

**T.C.  
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İZOSİYANAT GRUBU İÇEREN  
POLİMERİK KAPLAMALARIN HAZIRLANMASI VE  
İŞLEVSELLEŞTİRİLMESİ**

**EMİNE CANSU TARAKCI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA ANABİLİM DALI**

**GEBZE  
2021**

**T.C.  
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İZOSİYANAT GRUBU İÇEREN  
POLİMERİK KAPLAMALARIN  
HAZIRLANMASI VE  
İŞLEVSELLEŞTİRİLMESİ**

**EMİNE CANSU TARAKCI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
KİMYA ANABİLİM DALI**

**DANIŞMANI  
DR. ÖĞR. ÜYESİ TUĞÇE NİHAL GEVREK CİVAN**

**GEBZE  
2021**

**T.R.**  
**GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY**  
**GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES**

**PREPARATION AND  
FUNCTIONALIZATION OF ISOCYANATE  
GROUP CONTAINING POLYMERIC  
COATINGS**

**EMİNE CANSU TARAKCI**  
**A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF  
MASTER OF SCIENCE**  
**DEPARTMENT OF CHEMISTRY**

**THESIS SUPERVISOR**  
**ASSIST. PROF. DR. TUĞÇE NİHAL GEVREK CİVAN**

**GEBZE**  
**2021**



## YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU

GTÜ Fen Bilimler, Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 01/07/2021 tarih ve 2021/30 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 27/07/2021 tarihinde tez savunma sınavı yapılan EMİNE CANSU TARAKCI'nın tez çalışması Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

### JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : DR. ÖĞR. ÜYESİ TUĞÇE NİHAL GEVREK CİHAN

ÜYE

: PROF. DR. HAYAL BÜLBÜL SÖNMEZ

ÜYE

: DR. ÖĞR ÜYESİ NERGİZ CENGİZ

### ONAY

Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun

...../...../..... tarih ve ...../..... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR

## ÖZET

Bu yüksek lisans tezinde fotopolimerleşme tepkimesi ile reaktif izosiyanat fonksiyonel grubu barındıran çapraz bağlı hidrofilik polimerlerin sentezi çalışılmıştır. Fotopolimerleşmenin oda sıcaklığında ve hızlı gerçekleşen bir tepkime olmasının avantajı ile neme karşı reaktif olduğu bilinen izosiyanat grubu içeren monomer hidrofilik monomerler ve çapraz bağlayıcı varlığında polimerleştirilebilmiştir. Poli(etilen glikol metil eter metakrilat) veya dietilen glikol metakrilat monomerleri ile fonksiyonel monomer olan 2-izosiyanatoetil metakrilat, çapraz bağlayıcı olarak pentaeritritol tetraakrilat ya da polietilen glikol diakrilat kullanılarak, fotobaşlatıcı varlığında dökme hidrojeller ve yüzey üzerinde çapraz bağlı filmler hazırlanmıştır. Elde edilen hidrojellerin yapı analizi FTIR ile gerçekleştirilmiş ve su tutma kapasiteleri, sıcaklık ile bozunma davranışları ve morfolojik özellikleri incelenmiştir. Çapraz bağlı reaktif polimerlere izosiyanat-amin ve izosiyanat-tiyol klik tepkimeleri ile amin ya da tiyol barındıran bileşikler bağlanmıştır. Aminli bileşikler olarak 4-(Triflorometil) benzilamin, 3-amino-1-propanol, oktadesilamin kullanılmış ve katalizör gereksizdir reaksiyon gerçekleşmiştir. Tiyol tabanlı bileşikler olarak ise, 4-florobenzilmerkaptan, N-asetil-L-sistein ve 3-merkaptopropiyonik asit kullanılarak reaksiyon gerçekleşmiştir. Jellere konjugasyonun gerçekleştiği FTIR ile gösterilmiştir. Cam yüzey üzerinde film olarak hazırlanan jellere ise amin içeren floresan boya bağlanmış ve floresan mikroskop ile incelenmiştir. Böylece, basitçe hazırlanabilen izosiyanat grubu içeren reaktif hidrofilik platformların eldesi gösterilmiştir. Bu platformların ilerde biyomolekül sabitleme çalışmaları için kullanılma potansiyelleri mevcuttur.

**Anahtar Kelimeler: Hidrojeller, Polimerik Kaplamalar, Reaktif Polimerler, İzosiyanat-Amin, İzosiyanat-Tiyol, Klik Kimyası.**

## SUMMARY

In this master's thesis, the synthesis of cross-linked hydrophilic polymers containing a reactive isocyanate functional group by photopolymerization reaction was studied. With the advantage of photopolymerization being a rapid reaction at room temperature, the monomer containing isocyanate group, which is known to be reactive to moisture, could be polymerized in the presence of hydrophilic monomers and crosslinkers. By using poly(ethylene glycol methyl ether methacrylate) or diethylene glycol methacrylate monomers and 2-isocyanatoethyl methacrylate as a functional monomer, pentaerythritol tetraacrylate or polyethylene glycol diacrylate as crosslinkers, bulk hydrogels and cross-linked films on the surface were prepared in the presence of photoinitiator. The structural analysis of the obtained hydrogels was carried out by FTIR and their water uptake capacity, temperature degradation behavior and morphological properties were investigated. Amine or thiol containing compounds could be attached to cross-linked reactive polymers by isocyanate-amine and isocyanate-thiol click reactions. 4-(Trifluoromethyl) benzylamine, 3-amino-1-propanol, octadecylamine were used as amine compounds and the reaction took place without the need for a catalyst. As thiol-based compounds, the reaction was carried out using 4-fluorobenzylmercaptan, N-acetyl-L-cysteine and 3-mercaptopropionic acid. Conjugation to gels was demonstrated by FTIR. Amine containing fluorescent dye was also attached to the gels prepared as a film on the glass surface and examined with a fluorescent microscope. Thus, simple preparation of reactive hydrophilic platforms containing isocyanate groups was demonstrated. These platforms may find applications in biomolecular immobilization studies in the future.

**Keywords: Hydrogels, Polymeric Coatings, Reactive Polymers, Isocyanate-Amine, Isocyanate-Thiol, Click Chemistry.**

# TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamın her aşamasında bana yardımcı olup desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe Nihal GEVREK CİVAN'a,

Yüksek lisans programına beni teşvik eden, eğitimim boyunca manevi olarak beni destekleyen İsmail TURUNÇ başta olmak üzere tüm HÜRKİMSA KİMYA A.Ő ailesine,

Bu zorlu sürecin tüm aşamasında bana yardımcı olan sevgili arkadaşım Ömer Faruk YILMAZ'a,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

Bu tez alıőması TÜBİTAK 119Z010 numaralı proje ile desteklenmiştir.

# İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa</u></b>
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Hidrojeller	2
2.2 Hidrojellerin Sentezi	3
2.2.1 Fotopolimerizasyon ile Hidrojellerin Eldesi	5
2.3 Biyomedikal Alanda Hidrojeller	8
2.4 Reaktif Hidrojeller	10
2.5 Reaktif İzosiyanat Grubu İçeren Yüzeyler	12
2.6 Reaktif İzosiyanat Grubu İçeren Polimerler	13
3. ÇALIŞMANIN AMACI	17
4. MATERYAL VE METOT	18
4.1. Tez Kapsamında Kullanılan Maddeler	18
4.2. Kullanılan Cihazlar	18
5. DENEYSEL KISIM	20
5.1. Dökme Hidrojellerin Sentezi	20
5.1.1 Kalıp İçindeki Jellerin Sentezi	20
5.1.2 Hidrojellerdeki İzosiyanat Gruplarının Raf Ömrünün Araştırılması	21
5.2 Hidrojel Filmlerin Eldesi	22
5.2.1 Cam Yüzeylerin TMSMA ile Kaplanması	22

5.2.2 Mikroskop Lamellerinin Hidrofobik Kaplanması	22
5.2.3 Cam yüzeyler üzerinde jellerin sentezi	22
5.3 Yüzezlere Hidrojellerin İşlevselleştirilmesi	23
6. BULGULAR VE TARTIŞMA	25
6.1. Kalıp İçinde Hidrojellerin Sentezi	25
6.2 Yüzezlerin Amin ya da Tiyol İçeren Moleküllerle İşlevselleştirilmesi ve Karakterizasyonu	33
6.2.1 İzosiyanat-Amin Tepkimesiyle İşlevselleştirme Çalışmaları	34
6.2.2 İzosiyanat-Tiyol Tepkimesiyle İşlevselleştirme Çalışmaları	37
6.3 Polimer yüzeylerin işlevselleştirilmesi	40
7. SONUÇ	42
KAYNAKLAR	44
ÖZGEÇMİŞ	51

# SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b><u>Simgeler ve</u></b>	<b><u>Açıklamalar</u></b>
<b><u>Kısaltmalar</u></b>	
AIBN	: Azobisisobütironitril
DBTDL	: Dibutyltin dilaurate
DBU	: 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene
DEGMEMMA	: Di(etilenglikol)metileter metakrilat
DMF	: Dimetilformamid
DMPA	: 2-dimetoksi-2-fenilasetofenon
FTIR	: Fourier dönüşümlü kızıl ötesi spektroskopisi
HEMA	: Hidroksietil metakrilat
ICEMA	: 2-izosiyanatoetil metakrilat
MEKO	: Metil etil ketoksim
PEG	: Poli(etilen glikol)
PEGDA	: Poli(etilen glikol) diakrilat
PEGMEMMA	: Poli(etilen glikol) metil eter metakrilat
PETA	: Pentaeritritol tetraakrilat
PHEMA	: Poli(2-hidroksietil metakrilat)
PMMA	: Poli(metil metakrilat)
RAFT	: Tersinir Eklenme Parçalanma Zincir Transferi
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
TGA	: Termogravimetrik Analiz
THF	: Tetrahidrofur
TMSMA	: 3-(Trimetoksisillil) propil metakrilat
UV	: Ultraviolet
XPS	: X-ışını Fotoelektron Spektroskopi

# ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No:</u>		<u>Sayfa</u>
2.1:	Suda çözüner polimerlerin çapraz bağlanmasıyla hidrojellerin sentezi.	18
2.2:	Fotobaşlatılmış radikalik polimerizasyonun aşamaları.	19
2.3:	a) UV ışık kullanılarak hidrojellerin eldesi b) Cam yüzey üzerinde hazırlanmış desenli hidrojellerin SEM görüntüsü ve tiyol-en kimyası ile floresan boya bağlanmış desenlerin floresan mikroskop görüntüsü.	20
2.4:	PEGDA hidrojelinin hazırlanmasını ve hidrojel yüzeyinde peptidin modellenmesini gösteren şematik diyagram.	21
2.5:	Silanizasyon yoluyla titanyum yüzeyler üzerinde hidrojeller	22
2.6:	Tiyol-izosiyanat, amin-izosiyanat nükleofilik katılma reaksiyon mekanizması.	26
2.7:	2-(akriloiloksi)etil izosiyanatın RAFT polimerizasyonu sonrası alkoller, aminler ve tiyoller ile reaksiyon yoluyla işlevselleştirilmesi.	28
2.8:	2-izosiyanatoetil metakrilatın yüzeye başlatılan foto polimerizasyonu ve ardından X-izosiyanat işlevselleştirmesi (X = tiol veya amin).	29
3.1:	Tez çalışmasının genel şeması.	31
6.1:	Fotopolimerleşme ile reaktif jellerin sentezi.	37
6.2:	a) PEGMEMA b) DEGMA c) PEGDA kullanılarak sentezlenen reaktif izosiyanat grupları içeren dökme hidrojelere ait FTIR spektrumu.	38
6.3:	Jellerin su tutma kapasitelerinin gösterimi.	40
6.4:	Jellerin SEM görüntüleri.	40
6.5:	Jellere ait TGA eğrileri.	41
6.6:	Jellerdeki izosiyanat gruplarının stabiliteilerinin FTIR ile araştırılması.	42

6.7:	a) Cam yüzeylerin TMSMA ile modifikasyonu. b) Modifiye edilmiş yüzeyler üzerinde çapraz bağlı polimerik filmlerin eldesi.	43
6.8:	Farklı miktarlarda izosiyanat grubu içeren polimer filmlerin FTIR (a) ve XPS (b) spektrumları.	44
6.9:	İzosiyanat-amin tepkimesi ile jellerin modifiye edilmesi ve kullanılan amin türevi bileşikler.	45
6.10:	İzosiyanat amin tepkimesiyle H2'ye oktadesilamin (ODA) bağlanması ve FTIR ile H2-ODA'nın H2 ve ODA ile kıyaslanması.	46
6.11:	İzosiyanat-amin tepkimesiyle jellere 3-amino-1-propanol (AP) bağlanması ve H1-AP, H2-AP ve H3-AP'nin FTIR spektrumları.	47
6.12:	İzosiyanat amin tepkimesiyle jellere 4-(Triflorometil)benzilamin (TFBA) bağlanması ve H1-TFBA, H2-TFBA ve H3-TFBA'nin FTIR spektrumları.	48
6.13:	İzosiyanat-tiyol tepkimesi ile jellerin modifiye edilmesi ve kullanılan tiyol grubu içeren bileşikler.	48
6.14:	İzosiyanat tiyol tepkimesiyle jellere Floro benzil merkaptan (FBM)'in DBU katalisti varlığında ya da yokluğunda bağlanması ve H1-FBM, H2-FBM ve H3-FBM jellerine ait FTIR spektrumları.	49
6.15:	İzosiyanat-tiyol tepkimesiyle jellere N-asetil sistein (NAC)'in bağlanması ve H1-NAC, H2-NAC ve H3-NAC jellerine ait FTIR spektrumları).	50
6.16:	İzosiyanat-tiyol tepkimesiyle jellere 3-merkaptopropiyonik asit (MPA)'in bağlanması ve H1-MPA, H2-MPA ve H3-MPA jellerine ait FTIR spektrumları.	51
6.17:	TFBA bağlanmış filmlere ait (a) FTIR (b) ve XPS spektrumları.	52
6.18:	a) Yüzey üzerindeki jellerin floresan amin ile modifikasyonu. b) Modifiye edilmiş yüzeyler üzerinde çapraz bağlı polimerik filmlerin eldesi.	53

# TABLÖLAR DİZİNİ

<b><u>Tablo No:</u></b>		<b><u>Sayfa</u></b>
2.1:	Hidrojel sentezinde kullanılan bazı doğal polimerler ve sentetik monomerler.	16
6.1:	Hazırlanan jellerin mol oranları ve yüzde verimleri.	18



# 1. GİRİŞ

Cam, yarı-iletken metaller gibi katı yüzeylerin kaplanması genel olarak çevreyle olan istenmeyen etkileşimleri azaltmak veya istenen etkileşimleri arttırmak amacıyla gerçekleştirilmektedir. Özellikle biyomedikal uygulamalar için bu dengenin iyi kurulması oluşturulacak olan sistemin duyarlılığının yüksek olması için oldukça büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda, polimerik kaplamalar, farklı özelliklere sahip çeşitli monomerlerin kombinasyonunun kullanılmasına elverişli olduğundan ve bu sayede çok işlevli özelliklere sahip malzemeler olarak sentezlenebildiklerinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Kaplama malzemesi olarak hidrojel filmler hem filmlerin hem de hidrojellerin avantajlarına sahip olup, stabil ve dayanıklı polimer kaplamalarının hazırlanmasında ince tabakaların ve polimer fırçaların bir alternatifi durumuna gelmişlerdir [Kuckling, 2009; Tokarev and Minko, 2009].

Bu çalışmada, fotopolimerizasyonun hızlı ve ılımlı gerçekleşen bir polimerleşme tepkinesi oluşunun avantajı ile dökme ve yüzey üzerinde çapraz bağlı ve yan dallarında reaktif grup olan hidrojeller hazırlanmıştır. Poli(etilen glikol) metil eter metakrilat (PEGMEMMA), di(etilenglikol)metileter metakrilat (DEGMEMMA), monomerlerinden her biri fonksiyonel monomer olan 2-izosiyanatoetil metakrilat ile pentaeritritol tetraakrilat (PETA) veya polietilen glikol diakrilat (PEGDA) çapraz bağlayıcılar varlığında 2-dimetoksi-2-fenilasetofenon foto başlatıcı ile ultraviyole ışık (254 nm) altında polimerleştirilmiştir. Ardından reaktif yüzeylere amin ve tiyol grubu barındıran bileşikler bağlanmıştır. Böylece ilk defa izosiyanat grubu barındıran çapraz bağlı hidrofilik polimerler ve üç boyutlu hidrofilik kaplamalar hazırlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Son yıllarda hidrojel olarak adlandırılan işlevselleştirilebilir çapraz bağlı hidrofilik polimerik malzemelerin sentezi dikkat çekmektedir. Hidrojellerin canlı dokularla benzerlik göstermesi, biyolojik olarak parçalanabilir ve yüksek oksijen geçirgenliğine sahip olabilme potansiyelinden yararlanılarak, bu malzemelerin biyomedikal anlamda yaygın kullanılmaktadır [Clasky et al., 2021]. Başlıca uygulama alanları olarak, ilaç dağılım sistemleri, biyosensörler, kontakt lensler, yara örtüsü gibi örnekler verilebilir. Kaplama malzemesi olarak hidrojel filmler hem filmlerin hem de hidrojellerin bu avantajlarını kapsamakta olup, stabil ve dayanıklı polimer kaplamalarının hazırlanmasında ince tabakaların ve polimer fırçaların bir alternatifi durumuna gelmişlerdir [Kuckling, 2009].

### 2.1. Hidrojeller

Hidrojeller, 1960 yılında Wichterle ve Lim' in çapraz bağlı HEMA hidrojelleri [Wichterle and Lím, 1960] üzerindeki öncü çalışmasından bu yana hidrofilik karakterleri ve biyo uyumlu olma potansiyelleri nedeniyle uzun yıllardır biyomalzeme alanında büyük ilgi çekmektedir [Hoffman et al., 1972]. Hidrojeller, gözenekli yapısı sayesinde bünyesinde su tutma kapasitesine sahip olan çapraz bağlı, ağ yapılı polimerler olarak adlandırılır. Fiziksel veya kimyasal olarak çapraz bağlı olmaları sebebiyle su veya organik çözücülerde çözünmezler. Hidrojellerin suyu emme yeteneği, yapısındaki hidrofilik fonksiyonel gruplardan kaynaklanırken, çözünmeye karşı dirençleri ağ zincirleri arasındaki çapraz bağlardan kaynaklanır [Okay, 2010].

Bir hidrojel kendi ağırlığının %20 sinden fazla miktardaki suyu emebilen [Gupta et al., 2002], doğal ve sentetik polimerlerden hazırlanabilmektedir [Davis and Anseth, 2002]. Doğal polimerlerin yeterli mekanik dayanımlarının olmaması ve patojen içerebilmesi gibi dezavantajları olsa da, biyoyumlu olmaları ve sentetik polimerlere karşı toksik özellik göstermemeleri gibi avantajları da bulunmaktadır [Lin and Metters, 2006]. Sentetik polimerler hidrofobik veya hidrofilik olabilir ve doğal polimerlerle karşılaştırıldığında mekanik olarak daha güçlüdür [Tabata, 2009]. Tablo 2.1' de hidrojellerin sentezinde kullanılan doğal ve sentetik polimerler gösterilmiştir [Chang and Zhang, 2011].

Tablo 2.1: Hidrojel sentezinde kullanılan bazı doğal polimerler ve sentetik monomerler.

Doğal Polimerler	Sentetik Monomerler
Kitosan	Polietilen glikol metakrilat
Kolajen	Polietilen glikol diakrilat
Alijinat	Polihidroksietil metakrilat
Jelatin	Metil metakrilat

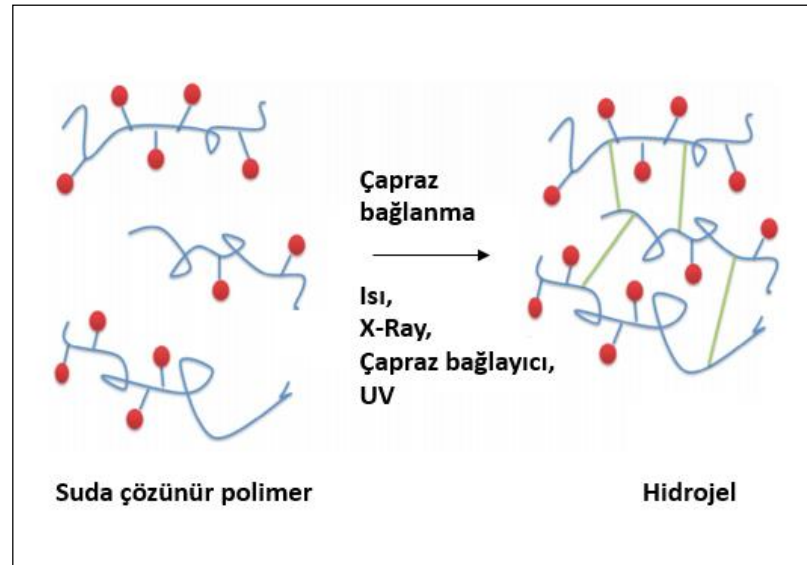
Hidrojeller fiziksel etkileşim veya kimyasal çapraz bağlanma yoluyla sentezlenebilir. Ağlar iyonik, H-bağları veya hidrofobik kuvvetlerle kurulduğu zaman bunlara fiziksel jeller denir [Campoccia vd., 1998]. Bu tür hidrojeller sıcaklık, pH ya da çözücü bileşiminin değişmesi ile homojen bir çözelti oluştururlar. Zincirler arası kuvvetli kimyasal bağlarla çapraz bağlanmanın gerçekleştiği hidrojeller kimyasal hidrojel olarak adlandırılır. Kimyasal hidrojeller, sıcaklık, pH ya da çözücü bileşiminin değişmesi ile zincirler birbirlerinden ayrılamadığı için çözünmezler. Ayrıca çapraz bağlayıcı kullanılmadan, iyonlaştırıcı ışınlar ile çapraz bağlanma gerçekleştirilerek de kimyasal hidrojel elde edilebilmektedir [Caló and Khutoryanskiy, 2015].

Çevrede meydana gelen değişikliğe cevap veren jellere çevreye duyarlı hidrojeller adı verilir [Peppas et al., 2000]. Bu jeller ortamdaki sıcaklık, pH, çözücü bileşiminin değişmesi gibi uyarılara tepki gösterir [B. Liu vd., 2020] ve böylece jelin hacminde ve kütleinde değişiklik meydana gelir. Bu nedenle hidrojeller tıbbi cihazlarda, doku mühendisliğinde, biyosensörlerde geniş uygulama alanlarına sahiptir [Kopeček, 2007], [Q. Liu et al., 2015].

## 2.2. Hidrojellerin Sentezi

Kimyasal çapraz bağlı hidrojeller iki farklı yolla hazırlanabilir. Bunlardan ilki, hidrofilik bir monomerin fonksiyonel çapraz bağlayıcı varlığında polimerleşmesi ile gerçekleştirilmesidir. Diğer yöntem ise, monomerlerin doğrudan polimerleşmesi ile elde edilir (Şekil 2.1) [Wang et al., 2011]. Polimerizasyon genellikle benzoil peroksit, 2,2-azo-izobütironitril (AIBN), amonyum peroksidisülfat gibi serbest radikal

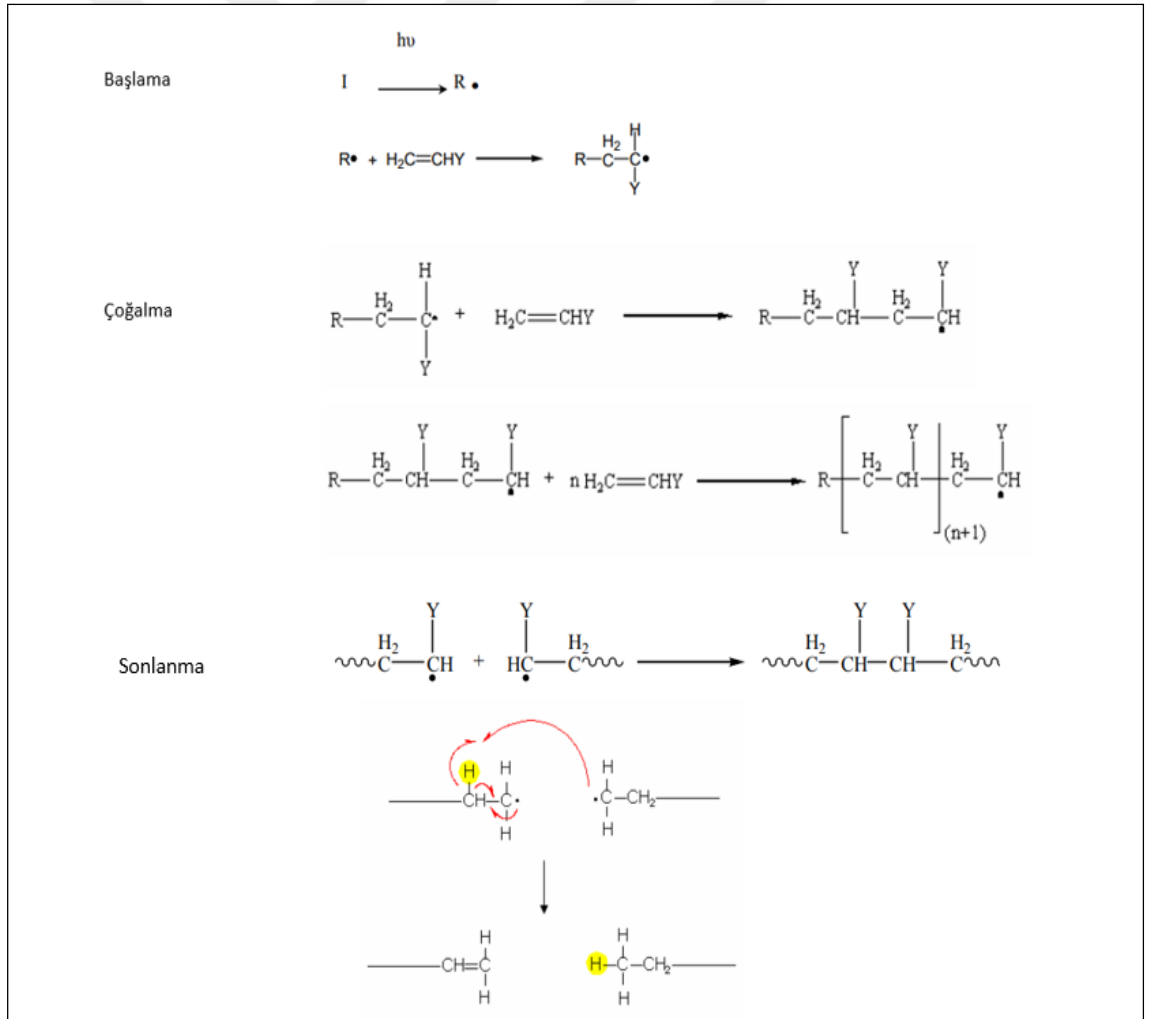
oluşturan başlatıcılar ile veya UV, gama, elektron ışını radyasyonu kullanılarak başlatılır (Şekil 2.1) [Caló and Khutoryanskiy, 2015]. Akrlat ve amid bazlı monomerler ile hazırlanan hidrojellerde en çok tercih edilen yöntem serbest radikal polimerizasyonudur [Shantha and Harding, 2002]. Bu yöntemde serbest radikal grupların ortamdaki monomere eklenmesiyle polimer oluşumu meydana gelir ve tipik serbest radikal polimerizasyon adımları olan çoğalma, zincir transferi ve sonlanma ile devam eder [Lopes et al., 2019]. Hidrojeller, yüksek enerjili ışınlar ile başlatılan radikal zincir polimerleşmesi ile de hazırlanabilir [Hennink and Van Nostrum, 2002] ve özellikleri itibari ile fotopolimerizasyona benzer. X ışınları gibi yüksek enerjili elektromanyetik radyasyon veya elektron ışını veya gama ışınları gibi yüksek enerjili parçacık ışınları, yüksek enerjiye sahip oldukları için hava veya su ortamında basit molekülleri iyonize etmek için kullanılır. Gama ışınları, X ışınları, hızlandırılmış elektronlar enerjik radikallerin oluşumu ile polimerizasyon reaksiyonlarını başlatır. İyonlaştırıcı ışınlar ile gerçekleştirilen polimerizasyonda reaksiyonu başlatmak için katalizöre ihtiyaç duyulmaması başlıca avantajları arasında yer almaktadır. Tüm bunların yanında fotopolimerizasyon yöntemi düşük çevre kirliliği, polimerizasyon hızı, düşük polimerizasyon sıcaklığı ve geniş uygulanabilirlik gibi çeşitli avantajları nedeniyle öne çıkmaktadır [Shao et al., 2014]. Ayrıca UV ışık gerektirdiğinden fotomaske kullanımıyla yüzey üzerinde desenli polimerik yapıların hazırlanmasına da olanak sağlamaktadır.



Şekil 2.1: Suda çözünür polimerlerin çapraz bağlanmasıyla hidrojellerin sentezi.

## 2.2.1. Fotopolimerizasyon ile Hidrojellerin Eldesi

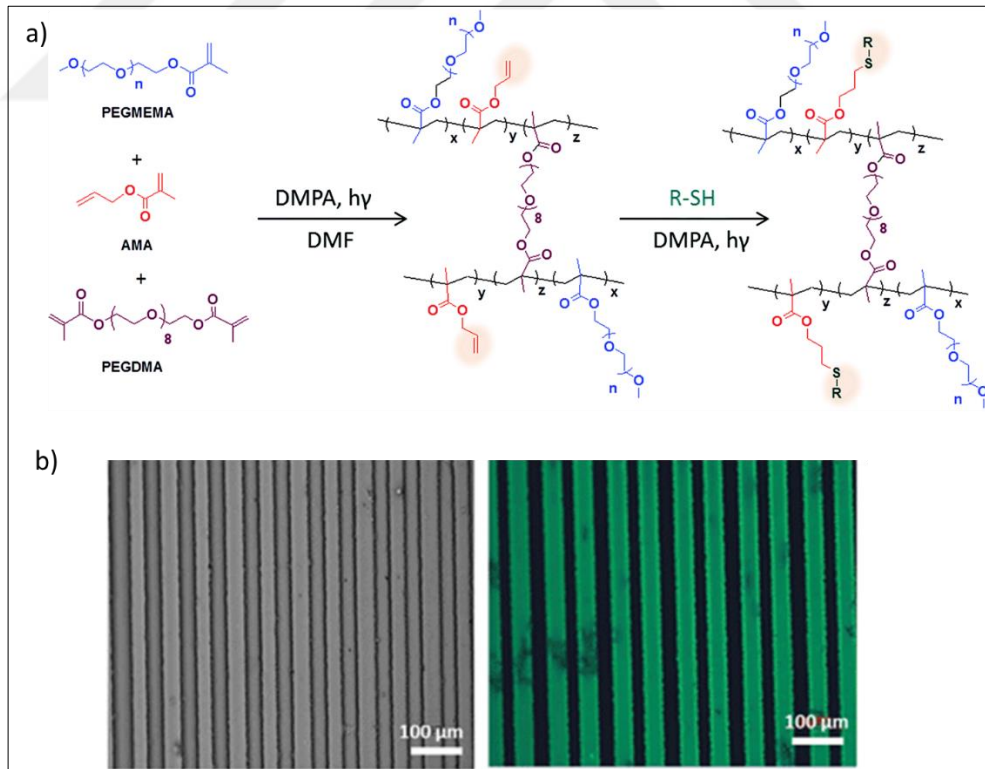
Fotopolimerizasyon ile hidrojellerin eldesi son yıllarda araştırmaların ilgi odağı olmuştur [Karaca, 2007]. Fotobaşlatılmış radikalik polimerizasyonun temeli, bir radikalın ifte bağa katılmasıyla oluşan reaktif monomerik merkezin başka bir monomer ile reaksiyona girerek zincir reaksiyonları oluşumudur. Bu reaksiyonun ilk adımı olan başlama basamağında, uyarılmış moleküller radikalleri oluşturur ve oluşan radikaller ortamdaki monomerler ile reaksiyona girerek aktif radikalik merkezi oluştururlar. Çoğalma aşamasında, monomerlerin aktif radikalik merkeze hızla katılmasıyla polimer zinciri büyür ve sonlanma aşamasında ise radikaller aktifliğini kaybeder [Karaca, 2007]. Fotobaşlatılmış radikalik polimerizasyon basamakları Şekil 2.2' de [Karaca, 2007] gösterilmiştir.



Şekil 2.2: Fotobaşlatılmış radikalik polimerizasyonun aşamaları.

UV ile başlatılan tiyol-en klik kimyası genellikle yan ürün içermeyen hızlı reaksiyon koşullarında gerçekleşmektedir. Bu nedenle tiyol-en klik reaksiyonları polimer sentezi ve modifikasyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır [Lowe, 2010].

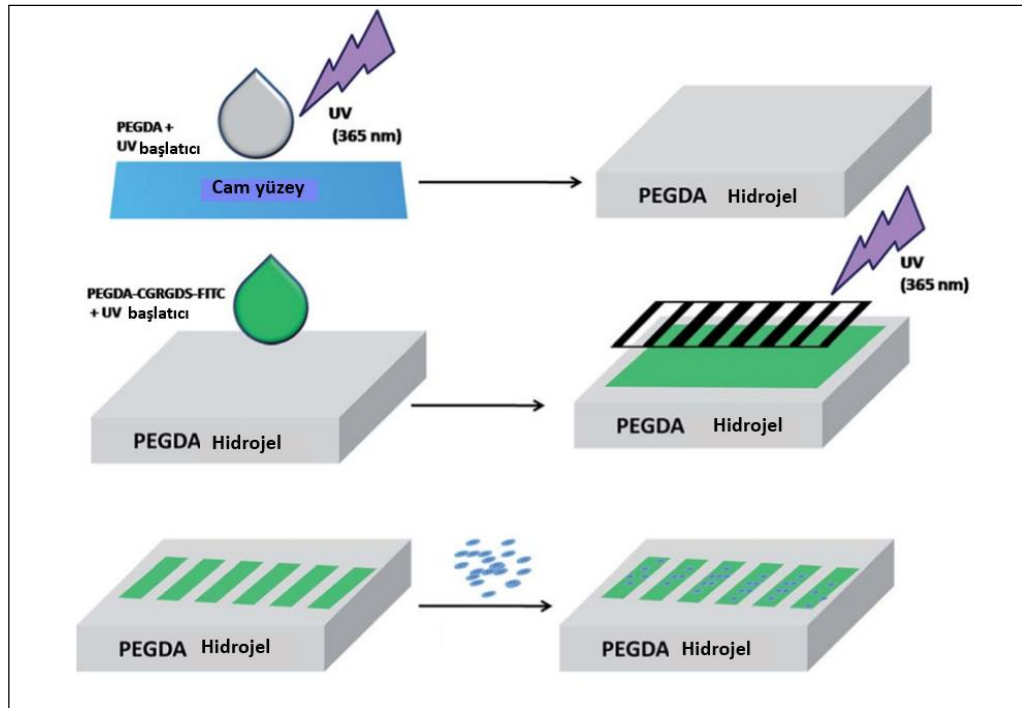
Literatür çalışmalarına bakıldığında Sanyal ve ekibi metal içermeyen tiyollerle işlevselleştirilmeye yatkın olan PEG bazlı dökme ve desenli hidrojelleri fotopolimerleşmeden yararlanarak sentezlemiştir. Mikro kalıplama tekniğinden yararlanılarak UV altında TMSMA ile modifiye edilmiş cam yüzeyinde allil metakrilat, PEGMEMA ve PEGDA monomerleri ile hidrojeller elde edilmiştir. Bu hidrojellerin başarılı işlevselleştirilmesi, bir floresan boyanın konjugasyonu ile gösterilmiştir. Ayrıca, bir protein bağlayıcı ligandı, yani biotin, streptavidin'in liganda yönelik immobilizasyonunu göstermek için yüzeye bağlanmıştır. Desenli hidrojeller elde etmek için modifiye edilmiş cam yüzeyler hidrojel çözeltisi ile kaplanıp fotomaske kullanılarak fotopolimerleşmiştir. Ardından yine fotopolimerleşme ile elde edilen hidrojellere tiyol içeren floresan boya moleküllerinin tiyol-en konjugasyonu ile bağlandığı gösterilmiştir [Beria et al., 2014] (Şekil 2.3).



Şekil 2.3: a) UV ışık kullanılarak hidrojellerin eldesi b) Cam yüzey üzerinde hazırlanmış desenli hidrojellerin SEM görüntüsü ve tiyol-en kimyası ile floresan boya bağlanmış desenlerin floresan mikroskop görüntüsü.

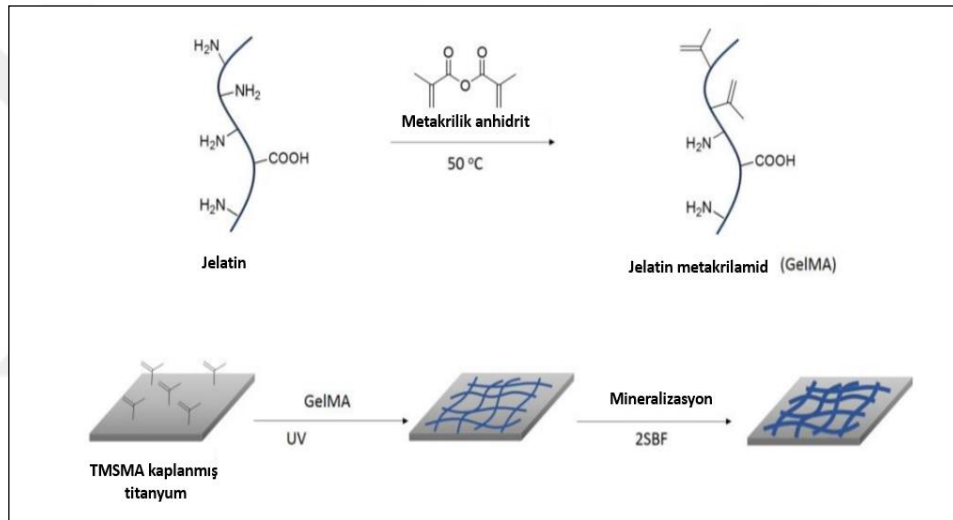
Ruhe ve arkadaşları, fotopolimerizasyon yoluyla cam yüzeyler üzerinde 3 boyutlu polimerik kaplamaların üretildiğini göstermiştir [Murata et al., 2004]. Bu çalışmada, cam yüzey üzerinde polietiloksazolin, poli(metilmetakrilat) ve poli(hidroksietil metakrilat) dahil olmak üzere çeşitli polimerleri kullanarak çeşitli hidrojel sentezlenmiştir. Polietiloksazolin gibi bazı polimer kaplamaların iyi hücre yapışma özelliği gösterdiğini, diğer polimerlerin ise hücreleri çekmediğini gösterip, bu tür hidrojel katmanlarının domuz kalp kapakçıklarında sentezlenebileceğini de göstermişlerdir.

Tayalia ve arkadaşları, UV ışığı ve fotobaşlatıcı varlığında serbest radikal polimerizasyonundan yola çıkarak PEGDA hidrojelini sentezlemiştir [Peter and Tayalia, 2016]. Ardından bu hidrojellerde kalan serbest akrilat grupları, sistein-glisin-arginin-glisin-aspartat-serin (CGRGDS) peptidi ile Micheal katılmasıyla konjuge edilmiştir (Şekil 2.4) [Peter and Tayalia, 2016]. Bu işlem UV ışığı kullanılarak cam yüzey üzerine fotomaske aracılığıyla uygulanmış ve desenli hidrojel elde edilmiştir (Şekil 2.6). Floresan olarak etiketlenmiş CGRGDS peptidi, bir floresan mikroskobu altında desenli bölgelerin görselleştirilmesini sağlamak için kullanılmış ve peptidin PEGDA jeline konjugasyonu asit hidrolizi ve ninhidrin tayini ile kanıtlanmıştır.



Şekil 2.4: PEGDA hidrojelinin hazırlanmasını ve hidrojel yüzeyinde peptidin modellenmesini gösteren şematik diyagram.

Chen ve arkadaşları, fotokimyasal yöntemle titanyum substratlar üzerinde kemik onarımı ve rejenerasyon uygulaması için jelatin metakrilat hidrojellerden stabil mineral polimer kompozit kaplamaların sentezini gerçekleştirmiştir (Şekil 2.5) [Tan vd., 2013]. Polimerik malzemenin yüzeye güçlü bir şekilde bağlanması için titanyum yüzeyler 3-(trimetoksisilil) propil metakrilat ile kaplanmış ve jelatin metakrilat kullanarak titanyum yüzeylerde hidrojel tabakası elde edilmiştir. Sabitlenmiş polimer tabakası daha sonra, GelMA kaplı Ti yapılarının üç gün boyunca konsantre insan plazmasını taklit eden bir çözeltiliye daldırılması yoluyla mineralleştirilmiş ve titanyum üzerindeki kaplamanın *in vitro* olarak sulu koşullar altında 24 saat stabil olduğu gösterilmiştir.



Şekil 2.5: Silanizasyon yoluyla titanyum yüzeyler üzerinde hidrojel.

### 2.3. Biyomedikal Alanda Hidrojeller

Hidrojel yumuşak, hidrofilik [Clasky et al., 2021] biyomalzemelerdir.. Hidrojeller canlı dokularla benzerlik göstermeleri, önemli miktarda suyu tutabilmeleri, yüksek oksijen geçirgenliğine sahip olmaları, elastik yapıları, çevresel koşullara duyarlı olmaları gibi özelliklere sahiptirler [Calvert, 2009]. Bu nedenle hidrojel biyomedikal uygulamalarda geniş kullanım alanı bulmuşlardır. Yaygın olarak kullanılan suda çözünebilir polimerlere polietilen glikol, polivinil alkol, poliakrilik asit, poliakrilamid örnekleri verilebilir [Kadajji and Betageri, 2011]. Bu polimerler farmasötik ve biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadırlar [Lee and Mooney,

2001]. En çok incelenen sentetik hidrojellerden biri olan poli (2-hidroksietil metakrilat) (HEMA), kontak lensler [Kidane et al., 1998] ve ilaç salım sistemlerinde [Lu and Anseth, 1999] kullanılır. Sentetik hidrojel sınıfından olan polivinil alkol ise genel olarak doku mühendisliğindeki çalışmalarla öne çıkmaktadır [Gu et al., 1999]. Poli (etilen glikol) (PEG) bazlı hidrojel, toksik olmaması, immünojenik olmaması ve biyo-inert özelliklerinden dolayı biyolojik uygulamalarda oldukça tercih edilmektedir [Zalipsky and Harris, 1997]. Polietilen glikol (PEG) türevlerinden olan, polietilen glikol metakrilat (PEGMEMA), polietilen glikol dimetakrilat (PEGDMA) ve polietilen glikol diakrilat (PEGDA) hidrojel sentezinde benzer şekilde yaygın olarak kullanılan polimerlerdir.

Hidrojel, biyouyumlulukları, çevrelerindeki değişken ortamlara yanıt veren davranışları, reaktif fonksiyonel grupları ve biyosabitlenme yetenekleri gibi önemli özellikleri nedeniyle son yıllarda araştırmaların odak noktası olmuştur [Tokarev and Minko, 2009]. Yıllar içerisinde geliştirilen hidrojel yüksek su içerikleri, doğal dokulara benzeyen kauçuğumsu özellikleri gibi birçok avantajlarından dolayı biyomedikal uygulamalar için uygun bulunmaktadır [Rogers et al., 2010]. Geçmişteki çalışmalara bakıldığında hidrojel, insan kullanımı için geliştirilen ilk biyomalzemeler oldukları bilinmektedir. 1960 yılında Wichterle ve Lim, poli (2-hidroksietil metakrilat) bazlı hidrojel üzerinde çalışma yaparak, hidrojel, kontak lens ve arter üretimi sonrasında dolgu maddesi olarak kullanılabileceğini önermişlerdir [Aswathy et al., 2020]. Kontakt lensler, kornea ve sklera gibi gözün dış yüzeyi üzerine yerleştirilebilen, kırma kusurlarını düzeltme, kozmetik veya bazı göz hastalıklarını tedavi etme amaçlı kullanılabilen protezlerdir. Sert ve yumuşak kontak lens olmak üzere iki türü bulunmaktadır. Sert kontakt lensler, poli metilmetakrilat (PMMA)'tan hazırlanır ve mükemmel dayanıklılıkla birlikte yüzey ıslanabilirliği, yüksek elastisite modülü gibi özelliklere sahiptir. Ancak, oksijen geçirgenliği yoktur ve bu da gözde bazı problemlere yol açabilir [Geiges, 2001]. Yumuşak kontak lensler ise yüksek su içeriğine ve oksijen geçirgenliğine sahip olup [Muncan et al., 2016] PHEMA bazlı hidrojel, kontak lens ve arter üretimi sonrasında dolgu maddesi olarak kullanılabilen protezlerdir. Sert ve yumuşak kontak lens olmak üzere iki türü bulunmaktadır. Sert kontakt lensler, poli metilmetakrilat (PMMA)'tan hazırlanır ve mükemmel dayanıklılıkla birlikte yüzey ıslanabilirliği, yüksek elastisite modülü gibi özelliklere sahiptir. Ancak, oksijen geçirgenliği yoktur ve bu da gözde bazı problemlere yol açabilir [Geiges, 2001]. Yumuşak kontak lensler ise yüksek su içeriğine ve oksijen geçirgenliğine sahip olup [Muncan et al., 2016] PHEMA bazlı hidrojel, kontak lens ve arter üretimi sonrasında dolgu maddesi olarak kullanılabilen protezlerdir.

Hidrojel, farklı kimyasal ve mekanik özelliklerde hazırlanarak çocuk bezleri gibi hijyen ürünlerinde, ilaç salım sistemlerinde, biyouyumlu ve hücrelere taşınacak besin için iyi bir nakil aracı olduğundan doku mühendisliğinde kullanılmaktadır. Ayrıca polimerik kaplamalar olarak kullanıldığında, implant kaplamaları ve

biyosensörler başta olmak üzere yine birçok uygulamada yer bulmaktadır [Murata et al., 2004], [Varaprasad et al., 2017].

## 2.4. Reaktif Hidrojeller

Biyotıbbi cihazların tasarımında önemli olaylardan biri, yapay sistemin biyolojik çevre ile etkileşimini kontrol etmektir [Ratner et al., 2004]. Özellikle biyomedikal uygulamalarda bu dengenin korunması büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda hidrojellerin avantajlarından yola çıkılarak reaktif grup içeren biyosensörler, biyomoleküllerin belirlenmesi için kullanılmıştır.

Son yıllarda geliştirilen işlevselleştirme çalışmaları arasından klik kimyası öne çıkmaktadır [Iha et al., 2009], [Kempe et al., 2012]. Klik tepkimeleri, halka katılma reaksiyonları (en yaygın Huisgen 1,3 dipolar halka katılması [Kolb et al., 2001], [Rostovtsev et al., 2002] ve Diels-Alder reaksiyonu), nükleofilik halka açılma reaksiyonları [Kumaraswamy et al., 2007], aldol olmayan karbonil kimyası [Heredia et al., 2007], [Dirksen & Dawson, 2008] ve karbon karbon çifte bağına katılma (özellikle tiyol-en kimyası ve Michael katılmaları) reaksiyonları olarak 4 ana gruba ayrılır. Bu tepkimeler ılımlı tepkime koşullarında gerçekleştirilebilmeleri, yüksek verim alınabilmesi, fonksiyonel grup çeşitliliğine olanak tanınması, kısa reaksiyon sürelerine sahip olmaları gibi avantajlarından dolayı sıklıkla tercih edilmektedir [Escorihuela et al., 2015].

Geleneksel bakır katalizörlü klik kimyası birçok uygulama için ideal iken, [Bernardin et al., 2010], [Sumerlin and Vogt, 2010] bakır katalizörünün sitotoksitesi biyoygulamalarda kullanılabilirliğini sınırlayabilir. Ayrıca metal katalizörünün kullanımı safsızlık yaratacağından reaksiyon sonrası saflaştırma işlemine gerek duyulur. Saflaştırma işleminin zaman ve maliyet açısından yükünü azaltmak metal katalisti kullanımını indirgemeyi ön plana çıkarmaktadır. Ananikov ve arkadaşları, toksik atık oluşumunu engellemek ve maliyet avantajı sağlamak için metal içermeyen tiyol-en klik reaksiyonu üzerine çalışma yapmış ve eser miktarda fotokatalist olan Eosin Y kullanarak çalışmalarını gerçekleştirmiştir [Zalesskiy et al., 2016].

Biyomoleküllerde yaygın olarak amin ve tiyol grubu bulunduğundan biyosabitlenme çalışmalarında bu işlevsel gruplardan sıkça yararlanılmaktadır. Amin-tabanlı biyosabitlenme çalışmalarında N-hidroksi süksinimit hem kolaylıkla tepkime

verdiği için hem de oluşan amit bağı sulu ortamda stabil olduğu için oldukça fazla kullanılmaktadır. Örneğin, Jon ve arkadaşları tarafından N-hidroksisüksinimit (NHS) ile aktive edilmiş karboksilik asit esterleri içeren polimerik ince filmler, proteinleri immobilize etmek için kullanılmıştır [Park et al., 2007]. Başka bir çalışmada, epoksi içeren amin reaktif polimerik kaplamalar, antifouling özelliklere sahip üretilmiş ve amin içeren biyomoleküller epoksi kimyası yoluyla bağlanmıştır [Sung et al., 2012].

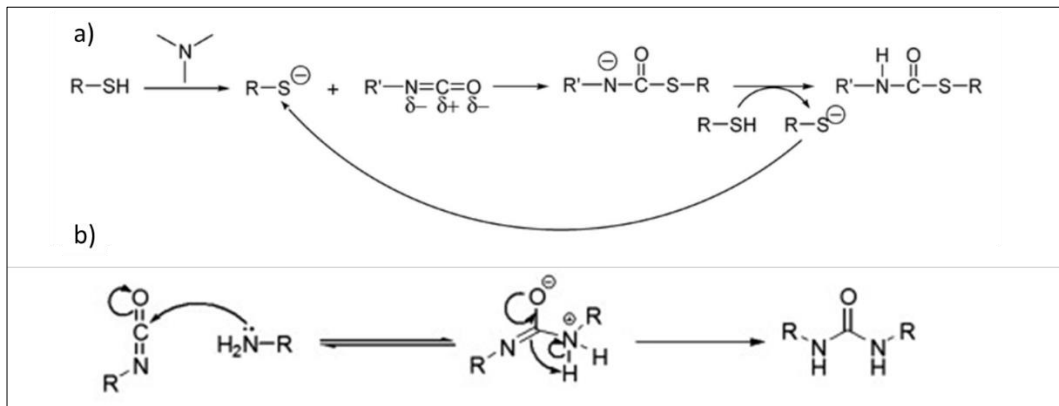
Pentafluorofenil ester [Roth et al., 2010], [Godula et al., 2009], merkaptotiazolidine aktif ester [Tao et al., 2010], succinimidil karbonat [Cengiz vd., 2010], [Aydin vd., 2017], epoksit [Chen et al., 2008], [Cengiz vd., 2013] ve azlakton [Ho et al., 2012] gibi elektrofilik halkalar aminlerle katalist kullanılmadan tepkime verebilen işlevsel gruplardır. Tiyol kimyası, klik reaksiyonları olarak kabul edilen çok sayıda tiyol reaksiyonu içerir [Hoyle et al., 2004]. Tiyol-tabanlı biyosabitlenme çalışmalarında tiyol-in, tiyol-en, Michael katılması, tiyol-disülfid yer değiştirme tepkimeleri sıklıkla kullanılmaktadır [Stenzel, 2013].

Literatür çalışmalarına bakıldığında tiyol grubu barındıran türevinin, tiyole karşı reaktif olan maleimid grupları içeren hidrojelere oda koşullarında kovalent olarak bağlandığı görülmektedir [Gevrek, 2008]. Yüksek verimli nükleofilik tiyol-maleimid konjugasyonu, yüzeyler üzerindeki polimerik ince filmlerde nadiren kullanılmıştır. Son zamanlarda, büyük yüzeyler için bir kaplama stratejisi olarak adapte edilmesi zor olabilen, yüzeylerden polimerlerin doğrudan büyümesini içeren bir işlem olan, yüzeyde başlatmalı polimerizasyon kullanılarak silikon oksit yüzeylerinden büyütülen maleimid içeren polimerik fırçaların modifikasyonu üzerinde çalışmalar vardır [Gevrek vd., 2014]. Sanyal ve ekibi, maleimid içeren tiyol reaktif polimerik ince filmlerin sentezi gerçekleştirilmiş ve biyomoleküler immobilizasyon için tiyol içeren moleküller ve ligandlarla işlevsellikleri gösterilmiştir [Gevrek vd., 2012]. Bu amaçla reaktif fonksiyonel gruplar içeren PEG bazlı kopolimerler sentezlenmiş ve SiO<sub>2</sub> veya cam yüzeyler üzerine kaplanmıştır. Kopolimerdeki maleimid grubunu, polimerizasyon aşaması sırasında korumak için Diels-Alder reaksiyonu kullanılarak bir furan kısmı ile maskelenmiştir. Cam benzeri substratlara yüzey sabitlemesi sağlamak için komonomer içeren bir trialkoksisilil grubu kullanılmış ve bu kopolimerlerle kaplanmış yüzeyler, retro Diels-Alder reaksiyonu yoluyla maleimid grubunun maskesinin çıkarılması yoluyla, ısıtma ile tiyol-reaktif hale getirilmiştir. Böylece elde edilen yüzeyler tiyol içeren floresan boya ve ligandlar ile kolaylıkla fonksiyonel hale

getirilebilmiştir. Protein Streptavidin'in immobilizasyonunu yönlendirmek için bir ligandın, yani biotin'in mikro desenleri kullanılmış ve ayrıca bu tür polimerik yüzeyler üzerindeki immobilizasyon derecesinin, ana kopolimerlerdeki reaktif fonksiyonel grupların miktarı değiştirilerek ayarlanabileceği tespit edilmiştir.

## 2.5. Reaktif İzosiyanat Grubu İçeren Yüzeyler

Biyomolekül sabitlenmesi için kullanılabilecek bir diğer işlevsel grup da izosiyanatlardır. Tiyol izosiyanat reaksiyonları, yaklaşık 60 yıldan beri bilinen yöntem olmasına rağmen son zamanlarda klik tepkimesi olma potansiyeli sebebiyle tekrar gündeme gelmiştir. İzosiyanat grubu, DNA ve proteinler gibi biyomoleküllerde mevcut bulunan ya da sonradan kolaylıkla yerleştirilebilen aminlerle kataliste ihtiyaç duyulmaksızın, tiyollerle ve hidroksillerle de katalist varlığında oldukça hızlı ve efektif tepkime verdiği gösterilmiş olup [Flores vd., 2010], [Hensarling et al., 2011] literatürde klik tepkimelerinden biri olarak tanımlanmaktadır [Kolb et al., 2001]. Ayrıca güçlü bir katalizör varlığında tiyollerin izosiyanat gruplarına nükleofilik katılmasıyla tepkime verdiği bilinmektedir [Shin et al., 2009]. Katalizörler tiyol izosiyanat reaksiyonları üzerinde belli bir etkiye sahip olup, izosiyanatın karbonil karbonunda elektron eksikliği yaratırken aynı zamanda hızlı bir şekilde nükleofilik tiyolata iyonu oluştururlar [Dyer and Glenn, 1957]. Şekil 2.6' da tiyol-izosiyanat [Hoyle et al., 2010] ve amin-izosiyanat [Kennemur et al., 2011] tepkimeleri gösterilmektedir.



Şekil 2.6: a) Tersiyer amin ile katalizlenmiş tiyol-izosiyanat nükleofilik katılma reaksiyon mekanizması. b) Amin-izosiyanat nükleofilik katılma reaksiyon mekanizması.

Delorme ve ekibi ise yeni sentezledikleri azobenzen türevinin, kendiliğinden birleştirilmiş izosiyanat sonlu tek katmana kovalent olarak aşılmasını incelemişlerdir. Kendiliğinden birleştirilmiş tek tabakalar (self-assembled monolayers), yüzeydeki moleküler yapıyı kontrol etmek için kullanılan ilgi çekici yöntemlerden biridir [Ulman, 1996]. İlk olarak silikon yüzey üzeri 3-izosiyanatopropiltrietoksisilan ile bağlanmış, ardından sentezledikleri OH sonlu azobenzen türevi ile ortamdaki NCO uç grubu arasında oluşan kovalent bağlı yapıyı incelemişlerdir. 4-(fenilazo)fenetil alkol (AB-OH) ile izosiyanat arasında gerçekleşen reaksiyonda trietilamin ve DBTDL katalizörleri kullanılmıştır [Delorme et al., 2005].

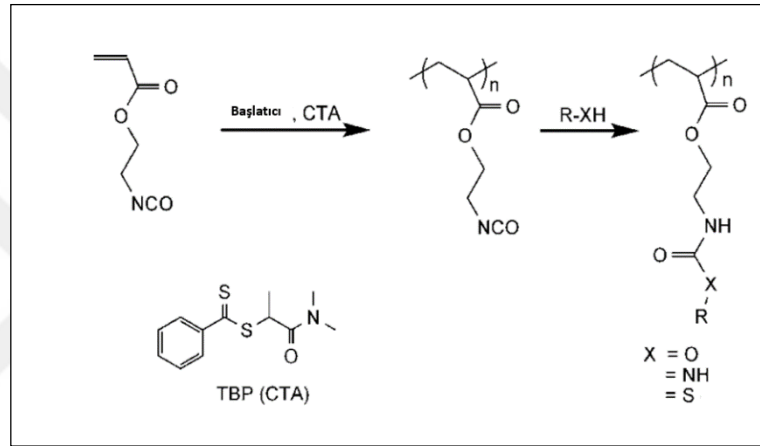
İzosiyanatların yüzey üzerinde reaktif grup olarak kullanıldığı ilk örneklerden bir diğeri de 2005 senesinde triklorosililpropilizosiyanat'ın cam yüzeye tek tabaka olarak kaplanmasıyla verilmiştir. Bu yüzeyler üzerine tiyol ya da amin içeren küçük moleküller bağlanmış ve her biri FTIR ile karakterize edilmiştir [Ardès-Guisot et al., 2005]. Bir sonraki çalışmalarında ise, aynı yüzeye biyoçip uygulamalarında da kullanılan amino asit ester, peptid, tek zincirli DNA gibi biyomoleküllerin başarıyla sabitlenebildiğini göstermişlerdir.

## 2.6. Reaktif İzosiyanat Grubu İçeren Polimerler

İzosiyanatların radikal polimerleşme tepkimesi daha önce literatürde serbest radikal polimerleşmesi [Chappelow et al., 1996], [Lam et al., 2006] tersinir katılma ayrılma zincir transfer polimerleşmesi [Moraes et al., 2011], [Flores et al., 2010] gibi metodlar ile gerçekleştirilmiştir. İzosiyanat gruplarının radikal polimerleşme tepkimesine katılmadığı ve polimerleşme sonrasında yan dallarda stabil olarak kaldığı gösterilmiştir. Bu örneklerde izosiyanat grubu içeren kopolimerlerin hazırlanmasında hidrofobik olan metil metakrilat grubu kullanıldığı görülmektedir.

Flores ve ekibi fonksiyonel polimer sentezinde kullanmak üzere, izosiyanat sonlu homopolimerin hidroksil, amin ve tiyol grupları ile reaksiyonlarını incelemişlerdir. Farklı RAFT ajanları kullanarak 2-(akrililoksi)-etil izosiyanatın RAFT homopolimerizasyonunu gerçekleştirilmiştir. Polimerizasyon sonrası oluşan yan zincirlerin işlevselleştirilmesiyle çalışmaya devam edilmiştir. İzosiyanat klik tepkimesinden yararlanılarak, oluşan NCO uçlu fonksiyonel homopolimere tiyol, amin ve alkol eklenerek reaksiyon gerçekleştirilmiştir. Bunun için homopolimerin hekzanol,

hekzilamin, hekzantiyol ile reaksiyonu gerçekleştirilmiş ve hekzanol ile reaksiyonunda katalizör olarak DBTDL, hekzantiyol ile reaksiyonunda trietilamin kullanılmıştır (Şekil 2.7) [Flores et al., 2010]. Tiyollerin katalizör ile reaksiyonunda izosiyanat ile reaksiyona girebilen tiyolat anyonu oluşur. İzosiyanatın birincil ve ikincil aminlerle reaksiyonu katalizör gerektirmediğinden hekzilamin kullanıldığında katalizörsüz reaksiyon ilerlemiştir. Çalışmada amin ve tiyollerle katalizör varlığında reaksiyon hızlı ilerlerken, alkollerle ise reaksiyonun nispeten daha yavaş olduğu gözlenmiştir. Aminlerle reaksiyon sonrası üre, tiyollerle tiyoizosiyanat, alkollerle ise üretan bağı olduğu gözlenmiştir [Flores et al., 2010].

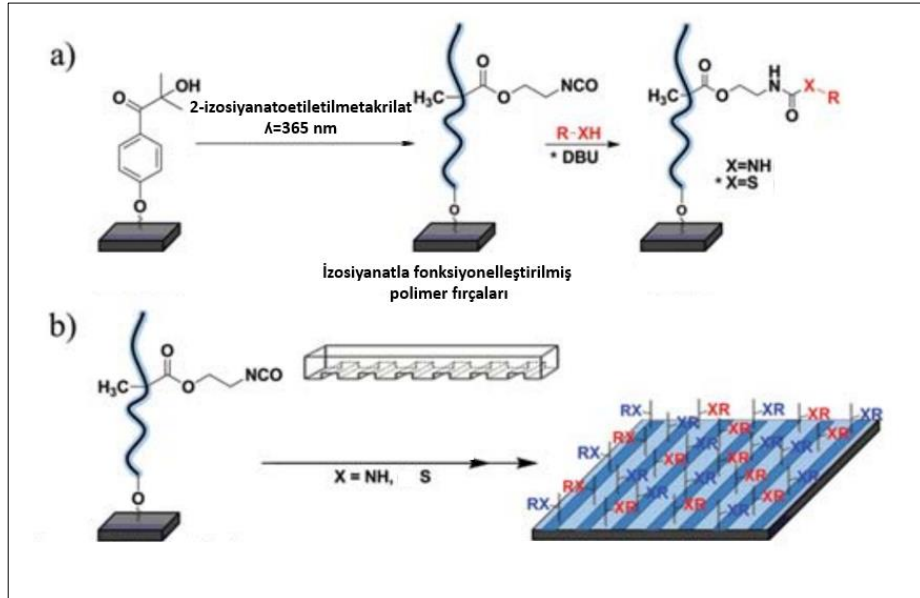


Şekil 2.7: Zincir transfer ajanı (CTA) olarak TBP kullanılarak 2-(akriloyloksi)etil izosiyanatın (AOI) doğrudan RAFT polimerizasyonu ve ardından alkoller, aminler ve tiyoller ile reaksiyon yoluyla işlevselleştirilmesi.

Bunlardan farklı olarak, NCO gruplarının neme karşı aşırı hassasiyeti raf ömrünü sınırlayabildiğinden literatür çalışmalarında izosiyanatların bloke edilerek bu problemin ortadan kaldırıldığı incelenmiştir. Viganò ve ekibi DNA mikrodizilerinin üretimi için izosiyanat ile işlevselleştirilmiş cam yüzeylerinin NCO gruplarını maskelemek amacıyla farklı tipte bloklayıcı maddeler kullanmışlardır [Viganò et al., 2007]. Bu çalışmada oligonükleotitleri yüzeye kovalent olarak bağlamak için en çok kullanılan yaklaşımlardan biri olan poliorgonasiloksan tabakasının oluşturulması için [Oh et al., 2002], [Joos et al., 1997] cam yüzeyler izosiyanat—propiltrimetoksisilan ile işlevselleştirilmiştir. Ardından mikrodizi materyallerinin depolama stabilitesinin sağlamak amaçlanarak NCO gruplarının hem metil etil ketoksim (MEKO) hem de bisülfid (BS) ile başarılı bir şekilde bloke edildiği temas açısı ölçümleri, atomik kuvvet mikroskobu gibi karakterizasyon yöntemleri ile desteklenmiştir. Son olarak bloke

edilmiş izosiyanat fonksiyonel gruplarının amino-sonlu oligonükleotitlere karşı reaktivitesi ve bunların yüksek kaliteli DNA mikrodizilerinin üretilmesindeki uygunluğu, bağlanma ve hibridizasyon testleri ile değerlendirilmiştir.

Patton ve ekibi izosiyanat metakrilamit ile yüzeyden ultraviyole ışık altında fotopolimerleşme tepkimesi ile homopolimer fırçalar [Hensarling et al., 2011] büyütmiştir. Polimerizasyon sonrası modifikasyonlarda uygulanabilmesi için tiyol-NCO ve amin-NCO klik reaksiyonlarından yararlanılarak polimer kimyası ve malzeme bilimi alanlarında genişletilebilecek çalışmalar ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada öncelikle silikon yüzeyler bir klorosilan türevi ile işlevselleştirilmiş, 2-izosiyanatoetil metakrilat ile bir fotobaşlatıcının 365 nm dalga boyunda fotopolimerizasyonu gerçekleştirilmiştir. Oluşan NCO reaktif gruplarının varlığını desteklemek amacıyla polimer fırçaları FTIR ile karakterize edilmiştir. Ardından bu polimer fırçalar laboratuvar koşullarında ve degaz edilmeden tiyollerle katalist varlığında aminlerle ise kataliste ihtiyaç duyulmadan 12 dakika kadar kısa bir süre içinde işlevselleştirilebildiğini göstermişlerdir (Şekil 2.8) [Hensarling et al., 2011]. Ayrıca, neme karşı oldukça hassas olduğu bilinen izosiyanatları, en az 2 hafta kadar azot ortamında herhangi bir bozulmaya uğramadan ve reaktivite kaybı olmaksızın saklayıp daha sonra işlevselleştirme için kullanabildiklerini belirtmişlerdir.



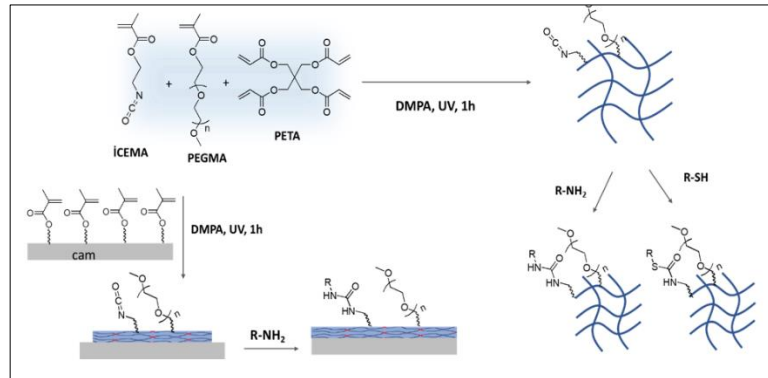
Şekil 2.8: a) 2-izosiyanatoetil metakrilatın yüzeyle başlatılan foto polimerizasyonu ve ardından X-izosiyanat işlevselleştirmesi (X = tiol veya amin). b) Sıralı X-izosiyanat reaksiyonları ile NCO içeren polimer fırça yüzeylerinin modellenmesi için şematik gösterim.

Litaratürdeki bu çalışmalara bakıldığında, reaktif izosiyanat grubu barındıran polimerlerin homopolimer olarak ya da hidrofobik komonomerlerle beraber kopolimerleşmesi gösterilmiştir. İzosiyanat grubunun korunup sonradan polimerleştirildiği örnekler de mevcuttur. Her ne kadar izosiyanat-nükleofil tepkimeleri polimerler, tek katmanlı küçük molekül tabakalar ve iki boyutlu yüzeyler (polimer fırçalar) üzerinde gösterilmişse de yüzeye kovalent bağlı üç boyutlu yapılar üzerinde gerçekleştirilmiş çalışmalara literatürde rastlanmamıştır. Korunmamış ya da bloke edilmiş izosiyanat gruplarının hidrofilik bir komonomerle polimerleşmesi örneği de literatürde yer almamaktadır.



### 3. ÇALIŞMANIN AMACI

Literatürde, izosiyanat gruplarının radikal polimerleşme tepkimesine katılmadığı ve polimerleşme sonrasında yan dallarda stabil olarak kaldığı homopolimer ve hidrofobik komonomer varlığında gösterilmişse de [Lam et al., 2006], hidrofilik bir monomer ile polimerleşmesi örneği bulunmamaktadır. Hidrofilik gruplarla beraber kullanılması polimer malzemenin biyoyumluluğunu arttıracığından bu alandaki çalışmalar için önemlidir. Ayrıca, izosiyanat-amin tepkimesi iki boyutlu yüzeyler üzerinde gösterilmiştir fakat yüzey üzerinde üç boyutlu yapılar üzerinde yapılmış çalışmalara literatürde rastlanmamıştır. 2 boyutlu slaytlar biyo-immobilizasyon çalışmalarında bazen düşük yükleme kapasitesi ve zayıf sinyal tespiti durumları ile karşı karşıyadır [Grainger et al., 2007]. Yüzey üzerindeki üç boyutlu yapıların biyosabitlenme etkinliği anlamında ince tek tabakalı yapılara olan üstünlüğü bilinmektedir [Marsden et al., 2009]. Bu çalışmada, fotopolimerizasyonun hızlı ve ılımlı gerçekleşen bir polimerleşme tepkimesi oluşunun avantajı ile dökme hidrojelere ve cam yüzey üzerinde hidrojel filmlerin hazırlanması amaçlanmıştır. Poli(etilen glikol) metil eter metakrilat (PEGMEMA), di(etilenglikol)metileter metakrilat (DEGMEMA), monomerlerinden her biri fonksiyonel monomer olan 2-izosiyanatoetil metakrilat (ICEMA) ile pentaeritritol tetraakrilat (PETA) veya polietilen glikol diakrilat (PEGDA) çapraz bağlayıcılar varlığında, 2-dimetoksi-2-fenilasetofenon foto başlatıcı ile ultraviyole ışık (254 nm) altında polimerleştirilmiştir. Bu jeller, benzer şekilde, cam yüzeyler üzerinde kaplama olarak da hazırlanmıştır. Ardından reaktif jellere ve yüzeylere amin ve tiyol grubu barındıran bileşiklerin bağlanabildiği gösterilmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: Tez çalışmasının genel şeması.

## 4. MATERYAL VE METOT

### 4.1. Tez Kapsamında Kullanılan Maddeler

Çalışmada, monomer olarak poli(etilen glikol) metil eter metakrilat (PEGMEMA, Mn: 500) (Sigma Aldrich), di(etilenglikol) metileter metakrilat (DEGMEMA) (Sigma Aldrich), ve 2-izosiyanatoetil metakrilat (ICEMA) (Chem Cruz) , çapraz bağlayıcı olarak pentaeritritol tetraakrilat (PETA) (Santa Cruz Biotechnology) ve poli(etilen glikol) diakrilat (PEGDA, Mn: 575), foto başlatıcı olarak dimetoksi-2-fenilasetofenon (Chem Cruz) kullanılmıştır. Kaplanacak olan cam yüzeylerin temizliğinde sodyum hidroksit (merck), modifikasyonunda 3-(Trimetoksisilil) propil metakrilat (Sigma Aldrich). Hidrofobik kaplanmış lamellerin hazırlanmasında hegzadesiltrimetoksi siloksan (Chem Cruz) kullanılmıştır. Jellerin işlevselleştirme çalışmalarında 3-amino-1-propanol (Sigma Aldrich), oktadesilamin (Merck), 4-triflorometilbenzilamin (Chem Cruz), floresan amin (Sigma Aldrich), 4-florobenzil merkaptan (Chem Cruz), N-acetyl sistein (Sigma Aldrich) ve 3-mercaptopropiyonik asit (Sigma Aldrich) kullanılmıştır. İzosiyanat-tiyol tepkimesinde çalışmanın başlarında 1,8-Diazabicyclo [5.4.0]undec-7-ene (DBU) kullanılmıştır. Organik çözücü olarak Dimetilformamid (DMF) (Sigma Aldrich), tetrahidrofuran (THF) (Merck), toluen (Merck), sentez sırasında ve yıkama işlemlerinde kullanılmıştır. Sentez için DMF moleküler sieve adsorbentleriyle kurutulmuş kullanılmıştır. Kimyasallarda burada belirtilenlerin dışında herhangi bir saflaştırma/filtreleme işlemi yapılmamıştır. Su ile yapılan şişme testinde saf su kullanılmıştır.

### 4.2. Kullanılan Cihazlar

Bu çalışmada, sentez ve karakterizasyonu için hassas terazi, FTIR, SEM, TGA, temas açısı ölçüm cihazı, XPS, ve floresan mikroskoptan yararlanılmıştır.

Hassas terazi: Sentez için malzemelerin tartımları ve jellerin şişme testleri için WSA-224 weightlab analitik terazi kullanılmıştır.

FT-IR Spektroskopisi: Üretilen ve modifiye edilen polimerlerin kimyasal yapıları FT-IR ATR ünitesine sahip Shimadzu IR-Prestige21 model spektroskopi ile incelenmiştir. Örneklerin FT-IR spektrumları  $4000-650\text{ cm}^{-1}$  dalga sayısı aralığında elde edilmiştir.

SEM: Elde edilen jelleri morfolojileri SEM ile incelenmiştir. Jeol NeoscopeJCM-5000 scanning electron microscope (SEM) ile 2000 kat büyütülerek görüntü alınmıştır.

TGA: Jellerin termal gravimetrik karakterizasyonu Mettler Toledo TGA851 ile azot akımı altında (50 mL/min) sıcaklığın  $10^{\circ}\text{C}/\text{dk}$  artırılması ile gerçekleştirilmiştir.

XPS: Polimer filmlerin yüzey karakterizasyonunda X-ray fotoelektron spektroskopisi (XPS)nden de yararlanılmıştır. X-ışını kaynağı olarak monokAl Ka ( $1486.6\text{ eV}$ ) kullanılmış ve  $100\text{ W}$  ve  $1 \times 10^{-9}\text{ mbar}$ 'da çalışılmıştır.

Floresans Mikroskobu: Yüzey üzerindeki floresans maddelerin ve floresans etiketli proteinlerin görüntülenmesi Zeiss Axio Observer invert mikroskop (ZEISS Fluorescence Microscopy, Carl Zeiss Canada Ltd, Canada) ile filtre seti 38 kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

## 5. DENEYSEL KISIM

### 5.1. Dökme Hidrojellerin Sentezi

ICEMA, hidrofilik komonomer veya kopolimer (DEGMEMA ya da PEGMEMA), çapraz bağlayıcılar (PETA ya da PEGDA) kullanılarak DMPA fotobaşlatıcı varlığında el tipi UV lambanın kısa dalga boyunda (254 nm) 9 farklı jel hazırlanmıştır. H1, H2 ve H3 için molce ICEMA:PEGMEMA:PETA:DMPA oranları sırasıyla 10:90:2:2; 20:80:2:2, 50:50:2:2; H4, H5 ve H6 için molce ICEMA:DEGMEMA:PETA:DMPA oranları sırasıyla 10:90:2:2; 20:80:2:2, 50:50:2:2; H7, H8 ve H9 için molce ICEMA:PEGMEMA:PEDMA:DMPA oranları sırasıyla 10:90:2:2; 20:80:2:2, 50:50:2:2 olarak kullanılmıştır. Yüzey kaplama çalışmalarında H1-H3 için hazırlanan çözeltiler kullanılarak, çapraz bağlı filmler (S1-S3) elde edilmiştir.

#### 5.1.1. Kalıp İçindeki Jellerin Sentezi

5 mL lik şırınga kesilerek pistonlu kalıplar elde edilmiş ve jeller bu kalıplarda hazırlanmıştır. Jelleşme tepkimesinden sonra piston itilerek jeller çıkarılmıştır. Yalnız, H4-H6 jellerinde kullanılan monomer ve solventlerin hacmi daha küçük olduğundan bu jeller 2 mL'lik ependorf tüpü kapaklarının iç kısmında hazırlanmıştır. Jeller vakum altında kurutulup tartıldıktan sonra jelleşme verimleri hesaplanmıştır.

H1 için uygulanan prosedür; 2-izosiyanatoetil metakrilat (6.70 mg, 0.0432 mmol) ve poli(etilen glikol) metil eter metakrilat (194.4 mg, 0.389 mmol) monomerleri, pentaeritritol tetraakrilat (3.04 mg, 0.00864 mmol) çapraz bağlayıcı ve 2,2-Dimetoksi-2-fenilasetofenon (1.16 mg, 0.00864 mmol) foto başlatıcı ile 100 mikrolitre DMF içinde çözülüp pistonlu polipropilen kalıplara alınmıştır. Polipropilen kalıplar içindeki karışım ultraviyole ışık (254 nm) kaynağının 4.5 cm altına yerleştirilerek 1 saat bekletilmiştir. Oluşan hidrojeller, çözücüyü ve reaksiyona girmemiş maddeleri uzaklaştırmak için birkaç kez THF ile yıkanmıştır. Bir gün vakumda bekletilerek kurutulmuştur. H2 ve H3 ICEMA-PEGMEMA oranları değiştirilerek benzer şekilde sentezlenmiştir.

H4 için uygulanan prosedür; 2-izosiyanatoetil metakrilat (6.70 mg, 0.0432 mmol) ve di(etilen glikol) metil eter metakrilat (70.85 mg, 0.389 mmol) monomerleri, pentaeritritol tetraakrilat (3.04 mg, 0.00864 mmol) çapraz bağlayıcı ve 2,2-Dimetoksi-2-fenilasetofenon (1.16 mg, 0.00864 mmol) foto başlatıcı ile 40 mikrolitre DMF içinde çözülüp yüksek yoğunluklu ultraviyole ışık (254 nm) kaynağının 4.5 cm altına yerleştirilerek 1 saat bekletilmiştir. Verimi arttırmak için bu jeller ayrıca daha yüksek yoğunluklu olan BlackRay UVP altında (365 nm) 15 cm mesafede 20 dakika bekletilerek de hazırlanmıştır. Oluşan hidrojel, birkaç kez THF ile yıkanmıştır. Bir gün vakumda bekletilerek kurutulmuştur. H5 ve H6 ICEMA-DEGMEMA oranları değiştirilerek benzer şekilde sentezlenmiştir.

H7 için uygulanan prosedür; 2-izosiyanatoetil metakrilat (6.70 mg, 0.0432 mmol) ve poli(etilen glikol) metil eter metakrilat (194.4 mg, 0.389 mmol) monomerleri, poli(etilen glikol)diakrilat (4.96 mg, 0.00864 mmol) çapraz bağlayıcı ve 2,2-Dimetoksi-2-fenilasetofenon (1.16 mg, 0.00864 mmol) foto başlatıcı ile 100 mikrolitre DMF içinde çözülüp ultraviyole ışık kaynağının (254 nm) 4.5 cm altına yerleştirilerek 1 saat bekletilmiştir. Oluşan hidrojel, birkaç kez THF ile yıkanmıştır. Bir gün vakumda bekletilerek kurutulmuştur. H8 ve H9 ICEMA-DEGMEMA oranları değiştirilerek benzer şekilde sentezlenmiştir.

### **5.1.2. Hidrojellerdeki İzosiyanat Gruplarının Raf Ömrünün Araştırılması**

İçinde hidrojel (H3) bulunan vial argon gazı altında kapatılmış, parafilm ile sarıldıktan sonra +4 °C'deki buzdolabına konulmuştur. Bir diğer örnek de oda sıcaklığında vakum altında bekletilmiştir. Birer hafta arayla içinden numuneler alınarak FTIR analizi yapılmış ve aynı şekilde buzdolabında ya da vakum altında muhafaza edilmiştir. Buzdolabında bekletilen numune için bu işleme beş hafta boyunca, vakum altında bekletilen numune için ise dört hafta boyunca devam edilmiştir.

## **5.2. Hidrojel Filmlerin Eldesi**

### **5.2.1. Cam Yüzeylerin TMSMA ile Kaplanması**

Mikroskop lamalarının 4 parçaya kesilmesiyle 1.8x2.5 boyutlarında cam yüzeyler elde edilmiştir ve bu yüzeyler NaOH çözeltisinde 1 gün bekletilerek temizlenmiştir. Su, izopropanol, metanol ve aseton ile yıkanmış ve etüvde kurutulmuştur. 100 mL dibidüz şilifli reaksiyon kabında 0.5 mL TMSMA 50 mL toluende çözülmüştür. 15 adet cam yüzey bu kabın içine alınarak tıpa ile kapatılmış ve 16 saat beklenmiştir. Sonrasında toluen ve metanol ile yıkanarak argon gazı üflenerek kurutulmuştur. +4°C’de kapalı kap içinde saklanmıştır.

### **5.2.2. Mikroskop Lamellerinin Hidrofobik Kaplanması**

100 mL dibidüz şilifli reaksiyon kabında 1 mL hegzadesiltrimetoksisilan (HDMS) 50 mL toluende çözülmüştür. 20 adet lamel (kesilmeden) bu kabın içine alınarak tıpa ile kapatılmış ve 16 saat beklenmiştir. Sonrasında toluen ve metanol ile yıkanarak hava akımında kurutulmuştur. +4°C’de kapalı kap içinde saklanmıştır.

### **5.2.3. Cam yüzeyler üzerinde jellerin sentezi**

Jelleşme için monomerler çapraz bağlayıcı, fotobaşlatıcı ve DMF’den oluşan karışım kalıp içinde hazırlanan jeller için olanla (H1, H2 ve H3) aynı şekilde hazırlanmıştır. TMSMA ile kaplanmış cam parçasına 10 µL yayılmış ve hidrofobik lamel ile kapatılmıştır. 1 saat UV ışık altında bekletilmesinde sonra DMF ve THF ile yıkanmış ve argon gazı akımında kurutulmuştur. Desenli yüzey elde etmek için ise jelleşecek karışım camın üzerine yayıldıktan sonra fotomaske yerleştirilmiş ve aynı şekilde UV ışık altında bekletilmiştir. Cam yüzeyler üzerinde film olarak hazırlanmış bu jeller S1, S2 ve S3 olarak adlandırılmıştır.

### 5.3. Yüzeyle Hidrojellerin İşlevselleştirilmesi

Hidrojellerin işlevselleştirmesinde izosiyanat içeren polimer fırçaların amin ve tiyollerle işlevselleştirilmesini gösteren çalışmadaki prosedürlerden yararlanılmıştır.

- Oktadesil amin (ODA) bağlanması: 76.4 mg ODA 229 µL THF içinde çözülmesiyle hazırlanan çözeltilerin içerisine 20 mg H2 konulmuş ve kabın ağzı kapatılarak 30 dakika beklenmiştir.
- 3-amino-1 propanol (AP) bağlanması: 20'şer mg H1, H2 ve H3 üç ayrı vialde alınmış ve içlerine H1 için 4.42 µL 3-amino-1 propanol ve 60 µL THF; H2 için 8.84 µL 3-amino-1 propanol ve 60 µL THF; H3 için ise 21.7 µL 3-amino-1 propanol ve 60 µL THF içeren çözelti eklenmiştir. 30 dakika sonrasında THF ile yıkanmış ve vakum altında kurutulmuştur.
- 4-(Triflorometil)benzilamin (TFBA) bağlanması: 40 mg TFBA 120 µL THF içinde çözülmesiyle hazırlanan çözeltilerin içerisine 20'şer mg H1, H2 ve H3 ayrı ayrı konulmuş ve kapların ağzı kapatılarak 30'ar dakika beklenmiştir. Sürenin sonunda THF ile yıkanan jeller vakum altında kurutulmaya bırakılmıştır. Cam yüzeyler üzerindeki filmlerin işlevselleştirilmesi için ise 40 mg TFBA 120 µL THF içinde çözülmesi ile hazırlanan çözeltiden 30'ar µL jel yüzeylerine üzerine damlatılmıştır. Hidrofobik lamel ile kapatılarak damlaların jel yüzeylere yayılması sağlanmıştır. 30 dakika karanlıkta bekletilen yüzeyler THF ile yıkanmıştır. Argon gazı üflendikten sonra vakum altında kurutulmuştur.
- 4-Floro-benzil merkaptan (FBM) bağlanması: 40 mg 4-Floro-benzil merkaptan ve 0.014 mg DBU 120 µL THF içinde çözülmüş ve hazırlanan çözeltilerin içerisine 20'şer mg H1, H2 ve H3 ayrı ayrı konulmuş ve kapların ağzı kapatılarak 30 ar dakika beklemiştir. Bir seri de DBU katalisti eklenmeden hazırlanmıştır. Tepkime süresinin sonunda DMF ve THF ile yıkanan jeller vakum altında kurutulmaya bırakılmıştır.
- N-asetil-L-sistein bağlanması: 48.37 mg N-asetil-L-sisteinin 150 µL DMF içinde çözülmesiyle hazırlanan çözeltilerin içerisine 20'şer mg H1, H2 ve H3 ayrı ayrı konulmuş ve kapların ağzı kapatılarak 30 ar dakika beklemiştir. Sürenin sonunda DMF ve THF ile yıkanan jeller vakum altında kurutulmaya bırakılmıştır.

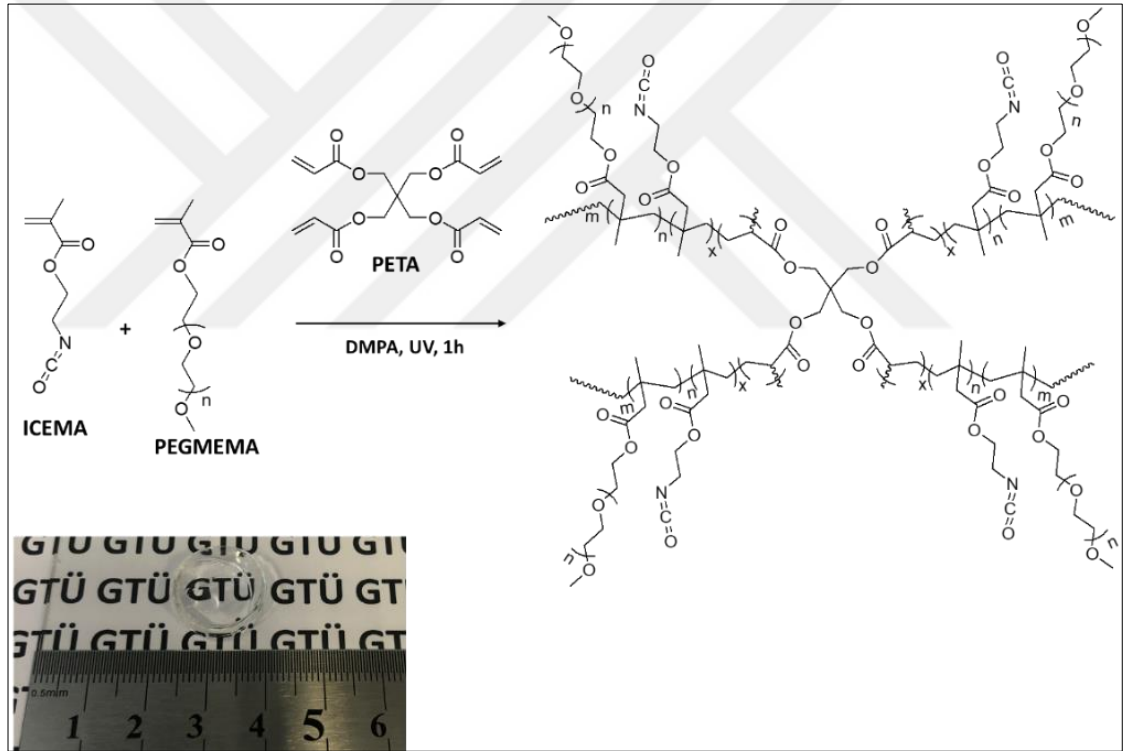
- 3-merkaptopropiyonik asit bağlanması: 15.7 mg merkaptopropiyonik asitin 45  $\mu$ L DMF içinde çözülmesiyle hazırlanan çözeltilerin içerisine 20'şer mg H1, H2 ve H3 ayrı ayrı konulmuş ve kapların ağzı kapatılarak 30 ar dakika beklemiştir. Sürenin sonunda DMF ve THF ile yıkanan jeller vakum altında kurutulmaya bırakılmıştır.
- Floresin amin bağlanması: 2 mg/mL Floresin amin THF içerisinde çözülerek hazırlandıktan sonra S1, S2 ve S3 ve izosiyanat içermeyen jel yüzeylerine üzerine 20'şer  $\mu$ L damlatılmıştır. Hidrofobik lamel ile kapatılarak damlaların jel yüzeylere yayılması sağlanmıştır. 30 dakika karanlıkta bekletilen yüzeyler THF ile yıkanmıştır. Argon gazı üflendikten sonra vakum altında kurutulmuştur.



## 6. BULGULAR VE TARTIŞMA

### 6.1. Kalıp İçinde Hidrojellerin Sentezi

Pentaeritritol tetraakrilat çapraz bağlayıcı varlığında poli(etilen glikol) metil eter metakrilat (PEGMEMA) ve 2-izosiyanatoetil metakrilat monomerlerinin fotopolimerizasyonu ile polipropilen kalıplar içinde hidrojeller sentezlenmiştir. Elde edilen hidrojeller piston itilerek tek parça olarak kalıplardan çıkarılmıştır ve transparan görünümündedir (Şekil 6.1). DMF ile jelleşmeye girmeden kalan monomerlerin, çapraz bağlayıcının ve katalizörün uzaklaştırılması için THF ile yıkanmıştır.



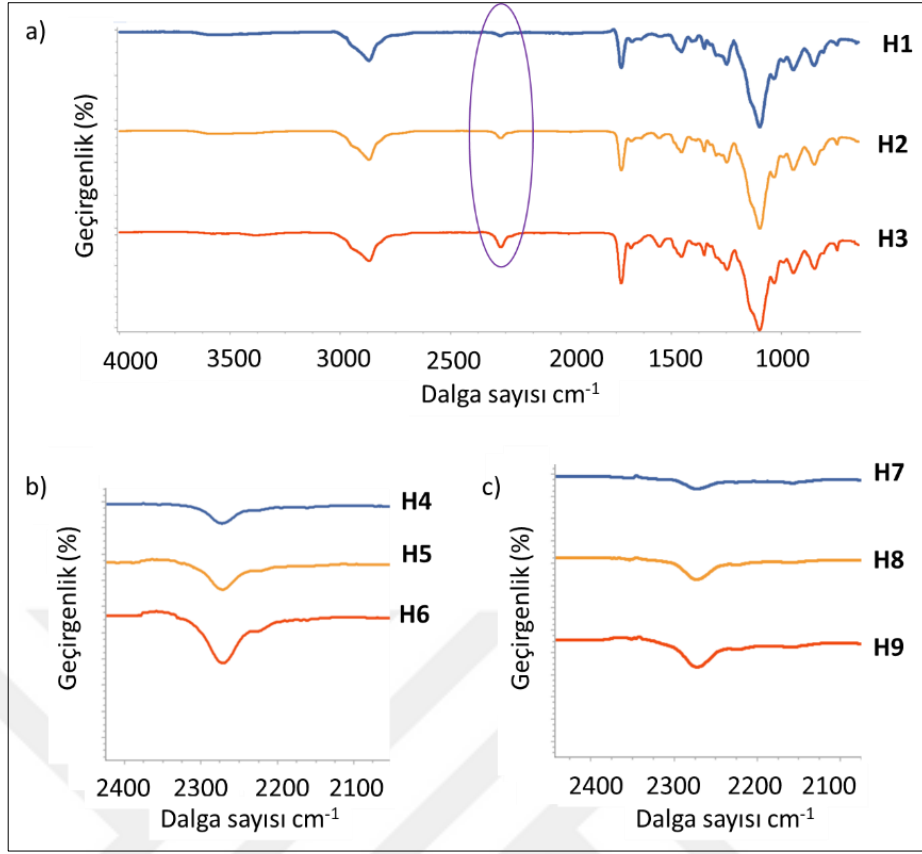
Şekil 6.1: Fotopolimerleşme ile reaktif jellerin sentezi.

İzosiyanat oranları, komonomerdeki etilen glikol gruplarının uzunluğu ve çapraz bağlayıcı değiştirilerek dokuz farklı jel hazırlanmıştır (Tablo 6.1). Jellerdeki izosiyanat gruplarının miktarının, jelleşme için kullanılan monomerlerin miktarını değiştirerek kontrol edilebildiği FTIR analizi ile gösterilmiştir. H1-H3 ve H7-H9 serisi için el tipi UV ışık altında 254 nm dalga boyunda 1 saat bekletilerek sentezlenmiştir. Bu şartlarda DEGMEMA'lı seride daha az organik çözücü kullanılmasın rağmen H4, H5 ve H6

için sırasıyla 41%, 40.05% ve 36.88% verim ile jeller elde edilmiştir. Verimi arttırmak için bu jellerde yüksek yoğunluklu UV lambası kullanılmış (BlackRay UVP), 20 dakikalık tepkime sonucunda ve tablo 6.1’de belirtilen yüksek verimler elde edilmiştir. Bu seriye ait karakterizasyonlar bahsedildiği şekilde hazırlanan daha yüksek verimli jeller kullanılarak yapılmıştır. Diğer jellerde böyle bir tekrara gidilmesine gerek duyulmamıştır. Fakat, onların da yüksek yoğunluklu ışık altında daha kısa sürede daha yüksek verimle elde edilebileceği ön görülmektedir.

Tablo 6.1: Hazırlanan jellerin mol oranları ve yüzde verimleri.

Örnek	Reaktif monomer	Hidrofilik komonomerler		Çapraz bağlayıcı		Foto-başlatıcı	% Verim <sup>c</sup>
	ICEMA	PEGMEMA <sup>b</sup>	DEGMEMMA <sup>b</sup>	PETA	PEGDA	DMPA	
H1	10	90	-	2	-	2	79.2
H2	20	80	-	2	-	2	69.6
H3	50	50	-	2	-	2	59.2
H4	10	-	90	2	-	2	78.9
H5	20	-	80	2	-	2	77.7
H6	50	-	50	2	-	2	87.4
H7	10	90	-	-	2	2	76.2
H8	20	80	-	-	2	2	70.6
H9	50	50	-	-	2	2	48.2

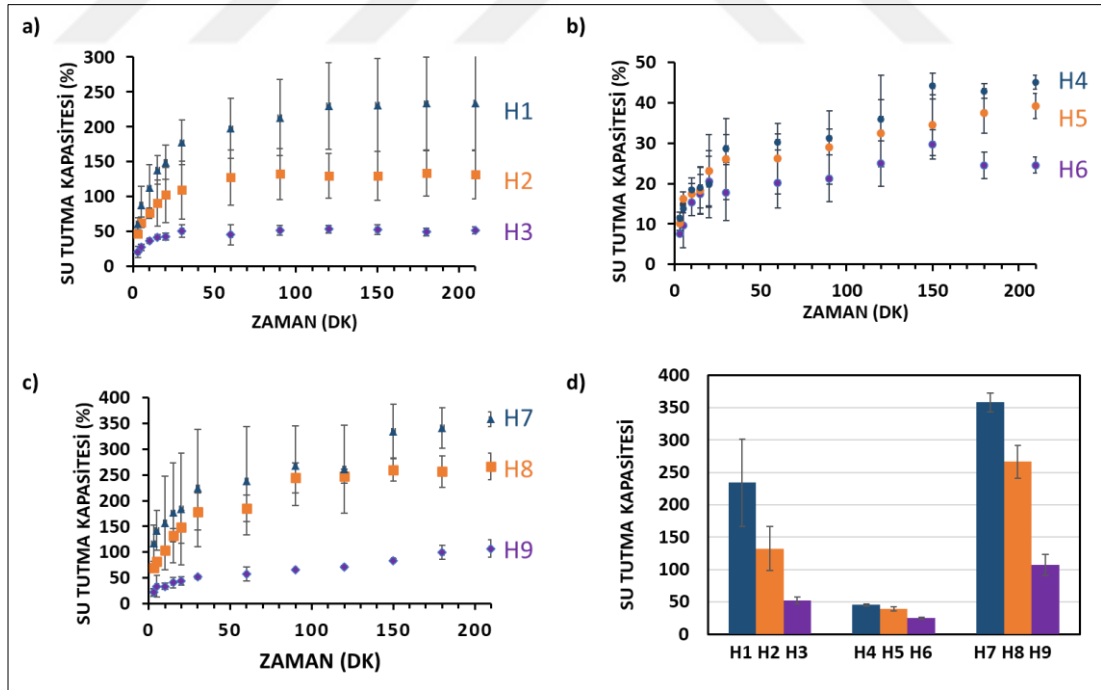


Şekil 6.2: a) PEGMEMA b) DEGMEMA c) PEGDA kullanılarak sentezlenen reaktif izosiyanat grupları içeren dökme hidrojellere ait FTIR spektrumları.

Sentezlenen hidrojellerde fonksiyonel monomer olan 2-izosiyanatoetil metakrilat, toplam monomerlerin molce %10, %20 ve %50'si oranında kullanılmıştır. Değişik oranlarda sentezlenen dökme hidrojellerin FTIR spektrumları Şekil 6.2'de gösterilmiştir. Hidrojellerde reaktif izosiyanat grubunun varlığı ( $2276\text{ cm}^{-1}$ ) gerilme titreşimi ile doğrulanmıştır. Aynı zamanda, 2-izosiyanatoetil metakrilat monomeri oranı %10' dan %50'ye doğru arttırıldıkça, NCO pikinin yoğunluğunda da düzenli artış gözlenmiştir. Benzer şekilde, DEGMEMA ile hazırlanan jellerde (H4-H6) ve PEGDA çapraz bağlayıcısı ile hazırlanan jellerde de izosiyanat miktarının, sentez sırasında kullanılan ICEMA monomeri miktarı ile orantılı olarak artışı gözlenmiştir.

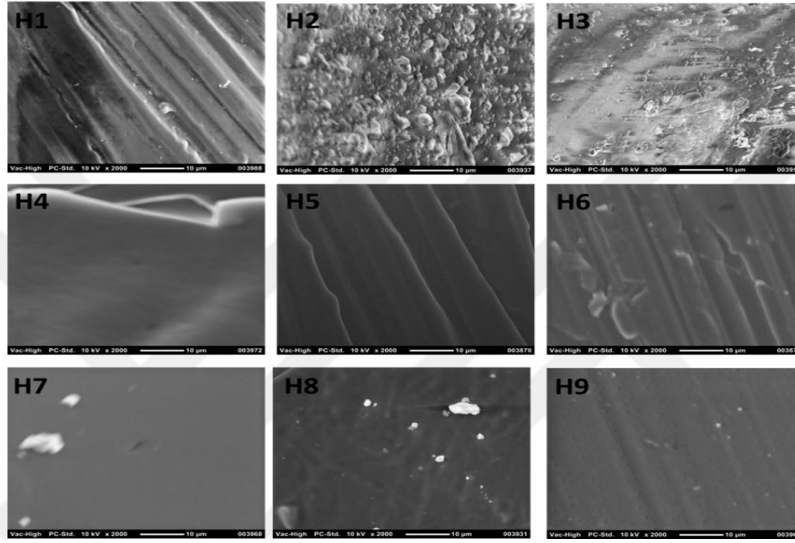
Elde edilen jellerin su tutma kapasiteleri ( $S_{tk}$ ) incelenmiştir. Jeller hazırlanıp kurutulduktan sonra 10 mL su içeren beherin içine bırakılmıştır. Belli zaman aralıklarında suyun içinden çıkarılarak nemli kâğıt üzerine konulmuş, fazla suyu jelden uzaklaştırıldıktan sonra hassas terazide tartılmıştır. Her bir jel için bu işlem üçer kere tekrarlanmış,  $S_{tk}=100 \times (M_{islak} - M_{kuru}) / M_{kuru}$  formülü ile hesaplanmış ve grafik çizilmiştir (Şekil 6.3). Elde edilen jellerin su tutma kapasitelerinin 25-350% aralığında

olduğu görülmüştür. Tüm hidrojelere hidrofilik monomerin varlığına bağlı olarak iyi bir şişme davranışı sergilemiştir. PETA multifonksiyonel çapraz bağlayıcı olduğu için reaksiyon sonucu daha sert hidrojelere elde edilirken, poli(etilenglikol) diakrilat çapraz bağlayıcı kullanılarak daha esnek olup nispeten daha hidrofilik hidrojelere elde edilmiştir. Şekil 6.3’de görüldüğü gibi hidrofilik monomer olarak PEGMEMA, çapraz bağlayıcı olarak PEGDA kullanılarak elde edilen hidrojelere (H7-H9) en yüksek şişme kapasitesine sahipken, ardından aynı hidrofilik monomerin kullanılıp çapraz bağlayıcı olarak PETA’nın kullanıldığı (H1-H3) jeller gelmektedir. Hidrofilik komonomer olarak DEGMEMA’nın kullanıldığı hidrojelere ise etilen glikol gruplarının daha az olması sebebiyle daha düşük şişme davranışı göstermektedir. Ayrıca her bir grup için de jellerdeki izosiyanat miktarı arttıkça, hidrofilik komonomer (DEGMEMA ya da PEGMEMA) azaldığından, su absorblama kapasitesinde düşme gözlenmiştir. Jellerin hidrofilik fakat çok fazla şişmeyen yapıda olacak şekilde olması yüzey kaplama malzemesi olarak kullanılması için uygundur. Daha önceki çalışmalardaki tecrübemize göre su absorblama kapasitesinin çok yüksek olduğu durumlarda jelin şişerek yüzeyden ayrılması durumu ile karşı karşıya kalılabilmektedir.



Şekil 6.3: Jellerin su tutma kapasitelerinin gösterimi.

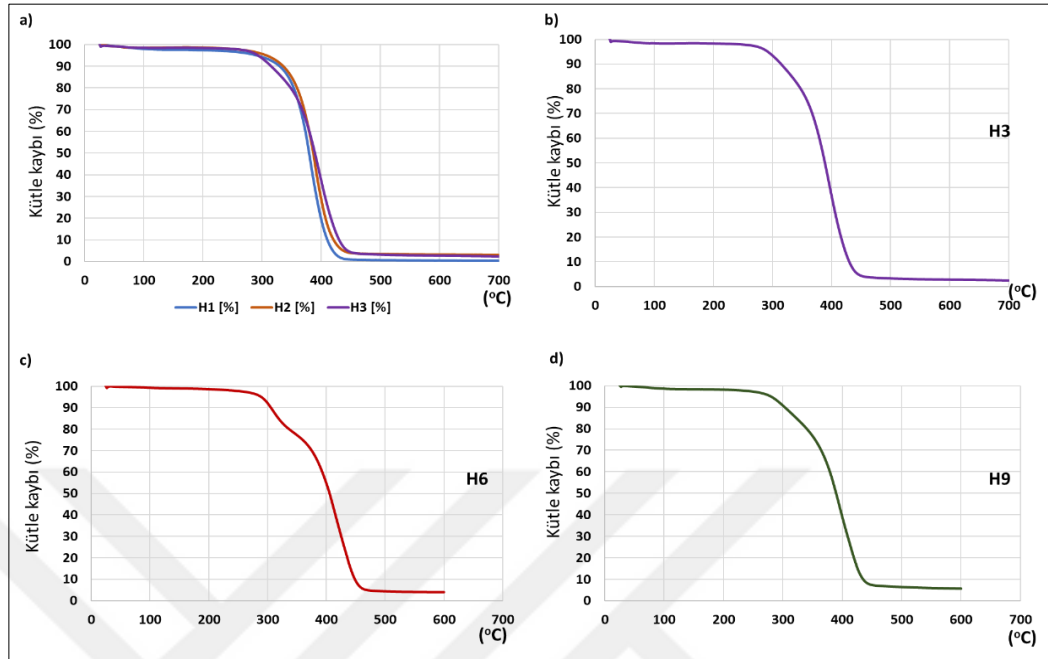
Jeller elektron mikroskobu ile incelendiğinde 2000 kat yaklaştırılarak çekilen görüntülerde porlu bir yapıya rastlanmamıştır. (Şekil 6.4). Bu durum su absorblama kapasitelerinin yüksek olmayışı ile uyumludur. Literatürde de metakrilat bazlı monomerlerin polimerizasyonu ile elde edilen bazı jellerde yan dallarında çok uzun PEG zinciri olan monomer kullanıp, jeli su içerisinde dondurduktan sonra liyofilize edilen durumların haricinde porlu olmayan jellere rastlanmaktadır. (Kosif et al. 2010; Beria et al., 2014)



Şekil 6.4: Jellerin SEM görüntüleri.

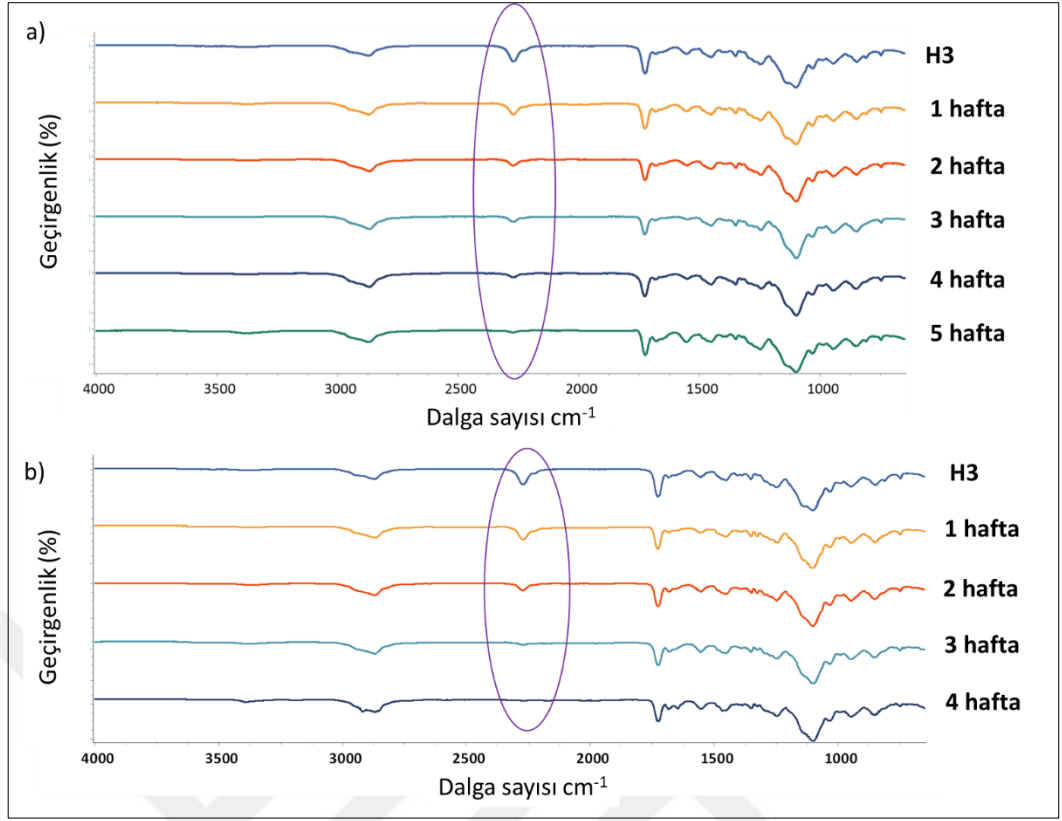
Jellerin termogramları azot altında 25-600 °C aralığında 10 °C/dk sıcaklık artışında kaydedilmiştir. Jellerdeki izosiyanat grubu oranı arttıkça sıcaklık ile bozunma davranışlarında bir değişiklik olup olmayacağı araştırılmıştır. Jellerin yaklaşık 300 °C'ye kadar dayanıklı olduğu görülmüştür. İlk 100 °C'ye kadar izlenen kütle kaybı organik solvent olarak değerlendirilmiştir. H1 ve H2 jelleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Şekil 6.5a). 50:50 ICEMA-PEGMEMA oranında hazırlanan H3 jeline ait termogram iki dalga göstermiştir (Şekil 6.5b). Bu sonuç ICEMA-MMA kopolimerine ait literatür verileriyle tutarlıdır [Lam vd., 2006]. Bu jel ilk kütle kaybını 205 °C'de göstermeye başlamış olup 283°C'den sonra hızlı kütle kaybı izlenmiştir. Yine 50% ICEMA içeren fakat küçük komonomerle hazırlanan H6 (50:50 ICEMA-DEGMEMA) jeline ait termogramda ise iki bozunma dalgası olduğu daha belirgin olarak gözlenmiş olup jelin de ilk bozunmaya başladığı sıcaklık 205 °C olarak okunmuştur. (Şekil 6.5c). Çapraz bağlayıcı olarak PEGDA'nın kullanıldığı H9 jelinin

TGA eğrisinde benzer şekilde iki bozunma dalgası gözlenmiş olup, yine aynı sıcaklık değerinde bozunmaya başladığı görülmüştür.



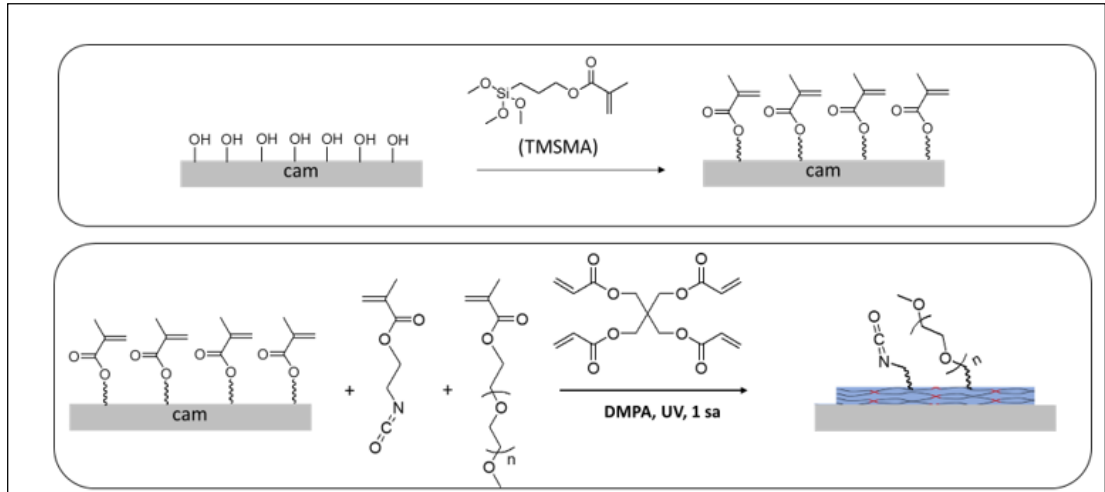
Şekil 6.5: Jellere ait TGA eğrileri.

İzosiyanat grubu neme karşı hassas olduğundan, hidrojellerin sentezinden sonra buz dolabında inert ortamda ve oda sıcaklığında vakum altında ne kadar süre için saklanabileceği araştırılmıştır. Bunun için kuru hidrojeller birer ependorf tüp içine alınıp bir süre argon gazına maruz bırakıldıktan sonra kapatılmış ve parafilm ile sarıldıktan sonra +4 °C'de saklanmıştır. Bir numune de laboratuvar vakum sistemine yerleştirilmiştir. Bu örneklerden 1'er hafta ara ile FTIR analizi yapılmıştır. Her iki ortamda da muhafaza edilen jellerdeki izosiyanat gruplarının 1 hafta stabil kaldığı ikinci hafta itibarı ile izosiyanat gruplarının bozunmaya başladığı FTIR spektrumlarında izosiyanat pikinin azalması ile belirlenmiştir (Şekil 6.6). Bu nedenle jellerin/yüzey kaplamalarının işlevselleştirilmeden önce taze olarak hazırlanmasının daha uygun olacağına karar verilmiştir.



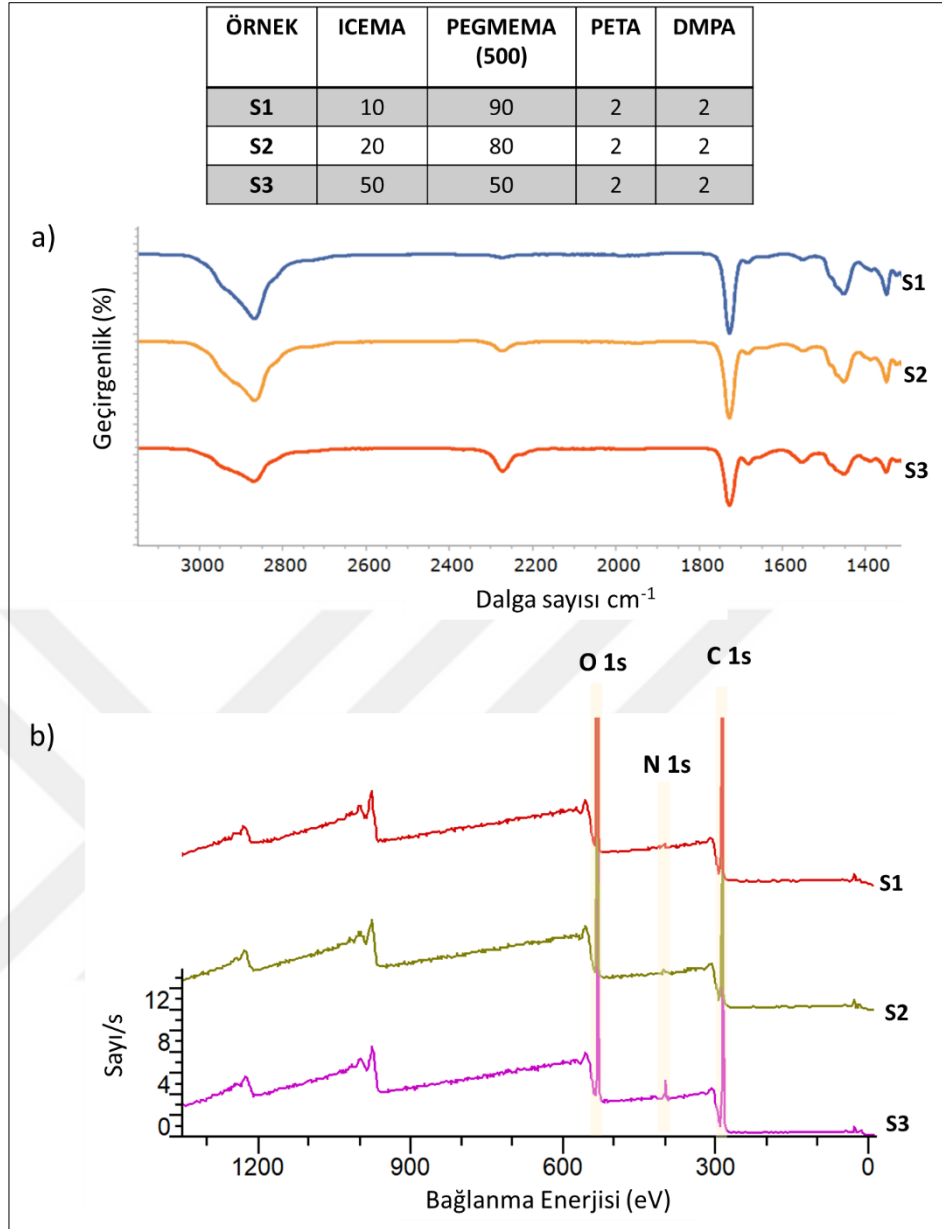
Şekil 6.6: Buz dolabında (+4 °C) argon altında (a) ve oda sıcaklığında vakumda (b) bekletilen jellerdeki izosiyanat gruplarının stabilitelerinin FTIR ile araştırılması.

Jeller kalıp içinde sentezlendikten sonra cam yüzeyler üzerinde kovalent bağlı filmler olarak da hazırlanmışlardır. Bunun için, kaplanacak olan camlar TMSMA ile modifiye edilmiştir. Yüzeyler üzerinde fotopolimerleşmeye katılabilecek metakrilat grubu bulunduğu için filmler yüzeyde stabil olarak elde edilmesine olanak sağlamaktadır (Şekil 6.7). Filmlerin düz olarak elde edilmesi hedeflendiğinden ve jelleşecek karışımın oksijenle temasını azaltmak için hidrofobik olacak şekilde modifiye lamel kapatılmıştır. Yüzeyler el tipi UV lambası altında kısa dalga boyu ayarında (254 nm) 1 saat bekletilmiştir. Hidrofobik olarak modifiye edilmemiş lamellerin kapatıldığı durumlarda fotopolimerleşme tepkimesi sonrasında jelin kısmen yüzeylere yapıştığı ve elde edilen jellerin pürüzlü olduğu gözlenmiştir. Bu yüzden, lameller hidrofobik olarak kaplanmış böylece jelleşme sonrası yüzeyden kolaylıkla ayrılmışlardır.



Şekil 6.7: a) Cam yüzeylerin TMSMA ile modifikasyonu. b) Modifiye edilmiş yüzeyler üzerinde çapraz bağlı polimerik filmlerin eldesi.

Yüzey üzerinde hazırlanan H1, H2 ve H3 için de polimer film eldesi sırasında kullanılan ICEMA miktarının polimer filmlerde bulunan izosiyanat miktarı ile uyumlu olduğu görülmüştür. Yüzeylerin FTIR görüntüleri incelendiğinde izosiyanat grubun yüzey üzerindeki yoğunluğu arttıkça  $2276\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikin ester pikine göre ( $1700\text{ cm}^{-1}$  civarında) büyüklüğünün de arttığı görülmüştür. X-ray fotoelektron spektroskopisi ile yapılan incelemede de reaktif monomer yoğunluğu arttıkça N 1s pikinde artışı gözlenmesi, yüzeyler üzerindeki izosiyanat grubu miktarının sentez için kullanılan monomer oranlarının değiştirilmesiyle kontrol edilebildiğini desteklemektedir (Şekil 6.8).



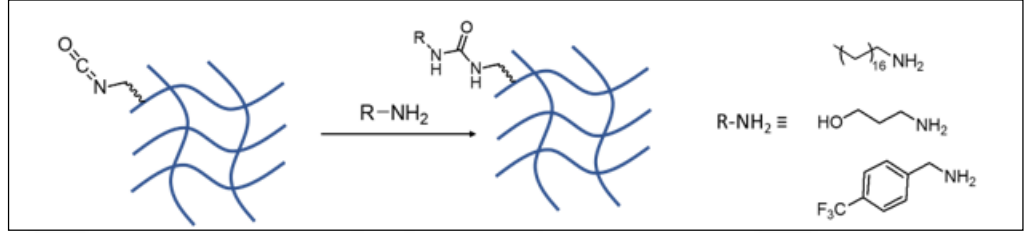
Şekil 6.8: Farklı miktarlarda izosiyanat grubu içeren polimer filmlerin FTIR (a) ve XPS (b) spektrumları.

## 6.2. Yüzeylerin Amin ya da Tiyol İçeren Moleküllerle İşlevselleştirilmesi ve Karakterizasyonu

Bu kısımda da öncelikle FTIR analizi kolaylığı dolayısıyla kalıp içinde jeller sentezlenmiş, amin ya da tiyol grupları barındıran moleküllerle işlevselleştirilebildiği gösterilmiştir.

## 6.2.1. İzosiyanat-Amin Tepkimesiyle İşlevselleştirme Çalışmaları

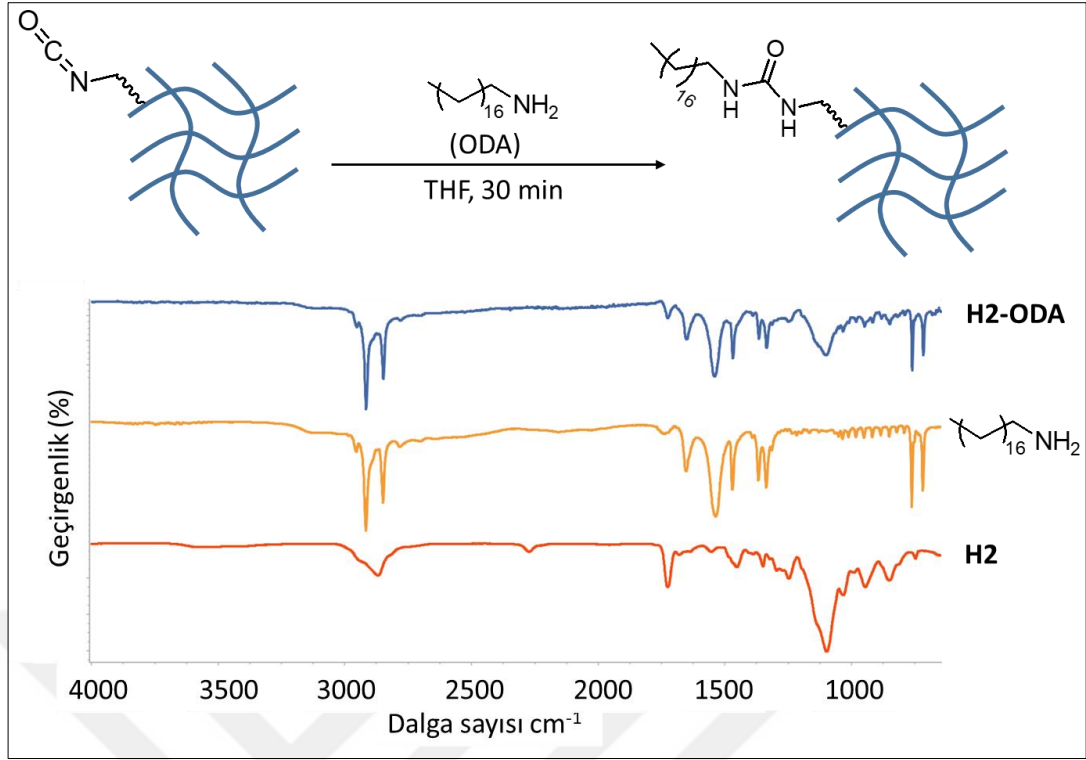
Öncelikle izosiyanat-amin tepkimesi ile işlevselleştirme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Oktadesil amin, 3 -amino 1-propanol ve 4-(trifluorometil)benzil amin molekülleri kalıp içinde hazırlanmış olan jellere sabitlenmiş, ve bu jeller FTIR ile incelenmiştir (Şekil 6.9).



Şekil 6.9: İzosiyanat-amin tepkimesi ile jellerin modifiye edilmesi ve kullanılan amin türevi bileşikler.

### 6.2.1.1. Hidrojellerin Oktadesil Amin ile Modifikasyonunun FTIR ile İncelenmesi

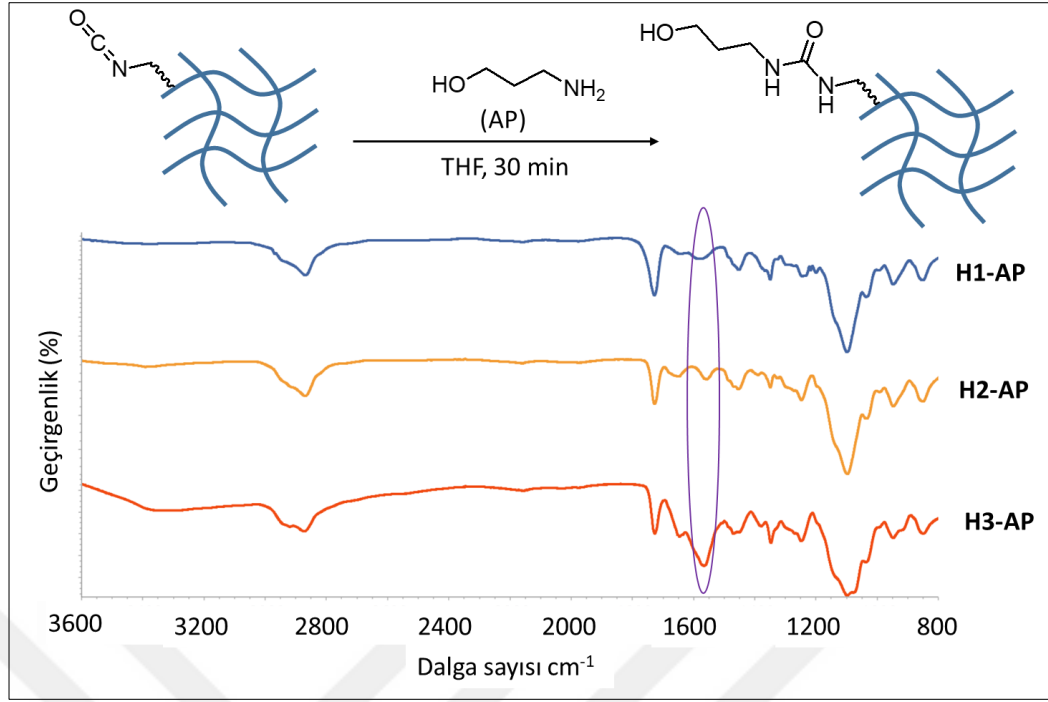
H2 hidrojeli üzerine oktadesil amin modifiye edilmiş ve FTIR spektrumu incelenmiştir. FTIR spektrumu incelendiğinde, 2869- 2872  $\text{cm}^{-1}$ 'de alifatik C-H gerilmeleri, 1738  $\text{cm}^{-1}$  de C=O gerilmeleri beklenen yapıyı desteklemektedir. Oktadesil amin ve NCO reaksiyonu sonucu oluşan NH-CO-NH 1550  $\text{cm}^{-1}$  gerilmelerinin varlığı hidrojelin başarılı bir şekilde işlevselleştirildiğini göstermektedir. Jeldeki 2276  $\text{cm}^{-1}$  dalga boyundaki izosiyanat bandının kaybolup 2950-2800  $\text{cm}^{-1}$  'de C-H gerilmelerinin şiddetini artması oktadesil aminin jellere konjugasyonu göstermektedir (Şekil 6.10).



Şekil 6.10: İzosiyanat amin tepkimesiyle H2'ye oktadesilamin (ODA) bağlanması ve FTIR ile H2-ODA'nın H2 ve ODA ile kıyaslanması.

### 6.2.1.2. Hidrojellerin 3-amino-1-propanol ile Modifikasyonunun FTIR ile İncelenmesi

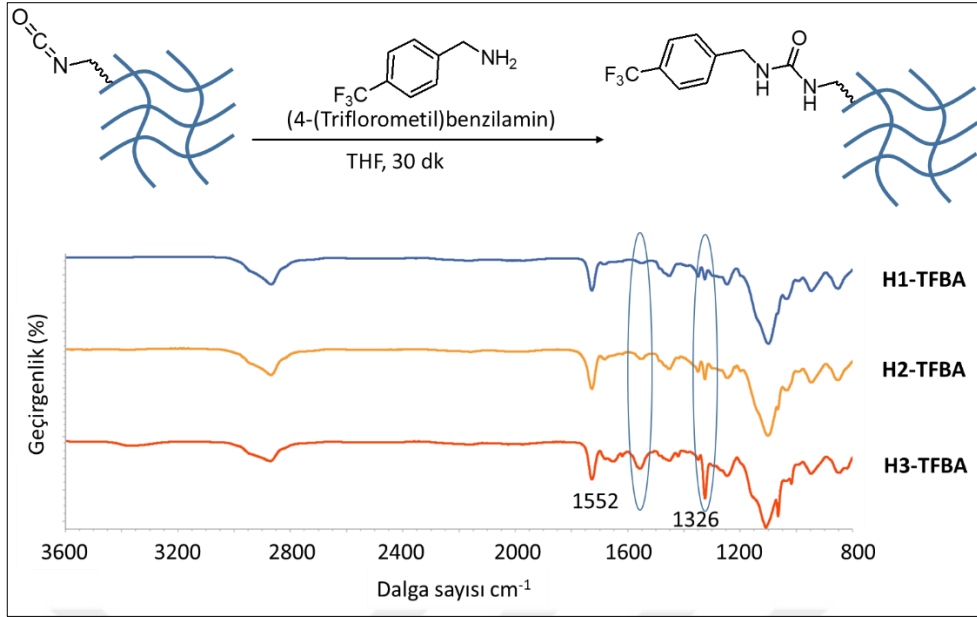
3-amino-1-propanol ile modifiye edilmiş farklı monomer oranlarına sahip hidrojellerin FTIR spektrumu incelendiğinde, 2-izosiyanatoetil metakrilat monomerinin miktarının artmasıyla NCO ve amin arasında oluşan NH-CO-NH (1536 cm<sup>-1</sup>) varlığının H1'den H3'e ye gidildikçe artması, 2869- 2872 cm<sup>-1</sup>' de alifatik C-H gerilmeleri, ve 3298 cm<sup>-1</sup>'de OH gerilmeleri beklenen yapıyı desteklemektedir. Ayrıca 2276 cm<sup>-1</sup> de -NCO pikinin olmaması ortamda serbest halde izosiyanat bulunmadığını göstermektedir (Şekil 6.11).



Şekil 6.11: İzosiyanat-amin tepkimesiyle jellere 3-amino-1-propanol (AP) bağlanması ve H1-AP, H2-AP ve H3-AP'nin FTIR spektrumları.

### 6.2.1.3. Hidrojellerin 4-(Triflorometil) benzilamin ile Modifikasyonunun FTIR ile İncelenmesi

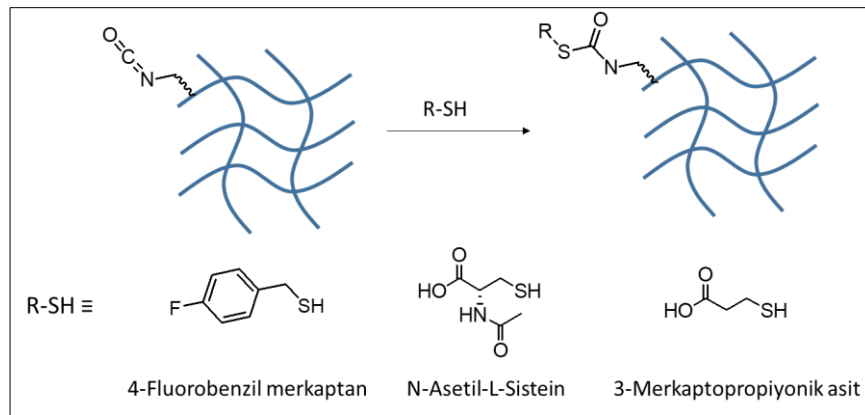
4-(Triflorometil) benzilamin ile modifiye edilmiş farklı monomer oranlarına sahip hidrojellerin FTIR spektrumu incelendiğinde, reaksiyon sonucu 2276  $\text{cm}^{-1}$  NCO gerilme pikinin ortadan kaybolması ve 2-izosiyanatoetil metakrilat monomerinin miktarının artmasıyla NCO ve amin arasında oluşan NH-CO-NH (1552  $\text{cm}^{-1}$ ) varlığının H1' den H2'ye gidildikçe artması, 1738  $\text{cm}^{-1}$  de C=O gerilmeleri, 2869-2872  $\text{cm}^{-1}$  de alifatik C-H gerilmeleri ve ana jeldeki izosiyanat grubu yoğunluğu ile orantılı olarak artan 1326  $\text{cm}^{-1}$  -CF<sub>3</sub> gerilmeleri beklenen yapıyı desteklemektedir. Ayrıca 2276  $\text{cm}^{-1}$  de -NCO pikinin olmaması ortamda serbest halde izosiyanat bulunmadığını göstermektedir (Şekil 6.12).



Şekil 6.12: İzosiyanat amin tepkimesiyle jellere 4-(Triflorometil)benzilamin) (TFBA) bağlanması ve H1-TFBA, H2-TFBA ve H3-TFBA'nin FTIR spektrumları.

## 6.2.2. İzosiyanat-Tiyol Tepkimesiyle İşlevselleştirme Çalışmaları

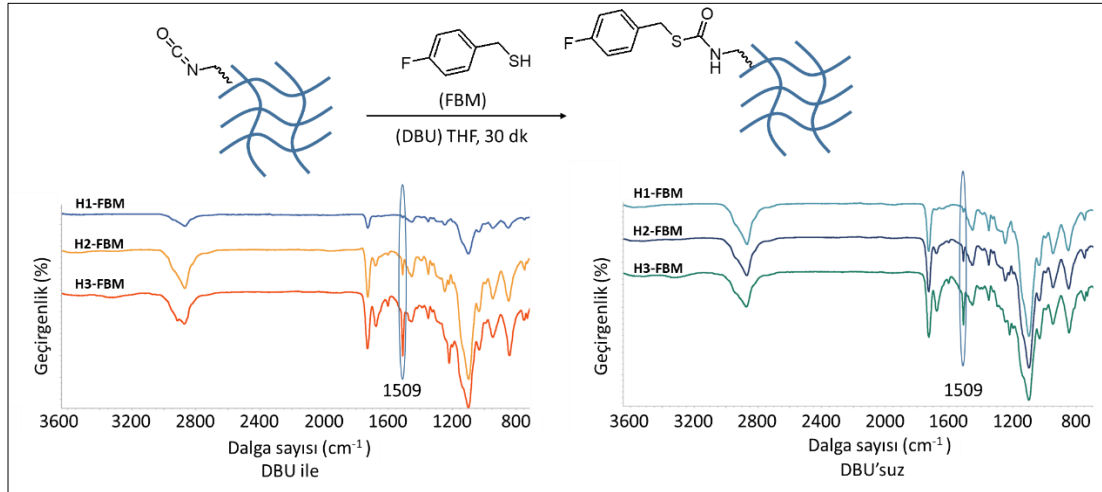
İzosiyanat-amin tepkimesi ile işlevselleştirme çalışmalarından sonra izosiyanat-tiyol tepkimesi ile konjügasyon gerçekleştirilmiştir. Bunun için 4-floro-benzil merkaptan, N-asetil-L-sistein ve merkaptopropiyonik asit molekülleri kalıp içinde hazırlanmış olan jellere sabitlenmiş (Şekil 6.13) ve bu jeller FTIR ile incelenmiştir.



Şekil 6.13: İzosiyanat-tiyol tepkimesi ile jellerin modifiye edilmesi ve kullanılan tiyol grubu içeren bileşikler.

### 6.2.2.1. Hidrojellerin 4-florobenzilmerkaptan ile Modifikasyonunun FTIR ile İncelenmesi

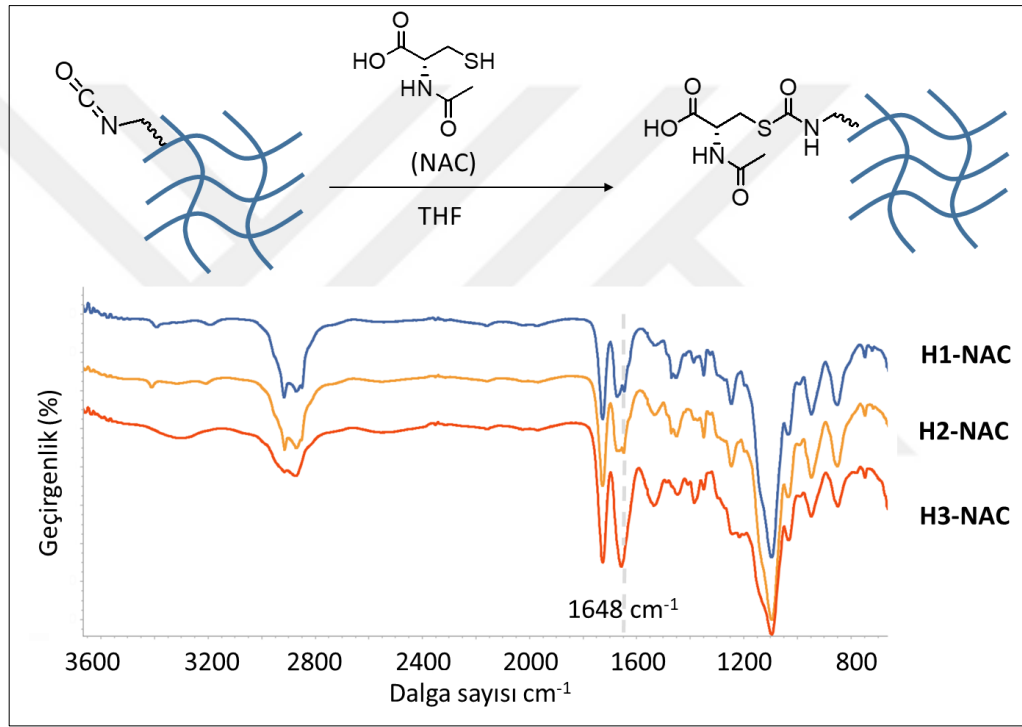
Florobenzil merkaptan (FBM) ile işlevselleştirme: İzosiyanat-tiyol klik tepkimesi ile jellerin işlevselleştirme çalışmalarında öncelikle florobenzil merkaptan (FBM) kullanılmıştır. Literatür örneklerinde bu tepkime baz katalist varlığında (çoğunlukla DBU) kullanılarak gerçekleştirildiği için DBU varlığında denenmiştir. DBU'nun etkisini görebilmek için jellerin aynı zamanda DBU olmadan da FBM ile tepkimesi denenmiştir. 30 dakika sonunda THF ile yıkanıp kurutulduktan sonra hem DBU'lu hem DBU'suz jellerde izosiyanat piklerinin kaybolduğu ve 1509' da FBM'den gelen piklerin ve 1676  $\text{cm}^{-1}$ 'de tiyüretan piklerinin (NH-CO-S) ortaya çıktığı görülmüştür. Bu piklerin büyüklüğünün jellerdeki izosiyanat miktarının artmasıyla orantılı olarak arttığı görülmüştür (Şekil 6.14). Literatürde DBU varlığında gerçekleştirilen izosiyanat-tiyol tepkimesi 12 dakikada gerçekleştirilmişti. Bu çalışmada 30 dakikada baz kataliste gerek duyulmadan tepkimenin gerçekleştiği gösterilmiştir. Böylelikle DBU katalisti kullanılmadan da benzer sonuçlar elde edildiği için daha sonraki tiyol modifikasyonlarında katalizör kullanılmadan devam edilmiştir.



Şekil 6.14: İzosiyanat amin tepkimesiyle jellere Floro benzil merkaptan (FBM)'ın DBU katalisti ya da yokluğunda bağlanması ve H1-FBM, H2-FBM ve H3-FBM jellerine ait FTIR spektrumları.

### 6.2.2.2. Hidrojellerin N-asetil-L-sistein ile Modifikasyonunun FTIR ile İncelenmesi

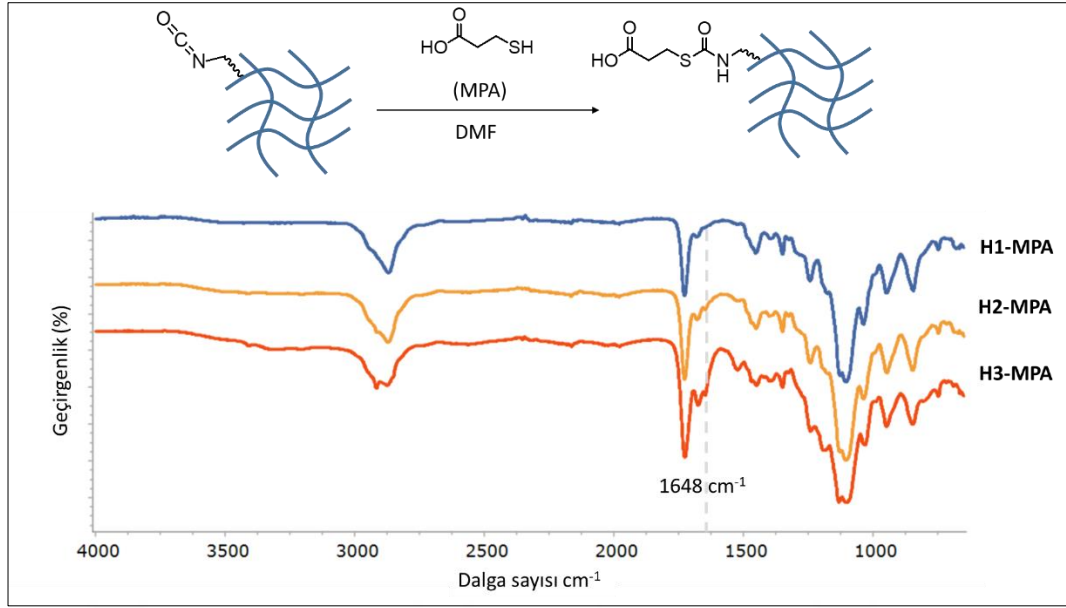
N-asetil-L-sistein (NAC) ile işlevselleştirme: 2276' daki izosiyanat pikinin kaybolup 1531' de belirgin amid bağının ve 1648  $\text{cm}^{-1}$ 'de tiyüretan (NH-CO-S) pikinin gözlenmesi NAC' ın jellere bağlandığını göstermektedir. 2871- 2917  $\text{cm}^{-1}$ 'de alifatik C-H gerilmeleri, 1727  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=O gerilmeleri beklenen yapıyı desteklemektedir. 2276  $\text{cm}^{-1}$ 'de -NCO pikinin olmaması ortamda serbest halde izosiyanat bulunmadığını göstermektedir (Şekil 6.15).



Şekil 6.15: İzosiyanat-amin tepkimesiyle jellere N-asetil sistein (NAC)'in bağlanması ve H1-NAC, H2-NAC ve H3-NAC jellerine ait FTIR spektrumları).

### 6.2.2.3. Hidrojellerin 3-merkaptopropiyonik asit ile Modifikasyonunun FTIR ile İncelenmesi

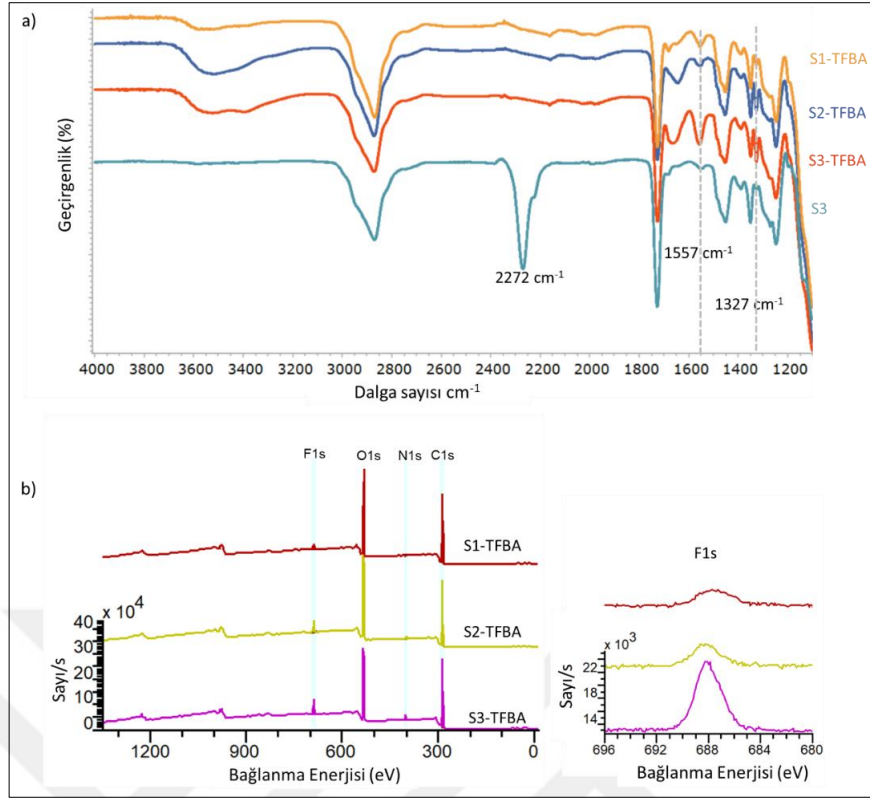
3-merkaptopropiyonik asit (MPA) ile işlevselleştirme: 2276'daki izosiyanat pikinin kaybolup 1648  $\text{cm}^{-1}$ 'de tiyüretan (NH-CO-S) pikinin gözlenmesi 3-merkaptopropiyonik asitin jellere bağlandığını göstermektedir (Şekil 6.16).



Şekil 6.16: İzosiyanat-amin tepkimesiyle jellere 3-merkpto propiyonik asit (MPA)'in bağlanması ve H1-MPA, H2- MPA ve H3- MPA jellerine ait FTIR spektrumları).

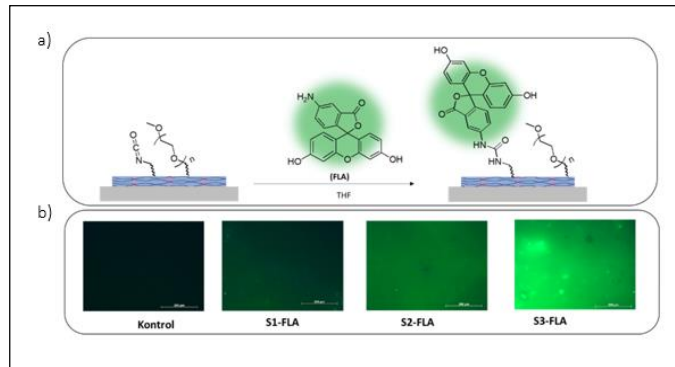
### 6.3. Polimer yüzeylerin işlevselleştirilmesi

S1, S2 ve S3 jellerine TFBA bağlanmış, FTIR ve XPS ile analiz edilmiştir. FTIR analizinde  $2276 \text{ cm}^{-1}$ 'de izosiyanat piklerinin kaybolduğu görülmüş ve  $1557 \text{ cm}^{-1}$ 'de jeldeki izosiyanat piklerinin artmasıyla şiddetinde artma gözlenen üre bağı izlenmiştir. Ayrıca  $1327 \text{ cm}^{-1}$ 'de  $\text{CF}_3$  gerilme izlenmiş olup, onun da şiddeti ana jellerdeki izosiyanat grubu yoğunluğu ile orantılı olarak arttığı görülmüştür (Şekil 6.17). Bu yüzeylerin XPS analizinde de yüzeylerdeki izosiyanat miktarının artmasıyla, TFBA'ya ait F1s piklerinin şiddetinde artış gözlenmiştir.



Şekil 6.16: TFBA bağlanmış filmlere ait (a) FTIR (b) ve XPS spektrumları.

Polimer filmlerin floresin amin işlevselleştirilmesi: Projenin bu aşamasında izosiyanat grupları içermeyen yüzeyler de hazırlanmıştır. Filmler floresin amin çözeltisinde bekletilmiş ve yıkandıktan sonra floresan mikroskop ile incelenmiştir. Filmlerdeki reaktif grup miktarı arttıkça mikroskop görüntülerindeki floresan yoğunluğunun arttığı gözlenmiştir. Hiç reaktif izosiyanat grubu barındırmayan kontrol yüzeyinde ise kayda değer bir floresan sinyali izlenmemiştir (Şekil 6.18).



Şekil 6.17: a) Yüzey üzerindeki jellerin floresin amin ile modifikasyonu. b) Modifiye edilmiş yüzeyler üzerinde çapraz bağlı polimerik filmlerin eldesi.

## 7. SONUÇ

Bu tezde, fotopolimerizasyonun hızlı ve ılımlı gerçekleşen bir polimerleşme tepkimesi oluşunun avantajı ile dökme ve yüzey üzerinde çapraz bağlı hidrojel filmler hazırlanmıştır. Çeşitli biyomedikal uygulamalar için katı yüzeyler üzerinde reaktif polimerik kaplamaların tasarımı ve üretimi araştırılmıştır. Alt yüzey olarak cam yüzeyler kullanılmıştır. Hidrojel filmlerin kaplanacağı yüzeylere kovalent ve tersinir olmayan bir biçimde bağlanması (çapraz bağlanma tepkimesine katılabilmesi) için bu yüzeyler öncelikle metakrilat grupları ile tek tabakalı olarak kaplanmıştır. Yüzeyler temizlendikten sonra TMSMA çözeltisi içerisinde bekletilmesiyle modifiye edilmiş yüzeyler hazırlanmıştır. Poli(etilen glikol) metil eter metakrilat (PEGMEMA), di(etilenglikol)metileter metakrilat (DEGMEMA), monomerlerinden her biri fonksiyonel monomer olan 2-izosiyanatoetil metakrilat ile pentaeritritol tetraakrilat (PETA) veya polietilen glikol dimetakrilat (PEGDA) çapraz bağlayıcılar varlığında, 2-dimetoksi-2-fenilasetofenon foto başlatıcı ile ultraviyole ışık altında polimerleştirilmiştir. Yukarıda bahsedilen monomerler ve çapraz bağlayıcılar kullanılarak hem dökme hemde hidrojel filmler elde edilmiştir. Oluşan hidrojellerin ilk aşamada karakterizasyonu FTIR ile yapılmış, oluşan izosiyanat grupların varlığının ester pikine göre artışıyla yan dallarında –NCO uçlu hidrojellerin sentezlendiği gösterilmiştir. Ardından dökme hidrojeller için şişme kapasiteleri incelenmiştir. Elde edilen jellerin su tutma kapasitelerinin 25-350% aralığında olduğu görülmüştür. Tüm hidrojeller hidrofilik monomerin varlığına bağlı olarak iyi bir şişme davranışı sergilemiş ve her bir grup için de jellerdeki izosiyanat miktarı arttıkça, hidrofilik komonomer (DEGMEMA ya da PEGMEMA) azaldığından, su absorblama kapasitesinde düşme gözlenmiştir. Jellerin hidrofilik fakat çok fazla şişmeyen yapıda olacak şekilde olması yüzey kaplama malzemesi olarak kullanılması için uygundur. Hidrojellere oktadesil amin, 3-amino-1 propanol, 4-(Triflorometil)benzilamin, 4-Floro-benzil merkaptan, N-asetil-L-sistein, 3-merkaptopropiyonik asit ve floresin amin molekülleri bağlanmıştır. Böylece ilk defa izosiyanat grubu barındıran çapraz bağlı hidrofilik polimerler ve üç boyutlu hidrofilik kaplamalar hazırlanmıştır. Kaplamaların fotomaske yardımı ile yüzey üzerinde desenli olarak elde edilebildiği, yüzeylere streptavidin sabitlenebildiği teze dahil olmayan denemeler ile görülmüş olup halen üzerinde çalışılmaktadır. Sunulan reaktif yüzeyler, üretimlerinin basitliği ve

verimli işlevselleştirilmesi nedeniyle biyomoleküler sabitleme tabanlı uygulamalarda kullanılma potansiyeline sahiptir.



## KAYNAKLAR

Altay A., (2010), "Hidrofobik Grup İçeren Poli (n-izopropilakrilamid) Hidrojellerin Sentezi ve Bunların Faz-geçiş (lcst) Sıcaklıklarının İncelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, Selçuk üniversitesi.

Ardès-Guisot N., Durand J. O., Granier M., Perzyna A., Coffinier Y., Grandidier B., Wallart X., Stievenard D., (2005), "Trichlorosilane isocyanate as coupling agent for mild conditions functionalization of silica-coated surfaces", *Langmuir*, 21(21), 9406-9408.

Aswathy S. H., Narendrakumar U., Manjubala I., (2020), "Commercial hydrogels for biomedical applications", *Heliyon*, 6(4).

Aydin D., Arslan M., Sanyal A., Sanyal R., (2017), "Hooked on Cryogels: A Carbamate Linker Based Depot for Slow Drug Release", *Bioconjugate Chemistry*, 28(5), 1443-1451.

Beria, L., Gevrek T. N., Erdog A., Sanyal R., Pasini D., Sanyal A., (2014), "'Clickable' hydrogels for all: Facile fabrication and functionalization", *Biomaterials Science*, 2(1), 67-75.

Bernardin A., Cazet A., Guyon L., Delannoy P., Vinet F., Bonnaffé D., Texier I., (2010), "Copper-free click chemistry for highly luminescent quantum dot conjugates: Application to in vivo metabolic imaging", *Bioconjugate Chemistry*, 21(4), 583-588.

Caló E., Khutoryanskiy V. V., (2015), "Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products", *European Polymer Journal*, 65, 252-267.

Calvert P., (2009), "Hydrogels for soft machines", *Advanced Materials*, 21(7), 743-756.

Campoccia D., Doherty P., Radice M., Brun P., Abatangelo G., Williams D. F., (1998), "Semisynthetic resorbable materials from hyaluronan esterification", *Biomaterials*, 19(23), 2101-2127.

Cengiz N., Kabadayioglu H., Sanyal R., (2010), "Orthogonally functionalizable copolymers based on a novel reactive carbonate monomer", *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 48(21), 4737-4746.

Cengiz N., Rao J., Sanyal A., Khan A., (2013), "Designing functionalizable hydrogels through thiol-epoxy coupling chemistry", *Chemical Communications*, 49(95), 11191-11193.

Chang C., Zhang L., (2011), "Cellulose-based hydrogels: Present status and application prospects" *Carbohydrate Polymers*, 84,(1), 40-53.

Chappelow C. C., Byerley T. J., Pinzino C. S., Millich F., Eick J. D., (1996), "Design and development of isocyanatoacrylates as dental adhesives", *Journal of Dental Research*, 75(2), 761-767.

Chen B., Pernodet N., Rafailovich M. H., Bakhtina A., Gross R. A., (2008), "Protein immobilization on epoxy-activated thin polymer films: Effect of surface wettability and enzyme loading", *Langmuir*, 24(23), 13457-13464.

Clasky A. J., Watchorn J. D., Chen P. Z., Gu, F. X., (2021), "From prevention to diagnosis and treatment: Biomedical applications of metal nanoparticle-hydrogel composites", *Acta Biomaterialia*, 122, 1-25.

Davis K. A., Anseth K. S., (2002), "Controlled release from crosslinked degradable networks", *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 19,( 4-5), 385-423.

Delorme N., Bardeau J. F., Bulou A., Poncin-Epaillard F., (2005), "Azobenzene-containing monolayer with photoswitchable wettability", *Langmuir*, 21(26), 12278-12282.

Dirksen A., Dawson P. E., (2008), "Rapid oxime and hydrazone ligations with aromatic aldehydes for biomolecular labeling", *Bioconjugate Chemistry*, 19(12), 2543-2548.

Dyer E., Glenn J. F., (1957), "The Kinetics of the Reactions of Phenyl Isocyanate with Certain Thiols", *Journal of the American Chemical Society*, 79(2), 366-369.

Escorihuela J., Marcelis A. T. M., Zuilhof H., (2015), "Metal-Free Click Chemistry Reactions on Surfaces", *Advanced Materials Interfaces*, 2,(13).

Flores J. D., Shin J., Hoyle C. E., McCormick C. L., (2010), "Direct RAFT polymerization of an unprotected isocyanate-containing monomer and subsequent structopendant functionalization using "click"-type reactions", *Polymer Chemistry*, 1(2), 213-220.

Geiges H., (2001), "A brief history of contact geometry and topology", *Expositiones Mathematicae*, 19(1), 25-53.

Gevrek T. N., Bilgic T., Klok H. A., Sanyal A., (2014), " Maleimide-functionalized thiol reactive copolymer brushes: Fabrication and post-polymerization modification", *Macromolecules*, 47(22), 7842-7851.

Gevrek T. N., Ozdeslik R. N., Sahin G. S., Yesilbag G., Mutlu S., Sanyal A., (2012), "Functionalization of reactive polymeric coatings via diels-alder reaction using microcontact printing", *Macromolecular Chemistry and Physics*, 213(2), 166-172.

Godula K., Rabuka D., Nam K. T., Bertozzi C. R., (2009), "Synthesis and microcontact printing of dual end-functionalized mucin-like glycopolymers for

microarray applications", *Angewandte Chemie - International Edition*, 48(27), 4973-4976.

Grainger D. W., Greef C. H., Gong P., Lochhead M. J., (2007), "Current microarray surface chemistries", *Methods in Molecular Biology*, 381, 37-57.

Gu Z., Xiao J., Zhang X., (1999), "Development of artificial articular cartilage-PVA-hydrogel", *Beijing Keji Daxue Xuebao/Journal of University of Science and Technology Beijing*, 21(1), 40-43.

Gupta P., Vermani K., Garg S., (2002), "Hydrogels: From controlled release to pH-responsive drug delivery", *Drug Discovery Today* 10(7), 569-579.

Hennink W. E., Van Nostrum C. F., (2002), "Novel crosslinking methods to design hydrogels", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(1), 13-36.

Hensarling R. M., Rahane S. B., Leblanc A. P., Sparks B. J., White E. M., Locklin J., Patton D. L., (2011), "Thiol-isocyanate "click" reactions: Rapid development of functional polymeric surfaces", *Polymer Chemistry*, 2(1), 88-90.

Heredia K. L., Tolstyka Z. P., Maynard H. D., (2007), "Aminoxy end-functionalized polymers synthesized by ATRP for chemoselective conjugation to proteins", *Macromolecules*, 40(14), 4772-4779.

Ho H. T., Leroux F., Pascual S., Montembault V., Fontaine L., (2012), "Amine-reactive polymers synthesized by RAFT polymerization using an azlactone functional trithiocarbonate RAFT agent", *Macromolecular Rapid Communications*, 33(20), 1753-1758.

Hoffman A. S., Schmer G., Harris C., Kraft W. G., (1972), "Covalent binding of biomolecules to radiation-grafted hydrogels on inert polymer surfaces", *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs*, 18(0), 10-18.

Hoyle C. E., Lee T. Y., Roper T., (2004), "Thiol-enes: Chemistry of the past with promise for the future", *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 42(21), 5301-5338.

Hoyle C. E., Lowe A. B., Bowman C. N., (2010), "Thiol-click chemistry: a multifaceted toolbox for small molecule and polymer synthesis", *Chemical Society Reviews*, 39, 1355-1387.

Iha R. K., Wooley K. L., Nyström A. M., Burked D. J., Kade M. J., Hawker C. J., (2009), "Applications of orthogonal "Click" Chemistries in the synthesis of functional soft materials", *Chemical Reviews*, 109(11), 5620-5686.

Joos B., Kuster H., Cone R., (1997), "Covalent attachment of hybridizable oligonucleotides to glass supports", *Analytical Biochemistry*, 247(1), 96-101.  
Kadajji V. G., Betageri G. V., (2011), "Water soluble polymers for pharmaceutical applications", *Polymers* 3,(4), 1972-2009.

Kempe K., Krieg A., Becer C. R., Schubert U. S., (2012), "“Clicking” on/with polymers: A rapidly expanding field for the straightforward preparation of novel macromolecular architectures", *Chemical Society Reviews*, 41(1), 176-191.

Kennemur J. G., Novak B. M., (2011), "Advances in polycarbodiimide chemistry", *Polymer*, 52, 1693-1710.

Kidane A., Szabocsik J. M., Park K., (1998), "Accelerated study on lysozyme deposition on poly(HEMA) contact lenses", *Biomaterials*, 19(22), 2051-2055.

Kolb H. C., Finn M. G., Sharpless K. B., (2001), "Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions", *Angewandte Chemie - International Edition*, 40(11), 2004-2021.

Kopeček J., (2007), "Hydrogel biomaterials: A smart future", *Biomaterials*, 28(34), 5185-5192.

Kosif I., Park, E. -J., Sanyal, R., Sanyal, A., (2010) "Fabrication of Maleimide Containing Thiol Reactive Hydrogels via Diels–Alder/Retro-Diels–Alder Strategy" *Macromolecules*, 43, 4140-4148.

Kuckling D., (2009), "Responsive hydrogel layers - From synthesis to applications", *Colloid and Polymer Science*, 287(8), 881-891.

Kumaraswamy G., Ankamma K., Pitchaiah A., (2007), "Tandem epoxide or aziridine ring opening by azide/copper catalyzed [3+2] cycloaddition: Efficient synthesis of 1,2,3-triazolo  $\beta$ -hydroxy or  $\beta$ -tosylamino functionality motif", *Journal of Organic Chemistry*, 72(25), 9822-9825.

Lam O. A., Hervaud Y., Boutevin B., (2006), "Homopolymerization and copolymerization of isocyanatoethyl methacrylate", *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 44(16), 4762-4768.

Lee K. Y., Mooney D. J., (2001), "Hydrogels for tissue engineering", *Chemical Reviews*, 101(7), 1869-1879).

Lin C. C., Metters A. T., (2006), "Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(12–13), 1379-1408).

Liu B., Huang W., Yang G., An Y., Yin Y., Wang N., Jiang B., (2020), "Preparation of gelatin/poly ( $\gamma$ -glutamic acid) hydrogels with stimulated response by hot-pressing preassembly and radiation crosslinking", *Materials science & engineering:C Materials for biological applications*, 116, 111-259.

Liu Q., Zhang M., Huang L., Li Y., Chen J., Li C., Shi G., (2015), "High-Quality Graphene Ribbons Prepared from Graphene Oxide Hydrogels and Their Application for Strain Sensors", *ACS Nano*, 9(12), 12320-12326.

Lopes J., Fonseca R., Viana T., Fernandes C., Morouço P., Moura C., Biscaia S.,

(2019), "Characterization of Biocompatible Poly(Ethylene Glycol)-Dimethacrylate Hydrogels for Tissue Engineering", *Applied Mechanics and Materials*, 890, 290-300.

Lowe A. B., (2010)., "Thiol-ene "click" reactions and recent applications in polymer and materials synthesis", *Polymer Chemistry*, 1(1),17-36.

Lu S., Anseth K. S., (1999), "Photopolymerization of multilaminated poly(HEMA) hydrogels for controlled release", *Journal of Controlled Release*, 57(3), 291-300.

Marsden D. M., Nicholson R. L., Ladlow M., Spring, D. R., (2009), " 3D small-molecule microarrays", *Chemical Communications*, 46, 7107-7109.

Moraes J., Maschmeyer T., Perrier S., (2011), " "Clickable" polymers via a combination of RAFT polymerization and isocyanate chemistry", *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 49(13), 2771-2782.

Munćan J., Mileusnić I., Šakota Rosić J., Vasić-Milovanović A., Matija L., (2016), "Water Properties of Soft Contact Lenses: A Comparative Near-Infrared Study of Two Hydrogel Materials", *International Journal of Polymer Science*.

Murata H., Chang B. J., Prucker O., Dahm M., Ruhe J., (2004), "Polymeric coatings for biomedical devices", *Surface Science*, 570(1–2), 111-118.

Oh S. J., Cho S. J., Kim C. O., Park J. W., (2002), "Characteristics of DNA microarrays fabricated on various aminosilane layers", *Langmuir*, 18(5), 1764-1769.

Okay O., (2010), "Hydrogel Sensors and Actuators", *Hydrogel Sensors and Actuators*, 6.

Park S., Lee K. B., Choi I. S., Langer R., Jon S., (2007), "Dual functional, polymeric self-assembled monolayers as a facile platform for construction of patterns of biomolecules", *Langmuir*, 23(22), 10902-10905.

Peppas N. A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H., (2000), "Hydrogels in pharmaceutical formulations", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 27-46.

Peter M., Tayalia P., (2016), "An alternative technique for patterning cells on poly(ethylene glycol) diacrylate hydrogels", *RSC Advances*, 6(47), 40878-40885.

Ratner B. D., Hoffman A. S., Schoen F. J., Lemons J. E., (2004), "Biomaterials science: an introduction to materials in medicine", *Chemical Engineering*.

Rogers J. A., Lee H. H., John E., (2010), "Journal of Colloid and Interface Science" *Journal of Colloid And Interface Science*, 352(2), 601.

Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. B., (2002), "A stepwise

huigen cycloaddition process: Copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes", *Angewandte Chemie - International Edition*, 41(14), 2596-2599.

Roth P. J., Jochum F. D., Zentel R., Theato P., (2010), "Synthesis of heterotelechelic  $\alpha,\omega$  bio-functionalized polymers", *Biomacromolecules*, 11(1), 238-244.

Shantha K. L., Harding D. R. K., (2002), "Synthesis and evaluation of sucrose-containing polymeric hydrogels for oral drug delivery", *Journal of Applied Polymer Science*, 84(14), 2597-2604.

Shao J., Huang Y., Fan Q., (2014), "Visible light initiating systems for photopolymerization: Status, development and challenges", *Polymer Chemistry*, 5(14), 4195-4210.

Shin J., Matsushima H., Chan J. W., Hoyle C. E., (2009), "Segmented polythiourethane elastomers through sequential thiol-ene and thiol-isocyanate reactions" *Macromolecules*, 42(9), 3294-3301.

Stenzel M. H., (2013), "Bioconjugation using thiols: Old chemistry rediscovered to connect polymers with nature's building blocks", *ACS Macro Letters*, 2(1), 14-18.

Sumerlin B. S., Vogt A. P., (2010), "Macromolecular engineering through click chemistry and other efficient transformations", *Macromolecules*, 43(1), 1-13.

Sung D., Park S., Jon S., (2012), "Facile immobilization of biomolecules onto various surfaces using epoxide-containing antibiofouling polymers", *Langmuir*, 28(9), 4507-4514.

Tabata Y., (2009), "Biomaterial technology for tissue engineering applications", *Journal of the Royal Society Interface*, 6, (3), 311-324.

Tan G., Zhou L., Ning C., Tan Y., Ni G., Liao J., Yu P., Chen X., (2013), "Biomimetically-mineralized composite coatings on titanium functionalized with gelatin methacrylate hydrogels", *Applied Surface Science*, 279, 293-299.

Tao L., Xu J., Gell D., Davis T. P., (2010), "Synthesis, characterization, and bioactivity of mid-functional polyHPMA-lysozyme bioconjugates", *Macromolecules*, 43(8), 3721-3727.

Tokarev I., Minko S., (2009), "Stimuli-responsive hydrogel thin films", *Soft Matter*, 5(3), 511-524.

Ulman A., (1996), "Formation and structure of self-assembled monolayers", *Chemical Reviews*, 96(4), 1533-1554.

Varaprasad K., Raghavendra G. M., Jayaramudu T., Yallapu M. M., & Sadiku R., (2017), "A mini review on hydrogels classification and recent developments in miscellaneous applications", *Materials Science and Engineering*, 79, 958-971.

Viganò M., Suriano R., Levi M., Turri S., Chiari M., Damin F., (2007), "Glass silanization with blocked-isocyanate for the fabrication of DNA microarrays", *Surface Science*, 601(5), 1365-1370.

Wang D., Hill D. J. T., Rasoul F., Whittaker A. K., (2011), "A study of the swelling and model protein release behaviours of radiation-formed poly(N-vinyl 2-pyrrolidone-co-acrylic acid) hydrogels", *Radiation Physics and Chemistry*, 80(2), 207-212.

Wichterle O., Lím D., (1960), "Hydrophilic Gels for Biological Use", *Nature*, 185(4706), 117-118.

Zaleskiy S. S., Shlapakov N. S., & Ananikov V. P., (2016), "Visible light mediated metal-free thiol-yne click reaction", *Chemical Science*, 7(11), 6740-6745.

Zalipsky S., Harris J. M., (1997), "Introduction to Chemistry and Biological Applications of Poly(ethylene glycol)", *ACS Symposium Series*, 680, 1-13.

## ÖZGEÇMİŞ

Emine Cansu TARAKCI, ilköğretim ve lise öğrenimini Kocaeli’de tamamladı. 2012-2017 yılları arasında Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünden lisans mezunu olmuştur. 2018 yılında Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe N. GEVREK danışmanlığında Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans programına başladı. 2017 yılında özel sektörde ar-ge departmanında iş hayatına başlamış ve hala devam etmektedir.

