

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YENİ BOR BAZLI NANOMALZEMELERİN ÜRETİLMESİ VE İLAÇ
SALIM SİSTEMLERİNDE KULLANILMASI**

AYŞENUR VARDAR

KOCAELİ 2017

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ BOR BAZLI NANOMALZEMELERİN ÜRETİLMESİ VE
İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNDE KULLANILMASI

AYŞENUR VARDAR

Doç.Dr. Olcay MERT
Danışman, Kocaeli Üniversitesi

Prof.Dr. Sibel ZOR
Jüri Üyesi, Kocaeli Üniversitesi

Yrd.Doç.Dr. İkrime ORKAN UÇAR
Jüri Üyesi, Düzce Üniversitesi


.....


.....


.....

Tezin Savunulduğu Tarih: 15.06.2017

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında, bor bazlı bir başlatıcı olan BF₂dbmOEtOH ile yeni asimetrik poli(sübstitüye glikolid) homopolimerleri sentezlendi. Homopolimerler içerisine paklitaksel antikanser ilacı yüklenerek bor bazlı nano boyutta ilaç taşıyıcıları üretildi ve polimerik nanopartiküller içerisinden ilaçların salım çalışmaları yapıldı.

Çalışmanın her basamağında kıymetli bilgi birikimi, pratik çözümleri ve her koşulda en doğru sonuca nasıl ulaşırız mantığı ile hareket ederek daima yol gösterici olan değerli danışman hocam Doç.Dr. Olcay MERT'e her ne kadar teşekkür etsem de yetersiz kalacağı gerçeği ile bana verdiği emeklerinden dolayı daima teşekkürü bir borç bilirim.

113Z263 numaralı proje ile çalışmamı destekleyen TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

Bu çalışmanın yürütülmesinde fikirleriyle katkıda bulunan Mehmet Onur ARICAN'a ve tez formatında yaptığı yardımlar için ise Seda ÇETİNTAŞ'a teşekkür ederim.

Tez yazımı boyunca yanımdan bir an olsun ayrılmayan üzüntü ve mutlulukları birlikte paylaştığım canım arkadaşım Büşra ÖZEN'e beni büyük bir sabırla dinlediği ve yardımcı olduğu için çok teşekkür ederim. Sadece bu süreçte değil, her zaman motivasyonumu arttırıcı etkiye sahip olan ve varlıkları ile mutluluk duyduğum dostlarım Sabriye SERTKAYA ve Büşra TUNOĞLU'na teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her koşulda beni destekleyen ve yeryüzündeki en büyük şansım olan biricik annem Şerife VARDAR ve babam Hüseyin VARDAR'a sonsuz kez teşekkür ederim. Son olarak yanlarında zamanın nasıl geçtiğini anlayamadığım geniş ailemin her bir bireyine ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Haziran – 2017

Ayşenur VARDAR

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLOLAR DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xii
GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER.....	3
1.1. Teranostik Kavramı	3
1.1.1. Polimerik nanopartiküllerin teranostik uygulamalarda kullanılma nedenleri	4
1.1.2. Polimerik nanopartiküllerin diğer avantajları.....	5
1.1.3. Polimerik nanopartiküller ve optik (floresans) görüntüleme.....	6
1.2. Asimetrik Alkil Sübstitüye Polilaktidler	6
1.3. Diflorobor Dibenzoil Metan 2-Hidroksietoksi (BF ₂ dbmOEtOH).....	10
1.3.1. Diflorobor β-diketon (BF ₂ bdk) türevleri	11
1.4. Başlatıcı Olarak Diflorobor Dibenzoil Metan 2-Hidroksietoksi (BF ₂ dbmOEtOH) Kullanılarak Elde Edilen Polimerler	12
1.4.1. Diflorobor dibenzoil metan 2-hidroksietoksi polilaktid (BF ₂ dbmOEtPLA)	12
1.4.2. Diflorobor dibenzoil metan 2-hidroksietoksi polikaprolakton (BF ₂ dbmOEtPCL)	14
2. MALZEME VE YÖNTEM.....	16
2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	16
2.2. Kullanılan Çözücüler.....	17
2.3. Kullanılan Cihazlar	17
2.3.1. Azaltılmış toplam reflektans-fourier dönüşümlü kızılötesi spektrofotometresi (ATIR-FTIR)	17
2.3.2. Nükleer manyetik rezonans spektrometresi (NMR).....	18
2.3.3. Elementel analiz	18
2.3.4. Jel geçirgenlik kromatografisi (GPC).....	18
2.3.5. Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC)	18
2.3.6. Termogravimetrik analiz (TGA)	19
2.3.7. UV/Vis.....	19
2.3.8. Floresans emisyon ve ömür	19
2.3.9. Partikül boyut analizatör (Zetasizer)	19
2.3.10. Liyofilizatör	19
2.3.11. İnkübatör.....	20
2.3.12. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC)	20
2.3.13. Optik mikroskop	20
2.3.14. Taramalı elektron mikroskobu (SEM).....	20
2.4. Yöntem	20

2.4.1. Bor bazlı BF ₂ dbmOEtOH başlatıcının sentez basamakları	20
2.4.1.1. 1-[4-(2-Hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon sentezi	22
2.4.1.2. 1-{4-[2-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}- etanon sentezi	23
2.4.1.3. 1-[4-(2-Hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3- dion (DbmOEtOH) sentezi	24
2.4.1.4. Diflorobor dibenzoil metan 2-hidroksietoksi (BF ₂ dbmOEtOH) sentezi.....	25
2.4.2. Asimetrik sübstitüye glikolid (1,4-diokzan-2,5-dion) monomer sentezi	26
2.4.2.1. L-2-Hidroksi-4-metilpentanoik asit sentezi	26
2.4.2.2. L-2-Hidroksi-3-metilpentanoik asit sentezi	27
2.4.2.3. 3-İzobütil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (izobütil metil glikolid) sentezi	28
2.4.2.4. 3-Etil-6-izobütil-1,4-diokzan-2,5-dion (izobütil etil glikolid) sentezi	30
2.4.2.5. 3-(Sek-bütil)-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (izolösin metil glikolid) sentezi	32
2.4.2.6. 3-(Sek-bütil)-6-etil-1,4-diokzan-2,5-dion (izolösin etil glikolid) sentezi	34
2.4.3. Yeni bor bazlı asimetrik poli(sübstitüye glikolid) homopolimer sentezi	36
2.4.3.1. BF ₂ dbmOEt-PIBMG homopolimer sentezi	36
2.4.3.2. BF ₂ dbmOEt-PIBEG homopolimer sentezi.....	37
2.4.3.3. BF ₂ dbmOEt-PILMG homopolimer sentezi.....	38
2.4.3.4. BF ₂ dbmOEt-PILEG homopolimer sentezi.....	39
2.4.4. Bor bazlı asimetrik poli(sübstitüye glikolid) homopolimerlerinin optik incelemeleri	39
2.4.4.1. BF ₂ dbmOEt-PLA için UV/Vis çalışmaları	39
2.4.4.2. BF ₂ dbmOEt-PIBMG için UV/Vis çalışmaları	40
2.4.4.3. BF ₂ dbmOEt-PIBEG için UV/Vis çalışmaları	40
2.4.4.4. BF ₂ dbmOEt-PILMG için UV/Vis çalışmaları	40
2.4.4.5. BF ₂ dbmOEt-PILEG için UV/Vis çalışmaları	40
2.4.4.6. BF ₂ dbmOEtOH için floresans çalışmaları	41
2.4.4.7. BF ₂ dbmOEt-PLA için floresans çalışmaları	41
2.4.4.8. BF ₂ dbmOEt-PIBMG için floresans çalışmaları	41
2.4.4.9. BF ₂ dbmOEt-PIBEG için floresans çalışmaları	41
2.4.4.10. BF ₂ dbmOEt-PILMG için floresans çalışmaları	42
2.4.4.11. BF ₂ dbmOEt-PILEG için floresans çalışmaları	42
2.4.5. Bor bazlı asimetrik poli(sübstitüye glikolid) homopolimerlerinin ilaç yüklü nanopartikül formülasyonları	42
2.4.6. Fosfat tampon çözeltisi (PBS) hazırlama	43
2.4.7. İlaç salım çalışmaları	44
2.4.8. HPLC analizi	44
3. BULGULAR VE TARTIŞMA	45
3.1. Asimetrik Sübstitüye Glikolid Monomer Sentezi ve Karakterizasyonu.....	45
3.1.1. L-2-Hidroksi-4-metilpentanoik asit.....	45
3.1.2. L-2-Hidroksi-3-metilpentanoik asit.....	49

3.1.3. 3-İzobütil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (izobütil metil glikolid) (IBMG)	52
3.1.4. 3-Etil-6-izobütil-1,4-diokzan-2,5-dion (izobütil etil glikolid) (IBEG)	59
3.1.5. 3-(Sek-bütil)-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (izolösün metil glikolid) (ILMG)	66
3.1.6. 3-(Sek-bütil)-6-etil-1,4-diokzan-2,5-dion (izolösün etil glikolid) (ILEG)	73
3.2. Yeni Bor Bazlı Asimetrik Poli(Sübstitüye Glikolid) Homopolimer Sentezi ve Karakterizasyonu	80
3.2.1. BF ₂ dbmOEt-PIBMG homopolimeri.....	80
3.2.2. BF ₂ dbmOEt-PIBEG homopolimeri.....	86
3.2.3. BF ₂ dbmOEt-PILMG homopolimeri.....	92
3.2.4. BF ₂ dbmOEt-PILEG homopolimeri.....	98
3.3. Yeni Bor Bazlı Asimetrik Poli(Sübstitüye Glikolid) Homopolimerlerinin Optik Özelliklerinin İncelenmesi	104
3.4. Yeni Bor Bazlı Asimetrik Poli(Sübstitüye Glikolid) Homopolimerlerinin İlaç Yüklü Nanopartikül Formülasyonları	108
3.5. İn Vitro İlaç Salım Çalışmaları	113
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	115
KAYNAKLAR	117
EKLER.....	122
KİŞİSEL YAYINLAR VE ESERLER	134
ÖZGEÇMİŞ	135

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Teranostikte kullanılan nanotaşıyıcı malzemeler A) polimer-ilaç konjugatı, B) polimerik nanopartikül (~250 nm) C) katı lipit nanopartikül (~130 nm), D) dendrimer (~62 nm), E) lipozom (~210 nm), F) misel (~178 nm), G) altın nanopartikül (~55 nm), H) karbon nanotüp (~140 nm). Kırmızı renk tedavi edici maddeyi, yeşil renk tanısal maddeyi, pembe renk hidrofilik zinciri ve üçgen ise hedefleme kısmını simgeler	4
Şekil 1.2.	Asimetrik alkil sübstitüye laktid yapıları	8
Şekil 1.3.	Poli(alkil-sübstitüye laktid) sentez şeması (R^1 : alkil, R^2 ve R^3 : H, R^4 : CH_3).....	9
Şekil 1.4.	1-[4(2-Hidroksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion ve diflorobor dibenzoil metan 2-hidroksietoksi yapısı.....	10
Şekil 1.5.	BF_2dbk türevlerine örnekler	11
Şekil 1.6.	$BF_2dbmOEtPLA$ homopolimerinin sentezi.....	12
Şekil 1.7.	$BF_2dbmOEtPCL$ homopolimerinin sentezi	14
Şekil 2.1.	$BF_2dbmOEtOH$ için dört basamaklı sentez şeması.....	21
Şekil 2.2.	1-[4-(2-Hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon sentezi	22
Şekil 2.3.	1-{4-[2-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon sentezi	23
Şekil 2.4.	1-[4-(2-Hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion ($DbmOEtOH$) sentezi.....	24
Şekil 2.5.	Diflorobor dibenzoil metan 2-hidroksietoksi ($BF_2dbmOEtOH$) sentezi.....	25
Şekil 2.6.	L-2-Hidroksi-4-metilpentanoik asit sentezi	26
Şekil 2.7.	L-2-Hidroksi-3-metilpentanoik asit sentezi	27
Şekil 2.8.	3-İzobütil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (IBMG) sentezi	28
Şekil 2.9.	3-Etil-6-izobütil-1,4-diokzan-2,5-dion (IBEG) sentezi.....	30
Şekil 2.10.	3-(Sek-bütil)-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (ILMG) sentezi	32
Şekil 2.11.	3-(Sek-bütil)-6-etil-1,4-diokzan-2,5-dion (ILEG) sentezi	34
Şekil 2.12.	$BF_2dbmOEt-PIBMG$ homopolimer sentezi	36
Şekil 2.13.	$BF_2dbmOEt-PIBEG$ homopolimer sentezi	37
Şekil 2.14.	$BF_2dbmOEt-PILMG$ homopolimer sentezi.....	38
Şekil 2.15.	$BF_2dbmOEt-PILEG$ homopolimer sentezi.....	39
Şekil 3.1.	8 bileşiği	45
Şekil 3.2.	8 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu	46
Şekil 3.3.	8 bileşiğinin 1H -NMR spektrumu	47
Şekil 3.4.	8 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	48
Şekil 3.5.	10 bileşiği	49
Şekil 3.6.	10 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu	49
Şekil 3.7.	10 bileşiğinin 1H -NMR spektrumu	50
Şekil 3.8.	10 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	51
Şekil 3.9.	13 bileşiği	52
Şekil 3.10.	12 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu	53
Şekil 3.11.	12 bileşiğinin 1H -NMR spektrumu	54

Şekil 3.12. 12 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	55
Şekil 3.13. 13 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu	56
Şekil 3.14. 13 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	57
Şekil 3.15. 13 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	58
Şekil 3.16. 16 bileşiği	59
Şekil 3.17. 15 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu	60
Şekil 3.18. 15 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	61
Şekil 3.19. 15 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	62
Şekil 3.20. 16 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu	63
Şekil 3.21. 16 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	64
Şekil 3.22. 16 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	65
Şekil 3.23. 18 bileşiği	66
Şekil 3.24. 17 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu	67
Şekil 3.25. 17 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	68
Şekil 3.26. 17 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	69
Şekil 3.27. 18 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu	70
Şekil 3.28. 18 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	71
Şekil 3.29. 18 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	72
Şekil 3.30. 20 bileşiği	73
Şekil 3.31. 19 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu	74
Şekil 3.32. 19 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	75
Şekil 3.33. 19 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	76
Şekil 3.34. 20 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu	77
Şekil 3.35. 20 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	78
Şekil 3.36. 20 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	79
Şekil 3.37. 21 bileşiği	80
Şekil 3.38. 21 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu	81
Şekil 3.39. 21 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	82
Şekil 3.40. 21 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	83
Şekil 3.41. 21 bileşiğinin GPC kromatogramı.....	84
Şekil 3.42. 21 bileşiğinin DSC termogramı.....	85
Şekil 3.43. 21 bileşiğinin TGA eğrisi.....	86
Şekil 3.44. 22 bileşiği	86
Şekil 3.45. 22 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu	87
Şekil 3.46. 22 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	88
Şekil 3.47. 22 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	89
Şekil 3.48. 22 bileşiğinin GPC kromatogramı.....	90
Şekil 3.49. 22 bileşiğinin DSC termogramı.....	91
Şekil 3.50. 22 bileşiğinin TGA eğrisi.....	92
Şekil 3.51. 23 bileşiği	92
Şekil 3.52. 23 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu	93
Şekil 3.53. 23 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	94
Şekil 3.54. 23 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	95
Şekil 3.55. 23 bileşiğinin GPC kromatogramı.....	96
Şekil 3.56. 23 bileşiğinin DSC termogramı.....	97
Şekil 3.57. 23 bileşiğinin TGA eğrisi.....	98
Şekil 3.58. 24 bileşiği	98
Şekil 3.59. 24 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu	99
Şekil 3.60. 24 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu	100

Şekil 3.61. 24 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu	101
Şekil 3.62. 24 bileşiğinin GPC kromatogramı.....	102
Şekil 3.63. 24 bileşiğinin DSC termogramı.....	103
Şekil 3.64. 24 bileşiğinin TGA eğrisi	104
Şekil 3.65. 2×10^{-5} M konsantrasyonda hazırlanmış bor bazlı malzemelerin UV/Vis absorpsiyon spektrumu	106
Şekil 3.66. 24 bileşiğinin dalga boyu absorpsiyon değişimi	106
Şekil 3.67. 24 bileşiği için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.....	107
Şekil 3.68. 24 bileşiğinin gün ışığında (sol) ve 365 nm’de (sağ) görüntüsü	107
Şekil 3.69. $0,5 \times 10^{-5}$ M konsantrasyonda hazırlanmış bor bazlı malzemelerin floresans spektrumu.....	108
Şekil 3.70. 26 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 26).....	110
Şekil 3.71. 29 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 29).....	110
Şekil 3.72. 32 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 32).....	110
Şekil 3.73. 35 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 35).....	111
Şekil 3.74. Bor bazlı asimetrik poli(sübstitüye glikolid) nanopartiküllerin optik mikroskop görüntüleri (A) $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PIBMG}$, (B) $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PIBEG}$, (C) $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PILMG}$, (D) $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PILEG}$	112
Şekil 3.75. Bor bazlı asimetrik poli(sübstitüye glikolid) nanopartiküllerin SEM görüntüleri (A) $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PIBMG}$, (B) $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PIBEG}$, (C) $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PILMG}$, (D) $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PILEG}$	113
Şekil 3.76. Paklitaksel antikanser ilacının salım eğrileri.....	114
Şekil A.1. 6 bileşiğinin dalga boyu absorpsiyon değişimi	123
Şekil A.2. 6 bileşiği için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.....	123
Şekil A.3. 21 bileşiğinin dalga boyu absorpsiyon değişimi	124
Şekil A.4. 21 bileşiği için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.....	124
Şekil A.5. 22 bileşiğinin dalga boyu absorpsiyon değişimi	125
Şekil A.6. 22 bileşiği için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.....	125
Şekil A.7. 23 bileşiğinin dalga boyu absorpsiyon değişimi	126
Şekil A.8. 23 bileşiği için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.....	126
Şekil A.9. 25 bileşiğinin dalga boyu absorpsiyon değişimi	127
Şekil A.10. 25 bileşiği için konsantrasyona karşı absorbans grafiği.....	127
Şekil B.1. 6 bileşiğinin emisyon grafiği.....	128
Şekil B.2. 21 bileşiğinin emisyon grafiği.....	128
Şekil B.3. 22 bileşiğinin emisyon grafiği.....	129
Şekil B.4. 23 bileşiğinin emisyon grafiği.....	129
Şekil B.5. 24 bileşiğinin emisyon grafiği.....	130
Şekil B.6. 25 bileşiğinin emisyon grafiği.....	130
Şekil C.1. 27 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 27).....	131
Şekil C.2. 28 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 28).....	131
Şekil C.3. 30 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 30).....	131

Şekil C.4.	31 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 31).....	132
Şekil C.5.	33 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 33).....	132
Şekil C.6.	34 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 34).....	132
Şekil C.7.	36 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 36).....	133
Şekil C.8.	37 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 37).....	133



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Bor bazlı asimetrik yapıdaki homopolimerlerden elde edilen ilaç yüklü nanopartiküllere ait deneysel koşullar.....	43
Tablo 3.1. BF ₂ dbmOEt-PIBMG homopolimerinin molekül ağırlığı.....	84
Tablo 3.2. BF ₂ dbmOEt-PIBEG homopolimerinin molekül ağırlığı.....	90
Tablo 3.3. BF ₂ dbmOEt-PILMG homopolimerinin molekül ağırlığı.....	96
Tablo 3.4. BF ₂ dbmOEt-PILEG homopolimerinin molekül ağırlığı.....	102
Tablo 3.5. Örneklerin Floresans ve UV/Vis verileri	108
Tablo 3.6. Bor bazlı polimerik ilaç yüklü nanopartiküllerin boyut dağılım verileri	109
Tablo 3.7. Bor bazlı polimerik nanopartiküllerin % ilaç yükleme verileri.....	109
Tablo 3.8. Paklitaksel antikanser ilacının % salım verileri	114

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ε	: Sönümleme katsayısı, (M^{-1} , cm^{-1})
λ	: Dalga boyu
τ_F	: Floresans ömrü, (nm)
M_n	: Sayıca ortalama molekül ağırlığı, (g/mol)
M_w	: Ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı, (g/mol)
R_f	: Alıkonma faktörü
T_g	: Camı geçiş sıcaklığı, ($^{\circ}C$)

Kısaltmalar

1H -NMR	: Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi)
^{13}C -NMR	: Carbon Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi)
ATR-FTIR	: Attenuated Total Reflectance Fourier Transform Infrared Spectroscopy (Azaltılmış Toplam Reflektans Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi)
BF ₂ bdk	: Diflorobor β -diketon
DMAP	: 4-(dimetilamino)piridin
DSC	: Differential Scanning Calorimetry (Diferansiyel Taramalı Kalorimetri)
GPC	: Gel Permeation Chromatography (Jel Geçirgenlik Kromatografisi)
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi)
IARC	: International Agency for Research on Cancer (Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu)
IBMG	: İzobütil Metil Glikolid
IBEG	: İzobütil Etil Glikolid
ILEG	: İzolösün Etil Glikolid
ILMG	: İzolösün Metil Glikolid
PBS	: Phosphate Buffer Solution (Fosfat Tampon Çözeltisi)
PCL	: Poli(ϵ -Kaprolakton)
PEG	: Poli(Etilen Glikol)
PLA	: Polilaktid
TGA	: Thermogravimetric Analysis (Termogravimetrik Analiz)
TLC	: Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
SEM	: Scanning Electron Microscope (Taramalı Elektron Mikroskobu)

YENİ BOR BAZLI NANOMALZEMELERİN ÜRETİLMESİ VE İLAÇ SALIM SİSTEMLERİNDE KULLANILMASI

ÖZET

Bu çalışma, kanser hastalığının erken tanı ve etkin tedavisinde kullanılmak üzere yeni bor bazlı asimetrik yapıdaki poli(süstitüye glikolid) homopolimerlerinin sentezlerinden nano boyutta antikanser (paklitaksel) ilaç yüklü taşıyıcıların hazırlanması amacıyla gerçekleştirildi.

Çalışmanın ilk kısmında bor bazlı başlatıcı olan $\text{BF}_2\text{dbmOEtOH}$ dört basamaklı reaksiyon sonucunda sentezlendi. Tüm basamakların karakterizasyonları ATR-FTIR ve NMR teknikleri kullanılarak yapıldı.

Çalışmanın ikinci kısmında asimetrik yapıdaki 3-izobütil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion, 3-etil-6-izobütil-1,4-diokzan-2,5-dion, 3-(sek-bütil)-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion ve 3-(sek-bütil)-6-etil-1,4-diokzan-2,5-dion monomerlerinin sentezinde kullanılmak üzere L-2-hidroksi-4-metilpentanoik asit ve L-2-hidroksi-3-metilpentanoik asit sentezleri gerçekleştirildi. Bu malzemeler öncülüğünde asimetrik yapıdaki monomer sentezi iki basamakta tamamlandı. Başlangıç, ara basamak ve monomerlerin ATR-FTIR ve NMR teknikleri kullanılarak karakterizasyonları yapıldı.

Çalışmanın üçüncü kısmında yeni bor bazlı asimetrik $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PIBMG}$, $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PIBEG}$, $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PILMG}$ ve $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PILEG}$ homopolimerleri, başlatıcı olarak $\text{BF}_2\text{dbmOEtOH}$ kullanılarak $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ katalizörü varlığında çözücüsüz bir ortamda halka açılma polimerizasyon yöntemi ile sentezlendi. Homopolimerlerin karakterizasyonları spektroskopik (ATR-FTIR, NMR, UV, Floresans), kromatografik (GPC), termal (DSC, TGA) metotlar kullanılarak yapıldı.

Çalışmanın dördüncü kısmında, nanoçöktürme tekniği vasıtasıyla yeni bor bazlı homopolimerler tarafından antikanser ilacının kapsülasyonu sağlanarak ilaç yüklü nanopartiküller üretildi. Bu ilaç yüklü nanopartiküllerin boyutları partikül boyut analizatör ile ölçüldü ve görüntüleri ise hem optik mikroskopla hem de taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile incelendi.

Çalışmanın son kısmında ise ilaç yüklü nanopartiküller içerisinde salınan paklitaksel miktarı HPLC ile belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Asimetrik Süstitüye Glikolidler, Erken Tanı, İlaç Salım Sistemleri, Teranostik.

PRODUCTION OF NEW BORON BASED NANOMATERIALS AND THEIR USE IN DRUG DELIVERY SYSTEMS

ABSTRACT

This study was carried out in order to prepare of nano-sized anticancer (paclitaxel) drug loaded carriers from syntheses of novel boron based asymmetric poly(substituted glycolide) homopolymers for use in early diagnosis and effective treatment of cancer.

Firstly, boron based initiator $\text{BF}_2\text{dbmOEtOH}$ was synthesized at the end of the four step reaction. Characterizations of all steps using ATR-FTIR and NMR techniques were performed.

Secondly, L-2-hydroxy-4-methylpentanoic acid and L-2-hydroxy-3-methylpentanoic acid syntheses were carried out for use in synthesis of asymmetric 3-isobutyl-6-methyl-1,4-dioxane-2,5-dione, 3-ethyl-6-isobutyl-1,4-dioxane-2,5-dione, 3-(sec-butyl)-6-methyl-1,4-dioxane-2,5-dione and 3-(sec-butyl)-6-ethyl-1,4-dioxane-2,5-dione monomer. On the premise of these materials, the asymmetric monomer synthesis was completed in two steps. The starting, intermediate, and monomers were characterized using ATR-FTIR and NMR techniques.

Thirdly, the novel boron based asymmetric $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PIBMG}$, $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PIBEG}$, $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PILMG}$ and $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PILEG}$ homopolymers were synthesized by ring opening polymerization using $\text{BF}_2\text{dbmOEtOH}$ as initiator in the presence of $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ catalyst in bulk medium. The characterizations of homopolymers were carried out using spectroscopic (ATR-FTIR, NMR, UV, Fluorescence), chromatographic (GPC), thermal (DSC, TGA) methods.

Fourthly, encapsulation of the anticancer drug was provided by novel boron based homopolymers to produce drug loaded nanoparticles by nanoprecipitation technique. The dimensions of these drug loaded nanoparticles were measured with particle size analyzer, and images were examined both optical microscope and scanning electron microscope (SEM).

Lastly, the amount of paclitaxel released from drug loaded nanoparticles was determined by HPLC.

Keywords: Asymmetric Substituted Glycolides, Early Diagnosis, Drug Delivery Systems, Teranostic.

GİRİŞ

Hücre büyümesi ve bölünmesini kontrol eden genlerin hasar görmesi ile vücudun çeşitli bölgelerinde ortaya çıkan ve diğer organlara yayılabilen anormal hücre bölünmelerine kanser adı verilmektedir. Anormal büyüyen hücre topluluğu ise, çevrelediği doku ve organı baskılayarak doku ve organın işlevini gerçekleştiremez hale gelmesine sebep olur. Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumuna (IARC) göre 2030 yılında bu hastalığın ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alacağı belirtilmektedir [1-3]. Kanserın sebep olduğu ölümlerin en başında yer alan akciğer ve bronş kanserinde hastaların hayatta kalma oranı eğer metastaz gerçekleşmeden önce erken evrede tanı konulursa % 53 olurken, hastalık (doku, organ veya lenf düğümlerine) metastaz yaptığı takdirde bu oran % 4'e düşmektedir [4, 5]. Ancak, kanser hastalarının büyük bir kısmı hala metastazdan sonra teşhis edilmektedir. Çünkü kanser hastalığının teşhis edilmesini sağlayan geleneksel tekniklerin seçiciliğı ve hassasiyetleri düşüktür [5]. Bu yöntemlerle organlardaki değişimler ve büyümeler tespit edilerek ve genellikle tümör çapı 1 cm veya yaklaşık 1 g ağırlığa sahip olduğunda (yaklaşık kanserli hücre sayısı 10^8) görüntülenebilmektedir [1, 6].

Kanser hastalığının gelişimi mutasyona uğramış hücrelere erken evrede müdahale edilebildiğı takdirde ise durdurulabilmektedir [1, 7]. Bu yüzden bu çalışmada birçok kanser türünün erken tanısına yardımcı olabilecek olağanüstü optik özelliklere sahip diflorobor bazlı bir malzeme tercih edilmiştir. Ancak, bu malzeme sadece erken tanıya yardımcı olarak değil, etkin tedaviyi de mümkün kılmak amacıyla kullanılmıştır. Etkin tedavi ise ilaç salım sistemleri tarafından sağlanmakta olup antikanser ilacı veya tedavi edici bir madde bu sistem gereğince bir taşıyıcı vasıtasıyla vücut içine girebilmektedir. Böylece hastalığın tanı ve tedavisi teranostik olarak tanımlanan bir kavram etrafında birleştirilebilmektedir. Hem tanı hem de tedavinin eş zamanlı olarak teranostik nanopartiküller tarafından yürütülmesi son yıllarda kişiselleştirilmiş tıp alanında büyük bir umut vaat etmektedir [8]. İlaç salım

sistemleri için kanser hastalığının tanı ve tedavisinin eş zamanlı gerçekleştirilmesine olanak sağlayacak yeni bor bazlı nanopartiküllerin hazırlanması bu tezin kapsamını oluşturmaktadır.

Tezin ilk bölümünde teranostik kavramı, asimetrik alkil sübstitüye polilaktidler, diflorobor dibenzoil metan 2-hidroksietoksinin ($\text{BF}_2\text{dbmOEtOH}$) özellikleri ve diflorobor β -diketon (BF_2bdk) türevleri ve $\text{BF}_2\text{dbmOEtOH}$ kullanılarak sentezlenmiş polimerler hakkında genel bilgiler verilmektedir. İkinci bölümde kullanılan malzemeler, cihazlar ve deneysel yöntemlerden bahsedilmektedir. Üçüncü bölümde elde edilen bulgular değerlendirilmektedir. Son bölümde ise sonuçlar ifade edilmekte ve elde edilmiş yeni bor bazlı nanopartiküllerin uygulama alanından bahsedilmektedir.

Bu tezin amacı, her yıl dünyada 7,6 milyon kişinin hayatını kaybetmesine sebep olan kanser hastalığının erken tanı ve etkin tedavisine katkı sağlayacak yeni bor bazlı asimetrik yapıda poli(3-izobütil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion) ($\text{BF}_2\text{dbmOEt-PIBMG}$), poli(3-etil-6-izobütil-1,4-diokzan-2,5-dion) ($\text{BF}_2\text{dbmOEt-PIBEG}$), poli(3-(sek-bütil)-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion) ($\text{BF}_2\text{dbmOEt-PILMG}$) ve poli(3-(sek-bütil)-6-etil-1,4-diokzan-2,5-dion) ($\text{BF}_2\text{dbmOEt-PILEG}$) homopolimerlerinin sentezlerini gerçekleştirmek, homopolimerler içerisine paklitaksel antikanser ilacının yüklenmesini sağlayarak nano boyutta ilaç taşıyıcıları üretmek ve ilaçların salım çalışmalarını gerçekleştirmektir.

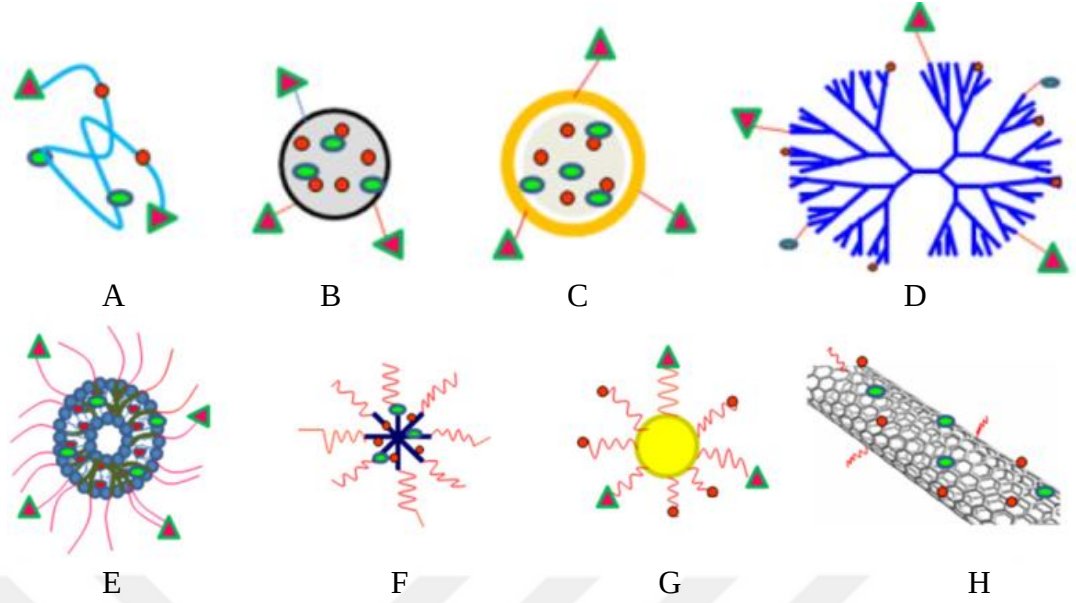
1. GENEL BİLGİLER

1.1. Teranostik Kavramı

Teranostik, çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisini aynı anda gerçekleştirmek amacıyla bu iki kavramın birleştirilmesine verilen isimdir. Bu amaçla tedavi edici ve görüntülemeyi sağlayan (kontrast ajanlar) bileşenlerin her ikisini içeren, nanoteknolojinin önemli bir uygulama alanı olan teranostik nanotıp; tanıyı, hedef odaklı tedaviyi ve tedaviye verilen yanıtın izlenmesini sağlayan bütünleştirilmiş bir nanotedavi sistemidir [9,10].

Teranostiğin tanısal kısmı farklı kontrast ajanlarını kullanarak görüntüleme mekanizmaları etrafında döner [10]. Görüntülemeyi sağlayan yöntemler ise floresans boyalar veya kuantum noktalarını kullanarak optik görüntüleme, demir oksitler gibi süperparamanyetik metalleri kullanarak manyetik rezonans görüntüleme (MRI), iyot, altın ve bizmut gibi ağır elementleri kullanarak bilgisayarlı tomografi (CT), radyonüklitleri kullanarak nükleer görüntüleme (PET/SPECT) ve ses dalgalarını kullanarak ultrasonografidir (US) [11-13].

Nanopartiküllerin tedavi edici kısmı kemo-, radyo- ve gen tedavi edici maddelerini veya bunların birleşimlerini oluştururken, taşıyıcı kısmı ise doğal makromoleküllerden (protein, selüloz gibi) veya sentetik polimerlerden meydana getirilerek tedavi edici kısmı taşır [9, 14]. Bu şekilde elde edilmiş nano boyuttaki yapıların üzerinde yer alan polimer tabakada tanı ve tedavi edici ajanlar adsorplanabilir, kapsüllenebilir, içerisine sıkıştırılabilir ya da konjuge olabilir [11, 15]. Böylece tedavi için etkin maddeyi ve tanı için kontrast ajanını birlikte taşıma amaçlı nano boyutta hazırlanan ilaç taşıyıcı yapılar ise polimerik/manyetik nanopartiküller, ilaç-polimer konjugatları, miseller, katı lipid nanopartiküller, lipozomlar, dendrimerler, altın nanopartiküller ve karbon nanomalzemelerdir (Şekil 1.1) [11].



Şekil 1.1. Teranostikte kullanılan nanotaşıyıcı malzemeler A) polimer-ilaç konjugatı, B) polimerik nanopartikül (~250 nm) C) katı lipit nanopartikül (~130 nm), D) dendrimer (~62 nm), E) lipozom (~210 nm), F) misel (~178 nm), G) altın nanopartikül (~55 nm), H) karbon nanotüp (~140 nm). Kırmızı renk tedavi edici maddeyi, yeşil renk tanısal maddeyi, pembe renk hidrofilik zinciri ve üçgen ise hedefleme kısmını simgeler [11]

Nano yapıdaki tüm teranostik malzemeler canlı sisteme girdiğinde, nanopartikül iletiminin etkinliğini zorlayan bir grup biyolojik bariyer ile karşılaşır. Bunlar; kan damarlarının duvarları, organlardaki partiküllerin fiziksel olarak tutulması ve fagositik hücreler tarafından partiküllerin uzaklaştırılmasıdır [9]. İdeal bir teranostik partikül ise hastalıklı doku üzerinde seçici ve hızlı birikme, etkin bir tedavi sunma, güvenli ve toksik olmayan yan ürünlere biyolojik olarak parçalanabilme ve bağışıklık meydana getirmeme gibi özelliklere sahip olmalıdır [9, 16].

1.1.1. Polimerik nanopartiküllerin teranostik uygulamalarda kullanılma nedenleri

Polimerik nanopartiküller, ilaç salım sistemlerinde kullanılan nano boyuttaki taşıyıcıların bir türüdür [17]. Polimerik nanopartiküllerin aşağıda ifade edilen avantajları, tanı ve tedavi edici ajanların hedef doku üzerine birlikte verilmesi amacıyla teranostik uygulamalarda kullanılır.

- Tanı ve tedavi edici ajanların polimer bir tabaka tarafından çevrelenmesi, onların parçalanmadan korunmasını sağlayarak hastalıklı dokuya ulaşmasına yardımcı

olabilir. Bu durumda hem tanı hem de tedavi edici ajanların depolama kararlılığının artmasını sağlar.

- Polimerik nanopartiküller, biyolojik olarak uyumludur.
- Polimerik nanopartiküller, artırılmış nüfuz etme ve alıkonma etkisi (EPR) vasıtasıyla pasif hedefleme veya hastalıklı dokuyu tanıyan nanopartikül yüzeyine takılmış seçici ligandlarla aktif hedeflemenin sonucu olarak bu doku üzerinde biriktirilir. Böylece tedavi edici ajanın hastalıklı doku üzerinde salınma durumu sağlanır.
- Aynı zamanda da hastalıklı dokuda hem tedavi edici madde miktarı artar hem de ilaç salım sistemleri vasıtasıyla bu dokuda salınacak ilaç miktarı kontrol edilerek etkin ve sürdürülebilir bir tedavi sağlanır.

1.1.2. Polimerik nanopartiküllerin diğer avantajları

Polimerik nanopartiküllerin yukarıda belirtilen avantajları dışında diğer özellikleri aşağıda ifade edilmiştir.

- Polimerik nanopartiküller, diğer ilaç taşıyıcı nanomalzemelerle karşılaştırıldıklarında biyolojik sıvılarda yüksek bir kararlılığa sahiptir.
- Nanopartiküllerin hazırlanmasında biyobozunur malzemeler kullanıldığı takdirde parçalandığı zaman toksik olmayan yan ürünlere dönüşür ve biyobozunur malzemeler sayesinde hastalıklı doku üzerinde uzun süreli, kontrollü ve etkin ilaç salımı gerçekleştirilebilir.
- Pasif veya aktif hedefleme sonucunda hastalıklı doku üzerinde polimerik nanopartiküllerin birikmesiyle, diğer doku ve organlar üzerindeki toksisiteleri azaltılmış olur.
- Oral yolla nanopartikül yapıda ilaç alındığı takdirde, ilacın salımı ve biyoyararlanımı artar.
- Polimerik nanopartiküller, uzun süre ve farklı saklama koşullarına ihtiyaç duyulmaksızın ilacın katı dozaj halinde saklanmasına izin verir.
- Polimerik nanopartiküllerin üretim teknikleri basit ve sterilizasyonları kolaydır [11, 17, 18].

1.1.3. Polimerik nanopartiküller ve optik (floresans) görüntüleme

Polimerik nanopartiküller içerisinde floresans görüntüleme tekniklerini katarak görüntü rehberliğindeki ilaç salımı elde edilir. Bu yöntem sayesinde ilacın farmakokinetiği, tümör içerisinde dağılımı ve ilaç tümör birikiminin izlenmesine imkan sağlanır.

Bu amaçla kullanılan floresans görüntüleme yöntemi kuantum noktalarını veya floresans moleküllerini uyarmak için onların karakteristik dalga boyu fotonlarını kullanır ve kararsız elektronik seviyeden, temel seviyeye dönerken mor ötesi ışıktan yakın kızılötesi aralıkta algılanabilen daha yüksek bir dalga boyundaki ışığın emisyonu ile gerçekleşir [17, 19].

Choi ve arkadaşları tarafından kolon kanserinin erken tanı ve hedeflenmiş tedavisinde kullanılmak üzere poli(etilen glikol) (PEG) ile hiyalüronik asit nanopartikülleri hazırlanmış, bu nanopartiküller içerisinde tedavi edici ajan olarak irinotekan ilacı (IRT), tümörlü hücrelerin görüntülenmesine yardımcı olarak da yakın kızılötesi floresans bir görüntüleme boyası olan (Cy5,5) konjuge edilmiştir. Bu şekilde hem tümörlü hücrelerin yakın kızılötesi floresans görüntüleme tekniği kullanılarak görüntülenmesi sağlanmış hem de anti-kanser ilacı kullanılarak hedeflenmiş doku üzerinde tümör büyümesi etkin bir şekilde bastırılmış aynı zamanda floresans boya içeren nanopartiküller vasıtasıyla da tedaviye verilen yanıt izlenebilmiştir [13, 20].

1.2. Asimetrik Alkil Sübstitüye Polilaktidler

α -Hidroksi asitlerden elde edilerek hazırlanan polilaktid'in (PLA) biyobozunur ve biyoyumlu olması hem çevre dostu bir ambalaj malzemesi olarak hem de tıbbi uygulamalarda ilaç salım araçları, cerrahi dikişler, doku mühendisliği yapı iskeleleri ve implantlar olarak kullanılmasını sağlar [21-28]. Ancak, PLA zinciri üzerinde işlevsel grup bulunmaz ve bu durum malzemenin özelliklerini sınırlar [22, 29]. Omurga üzerinde işlevsel ester grupları bulunduğu takdirde, hem PLA'nın bir dizi fiziksel özelliği üzerine katkıda bulunur hem de biyobozunurluğunu kolaylaştırır [29]. Bu yüzden PLA'nın camsı geçiş sıcaklığı, kristalinitesi, hidrofilitesi, bozunabilirliği, tokluğu, rijitliği gibi fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirmek

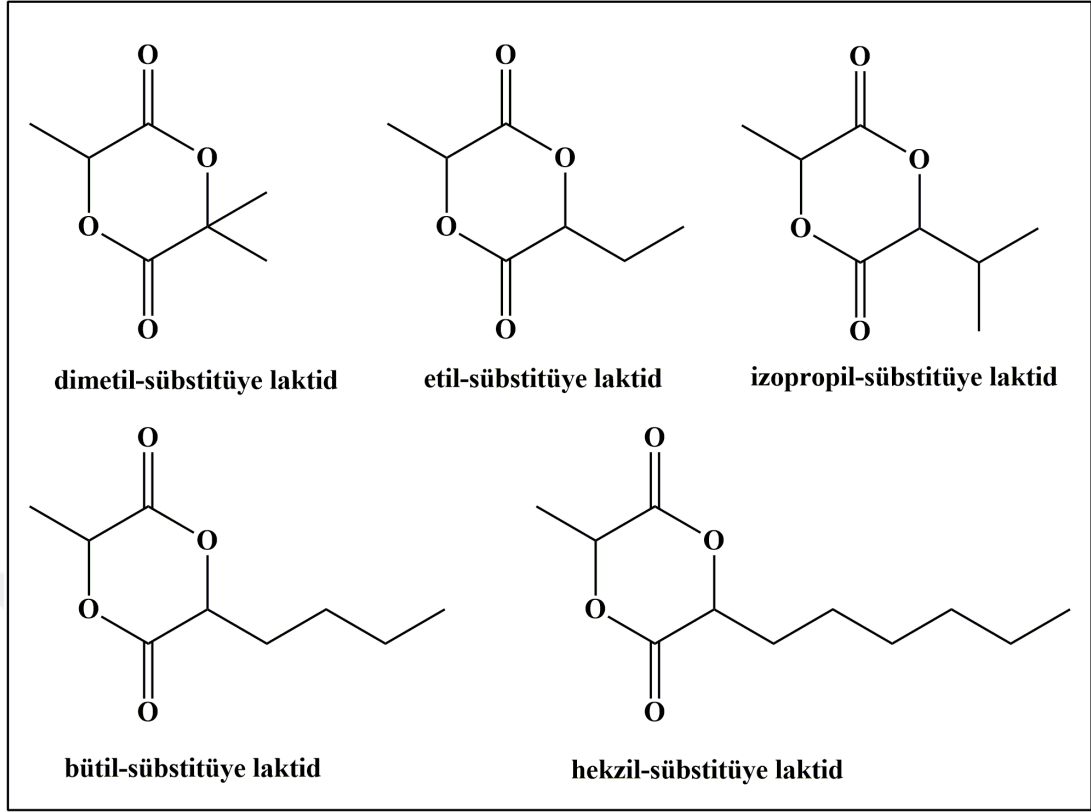
amacıyla yeni alkil modifiyeli laktidleri sentezlemek için pek çok çalışma yapılmıştır [22, 30-32]. Bununla birlikte, ester bağlarının hidrolizinin hızlı gerçekleşmesi sebebiyle de doğrudan kimyasal bir modifikasyonun gerçekleştirildiği çalışmalar enderdir [22, 33, 34]. Laktidin bir kısmından ya da tamamından türeyen polimerlerin fiziksel özelliklerini değiştirmek için bir makrobaşılatıcıyla laktidi polimerleştirme, kopolimerler hazırlama, blend yapma, laktid polimerizasyonunun taktisitesini değiştirme ve laktid zincirinin ucunu modifiye etme gibi çalışmalar yapılmıştır [30, 35].

Polilaktid üzerinde yer alan metil grupları, başka bir alkil ya da aril grubu ile yer değiştirdiği takdirde ise alkil ya da aril grubu taşıyan sübstitüye polimerler elde edilir. Burada da amaç elde edilen sübstitüye laktidlerin sentezleri ve polimerizasyonları aracılığıyla PLA'nın yapı özellik ilişkilerini incelemek veya kullanım alanına göre elde edilen malzemelere arzu edilen özellikler katmaktır [30, 35, 36].

Gregory L. Baker ve arkadaşları, sübstitüye laktidleri kullanarak PLA'nın özelliklerini uyumlaştırma ile ilgilenmişler bu amaçla alkil, sikloheksil, alil sübstitüye polilaktidler, alkil/PEO-sübstitüye amfifilik polilaktidler, PEO-sübstitüye polilaktidler, polimandelid ve poli(fenil laktid) sentezlerini gerçekleştirmişlerdir [30, 35-40].

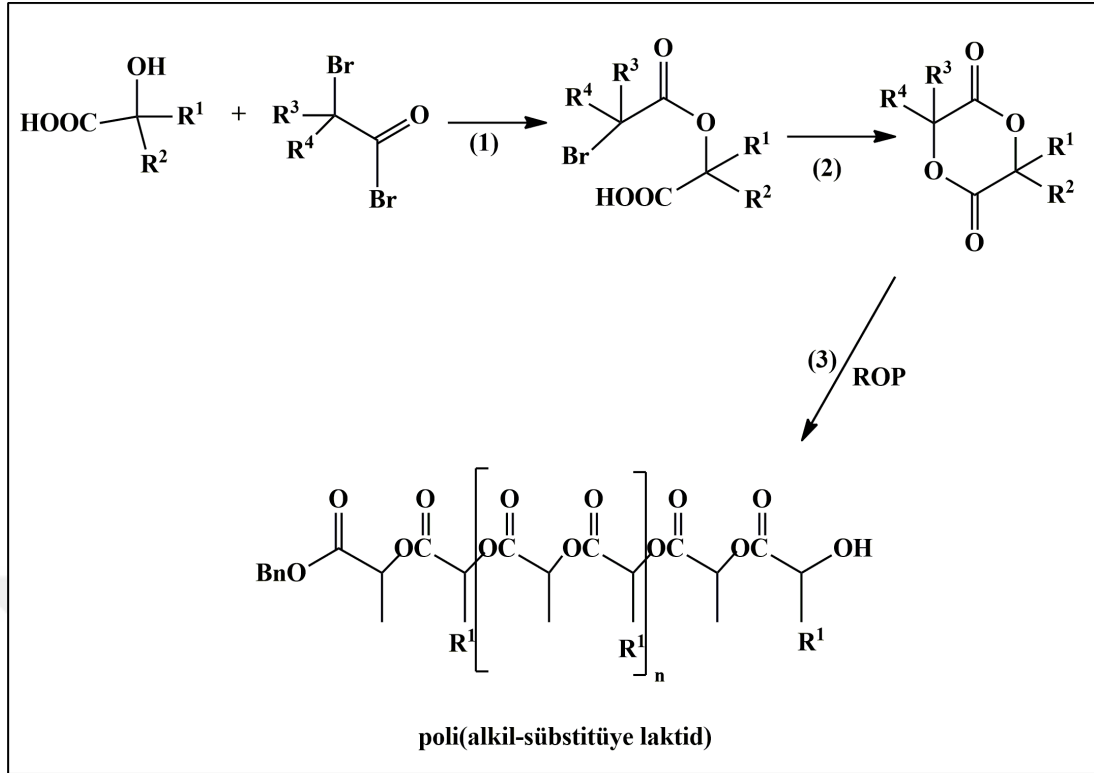
Thomas Trimaille ve arkadaşları da PLA üzerine fonksiyonel grup eklemekten direkt halka açılma polimerizasyonu ile laktid yapısından türemiş asimetrik yapıda alkil grubu taşıyan glikolidler sentezleyip, polimerizasyonlarını gerçekleştirmişlerdir [31].

Yukarıda ifade edilen çalışmalar içerisinde asimetrik yapıda alkil grubu içeren sübstitüye laktidler incelendiğinde aşağıdaki şekilde yer alan monomer yapıları ile karşılaşılır (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Asimetrik alkil süstitüye laktid yapıları

Şekil 1.2 de gösterilen dimetil-, izopropil-, bütil- ve hekzil-süstitüye laktid monomerleri iki basamakta gerçekleşen reaksiyon sonucunda elde edilmiştir. Reaksiyonun ilk basamağında α -hidroksi asit, α -bromo alkanol bromür reaksiyona girerek ester yapısında olan ara ürünü oluşturmuş, reaksiyonun ikinci basamağında ise Et_3N varlığında halka kapanma reaksiyonu gerçekleşerek istenilen yapıda laktid türevi monomerler sentezlenmiştir. Bu monomerlerin polimerizasyonu ise katalizör olarak $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, başlatıcı olarak benzil alkol, $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de ve 1 saat boyunca halka açılma polimerizasyon yöntemi kullanılarak polimerleştirilmiştir (Şekil 1.3). Bununla birlikte, bu koşullar laktid içinde gerçekleştirilmiş ve polimer zincirinin uzunluğu arttıkça polimerizasyon hızının azalması (polilaktid % 90, poli(bütil-süstitüye laktid) için % 87 ve poli(hekzil-süstitüye laktid) için % 83) şeklinde gözlenmiş ve yapı üzerinde dallanma olması halinde ise dönüşüm oranı poli(izopropil-süstitüye laktid) için daha da düşmüş ve % 62 olarak belirlenmiştir.

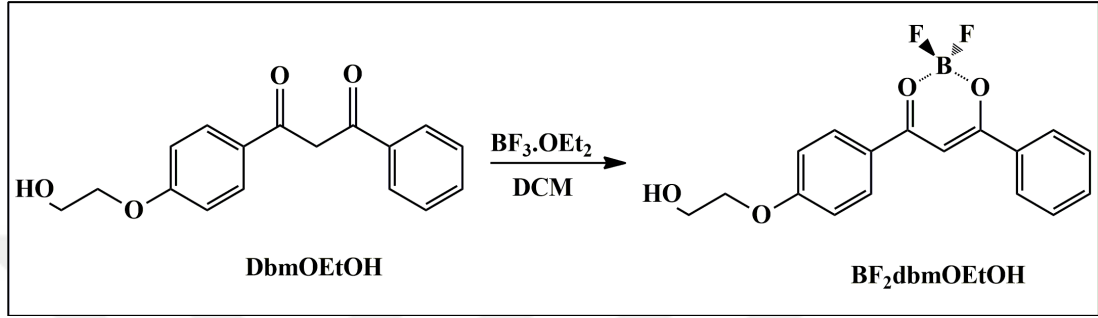


Şekil 1.3. Poli(alkil-süstitüye laktid) sentez şeması (R^1 : alkil, R^2 ve R^3 : H, R^4 : CH_3)

Dimetil-süstitüye laktid ise aynı koşullar altında polimerleştirilmeye çalışıldığında, daha fazla süstitüye gruba sahip olması halkanın açılmasını zorlaştırarak polimerizasyon hızını yavaşlatmış, 18 saat gibi uzun bir reaksiyon süresi kullanıldığı halde % 22 oranında polimerleşmiştir. Ancak, $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ den daha etkili bir katalizör olan 4-(dimetilamino)piridin (DMAP) kullanıldığında ise 24 saatte % 70 gibi bir dönüşüm elde edilmiştir [31]. Gregory L. Baker ve arkadaşları tarafından da bu monomer $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ katalizörü kullanılarak, 180°C altında ve 24 saat reaksiyon süresiyle % 75 dönüşüm elde edilerek polimerleştirilmiştir. Ayrıca bu patentte dimetil-, etil-süstitüye laktidlerin sentezleri ve polimerizasyonları yanında termal özellikleri de incelenmiştir. Polimerlerin zincir uzunluğu arttıkça T_g 'nin düştüğü gözlenmiş (polilaktid için $35\text{-}55^\circ\text{C}$, poli(etil-süstitüye laktid) için 25°C), bununla birlikte süstitüye grupların artmasıyla da T_g değeri yükselmiştir (poli(dimetil-süstitüye laktid) için 78°C) [41].

1.3. Diflorobor Dibenzoil Metan 2-Hidroksietoksi (BF₂dbmOEtOH)

Büyük bir sönmüleme katsayısı, yüksek emisyon kuantum verimi, büyük iki-fotonlu absorpsiyon kesitlerine sahip olma ve çevreleyen ortama duyarlılık gibi olağanüstü optik özellikler gösteren diflorobor β -diketon boyalar (BF₂bdk); görüntüleme ajanları, fotoduyarlastırıcılar ve sensörler olarak kullanılırlar [42-46].

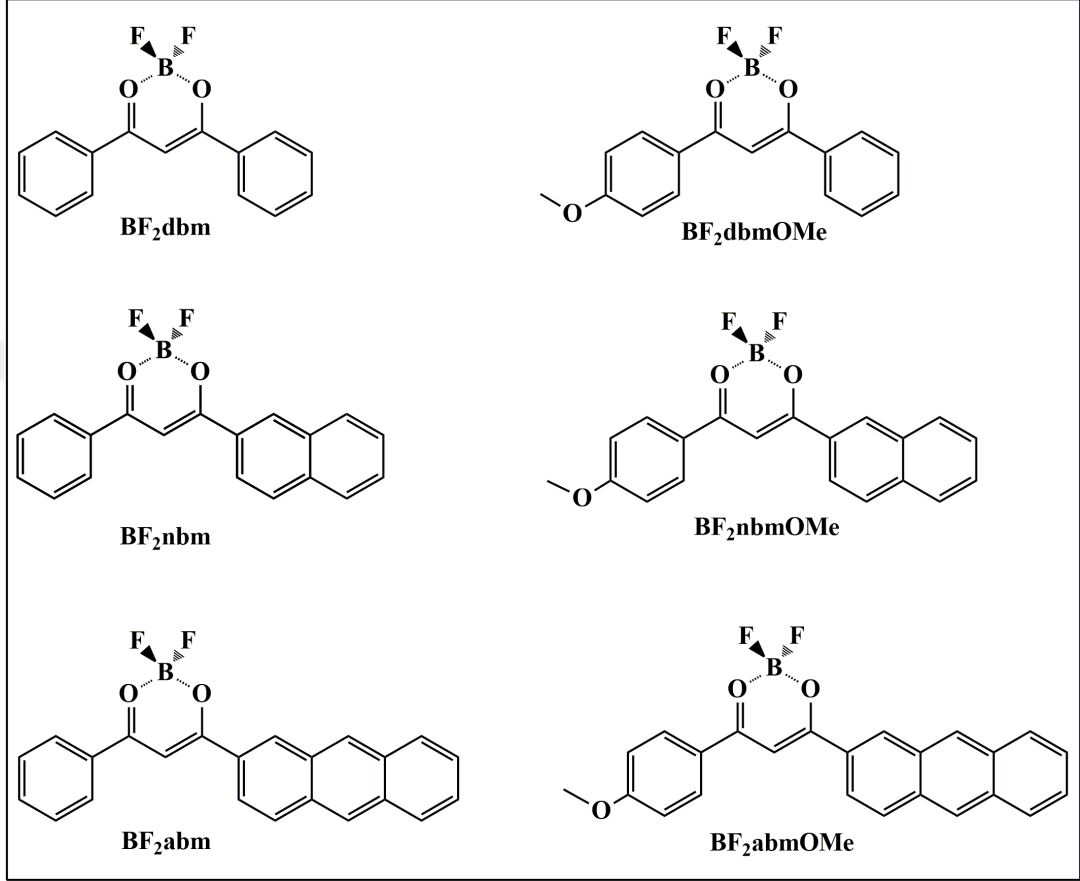


Şekil 1.4. 1-[4(2-Hidroksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion ve diflorobor dibenzoil metan 2-hidroksietoksi yapısı

Şekil 1.4 de yapısı gösterilen ve polar bir boya olan BF₂dbmOEtOH'ın sentezlenmesinde ligand öncüsü olarak yer alan hidroksil grubu işlevli aromatik diketon yapısındaki DbmOEtOH malzemesi ile borun fotofiziksel özellikleri üzerine yapılan bir çalışmada, bulunduğu ortamda emisyon arttırıcı özelliği olduğu gözlenmiştir. Çünkü dibenzoil metan (dbmOEtOH) çözelti halinde floresans özellik göstermezken, katı halde ise zayıf floresans özellik göstermiştir. Bununla birlikte, malzemenin bor içeren kompleksi BF₂dbmOEtOH ise katı halde dipol-dipol, aren-aren, B-F...H-O- arasında meydana gelebilecek hidrojen bağları gibi moleküller arası etkileşimlerden dolayı yeşilimsi-sarı renkli bir emisyon gösterirken, çözelti halinde ise BF₂O₂- elektron alıcı grubu ile elektron verici grup olan -OH grubu arasındaki moleküller arası yük transferi (ICT) sebebiyle yoğun mavi bir emisyon göstermiştir [47]. Bununla birlikte, başka bir çalışmada da BF₂dbm yapısına elektron verici bir grup olan metoksi grubu takılmış ve ICT sebebiyle kuantum verimi de 0,2 den 0,85'e yükselmiş ve aynı şekilde yapıya hidroksil grubu takıldığında da bu değer 0,95 olarak elde edilmiştir [48]. Sonuç olarak BF₂dbm yapısı üzerine elektron verici bir grup takılması kuantum verimini de önemli ölçüde arttırmıştır.

1.3.1. Diflorobor β -diketon (BF_2bdk) türevleri

BF_2bdk 'nın optik özelliklerini hem çözelti hem de katı halde daha iyi anlayabilmek için süstitüye gruplar takılarak incelemeler yapılmıştır [49, 50].



Şekil 1.5. BF_2bdk türevlerine örnekler [49]

Şekil 1.5 de yapıları gösterilen BF_2bdk türevleri için Songpan Xu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hem katı ortam olarak PLA gibi polimerik bir matris kullanılmış, hem de CH_2Cl_2 çözeltisi içerisinde bu malzemelerin optik özellikleri incelenmiştir. Çözelti halinde örneklerin floresans kuantum verimi 0,26 ile 1 arasında değişmiştir. Ancak, bu bor boyaların emisyon rengi aralığı ise teorikte olduğu gibi π konjugasyonun uzunluğu arttıkça, örneklerin tamamında daha uzun dalga boyuna veya kırmızıya kayma şeklinde elde edilmemiştir. Örneğin, naftalen türevleri karşılaştırıldığında üzerinde π elektron verici metoksi grubu taşıyan BF_2nbmOMe 'nin emisyonu, daha kısa dalga boyuna maviye kayarken (449 nm), BF_2nbm ise 482 nm de elde edilmiştir. Benzer bir durum antresen türevleri içinde gözlenmiştir. Dolayısıyla, sadece π konjugasyonunun uzunluğu değil, aynı zamanda

moleküller arası yük transferi de bor bazlı β -diketonların emisyon rengi aralığına etki etmiştir. Aynı zamanda aren gruplarının her iki tarafına takılmış olan elektron verici grubun yeteneğindeki daha büyük bir farklılık hem daha güçlü bir ICT, hem de daha uzun bir floresans ömrü ile bağlantılıdır [49].

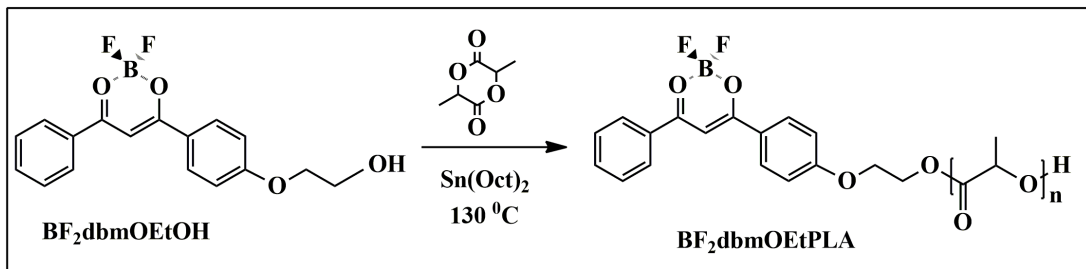
1.4. Başlatıcı Olarak Diflorobor Dibenzoil Metan 2-Hidroksietoksi ($\text{BF}_2\text{dbmOEtOH}$) Kullanılarak Elde Edilen Polimerler

Yaygın bir biyouyumlu polimer, bor bazlı malzeme olan $\text{BF}_2\text{dbmOEtOH}$ gibi bir boyayla etkileştiği takdirde yoğun mavi floresans, ısıya duyarlı gecikmiş floresans, alışılmamış oda sıcaklığında fosforesans sergileyen tek bileşenli, kolayca işlenebilir, çoklu bir emisyon malzemesi elde edilir [26, 42, 48]. Bu durum, BF_2dbk boyaları bor β -ketoiminat ve bor β -diiminat gibi benzer analoglarından ayırt etmeyi sağlayan özelliğidir [51].

$\text{BF}_2\text{dbmOEtOH}$ ile yapılan çalışmalar en çok polilaktid ve polikaprolakton gibi iki polimer üzerine üzerine gerçekleştirilmiştir [42, 47, 48, 51-54].

1.4.1. Diflorobor dibenzoil metan 2-hidroksietoksi polilaktid ($\text{BF}_2\text{dbmOEtPLA}$)

Başlatıcı olarak $\text{BF}_2\text{dbmOEtOH}$, katalizör olarak $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ kullanılarak 130°C altında halka açılma polimerizasyon yöntemi ile çözücüsüz bir şekilde farklı molekül ağırlıklarına sahip $\text{BF}_2\text{dbmOEtPLA}$ polimerleri sentezlenmiştir (Şekil 1.6) [47].



Şekil 1.6. $\text{BF}_2\text{dbmOEtPLA}$ homopolimerinin sentezi

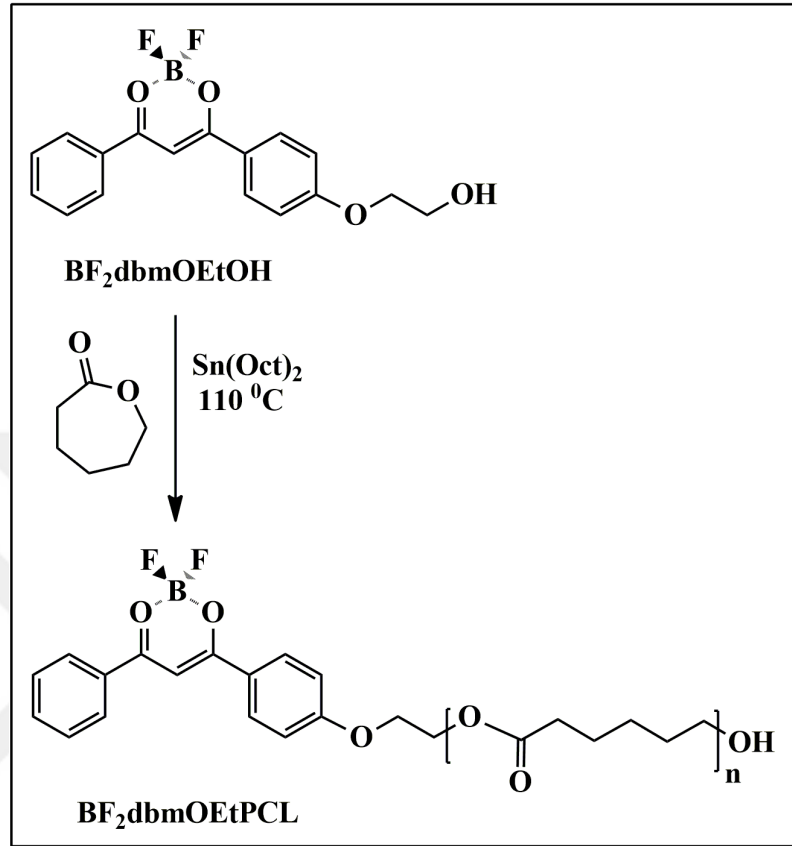
Guoqing Zhang ve arkadaşları tarafından borun fotofiziksel özellikleri üzerine gerçekleştirilen bu çalışmada, bor bazlı başlatıcı olan $\text{BF}_2\text{dbmOEtOH}$ ve $\text{BF}_2\text{dbmOEtPLA}$ homopolimerlerinin optik özellikleri hem katı hal hem de CH_2Cl_2 çözelti ortamında incelenmiştir. PLA, çözelti ortamında boyanın elektronik geçişi üzerine küçük bir etkisinin olduğunu göstererek absorpsiyon spektrumu üzerinde

$\lambda_{\max} = 397 \text{ nm}$ 'den 396 nm 'ye 1 nm 'lik bir kayma meydana getirmiştir. Floresans spektrumlarında ise tüm örnekler 434 nm 'de maksimum bir emisyon ve tek bir üstel azalma değeri ile yaklaşık $1,9 \text{ ns}$ 'de floresans ömrüne sahip olduklarını göstermiştir. Bunun sonucunda örnek homojenitesini de doğrulayarak çözelti ortamında floresansın molekül ağırlığından bağımsız gerçekleştiği elde edilmiştir. Farklı molekül ağırlığındaki bu örnekler için kuantum verimleri ise $0,75-0,90$ arasında değişmiştir [47, 48].

Katı halde $\text{BF}_2\text{dbmOEtOH}$ yeşilimsi-sarı renkli bir emisyon gösterirken, $\text{BF}_2\text{dbmOEtPLA}$ homopolimerleri ise molekül ağırlıkları arttıkça yeşil renkten mavi renge doğru derece derece artan bir emisyon gösterir [47, 52]. Ancak, floresans ömürleri ise çift üstel azalma değeri ile uygundur. Bunun sebebi heterojen polimer mikro çevresi veya florofor agregasyonu olarak belirtilir [52].

Oksijen yokluğunda ise $\text{BF}_2\text{dbmOEtOH}$ kristalleri 77 K de kırmızı renkli fosforesans gösterirken, $\text{BF}_2\text{dbmOEtPLA}$ homopolimerleri alışılmamış oda ve vücut sıcaklığında (37°C) bile yeşil renkli fosforesans gösterirler. Fosforesans, çözelti halinde ise elde edilmez [48, 52].

1.4.2. Diflorobor dibenzoil metan 2-hidroksietoksi polikaprolakton (BF₂dbmOEtPCL)



Şekil 1.7. BF₂dbmOEtPCL homopolimerinin sentezi [53]

Bor bazlı boyanın emisyon özellikleri üzerine polimer etkilerini anlayabilmek için yine Guoqing Zhang ve arkadaşları tarafından kaprolakton kullanılarak gerçekleştirilen bu çalışmada, fonksiyonel grup olarak hidroksil grubu taşıyan bor bazlı başlatıcı kullanılarak, Sn(Oct)₂ katalizörü varlığında ve çözücüsüz bir ortamda, halka açılma polimerizasyon yöntemi ile 110 °C’de yaklaşık 3-18 kDa arasında yarı kristalin BF₂dbmOEtPCL homopolimerleri sentezlenmiştir (Şekil 1.7) [53].

BF₂dbmOEtPCL homopolimerlerinin CH₂Cl₂ çözelti ortamında incelenen optik özelliklerinde poli(ϵ -kaprolakton) (PCL), boyanın güçlü π - π^* elektronik geçişi üzerine nerdeyse hiç etki etmemiş, çünkü bor bazlı başlatıcıyla kıyaslandığında absorpsiyon spektrumu üzerinde her iki malzemede aynı dalga boyunda maksimum absorpsiyon ($\lambda_{\text{max}} = 396 \text{ nm}$) göstermiştir. Bununla birlikte, floresans sonuçları BF₂dbmOEtPLA homopolimerleri ile kıyaslandığında aynı şekilde UV uyarımı üzerine yoğun mavi floresans göstermiş, kuantum verimi de 0,54-0,72 arasında elde

edilerek biraz daha düşük bulunmuştur. ($\lambda_{\text{max}} = \sim 430 \text{ nm}$ ve $\tau = 1,91\text{-}1,93 \text{ ns}$) [47, 53].

Katı halde de BF₂dbmOEtPCL homopolimerleri analogları olan BF₂dbmOEtPLA homopolimerleri ile karşılaştırıldığı takdirde yine molekül ağırlığı arttıkça maviye kayma şeklinde kendini göstermiştir. Burada, dikkat çekici olan nokta BF₂dbmOEtPLA homopolimerleri alışılmamış oda sıcaklığında fosforesans (RTP) özellik gösterirken, BF₂dbmOEtPCL homopolimerlerinde ise RTP'nin gerçekleşmediği bulunmuştur. Bunun sebebi ise, polimerlerin T_g değeri ile ilişki kurularak açıklanabilir. BF₂dbmOEtPCL için T_g değeri -60 °C'nin altında iken bu değer BF₂dbmOEtPLA için 52 °C'dir. Dolayısıyla, RTP'nin genellikle daha rijit ve düzenli bir ortamda artması sebebiyle amorf yapıda olan PLA için fosforesans oda veya vücut sıcaklığında gerçekleşirken, daha düzenli bir yapı olan PCL için ise gerçekleşmez. Bu sebeple PCL için fosforesans sadece düşük sıcaklıklarda elde edilmiştir [48, 53, 54].

2. MALZEME VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

p-Hidroksi asetofenon (Alfa Aesar, % 99), etilen klorohidrin (Merck, % 99) ve sodyum hidroksit (NaOH) (Sigma-Aldrich, % 98-100,5) 1-[4-(2-hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon sentezinde kullanıldı. 3,4-Dihidro-2H-piran (Sigma-Aldrich, % 97) ve p-toluen sülfonik asit monohidrat (PTSA.H₂O) (Sigma-Aldrich, % 98,5) 1-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon sentezinde kullanıldı. Sodyum hidrür (NaH) (Sigma-Aldrich, % 95) ve metil benzoat (Sigma-Aldrich, % 99) 1-[4-(2-hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion (DbmOEtOH) sentezinde kullanıldı. Bor triflorür dietil eterat (BF₃OEt₂) (Sigma-Aldrich) bor bazlı başlatıcı olan BF₂dbmOEtOH'ın sentezinde kullanıldı. Sodyum klorür (NaCl) (Sigma-Aldrich) BF₂dbmOEtOH'ın sentez basamaklarında ve fosfat tampon çözeltisinin hazırlanması (PBS) sırasında kullanıldı. L-2-Amino-4-metilpentanoik asit (L-lösin), (Sigma-Aldrich, % 98), L-2-amino-3-metilpentanoik asit (L-izolösin), (Sigma-Aldrich, % 99), sodyum nitrit (NaNO₂) (Sigma-Aldrich) L-2-hidroksi-4-metilpentanoik asit ve L-2-hidroksi-3-metilpentanoik asit sentezlerinde kullanıldı. 2-Bromopropiyonil bromür (Sigma-Aldrich, % 97), 2-bromobütiril bromür (Sigma-Aldrich, % 90) ve trietilamin (Sigma-Aldrich, % 99) asimetrik sübstitüye glikolid (1,4-diokzan-2,5-dion) monomerlerinin sentezlerinde kullanıldı. Sodyum bikarbonat (NaHCO₃) (Sigma-Aldrich) hem bor bazlı başlatıcı olan BF₂dbmOEtOH'ın hem de asimetrik yapıdaki monomerlerin sentezinde kullanıldı. Kalay(II) 2-etilhekzanoat (Sn(Oct)₂) (Aldrich, % 95), bor bazlı asimetrik sübstitüye glikolid (1,4-diokzan-2,5-dion) homopolimerlerinin sentezlerinde katalizör olarak kullanıldı. Elde edilen bor bazlı homopolimerlerin optik özelliklerini kıyaslamak amacıyla (3S)-cis-3,6-dimetil-1,4-diokzan-2,5-dion (L-laktid) (Sigma-Aldrich, % 98) bor bazlı başlatıcı ile polimerleştirilerek kullanıldı. Sodyum sülfat (Na₂SO₄) (Sigma-Aldrich), BF₂dbmOEtOH ve asimetrik yapıdaki monomerlerin sentezleri sırasında kullanıldı. PVA (Mowiol) (Sigma Aldrich) yeni bor bazlı asimetrik sübstitüye glikolid (1,4-diokzan-2,5-dion) homopolimerlerinden nanopartiküllerin üretilmesi sırasında

sürfaktan olarak kullanıldı. Fosfat tampon çözeltisinin hazırlanması (PBS) sırasında potasyum klorür (KCl) (Riedel-de Haen, % 99,5), disodyum hidrojen ortofosfat (Na_2HPO_4) (BDH Chemicals) ve potasyum dihidrojen ortofosfat (KH_2PO_4) (BDH Chemicals) kullanıldı. Paklitaksel antikanser ilacı (LC Laboratories) ilaç yüklü nanopartiküllerin hazırlanması amacı ile kullanıldı.

2.2. Kullanılan Çözücüler

Etil asetat (Sigma-Aldrich, % 99,5), hekzan (Sigma-Aldrich, % 95), diklorometan (Sigma-Aldrich, % 99,5), tetrahidrofuran (THF) (Sigma-Aldrich, % 99,9) ve asetik asit (Sigma-Aldrich) bor bazlı başlatıcı olan $\text{BF}_3\text{dbmOEtOH}$ 'ın sentez basamaklarında kullanıldı. Sülfürik asit (H_2SO_4) (Sigma-Aldrich, % 95-97), L-2-hidroksi-4-metilpentanoik asit ve L-2-hidroksi-3-metilpentanoik asit sentezlerinde kullanıldı. Dietil eter (Sigma-Aldrich, % 99,5) L-2-hidroksi-4-metilpentanoik asit, L-2-hidroksi-3-metilpentanoik asit, asimetrik sübstitüye glikolid (1,4-diokzan-2,5-dion) monomerlerinin sentezlerinde kullanıldı. N,N-dimetilformamid (DMF) (Sigma-Aldrich, % 99) ise asimetrik yapıdaki monomerlerin sentezleri sırasında kullanıldı. Tetrahidrofuran (THF) (Sigma-Aldrich, % 99,9) GPC analizinde mobil faz olarak ve bor bazlı asimetrik sübstitüye glikolid (1,4-diokzan-2,5-dion) homopolimerlerinin analize hazırlanması amacıyla kullanıldı. Diklorometan (Sigma-Aldrich, % 99,5) ve metanol (Sigma-Aldrich, % 99,9) bor bazlı homopolimerlerinin saflaştırılması amacıyla kullanıldı. Asetonitril (Sigma-Aldrich, % 99,9) hem nanopartikül yapımı sırasında çözücü olarak hem de HPLC analizinde filtre edildikten sonra mobil faz olarak kullanıldı.

2.3. Kullanılan Cihazlar

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

Sentezlenen maddelerin ATR-FTIR spektrumları ATR Bruker-Tensor 27 model spektrometre kullanılarak $4000\text{--}600\text{ cm}^{-1}$ aralığında ve 4 cm^{-1} çözünürlüğünde 30 tarama yapılarak alındı.

2.3.2. Nükleer manyetik rezonans spektrometresi (NMR)

Sentezlenen bileşiklerin yapısal tayini için NMR analizlerinin bir kısmı Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesinde Bruker Avance III 500 MHz spektrometresi ile ve diğer bir kısmı Giresun Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Bruker Avance III 400 MHz NMR spektrometresi kullanılarak yapıldı.

2.3.3. Elementel analiz

Bor bazlı başlatıcı olan $\text{BF}_3\text{dbmOEtOH}$ 'ın yapısal tayininde Costech Elemental Combustion System (ECS 4010) model elementel analiz cihazı kullanıldı. Analiz 980°C 'de azot, helyum ve oksijen gazı altında gerçekleştirildi.

2.3.4. Jel geçirgenlik kromatografisi (GPC)

Polimerlerin molekül ağırlıkları ve molekül ağırlığı dağılımları jel geçirgenlik kromatografisi cihazı kullanılarak belirlendi. GPC ölçümleri, bir pompa, bir refraktif indeks detektör (VE 3580 RI Detector) ve 3 adet kolon içeren (iki adet kolon 300×8 mm Viscotec LT4000L Mixed, Low Org ve bir ön kolon $10 \times 4,6$ mm Viscotec TGuard, Org Guard Col) kolon fırını ile donatılmış Viscotec GPCmax Autosampler sistemli cihaz ile 35°C 'de gerçekleştirildi. THF (HPLC saflıkta) 1 mL/dk akış hızında hareketli faz olarak kullanıldı. Numune konsantrasyonu 5 mg/mL ve enjeksiyon hacmi $100 \mu\text{L}$ 'dir. Kalibrasyon eğrisi $1,200\text{--}400 \text{ kDa}$ aralığındaki dokuz tane polistiren standardı ile yapıldı. Datalar OmniSEC 5,12 programı kullanılarak alındı.

2.3.5. Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC)

Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) analizleri Mettler Toledo DSC1 Star System cihazı kullanılarak $-60 - 220^\circ\text{C}$ aralığında, 10°C/dk ısıtma ve soğutma hızında iki ısıtma basamaklı olarak azot atmosferi altında gerçekleştirildi. Elde edilen veriler Mettler Toledo cihazında bulunan paket program yardımıyla hesaplandı.

2.3.6. Termogravimetrik analiz (TGA)

Termogravimetrik analiz (TGA) TGA 1 STAR System cihazı kullanılarak yapıldı. Deney sırasında sisteme 20 mL/dk hacimsel akış hızında azot beslendi. Analizlerde numuneler oda sıcaklığından 600 °C'ye kadar 40 °C/dk hızla ısıtıldı.

2.3.7. UV/Vis

Homopolimerlerin UV/vis spektrumları, dikolorometan içerisinde 2×10^{-5} M çözeltileri hazırlanarak Agilent Cary-60 UV/vis Spektrofotometre cihazı ile elde edildi.

2.3.8. Floresans emisyon ve ömür

Floresans emisyon spektrumu, eksitasyonu 380 nm ve slit genişliği 1 nm seçilerek 10 mm yol boyu kuvarz hücrede PMT dedektörü (R928) olan Horiba-Jobin Yvon Fluorolog-3 spektroflorimetre (FL3-2IHR) kullanılarak kaydedildi.

Floresans ömrü ise Horiba FL3-2IHR kullanılarak Zamanla Korelasyonlu Tek Foton Sayma (TCSPC) sistemi ile kaydedildi. Alet, uyarma kaynağı olarak bir nanoLED 390 ile donatılmıştır. Ölçümler esnasında, Alet Yanıt Fonksiyonu (IRF), 10 mm'lik yol uzunluğu olan kuvarz hücresinde ve dalga boyundan bağımsız olarak kabul edilen, su içindeki bir koloidal silikanın (LUDOX % 30, Sigma-Aldrich) floresans olmayan bir süspansiyonundan elde edilmiştir.

2.3.9. Partikül boyut analizatör (Zetasizer)

Nanopartiküllerin boyut ölçümü Malvern Zetasizer Nano ZS ile yapıldı. Partikül boyut ölçümleri dinamik ışık saçılması yöntemi ile gerçekleştirildi. Ölçümler 25 °C'de yapıldı.

2.3.10. Liyofilizatör

Üretilen nanopartiküller içerisindeki suyu uzaklaştırmak amacı ile Labconco FreeZone Plus Cascade Freeze Dry Systems 2,5 L cihazı kullanıldı.

2.3.11. İnkübatör

Üretilen nanopartiküllerden ilaç salım çalışmaları için 37 °C ve 200 rpm karıştırma hızı ayarlanarak VWR Incubator Microplate Shaker kullanıldı.

2.3.12. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC)

Nanopartiküllerin içerisine yüklenen ve nanopartiküllerden salınan ilaç miktarlarının ölçümü 1260 Infinity Agilent cihazı kullanılarak UV dedektör ile kaydedildi. Paklitaksel antikanser ilacının analizi için ZORBAX SB-C18 4,6×150 mm, 3,5 µm HPLC kolonu kullanıldı. Veriler Agilent ChemStation yazılım programı ile hesaplandı.

2.3.13. Optik mikroskop

İlaç yüklü nanopartiküllerin formülasyon optimizasyon çalışmalarında (agregasyon olup olmadığı) ilk olarak 10 Megapiksel kameralı Motic AE31E optik mikroskop ile 40x büyütülerek test edildi.

2.3.14. Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

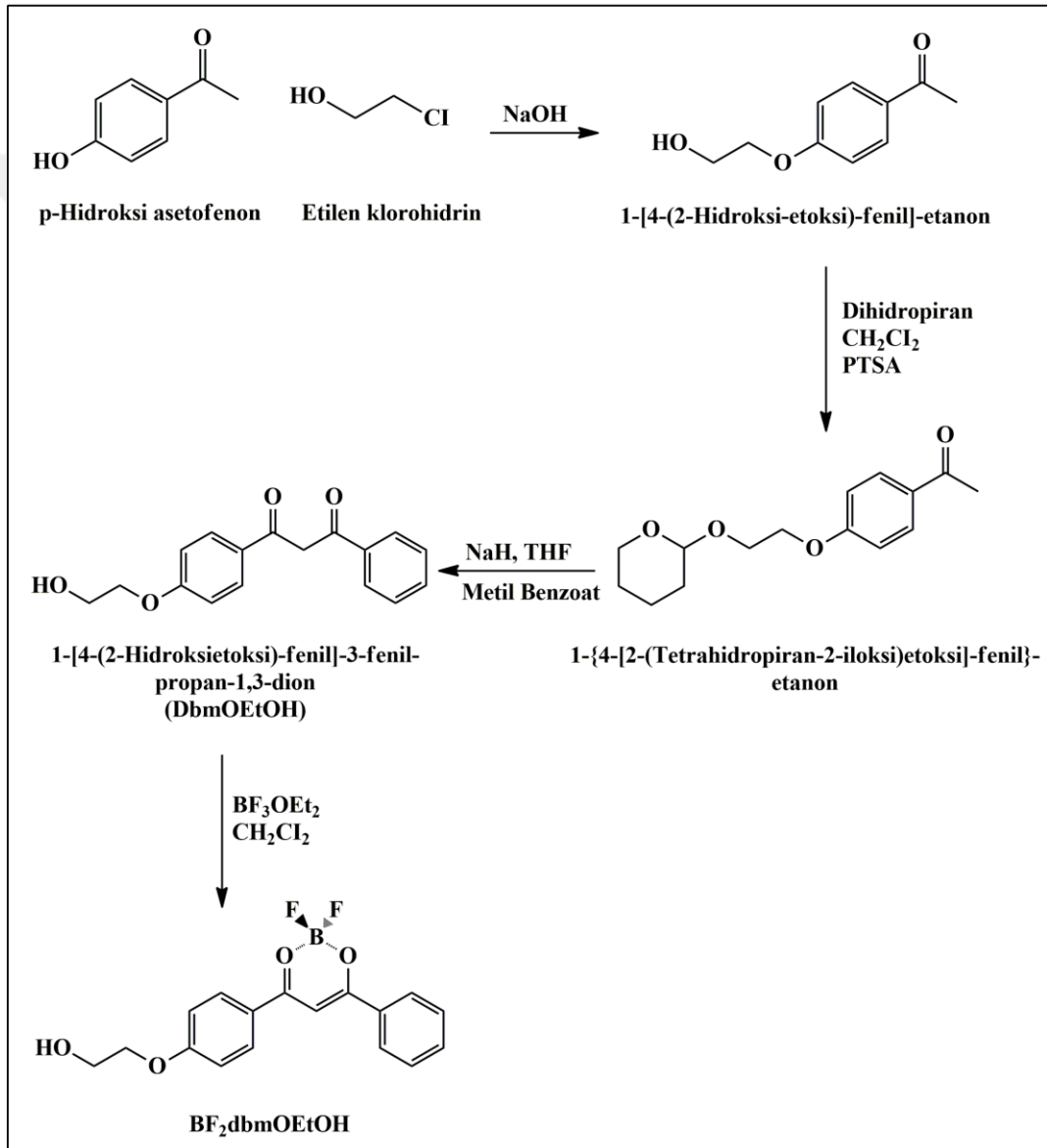
Formülasyonu optimize edilmiş ilaç yüklü nanopartiküllerin SEM analizleri için ise yüksek voltaj ayırım gücü (SEI) 3,5 nm (30 kV, WD = 6 mm) ve 25x-100000x arası büyütme kapasitesine sahip JEOL JSM 6060 Tarama Elektron Mikroskobu kullanıldı. Elektron kaynağı olarak K- tipi tungsten filaman kullanılıp akım değeri yaklaşık 1 pA'den 0,3 µA'ye kadar değiştirildi.

2.4. Yöntem

2.4.1. Bor bazlı BF₂dbmOEtOH başlatıcının sentez basamakları

Bor bazlı başlatıcı sentezi dört aşamada gerçekleştirildi. İlk aşamada sodyum hidroksitin (NaOH) sulu çözeltisi içerisinde p-hidroksi asetofenon ve etilen klorohidrinin reaksiyonu sonucu 1-[4-(2-hidroksi-etoksi)-fenil]etanon bileşiği elde edildi [55]. İkinci aşamada diklorometan (CH₂Cl₂) ve para toluen sulfonik asit monohidrat (PTSA.H₂O) varlığında, 1-[4-(2-hidroksi-etoksi)-fenil]etanon ve dihidropiran bileşikler karıştırılarak 1-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-

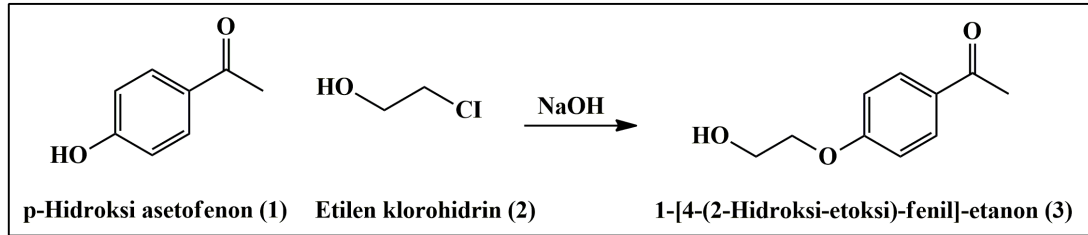
etanon bileşiği sentezlendi [56]. Bir sonraki aşamada, metil benzoat ve 1-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon bileşiğinin tetrahidrofuran (THF) içerisinde sodyum hidrür ile kaynatılmasından 1-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon bileşiği elde edildi (DbmOEtOH) [56]. Son aşamada ise diklorometan içerisinde 1-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon ve bor triflorür dietil eteratın (BF_3OEt_2) 60°C 'de ısıtılmasıyla bor bazlı bir başlatıcı olan $\text{BF}_2\text{dbmOEtOH}$ bileşiğinin sentezi gerçekleştirildi (Şekil 2.1) [48].



Şekil 2.1. $\text{BF}_2\text{dbmOEtOH}$ için dört basamaklı sentez şeması

Bor bazlı başlatıcı ($\text{BF}_2\text{dbmOEtOH}$) için sentez basamakları aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir.

2.4.1.1. 1-[4-(2-Hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon sentezi



Şekil 2.2. 1-[4-(2-Hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon sentezi

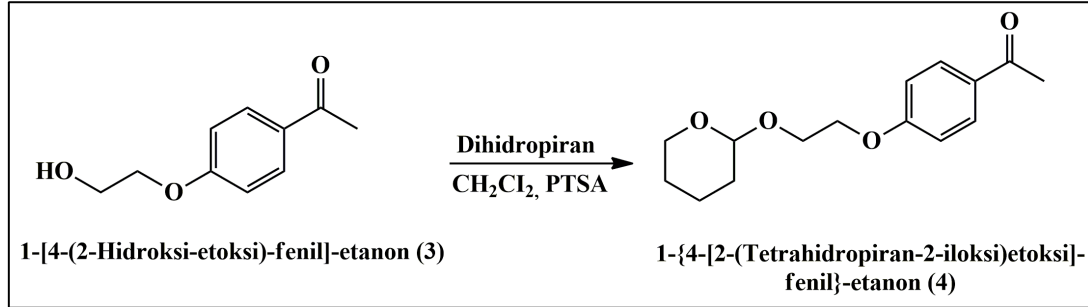
NaOH'ın (2 g, 50 mmol), saf su (20 mL) eklenerek hazırlanmış çözeltisi üzerine p-hidroksi asetofenon (6,8 g, 50 mmol) ilave edildi. Ardından, etilen klorohidrin (4 g, 50 mmol) 15 dk içerisinde karışmakta olan solüsyona damla damla eklendi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra 100 °C'de, 5 saat boyunca reflaks edildi. Reaksiyon takibi ince tabaka kromatografisi (TLC) ile yapıldı ve spotlar bu plaka üzerinde EtOAc/Hekzan (1:1) hareketli fazı ile yürütüldü ($R_f = 0,32$). Reaksiyon sonlandıktan sonra karışım konsantre sodyum hidroksit ile bazikleştirildi. Etil asetat (3×100 mL) ile ekstraksiyon yapıldı, organik fazlar birleştirilerek doymuş NaCl çözeltisi (2×30 mL) ile yıkandı ve susuz Na_2SO_4 ile kurutuldu. Kurutulan faz filtre edilip, etil asetat düşük basınç altında evaporatörde uçuruldu [55]. Sonuç olarak % 58 verim ile 1-[4-(2-hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon kristalleri elde edildi (Şekil 2.2).

Ancak elde edilen ürün için yürütücü fazı EtOAc/Hekzan (1:1) olan TLC sonucuna bakıldığında ürün yanında bir miktar da başlangıç maddesi kaldığı gözlemlendi. Bu sebeple literatürdeki yöntemden [55] farklı olarak, kolon kromatografisi yardımıyla EtOAc/Hekzan (1:1) yürütücü faz olarak kullanıldı ve saflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Bu işlem sonucunda % 46 verim ile beyaz renkli 1-[4-(2-hidroksi-etoksi)-fenil]-etanon kristalleri (3) elde edildi.

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3402 (OH), 2945, 2932 (CH), 1651 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,52-2,57 (s, 3H, CH_3); 3,96-4,03 (t, 2H, CH_2); 4,11-4,18 (t, 2H, CH_2); 6,9-6,97 (d, 2H, 3,5-ArH); 7,88-7,97 (d, 2H, 2,6-ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 26,32; 61,16; 69,46; 114,22; 130,56; 130,64; 162,63; 196,97.

2.4.1.2. 1-{4-[2-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon sentezi



Şekil 2.3. 1-{4-[2-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon sentezi

1-{4-[2-(Tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon (5,0 g, 28 mmol) üzerine diklorometan (125 mL) eklendi. Ardından p-toluensülfonik asit monohidrat (PTSA) (27 mg, 0,14 mmol) ve dihidropiran (3,8 mL, 41,6 mmol) katıldı ve reaksiyon oda sıcaklığında başlangıç maddesi bitene kadar 2,5 saat boyunca karıştırıldı. Bu süre boyunca reaksiyon takibi TLC plakası ile yapıldı ve spotlar bu plaka üzerinde EtOAc/Hekzan (1:1) hareketli fazı ile yürütüldü ($R_f = 0,79$). Reaksiyon tamamlandıktan sonra mor renkli bir çözelti elde edildi ve bu çözelti literatürdeki yöntemden [56] farklı olarak, bir kez doymuş NaCl çözeltisi (19,5 g, 75 mL) yıkandı, yıkama sonrasında organik fazı içeren yeşil renkli bir çözelti elde edildi ve bu çözelti susuz Na_2SO_4 ile kurutuldu. Kurutulan faz filtre edilip, diklorometan düşük basınç altında evaporatörde uçuruldu. Sonuç olarak, % 97 verim ile 1-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon bileşiği sentezlendi (Şekil 2.3).

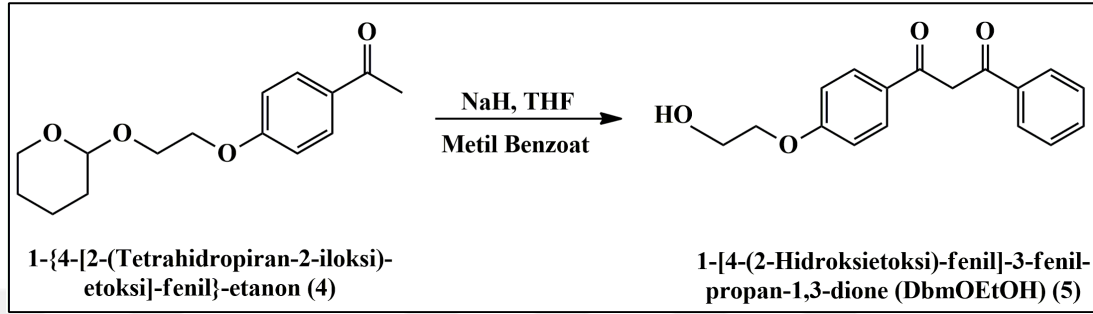
Elde edilen ürünü saflaştırmak için EtOAc/Hekzan (1:2) yürütücü faz olarak kullanıldı ve kolon kromatografisi yardımıyla saflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Bu işlem sonucunda % 87 verim ile sarı renkli viskoz 1-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon (4) elde edildi [56].

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2941, 2872 (CH), 1674 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,45-1,68 (m, 4H, CH_2 , CH_2); 1,69-1,91 (m, 2H, CH_2); 2,51-2,61 (s, 3H, CH_3); 3,47-3,59 (m, 1H, CH); 3,78-3,95 (m, 2H, $\text{ROCH}_2\text{CH}_2\text{OAr}$); 4,01-4,12 (m, 1H, CH); 4,16-4,29 (m, 2H, $\text{ROCH}_2\text{CH}_2\text{OAr}$); 4,66-4,74 (t, 1H, CH); 6,92-7,02 (d, 2H, 3,5-ArH); 7,88-7,98 (d, 2H, 2,6-ArH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 19,34;

25,37; 26,3; 30,47; 62,23; 65,63; 67,6; 99,06; 114,33; 130,42; 130,52; 162,84; 196,72.

2.4.1.3. 1-[4-(2-Hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion (DbmOEtOH) sentezi



Şekil 2.4. 1-[4-(2-Hidroksietoksi)-fenil]-3-fenil-propan-1,3-dion (DbmOEtOH) sentezi

İki boyunlu bir balonun içerisine sodyum hidrür (NaH) (1,29 g, 51 mmol) konuldu ve üzerine THF (66 mL) eklenerek bir süspansiyonu hazırlandı. 1-{4-[2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-fenil}-etanon (3,9 g, 14,7 mmol) üzerine metil benzoat (3,73 mL, 29,2 mmol) ve THF (14,6 mL) eklenerek sarı renkli bir çözelti hazırlandı. Bu sarı renkli çözelti NaH süspansiyonu üzerine 45 dk boyunca damla damla eklendi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra 80 °C'de 5 saat boyunca reflaks edildi. Bu süre boyunca reaksiyon takibi TLC plakası ile yapıldı ve spotlar bu plaka üzerinde EtOAc/Hekzan (1:1) hareketli fazı ile yürütüldü ($R_f = 0,21$). Reaksiyon süresi tamamlandıktan sonra iki boyunlu balon içerisindeki karışım önce oda sıcaklığına soğutuldu ve ardından buz banyosu içerisine konularak NaHCO_3 'ün (5,5 g, 55 mL) doymuş çözeltisi damla damla eklendi ve reaksiyon bazikleştirildi. Karışım, etil asetat (3×50 mL) ile ekstrakte edilerek organik fazlar birleştirildi, susuz Na_2SO_4 ile kurutuldu. Kurutulan faz filtre edilip, etil asetat düşük basınç altında evaporatörde uçuruldu [56]. Koyu kahve-turuncu renkli viskoz bir ürün elde edildi.

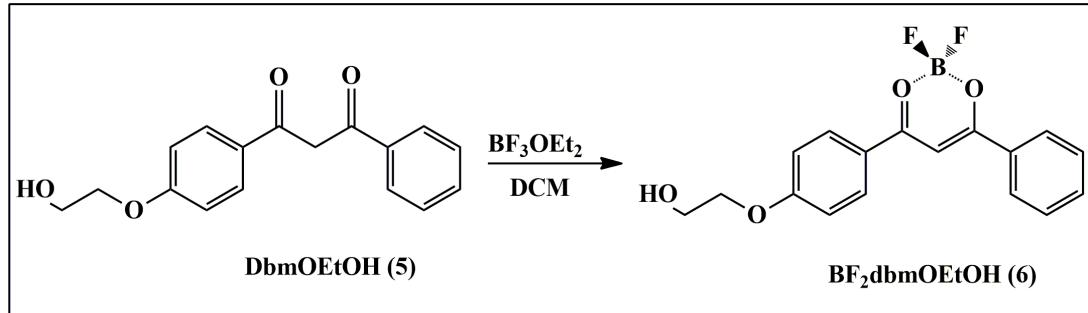
Koyu kahve-turuncu renkli viskoz malzemenin üzerine sırasıyla asetik asit (29,2 mL), THF (14,6 mL) ve saf su (7,3 mL) eklendi ve 45 °C'de 24 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon takibi TLC plakası ile yapıldı ve spotlar bu plaka üzerinde EtOAc/Hekzan (1:1) hareketli fazı ile yürütüldü ($R_f = 0,11$). Reaksiyon süresi tamamlandıktan sonra ortamdaki THF'i uzaklaştırmak amacıyla vakum altında

bekletildi. Elde edilen asidik çözeltinin pH'ı ise 0,84 olarak ölçüldü ve NaHCO₃'ün (5,5 g, 55 mL) doymuş çözeltisi eklenerek pH 6,24'e ayarlandı. Ardından etil asetat (3×100 mL) ile ekstraksiyon yapılarak organik fazlar birleştirildi. Bir kez doymuş NaCl (100 mL) ile yıkandı ve susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Kurutulan faz filtre edilip, etil asetat düşük basınç altında evaporatörde uçuruldu. Elde edilen kahverengi viskoz malzemeyi saflaştırmak için EtOAc/Hekzan (1:1) yürütücü faz olarak kullanıldı ve kolon kromatografisi yardımıyla saflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Bu işlem sonucunda % 36 verim ile sarı renkli katı 1-[4-(2-Hidroksietoksi)-fenil]-3-fenilpropan-1,3-dion (DbmOEtOH) (5) elde edildi (Şekil 2.4) [56].

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3535 (OH), 2943, 2884 (CH), 1591 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2,16-2,90 (b, 1H, HOCH₂CH₂OAr); 3,96-4,05 (t, 2H, HOCH₂CH₂OAr); 4,10-4,20 (t, 2H, HOCH₂CH₂OAr); 6,77-6,83 (s, 1H, -COCHCO); 6,95-7,05 (d, 2H, 3',5'-ArH); 7,43-7,61 (m, 3H, H-3'', H-4'', H-5''-ArH); 7,92-8,06 (m, 4H, 2',6'-ArH, 2'',6''-ArH). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 61,22; 69,46; 92,44; 114,53; 127,03; 128,50; 128,67; 129,37; 132,26; 135,47; 162,34; 184,16; 186,07.

2.4.1.4. Diflorobor dibenzoil metan 2-hidroksietoksi (BF₂dbmOEtOH) sentezi



Şekil 2.5. Diflorobor dibenzoil metan 2-hidroksietoksi (BF₂dbmOEtOH) sentezi

İki boyunlu bir balonun içerisine sarı renkli katı bir malzeme olan DbmOEtOH (200 mg, 0,704 mmol) konuldu ve üzerine diklorometan (30 mL) eklendi. Oluşan bu sarı renkli çözeltinin üzerine ise bir şırınga yardımı ile bor triflorür dietil eterat (200 μ L, 1,6 mmol) eklenerek turuncu renkli bir çözelti elde edildi. Reaksiyon 60 °C'de 2,5 saat boyunca azot gazı altında reflaks edildi. Bu süre boyunca reaksiyon takibi TLC plakası ile yapıldı ve spotlar bu plaka üzerinde EtOAc/Hekzan (1:1) hareketli fazı ile yürütüldü (R_f = 0,13). Reaksiyon süresi tamamlandıktan sonra iki boyunlu balon

içerisindeki karışım önce oda sıcaklığına soğutuldu ve diklorometan düşük basınç altında evaporatörde uçuruldu. Ancak, literatürdeki yöntemden [48] farklı olarak, kolon kromatografisi yardımıyla EtOAc/Hekzan (1:1) yürütücü faz olarak kullanıldı ve saflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Bu işlem sonucunda % 55 verim ile sarı renkli katı bir madde olan diflorobor dibenzoil metan 2-hidroksietoksi (BF₂dbmOEtOH) (6) elde edildi (Şekil 2.5).

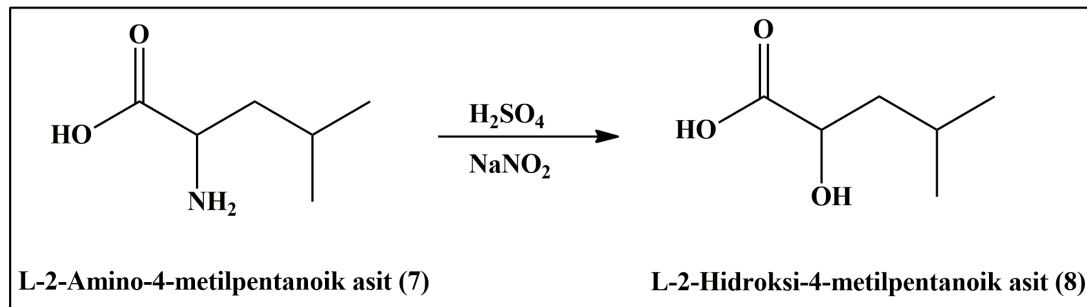
Elementel Analiz (%): Hesaplanan C 61,48; H 4,55; bulunan C 60,6; H 4,87

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3744, 3566 (OH), 3128 (Ar, CH), 2984, 2880 (CH), 1547, 1491 (Ar, C-C).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3,72-3,87 (t, 2H, HOCH₂CH₂OAr); 4,16-4,27 (t, 2H, HOCH₂CH₂OAr); 4,9-5,2 (b, 1H, HOCH₂CH₂OAr); 7,18-7,28 (d, 2H, 3',5'-ArH); 7,62-7,72 (t, 2H, 3'',5''-ArH); 7,76-7,84 (t, 1H, 4''-ArH); 7,84-7,89 (s, 1H, -COCHCO); 8,32-8,39 (d, 2H, 2',6'-ArH); 8,39-8,46 (d, 2H, 2'',6''-ArH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ : 59,29; 70,4; 93,42; 115,42; 123,19; 128,89; 129,25; 131,58; 132,34; 135,2; 165,43; 180,41; 181,79.

2.4.2. Asimetrik süstitüye glikolid (1,4-diokzan-2,5-dion) monomer sentezi

2.4.2.1. L-2-Hidroksi-4-metilpentanoik asit sentezi



Şekil 2.6. L-2-Hidroksi-4-metilpentanoik asit sentezi

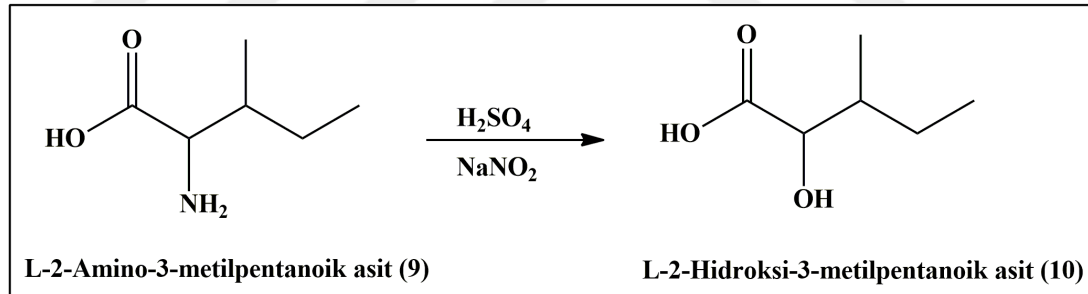
L-2-Amino-4-metilpentanoik asit (L-lösin, 13,25 g, 10 mmol) üzerine 0,5 M H₂SO₄ (40 mL, 20 mmol) eklendi. Bu işlem 0 °C'de buz banyosu içerisinde gerçekleştirildi. Aynı zamanda saf su (80 mL) içerisinde çözülerek hazırlanmış olan NaNO₂ çözeltisi (41,4 g, 60 mmol) damlatma hunisi yardımıyla 3 saat boyunca karışmakta olan reaksiyon ortamına damla damla eklendi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra ise

reaksiyon 3 saat daha 0 °C’de karıştırılmaya devam ettirildi. Ardından reaksiyon oda sıcaklığına getirilerek 24 saat boyunca bu sıcaklıkta karıştırıldı. Reaksiyon süresi tamamlandıktan sonra (3x80 mL) dietil eter ile ekstraksiyon yapıldı ve organik fazlar birleştirilerek susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Kurutulan faz filtre edilip, dietil eter düşük basınç altında evaporatörde uçuruldu. Elde edilen sarı renkli viskoz malzeme ise dietil eterle çözülerek, hekzan ile çöktürüldü ve -24 °C’de kristallenmesi için bekletildi. Kristallendirme işlemi gerçekleştirildikten sonra ise kristaller, dekantasyon yardımıyla ayrıldı ve % 52 verim ile beyaz renkli L-2-hidroksi-4-metilpentanoik asit (8) kristalleri elde edildi (Şekil 2.6) [57].

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3420 (OH), 2956, 2933, 2904, 2875 (CH), 1700 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0,92-1,08 (d, 6H, CH₃, CH₃); 1,58-1,72 (t, 2H, CH₂); 1,82-2,02 (m, 1H, CH); 4,26-4,38 (t, 1H, CH); 6,4-8,2 (b, 2H, OH, OH). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 21,4; 23,15; 24,44; 43,11; 68,97; 179,98.

2.4.2.2. L-2-Hidroksi-3-metilpentanoik asit sentezi



Şekil 2.7. L-2-Hidroksi-3-metilpentanoik asit sentezi

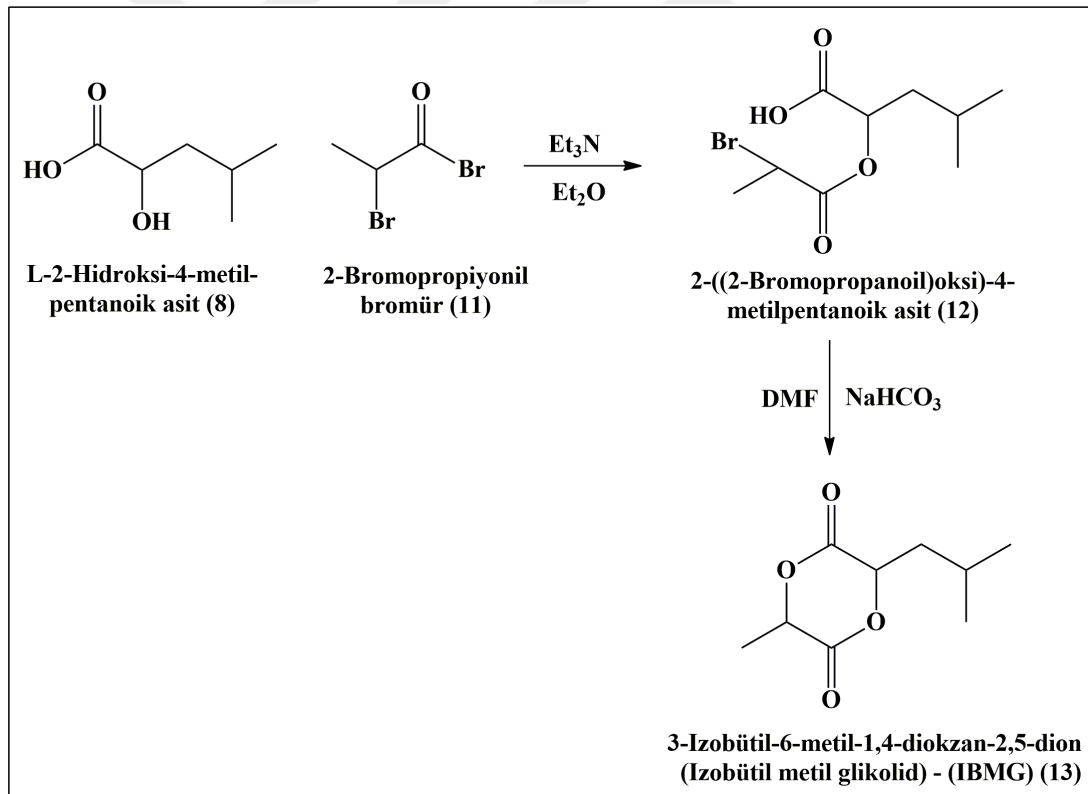
L-2-Amino-3-metilpentanoik asit (L-izolösin, 13,25 g, 10 mmol) üzerine 0,5 M H₂SO₄ (40 mL, 20 mmol) eklendi. Bu işlem 0 °C’de buz banyosu içerisinde gerçekleştirildi. Aynı zamanda saf su (80 mL) içerisinde çözülerek hazırlanmış olan NaNO₂ çözeltisi (41,4 g, 60 mmol) damlatma hunisi yardımıyla 3 saat boyunca karışmakta olan reaksiyon ortamına damla damla eklendi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra ise reaksiyon 3 saat daha 0 °C’de karıştırılmaya devam ettirildi. Ardından reaksiyon oda sıcaklığına getirilerek 24 saat boyunca bu sıcaklıkta karıştırıldı. Reaksiyon süresi tamamlandıktan sonra (3x80 mL) dietil eter ile ekstraksiyon yapıldı ve organik fazlar birleştirilerek susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Kurutulan faz filtre edilip, dietil eter düşük basınç altında evaporatörde uçuruldu.

Elde edilen sarı renkli viskoz malzeme ise dietil eterle çözülerek, hekzan ile çöktürüldü ve -24 °C'de kristallenmesi için bekletildi. Kristallendirme işlemi gerçekleşikten sonra ise kristaller, dekantasyon yardımıyla ayrıldı ve % 60 verim ile beyaz renkli L-2-hidroksi-3-metilpentanoik asit (10) kristalleri elde edildi (Şekil 2.7) [57].

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3463 (OH), 2966, 2930, 2879 (CH), 1715 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,91-0,98 (t, 3H, CH_3); 1,02-1,07 (d, 3H, CH_3); 1,22-1,39 (m, 1H, CH); 1,39-1,51 (m, 1H, CH); 1,85-1,97 (m, 1H, CH); 4,18-4,23 (d, 1H, CH); 5,2-8 (b, 2H, OH, OH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 11,71; 15,32; 23,66; 38,87; 74,65; 179,31.

2.4.2.3. 3-İzobütil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (izobütil metil glikolid) sentezi



Şekil 2.8. 3-İzobütil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (IBMG) sentezi

Asimetrik yapıdaki izobütil metil glikolid monomerinin (13) sentezi iki aşamada gerçekleştirildi.

Bu sentezin ilk aşamasında, dietil eterde (150 mL) çözeltisi hazırlanmış L-2-hidroksi-4-metilpentanoik asit (1,5 g, 11,35 mmol) üzerine azot gazı altında ve tuz-buz banyosu içerisinde 2-bromopropiyonil bromür (1,6 mL, 14,49 mmol) eklendi. 0 °C altında ve şiddetli bir şekilde karıştırılarak gerçekleştirilen bu reaksiyona dietil eter (24 mL) içerisinde çözünmüş trietilamin (2,64 mL) 1 saatin üzerinde damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra ise, reaksiyon 30 dakika daha 0 °C altında karıştırılmaya devam ettirildi. Ardından elde edilen beyaz renkli malzeme, (2x15 mL) dietil eter ile ayırma hunisine alındı ve organik faz (2x10 mL) saf su ile yıkanıp, Na₂SO₄ ile kurutuldu. Kurutulan faz filtre edildi ve dietil eter düşük basınç altında evaporatörde uçuruldu. Sonuç olarak % 92 verim ile 2-((2-bromopropanoil)oksi)-4-metilpentanoik asit (12) açık sarı renkli viskoz sıvısı elde edildi (Şekil 2.8) [58].

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2961, 2874 (CH), 1724 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0,91-0,98 (d, 3H, CH₃); 0,98-1,04 (d, 3H, CH₃); 1,67-1,79 (m, 1H, CH); 1,8-1,96 (m, 5H, CH₃, CH₂); 4,37-4,52 (m, 1H, CH); 5,06-5,18 (m, 1H, CH); 8,7-9,7 (b, 1H, OH). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : (21,31-21,42); (21,45-21,67); (22,98-23); (24,59-24,66); (39,04-39,39); (39,48-39,53); (71,62-71,65); (169,67-169,98); (175,84-175,97-176,12).

İzobütil metil glikolid sentezinin ikinci aşamasında ise, 2-((2-bromopropanoil)oksi)-4-metilpentanoik asitin (2,7 g, 10,11 mmol) üzerine dimetilformamid (10 mL) eklenerek hazırlanmış çözeltisi, 40 °C'de ve şiddetlice karışmakta olan dimetilformamid (100 mL) içerisindeki NaHCO₃ (1,435 g, 17,09 mmol) süspansiyonu üzerine 4 saat boyunca damla damla eklendi. Bu süre tamamlandıktan sonra reaksiyon 40 °C'de 3 saat daha karıştırıldı ve dimetilformamid düşük basınç altında evaporatörde uçuruldu. Sarı-beyaz katı bir malzeme elde edildi. Bu malzemenin içerisindeki organik maddeyi alabilmek amacıyla (3x40 mL) dietil eter eklendi ve malzeme ayırma hunisine alındı. Organik faz (2x10 mL) saf su ile yıkanıp, Na₂SO₄ ile kurutuldu. Kurutulan faz filtre edilip, dietil eter düşük basınç altında evaporatörde uçurularak % 74 verim ile beyaz renkli katı bir ürün elde edildi.

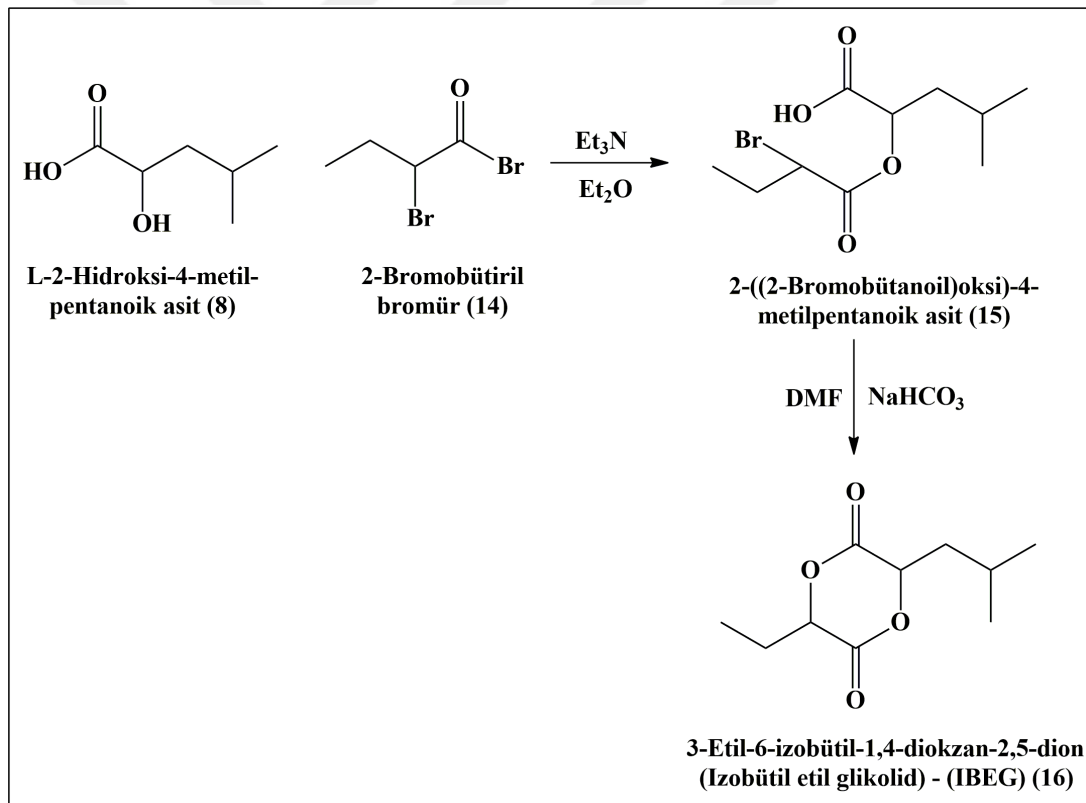
Ancak elde edilen ürün için yürütücü fazı diklorometan olan TLC sonucuna bakıldığında ürün içerisinde bir miktar polimerleşme olduğu gözlemlendi. Bu sebeple

literatürdeki yöntemden [58] farklı olarak, kolon kromatografisi yardımıyla diklorometan yürütücü faz olarak kullanıldı ve saflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Bu işlem sonucunda % 48 verim ile beyaz renkli katı bir madde olan asimetrik yapıdaki izobütil metil glikolid monomeri (13) elde edildi ($R_f = 0,71$) (Şekil 2.8).

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2961, 2886 (CH), 1753 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88-1,06 (m, 6H, CH_3 , CH_3); 1,64-1,7 (d, 3H, CH_3); 1,8-2,04 (m, 3H, CH, CH_2); 4,89-4,97 (dd, 1H, CH); 5,02-5,09 (q, 1H, CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : (15,84-17,37); (21,31-21,51); (22,7-23); (23,86-24,22); (38,69-40,45); (72,25-72,37); (74,33-75,61); 166,24; (167,32-167,51).

2.4.2.4. 3-Etil-6-izobütil-1,4-diokzan-2,5-dion (izobütil etil glikolid) sentezi



Şekil 2.9. 3-Etil-6-izobütil-1,4-diokzan-2,5-dion (IBEG) sentezi

Asimetrik yapıdaki izobütil etil glikolid monomerinin (16) sentezi iki aşamada gerçekleştirildi.

Bu sentezin ilk aşamasında, dietil eterde (150 mL) çözeltisi hazırlanmış L-2-hidroksi-4-metilpentanoik asit (2 g, 15,13 mmol) üzerine azot gazı altında ve tuz-buz

banyosu içerisinde 2-bromobütiril bromür (2,6 mL, 19,32 mmol) eklendi. 0 °C altında ve şiddetli bir şekilde karıştırılarak gerçekleştirilen bu reaksiyona dietil eter (24 mL) içerisinde çözünmüş trietilamin (3,52 mL) 1 saatin üzerinde damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra ise, reaksiyon 30 dakika daha 0 °C altında karıştırılmaya devam ettirildi. Ardından elde edilen beyaz renkli malzeme, (2x15 mL) dietil eter ile ayırma hunisine alındı ve organik faz (2x15 mL) saf su ile yıkanıp, Na₂SO₄ ile kurutuldu. Kurutulan faz filtre edildi ve dietil eter düşük basınç altında evaporatörde uçuruldu. Sonuç olarak % 90 verim ile 2-((2-bromobütanoil)oksi)-4-metilpentanoik asit (15) açık sarı renkli viskoz sıvısı elde edildi (Şekil 2.9) [58].

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2962, 2878 (CH), 1728 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0,94-0,98 (d, 3H, CH₃); 0,98-1,03 (d, 3H, CH₃); 1,05-1,12 (t, 3H, CH₃); 1,68-1,79 (m, 1H, CH); 1,8-1,96 (m, 2H, CH₂); 1,98-2,24 (m, 2H, CH₂); 4,17-4,32 (m, 1H, CH); 5,08-5,18 (dd, 1H, CH); 8,5-10,3 (b, 1H, OH). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : (11,74-11,77); (21,31-21,45); (22,93-23,01); (24,61-24,63); (28,19-28,48); (39,42-39,48); (46,61-47,16); (71,55-71,6); (169,21-169,53); (175,89-176).

İzobütül etil glikolid sentezinin ikinci aşamasında ise, 2-((2-bromobütanoil)oksi)-4-metilpentanoik asitin (3,69 g, 13,13 mmol) üzerine dimetilformamid (20 mL) eklenerek hazırlanmış çözeltisi, 40 °C'de ve şiddetlice karışmakta olan dimetilformamid (140 mL) içerisindeki NaHCO₃ (1,864 g, 22,20 mmol) süspansiyonu üzerine 4 saat boyunca damla damla eklendi. Bu süre tamamlandıktan sonra reaksiyon 40 °C'de 3 saat daha karıştırıldı ve dimetilformamid düşük basınç altında evaporatörde uçuruldu. Açık sarı yağimsı bir malzeme elde edildi. Bu malzemenin içerisindeki organik maddeyi alabilmek amacıyla (3x40 mL) dietil eter eklendi ve malzeme ayırma hunisine alındı. Organik faz (2x15 mL) saf su ile yıkanıp, Na₂SO₄ ile kurutuldu. Kurutulan faz filtre edilip, dietil eter düşük basınç altında evaporatörde uçurularak % 62 verim ile beyaz renkli katı bir ürün elde edildi.

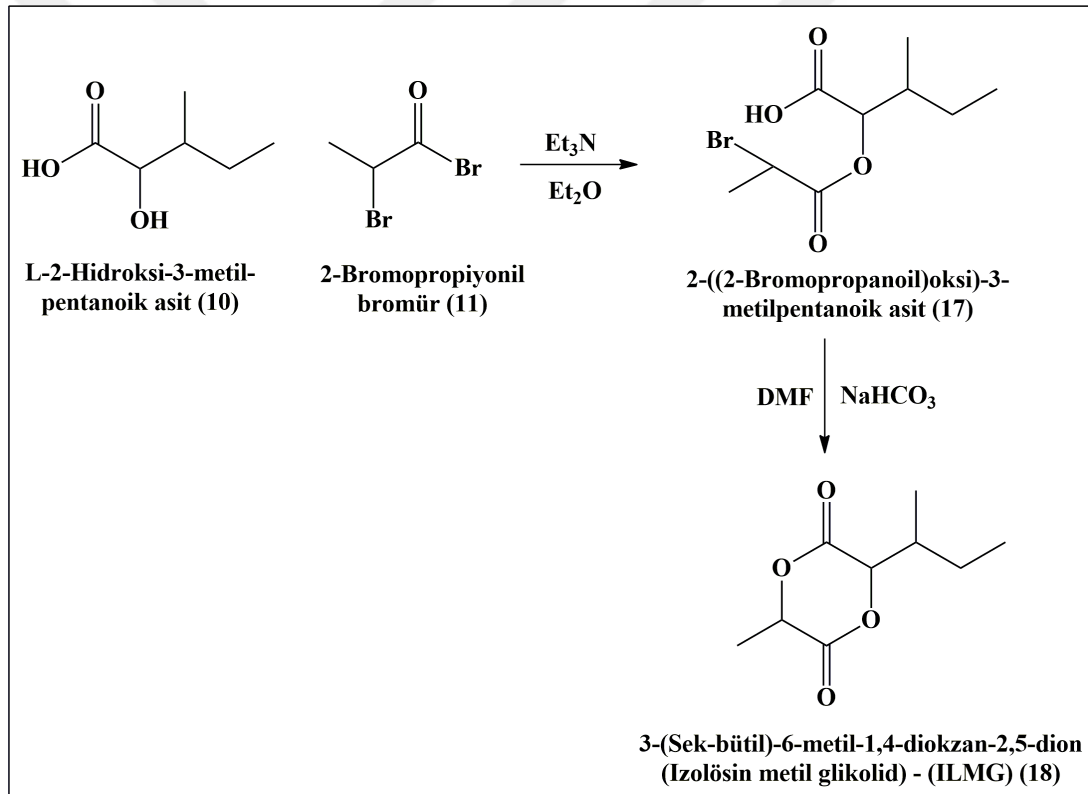
Ancak elde edilen ürün için yürütücü fazı diklorometan olan TLC sonucuna bakıldığında ürün içerisinde bir miktar polimerleşme olduğu gözlemlendi. Bu sebeple literatürdeki yöntemden [58] farklı olarak, kolon kromatografisi yardımıyla diklorometan yürütücü faz olarak kullanıldı ve saflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Bu

işlem sonucunda % 32 verim ile beyaz renkli katı bir madde olan asimetrik yapıdaki izobütil etil glikolid monomeri (16) elde edildi ($R_f = 0,79$) (Şekil 2.9).

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2958, 2873 (CH), 1753 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,95-1,04 (m, 6H, CH_3 , CH_3); 1,08-1,16 (t, 3H, CH_3); 1,82-2,22 (m, 5H, CH, CH_2 , CH_2); 4,84-4,95 (m, 2H, CH, CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : (8,84-8,97); (21,27-21,3); (22,74-22,99); (23,56-23,86); (24,14-25,18); (38,79-40,58); (74,15-75,23); (76,53-77,08); (165,57-166,29); (166,75-167,42).

2.4.2.5. 3-(Sek-bütil)-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (izolösün metil glikolid) sentezi



Şekil 2.10. 3-(Sek-bütil)-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (ILMG) sentezi

Asimetrik yapıdaki izolösün metil glikolid monomerinin (18) sentezi iki aşamada gerçekleştirildi.

Bu sentezin ilk aşamasında, dietil eterde (150 mL) çözeltisi hazırlanmış L-2-hidroksi-3-metilpentanoik asit (1,5 g, 11,35 mmol) üzerine azot gazı altında ve tuz-buz banyosu içerisinde 2-bromopropiyonil bromür (1,6 mL, 14,49 mmol) eklendi. 0

$^{\circ}\text{C}$ altında ve şiddetli bir şekilde karıştırılarak gerçekleştirilen bu reaksiyona dietil eter (24 mL) içerisinde çözünmüş trietilamin (2,64 mL) 1 saatin üzerinde damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra ise, reaksiyon 30 dakika daha 0°C altında karıştırılmaya devam ettirildi. Ardından elde edilen beyaz renkli malzeme, (2x15 mL) dietil eter ile ayırma hunisine alındı ve organik faz (2x10 mL) saf su ile yıkanıp, Na_2SO_4 ile kurutuldu. Kurutulan faz filtre edildi ve dietil eter düşük basınç altında evaporatörde uçuruldu. Sonuç olarak % 86 verim ile 2-((2-bromopropanoil)oksi)-3-metilpentanoik asit (17) açık sarı renkli viskoz sıvısı elde edildi (Şekil 2.10) [58].

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2969, 2934, 2882 (CH), 1723 (C=O).

^1H -NMR (CDCl_3) δ : 0,94-1,01 (t, 3H, CH_3); 1,04-1,09 (d, 3H, CH_3); 1,34-1,43 (m, 1H, CH); 1,5-1,64 (m, 1H, CH); 1,84-1,94 (m, 3H, CH_3); 2,04-2,18 (m, 1H, CH); 4,38-4,54 (m, 1H, CH); 4,99-5,06 (dd, 1H, CH); 7,8-9,8 (b, 1H, OH). ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ : (11,48-11,73); (15,32-15,34); (21,48-21,74); (24,27-24,32); (36,55-36,58); (38,89-39,16-39,43-39,76); (76,83-76,88); (169,66-170,01); (174,84-174,99).

İzolösin metil glikolid sentezinin ikinci aşamasında ise, 2-((2-bromopropanoil)oksi)-3-metilpentanoik asitin (2,51 g, 9,4 mmol) üzerine dimetilformamid (10 mL) eklenerek hazırlanmış çözeltisi, 40°C 'de ve şiddetlice karışmakta olan dimetilformamid (100 mL) içerisindeki NaHCO_3 (1,335 g, 15,89 mmol) süspansiyonu üzerine 4 saat boyunca damla damla eklendi. Bu süre tamamlandıktan sonra reaksiyon 40°C 'de 3 saat daha karıştırıldı ve dimetilformamid düşük basınç altında evaporatörde uçuruldu. Sarı-beyaz katı bir malzeme elde edildi. Bu malzemenin içerisindeki organik maddeyi alabilmek amacıyla (3x40mL) dietil eter eklendi ve malzeme ayırma hunisine alındı. Organik faz (2x10 mL) saf su ile yıkanıp, Na_2SO_4 ile kurutuldu. Kurutulan faz filtre edilip, dietil eter düşük basınç altında evaporatörde uçurularak % 57 verim ile beyaz renkli katı bir ürün elde edildi.

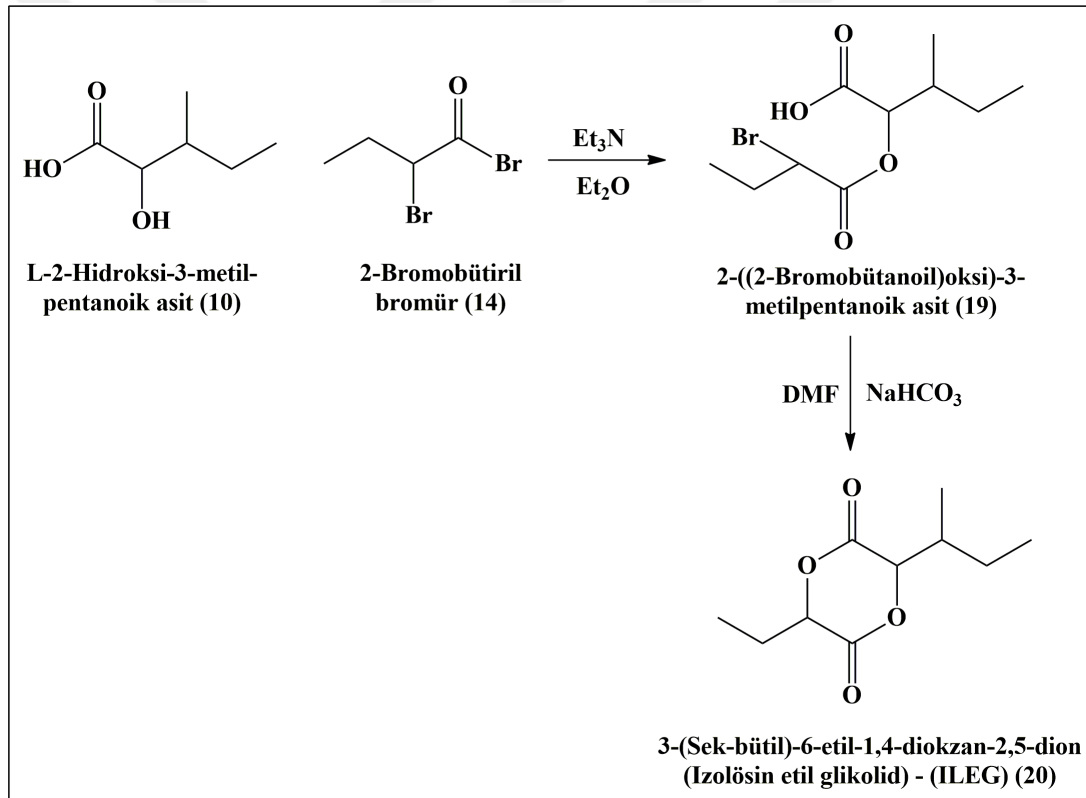
Ancak elde edilen ürün için yürütücü fazı diklorometan olan TLC sonucuna bakıldığında ürün içerisinde bir miktar polimerleşme olduğu gözlemlendi. Bu sebeple literatürdeki yöntemden [58] farklı olarak, kolon kromatografisi yardımıyla diklorometan yürütücü faz olarak kullanıldı ve saflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Bu

işlem sonucunda % 44 verim ile beyaz renkli katı bir madde olan asimetrik yapıdaki izolösün metil glükolid monomeri (18) elde edildi ($R_f = 0,72$) (Şekil 2.10).

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2966, 2939, 2880 (CH), 1757 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,95-1,01 (t, 3H, CH_3); 1,14-1,18 (d, 3H, CH_3); 1,35-1,47 (m, 1H, CH); 1,55-1,65 (m, 1H, CH); 1,65-1,71 (d, 3H, CH_3); 2,2-2,3 (m, 1H, CH); 4,81-4,84 (d, 1H, CH); 4,98-5,04 (q, 1H, CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : (10,95-11,78); (14,87-15,1); (15,97-17,8); (23,54-24,47); (35,97-37,59); (72,1-72,33); (79,84-81,21); (165,08-166,19); (166,36-167,58).

2.4.2.6. 3-(Sek-bütıl)-6-etıl-1,4-diokzan-2,5-dion (izolösün etıl glükolid) sentezi



Şekil 2.11. 3-(Sek-bütıl)-6-etıl-1,4-diokzan-2,5-dion (ILEG) sentezi

Asimetrik yapıdaki izolösün etıl glükolid monomerinin (20) sentezi iki aşamada gerçekleştirildi.

Bu sentezin ilk aşamasında, dietil eterde (150 mL) çözeltisi hazırlanmış L-2-hidroksi-3-metilpentanoik asit (2 g, 15,13 mmol) üzerine azot gazı altında ve tuz-buz banyosu içerisinde 2-bromobütiril bromür (2,6 mL, 19,32 mmol) eklendi. 0 °C

altında ve şiddetli bir şekilde karıştırılarak gerçekleştirilen bu reaksiyona dietil eter (24 mL) içerisinde çözünmüş trietilamin (3,52 mL) 1 saatin üzerinde damla damla ilave edildi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra ise, reaksiyon 30 dakika daha 0 °C altında karıştırılmaya devam ettirildi. Ardından elde edilen beyaz renkli malzeme, (2x15 mL) dietil eter ile ayırma hunisine alındı ve organik faz (2x15 mL) saf su ile yıkanıp, Na₂SO₄ ile kurutuldu. Kurutulan faz filtre edildi ve dietil eter düşük basınç altında evaporatörde uçuruldu. Sonuç olarak % 97 verim ile 2-((2-bromobütanoil)oksi)-3-metilpentanoik asit (19) sarı renkli viskoz sıvısı elde edildi (Şekil 2.11) [58].

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2971, 2935, 2882 (CH), 1722 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0,94-1,01 (t, 3H, CH₃); 1,04-1,12 (m, 6H, CH₃, CH₃); 1,34-1,46 (m, 1H, CH); 1,5-1,64 (m, 1H, CH); 1,98-2,26 (m, 3H, CH₂, CH); 4,18-4,34 (m, 1H, CH); 5-5,06 (t, 1H, CH). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : (11,48-11,74); (11,77-11,82); (15,33-15,37); (24,29); (28,16-28,22-28,53-29,7); (36,55); (46,78-47,11-47,12-47,39); (76,77-76,84); (169,2-169,55); (174,94-175,02).

İzolösin etil glikolid sentezinin ikinci aşamasında ise, 2-((2-bromobütanoil)oksi)-3-metilpentanoik asitin (4 g, 14,23 mmol) üzerine dimetilformamid (20 mL) eklenerek hazırlanmış çözeltisi, 40 °C’de ve şiddetlice karışmakta olan dimetilformamid (140 mL) içerisindeki NaHCO₃ (2,02 g, 24,06 mmol) süspansiyonu üzerine 4 saat boyunca damla damla eklendi. Bu süre tamamlandıktan sonra reaksiyon 40 °C’de 3 saat daha karıştırıldı ve dimetilformamid düşük basınç altında evaporatörde uçuruldu. Sarı-beyaz katı bir malzeme elde edildi. Bu malzemenin içerisindeki organik maddeyi alabilmek amacıyla (3x40 mL) dietil eter eklendi ve malzeme ayırma hunisine alındı. Organik faz (2x15 mL) saf su ile yıkanıp, Na₂SO₄ ile kurutuldu. Kurutulan faz filtre edilip, dietil eter düşük basınç altında evaporatörde uçurularak % 65 verim ile beyaz renkli katı bir ürün elde edildi.

Ancak elde edilen ürün için yürütücü fazı diklorometan olan TLC sonucuna bakıldığında ürün içerisinde bir miktar polimerleşme olduğu gözlemlendi. Bu sebeple literatürdeki yöntemden [58] farklı olarak, kolon kromatografisi yardımıyla diklorometan yürütücü faz olarak kullanıldı ve saflaştırma işlemi gerçekleştirildi. Bu

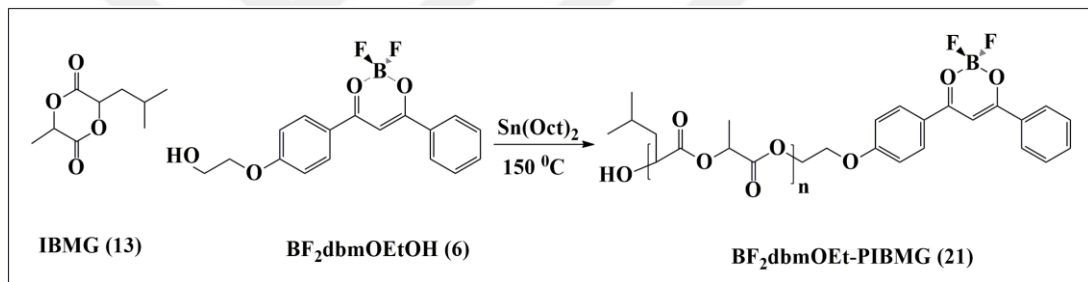
işlem sonucunda % 47 verim ile beyaz renkli katı bir madde olan asimetrik yapıdaki izolösün etil glikolid monomeri (20) elde edildi ($R_f = 0,81$) (Şekil 2.11).

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2968, 2937, 2879 (CH), 1756 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,95-1,01 (t, 3H, CH_3); 1,1-1,15 (t, 3H, CH_3); 1,15-1,18 (d, 3H, CH_3); 1,35-1,47 (m, 1H, CH); 1,55-1,68 (m, 1H, CH), 1,97-2,08 (m, 1H, CH); 2,11-2,29 (m, 2H, CH_2); 4,79-4,81 (d, 1H, CH); 4,81-4,85 (dd, 1H, CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : (8,85-8,94); (11,09-11,77); (14,91-15,13); (23,56-23,68); (24,3-25,66); (36,03-37,8); (76,41-77,09); (79,68-80,88); (165,16-165,69); (166,3-166,85).

2.4.3. Yeni bor bazlı asimetrik poli(sübstitüye glikolid) homopolimer sentezi

2.4.3.1. $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PIBMG}$ homopolimer sentezi



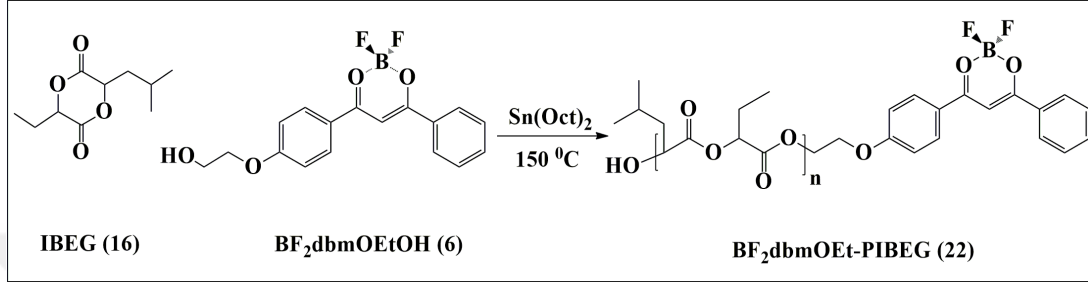
Şekil 2.12. $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PIBMG}$ homopolimer sentezi

Polimerizasyon tüpünün içerisine sırasıyla 4,58 mg $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (1 mmol), 3,57 mg $\text{BF}_2\text{dbmOEtOH}$ (1 mmol) ve 100 mg IBMG (50 mmol) monomerinden konuldu. Reaksiyon 3 saat süreyle argon gazı altında 150°C 'de gerçekleştirildi (Şekil 2.12). Elde edilen $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PIBMG}$ homopolimerini saflaştırmak için polimerizasyon tüpü içerisine diklorometan (0,35 mL) eklendi. Çözünmüş polimer santrifüj tüpüne alınarak üzerine soğuk metanol (3,5 mL) ilavesiyle çöktürüldü ve bir süre -24°C 'de bekletildi. Sarı renkli çökmüş polimer 10 dakika boyunca 10000 rpm ve 4°C 'de santrifüj edilerek süzüntüsünden ayrıldı. Çökelek tekrar diklorometan (2 mL) ile çözülerek, başka bir polimerizasyon tüpüne alındı ve içerisindeki çözücü vakum altında uçuruldu. Sarı renkli ve köpük şeklinde bir malzeme elde edildi.

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2961, 2926, 2875 (CH), 1754 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88-0,96 (d, 3H, CH_3); 0,96-1,13 (d, 3H, CH_3); 1,53-1,64 (d, 3H, CH_3); 1,74-1,94 (m, 3H, CH, CH_2); 5,07-5,15 (dist. dd, 1H, CH); 5,15-5,24 (dist. q, 1H, CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 16,67; 21,42; 22,99; 24,56; 39,29; 68,99; 71,4; (169,49-169,57); (169,79-169,89).

2.4.3.2. $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PIBEG}$ homopolimer sentezi



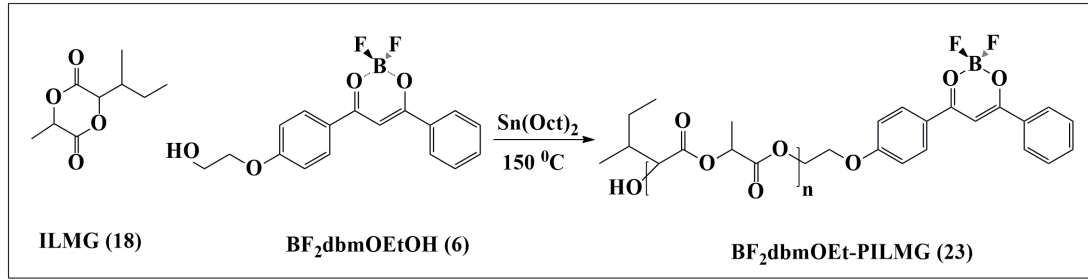
Şekil 2.13. $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PIBEG}$ homopolimer sentezi

Polimerizasyon tüpünün içerisine sırasıyla 4,26 mg $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (1 mmol), 3,32 mg $\text{BF}_2\text{dbmOEtOH}$ (1 mmol) ve 100 mg IBEG (50 mmol) monomerinden konuldu. Reaksiyon 3 saat süreyle argon gazı altında $150\text{ }^\circ\text{C}$ 'de gerçekleştirildi (Şekil 2.13). Elde edilen $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PIBEG}$ homopolimerini saflaştırmak için polimerizasyon tüpü içerisine metanol (0,2 mL) eklendi ve homopolimer $70\text{ }^\circ\text{C}$ 'de çözündü. Çözünmüş polimer, $-24\text{ }^\circ\text{C}$ 'de bir süre bekletilerek çöktürüldü. Sarımsı-beyaz renkli polimer üzerindeki çözücü dekantasyonla ayrılarak homopolimer vakum altında kurutuldu ve köpük şeklinde bir malzeme elde edildi.

ATR-FTIR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2961, 2926, 2878 (CH), 1753 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,89-0,97 (d, 3H, CH_3); 0,97-1,01 (d, 3H, CH_3); 1,02-1,11 (t, 3H, CH_3); 1,64-2,12 (m, 5H, CH_2 , CH_2 , CH); 5-5,26 (m, 2H, CH, CH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9,18; 21,44; 22,98; 24,4; 24,54; 39,39; 71,34; 73,54; (169,07-169,14-169,21); (169,69-169,77-169,84).

2.4.3.3. BF₂dbmOEt-PILMG homopolimer sentezi



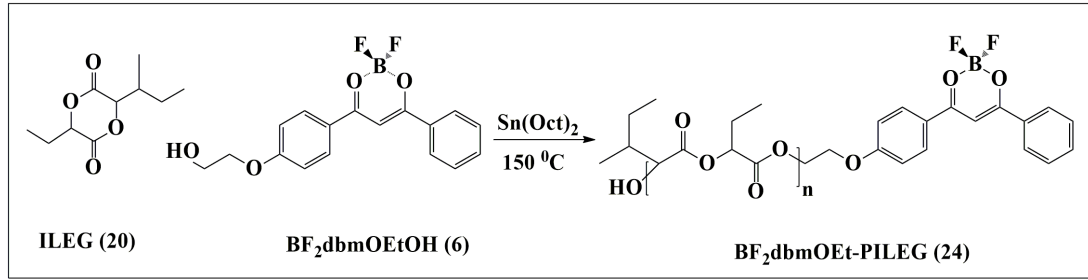
Şekil 2.14. BF₂dbmOEt-PILMG homopolimer sentezi

Polimerizasyon tüpünün içerisine sırasıyla 4,58 mg Sn(Oct)₂ (1 mmol), 3,57 mg BF₂dbmOEtOH (1 mmol) ve 100 mg ILMG (50 mmol) monomerinden konuldu. Reaksiyon 3 saat süreyle argon gazı altında 150 °C’de gerçekleştirildi (Şekil 2.14). Elde edilen BF₂dbmOEt-PILMG homopolimerini saflaştırmak için polimerizasyon tüpü içerisine diklorometan (0,4 mL) eklendi. Çözünmüş polimer santrifüj tüpüne alınarak üzerine soğuk metanol (4 mL) ilavesiyle çöktürüldü ve bir süre -24 °C’de bekletildi. Sarı renkli çökmüş polimer 10 dakika boyunca 10000 rpm ve 4 °C’de santrifüj edilerek süzüntüsünden ayrıldı. Çökelek tekrar diklorometan (2 mL) ile çözülerek, başka bir polimerizasyon tüpüne alındı ve içerisindeki çözücü vakum altında uçuruldu. Sarı renkli ve köpük şeklinde bir malzeme elde edildi.

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2972, 2943, 2880 (CH), 1751 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0,89-0,99 (t, 3H, CH₃); 1-1,09 (d, 3H, CH₃); 1,29-1,45 (m, 1H, CH); 1,51-1,68 (m, 1H, CH; d, 3H, CH₃); 2-2,15 (m, 1H, CH); 4,98-5,08 (dist. d, 1H, CH); 5,12-5,29 (dist. q, 1H, CH). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 11,53; (14,99-15,05); (16,66-16,86); (24,15-24,28); (36,56-36,69); (68,91-69); (76,49-77,22); (168,34-168,45); (169,54-169,79).

2.4.3.4. BF₂dbmOEt-PILEG homopolimer sentezi



Şekil 2.15. BF₂dbmOEt-PILEG homopolimer sentezi

Polimerizasyon tüpünün içerisine sırasıyla 4,26 mg Sn(Oct)₂ (1 mmol), 3,32 mg BF₂dbmOEtOH (1 mmol) ve 100 mg ILEG (50 mmol) monomerinden konuldu. Reaksiyon 3 saat süreyle argon gazı altında 150 °C’de gerçekleştirildi (Şekil 2.15). Elde edilen BF₂dbmOEt-PILEG homopolimerini saflaştırmak için polimerizasyon tüpü içerisine diklorometan (0,35 mL) eklendi. Çözünmüş polimer santrifüj tüpüne alınarak üzerine soğuk metanol (3,5 mL) ilavesiyle çöktürüldü ve bir süre -24 °C’de bekletildi. Sarı renkli çökmüş polimer 10 dakika boyunca 10000 rpm ve 4 °C’de santrifüj edilerek süzüntüsünden ayrıldı. Çökelek tekrar diklorometan (2 mL) ile çözülerek, başka bir polimerizasyon tüpüne alındı ve içerisindeki çözücü vakum altında uçuruldu. Sarı renkli ve köpük şeklinde bir malzeme elde edildi.

ATR-FTIR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2971, 2936, 2880 (CH), 1753 (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0,9-0,99 (t, 3H, CH₃); 0,99-1,12 (m, 6H, CH₃, CH₃); 1,25-1,45 (m, 1H, CH); 1,55-1,7 (m, 1H, CH); 1,84-2,16 (m, 3H, CH₂, CH); 4,98-5,22 (m, 2H, CH, CH). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ : 9,16; 11,53; (14,95-15,01); 24,22; 24,51; (36,67-36,73); 73,55; (76,43-76,57-77,23); (168,52-168,64-168,68-168,75); (169,04-169,08-169,14-169,22).

2.4.4. Bor bazlı asimetrik poli(süstitüye glikolid) homopolimerlerinin optik incelemeleri

2.4.4.1. BF₂dbmOEt-PLA için UV/Vis çalışmaları

2 mg BF₂dbmOEt-PLA homopolimeri üzerine diklorometan (14,2 mL) eklendi ve konsantrasyonu 2×10^{-5} M olan bir stok çözelti hazırlandı. Bu çözeltiden farklı konsantrasyonlarda ($1,67 \times 10^{-5}$, $1,39 \times 10^{-5}$, $1,16 \times 10^{-5}$, $9,67 \times 10^{-6}$, $8,06 \times 10^{-6}$, $6,72 \times 10^{-6}$

ve $5,6 \times 10^{-6}$ M) seyreltmeler yapılarak UV/Vis spektrofotometresinde absorbans değerleri ölçüldü. Sonuç olarak, 382 ve 397 nm’de iki boyunlu bir pik elde edildi. Ayrıca BF₂dbmOEt-PLA (25) homopolimeri, referans malzeme olarak sentezlendi.

2.4.4.2. BF₂dbmOEt-PIBMG için UV/Vis çalışmaları

2 mg BF₂dbmOEt-PIBMG homopolimeri üzerine diklorometan (10,2 mL) eklendi ve konsantrasyonu 2×10^{-5} M olan bir stok çözelti hazırlandı. Bu çözeltiden farklı konsantrasyonlarda ($1,67 \times 10^{-5}$, $1,39 \times 10^{-5}$, $1,16 \times 10^{-5}$, $9,67 \times 10^{-6}$, $8,06 \times 10^{-6}$, $6,72 \times 10^{-6}$ ve $5,6 \times 10^{-6}$ M) seyreltmeler yapılarak UV/Vis spektrofotometresinde absorbans değerleri ölçüldü. Sonuç olarak, 383 ve 397 nm’de iki boyunlu bir pik elde edildi.

2.4.4.3. BF₂dbmOEt-PIBEG için UV/Vis çalışmaları

2 mg BF₂dbmOEt-PIBEG homopolimeri üzerine diklorometan (9,9 mL) eklendi ve konsantrasyonu 2×10^{-5} M olan bir stok çözelti hazırlandı. Bu çözeltiden farklı konsantrasyonlarda ($1,67 \times 10^{-5}$, $1,39 \times 10^{-5}$, $1,16 \times 10^{-5}$, $9,67 \times 10^{-6}$, $8,06 \times 10^{-6}$, $6,72 \times 10^{-6}$ ve $5,6 \times 10^{-6}$ M) seyreltmeler yapılarak UV/Vis spektrofotometresinde absorbans değerleri ölçüldü. Sonuç olarak, 354 nm’de tek bir yayvan pik elde edildi.

2.4.4.4. BF₂dbmOEt-PILMG için UV/Vis çalışmaları

2 mg BF₂dbmOEt-PILMG homopolimeri üzerine diklorometan (10,6 mL) eklendi ve konsantrasyonu 2×10^{-5} M olan bir stok çözelti hazırlandı. Bu çözeltiden farklı konsantrasyonlarda ($1,67 \times 10^{-5}$, $1,39 \times 10^{-5}$, $1,16 \times 10^{-5}$, $9,67 \times 10^{-6}$, $8,06 \times 10^{-6}$, $6,72 \times 10^{-6}$ ve $5,6 \times 10^{-6}$ M) seyreltmeler yapılarak UV/Vis spektrofotometresinde absorbans değerleri ölçüldü. Sonuç olarak, 384 ve 397 nm’de iki boyunlu bir pik elde edildi.

2.4.4.5. BF₂dbmOEt-PILEG için UV/Vis çalışmaları

2 mg BF₂dbmOEt-PILEG homopolimeri üzerine diklorometan (9,8 mL) eklendi ve konsantrasyonu 2×10^{-5} M olan bir stok çözelti hazırlandı. Bu çözeltiden farklı konsantrasyonlarda ($1,67 \times 10^{-5}$, $1,39 \times 10^{-5}$, $1,16 \times 10^{-5}$, $9,67 \times 10^{-6}$, $8,06 \times 10^{-6}$, $6,72 \times 10^{-6}$ ve $5,6 \times 10^{-6}$ M) seyreltmeler yapılarak UV/Vis spektrofotometresinde absorbans değerleri ölçüldü. Sonuç olarak, 383 ve 397 nm’de iki boyunlu bir pik elde edildi.

2.4.4.6. BF₂dbmOEtOH için floresans çalışmaları

BF₂dbmOEtOH, diklorometan içerisinde çözülerek ve konsantrasyonu $0,5 \times 10^{-5}$ M olan bir çözelti hazırlandı. Bu çözelti, 380 ve 390 nm’de farklı uyarım kaynakları tarafından uyarılarak emisyon yaptığı maksimum dalga boyu değeri, floresans şiddeti ve floresans ömrü ölçüldü. Sonuç olarak, bor bazlı başlatıcının emisyon yaptığı maksimum dalga boyu değeri 430 nm, floresans ömrü 2,04 ns ve floresans şiddeti ise 27312664 olarak elde edildi.

2.4.4.7. BF₂dbmOEt-PLA için floresans çalışmaları

BF₂dbmOEt-PLA, diklorometan içerisinde çözülerek ve konsantrasyonu $0,5 \times 10^{-5}$ M olan bir çözelti hazırlandı. Bu çözelti, 380 ve 390 nm’de farklı uyarım kaynakları tarafından uyarılarak emisyon yaptığı maksimum dalga boyu değeri, floresans şiddeti ve floresans ömrü ölçüldü. Sonuç olarak, BF₂dbmOEt-PLA için emisyon yaptığı maksimum dalga boyu değeri 426 nm, floresans ömrü 1,91 ns ve floresans şiddeti ise 23862513 olarak elde edildi.

2.4.4.8. BF₂dbmOEt-PIBMG için floresans çalışmaları

BF₂dbmOEt-PIBMG, diklorometan içerisinde çözülerek ve konsantrasyonu $0,5 \times 10^{-5}$ M olan bir çözelti hazırlandı. Bu çözelti, 380 ve 390 nm’de farklı uyarım kaynakları tarafından uyarılarak emisyon yaptığı maksimum dalga boyu değeri, floresans şiddeti ve floresans ömrü ölçüldü. Sonuç olarak, BF₂dbmOEt-PIBMG için emisyon yaptığı maksimum dalga boyu değeri 426 nm, floresans ömrü 1,89 ns ve floresans şiddeti ise 2394309 olarak elde edildi.

2.4.4.9. BF₂dbmOEt-PIBEG için floresans çalışmaları

BF₂dbmOEt-PIBEG, diklorometan içerisinde çözülerek ve konsantrasyonu $0,5 \times 10^{-5}$ M olan bir çözelti hazırlandı. Bu çözelti, 350 ve 390 nm’de farklı uyarım kaynakları tarafından uyarılarak emisyon yaptığı maksimum dalga boyu değeri, floresans şiddeti ve floresans ömrü ölçüldü. Sonuç olarak, BF₂dbmOEt-PIBEG için emisyon yaptığı maksimum dalga boyu değeri 431 nm, floresans ömrü 1,88 ns ve floresans şiddeti ise 1560000 olarak elde edildi.

2.4.4.10.BF₂dbmOEt-PILMG için floresans çalışmaları

BF₂dbmOEt-PILMG, diklorometan içerisinde çözülerek ve konsantrasyonu $0,5 \times 10^{-5}$ M olan bir çözelti hazırlandı. Bu çözelti, 380 ve 390 nm’de farklı uyarım kaynakları tarafından uyarılarak emisyon yaptığı maksimum dalga boyu değeri, floresans şiddeti ve floresans ömrü ölçüldü. Sonuç olarak, BF₂dbmOEt-PILMG için emisyon yaptığı maksimum dalga boyu değeri 424 nm, floresans ömrü 1,96 ns ve floresans şiddeti ise 21357961 olarak elde edildi.

2.4.4.11.BF₂dbmOEt-PILEG için floresans çalışmaları

BF₂dbmOEt-PILEG, diklorometan içerisinde çözülerek ve konsantrasyonu $0,5 \times 10^{-5}$ M olan bir çözelti hazırlandı. Bu çözelti, 380 ve 390 nm’de farklı uyarım kaynakları tarafından uyarılarak emisyon yaptığı maksimum dalga boyu değeri, floresans şiddeti ve floresans ömrü ölçüldü. Sonuç olarak, BF₂dbmOEt-PILEG için emisyon yaptığı maksimum dalga boyu değeri 424 nm, floresans ömrü 1,87 ns ve floresans şiddeti ise 29569887 olarak elde edildi.

2.4.5.Bor bazlı asimetrik poli(sübstitüye glikolid) homopolimerlerinin ilaç yüklü nanopartikül formülasyonları

Bor bazlı asimetrik yapıdaki homopolimerlerin nanopartikül formülasyonları nanoçöktürme yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Bu yöntemle göre belirli konsantrasyondaki PVA (40 mL), 50 mL’lik bir beher içerisine konularak manyetik bir karıştırıcı yardımıyla orta seviye dönüş hızında (750 rpm) karıştırıldı. Ardından ependorf içerisinde bulunan 4 mg ilaç ve 20 mg polimer üzerine asetonitril (1,3 mL) eklendi ve vortekslenerek çözünmesi sağlandıktan sonra karışmakta olan sürfaktanın içerisine 1,5-3 dakika arasında pastör pipet yardımıyla eklendi. Ekleme işlemi tamamlandıktan sonra çeker ocak içerisinde 3 saat boyunca karıştırıldı. Bununla birlikte, kapsüllenmemiş ilacın uzaklaştırılması ve elde edilen nanopartiküllerin toplanması amacıyla 3 saatin sonunda yıkama işlemi gerçekleştirildi. Öncelikle 50 mL’lik beher içerisindeki solüsyon, santrifüj tüpüne alınarak 20 dakika boyunca 15000 rpm, 4 °C’de santrifüj edildi. Çöken nanopartikül üzerindeki sıvı kısım dekantasyon yardımıyla ayrıldı ve nanopartikülün homojen bir şekilde dağılması amacıyla santrifüj tüpü vortekslendi. Ardından nanopartikül üzerine 35 mL sürfaktan

(%0,3 PVA) eklendi ve yine aynı işlemler tekrar edildi. Homojen bir şekilde dağıtılmış nanopartikül darası alınmış bir ependorf içerisine alınarak 1 gece -24 °C’de donduruldu. Sonrasında 1 gün boyunca da liyofilizatörde bekletilerek -80 °C’de kurutuldu. Kurutma işlemi tamamlandıktan sonra dolu ependorfun tartımı alınarak elde edilen toplam nanopartikül miktarı belirlendi. HPLC analizi ile de nanopartikül içerisine yüklenen ilaç miktarı hesaplandı. Ayrıca, her bir polimerden elde edilen nanopartiküllerden tekrarlanabilir sonuçları sağlamak amacıyla 3 tekrar gerçekleştirildi.

Nanoçöktürme yöntemi kullanılarak bor bazlı asimetrik yapıdaki homopolimerlerden elde edilen ilaç yüklü nanopartiküllere ait deneysel koşullar Tablo 2.1’de verilmektedir.

Tablo 2.1. Bor bazlı asimetrik yapıdaki homopolimerlerden elde edilen ilaç yüklü nanopartiküllere ait deneysel koşullar

No	Polimer (20 mg)	Paklitaksel (mg)	Sürfaktan (40 mL)	Çözücü (1,3 mL)
26	BF ₂ dbmOEt-PIBMG	4 mg	%0,75 PVA	Asetonitril
27	BF ₂ dbmOEt-PIBMG	4 mg	%0,75 PVA	Asetonitril
28	BF ₂ dbmOEt-PIBMG	4 mg	%0,75 PVA	Asetonitril
29	BF ₂ dbmOEt-PIBEG	4 mg	%0,75 PVA	Asetonitril
30	BF ₂ dbmOEt-PIBEG	4 mg	%0,75 PVA	Asetonitril
31	BF ₂ dbmOEt-PIBEG	4 mg	%0,75 PVA	Asetonitril
32	BF ₂ dbmOEt-PILMG	4 mg	%0,75 PVA	Asetonitril
33	BF ₂ dbmOEt-PILMG	4 mg	%0,75 PVA	Asetonitril
34	BF ₂ dbmOEt-PILMG	4 mg	%0,75 PVA	Asetonitril
35	BF ₂ dbmOEt-PILEG	4 mg	%0,75 PVA	Asetonitril
36	BF ₂ dbmOEt-PILEG	4 mg	%0,75 PVA	Asetonitril
37	BF ₂ dbmOEt-PILEG	4 mg	%0,75 PVA	Asetonitril

2.4.6. Fosfat tampon çözeltisi (PBS) hazırlama

200 mL deiyonize su içerisinde 2 g NaCl, 0,05 g KCl, 0,36 g Na₂HPO₄, 0,06 g KH₂PO₄ homojen bir karışım olana kadar karıştırılarak çözüldü. pH 7,4’e seyreltik HCl çözeltisi ile ayarlandı ve çözeltinin son hacmi 250 mL’ye tamamlandı.

2.4.7. İlaç salım çalışmaları

Bor bazlı asimetric yapıdaki homopolimerlerden hazırlanmış nanopartiküller içerisinde yer alan paklitaksel antikanser ilacının, bu nanopartiküller içerisinde salım kinetiğinin belirlenmesi amacıyla ilaç salımı gerçekleştirildi.

Öncelikle, yıkamadan sonra elde edilen nanopartiküller üzerine PBS (5 mL) eklenerek bir süspansiyon hazırlandı. Ardından oktanol (0,5 mL) eklenerek, faz ayrımı gözlemlendi ve numuneler 37 °C’de, 200 rpm’de karıştırmakta olan inkübatörün içerisine yerleştirildi. Her 24 saatte bir numuneler inkübatör içerisinde çıkarıldı. PBS üzerindeki oktanol (0,5 mL) bir ependorf içerisinde alınarak yerine yeni oktanol (0,5 mL) eklendi ve bir sonraki alım zamanına kadar tekrar inkübatörün içerisine yerleştirildi. Ependorf içerisindeki örnek ise -24 °C’de bozulmaması için muhafaza edildi. HPLC analizi ile de nanopartiküller içerisinde salınan ilacın miktarı tayin edildi.

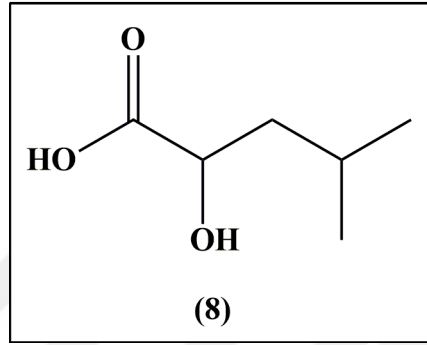
2.4.8. HPLC analizi

Nanopartiküller içerisine yüklenen veya içerisinde salınan paklitaksel antikanser ilacının miktarının belirlenmesi için C18 ters faz kolon, mobil faz asetonitril/su ve UV dedektör kullanıldı. 1,5 mg paklitaksel üzerine 1,5 mL asetonitril eklenilerek 1000 µg/mL olacak şekilde paklitakselin stok çözeltisi hazırlandı. Bu stok çözeltiden seri seyreltme yöntemi ile 31,25, 62,5, 125, 250 ve 500 µg/mL’lik çözeltiler hazırlanarak kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Kromatografik koşullar; akış hızı 1 mL/dk, mobil faz asetonitril/su (60/40), dalga boyu 227 nm, enjeksiyon hacmi 20 µL ve alıkonma süresi 8 dakika olacak şekilde ayarlandı ve elde edilen eğrinin denklemi ise $y = 36,44x + 45,13$ ($R^2 = 0,9999$) olarak bulundu. Kalibrasyon eğrisi oluşturulduktan sonra -24 °C’de muhafaza edilen paklitaksel içeren veya içermeyen örnekler 1/5 oranında asetonitril ile seyreltilerek analiz için hazırlandı.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

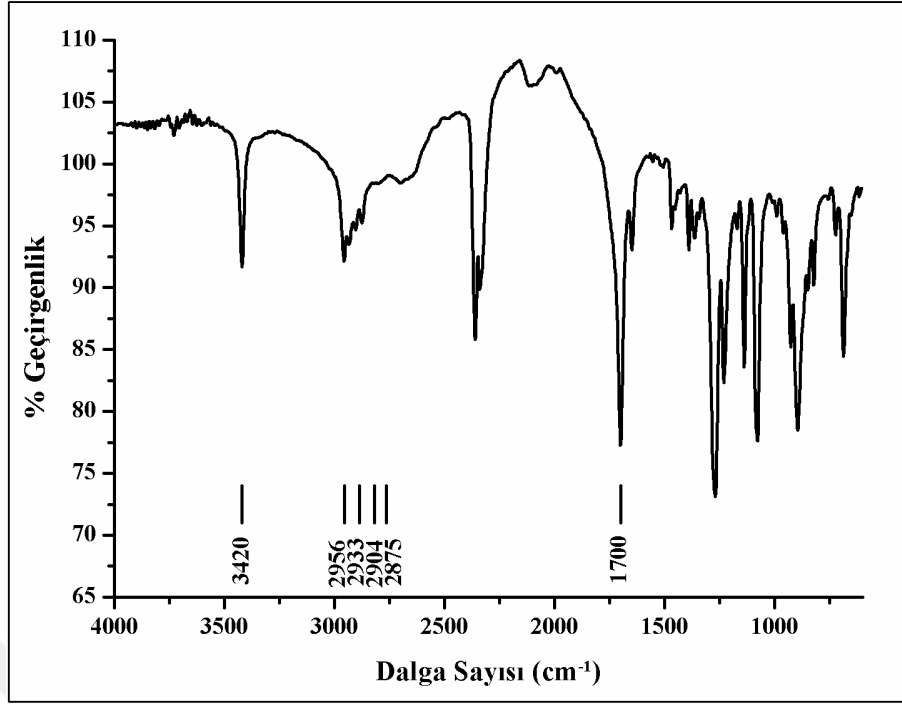
3.1. Asimetrik Sübtitüye Glikolid Monomer Sentezi ve Karakterizasyonu

3.1.1.L-2-Hidroksi-4-metilpentanoik asit



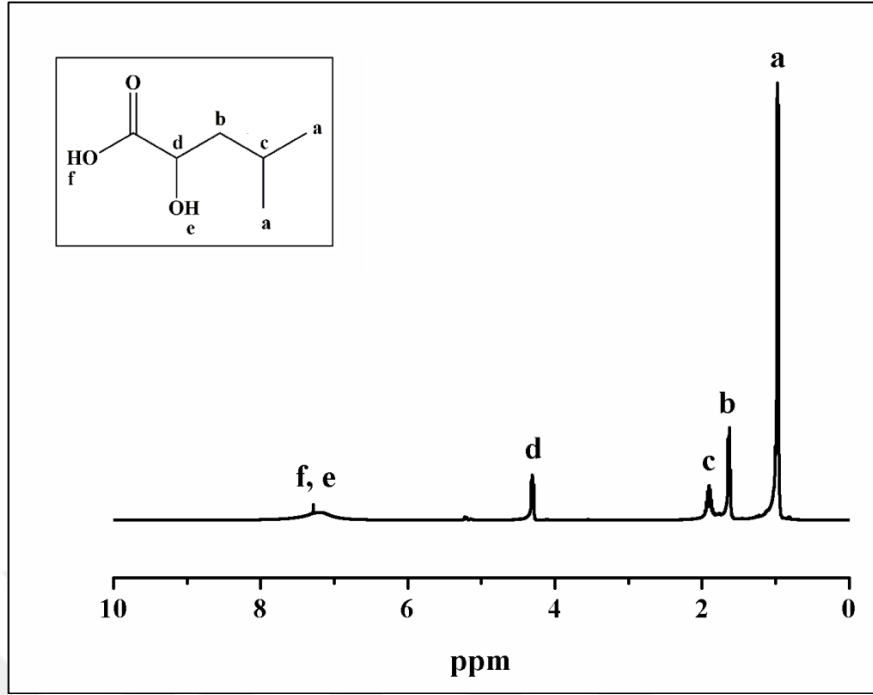
Şekil 3.1. 8 bileşiği

Başlangıç maddesi olarak 2-amino-4-metilpentanoik asit (L-lösin) amino asiti kullanılarak sülfürik asit (H_2SO_4) ve sodyum nitrit (NaNO_2) varlığında 2-hidroksi-4-metilpentanoik asit sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.1). ATR-FTIR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR teknikleri kullanılarak 8 bileşiği karakterize edildi. Elde edilen sonuçlar aşağıda ayrıntılı bir şekilde verilmektedir.



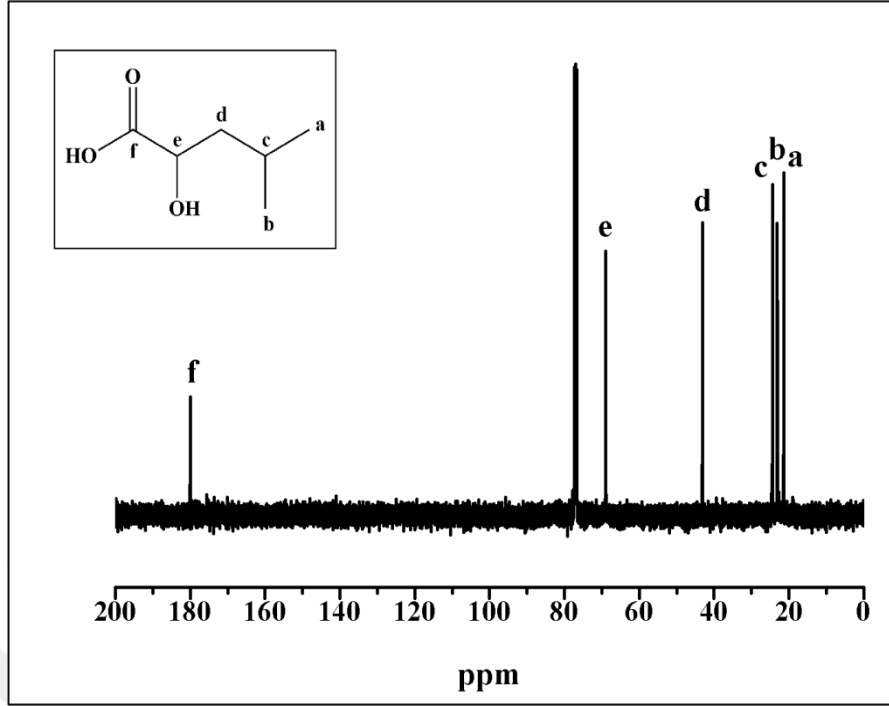
Şekil 3.2. 8 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

8 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.2) 1700 cm^{-1} 'de görülen keskin pik yapıda bulunan karboksilik asit grubunun karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilmesini gösterir. 2956 cm^{-1} , 2933 cm^{-1} , 2904 cm^{-1} ve 2875 cm^{-1} 'de gelen pikler ise yapıdaki C-H gerilmelerine aittir. 3420 cm^{-1} 'de gelen pik yapıda yer alan hidroksil ($-\text{OH}$) grubunun varlığını temsil eder ve başlangıç maddesi olan 7 numaralı bileşikte gözlenmemektedir. Bununla birlikte 7 numaralı bileşiğin ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde ise karbonil gerilmesine ait olan pik 1581 cm^{-1} 'de keskin bir şekilde gözlenirken, bu pik 8 numaralı bileşikte 1700 cm^{-1} 'e kaymıştır. Hem hidroksil ($-\text{OH}$) grubuna ait olan pikin başlangıç maddesinde gözlenmemesi hem de karbonil gerilmesine ait olan pikin kayması sentezin gerçekleştiğini göstermektedir. Elde edilen sonuçlar literatür ile karşılaştırıldığında ise uyum gösterdiği görüldü [57].



Şekil 3.3. 8 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

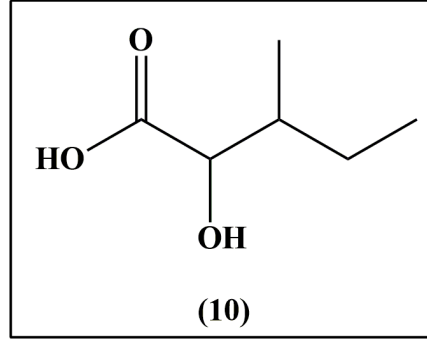
8 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (Şekil 3.3) teorik hesaplamalar ve literatürdeki bulgular [57] dikkate alınarak incelendiğinde 0,92-1,08 ppm arasında içerisinde altı proton taşıyan a kodlu CH_3 protonlarına ait ikili bir pik, 1,58-1,72 ppm arasında b kodlu CH_2 protonlarına ait üçlü bir pik, 1,82-2,02 ppm arasında c kodlu CH protonuna ait çoklu bir pik, 4,26-4,38 ppm arasında d kodlu CH protonuna ait üçlü bir pik, 6,4-8,2 ppm arasında iki proton içeren e ve f kodlu OH gruplarının protonları yayvan bir pik olarak gözlenmiştir. Ayrıca, piklerin altında kalan alanların integrasyonu alındığında proton sayısı ile doğru orantılı olduğu bulundu.



Şekil 3.4. 8 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

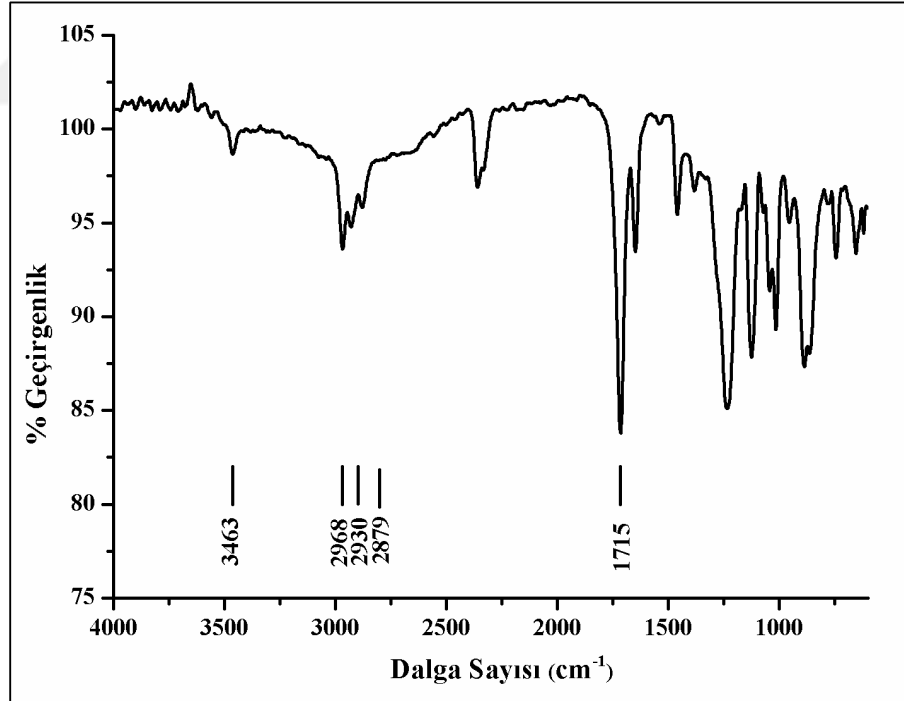
8 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 3.4) teorik hesaplamalar ve literatürdeki bulgulardan [57] faydalanılarak değerlendirildi. 21,4 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 23,15 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 24,44 ppm'de c kodlu karbona ait pik, 43,11 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 68,97 ppm'de e kodlu karbona ait pik ve 179,98 ppm'de ise f kodlu karbonil karbonuna ait bir pik gözlenmektedir. Ayrıca, elde edilen verilerin literatürde yer alan değerler ile uyumluluk gösterdiği görüldü [57].

3.1.2. L-2-Hidroksi-3-metilpentanoik asit



Şekil 3.5. 10 bileşiği

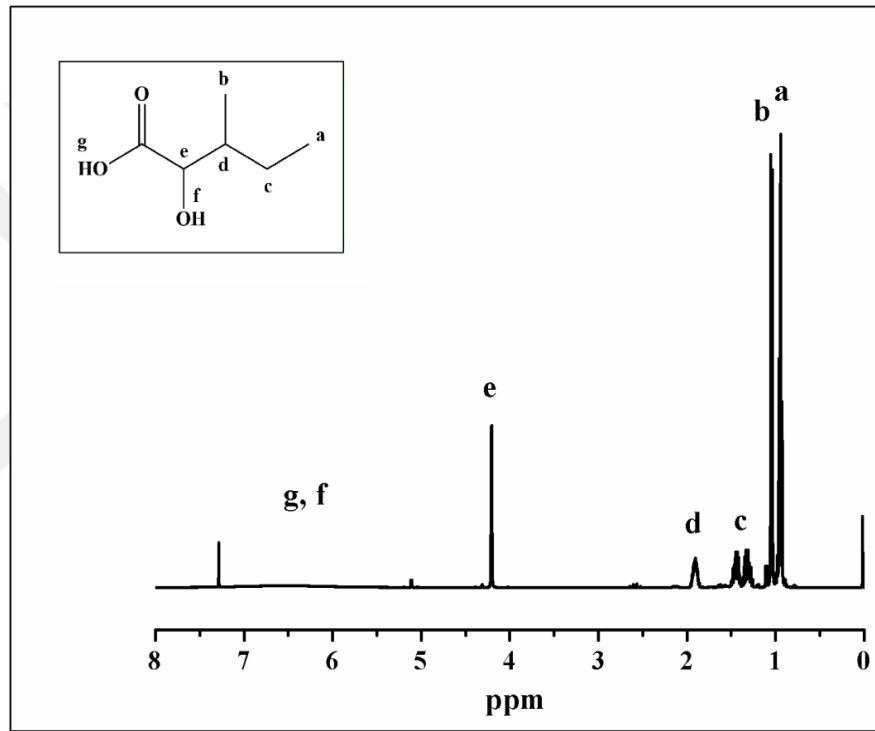
Başlangıç maddesi olarak 2-amino-3-metilpentanoik asit (L-izolösin) amino asiti kullanılarak sülfürik asit (H_2SO_4) ve sodyum nitrit ($NaNO_2$) varlığında 2-hidroksi-3-metilpentanoik asit sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.5). ATR-FTIR, 1H -NMR ve ^{13}C -NMR teknikleri kullanılarak 10 bileşiği karakterize edildi. Elde edilen sonuçlar aşağıda ayrıntılı bir şekilde verilmektedir.



Şekil 3.6. 10 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

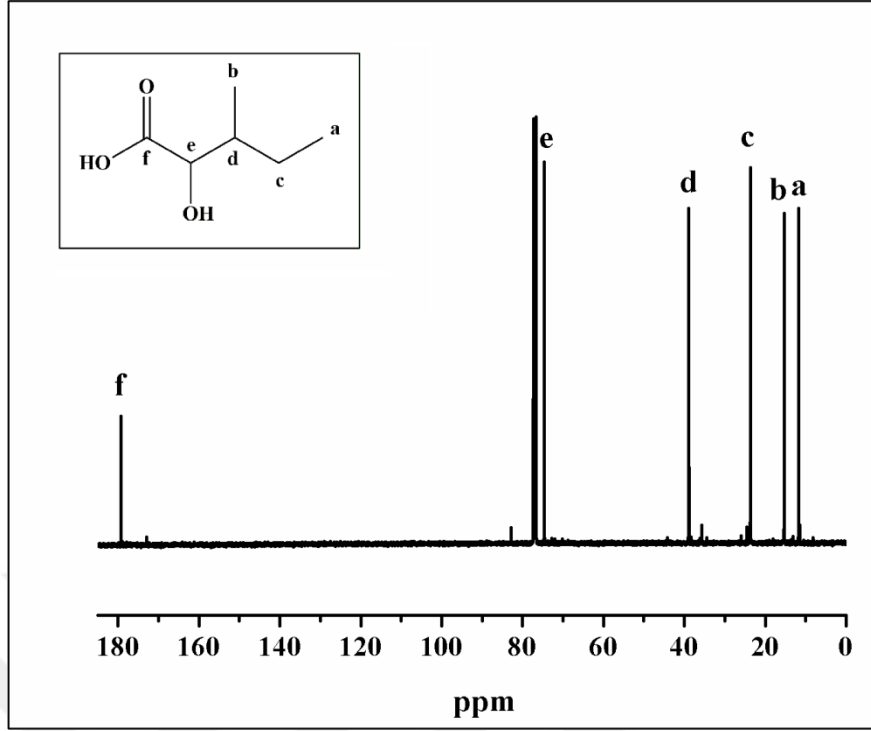
10 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.6) 1715 cm^{-1} 'de görülen keskin pik yapıda bulunan karboksilik asit grubunun karbonil ($C=O$) gerilmesini gösterir. 2968 cm^{-1} , 2930 cm^{-1} ve 2879 cm^{-1} 'de gelen pikler ise yapıdaki C-H

gerilmelerine aittir. 3463 cm^{-1} 'de gelen pik yapıda yer alan hidroksil (-OH) grubunun varlığını temsil eder ve başlangıç maddesi olan 9 numaralı bileşikte gözlenmemektedir. Bununla birlikte 9 numaralı bileşiğin ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde ise karbonil gerilmesine ait olan pik 1578 cm^{-1} 'de keskin bir şekilde gözlenirken, bu pik 10 numaralı bileşikte 1715 cm^{-1} 'e kaymıştır. Hem hidroksil (-OH) grubuna ait olan pikin başlangıç maddesinde gözlenmemesi hem de karbonil gerilmesine ait olan pikin kayması sentezin gerçekleştiğini göstermektedir. Elde edilen sonuçlar literatür ile karşılaştırıldığında ise uyum gösterdiği görüldü [57].



Şekil 3.7. 10 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

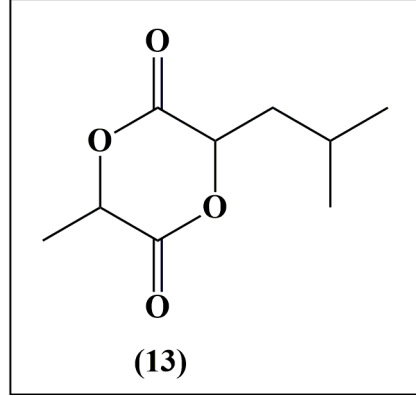
10 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (Şekil 3.7) teorik hesaplamalar ve literatürdeki bulgular [57] dikkate alınarak incelendiğinde 0,91-0,98 ppm arasında a kodlu CH_3 protonlarına ait üçlü bir pik, 1,01-1,07 ppm arasında b kodlu CH_3 protonlarına ait ikili bir pik, 1,22-1,39 ppm ve 1,39-1,51 ppm arasında içerisinde birer proton taşıyan c kodlu CH_2 protonlarına ait çoklu pik, 1,85-1,97 ppm arasında d kodlu CH protonuna ait çoklu bir pik, 4,18-4,23 ppm arasında e kodlu CH protonuna ait ikili bir pik, 5,2-8 ppm arasında iki proton içeren f ve g kodlu OH gruplarının protonları yayvan bir pik olarak gözlenmiştir. Ayrıca, piklerin altında kalan alanların integrasyonu alındığında proton sayısı ile doğru orantılı olduğu bulundu.



Şekil 3.8. 10 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

10 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 3.8) teorik hesaplamalar ve literatürdeki bulgulardan [57] faydalanılarak değerlendirildi. 11,71 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 15,32 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 23,66 ppm'de c kodlu karbona ait pik, 38,87 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 74,65 ppm'de e kodlu karbona ait pik ve 179,31 ppm'de ise f kodlu karbonil karbonuna ait bir pik gözlenmektedir. Ayrıca, elde edilen verilerin literatürde yer alan değerler ile uyumluluk gösterdiği görüldü [57].

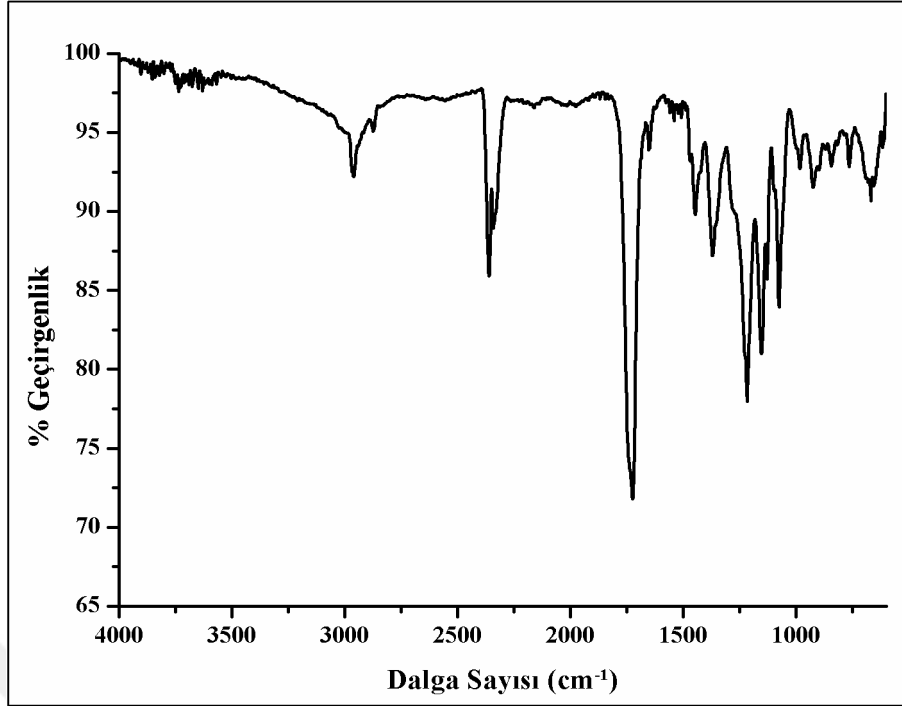
3.1.3.3-İzobütil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (izobütil metil glikolid) (IBMG)



Şekil 3.9. 13 bileşiği

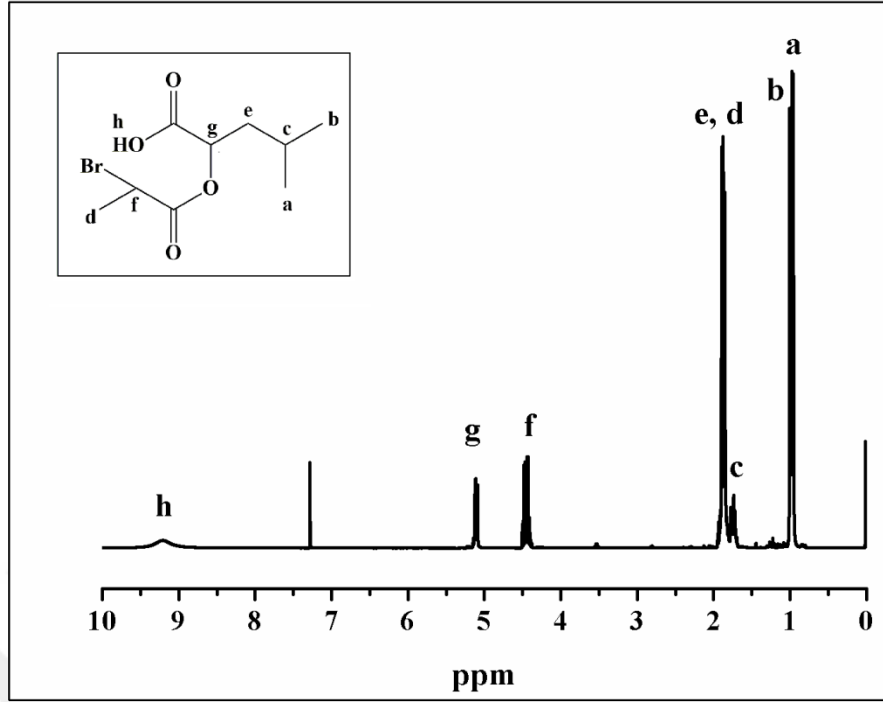
Asimetrik 3-izobütil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (Şekil 3.9) sentezi iki aşamada gerçekleştirildi.

Çalışmanın ilk aşamasında literatürdeki yöntem kullanılarak dietil eter içerisinde ve trietilamin varlığında 2-bromopropiyonil bromür, L-2-hidroksi-4-metilpentanoik asitle reaksiyona girerek 2-((2-bromopropanoil)oksi)-4-metilpentanoik asit (12) sentezi gerçekleştirildi [58]. ATR-FTIR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR teknikleri kullanılarak 12 bileşiğinin karakterizasyonu yapıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıda ayrıntılı bir şekilde verilmektedir.



Şekil 3.10. 12 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

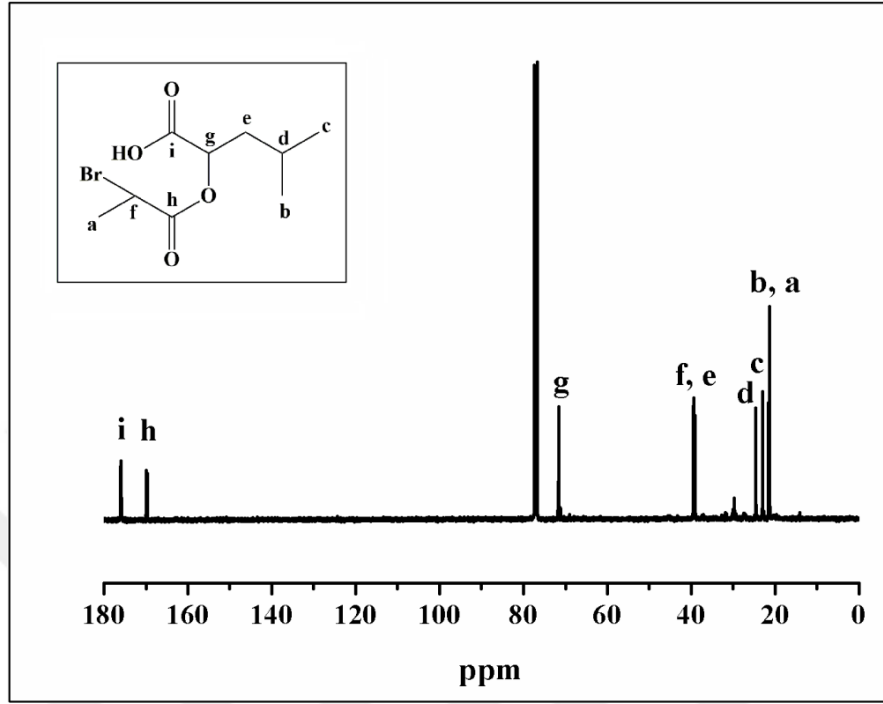
12 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.10) 1724 cm^{-1} 'de görülen keskin pik yapıda bulunan karbonil (C=O) gerilmesini gösterir. 2961 cm^{-1} , 2874 cm^{-1} 'de gelen pikler ise yapıdaki C-H gerilmelerine aittir. Bununla birlikte, başlangıç maddesi olan 8 bileşiğinde 1700 cm^{-1} 'de görülen karboksilik asit grubunun karbonil (C=O) gerilmesini temsil eden pikin 12 numaralı bileşikte ester grubunun oluşması ile 1724 cm^{-1} 'e kaymıştır. Ayrıca 8 bileşiğinde 3420 cm^{-1} 'de görülen hidroksil (-OH) grubuna ait olan pik, 12 bileşiğinde ise kaybolduğu görülmüştür dolayısıyla hem hidroksil grubuna ait olan pikin kaybolması hem de karbonil gerilmesine ait olan pikin kayması 12 bileşiğinin sentezlendiğini göstermektedir.



Şekil 3.11. 12 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

12 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (Şekil 3.11) teorik hesaplamalar dikkate alınarak yorumlandığında; 0,91-0,98 ppm arasında a kodlu CH_3 protonlarına ait ikili bir pik, 0,98-1,04 ppm arasında b kodlu CH_3 protonlarına ait ikili bir pik, 1,67-1,79 ppm arasında c kodlu CH protonuna ait çoklu bir pik, 1,8-1,96 ppm arasında d ve e kodlu CH_3 ve CH_2 protonlarına ait beş proton içeren çoklu bir pik, 4,37-4,52 ppm arasında f kodlu CH protonuna ait iç içe geçmiş iki ayrı dördü bir pik, 5,06-5,18 ppm arasında da iç içe geçmiş iki ayrı ikilinin ikilisi şeklinde gözlenen g kodlu CH protonuna ait bir pik ve 8,7-9,7 ppm arasında da h kodlu OH protonuna ait yayvan bir pik görülmektedir. Spektrumda içi içe geçmiş bir şekilde görülen f ve g kodlu CH protonlarına ait pikler yapı içerisinde diastereomer karışımının olduğunu göstermektedir. Ayrıca başlangıç maddesi olan 8 bileşiğinde 4,26-4,38 ppm arasında gelen CH protonuna ait pikin, 12 bileşiğinde 5,06-5,18 ppm arasında kimyasal kaymaya uğradığının görülmesi bu bileşikte yer alan ester grubu sebebiyledir. Yapıdaki ester grubu CH protonu çevresindeki elektron yoğunluğunu azaltarak kimyasal kaymaya sebep olmaktadır. Bununla birlikte 8 bileşiğinin yapısında bulunan iki OH protonu birlikte yayvan bir pik olarak görülürken, 12 bileşiğinin spektrumunda ise görülen yayvan pikin alanı bir proton içermektedir. Bu durum

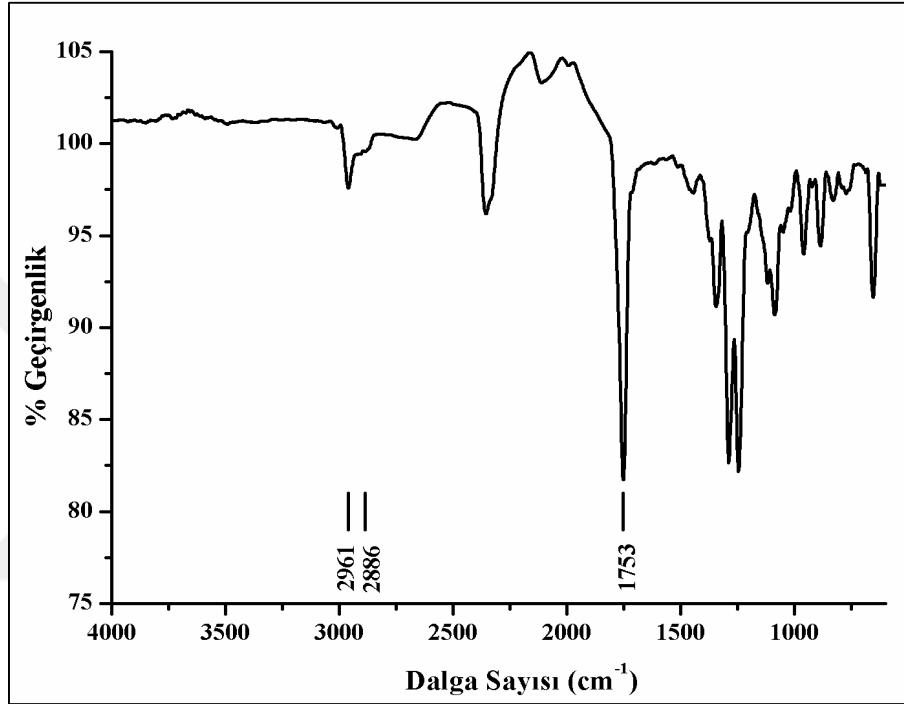
reaksiyon sonucunda halkanın bir kısmının kapandığını ve sonuç olarak 12 bileşiğinin sentezinin de gerçekleştiğini göstermektedir.



Şekil 3.12. 12 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

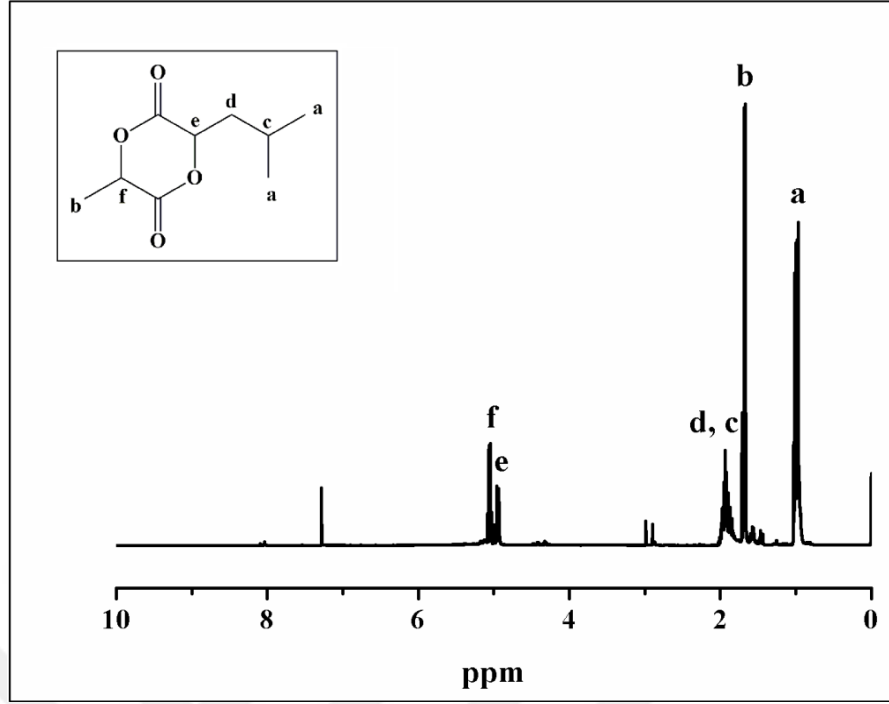
12 bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (Şekil 3.12) teorik hesaplamalardan yararlanılarak değerlendirildi. 21,31 ve 21,42 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 21,45 ve 21,67 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 22,98 ve 23 ppm'de c kodlu karbona ait pik, 24,59 ve 24,66 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 39,04 ve 39,39 ppm'de e kodlu karbona ait pik, 39,48 ve 39,53 ppm'de f kodlu karbona ait pik, 71,62 ve 71,65 ppm'de g kodlu karbona ait pik, 169,67 ve 169,98 ppm'de h kodlu karbona ait pik, 175,84, 175,97 ve 176,12 ppm'de i kodlu karbona ait pik gözlenmektedir. ¹³C-NMR spektrumundan elde edilen veriler incelendiğinde ise her karbon atomu için iki farklı değer bulunması 12 bileşiğinin rasemik bir karışım olduğunu göstermektedir. Ayrıca başlangıç maddesi olan 8 bileşiğinden farklı olarak spektrum üzerinde karbonil karbonuna ait iki ayrı değer elde edilmesi iki farklı çevreye sahip karbonil grubunun var olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte 8 bileşiğinde 68,97 ppm'de elde edilen CH karbonuna ait pikin, 12 bileşiğinde ise kimyasal kaymaya uğrayarak 71,62 ve 71,65 ppm'de elde edilmesi yapı üzerinde ester grubunun oluşmasıyla birlikte halkanın bir kısmının kapandığını göstermekte ve 12 bileşiğinin sentezinin gerçekleştiğini de doğrulamaktadır.

Çalışmanın ikinci aşamasında N,N-dimetilformamid (DMF) içerisinde ve sodyum bikarbonat (NaHCO_3) varlığında 2-((2-bromopropanoil)oksi)-4-metilpentanoik asit üzerinde halka kapanması meydana gelerek 3-izobütil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (13) monomerinin sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.9) [58]. ATR-FTIR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR teknikleri kullanılarak 13 bileşiğinin karakterizasyonu yapıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıda ayrıntılı bir şekilde verilmektedir.



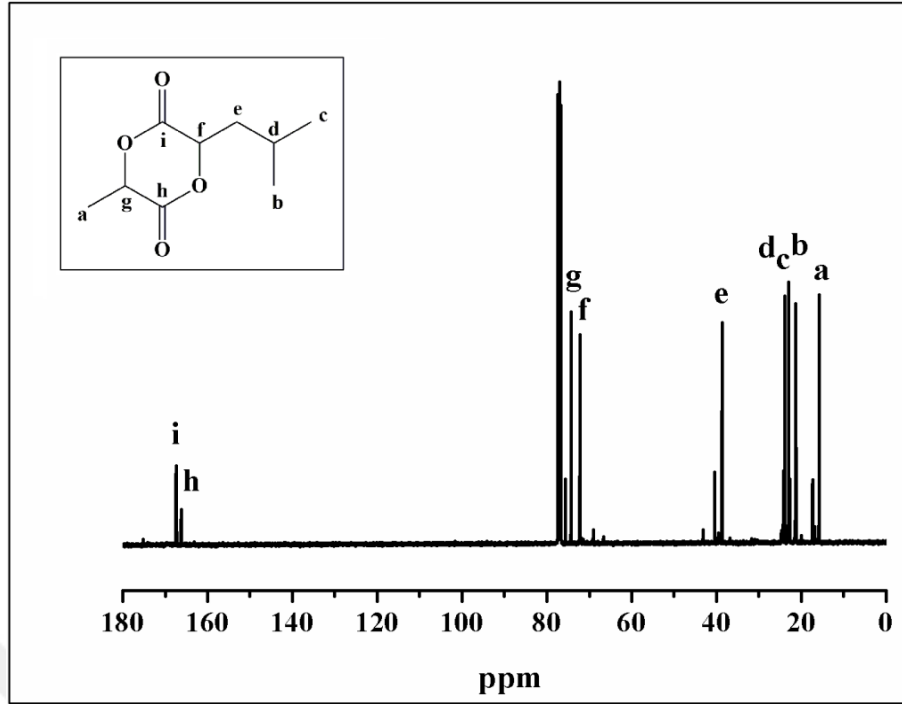
Şekil 3.13. 13 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

13 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.13) 1753 cm^{-1} 'de görülen keskin pik yapıda bulunan ester grubunun karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilmesini gösterir. 2961 cm^{-1} , 2886 cm^{-1} 'de gelen pikler ise yapıdaki C-H gerilmelerine aittir. Bununla birlikte, başlangıç maddesi olan 12 bileşiğinde 1724 cm^{-1} 'de görülen karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilmesini temsil eden pikin, 13 numaralı bileşikte yapıda halka kapanması ile meydana gelen ester grubunun varlığı sayesinde 1753 cm^{-1} 'e kayması sentezin gerçekleştiğini göstermektedir.



Şekil 3.14. 13 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

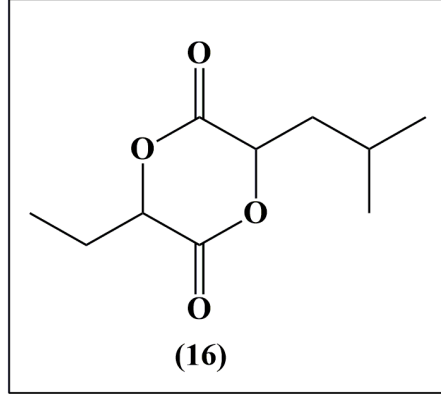
13 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (Şekil 3.14) teorik hesaplamalar dikkate alınarak yorumlandığında; 0,88-1,06 ppm arasında a kodlu CH_3 protonlarına ait altı proton içeren çoklu bir pik, 1,64-1,7 ppm arasında b kodlu CH_3 protonlarına ait ikili bir pik, 1,8-2,04 ppm arasında c ve d kodlu CH ve CH_2 protonlarına ait üç proton içeren çoklu bir pik, 4,89-4,97 ppm arasında e kodlu CH protonuna ait ikilinin ikilisi şeklinde yarılmış bir pik, 5,02-5,09 ppm arasında f kodlu CH protonuna ait dördü bir pik gözlenmektedir. Bununla birlikte başlangıç maddesi olan 12 bileşiğinde 4,37-4,52 ppm arasında gelen f kodlu CH protonuna ait pikin, 13 bileşiğinde 5,02-5,09 ppm arasında kimyasal kaymaya uğraması yapı üzerinde halkanın kapandığını göstermekle birlikte sentezin gerçekleştiğini de doğrulamaktadır.



Şekil 3.15. 13 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

13 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 3.15) teorik hesaplamalar yapılarak değerlendirildi. 15,84 ve 17,37 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 21,31 ve 21,51 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 22,7 ve 23 ppm'de c kodlu karbona ait pik, 23,86 ve 24,22 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 38,69 ve 40,45 ppm'de e kodlu karbona ait pik, 72,25 ve 72,37 ppm'de f kodlu karbona ait pik, 74,33 ve 75,61 ppm'de g kodlu karbona ait pik, 166,24 ppm'de h kodlu karbona ait pik, 167,32 ve 167,51 ppm'de i kodlu karbona ait pik gözlenmektedir. ^{13}C -NMR spektrumundan elde edilen veriler incelendiğinde ise her karbon atomu için iki farklı değerin bulunması 13 bileşiğinin rasemik bir karışım olduğunu göstermektedir. Ayrıca başlangıç maddesi olan 12 bileşiğinde 39,48-39,53, 175,84-175,97 ve 176,12 ppm'lerde sırasıyla f kodlu CH karbonuna ait pik ve karboksilik asit grubunun karbonil karbonuna ait pikler elde edilirken, 13 bileşiği üzerinde halkanın tamamen kapanıp ester grubunun oluşması sebebiyle bu değerler CH karbonu için 74,33 ve 75,61 ppm'ye ve karbonil karbonu için 167,32 ve 167,51 ppm'ye kaydığı görülerek bileşiğin sentezinin gerçekleştiğini doğrulamaktadır.

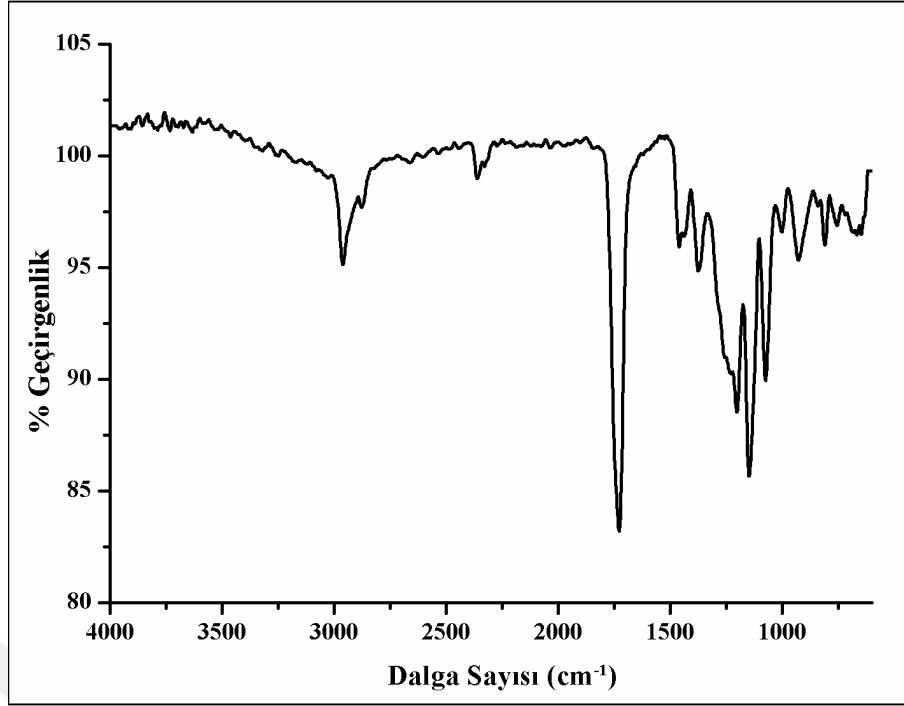
3.1.4.3-Etil-6-izobütil-1,4-diokzan-2,5-dion (izobütil etil glikolid) (IBEG)



Şekil 3.16. 16 bileşiği

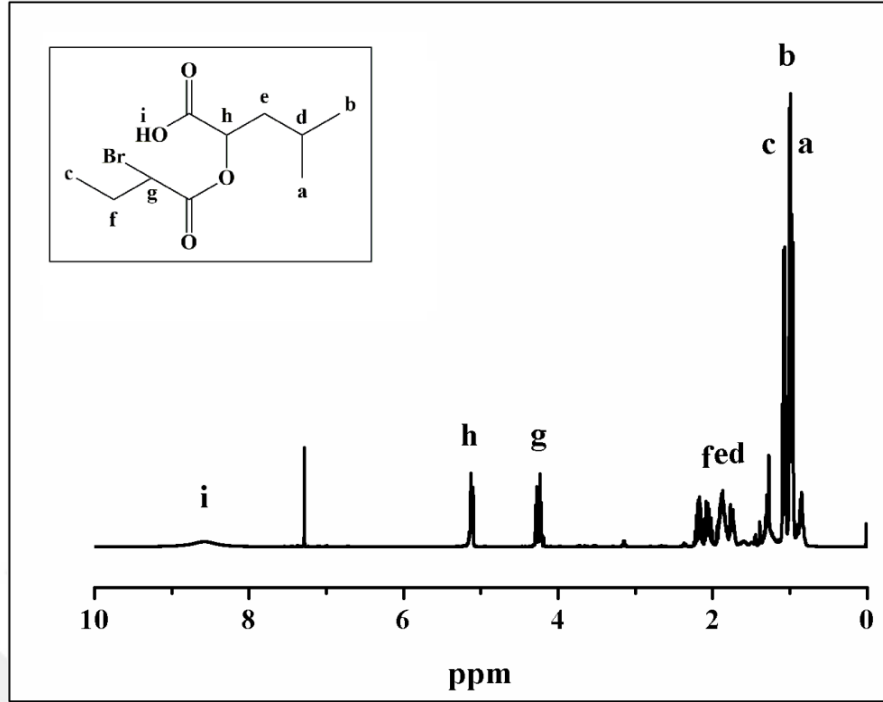
Asimetrik 3-etil-6-izobütil-1,4-diokzan-2,5-dion (Şekil 3.16) sentezi iki aşamada gerçekleştirildi.

Çalışmanın ilk aşamasında literatürdeki yöntem kullanılarak dietil eter içerisinde ve trietilamin varlığında 2-bromobütiril bromür, L-2-hidroksi-4-metilpentanoik asitle reaksiyona girerek 2-((2-bromobütanoil)oksi)-4-metilpentanoik asit (15) sentezi gerçekleştirildi [58]. ATR-FTIR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR teknikleri kullanılarak 15 bileşiğinin karakterizasyonu yapıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıda ayrıntılı bir şekilde verilmektedir.



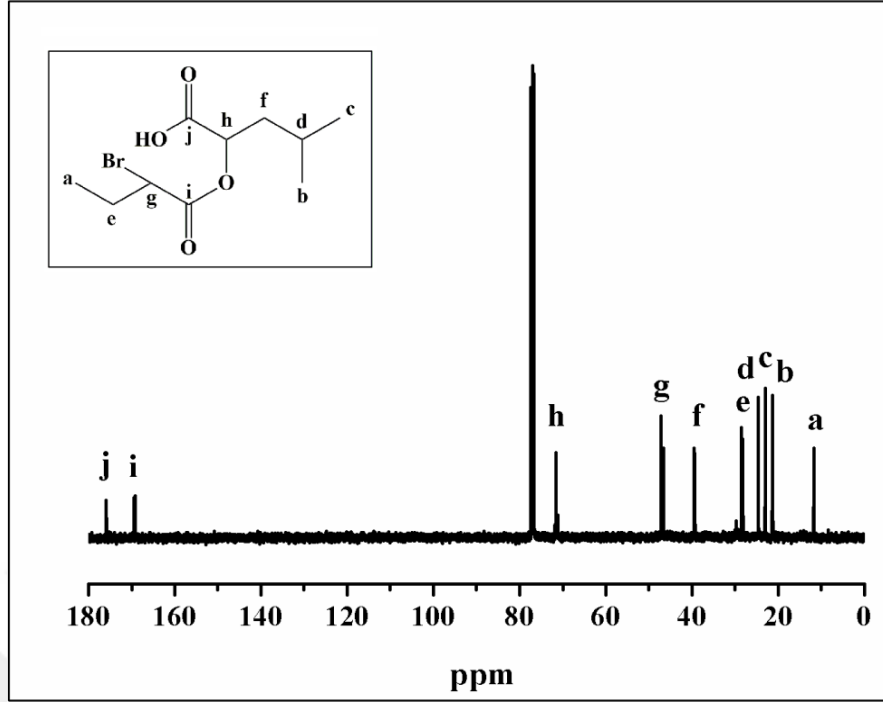
Şekil 3.17. 15 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

15 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.17) 1728 cm^{-1} 'de görülen keskin pik yapıda bulunan karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilmesini gösterir. 2962 cm^{-1} , 2878 cm^{-1} 'de gelen pikler ise yapıdaki C-H gerilmelerine aittir. Bununla birlikte, başlangıç maddesi olan 8 bileşiğinde 1700 cm^{-1} 'de görülen karboksilik asit grubunun karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilmesini temsil eden pikin 15 numaralı bileşikte ester grubunun oluşması ile 1728 cm^{-1} 'e kaymıştır. Ayrıca 8 bileşiğinde 3420 cm^{-1} 'de görülen hidroksil ($-\text{OH}$) grubuna ait olan pik, 15 bileşiğinde ise kaybolduğu görülmüştür dolayısıyla hem hidroksil grubuna ait olan pikin kaybolması hem de karbonil gerilmesine ait olan pikin kayması 15 bileşiğinin sentezlendiğini göstermektedir.



Şekil 3.18. 15 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

15 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (Şekil 3.18) teorik hesaplamalar dikkate alınarak yorumlandığında; 0,94-0,98 ppm arasında a kodlu CH_3 protonlarına ait ikili bir pik, 0,98-1,03 ppm arasında b kodlu CH_3 protonlarına ait ikili bir pik, 1,05-1,12 ppm arasında c kodlu CH_3 protonlarına ait üçlü bir pik, 1,68-1,79 ppm arasında d kodlu CH protonuna ait çoklu bir pik, 1,8-1,96 ppm arasında e kodlu CH_2 protonlarına ait çoklu bir pik, 1,98-2,24 ppm arasında f kodlu CH_2 protonlarına ait çoklu bir pik, 4,17-4,32 ppm arasında g kodlu CH protonuna ait çoklu bir pik, 5,08-5,18 ppm arasında h kodlu CH protonuna ait ikilinin ikilisi şeklinde yarılmış bir pik ve 8,5-10,3 ppm arasında i kodlu OH protonuna ait yayvan bir pik gözlenmektedir. Ayrıca başlangıç maddesi olan 8 bileşiğinde 4,26-4,38 ppm arasında gelen CH protonuna ait pikin, 15 bileşiğinde 5,08-5,18 ppm arasında kimyasal kaymaya uğradığının görülmesi bu bileşikte yer alan ester grubu sebebiyledir. Yapıdaki ester grubu CH protonu çevresindeki elektron yoğunluğunu azaltarak kimyasal kaymaya sebep olmaktadır. Bununla birlikte 8 bileşiğinin yapısında bulunan iki OH protonu birlikte yayvan bir pik olarak görülürken, 15 bileşiğinin spektrumunda ise görülen yayvan pikin alanı bir proton içermektedir. Bu durum reaksiyon sonucunda halkanın bir kısmının kapandığını ve sonuç olarak 15 bileşiğinin sentezinin de gerçekleştiğini göstermektedir.

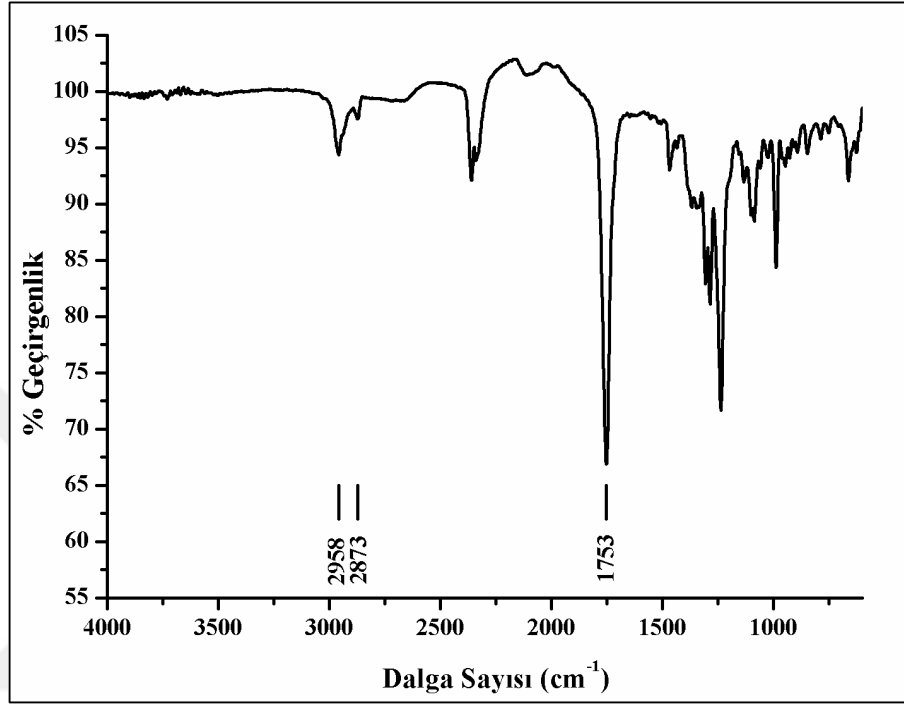


Şekil 3.19. 15 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

15 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 3.19) teorik hesaplamalardan yararlanılarak değerlendirildi. 11,74 ve 11,77 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 21,31 ve 21,45 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 22,93-23,01 ppm'de c kodlu karbona ait pik, 24,61-24,63 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 28,19-28,48 ppm'de e kodlu karbona ait pik, 39,42 ve 39,48 ppm'de f kodlu karbona ait pik, 46,61-47,16 ppm'de g kodlu karbona ait pik, 71,55 ve 71,6 ppm'de h kodlu karbona ait pik, 169,21-169,53 ppm'de i kodlu karbona ait pik ve 175,89-176 ppm'de j kodlu karbona ait pik gözlenmektedir. ^{13}C -NMR spektrumundan elde edilen veriler incelendiğinde ise her karbon atomu için iki farklı değerin bulunması 15 bileşiğinin rasemik bir karışım olduğunu göstermektedir. Ayrıca başlangıç maddesi olan 8 bileşiğinden farklı olarak spektrum üzerinde karbonil karbonuna ait iki ayrı değerin elde edilmesi iki farklı çevreye sahip karbonil grubunun var olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte 8 bileşiğinde 68,97 ppm'de elde edilen CH karbonuna ait pikin, 15 bileşiğinde ise kimyasal kaymaya uğrayarak 71,55 ve 71,6 ppm'de elde edilmesi yapı üzerinde ester grubunun oluşmasıyla birlikte halkanın bir kısmının kapandığını göstermekte ve 15 bileşiğinin sentezinin gerçekleştiğini de doğrulamaktadır.

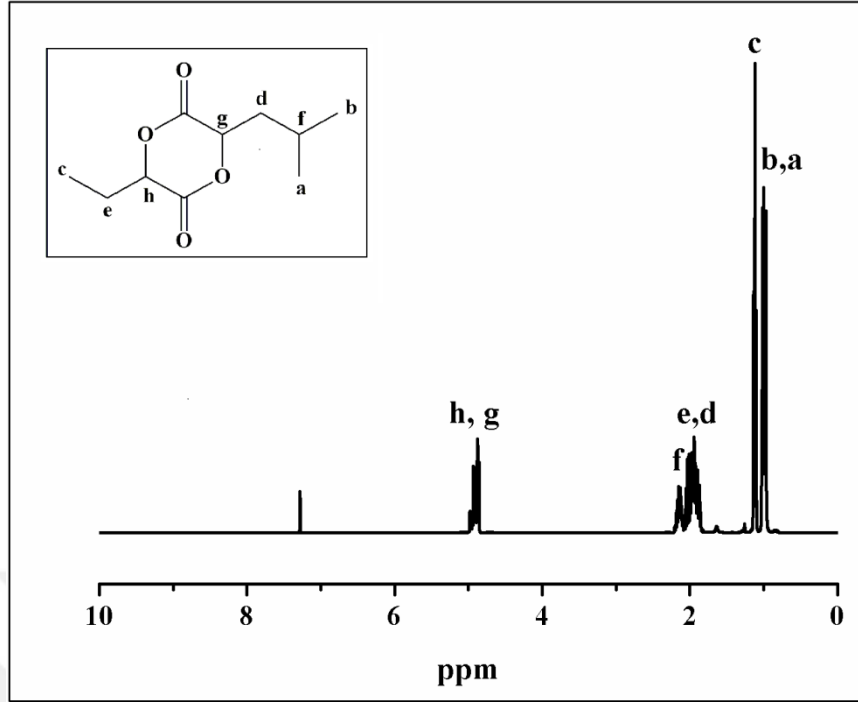
Çalışmanın ikinci aşamasında N,N-dimetilformamid (DMF) içerisinde ve sodyum bikarbonat (NaHCO_3) varlığında 2-((2-bromobütanoil)oksi)-4-metilpentanoik asit

üzerinde halka kapanması meydana gelerek 3-etil-6-izobütil-1,4-diokzan-2,5-dion (16) monomerinin sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.16) [58]. ATR-FTIR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR teknikleri kullanılarak 16 bileşiğinin karakterizasyonu yapıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıda ayrıntılı bir şekilde verilmektedir.



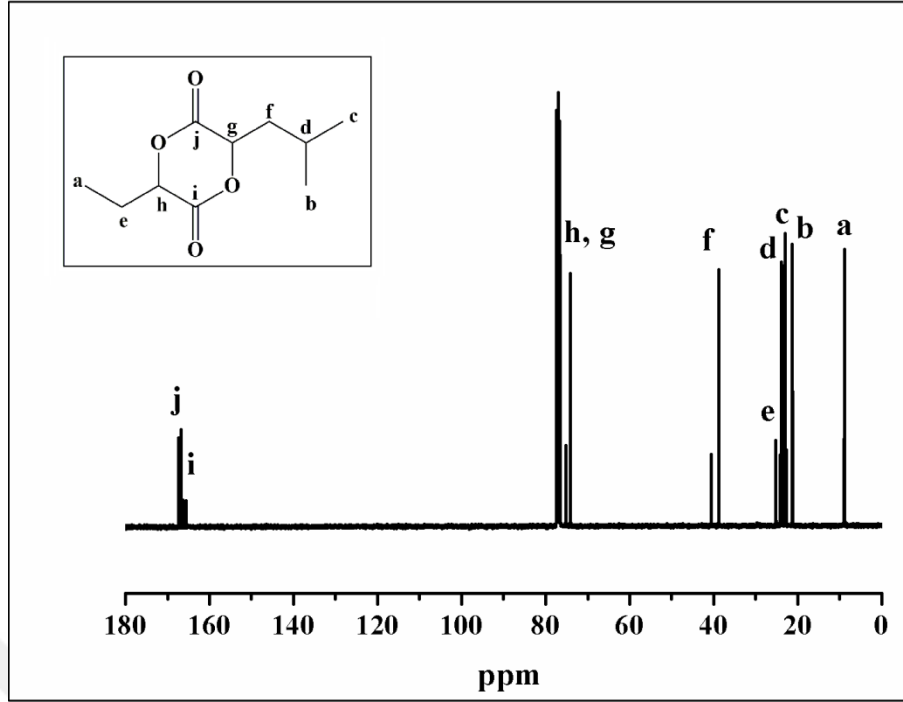
Şekil 3.20. 16 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

16 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.20) 1753 cm^{-1} 'de görülen keskin pik yapıda bulunan ester grubunun karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilmesini gösterir. 2958 cm^{-1} , 2873 cm^{-1} 'de gelen pikler ise yapıdaki C-H gerilmelerine aittir. Bununla birlikte, başlangıç maddesi olan 15 bileşiğinde 1728 cm^{-1} 'de görülen karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilmesini temsil eden pikin, 16 numaralı bileşikte yapıda halka kapanması ile meydana gelen ester grubunun varlığı sayesinde 1753 cm^{-1} 'e kayması sentezin gerçekleştiğini göstermektedir.



Şekil 3.21. 16 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

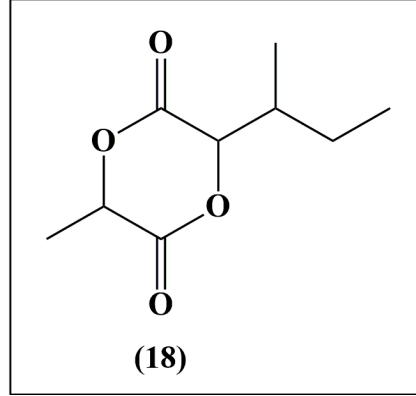
16 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (Şekil 3.21) teorik hesaplamalar dikkate alınarak yorumlandığında; 0,95-1,04 ppm arasında a ve b kodlu CH_3 protonlarına ait altı proton içeren çoklu bir pik, 1,08-1,16 ppm arasında c kodlu CH_3 protonlarına ait üçlü bir pik, 1,82-2,22 ppm arasında d, e ve f kodlu CH_2 , CH_2 , CH protonlarına ait beş proton içeren çoklu bir pik, 4,84-4,95 ppm arasında g ve h kodlu CH protonlarına ait iki proton içeren bir pik gözlenmektedir. Bununla birlikte başlangıç maddesi olan 15 bileşiğinde 4,17-4,32 ppm arasında gelen g kodlu CH protonuna ait pikin, 16 bileşiğinde 4,84-4,95 ppm arasında kimyasal kaymaya uğraması yapı üzerinde halkanın kapandığını göstermekle birlikte sentezin gerçekleştiğini de doğrulamaktadır.



Şekil 3.22. 16 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

16 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 3.22) teorik hesaplamalar yapılarak değerlendirildi. 8,84 ve 8,97 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 21,27 ve 21,3 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 22,74 ve 22,99 ppm'de c kodlu karbona ait pik, 23,56 ve 23,86 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 24,14 ve 25,18 ppm'de e kodlu karbona ait pik, 38,79 ve 40,58 ppm'de f kodlu karbona ait pik, 74,15 ve 75,23 ppm'de g kodlu karbona ait pik, 76,53 ve 77,08 ppm'de h kodlu karbona ait pik, 165,57 ve 166,29 ppm'de i kodlu karbona ait pik ve 166,75 ve 167,42 ppm'de j kodlu karbona ait pik gözlenmektedir. ^{13}C -NMR spektrumundan elde edilen veriler incelendiğinde ise her karbon atomu için iki farklı değerin bulunması 16 bileşiğinin rasemik bir karışım olduğunu göstermektedir. Ayrıca başlangıç maddesi olan 15 bileşiğinde 46,61-47,16, 175,89-176 ppm'lerde sırasıyla g kodlu CH karbonuna ait pik ve karboksilik asit grubunun karbonil karbonuna ait pikler elde edilirken, 16 bileşiği üzerinde halkanın tamamen kapanıp ester grubunun oluşması sebebiyle bu değerler CH karbonu için 76,53 ve 77,08 ppm'ye ve karbonil karbonu için 166,75 ve 167,42 ppm'ye kaydıği görölerek bileşiğin sentezinin gerçekleştiğini doğrulamaktadır.

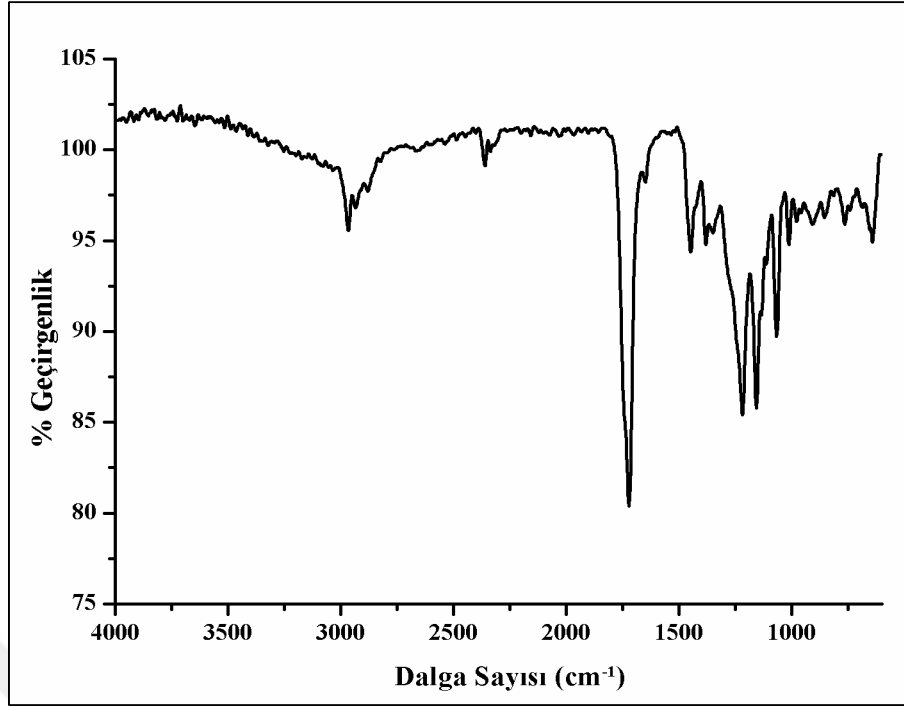
3.1.5.3-(Sek-bütil)-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (izolösün metil glikolid) (ILMG)



Şekil 3.23. 18 bileşiği

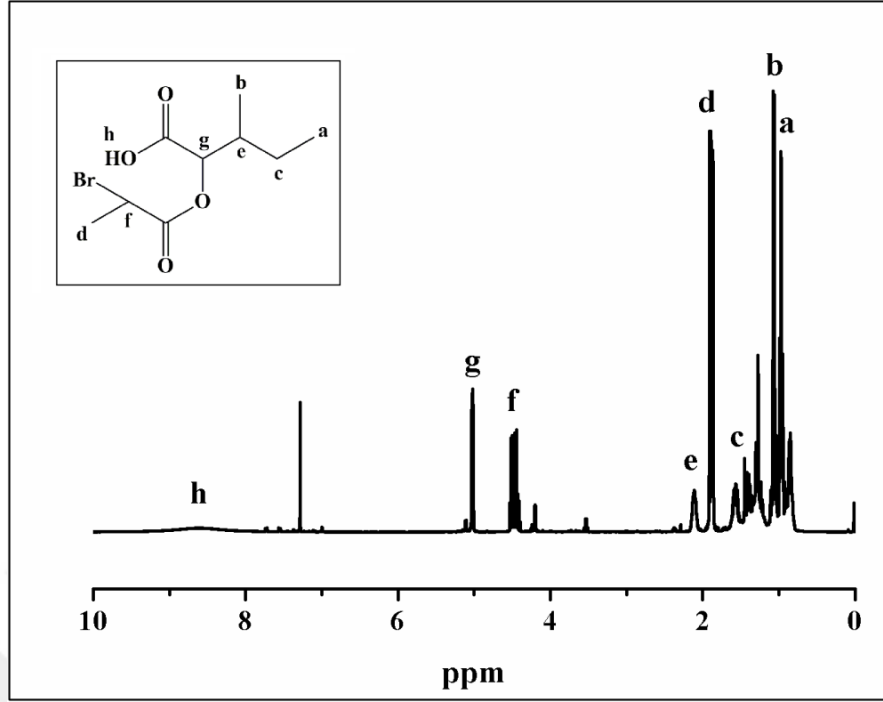
Asimetrik 3-(sek-bütil)-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (Şekil 3.23) sentezi iki aşamada gerçekleştirildi.

Çalışmanın ilk aşamasında literatürdeki yöntem kullanılarak dietil eter içerisinde ve trietilamin varlığında 2-bromopropiyonil bromür, L-2-hidroksi-3-metilpentanoik asitle reaksiyona girerek 2-((2-bromopropanoil)oksi)-3-metilpentanoik asit (17) sentezi gerçekleştirildi [58]. ATR-FTIR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR teknikleri kullanılarak 17 bileşiğinin karakterizasyonu yapıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıda ayrıntılı bir şekilde verilmektedir.



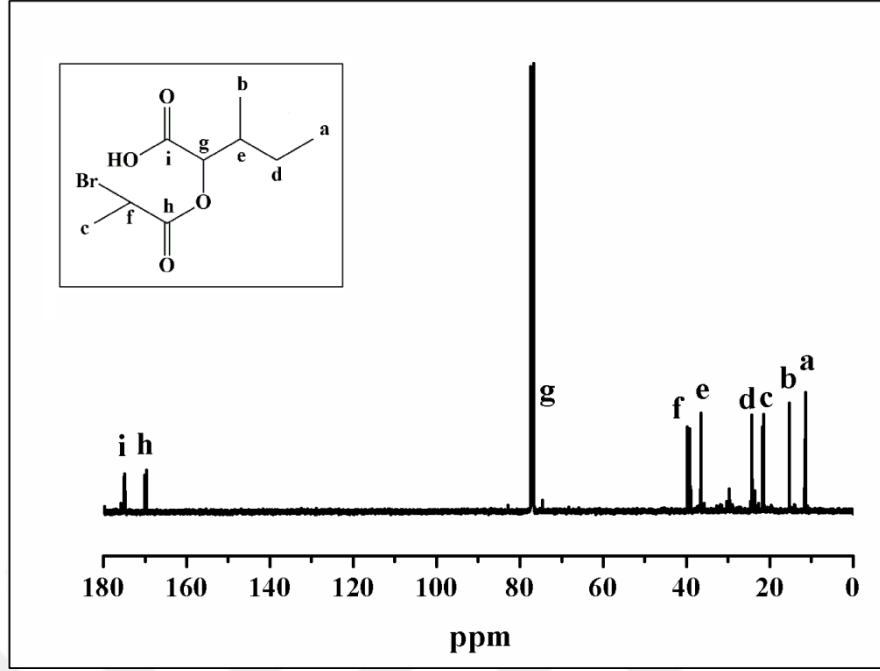
Şekil 3.24. 17 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

17 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.24) 1723 cm^{-1} 'de görülen keskin pik yapıda bulunan karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilmesini gösterir. 2969 cm^{-1} , 2934 cm^{-1} , 2882 cm^{-1} 'de gelen pikler ise yapıdaki C-H gerilmelerine aittir. Bununla birlikte, başlangıç maddesi olan 10 bileşiğinde 1715 cm^{-1} 'de görülen karboksilik asit grubunun karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilmesini temsil eden pikin 17 numaralı bileşikte ester grubunun oluşması ile 1723 cm^{-1} 'e kaymıştır. Ayrıca 10 bileşiğinde 3463 cm^{-1} 'de görülen hidroksil ($-\text{OH}$) grubuna ait olan pik, 17 bileşiğinde ise kaybolduğu görülmüştür dolayısıyla hem hidroksil grubuna ait olan pikin kaybolması hem de karbonil gerilmesine ait olan pikin kayması 17 bileşiğinin sentezlendiğini göstermektedir.



Şekil 3.25. 17 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

17 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (Şekil 3.25) teorik hesaplamalar dikkate alınarak yorumlandığında; 0,94-1,01 ppm arasında a kodlu CH_3 protonlarına ait üçlü bir pik, 1,04-1,09 ppm arasında b kodlu CH_3 protonlarına ait ikili bir pik, 1,34-1,43 ppm ve 1,5-1,64 ppm arasında c kodlu CH_2 protonlarına ait birer proton içeren çoklu yarılmış iki pik, 1,84-1,94 ppm arasında d kodlu CH_3 protonlarına ait çoklu bir pik, 2,04-2,18 ppm arasında e kodlu CH protonuna ait çoklu bir pik, 4,38-4,54 ppm arasında f kodlu CH protonuna ait çoklu bir pik, 4,99-5,06 ppm arasında g kodlu CH protonuna ait ikilinin ikilisi şeklinde yarılmış bir pik ve 7,8-9,8 ppm arasında h kodlu OH protonuna ait yayvan bir pik gözlenmektedir. Ayrıca başlangıç maddesi olan 10 bileşiğinde 4,18-4,23 ppm arasında gelen CH protonuna ait pikin, 17 bileşiğinde 4,99-5,06 ppm arasında kimyasal kaymaya uğradığının görülmesi bu bileşikte yer alan ester grubu sebebiyledir. Yapıdaki ester grubu CH protonu çevresindeki elektron yoğunluğunu azaltarak kimyasal kaymaya sebep olmaktadır. Bununla birlikte 10 bileşiğinin yapısında bulunan iki OH protonu birlikte yayvan bir pik olarak görülürken, 17 bileşiğinin spektrumunda ise görülen yayvan pikin alanı bir proton içermektedir. Bu durum reaksiyon sonucunda halkanın bir kısmının kapandığını ve sonuç olarak 17 bileşiğinin sentezinin de gerçekleştiğini göstermektedir.

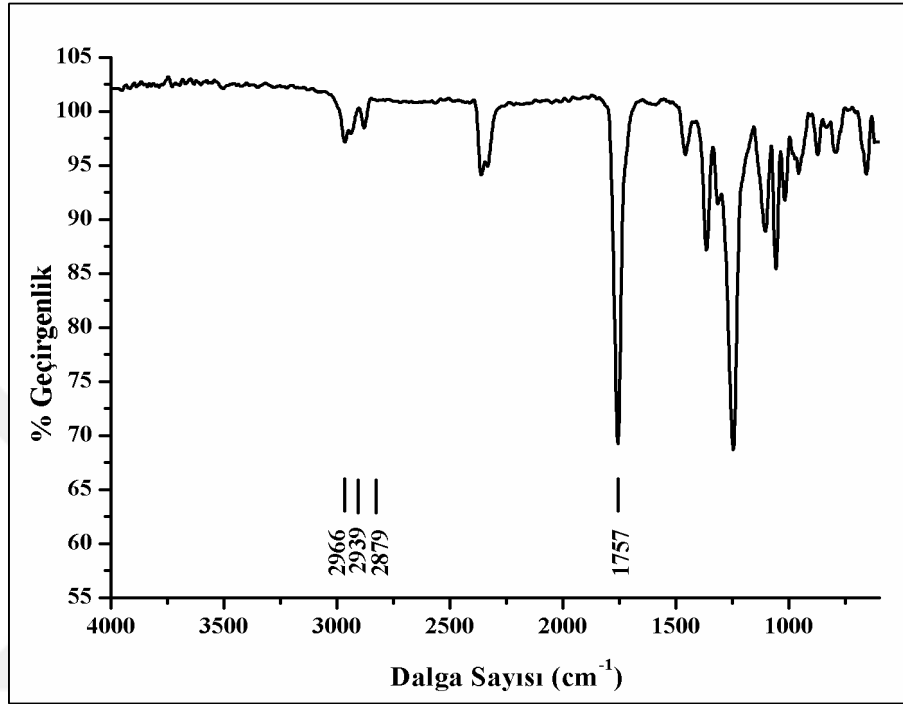


Şekil 3.26. 17 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

17 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 3.26) teorik hesaplamalar yapılarak değerlendirildi. 11,48 ve 11,73 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 15,32 ve 15,34 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 21,48 ve 21,74 ppm'de c kodlu karbona ait pik, 24,27 ve 24,32 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 36,55 ve 36,58 ppm'de e kodlu karbona ait pik, 38,89, 39,16, 39,43, 39,76 ppm'de f kodlu karbona ait pik, 76,83 ve 76,88 ppm'de g kodlu karbona ait pik, 169,66 ve 170,01 ppm'de h kodlu karbona ait pik, 174,84 ve 174,99 ppm'de i kodlu karbona ait pik gözlenmektedir. ^{13}C -NMR spektrumundan elde edilen veriler incelendiğinde ise her karbon atomu için birden fazla değerin bulunması 17 bileşiğinin rasemik bir karışım olduğunu göstermektedir. Ayrıca başlangıç maddesi olan 10 bileşiğinden farklı olarak spektrum üzerinde karbonil karbonuna ait iki ayrı değerin elde edilmesi iki farklı çevreye sahip karbonil grubunun var olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte 10 bileşiğinde 74,65 ppm'de elde edilen CH karbonuna ait piki, 17 bileşiğinde ise kimyasal kaymaya uğrayarak 76,83 ve 76,88 ppm'de elde edilmesi yapı üzerinde ester grubunun oluşmasıyla birlikte halkanın bir kısmının kapandığını göstermekte ve 17 bileşiğinin sentezinin gerçekleştiğini de doğrulamaktadır.

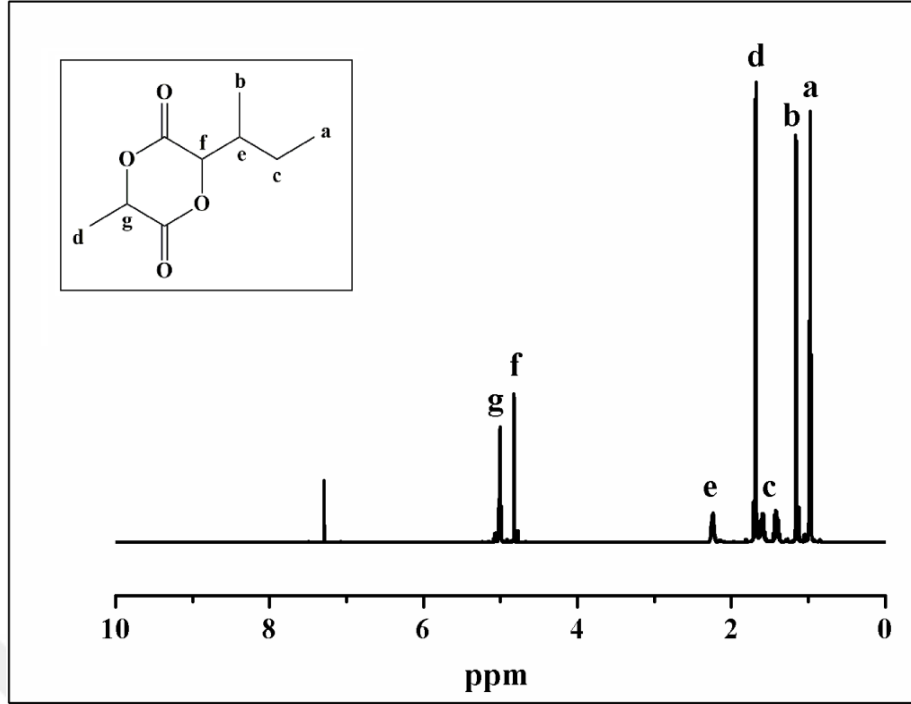
Çalışmanın ikinci aşamasında N,N-dimetilformamid (DMF) içerisinde ve sodyum bikarbonat (NaHCO_3) varlığında 2-((2-bromopropanoil)oksi)-3-metilpentanoik asit

üzerinde halka kapanması meydana gelerek 3-(sek-bütül)-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (18) monomerinin sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.23) [58]. ATR-FTIR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR teknikleri kullanılarak 18 bileşiğinin karakterizasyonu yapıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıda ayrıntılı bir şekilde verilmektedir.



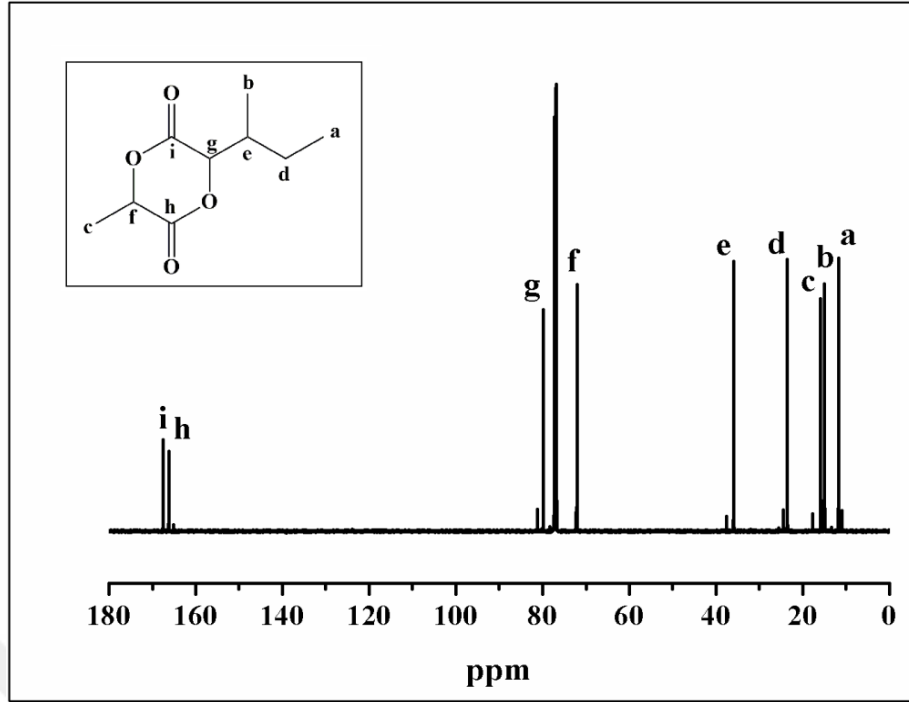
Şekil 3.27. 18 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

18 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.27) 1757 cm^{-1} 'de görülen keskin pik yapıda bulunan ester grubunun karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilmesini gösterir. 2966 cm^{-1} , 2939 cm^{-1} , 2879 cm^{-1} 'de gelen pikler ise yapıdaki C-H gerilmelerine aittir. Bununla birlikte, başlangıç maddesi olan 17 bileşiğinde 1723 cm^{-1} 'de görülen karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilmesini temsil eden pikin, 18 numaralı bileşikte yapıda halka kapanması ile meydana gelen ester grubunun varlığı sayesinde 1757 cm^{-1} 'e kayması sentezin gerçekleştiğini göstermektedir.



Şekil 3.28. 18 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

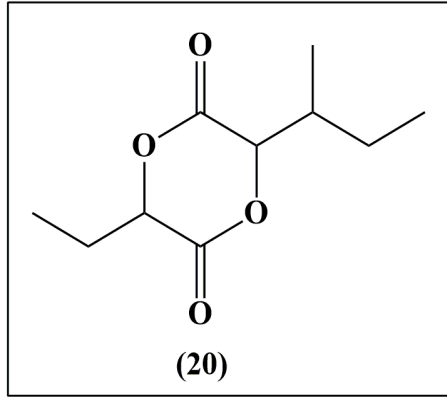
18 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (Şekil 3.28) teorik hesaplamalar dikkate alınarak yorumlandığında; 0,95-1,01 ppm arasında a kodlu CH_3 protonlarına ait üçlü bir pik, 1,14-1,18 ppm arasında b kodlu CH_3 protonlarına ait ikili bir pik, 1,35-1,47 ve 1,55-1,65 ppm arasında birer proton içeren c kodlu CH_2 protonlarına ait çoklu iki pik, 1,65-1,71 ppm arasında d kodlu CH_3 protonlarına ait ikili bir pik, 2,2-2,3 ppm arasında e kodlu CH protonuna ait çoklu bir pik, 4,81-4,84 ppm arasında f kodlu CH protonuna ait ikili bir pik ve 4,98-5,04 ppm arasında g kodlu CH protonuna ait dörtlü bir pik gözlenmektedir. Bununla birlikte başlangıç maddesi olan 17 bileşiğinde 4,38-4,54 ppm arasında f kodlu CH protonuna ait pikin, 18 bileşiğinde 4,98-5,04 ppm arasında kimyasal kaymaya uğraması yapı üzerinde halkanın kapandığını göstermekle birlikte sentezin gerçekleştiğini de doğrulamaktadır.



Şekil 3.29. 18 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

18 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 3.29) teorik hesaplamalar yapılarak değerlendirildi. 10,95 ve 11,78 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 14,87 ve 15,1 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 15,97 ve 17,8 ppm'de c kodlu karbona ait pik, 23,54 ve 24,47 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 35,97 ve 37,59 ppm'de e kodlu karbona ait pik, 72,1 ve 72,33 ppm'de f kodlu karbona ait pik, 79,84 ve 81,21 ppm'de g kodlu karbona ait pik, 165,08 ve 166,19 ppm'de h kodlu karbona ait pik, 166,36 ve 167,58 ppm'de i kodlu karbona ait pik gözlenmektedir. ^{13}C -NMR spektrumundan elde edilen veriler incelendiğinde ise her karbon atomu için iki farklı değerin bulunması 18 bileşiğinin rasemik bir karışım olduğunu göstermektedir. Ayrıca başlangıç maddesi olan 17 bileşiğinde 38,89, 39,16, 39,43, 39,76, 174,84, 174,99 ppm'lerde sırasıyla f kodlu CH karbonuna ait pik ve karboksilik asit grubunun karbonil karbonuna ait pikler elde edilirken, 18 bileşiği üzerinde halkanın tamamen kapanıp ester grubunun oluşması sebebiyle bu değerler CH karbonu için 72,1 ve 72,33 ppm'ye ve karbonil karbonu için 166,36 ve 167,58 ppm'ye kaydığı görülerek bileşiğin sentezinin gerçekleştiğini doğrulamaktadır.

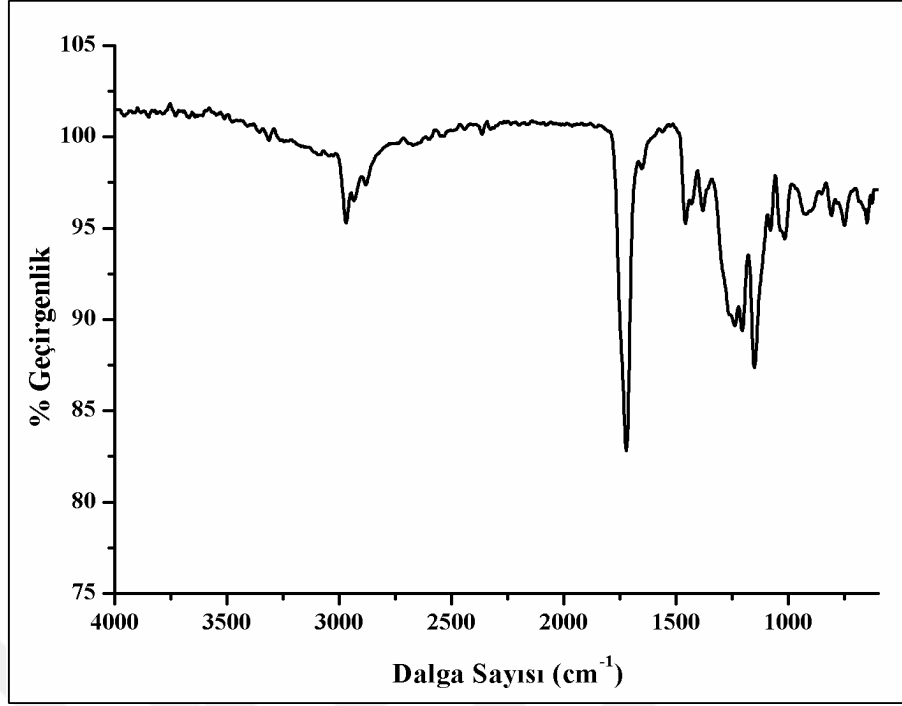
3.1.6.3-(Sek-bütil)-6-etil-1,4-diokzan-2,5-dion (izolösün etil glikolid) (ILEG)



Şekil 3.30. 20 bileşiği

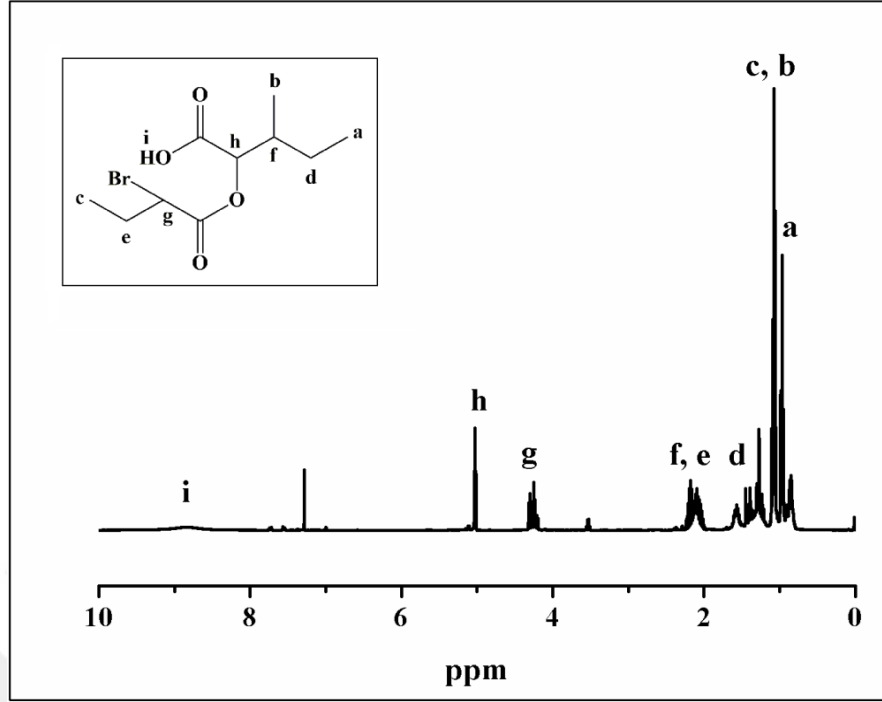
Asimetrik 3-(sek-bütil)-6-etil-1,4-diokzan-2,5-dion (Şekil 3.30) sentezi iki aşamada gerçekleştirildi.

Çalışmanın ilk aşamasında literatürdeki yöntem kullanılarak dietil eter içerisinde ve trietilamin varlığında 2-bromobütiril bromür, L-2-hidroksi-3-metilpentanoik asitle reaksiyona girerek 2-((2-bromobütanoil)oksi)-3-metilpentanoik asit (19) sentezi gerçekleştirildi [58]. ATR-FTIR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR teknikleri kullanılarak 15 bileşiğinin karakterizasyonu yapıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıda ayrıntılı bir şekilde verilmektedir.



Şekil 3.31. 19 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

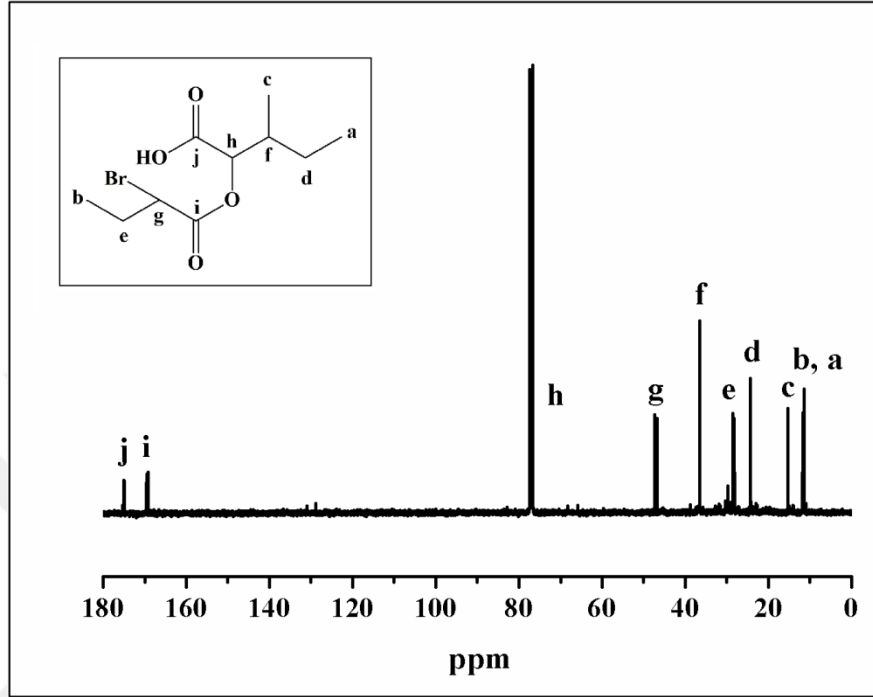
19 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.31) 1722 cm^{-1} 'de görülen keskin pik yapıda bulunan karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilmesini gösterir. 2971 cm^{-1} , 2935 cm^{-1} , 2882 cm^{-1} 'de gelen pikler ise yapıdaki C-H gerilmelerine aittir. Bununla birlikte, başlangıç maddesi olan 10 bileşiğinde 1715 cm^{-1} 'de görülen karboksilik asit grubunun karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilmesini temsil eden pikin 19 numaralı bileşikte ester grubunun oluşması ile 1722 cm^{-1} 'e kaymıştır. Ayrıca 10 bileşiğinde 3463 cm^{-1} 'de görülen hidroksil ($-\text{OH}$) grubuna ait olan pik, 19 bileşiğinde ise kaybolduğu görülmüştür dolayısıyla hem hidroksil grubuna ait olan pikin kaybolması hem de karbonil gerilmesine ait olan pikin kayması 19 bileşiğinin sentezlendiğini göstermektedir.



Şekil 3.32. 19 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

19 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (Şekil 3.32) teorik hesaplamalar dikkate alınarak yorumlandığında; 0,94-1,01 ppm arasında a kodlu CH_3 protonlarına ait üçlü bir pik, 1,04-1,12 ppm arasında altı proton içeren b ve c kodlu CH_3 protonlarına ait çoklu bir pik, 1,34-1,46 ppm ve 1,5-1,64 ppm arasında birer proton içeren d kodlu CH_2 protonlarına ait çoklu iki pik, 1,98-2,26 ppm arasında üç proton içeren e ve f kodlu CH_2 ve CH protonlarına ait çoklu bir pik, 4,18-4,34 ppm arasında g kodlu CH protonuna ait çoklu bir pik, 5-5,06 ppm arasında h kodlu CH protonuna ait üçlü bir pik, 8-9,7 ppm arasında i kodlu OH protonuna ait yayvan bir gözlenmektedir. Ayrıca başlangıç maddesi olan 10 bileşiğinde 4,18-4,23 ppm arasında gelen CH protonuna ait pikin, 19 bileşiğinde 5-5,06 ppm arasında kimyasal kaymaya uğradığının görülmesi bu bileşikte yer alan ester grubu sebebiyledir. Yapıdaki ester grubu CH protonu çevresindeki elektron yoğunluğunu azaltarak kimyasal kaymaya sebep olmaktadır. Bununla birlikte 10 bileşiğinin yapısında bulunan iki OH protonu birlikte yayvan bir pik olarak görülürken, 19 bileşiğinin spektrumunda ise görülen yayvan pikin alanı bir proton içermektedir. Bu durum reaksiyon sonucunda halkanın bir kısmının kapandığını ve sonuç olarak 19 bileşiğinin sentezinin de gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca h kodlu CH protonuna ait pikin ikili bir pik olması beklenirken üçlü bir pik şeklinde yarıldığının görülmesi, elde edilen 19 bileşiğinin

rasemik bir karışım olduğunu ve bu sebeple spektrum üzerinde görülen pikin aslında iki ayrı ikili pikin iç içe geçmesi sonucunda üçlü bir pik şeklinde yarıldığını göstermektedir.

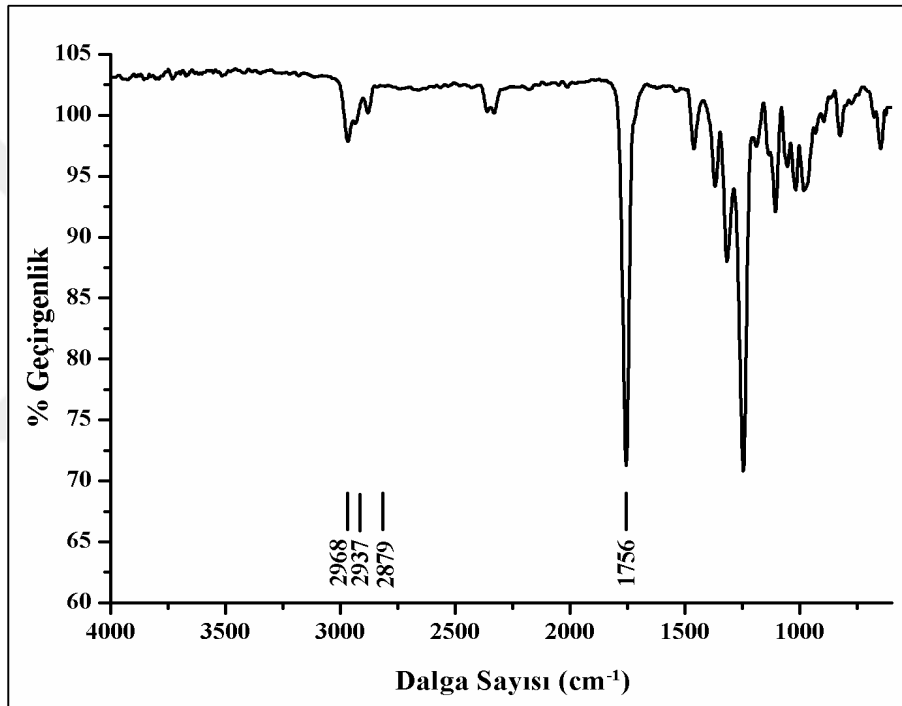


Şekil 3.33. 19 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

19 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 3.33) teorik hesaplamalardan yararlanılarak değerlendirildi. 11,48 ve 11,74 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 11,77 ve 11,82 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 15,33 ve 15,37 ppm'de c kodlu karbona ait pik, 24,29 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 28,16, 28,22, 28,53 ve 29,7 ppm'de e kodlu karbona ait pik, 36,55 ppm'de f kodlu karbona ait pik, 46,78, 47,11, 47,12, 47,39 ppm'de g kodlu karbona ait pik, 76,77 ve 76,84 ppm'de h kodlu karbona ait pik, 169,2 ve 169,55 ppm'de i kodlu karbona ait pik, 174,94 ve 175,02 ppm'de j kodlu karbona ait pik gözlenmektedir. ^{13}C -NMR spektrumundan elde edilen veriler incelendiğinde ise her karbon atomu için birden fazla değerin bulunması 19 bileşiğinin rasemik bir karışım olduğunu göstermektedir. Ayrıca başlangıç maddesi olan 10 bileşiğinden farklı olarak spektrum üzerinde karbonil karbonuna ait iki ayrı değerin elde edilmesi iki farklı çevreye sahip karbonil grubunun var olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte 10 bileşiğinde 74,65 ppm'de elde edilen CH karbonuna ait pikin, 19 bileşiğinde ise kimyasal kaymaya uğrayarak 76,77 ve 76,84 ppm'de elde edilmesi yapı üzerinde ester grubunun oluşmasıyla birlikte halkanın bir

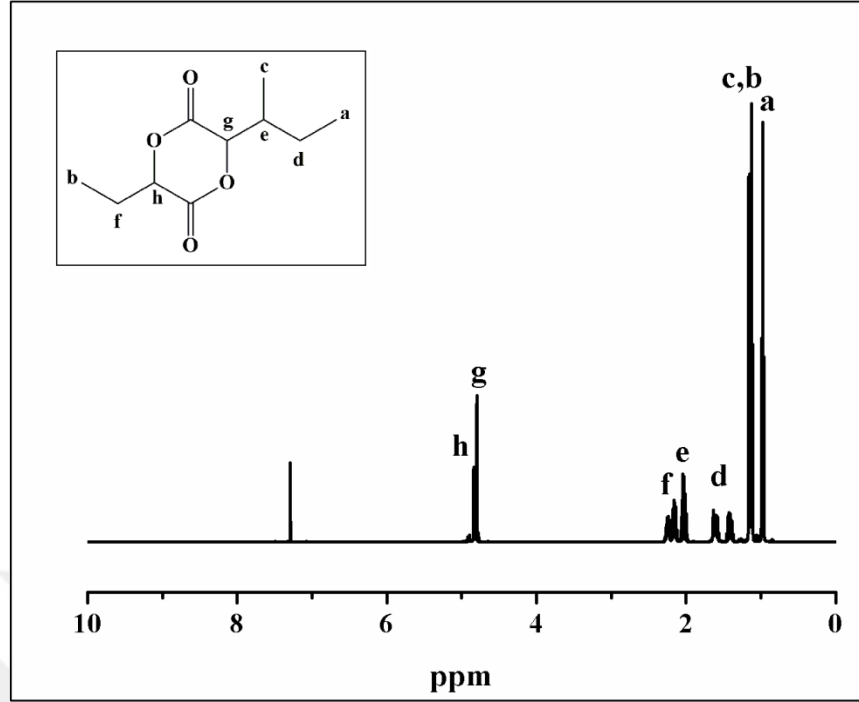
kısının kapandığını göstermekte ve 19 bileşiğinin sentezinin gerçekleştiğini de doğrulamaktadır.

Çalışmanın ikinci aşamasında N,N-dimetilformamid (DMF) içerisinde ve sodyum bikarbonat (NaHCO_3) varlığında 2-((2-bromobütanoil)oksi)-3-metilpentanoik asit üzerinde halka kapanması meydana gelerek 3-(sek-bütıl)-6-etıl-1,4-diokzan-2,5-dion (20) monomerinin sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.30) [58]. ATR-FTIR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR teknikleri kullanılarak 20 bileşiğinin karakterizasyonu yapıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıda ayrıntılı bir şekilde verilmektedir.



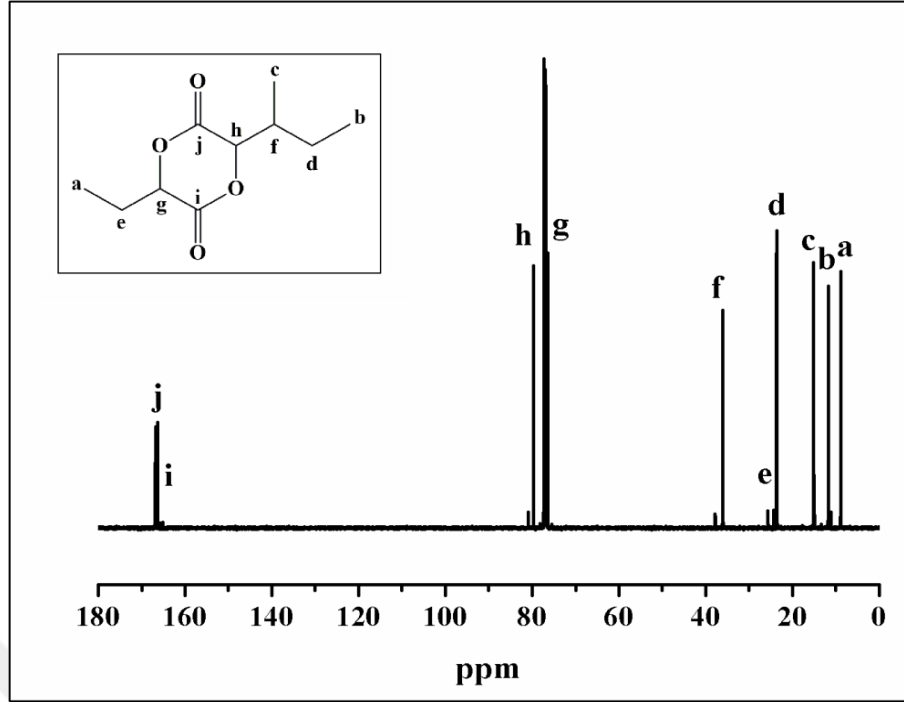
Şekil 3.34. 20 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

20 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.34) 1756 cm^{-1} 'de görülen keskin pik yapıda bulunan ester grubunun karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilmesini gösterir. 2968 cm^{-1} , 2936 cm^{-1} , 2876 cm^{-1} 'de gelen pikler ise yapıdaki C-H gerilmelerine aittir. Bununla birlikte başlangıç maddesi olan 19 bileşiğinde 1722 cm^{-1} 'de görülen karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilmesini temsil eden pikin, 20 numaralı bileşikte yapıda halka kapanması ile meydana gelen ester grubunun varlığı sayesinde 1756 cm^{-1} 'e kayması sentezin gerçekleştiğini göstermektedir.



Şekil 3.35. 20 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

20 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (Şekil 3.35) teorik hesaplamalar dikkate alınarak yorumlandığında; 0,95-1,01 ppm arasında a kodlu CH_3 protonlarına ait üçlü bir pik, 1,1-1,15 ppm arasında b kodlu CH_3 protonlarına ait üçlü bir pik, 1,15-1,18 ppm arasında c kodlu CH_3 protonlarına ait ikili bir pik, 1,35-1,47 ppm ve 1,55-1,68 ppm arasında birer proton içeren d kodlu CH_2 protonlarına ait çoklu iki pik, 1,97-2,08 ppm arasında e kodlu CH protonuna ait çoklu bir pik, 2,11-2,29 ppm arasında f kodlu CH_2 protonlarına ait çoklu bir pik, 4,79-4,81 ppm arasında g kodlu CH protonuna ait ikili bir pik ve 4,81-4,85 ppm arasında h kodlu CH protonuna ait ikilinin ikilisi şeklinde yarılmış olan bir pik gözlenmektedir. Bununla birlikte başlangıç maddesi olan 19 bileşiğinde 4,18-4,34 ppm arasında g kodlu CH protonuna ait pikin, 20 bileşiğinde 4,81-4,85 ppm arasında kimyasal kaymaya uğraması yapı üzerinde halkanın kapandığını göstermekle birlikte sentezin gerçekleştiğini de doğrulamaktadır.

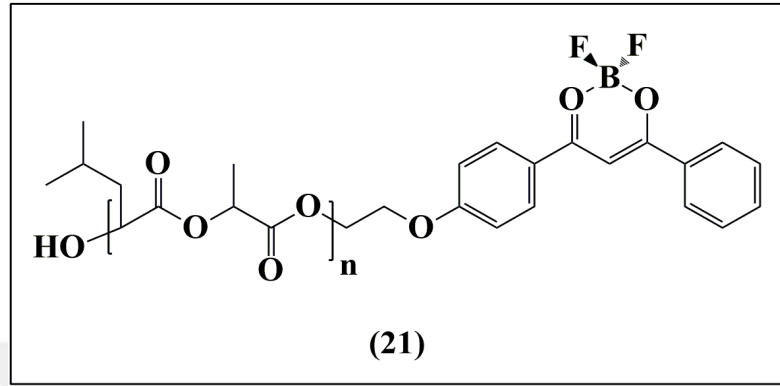


Şekil 3.36. 20 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

20 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 3.36) teorik hesaplamalar yapılarak değerlendirildi. 8,85 ve 8,94 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 11,09 ve 11,77 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 14,91 ve 15,13 ppm'de c kodlu karbona ait pik, 23,56 ve 23,68 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 24,3 ve 25,66 ppm'de e kodlu karbona ait pik, 36,03 ve 37,8 ppm'de f kodlu karbona ait pik, 76,41 ve 77,09 ppm'de g kodlu karbona ait pik, 79,68 ve 80,88 ppm'de h kodlu karbona ait pik, 165,16 ve 165,69 ppm'de i kodlu karbona ait pik, 166,3 ve 166,85 ppm'de j kodlu karbona ait pik gözlenmektedir. ^{13}C -NMR spektrumundan elde edilen veriler incelendiğinde ise her karbon atomu için iki farklı değerin bulunması 20 bileşiğinin rasemik bir karışım olduğunu göstermektedir. Ayrıca başlangıç maddesi olan 19 bileşiğinde 46,78, 47,11, 47,12, 47,39, 174,94, 175,02 ppm'lerde sırasıyla g kodlu CH karbonuna ait pik ve karboksilik asit grubunun karbonil karbonuna ait pikler elde edilirken, 20 bileşiği üzerinde halkanın tamamen kapanıp ester grubunun oluşması sebebiyle bu değerler CH karbonu için 76,41 ve 77,09 ppm'ye ve karbonil karbonu için 166,3 ve 166,85 ppm'ye kaydığı görülerek bileşiğin sentezinin gerçekleştiğini doğrulamaktadır.

3.2. Yeni Bor Bazlı Asimetrik Poli(Sübstitüye Glikolid) Homopolimer Sentezi ve Karakterizasyonu

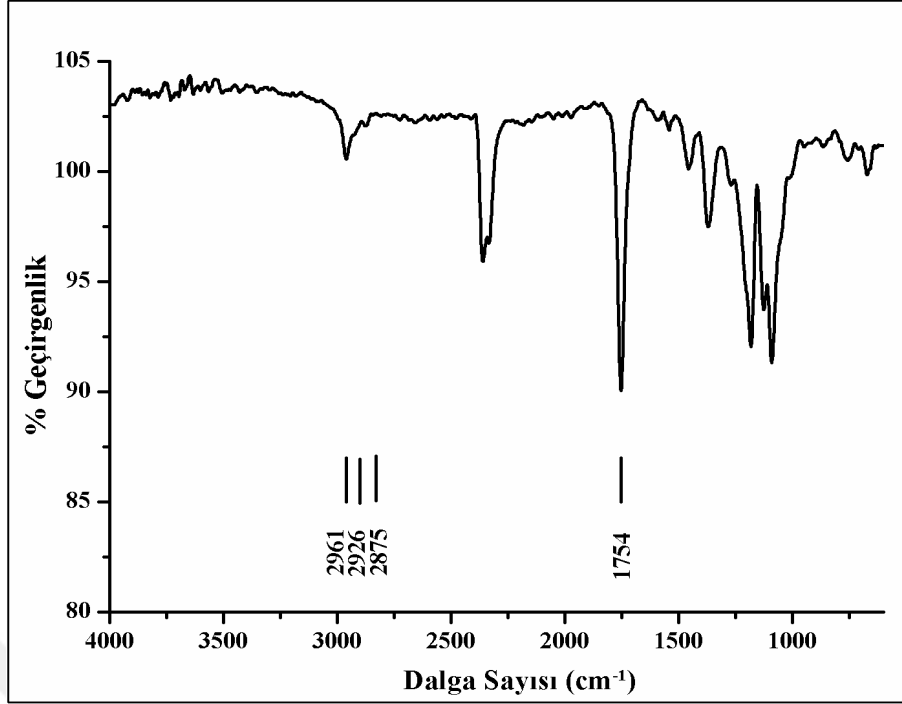
3.2.1. BF₂dbmOEt-PIBMG homopolimeri



Şekil 3.37. 21 bileşiği

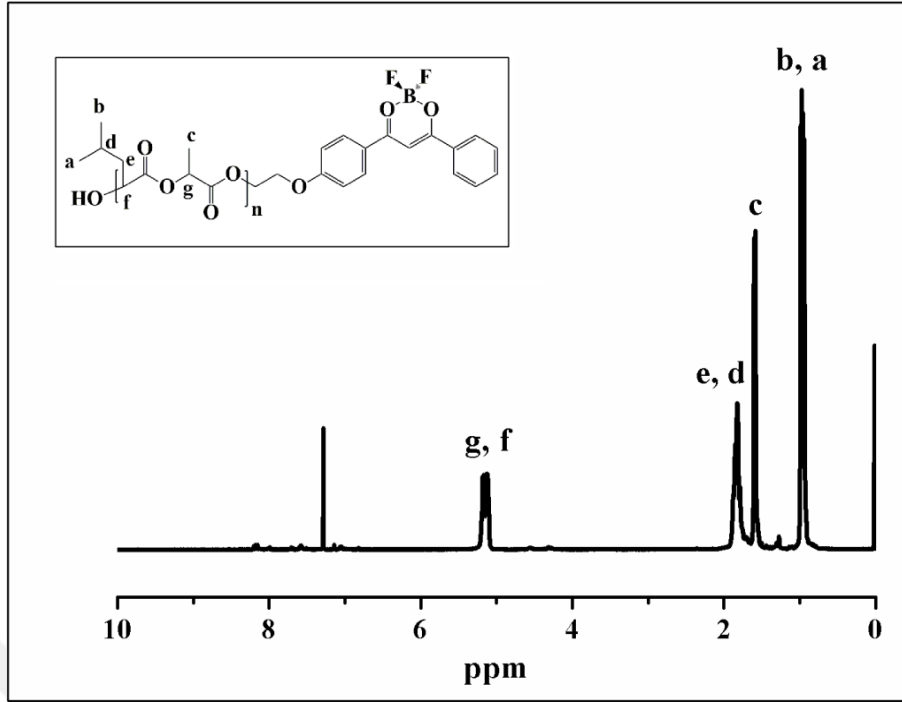
Monomer olarak IBMG, başlatıcı olarak BF₂dbmOEtOH kullanılarak Sn(Oct)₂ katalizörü varlığında 150 °C’de argon gazı altında ve çözücüsüz bir ortamda halka açılma polimerizasyon yöntemi ile BF₂dbmOEt-PIBMG homopolimerinin (21) sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.37).

21 bileşiğinin karakterizasyonu ATR-FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, GPC, DSC ve TGA teknikleri kullanılarak yapıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıda ayrıntılı bir şekilde verilmektedir.



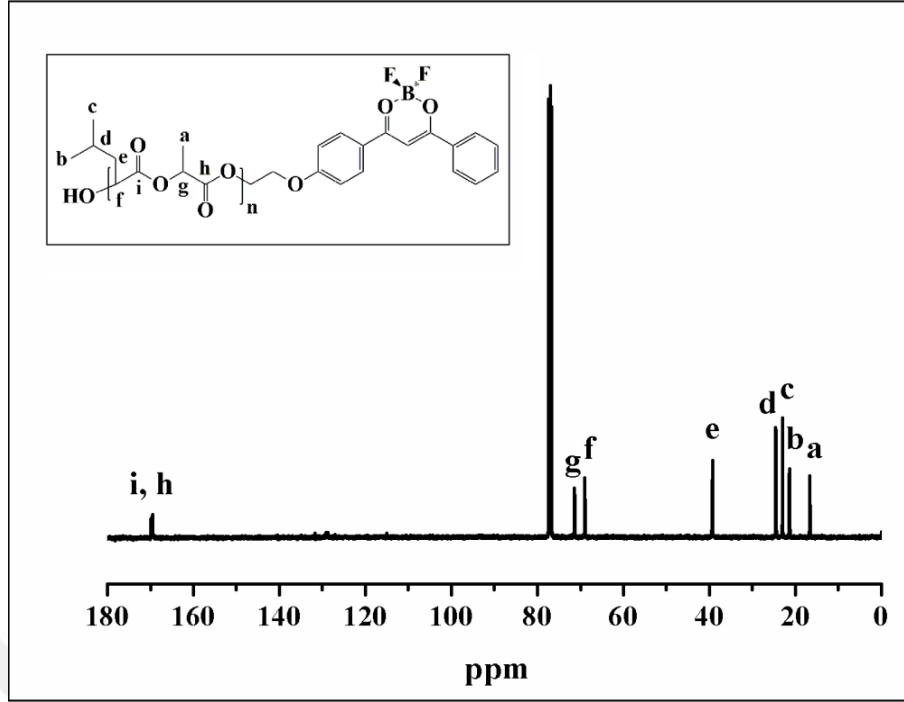
Şekil 3.38. 21 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

21 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.38) 1754 cm^{-1} 'de görülen keskin pik yapıda bulunan ester grubunun karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilmesini gösterir. 2961 cm^{-1} , 2926 cm^{-1} , 2875 cm^{-1} 'de gelen pikler ise yapıdaki C-H gerilmelerine aittir. Bununla birlikte IBMG monomerinde 1753 cm^{-1} 'de görülen karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilmesini temsil eden pikin, 21 numaralı bileşikte yapıda halka açılması ile 1754 cm^{-1} 'e kayması sentezin gerçekleştiğini göstermektedir.



Şekil 3.39. 21 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

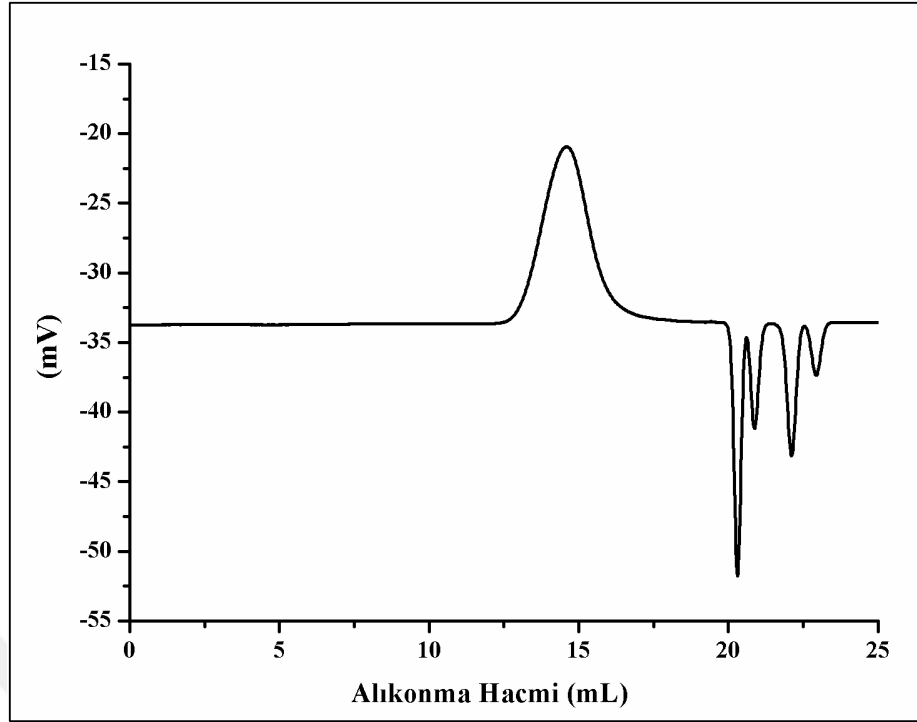
21 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (Şekil 3.39) yorumlandığında 0,88-0,96 ppm arasında a kodlu CH_3 protonlarına ait ikili bir pik, 0,96-1,13 ppm arasında b kodlu CH_3 protonlarına ait ikili bir pik, 1,53-1,64 ppm arasında c kodlu CH_3 protonlarına ait ikili bir pik, 1,74-1,94 ppm arasında üç proton içeren d ve e kodlu CH ve CH_2 protonlarına ait çoklu bir pik, 5,07-5,15 ppm arasında f kodlu CH protonuna ait bozulmuş ikilinin ikilisi şeklinde yarılmış bir pik, 5,15-5,24 ppm arasında g kodlu CH protonuna ait bozulmuş dördü bir pik gözlenmektedir. Bununla birlikte IBMG monomerinde 4,89-4,97 ppm ve 5,02-5,09 ppm arasında e ve f kodlu CH protonlarına ait piklerin, 21 bileşiğinde 5,07-5,15 ppm ve 5,15-5,24 ppm arasında kimyasal kaymaya uğraması yapı üzerinde halkanın açıldığını göstermekle birlikte sentezin gerçekleştiğini de doğrulamaktadır. Ayrıca spektrum üzerinde piklerin alanları alındığında 21 bileşiğinin proton sayıları ile doğru orantılı olduğu gözlemlendi.



Şekil 3.40. 21 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

21 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 3.40) değerlendirildiğinde 16,67 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 21,42 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 22,99 ppm'de c kodlu karbona ait pik, 24,56 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 39,29 ppm'de e kodlu karbona ait pik, 68,99 ppm'de f kodlu karbona ait pik, 71,4 ppm'de g kodlu karbona ait pik, 169,49 ve 169,57 ppm'de h kodlu karbona ait pikler, 169,79 ve 169,89 ppm'de i kodlu karbona ait pikler gözlenmektedir. Bununla birlikte, IBMG monomerinde 72,25, 72,37, 74,33, 75,61, 166,24, 167,32, 167,51 ppm'lerde sırasıyla f ve g kodlu CH karbonlarına ve karbonil karbonlarına ait pikler elde edilirken, 21 bileşiği üzerinde halkanın açılması sebebiyle bu değerler CH karbonları için 68,99 ve 71,4 ppm'ye ve karbonil karbonları için 169,49-169,57 ve 169,79-169,89 ppm'ye kaydığı görülmektedir.

21 bileşiğinin dönüşümü ile ilgili ^1H -NMR sonucundan elde edilen bilgiler GPC analizinden elde edilen kromatogram ile doğrulandı (Şekil 3.41).



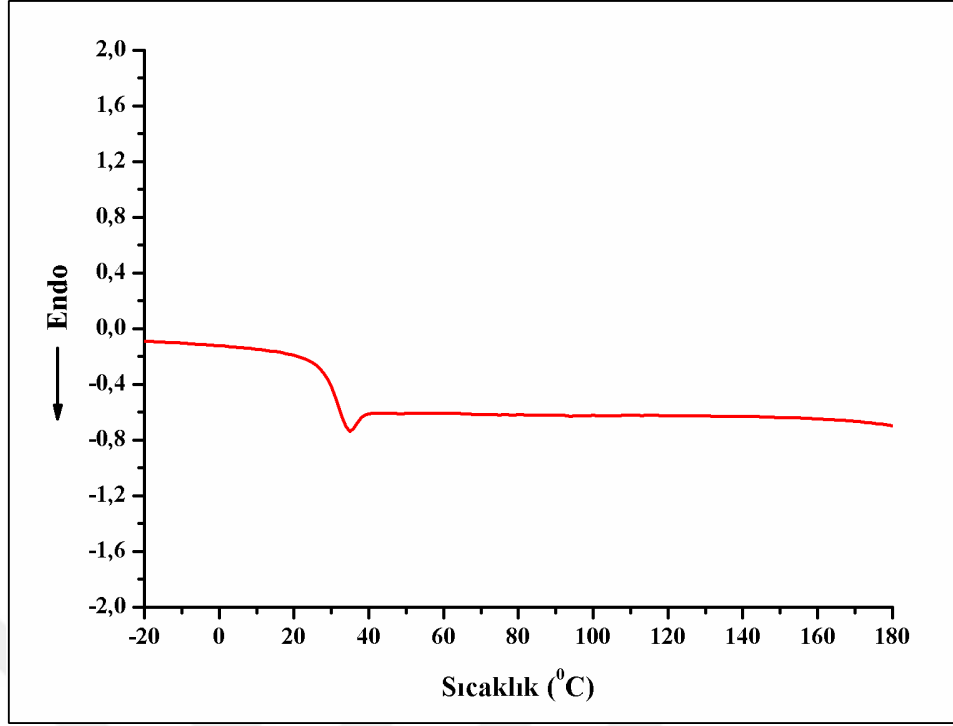
Şekil 3.41. 21 bileşiğinin GPC kromatogramı

21 bileşiği için GPC kromatogramı incelendiğinde (Şekil 3.41) görülen tek pik alıkonma hacmi 14,6 mL olan ve % 100 dönüşümle elde edilen homopolimeri, alıkonma hacmi 20 mL'den sonra görülen pikler ise hareketli faz olan tetrahidrofuranı (THF) göstermektedir.

Tablo 3.1. BF₂dbmOEt-PIBMG homopolimerinin molekül ağırlığı

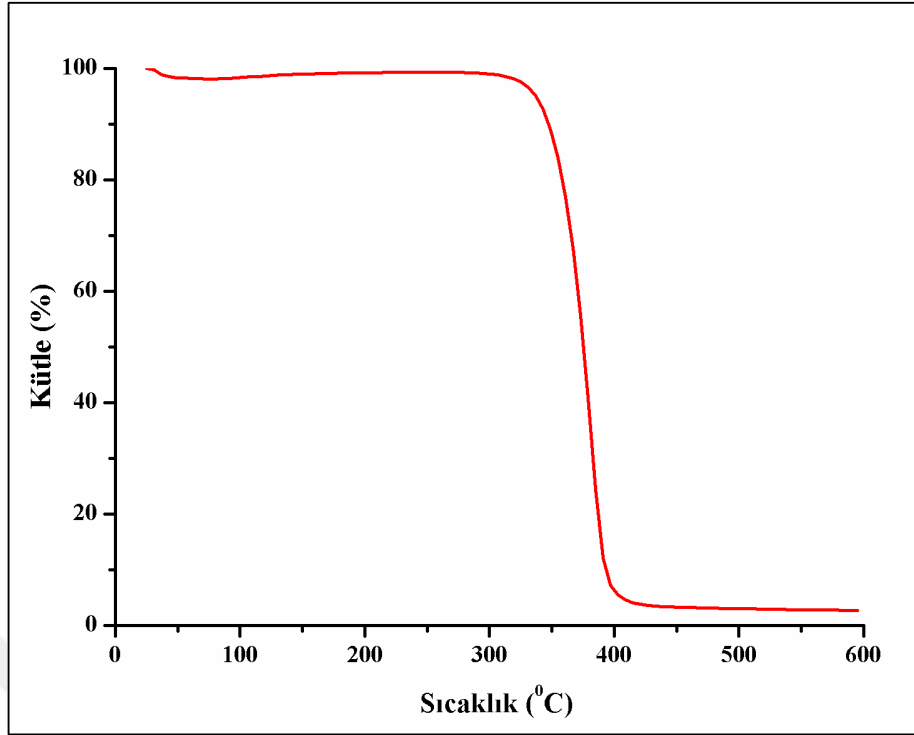
No	M _w ^a (g/mol)	M _n ^a (g/mol)	M _w /M _n ^a	Teorik	% ^a	% ^b	IBMG/ BF ₂ dbmOEtOH	IBMG/ Sn(Oct) ₂
21	16400	9770	1,68	9310	100	99,1	50	50

a: GPC ile bulundu; b: ¹H-NMR ile bulundu



Şekil 3.42. 21 bileşiğinin DSC termogramı

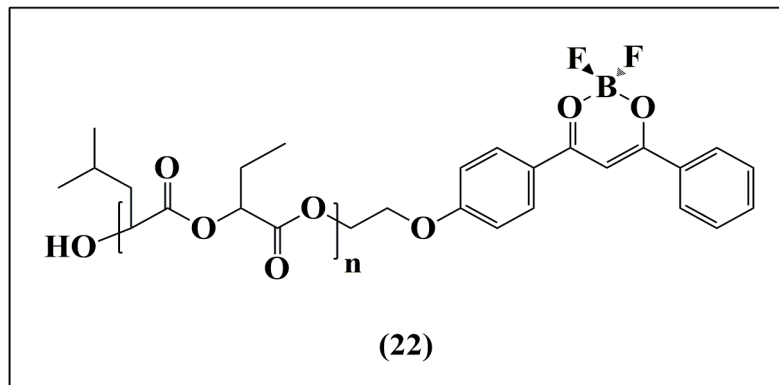
21 bileşiğinin termal karakteristik özelliğini incelemek için DSC termogramından faydalandı (Şekil 3.42). Termogram üzerinde sadece pikin doğrusallıktan ilk saptığı yer olan camsı geçiş sıcaklığı (T_g) elde edildi. Bu değer 31,93 °C (başlangıç: 27,7 °C ve orta nokta: 31,93 °C) olarak bulundu ve erimeye ait bir pikin gözlenmemesi sentezlenen homopolimerin amorf yapıda olduğunu göstermektedir.



Şekil 3.43. 21 bileşiğinin TGA eğrisi

21 bileşiğinin dekompozisyon özelliği TGA analizi ile incelendi (Şekil 3.43) ve tek bir kütle kaybı gözlemlendi. TGA eğrisinin birinci türevinde büküm noktası 381 °C, başlangıç ve bitiş değerleri ise sırasıyla 357,54 °C ve 392,65 °C olarak bulundu. Ayrıca 600 °C ısıtmadan sonra homopolimerin % 2,72'sinin bozunmadan kaldığı görüldü.

3.2.2. BF₂dbmOEt-PIBEG homopolimeri

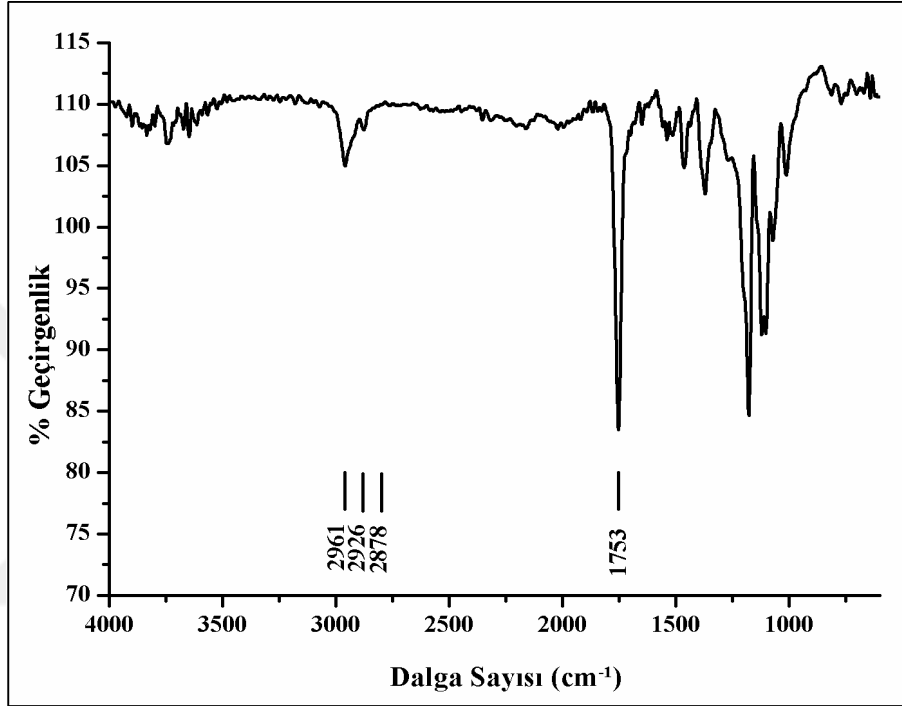


Şekil 3.44. 22 bileşiği

Monomer olarak IBEG, başlatıcı olarak BF₂dbmOEtOH kullanılarak Sn(Oct)₂ katalizörü varlığında 150 °C'de argon gazı altında ve çözücüsüz bir ortamda halka

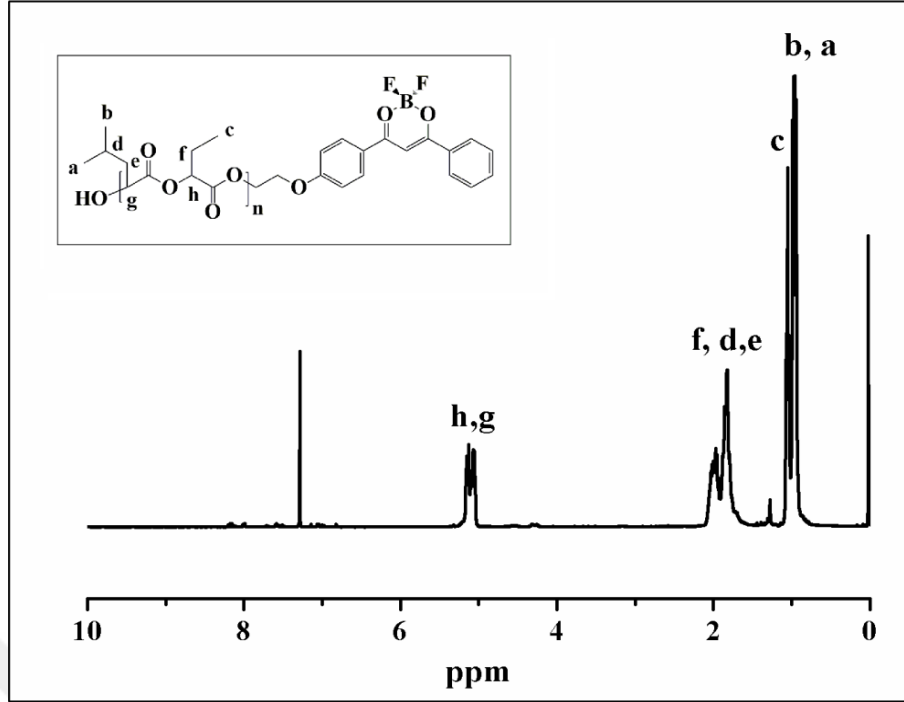
açılma polimerizasyon yöntemi ile BF₂dbmOEt-PIBEG homopolimerinin (22) sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.44).

22 bileşiğinin karakterizasyonu ATR-FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, GPC, DSC ve TGA teknikleri kullanılarak yapıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıda ayrıntılı bir şekilde verilmektedir.



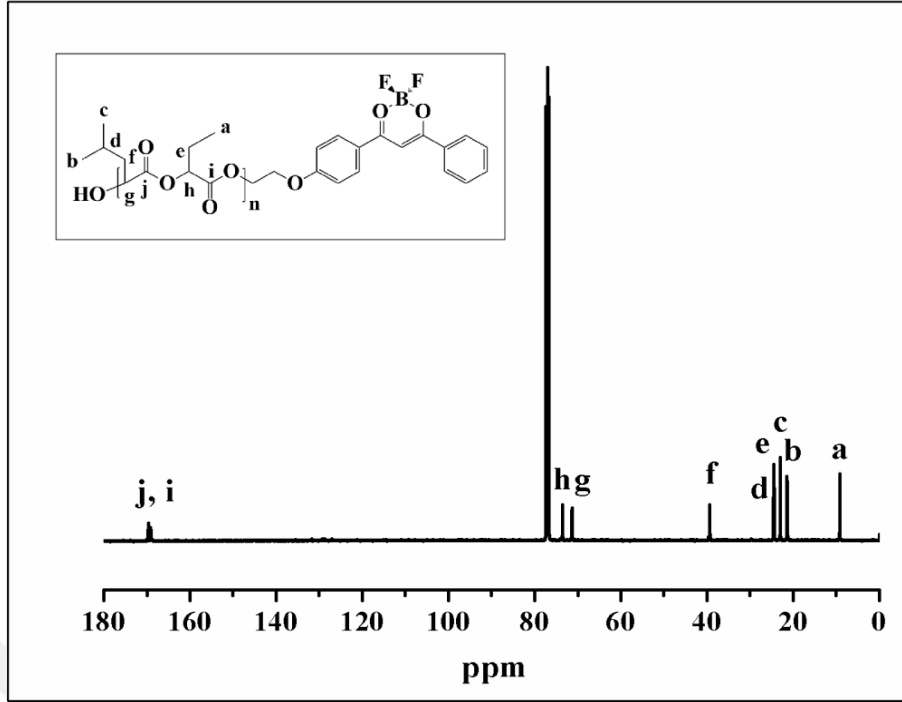
Şekil 3.45. 22 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

22 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.45) 1753 cm⁻¹'de görülen keskin pik yapıda bulunan ester grubunun karbonil (C=O) gerilmesini gösterir. 2961 cm⁻¹, 2926 cm⁻¹, 2878 cm⁻¹'de gelen pikler ise yapıdaki C-H gerilmelerine aittir. Bununla birlikte IBEG monomerinde 1753 cm⁻¹'de görülen ester grubunun karbonil (C=O) gerilmesini temsil eden pik, 22 numaralı bileşikte de aynı gerilme frekansında görülerek ester grubunun karbonil frekansında bir değişme elde edilmedi.



Şekil 3.46. 22 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

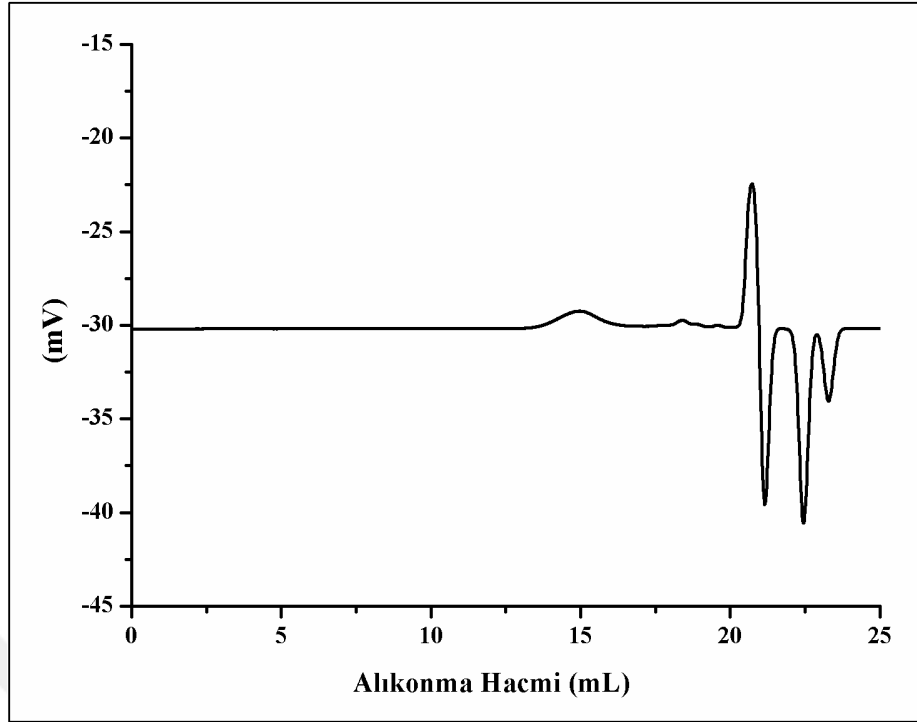
22 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (Şekil 3.46) yorumlandığında 0,89-0,97 ppm arasında a kodlu CH_3 protonlarına ait ikili bir pik, 0,97-1,01 ppm arasında b kodlu CH_3 protonlarına ait ikili bir pik, 1,02-1,11 ppm arasında c kodlu CH_3 protonlarına ait üçlü bir pik, 1,64-2,12 ppm arasında beş proton içeren d, e ve f kodlu CH_2 , CH_2 ve CH protonlarına ait çoklu iki pik, 5-5,26 ppm arasında iki proton içeren g ve h kodlu CH protonlarına ait çoklu iki pik gözlenmektedir. Bununla birlikte IBEG monomerinde 4,84-4,95 ppm arasında g ve h kodlu CH protonlarına ait pikin, 22 bileşiğinde 5-5,26 ppm arasında kimyasal kaymaya uğraması yapı üzerinde halkanın açıldığını göstermekle birlikte sentezin gerçekleştiğini de doğrulamaktadır. Ayrıca spektrum üzerinde piklerin alanları alındığında 22 bileşiğinin proton sayıları ile doğru orantılı olduğu gözlemlendi.



Şekil 3.47. 22 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

22 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 3.47) değerlendirildiğinde 9,18 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 21,44 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 22,98 ppm'de c kodlu karbona ait pik, 24,4 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 24,54 ppm'de e kodlu karbona ait pik, 39,39 ppm'de f kodlu karbona ait pik, 71,34 ppm'de g kodlu karbona ait pik, 73,54 ppm'de h kodlu karbona ait pik, 169,07, 169,14 ve 169,21 ppm'de i kodlu karbona ait pikler, 169,69, 169,77, 169,84 j kodlu karbona ait pikler gözlenmektedir. Bununla birlikte, IBEG monomerinde 74,15, 75,23, 76,53, 77,08, 165,57, 166,29, 166,75 ve 167,42 ppm'lerde sırasıyla g ve h kodlu CH karbonlarına ve karbonil karbonlarına ait pikler elde edilirken, 22 bileşiği üzerinde halkanın açılması sebebiyle bu değerler CH karbonları için 71,34 ve 73,54 ppm'ye ve karbonil karbonları için 169,07-169,14-169,21 ve 169,69-169,77-169,84 ppm'ye kaydığı görülmektedir.

22 bileşiğinin dönüşümü ile ilgili ^1H -NMR sonucundan elde edilen bilgiler GPC analizinden elde edilen kromatogram ile doğrulandı (Şekil 3.48).



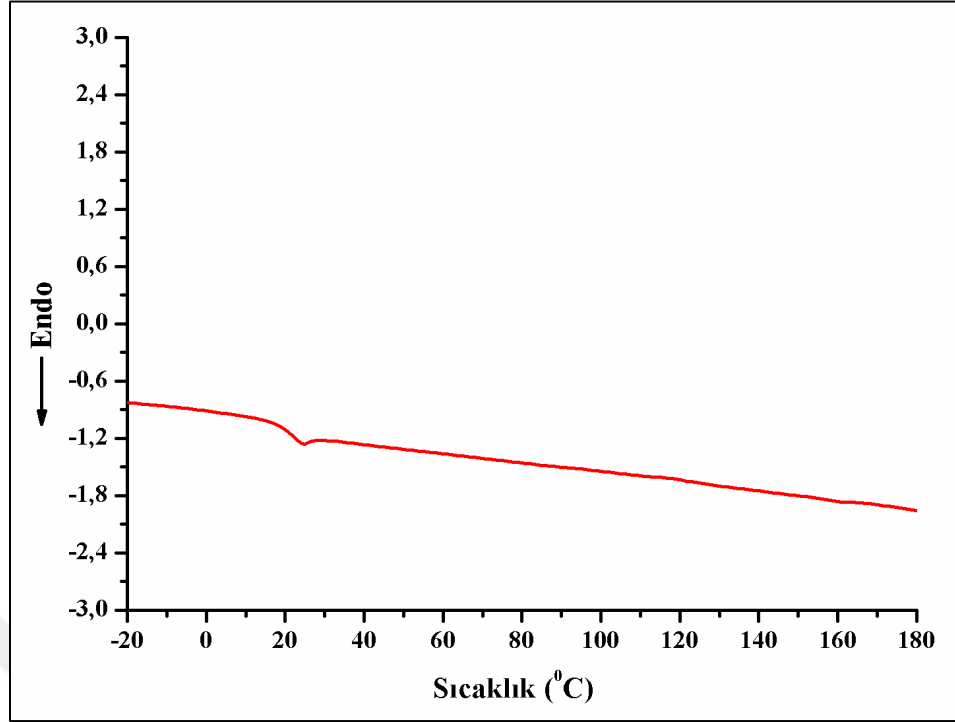
Şekil 3.48. 22 bileşiğinin GPC kromatogramı

22 bileşiği için GPC kromatogramı incelendiğinde (Şekil 3.48) görülen tek pik alıkonma hacmi 14,9 mL olan ve % 100 dönüşümle elde edilen homopolimeri, alıkonma hacmi 20 mL'den sonra görülen pikler ise hareketli faz olan tetrahidrofuranı (THF) göstermektedir.

Tablo 3.2. BF₂dbmOEt-PIBEG homopolimerinin molekül ağırlığı

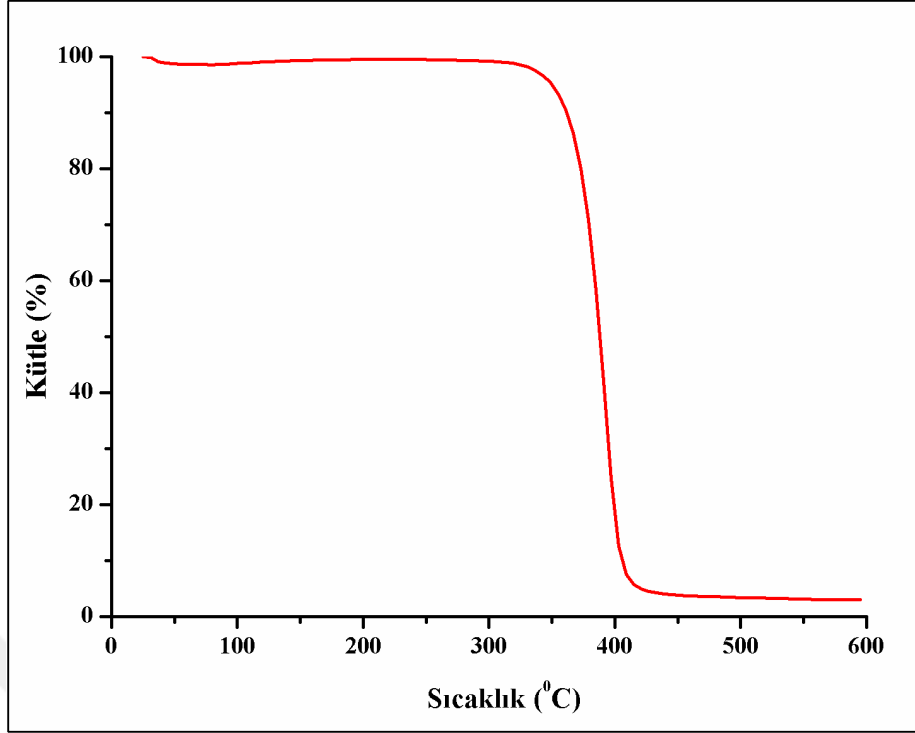
No	M _w ^a (g/mol)	M _n ^a (g/mol)	M _w /M _n ^a	Teorik	% ^a	% ^b	IBEG/ BF ₂ dbmOEtOH	IBEG/ Sn(Oct) ₂
22	13440	10000	1,34	10010	100	99,1	50	50

a: GPC ile bulundu; b: ¹H-NMR ile bulundu



Şekil 3.49. 22 bileşiğinin DSC termogramı

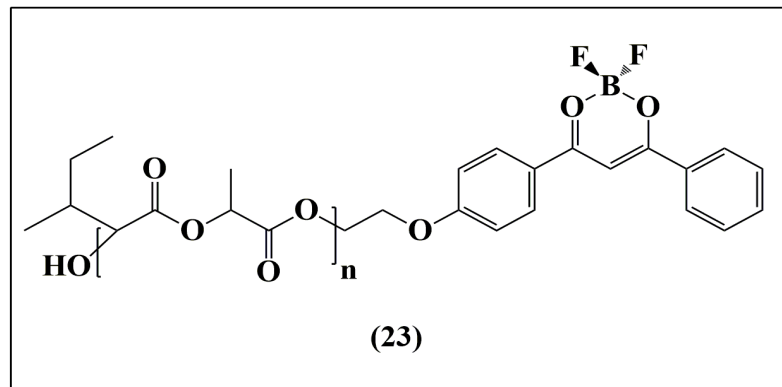
22 bileşiğinin termal karakteristik özelliğini incelemek için DSC termogramından faydalandı (Şekil 3.49). Termogram üzerinde sadece pikin doğrusallıktan ilk saptığı yer olan camsı geçiş sıcaklığı (T_g) elde edildi. Bu değer 23,04 °C (başlangıç: 18,51 °C ve orta nokta: 23,04 °C) olarak bulundu ve erimeye ait bir pikin gözlenmemesi sentezlenen homopolimerin amorf yapıda olduğunu göstermektedir.



Şekil 3.50. 22 bileşiğinin TGA eğrisi

22 bileşiğinin dekompozisyon özelliği TGA analizi ile incelendi (Şekil 3.50) ve tek bir kütle kaybı gözlemlendi. TGA eğrisinin birinci türevinde büküm noktası 392,33 °C, başlangıç ve bitiş değerleri ise sırasıyla 371,69 °C ve 403,92 °C olarak bulundu. Ayrıca 600 °C ısıtmadan sonra homopolimerin % 2,97'sinin bozunmadan kaldığı görüldü.

3.2.3. BF₂dbmOEt-PILMG homopolimeri

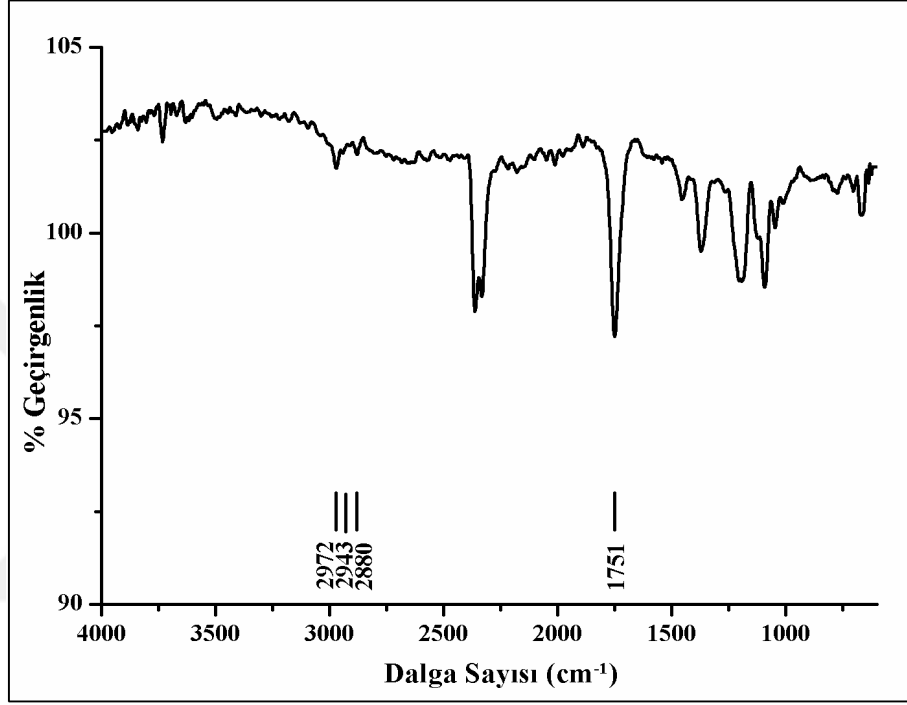


Şekil 3.51. 23 bileşiği

Monomer olarak ILMG, başlatıcı olarak BF₂dbmOEtOH kullanılarak Sn(Oct)₂ katalizörü varlığında 150 °C'de argon gazı altında ve çözücüsüz bir ortamda halka

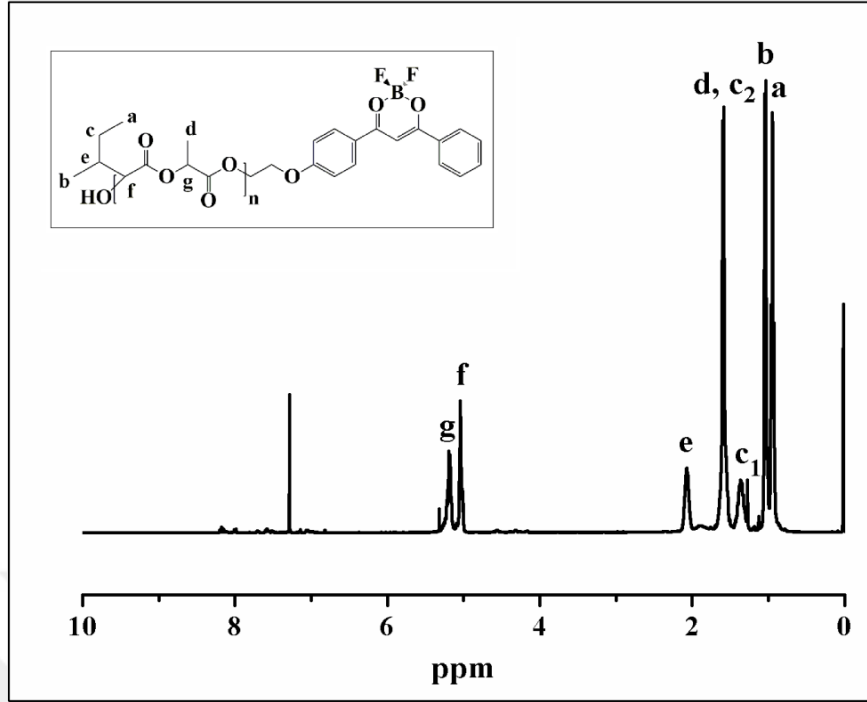
açılma polimerizasyon yöntemi ile BF₂dbmOEt-PILMG homopolimerinin (23) sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.51).

23 bileşiğinin karakterizasyonu ATR-FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, GPC, DSC ve TGA teknikleri kullanılarak yapıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıda ayrıntılı bir şekilde verilmektedir.



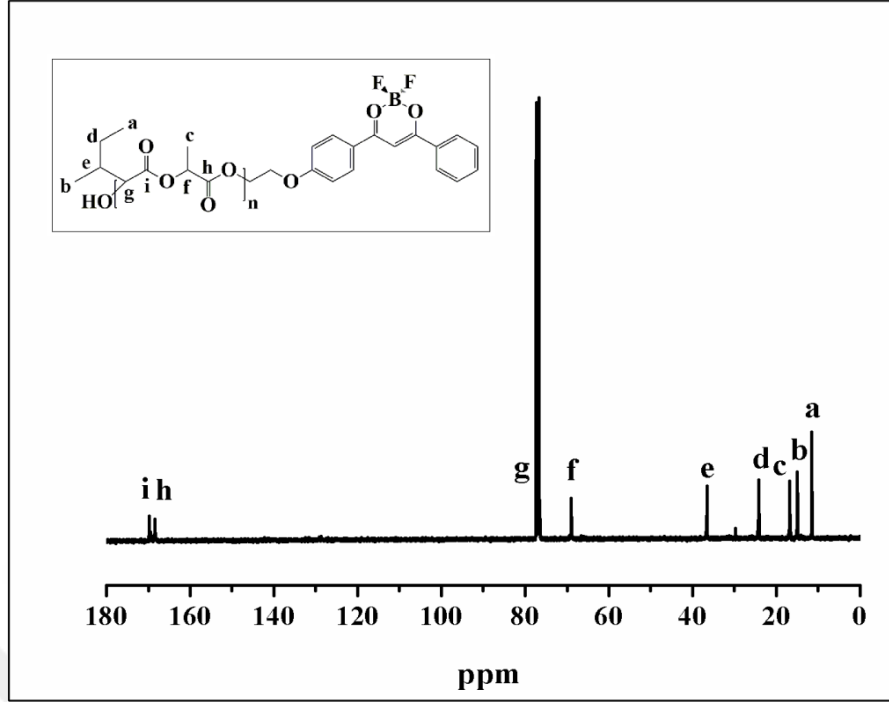
Şekil 3.52. 23 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

23 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.52) 1751 cm⁻¹'de görülen keskin pik yapıda bulunan ester grubunun karbonil (C=O) gerilmesini gösterir. 2972 cm⁻¹, 2943 cm⁻¹, 2880 cm⁻¹'de gelen pikler ise yapıdaki C-H gerilmelerine aittir. Bununla birlikte ILMG monomerinde 1757 cm⁻¹'de görülen karbonil (C=O) gerilmesini temsil eden pikin, 23 numaralı bileşikte yapıda halka açılması ile 1751 cm⁻¹'e kayması sentezin gerçekleştiğini göstermektedir.



Şekil 3.53. 23 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

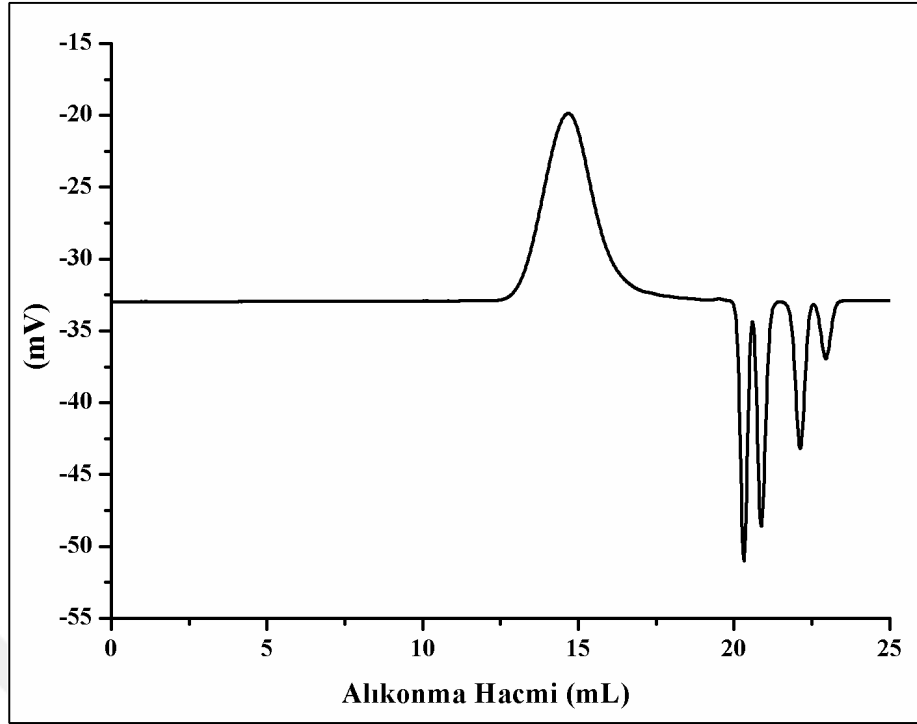
23 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (Şekil 3.53) yorumlandığında 0,89-0,99 ppm arasında a kodlu CH_3 protonlarına ait üçlü bir pik, 1-1,09 ppm arasında b kodlu CH_3 protonlarına ait ikili bir pik, 1,29-1,45 ppm arasında bir proton içeren c kodlu CH_2 protonuna ait çoklu bir pik ve 1,51-1,68 ppm arasında dört proton içeren c ve d kodlu CH_2 ve CH_3 protonlarına ait ikili bir pik, 2-2,15 ppm arasında e kodlu CH protonuna ait çoklu bir pik, 4,98-5,08 ppm arasında f kodlu CH protonuna ait bozulmuş ikili bir pik, 5,12-5,29 ppm arasında g kodlu CH protonuna ait bozulmuş dörtlü bir pik gözlenmektedir. Bununla birlikte ILMG monomerinde 4,81-4,84 ppm ve 4,98-5,04 ppm arasında f ve g kodlu CH protonlarına ait piklerin, 23 bileşiğinde 4,98-5,08 ppm ve 5,12-5,29 ppm arasında kimyasal kaymaya uğraması yapı üzerinde halkanın açıldığını göstermekle birlikte sentezin gerçekleştiğini de doğrulamaktadır. Ayrıca spektrum üzerinde piklerin alanları alındığında 23 bileşiğinin proton sayıları ile doğru orantılı olduğu gözlemlendi.



Şekil 3.54. 23 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

23 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 3.54) değerlendirildiğinde 11,53 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 14,99 ve 15,05 ppm'de b kodlu karbona ait pikler, 16,66 ve 16,86 ppm'de c kodlu karbona ait pikler, 24,15 ve 24,28 ppm'de d kodlu karbona ait pikler, 36,56 ve 36,69 ppm'de e kodlu karbona ait pikler, 68,91 ve 69 ppm'de f kodlu karbona ait pikler, 76,49 ve 77,22 ppm'de g kodlu karbona ait pikler, 168,34 ve 168,45 ppm'de h kodlu karbona ait pikler ve 169,54 ve 169,79 ppm'de i kodlu karbona ait pikler gözlenmektedir. ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde karbon atomları için birden fazla pik elde edilmesi, başlangıç maddesi olarak kullanılan ILMG monomerinin yapısının rasemik olması sebebiyledir. Bununla birlikte, ILMG monomerinde 72,1, 72,33, 79,84, 81,21, 165,08, 166,19, 166,36, 167,58 ppm'lerde sırasıyla f ve g kodlu CH karbonlarına ve karbonil karbonlarına ait pikler elde edilirken, 23 bileşiği üzerinde halkanın açılması sebebiyle bu değerler CH karbonları için 68,91-69 ve 76,49-77,22 ppm'ye ve karbonil karbonları için 168,34-168,45 ve 169,54-169,79 ppm'ye kaydığı görülmektedir.

23 bileşiğinin dönüşümü ile ilgili ^1H -NMR sonucundan elde edilen bilgiler GPC analizinden elde edilen kromatogram ile doğrulandı (Şekil 3.55).



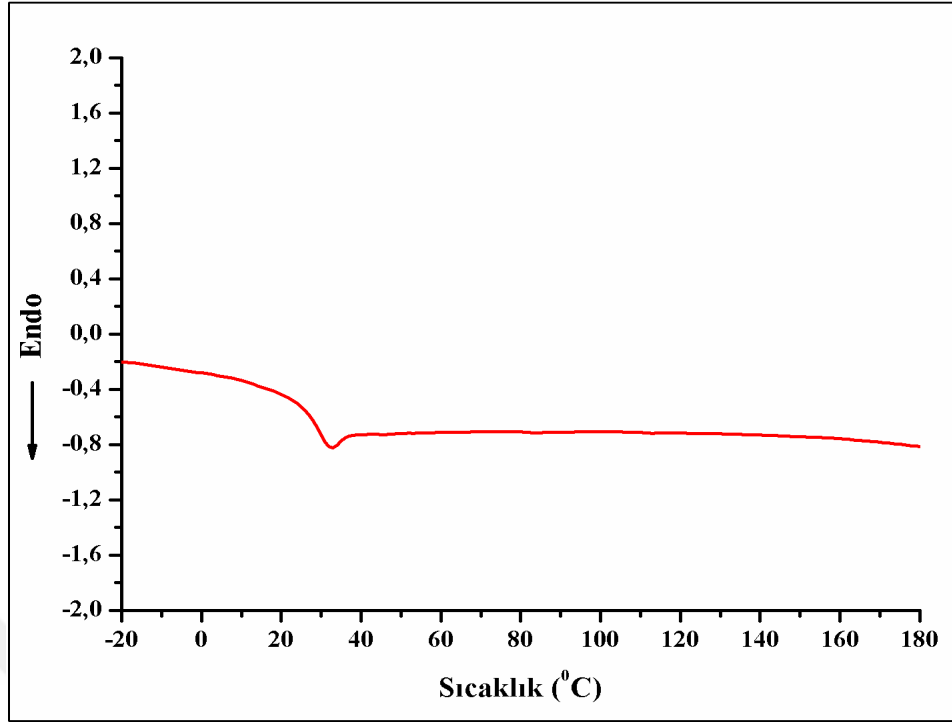
Şekil 3.55. 23 bileşiğinin GPC kromatogramı

23 bileşiği için GPC kromatogramı incelendiğinde (Şekil 3.55) görülen tek pik alıkonma hacmi 14,7 mL olan ve % 100 dönüşümle elde edilen homopolimeri, alıkonma hacmi 20 mL'den sonra görülen pikler ise hareketli faz olan tetrahidrofuranı (THF) göstermektedir.

Tablo 3.3. BF₂dbmOEt-PILMG homopolimerinin molekül ağırlığı

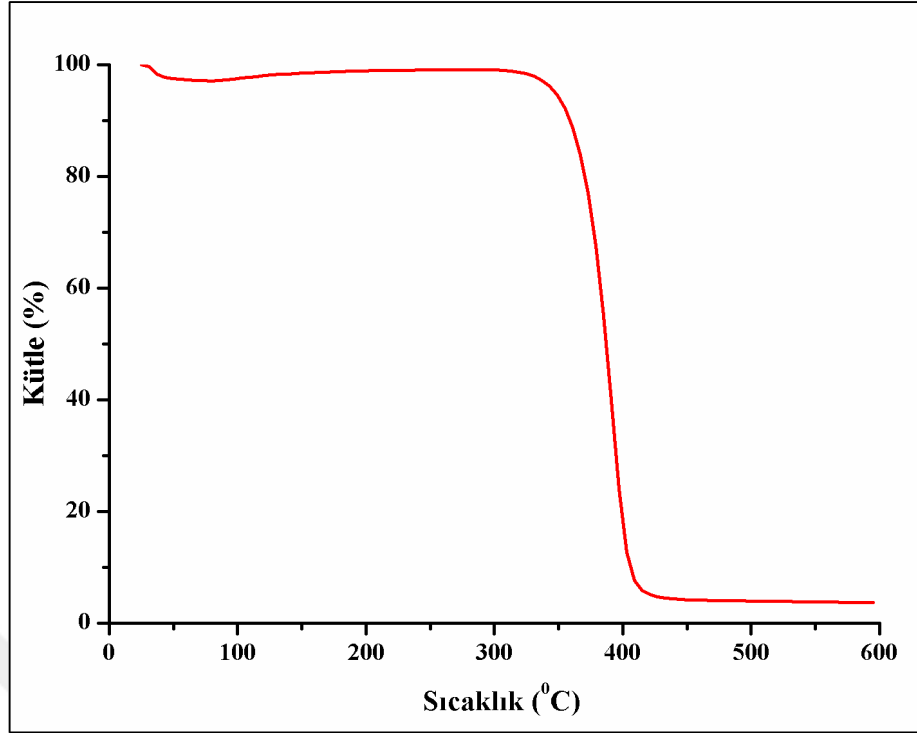
No	M _w ^a (g/mol)	M _n ^a (g/mol)	M _w /M _n ^a	Teorik	% ^a	% ^b	ILMG/ BF ₂ dbmOEtOH	ILMG/ Sn(Oct) ₂
23	14860	9400	1,58	9310	100	99,4	50	50

a: GPC ile bulundu; b: ¹H-NMR ile bulundu



Şekil 3.56. 23 bileşiğinin DSC termogramı

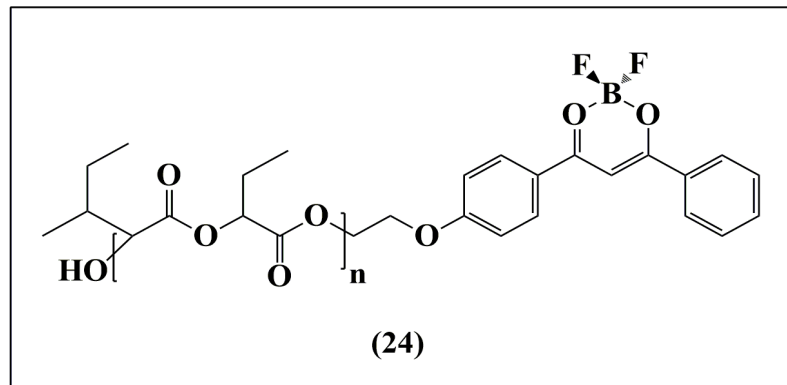
23 bileşiğinin termal karakteristik özelliğini incelemek için DSC termogramından faydalanıldı (Şekil 3.56). Termogram üzerinde sadece pikin doğrusallıktan ilk saptığı yer olan camsı geçiş sıcaklığı (T_g) elde edildi. Bu değer 28,84 °C (başlangıç: 23,5 °C ve orta nokta: 28,84 °C) olarak bulundu ve erimeye ait bir pikin gözlenmemesi sentezlenen homopolimerin amorf yapıda olduğunu göstermektedir.



Şekil 3.57. 23 bileşiğinin TGA eğrisi

23 bileşiğinin dekompozisyon özelliği TGA analizi ile incelendi (Şekil 3.57) ve tek bir kütle kaybı gözlemlendi. TGA eğrisinin birinci türevinde büküm noktası 391,67 °C, başlangıç ve bitiş değerleri ise sırasıyla 368,90 °C ve 404,24 °C olarak bulundu. Ayrıca 600 °C ısıtmadan sonra homopolimerin % 3,67'sinin bozunmadan kaldığı görüldü.

3.2.4. BF₂dbmOEt-PILEG homopolimeri

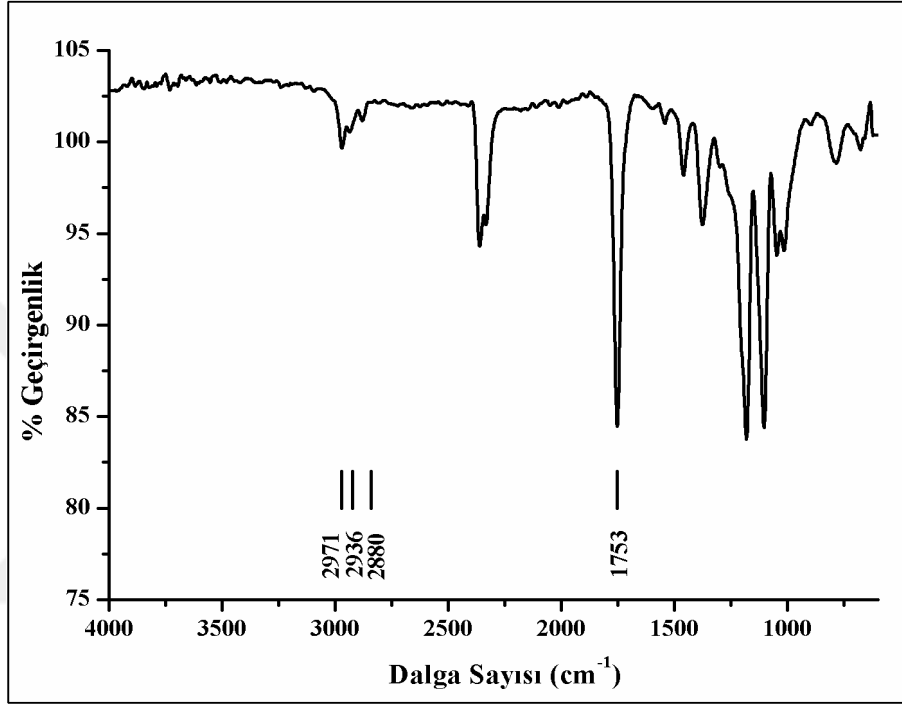


Şekil 3.58. 24 bileşiği

Monomer olarak ILEG, başlatıcı olarak BF₂dbmOEtOH kullanılarak Sn(Oct)₂ katalizörü varlığında 150 °C'de argon gazı altında ve çözücüsüz bir ortamda halka

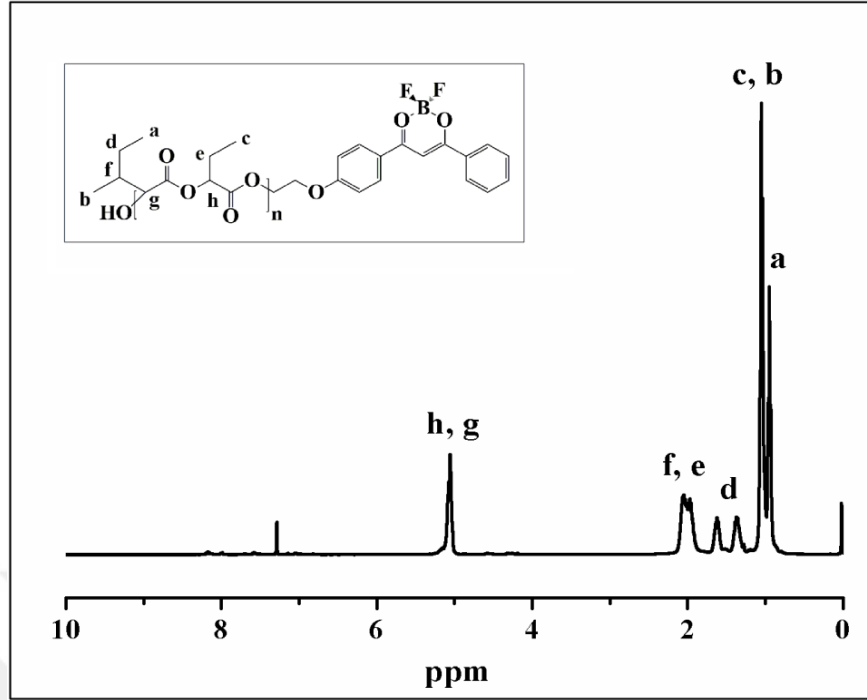
açılma polimerizasyon yöntemi ile BF₂dbmOEt-PILEG homopolimerinin (24) sentezi gerçekleştirildi (Şekil 3.58).

24 bileşiğinin karakterizasyonu ATR-FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, GPC, DSC ve TGA teknikleri kullanılarak yapıldı. Elde edilen sonuçlar aşağıda ayrıntılı bir şekilde verilmektedir.



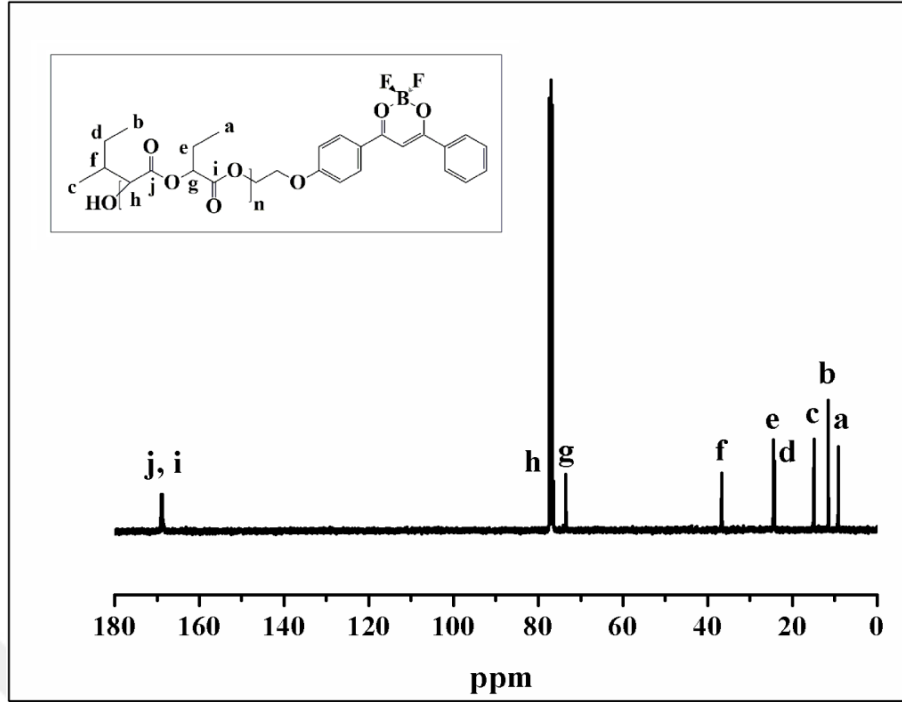
Şekil 3.59. 24 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu

24 bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.59) 1753 cm⁻¹'de görülen keskin pik yapıda bulunan ester grubunun karbonil (C=O) gerilmesini gösterir. 2971 cm⁻¹, 2936 cm⁻¹, 2880 cm⁻¹'de gelen pikler ise yapıdaki C-H gerilmelerine aittir. Bununla birlikte ILEG monomerinde 1756 cm⁻¹'de görülen karbonil (C=O) gerilmesini temsil eden pikin, 24 numaralı bileşikte yapıda halka açılması ile 1753 cm⁻¹'e kayması sentezin gerçekleştiğini göstermektedir.



Şekil 3.60. 24 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

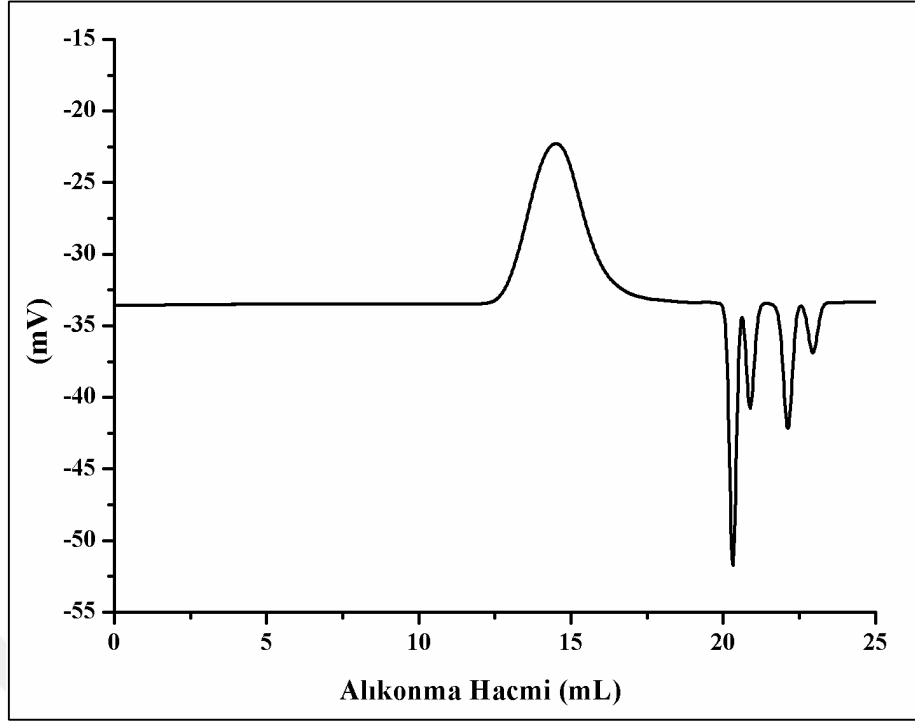
24 bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (Şekil 3.60) yorumlandığında 0,9-0,99 ppm arasında a kodlu CH_3 protonlarına ait üçlü bir pik, 0,99-1,12 ppm arasında altı proton içeren b ve c kodlu CH_3 protonlarına ait çoklu bir pik, 1,25-1,45 ppm ve 1,55-1,7 ppm arasında birer proton içeren d kodlu CH_2 protonlarına ait çoklu iki pik, 1,84-2,16 ppm arasında üç proton içeren e ve f kodlu CH_2 ve CH protonlarına ait çoklu bir pik, 4,98-5,22 ppm arasında g ve h kodlu CH protonlarına ait çoklu bir pik gözlenmektedir. Bununla birlikte ILEG monomerinde 4,79-4,81 ppm ve 4,81-4,85 ppm arasında g ve h kodlu CH protonlarına ait piklerin, 24 bileşiğinde 4,98-5,22 ppm arasında kimyasal kaymaya uğraması yapı üzerinde halkanın açıldığını göstermekle birlikte sentezin gerçekleştiğini de doğrulamaktadır. Ayrıca spektrum üzerinde piklerin alanları alındığında 24 bileşiğinin proton sayıları ile doğru orantılı olduğu gözlemlendi.



Şekil 3.61. 24 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

24 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (Şekil 3.61) değerlendirildiğinde 9,16 ppm'de a kodlu karbona ait pik, 11,53 ppm'de b kodlu karbona ait pik, 14,95 ve 15,01 ppm'de c kodlu karbona ait pikler, 24,22 ppm'de d kodlu karbona ait pik, 24,51 ppm'de e kodlu karbona ait pik, 36,67 ve 36,73 ppm'de f kodlu karbona ait pikler, 73,55 ppm'de g kodlu karbona ait pik, 76,43, 76,57 ve 77,23 ppm'de h kodlu karbona ait pikler, 168,52, 168,64, 168,68 ve 168,75 ppm'de i kodlu karbona ait pikler ve 169,04, 169,08, 169,14 ve 169,22 ppm'de j kodlu karbona ait pikler gözlenmektedir. ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde karbon atomları için birden fazla pik elde edilmesi, başlangıç maddesi olarak kullanılan ILEG monomerinin yapısının rasemik olması sebebiyledir. Bununla birlikte, ILEG monomerinde 76,41, 77,09, 79,68, 80,88, 165,16, 165,69, 166,3, 166,85 ppm'lerde sırasıyla g ve h kodlu CH karbonlarına ve karbonil karbonlarına ait pikler elde edilirken, 24 bileşiği üzerinde halkanın açılması sebebiyle bu değerler CH karbonları için 73,55 ve 76,43-76,57-77,23 ppm'ye ve karbonil karbonları için 168,52-168,64-168,68-168,75 ve 169,04-169,08-169,14-169,22 ppm'ye kaydığı görülmektedir.

24 bileşiğinin dönüşümü ile ilgili ^1H -NMR sonucundan elde edilen bilgiler GPC analizinden elde edilen kromatogram ile doğrulandı (Şekil 3.62).



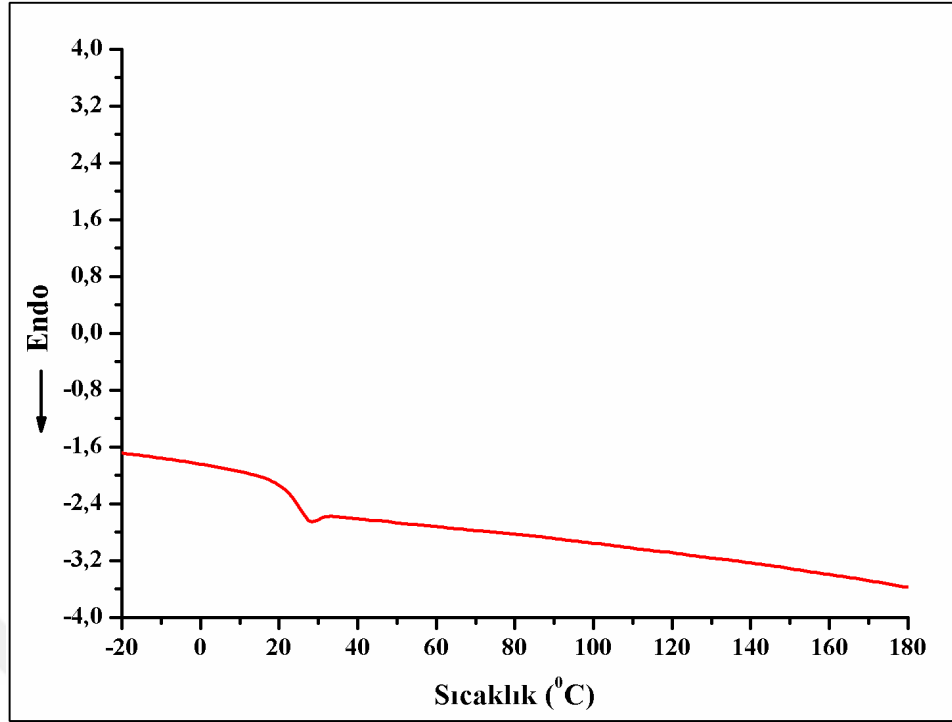
Şekil 3.62. 24 bileşiğinin GPC kromatogramı

24 bileşiği için GPC kromatogramı incelendiğinde (Şekil 3.62) görülen tek pik alıkonma hacmi 14,5 mL olan ve % 100 dönüşümle elde edilen homopolimeri, alıkonma hacmi 20 mL'den sonra görülen pikler ise hareketli faz olan tetrahidrofuranı (THF) göstermektedir.

Tablo 3.4. BF₂dbmOEt-PILEG homopolimerinin molekül ağırlığı

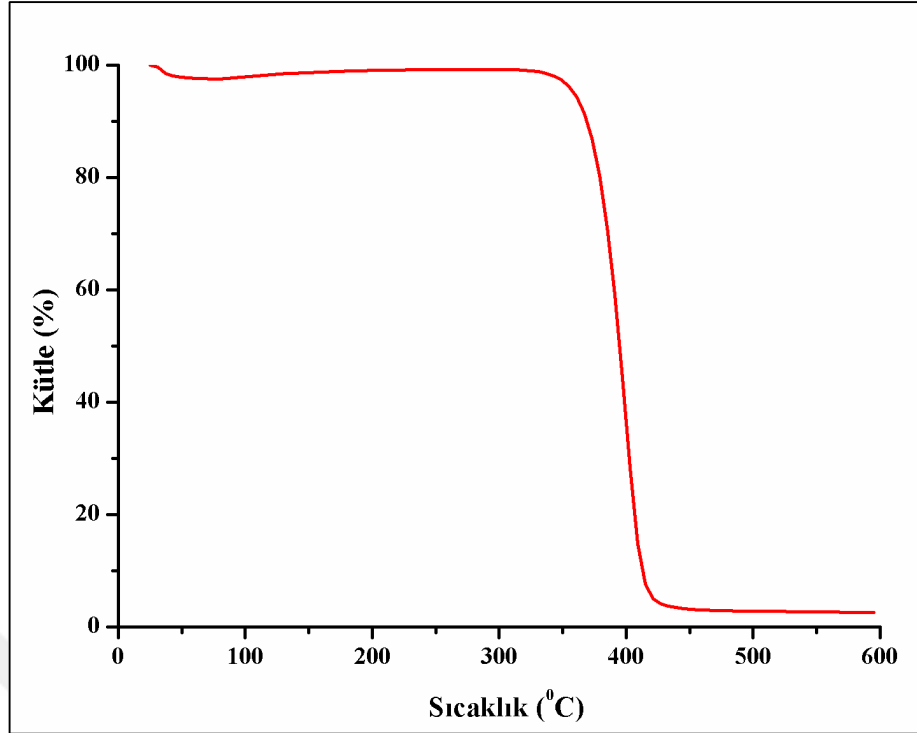
No	M _w ^a (g/mol)	M _n ^a (g/mol)	M _w /M _n ^a	Teorik	% ^a	% ^b	ILEG/ BF ₂ dbmOEtOH	ILEG/ Sn(Oct) ₂
24	17650	10200	1,73	10010	100	99,1	50	50

a: GPC ile bulundu; b: ¹H-NMR ile bulundu



Şekil 3.63. 24 bileşiğinin DSC termogramı

24 bileşiğinin termal karakteristik özelliğini incelemek için DSC termogramından faydalandı (Şekil 3.63). Termogram üzerinde sadece pikin doğrusallıktan ilk saptığı yer olan camsı geçiş sıcaklığı (T_g) elde edildi. Bu değer 24,63 °C (başlangıç: 20,1 °C ve orta nokta: 24,63 °C) olarak bulundu ve erimeye ait bir pikin gözlenmemesi sentezlenen homopolimerin amorf yapıda olduğunu göstermektedir.



Şekil 3.64. 24 bileşiğinin TGA eğrisi

24 bileşiğinin dekompozisyon özelliği TGA analizi ile incelendi (Şekil 3.64) ve tek bir kütle kaybı gözlemlendi. TGA eğrisinin birinci türevinde büküm noktası 400,33 °C, başlangıç ve bitiş değerleri ise sırasıyla 376,67 °C ve 412,25 °C olarak bulundu. Ayrıca 600 °C ısıtmadan sonra homopolimerin % 2,58'inin bozunmadan kaldığı görüldü.

3.3. Yeni Bor Bazlı Asimetrik Poli(Sübstitüye Glikolid) Homopolimerlerinin Optik Özelliklerinin İncelenmesi

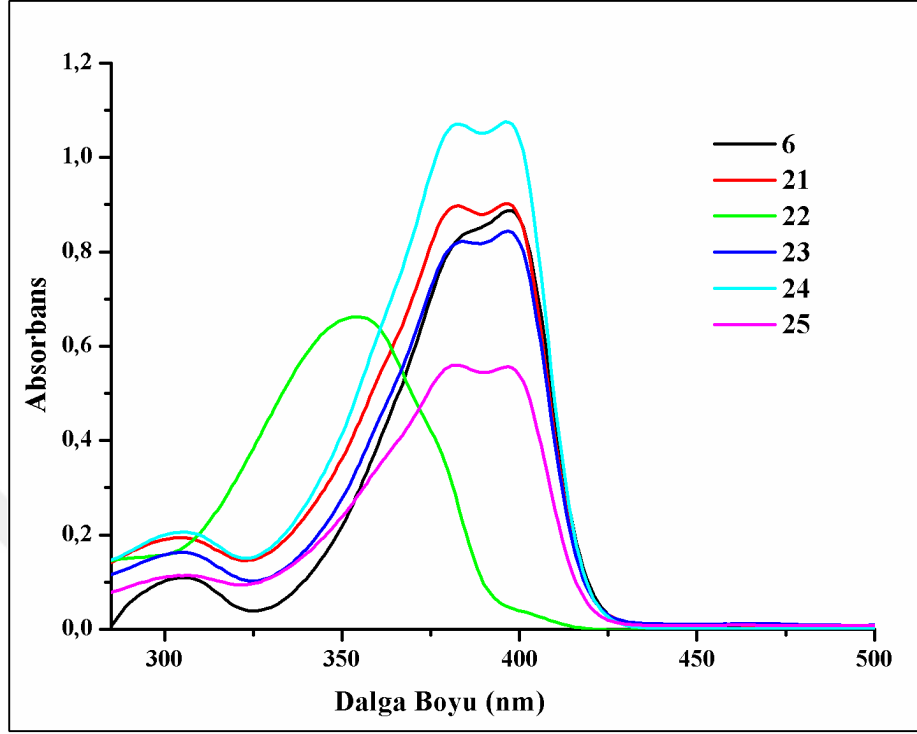
Bor bazlı başlatıcı olarak kullanılan BF₂dbmOEtOH, sentezlenmiş polimerleri karşılaştırmak amacıyla referans malzeme olarak alınan BF₂dbmOEt-PLA ve tüm homopolimerlerin (21-24) UV/Vis, floresans ve floresans ömürleri ölçüldü.

Öncelikle polimerlerin en uygun çözelti ortamındaki optik özelliklerini incelemek amacıyla bor bazlı malzemeler, tetrahidrofuran, etil asetat, metanol ve dikloro metan gibi farklı çözücülerde test edildi. Tetrahidrofuran, etil asetat, metanol içerisinde polimerlerin çözünürlüğünün düşük olduğu gözlenirken en uygun çözücünün seyreltik dikloro metan olduğu görüldü.

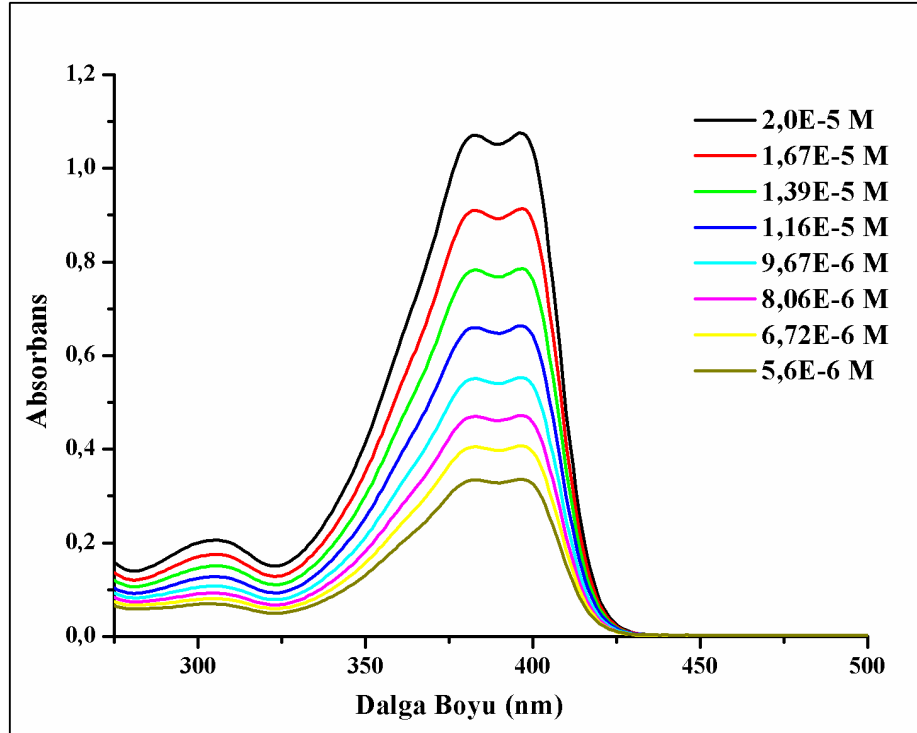
Bu nedenle, UV/Vis ölçümleri için tüm malzemelerin diklorometan içerisinde 2×10^{-5} M konsantrasyonda stok çözeltilerinden farklı konsantrasyonlarda seyreltik çözeltileri hazırlanırken, floresans ve floresans ömür ölçümleri için ise $0,5 \times 10^{-5}$ M konsantrasyonda çözeltiler hazırlanıldı. Homopolimerlerin çözünürlüğünün düşük olması iki sebeple açıklanabilir. Birinci neden olarak polimerler zincirlerinin içi içe geçmesi gösterilebilirken, bir diğer sebep ise yapıya BF_2 grubu takılınca dipol momentte meydana gelen artış olabilir [47]. Homopolimerlerden $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PIBEG}$ (22) 354 nm’de tek bir pik olarak $\pi-\pi^*$ geçişi gösterirken, $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PLA}$ (25) 382 ve 397 nm’de, $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PIBMG}$ (21) ve $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PILEG}$ (24) 383 ve 397 nm’de, $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PILMG}$ (23) 384 ve 397 nm’de iki boyunlu $\pi-\pi^*$ geçişi göstermektedir (Şekil 3.65). Sentezlenen homopolimerlerden elde edilen sönmüleme katsayılarına bakılınca özellikle $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PILEG}$ (24) polimeri dikkat çekmektedir. Çünkü referans malzeme olan $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PLA}$ homopolimerinin sönmüleme katsayısı $28000 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ iken $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PILEG}$ (24) homopolimerinde bu değer $54000 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ olarak bulundu. Bununla birlikte tüm homopolimerler için konsantrasyona karşı absorbands grafikleri çizildiğinde 2×10^{-5} - $5,6 \times 10^{-6}$ M konsantrasyon aralığında Lambert-Beer yasasına uyduğu gözlemlendi. $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PILEG}$ (24) homopolimeri için konsantrasyona karşı absorbands değişimi verilmektedir (Şekil 3.66-67). Ayrıca $\text{BF}_2\text{dbmOEtOH}$ ile birlikte tüm homopolimerler 365 nm’de uyarıldığında yoğun mavi floresans göstermektedir (Şekil 3.68).

Bor bazlı malzemeler için floresans spektrumlarından elde edilen maksimum emisyon değerleri 424-431 nm arasında değişirken, floresans ömürleri ise 1,87-2,04 ns arasında tek bir üstel azalma ile değişmektedir (Tablo 3.5) (Şekil 3.69). Burada beklenildiği gibi 2,04 ns olan en uzun floresans ömrü bor bazlı başlatıcı olan $\text{BF}_2\text{dbmOEtOH}$ için elde edildi ve yapıya PLA bağlandığı takdirde maksimum floresans şiddetinde ve floresans ömründe $2,73 \times 10^7$ ’den $2,39 \times 10^7$ ’ye ve 2,04 ns’den 1,91 ns’ye küçük bir azalma gözlemlendi. $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PILEG}$ (24) homopolimeri, UV/Vis çalışmalarında elde edilen sonuçlar gibi floresans çalışmalarında da hem referans örnek olan $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PLA}$ homopolimerinden hem de diğer homopolimerlerden daha fazla floresans şiddeti göstermektedir. Tüm bor bazlı

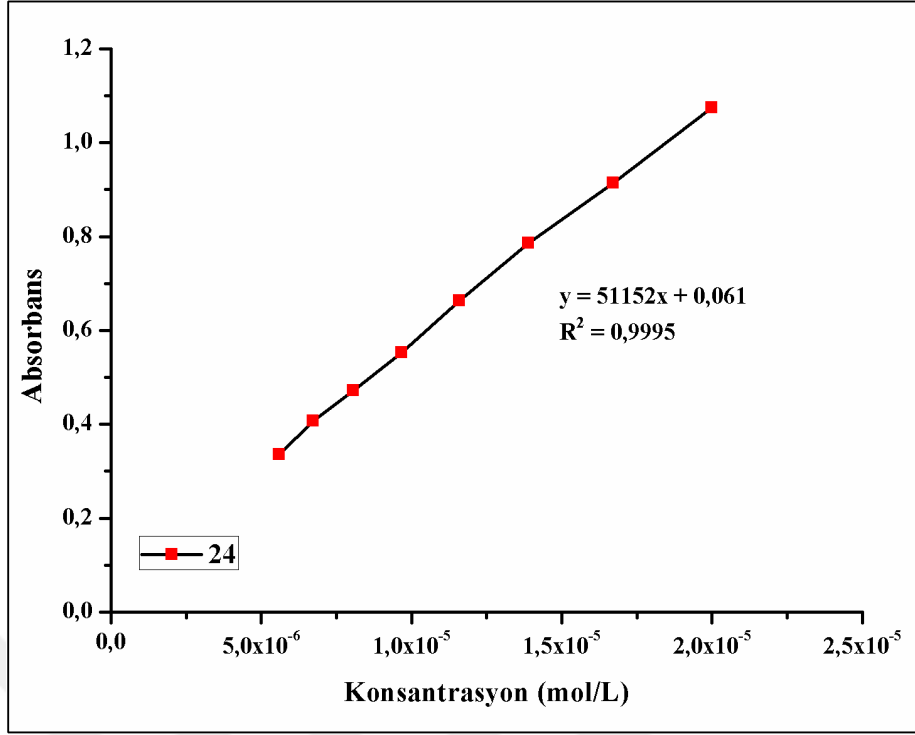
malzemelerin UV/Vis spektrumları, UV absorpsiyon-konsantrasyon grafikleri, floresans spektrumları ekler kısmında verilmiştir.



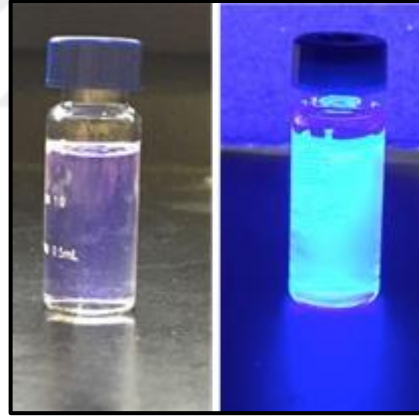
Şekil 3.65. 2×10^{-5} M konsantrasyonda hazırlanmış bor bazlı malzemelerin UV/Vis absorpsiyon spektrumu



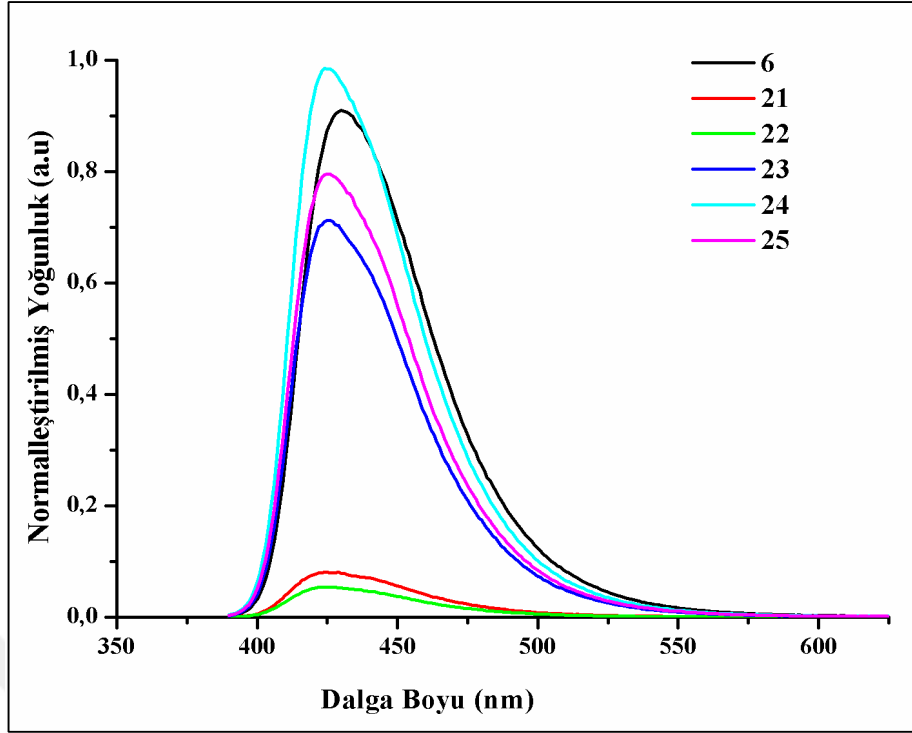
Şekil 3.66. 24 bileşiğinin dalga boyu absorpsiyon değişimi



Şekil 3.67. 24 bileşiği için konsantrasyona karşı absorbans grafiği



Şekil 3.68. 24 bileşiğinin gün ışığında (sol) ve 365 nm'de (sağ) görüntüsü



Şekil 3.69. $0,5 \times 10^{-5}$ M konsantrasyonda hazırlanmış bor bazlı malzemelerin floresans spektrumu

Tablo 3.5. Örneklerin Floresans ve UV/Vis verileri

No	Floresans			UV/Vis	
	$\lambda_{\max}$	Floresans Şiddeti	τ_F	Absorbans	Sönümlleme Katsayısı
	(nm)	(max absorpsiyon)	(nm)	(382-384 nm)	(ϵ , $M^{-1}.cm^{-1}$)
6	430	$2,73 \times 10^7$	2,04	0,841	42050
21	426	$2,39 \times 10^6$	1,89	0,897	44850
22	431	$1,56 \times 10^6$	1,88	0,662 (354 nm)	33100
23	424	$2,14 \times 10^7$	1,96	0,822	41100
24	424	$2,96 \times 10^7$	1,87	1,071	53550
25	426	$2,39 \times 10^7$	1,91	0,56	28000

3.4. Yeni Bor Bazlı Asimetrik Poli(Sübstitüye Glikolid) Homopolimerlerinin İlaç Yüklü Nanopartikül Formülasyonları

Yeni bor bazlı antikanser ilacı yüklü asimetrik poli(sübstitüye glikolid) nanopartiküllerinin üretimi için nanoçöktürme yöntemi tercih edildi ve bu yöntemde sürfaktan olarak % 0,75 PVA, çözücü olarak asetonitril, antikanser ilacı olarak paklitaksel ve sentezlenmiş homopolimerler kullanılarak nanoformülasyon çalışmaları tamamlandı.

Nanoçöktürme tekniği kullanılarak elde edilen nanopartiküllerin boyut dağılımı ve % ilaç yükleme değerleri Tablo 3.6 ve Tablo 3.7’de verilmektedir.

Tablo 3.6. Bor bazlı polimerik ilaç yüklü nanopartiküllerin boyut dağılım verileri

No	Polimer	Zetasizer Sonuçları		
		Pik 1 (nm)	Pik 2 (nm)	PDI
26-28	21	236 ± 4,6		0,088 ± 0,03
29-31	22	272 ± 10,3		0,083 ± 0,03
32-34	23	230 ± 5,6		0,090 ± 0,02
35-37	24	258 ± 14,5		0,160 ± 0,03

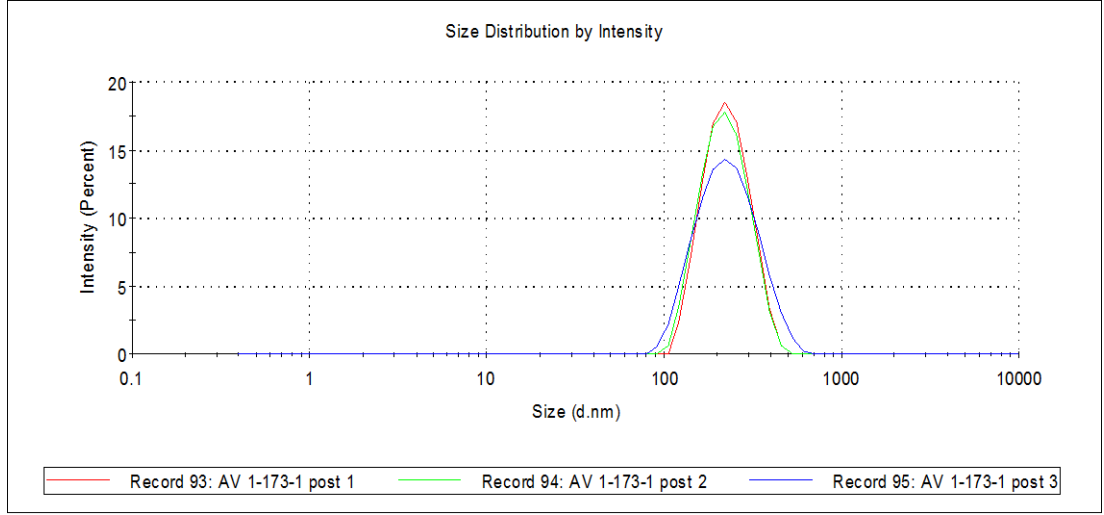
Tablo 3.7. Bor bazlı polimerik nanopartiküllerin % ilaç yükleme verileri

No	Polimer	HPLC Sonuçları		
		İlaç Miktarı (µg)	NP Miktarı (mg)	%İlaç Yükleme
26-28	21	167,3 ± 31,2	3,2 ± 0,7	5,2 ± 0,6
29-31	22	298,7 ± 24,1	7,1 ± 0,2	4,2 ± 0,4
32-34	23	190,3 ± 7,1	3,9 ± 0,3	4,9 ± 0,2
35-37	24	671,3 ± 54,7	3,8 ± 0,6	17,8 ± 1,2

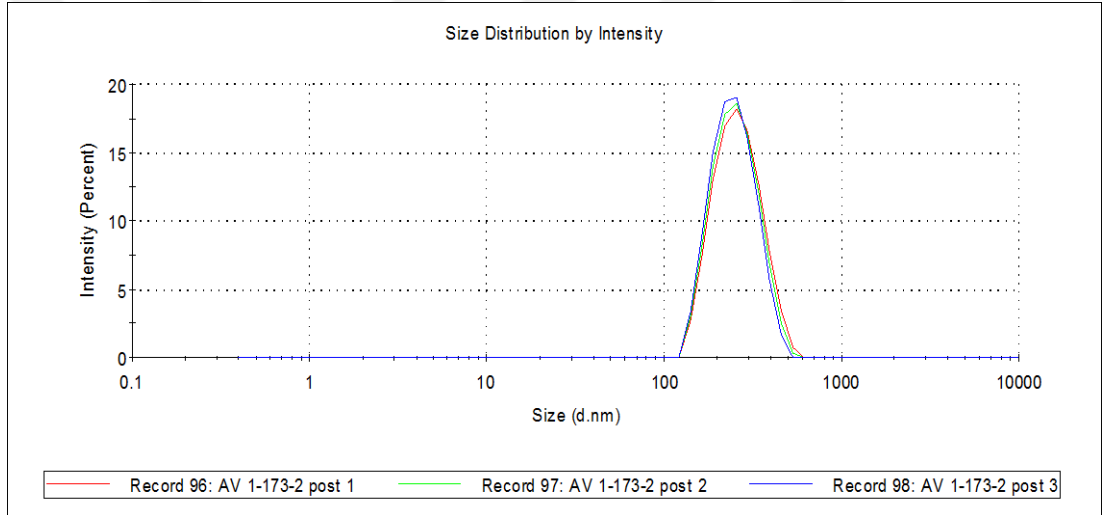
21-24 arası homopolimerler ile elde edilmiş nanopartiküllerin boyutları ölçüldüğünde ikinci bir pikin gözlenmemesi sebebiyle mikron boyutta yapılar içermediği dolayısıyla polidispersite indeksinin düşük olduğu ve tekrarlanabilir sonuçların ortaya çıktığı gözlenmektedir (Tablo 3.6).

Tablo 3.7’de ise 35-37 numaralı formülasyonda elde edilen nanopartikül miktarı düşük olmasına rağmen % 17,8 gibi yüksek bir ilaç yükleme değeri elde edildi. Bununla birlikte 21-23 arası homopolimerler ile elde edilmiş nanopartiküllerin içerisine yüklenen ilaç miktarının ise % 5 civarında olduğu tespit edildi (Tablo 3.7).

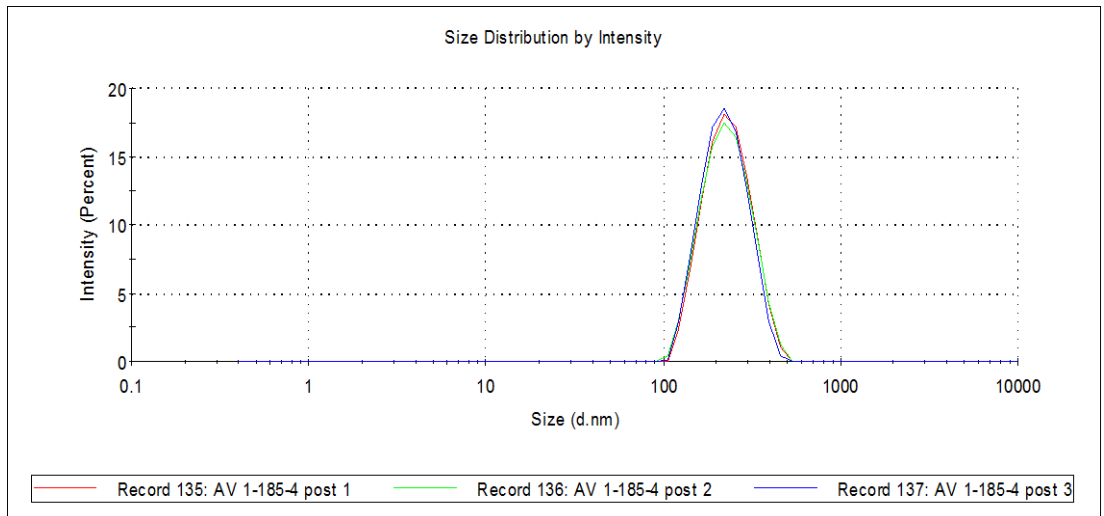
Bor bazlı ilaç yüklü asimetrik poli(sübstitüye glikolid) nanopartiküllerinin her biri için boyut grafikleri aşağıda verilmektedir (Şekil 3.70-73).



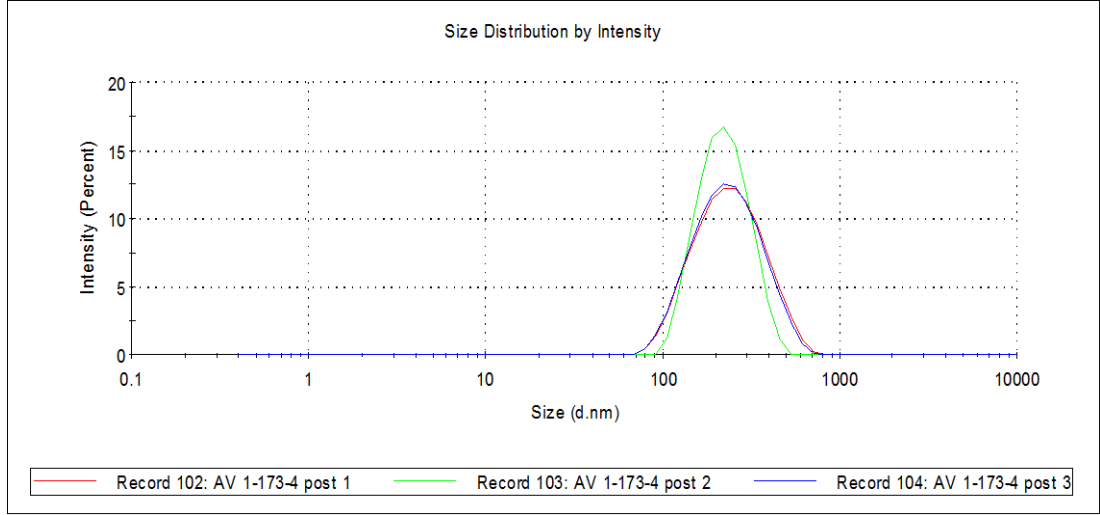
Şekil 3.70. 26 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 26)



Şekil 3.71. 29 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 29)

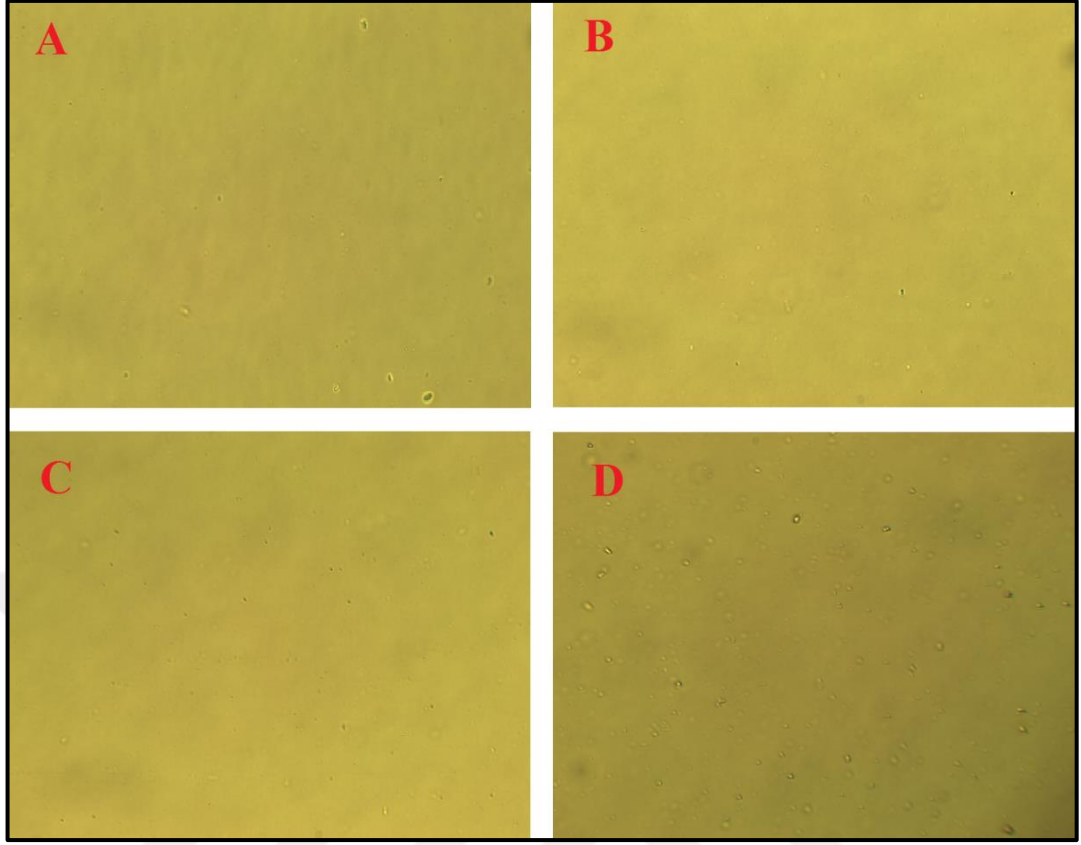


Şekil 3.72. 32 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 32)

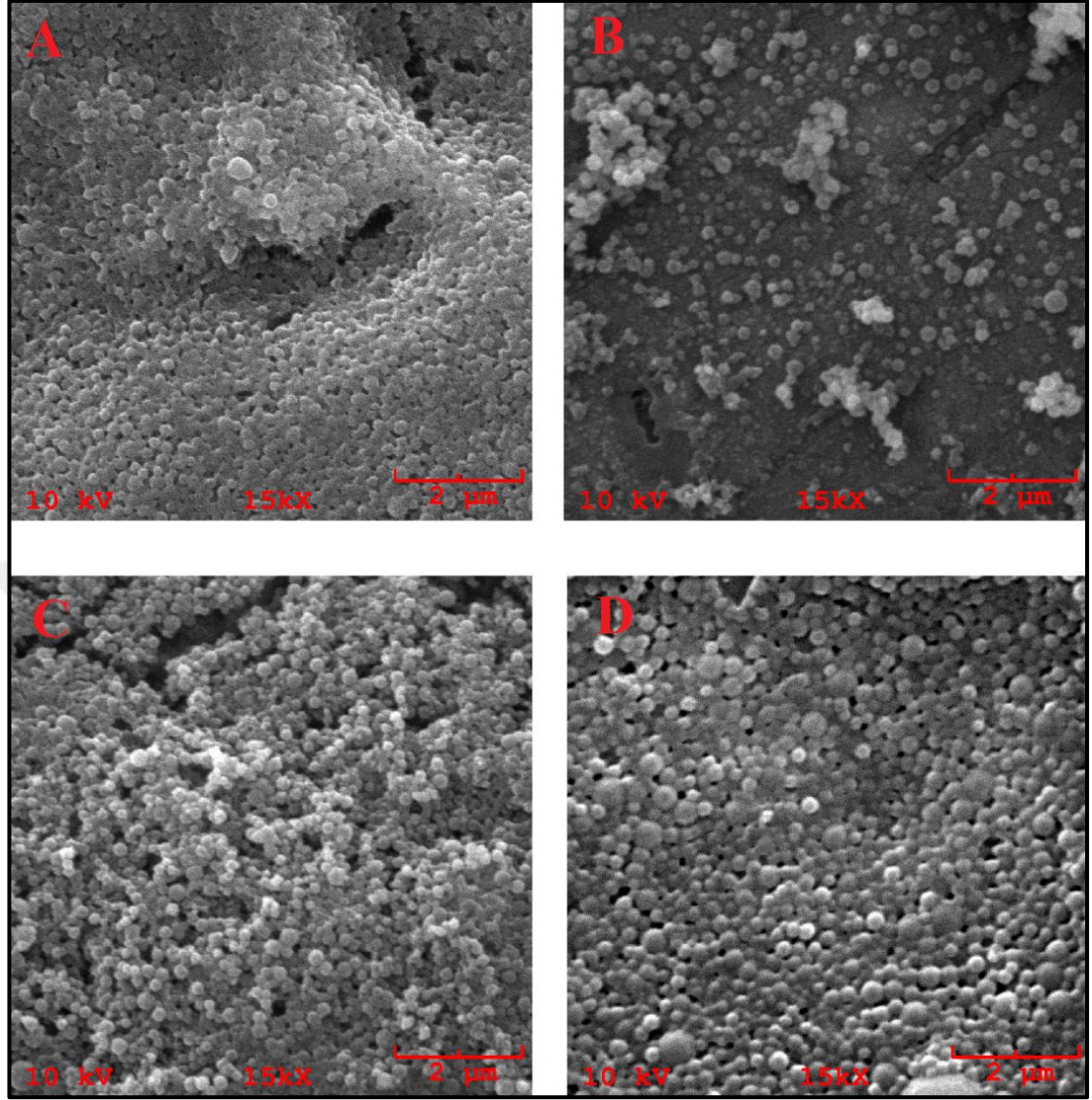


Şekil 3.73. 35 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 35)

Bor bazlı polimerik antikanser ilacı yüklü nanopartiküller hem optik mikroskop hem de taramalı elektron mikroskobu (SEM) vasıtasıyla görüntülendi (Şekil 3.74-75). Optik mikroskop ve SEM görüntüleri incelendiğinde ise mikron boyutta herhangi bir yapı gözlenmemiş olup aynı zamanda nanopartiküller içerisine enkapsüle olmayan ilaç görüntüsüne de rastlanılmamıştır.



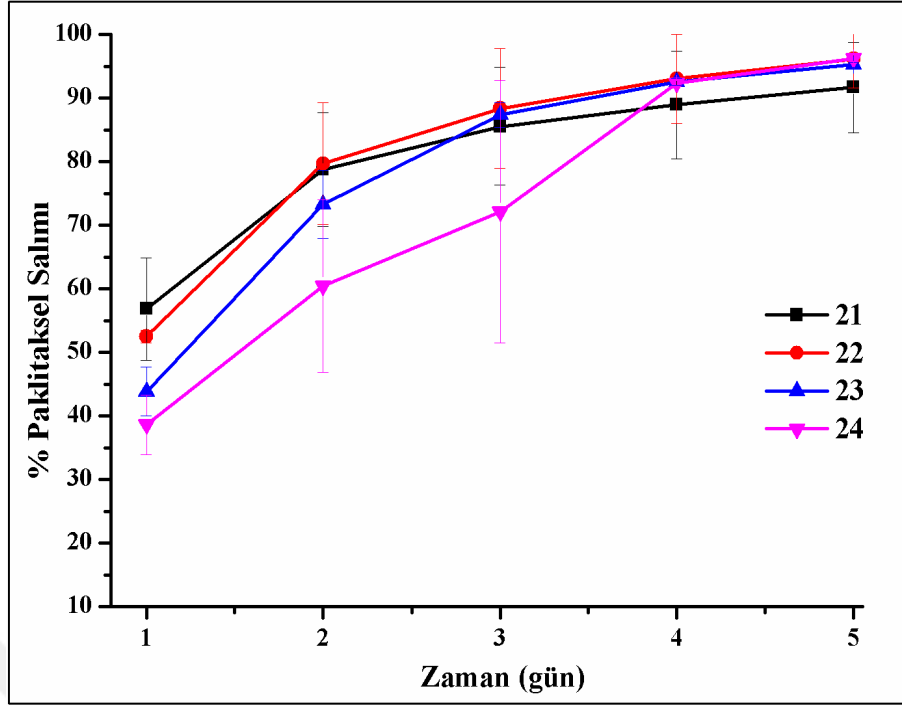
Şekil 3.74. Bor bazlı asimetrik poli(süstitüye glikolid) nanopartiküllerin optik mikroskop görüntüleri (A) $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PIBMG}$, (B) $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PIBEG}$, (C) $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PILMG}$, (D) $\text{BF}_2\text{dbmOEt-PILEG}$



Şekil 3.75. Bor bazlı asimetrik poli(süstitüye glikolid) nanopartiküllerin SEM görüntüleri (A) BF₂dbmOEt-PIBMG, (B) BF₂dbmOEt-PIBEG, (C) BF₂dbmOEt-PILMG, (D) BF₂dbmOEt-PILEG

3.5. İn Vitro İlaç Salım Çalışmaları

Nanoçöktürme yöntemi kullanılarak başlangıç % 20 hedef ilaç yüklemesi ile hazırlanan bor bazlı asimetrik poli(süstitüye glikolid) nanopartikülleri üzerinde yer alan oktanol fazından her 24 saatte bir örnekler alınarak salınan ilaç miktarları HPLC ile ölçüldü ve paklitakselin kalibrasyon grafiğinden elde edilen denkleme göre de salınan ilaç miktarı hesaplandı. Paklitaksel antikanser ilacının salım grafiği Şekil 3.76’de ve verileri ise Tablo 3.8’de gösterilmektedir.



Şekil 3.76. Paklitaksel antikanser ilacının salım eğrileri

Tablo 3.8. Paklitaksel antikanser ilacının % salım verileri

Gün	% Paklitaksel Salımı			
	21	22	23	24
1	56,8 ± 8,1	52,5 ± 1,0	43,9 ± 3,9	38,6 ± 4,7
2	78,8 ± 9,0	79,7 ± 9,6	73,3 ± 5,4	60,4 ± 13,6
3	85,6 ± 9,3	88,4 ± 9,4	87,4 ± 1,9	72,1 ± 20,6
4	88,9 ± 8,5	93,1 ± 7,0	92,6 ± 0,5	92,3 ± 0,4
5	91,7 ± 7,1	96,2 ± 4,6	95,3 ± 0,4	96,3 ± 0,5

Bor bazlı nanopartiküller içerisinde paklitakselin salım profili yaklaşık bir hafta olarak bulundu. Tablo 3.8 incelendiğinde 5. günün sonunda salınan paklitaksel miktarı nanopartiküllerin hepsinde % 90 üzerinde olduğu ve 1. günün sonunda ise BF₂dbmOEt-PIBMG 21, BF₂dbmOEt-PIBEG 22 numaralı nanopartiküllerde BF₂dbmOEt-PILMG 23, BF₂dbmOEt-PILEG 24 numaralı nanopartiküllere kıyasla daha hızlı bir salım gerçekleştiği gözlemlendi.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kanser, dünya üzerinde her yıl milyonlarca insanın hayatını kaybetmesine sebep olduğu için diğer hastalıklara kıyasla büyük sorun teşkil eden bir hastalıktır ve gelişimi uzun süren bir hastalık olması sebebiyle erken evrede teşhis edildiği takdirde tedavisi daha kolay olacaktır.

Bu amaçla, erken tanıya yardımcı olabilecek diflorobor bazlı bir malzeme olan BF₂dbmOEtOH, polimerizasyon reaksiyonlarında başlatıcı olarak kullanılmak üzere sentezlendi. Bu reaksiyonlarda monomer olarak kullanılmak üzere öncelikle monomer sentezinin ilk basamağı olan L-lösin ve L-izolösin aminoasitleri kullanılarak L-2-hidroksi-4-metilpentanoik asit ve L-2-hidroksi-3-metilpentanoik asit sentezleri gerçekleştirildi. α -Hidroksi asit yapısındaki bu malzemelerden, iki basamaklı reaksiyon sonucunda asimetrik yapıda 3-izobütil-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (IBMG), 3-etil-6-izobütil-1,4-diokzan-2,5-dion (IBEG), 3-(sek-bütil)-6-metil-1,4-diokzan-2,5-dion (ILMG) ve 3-(sek-bütil)-6-etil-1,4-diokzan-2,5-dion (ILEG) monomerleri elde edildi. Asimetrik yapıdaki monomerler ile bor bazlı başlatıcı olan BF₂dbmOEtOH halka açılma polimerizasyon yöntemi kullanılarak Sn(Oct)₂ katalizörü varlığında ve çözücüz bir ortamda yeni asimetrik yapıda % 100 dönüşüm ile BF₂dbmOEt-PIBMG, BF₂dbmOEt-PIBEG, BF₂dbmOEt-PILMG ve BF₂dbmOEt-PILEG homopolimerlerinin sentezleri gerçekleştirildi.

Homopolimerlerin yapısında yer alan bor katkılı bileşen sayesinde seyreltik diklorometan içerisindeki optik özellikleri (UV/Vis, Floresans ve Floresans ömürleri) incelendi. UV/Vis çalışmaları sonucunda 354 nm'de BF₂dbmOEt-PIBEG tek bir yayvan pik şeklinde π - π^* geçişi gösterirken, 383-384 ve 397 nm arasında BF₂dbmOEt-PIBMG, BF₂dbmOEt-PILMG ve BF₂dbmOEt-PILEG homopolimerleri iki boyunlu bir pik şeklinde π - π^* geçişi gösterdi. Floresans çalışmalarının sonuçları incelendiğinde ise homopolimerlerin maksimum emisyon değerleri 424-431 nm arasında değişirken, floresans ömürleri ise 1,96-1,87 ns arasında tek bir üstel azalma ile değiştiği gözlemlendi. Tüm polimerler 365 nm'de uyarıldığında yoğun mavi floresans

özelliğe sahip olduğu görülür iken ve 2×10^{-5} - $5,6 \times 10^{-6}$ M konsantrasyon aralığında ise Lambert-Beer yasasına uyduğu saptandı. Optik incelemeler sonucunda en yüksek sönümlleme katsayısına ($54000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) ve floresans şiddetine ($2,96 \times 10^7$) sahip olan homopolimerin BF₂dbmOEt-PILEG olduğu bulundu.

Bor bazlı homopolimerler ile nanoçöktürme yöntemi esas alınarak nanoformülasyon çalışmaları gerçekleştirildi ve bu homopolimerler içerisine paklitaksel antikanser ilacının yüklenmesi sağlanarak nano boyutta ilaç taşıyıcıları hazırlandı. Son olarak bor bazlı homopolimerler içerisinden 7 gün boyunca 24 saatte bir örnekler alınarak ilacın salım çalışmaları gerçekleştirildi ve bunun sonucunda paklitakselin salım profili elde edildi. Yeni bor bazlı nanopartiküller içerisine yaklaşık % 5 oranında ilaç yüklemesi gerçekleştirildikten sonra ilacın salınmaya başladığı 1. günde BF₂dbmOEt-PILMG ve BF₂dbmOEt-PILEG'e kıyasla BF₂dbmOEt-PIBMG ve BF₂dbmOEt-PIBEG için hızlı bir salım profili elde edilmesine rağmen 5. gün sonunda salınan ilaç miktarı bu dört nanopartikül için % 90'nın üzerinde olduğu bulundu. Bununla birlikte polimerik nanopartiküller içerisine yüklenen ilaç miktarı karşılaştırıldığında ise % 17,8 ilaç yükleme değeri ile en yüksek ilaç miktarına sahip olan nanopartikülün BF₂dbmOEt-PILEG olduğu bulundu.

Bu tez kapsamında sentezlenen yeni bor bazlı homopolimerler ile kanser hastalığının erken tanısına yardımcı olabilecek nanopartiküller hazırlanmış aynı zamanda da bu nanopartiküller içerisine antikanser (paklitaksel) ilacı yüklenerek ilacın vücut içine girişini mümkün kılacak nano boyutta ilaç taşıyıcıları geliştirilmiştir. Yeni bor bazlı nanopartiküllerin bu özellikleri, sadece birçok kanser türünün erken tanısına yardımcı olmayıp aynı zamanda ilaç salım sistemleri vasıtasıyla etkin tedavisinin gerçekleştirilmesine de imkan verecektir. Ayrıca sentezleri gerçekleştirilen yeni bor bazlı homopolimerler ilaç salım sistemleri alanında sıkça kullanılan polilaktid, poliglikolid, poli(laktid-ko-glikolid) ve poli(ϵ -kaprolakton) gibi polimerlere de iyi birer alternatif olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- [1] Oylar O., Tekin İ., Kanserin Teşhis ve Tedavisinde Nanoteknolojinin Önemi, *Uludağ Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 2011, **16**(1), 147-154.
- [2] Pal D., Nayak A. K., Nanotechnology for Targeted Delivery in Cancer Therapeutics, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 2010, **1**(1), 1-7.
- [3] Tuncer M., Globalleşen Kanser ve Türkiye, <http://www.nukte.org/node/189> (Ziyaret Tarihi: 1 Haziran 2017).
- [4] Etzioni R., Urban N., Ramsey S., McIntosh M., Schwartz S., Reid B., Radich J., Anderson G., Hartwell L., The Case for Early Detection, *Nature Reviews Cancer*, 2003, **3**(4), 243-252.
- [5] Choi K. Y., Liu G., Lee S., Chen X., Theranostic Nanoplatfroms for Simultaneous Cancer Imaging and Therapy: Current Approaches and Future Perspectives, *Nanoscale*, 2012, **4**(2), 330-342.
- [6] Wang L. V., Ultrasound-Mediated Biophotonic Imaging: A Review of Acousto-Optical Tomography and Photo-Acoustic Tomography, *Disease Markers*, 2003-2004, **19**, 123-138.
- [7] Auyang S. Y., Cancer Causes and Cancer Research on Many Levels of Complexity, <http://www.creatingtechnology.org/biomed/cancer.pdf> (Ziyaret Tarihi: 1 Haziran 2017).
- [8] Kim K., Kim J. H., Park H., Kim Y. S., Park K., Nam H., Lee S., Park J. H., Park R. W., Kim I. S., Choi K., Kim S. Y., Kwon I. C., Tumor-Homing Multifunctional Nanoparticles for Cancer Theragnosis: Simultaneous Diagnosis, Drug Delivery, and Therapeutic Monitoring, *Journal of Controlled Release*, 2010, **146**(2), 219-227.
- [9] Chen X., Gambhir S. S., Cheon J., Theranostic Nanomedicine, *Accounts Of Chemical Research*, 2011, **44**(10), 841-841.
- [10] Ahmed N., Fessi H., Elaissari A., Theranostic Applications of Nanoparticles in Cancer, *Features*, 2012, **17**(17-18), 928-934.
- [11] Muthu M. S., Leong D. T., Mei L., Feng S. S., Nanotheranostics - Application and Further Development of Nanomedicine Strategies for Advanced Theranostics, *Theranostics*, 2014, **4**(6), 660-677.

- [12] Janib S. M., Moses A. S., MacKay J. A., Imaging and Drug Delivery Using Theranostic Nanoparticles, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2010, **62**, 1052-1063.
- [13] Nurili F., Vural G. U., Aras Ö., Teranostik Platformlarda Moleküler Görüntüleme Yöntemleri, *Nükleer Tıp Seminerleri*, 2015, **2**, 120-127.
- [14] Vural G. U., Özer A. Y., Nükleer Tıpta İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Teranostik Kullanımları, *Nükleer Tıp Seminerleri*, 2015, **2**, 109-119.
- [15] Muthu M. S., Feng S. S., Theranostic Liposomes for Cancer Diagnosis and Treatment: Current Development and Pre-clinical Success, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2013, **10**(2), 151-155.
- [16] Fan Z., Fu P. P., Yu H., Ray P. C., Theranostic Nanomedicine for Cancer Detection and Treatment, *Journal of Food and Drug Analysis*, 2014, **22**, 3-17.
- [17] Luk B. T., Fang R. H., Zhang L., Lipid- and Polymer-Based Nanostructures for Cancer Theranostics, *Theranostics*, 2012, **2**(12), 1117-1126.
- [18] Derman S., Kızılbey K., Akdeste Z. M., Polymeric Nanoparticles, *Sigma*, 2013, **31**, 107-120.
- [19] Kobayashi H., Ogawa M., Alford R., Choyke P. L., Urano Y., New Strategies for Fluorescent Probe Design in Medical Diagnostic Imaging, *Chemical Reviews*, 2010, **110**(5), 2620-2640.
- [20] Choi K. Y., Jeon E. J., Yoon H. Y., Lee B. S., Na J. H., Min K. H., Kim S. Y., Myung S. J., Lee S., Chen X., Kwon I. C., Choi K., Jeong S. Y., Kim K., Park J. H., Theranostic Nanoparticles Based on PEGylated Hyaluronic Acid for The Diagnosis, Therapy and Monitoring of Colon Cancer, *Biomaterials*, 2012, **33**, 6186-6193.
- [21] Zhang Q., Ren H., Baker G. L., Synthesis of a Library of Propargylated and PEGylated α -Hydroxy Acids Toward "Clickable" Polylactides via Hydrolysis of Cyanohydrin Derivatives, *The Journal of Organic Chemistry*, 2014, **79**, 9546-9555.
- [22] Britner J., Ritter H., Self-Activation of Poly(methylenelactide) through Neighboring-Group Effects: A Sophisticated Type of Reactive Polymer, *Macromolecules*, 2015, **48**, 3516-3522.
- [23] Albertsson A. C., Varma I. K., Recent Developments in Ring Opening Polymerization of Lactones for Biomedical Applications, *Biomacromolecules*, 2003, **4**(6), 1466-1486.
- [24] Jiang W., Gupta R. K., Deshpande M. C., Schwendeman S. P., Biodegradable Poly(lactic-co-glycolic acid) Microparticles for Injectable Delivery of Vaccine Antigens, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2005, **57**, 391-410.

- [25] Rancan F., Papakostas D., Hadam S., Hackbarth S., Delair T., Primard C., Verrier B., Sterry W., Blume-Peytavi U., Vogt A., Investigation of Polylactic Acid (PLA) Nanoparticles as Drug Delivery Systems for Local Dermatotherapy, *Pharmaceutical Research*, 2009, **26**(8), 2027-2036.
- [26] Dechy-Cabaret O., Martin-Vaca B., Bourissou D., Controlled Ring-Opening Polymerization of Lactide and Glycolide, *Chemical Reviews*, 2004, **104**(12), 6147-6176.
- [27] Pan Z., Ding J., Poly(lactide-co-glycolide) Porous Scaffolds for Tissue Engineering and Regenerative Medicine, *Interface Focus*, 2012, **2**, 366-377.
- [28] Claes L. E., Ignatius A. A., Rehm K. E., Scholz C., New Bioresorbable Pin for The Reduction of Small Bony Fragments: Design, Mechanical Properties and in Vitro Degradation, *Biomaterials*, 1996, **17**(16), 1621-1626.
- [29] Noga D. E., Petrie T. A., Kumar A., Weck M., Garcia A. J., Collard D. M., Synthesis and Modification of Functional Poly(lactide) Copolymers: Toward Biofunctional Materials, *Biomacromolecules*, 2008, **9**(7), 2056-2062.
- [30] Yin M., Baker G. L., Preparation and Characterization of Substituted Polylactides, *Macromolecules*, 1999, **32**(23), 7711-7718.
- [31] Trimaille T., Möller M., Gurny R., Synthesis and Ring-Opening Polymerization of New Monoalkyl-Substituted Lactides, *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 2004, **42**, 4379-4391.
- [32] Marcincinova-Benabdillah K., Boustta M., Coudane J., Vert M., Novel Degradable Polymers Combining D-Gluconic Acid, a Sugar of Vegetal Origin, with Lactic and Glycolic Acids, *Biomacromolecules*, 2001, **2**(4), 1279-1284.
- [33] Jing F., Hillmyer M. A., A Bifunctional Monomer Derived from Lactide for Toughening Polylactide, *Journal of The American Chemical Society*, 2008, **130**(42), 13826-13827.
- [34] Fiore G. L., Jing F., Young V. G., Jr., Cramer C. C., Hillmyer M. A., High T_g Aliphatic Polyesters by The Polymerization of Spirolactide Derivatives, *Polymer Chemistry*, 2010, **1**, 870-877.
- [35] Jing F., Smith M. R., III, Baker G. L., Cyclohexyl-Substituted Polyglycolides with High Glass Transition Temperatures, *Macromolecules*, 2007, **40**(26), 9304-9312.
- [36] Jiang X., Vogel E. B., Smith III M. R., Baker G. L., "Clickable" Polyglycolides: Tunable Synthons for Thermoresponsive, Degradable Polymers, *Macromolecules*, 2008, **41**(6), 1937-1944.
- [37] Jiang X., Vogel E. B., Smith III M. R., Baker G. L., Amphiphilic PEG/Alkyl-Grafted Comb Polylactides, *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 2007, **45**(22), 5227-5236.

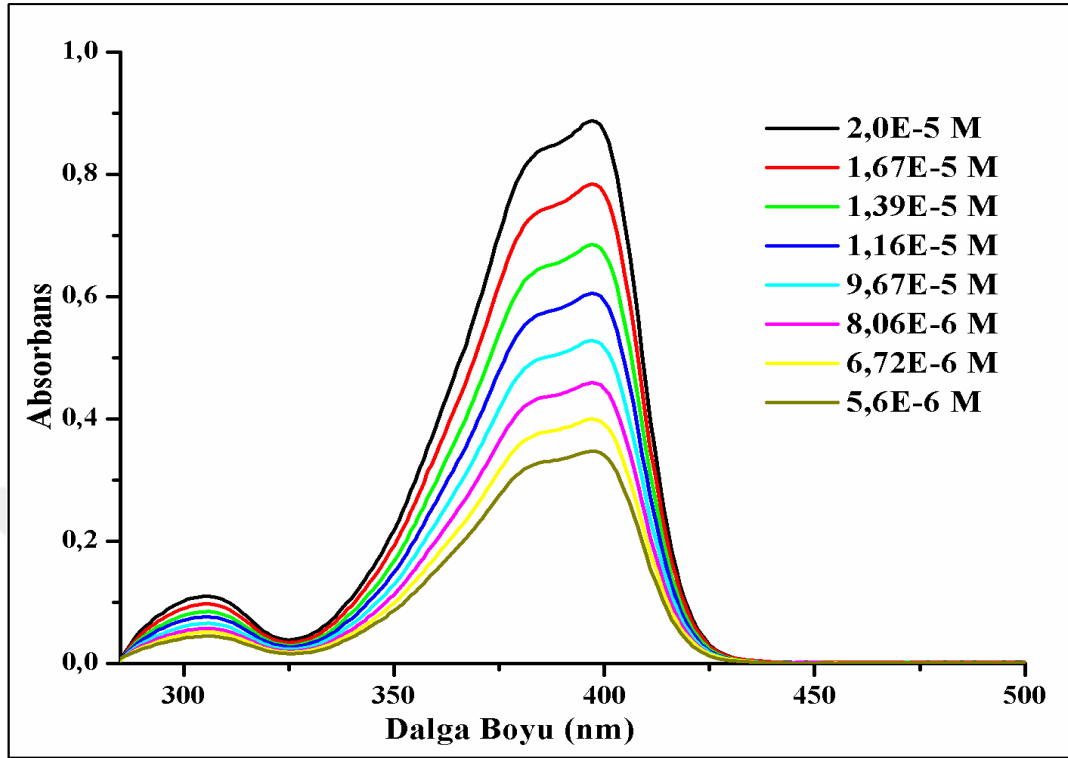
- [38] Jiang X., Smith III M. R., Baker G. L., Water-Soluble Thermoresponsive Polylactides, *Macromolecules*, 2008, **41**(2), 318-324.
- [39] Liu T., Simmons T. L., Bohnsack D. A., Mackay M. E., Smith M. R., III, Baker G. L., Synthesis of Polymandelide: A Degradable Polylactide Derivative with Polystyrene-like Properties, *Macromolecules*, 2007, **40**(17), 6040-6047.
- [40] Simmons T. L., Baker G. L., Poly(phenyllactide): Synthesis, Characterization, and Hydrolytic Degradation, *Biomacromolecules*, 2001, **2**(3), 658-663.
- [41] Baker G. L., Smith M. R., III, Process for The Preparation of Polymers of Dimeric Cyclic Esters, 2002, U. S. Patent No. 6,469,133 B2., *U.S. Patent and Trademark Office*.
- [42] Phister A., Zhang G., Zreno J., Hortwitz A. F., Fraser C. L., Boron Polylactide Nanoparticles Exhibiting Fluorescence and Phosphorescence in Aqueous Medium, *ACS Nano*, 2008, **2**, 1252-1258.
- [43] Cogne-Laage E., Allemand J. F., Ruel O., Baudin J. B., Croquette V., Blanchard-Desce M., Jullien L., Diaroyl(methanato)boron Difluoride Compounds as Medium-Sensitive Two-Photon Fluorescent Probes, *Chemistry-A European Journal*, 2004, **10**, 1445-1455.
- [44] Louded A., Burgers K., BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties, *Chemical Reviews*, 2007, **107**(11), 4891-4932.
- [45] Yogo T., Urano Y., Ishisuka Y., Maniwa F., Nagano T., Highly Efficient and Photostable Photosensitizer Based on BODIPY Chromophore, *Journal of The American Chemical Society*, 2005, **127**(35), 12162-12163.
- [46] Renault R. M., Herault A., Vachon J. J., Pansu R. B., Amigoni-Gerbier S., Larpent C., Fluorescent Nanoparticles as Selective Cu(II) Sensors, *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2006, **5**, 300-310.
- [47] Zhang G., Evans R. E., Campbell K. A., Fraser C. L., Role of Boron in The Polymer Chemistry and Photophysical Properties of Difluoroboron-Dibenzoylmethane Polylactide, *Macromolecules*, 2009, **42**(22), 8627-8633.
- [48] Zhang G., Chen J., Payne S. J., Kooi S. E., Demas J. N., Fraser C. L., Multi-Emissive Difluoroboron Dibenzoylmethane Polylactide Exhibiting Intense Fluorescence and Oxygen-Sensitive Room-Temperature Phosphorescence, *Journal of The American Chemical Society*, 2007, **129**(29), 8942-8943.
- [49] Xu S., Evans E. R., Liu T., Zhang G., Demas J. N., Trindle C. O., Fraser C. L., Aromatic Difluoroboron β -Diketone Complexes: Effects of π -Conjugation and Media on Optical Properties, *Inorganic Chemistry*, 2013, **52**, 3597-3610.
- [50] DeRosa C. A., Kosicka J. S., Fan Z., Handergo H. C., Weitzel D. H., Palmer G. M., Fraser C. L., Oxygen Sensing Difluoroboron Dinaphthoylmethane Polylactide, *Macromolecules*, 2015, **48**, 2967-2977.

- [51] Kerr C., DeRosa C. A., Daly M. L., Zhang H., Palmer G. M., Fraser C. L., Luminescent Difluoroboron β -Diketonate PLA-PEG Nanoparticle, *Biomacromolecules*, 2017, **18**, 551-561.
- [52] Zhang G., Kooi S. E., Demas J. N., Fraser C. L., Emission Color Tuning with Polymer Molecular Weight for Difluoroboron Dibenzoylmethane-Polylactide, *Advanced Materials*, 2008, **20**, 2099-2104.
- [53] Zhang G., Clair T. L. St., Fraser C. L., Synthesis and Fluorescent Properties of Difluoroboron Dibenzoylmethane Polycaprolactone, *Macromolecules*, 2009, **42**(8), 3092-3097.
- [54] Zhang G., Fiore C. L., Clair T. L. St., Fraser C. L., Difluoroboron Dibenzoylmethane PCL-PLA Block Copolymers: Matrix Effects on Room Temperature Phosphorescence, *Macromolecules*, 2009, **42**(8), 3162-3169.
- [55] Smith A. C., Jr., Williams J. L. R., Unruh C. C., Polymeric Chalcones and Their Use as Light-Sensitive Polymers, 1957, U. S. Patent No. 2,816,091., *U.S. Patent Office*.
- [56] Bender J. L., Corbin P. S., Fraser C. L., Metcalf D. H., Richardson F. S., Thomas E. L., Urbas A. M., Site-Isolated Luminescent Europium Complexes with Polyester Macroligands: Metal-Centered Heteroarm Stars and Nanoscale Assemblies with Labile Block Junctions, *Journal of The American Chemical Society*, 2002, **124**, 8526-8527.
- [57] Müller J., Feifel S. C., Schmiederer T., Zocher R., Süßmuth R. D., In Vitro Synthesis of New Cyclodepsipeptides of the PF1022-Type: Probing The α -D-Hydroxy Acid Tolerance of PF1022 Synthetase, *Chembiochem*, DOI: 10.1002/cbic.200800539.
- [58] Bueno M., Molina I., Galbis J. A., 1,4-Dioxane-2,5-dione-type Monomers Derived from L-Ascorbic and D-Isoascorbic Acids. Synthesis and Polymerization, *Carbonhydrate Research*, 2009, **344**, 2100-2104.

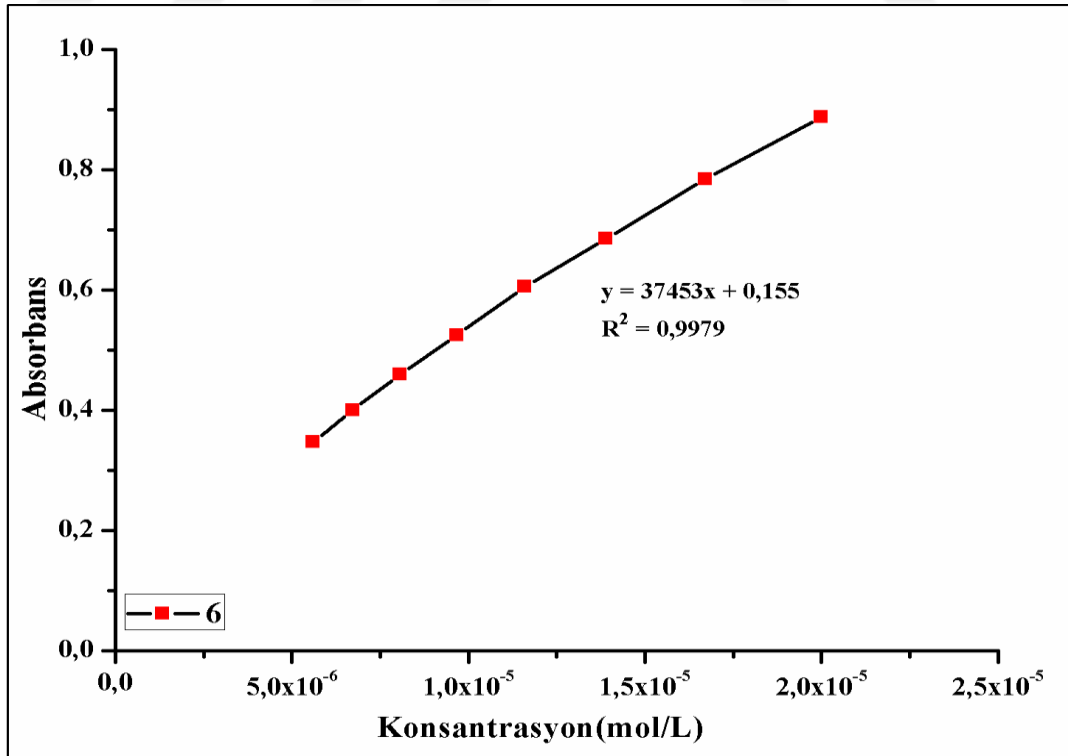


EKLER

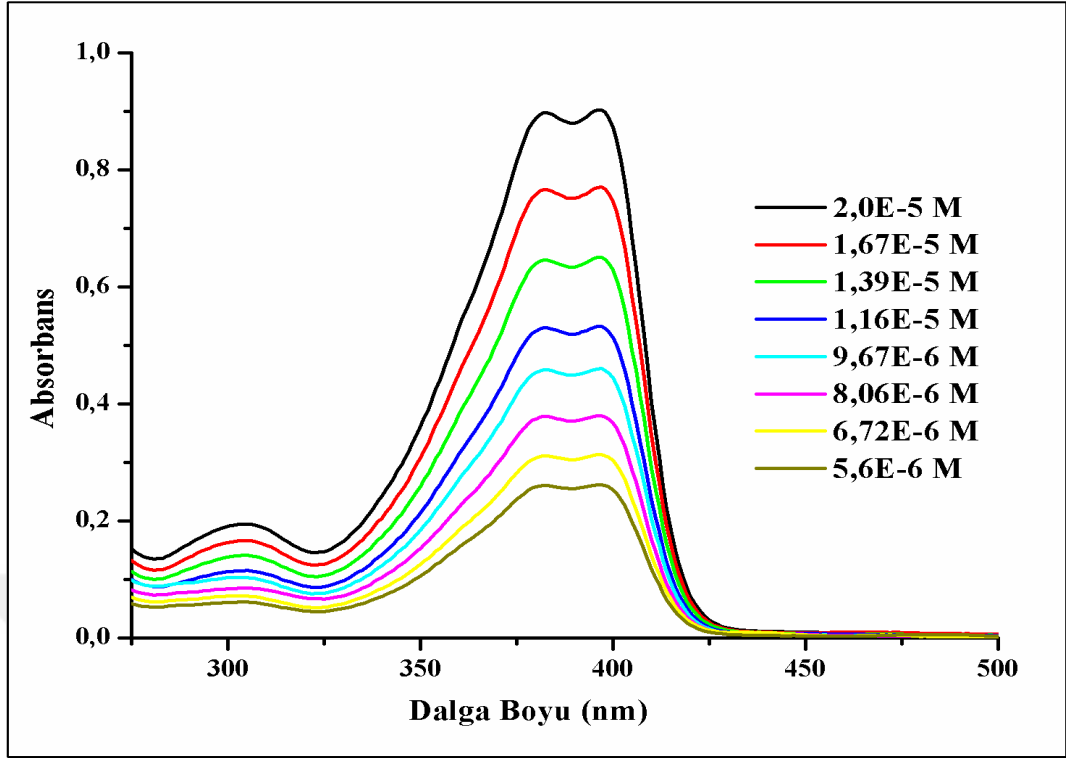
EK-A UV/Vis Spektrumları



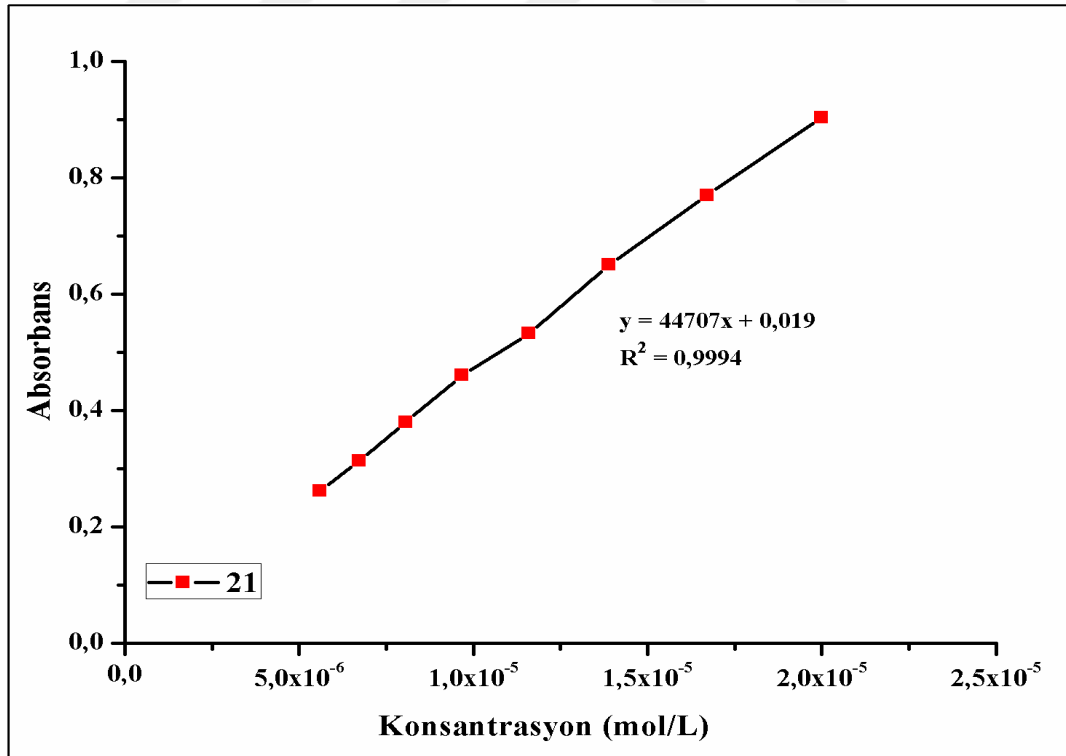
Şekil A.1. 6 bileşığının dalga boyu absorpsiyon değışimi



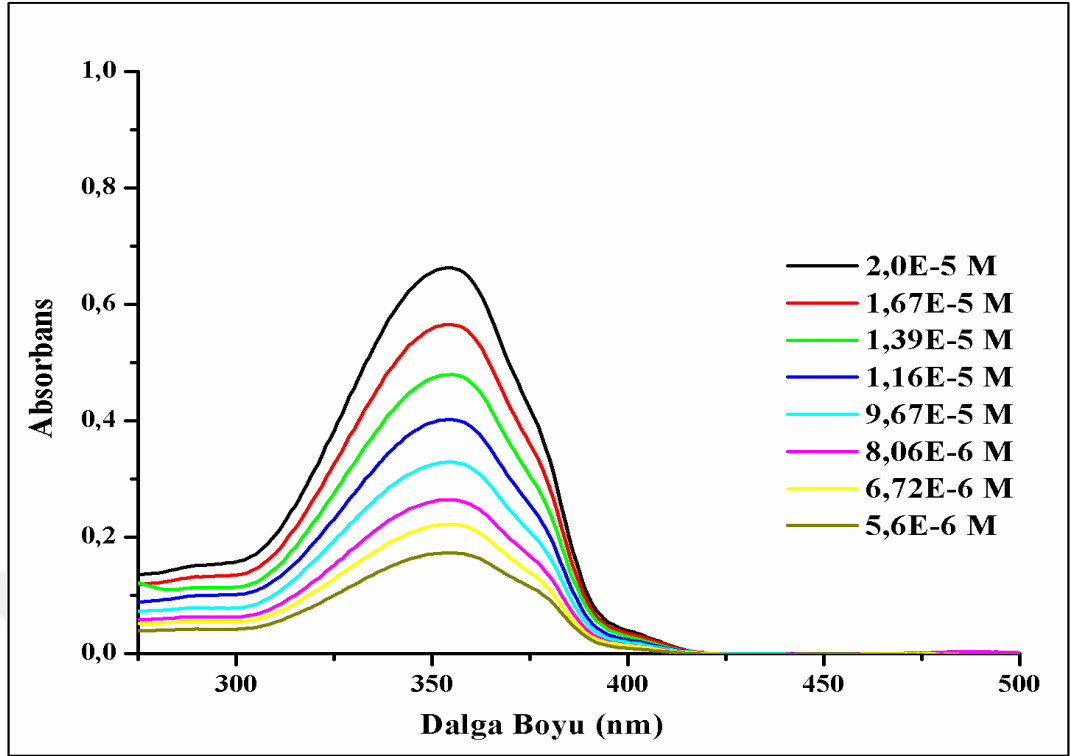
Şekil A.2. 6 bileşığı için konsantrasyona karşı absorbans grafiğı



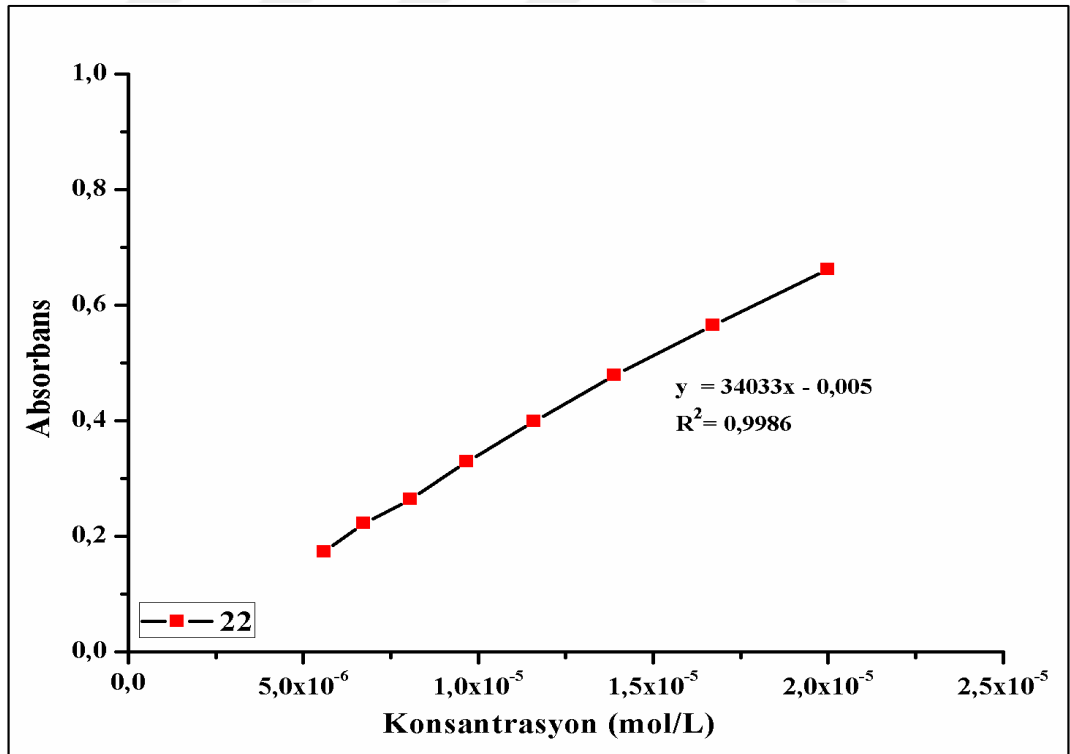
Şekil A.3. 21 bileşiğinin dalga boyu absorpsiyon değişimi



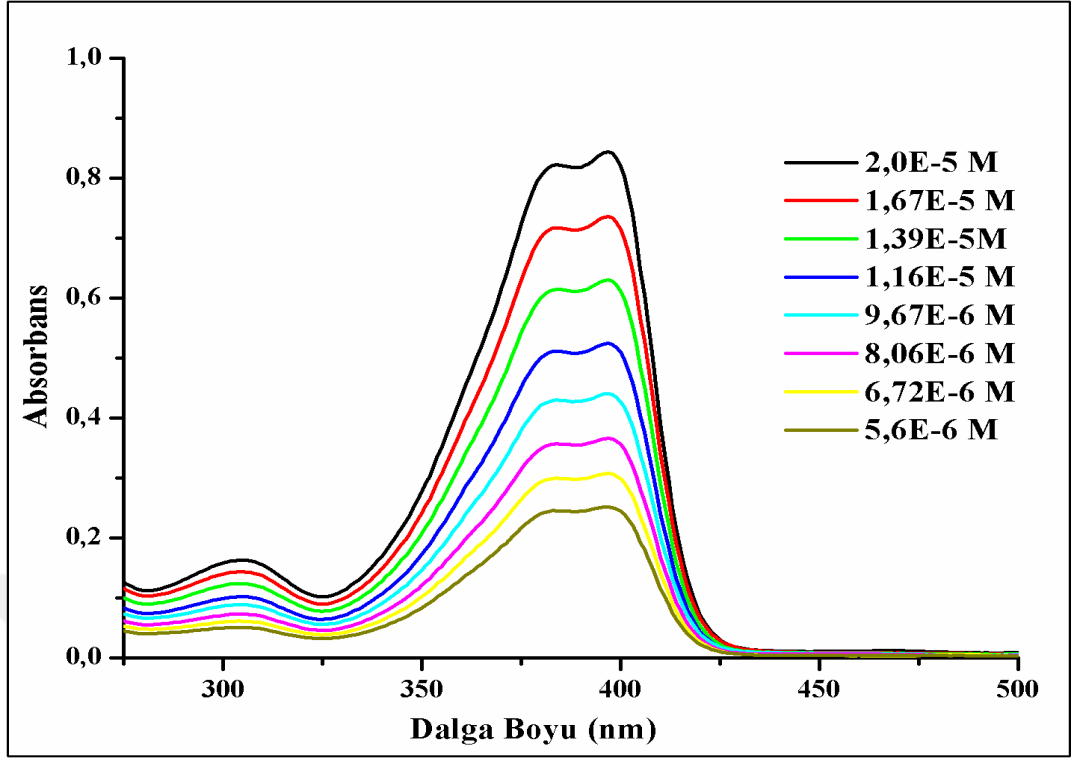
Şekil A.4. 21 bileşiği için konsantrasyona karşı absorbans grafiği



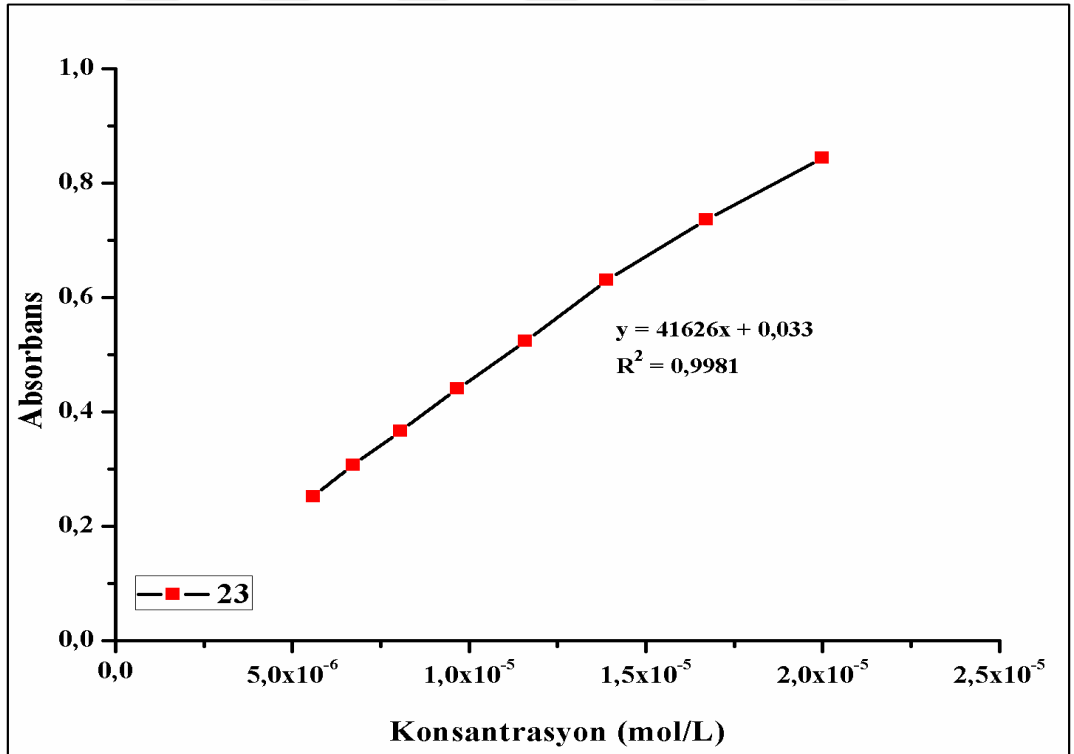
Şekil A.5. 22 bileşiğinin dalga boyu absorpsiyon değişimi



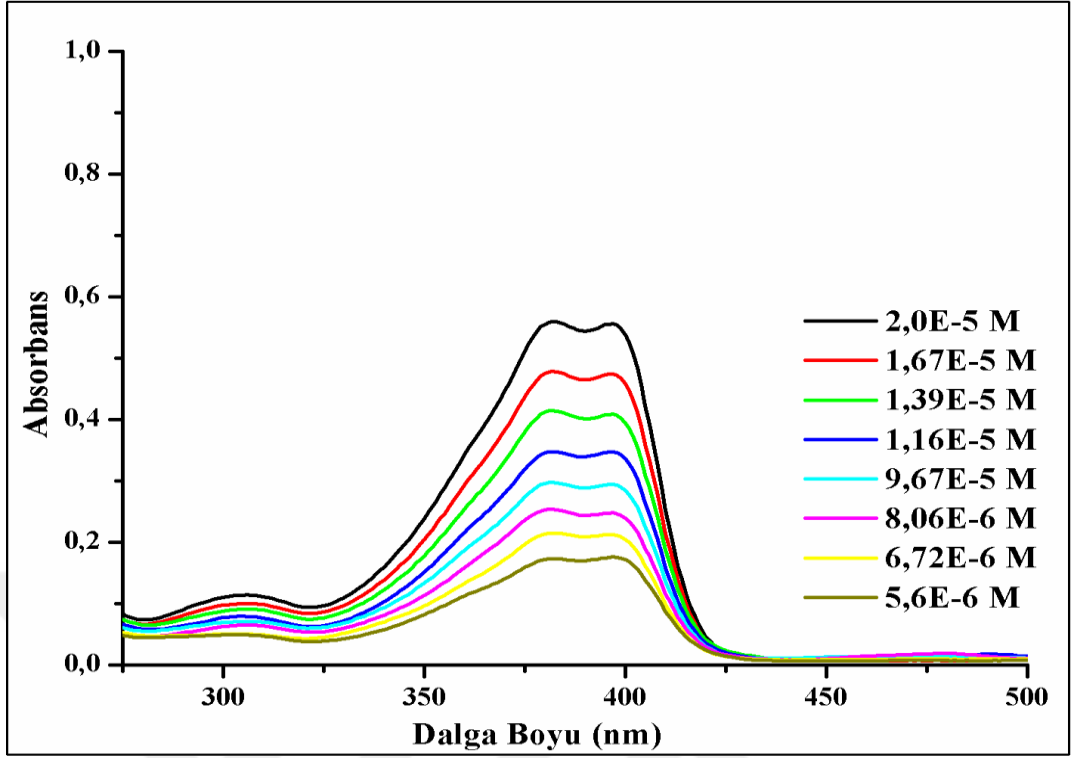
Şekil A.6. 22 bileşiği için konsantrasyona karşı absorbans grafiği



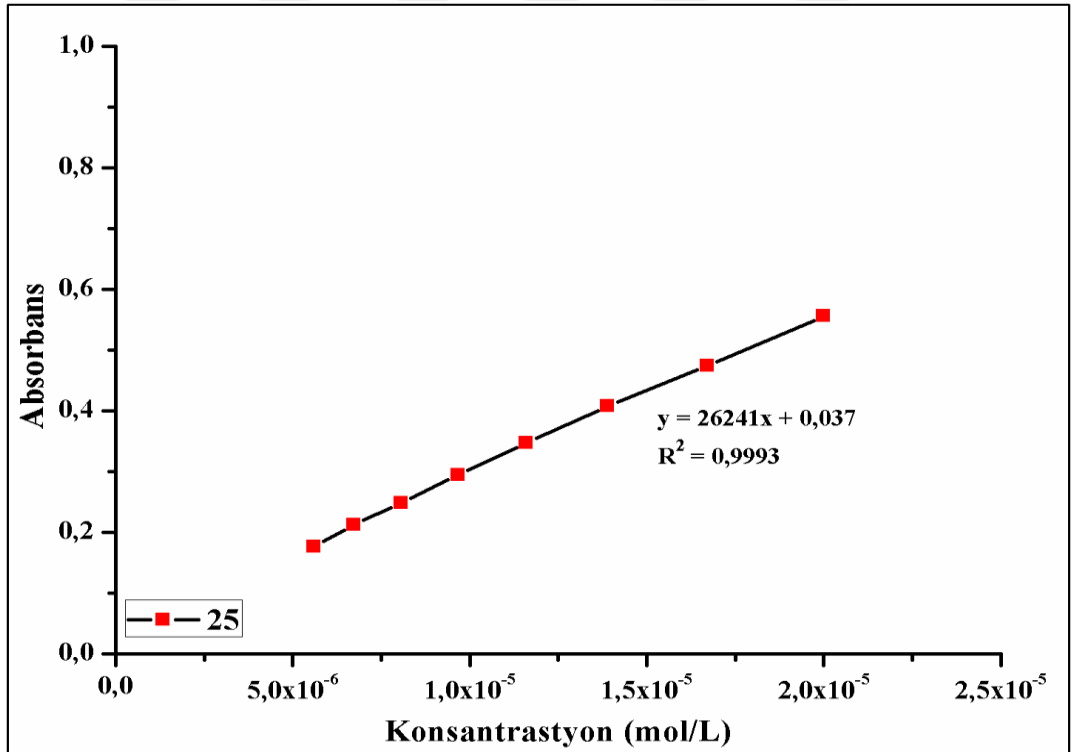
Şekil A.7. 23 bileşiğinin dalga boyu absorpsiyon değişimi



Şekil A.8. 23 bileşiği için konsantrasyona karşı absorbans grafiği

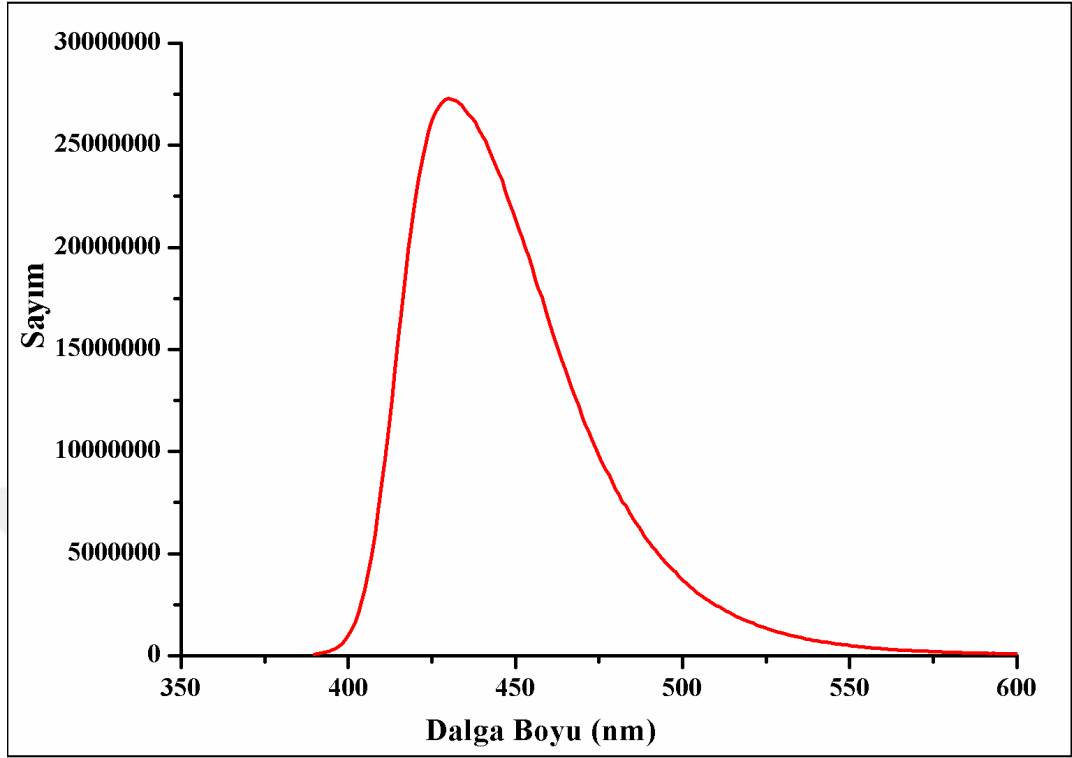


Şekil A.9. 25 bileşiğinin dalga boyu absorpsiyon değişimi

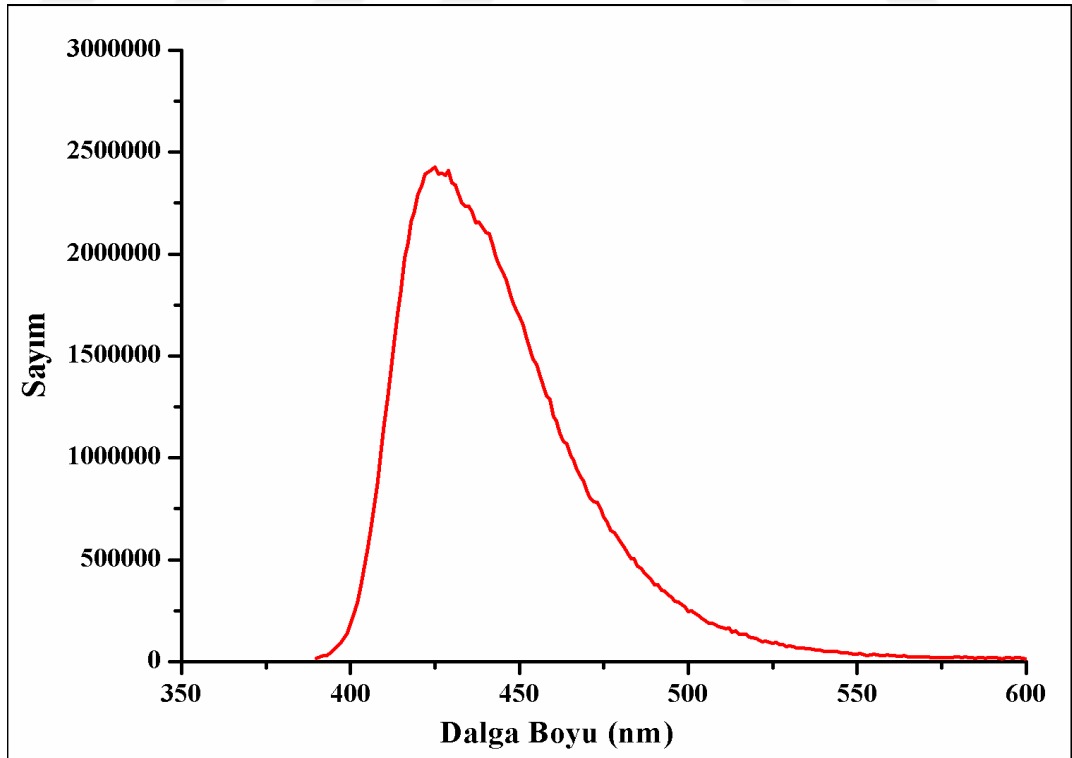


Şekil A.10. 25 bileşiği için konsantrasyona karşı absorbans grafiği

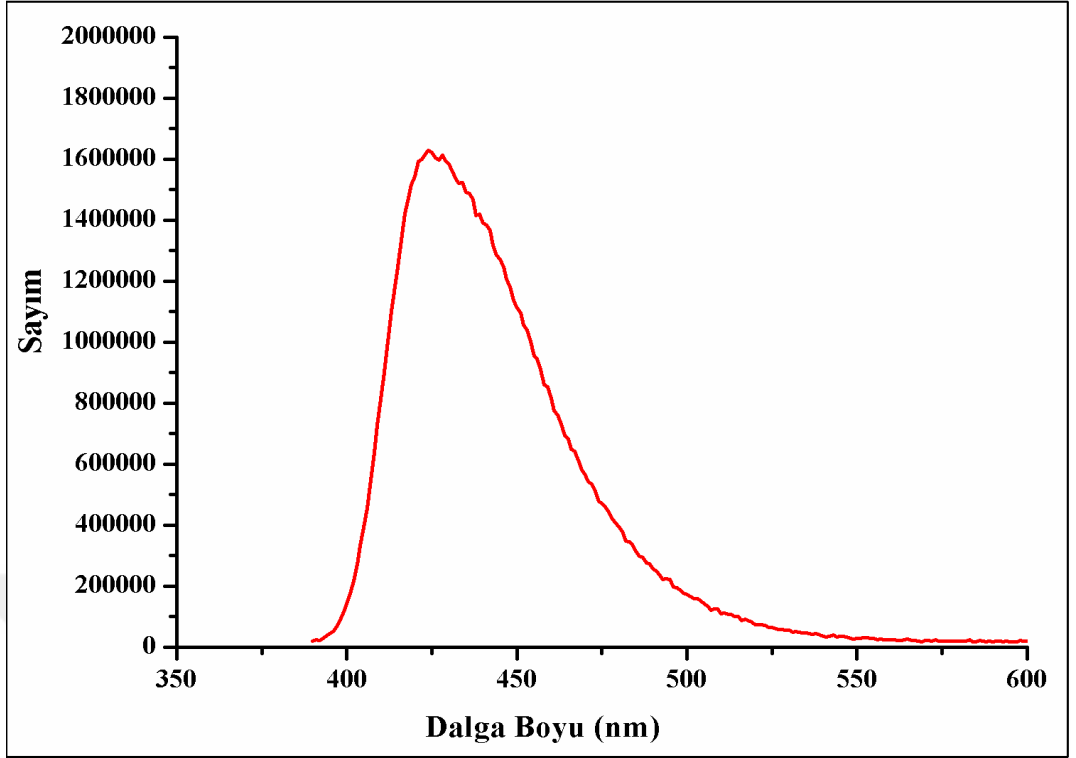
EK-B Floresans Spektrumları



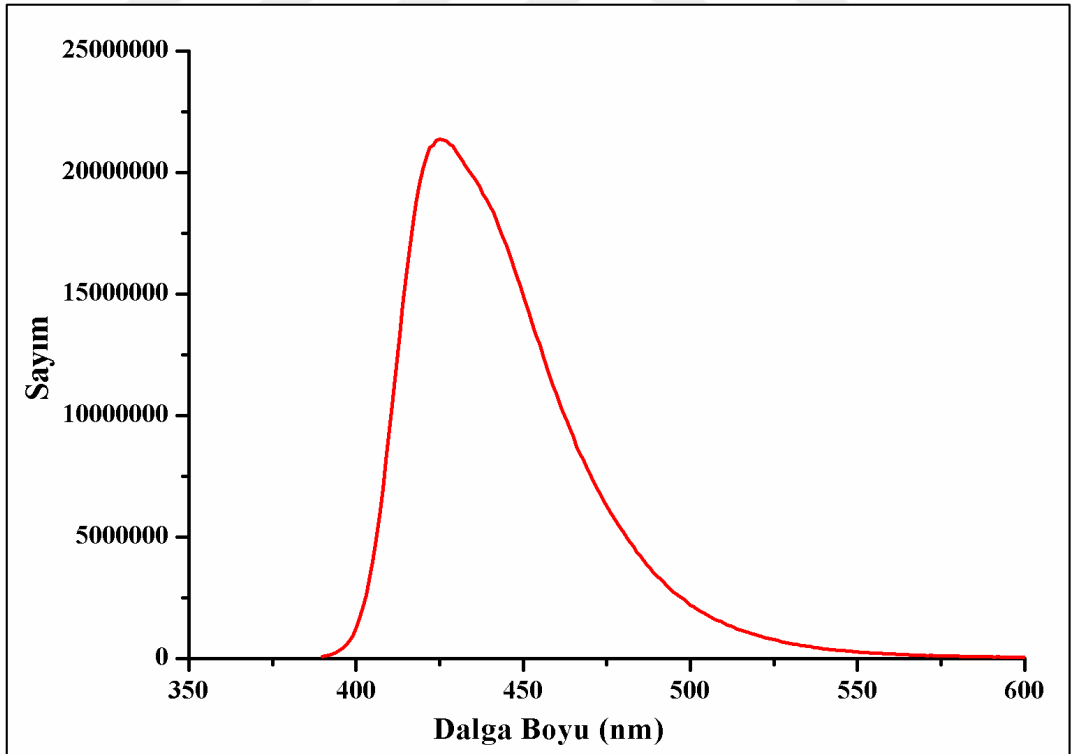
Şekil B.1. 6 bileşiğinin emisyon grafiği



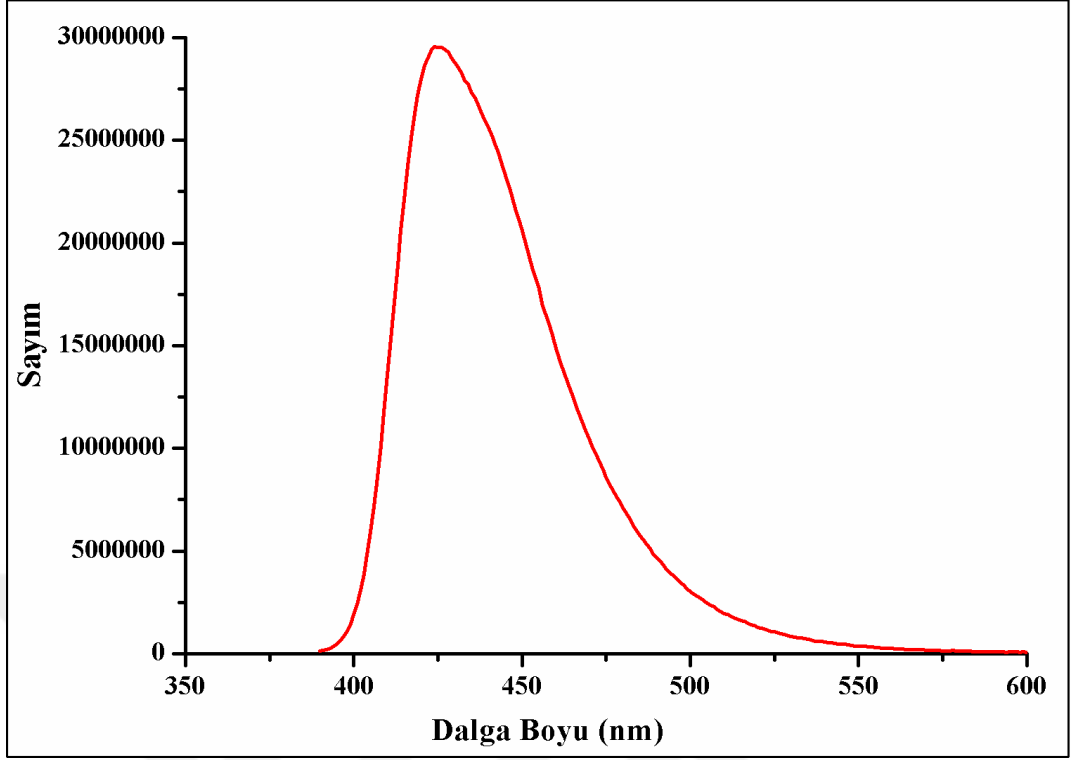
Şekil B.2. 21 bileşiğinin emisyon grafiği



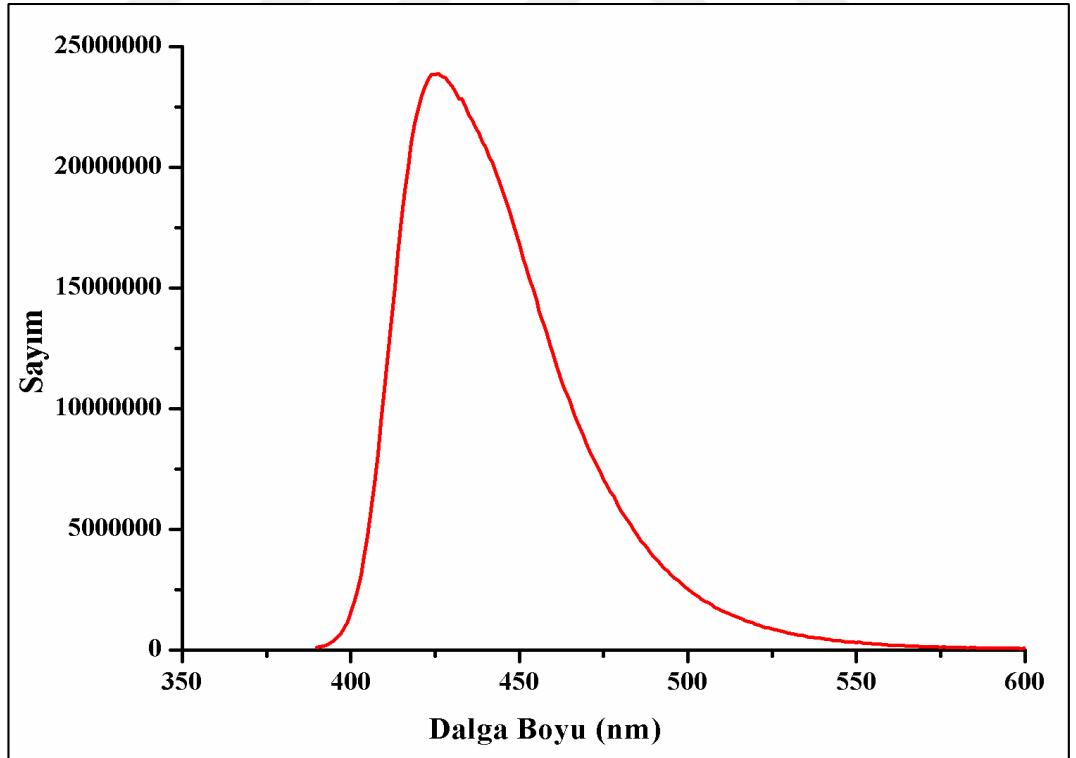
Şekil B.3. 22 bileşiğinin emisyon grafiği



Şekil B.4. 23 bileşiğinin emisyon grafiği

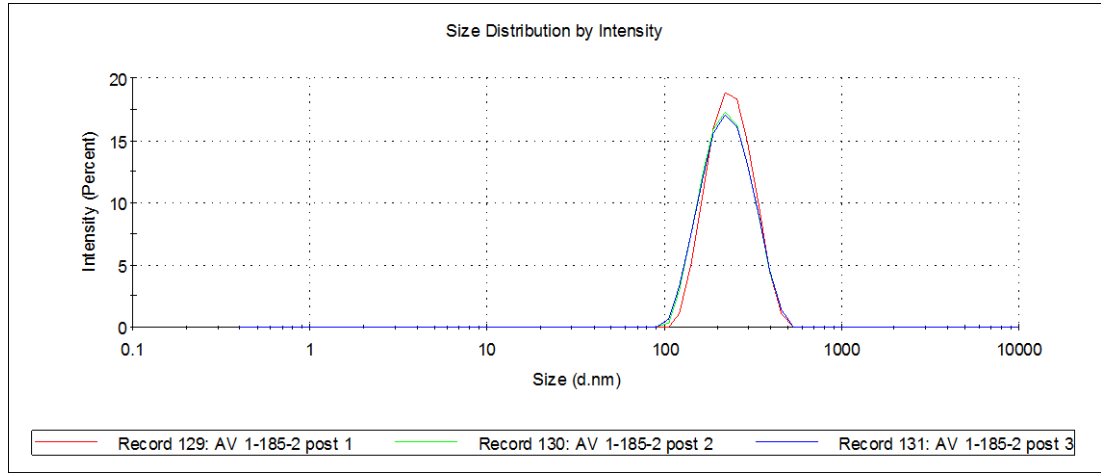


Şekil B.5. 24 bileşiğinin emisyon grafiği

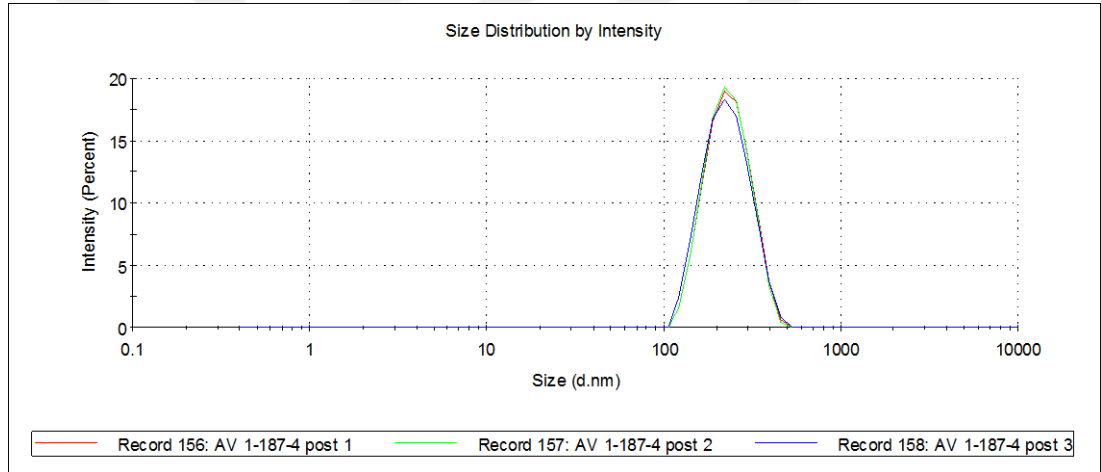


Şekil B.6. 25 bileşiğinin emisyon grafiği

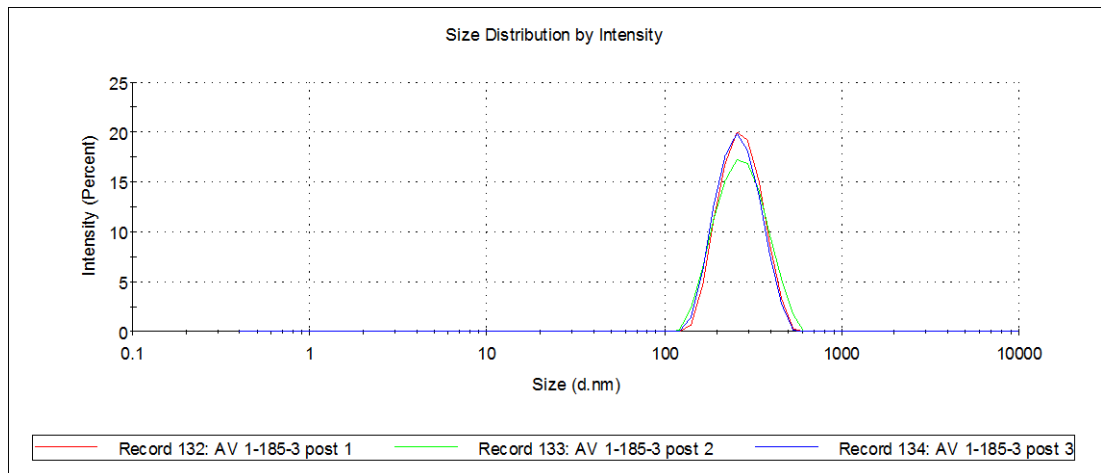
EK-C Zeta Boyut Grafikleri



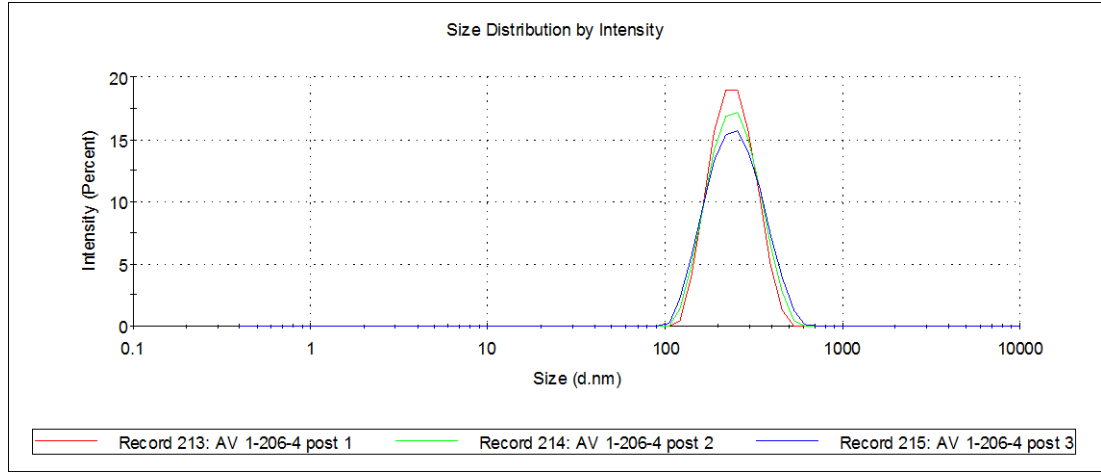
Şekil C.1. 27 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 27)



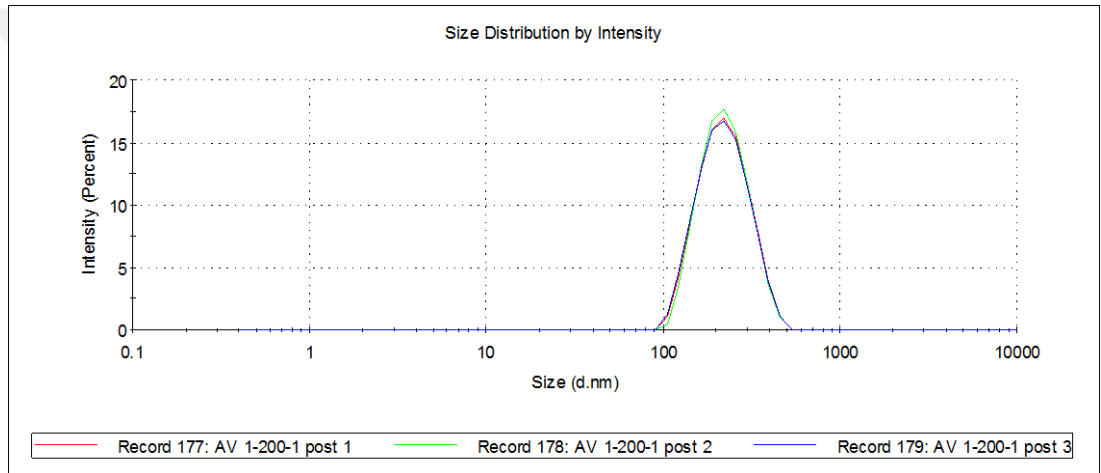
Şekil C.2. 28 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 28)



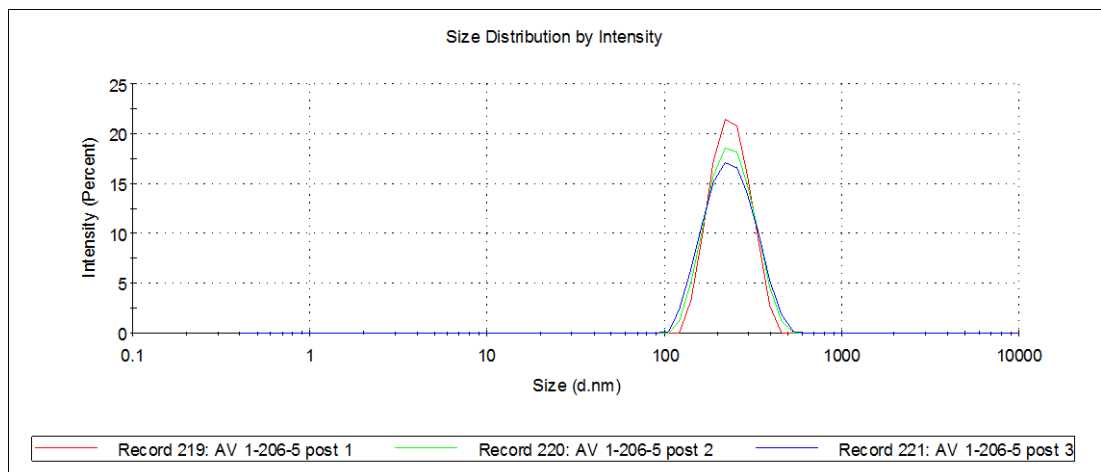
Şekil C.3. 30 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 30)



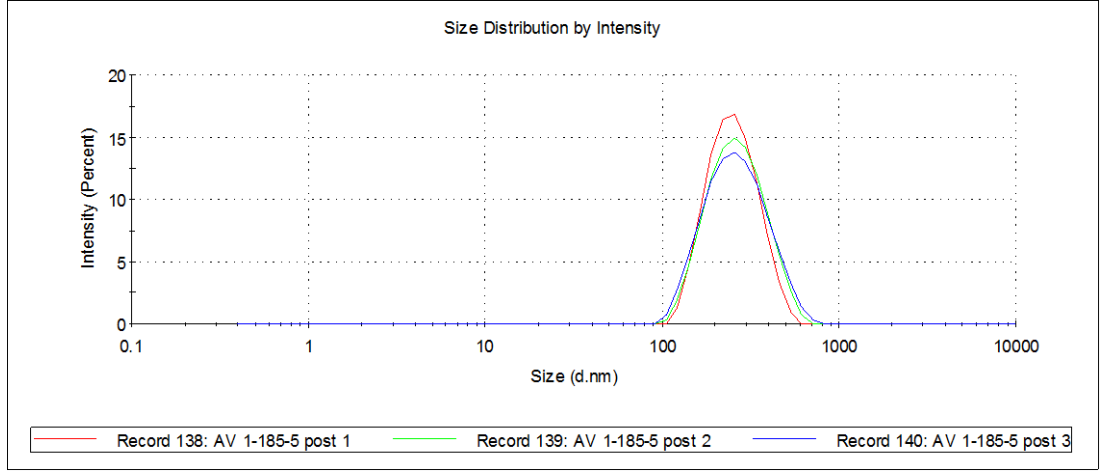
Şekil C.4. 31 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 31)



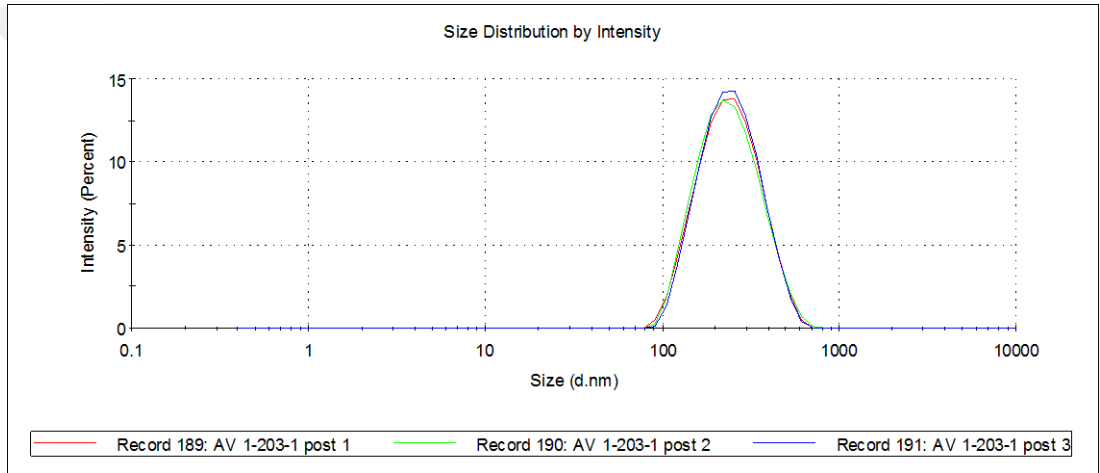
Şekil C.5. 33 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 33)



Şekil C.6. 34 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 34)



Şekil C.7. 36 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 36)



Şekil C.8. 37 numaralı formülasyona ait zeta boyut grafiği (Tablo 3.6, No: 37)

KİŞİSEL YAYINLAR VE ESERLER

- [1] **Vardar A.**, Arıcan M. O., Yıldız U., Kayan A., Mert O., Synthesis and Characterization of a New Class of Boron Based Asymmetric Poly(Substituted Glycolides) for Biomedical Applications, *46th IUPAC World Polymer Congress*, İstanbul, Türkiye, 17-21 Temmuz 2016.
- [2] Mert O., **Vardar A.**, Arıcan M. O., Yıldız U., Kayan A., Synthesis of Poly(Isobutyl-methyl glycolide) and Poly(Isobutyl-ethyl glycolide) Polymers for Use in Drug Delivery Systems, *4th International BAU Drug Design Congress*, İstanbul, Türkiye, 13-15 Ekim 2016.

ÖZGEÇMİŞ

1992 yılında İstanbul’da doğdu. İlköğretim ve ortaöğretimini İstanbul’a bağlı Şişli ilçesinde tamamladı. 2010 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nde başladığı lisans eğitimine 2015 yılında bölüm birincisi olarak tamamladı. 2015 yılında Kocaeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladı.

