T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİDROFİLİK POLİ (2-ETİL-2-OKSAZOLİN) İLE HİDROFOBİK POLİ (ε-KAPROLAKTON)'UN AMFİFİLİK BLOK KOPOLİMERLERİNİN SENTEZİ ve KARAKTERİZASYONU

SEVGİ GÜLYÜZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

GEBZE
2016

T.C.
GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİDROFİLİK POLİ (2-ETİL-2-OKSAZOLİN) İLE HİDROFOBİK POLİ (ε-KAPROLAKTON)'UN AMFİFİLİK BLOK KOPOLİMERLERİNİN SENTEZİ ve KARAKTERİZASYONU

SEVGİ GÜLYÜZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMANI
PROF. DR. HAYAL BÜLBÜL SÖNMEZ
II. DANIŞMANI
DR. ÖZGÜR YILMAZ

GEBZE
2016

T.R.

GEBZE TECHNICAL UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF AMPHIPHILIC BLOCK COPOLYMERS PREPARED WITH HYDROPHILIC POLY (2-ETHYL-2-OXAZOLINE) AND HYDROPHOBIC POLY (ε-CAPROLACTONE)

SEVGİ GÜLYÜZ

A THESIS SUBMITTED FOR THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE

DEPARTMENT OF CHEMISTRY

THESIS SUPERVISOR

PROF. DR. HAYAL BÜLBÜL SÖNMEZ

II. THESIS SUPERVISOR

DR. ÖZGÜR YILMAZ

GEBZE

2016

GEBZE TEKNİK ÜNİVERSİTESİ	**YÜKSEK LİSANS JÜRİ ONAY FORMU**

GTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 19/01/2016 tarih ve 2016/05 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 25/01/2016 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Sevgi GÜLYÜZ 'ün tez çalışması Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE
(TEZ DANIŞMANI) : Prof. Dr. Hayal BÜLBÜL SÖNMEZ

ÜYE : Prof. Dr. Faruk YILMAZ

ÜYE : Yrd. Doç. Dr. İlke ANAÇ

ONAY

Gebze Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun

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

ÖZET

Sentetik polimer kimyasındaki ilerlemeler sayesinde çok çeşitli türlerde amfifilik blok kopolimerler sentezlenebilmektedir. Hidrofilik/hidrofobik blok oranı ve molekül ağırlıkları ayarlanarak istenilen kimyasal özelliklere sahip amfifilik blok kopolimerler sentezlenebilir.

Bu tez çalışmasında iyi tanımlanmış poli (2-etil-2-okazolin)-*blok*-poli (ε-kaprolakton) (PEtOx-*b*-PCL) amfifilik blok kopolimerinin sentezlenmesi hedeflendi. Bu amaçla amfifilik kopolimer sentezinde iki farklı blok kopolimer sentez yöntemi olan makrobaşlatıcı yöntemi ve iki farklı homopolimer zincirinin birleştirilmesi yöntemi kullanıldı.

İlk yöntemde, önceden hazırlanmış PEtOx homopolimeri, PEtOx-PCL blok kopolimerinin PCL bloğunun sentezlenmesi amacıyla makro-başlatıcı olarak kullanıldı. Bu kopolimer katyonik halka açılma polimerizasyonu ile sentezlendi.

İkinci blok kopolimer yönteminde ise, zincir ucunda fonksiyonel gruplara sahip iki farklı homopolimer zincirinin birleştirilmesi yöntemi kullanıldı. Farklı fonksiyonel gruplara sahip PEtOx ve PCL homopolimerleri birbirlerinden bağımsız olarak sentezlendi ve bu polimerlerin zincir uç fonksiyonlarına bağlı olarak Michael katılma reaksiyonu veya klik reaksiyonu kullanılarak amfifilik PEtOx-*b*-PCL blok kopolimerleri hazırlandı.

Sentezlenen homopolimerlerin ve amfifilik blok kopolimerlerin yapıları Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT-IR) ve Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (^{1}H NMR) ile karakterize edildi ve molekül ağırlıkları Jel Geçirgenlik Kromatografisi (GPC) ile hesaplandı.

Anahtar Kelimeler: PEtOx, PCL, Amfifilik blok kopolimer, Makrobaşlatıcı, Michael katılma reaksiyonu, Klik kimyası.

SUMMARY

Thanks to advances in synthetic polymer chemistry, a wide variety of amphiphilic block copolymers are able to be synthesized. By adjusting the hydrophilic/hydrophobic block ratio and molecular weight, amphiphilic block copolymers desired chemical properties can be prepared.

In this thesis, it was aimed to synthesize well-defined poly(2-ethyl-2-oxazoline)-*block*-poly(ε-caprolactone) (PEtOx-*b*-PCL) amphiphilic block copolymer. In this purpose, using macroinitiator method and selected two different homopolymer chains combined together were two different synthesis strategies for the exploitation of amphiphilic block copolymers.

In the first strategy, pre-PEtOx was used as macroinitiator to polymerize ε-caprolactone to form PEtOx-PCL block copolymer prepared by ring opening polymerization.

In the second block strategy, two separate synthesis methods were utilized for selected two different homopolymer chains combined together. PEtOx and PCL homopolymers having functional groups in the polymer chain ends were prepared separately. Amphiplilic PEtOx-*b*-PCL block copolymers depending on the chain end functionality of these homopolymers were prepared by Michael Addition reaction and click coupling reaction, respectively.

The synthesized homopolymers and amphiphilic block copolymers were verified with Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR) and Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (^{1}H NMR) and calculated their molecular weights by Gel Permeation Chromatography (GPC).

Key Words: PEtOx, PCL, amphiphilic block copolymer, macroinitiator, Michael Addition, Click Chemistry.

TEŞEKKÜR

Başta, yüksek lisans eğitimimde ve akademik hayatımda desteğini ve hoşgörüsünü hiçbir zaman esirgemeyip bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Hayal Bülbül Sönmez'e sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bütün çalışmam boyunca yanımda olan ve çalışmamın ilerlemesine katkı sağlayan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocam Dr. Özgür Yılmaz'a ve değerli görüşlerinden yararlandığım Sayın Doç. Dr. M. Atilla Taşdelen'e ve

Çalışmamda göstermiş olduğu desteklerinden dolayı çalışma arkadaşım Umut Uğur Özköse'ye teşekkürlerimi sunarım.

Bu güne dek ilgilerini ve sevgilerini her daim hissettiğim, zor zamanlarımda yanımda olan ve beni her konuda cesaretlendiren en büyük destekçilerim ağabeyim Dr. Ümit Gülyüz ve kardeşim Sevinç Gülyüz'e sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Bu çalısma TÜBİTAK tarafından 5145509 numaralı, "Prostat ve Meme Kanseri Teşhis ve Tedavisinde Kullanılacak Poli (2-etil-2-oksazolin) (PEtOx) Esaslı Çok İşlevsel Taşıyıcı Sistemlerin Geliştirilmesi" konulu proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	v
SUMMARY	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLOLAR DİZİNİ	xvii
1.GİRİŞ	1
1.1. Tezin Amacı, Katkısı ve İçeriği	1
2. TEORİK BÖLÜM	3
2.1. Ön Kavramlar	3
2.2. Polimerleri Sentezleme Yöntemi	5
2.2.1. Basamaklı Polimerizasyon	5
2.2.2. Katılma (Zincir) Polimerizasyonu	5
2.2.3. Serbest Radikalik Katılma Polimerizasyonu	6
2.2.4. Anyonik polimerizasyon	6
2.2.5. Katyonik polimerizasyonu	7
2.2.6. Yaşayan polimerizasyon	7
2.2.7. Halka Açılma Polimerizasyonu	7
2.3. Kopolimerizasyon	8
2.3.1. Amfifilik Kopolimer	9
2.3.2. Aşı Kopolimer ve Dallı Kopolimer	9
2.3.3. Blok Kopolimer	10
2.3.3.1. Kondenzasyon Polimerizasyon Yöntemiyle Blok Kopolimer Sentezi	11
2.3.3.2. Radikalik Polimerizasyon Yöntemiyle Blok Kopolimer Sentezi	11
2.3.3.3. Anyonik polimerizasyon Yöntemiyle Blok Kopolimer Sentezi	13

2.3.3.4. Katyonik Polimerizasyon Yöntemiyle Blok Kopolimer Sentezi 14
2.4. Michael Katılma Reaksiyonu 15
2.5. Klik Kimyası 17
2.6. PEtOx-b-PCL Amfifilik blok kopolimeri 20
2.6.1. Poli (2-Etil-2-Oksazolin) Hidrofilik Homopolimer 21
2.6.2. Poli (ε-kaprolakton) Hidrofobik Homopolimer 25
3. DENEYSEL BÖLÜM 28
3.1. Kullanılan Kimyasallar 28
3.2. Kullanılan Cihazlar 28
3.3. Poli (2-etil-2-oksazolin)-*blok*-Poli (ε-kaprolakton) Amfifilik Blok Kopolimer Sentezleri 30
3.3.1. PEtOx-PCL Amfifilik Blok Kopolimerinin PEtOx'nin Makrobaşlatıcı Olarak Kullanılması ile Hazırlanması 30
3.3.1.1. Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2 (PEtOx-NH_2) Hidrofilik Makrobaşlatıcısının Sentezi 30
3.3.1.2. PEtOx-*b*-PCL Amfifilik Blok Kopolimerinin Sentezi 31
3.3.2. PEtOx-PCL Amfifilik Blok Kopolimerinin Michael Katılma Reksiyonu ile Hazırlanması 32
3.3.2.1. Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2 (PEtOx-NH_2) Hidrofilik Homopolimerinin Sentezi 32
3.3.2.2. Poli (ε-kaprolakton)-alken (PCL-alken) Hidrofobik Homopolimerinin Sentezi 33
3.3.2.3. Michael Katılması ile PEtOx-*b*-PCL Amfifilik Blok Kopolimerinin Sentezi 34
3.3.3. PEtOx-*b*-PCL Amfifilik Blok Kopolimerinin Klik Kimyası Kullanılarak Hazırlanması 35
3.3.3.1. Poli (2-etil-2-oksazolin)-azid (PEtOx-N_3) Hidrofilik Homopolimerinin Sentezi 36
3.3.3.2. Poli (ε-kaprolakton)-alkin (PCL-alkin) Hidrofobik Homopolimerinin Sentezi 36
3.3.3.3. Klik Reaksiyonu ile PEtOx-*b*-PCL Amfifilik Blok Kopolimerinin Sentezi 37

3.4. Sonuçlar ve Yorumlar 38
3.4.1. PEtOx-PCL Amfifilik Blok Kopolimerinin PEtOx'nin Makrobaşlatıcı Olarak Kullanılması ile elde edilen sonuçlar 38
3.4.2. Michael Katılması ile PEtOx-PCL Amfifilik Blok Kopolimerinin sentezi ile elde edilen sonuçlar 45
3.4.3. Klik Reaksiyonu ile PEtOx-*b*-PCL Amfifilik Blok Kopolimerinin Sentezi ile elde edilen sonuçlar 55
4. SONUÇ ve TARTIŞMA 65

KAYNAKLAR 74
ÖZGEÇMİŞ 84

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler ve Kısaltmalar		**Açıklamalar**
ε	:	Epsilon
°K	:	Kelvin
M	:	Molar
% T	:	Transmitans
s	:	Saniye
μs	:	Mikrosaniye
μL	:	Mikrolitre
mL	:	Mililitre
ε-CL	:	Epsilon-kaprolakton
^{1}H-NMR	:	Proton- Nükeer Manyetik Rezonans
BnOH	:	Benzil Alkol
CaH_2	:	Kalsiyum Hidrür
$CDCI_3$	:	Dötero Kloroform
CH_3CN	:	Asetonitril
COOH	:	Karboksil
CuAAC	:	1,3- dipolar siklokatılma
$CuSO_4$	:	Bakır (II) Sülfat
DCM	:	Diklorometan
FT-IR	:	Fourier Transform Infrared Spektrometresi
GPC	:	Jel Geçirgenlik Kromatogrofisi
HI	:	Heterojenite indeksi
H_2O	:	Su
MeOH	:	Metanol
MeTOs	:	Metil Tosilati, Metil (p-toluensülfonat)
mmol	:	Milimol
M_i	:	Moleküler Ağırlık
M_n	:	Sayıca Ortalama Moleküler Ağırlık
M_w	:	Ağırlıkça Ortalama Moleküler Ağırlık

N_i	:	Moleküllerin Mol Sayısı
NaN_3	:	Sodyum Azid
NaOH	:	Sodyum Hidroksit
Na_2SO_4	:	Sodyum Sülfat
NH_2	:	Amin
NH_3	:	Amonyak
NMP	:	Nitroxide Mediated Radical Polymerization
OH	:	Hidroksil
PCL-alken	:	Poli (ε-kaprolakton)-alken
PCL-alkin	:	Poli (ε-kaprolakton)-alkin
PCL-OH	:	Poli (ε-kaprolakton)-hidroksil
PrOH	:	Propargil Alkol
RAFT	:	Reversible Addition-Fragmentation Chain- Transfer Polymerization
SET-LRP	:	Single-Electron Transfer Living Radikal polimerization
TEA	:	Trietilamin
TEC	:	Tiol-en Birleşmesi ya da tio-klik

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:		Sayfa
2.1:	Kondenzasyon (basamaklı) polimerizasyon sentezi.	5
2.2:	Serbest radikalik katılma polimerizasyonu.	6
2.3:	$Sn(Oct)_2$ katalizörü varlığında halka açılma polimerizasyon mekanizması.	8
2.4:	2-metil-2-oksazolinin katyonik halka açılma reaksiyonu.	8
2.5:	Blok kopolimerlerin çeşitli şekillerdeki yapıları.	10
2.6:	Hidrofilik (HO-PEtOz-OH) ve hidrofobik (HOOC-PCL-COOH)'ın polikondenzasyon reaksiyonu ile hazırlanmış multi-blok kopolimeri.	11
2.7:	Yaşayan kontrollü radikalik polimerizasyon yöntemleri.	12
2.8:	Bir monomerin geleneksel radikal poimerizasyonu ve kontrollü yaşayan radikalik polimerizasyonunun molekül ağırlığı (M_n) ve polidispersite indeksi (PDI) üzerindeki etkisi.	13
2.9:	Anyonik polimerizasyon yöntemiyle P3HP-b-PMMA diblok kopolimerin sentezi.	14
2.10:	Katyonik polimerizasyon yöntemiyle Y-şeklinde MPEO-b-PEtOx-b-PCL triblok kopolimerin sentezi.	14
2.11:	Michael reaksiyonu (α,β–doymamış olefinlere enolatların 1,4-katılması).	15
2.12:	Dimetilaminin etil akrilat ile Aza-Michael katılması.	16
2.13:	Metilaminin iki ekivalent etil akrilat ile Aza-Michael katılması.	16
2.14:	Aza-Michael katılma reaksiyonlarında ikincil aminlerin yüksek reaktifliği.	17
2.15:	Katalizlenmemiş ve katalizlenmiş azid ve alkinlerin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları sonucu oluşan 1,4- ve 1,5-triazol (1:1) ya da 1,4-triazol (%100) ürünler.	19
2.16:	Bakır (Cu) katalizörlüğünde Azid-Alkin Huisgen 1,3-dipolar Siklokatılma mekanizması.	19
2.17:	Çözelti durumunda küresel misellerde amfifilik blok kopolimerlerin kendiliğinden düzenlenmesi.	20

2.18: Oksazolin izomerlerinin yapıları. 21
2.19: 2-oksazolin için katyonik polimerizasyon mekanizması. 22
2.20: 2-oksazolin için kovalent polimerizasyon mekanizması. 22
2.21: Poli (2-oksazolin)'lerin çeşitli nükleofillerle sonlandırılması ile zincir ucu fonksiyonlu polimerlerin eldesi. 23
2.22: 2-oksazolinin polimerizasyonu sırasında oluşabilecek zincir transferi mekanizması. 24
2.23: Poli (2-oksazolin) esaslı terapötikler. 25
2.24: ε-kaprolakton. 25
2.25: ε-kaprolakton'un halka açılma polimerizasyon mekanizması. 26
2.26: PCL ucuna işlevsellik kazandıran yöntemler. 26
3.1: Amfifilik PEtOx-PCL blok kopolmer sentezi. 30
3.2: Michael Katılma Reaksiyonu ile Amfifilik PEtOx-PCL blok kopolimer sentez mekanizması. 32
3.3: Klik kimyası ile Amfifilik Blok Kopolimer Sentez Mekanizması. 35
3.4: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2 için FT-IR spektrumu. 39
3.5: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2 için $CDCI_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumu. 39
3.6: PEtOx-NH_2 hidrofilik homopolimere ait GPC ölçüm grafiği. 40
3.7: Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için FT-IR spektrumu. 41
3.8: Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için $CDCI_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumu. 42
3.9: Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için GPC ölçüm grafiği. 42
3.10: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2 ve Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için FT-IR spektrumları. 43
3.11: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2 ve Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için $CDCI_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H NMR spektrumları karşılaştırılması. 44
3.12: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2 ve Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için GPC ölçüm grafiğikleri. 44
3.13: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2 için FT-IR spektrumu. 45
3.14: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2 için $CDCI_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR 46

spektrumu.
3.15: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2 hidrofilik homopolimerine ait GPC ölçüm grafiği. 47
3.16: Poli (ε-kaprolakton)-OH ve Poli (ε-kaprolakton)-alken için FT-IR spektrumları. 47
3.17: Poli (ε-kaprolakton)-OH için $CDCI_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumu. 48
3.18: Poli (ε-kaprolakton)-alken için $CDCI_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumu. 49
3.19: PCL-alken hidrofobik homopolimerine ait GPC ölçüm grafiği. 50
3.20: Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için FTIR spektrumu. 51
3.21: Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için $CDCI_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumu. 52
3.22: PEtOx-b- PCL amfifilik blok kopolimerine ait GPC ölçüm grafiği. 52
3.23: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2, Poli (ε-kaprolakton)-alken ve Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için FT-IR spektrumları. 53
3.24: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2, Poli (ε-kaprolakton)-alken ve Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için $CDCI_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumları. 54
3.25: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2, Poli (ε-kaprolakton)-alken ve Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için GPC ölçüm grafiğikleri. 55
3.26: Poli (2-etil-2-oksazolin)-N_3 için FT-IR spektrumu. 56
3.27: Poli (2-etil-2-oksazolin)-N_3 için $CDCI_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumu. 57
3.28: PEtOx-N_3 hidrofilik homopolimere ait GPC ölçüm grafiği. 58
3.29: Poli (ε-kaprolakton)-alkin için FT-IR spektrumu. 58
3.30: Poli (ε-kaprolakton)-alkin için $CDCI_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumu. 59
3.31: PCL-alkin hidrofobik homopolimere ait GPC ölçüm grafiği. 60
3.32: Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için FT-IR spektrumu. 60
3.33: Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için $CDCI_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumları. 61

3.34: PEtOx-*b*- PCL amfifilik blok kopolimerine ait GPC ölçüm grafiği. 62
3.35: PEtOx-N_3 homopolimeri, PCL-alkin homopolimeri ve PEtOx-*b*-PCL kopolimeri için FT-IR spektrumları. 62
3.36: PEtOx-N_3 homopolimeri, PCL-alkin homopolimeri ve PEtOx-*b*-PCL kopolimeri için $CDCl_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumları. 63
3.37: Poli (2-etil-2-oksazolin)-N_3, Poli (ε-kaprolakton)-alkin ve Poli(2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için GPC ölçüm grafiğikleri. 64
4.1: PEtOx polimerizasyonunun H_2O ile reaksiyonu. 67
4.2: PEtOx-NH_2 hidrofilik homopolimerine ait ^{1}H NMR spektrumu. 67
4.3: POx'de gerçekleşen zincir transferi mekanizması. 68
4.4: Zincir transferlerine uğramış PEtOx'nin GPC grafiği. 68
4.5: PEtOx'nin zincir transferi olmamış ve NaN_3 ile sonlanmış PEtOx-N_3 FTIR spektrumu ile yine NaN_3 ile sonlandırılmasına rağmen polimer zincir transferi gerçekleşmiş PEtOx'nin FTIR spektrumu. 69
4.6: Zincir transferi gerçekleşmiş ve gerçekleşmemiş PEtOx polimerleri görüntüleri. 69
4.7: PCL polimerizasyonu sırasında gerçekleşen molekül-içi transesterifikasyon reaksiyonu. 70
4.8: PCL polimerizasyonu sırasında gerçekleşen moleküller arası transesterifikasyon reaksiyonu. 70

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No: **Sayfa**

4.1: Sentezlenen Polimerlerin Karakterizasyon dataları. 65

1. GİRİŞ

Polimer kimyası, çok çeşitli bilim türlerini bir arada bulunduran ve çok geniş bir alanda çalışma imkânı sunabilen bir bilim disiplini olarak karşımıza çıkmaktadır [1]. Polimerler hafif, ucuz, mekanik özellikleri iyi, kolay şekillendirilebilen, kimyasal açıdan inert ve korozyona uğramayan ve değişik amaçlar için kullanılabilen malzemelerdir. Sentez yöntemlerine bağlı olarak farklı morfolojide sentezlenebilir ve böylece istenen kimyasal, fiziksel ve mekanik özelliklere sahip malzemeler hazırlanabilir [1]. Blok kopolimerler istenen özelliklere sahip malzemeler hazırlamakta kullanılan önemli tekniklerden biridir. Blok kopolimerler farklı iki ya da daha fazla türde polimer zincirinin kovalent bağlarla bağlanması ile elde edilirler [2]. Farklı özelliklerdeki polimerlerin farklı miktarlarda kullanılması ya da farklı bağlanma şekilleriyle bir araya getirilmesi ile çok çeşitli özelliklere sahip yeni malzemeler hazırlanabilir. Blok kopolimeri sentezinde yaşayan serbest radikalik, anyonik, katyonik, koordinasyon grup transferi, birleşme, polimerizasyon dönüşüm mekanizmaları, basamaklı polimerizasyon ve makrobaşlatıcılar ile polimerizasyon yöntemleri kullanılabilir [3].

Bir bloğu hidrofilik (suda çözünür) diğer bloğu hidrofobik (suda çözünmeyen) olan ve kimyasal olarak birbirinden farklı en az iki homopolimerin bir araya gelmesiyle oluşan amfifilik blok kopolimerler, 20 yıldan daha fazla süredir polimer bilimi araştırmalarında ön plandadır [4].

Yaşayan/kontrollü polimerizasyon, amfifilik blok kopolimerlerin hazırlanabilmesi için en uygun yöntemlerden biridir. Bu yolla daha önceden tanımlanmış ve istenilen karakterdeki dar molekül ağırlığı dağılımına sahip homopolimerler ile blok kopolimerler hazırlanabilir [5]. Örneğin; pH, redoks, ışık, ısı ve enzim duyarlılığı gibi özelliklere sahip homopolimerler çok farklı özelliklere sahip akıllı amfifilik blok kopolimerlerin sentezlenebilmesine olanak sağlamaktadır [6]-[11].

1.1. Tezin Amacı, Katkısı ve İçeriği

Blok kopolimerler, eşsiz özelliklere sahip olmaları sebebiyle polimer biliminde büyük ilgi çekmektedirler. Çünkü blok kopolimerler, farklı iki ya da daha fazla

kimyasal özelliğe sahip polimerin kovalent bağlarla bağlanması ile farklı fiziksel, kimyasal ve mekanik özellikler kazanarak üstün yeteneklere sahip polimerler halinde hazırlanabilirler. Özellikle, amfifilik blok kopolimerler çözelti içerisinde kendi kendilerine düzenlenebilme yetenekleri sayesinde istenilen özellikte nanoyapıların (misel, poimerzom, gibi) hazırlanabilmesine olanak sağlamaktadır. Tez kapsamında çalışılan polioksazolin ve polikaprolakton polimerleri yaşayan karakterleri ile düşük ortalama moleküler dağılımına ve ayarlanabilir molekül ağırlığına sahiptirler. Yüksek biyouyumlu ve biyobozunur özellikleri, çeşitli şekillerde fonksiyonelleştirilebilme ve kopolimerizasyon sentezleri ile çok yönlülük kazanabilme özellikleri sayesinde biyomedikal uygulamalar için yeni bir umut oluşturmaktadırlar [12].

Bu iki homopolimerin üstün özellikleri birleştirilerek poli (2-etil-2-oksazolin)-blok-poli (ε-kaprolakton) amfifilik blok kopolimerleri sentezlenebilir. Bu amfifilik blok kopolimerlerin hücre zarına benzer bir çifte tabaka ve amfifilik membran yapısına benzer yapıya sahip olmaları, çeşitli kimyasal ajanları bünyesinde taşıyabilmeleri, kimyasal modifikasyonlarının kolaylıkla uygulanabilmesi, diğer etkili taşıyıcı sistemlere oranla stabilitelerinin önemli oranda yüksek olması, yüksek yükleme kapasitesine sahip olmaları, kümelenme ve toksisite göstermeme özellikleri ile ilaç taşıma sistemleri için ileriki çalışmalara ışık tutmaları beklenmektedir [13].

Bu tez çalışmasında; sentez metotlarına bağlı olarak farklı morfolojiye ve zincir uzunluklarına sahip amfifilik poli(2-etil-2-oksazolin)-*blok*-poli(**ε**-kaprolakton) kopolimerlerinin sentezlenmesi ve bu polimerlerin yapılarının karakterize edilmesi hedeflendi. Bu amaçla, kontrollü polimerizasyon tekniği ve iki farklı blok kopolimer sentez yöntemi kullanılarak istenen özellikte amfifilik PEtOx-*b*-PCL blok kopolimerleri sentezlendi. Kontrollü polimerleşme yöntemlerinden biri olan yaşayan halka açılma polimerizasyonu ile düşük polidispersiteli hidrofilik PEtOx ve hidrofobik PCL homopolimerleri sentezlenerek makrobaşlatıcı yöntemi, Michael katılma reaksiyonu ve klik kimyası kullanılarak poli(2-etil-2-oksazolin)-*blok*-poli(**ε**-kaprolakton) kopolimerinin sentezi gerçekleştirildi.

Sentezlenen homopolimerlerin ve amfifilik blok kopolimerlerin yapıları Fourier Transform Infrared Spektrokopisi (FT-IR), Proton Nükleer Manyetik Rezonans (^{1}H NMR) Spektroskopisi ve molekül ağırlıkları Jel Geçirgenlik Kromatografisi (GPC) teknikleri ile karakterize edildi.

2. TEORİK BÖLÜM

2.1. Ön Kavramlar

Birbirlerine kovalent bağlarla bağlanarak büyük moleküller oluşturabilen yapılara monomer denir.

Polimerler, monomerlerin zincir boyunca çok sayıda tekrar eden birimler halinde dizilmesiyle oluşan yüksek mol kütlelerine sahip makromoleküllerdir [1].

Zincir boyunca kendini birbiri ardına tekrar eden birimlere tekrarlayan birim denir. Polimer zincirinin tekrar eden birimlerin sayılması ile polimerizasyon derecesi belirlenir. Böylece; polimerin uzunluğu hesaplanabilir.

Sentezlenen polimerlerin mol kütlesinin büyüklüğüne ortalama molekül ağırlığı denir ve her zaman eşit uzunlukta zincirler elde edilemediği için oluşan tüm zincirlerin molekül ağırlıklarının ortalaması alınarak hesaplanır. Polimerlerin mol kütlesinin büyüklüğü; polimerin fiziksel ve mekanik özelliklerini etkileyen önemli bir etkendir ve zincir uzunluğu arttıkça, polimerin yumuşama noktası, erime noktası ve mekanik gücü de artar. Polimerin mol kütlesini tanımlamak için genel olarak sayıca ortalama moleküler ağırlığı (M_n) ve ağırlıkça ortalama moleküler ağırlığı (M_w) kullanılmaktadır. Bu parametrelerin denklemleri [14]:

$$\mathrm{Mn} = \frac{\sum MiNi}{\sum Ni} \tag{2.1}$$

$$\mathrm{Mw} = \frac{\sum Mi^2 Ni}{\sum MiNi} \tag{2.2}$$

- M_i = moleküler ağırlık
- N_i= moleküllerin mol sayısı

Polimerler kaynağına (doğal ve sentetik), yapılarına (organik ve inorganik), zincir şekillerine (düz, dallanmış ve çapraz bağlı), termal davranışlarına (termoplastik ve termoset), uzaydaki yapılarına (izotaktik, sindiotaktik ve ataktik),

sentez yapılarına (basamaklı ve katılma) ve monomer çeşitlerine (homopolimer ve kopolimer) göre sınıflandırılırlar.

Polimerlerin morfolojisi amorf, kristalin ve yarı-amorf yapılardan oluşabilir. Doğal ya da sentetik olarak bulunabilirler. Doğal polimerler arasında; protein, nişasta, doğal kauçuk, selüloz, ipek ve kitin gibi polimerler örnek verilebilirken; sentetik olarak polietilen, polistiren ve poliüretan gibi daha birçok türde polimer laboratuar ortamında sentezlenebilir [14].

İnorganik veya organik yapıda olabilirler. Eğer polimer zinciri karbon atomundan farklı türde atomlardan oluşuyorsa inorganik, eğer ki polimer zinciri karbon atomlarından oluşuyorsa organik yapıdadır [14].

Polimerler zincir şekillerine göre; lineer, dallanmış ve çapraz bağlı olarak sınıflandırılırlar. Lineer polimerler, kondenzasyon mekanizması ile yalnızca iki fonksiyonel gruptan oluşan monomerlerle; katılma polimerizasyonu ile sadece bir tane çift bağ içeren monomerler ile uzun zincirler şeklinde sentezlenirler. Dallanmış polimerler, uzun zincirlerinin üzerinde kısa yan zincirlerin (dalların) bulunduğu polimerlerdir. Kondenzasyon polimerizasyonlarla sentezinde üç fonksiyonlu monomerler kullanılırken, katılma polimerizasyonları ile doymamış iki çift bağ içeren monomerler eşliğinde sentezlenebilirler. Çapraz bağlı polimerler üç boyutludurlar. Çok fonksiyonlu uzun zincirlerin birbirleri ile bağlanarak oluşturdukları ağ yapılı polimerlerdir [14].

Polimerler, termoset veya termoplastik termal davranışa sahip olabilirler. Termoset polimerler, çapraz bağlı zincirler içerdiklerinden ısı ile eritilemez ve tekrardan şekillendirilemezler. Çok yüksek sıcaklıkta bozunurlar. Termoplastik polimerler ise, lineer ya da az dallanmış zincirler içerdiklerinden, sıcaklık arttıkça yumuşayarak akışkan hale gelebilirler. Böylece, basınç ve ısı ile tekrardan şekillendirilebilirler. Isıtılma ve soğutulma durumlarında herhangi bir kimyasal reaksiyon gerçekleşip yeni bir bağ oluşmaz [14].

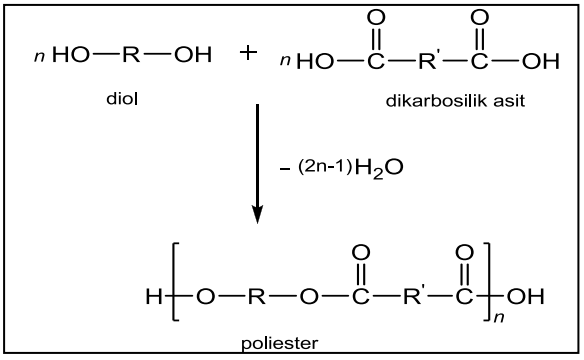
Polimerlerin uzaydaki konumları; izotaktik, sindiotaktik veya ataktik olabilir. Yan grupların komşu kiral merkez karbona bağlanmasıyla oluşan stereo-kimyaya taktisite denir. Yan grupların birbiri ardına bağlı kiral merkezlerde aynı düzlemde yönlenmeleri ile izotaktik yapılar elde edilir. Yan grupların; zincir üzerinde ardışık kiral merkezlerde, karşılıklı olarak konumlanması ile sindiyotaktik polimerler oluşturulur. Yan grupların kiral merkezlerde herhangi bir düzene sahip olmaksızın dizilmesi ile ataktik polimerler elde edilir [14].

2.2. Polimerleri Sentezleme Yöntemi

İki çeşit polimerizasyon sentezleme yöntemi vardır. Bunlar, basamaklı ve katılma polimerizasyon yöntemleridir.

2.2.1. Basamaklı Polimerizasyon

Reaksiyonda bulunan moleküller birbiriyle tepkimeye girerek zinciri büyütür ve sonlanma tepkimeleri ile aktif polimer zincirleri aktifliklerini yitirerek polimerizasyon tamamlanır. Bu polimerizasyon türü Micheal Katılması, kondenzasyon, Diels-Alder katılması, Friedel-Crafts ve üretan oluşumu gibi organik tepkimelerle gerçekleştirilebilir. Bunlar arasında en yaygın olanı kondensazyon polimerizasyon yöntemidir. Bütün doğal polimerler kondensazyon tepkimeleri üzerinden ilerler [14]. Bu tür polimerizasyon tepkimelerinde polimerler, reaksiyonun ilk zamanlarında yüksek mol kütlelerine erişemez. Polimer zincirinin büyümesi adım adım yavaş bir şekilde ilerler ve yüksek molekül ağırlığına polimerizasyon sonlarında erişilebilir. Bu tür polimerizasyon türünde, polimerizasyonun sonunda, monomerlerin –OH, –COOH , $–NH_2$ türü fonksiyonel grupları küçük moleküller (H_2O, HCl, NH_3 gibi) halinde ürün olarak çıkar.



Şekil 2.1: Kondenzasyon (basamaklı) polimerizasyon sentezi.

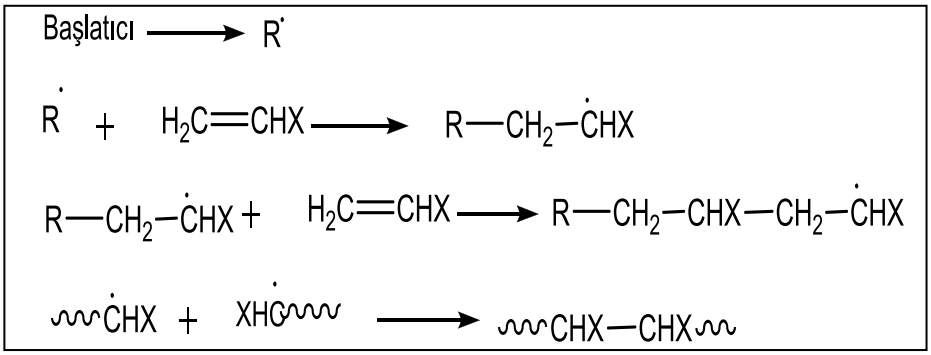
2.2.2. Katılma (Zincir) Polimerizasyonu

Bu polimerizasyon türünde, büyüme reaksiyonları aktif olan zincirlere monomer moleküllerinin katılmasıyla gerçekleşmektedir. Çift bağ içeren

monomerlerin iyonik veya radikalik reaksiyonlarla kuyruk-kuyruk, baş-kuyruk veya baş-baş olacak şekilde dizilmesiyle polimerizasyon gerçekleştirilir. Bu yüzden, polimerizasyonun daha ilk aşamalarında yüksek molekül ağırlıklarına ulaşılabilir. Katılma polimerizasyonları polimerin aktif zincir ucuna bağlı olarak iyonik (katyonik ve anyonik) veya radikalik olarak başlama, ilerleme ve sonlanma aşamaları ile ilerler.

2.2.3. Serbest Radikalik Katılma Polimerizasyonu

Polimerizasyon radikaller üzerinden başlayıp yine radikaller üzerinden ilerleyen bir katılma polimerizasyon çeşididir [1]. Bu tür polimerizasyon genellikle endüstride kullanılmaktadır. Farklı monomerlerle çok çeşitli şekillerde polimerizasyon gerçekleştirilebilir. Suya ve oksijene karşı duyarsızdırlar. Fakat bu polimerizasyonun en büyük dezavantajlarından bir tanesi kontrol edilememesidir. Günümüze kadar yaşayan radikalik polimerizasyonu kullanılarak birçok polimerleşme yöntemleri geliştirildi. Bunlara örnek olarak NMP, ATRP, RAFT ve SET-LRP gibi polimerleşme yöntemleri verilebilir [15]- [18].



Şekil 2.2: Serbest radikalik katılma polimerizasyonu.

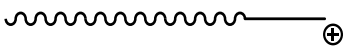
2.2.4. Anyonik Polimerizasyon

Elektron çekici gruplar taşıyan monomerlerin, anyonik merkezlerle (genellikle karbanyon) zincir büyümelerini gerçekleştirdiği polimerizasyon türüdür (2.3) [14].

(2.3)

2.2.5. Katyonik Polimerizasyonu

Elektron verici gruplar taşıyan monomerlerin, katyonik merkezlerle (genellikle karbonyum) zincir büyümelerini gerçekleştirdiği iyonik polimerzasyon türüdür (2.4) [14].



Katyonik polimerizasyon (2.4)

2.2.6. Yaşayan Polimerizasyon

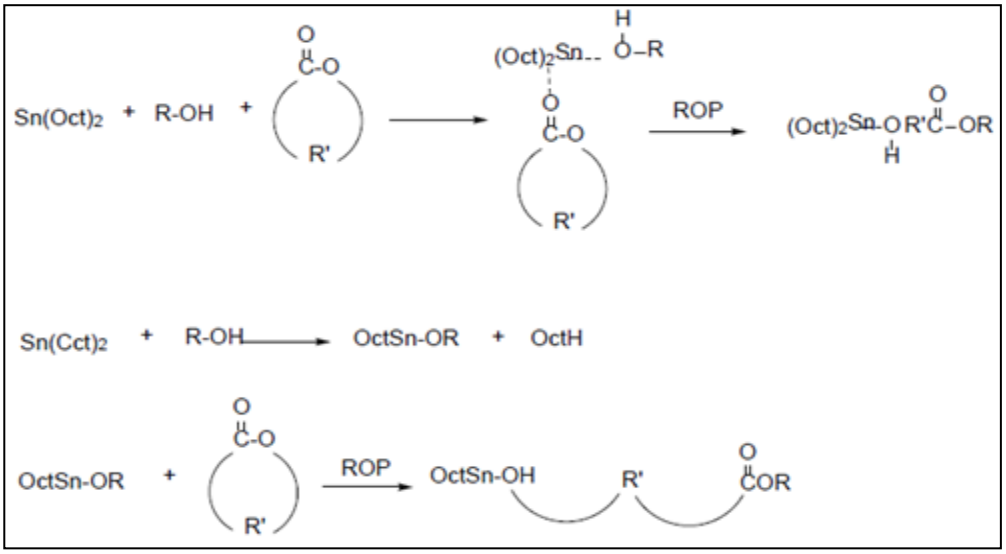
Bazı polimerizasyonlar sonlanma aşamasını gerçekleştiremezler. Bu nedenle yaşayan polimerler elde edilir. İlk kez 1956 yılında Szwarc tarafından tanımlanan yaşayan polimerizasyonda, polimerizasyon kontrol altında tutularak başlatıcı moleküllerin sayısı kadar polimer zincirleri elde edilir. Böylece, bütün monomerler bitene kadar polimerizasyon devam eder ve polimerin zincir sonu aktif kalır ve bu aktif uç diğer monomerlerin eklenmesine olanak sağlayarak polimerizasyon sürdürülür [11]. Bir canlı polimerizasyonda sonlanma olmaz ise çok dar molekül ağırlığı dağılımına sahip polimerler elde edilebilir ve 1.06 kadar düşük bir heterojenite indeksi (HI) ne yol açar.

Bir polimerin yaşayan polimerizasyon olabilmesi için, polimerizasyon başlama oranı ilerleme oranını aşması ve herhangi bir reaksiyon ile sonlanma olmaması gerekmektedir. Genellikle, yaşayan polimerizasyon; büyüme merkezine bağlı olarak yaşayan iyonik polimerizasyon (yaşayan anyonik ve katyonik polimerizasyonu) veya yaşayan radikalik polimerizasyon ile gerçekleştirilir [11].

2.2.7. Halka Açılma Polimerizasyonu

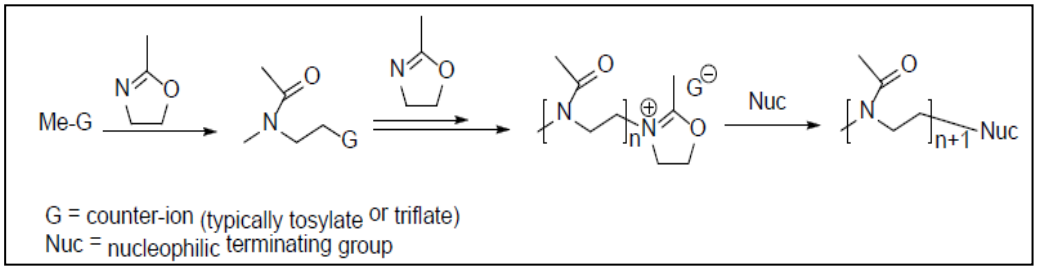
Heterosiklik yapıya sahip monomerler yaşayan polimerizasyon ile polimerleştirilebilirler ve halka açılma polimerizasyonu olarak adlandırılırlar. Heterosiklik monomerler (ε- kaprolakton), glikolid, D,L-laktid, β-bütirolakton, fosfoester, gibi) genellikle çeşitli hidrofobik polimerlerin sentezi için kullanılmaktadır. Polimerizasyonlar; metal alkoksitler, enzimler ve organik katalizörler ile katalize edilebilirler [19]- [26]. Örneğin; Şekil 2.3'de gösterildiği gibi

tipik bir halka açılma polimerizasyonu kalay (II) 2-etilheksanoat metal alkoksit katalizörü ile sentezlenebilir [27].



Şekil 2.3: $Sn(Oct)_2$ katalizörü varlığında halka açılma polimerizasyon mekanizması.

Heterosiklik monomerler arasında 2-metil-2-oksazolin'lerden hidrofilik homopolimer elde edebilmek için halka açılma polimerizasyonundan yararlanılır (Şekil 2.4) [4]. Örneğin, poli (2-metil-2-oksalin) hidrofilik homopolimeri, metil trifloromet ansülfonatın 2-metil-2-oksazolin monomerini katyonik halka açılma polimerizasyonunu başlatması ile sentezlenir.



Şekil 2.4: 2-metil-2-oksazolinin katyonik halka açılma reaksiyonu.

2.3. Kopolimerizasyon

Polimerizasyon sırasında tek tip monomer kullanılmasıyla oluşan polimerlere homopolimer denir [14]. İki ya da daha fazla farklı türde monomerin bir araya gelerek oluşturdukları polimerlere ise kopolimerler denir. Birbiri ile uyumlu olmayan

iki monomerin bir polimer zincirinde birlikte bulunması, oluşan kopolimerin bazı özelliklerini değiştirerek geliştirebilir veya polimere yeni özellikler kazandırabilir.

2.3.1. Amfifilik Blok Kopolimer

Amfifilik kopolimerler; kimyasal olarak birbirinden farklı, bir bloğu hidrofilik (suyu seven) homopolimer, diğer bloğu hidrofobik (suyu sevmeyen) homopolimerden oluşan makroyapılardır ve sulu ortamlarda her bir blok birbirinin tersi davranışta bulunur. Söz konusu makromolekül sistemlerde, her bir bloğun kimyasal doğası ve kopolimerlerin bileşimi onların kendi kendilerine düzenlenmelerinde rol oynar ve sulu ortamlarda çözüldüğü zaman kendiliğinden düzenlenerek çeşitli nanoyapılara dönüşebilirler [28]. Bu nedenle, amfifilik blok kopolimer sistemlerin davranışı; kararlı ve etkili bir kimya ve sentetik tasarım ile kontrol edilebilir. Bu zamana kadar, amfifilik kopolimerler için çeşitli hidrofilik ve hidrofobik blok türleri kullanılarak birçok blok kombinasyonları geliştirilmiştir. Bu kopolimerler kullanılarak çok çeşitli türlerde nanopartüküller hazırlanabilmektedir. Örnek olarak; miseller, nanokürecikler, çekirdek-kabuk nanopartiküller, nanokapsül ve polimerzomlar verilebilir [29].

Mikro- veya nano boyutlu miseller oluşturabilen amfifilik özelliğe sahip akıllı blok kopolimerler, yüksek yükleme kapasitesine sahiptirler ve böylece biyomedikal, eczacılık ve nanoteknoloji gibi uygulama alanlarında, kargo dağıtımı görevi görerek ilaç salınım uygulamalarında kullanılabilirler. [30], [31] Bu kopolimerler; düşük kritik misel konsantrasyonu ile termodinamik olarak kararlı miseller oluşturabilirler ve peptidler, vitaminler veya şekerlerle birleşerek hedeflendirme yeteneği kazandırılarak doku veya hücreye ilaç taşınması sağlanabilir [32], [33].

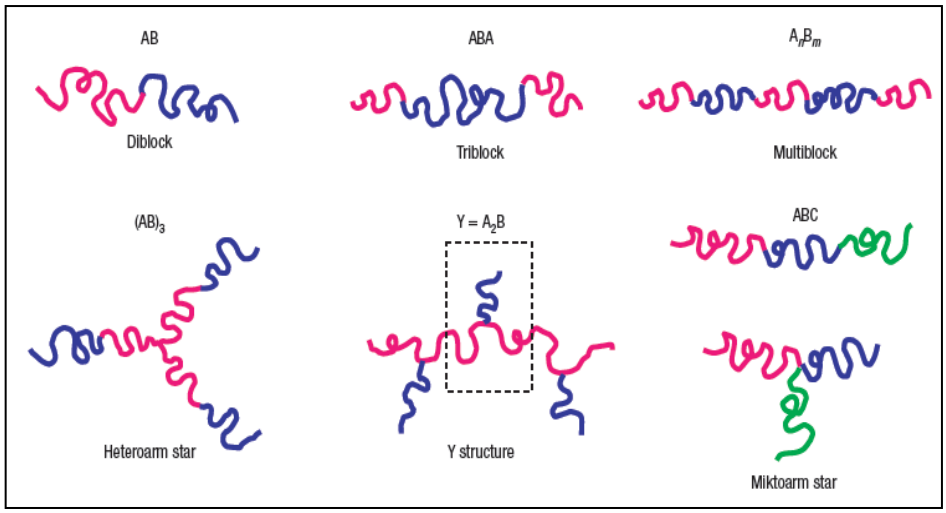
2.3.2. Aşı Kopolimer ve Dallı Kopolimer

Birbirlerinden farklı kimyasal özelliklere sahip iki monomerin birbirlerine zincir sonları dışında bir yerlerden bağlanması ile oluşturulur [34].

Dallanmış kopolimerler örnek olarak yıldız polimerler, dendrimerler, aşırı dallı kopolimerler ve mikrojeller verilebilir [35].

2.3.3. Blok Kopolimer

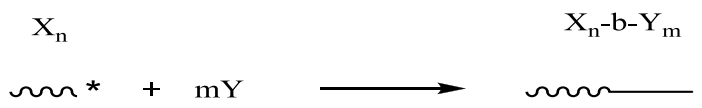
Kimyasal yapıları birbirinden farklı iki homopolimerin uçlarından düz ya da doğrusal olmayan şekilde kimyasal olarak birbirleri ile bağlanması ile blok kopolimerleri elde edilir. Lineer yapıdaki AB türü blok kopolimerinin bir bloğu A monomeri iken diğer bloğu B monomeri içerir [36]. Bir blok kopolimerin molekül yapısı; blokların çeşidi ve sayısı ile değişmektedir [37].



Şekil 2.5: Blok kopolimerlerin çeşitli şekillerdeki yapıları.

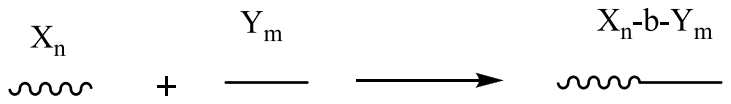
Blok kopolimerler iki veya daha fazla tip "kombinasyonlar" içerdiklerinden, her bir polimerin özelliklerine sahip olabilirler. Böylece, ilginç fizikokimyasal özellikler ortaya koyarak çok geniş uygulama alanlarında kullanılabilirler [38]. Örneğin; Shell, poli (stiren)-b-poli (bütadien)-b-poli (stiren) triblok kopolimerini sentezleyerek ayakkabı tabanlarında kullanılmasına olanak sağlamıştır. Blok kopolimerlerin diğer uygulama alanları ışık yayan diyotlar ve ilaç dağıtım sistemleridir [39], [40].

Blok kopolimerler genelde yaşayan ve kontrollü zincir büyüme polimerizasyonu ile sentezlenirler [41]. Blok kopolimerlerin sentezlenebilmesi için iki ana yöntem bulunmaktadır. İlk yöntem; monomeri aktif hale getirerek polimerizasyonu başlatan aktif bölgeleri makromoleküllerin ucunda oluşturarak diğer bir monomer ile polimerizasyonun devam ettirilmesi ile gerçekleştirilir (2.5).



(2.5)

İkinci yöntem ise; zincir ucunda fonksiyonel gruplara sahip iki farklı polimer zincirinin birleşmesiyle gerçekleştirilir (2.6).

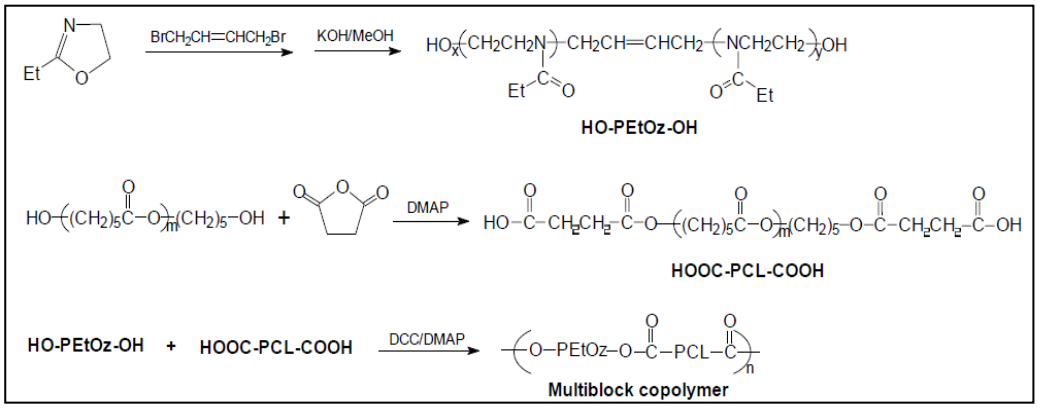


(2.6)

2.3.3.1. Kondenzasyon Polimerizasyon Yöntemiyle Blok Kopolimer Sentezi

Kondenzasyon polimerizasyon yöntemiyle istenilen uzunlukta ve molekül ağırlığında blok kopolimerler sentezlenebilir ve su veya karbon dioksit gibi küçük moleküllerin kaybı gerçekleşir.

Lee ve arkadaşları 1999 yılında hidrofilik (HO-PEtOz-OH) ve hidrofobik (HOOC-PCL-COOH) homopolimeri kullanarak polikondenzasyon reaksiyonu ile amfifilik PEtOx-b-PCL blok kopolimerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.6) [42].



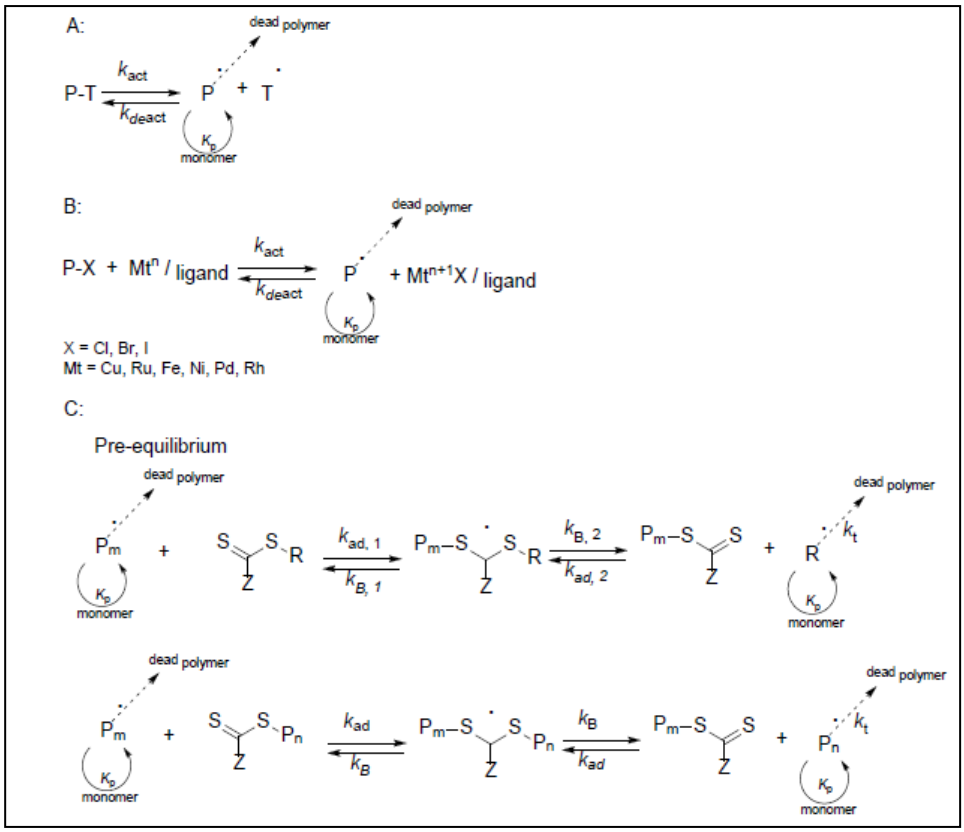
Şekil 2.6: Hidrofilik (HO-PEtOz-OH) ve hidrofobik (HOOC-PCL-COOH)'ın polikondenzasyon reaksiyonu ile hazırlanmış multi-blok kopolimeri.

2.3.3.2. Radikalik Polimerizasyon Yöntemiyle Blok Kopolimer Sentezi

Geleneksel serbest radikal polimerizasyon yöntemi -80°C'den 250°C'ye kadar geniş sıcaklık aralığı ile ılımlı şartlarda ve çok geniş monomer çeşitliliği ile sanayide

büyük bir öneme sahiptir [43]. Fakat bu tür polimerizasyon yöntemini kontrol altında tutmak çok zordur. Çünkü radikallerin yüksek reaktivitesi sonucu, oluşan aktif polimer zincirleri birbirleri ile birleşme ile sonlanma (coupling) ve orantısız sonlanma (disproportionation termination) ve polimer zincirleri, başlatıcılar, monomerler ve çözücü molekülleri ile büyüyen zincirlerin zincir transfer reaksiyonları gerçekleşebilir [44]. Bunun bir sonucu olarak, düzenli kimyasal yapılar ve dar polidispersiteye sahip polimerler sentezlenmesi imkânsızdır.

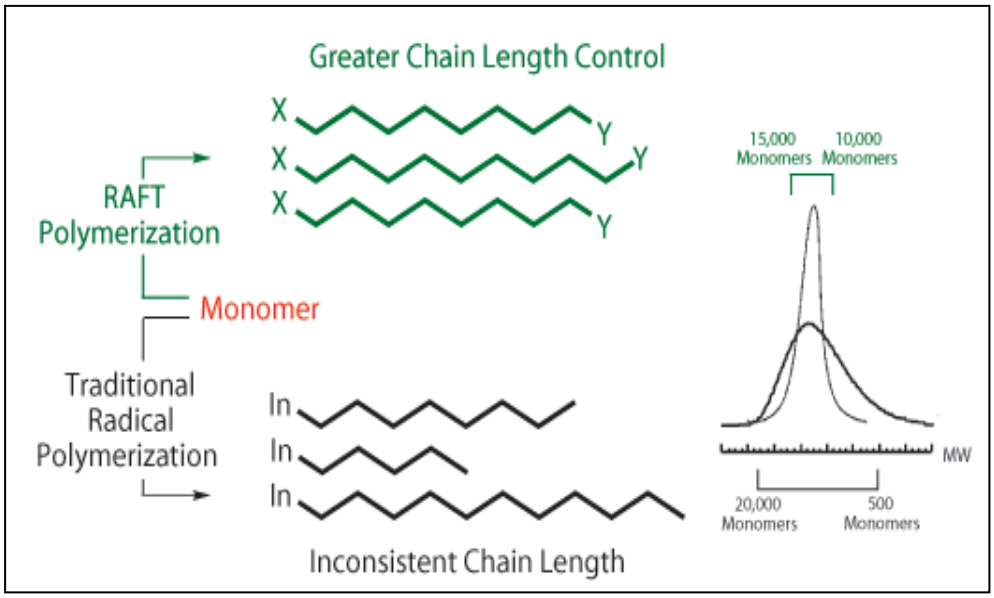
Atom transfer Radikalik Polimerizasyon (ATRP), Nitroksit Vasıtasıyla Polimerizasyon (NMP) ve Tersinir Katılma/Ayrılma Transfer Polimerizasyonu (RAFT) gibi yaşayan kontrollü radikalik polimerizasyon yöntemleri ile istenen şekilde polimerler sentezlenebilir (Şekil 2.7) [45].



Şekil 2.7: Yaşayan kontrollü radikalik polimerizasyon yöntemleri. a) NMP, b) ATRP ve c) RAFT polimerizasyon mekanizmaları.

Kontrollü yaşayan radikalik polimerizasyonun geliştirilmesi ile dar polidispersite indeksine sahip polimerler sentezlenebildi, fonksiyonel gruplar korunabildi ve blok kopolimerlerin sentezlenebilmesi mümkün hale geldi [46].

Örneğin, uygun bir RAFT ajanı kullanılarak düşük polidispersite indeksine ve yüksek fonksiyonelliğe sahip polimerler sentezlenebilir (Şekil 2.8) [47].



Şekil 2.8: Bir monomerin geleneksel radikal poimerizasyonu ve kontrollü yaşayan radikalik polimerizasyonunun molekül ağırlığı (M_n) ve polidispersite indeksi (PDI) üzerindeki etkisi.

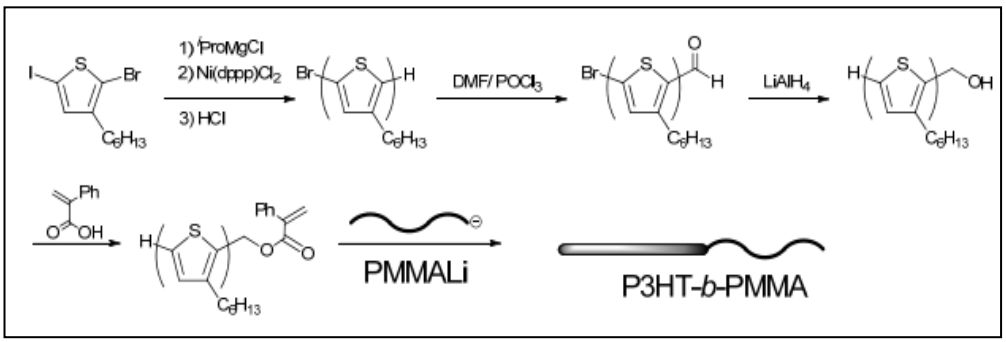
2.3.3.3. Anyonik Polimerizasyon Yöntemiyle Blok Kopolimer Sentezi:

Anyonik polimerizasyon, bilinen en eski yaşayan/kontrollü polimerizasyon yöntemidir ve yaşayan özelliği, monomerlerin sırayla eklenmesiyle çeşitli şekillerde blok kopolimerlerin sentezinin hazırlanmasına olanak sağlar [48].

Anyonik polimerizasyon, zincir büyümesi aktif merkezi anyon olan zincirler ile ilerler. Yaşayan anyonik polimerizasyonun keşfi ile ilk defa diblok kopolimer sentezlendi. Bu teknik, yapının molekül ağırlığı kontrolü, dar molekül ağırlığı dağılımı ve kimyasal ve kompozisyonel homojenliği için en güvenilir ve çok yönlü bir araç olarak ortaya çıkmıştır [49].

Uygun deneysel şartlarda, herhangi istenmeyen sonlanmalar ve zincir transferleri olmaksızın dar molekül ağırlığı dağılımı ile anyonik polimerizasyon gerçekleştirilebilir [28].

Şekil 2.9' de anyonik polimerizasyon yöntemiyle P3HP-*b*-PMMA diblok kopolimerin sentezi örnek olarak gösterilebilir [50].

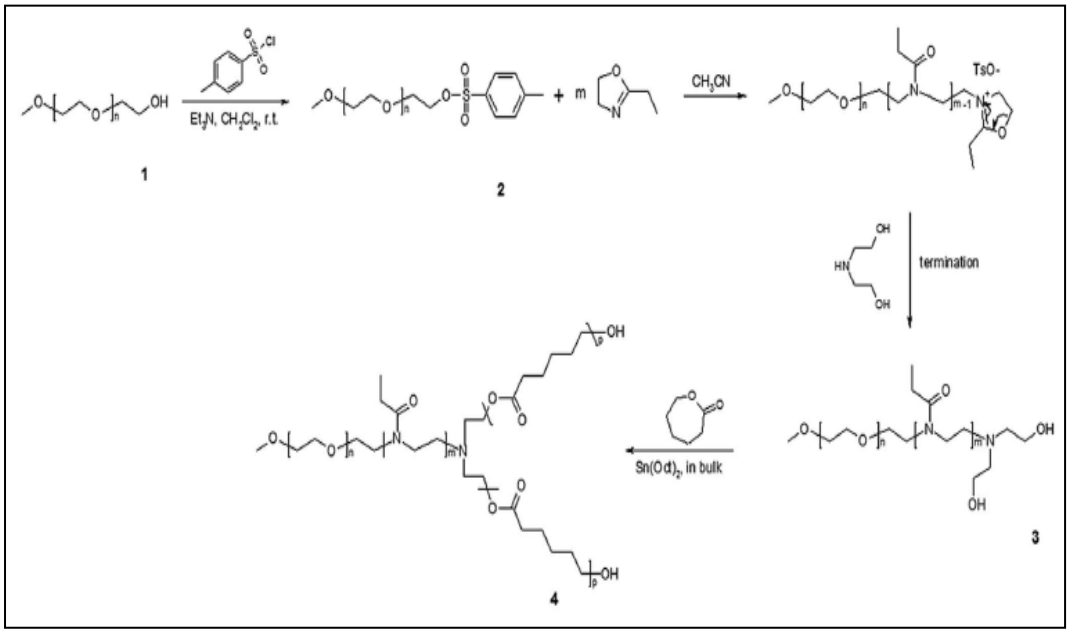


Şekil 2.9: Anyonik polimerizasyon yöntemiyle P3HP-b-PMMA diblok kopolimerin sentezi.

2.3.3.4. Katyonik Polimerizasyon Yöntemiyle Blok Kopolimer Sentezi

Yaşayan katyonik polimerizasyon yöntemiyle, istenen moleküler yapı ve dar polidispersite indeksi ile amfifilik blok kopolimerler sentezlenebilir [51], [52].

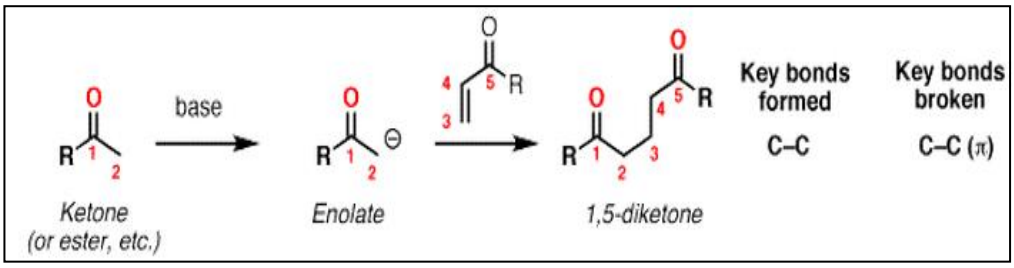
Katyonik polimerizasyonun zincir büyümesi, aktif merkezi katyon olan zincirler ile ilerler. Bu polimerizasyon türünde istenmeyen sonlanmalar önlenerek ve kontrollü sonlanma sağlanarak dar molekül ağırlığı dağılımına sahip polimerler elde edilebilir. Bu istenmeyen zincir transferleri polimerin molekül ağırlığını düşürdüğü gibi, aktif katyonik merkezi ölü makroolefin haline getirebilir [53].



Şekil 2.10: Katyonik polimerizasyon yöntemiyle Y-şeklinde MPEO-b-PEtOx-b-PCL triblok kopolimerin sentezi.

2.4. Michael Katılma Reaksiyonu

Michael Katılma reaksiyonu, enolat nüklefillerinin elektron yoksunu olefinler ile birleşmesiyle gerçekleşen ‘‘1,4-katılma’’ ya da ‘‘konjüge katılma’’ reaksiyonu olarak bilinirler (Şekil 2.11) [54], [55].



Şekil 2.11: Michael reaksiyonu (α,β– doymamış olefinlere enolatların 1,4-katılması).

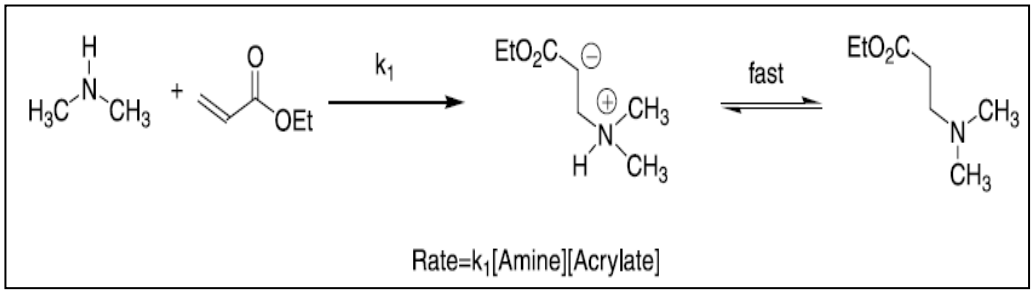
Michael katılma reaksiyonu genellikle enolat nükleofillerinin aktif α, β-doymamış karbonil bileşiklerine katılması olarak düşünülür. Fakat yeterli nükleofiliteye sahip birçok fonksiyonel grubu Michael donör olarak kullanılabilir. Aminler, tioller ve fosfinler bu tür nükleofillere örnek olarak verilebilir. Michael akseptörler, elektron çekici ve aktif grubunda rezonans kararlılığa sahiptirler. Akrilat esterler, akrilonitril, akrilamidler, maleimidler, Alkil metakrilatlar, siyano-akrilatlar ve vinil sülfonlar Michael akseptörü olarak kullanılabilir ve bunlar ticari olarak mevcuttur. Daha az yaygın fakat aynı derecede önemli, vinil ketonlar, nitro, etilenler, α, β– doymamış aldehid, vinil fosfonatlar, akrilonitril, vinil piridinler, azo bileşikler ve hatta β- keto asetilenler Michael akseptörleri olarak kullanılmaktadır [56].

Michael katılma reaksiyonları; ılımlı reaksiyon koşullarında, hızlı bir şekilde yüksek fonsiyonel grup toleransı sayesinde yüksek dönüşümler ile yapılabilir [57].

Michael katılma reaksiyonları yalnızca karbon-karbon bağı oluşturabilen değil aynı zamanda karbon-heteroatom bağ oluşturabilen çok önemli reaksiyon türleridir [55].

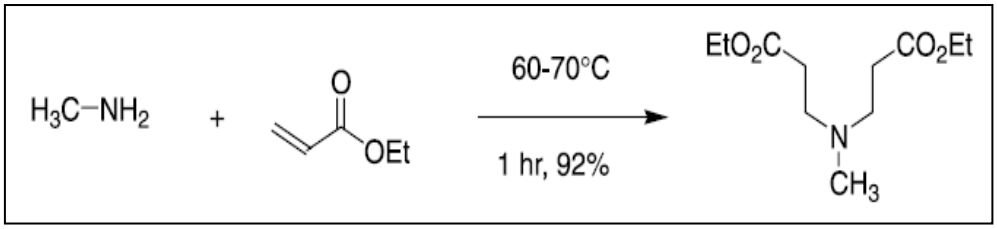
Bu yüzden Michael katılma reaksiyonları karbon atomunun bağ yaptığı hetero atomuna göre isimlendirilir. Örneğin, karbon ve nitrojen atomlarının bağ oluşturması ile aza- Michael katılma reaksiyonları yapılabilmektedir. Reaksiyonda kullanılan aminin; primer, sekonder ya da tersiyer olması olefinler ile reaksiyona girme yeteneğini etkileyen önemli parametrelerdendir. Bu reaksiyonlarda aminler hem baz

hemde nükleofil olarak davrandıklarından, herhangi bir baz kullanmaya ihtiyaç yoktur. Şekil 2.12'de gösterilen dimetilaminin etil akrilat ile Aza-Michael katılma reaksiyonu, olefin akseptörünün ve aminin konsantrasyonuna bağlı olarak ikinci dereceden kinetik reaksiyon hızı ile ilerler.



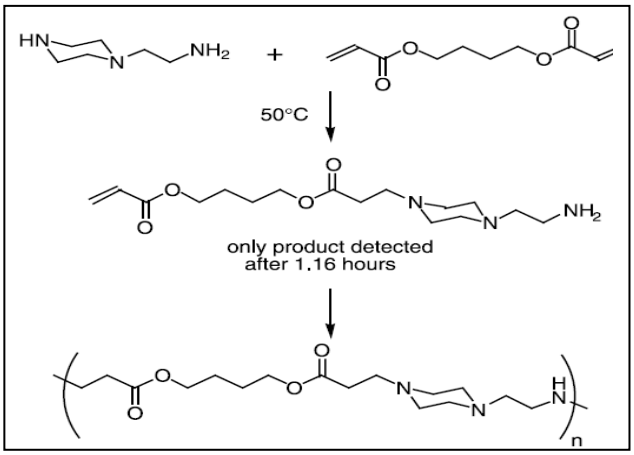
Şekil 2.12: Dimetilaminin etil akrilat ile Aza-Michael katılması.

Primer aminler iki ekivalent akseptörler ile reaksiyona girerek tersiyer aminler oluşturabilirler. Örneğin; metil amin iki ekivalent etil akrilat ile reaksiyonu sonucu iyi verimle tersiyer amin verebilir (Şekil 2.13**)** [58].



Şekil 2.13: Metilaminin iki ekivalent etil akrilat ile Aza-Michael katılması.

Aza-Michael reaksiyonunda, sekonder aminler primer aminlerden daha nükleofiliktirler ve böylece daha reaktiftirler. Fakat şunu belirtmek gerekir ki, reaksiyonlar büyük ölçüde aminin elektronik ve sterik çevresine bağlıdır. Örneğin, eşit molar oranı ile 1,4-bütandiol diakrilat ve 1-(2-aminoetil)piperazinin Michael katılma reakiyonunda ilk aşamada 1,4-bütandiol diakrilat, piperazin halkasında bulunan sekonder amin ile reaksiyona girer ardından polimerizasyona neden olan primer amin ile ancak uzun reaksiyon süresi sonrasında reaksiyon gerçekleştirir (Şekil 2.14) [59].



Şekil 2.14: Aza-Michael katılma reaksiyonlarında ikincil aminlerin yüksek reaktifliği.

Michael katılma reaksiyonu ile hem basamak polimerizasyonu hemde katılma polimerizasyonu kullanılarak doğrusal, aşı, dallı, dendritik ve ağ polimerleri elde edilebilir [60], [61]. Ayrıca bu reaksiyon türü, polimerizasyon sonrası modifikasyonlar için ve biyolojik ve sentetik polimerlerin birleştirilmesi için sık sık kullanılan bir reaksiyon türüdür [62], [63]. Biyomedikal, ilaç, optoelektronik, kompozit, yapıştırıcı ve kaplama uygulamaları için Michael Katılma reaksiyonlarından sık sık faydalanılmaktadır.

2.5. Klik Kimyası

Klik kimyası Huisgen reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır ve bu reaksiyon bir azit ile bir alkin fonksiyonel grubu arasında 1,3-dipolar siklokatılması sonucunda 1, 2, 3-triazol oluşumu ile gerçekleşmektedir (Şekil 2.15) [64].

Son yıllarda araştırmacıların dikkatini çeken ve ilk kez 2001 yılında Sharpless ve çalışma arkadaşları tarafından önerilen klik kimyası organik sentez dünyasına yeni bir yaklaşım getirmiştir [65]. Klik kimyası kompleks moleküllerin sentezi için son derece elverişli ve basit bir reaksiyon türüdür ve moleküler biyoloji, ilaç tasarımı, biyoteknoloji, makromoleküler kimya ve malzeme bilimi gibi farklı araştırma alanlarında önem kazanmıştır [66].

Blok kopolimer reaksiyonları yapılırken kullanılan amin ve akrilat gibi fonksiyonel gruplar arasında gerçekleştirilen reaksiyonların verimi oldukça düşüktür. Bu yüzden bu tür birleşme problemlerini yenmek için 2002'de Medal ve Sharpless

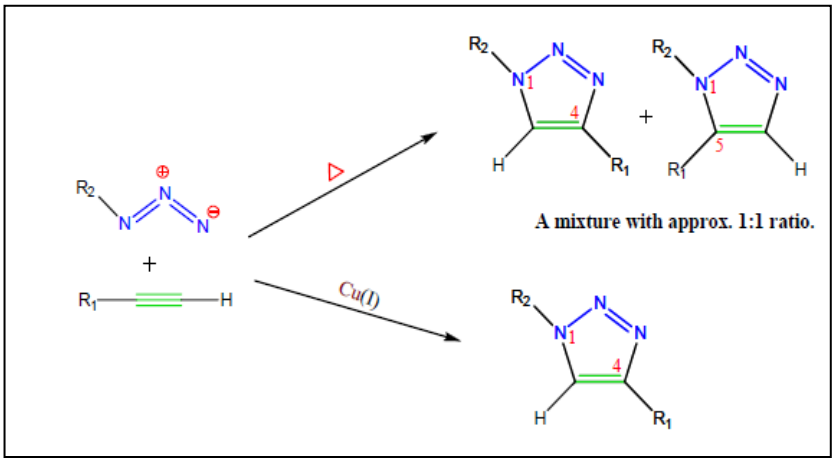
birbirlerinden bağımsız olarak, Bakır (I) (Cu) varlığında azid-alkin arasında 1,3-dipolar siklokatılma (CuAAC) ile triazol oluşum reaksiyonlarını keşfetmişlerdir. Klik kimyası, yüksek verim ve fonksiyonel grup toleransı göstermesi sebebiyle bir sonraki polimerizasyon modifikasyonlarında kullanılan güçlü bir tekniktir ve çeşitli yaşayan polimerizasyon yöntemlerinde örneğin halka açılma polimerizasyonu, ROMP, katyonik polimerizasyon, NMP, ATRP ve RAFT ile hazırlanmış homopolimerlerin kombinasyonları sonucu blok kopolimer sentezi için büyük bir avantaj sağlamaktadır. Kolayca temin edilebilen başlangıç malzemeleri ve yüksek reaktiviteye sahip zincir uçları ile klik kimyası, oldukça basit reaksiyon koşullarında gerçekleşmektedir. Reaksiyon sonucu oldukça yüksek verim elde edilebilir ve zararsız yan ürünler oluşur. Bu yan ürünler kısa reaksiyon süreleri kullanılarak ve reaksiyonun düşük sıcaklıkta yapılması ile minimize edilebilir. Ayrıca, bu yan ürünler herhangi bir kromatografik yönteme ihtiyaç duymadan uzaklaştırılabilir [66].

Klik kimyası, reaksiyon sırasında çok yönlülük, regioseçiçilik, mükemmel fonksiyonel grup toleransı, farklı çözücü ve farklı pH değerlerinde reaksiyonun kararlı bir şekilde ilerlemesini sağlar [67]. Şimdiye kadar klik kimyası için 4 ana sınıflandırma yapılmıştır:

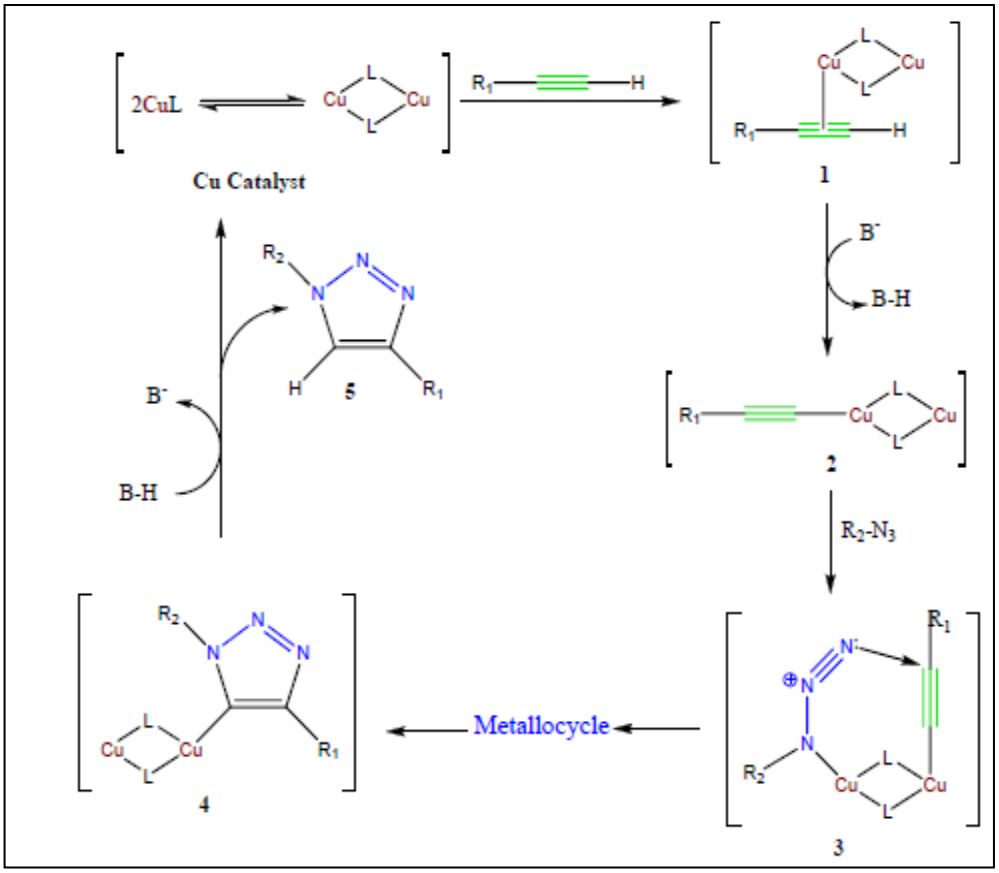
i) Siklokatılma-1,3-dipolar siklokatılması ve hetero-Diels-Alder siklokatılmaları [67].
ii) Nükleofilik halka açılmaları- aziridinler, epoksidler, halkalı sülfatlar, aziridinium iyonları, episulfonium iyonları gibi heterosiklik elektrofillerin açılması ile gerçekleşir [67].
iii) Aldol olmayan karbonil kimyası- üreler, tiyo-üreler, hidrazonlar, oksim eterleri, amidler, aromatik heterosik gibi oluşumları içerir [68].
iv) Karbon-karbon çoklu bağlarına katılmalar - epoksidasyonlar, aziridasyonlar, dihidroksilasiyonlar, sülfenil halojenür katılmalar, nitrosil halojenür katılmaları ve bazı Michael katılmaları [67], [68].

Bütün bu tanımlanmış klik reaksiyonlarından heteroatom halka katılması en elverişli ve çok yönlü olarak kullanılan yöntemlerden biridir. Bu yöntemler içinde azid ile alkin arasındaki Huisgen 1,3-dipolar halka katılması klik kimyasına en yakın reaksiyon türüdür. Fakat Huisgenin 1,3-dipolar halka reaksiyonu katalizörsüz ortamda gerçekleştirildiği için genellikle yavaş ilerleyen bir reaksiyondur. Azid ve

alkinin birbiri ile katalizörsüz halka katılma reaksiyonu, yüksek sıcaklık ve uzun reaksiyon süreleri gerektirir ve 1,4- and 1,5- regioizomerleri olan iki ürün oluştururlar (Şekil 2.15) [69], [70].



Şekil 2.15: Katalizlenmemiş ve katalizlenmiş azid ve alkinlerin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları sonucu oluşan 1,4- ve 1,5-triazol (1:1) ya da 1,4-triazol (%100) ürünler.



Şekil 2.16: Bakır (Cu) katalizörlüğünde Azid-Alkin Huisgen 1,3-dipolar Siklokatılma mekanizması.

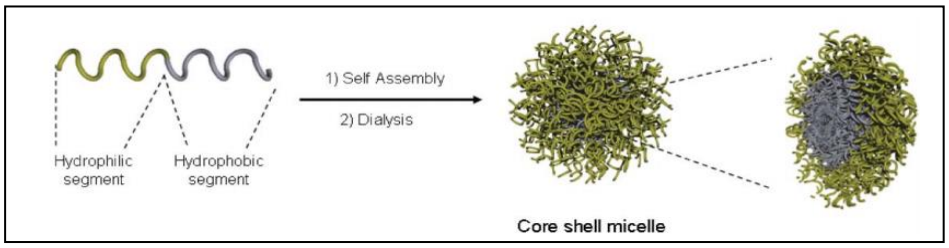
Ru, Ni, Pt, Pd ve özellikle Cu (I); klik reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılabilmektedir. Cu (I) tuzları direkt ya da Cu (I) türleri sodyum askorbat ya da metalik bakır ile Cu (II)'nin indirgenmesi ile elde edilerek kullanılabilir Cu (I) katalizörü varlığında azid ve aklin fonksiyonel grupları arasındaki 1,3 dipolar siklokatılma reaksiyonu sonucunda yalnızca 1,4- sübstitüe 1, 2, 3-triazol halkası elde edilir (Şekil 2.16) [71]. Bu da onun regiospesifik bir reaksiyon olduğunu göstermektedir ve bu reaksiyon katalizörsüz yapılan reaksiyonlara göre 107 kat daha hızlı ilerlemektedir [72]-[75]. Oluşan triazol yüksek aromatik kararlılığa ve yüksek dipol momente (yaklaşık 5D) sahiptir [76], [78].

Klik reaksiyonları sulu ortamlarda, oda sıcaklığında ve geniş aralıklardaki pH değerlerinde rahatlıkla çalışılabilir [79]. Ayrıca, bu reaksiyonlar sterik etkilerden etkilenmezler. Asit ve bazik hidroliz reaksiyonlarına, indirgenme ve oksidatif koşullara ve metabolik bozunmalara oldukça dirençlidir [80].

THF, dietil eter, DMF, DMSO, halojenür çözücüler, su/alkol ya da su/toluen çözücüler klik kimyası için uygun çözücülerdir [81].

2.6. PEtOx-b-PCL Amfifilik Blok Kopolimeri

Hidrofilik poli(2-etil-2-okazolin) ve hidrofobik poli(ε-kaprolakton) homopolimerleri toksik olmayan, biyouyumlu polimerlerdir ve bu polimerler biraraya getirilerek amfifilik blok kopolimerleri hazırlanabilir. Böylelikle bir bloğu hidrofilik diğer bloğu hidrofobik olan kopolimerler sulu ortamda ya da tampon çözeltilerde kendiliğinden düzenlenerek eşsiz ve spesifik özellikler gösterebilir ve bu eşsiz özellikleri sayesinde misel sistemleri oluşturarak (Şekil 2.17) ilaç taşıma, kemosensör/ biyosensör, hücre adhezyonu, protein-ligand tanıma, molekül ayırma ve onların in vitro ve in vivo'daki işlevleri incelenebilir [82]-[86].

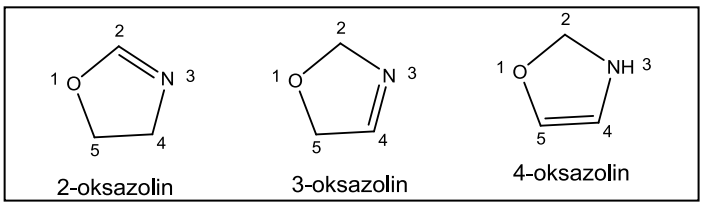


Şekil 2.17: Çözelti durumunda küresel misellerde amfifilik blok kopolimerlerin kendiliğinden düzenlenmesi.

Jeong ve çalışma arkadaşları poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-poli (ε-kaprolakton) (PEtOx-*b*-PCL) amfifilik diblok kopolymeriyle miseller hazırlayarak suda iyi çözülmeyen ve bir antikanser ilaçı olan paklitakseli yüklemişlerdir [87]. Wang ve çalışma arkadaşları ise poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-poli (ε-kaprolakton)-*b*-poli (2-etil-2-oksazolin) (PEtOx-*b*-PCL-*b*-PEtOx) amfifilik triblok kopolimerini sentezleyerek sol-jel faz geçiş davranışlarını, bevacizumab'ın in vitro'daki ilaç salınımını, hidrolitik bozulabilirliğini ve in vitro ve in vivo'daki sitotoksitelerini incelemişlerdir [88]. Christian ve arkadaşları poly(2-etil-2-oksazolin)-*b*-poli (ε-kaprolakton) amfifilik blok kopolimerlerini CuAAC reaksiyonunu kullanarak yıldız şekilli blok kopolimerini sentezlemişlerdir ve onların misel yapılarında ki hidrofobik moleküllerin yüklenme kapasitesini incelemişlerdir [89].

2.6.1. Poli (2-Etil-2-Oksazolin) Hidrofilik Homopolimer

Oksazolin monomerinin yapısı bir N, O ve çift bağ karbon içeren 5 üyeli halkadan oluşmaktadır ve çift bağın bulunduğu yere bağlı olarak üç farklı izomeri bulunabilir (Şekil 2.18) [90].

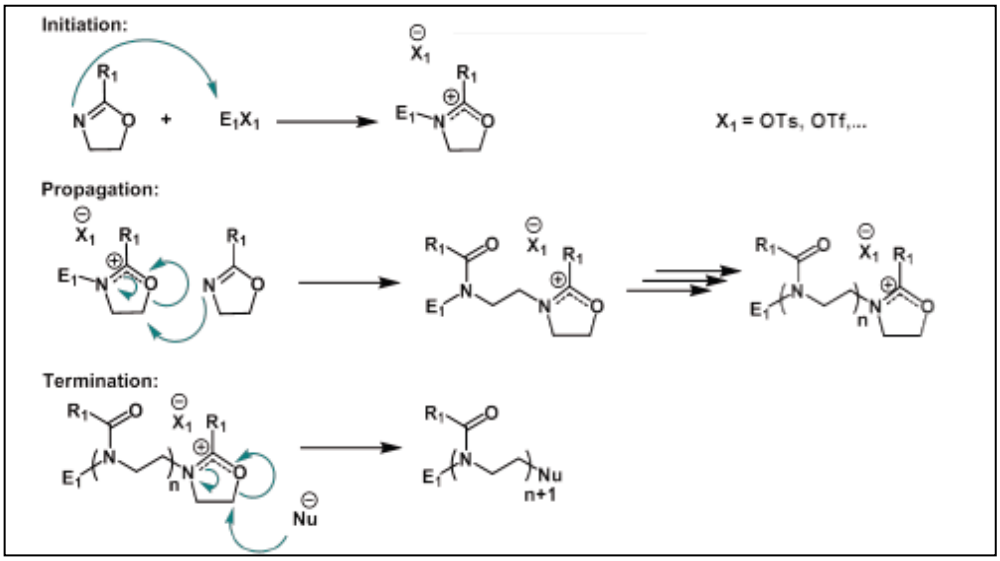


Şekil 2.18: Oksazolin izomerlerinin yapıları.

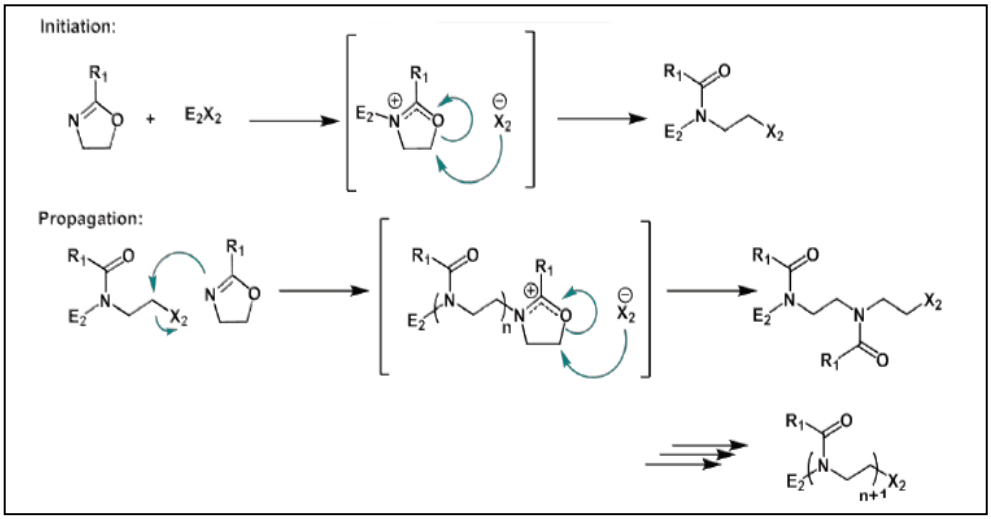
Bu oksazolin türevleri içerisinde en yaygın olanı, ikinci pozisyonda sübstitüe olmuş siklik iminoeterlerdir ve 2 numaralı karbon atomundaki protonları oldukça asidik olduklarından çeşitli organik fonksiyonel bileşiklerin sentezinde ve polimer kimyasında yaygın olarak kullanılabilmektedir.

2-oksazolin halkası açılabilir ve polimerleşebilir bir organik yapıdır. İlk defa, 1966 yılında 4 farklı bağımsız grup tarafından, yaşayan katyonik halka açılma polimerizasyonu ile polimerleştirilerek polioksazolin sentezlenmiştir. 2-oksazolinlerin zincir büyüme reaksiyonları katyonik veya kovalent olabilir (Şekil 2.20, 2.21). Polimerizasyon; benzil bromür, metil tosilat gibi elektrofiller sayesinde başlatılarak katyonik oksazolinyum türler oluşturulur. Daha sonra oksazolin

halkasındaki zayıf C-O bağına ikinci monomerin nükleofilik saldırısı ile polimer zincirinde büyümeler gerçekleşir. Bu aşama nükleofilik sonlanma ajanı, polimerizasyonu sonlandırana kadar ya da farklı ikinci monomer türü eklenene kadar devam eder [91].



Şekil 2.19: 2-oksazolin için katyonik polimerizasyon mekanizması.

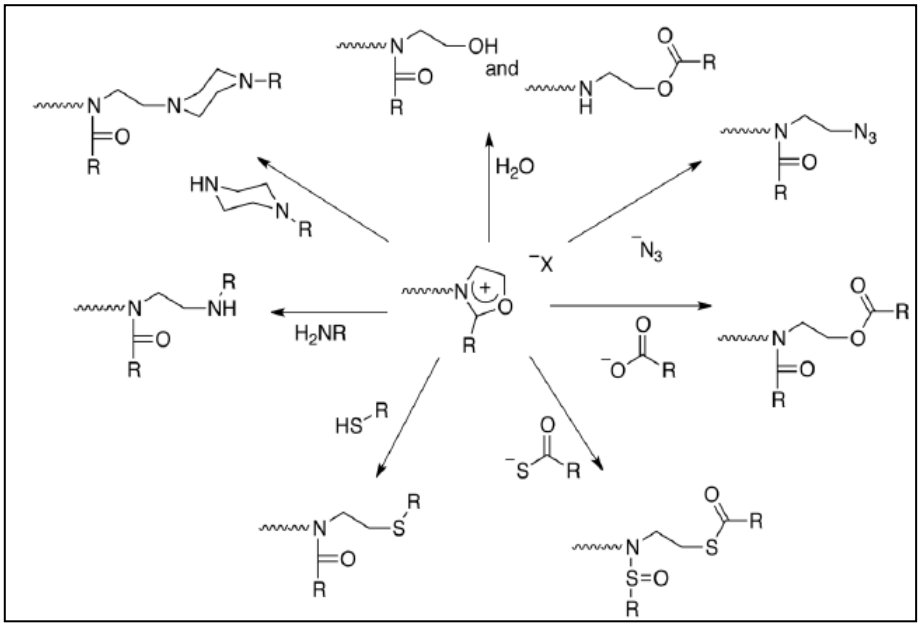


Şekil 2.20: 2-oksazolin için kovalent polimerizasyon mekanizması.

Oksazolinyum tuzlarının katyonik büyüme türleri kararlı olduklarından polioksazolinler ile blok kopolimerler ve fonksiyonel polimerler sentezlenebilir.

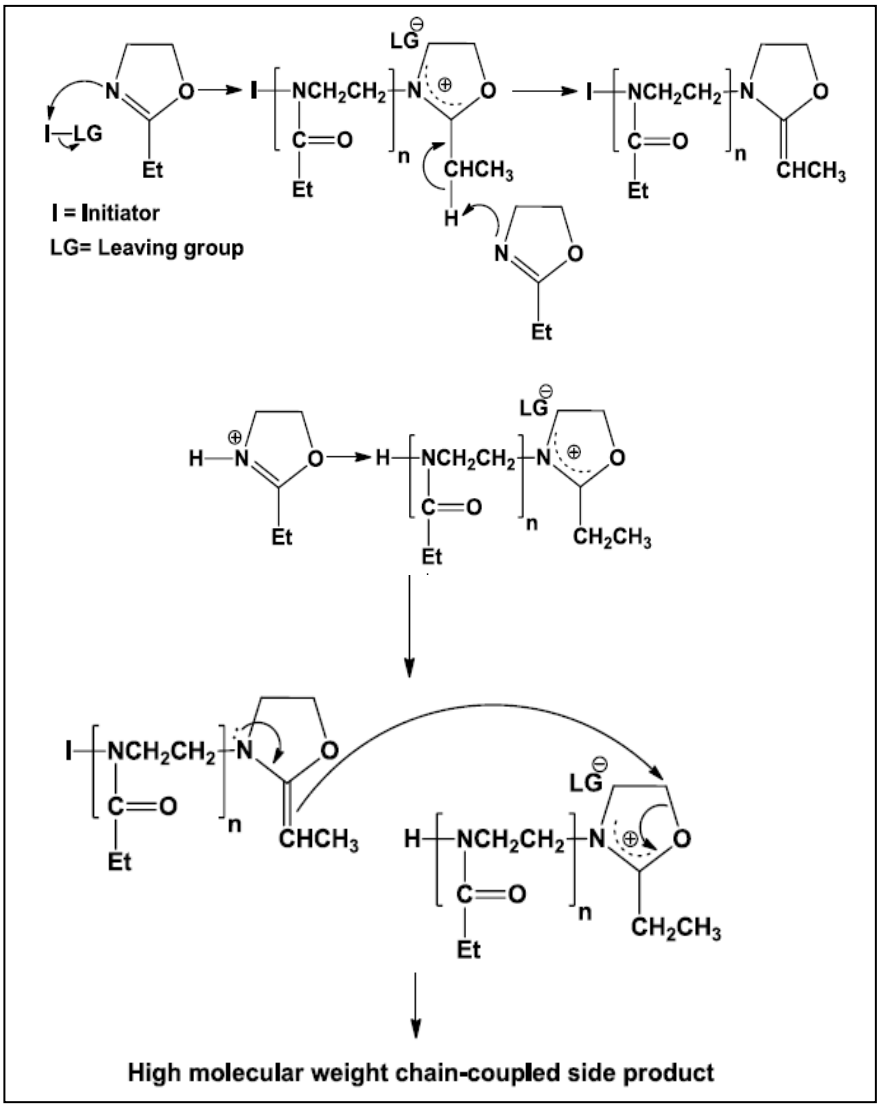
Çeşitli türlerdeki fonksiyonlu başlatıcılar ve sonlandırıcı ajanlar (azidler, tioller, metakrilik, akrilik asit tuzları, piperidin, aminler gibi) kullanılarak telekelik,

heterobifonksiyonel veya çok fonksiyonlu polioksazolinler hazırlanabilir (Şekil 2.21) [92].



Şekil 2.21: Poli (2-oksazolin)'lerin çeşitli nükleofillerle sonlandırılması ile zincir ucu fonksiyonlu polimerlerin eldesi.

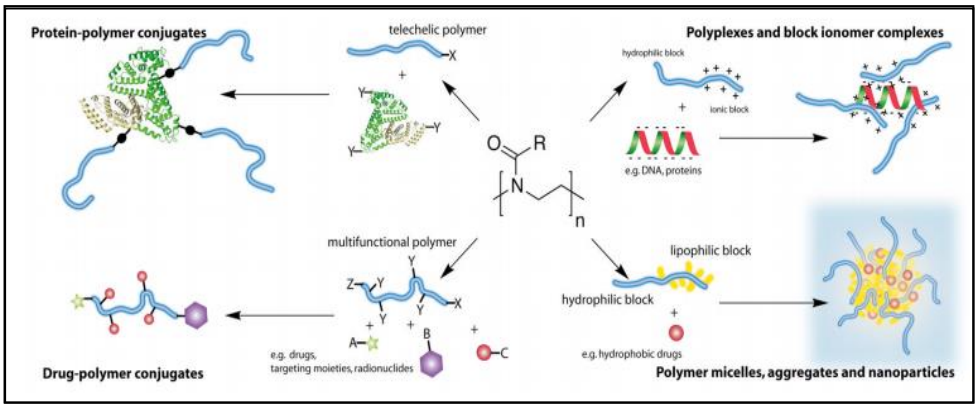
Polimerizasyon sırasında başlama aşamasının hızlı olması ve oluşan oksazolinium tuzlarının siterik ve elektronik olarak büyüyen polimer zincirinin ucuna benzer olması sebebiyle, poli (2-oksazolin)ler düşük polidispersite indeksleri (PDI= Mw/Mn = 1.02~1.20) ile hazırlanabilirler. Fakat özellikle çok yüksek sıcaklıklarda ve çok düşük $[M]_0/[I]_0$ oranlarında yapılan reaksiyonlarda bazı zincir transfer reaksiyonları gözlenebilmektedir. Hoogenboom ve arkadaşları poli (2-etil-2-oksazolin)ler için GPC' de aldıkları sonuçlarda yüksek mol kütlesi alanında bir omuz gözlemlemişlerdir ve bunun sebebinin monomer dönüşümleri sırasında zincir birleşmeleri ile takip eden zincir transfer reaksiyonlarının olduğu düşünülmüştür (Şekil 2.22) [93]- [95]. Ayrıca, sarı renk elde edilen poli (2-etil-2-oksazolin) karışımları da zincir transferleri olduğunu ve istenmeyen yan ürünlerin oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 2.22: 2-oksazolinin polimerizasyonu sırasında oluşabilecek zincir transferi mekanizması.

Polimerleşme reaksiyonu gerçekleştirilmeden önce kimyasal malzemelere örneğin; monomerlere, çözücülere, bağlayıcı ajanlara ve başlatıcılara gerekli saflaştırmalar yapılmalıdır. Böylece oluşabilecek istenmeyen sonlanmaların ve transfer reaksiyonlarının önlenmesi ve kimyasal olarak homojen yapıların sentezlenebilmesi sağlanabilir [41].

2- oksazolinlerin polimerizasyonunun yaşayan polimerizasyon karakterine sahip olmaları onların kolay ve belirli bir amaca göre hazırlanabilmelerine olanak sağlar. Örneğin; stabilizatör, bağdaştırıcı ve termoset gibi potansiyel uygulamaları olan bu poliamitlerin geçmiş son 10 yıl içerisinde biyouyum özellikleri sayesinde biyomedikal alanlarda da uygulamaları yapılmaktadır [96], [97].

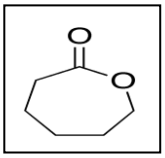


Şekil 2.23: Poli (2-oksazolin) esaslı terapötikler.

1988'de Kwei ve çalışma arkadaşları; ilk kez PEtOx'in sulu çözeltisinin ısıya duyarlı akıllı malzemeler olduklarını ve biyomedikal uygulamalarda kullanılabildiklerini göstermiştir. Ayrıca, PEtOx'ler yüksek kimyasal fonksiyonaliteleri sayesinde ilaç ve protein konjigasyonlarında kullanılabilmektedirler (Şekil 2.23) [96]. Polimer-ilaç konjigasyonu, ilacın çözünürlüğünü arttırır, vücutta dolaşım zamanını azaltır ve hedeflenen organa ulaşmasını sağlar. Böylece, farklı tür hastalıkların tedavisi için polioksazolinler polimer-ilaç konjugasyonlarında kullanılabilmektedir [98].

2.6.2. Poli (ε-kaprolakton) Hidrofobik Homopolimer

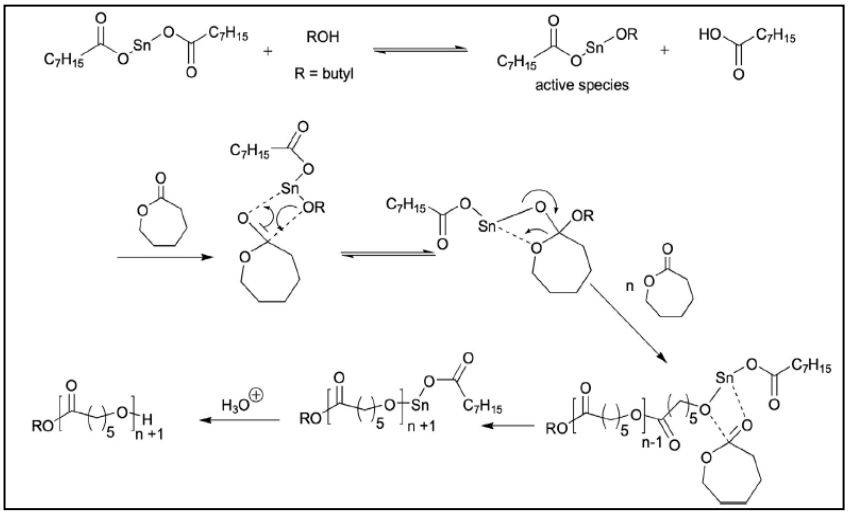
ε-kaprolakton beş apolar metilen [$(CH_2)_5$] ve kısmen polar olan bir ester [CO_2] grubundan oluşur [99].



Şekil 2.24: ε-kaprolakton.

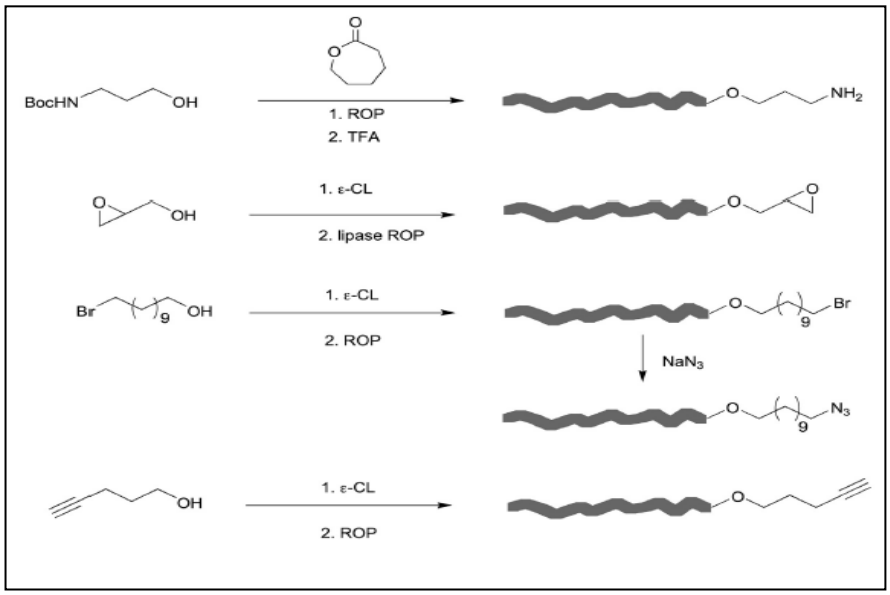
Polikaprolakton, halkalı bir ester olan ε-kaprolakton monomerinin amin ya da hidroksil grubuna sahip bir başlatıcı ile Zn, Al, Sn, Ge gibi kimyasal katalizörlerin veya enzimlerin varlığında halka açılma polimerizasyonuyla sentezlenmektedir [99], [100].

İlk defa 1930' ların başlarında Carothers Grubu tarafından sentezlenen Poli (ε-kaprolakton) kontrol edilebilir, dar polidispersiteye sahip (Şekil 2.25) ve polimer ucu fonksiyonlu olarak sentezlenebilir (Şekil 2.26) [101].



Şekil 2.25: ε-kaprolakton'un halka açılma polimerizasyon mekanizması.

PCL sentetik biyobozunur, % 69 oranında yarı-kristalin ve üstün mekanik özelliklere sahip hidrofobik poliesterdir [102]. Polimerin çözünürlüğünün yüksek olması ve diğer polimerlerle birlikte kopolimer yapılar oluşturabilmeleri sayesinde istenilen özellikteki malzemeler kolaylıkla hazırlanabilmektedir (Şekil 2.26) [104], [103].



Şekil 2.26: PCL ucuna işlevsellik kazandıran yöntemler.

PCL birçok mikroorganizma tarafından bozunabildiği için biyopolimer olarak tanımlanabilir. Polimer özellikleri farklı polimerlerle bir arada kullanılarak blok kopolimerleri sentezlenebilir ve böylece biyobozunurluk özelliği değiştirilebilir [104]. Ayrıca yüksek biyouyumluluğa sahip olması, üstün mekanik özellikleri olması ve toksik özellik göstermemesi biyolojik amaçlı olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır [105].

FDA onayı almış belli sayıdaki polimerlerden biri olan PCL, hedefe yönlendirilmiş nanoyapılar ile akıllı ilaç üretiminde ve ilaç salınım sistemlerinde kullanılabilir [106].

3. DENEYSEL BÖLÜM

3.1. Kullanılan Kimyasallar

2-Etil-2-Oksazolin (EtOx, 99%, Aldrich), Asetonitril (CH_3CN, HPLC For Uv, J. T. Baker), ε-Kaprolakton (ε-CL, 99%, Acros) ve Toluen (99.5 %, Aldrich), Benzil Alkol (BnOH, Riedel-de Kaen), Metil Tosilat (MeTOs, 98%, Metil p-toluensulfonat, Sigma), Kloroform (99-99.4%, Sigma-Aldrich) ve Diklorometan (DCM, 99%, Aldrich) kullanılmadan önce Kalsiyum Hidrür (CaH_2, reagent grade, Aldrich) üzerinden distilasyon yöntemiyle saflaştırıldı ve Trietilamin (TEA, Fluka), Akriloil Klorür (Alfa Aesar) ve Propargil Alkol (PrOH, 99%, Aldrich) vakum altında distile edilerek saflaştırıldı ve içerisine moleküler sieve (UOP Type 3A, Fluka) koyularak argon altında depolandı. Kalay (II) Oktat ($Sn(Oct)_2$, 92.5-100%, Aldrich), NH_3 ((2N), Metanol içinde, Alfa Aesar), Dietil Eter (99.5%, Sigma-Aldrich), Metanol (MeOH, 99.8%, Aldrich), Sodium Hidroksit(NaOH, 98-100% Merck), Sodyum Sülfat (Na_2SO_4, 99%, Sigma-Aldrich), Hegzan (Fluka), Sodyum Azid (NaN_3, 99.5%, Sigma-Aldrich), Ascorbik Asit (Merck) ve Bakır Sülfat ($CuSO_4$,99%, Merck) alındığı gibi kullanıldı. Reaksiyon sonucunda elde edilen polimerlerin saflaştırılması için Diyaliz membran(SpectraPor 3 Diyalisis Membrane Standard RC Trial Kit MWCO: 3.5 kD) kullanıldı.

3.2. Kullanılan Cihazlar

Nükleer Manyetik Rezonans (NMR), ^1H NMR spektrum ölçümleri 599,90 MHz'de çalışan bir Varian 600 spektrometresi üzerinde gerçekleştirilmiştir ve çözücü olarak $CDCl_3$ kullanılmıştır. Spektral genişlik, 16 ppm; toplama süresi, 3.4 s; gevşeme gecikmesi, 1 s; 90° darbe genişliği, 7.2 μs; Zaman alanı, 64K veri noktaları; 32 tarama; sıcaklık, 298.15°K. Kimyasal kayma değerleri TMS rezonans frekansına göre aşağı alandan ppm (δ) cinsinden verilmiştir.

Fourier Transform Infrared Spektrometresi (FT-IR), Perkin Elmer Sistem Spectrum BX marka ve 4000-500 cm^{-1} aralıklarında tarama kaydedilmiştir.

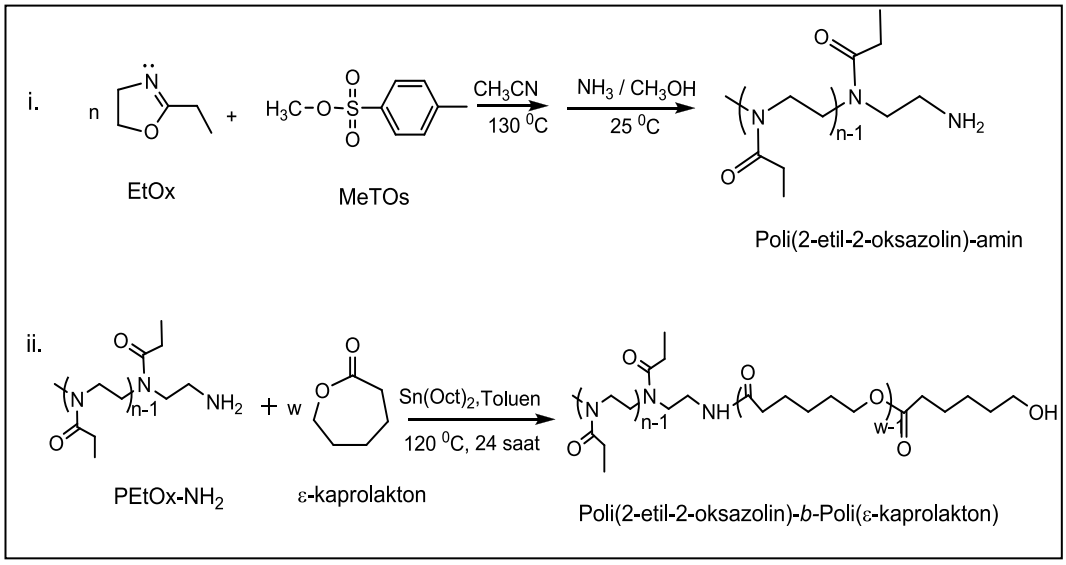
Jel Geçirgenlik Kromatografisi (GPC) ile ölçümler iki farklı sistem içinde gerçekleştirilmiştir. Birinci sistemde; Poli (ε-kaprolakton) ve blokkopolimerlerin M_n ve M_w değerleri belirlenmiştir ve Agilent (Model 1100) cihazı kullanılmıştır. İç sıcaklığı 30 °C olan akış oranı 0.3 ml/dk ve eluen olarak Tetrahidrofuran (THF) kullanılmıştır. Molekül ağırlıkları ve polidispersite değerleri PL Caliber Software kullanılarak lineer polistiren standart kalibrasyonu ile belirlenmiştir. Numuneler Polimer/THF=5mg/1ml olacak şekilde hazırlanıp ölçümler alınmıştır. İkinci sistemde; Poli (2-etil-2-oksazolin) polimerlerinin M_n ve M_w değerleri belirlenmiştir ve Tosoh TSKGel G3000PWxl (300 mm x 7.8 mm) 25 °C 'deki kolon ile Viscotek TDA302 GPC sistemi kullanılmıştır. Eluen olarak %0.05 NaN_3 ile hazırlanmış fosfat tampon tuzu (PBS) (pH=7) suyu ve akış oranı 0.8 ml/dk olacak şekilde kullanılmıştır. Polietilenoksit (PEO, 10 kg/mole, M_w/M_n = 1.05) kalibrasyon standardı olarak kullanılmıştır. Bütün örnekler, 0,2 μm rejenere selüloz şırınga filtresi ile filtre edilmiştir.

Vakum Etüvü, Binder marka model cihazı kullanılmıştır.

Evaporatör olarak Heidolph marka Heizbad Hei-Vap model Rotary evaporatör kullanılmıştır.

3.3. Poli (2-etil-2-oksazolin)-*blok*-Poli (ε-kaprolakton) Amfifilik Blok Kopolimer Sentezleri

3.3.1. PEtOx-PCL Amfifilik Blok Kopolimerinin PEtOx'nin Makrobaşlatıcı Olarak Kullanılması ile Hazırlanması



Şekil 3.1: Amfifilik PEtOx-PCL blok kopolmer sentezi. i) PEtOx-NH_2 hidrofilik makrobaşlatıcınınn sentezi, ii) PEtOx-*b*-PCL amfifilik blok kopolimerin sentezi.

3.3.1.1. Poli(2-etil-2-oksazolin)-NH_2 (PEtOx-NH_2) Hidrofilik Makrobaşlatıcısının Sentezi

Deneyler argon atmosferinde ve kuru ortamda gerçekleştirildi. Kullanılan kimyasallara gerekli kurutma işlemleri yapıldı. Yaşayan katyonik halka açılma polimerizasyon yöntemiyle amin uçlu poli (2-etil-2-oksazolin) polimeri, sıcaklık, süre, monomer/başlatıcı oranı ve kullanılan başlatıcının çeşidi belirlenerek 130°C' de sentezlendi. Schlenk tüpü ısı tabancasıyla ısıtılıp tıpası kapatıldıktan sonra argon-vakum sistemi kullanılarak tekrar ısıtıldıktan sonra argon ortamında bırakılan tüp soğumaya bırakıldı. Ardından tüpün içerisine 200 μL (1.3 mmol) kuru metil tosilat başlatıcısı 30 mL kuru asetonitrilde çözüldü ve 10 mL (9.8 g, 99 mmol) kuru 2-etil-2-oksazolin monomeri karışıma eklendi. Son olarak 3 kez vakum- argon yapılarak hazırlanan karışım 130°C sıcaklıkta 32 saat boyunca etkileştirildi. Elde edilen yaşayan polimer aşırı miktarda metanolik amin çözeltisi (2N, 3.2 mL) ile 24 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra amin fonksiyonlu PEtOx elde edidi.

Polimerleşmenin sonlanmasından sonra karışım silika jel kolonundan geçirildi. Çözücüler (asetonitril ve dikhlorometan) düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Daha sonra, polimer soğuk eterde çöktürülerek reaksiyona girmeyen başlatıcı ve düşük molekül ağırlıklı PEtOx oligomerler uzaklaştırıldı. Dietil Eter dekante edilerek ayrıldıktan sonra elde edilen polimer vakum altında 40 °C'de 1 gün boyunca kurutuldu ve % 91 verimle 8.9 g poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2 elde edildi.

FT-IR; 2976-2939 cm^{-1} (CH_2, CH_3 gerilme), 1626 cm^{-1} (NC=O amit gerilme), 1469, 1420, 1374, 1320 cm^{-1} (CH bükülme), 1238, 1195, 1061 cm^{-1} (C-C gerilme).

^{1}H NMR, (600 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm), 3.38 ($4H_d$, N-CH_2-CH_2-N), 2.96 ($3H_a$, CH_3-$NCOCH_2CH_3$), 2.33-2.24 ($2H_b$, $NCOCH_2CH_3$), 1.03 ($3H_c$, $NCOCH_2CH_3$).

$M_{n\ (GPC)}$ = 11000, PDI = 1.03.

3.3.1.2. PEtOx-b-PCL Amfifilik Blok Kopolimerinin Sentezi

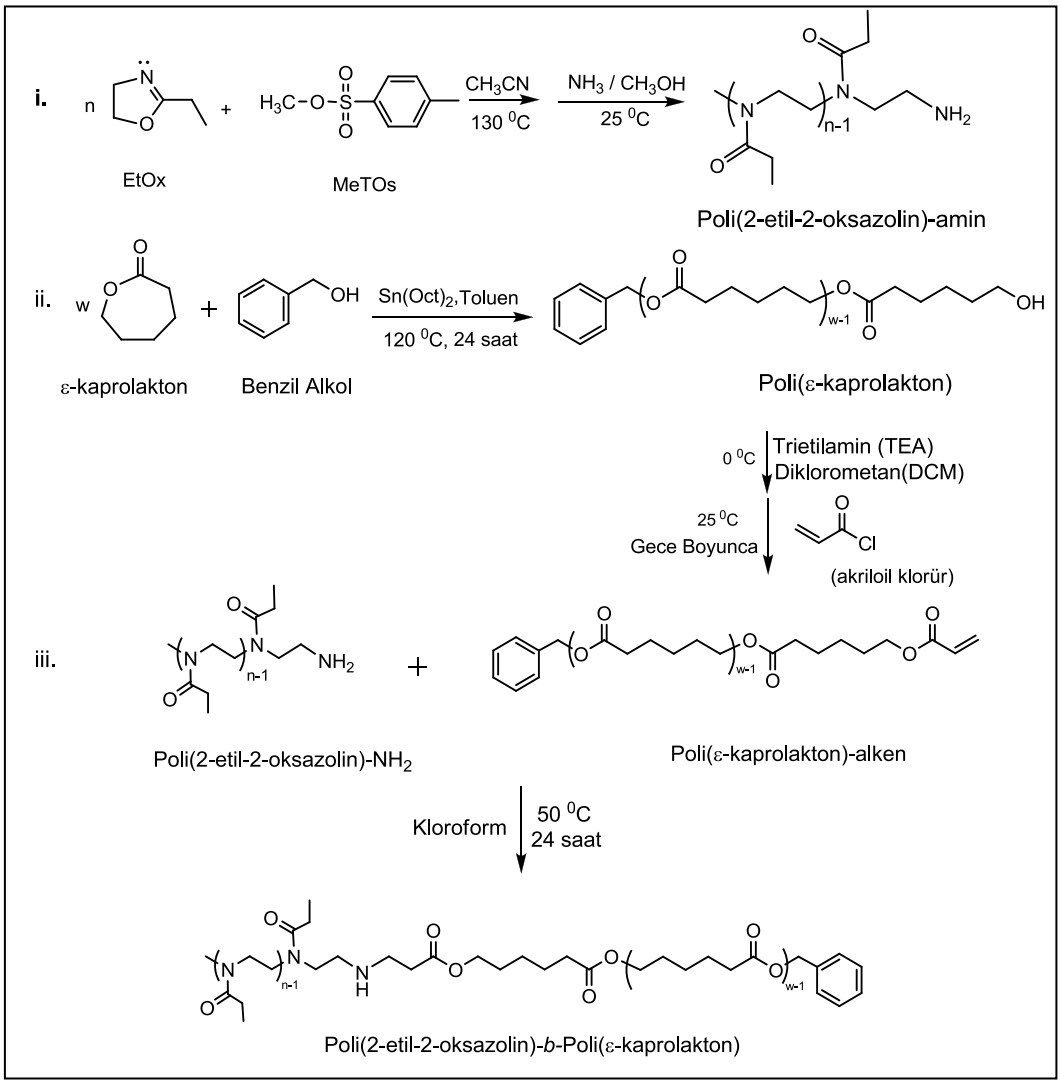
Bu blok sentezinde, daha önce sentezlenen amin uç fonksiyonlu Poli (2-etil-2-oksazolin) polimeri makro başlatıcı olarak kullanıldı. Daha önce ısı tabancasıyla ısıtılan Schlenk tüpüne 2 g (0.18 mmol) $PEtOx_{11000}$-NH_2 6 mL kuru toluen içerisinde çözüldü. Ardından 971 μL (8.8 mmol) kuru ε-kaprolakton monomeri ve 25 μL (0.08mmol) kalay (II) oktat katalizörü eklenerek, reaksiyon 145°C sıcaklıkta 24 saat boyunca devam ettirildi. Daha sonra toluen uçurularak konsantre hale getirilen karışım soğuk dietil eterde çöktürülerek saflaştırıldı. Elde edilen blok kopolimer 40°C'de 1 gün boyunca vakum altında kurutuldu ve % 84 verimle 2.5 g poli (2-etil-2-oksazolin)-*blok*-poli (ε-kaprolakton) elde edildi.

FT-IR; 3524 cm^{-1} (NH gerilmesi), 3200–3700 cm^{-1} (OH gerilmesi), 2976-2939 cm^{-1} (CH_2, CH_3 gerilme), 1724 cm^{-1} (C=O ester gerilmesi), 1626 cm^{-1} (NC=O amit gerilmesi), 1469, 1420, 1374, 1320 cm^{-1} (CH bükülme), 1188 cm^{-1} (C-C gerilme).

^{1}H NMR; (600 MHz, $CDCl_3$, ppm), 3.99($2H_i$, $OCOCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OCO$), 3.39 ($4H_b$, N-$CH_2$-$CH_2$-N), 2.96 ($3H_a$, CH_3-$NCOCH_2CH_3$), 2.49 ($2H_j$, CH_2OH), 2.33-2.23 ($2H_{c,e}$, $NCOCH_2CH_3$ ve $CH_2OC{=}OCH_2$), 1.57 ($4H_{f,h}$, $OCOCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OCO$), 1.31 ($2H_g$, $OCOCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OCO$), 1.12 ($3H_d$, $NCOCH_2CH_3$).

$M_{n\ (GPC)}$ = 11300, PDI = 1.5.

3.3.2. PEtOx-PCL Amfifilik Blok Kopolimerinin Michael Katılma Reaksiyonu ile Hazırlanması



Şekil 3.2: Michael Katılma Reaksiyonu ile Amfifilik PEtOx-PCL blok kopolimer sentez mekanizması. i) PEtOx-NH_2 sentezi, ii) PCL-alken sentezi, iii) PEtOx-*b*-PCL amfifilik blok kopolimerin sentezi.

3.3.2.1. Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2 (PEtOx-NH_2) Hidrofilik Homopolimerinin Sentezi

Deneyler argon atmosferinde ve kuru ortamda gerçekleştirildi. Kullanılan kimyasallara gerekli kurutma işlemleri yapıldı. Yaşayan katyonik halka açılma polimerizasyon yöntemiyle amin uçlu poli (2-etil-2-oksazolin) polimeri, sıcaklık, süre, monomer/başlatıcı oranı ve kullanılan başlatıcının çeşidi belirlenerek 130 °C'de sentezlendi. İçerisinde manyetik karıştırıcısı olan Schlenk tüpü ısı tabancasıyla

ısıtılıp tıpası kapatıldıktan sonra argon-vakum sistemi kullanılarak tekrar ısıtıldıktan sonra argon ortamında bırakılan tüp soğumaya bırakıldı. Ardından tüpün içerisine 211 μL (1.4 mmol) kuru metil tosilat başlatıcısı 30 mL kuru asetonitrilde çözüldü ve 10 mL (9.8 g, 99 mmol) kuru 2-etil-2-oksazolin monomeri karışıma eklendi ve 110 °C sıcaklıkta 48 saat boyunca devam ettirildi. Elde edilen yaşayan polimer aşırı miktarda metanolik amin çözeltisi (2N, 3.4 mL) ile 24 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra amin fonksiyonlu PEtOx elde edidi. Polimerleşme reaksiyonun sonlanmasından sonra karışım silika jel kolondan geçirildi. Çözücüler (Asetonitril ve dikhlorometan) düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Daha sonra, polimer soğuk eterde çöktürülerek reaksiyona girmeyen başlatıcı ve düşük molekül ağırlıklı PEtOx oligomerler uzaklaştırıldı. Dietil eter dekante edilerek uzaklaştırıldı. Elde edilen polimer 40 °C' deki etüvde 1 gün boyunca vakum altında kurutuldu ve % 90 verimle 8.8 g Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2 elde edildi.

FT-IR; 2976-2939 cm^{-1} (CH_2, CH_3 gerilme), 1626 cm^{-1} (NC=O amit gerilme), 1469, 1420, 1374, 1320 cm^{-1} (CH bükülme), 1238, 1195, 1061 cm^{-1} (C-C gerilme).

^{1}H NMR; (600 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm), 3.45 ($4H_d$, N-CH_2-CH_2-N), 3.02 ($3H_a$, CH_3-$NCOCH_2CH_3$), 2.40-2.31 ($2H_b$, $NCOCH_2CH_3$), 1.12 ($3H_c$, $NCOCH_2CH_3$),

$M_{n\ (GPC)}$ = 8400, PDI = 1.1.

3.3.2.2. Poli (ε-kaprolakton)-alken (PCL-alken) Hidrofobik Homopolimerinin Sentezi

Schlenk tüpü ısı tabancasıyla iyice ısıtılarak tıpası takıldıktan sonra vakum-argon ortamı sağlandı ve bu ortamda da iyice ısıtıldı. Tüp soğuduktan sonra içerisine 82 μL (0.79 mmol) kuru benzil alkol başlatıcısı, 30 mL kuru toluende çözüldü. Ardından 10 mL (90 mmol) kuru ε-kaprolakton monomeri ve 30 μL (0.09 mmol) kalay (II) oktat katalizörü konularak, elde edilen karışım 120 °C'de karıştırıldı. 24 saat sonra toluen uçurularak konsantre hale getirilen reaksiyon soğuk metanolde çöktürülerek saflaştırıldı. Elde edilen Poli (ε-kaprolakton) polimeri 40 °C'de 1 gün boyunca vakum altında kurutuldu ve % 92 verimle 9.5 g PCL-OH elde edildi. Mn değeri 16200 olarak tespit edilen 9.0 g (0.6 mmol) PCL-OH, 40 mL DCM içerisinde 0 °C'de buz banyosunda 15 dakika boyunca manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Daha sonra 418 μL (3 mmol) trietilamin ve 240 μL (3 mmol) akriloil klorür karışıma eklendi ve reaksiyon 3 kez vakum- argon yapılarak gece boyunca oda sıcaklığında

karıştırıldı. Reaksiyon karışımına % 5 lik NaOH çözeltisi ile 3 kez ekstraksiyon yapıldı ve organik kısım $NaSO_4$ ile kurutularak wax süzgeç kâğıdı ile süzülerek saflaştırıldı. Soğuk hegzanda çöktürülerek toz şeklinde PCL-alken elde edildi. Daha sonra dekante edilerek hegzan uzaklaştırıldı. 40 °C' deki etüvde 1 gün boyunca vakum altında kurutuldu ve % 90 verimle 8.1 g PCL-alken elde edildi.

FT-IR; 2976-2939 cm^{-1} (OCH_2, CH_2 gerilmesi), 1724 cm^{-1} (OC=O ester gerilmesi), 1600 cm^{-1} (C=C gerilmesi), 1469 cm^{-1} (CH bükülmesi), 1188 cm^{-1} (C-C gerilmesi).

^{1}H NMR, (600 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm), 7.29 ($5H_h$, $CH_2C_6H_5$), 6.34-6.31 ($1H_j$, $OCOCH=CH_jH_k$), 6.07-6.02 ($1H_i$, $OCOCH_i=CH_jH_k$), 5.76-5.74 ($1H_k$, $OCOCH_i=CH_jH_k$), 5.04 ($2H_g$, $CH_2C_6H_5$), 3.99 ($2H_b$, $OCOCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OCO$), 3.58 ($2H_a$, CH_2OH), 2.28 ($2H_f$, Bz-CH_2OCOCH_2), 1.56 ($4H_{e,c}$, $OCOCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OCO$), 1.36 ($2H_d$, $OCOCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OCO$).

M_n = 16200, PDI = 1.3.

3.3.2.3. Michael Katılması ile PEtOx-b-PCL Amfifilik Blok Kopolimerinin Sentezi

PEtOx-b-PCL amfifilik blok kopolimeri Michael Katılma reaksiyonu kullanılarak sentezlendi.

Bir tüp içerisinde, 5 mL kloroformda çözülen 1.2 g (0.143 mmol) PEtOx-NH_2' nin üzerine 10 mL kloroformda çözülen 2.3 g (0.143 mmol) PCL-alken damla damla eklenerek, reaksiyon 55 °C' lik sıcaklıkta 24 saat boyunca yapıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra soğuk dietil eterde çöktürülerek saflaştırıldı. 40 °C ve vakum altında etüvde kurutuldu. % 72 verimle 2.5 g PEtOx-b- PCL amfifilik blok kopolimeri sentezlendi.

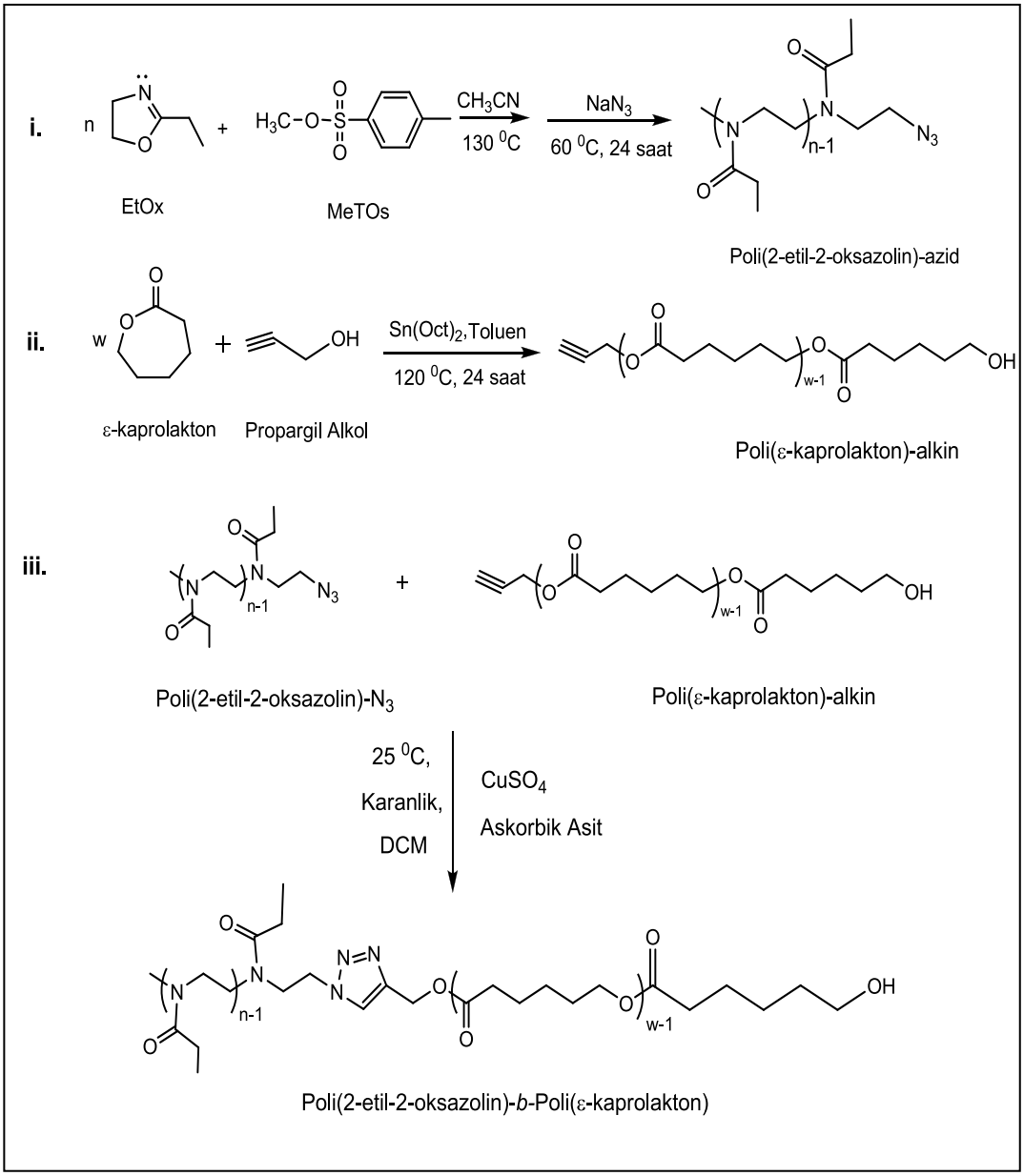
FT-IR; 3524 cm^{-1} (NH gerilmesi), 2976-2939 cm^{-1} (CH_2, CH_3 gerilmesi), 1724 cm^{-1} (OC=O ester gerilmesi), 1626 cm^{-1} (NC=O amit gerilmesi), 1469, 1420, 1374, 1320 cm^{-1} (CH bükülme), 1188 cm^{-1} (C-C gerilmesi).

^{1}H NMR, (600 MHz, $CDCl_3$, ppm), 7.29 ($5H_a$, $CH_2C_6H_5$), 5.04 ($2H_b$, $CH_2C_6H_5$), 4.06 ($2H_g$, $OCOCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OCO$), 3.57 (4 H_k, N-CH_2-CH_2 N), 2.34-2.22 ($4H_{c,m}$, $NCOCH_2CH_3$ ve $CH_2OC=OCH_2$), 1.58 ($4H_{d,f}$,

$OCOCH_2\mathit{CH_2}CH_2\mathit{CH_2}CH_2OCO$), 1.29 ($2H_e$, $OCOCH_2CH_2\mathit{CH_2}CH_2CH_2OCO$), 1.05 ($3H_o$, $NCOCH_2\mathit{CH_3}$).

$M_{n1.pik}$ = 14000, PDI = 1.1, $M_{n2.pik}$ = 10000, PDI = 1.3 ve $M_{n(tüm\ pik)}$= 22630 PDI= 2.1.

3.3.3. PEtOx-b-PCL Amfifilik Blok Kopolimerinin Klik Kimyası Kullanılarak Hazırlanması



Şekil 3.3: Klik kimyası ile Amfifilik Blok Kopolimer Sentez Mekanizması. i) PEtOx-N_3 Sentezi, ii) PCL-alkin Sentezi, iii) PEtOx-*b*-PCL amfifilik Blok Kopolimer sentezi.

3.3.3.1 Poli(2-etil-2-oksazolin)-azid (PEtOx-N_3) Hidrofilik Homopolimerinin Sentezi

Schlenk tüpü ısı tabancasıyla ısıtılıp tıpası kapatıldıktan sonra argon ve vakum ortamında da iyice ısıtıldıktan sonra en son argon ortamında bırakıldı. Tüp soğuduktan sonra 530 μL (3.5 mmol) metil tosilat başlatıcısı 30 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Ardından 10 mL (99 mmol) 2-etil-2-oksazolin monomeri tüpün içine koyuldu ve son olarak 3 kez vakum- argon yapılarak hazırlanan karışım 130 °C sıcaklıkta 15 saat boyunca kontrollü katyonik polimerizasyon yapıldı. Daha sonra reaksiyon aşırı miktarda NaN_3 (912 mg, 14 mmol) ile muamele edilerek 24 saat boyunca 60°C sıcaklıkta sonlandırma yapıldı. Sonlanma tamamlandıktan sonra reaksiyon silikadan geçirildi ve çözücü fazlası evaporatörde uçurularak reaksiyon karışımı konsantre hale getirildi. Soğuk dietil eterde çöktürülerek saflaştırıldı ve 40°C sıcaklıktaki etüvde 1 gün boyunca vakum altında kurutuldu. %93 verimle 9.1 g PEtOx-N_3 elde edildi.

FT-IR; 2976-2939 cm^{-1} (CH_2,CH_3 gerilme), 2103 cm^{-1} (N_3), 1626 cm^{-1} (NC=O amit gerilmesi), 1470, 1420, 1374, 1320 cm^{-1} (CH bükülmesi), 1238 cm^{-1} (C-N gerilmesi), 1195, 1061 cm^{-1} (C-C gerilmesi).

^{1}H NMR, (600 MHz, $CDCl_3$, δ ppm), 3.45 ($4H_c$, N-CH_2-CH_2-N), 3.03 ($3H_d$, CH_3-$NCOCH_2CH_3$), 2.41-2.31 ($2H_b$, $NCOCH_2CH_3$), 1.12 ($3H_a$, $NCOCH_2CH_3$).

M_n = 2700, PDI = 1.09.

3.3.3.2. Poli(ε-kaprolakton)-alkin (PCL-alkin) Hidrofobik Homopolimerinin Sentezi

Schlenk tüpü ısı tabancasıyla iyice ısıtılarak tıpa ile kapatıldıktan sonra vakum-argon ortamı sağlandı. Tüp soğuduktan sonra 110 μL (1.9 mmol) propargil alkol başlatıcısı 10 mL toluen içerisinde çözüldü. Ardından 10 ml (90 mmol) ε-kaprolakton monomeri ve 31 mg (0.08 mmol) kalay (II) oktat katalizörü koyularak reaksiyon 120 °C sıcaklıkta 5 saat boyunca sürdürüldü. Reaksiyon sonunda evaporatörde toluen uçurularak elde edilen karışım konsantre hale getirildi. Soğuk metanolde çöktürülerek polimer saflaştırıldı. 40°C etüvde 1 gün boyunca vakum altında bekletilerek kurutuldu ve % 90 verimle 8.7 g PCL-alkin elde edildi.

FT-IR; 3200–3700 cm^{-1} (OH gerilmesi), 2976-2939 cm^{-1} (OCH_2,CH_2 gerilme), 1724 cm^{-1} (C=O ester gerilmesi), 2021 cm^{-1} (CHCH, alkin gerilmesi), 1469, cm^{-1} (CH bükülme), 1188 cm^{-1} (C-C gerilme).

^{1}H-NMR, (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 4.68 ($2H_g$, CHC*CH_2*OCO), 4.06 ($2H_b$, $OCOCH_2CH_2CH_2CH_2$*CH_2*OCO), 3.64 ($2H_a$, *CH_2*OH), 2.47 ($1H_h$, *CH*CCH_2OCOCH_2), 2.33 ($2H_f$, $CHCCH_2OCO$*CH_2*), 1.66 ($4H_{e,c}$, $OCOCH_2$*CH_2*CH_2*CH_2*CH_2OCO), 1.37 ($2H_d$, $OCOCH_2CH_2$*CH_2*CH_2CH_2OCO).

M_n = 10300, PDI = 1.4.

3.3.3.3. Klik Reaksiyonu ile PEtOx-b-PCL Amfifilik Blok Kopolimerinin Sentezi

Bir tüpün içine 535 mg (0.123 mmol, 1.1 eq) azid uç fonksiyonlu PEtOx, 1.2 g (0.13 mmol, 1 eq) alkin uçlu PCL, 99 mg (0.58 mmol, 5 eq) askorbik asit ve 18 mg (0.11 mmol, 1 eq) $CuSO_4$ koyularak 10 mL diklorometan içinde çözüldü. Tüpün tıpası takıldı ve 3 kez vakum-argon yapılarak karışım oda sıcaklığında 1 gün boyunca karıştırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım kolon kromotografisi (silika jel) ile saflaştırıldı ve soğuk dietil eterde çöktürüldü. 40 °C etüvde 1 gün boyunca vakum altında kurutuldu ve % 86 verimle 1.5 g Poli (2-etil-2-oksazolin)-klik-poli (ε-kaprolakton) elde edildi.

FT-IR; 3524 cm^{-1} (NH gerilmesi), 3200–3700 cm^{-1} (OH gerilmesi), 2976-2939 cm^{-1} (CH_2,CH_3 gerilme), 1724 cm^{-1} (C=O ester gerilmesi), 1626 cm^{-1} (NC=O amit gerilmesi), 1469, 1420, 1374, 1320 cm^{-1} (CH bükülme), 1188 cm^{-1} (C-C gerilme).

^{1}H NMR, (600 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm), 8.08 ($1H_h$, *H*-triazol), 5.18 ($2H_g$, triazol-*CH_2*OCO), 4.59 ($2H_j$, CH_2-NTriazol), 4.04 ($2H_b$, $OCOCH_2CH_2CH_2CH_2$*CH_2*OCO), 3.74 ($2H_k$, (*CH_2*CH_2Triazol), 3.63 ($2H_a$, *CH_2*OH), 3.44 ($4H_l$, N-*CH_2*-*CH_2*-N), 3.01 ($3H_p$, *CH_3*-$NCOCH_2CH_3$), 2.39-2.28 ($4H_{m,f}$, NCO*CH_2*CH_3 ve CH_2OCO*CH_2*), 1.63-1.54 ($4H_{e,c}$, $OCOCH_2$*CH_2*CH_2*CH_2*CH_2OCO), 1.37 ($2H_d$, $OCOCH_2CH_2$*CH_2*CH_2CH_2OCO), 1.10 ($3H_o$, $NCOCH_2$*CH_3*).

M_n = 13800, PDI = 1.3.

3.4. Sonuçlar ve Yorumlar

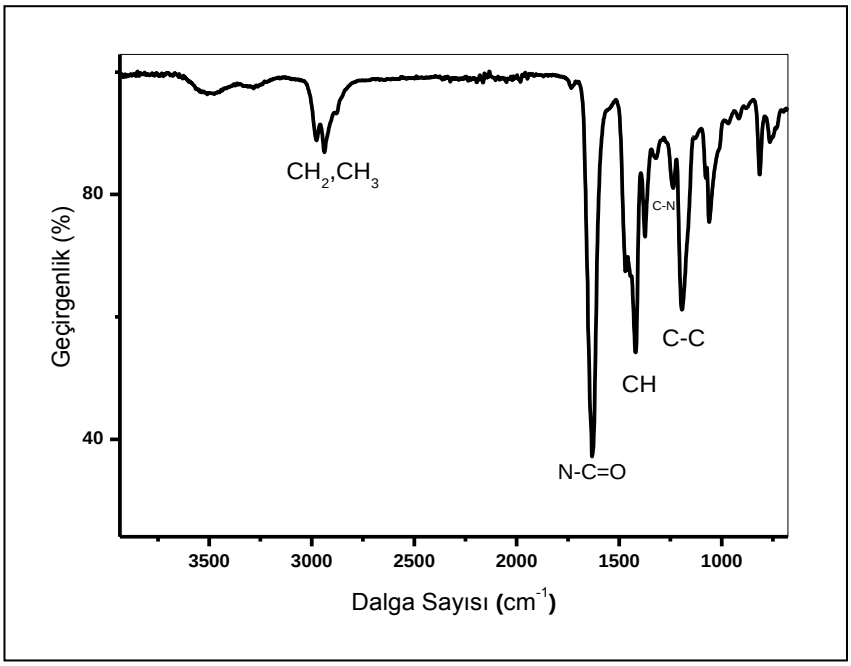
3.4.1. PEtOx-PCL Amfifilik Blok Kopolimerinin PEtOx'nin Makrobaşlatıcı Olarak Kullanılması ile Elde Edilen Sonuçlar (P1)

2-oksazolinin polimerizasyonu uygun şartlar altında yaşayan mekanizmayla katyonik halka açılma mekanizması ile ilerler. Oksazolinin katyonik halka açılma polimerizasyonu başlatıcı molekülünün yapısına bağlı olarak iyonik veya kovalent reaksiyon mekanizması üzerinden ilerleyebilir.

Bu çalışmada PEtOx-NH_2 polimeri üzerinden PEtOx-b-PCL amfifilik blok kopolimer sentezi hedeflenmiştir. Sentezlenen PEtOx-NH_2 polimeri fonksiyonel grup içerdiğinden çeşitli kopolimerlerin sentezinde birçok organik maddenin sentezi için başlangıç maddesi (makrobaşlatıcı) olarak da kullanılabilmektedir.

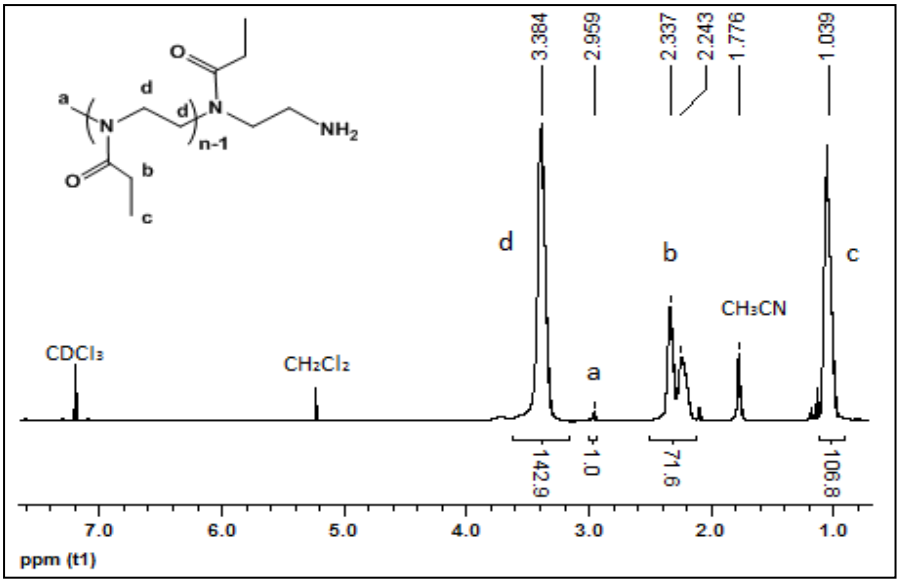
Bu çalışmada, EtOx monomeri metil p-toluensülfon ile başlatılarak yaşayan katyonik halka açılma polimerizasyonu ile PEtOx oksazolinyum tuzu hazırlandı ve metanolik amin ile sonlandırılarak PEtOx-NH_2 prepolimeri sentezlendi. Ardından sentezlenen PEtOx-NH_2, kalay (II) oktat katalizörü varlığında ε-kaprolakton monomerinin halka açılma polimerizasyonu için makrobaşlatıcı olarak kullanıldı. Böylece, amfifilik PEtOx-b-PCL blok kopolimeri sentezlendi. PEtOx-NH_2 homopolimeri ve PEtOx-b-PCL kopolimeri karakterizasyonlarında FTIR ve ^{1}H NMR kullanıldı ve polimerlerin molekül ağırlıklarının belirlenmesinde GPC kullanıldı.

Bu yapıya ait FTIR spektrumu Şekil 3.4'de verilmektedir. Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2'de beklenen karakteristik bantlardan amit (NC=O) grubuna ait gerilme titreşimi 1626 cm^{-1}'de kuvvetli bir absorpsiyon bandı vermektedir. Ayrıca CH_2 ve CH_3 gerilmesi 2976-2939 cm^{-1}, CH bükülme titreşimleri 1469, 1420, 1374, 1320 cm^{-1} ve C-C gerilmesi 1238, 1195, 1061 cm^{-1} aralığında yer almaktadır. Fakat amin ile yapılan zincir ucu fonksiyonlandırma işleminde 1^0 amin (-NH_2) grubu infrared spektrumda net olarak gözlenememektedir. Bunun sebebi olarak polimer zincirinin uzun olması ve bu fonksiyonel grubun sadece polimerin ucunda olması sebebi ile tekrarlayan birimindeki amit gruplarının polimer zincirinin ucundaki amin grubunun absorsiyon pik şiddetini azalttığı düşünülmektedir.



Şekil 3.4: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2 için FT-IR spektrumu.

PEtOx'un sentezlendiği ^{1}H-NMR spektrumu ile de doğrulandı (Şekil 3.5). Polimerin ana zincirinde bulunan ve tekrarlayan birimde bulunan metilen protonları (N-CH_2-CH_2-N) 3.38 ppm'de ve polimerin ana zincirine asılı olarak bulunan grupların protonları (NCO$CH_2$$CH_3$) ve (NCO$CH_2$$CH_3$) sırasıyla, 2.33-2.24 ve 1.03 ppm' de pik vermektedir. Ayrıca başlatıcıdan gelen metil protonların piki 2.95 ppm'de gözlenmektedir.



Şekil 3.5: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2 için $CDCl_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumu.

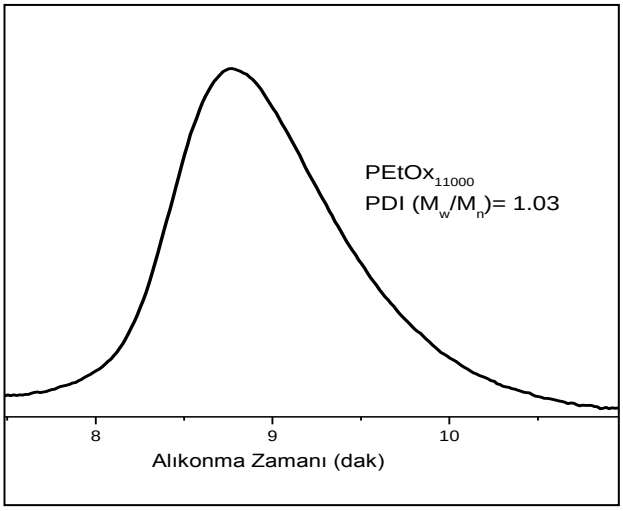
^{1}H-NMR'da ayrıca polimerin molekül ağırlığı tespit edilmektedir. Spektrumda alınan integrasyonlar ile yapılan gerekli oranlar ile polimerde tekrarlanan birim belirlenmektedir. Metil tosilattan gelen metil protonlarının integrasyonu 1 alınarak ve aşağıdaki formül ile tekrarlanan birim sayısı hesaplanabilmektedir.

$$\text{tekrarlanan birim sayısı(n)} = \frac{3\text{x I(N}-\text{CH2}-\text{CH2}-\text{N)}}{4\text{xI(CH3}-)} \quad (3.1)$$

$$\text{Mn} = \text{tekrarlanan birim sayısı(n)x 99.13 g/mol} \quad (3.2)$$

Böylece sentezlenen PEtOx-NH_2 polimerinin tekrarlanan birimi n= 107 ve Sayıca Ortalama Moleküler Ağırlığı yaklaşık olarak $M_{n\ (H\text{-}NMR)}$= 10600 olarak hesaplandı.

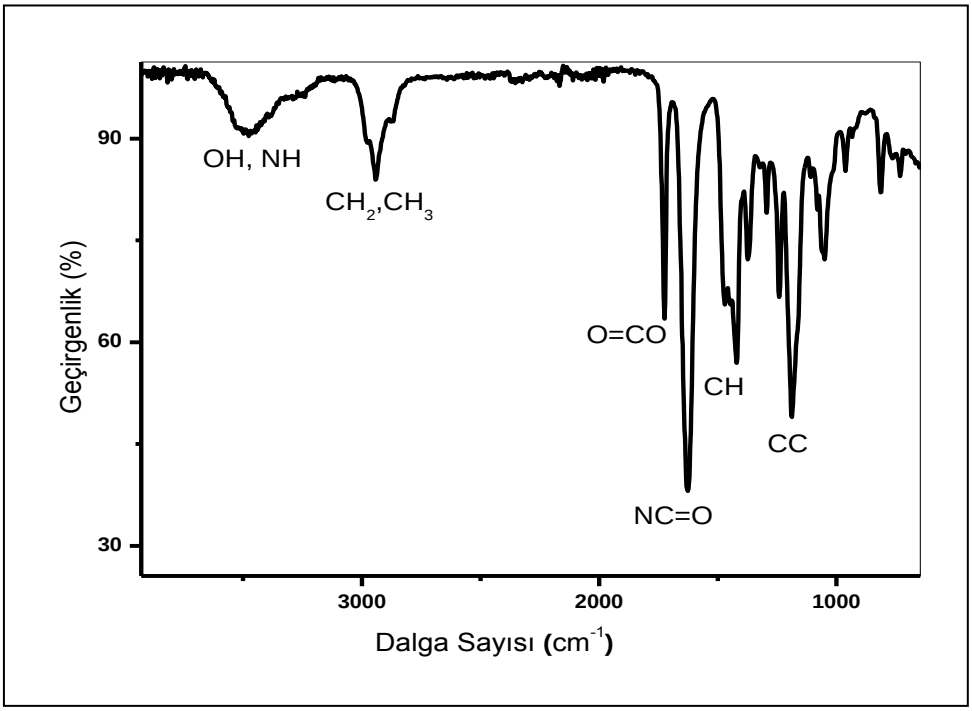
PEtOx-NH_2 hidrofilik homopolimerin GPC ile analizi; hidrofilik kolon ve PBS çözeltisi içerisinde yapıldı. Analiz sonucu elde edilen grafik (Şekil 3.6) tek mod ve dar molekül ağırlık dağılımı göstermiştir. Alınan ölçümler sonucu ortalama moleküler ağırlığı (M_n) 11000 ve polidispersite indeksi (PDI) = 1.03 olarak hesaplandı.



Şekil 3.6: PEtOx-NH_2 hidrofilik homopolimere ait GPC ölçüm grafiği.

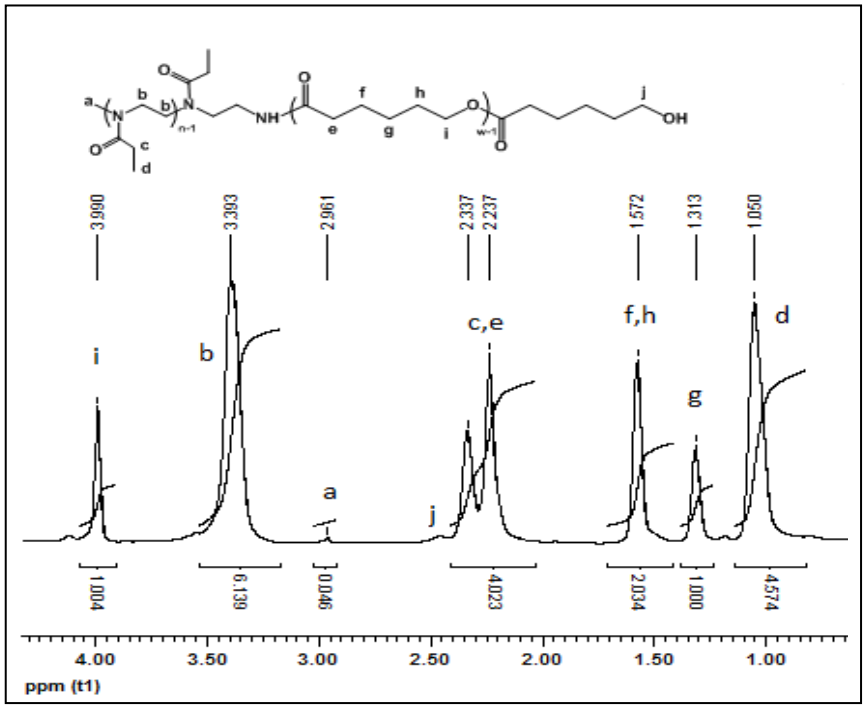
Yaşayan mekanizmayla blok kopolimer sentezi için PEtOx-NH_2 hidrofilik homopolimeri makrobaşlatıcı olarak kullanıldı ve daha sonra ε-kaprolaktonun halka açılma polimerizasyonu sonucu PEtOx-*b*-PCL amfifilik blok kopolimeri sentezlendi. Sentezlenen kopolimerin yapısı FT-IR ve ^{1}H-NMR spektroskopisi ile ve molekül

ağırlığı GPC ölçümü ile karakterize edildi. Bileşiğe ait FT-IR spektrumu Şekil 3.7' de verilmektedir. FT-IR spektrumunda; 1724 cm^{-1}'deki bant PCL'deki tekrarlayan birimlerin ester gruplarını ve 1625 cm^{-1}'deki bant ise PEtOx'deki amit gruplarının pik şiddetini göstermektedir. 3200–3700 cm^{-1}'de geniş -OH gerilme absorbans piki gözlenmektedir.



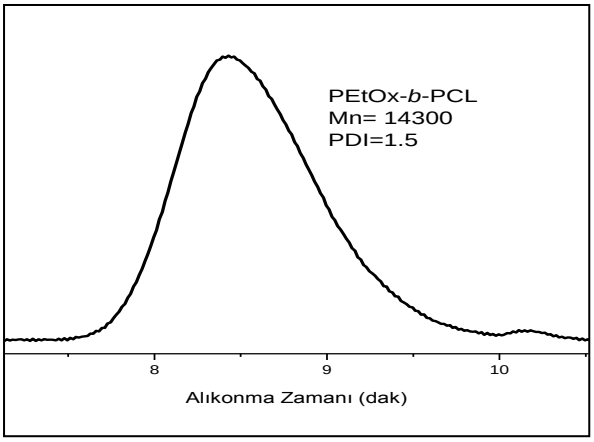
Şekil 3.7: Poli(2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli(ε-kaprolakton) için FT-IR spektrumu.

PEtOx-b-PCL amfifilik blok kopolimerine ait ^{1}H NMR spektrumu Şekil 3.8'de verilmektedir. Blok kopolimer sentezi sonucunda PCL'nin tekrarlayan biriminde bulunan $OCOCH_2CH_2CH_2CH_2\mathit{CH_2}OC{=}O$ metilen protonları 3.99'de, PCL'nin zincir ucunda bulunan $\mathit{CH_2}OH$ metilen protonları 2.49 ppm'de, PEtOx'nin tekrarlayan birimindeki metilen protonları 3.39 ppm'de sinyal vermektedir. PEtOx'nin askıda bulunan $NCO\mathit{CH_2}CH_3$ metilen protonları ile PCL'nin tekrarlayan birimindeki $CH_2OC{=}OC\mathit{H_2}$ protonları çakışarak 2.33-2.23 ppm'de ve $OCOCH_2\mathit{CH_2}CH_2\mathit{CH_2}CH_2OCO$ PCL segmentindeki metilen protonları 1.57 ppm'de gözlenmektedir. PCL bloğunun $OCOCH_2CH_2\mathit{CH_2}CH_2CH_2OCO$'deki metilen protonları 1.31 ppm'de ve PEtOx'un askıda bulunan $NCOCH_2\mathit{CH_3}$ metil protonları 1.05 ppm'de pik vermektedir.



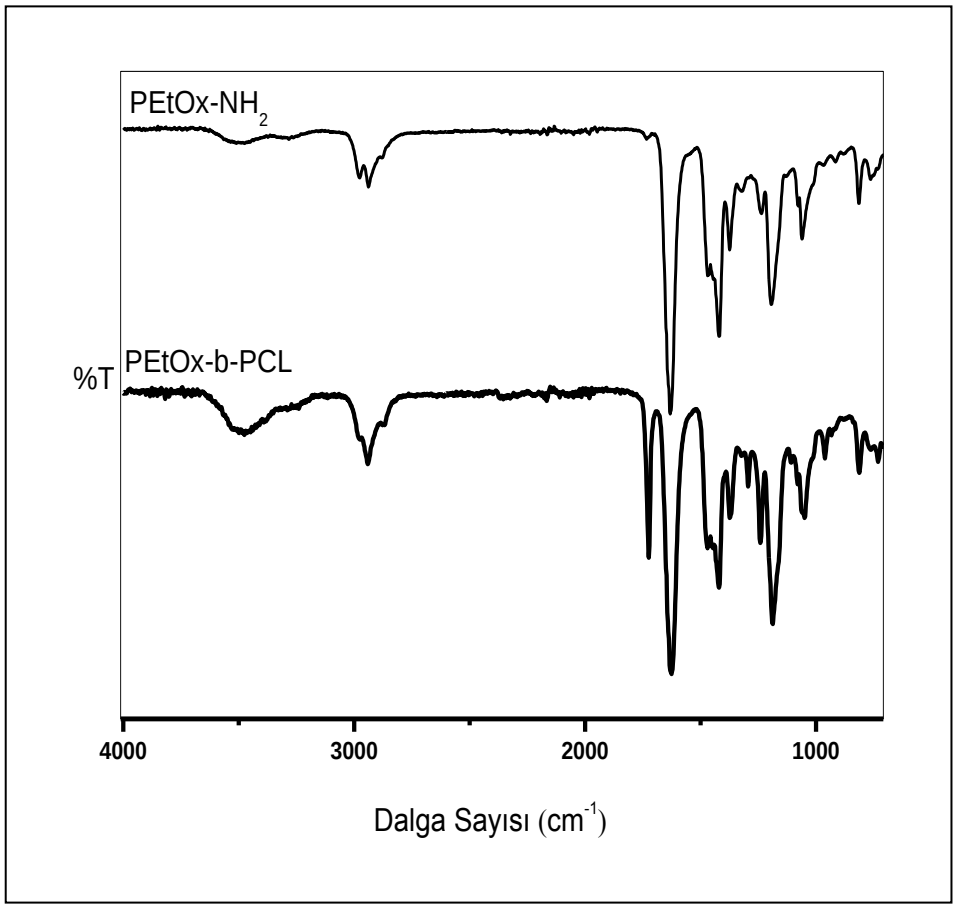
Şekil 3.8: Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için $CDCl_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumu.

PEtOx-NH_2 makrobaşlatıcısı ile sentezlenen PEtOx-*b*-PCL amfifilik blok kopolimerin GPC ile ölçümleri; lineer polistiren standardı ve THF elüenü kullanılarak yapıldı. GPC sonuçlarına göre sentezlenen amfifilik blok kopolimerin dar molekül ağırlığına sahip olması ve simetrik yalnız tek bir eğri vermesi blok kopolimerin başarıyla sentezlendiğini göstermektedir. Alınan ölçümler sonucu ortalama moleküler ağırlığı (M_n) 14300 ve polidispersite indeksi PDI (M_w/ M_n) = 1.5 olarak hesaplandı (Şekil 3.9).



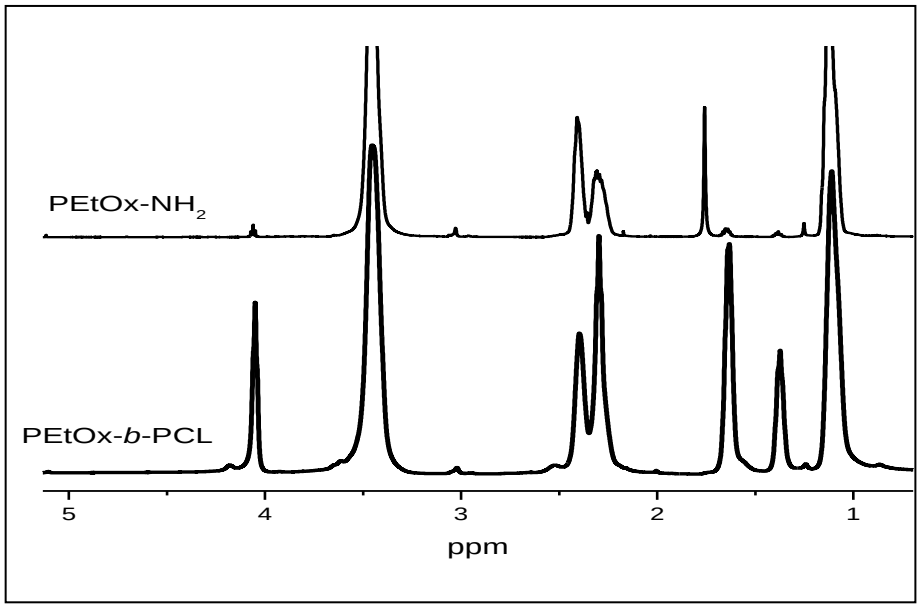
Şekil 3.9: Poli(2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli(ε-kaprolakton) için GPC ölçüm grafiği.

Sentezlenen homopolimer ve kopolimerin FT-IR spektrumları (Şekil 3.10) karşılaştırıldığında PEtOx bloğunun (NC=O) amit bandı ve PCL-alkenin ester bandı (OC=O), PEtOx-b-PCL FTIR spektrumunda 1626 cm^{-1} ve 1724 cm^{-1} absorpsiyon pikleri ile her iki bloğun varlığı doğrulandı. Sonuç olarak, FT-IR spektrumunda en son ürünümüze ait olan PEtOx-b-PCL amfifilik kopolimerine ait fonksiyonel grupların varlığı tespit edilmektedir. Ayrıca hidroksil (OH) grubuna ait geniş pik 3439 cm^{-1}'de gözlenmektedir.



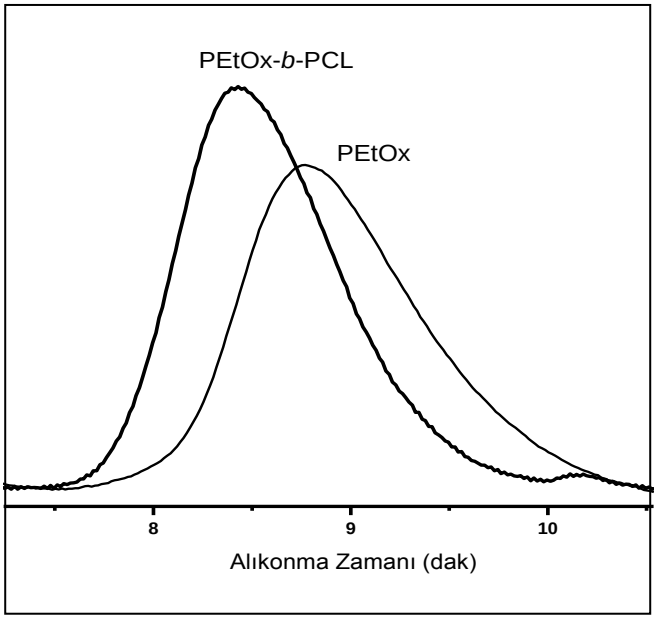
Şekil 3.10: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2 ve Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için FT-IR spektrumları.

PEtOx-NH_2, PCL-alken homopolimerler ve PEtOx-b-PCL amfifilik blok kopolimerin ^1H NMR spektrumları (Şekil 3.11) karşılaştırıldığında; hem PEtOx (1.05 ppm'de $NCOCH_2\mathit{CH_3}$ metil protonları) hem de PCL bloklarının tekrarlayan birimlerine ait karakteristik pikler (3.99 ppm'de $OCOCH_2CH_2CH_2CH_2\mathit{CH_2}OCO$) gözlenmektedir.



Şekil 3.11: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2 ve Poli(2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli(ε-kaprolakton) için $CDCl_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumları karşılaştırılması.

Ayrıca GPC eğrileri karşılaştırıldığında (Şekil 3.12) tek mod, simetrik ve dar moleküler dağılımına sahip grafikler elde edilmiştir. Molekül ağırlığındaki artış GPC eğrileri ile net olarak görülmektedir ve blok kopolimerin gerçekleştirildiği anlaşılmaktadır.

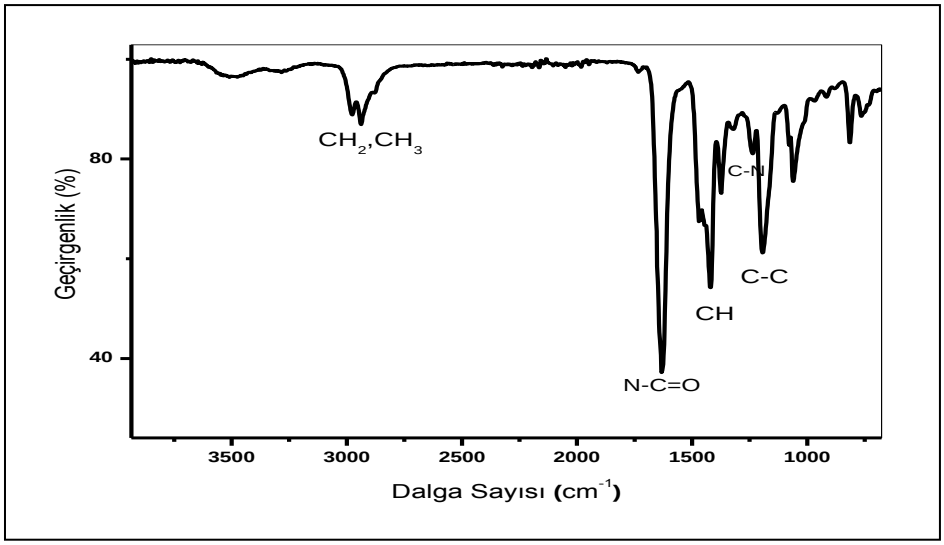


Şekil 3.12: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2 ve Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için GPC ölçüm grafiğikleri.

3.4.2. Michael Katılması ile PEtOx-b-PCL Amfifilik Blok Kopolimerinin Sentezi ile Elde Edilen Sonuçlar

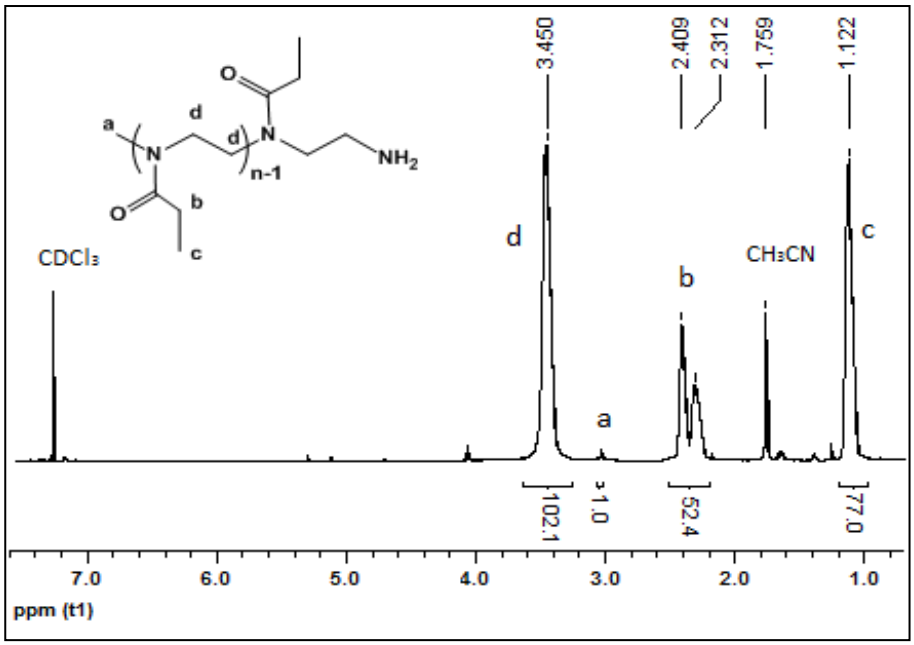
Bu tez çalışmasında, PEtOx-NH_2'deki aminin nükleofilitesine bağlı olarak PCL-alken'nin vinil grubu üzerine Michael katılması ile PEtOx-b-PCL amfifilik blok kopolimeri sentezlendi (Şekil 3.2). PEtOx-b-PCL kopolimeri ve ara reaksiyonlarda elde edilen polimerlerin (PEtOx-NH_2, PCL-OH, PCL-alken); karakterizasyonlarında FTIR ve ^{1}H NMR kullanıldı ve polimerlerin molekül ağırlıklarının belirlenmesinde GPC kullanıldı.

Öncelikle 2-etil-2-oksazolin'in metil tosilat başlatıcısı ile yaşayan katyonik halka açılma polimerizasyonu gerçekleştirilip, metanolik NH_3 ile sonlandırma yapılarak Poli (2-etil-2-oksazoli)- amin hidrofilik homopolimeri sentezlendi. Bu yapıya ait FTIR spektrumunda fonksiyonel grupları tespit edildi (Şekil 3.13). Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2'de beklenen karakteristik bantlardan amit (NC=O) grubuna ait gerilme titreşimi 1626 cm^{-1} de kuvvetli bir absorpsiyon bandı vermektedir. Ayrıca CH_2 ve CH_3 gerilmesi 2976-2939 cm^{-1}, CH bükülme titreşimleri 1469, 1420, 1374, 1320 cm^{-1} ve C-C gerilmesi 1238, 1195, 1061 cm^{-1} aralığında yer almaktadır. Fakat, amin ile yapılan zincir ucu fonksiyonlandırma işleminde 1^0 amin (-NH_2) grubu infrared spektrumda net olarak gözlenememektedir. Bunun sebebi olarak polimer zincirinin uzun olması ve bu fonksiyonel grubun sadece polimerin ucunda olması sebebi ile tekrarlayan birimindeki amit gruplarının polimer zincirinin ucundaki amin grubunun absorsiyon pik şiddetini azalttığı düşünülmektedir.



Şekil 3.13: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2 için FT-IR spektrumu.

PEtOx' un sentezlendiği ^{1}H-NMR spektrumunda da doğrulandı (Şekil 3.14). Polimerin ana zincirinde bulunan ve tekrarlayan birimde bulunan metilen protonları (N-CH_2-CH_2-N) 3.45 ppm' de ve polimerin ana zincirine asılı olarak bulunan grupların protonları (NCOCH_2CH$_3$) ve (NCOCH$_2$$CH_3$) sırasıyla, 2.40-2.31 ve 1.12 ppm' de pik vermektedir. Ayrıca başlatıcıdan gelen metil protonların piki 3.02 ppm'de gözlenmektedir.



Şekil 3.14: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2 için $CDCI_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumu.

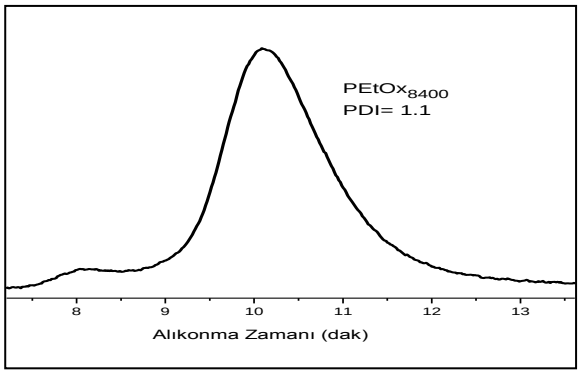
^{1}H-NMR'da ayrıca polimerin molekül ağırlığı tespit edilmektedir. Spektrumda alınan integrasyonlar ile yapılan gerekli oranlar ile polimerde tekrarlanan birim belirlenmektedir. Metil Tosilat'tan gelen metil protonlarının integrasyonu 1 alınarak ve aşağıdaki formül ile tekrarlanan birim sayısı hesaplanabilmektedir.

$$\text{tekrarlanan birim sayısı(n)} = \frac{3\text{x I(N}-\text{CH2}-\text{CH2}-\text{N)}}{4\text{xI(CH3}-)} \quad (3.3)$$

$$\text{Mn} = \text{tekrarlanan birim sayısı(n)x 99.13 g/mol} \quad (3.4)$$

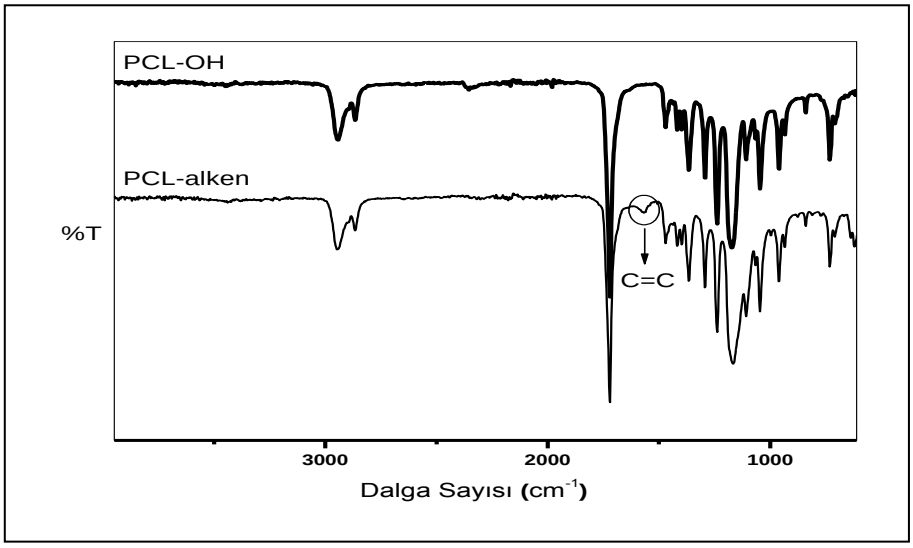
Böylece sentezlenen PEtOx-NH_2 polimerinin tekrarlanan birimi n= 77 ve Sayıca Ortalama Moleküler Ağırlığı yaklaşık olarak $M_{n\ (H\text{-}NMR)}$ = 7600 olarak hesaplandı.

PEtOx-NH_2 hidrofilik homopolimerin GPC ile analizi; hidrofilik kolon ve PBS çözeltisi içerisinde yapıldı. Analiz sonucu elde edilen grafik (Şekil 3.15) tek mod ve dar molekül ağırlık dağılımı göstermiştir. Alınan ölçümler sonucu ortalama moleküler ağırlığı (M_n) 8400 ve polidispersite indeksi (PDI) = 1.1 olarak hesaplandı.



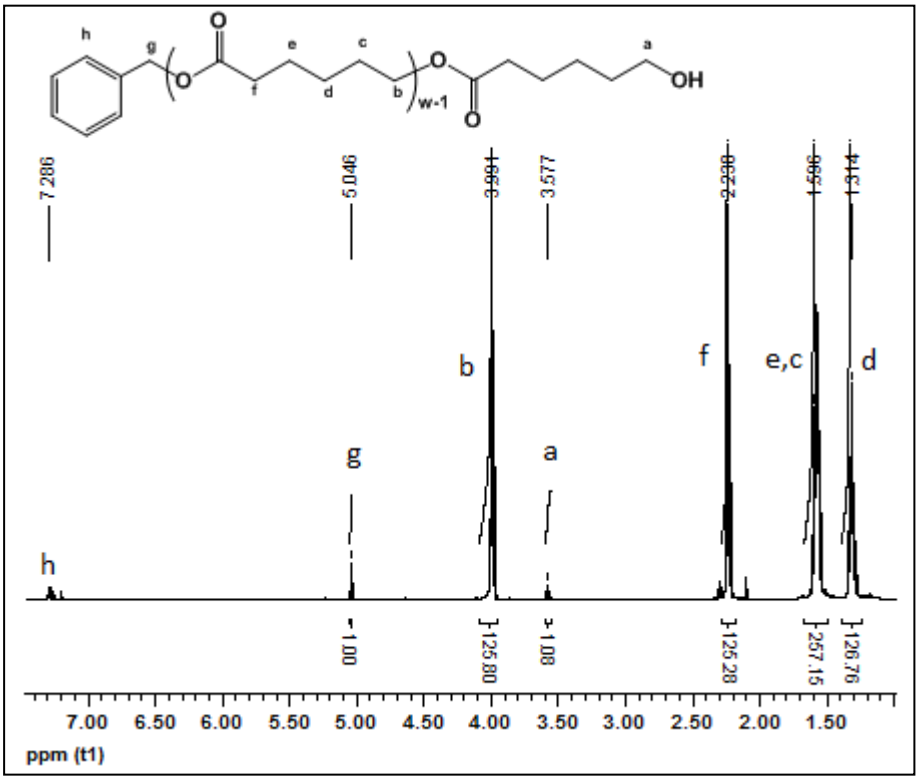
Şekil 3.15: PEtOx-NH_2 hidrofilik homopolimere ait GPC ölçüm grafiği.

Polikaprolakton (Bz-PCL-OH) [107]-[108] deki literatürlere göre; ε-CL monomerinin kalay (II) oktat katalizörlüğünde benzyl alkol başlatıcısının halka açılma polimerizasyonunu başlatması ile sentezlendi. Ardından PCL-OH hidrofobik homopolimeri, aşırı miktarda akriloil klorür kullanılarak tüm terminal hidroksil gruplarının PCL-alken'e dönüşümü sağlandı. Tek yan ürünü olan trietilamin hidroklorür, kolayca, filtrasyon ile uzaklaştırıldı. PCL-OH ve PCL-alken'e ait karşılaştırılmış FT-IR spektrumu Şekil 3.16' de gösterilmektedir.

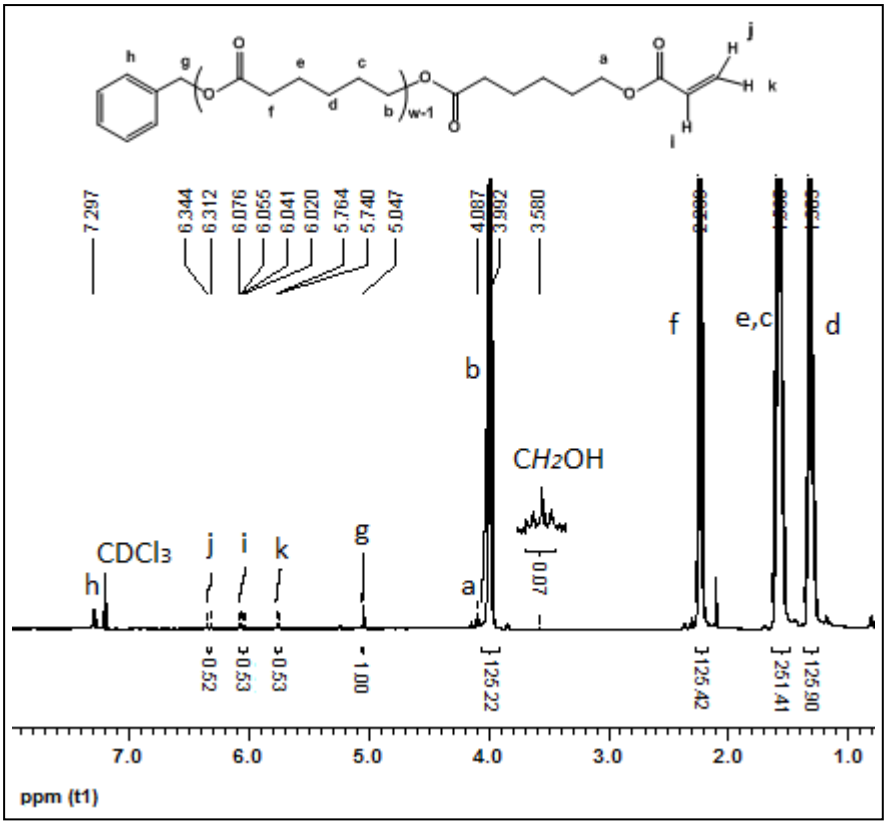


Şekil 3.16: Poli (ε-kaprolakton)-OH ve Poli (ε-kaprolakton)-alken için FT-IR spektrumları.

PCL-OH'nin FT-IR spektrumunda [109], metilenoksijen (CH_2O) asimetrik uzaması 2943 cm^{-1}' de ve metilen (CH_2) simetrik uzaması 2865 cm^{-1}' de zayıf pik sinyalleri vermektedir. Ester (OC=O) karakteristik grubu için 1718 cm^{-1} de güçlü bir sinyal görülmektedir. Hidroksil (OH) grubu 3439 cm^{-1}'de gözlemleyenemeyecek kadar zayıf ve geniş pik gözlenmektedir. Bunun sebebi polimerimizin molekül ağırlığının yüksek olması ve bir polimer zincrinde yalnızca bir tane hidroksil grubunu içermesi olabilir. Ayrıca ester gruplarının pik şiddeti hidroksil grubunun pik şiddetini azaltmış olabilir. 1470 cm^{-1} sinyali, metilenin karbon-hidrojen (C-H) asimetrik uzamasını ve 731 cm^{-1} deki sinyal metilenin makas gibi bükülme hareketini göstermektedir. PCL-alken'de ise çift bağ içeren (C=C) grubu 1600 cm^{-1}'de zayıf bir sinyal olarak gözlenmektedir.



Şekil 3.17: Poli (ε-kaprolakton)-OH için $CDCl_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumu.



Şekil 3.18: Poli (ε-kaprolakton)-alken için $CDCl_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumu.

Şekil 3.17'de PCL-OH ve PCL-alken hidrofobik homopolimerlerin karşılaştırılmış ^{1}H NMR spektrumu verilmektedir. PCL-OH'ın tekrarlayan birimlerine ait sinyaller sırasıyla; 3.99 ppm'de $OCOCH_2CH_2CH_2CH_2\mathit{CH_2}OCO$, 2.26 ppm'de Bz-$CH_2O(C{=}O)\mathit{CH_2}$, 1.58 ppm'de O(C=O)CH2*CH2*CH2*CH2*CH2(O=C)O, 1.36 ppm'de $OCOCH_2CH_2\mathit{CH_2}CH_2CH_2OCO$, zincir ucundaki metilen protonları $\mathit{CH_2}OH$ 3.58 ppm' de ve benzil alkole ait benzil protonları $CH_2\mathit{C_6H_5}$ 7.29 ppm'de, metilen protonları $\mathit{CH_2}C_6H_5$ 5.04 ppm'de pikler vermektedir. PCL-OH'a ait hidroksil grubunun açilleme işlemi yapıldıktan sonraki (PCL-alken) ^{1}H NMR spektrumunda Şekil 3.14'de doymamış çift bağlara ait pikleri sırasıyla $OCOCH{=}C\mathit{H_j}H_k$ için 6.34-6.31 ppm aralığında, $OCOC\mathit{H_i}{=}CH_jH_k$ için 6.07-6.02 ppm'de ve $OCOCH_i{=}CH_j\mathit{H_k}$ için 5.76-5.74 ppm'de sinyal vermektedir. Açilleme reaksiyonu sonucu ^{1}H NMR' da PCL-OH'a ait $\mathit{CH_2}OH$ 3.58 ppm'de pik gözlenmemesi beklenmekteydi. Böylece PCL-OH'ın PCL-alken'e tamamen dönüştüğü gözlenmeliydi. Fakat PCL-alken ^{1}H NMR spektrumunda $\mathit{CH_2}OH$'a ait metilen protonları pik şiddeti düşmüş olsa bile 3.58 ppm'de pik kalıntısı gözlenmiştir. Bu yüzden açilleme reaksiyonu sonucu bir kısım PCL-OH'ın açillenmemiş olabileceği düşünülmektedir. ^{1}H-NMR'da ayrıca

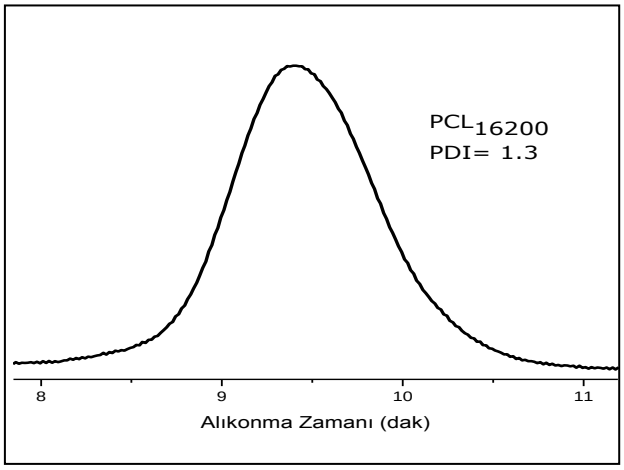
polimerin molekül ağırlığı tespit edilerek, spektrumda alınan integrasyonlar ile yapılan gerekli oranlar ile polimerde tekrarlanan birim belirlenebilir. Benzil alkolden gelen metilen protonlarının integrasyonu 1 alınarak aşağıdaki formül ile tekrarlanan birim sayısı hesaplanabilmektedir.

$$\text{tekrarlanan birim sayısı(n)} = \frac{\text{I[OCOCH2CH2CH2CH2}\mathbf{CH2}\text{OCO(3.99 ppm)]}}{\text{I[Bz}-\mathbf{CH2}-\text{(5.04 ppm)]}} \quad (3.5)$$

$$\text{Mn} = \text{tekrarlanan birim sayısı(n)x 114.14 g/mol} \quad (3.6)$$

Böylece sentezlenen PCL polimerinin tekrarlanan birimi n= 126 ve Sayıca Ortalama Moleküler Ağırlığı yaklaşık olarak $M_{n\ (H\text{-}NMR)}$= 14350 olarak hesaplandı.

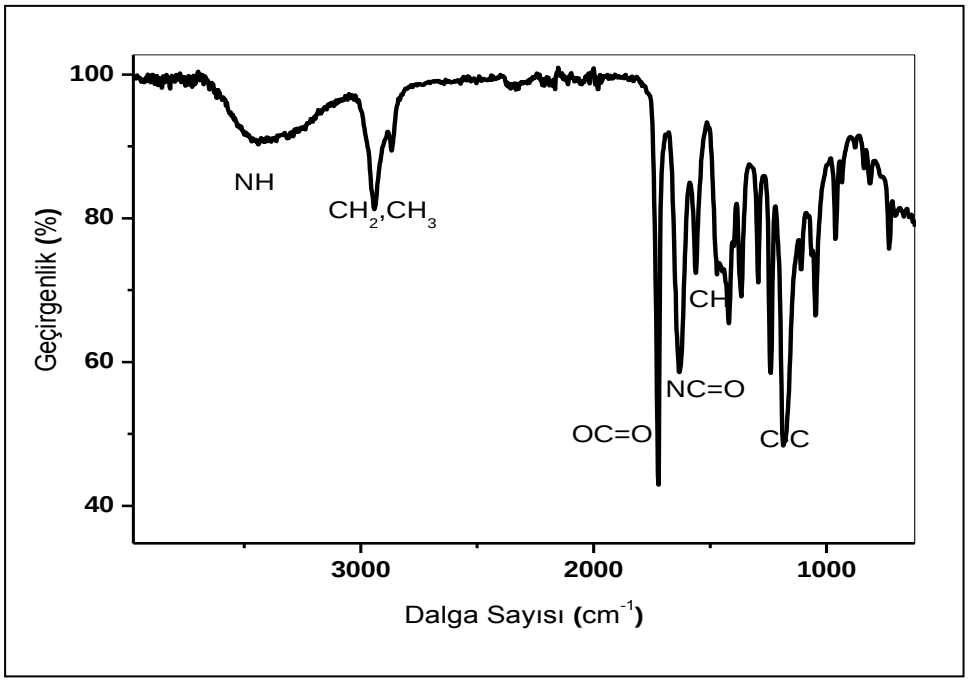
PCL-alken hidrofobik homopolimerin GPC ile analizi, hidrofobik kolon, lineer polistiren standart kalibrasyonu ve elüen olarak THF kullanılarak yapılmıştır. Analiz sonucu elde edilen grafik (Şekil 3.18) tek mod ve dar molekül ağırlık dağılımı göstermiştir. Alınan ölçümler sonucu ortalama moleküler ağırlığı (M_n) 16200 ve polidispersite indeksi (PDI) = 1.3 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 3.19: PCL-alken hidrofobik homopolimerine ait GPC ölçüm grafiği.

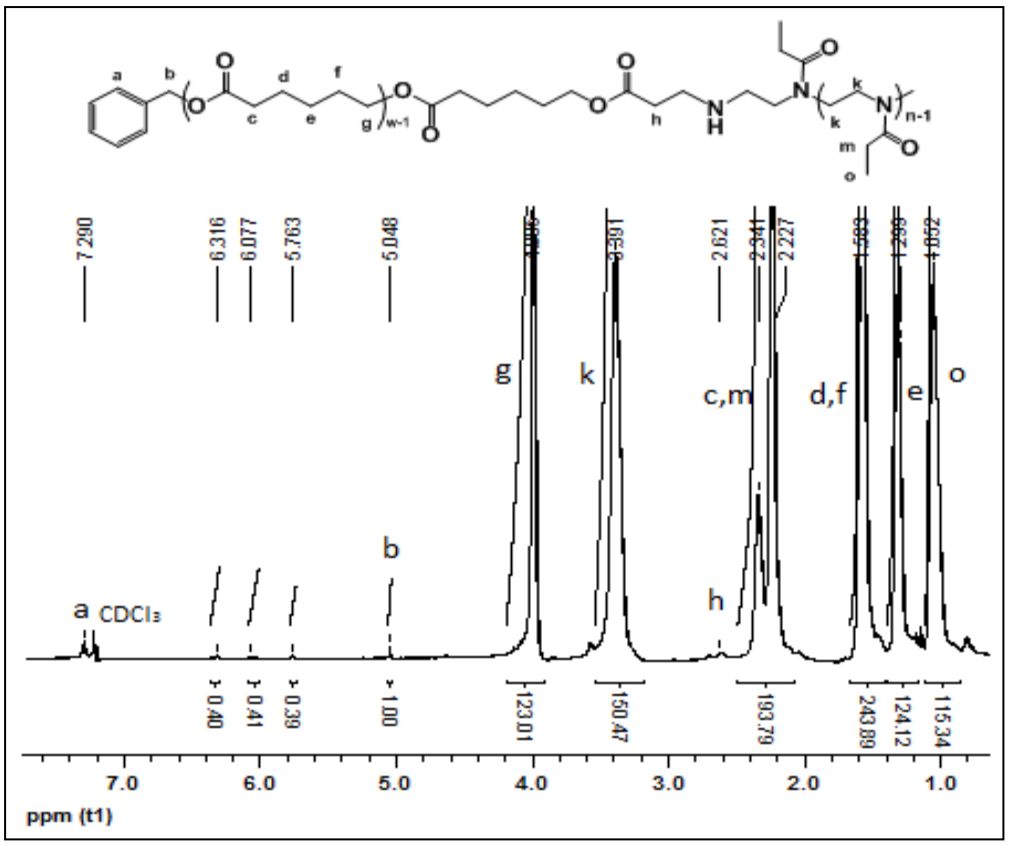
Son olarak elde edilen NH_2 fonksiyonaliteye sahip PEtOx-NH_2 ve zincir ucunda doymamış çift bağa sahip PCL-alken homopolimerleri Michael katılma mekanizması ile birleştirirlerek PEtOx-b-PCL amfifilik kopolimeri sentezlenmiştir. PEtOx-*b*-PCL amfifilik blok kopolimerine ait FT-IR spektrumunda (Şekil 3.19) karakteristik absorpsiyon bantları; PEtOx bloğuna ait amit gerilmeleri (NC=O) 1626

cm^{-1}'de ve PCL bloğunda bulunan ester grupları (OC=O) 1724 cm^{-1}' de kuvvetli gerilme titreşimleri vermektedir.

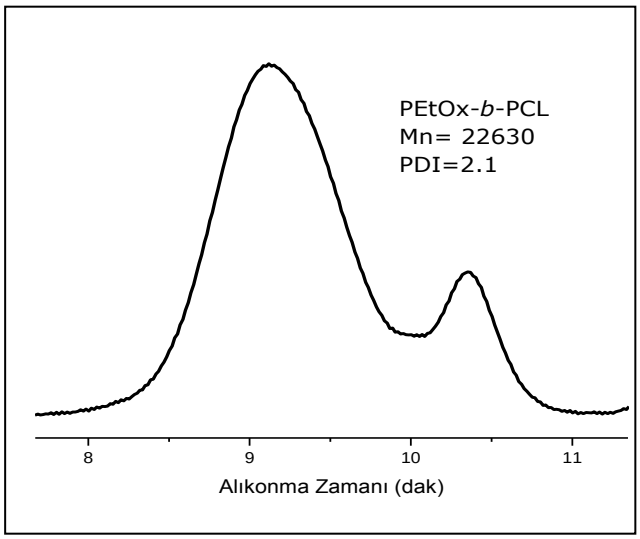


Şekil 3.20: Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için FTIR spektrumu.

PEtOx-*b*-PCL amfifilik blok kopolimerine ait ^{1}H NMR spektrumu Şekil 3.20'deki gibidir. PCL'nin uç grubunda bulunan benzil protonları 7.29 ppm'de ve yine başlatıcan gelen $CH_2C_6H_5$ metilen protonları 5.04 ppm'de gözlenmektedir. PCL'nin tekrarlayan biriminde bulunan $OCOCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OC{=}O$ metilen protonları 4.08'de, PEtOx'nin tekrarlayan birimindeki metilen protonları ile 3.39 ppm'de sinyal vermektedir. PEtOx'nin askıda bulunan $NCOCH_2CH_3$ metilen protonları ile PCL'nin tekrarlayan birimindeki $CH_2OC{=}OCH_2$ protonları çakışarak 2.34-2.22 ppm'de ve $OCOCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OCO$ PCL segmentindeki metilen protonları 1.58 ppm'de gözlenmektedir. PCL bloğunun $OCOCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OCO$'deki metilen protonları 1.29 ppm'de ve PEtOx'un askıda bulunan $NCOCH_2CH_3$ metil protonları 1.05 ppm'de pik verdi. PCL-alken'in doymamış çift bağlara ait piklerinin yok olması beklenmekteydi. Fakat sırasıyla $OCOCH{=}CH_jH_k$ için 6.43-6.40 ppm aralığında, $OCOCH_i{=}CH_jH_k$ için 6.16-6.11 ppm'de ve $OCOCH_i{=}CH_jH_k$ için 5.85-5.83 ppm'de pik şiddetleri azalmış olarak ^{1}H NMR'da gözlendi.



Şekil 3.21: Poli(2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli(ε-kaprolakton) için $CDCl_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumu.

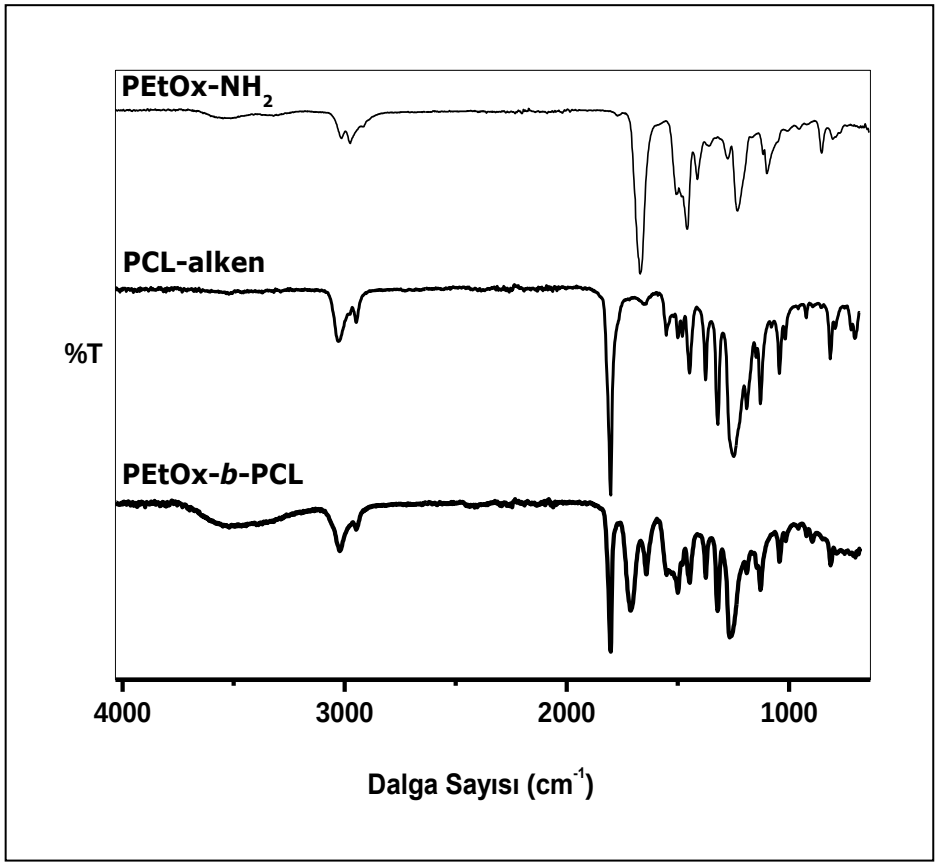


Şekil 3.22: PEtOx-b- PCL amfifilik blok kopolimerine ait GPC ölçüm grafiği.

PEtOx-b-PCL amfifilik blok kopolimerin GPC ile analizi, lineer polistiren standardı ve THF mobil fazı kullanılarak ölçümler yapıldı. Analiz sonucu elde edilen grafikte (Şekil 3.21) monomodal ve dar molekül ağırlık dağılımı görülmedi. Hem

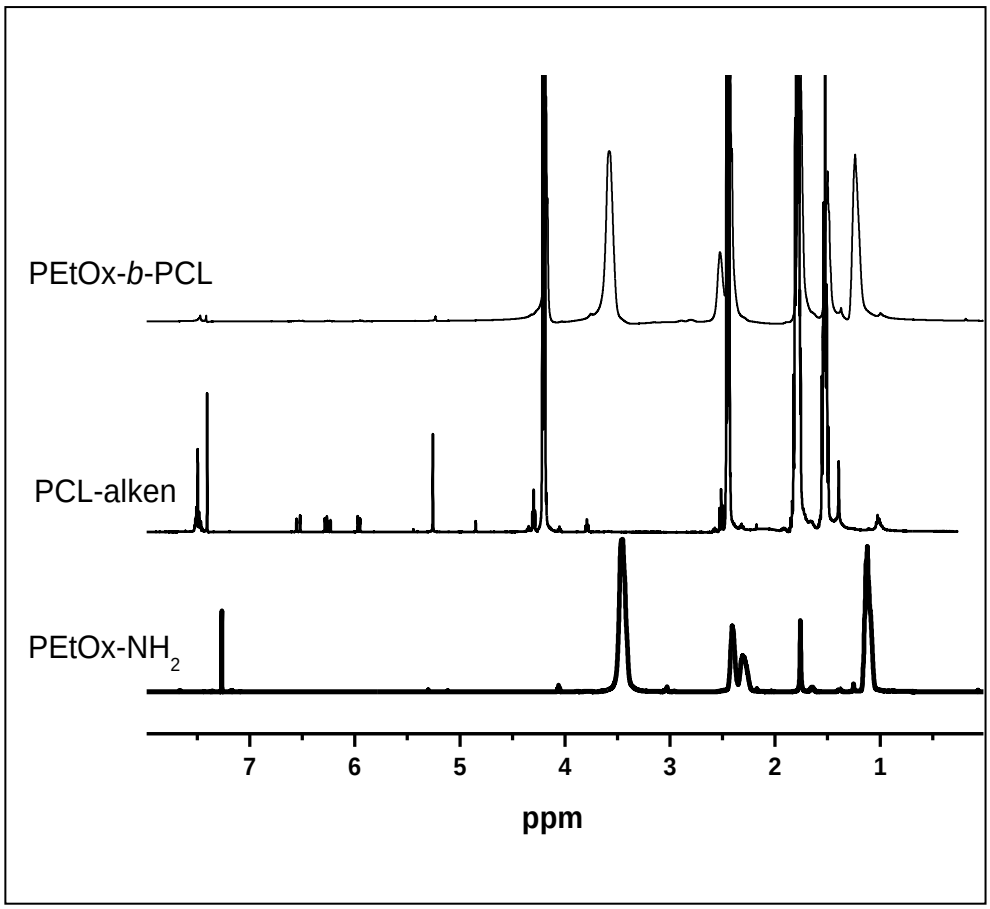
PEtOx hem de PCL ye ait sayıca moleküler ağırlıkları alıkonma zamanları birbirinden bağımsız olarak gözlendi.

Sentezlenen kopolimer ve homopolimerlerin FT-IR spektrumları (Şekil 3.22) karşılaştırıldığında PEtOx-NH_2 (NC=O) nin amit bandı ve PCL-alken nin ester bandı(OC=O), PEtOx-b-PCL'de 1626 cm^{-1} ve 1724 cm^{-1} absorpsiyon pikleri ile çakışmaktadır. Sonuç olarak, FT-IR spektrumunda en son ürünümüze ait olan PEtOx-*b*-PCL amfifilik kopolimerine ait fonksiyonel grupların varlığı tespit edildi.



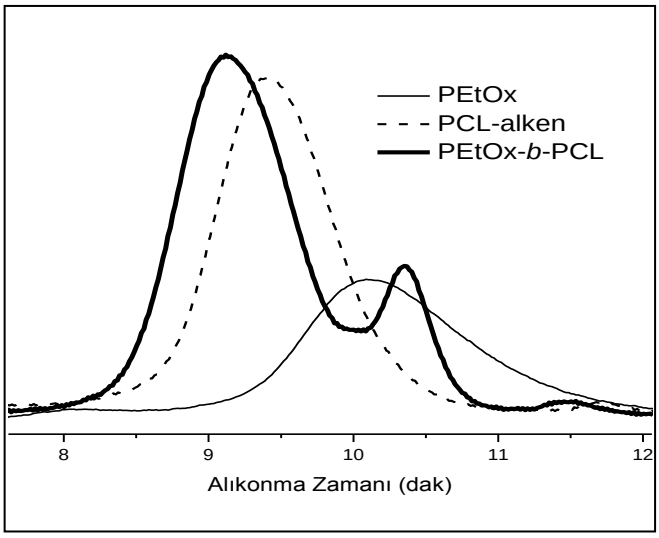
Şekil 3.23: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2, Poli (ε-kaprolakton)-alken ve Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için FT-IR spektrumları.

PEtOx-NH_2, PCL-alken homopolimerler ve PEtOx-*b*-PCL amfifilik blok kopolimerin ^1H NMR spektrumları (Şekil 3.23) karşılaştırıldığında, hem PEtOx (1.05 ppm'de $NCOCH_2\mathit{CH_3}$ metil protonları) hem de PCL bloklarının tekrarlayan birimlerine ait karakteristik pikleri (4.01 ppm'de $OCOCH_2CH_2CH_2CH_2\mathit{CH_2}OCO$) gözlendi.



Şekil 3.24: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2, Poli (ε-kaprolakton)-alken ve Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için $CDCl_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumları.

Fakat ^{1}H NMR spektrumunda da gözlendiği gibi PCL-alken'e ait doymamış çift bağ protonlarının sırasıyla OCOCH=CH_jH$_k$ için 6.31 ppm, OCOCH_i=CH$_j$H$_k$ için 6.07 ppm ve OCOCH$_i$=CH$_j$$H_k$ için 5.76 ppm'de pik şiddetleri azalmış olarak ^{1}H NMR'da gözlendi. Bunun sebebinin aşırı miktarda akriloil klorür koyulan PCL bloğunda çöktürme yapılsa bile reaksiyona girmeyen akrilleri tamamen uzaklaştırılamadı. PEtOx'nin amin ucu PCL'nin alken ucu ile reaksiyona girmeyi tercih etmeden reaksiyona girmemiş akriloil klorürler ile daha kolay bir şekilde Michael katılması yapmış olabilir. Blok kopolimerin sentezlenememesinin diğer bir sebebi de yaşayan PEtOx'nin metanolik NH_3 PEtOx yaşayan polimerin metanolik NH_3 ile tam olarak sonlanamamış olması ve böylece Michael katılma reaksiyonunun olmamasına sebep olmuş olabilir. Aynı şekilde aşırı miktarda akriloil klorür ile yapılan PCL-alken reaksiyonunda PCL-OH'ın yüksek verimle PCL-alken fonksiyoneliteye ulaşılamamış olabilir. ^{1}H NMR'da yapılan integrasyonlar ile verimle birbirine bağlandığı gözlendi.



Şekil 3.25: Poli (2-etil-2-oksazolin)-NH_2, Poli (ε-kaprolakton)-alken ve Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için GPC ölçüm grafiğikleri.

Ayrıca, sentezlenen PEtOx-b-PCL amfifilik kopolimerin GPC'de alınan ölçümleri sonucu monomodal bir grafik elde edilemedi (Şekil 3.24). Her iki homopolimer birbirleri ile blok kopolimerleşmediklerinden dolayı alıkonma zamanları farklı yerlerde gözlendi. Dolayısıyla, PEtOx-b-PCL amfifilik kopolimerinin sentezinin Michael katılması ile gerçekleştirilemediği gözlendi.

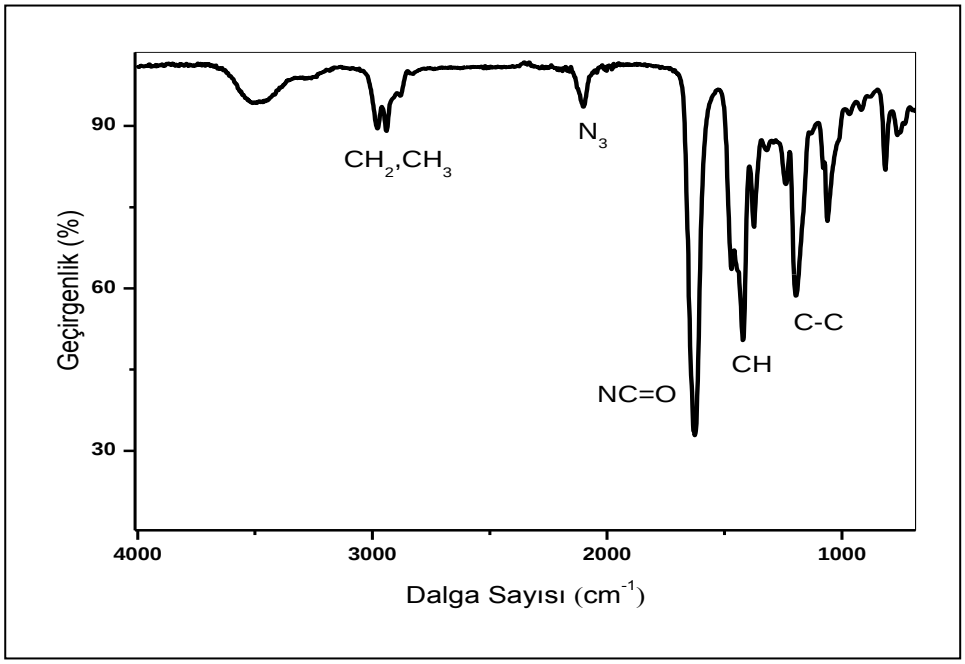
3.4.3. Klik Reaksiyonu ile PEtOx-b-PCL Amfifilik Blok Kopolimerinin Sentezi ile Elde Edilen Sonuçlar

Klik kimyası Huisgen 1, 3- dipolar siklokatılma olarak tanımlanır ve iki farklı fonksiyonel gruba sahip polimerlerin kolayca birleşmesine olanak sağlar. Bu da klik kimyasının; amfifilik kopolimer sentezi için önemli bir uygulama tekniği olduğunu göstermektedir. Çünkü klik kimyasında kullanılan fonksiyonel gruplar; ılımlı şartlarda, hatta oda sıcaklığında bile yüksek fonksiyonel ve çözücü toleransına sahiptirler [110].

Bu çalışmada, PEtOx-*b*-PCL'nin sentezi için yeni bir yol önerildi. Amfifilik PEtOx-*b*-PCL blok kopolimeri; hidrofilik PEtOx ve hidrofobik PCL homopolimerler klik kimyası ile birleştirilerek sentezlendi. Öncelikle, PEtOx-N_3 yaşayan katyonik halka açılmapolimerizasyonu ve PCL-alkin halka açılma polimerizasyonu ile sentezlendi. Bu polimerlerin sentezlenmesinin ardından, bakır katalize azit-alkin halka katılması (CuAAC) ile PEtOx-b-PCL amfifilik blok kopolimeri sentezlendi

[112]. Sentezlenen homopolimerlerin ve amfifilik blok kopolimerin yapısı FT-IR ve ^{1}H NMR ile aydınlatıldı. Sayıca ortalama molekül ağırlıkları ve polidispersite indeksleri GPC ile hesaplandı.

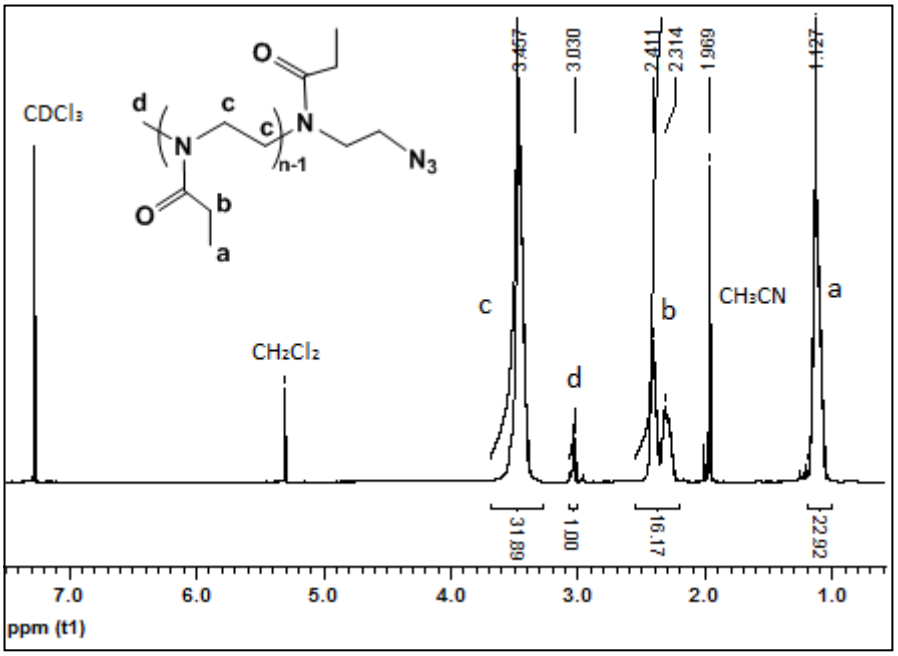
İlk olarak; 2-etil-2-oksazolin monomeri, 130°C sıcaklıkta asetonitril içerisinde çözülmüş metil tosilat başlatısı ile başlatılarak yaşayan katyonik halka açılma polimerizasyonu gerçekleştirildi ve daha sonra aşırı miktarda NaN_3 ile sonlandırılarak PEtOx- N_3 elde edildi. [112]. Bu yapıya ait FTIR spektrumunda fonksiyonel gruplar tespit edildi (Şekil 3.25). Poli (2-etil-2-oksazolin)-N_3'de beklenen karakteristik bantlardan amit (NC=O) grubuna ait gerilme titreşimi 1626 cm^{-1} de kuvvetli bir absorpsiyon bandı vermektedir. Ayrıca CH_2 ve CH_3 gerilmesi 2976-2939 cm^{-1}, CH bükülme titreşimleri 1469, 1420, 1374, 1320 cm^{-1} ve C-C gerilmesi 1238, 1195, 1061 cm^{-1} aralığında yer almaktadır. Ayrıca PEtOx- N_3'ün uç grup fonksiyonu olan azid için 2103 cm^{-1}' de antisimetrik gerilme titreşimi net olarak gözlemlenmektedir.



Şekil 3.26: Poli (2-etil-2-oksazolin)-N_3 için FT-IR spektrumu.

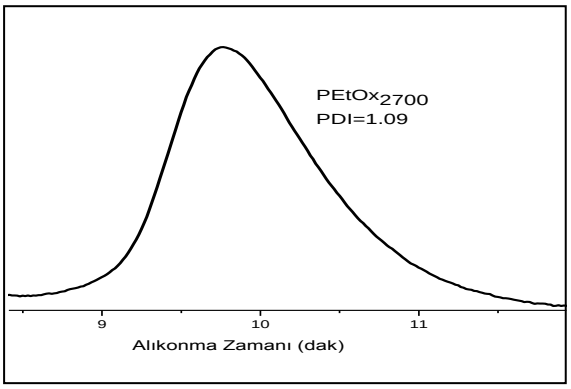
PEtOx- N_3'ün başarıyla sentezlenebildiği ^{1}H NMR ile alınan spektrum ile de doğrulandı (Şekil 3.26). Polimerin ana zincirinde bulunan ve tekrarlayan birimde bulunan metilen protonları (N-CH_2-CH_2-N) 3.45 ppm'de ve polimerin ana zincirine asılı olarak bulunan grupların protonları (NCO$CH_2$$CH_3$) ve (NCO$CH_2$$CH_3$) sırasıyla,

2.41- 2.31 ve 1.12 ppm' de pik vermektedir. Ayrıca başlatıcıdan gelen metil protonların piki 3.03 ppm'de gözlenmektedir. ^{1}H-NMR'da polimerin molekül ağırlığı ve tekrarlanan birim sayısı spektrumda alınan integrasyonlar ile hesaplanmaktadır. Metil tosilat'tan gelen metil protonlarının integrasyonu 1 alınarak ve (3.1) deki formül ile tekrarlanan birim sayısı ve (3.2) deki işlem yapılarak polimerin M_n değeri hesaplandı. Böylece sentezlenen PEtOx-N_3 polimerinin tekrarlanan birimi n= 23 ve Sayıca Ortalama Molekül Ağırlığı yaklaşık olarak $M_{n\ (H\text{-}NMR)}$= 2300 olarak hesaplandı.



Şekil 3.27: Poli (2-etil-2-oksazolin)-N_3 için $CDCl_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumu.

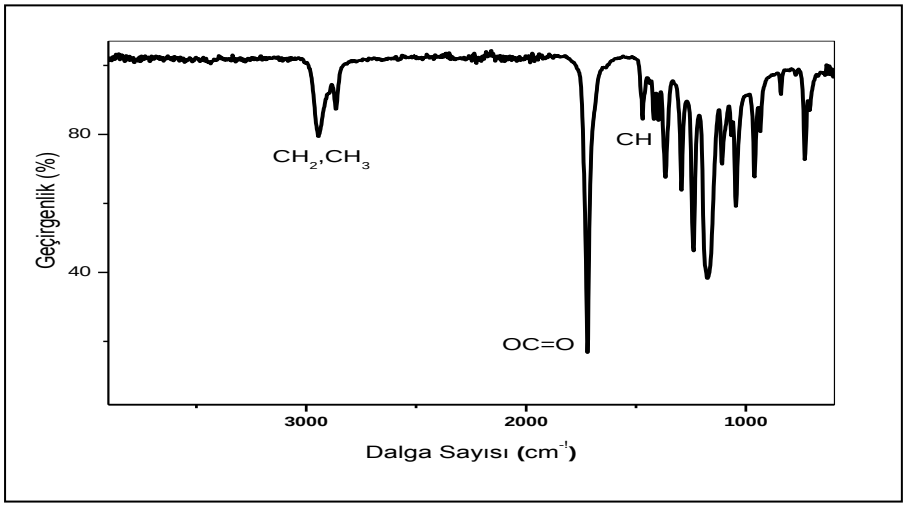
PEtOx-N_3 hidrofilik homopolimerin GPC ile analizi; hidrofilik kolon ve PBS çözeltisi içerisinde yapıldı. Analiz sonucu elde edilen grafik (Şekil 3.27) monomodal ve dar molekül ağırlık dağılımı göstermiştir. Alınan ölçümler sonucu ortalama molekül ağırlığı (M_n) 2700 ve polidispersite indeksi PDI (M_w/ M_n) = 1.09 olarak hesaplandı.



Şekil 3.28: PEtOx-N_3 hidrofilik homopolimere ait GPC ölçüm grafiği.

İkinci olarak; ε–kaprolakton monomeri kalay (II) oktat katalizörlüğünde, toluen içerisinde çözülmüş propargil alkol başlatısı ile başlatılarak 120 ℃ sıcaklıkta yaşayan halka açılma polimerizasyonu ile PCL-alkin elde edildi [113].

PCL-alkin'nin FT-IR spektrumunda (Şekil 3.28) 2998 cm^{-1}'de metilenoksijen (CH_2O) asimetrik uzaması ve 2920 cm^{-1}' de metilen(CH_2) simetrik uzaması zayıf sinyaller vermektedir. Ester (OC=O) karakteristik grupları için 1747 cm^{-1} de güçlü bir sinyal gözlenmektedir. 3439 cm^{-1}'de ise hidroksil (OH) grubu zayıf sinyal vermektedir. Bunun sebebi polimerimizin molekül ağırlığının yüksek olması ve bir polimer zincrinde yalnızca bir tane hidroksil grubunu içermesidir. 1470 cm^{-1} sinyali, metilenin karbon-hidrojen (C-H) asimetrik uzamasını ve 754 cm^{-1} deki sinyal metilenin makas gibi bükülme hareketini göstermektedir. PCL-alkin'de ise üçlü bağ içeren grubu 2021 cm^{-1}'de polimer zincirinin uzun olması sebebi ile çok zayıf bir sinyal olarak gözlenmektedir.



Şekil 3.29: Poli (ε-kaprolakton)-alkin için FT-IR spektrumu.

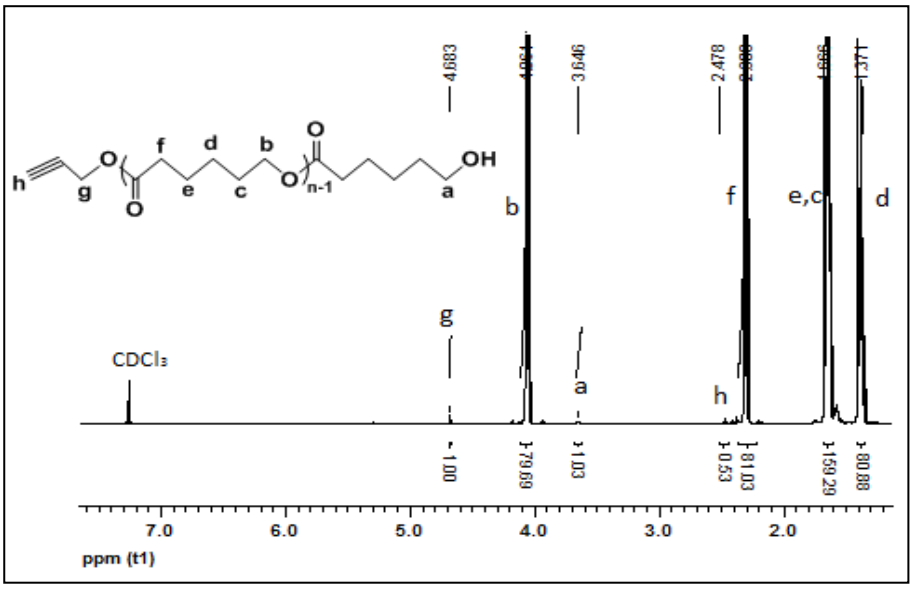
PCL-alkin için $CDCl_3$ ile ölçülmüş ^{1}H-NMR spetrumu Şekil 3.29'deki gibidir. PCL-OH'ın tekrarlayan birimlerine ait sinyaller sırasıyla; 4.06 ppm'de $OCOCH_2CH_2CH_2CH_2\mathit{CH_2}OCO$, 2.33 ppm'de alkin-$CH_2O(C{=}O)\mathit{CH_2}$, 1.66 ppm'de O(C=O)CH2*CH2*CH2*CH2*CH2(O=C)O, 1.37 ppm'de $OCOCH_2CH_2\mathit{CH_2}CH_2CH_2OCO$, zincir ucundaki metilen protonları $\mathit{CH_2}OH$ 3.64 ppm' de ve propargil alkol'a ait alkin protonu $\mathit{CH}CCH_2OCOCH_2$ 2.47 ppm'de ve $CHC\mathit{CH_2}OCO$ 4.68 ppm'de pikler vermektedir.

^{1}H-NMR'da polimerin molekül ağırlığı propargil alkol'den gelen metilen protonlarının integrasyonu 1 alınarak aşağıdaki formül ile tekrarlanan birim sayısı hesaplanabilmektedir.

$$\text{tekrarlanan birim sayısı(n)} = \frac{\text{I[OCOCH2CH2CH2CH2}\mathbf{CH2}\text{OCO(3.99 ppm)]}}{\text{I[alkin}-\mathbf{CH2}-\text{(4.6 ppm)]}} \quad (3.7)$$

$$\text{Mn} = \text{tekrarlanan birim sayısı(n)x 114.14 g/mol} \quad (3.8)$$

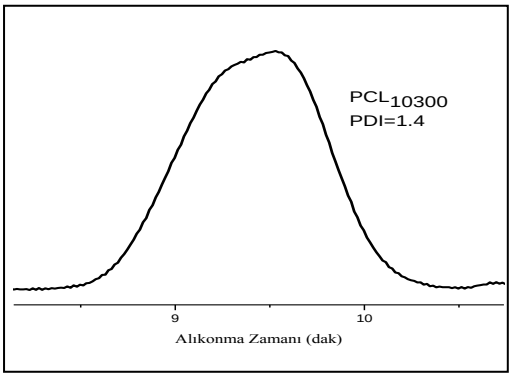
Böylece sentezlenen PCL-alkin polimerinin tekrarlanan birimi n= 80 ve sayıca ortalama molekül ağırlığı yaklaşık olarak $M_{n\ (H\text{-}NMR)}$= 9100 olarak hesaplandı.



Şekil 3.30: Poli (ε-kaprolakton)-alkin için $CDCl_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumu.

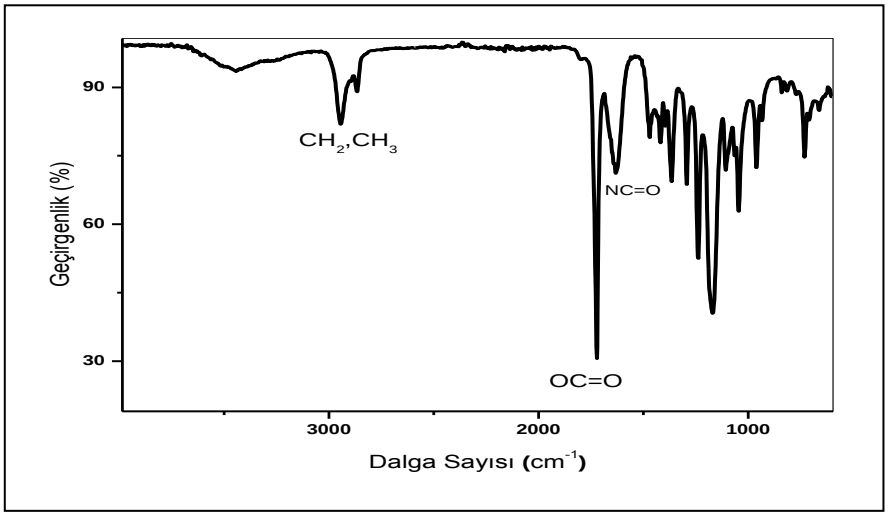
PCL-alkin hidrofobik homopolimerin GPC ile analizi, hidrofobik kolon, lineer polistiren standart kalibrasyonu ve THF elüeni kullanılarak yapılmıştır. Analiz

sonucu elde edilen grafik (Şekil 3.30) monomodal ve dar molekül ağırlık dağılımı göstermiştir. Alınan ölçümler sonucu ortalama moleküler ağırlığı (M_n) 10300 ve polidispersite indeksi PDI (M_w/ M_n) = 1.4 olarak hesaplanmıştır.



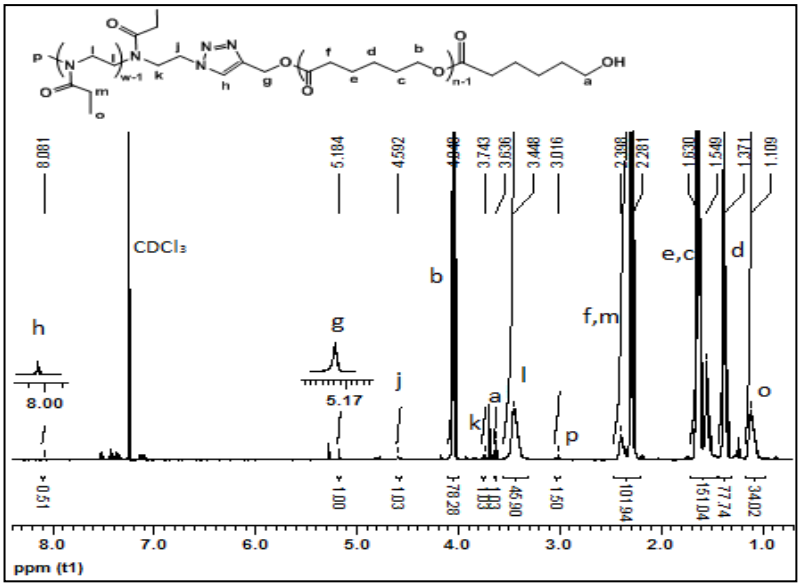
Şekil 3.31: PCL-alkin hidrofobik homopolimere ait GPC ölçüm grafiği.

Son olarak; elde edilen hidrofilik PEtOx-N_3 homopolimeri ve PCL-alkin homopolimeri bakır katalize azit-alkin halka katılması ile oda sıcaklığında klik kimyası ile birleştirirlerek PEtOx-b-PCL amfifilik kopolimeri sentezlendi. PEtOx-b-PCL amfifilik blok kopolimerine ait FT-IR spektrumunda (Şekil 3.31) karakteristik absorpsiyon bantları; PEtOx bloğuna ait amit gerilmeleri (NC=O) 1626 cm^{-1}'de ve PCL bloğunda bulunan ester grupları (OC=O) 1724 cm^{-1}'de kuvvetli gerilme titreşimleri vermektedir. Ayrıca PEtOx-N_3'ün azid fonksiyon grubunun 2103 cm^{-1}'deki absorbansı klik sonrası yok olmaktadır. Bu bulgular bize klik reaksiyonun gerçekleştiğinin güçlü bir kanıtıdır.



Şekil 3.32: Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için FT-IR spektrumu.

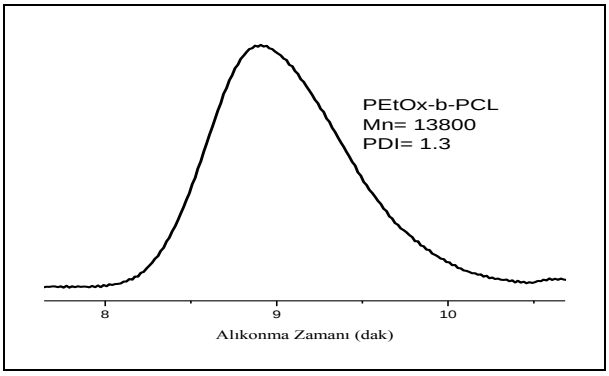
Klik reaksiyonunun gerçekleştirildiği ^{1}H NMR spektrumu ile de doğrulanmaktadır (Şekil 3.32). PCL'nin tekrarlayan biriminde bulunan $OCOCH_2CH_2CH_2CH_2\mathit{CH_2}OC{=}O$ metilen protonları 3.04'de, PEtOx'nin tekrarlayan birimindeki metilen protonları 3.44 ppm'de sinyal vermektedir. PEtOx'nin askıda bulunan $NCO\mathit{CH_2}CH_3$ metilen protonları ile PCL'nin tekrarlayan birimindeki $CH_2OC{=}OC\mathit{H_2}$ protonları çakışarak 2.39-2.28 ppm'de ve $OCOCH_2\mathit{CH_2}CH_2\mathit{CH_2}CH_2OCO$ PCL segmentindeki metilen protonları 1.63-1.54 ppm'de gözlenmektedir. PCL bloğunun $OCOCH_2CH_2\mathit{CH_2}CH_2CH_2OCO$'deki metilen protonları 1.37 ppm'de ve PEtOx'un askıda bulunan $NCOCH_2\mathit{CH_3}$ metil protonları 1.10 ppm'de pik vermektedir. PCL segmentinin propargil alkolden gelen $CHC\mathit{CH_2}OCO$ metilen protonları klik öncesi 4.68 ppm'de gelmektedir ve klik sonrası triazol oluşması sonucu bu metilen protonları ^{1}H NMR spektrumda Şekil 3.29'da görüldüğü gibi 5.18 ppm'e kaymaktadır. 8.08 ppm'de triazol halkası üzerinde bulunan proton için yeni bir pik gözlenmektedir. Ayrıca PEtOx bloğunun triazol oluşturduğu ucunda bulunan metilen protonları $NCH_2\mathit{CH_2}$ triazol 4.59 ppm'de yeni bir pik olarak gözlenmektedir.



Şekil 3.33: Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için $CDCl_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumları.

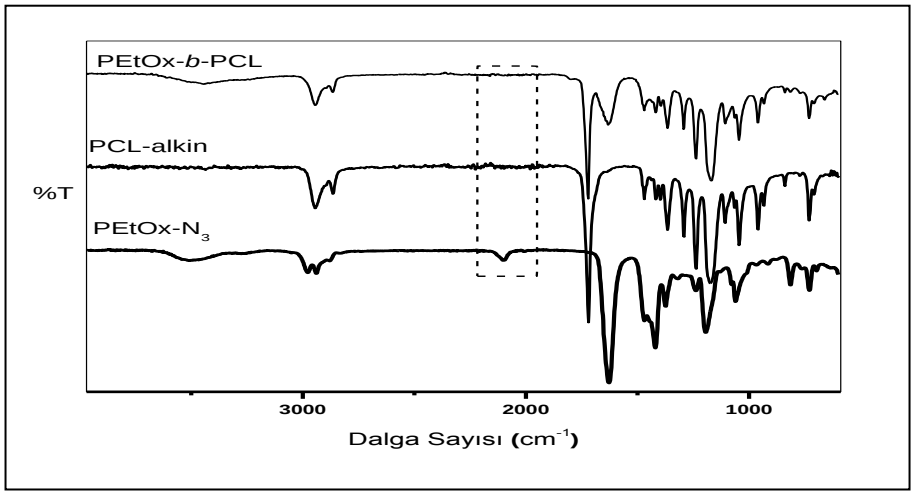
PEtOx-*b*-PCL amfifilik blok kopolimerin GPC ile analizi, lineer polistiren standardı ve THF elüeni kullanılarak gerçekleştirildi. GPC sonuçlarına göre sentezlenen amfifilik blok kopolimerin dar molekül ağırlığı ve simetrik yalnız tek bir

pik vermesi blok kopolimerin başarıyla sentezlendiğini göstermektedir (Şekil 3.33). Alınan ölçümler sonucu ortalama molekül ağırlığı (M_n) 13800 ve polidispersite indeksi PDI (M_w/ M_n) = 1.3 olarak hesaplandı.



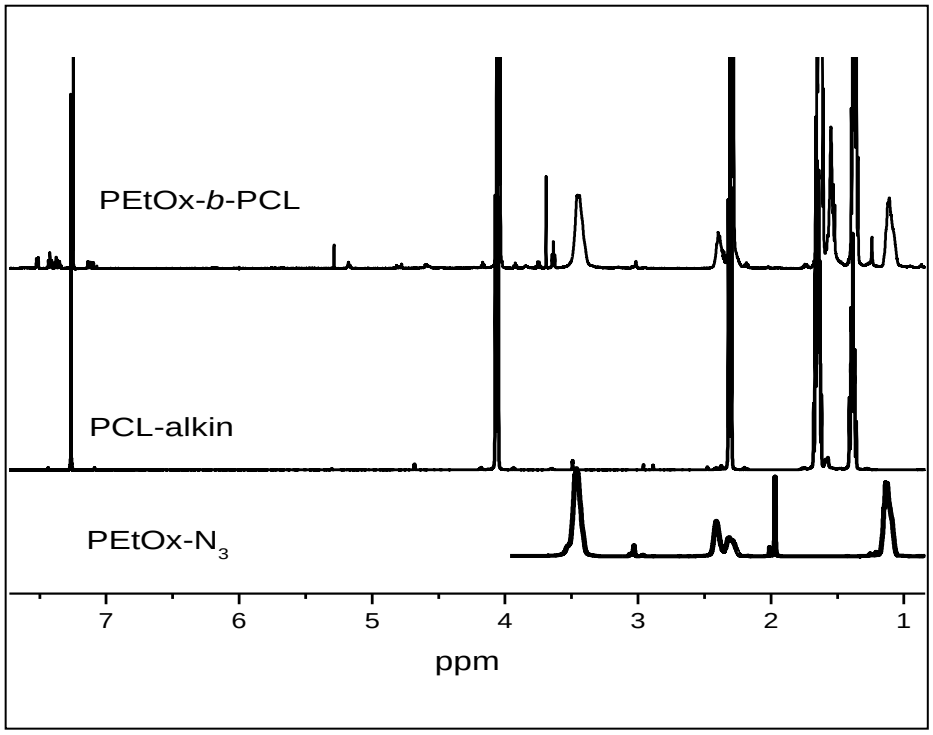
Şekil 3.34: PEtOx-*b*-PCL amfifilik blok kopolimerine ait GPC ölçüm grafiği.

Sentezlenen kopolimer ve homopolimerlerin FT-IR spektrumları (Şekil 3.34) karşılaştırıldığında PEtOx-N_3 (NC=O) nin amit bandı ve PCL-alkinin ester bandı (OC=O), PEtOx-b-PCL'nin FTIR spektrumundaki 1626 cm^{-1} ve 1724 cm^{-1} absorpsiyon pikleri ile çakışmaktadır. Sonuç olarak, FT-IR spektrumunda PEtOx-b-PCL amfifilik kopolimerine ait fonksiyonel grupların varlığı tespit edildi. Ayrıca FTIR spektrumların karşılaştırmasına baktığımızda, PEtOx-N_3'ün triazol oluşturarak 2103 cm^{-1}'deki $-N_3$ absorpsiyonunun yok olduğu gözlenmektedir [114]. Böylece FTIR sonuçları doğrultusunda klik reaksiyonunun başarıyla sentezlenebildiği doğrulandı.



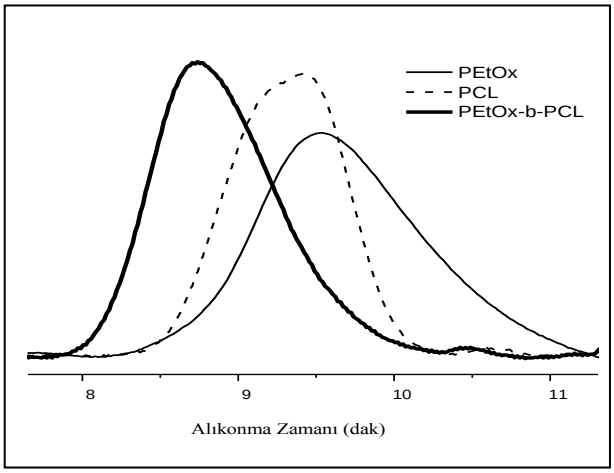
Şekil 3.35: PEtOx-N_3 homopolimeri, PCL-alkin homopolimeri ve PEtOx-*b*-PCL kopolimeri için FT-IR spektrumları.

PEtOx-N_3 homopolimer, PCL-alkin homopolimer ve PEtOx-*b*-PCL amfifilik blok kopolimerin ^{1}H NMR spektrumları karşılaştırılması Şekil 3.35' deki gibidir. Hem PEtOx hem de PCL bloklarının tekrarlayan birimlerine ait karakteristik pikleri sırasıyla 1.10 ppm'de ($NCOCH_2\mathit{CH_3}$ metil protonları) ve 4.04 ppm'de ($OCOCH_2CH_2CH_2CH_2\mathit{CH_2}OCO$) gözlenmektedir. PEtOx'nin askıda bulunan $NCO\mathit{CH_2}CH_3$ metilen protonları ile PCL'nin tekrarlayan birimindeki $CH_2OC{=}OC\mathit{H_2}$ protonları çakışarak 2.39-2.28 ppm'de ve $OCOCH_2\mathit{CH_2}CH_2\mathit{CH_2}CH_2OCO$ PCL segmentindeki metilen protonları 1.63 ppm'de gözlenmektedir. PCL bloğunun $OCOCH_2CH_2\mathit{CH_2}CH_2CH_2OCO$'deki metilen protonları 1.37 ppm'de pik vermektedir. PCL segmentinin propargil alkolden gelen $CHC\mathit{CH_2}OCO$ metilen protonları klik öncesi 4.68 ppm'de gelmektedir ve klik sonrası triazol oluşması sonucu bu metilen protonları 5.18 ppm'e kaymaktadır. Ayrıca klik reaksiyonu tamamladıktan sonra ^{1}H NMR spektrumda triazolün oluştuğunu doğrulayan yeni pikler gözlenmektedir. 8.08 ppm'de triazol halkası üzerinde bulunan proton için yeni bir pik gözlenmektedir. Ayrıca PEtOx bloğunun triazol oluşturduğu ucunda bulunan metilen protonları $NCH_2\mathit{CH_2}$triazol 4.59 ppm'de yeni bir pik olarak gözlenmektedir.



Şekil 3.36: PEtOx-N_3 homopolimeri, PCL-alkin homopolimeri ve PEtOx-*b*-PCL kopolimeri için $CDCl_3$ içinde ölçülmüş ^{1}H-NMR spektrumları.

Ayrıca, klik kimyası ile sentezlenen PEtOx-*b*-PCL amfifilik kopolimerin GPC'de alınan ölçümler doğrultusunda (Şekil 3.36) dar molekül ağırlığı ve monomodal bir grafik elde edilmektedir. Molekül ağırlığındaki artış GPC eğrileri ile net olarak görülmektedir. Sonuç olarak, PEtOx-*b*-PCL amfifilik kopolimerin, klik kimyası ile başarıyla sentezlenebildiği yapıların aydınlatılması ile doğrulandı.



Şekil 3.37: Poli (2-etil-2-oksazolin)-N_3, Poli (ε-kaprolakton)-alkin ve Poli (2-etil-2-oksazolin)-*b*-Poli (ε-kaprolakton) için GPC ölçüm grafiğikleri.

4. SONUÇ ve TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında, hidrofilik PEtOx ve hidrofobik PCL segmentlerinden oluşan iyi tanımlanmış PEtOx-*b*-PCL amfifilik diblok kopolimerinin sentezlenmesi hedeflendi. Tablo 4.1' de sentezlenen homopolimer ve blok kopolimerlerin karakterizasyon dataları verildi.

Tablo 4.1: Sentezlenen polimerlerin karakterizasyon dataları.

	PEtOx Blok			PCL Blok			PEtOx-*b*-PCL Kopolimer		
Polimer**	Mn_{GPC} g.mol^{-1}	Mn_{NMR} g.mol^{-1}	PDI	Mn_{GPC} g.mol^{-1}	Mn_{NMR} g.mol^{-1}	PDI	Mn_{GPC} g.mol^{-1}	PDI	Blok Oranı*
P1	11000	10600	1.03	-	4100	-	14300	1.5	3.3:1
P2	8400	7600	1.1	16200	14350	1.3	22630	2.1	1:1.9
P3	2700	2300	1.09	10300	9100	1.4	13800	1.3	1:3.8

*GPC'e göre Molar ağırlıklarının oranı ile hesaplandı.

**P1; makrobaşlatıcı yöntemi ile, P2; Michael Katılma Reaksiyonu ile, P3; Klik Kimyası ile sentezlenmiş blok kopolimerler.

Bu blok kopolimerinin sentezi için iki farklı blok kopolimer sentez stratejisi kullanıldı. İlk stratejide, önceden hazırlanmış PEtOx homopolimeri, PEtOx-PCL blok kopolimerinin PCL bloğunun sentezlenmesi amacıyla makrobaşlatıcı olarak kullanıldı. İkinci stratejide, zincir ucunda fonksiyonel gruplara sahip iki farklı homopolimer zincirinin birleştirilmesi ile blok kopolimerler sentezlendi ve bu strateji için iki farklı reaksiyon yöntemi kullanıldı. Farklı fonksiyonel gruplara sahip PEtOx ve PCL homopolimerleri birbirlerinden bağımsız olarak sentezlendi ve bu polimerlerin zincir uç fonksiyonlarına bağlı olarak Michael Katılma reaksiyonu veya Klik reaksiyonu kullanılarak amfifilik PEtOx-*b*-PCL blok kopolimerleri hazırlandı.

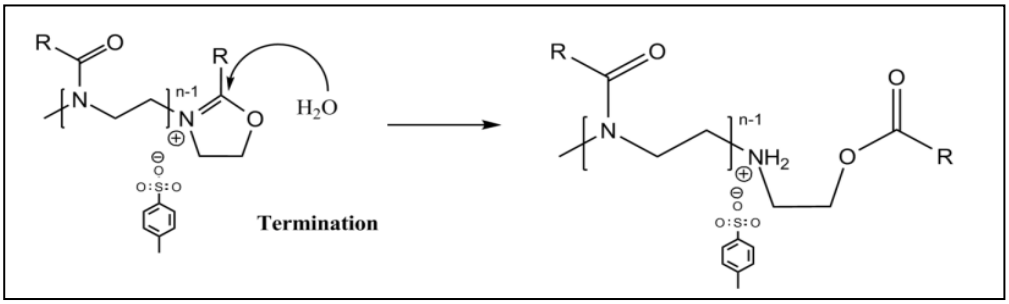
PEtOx-b-PCL blok kopolimerin hazırlanmasındaki ilk deneysel çalışmada, 2-etil-2-oksazolin metil tosilat başlatıcısı ile başlatılarak katyonik halka açılma polimerizasyonu gerçekleştirildi ve yaşayan polimer zinciri metanolik NH_3 çözeltisi ile sonlandırıldı. Aktif amin fonksiyonel gruba sahip PEtOx-NH_2, ε-kaprolakton monomerinin kalay (II) oktat katalizörlüğünde halka açılma polimerizasyonunu başlatarak PEtOx-*b*-PCL blok kopolimeri sentezlendi. Bu yöntemle yapılan blok

kopolimer sentezinin FTIR ve ^{1}H NMR spektroskopik analizler sonucu hem PEtOx hidrofilik hem de PCL hidrofobik bloklara ait karakteristik pikler gözlendi. Fakat GPC ölçümü sonucu düşük polidispersiteye sahip blok kopolimer elde edilmiş olsa da monomer dönüşümünün oldukça düşük olduğu görüldü. Başlangıçta 2:1 olarak hedeflenen blok kopolimer oranı yapılan sentez ve karakterizasyonlar sonucu ≈ 3:1 olarak hesaplandı. Monomer dönüşümünün düşük olması sebebiyle hedeflenen polimer zincir uzunlukları elde edilemedi ve blok oranı istenildiği gibi kontrol edilemedi. Bu ilk deneysel çalışma sonucunda PEtOx bloğunun istenen zincir uzunluğunda ayarlanabildiği fakat PCL hidrofobik bloğunun hedeflenen molar kütlede hazırlanmasının her zaman mümkün olmadığı görüldü.

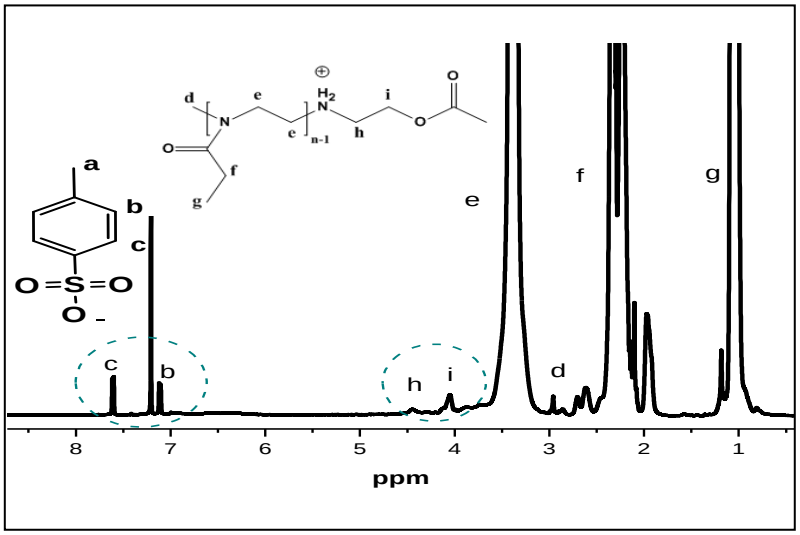
Bunun üzerine, ikinci blok sentez yaklaşımı ile PEtOx ve PCL homopolimerleri fonksiyonel başlatıcı ya da terminal ajanları kullanılarak halka açılma polimerizasyonu ile ayrı bir şekilde sentezlendi. Böylece uygun şartlar altında önceden belirlenmiş molekül ağırlıkları ile her bir blok dar molekül ağırlığı dağılımı ile sentezlenerek ayarlanabildi. Bu amaçla ilk olarak, makrobaşlatıcı yönteminde olduğu gibi PEtOx-NH_2 homopolimeri sentezlendi. PCL-OH hidrofobik bloğu da benzil alkolün ε-kaprolaktonun halka açılma polimerizasyonunu başlatması ile hazırlandı. Daha sonra sentezlenen PCL-OH polimerinin akriloil klorür ile açillenme reaksiyonu sonucu PCL-alken homopolimeri sentezlendi. Sentezlenen PEtOx-NH_2 hidrofilik ve PCL-alken hidrofobik homopolimerler Michael Katılma reaksiyonu ile amfifilik PEtOx-*b*-PCL blok kopolimeri sentezlendi. Reaksiyon sonrasında FT-IR ve ^{1}H NMR spektrumunda hem PEtOx hem de PCL bloklarında bulunan tekrarlayan birimlerin karakteristik pikleri görüldü. ^{1}H NMR spektrumunda blok kopolimer sentezi sonucu PCL bloğunda bulunan akril piklerinin şiddetinin azaldığı fakat tam olarak yok olmadığı gözlendi. Ayrıca GPC'den alınan sonuçlar doğrultusunda birbiriyle iç içe girmiş ve iki farklı alıkonma zamanlarında gelmiş iki omuz gözlendi. Polidispersitesi 2.5 olarak hesaplanan blok kopolimer dar molekül ağırlığı dağılımı ile sentezlenemediği ve sonuç olarak Michael katılma reaksiyonu ile istenen amfifilik blok kopolimer sentezinin yüksek verimle gerçekleştirilemediği görüldü.

Michael Katılma reaksiyonu ile istenen PEtOx-b-PCL blok kopolimerin sentezlenememesinin birçok sebebi olabilir. PEtOx-NH_2 homopolimer sentezinde yaşayan polioksazolinium katyonları NH_3 çözeltisi ile tam olarak sonlandırılamamış olabilir. Ortamda bulunması mümkün olan nem veya safsızlıklar bu katyonların istenmeyen sonlanmalar gerçekleştirmesine neden olmuş olabilir. Örneğin, Şekil

4.1'de olduğu gibi polioksazolinium katyonları ortamda bulunan nem ile yan reaksiyon oluşturarak ester uç fonksiyonuna sahip PEtOx oluşturabilir (^{1}H NMR pikleri açıkça 4.42 ppm ve 4.05 ppm) (Şekil 4.1) ve sonunda hidroksil olarak sonlanabilir. Ayrıca Şekil 4.2'de ki ^{1}H NMR'da başlatıcıdan gelen tosil iyonları 7.1 ppm ve 7.6 ppm'de pikler vermektedir [115]. Sonlandırma aşamasında uzaklaştırılamamış tosil iyonları blok kopolimer reaksiyonunun gerçekleşmesini engelleyici bir etkiye sahip olabilirler.



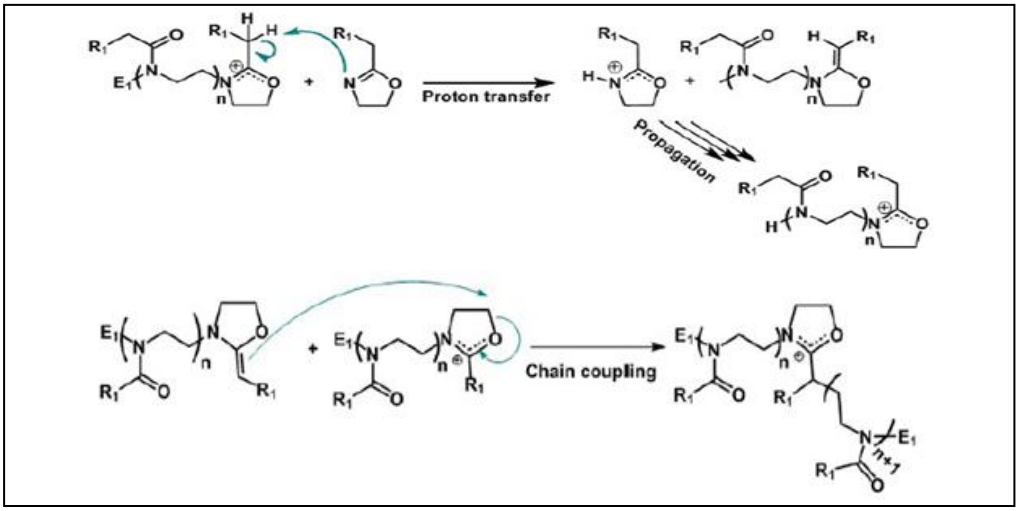
Şekil 4.1: PEtOx polimerizasyonunun H_2O ile reaksiyonu.



Şekil 4.2: PEtOx-NH_2 hidrofilik homopolimerine ait ^{1}H NMR spektrumu.

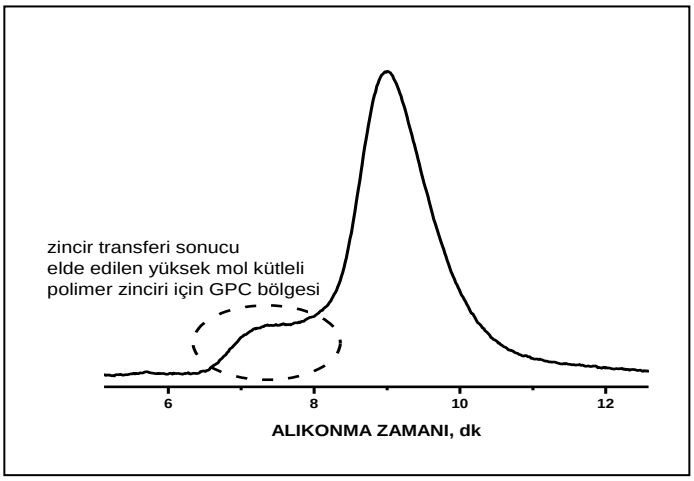
Ayrıca PEtOx hidrofilik homopolimerinin yaşayan katyonik halka açılma polimerizasyonu sırasında istenmeyen zincir transferleri veya zincir sonlanmaları olmuş olabilir. İdeal bir 2-oksazolin, halka açılma polimerizasyonu ile kontrol edilebilir, fakat aynı zamanda bazı yan reaksiyonlar olabilir. Örneğin, büyüyen zincirlerin R_1 karbon atomunun bir protonu monomerin nitrojen atomu tarafından alınarak proton transferi gerçekleşebilir ve yan reaksiyon oluşabilir. Sonuç olarak,

pozitif yüklü aktif monomer ile C=C çift bağa sahip yüksüz polimer oluşabilir (Şekil 4.3). Yüksüz polimer monomerden daha az nükleofil olduğu için çok daha yavaş reaksiyona girer ve birleşme reaksiyonları çoğunlukla polimerizasyon reaksiyonlarının son aşamasında gerçekleşir. Böylece yüksek molekül ağırlıklarında yan zincirler oluşabilir [116].



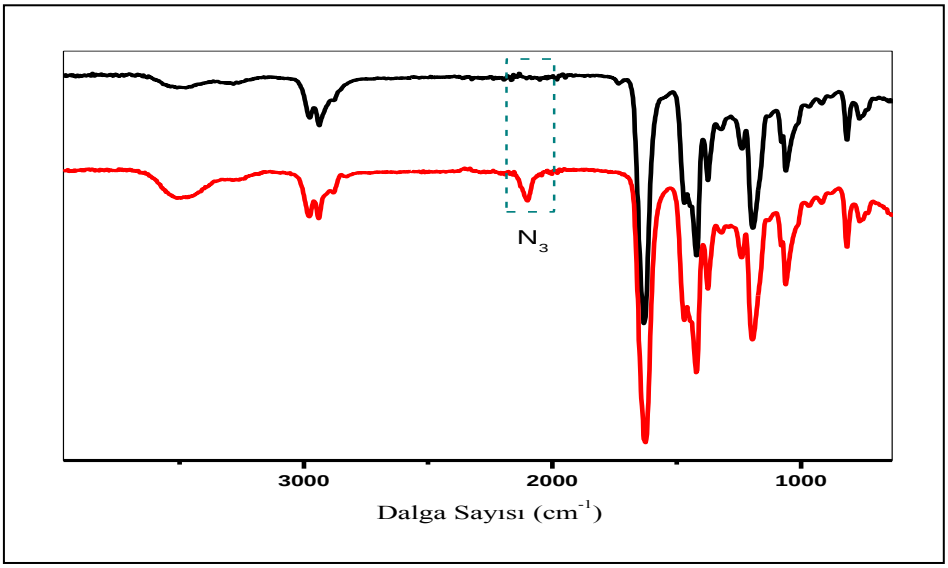
Şekil 4.3: POx'de gerçekleşen zincir transferi mekanizması.

PEtOx'nin polimerizasyonu sırasında zincir transferlerinin gerçekleştiği GPC, ^{1}H NMR ve FT-IR karakterizasyon yöntemleri ile doğrulandı. GPC'de yüksek mol kütle bölgesinde omuz verdiği görüldü (Şekil 4.4) ve bu da PEtOx polimerizasyonu sırasında zincir transferlerinin gerçekleşerek yüksek molekül ağırlıklarına ulaşan yan zincirlerin oluştuğunu gösterdi.



Şekil 4.4: Zincir transferlerine uğramış PEtOx'nin GPC grafiği.

NaN_3 ile sonlandırılmış PEtOx'nin zincir transferleri ya da safsızlıklar nedeniyle azidlenmediği, zincir uç fonksiyon grubunun FTIR spektrumunda gözlenmemesi ile doğrulandı (Şekil 4.5).



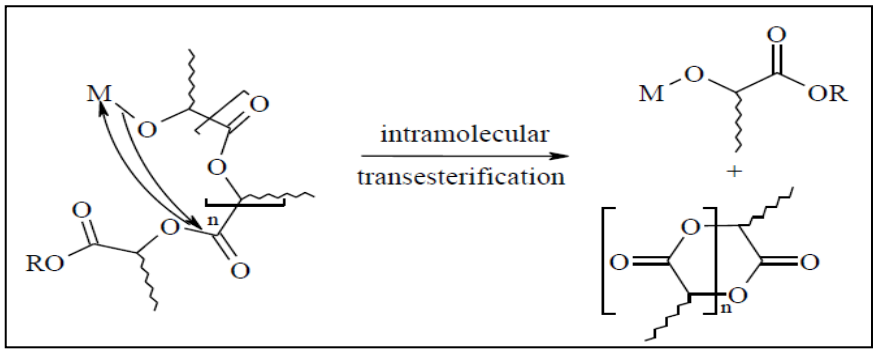
Şekil 4.5: PEtOx'nin zincir transferi olmamış ve NaN_3 ile sonlanmış PEtOx-N_3 FTIR spektrumu ile yine NaN_3 ile sonlandırılmasına rağmen polimer zinciri zincir transferi gerçekleştirerek kendiliğinden sonlanması ile elde edilen PEtOx'nin FTIR spektrumu.

Ayrıca PEtOx homopolimerin zincir transferi gerçekleştirip gerçekleştirmediği oluşan polimerin rengine bakılarak da anlaşılabilir. Eğer polimer sarı renkte ise polimerizasyon sırasında zincir transferleri gerçekleşmiş denebilir. Eğer beyaza çok yakın renkte ise zincir transferlerinin gerçekleşmemiş olabileceği söylenebilir (Şekil 4.6) [117].

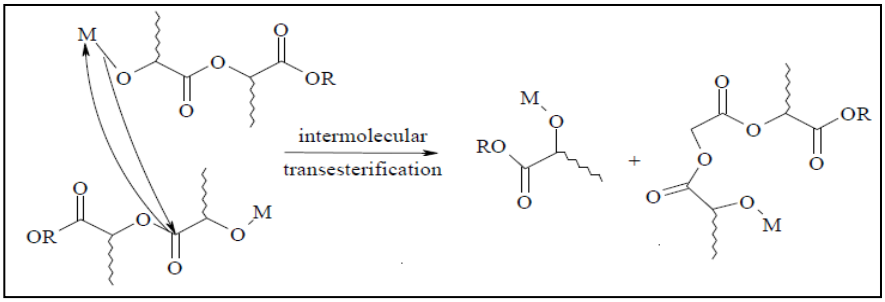
Şekil 4.6: Zincir transferi gerçekleşmiş ve gerçekleşmemiş PEtOx polimerleri görüntüleri.

Sonuç olarak bu gibi yan reaksiyonlar sebebiyle polimer zincir ucu istenilen şekilde fonksiyonlandırılamamış olabilir. Amin fonksiyonlu PEtOx-NH_2 polimeri elde edilememiş ve PCL-alken ile Michael Katılma reaksiyonunu gerçekleştirememiş olabilir.

PEtOx polimerizasyon reaksiyonu sırasında zincir transferleri sonucu oluşan yan ürünlerin blok kopolimerin sentezlenmesinde ne kadar olumsuz etkisi varsa PCL polimerizasyon sentezi sırasında da oluşan yan reaksiyonların blok kopolimerin dar molekül ağırlığı dağılımında sentezlenebilmesini olumsuz yönde etkileyebilir. PCL polimer sentezi süresince özellikle yüksek sıcaklıklarda yapılan reaksiyonlar molekül-içi transesterifikasyon reaksiyonu gibi yan reaksiyonlar gerçekleştirebilir ve lineer polimer kapanarak halka durumuna gelebilir. Bunun sonucunda polidispersitenin genişlemesine ve polimerizasyonun kontrolünün kaybedilmesine neden olabilir (Şekil 4.7 ve Şekil 4.8) [118].



Şekil 4.7: PCL polimerizasyonu sırasında gerçekleşen molekül-içi transesterifikasyon reaksiyonu.



Şekil 4.8: PCL polimerizasyonu sırasında gerçekleşen moleküller arası transesterifikasyon reaksiyonu.

Ayrıca PCL-OH homopolimerinin açillenme reaksiyonu ile sentezlenen PCL-alken yüksek verimle elde edilememiş olabilir. Aşırı miktarda akriloil klorür

kullanılması sebebiyle saflaştırma aşamasında tam olarak uzaklaştırılamamış ve bu serbest halde bulunan akriloil klorürler PEtOx-NH_2 homopolimerinin amin grubuyla Michael Katılma reaksiyonu yapmış olabilir ve sonuç olarak blok kopolimer sentezi için yeterli sayıda PEtOx-NH_2 homopolimerin kalmaması sebebiyle Michael katılma reaksiyonu ile tam anlamıyla blok kopolimeri gerçekleştirilememiş olabilir.

Polimerizasyonu kontrol etmek ve bu gibi yan reaksiyonlardan kaçınmak için spesifik reaksiyon koşulları gerekmektedir. Örneğin; monomerin, başlatıcının ve çözücünün yüksek saflıkta olması, düşük [M]/[I] oranı ile reaksiyon yapılması, kullanılan cam malzemelerin yeteri kadar kuru olması ve reaksiyon ortamının tamamen inert olması gerekmektedir [120]. Ayrıca, elde edilen homopolimerlerin (PEtOx-NH_2 ve PCL-alken) Michael Katılması reaksiyonu öncesi iyi bir şekilde saflaştırılması gerekmektedir. Homopolimerlerin dar molekül ağırlığı dağılımı ile sentezlenmesi ve saflaştırılması sonrasında Michael Katılma reaksiyonu ile yapılan blok kopolimer sentezi için elverişli ve uygun reaksiyon koşulları sağlanmalıdır. Ayrıca, bu reaksiyonun gerçekleştirilebilmesi için maksimum kuru ve argon ortamı ile ekstra katalizör veya reaksiyon sıcaklığı gerekebilir Michael katılma reaksiyonu ile blok kopolimer sentezi birçok parametre değiştirilerek ve sentez denemeleri yapılarak başarıyla gerçekleştirilebilir. Fakat bu reaksiyon kullanılarak yapılan blok kopolimer sentezleri için dört aşama gereklidir ve homopolimerlerin saflaştırılmasında zorluklar yaşanmaktadır. Ayrıca blok kopolimer reaksiyon sentezleri hazırlanması sırasında kullanılan amin ile akrilat fonksiyonel grupları arasında yapılan reaksiyonların verimi oldukça düşüktür [63]. Bu yüzden bu tür birleşme problemlerini yenmek için 2002'de Medal ve Sharpless birbirlerinden bağımsız olarak, Bakır (I) (Cu) varlığında azid-alkin arasında 1, 3 -dipolar siklokatılma (CuAAC) ile triazol oluşum reaksiyonlarını gerçekleştirdiler. Bakır(I) katalizli reaksiyonlar ılımlı koşullarda etkili bir şekilde ilerler. Ayrıca reaksiyonlar sırasında fonksiyonel grupların korunmasına gerek yoktur ve çoğu durumlarda saflaştırma gerektirmez. Azid ve alkin fonksiyonel grupları çoğunlukla biyolojik moleküllere ve sulu ortamlara karşı inerttirler ve 1.3-dipolar siklokatılma reaksiyonu sonucu oluşan triazol halkası parçalanmaya yatkın değildir. Ayrıca triazoller neredeyse indirgenmez ve yükseltgenmezler. "Klik" kimyasının yüksek verim, fonksiyonel gruplara karşı yüksek tolerans, saflaştırılma işlemlerinin basit olması, yan ürünlerin oluşmaması, üstün regio-selektiviteye ve ılımlı/basit reaksiyon koşullarına sahip olması onun birçok reaksiyona göre üstün olduğunu gösterir.

Bu tez çalışmasında PEtOx-b-PCL blok kopolimerin sentezi için bir başka yaklaşım olan klik kimyası kullanıldı. Her bir blok, PEtOx ve PCL, halka açılma polimerizasyonu ile ayrı bir şekilde sentezlendi. NaN_3 ile sonlandırılmış PEtOx homopolimeri ile propargil alkol ile başlatılarak hazırlanan PCL homopolimeri azid-alkin 1, 3 dipolar siklokatılma reaksiyonu ile triazol oluşturularak birleştirildi. Klik reaksiyonu için hazırlanan PCL-alkin homopolimeri sentezinde yalnızca alkin fonksiyonel grubuna sahip başlatıcı kullanıldı. Fakat Michael katılma reaksiyonunda kullanılan PCL homopolimer sentezi için uç fonksiyon grubu dönüşümüne ihtiyaç duyuldu ve iki reaksiyon aşaması sonrasında alken fonksiyonel grubuna sahip PCL-alken homopolimeri sentezlenebildi. Bu açıdan klik kimyası için hazırlanan PCL homopolimerin hazırlanması ve saflaştırmasının, Michael katılma reaksiyonu için hazırlanan PCL-alken homopolimerinin hazırlanması ve saflaştırmasından daha kolay olduğu görüldü.

Sentezlenen PEtOx-N_3 homopolimerinin FTIR spektrumunda polimer zincirinin uç fonksiyonel grubu olan azid grubuna ait absorbans 2100 cm^{-1}'de gözlendi. Makrobaşlatıcı yöntemi ve Michale Katılma reaksiyonu için hazırlanan PEtOx-NH_2 homopolimerlerin amin uç fonksiyon grubu FT-IR spektrumunda net bir şekilde gözlenemedi. Bu açıdan azid fonksiyonel grubuna sahip PEtOx hazırlanması ve karakterizasyonu açısından daha elverişli bir yöntem olduğu tespit edildi. Ayrıca ^{1}H NMR'da polimerin tekrarlayan birimlerine ve başlatıcıya ait karakteristik pikler gözlendi. GPC'den alınan ölçümler sonucu dar molekül ağırlığı dağılım kontrolü ile PEtOx-N_3 homopolimerinin sentezlendiği doğrulandı. Hidrofobik segmenti olan PCL-alkin homopolimerinin FT-IR ve ^{1}H NMR spektrumlarında polimerin tekrayan birimlerine ait karakteristik pikler gözlendi. Uç grubunda bulunan alkin grubu FTIR spektrumunda net gözlenemedi fakat ^{1}H NMR da alkin grubunda bulunan protonlar net olarak tanımlanabildi. GPC ile yapılan karakterizasyon sonucunda tek bir omuz ve dar molekül ağırlığı dağılımı ile PCL homopolimeri sentezlenebildiği görüldü. Elde edilen PEtOx-N_3 ve PCL-alkin homopolimerlerinin bakır katalizörlüğünde ve oda sıcaklığında klik reaksiyonu ile blok kopolimer sentezi yapıldı. PEtOx-N_3 ve PCL-alkin homopolimerlerin IR spektraları klik reaksiyonundan sonraki spektrumu karşılaştırıldığında PEtOx-N_3 'nin 2100 cm^{-1}'de azid grubuna ait güçlü absorpsiyon sinyalinin kopolimer spektrumunda tamamen kaybolduğu görüldü. Çünkü klik reaksiyonu sırasında azid grubu, alkin grubu ile triazol oluşturmaktadır ve böylece hem azid hemde alkin gruplarının kaybolması beklenir. ^{1}H NMR spektrumunda

yapılan karakterizasyonda klik reaksiyonu sonucu oluşan triazol halkasına ait pik 8.1 ppm'de tanımlandı. PCL-alkin polimerinin başlatıcısından gelen alkin protonlarına ait pikler gözlenmedi. FT-IR ve ^{1}H NMR ile yapılan karakterizasyon ile blok kopolimerin sentezlendiği doğrulandı. Sentezlenen amfifilik PEtOx-b-PCL blok kopolimerin GPC ile alınan ölçümler sonucu elde edilen grafiğin tek omuz halinde gözlenmesi klik reaksiyonunun gerçekleştiği ve dar molekül ağırlığı ile PEtOx-PCL blok kopolimerin başarıyla sentezlenebildiği görüldü. Ayrıca GPC'de klik kimyası sonucu elde edilen blok kopolimerin molekül ağırlığının PEtOx ve PCL homopolimerin molekül ağırlıklarına göre arttığı ve grafiğin sol tarafa kaydığı görüldü.

Tüm bu yapılan deneyler sonucu blok kopolimer sentezi için yapılmış yöntemler içerisinde istenen uzunlukta polimer sentezlenebilmesi için en uygun ve en elverişli yöntemin klik reaksiyonu olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak bu çalışmada PEtOx-*b*-PCL amfifilik blok kopolimerin kontrollü polimerizasyon yöntemleriyle (halka açılma polimerizasyonu ve klik kimyası) başarılı bir şekilde sentezlenebileceği gösterilmiştir. Bu çalışma polimer uç grubunda gerekli modifikasyonlar yapılarak kompleks yapılı makromoleküllerin iki ya da üç aşamada sentezlenebildiğini ortaya koymuştur. Sentezlenen polimerlerin yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmış ve dar molekül ağırlığı dağılımı iyi tanımlanmış malzemeler olduğu kanıtlanmıştır.

İyi tanımlanmış amfifilik blok kopolimerlerin hazırlanabilmesi endüstri ve biyomedikal uygulamalarda birçok yeni malzemenin dizaynı ve geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

[1] Saçak M., (2006), ‘‘Polimer Kimyası’’, 3. Baskı, Gazi Kitabevi.

[2] Toombes G. E. S., (2007), “Structural studies of block copolymer and block copolymer/aluminosilicate materials’’, Doctoral Thesis, Cornell University.

[3] Arslan H., (2012), “Block and Graft Copolymerization by Controlled/Living Radical Polymerization Methods”, Polymerization, Chapter 13, 279-320.

[4] Szwarc M., Levy M., Milkovich R., (1956), “Polymerization initiated by electron transfer to monomer. A new method of formation of block polymers”, Journal of American Chemical Society, 78, 2656-2657.

[5] Kaditi E., Mountrichas G., Pispas S., (2011), “Amphiphilic block Copolymers by a combination of anionic polymerization and selective post Polymerization functionalization”, European Polymer Journal, 47 (4), 415–434.

[6] Satoh K., Poelma J. E., Campos L. M., Stahl B., Hawker C., (2012), “A facile synthesis of clickable and acid-cleavable PEO for acid-degradable block copolymers”, Journal of Polymer Chemistry, 3 (7), 1890-1898.

[7] Li Y., Liu T., Zhang G., Ge Z., Liu S., (2014), “Tumor-Targeted Redox-Responsive Nonviral Gene Delivery Nanocarriers Based on Neutral-Cationic Brush Block Copolymers”, Macromolecular Rapid Communications, 35 (4), 466-473.

[8] Jin Q., Cai T., Wang Y., Wang H., Ji J., (2014), “PEGylated Albumin-Based Polyion Complex Micelles for Protein Delivery”, ACS Macro Letters, 9, 679-689.

[9] Weber C., Babiuch K., Rogers S., Perevyazko I. Y., Hoogenboom, R., Schubert U. S., (2012), “Unexpected Radical Polymerization Behavior of Oligo (2-ethyl-2-oxazoline) Macromonomers”, Polymer Chemistry, 3 (10), 2976-2985.

[10] Rao J., Khan A., (2013), “Enzyme sensitive synthetic Polymer Micelles Based on the Azobenzene Motif”, Journal of the American Chemical Society, 135 (38),14056-14059.

[11] Wu D., (2015), “Amphiphilic Block Copolymers: Synthesis, Self-assembly and Applications’”, Doctoral Thesis, Der Universität Basel.

[12] Wang C. H., Hwang Y. S.,Chiang P. R., Shen C. R., Hong W. R., Hsiue G. H., (2011), “Extended Release of Bevacizumab by Thermosensitive Biodegradable and Biocompatible Hydrogel”, Biomacromolecules, 13 (1), 40−48.

[13] Halacheva S., Price G. J., Garamus V. M., (2011), “Effects of Temperature and Polymer Composition upon the Aqueous Solution Properties of Comblike Linear Poly (ethyleneimine) /Poly (2-ethyl-2-oxazoline)-Based Polymers”, Macromolecules, 44 (18), 7394–7404.

[14] Hasirci V., Yilgor P., Endogan T., Eke G., Hasirci N., (2011), “Polymer Fundamentals: Polymer Synthesis”, Comprehensive Biomaterials, 1, 349-371.

[15] Kato M., Kamigaito M., Sawamoto M., Higashimura T., (1995), “Polymerization of Methyl Methacrylate with the Carbon Tetrachloride /Dichlorotristriphenylphosphine) ruthenium (II) /Methylaluminum Bis(2,6-di-tert-butylphenoxide) Initiating System: Possibility of Living Radical Polymerization”, Macromolecules, 28 (5), 1721-1723.

[16] Wang J. S., Matyjaszewski K., (1995), “Controlled/"living" radical polymerization. Atom transfer radical polymerization in the presence of transition-metal complexes”, Journal of the American Chemical Society, 117 (20), 5614-5615.

[17] Chiefari J., Chong Y. K., Ercole F., Krstina J., FJeffery J., Le T. P. T., Mayadunne R. T. A., Meijs G. F., Moad C. L., Moad G., Rizzardo E., Thang S. H., (1998), “Living Free-Radical Polymerization by Reversible Addition−Fragmentation Chain Transfer: The RAFT Process”, Macromolecules, 31 (16), 5559-5562.

[18] Percec V., Guliashvili T., Ladislaw J. S., Stjerndahl A., Sienkowska M. J., Monteiro M. J., Sahoo S., (2006), “Ultrafast Synthesis of Ultrahigh Molar Mass Polymers by Metal-Catalyzed Living Radical Polymerization of Acrylates, Methacrylates, and Vinyl Chloride Mediated by SET at 25 °C”, Journal of the American Chemical Society, 128 (43) 14156-14165.

[19] Chen W., Zou Y., Jia J., Meng F., Cheng R., Deng C., Feijen J., Zhong Z., (2013), “Functional Poly(ε-caprolactone)s via Copolymerization of ε-Caprolactone and Pyridyl Disulfide-Containing Cyclic Carbonate: Controlled Synthesis and Facile Access to Reduction-Sensitive Biodegradable Graft Copolymer Micelles”, Macromolecules, 46 (3), 699-707.

[20] Tempelaar S., Mespouille L., Coulembier O., Dubois P., Dove A. P., (2013), “Synthesis and Post-polymerisation Modifications of Aliphatic Poly(carbonate)s Prepared by Ring-opening polymerisation”, Chemical Society Reviews, 42 (3), 1312-1336.

[21] Le Garrec D., Gori S., Luo L., Lessard D., Smith D. C., Yessine M. A., Ranger M., Leroux J. C., (2004), “Poly(N-vinylpyrrolidone)-block-poly(D,L-lactide) as a new polymeric solubilizer for hydrophobic anticancer drugs: in vitro and in vivo evaluation”, Journal of Controlled Release, 99 (1), 83-101.

[22] Albertsson A. C., Varma I. K., (2003), “Recent Developments in Ring Opening Polymerization of Lactones for Biomedical Applications”, Biomacromolecules, 4 (6), 1466-1486.

[23] Xiong M. H., Wu J., Wang Y. C., Li L. S., Liu X. B. Zhang G. Z., Yan L. F.,Wang J., (2009), "Synthesis of PEG-armed and polyphosphoester core-cross-linked nanogel by one-step ring-opening polymerization", Macromolecules, 42 (4), 893-896.

[24] Kim Y., Jnaneshwara G. K., Verkade J. G., (2003), "Titanium Alkoxides as Initiators for the Controlled Polymerization of Lactide", Inorganic Chemistry, 42 (5), 1437-1447.

[25] Varma I. K., Albertsson A. C., Rajkhowa R., Srivastava R. K., (2005), "Enzyme catalyzed synthesis of polyesters" Progress in Polymer Science, 30 (10), 949-981.

[26] Suriano F., Coulembier O., Hedrick J. L., Dubois P., (2011), "Functionalized cyclic carbonates: from synthesis and metal-free catalyzed ring-opening polymerization to applications", Polymer Chemistry 2, (3), 528-533.

[27] Stridsberg K., Ryner M., Albertsson A. C., (2002), "Controlled Ring-Opening Polymerization: Polymers with designed Macromolecular Architecture. In Degradable Aliphatic Polyesters", Springer Berlin Heidelberg, 157, 41-45.

[28] Kaditi E., Mountrichas G., Pispas S., (2011), ''Amphiphilic block copolymers by a combination of anionic polymerization and selective post-polymerization functionalization'', European Polymer Journal, 47 (4), 415–434.

[29] Letchford K., Burt H., (2007), "A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 65 (3), 259–269.

[30] Qiu Y., Park K., (2001), "Environment-sensitive hydrogels for drug delivery", Advanced Drug Delivery Reviews, 53 (3), 321-339.

[31] Wang X., (2012), "Synthesis, Characterization and Self-assembly of Amphiphilic Block Copolymers", Doctoral Thesis., University of Tennessee.

[32] Luxenhofer R., Han Y., Schulz A., Tong J., He Z., Kabanov A. V., Jordan R., (2012), "Poly (2-oxazoline)s as Polymer Therapeutics", Macromolecular Rapid Communications, 33 (19), 1613-1631.

[33] Themistou E., Battaglia G., Armes S. P., (2014), "Facile synthesis of thiol functionalized amphiphilic polylactide–methacrylic diblock copolymers", Polymer Chemistry, 5, 1405-1417.

[34] Web 1, (2016) http://hbogm.meb.gov.tr/modulerprogramlar/ kursprogramlari/ kimya/moduller/PolimerKavramlariVeOzellikleri2.pdf (Erişim Tarihi: 13/01/2016).

[35] Weber C., Babiuch K., Rogers S., Perevyazko I. Y., Hoogenboom R., Schubert U. S., (2012), "Unexpected Radical Polymerization Behavior of Oligo (2-ethyl-2-oxazoline) Macromonomers", Polymer Chemistry, 3, 2976-2985.

[36] Hamley J. W., (1999), "Then Physics of Block Copolymers", 1 Edition, Oxford University Press.

[37] Ruzette A.V., Leibler L., (2005), "Block Copolymers in Tomorrow's Commodity", Nature Materials, 4, 19-31.

[38] Justynska J., (2005), "Towards a Library of Functional Block Copolymers-Synthesis and Colloidal Properties", Doctoral Thesis, Universität Potsdam.

[39] Lu S. L., Yang M. J., Bai F. L., (2004), "Synthesis, Electrochemical and Optical Properties of a Novel PPV/PPE Block-copolymer", Macromolecular Rapid Communications, 25(9), 968-971.

[40] Forster S., Antonietti M., (1998), "Amphiphilic block copolymers in structure-controlled nanomaterial hybrids", Advanced Materials, 10 (3), 195-217.

[41] Hadjichristidis N., Pitsikalis M., Iatrou H., (2005), "Synthesis of Block Copolymers", Advances in Polymer Science, 189, 1-124.

[42] Lee S. C., Kang S. W., Kim C., Kwon I. C., Jeong S. Y., (2000), "Synthesis and Characterization of Amphiphilic Poly (2-ethyl-2-oxazoline)/poly(1-caprolactone) Alternating Multiblock Copolymers", Polymer, 41 (19), 7091-7097.

[43] Matyjaszewski K., (2003),"Controlled/Living Radical Polymerization: State of the Art in 2002. In Advances in Controlled/Living Radical Polymerization", American Chemical Society, Chapter 1, 854, 2-9.

[44] Zetterlund P. B., Kagawa Y., Okubo M., (2008), "Controlled/Living Radical Polymerization in Dispersed Systems", Chemical Reviews, 108 (9), 3747-3794.

[45] Matyjaszewski K., Spanswick J., (2005), "Controlled/living radical polymerization" Materials Today, 8 (3), 26-33.

[46] Braunecker W. A., Matyjaszewski K., (2007), "Controlled/living radical polymerization: Features, developments and perspectives", Progress in Polymer Science, 32, (1), 93-146.

[47] Web 1, (2016), http://www.sigmaaldrich.com/materials-science/polymer science/raft-polymerization. html (Erişim Tarihi: 13/01/2016).

[48] Natori I., (1997), "Synthesis of Polymers with an Alicyclic Structure in the Main Chain. Living Anionic Polymerization of 1,3-Cyclohexadiene with the n-Butyllithium/ N,N,N',N'-Tetramethyl- ethylenediamine System", Macromolecules, 30 (12), 3696-3697.

[49] Hsieh H.L., Quirk R.P., (1996), "Anionic polymerization. Principles and Practical Applications", 1 Edition, CRC Press.

[50] Matsuo Y., Konno R., Ishizone T., Goseki R., Hirao A., (2013), "Precise Synthesis of Block Polymers Composed of Three or More Blocks by Specially Designed Linking Methodologies in Conjuction with Living Anionic Polymerizastion System", Polymers, 5 (3), 1012-1040.

[51] Feldthusen J., Iván B., Müller A. H. E., (1998), "Synthesis of Linear and Star-Shaped Block Copolymers of Isobutylene and Methacrylates by Combination of Living Cationic and Anionic Polymerizations", Macromolecules, 31 (3), 578-585.

[52] Petrova S., Venturini C. G., Jager A., Jager E., Hrub´y M., Pavlova E., Stepanek P., (2015), "Supramolecular self-assembly of novel thermoresponsive double-hydrophilic and hydrophobic Y shaped [MPEO-b PEtOx-b-(PCL)2] terpolymers", RSC Advances, 5, 62844–62854.

[53] Hepuzer Y., (1995), "Aktive Edilmiş Monomer Polimerizasyonu ile Fotoaktif Polimer Sentezi", Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi.

[54] Web 1, (2016) http://www.masterorganicchemistry.com/reaction-guide/14-addition-of-enolates-to-enones-the-michael-reaction/ (Erişim Tarihi: 13/01/2016).

[55] Mundy B. P., Shattuck T. W., (2002), ''The Michael Addition'', Journal of Chemical Education, 79 (2), 264-267.

[56] Gimbert C., Lumbierres M., Marchi C., Moreno M. M., Sebastian R. M., Vallribera A., (2005), "Michael additions catalyzed by phosphines. An overlooked synthetic method", Tetrahedron; 61, 8598–8605.

[57] Vernon B., Tirelli N., Bachi T., Haldimann D., Hubbell J. W., (2003), "In situ crosslinked biomaterials from phase-segregated precursors", Journal of Biomedical Materials Research Part A, 64 (3), 447–456.

[58] McElvain S. M., Rorig K., (1948), "Piperidine derivatives. XVIII. The condensation of aromatic aldehydes with 1-methyl-4-piperidone", Journal of the American Chemical Society, 70 (5), 1820–1825.

[59] Wu D., Liu Y., He C., Chung T., Goh S., (2004), "Effects of chemistries of trifunctional amines on mechanisms of Michael addition polymerizations with diacrylates", Macromolecules, 37 (18), 6763–6770.

[60] Quemener D., Davis T. P., Barner-Kowollik C., Stenzel M. H., (2006), "RAFT and click chemistry: A versatile approach to well-defined block copolymers" Chemical Communications, 48, 5051-5053.

[61] Vaccaro E., Scola D. A., (1999), "New applications of polyaminoquinones", Chemtech; 29 (7), 15–23.

[62] Tokura S., Nishi N., Nishimura S., Ikeuchi Y., (1983), “Studies on chitin X. Cyanoethylation of chitin”, Polymer Journal, 15, 553–556.

[63] Morpurgo M., Veronese F. M., Kachensky D., Harris J. M., (1996), “Preparation and characterization of poly (ethylene glycol) vinyl sulfone”, Bioconjugate Chemistry, 7 (3), 363–368.

[64] Van B. M., Bywater S., Smets G., Swarc M., Worsfold D. J., (1988), “Developments in anionic polymerization- a critical review”, Advances in Polymer Science, 86, 87–143.

[65] Demko Z. P., Sharpless K. B., (2002), “A Click Chemistry Approach to Tetrazoles by Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition: Synthesis of 5-Sulfonyl Tetrazoles from Azides and Sulfonyl Cyanides”, Angewandte Chemie International Edition, 41 (12), 2110-2113.

[66] Mather B. D., Viswanathan K., Miller K. M., Long T. E., (2006), “Michael addition reactions in macromolecular design for emerging Technologies”, Progress in Polymer Science, 31 (5), 487–531.

[67] Luo Y., (2007), “Size-controlled preparation of polyelectrolyte-protected gold nanoparticles by natural sunlight radiation”, Materials Letters, 61, 2164-2166.

[68] Akeroyd N., (2010) “Click chemistry for the preparation of advanced, macromolecular architectures”, Doctoral Thesis, Stellenbosch University.

[69] Takeshi M., Hideyuki O., Tsushi T., (2010), “Dynamic Combinatorial Chemistry: In Drug Discovery, Bioorganic Chemistry and Materials Science”, John Wiley & Sons, Inc., Canada, 229-261.

[70] Ibrahim S., (2011), “Synthesis of Functional Block Copolymers for use in Nano- hybrids”, Doctoral Thesis, Dresden Technical University.

[71] Wu P., Fokin, V. V., (2007), “Catalytic Azide–Alkyne Cycloaddition: Reactivity and Applications”, Aldrichimica Acta, 40, 7-17.

[72] Wang Q., Chan T. R., Hilgraf R., Fokin V. V., Sharpless K. B., Finn M. G., (2003), “Bioconjugation by Copper(I)-Catalyzed Azide-Alkyne [3+2] Cycloaddition”, Journal of the American Chemical Society, 125 (11), 3192-3193.

[73] Weber C., Czaplewska J. A., Baumgaertel A., Altuntas E., Gottschaldt M., Hoogenboom R., Schubert U. S., (2011), “A Sugar Decorated Macromolecular Bottle Brush by Carbohydrate-Initiated Cationic Ring-Opening Polymerization”, Macromolecules, 45 (1), 46-55.

[74] Luxenhofer R., Han Y., Schulz A., Tong J., He Z., Kabanov A. V., Jordan R., (2012), “Poly (2-oxazoline)s as Polymer Therapeutics”, Macromolecular Rapid Communications, 33 (19), 1613-1631.

[75] Weber C., Krieg A., Paulus R. M., Lambermont-Thijs H. M. L., Becer C. R., Hoogenboom R., Schubert U. S., (2011), "Thermal Properties of Oligo (2-ethyl-2-oxazoline) Containing Comb and Graft Copolymers and their Aqueous Solutions", Macromolecular Symposia, 308 (1), 17-24.

[76] Kobayashi S., Masuda E., Shoda S., Shimano Y., (1989), "Synthesis of acryl and methacryl-type macromonomers and telechelics by utilizing living polymerization of 2-oxazolines", Macromolecules, 22 (7), 2878-2884.

[77] Christova D., Velichkova R., Goethals E. J., (1997), "Bis-macromonomers of 2-alkyl-2-oxazolines synthesis and polymerization", Macromolecular Rapid Communications, 18 (12), 1067-1073.

[78] Hoogenboom R., Fijten M. W. M., Meier M. A. R., Schubert U. S., (2003), "Living Cationic Polymerizations Utilizing an Automated Synthesizer: High-Throughput Synthesis of Polyoxazolines", Macromolecular Rapid Communications, 24 (1), 92-97.

[79] Rees D. C., Congreve M., Murray C. W., Carr R., (2004), ''Fragment-based lead discovery'', Nature Reviews Drug Discovery, 3, 660–672.

[80] Tron G. C., Pirali T., Billington R. A., Canonico P. L, Sorba G., Genazzani A. A., (2008), "Click Chemistry Reactions in Medicinal Chemistry: Applications of the 1,3- dipolar Cycloaddition Between Azides and Alkynes", Medicinal Research Reviews, 28 (2), 278 -308.

[81] Schnabel W., Levchik G. F., Wilkie C. A., Jiang, D. D., Levchik S. V., (1999), "Thermal degradation of polystyrene, poly (1, 4-butadiene) and copolymers of styrene and 1,4-butadiene irradiated under air or argon with 60 Co-γ-rays", Polymer Degradation and Stability, 63 (3), 365-375.

[82] Liu R., Fraylich M., Saunders B.R., (2009), "Thermoresponsive copolymers: from fundamental studies to applications", Colloid and Polymer Science, 287 (6), 627-643.

[83] Pierri E., Avgoustakis K., (2005), "Poly (lactide)-poly(ethylene glycol) as a carrier for griseofulvin", Journal of Biomedical Materials Research Part A, 75 (3), 639-647.

[84] Huh K. M., Min H. S., Lee S. C., Lee H. J., Kim S., Park K., (2008), ''A new hydrotropic block copolymer micelle system for aqueous solubilization of paclitaxel'', Journal of Control Release, 126,122-129.

[85] Ruan G., Feng S. S., (2003), "Preparation and characterization of poly (lactic acid)- poly (ethylene glycol)–poly (lactic acid) (PLA–PEG–PLA) microspheres for controlled release of paclitaxel", Biomaterials, 24 (27), 5037-5044.

[86] Rachel K., O'Reilly, Craig J., Hawkerb, Karen L., (2006), "Cross-linked block copolymer micelles: functional nanostructures of great potential and versatility", Chemical Society Reviews, 35, 1068–1083.

[87] Hsiue G. H., Chang R. W., Wang C. H., Lee S. H., (2003), "Development of in situ thermosensitive drug vehicles for glaucoma therapy", Biomaterials, 24 (13), 2423-2430.

[88] Wang C. H., Hwang Y. S., Chiang P. R., Shen C. R., Hong W. H., Hsiue G. H., (2012), "Extended Release of Bevacizumab by Thermosensitive Biodegradable and Biocompatible Hydrogel", Biomacromolecules, 13 (1), 40−48.

[89] Ehe C.V.D., Kempe K., Bauer M., Baumgaertel A., Hager M. D. , Fischer D., Schubert U. S., (2012), "Star-Shaped Block Copolymers by Copper Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition for Potential Drug Delivery Applications", Macromolecular Chemistry and Physics, 213 (20), 2146-2156.

[90] Schlaad H., Diehl C., Gress A., Meyer, M., Demire, A. L., Nur Y., Bertin A., (2010), "Poly (2-oxazoline)s as Smart Bioinspired Polymers", Macromolecular Rapid Communications, 31 (6), 511-525.

[91] Legros C., (2015), ''Engineering of poly (2-oxazoline)s for a potential use in biomedical applications'', Doctoral Thesis, University of Waterloo.

[92] Luxenhofera R., Hanb Y., Schulza A., Tongb J., Heb Z., Kabanovb A.V., Jordana R., (2012), "Poly (2-oxazoline)s as Polymer Therapeutics", Macromolecular Rapid Communications, 33 (19), 1613–1631.

[93] Luxenhofer R., Schulz A., Roques C., Li S., Bronich T. K., Batrakova E. V., Jordan R., Kabanov A. V., (2010), "Doubly-Amphiphilic Poly (2-oxazoline)s as High-Capacity Delivery Systems for Hydrophobic Drugs", Biomaterials, 31 (18), 4972-4979.

[94] Han Y., He Z., Schulz A., Bronich T. K., Jordan R., Luxenhofer R., Kabanov A. V., (2012), "Synergistic Combinations of Multiple Chemotherapeutic Agents in High Capacity Poly (2-oxazoline) Micelles", Molecular Pharmaceutics, 9 (8), 2302-2313.

[95] Celebi O., (2013), "Synthesis and Characterization of Poly(2-Ethyl-2-Oxazoline) Functional Prepolymers and Block Copolymers", Doctoral Thesis, Virginia Univeristy.

[96] Lee S. C., Kim C., Kwon I. C., Chung H., Jeong S. Y., (2003), "Polymeric micelles of poly (2-ethyl-2-oxazoline)-block-poly (ε-caprolactone) copolymer as a carrier for paclitaxel", Journal of Control Release, 89 (3), 437–446.

[97] Waschinski C. J., Herdes V., Schueler F., Tiller J. C., (2005), "Influence of Satellite Groups on Telechelic Antimicrobial Functions of Polyoxazolines" Macromolecular Bioscience, 5 (2), 149-156.

[98] Zhang N., (2010), "Molecular Brushes of Poly (2-oxazoline)s", Doctoral Thesis, Technische Universität München.

[99] Wei X., Gong C. Y., Gou M., Fu S., G, Q., Shi S., Luo F., Gang G., Qiu L., Qian Z., (2009) "Biodegradable poly (ε-caprolactone)-poly (ethylene glycol) copolymers as drug delivery system", International Journey of Pharmaceutics, 381, 1-18.

[100] Labet M., Thielemans W., (2009), "Synthesis of Polycaprolactone: a review", Cemical Society Reviews, 38, 3484-3504.

[101] Sisson A. L., Ekinci D., Lendlein A., (2013), "The contemporary role of ε-caprolactone chemistry to create advanced polymer architectures", Polymer 54 (17), 4333-4350.

[102] Mark J. E., (1999), ''Polymer Data Handbook'', 2nd Edition, Oxford University Press, 361-362.

[103] Turkan A., Yılmaz F., Küçük A. Ç., Ozdemir Y., (2011), ''One-pot two step lipase-catalyzed synthesis of a, w-thiophene-capped poly (e-caprolactone) macromonomers and their use in electropolymerization'', Polymer Bulletin, 67, 1483-1498.

[104] Tuğlu T., (2013), "Enzimatik polikaprolakton-polietilenglikol kopolimerizasyonu ve reaksiyon parametrelerinin etkisinin incelenmesi'', Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi.

[105] Woodruff M. A., Hutmacher D. W., (2010), "The return of a forgotten polymer Polycaprolactone in the 21st century", Progress in Polymer Scinece, 35 (10), 1217-1256.

[106] Gaucher G., Dufresne M. H., Sant V. P., Kang N., Maysinger D., Lrroux J. C., (2005), "Block copolymer micelles preparation, characterization and application in drug delivery", Journal of Controlled Release, 109 (1-3), 169-188.

[107] Sato H., Kiyono Y., Ohtani H., Tsuge S., Aoi H., Aoi K., (2003), "Evaluation of biodegradation behavior of poly (ε-caprolactone) with controlled terminal structure by pyrolysis-gas chromatography and matrix assisted laser desorption/ionization mass spectrometry", Journal of Analytical and Appied. Pyrolysis, 68-69, 37-49.

[108] Celik A., Kemikli N., Ozturk R., Muftuoglu A. E., Yılmaz F., (2009), "Synthesis, characterization and thermal properties of a novel star polymer consisting of poly (ε-caprolactone) arms emanating from an octa-functional porphyrazine core", Reactive & Functional Polymers 69 (9), 705–713.

[109] Kerman I., Toppare L., Yılmaz F., Yagcı Y., (2005), "Thiophene Ended 1-Caprolactone Conducting Copolymers and their Electrochromic Properties" Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry, 42, 509–520.

[110] 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.

[111] Gorur M., Yilmaz F., Kılıc A., Demirci A., Ozdemır Y., Kosemen A., San S. E., (2010), “Synthesis, Characterization, Electrochromic Properties, and Electrochromic Device Application of a Novel Star Polymer Consisting of Thiophene End-Capped Poly (ε-Caprolactone) Arms Emanating from a Hexafunctional Cyclotriphosphazene Core”, Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry, 48 (16), 3668–3682.

[112] Ehe C. V. D., Kempe K., Bauer M., Baumgaertel A., Hager M. D., Fischer D., Schubert U.S., (2012), “Star-Shaped Block Copolymers by Copper Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition for Potential Drug Delivery Applications”, Macromolecular Chemistry and Physics, 213 (20), 2146-2156.

[113] Doran S., Murtezi E., Barlas F. B., Timur S., Yagci Y., (2014), “One-Pot Photo-Induced Sequential CuAAC and Thiol−Ene Click Strategy for Bioactive Macromolecular Synthesis”, Macromolecules, 47 (11), 3608−3613.

[114] Zhang J., Xu X.D., Wu D.Q., Zhang X.Z., Zhuo R.X., (2009), “Synthesis of thermosensitive P(NIPAAm-co-HEMA)/cellulose hydrogels via click chemistry”, Carbohydrate Polymers, 77, 583-589.

[115] Bonte F., (2012), “Evaluation of poly (2-oxazoline) derivatives as poly (ethylene glycol) Alternatives”, Master Thesis, Ghent University.

[116] Legros C., (2014), “Engineering of Poly (2-Oxazoline)s for a Potential use in Biological Applications”, Doctoral Thesis, University of Waterloo.

[117] Woodle M. C., Engbers C. M., Zalipsky S., (1994), “New Amphipatic Polymer-Lipid Conjugates Forming Long-Circulating Reticuloendothelial System-Evading Liposomes”, Bioconjugate Chemistry, 5 (6), 493-496.

ÖZGEÇMİŞ

Sevgi GÜLYÜZ 1989 yılında İstanbul'da doğdu. 2007 yılında başladığı Orta Doğu Teknik Üniversitesi (ODTÜ) Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü 2013 yılında başarıyla tamamlayarak 2014 yılında yüksek lisans eğitimine Gebze Teknik Üniveritesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında başladı. 2014 yılından bu yana TÜBİTAK MAM'da Polimer Kimya Laboratuvarında proje asistanı olarak çalışmaktadır.