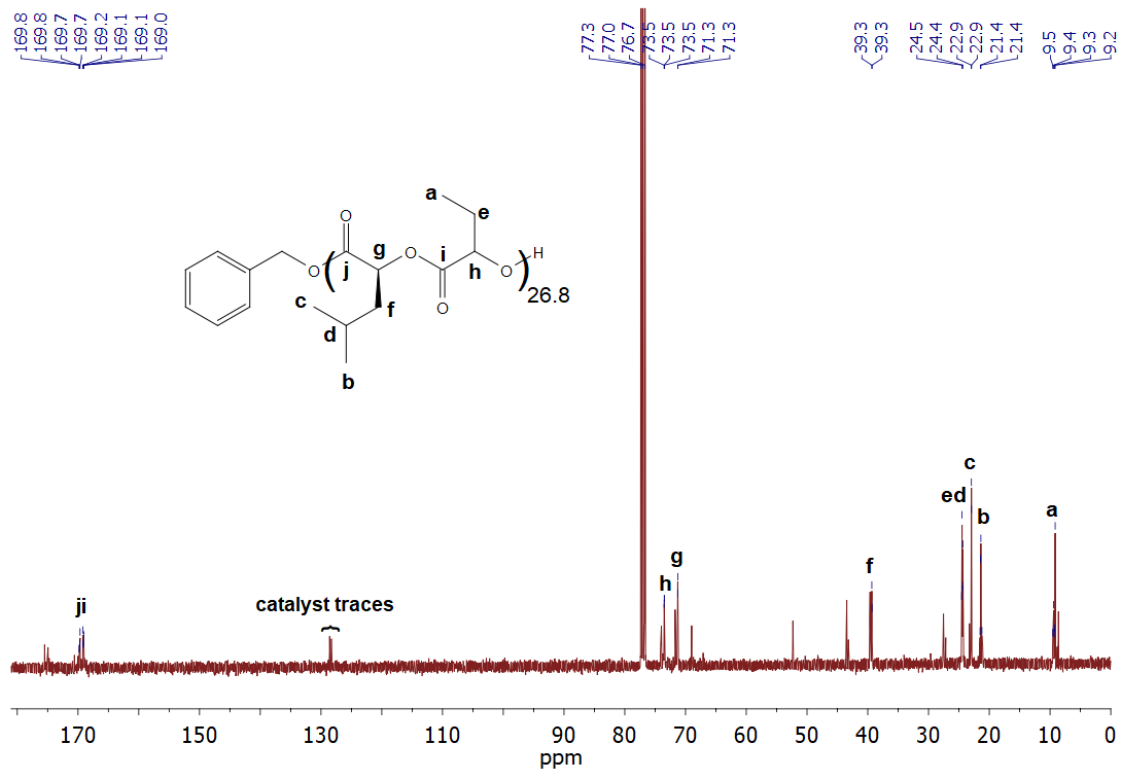
Şekil E.6. *Cis* 26 ile sentezlenen 36 maddesinin saflaştırma sonrası ^{13}C -NMR spektrumu (M/C/I=100/5/3; Tablo 4.3, No 4)



Şekil E.7. *Cis* 26 ile sentezlenen 37 maddesinin ATR-FTIR spektrumu (M/C/I=100/5/3; Tablo 4.5, No 3)

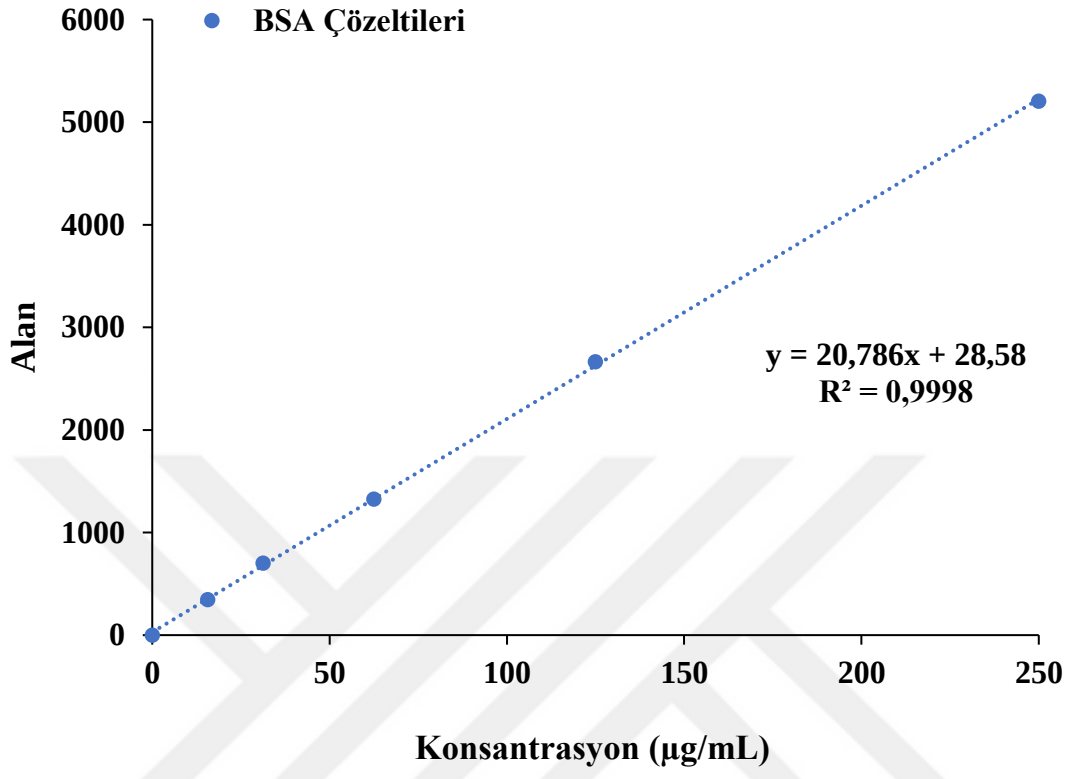


Şekil E.8. *Cis* 26 ile sentezlenen 37 maddesinin ^1H -NMR spektrumu (M/C/I=100/5/3; Tablo 4.5, No 3)



Şekil E.9. *Cis* 26 ile sentezlenen 37 maddesinin ^{13}C -NMR spektrumu (M/C/I=100/5/3; Tablo 4.5, No 3)

Ek-F Ters Faz HPLC Analizi İle Deiyonize Suda Elde Edilen BSA Kalibrasyon Eğrisi



Şekil F.1. BSA kalibrasyon eğrisi (220 nm)

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

- Erdebil, Ö., Mert, S., Mert, O., **Vardar, A.** (2021). Synthesis and Characterization of *Trans*-DACH Based Squaramide Organocatalyst, *International Marmara Sciences Congress*, Kocaeli, Türkiye, 21-22 Mayıs 2021.
- Mert, O., Yıldız, U., Kayan, A., Duruksu, G., Arıcan, M.O., **Vardar, A.**, Erdoğan, S., Kandıra, A.S. (2017). Yeni Bor Bazlı Biyomalzemelerin Sentezleri, Formülasyonları ve Teranostik Etkilerinin İncelenmesi. Patent Basvurusu, Ulusal, Basvuru No: 2017/21870.
- Mert, O., Yıldız, U., Kayan, A., Duruksu, G., Arıcan, M.O., **Vardar, A.**, Erdogan, S., Kandıra, H.A. (2019). Syntheses and Formulations of Novel Boron-Based Biomaterials and Investigation of Their Theranostic Effects. International Patent Number: WO 2019/132844 A1.
- Mert, S., Açıksarı, A., Halbutoğulları, Z.S., **Vardar, A.**, Yazır, Y. (2018). Preparation of Neurotrophin Loaded Poly(D,L-Lactide-co-Glycolide) Nanoparticles for The Differentiation of Neural Stem Cell into Dopaminergic Neurons, *The Applied Nanotechnology and Nanoscience International Congress*, Berlin, Almanya, 22-24 Ekim 2018.
- Vardar, A.** (2017). Yeni Bor Bazlı Nanomalzemelerin Üretilmesi ve İlaç Salım Sistemlerinde Kullanılması. Yüksek Lisans Tezi, Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli, 466634.
- Vardar, A.**, Arıcan, M.O., Kayan, A., Yıldız, U., Mert O. (2018). Yeni Bor Bazlı Asimetrik Poli(Sübstitüye Glikolid) Nanokürelerin Hazırlanması ve İlaç Salım Sistemlerindeki Uygulamaları, *Uluslararası Katılımlı VII. Polimer Bilim ve Teknoloji Kongresi*, Eskişehir, Türkiye, 9-12 Eylül 2018.
- Vardar, A.**, Erdebil, Ö., Mert, O., Mert, S. (2021). BSA Loaded Poly(Isobutyl-Methyl Glycolide) Nanoparticles for Drug Delivery Systems, *13th International Symposium on Pharmaceutical Sciences*, Ankara, Türkiye, 22-25 Haziran 2021.
- Vardar, A.**, Erdebil, Ö., Mert, O., Mert, S. (2023). *Trans*- and *Cis*-DACH-Based Bifunctional Squaramides Catalyzed Ring-Opening Polymerizations of Asymmetric Substituted Glycolides. *Macromolecules*, 56(12), 4575-4590.

ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise öğrenimini İstanbul’da tamamladı. 2010 yılında girdiği Kocaeli Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi’nin Kimya Bölümü’nden 2015 yılında bölüm birinciliği ile Kimyager derecesi alarak mezun oldu. 2015-2017 yılları arasında, Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans öğrenimini tamamladı. 2017 yılından beri Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı’nda Doktora öğrenimine devam etmektedir.

