T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SAFRA ASİDİ İÇEREN POLİMERLERİN ELDESİ, NANOLİF ve İLAÇ SALIM UYGULAMALARININ İNCELENMESİ

ÇAĞATAY ALTINKÖK

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hüseyin Rıza Ferhat KARABULUT

İkinci Tez Danışmanı: Prof. Dr. Atilla TAŞDELEN

EDİRNE-[2019]

Çağatay ALTINKÖK'ün hazırladığı "Safra Asidi İçeren Polimerlerin Eldesi, Nanolif ve İlaç Salım Uygulamalarının İncelenmesi" başlıklı bu tez, tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından Kimya Anabilim Dalında bir Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri: İmza

Prof. Dr. Mesut KAÇAN

Doç. Dr. Hüseyin Rıza Ferhat KARABULUT

Doç. Dr. Muhammet Übeydullah KAHVECİ

Doç. Dr. Hakan DURMAZ

Dr. Öğretim Üyesi Hasan ÖZYILDIRIM

Tez Savunma Tarihi: 28/06/2019

Bu tezin Doktora tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

İmza

Doç. Dr. H. R. Ferhat KARABULUT
Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet Atilla TAŞDELEN
İkinci Tez Danışmanı

Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü onayı

Prof. Dr. Murat YURTCAN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

i

T.Ü.FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI DOKTORA PROGRAMI
DOĞRULUK BEYANI

Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında, tüm verilerin bilimsel ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini, kullanılan verilerde tahrifat yapılmadığını, tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını, kullanılan tüm literatür bilgilerinin bilimsel normlara uygun bir şekilde kaynak gösterilerek ilgili tezde yer aldığını ve bu tezin tamamı ya da herhangi bir bölümünün daha önceden Trakya Üniversitesi ya da farklı bir üniversitede tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

28/06/2019
Çağatay ALTINKÖK

ii

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez çalışmamın yürütülmesi esnasında bilimsel desteğini hiçbir koşulda benden esirgemeyen, bu süreç boyunca her türlü sorunumla ilgilenen ve hayatımda önemli bir yeri olan saygıdeğer hocam Doç. Dr. H. R. Ferhat KARABULUT'a minnnet ve saygılarımı sunarım. Bilimsel anlamda katkı ve yardımlarını uzun yıllardır bizlerle paylaşan ve tezimin yardımcı danışmanlığını yapan sagıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet Atilla Taşdelen'e teşekkür ederim.Tez izleme sunumlarımda yer alan ve tecrübelerini koşulsuz aktaran saygı değer hocalarım Prof. Dr. Mesut KAÇAN ve Dr. Öğretim Üyesi Hasan ÖZYILDIRIM'a çok teşekkür ederim. Ayrıca doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini aktaran, destekleriyle beni her zaman cesaretlendiren Doç. Dr. Muhammet Übeydullah KAHVECİ ve Mehmet Ali GÜVELİ'ye, tez çalışmalarımda bilimsel anlamda yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Aydan DAĞ ve Arş. Gör. Mustafa ÇİFTÇİ'ye, her zaman olumlu yaklaşımıyla bu süreçte beni yalnız bırakmayan Arş. Gör. Ali Osman KARATAVUK'a, laboratuardaki çalışma arkadaşlarımız Berk Mert ve Ahmet YETKİN'e teşekkür ederim.

Tübitak MAM bünyesinde bulunduğum yıllar içerisinde tez çalışmalarıma verdiği her türlü destek için saygıdeğer hocalarım Dr. Cihat TAŞALTIN, Doç. Dr.İlke GÜROL ve çalışma arkadaşlarım Faruk OYTUN, Funda KUŞ, Umut Uğur ÖZKÖSE, Burak BAYER ve Kaan BİRGÜL'e, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman beni motive etmeye çalışan Dr. Müfide KARAHASANOĞLU ve Çiğdem ÇAKICI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Doktora sürecinde bana her türlü destek olan ve bu yolda beni yalnız bırakmayan ailemden bir parça olarak gördüğüm sevgili kardeşim Dr. Gökhan AÇIK'a teşekkür ederim. 2018/278 numaralı TÜBAP projesindeki desteklerinden dolayı Trakya Üniversitesine teşekkür ederim.

Beni bu günlere getiren maddi ve manevi olarak her zaman destekleyen sevgili annem Semra ALTINKÖK, babam Nedim ALTINKÖK'e, sevgili yeğenlerim Mehmet Çağhan ALTINKÖK ve Zeynep Selen ALTINKÖK' e teşekkür eder, bu tezi onlara ithaf ederim.

Doktora Tezi

Safra Asidi İçeren Polimerlerin Eldesi, Nanolif ve İlaç Salım Uygulamalarının İncelenmesi

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

ÖZET

Bu tez çalışmasında öncelikle safra asitleri türevi olan litokolik ve kenodeoksikolik asit 4-pentinoik asit kullanılarak fonksiyonlandırılmış olup azit yan gruplu sentetik polimerlere klik reaksiyonları sayesinde aşılanmıştır. Elde edilen aşı kopolimerlere optimal koşullarda elektro eğirme prosesi uygulanarak nanolif yapıları elde edilmiştir. Elde edilen polimerlerin yapıları FTIR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, GPC spektroskopisiyle aydınlatılmış olup, nanolif yapıların termal ve yüzey özellikleri DSC, TGA, WCA ile incelenmiştir.

Tezin diğer kısmında litokolik ve kenodeoksikolik asitten elde edilecek polimerlerin ilaç bağlama ve salım özelliklerini incelemek amacıyla farklı mimarilere sahip safra asidi içeren amfifilik polimerler sentezlenmiştir. Yıldız dallanmış ve blok kopolimerlerin yapıları FTIR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, GPC ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bu polimerlere doksorubisin yüklenerek elde edilen nanopartiküllerin ilaç salım sonuçları tezde paylaşılmıştır.

Yıl : 2019

Sayfa Sayısı : 120

Anahtar Kelimeler : Klik kimyası, elektro eğirme, safra asidi temelli polimer, ilaç salımı, ilaç yüklü nanopartiküller

PhD Thesis

Obtaining of Bile Acid Containing Polymers, Investigation of Their Nanofiber and Drug Release Applications

Trakya University Institute of Natural Sciences

Chemistry Department

ABSTRACT

In this thesis, lithocholic and chenodeoxycholic acid that are derivatives of bile acids were firstly functionalized using 4-pentinoic acid and grafted to synthetic polymers possessing azide side group by means of click reactions. The obtained graft copolymers were electrospun by applying electrospinning process under identified optimal conditions so as to achieve the nanofibre of them. The structures of the achieved polymers were determined by spectroscopic FT-IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR and GPC analeyses, whereas thermal and surface properties of nanofibers were examined by DSC, TGA and WCA analyses.

In the other part of the thesis, amphiphilic polymers possessing bile acid having different architectures were synthesized to investigate drug binding and release properties of polymers to be obtained from lithocholic and chenodeoxycholic acid. The structures of star and block copolymers were clarified by FT-IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR and GPC analyses. The drug release results of nanoparticles obtained by loading doxorubicin to these synthesized polymers were shared in the thesis.

Year : 2019

Number of Page : 120

Keywords : Click Chemistry, Electrospinning, bile acid based polymer, drug release, drug loaded nanoparticles

İÇİNDEKİLER

DOĞRULUK BEYANI ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

TEŞEKKÜR iii

ÖZET iv

ABSTRACT v

KISALTMALAR DİZİNİ x

SİMGELER DİZİNİ xii

ŞEKİLLER DİZİNİ xiii

ÇİZELGELER DİZİNİ xvii

BÖLÜM 1 1

GİRİŞ 1

BÖLÜM 2 3

KAYNAK ARAŞTIRMASI 3

2.1. Safra Asitleri 3

2.1.1. Safra Asidi İçeren Polimerler 4

2.1.1.1. Ana Zincirde Safra Asidi İçeren Polimerler 5

2.1.1.2.Yan Grubunda Safra Asidi İçeren Polimerler 7

2.2.1.2. Çapraz Bağlayıcı Olarak Safra Asitleri 8

2.1.1.3. Safra Asitlerinin Yıldız Polimerlerde Çekirdek Olarak Kullanılması 9

2.2. Nanolif ve Üretim Yöntemleri 11

2.2.1. Elektro Eğirme 12

2.1.2. Elektro eğirme Yöntemi 12

2.1.3. Elektro eğirme Yönteminde Kullanılan Polimerler 14

2.1.3.1. Doğal ve Sentetik Polimerler 14
2.1.3.2. Kopolimerler 15
2.1.4. Elektro eğirme İşlemine Etki Eden Parametreler 16
2.1.4.1. Çözeli Parametreleri 16
2.1.4.1.1. Konsantrasyon 16
2.1.4.1.2.Molekül Ağırlığı 17
2.1.4.1.3.Viskozite 18
2.1.4.1.4.Yüzey Gerilimi 18
2.1.4.1.5. İletkenlik/Yüzey Yük Yoğunluğu 18
2.1.4.2. Proses Parametreleri 19
2.1.4.2.1. Uygulanan Voltaj 19
2.1.4.2.2. Besleme Oranı/Besleme Hızı 20
2.1.4.2.3. Kolektör Tipleri 20
2.1.4.2.4. Şırınga ve Toplayıcı Arasındaki Mesafe 20
2.1.4.3. Ortam Parametreleri 21
2.1.5. Elektro eğirme Prosesinde Kullanılan Çözücüler 21
2.3. Klik Kimyası 22
2.3.1. 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonu 23
2.3.1.1. Polimer Biliminde Azit-Alkin Klik Kimyası 25
2.3.1.1.1. Polimerlerin Yan Gruplarının Fonksiyonlandırılması 26
2.3.2. Tiyol-en Klik Kimyası 28
2.3.2.1. Tiyol-en Klik Kimyasının Polimer Kimyasındaki Uygulamaları 29
2.2. Fotopolimerizasyon 31
2.2.1. Fotobaşlatılmış Serbest Radikal Polimerizasyonu 31
2.3.1.1. Tip I Fotobaşlatıcılar 32
2.2.1.2. Tip II Fotobaşlatıcılar 34

2.2. İlaç Taşıma Sistemleri 36
2.2.1. Polimerik Miseller 37
BÖLÜM 3 40
MATERYAL VE METOT 40
3.1. Kullanılan kimyasal maddeler 40
3.2. Kullanılan Cihazlar 42
3.3. Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler 43
BÖLÜM 4 54
DENEYSEL KISIM, SONUÇLAR VE TARTIŞMA 54
4.1. Litokolik Asitten Metil-3α-hidroksi-5β-kolan-24-oat (Metil litokolat) Sentezi 54
4.2. Metil-3α,7α -dihidroksi-5β-kolan-24-oat (Metil konedeoksikolat) Bileşiğinin Sentezi 55
4.3. Metil-3α-(4-pentinoiloksi)-5β-kolan-24-oat (Alkin uçlu metil litokolat) Bileşiğinin Sentezi 56
4.4. Metil-7α -hidroksi 3α-(4-pentinoiloksi)-5β-kolan-24-oat (Alkin uçlu metil kenodeoksikolat) bileşiğinin sentezi 57
4.5. Polivinil Klorürün Azitlenmesi 58
4.6. Azitlenmiş Polivinil Klorürün Alkin Uçlu Metil Litokolat ile Klik Reaksiyonu 59
4.7. Azitlenmiş Polivinil Klorürün Alkin Uçlu Metil Kenodeoksikolat ile Klik Reaksiyonu 60
4.8. Polisülfonun Yan Gruplarına Kloro Metil Gruplarının Bağlanması 61
4.9. Polisülfonun Yan Gruplarının Azitlenmesi 62
4.10. Azit Yan Gruplu PSU'nun Alkin Uçlu Metil Litokolat ile Klik Reaksiyonu 63
4.11. Azit Yan Gruplu PSU'nun Alkin Uçlu Metil Kenodeoksikolat ile Klik Reaksiyonu 64
4.12. Elde Edilen Nanoliflerin Termal, Yüzey ve Nanolif Özelliklerinin Değerlendirilmesi 73

4.13. Metil-3α-(4-metakriloiloksi)-5β-kolan-24-oat Sentezi 82
4.14. Fotoaktif Polilitokolik Asit (PLCA) Sentezi 83
4.15. PLCA-b-PEGMA Kopolimeri Sentezi ve Karakterizayonu 84
4.16. PLCA-b-PEGMA Kopolimerinden Nanopartikül Oluşturulması 89
4.17. PLCA-b-PEGMA Nanopartiküllerinden İlaç Salımı 90
4.18. 3α-hidroksi-5β-kolan-24-oat (Litokolik Asitten İnimer) Eldesi 92
4.19 İnimer Kullanılarak Dallanmış Polimer Eldesi 94
4.20. Kenodeoksikolik Asidin İndirgenmesi 99
4.21. Üç kollu merkez eldesi 100
4.22. Merkezde Safra Asidi Bulunan A_3 Tipi Yıldız Polimer Eldesi 101
4.23. Merkezde Safra Asidi Bulunan A_3 Tipi Yıldız Polimerden Nanopartikül Eldesi 103
TARTIŞMALAR 106
KAYNAKLAR 107
ÖZGEÇMİŞ 118
TEZLE İLGİLİ BİLİMSEL FAALİYETLER 120

KISALTMALAR DİZİNİ

FTIR: Fourier transform infrared

GPC: Jel Geçirgenlik Kromatografisi

TGA: Termal Gravimetrik Analiz

DSC: Diferansiyel Taramalı Kalorimetre

ESEM: Taramalı Elektron Mikroskobu

^{1}H NMR: Proton Nükleer Manyetik rezonans

^{13}C NMR: Karbon 13 Nükleer Manyetik rezonans

DCC: N,N'-disikloheksilkarbodiimid

DMAP: Dimetil aminopiridin

DMSO: Dimetil sülfoksit

PSU: Polisülfon

PVC: Polivinil klorür

HEMA: 2-Hidroksi etil metakrilat

mL: Mililitre

mmol: Milimol

mg: Miligram

g: Gram

ppm: Milyonda bir

s: singlet

d: dublet

t: triplet

MHz: Mega hertz

BAPO: Fenilbis(2,4,6-trimetilbenziol) fosfin oksit

DMF: Dimetil formamid

MeOH: Metanol

PMDETA: *N,N,N*^{I}*,N*^{II}*,N*^{II} –pentametildietilentriamin

DLS: Dinamik ışık saçılımı

SİMGELER DİZİNİ

α: Alfa

β: Beta

δ: Delta

R: Alkil

d: Dötoro

℃: Santigrat derece

V: Hacim

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Safra asitlerinin kimyasal yapısı 4
Şekil 2. 2. Kolik asitin lipaz katalizörlü polimerizasyonu 5
Şekil 2. 3. Halka açılma polimerizasyonu ile sentezlenmiş parçalanabilir makro-siklik litokolik asit polimeri 6
Şekil 2. 4. Halka açılma polimerizasyonu ile hazırlanmış ana zincirde litokolik asit içeren kopolimer 6
Şekil 2. 5. Kolik asitin metakrilat türevlerinin kimyasal yapıları 7
Şekil 2. 6. N-izopropil akrilamit ile kolik asitin metakrilat türevlerinden kopolimer sentezi 8
Şekil 2. 7. Safra asitlerinden oluşan çapraz bağlayıcı monomerler 9
Şekil 2. 8. Kolik asitten türetilmiş yıldız polimerler 10
Şekil 2. 9. Nanolif üretim yöntemleri 11
Şekil 2. 10. Elektro eğirme cihazının şematik diyagramı 13
Şekil 2. 11. Farklı elektrik alanlarda (a) 0.75 kV/cm, (b) 2.0 kV/cm elde edilmiş jelatin nanoliflerin taramalı elektron mikroskop görüntüleri 15
Şekil 2. 12. (a) Boncuk oluşumlu elektro eğrilmiş nanoliflerin elektron mikrografisi (b) elektro eğrilmiş nanoliflerin elektron mikrografisi 17
Şekil 2. 13. Voltaj uygulanmasıyla polimer jet oluşumu 19
Şekil 2. 14. Klik kimyası tepkimelerinin genel özellikleri 22
Şekil 2. 15. Klik kimyası tepkimelerinin genel gösterimi 23
Şekil 2. 16. Termal ve Bakır Katalizli Triazol Halka Oluşumu 23
Şekil 2. 17. Sharpless vd. (2005) tarafından önerilen mekanizma 24
Şekil 2. 18. Fokin vd. (2013) tarafından önerilen mekanizma 25
Şekil 2. 19. Basamaklı klik reaksiyonları ile sentezlenen konjuge polimer örnekleri 26
Şekil 2. 20. 7-oksinorbornan türevinin Halka açılma metatez polimerizasyonu ve yan zincirin klik reaksiyonu ile modifikasyonu 27

Şekil 2. 21. Klik kimyası kullanılarak iridyum (III) kompleksleri ile kopolimerlerin fonksiyonlandırılması....28
Şekil 2. 22. Tiyol-en tepkimesinin mekanizması....29
Şekil 2. 23. PDVB mikro küreciklerin tiyol-en kimyası ile modifikasyonu....29
Şekil 2. 24. ABC tipi miktoarm yıldız polimer sentezi....30
Şekil 2. 25. Fotopolimerizasyon basamakları....32
Şekil 2. 26. Benzoinin fotoparçalanma mekanizması....33
Şekil 2. 27. İlaç taşıma sistemlerinin gelişimini gösteren zaman çizelgesi....37
Şekil 2. 28. Aktif ve pasif hedefleme sistemlerinin şematik gösterimi....38
Şekil 2. 29. Polimerik misellere fiziksel ve kimyasal olarak ilaç yükleme....39
Şekil 3. 1. Litokolik asitin ve kenodeoksikolik asitin karboksilik asit uçlarının korunması....43
Şekil 3. 2. Alkin uçlu metil litokolat ve metil kenodeoksikolat eldesi....44
Şekil 3. 3. Polivinil klorürün yan gruplarının azitlenmesi....44
Şekil 3. 4. Polisülfonun yan gruplarına klorometil bağlanması....45
Şekil 3. 5. Polisülfonun yan gruplarının azitlenmesi....45
Şekil 3. 6. Azit yan gruplu polivinil klorürün alkin uç gruplu metil litokolat ve metil kenodeoksikolat ile klik reaksiyonu....46
Şekil 3. 7. Azit yan gruplu polsülfonun alkin uçlu metil litokolat ve metil kenodeoksikolat ile klik reaksiyonu....47
Şekil 3. 8. Metakrilat fonksiyonlu metil litokolat eldesi....49
Şekil 3. 9. Fotoaktif polimetillitokolat eldesi....49
Şekil 3. 10. Polimetillitokolat-b-poli(polietilen glikol) metakrilat sentezi....50
Şekil 3. 11. Litokolik asitten yola çıkılarak inimer (initiator-monomer) eldesi....50
Şekil 3. 12. İnimer ile metil metakrilat kullanılarak dallanmış polimer eldesi....51
Şekil 3. 13. Kenodeoksikolik asitin indirgenmesi....52
Şekil 3. 14. İndirgenmiş kenodeoksikolik asit ile akriloil klorürün reaksiyonu....52
Şekil 3. 15. Kenodeoksikolik asitten A3 tipi yıldız polimer eldesi....53
Şekil 4. 1. (A) Azit yan gruplu PVC (B) Alkin uçlu metil litokolat (C) PVC-aşı-LCA FT-IR spektrumları....65
Şekil 4. 2. (A)Azit yan gruplu PVC, (B) Alkin uçlu metil litokolat (C) PVC-aşı-LCA kopolimerin ^{1}H-NMR spektrumları....66

Şekil 4. 3. (A) Azit yan gruplu PVC (B) Alkin uçlu metil kenodeoksikolat (C) PVC-aşı-CDCA FT-IR spektrumları 67
Şekil 4. 4. (a)Azit yan gruplu PVC, (b) Alkin uçlu metil kenodeoksikolat (c) PVC-aşı-CDCA kopolimerin ^{1}H-NMR spektrumları 68
Şekil 4. 5. (A) Alkin Uçlu metil litokolat (B) Klorometillenmiş PSU (C) Azit yan gruplu PSU (D) PSU-aşı-LCA FTIR spektrumları 69
Şekil 4. 6. (A) Klorometillenmiş PSU (B) Azit yan gruplu PSU (C) Alkin uçlu metil litokolat (D) PSU-aşı-LCA ^{1}H-NMR spektrumları 70
Şekil 4. 7. (A) Alkin Uçlu metil kenodeoksikolat (B) Klorometillenmiş PSU (C) Azit yan gruplu PSU (D) PSU-aşı-CDCA FTIR spektrumları 71
Şekil 4. 8. (A) Klorometillenmiş PSU (B) Azit yan gruplu PSU (C) Alkin Uçlu metil kenodeoksikolat (D) PSU-aşı-CDCA ^{1}H-NMR spektrumları 72
Şekil 4. 9. PVC, PVC nanolif, PVC-g-LCA nanolif ve PVC-g-CDCA nanolif numunelerinin TGA eğrileri 74
Şekil 4. 10. PSU, PSU nanolif, PSU-g-LCA nanolif ve PSU-g-CDCA nanolif numunelerinin TGA eğrileri 75
Şekil 4. 11. PVC, PVC nanolif, PVC-g-LCA nanolif ve PVC-g-CDCA nanolif numunelerinin DSC termogramları. 76
Şekil 4. 12. PSU, PSU nanolif, PSU-g-LCA nanolif ve PSU-g-CDCA nanolif numunelerinin DSC termogramları 77
Şekil 4. 13. PSU, PVC, PSU-g-LCA, PVC-g-LCA, PSU-g-CDCA, PVC-g-CDCA nanoliflerinin SEM görüntüleri ve su temas açısı değerleri 80
Şekil 4. 14. PSU, PVC, PSU-g-LCA, PVC-g-LCA, PSU-g-CDCA, PVC-g-CDCA nanoliflerinin SEM görüntülerinden elde edilen histogramları 81
Şekil 4. 15. (A) metakrilat fonksiyonlu metil litokolat, (B) fotoaktif PLCA (C) PLCA-b-PEGMA kopolimerin FT-IR spekturumları 85
Şekil 4. 16. (a) metakrilat fonksiyonlu metil litokolat, (b) Foto aktif PLCA (c) PLCA-b-PEGMA kopolimerin 1H-NMR spekturumları 86
Şekil 4. 17. (A) Foto aktif PLCA (B) PLCA-b-PEGMA kopolimerinin GPC spekturumları 87
Şekil 4. 18. Foto-aktif PLCA ve PLCA-b-PEGMA polimerlerinin su kontak açı değerleri (WCA) 88

Şekil 4. 19. İlaç yüklü nanopartiküllerin boyut dağılımı 89
Şekil 4. 20. PLCA-b-PEGMA kopolimeriden elde edilen nanopartiküllerin E-SEM görüntüleri 90
Şekil 4. 21. Doksorubisinin UV spektrofotometresi ile belirlenmiş kalibrasyon grafiği 91
Şekil 4. 22. Doksorubisin yüklü nanopartiküllerin zamana karşı kümülatif ilaç salım .. 92
Şekil 4. 23. Litokolik asitten elde edilen inimerin 1H-NMR spekturumu 95
Şekil 4. 24. (A)Litokolik asitten elde edilen inimerin, (B) dallanmış polimerin FT-IR spekturumu 96
Şekil 4. 25. (A) 150 dakika sonucunda oluşan dallanmış polimer (B) 210 dakika sonucunda oluşan dallanmış polimerlerin ^{1}H-NMR spektrumları 97
Şekil 4. 26. (A) 150 dakika sonucunda oluşan dallanmış polimer (B) 210 dakika sonucunda oluşan dallanmış polimerlerin GPC spektrumları 98
Şekil 4. 27. (A) İndirgenmiş Kenodeoksikolik asit (B) Üç koldan akriloil bağlı kenodeoksikolik asit (C) Kenodeoksikolik asit merkezli A_3 tipi yıldız polimerin FT-IR spektrumları 102
Şekil 4. 28. A_3 tipi yıldız polimerin GPC grafiği 103
Şekil 4. 29. A_3 tipi yıldız polimerden elde edilen nanopartiküllerin boyut dağılımı 104
Şekil 4. 30. A_3 tipi yıldız polimerden elde edilen nanopartiküllerin E-SEM görüntüleri 104
Şekil 4. 31. Doksorubisin yüklü nanopartiküllerden ilaç salımı 105

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Tip I radikalik fotobaşlatıcıların yapısı 49

Çizelge 2.2. Tip II radikalik fotobaşlatıcıların yapısı 51

Çizelge 4.1. Granül PVC, PVC Nanolif, PVC-g-LCA Nanolif, PVC-g-CDCA Nanolif, Granül PSU, PSU Nanolif, PSU-g-LCA Nanolif ve PSU-g-CDCA Nanolif numunelerinin termal verileri 93

Çizelge 4.2. Farklı zaman aralıklarında elde edilen dallanmış polimerler 114

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Safra asitleri memelilerin safralarında bulunan doğal bileşiklerdir ve safra içerisinde taurin ve glisinin N-açil türevlerinin sodyum tuzlarıyla konjuge edilirler. Safra asitleri ve türevlerinden sentezlenen yapılar son yıllarda dikkat çekici hale gelmiştir. Bu yapıların hidrofobik iskeletleri ve hidrofilik yüzleri sayesinde kazandığı amfifilik özellik, biyouyumlu oluşu, kendi kendilerine düzenlenebilme kapasitesi, steroid çekirdeğinin yüksek kimyasal kararlılığı, ilaç taşıma sistemlerinde kullanılabilecek olması ve biyomedikal mühendislikte uygulama alanı bulabilmesi, polimerik sistemlerde de kullanılmasına olanak sağlamıştır.

Elektro eğirme yöntemi, doğal ve sentetik polimerlerin solüsyon içerisinde hazırlanarak 2 nanometre ile birkaç mikrometre arasında değişen çaplarda polimer liflerin üretilmesi için yaygın olarak kullanılan yeni ve verimli bir üretim prosesidir. Diğer yöntemlerle üretilen liflerle karşılaştırıldığında küçük por yapıları ve yüksek yüzey alanları sebebiyle elektro eğirme yöntemiyle üretilen nano lifler, nanokataliz, doku mühendisliği, koruyucu giysiler, filtrasyon, biyomedikal, ilaç, optik elektronik, sağlık, biyoteknoloji, savunma ve güvenlik gibi alanlarda tercih sebebi haline gelmiştir. Tezin ilk bölümünde sentetik polimerlere uygun fonksiyonlu safra asitlerinin klik kimyası yardımıyla aşılanması ve bu polimerlerde meydana gelen termal ve yüzey özelliklerinin değişimi incelenmiştir.

Kontrollü salınım sistemleri belirli zamanda hedeflenen bölgeye ilacın belirli oranlarda salım yapmasını amaçlayan sistemlerdir. Son yıllarda amfifilik polimerler ilaç salınım sistemlerinde oldukça geniş bir yer bulmaktadır. Etkin maddenin sistem içerisinde salınması kullanılacak polimerin özelliklerine doğrudan bağlıdır. Bu amaçla

ana zincirde safra asidi monomerinden elde edilmiş polimerlerin biyouyumlu polimerlerle çeşitli metotlarla bir araya getirilmesiyle elde edilen amfifilik polimerlerin (yıldız, blok ve dallanmış) ilaç bağlama ve salım kapasiteleri incelenmiş olup tezde belirtilmiştir.

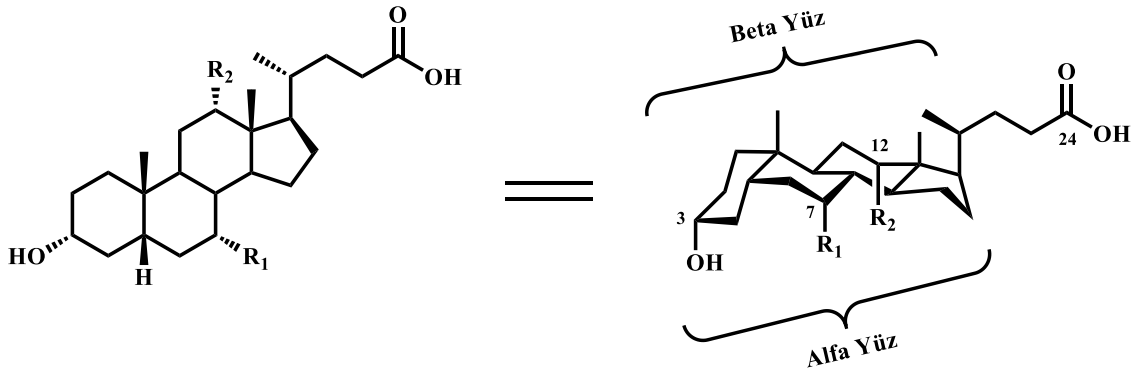
BÖLÜM 2

KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Safra Asitleri

Safra asitleri birçok memeli de bulunan doğal bileşiklerdir. Karaciğerde kolesterolden sentezlenip safra kesesinde depolanırlar. Safra asitleri, besinlerde bulunan yağ ve lipitlerin sindirimi ve emilimine yardımcı olmak için ince bağırsağa salınırlar ve geri emilim yoluyla tekrar karaciğere dönerler (**e**nterohepatik dolaşım) (Hofmann, 1999). Safra asitlerinin biyosentezinde azalma olduğu durumlarda ise yüksek kolesterol düzeyleri, safra kesesinde kolesterolün çökmesine ve safra taşlarının oluşmasına neden olabilir. Ayrıca safra kesesinde Ca^{+2} gibi metal iyonlarının yüksek konsatrasyonları da çözünmeyen safra tuzlarının oluşumuna neden olarak safra taşlarını oluşturabilir (Zhang & Zhu, 2009). Safra asitlerinin tuz formları kolesterol ile misel oluşturarak sulu ortamda kolesterolün çözünmesini sağlayabilirler (Portincasa, Moschetta, & Palasciano, 2006).

Safra asitleri rijid bir steroid iskeletinden ve kısa alifatik yan zincirinden oluşur (Şekil 2.1). Safra asitleri yan zincir uzunluğuna bağlı olarak 24 ve 27 karbondan oluşabilir. Bileşiğin, hidroksil ve karboksili asit içeren kısımları hidrofilik, steran kısmı ve alkil zincirleri de hidrofobik kısmı oluşturmaktadır (Mukhopadhyay & Maitra, 2004).



	R_1	R_2
Kolik Asit	**OH**	**OH**
Deoksikolik Asit	**H**	**OH**
Litokolik Asit	**H**	**H**
Kenodeoksikolik Asit	**Alfa OH**	**H**
Ursodeoksikolik Asit	**Beta OH**	**H**

Şekil 2. 1. Safra asitlerinin kimyasal yapısı

2.1.1. Safra Asidi İçeren Polimerler

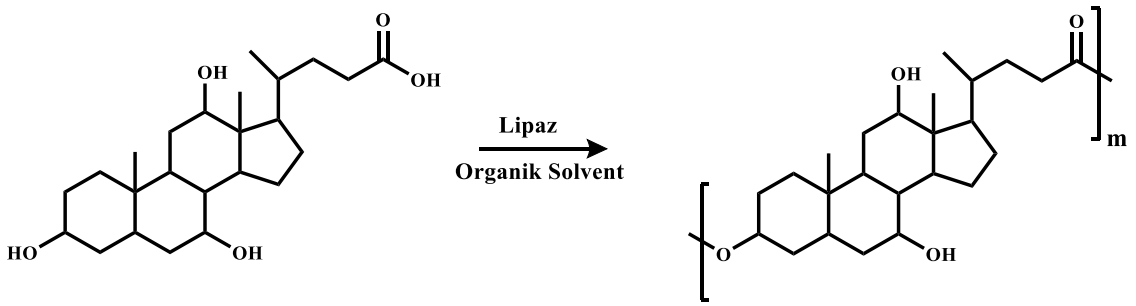
Safra asitlerinin doğal yapıları ve amfifilik özellikleri, bu bileşikleri biyouyumlu yapıların sentezi için ilgi çekici malzemeler haline getirmektedir. Bu özelliklerinden dolayı ana zincirde safra asidi içeren polimerler, kontrollü ilaç salımı (Gouin & Zhu, 1999; Gouin, Zhu, & Lehnert, 2000) ve doku mühendisliği (Zhang, Li, & Zhu, 2008) alanlarında sıklıkla kullanılmaktadır.

Safra asitlerinin hidroksil ve karboksil grupları kolaylıkla modifiye edilebilirler. Modifiye edilmiş safra asitleri çeşitli yöntemlerle polimerleştirilerek polimer zinciri üzerinde yer alabilirler (Hu, Zhang, Zhang, Li & Zhu, 2005). Bu doğrultuda, merkezde safra asidi içeren yıldız polimerler, ana zincirde ve yan gruplarda safra asitleri içeren polimerler sentezlenmiştir (Zhang & Zhu, 2009).

2.1.1.1. Ana Zincirde Safra Asidi İçeren Polimerler

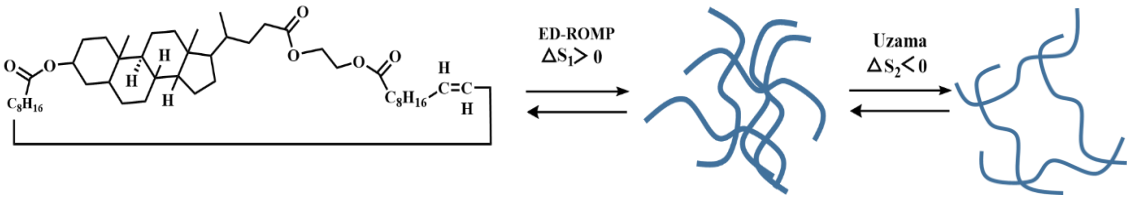
Genel olarak ana zincirde safra asidi içeren polimerlerin sentezinde polikondenzasyon ve halka açılma polimerizasyonu yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemler kullanılark elde edilen polimerlerin yüksek molekül ağırlıklarına ulaşılamadığı gözlenmiştir. Ahlheim ve Hallensleben ana zincirde safra asidi içeren polimerleri elde etmek için yüksek sıcaklıkta katalizör olarak p-toluensülfonik asit kullanmışlardır. Elde ettikleri dallanmış polimerin molekül ağırlıklarının ve organik çözücülerdeki çözünürlüklerinin düşük olduğunu belirtmişlerdir (Zhang & Zhu, 2009).

Enzim (Noll & Ritter, 1996) (Şekil 2.2) veya *N,N'*- diisopropil karbodiimid (Zuluaga, Valderruten, & Wagener, 1999) ve 4-dimetilamino piridin katalizör olarak kullanıldığında ise yüksek sıcaklığa gerek kalmadan oda koşullarında polimerler elde edilmiştir.



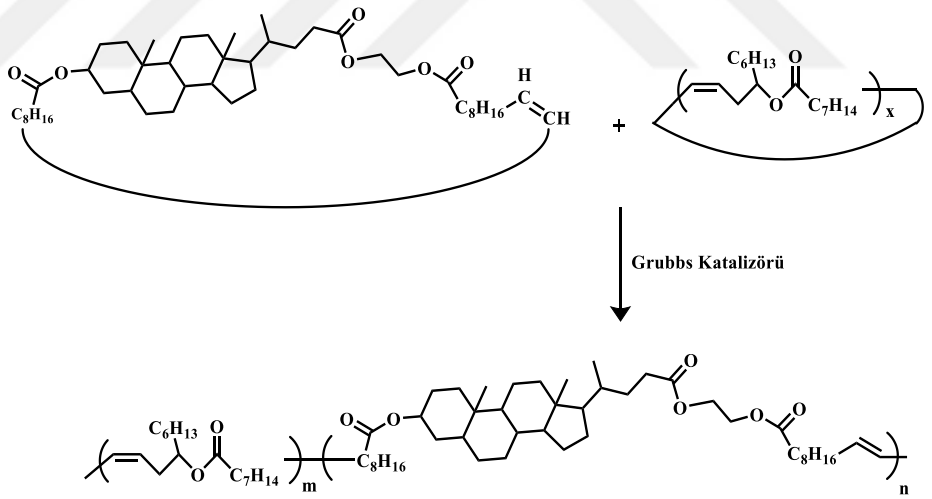
Şekil 2. 2. Kolik asitin lipaz katalizörlü polimerizasyonu

Gautrot ve Zhu yaptıkları bir çalışmada ikinci nesil Grubbs katalizörü kullanarak ana zincirde safra asidi içeren poliester elde etmişlerdir (Gautrot & Zhu, 2006, Gautrot & Zhu, 2008; King, 1968). Bu malzemenin tipik kauçuk elastikiyetinde olup uzama miktarının 37 °C' de %400 den fazla olduğu bildirilmiştir. Elde edilen polimer ayrıca şekil hafızalı polimer özelliği göstermiştir (King, 1968) (Şekil 2.3).



Şekil 2. 3. Halka açılma polimerizasyonu ile sentezlenmiş parçalanabilir makro-siklik litokolik asit polimeri

Diğer bir çalışmada safra asidi ve risinoleik asit kopolimeri halka açılma polimerizasyonu ile sentezlenmiştir (Gautrot & Zhu, 2008) (Şekil 2.4). Bu tür kopolimerlerin, camsı geçiş sıcaklıkları ve mekanik özellikleri ko-monomerlerin oranlarının ayarlanmasıyla istenilen ölçüde değiştirilebilir. Bu sebeple deri ve kan damarları gibi yumuşak dokularda bu tarz polimerler replasman tedavisinde kullanılmaktadır (Gautrot & Zhu, 2008).

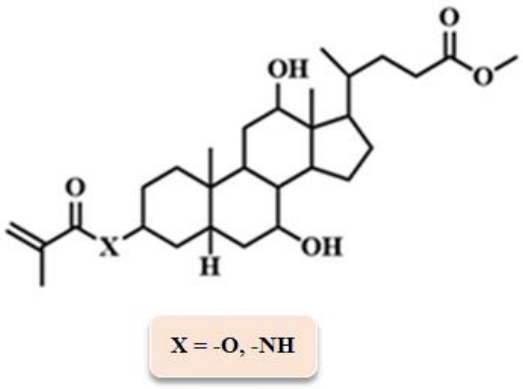


Şekil 2. 4. Halka açılma polimerizasyonu ile hazırlanmış ana zincirde litokolik asit içeren kopolimer

2.1.1.2.Yan Grubunda Safra Asidi İçeren Polimerler

Safra asitlerinin 3 ve 24 numaralı pozisyonları direk olarak akrilat grupları ile modifiye edilerek geleneksel radikalik polimerizasyon yöntemleri ile ana zincire bağlı yan gruplarlar elde edilebilir.

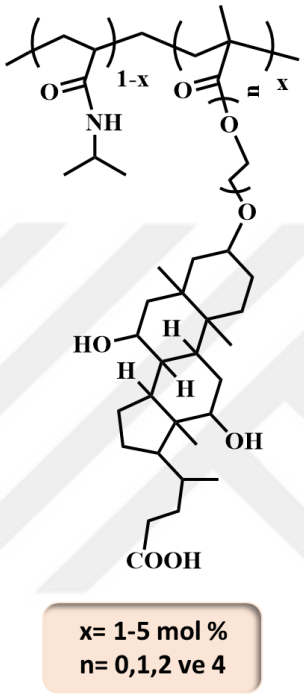
Metakriloil grubu ester ya da amit bağı ile safra asitlerinin 3 veya 24 numaralı karbon atomuna bağlanır ve başlatıcı yardımıyla organik çözücüler içerisinde polimerizasyon gerçekleşir (Şekil 2.5). Vinil grubunun safra asitlerinin 3 numaralı karbonuna bağlandığı durumlarda 24 numaralı karboksil grubunu, yan reaksiyonları engellemek ve çözünürlüğü arttırmak amacıyla metil esterine çevrilerek koruma yapılır. Yüksek camsı geçiş sıcaklıklarına sahip polimerler (Tg ＞ 200 ℃), monomer (X= -O, -NH) kullanılarak hazırlanmıştır. Elde edilen polimerlerin koruyucu grupları kaldırıldığında (hidroliz) oluşan karboksilli asit grupları polimerin suda çözünürlüğünü arttırması yanında Tg değerini, hidrojen bağları ve elektrostatik etkileşimler sayesinde daha yüksek değerlere kaydıracaktır (Zhang & Zhu, 1996). Elde edilen polimerler sulu ortamda iplik şeklinde yığınlar oluşturur ve vücut sıvısı içerisine daldırıldığında polimer yüzeyinde kristal şeklinde hidroksiapatit sağlamlığında yapıları oluşturur (Zhang vd., 2008). Bu uygulama doku mühendisliği alanında önemli bir potansiyele sahiptir.



Şekil 2. 5. Kolik asitin metakrilat türevlerinin kimyasal yapıları

Yan zincirde safra asitlerinin bulunması, ana zincirdeki polimerin termal özelliklerinde değişikliklere sebep olmaktadır. Şekil 2.6 da *N*-izopropil akrilamid ile kolik

asit yan gruplu metakrilat türevlerinden oluşan kopolimer gösterilmiştir. Kolik asitin 3 numaralı karbonundan bağlanmış kopolimerin hem termal hem de pH duyarlı olduğu belirtilmiştir. Kolik asit varlığı ayrıca polimerin agregasyon davranışını değiştirir. Poli (*N*-izopropilakrilamid) ile karşılaştırıldığında düşük fraksiyonlu (% 5 den az) bir kolik asit asit varlığı bile polimerin düşük kritik çözelti sıcaklığını (LCST) önemli ölçüde etkilemiştir (Benrebouh, Avoce, & Zhu, 2001).

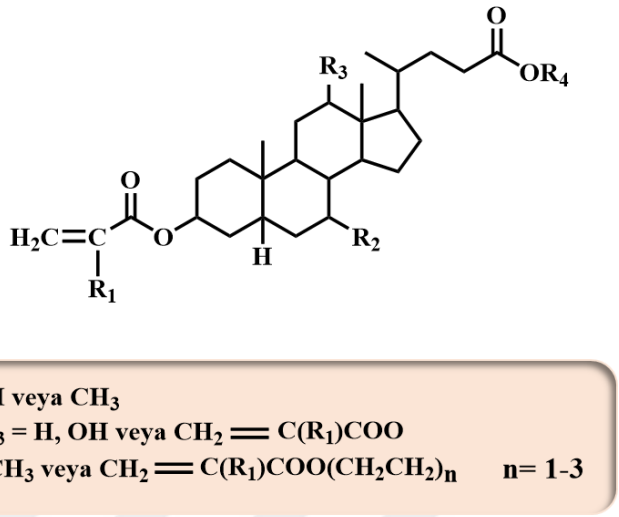


Şekil 2. 6. N-izopropil akrilamit ile kolik asitin metakrilat türevlerinden kopolimer sentezi

2.2.1.2. Çapraz Bağlayıcı Olarak Safra Asitleri

Safra asitlerinden türetilmiş çapraz bağlayıcılar en az iki metakrilat grubunun veya birden fazla fonksiyonel gubun safra asitlerine bağlanmasıyla elde edilebilir (Şekil 2.7) (Gauthier, Zhang, & Zhu, 2009; Zou, Cheng, Zhang, & Zhuo, 2007). Yapılan çalışmalarda, çapraz bağlayıcı olarak safra asitleri kullanılan polimerlerin, kompozitlerle karşılaştırıldığında daha iyi mekanik özellik gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca safra asitlerinin çapraz bağlayıcı olarak diş dolgularında kullanıldığında diğer malzemelerden daha az sitotoksisite gösterdiği görülmüştür (Gauthier vd., 2009). Bununla birlikte safra

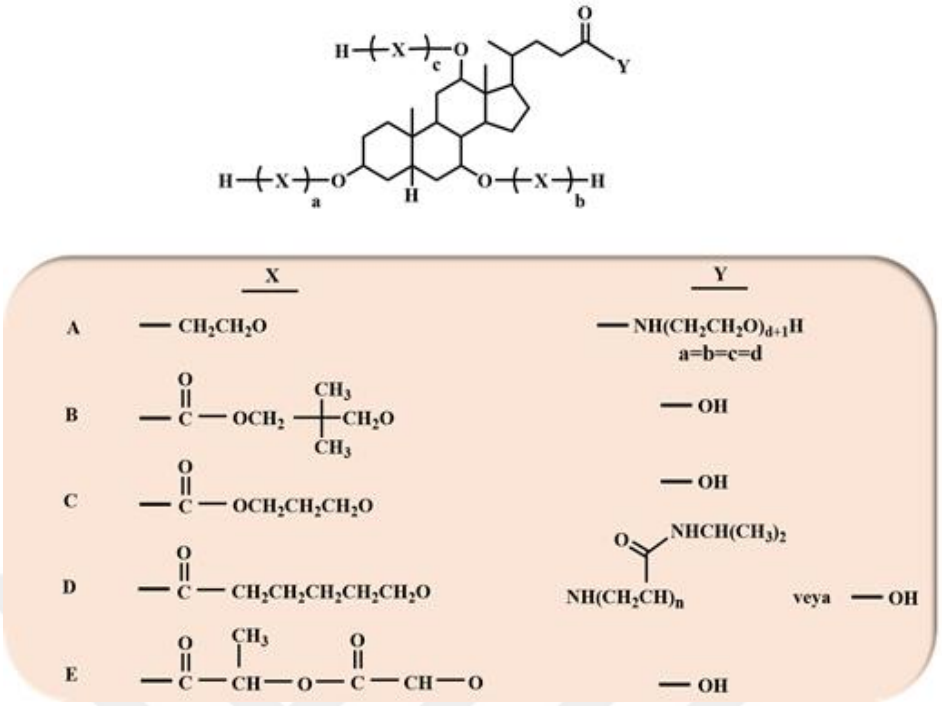
asitlerinin stabilitelerinin iyi olması sebebiyle bu malzemelerden üretilen çapraz bağlı polimerler diş dolgu malzemeleri yanında eklem ve kemik gibi sert dokular için replasman malzemesi olarak kullanılabilirler (Zhang & Zhu, 2009).



Şekil 2. 7. Safra asitlerinden oluşan çapraz bağlayıcı monomerler

2.1.1.3. Safra Asitlerinin Yıldız Polimerlerde Çekirdek Olarak Kullanılması

Merkezlerinde safra asidi bulunan yıldız polimerlerin biyouyumlulukları ve biyo bozunurlukları son derece iyidir. Bu sebeple bu tip polimerler ilaç taşıyıcı sistemlerde tercih sebebidir. Zhuo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kolik asit, yıldız polimerin çekirdeğinde yer almış olup halka açılma polimerizasyonu yardımıyla DL-laktit, ε-kaprolakton monomerleri polimerleştirilerek yıldız polimerin kollarını oluşturacak şekilde bir dizi polimer hazırlanmıştır (Şekil 2.8). Sentezlenen yıldız polimerler ilaç salımı (Zou vd., 2007; Zou, Li, Cheng, Zhang, & Zhuo, 2007) ve gen iletimi (Fu, Cheng, Zhang, & Zhuo, 2007) uygulamalarında önemli bir rol oynayacağı belirtilmiştir.



Şekil 2. 8. Kolik asitten türetilmiş yıldız polimerler

Halka açılma polimerizasyonu ile sentezlenen yıldız polimerlerin polidispersiteleri yüksek olabilir. Ayrıca merkeze bağlı kolların molekül ağırlıkları farklılık gösterebilir. Bu sorunların üstesinden gelmek için kontrollü polimerizasyon ATRP (Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu) ve anyonik polimerizasyon yöntemleri tercih edilerek daha düşük polidispersiteli ve yaklaşık olarak aynı molekül ağırlıklı kollar elde edilebilir. Giguère ve Zhu ATRP yöntemiyle kolik asitten yola çıkarak dört kollu yıldız polimer elde etmiştir (Giguère & Zhu, 2007). Kol uzunlukları ayarlanabilen bu polimerler hidrofobik etkileşimlere bağlı olarak bir araya gelerek nano yapılı küreler oluşturmaktadır. Amfifilik özellikleri sayesinde safra asidi içeren yıldız polimerler, ilaç taşıyıcı sistemlerinde önemli bir yere sahiptirler (Luo, Giguere, & Zhu, 2009).

2.2. Nanolif ve Üretim Yöntemleri

Nanoteknolojinin ortaya çıkmasıyla araştırmacılar, nano ölçekli malzemelerin sentezine ve bunların benzersiz özelliklerini araştırmaya yoğun bir ilgiyle yönelmişlerdir. Olağanüstü fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip bu malzemelere örnek olarak boyutsuz nanoparçacıklar veya kuantum noktalar, tek boyutlu nano teller, nano çubuklar, nanolifler ve nanotüpler, iki boyutlu nano levhalar verilebilir. Bu malzemeler arasında yüksek yüzey alanı ve potansiyel uygulamaları sebebiyle önemli bir yere sahip olan nanolifler, ortalama lif çapları nanometre seviyesinde olan ve tıp alanından ileri teknoloji malzemelerine kadar yaygın bir alanda kendine yer bulan malzemelerdir. Günümüze kadar olan süreçte nanolif üretimi için çekme metodu, kalıp sentez metodu, kendiliğinden tutunma, çift bileşenli ekstrüzyon, eriyik üfleme, elektro eğirme ve eğirmeli bağlama gibi metodlar kullanılmaktadır(Şekil 2.9). Bu metodlar arasında en yaygın kullanılan elektro eğirme ile nanolif eldesi ayrıntılı olarak incelenecektir (Lim, 2017).



Şekil 2. 9. Nanolif üretim yöntemleri

2.2.1. Elektro Eğirme

Elektrostatik bir lif üretim tekniği olan elektro eğirme, son yıllarda çeşitli alanlardaki uygulamalar için çok yönlülüğü ve sahip olduğu potansiyeli sebebiyle oldukça ilgi görmeye başlamıştır. Elektro eğrilmiş lifler, normal gözeneklerden daha küçük gözenekleriyle ve daha yüksek yüzey alanıyla, doku mühendisliği, biyosensörler, yara sargıları üretimi, ilaç salımı, enzim immobilizasyonu, nanokataliz, koruyucu giysiler, filtrasyon, biyomedikal, çevre mühendisliği, farmasötik, optik elektronik, sağlık, biyoteknoloji, gibi birçok farklı alanda önemli bir uygulama alanına sahiptir. Buna ek olarak, elde edilen nanoliflerin mikron boyutundan daha küçük olması, yüksek yüzey alanı / hacim oranı, ayarlanabilir gözenek boyutu ve nanolif bileşiminin istenilen özellikte ayarlanabilmesi bakımından çeşitli avantajlar sunar. Geçtiğimiz yıllar içerisinde, çeşitli uygulamalar için 200'den fazla polimer elektro eğirme işlemine tabi tutulmuştur ve zaman geçtikçe bu sayı giderek artmaktadır (Jun, Han, Edwards, & Jeon, 2018; Ramakrishna vd., 2006; Sapountzi, Braiek, Chateaux, Jaffrezic-Renault, & Lagarde, 2017; Weng & Xie, 2015).

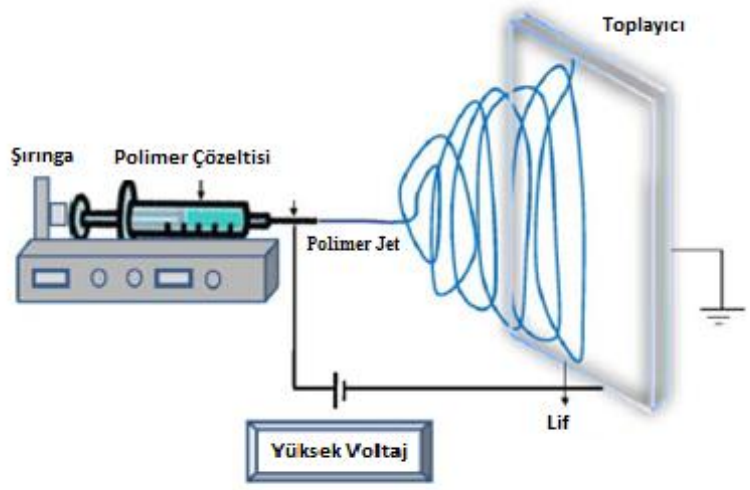
Elektro eğirme, elektrostatik lif oluşumu için, hem doğal hem de sentetik polimerlerin çözeltilerini kullanarak, 2 nanometre ile birkaç mikrometre arasında değişen çaplarda polimer lifler üretmek için polimer çözeltisine veya eriyik üzerine elektrik kuvvetleri uygulanarak kullanılan bir yöntemdir. Bu işlem, kontrol edilebilir gözenek yapısına sahip yeni, doğal nano elyaflar ve kumaşlar üretmek için üstün özellikler sunar. Bu teknik, tekstil endüstrisinde dokumasız elyaf kumaşların imalatı için 60 yıldan beri bilinmekte ve çeşitli polimerlerden nano lifler üretmek için kullanılmaktadır (Bhardwaj & Kundu, 2010).

2.1.2. Elektro eğirme Yöntemi

Elektro eğirme işlemi eski bir tekniktir. İlk olarak 1897 yılında Rayleigh (Bhardwaj & Kundu, 2010) tarafından gözlemlenmiş, Zeleny (Bhardwaj & Kundu, 2010; Zeleny, 1914) tarafından ise elektro spreyleme şeklinde ayrıntılı olarak incelemiştir. Taylor'un (Bhardwaj & Kundu, 2010) (1969) elektrikle çalışan jetler üzerindeki çalışmaları da elektro eğirme işlemi için bir temel oluşturmuştur. “Elektrostatik eğirme” den türetilen “elektro eğirme” terimi nispeten yakın zamanda (yaklaşık 1994 yılında)

kullanılmıştır, ancak kökeni 60 yıldan daha eskilere dayanmaktadır. Formhals,1934'ten 1944'e kadar elektrostatik güç kullanarak polimer filamentlerin üretimi için deneysel bir kurulumu tarif eden bir dizi patent yayınlamıştır (Huang, Zhang, Kotaki, & Ramakrishna, 2003).

Bir eğirme tekniği olan elektro eğirme, polimer çözeltilerden veya eriyiklerinden ince lifler üretmek için elektrostatik kuvvetler kullanan eşsiz bir yaklaşımdır. Bu şekilde üretilen lifler, geleneksel eğirme işlemlerinden elde edilenlerden daha ince bir çapa (nanometreden mikrometreye) ve daha büyük bir yüzey alanına sahiptir (Bhardwaj & Kundu, 2010). Şu anda piyasada dikey ve yatay olmak üzere iki standart elektro eğirme düzeneği vardır. Bu teknolojinin gelişmesiyle birlikte karmaşık nanolif yapıları, daha kontrollü ve verimli bir şekilde üretilecektir (Kidoaki, Kwon, & Matsuda, 2005). Elektro eğirme oda sıcaklığında atmosfer koşullarında yapılır. Temel olarak, bir elektro eğirme sistemi üç ana bileşenden oluşur; bir kutupsallık oluşturan yüksek voltajlı bir güç kaynağı, zıt kutuplu bir toplayıcıya doğru yönlendirilmiş bir uç (örneğin, bir pipet ucu) ve topraklanmış bir toplama plakası (genellikle bir metal elek, plaka veya dönen merdane) (Liang, Hsiao, & Chu, 2007).



Şekil 2. 10. Elektro eğirme cihazının şematik diyagramı

Polimerlerin çoğu elektro eğirmeden önce bazı çözücülerde çözülür ve polimer çözeltisi daha sonra elektro eğirme için kılcal boruya verilir. Elektro eğirme işleminde,

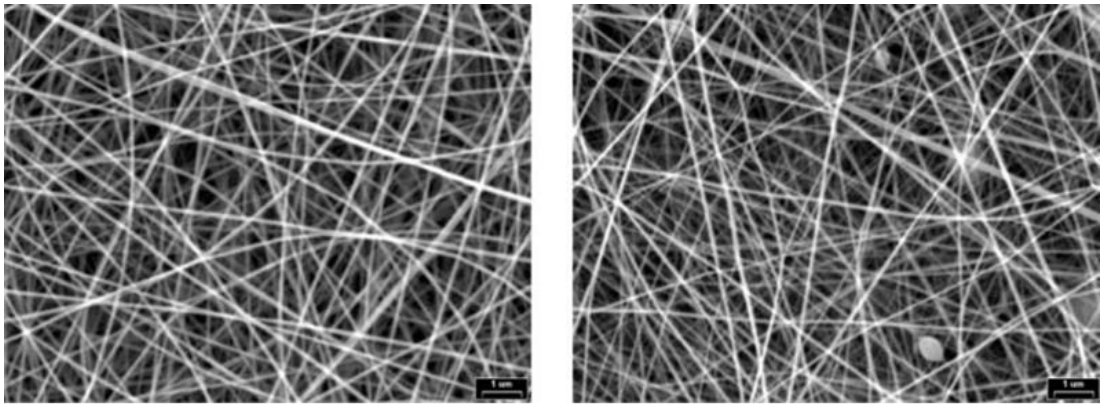
bir kılcal borunun ucundaki yüzey gerilimi ile tutulan polimer çözeltisi, bir elektrik alana maruz bırakılır ve bu elektrik alan nedeniyle sıvı yüzeyinde bir elektrik yükü indüklenir. Uygulanan elektrik alan kritik bir değere ulaştığında, itici elektrik kuvvetleri yüzey gerilimi kuvvetlerinin üstesinden gelir. Sonunda, çözeltinin yüklü bir jeti Taylor konisinin ucundan çıkar ve kılcal uç ile toplayıcı arasındaki boşlukta çözücünün buharlaşmasına neden olarak bir polimer bırakır. Bu nedenle, elektro eğirme işlemi lif oluşumu için basitleştirilmiş bir teknik sunar (Adomavičiūtė & Milašius, 2007; Huang vd., 2003).

2.1.3. Elektro eğirme Yönteminde Kullanılan Polimerler

Literatürde, elektro eğirme işleminde kullanılan submikron aralığında ince nano lifler oluşturabilen ve çeşitli uygulamalar için kullanılan birçok polimer bulunmaktadır. Elektro eğrilmiş nanolifler, sentetik, doğal veya her ikisini de içeren polimer karışımlarından elde edilmektedir (Bhardwaj & Kundu, 2010). Günümüze kadar, 200'den fazla sentetik ve birkaç doğal polimer kullanılarak nanolifler hazırlanmış ve uygulama alanlarına göre sınıflandırılmıştır.

2.1.3.1. Doğal ve Sentetik Polimerler

Günümüzde çeşitli polimerler nanolif haline getirilmekte ve bu elektro eğrilmiş polimer çözeltilerinden nano lifler doku mühendisliği iskeleleri, filtrasyon membranları ve çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadır. Doğal olarak oluşan polimerler, biyomedikal uygulamalarda kullanıldığında sentetik polimerlere kıyasla daha iyi biyouyumluluk sergilerler (Bhardwaj & Kundu, 2010). Biyomedikal uygulamalarda kullanılacak nanoliflerin eldesinde, RGD (arginin / glisin / aspartik asit) gibi hücre bağlayıcı özelliğe sahip protein sekansları taşıyan doğal polimerlerin kullanımı tercih edilmektedir (Pierschbacher & Ruoslahti, 1984). Tipik doğal polimerler arasında kolajen, kitosan, jelatin, kazein, selüloz asetat, ipek proteini, kitin, fibrinojen vb. gösterilebilir. Özellikle kolajen, jelatin, elastin ve ipek fibroinin proteinlerinin elektro eğrilmesi birçok araştırmaya konu olmuştur (Şekil 2.11) (Li vd., 2005; Zhong vd., 2006) .



Şekil 2. 11. Farklı elektrik alanlarda (a) 0.75 kV/cm, (b) 2.0 kV/cm elde edilmiş jelatin nanoliflerin taramalı elektron mikroskop görüntüleri

Son yıllarda biyomedikal uygulamalarda kullanılmak üzere hidrofobik özellik gösteren biyobozunur polyesterler sentezlenmiş olup, bu polimerler elektro eğirme işlemi uygulanarak nanolif haline getirilmiştir. Elektro eğirmede kullanılan sentetik polimerlere örnek olarak poli-ɛ-kaprolakton (PCL), polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA), poliüretan (PU) ve kopolimer olarak da polilaktid-ko-glikolid (PLGA) ve poli-L-laktit-ko-ɛ-kaprolakton [P(LLA-CL)] vb verilebilir. Bu polimerlerden elde edilen biyobozunur nanoliflerin kemik dokusu mühendisliği, kalp greftleri, yara sargıları gibi mühendislik uygulamaları bulunmaktadır (Bhattarai vd., 2004; Khil, Cha, Kim, Kim, & Bhattarai, 2003; Mo, Xu, Kotaki, & Ramakrishna, 2004; Yoshimoto, Shin, Terai, & Vacanti, 2003).

2.1.3.2. Kopolimerler

Elektro eğirme işleminde kopolimerlerin tercih edilmesi, termal stabilite ve mekanik mukavemet gibi özelliklerin daha iyi noktalara taşınmasını sağlayabilir. Elde edilecek kopolimer hem yeni bir malzemenin ortaya çıkmasına, hem de homopolimere göre daha iyi performans göstermesine neden olabilir (Wang, Hsieh, & Rutledge, 2005). Örnek olarak hidrofobik poliesterlerin biyobozunur ve üstün mekanik özellik göstermelerine rağmen, hücre afinitesi bulunmamaktadır. Ancak bu homopolimere hidrofilik segmentlerin eklenmesiyle elde edilecek kopolimerin hücre afinitesinde artış

gözlenebilir. Ayrıca Saito ve arkadaşlarının (2001) yaptıkları çalışmada polilaktik asit, p-dioksanon, polietilen glikol yapılarının kopolimerini elde etmişler (PLA-b-DX-b-PEG) ve bu polimerin kemik morfogenetik proteininin iletimini sağlamada etkin olduğunu kanıtlamışlardır. Buna ek olarak elde edilen kopolimer uygun test koşulları altında biyouyumlu ve biyobozunur özellik göstermişlerdir (Saito vd., 2001).

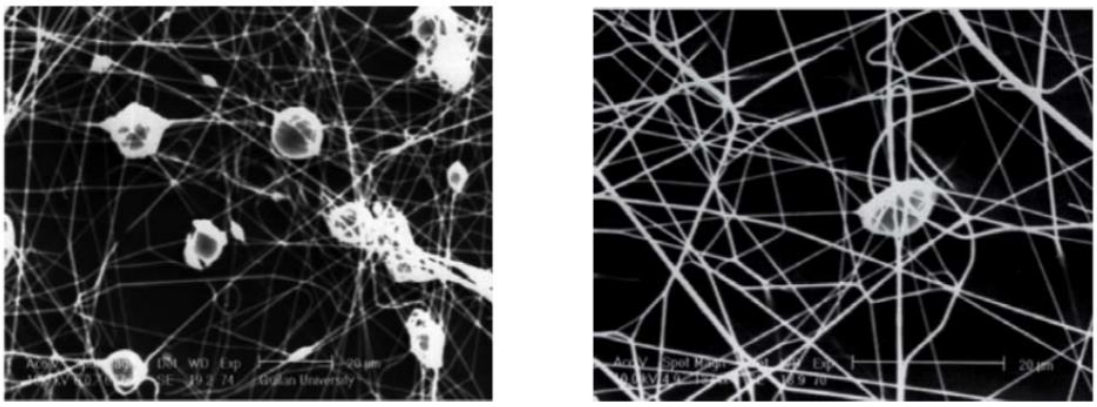
2.1.4. Elektro eğirme İşlemine Etki Eden Parametreler

Elektro eğirme işlemi, genel anlamda çözelti, proses ve ortam parametreleri olarak üç ana başlık altında toplanır. Çözelti parametreleri arasında konsantrasyon, molekül ağırlığı, viskozite, yüzey gerilimi ve iletkenlik bulunurken, proses parametreleri arasında uygulanan voltaj, besleme oranı/besleme hızı, kolektör tipi, şırınga ve toplayıcı arasındaki mesafe ve çözelti parametreleri arasında nem ve sıcaklık bulunur. Bu parametrelerin her biri, elektro eğirme sonucunda elde edilen lifin morfolojisini önemli ölçüde etkiler ve bu parametrelerin uygun şekilde optimizasyonu ile istenen boyutlara sahip nanolifler elde edilebilir (Li & Xia, 2004; Luu, Kim, Hsiao, Chu, & Hadjiargyrou, 2003).

2.1.4.1. Çözelti Parametreleri

2.1.4.1.1. Konsantrasyon

Elektro eğirme işleminde, lif oluşumunun gerçekleşmesi için optimum çözelti konsantrasyonu gereklidir. Araştırmacılar konsantrasyonla lif çapı arasında bir ilişki bulmaya çalışmışlar ve artan çözelti derişimi ile elektro eğirmede elde edilen lif çapının arttığını gözlemlemişlerdir. Düşük çözelti konsantrasyonunda, liflerin boncuk şeklinde taneciklerle beraber bir karışım halinde elde edildiği, çözelti konsantrasyonu arttırıldığında ise boncukların şeklinin küreselden iğne benzeri yapıya döndüğü ve sonrasında yüksek viskozite direnci nedeniyle artan çaplara sahip muntazam liflerin oluştuğu belirtilmektedir (Haghi & Akbari, 2007).



Şekil 2. 12. (a) Boncuk oluşumlu elektro eğrilmiş nanoliflerin elektron mikrografisi (b) elektro eğrilmiş nanoliflerin elektron mikrografisi

2.1.4.1.2.Molekül Ağırlığı

Polimerlerin molekül ağırlığı; viskozite, yüzey gerilimi, iletkenlik, mukavemet gibi özellikleri etkileyen bir faktördür. Bu değişken, elektro eğrilmiş lifin morfolojisini etkileyen önemli faktörlerden biridir (Haghi & Akbari, 2007). Genel olarak yüksek molekül ağırlıklı polimer çözeltileri, lif üretimi için istenen viskoziteyi sağladıkları için tercih edilmektedir. Çok düşük molekül ağırlıklı bir çözeltinin, liften ziyade boncuk oluşturma eğiliminde olduğu ve literatürde yüksek molekül ağırlıklı bir çözeltinin, daha büyük ortalama çaplara sahip lifler oluşturduğu ispatlanmıştır. Polimer zincirinin dolanma durumu elektro eğirme işleminde önemli bir parametredir. Polimerin moleküler ağırlığı, bir çözeltideki polimer zincirlerinin dolanma sayısını, dolayısıyla çözelti viskozitesini yansıtır. Yüksek molekül ağırlığına sahip polimerlerde çözelti konsantrasyonu düşük olsa bile polimerin sahip olduğu uzun zincir yeterli miktarda dolanma sağlayabilmekte, böylece boyut olarak birbirine yakın boncuksuz fiberlerin oluşumu için gerekli olan viskozite değerini dolaylı yoldan oluşturabilmektedir (Bhardwaj & Kundu, 2010).

2.1.4.1.3.Viskozite

Çözelti viskozitesi, polimerik liflerin eğrilmesi sırasında lif çapının ve morfolojisinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Literatürde yapılan çalışmalarda çok düşük viskozitede sürekli lif oluşumunun gerçekleşmediği ve çok yüksek viskozitede ise jetlerin iğneden çıkışı esnasında zorluk yaşadığı görülmüştür. Dolayısıyla elektro eğirme için optimal viskozite gereksinimi vardır. Viskozite, polimer konsantrasyonu ve polimerin moleküler ağırlığı ile yakından ilişkilidir. Birçok çalışmada çözelti viskozitesi, çözelti konsantrasyonu ile kuvvetli bir şekilde ilişkilendirilmiş ve polimerin viskozitesi ve/veya konsantrasyonu ve elektro eğirme ile elde edilen lifler arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmalarda çözelti viskozitesinde veya konsantrasyonundaki artışın, daha büyük ve daha tekdüze nanoliflerin oluştuğu ispatlanmıştır (Sukigara, Gandhi, Ayutsede, Micklus, & Ko, 2003).

2.1.4.1.4.Yüzey Gerilimi

Elektro eğirme işleminde polimer çözeltisinin yüzey geriliminin azalması, boncuksuz liflerin oluşumuna yardımcı olabilir. Her çözücü yüzey gerilimlerine farklı oranda katkıda bulunabilir. Genel olarak, bir çözeltinin yüksek yüzey gerilimi, jetlerin kararsızlığına ve damlacıkların oluşumuna sebep olarak elektro eğirme işlemini engeller. Damlacıkların, boncukların ve liflerin oluşumu çözeltinin yüzey gerilimine bağlıdır ve polimer çözeltisinin daha düşük yüzey gerilimi elektro eğirmenin daha düşük bir elektrik alanında gerçekleşmesine yardımcı olur. Bununla birlikte, ikinci bir çözücünün kullanımı daha düşük yüzey gerilimi oluşturarak elektro eğirme işlemini kolaylaştıracaktır. Temel olarak, yüzey gerilimi, diğer tüm değişkenler sabit tutulursa elektro eğirme penceresinin üst ve alt sınırlarını belirler (Fong, Chun, & Reneker, 1999; Hohman, Shin, Rutledge, & Brenner, 2001).

2.1.4.1.5. İletkenlik/Yüzey Yük Yoğunluğu

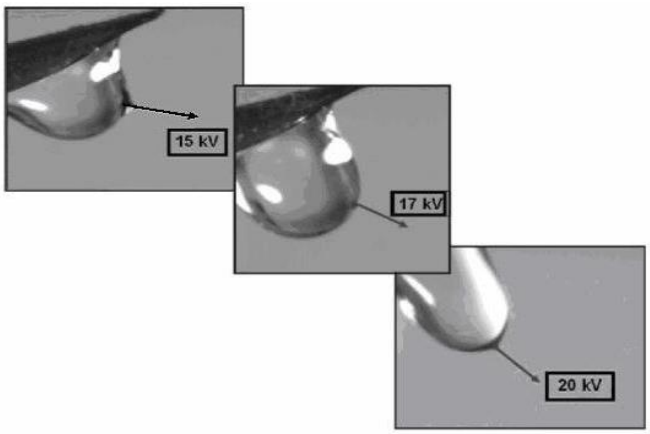
Çözelti iletkenliği esas olarak polimer tipi, kullanılan çözücü ve iyonlaşabilir tuzların mevcudiyeti ile belirlenir. Çözeltinin elektrik iletkenliğinin artmasıyla birlikte, elektro eğrilmiş nanoliflerin çapında önemli bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Ayrıca

literatürde küçük lif çapına sahip elektro eğrilmiş nanoliflerin yüksek elektrik iletkenliği ile elde edilebileceği ve lif çapının düşmesinin elektrik iletkenliğinin artmasından kaynaklandığı savunulmuştur (Bhardwaj & Kundu, 2010). Çözeltinin düşük iletkenliğinin birbirine yakın boyutta lif üretmek için yetersiz kaldığı ve bu durumda boncukların oluştuğu tespit edilmiştir. Hayati ve diğ. (1987) yaptıkları çalışmada yüksek iletkenliğe sahip çözeltilerin güçlü elektrik alan varlığında, geniş çaplı bir dağılıma uğradığı ve lifte bükülmelerin de ortaya çıktığını göstermiştir (Hayati, Bailey, & Tadros, 1987).

2.1.4.2. Proses Parametreleri

2.1.4.2.1. Uygulanan Voltaj

Elektro eğirme işleminde çözeltiye uygulanan voltaj değeri kritik bir parametredir. Eşik geriliminin aşılmasından sonra lif oluşumu meydana gelir. Elektrik alan ile birlikte eşik değere ulaşıldığında çözeltideki yükler indüklenir ve elektro eğirme işlemi başlamış olur (Bhardwaj & Kundu, 2010). Araştırmalar, uygulanan voltajdaki artışın (elektrik alanı kuvvetini artırarak), fiber çapının daralmasını destekleyen akışkan jet üzerindeki elektrostatik itici kuvveti arttırdığını göstermiştir (Zhang, Yuan, Wu, Han, & Sheng, 2005).



Şekil 2. 13. Voltaj uygulanmasıyla polimer jet oluşumu

2.1.4.2.2. Besleme Oranı/Besleme Hızı

Polimer çözeltisinin şırıngadan akış hızı, jet hızını ve lifin transfer hızını etkileyen önemli bir proses parametresidir. Minimum seviyedeki besleme hızı, jetin kolektöre ulaşması esnasında çözücünün buharlaşması için gerekli zamanı sağlayacağından dolayı tercih edilmektedir (Yuan, Zhang, Dong, & Sheng, 2004). Yapılan çalışmalarda polimerik liflerde polimer besleme hızının artmasıyla lif çapının ve gözenek çapının arttığı ve morfolojik yapının değişebileceği gözlenmiştir (Megelski, Stephens, Chase, & Rabolt, 2002).

2.1.4.2.3. Kolektör Tipleri

Elektro eğirme işleminin önemli bir proses parametresi de kullanılan kolektör (toplayıcı) tipidir. Burada kolektör, nanoliflerin toplandığı iletken bir yüzey görevi görür. En çok kullanılan kolektör tiplerinden biri alüminyum folyolardır. Ancak alüminyum folyo yüzeyinde toplanan fiberlerin aktarılmasındaki zorluklar nedeniyle farklı kolektör tiplerine ihtiyaç duyulur. Nanolif eldesinde kullanılan diğer kolektör tipleri, iletken kağıt, iletken bez, tel örgü, pim, paralel veya ızgaralı çubuk, döner çubuk, döner tekerlek gibi yapılardır (Wang vd., 2005). Oluşan fiberlerin yüzeyde dizilimi, hedef/toplayıcı türüne ve dönüş hızına göre belirlenir (Laurencin, Kumbar, Nukavarapu, James, & Hogan, 2008).

2.1.4.2.4. Şırınga ve Toplayıcı Arasındaki Mesafe

Uç ile kolektör arasındaki mesafe, lif çapını ve morfolojisini kontrol etmek için önemli bir parametredir. Yapılan çalışmalarda jetin kolektöre ulaşmadan içerdiği çözünün uçması için yeterli mesafenin gerekli olduğu, aksi halde çok yakın ve çok uzak mesafelerde lif yerine boncukların oluştuğu gözlemlenmiştir. Dolayısıyla, uç ve toplayıcı arasında en uygun mesafe ayarlanmalıdır (Geng, Kwon, & Jang, 2005).

2.1.4.3. Ortam Parametreleri

Elektro eğirme işleminde çözelti ve proses parametrelerinin yanı sıra nem, basınç ve sıcaklık gibi ortam parametreleri de ön plana çıkmaktadır. Ortam parametrelerinin (yani sıcaklık, basınç ve nem) elektro eğirme işlemine etkilerini incelemek için bazı araştırmalar yapılmıştır. Mit-uppatham ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, poliamid-6 ile 25 °C den başlayarak 60 °C ye kadar bir dizi nanolif hazırlamışlardır. Elde edilen sonuca göre sıcaklık artışıyla birlikte nanoliflerin çapının ve veriminin azaldığını gözlemlemişlerdir (Mit-uppatham, Nithitanakul, & Supaphol, 2004). Nemin nanolif üzerinde etkisini gösteren bir çalışmada ise polistiren eğrilirken nem artışı gerçekleştirilmiş ve oluşan lifler üzerinde gözenekli yapılar gözlemlenmiştir. Nemin daha da arttırılmasıyla birlikte bu gözeneklerin birleştiğini görülmüştür (Casper, Stephens, Tassi, Chase, & Rabolt, 2004).

2.1.5. Elektro eğirme Prosesinde Kullanılan Çözücüler

Polimer çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılan çözücü, polimerin eğrilebilirliği üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Çünkü elektro eğirme işleminde ilk ve en önemli adım polimerin uygun bir çözücü içinde çözülmesidir. Temel olarak, bir çözücü, elektro eğirme işleminde iki önemli rol oynar; bunlardan ilki elektriklenmiş jeti oluşturmak için polimer moleküllerini çözmek, ikincisi ise çözünmüş polimer moleküllerini kolektöre doğru taşımaktır. Kullanılacak çözücüler, kullanım yerine göre uygun uçuculuk, buhar basıncı, kaynama noktası gibi özellikleri dikkate alınarak seçilir. Bu nedenle başarılı bir elektro eğirme için uygun çözücü sisteminin seçimi çok önemlidir (Yuchuan Zhang vd., 2002). Polimer-çözücü sistemindeki moleküller arası etkileşim, sadece çözücü tipine bağlı olan çekici veya itici kuvvetlerdir. Elektro eğirme işleminde çözücünün hızlı buharlaşması oluşan jetin incelmesine neden olur. Ayrıca çözücü buhar basıncı da buharlaşma hızını ve kuruma süresini belirlemede kritik bir rol oynar. Çeşitli araştırma grupları, kloroform, etanol, dimetilformamid, trifloroasetik asit, diklorometan ve su içeren ikili çözücü karışımları gibi birçok çözücü sisteminin, polimerlerin elektro eğrilmesine olan etkisini araştırılmış ve çözücüye bağlı olarak elektro eğirme ile elde edilen liflerin morfolojik, mekanik ve ısıl özelliklerinin değiştiğini gözlemlemişlerdir (Veleirinho, Rei, & Lopes-DA-Silva, 2008; Wannatong, Sirivat, & Supaphol, 2004).

2.3. Klik Kimyası

2001 yılında, Kolb, Finn ve Sharpless organik sentez alanına yeni bir yaklaşım getirerek yüksek verimli, hızlı, stereo seçici, birçok fonksiyonel grupla uyumlu ve az miktarda yan ürün veren ya da hiç yan ürün vermeyen kimyasal tepkimeleri "**klik**" kimyası adıyla bir şemsiye altında toplamışlardır. Klik tepkimeleri çözücü karakterine bakılmaksızın çözücüden etkilenmeyen ve çeşitli ara yüzeylerde (katı/sıvı, sıvı/sıvı ya da katı/katı gibi) gerçekleşebilen tepkimeler olarak da bilinmektedir (Kolb, Finn, & Sharpless, 2001).



Şekil 2. 14. Klik kimyası tepkimelerinin genel özellikleri

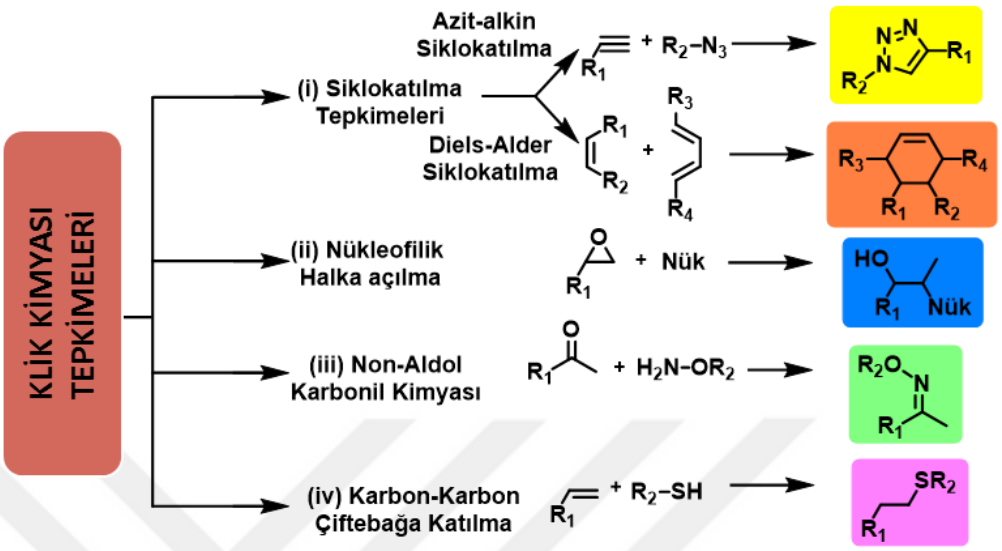
Takip eden yıllarda daha da önem kazanan bu tepkimeler sentetik polimer kimyası, polimer sentezi, modifikasyonu ve polimerik nanokompozitlerin hazırlanması, biyomoleküllerin fonksiyonlandırılması ve makro yapılarla bir araya getirilmesi gibi birçok çalışmaya konu olmuştur.''Klik'' kimyası tepkimelerini dört ana başlık altında toplamak mümkündür;

a) Bakır katalizörlüğünde gerçekleşen azit ve alkin grupları varlığında Huisgen 1,3-dipolar siklo katılma reaksiyonu epoksit, aziridin ve aziridinyum gibi küçük üyeli halkaların nükleofilik olarak açılma tepkimeleri;

b) Diels-Alder tepkimeleri;

c) Tiyol fonksiyonel grubu ile alken/alkin grupları arasında meydana gelen tiyol-en/in tepkimeleri;

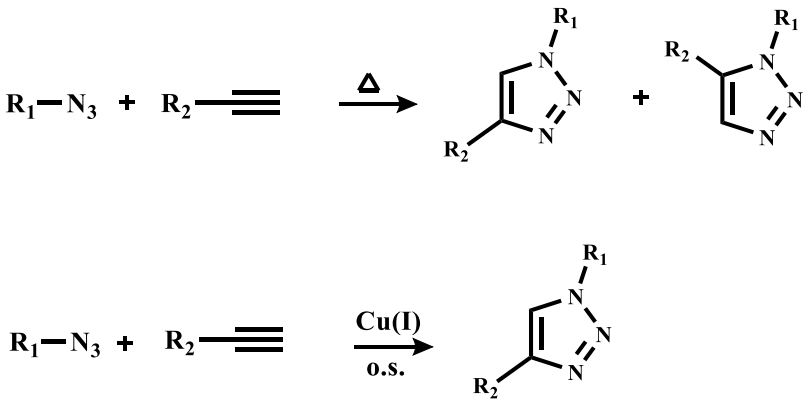
d) Non-aldol karbonil kimyası“klik” tepkimeleri olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 2.15) (Nandivada, Jiang, & Lahann, 2007).



Şekil 2. 15. Klik kimyası tepkimelerinin genel gösterimi

2.3.1. 1,3-Dipolar Siklokatılma Reaksiyonu

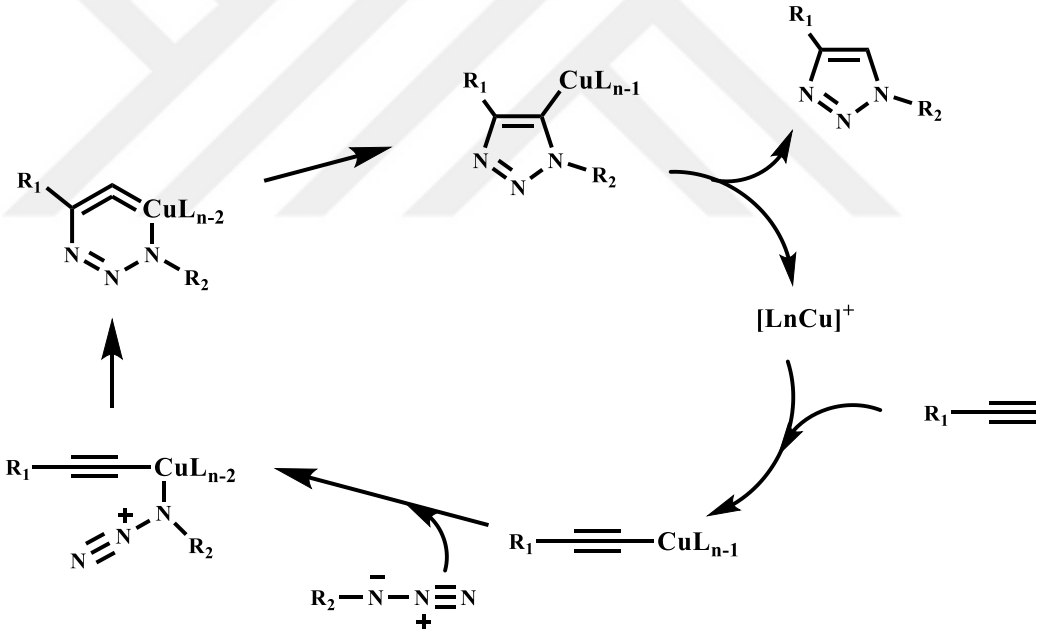
1960’lı yılların başında Huisgen tarafından ortaya koyulan bu reaksiyonlarda terminal alkin ve azit grupları arasında meydana gelen tepkimeler 1,3-dipolar siklo katılma reaksiyonları olarak adlandırılmıştır. Ancak bu reaksiyonların dezavantajı, metot uygulanırken yüksek sıcaklık gerektirmesi, 1,4- ve 1,5- disübstitüe ürünlerin ortaya çıkmasıdır.



Şekil 2. 16. Termal ve Bakır Katalizli Triazol Halka Oluşumu

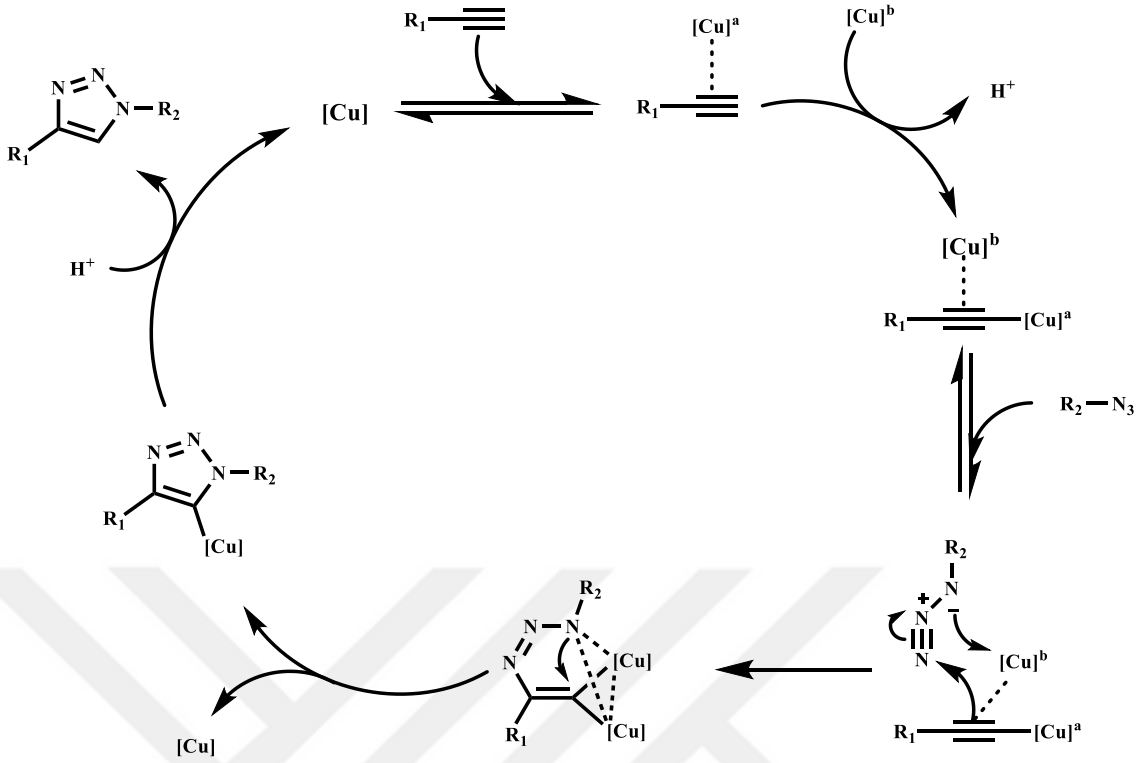
Sharpless ve arkadaşlarının 2001 yılında sundukları çalışmada, bakır(I) başta olmak üzere çeşitli metal katalizörlerinin kullanılmasıyla oda sıcaklığında ve yüksek verimle seçici olarak 1,4-disübstitüe triazol halkası elde edilmiştir. Yapılan çalışmalarda bakır (II) tuzlarının bakır (I) e indirgenmesiyle ya da doğrudan bakır (I) kullanılmasıyla oluşan ürünün daha yüksek verimlerle elde edildiği görülmüştür (Rostovtsev, Green, Fokin, & Sharpless, 2002).

Bakır katalizli azit, alkin siklokatılma (CuAAC) klik reaksiyonları için birkaç mekanizma önerilmiştir. Sharpless ve arkadaşlarının önerdiği mekanizmaya göre bakır (I) dimerinin terminal alkin ile etkileştiği ve uç protonun kopması ile oluşan asetilen kompleksine azit grubunun katılmasıyla reaksiyonun altılı allen halkası üzerinden yürüdüğü belirtilmiştir.



Şekil 2. 17. Sharpless vd. (2005) tarafından önerilen mekanizma

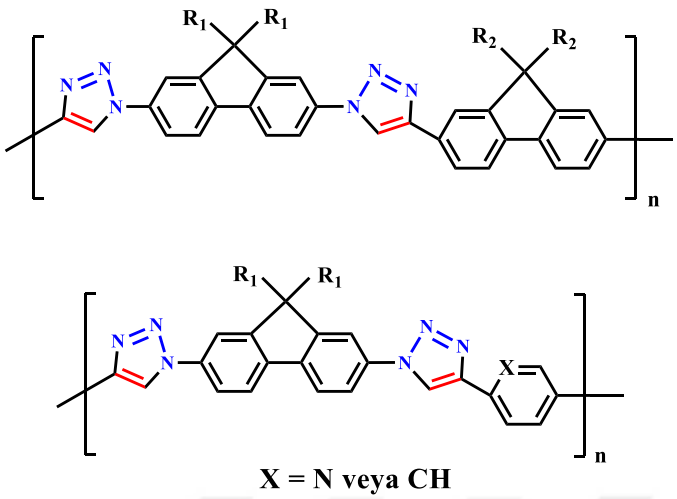
Fokin vd. (2013) önerdiği mekanizmada iki bakır atomunun reaksiyon döngüsünde yer almaktadır (Şekil 2.18). Bu önerilen mekanizmayı ispatlamak için iki farklı bakır kaynağı kullanılmış ve bu iki bakırın da siklokatılma adımında rol aldığı görülmüştür (Worrell, Malik & Fokin, 2013).



Şekil 2. 18. Fokin vd. (2013) tarafından önerilen mekanizma

2.3.1.1. Polimer Biliminde Azit-Alkin Klik Kimyası

Bakır katalizli azit-alkin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları, eşsiz özellikleri sayesinde organik sentez, yeni ilaç keşifleri, biyokimya gibi birçok alanda önemli bir yere sahip olmuştur ref**.** Buna ek olarak silika partiküllerinin, manyetik metal oksitlerin, elektrot yüzeylerinin ve altın partikülleri gibi polimerik ya da polimerik olmayan malzemelerin yüzeylerinin fonksiyonlandırılmasında bakır katalizli azit-alkin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları kullanılmıştır ref. Sharpless ve arkadaşlarının klik kimyası konseptini tanımladıkları yıllardan kısa bir süre sonra, bakır katalizli azit-alkin siklo katılma reaksiyonundan yararlanarak iyi tanımlanmış makromolekül yapıları sentezlenmeye başlandı. Bununla birlikte Reek ve arkadaşları bakır katalizli azit-alkin siklokatılma reaksiyonunu diazido ve dietinil grupları kullanarak basamaklı polimerizasyon reaksiyonları ile konjuge blok polimerler sentezledi (Şekil 2.19) (van Steenis, David, van Strijdonck, van Maarseveen, & Reek, 2005).



Şekil 2. 19. Basamaklı klik reaksiyonları ile sentezlenen konjuge polimer örnekleri

Benzer şekilde Matyjaszewski ve arkadaşları α-asetilen-ω-azido fonksiyonlu polistirenin propargil eter ile olan kopolimerizasyonunu bildirirken (Golas, Tsarevsky, Sumerlin, & Matyjaszewski, 2006; Tsarevsky, Sumerlin, & Matyjaszewski, 2005). Qing ve arkadaşları da benzer yaklaşımla diazido-poli(etilen oksit) (PEO) ve 1,2- bis(4-etinilfenoksi) perflorosiklobütan dan başlayarak sıralı kopolimerler elde ettiler (Zhu, Huang, Meng, Li, & Qing, 2006).

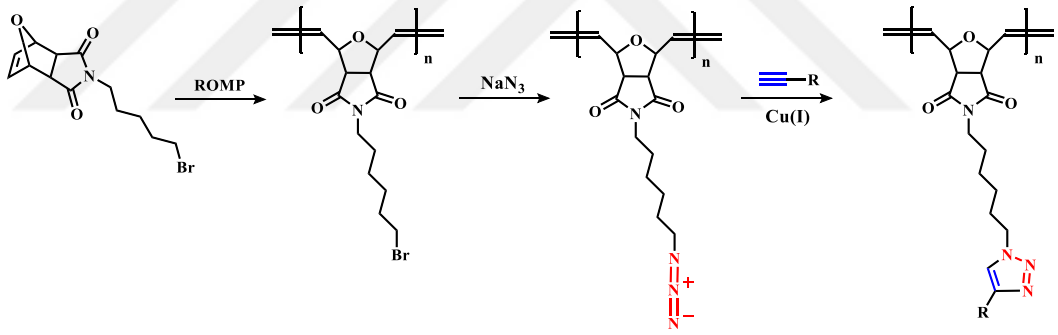
Sonuç olarak bakır katalizli azit-alkin 1,3-dipolar siklo katılma reaksiyonları sıralı ve zincir uzatma kopolimerlerinin hazırlanmasında etkili bir yöntem oluşturmuştur. Bununla birlikte klik kimyasının kullanılması ile birlikte kontrollü biçimde daha kompleks yapılı polimerler sentezlenecektir (Fournier, Hoogenboom, & Schubert, 2007).

2.3.1.1.1. Polimerlerin Yan Gruplarının Fonksiyonlandırılması

Polimer biliminde uygulamaya özel polimer dizaynı birçok açıdan bir ütopyadır. Bu sebeple araştırmaların çoğu farklı çeşitlilikteki yeni polimerlerin sentezi ve tanımlanması safhalarını içerir. İstenilen özellikte kopolimer elde etmek ve bu kopolimerin yan zincirinde fonksiyonel bir grubun bulunması yeni polimerik malzeme sentezi prosesini hızlandırırmaktadır. Fakat polimer zincirinin yarattığı sterik engel

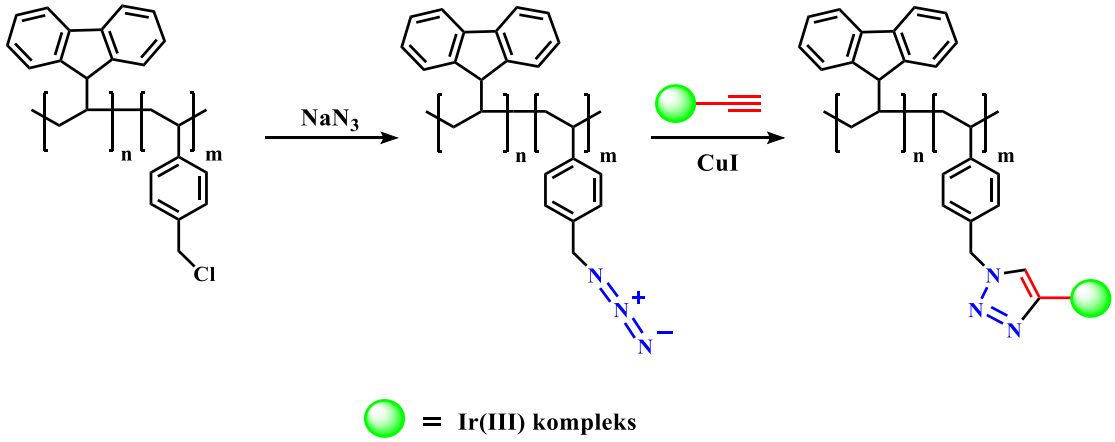
modifikasyon verimini oldukça düşürmekteydi. Bu nedenle, bakır katalizli azit-alkin siklo katılma yöntemi, yukarıda bahsedilen polimerik malzemelerin yan zincir modifikasyonlarına son derece güçlü bir alternatif olarak görünmekle beraber farklı polimerik yapılar sentezlememize de olanak sağlamaktadır (Fournier et al., 2007).

Binder ve Kluger halka açılma metatez polimerizasyonundan yararlanarak azit-alkin klik reaksiyonunu da içeren bir çalışma gerçekleştirmiştir (Binder & Kluger, 2004). Bu çalışmada birbirinden farklı, yan zincirinde asetilen ya da alkil bromür içeren 7-oksinorbornen monomerlerini kullanarak önce halka açılma metatez polimerizasyonu ile polimerler elde ettiler. Daha sonra azit alkin klik reaksiyonundan yararlanarak elde ettikleri polimerin yan zincirini modifiye ettiler (Şekil 2.20). Aynı çalışmayı, önce monomeri klik reaksiyonuyla modifiye edip daha sonra da monomeri halka açılma metatez yöntemiyle polimerleştirdiler. Böylece her iki uygulamanın da mümkün olduğu gösterilmiş oldu.



Şekil 2. 20. 7-oksinorbornan türevinin Halka açılma metatez polimerizasyonu ve yan zincirin klik reaksiyonu ile modifikasyonu

Başka bir çalışmada Weck ve arkadaşları klorometilstrin ve vinilkarbozol kopolimerlerini sentezleyip, bu kopolimerdeki klor atomlarını yer değiştirme tepkimesiyle azit grubuna dönüştürmüşlerdir (Wang, Kimyonok, & Weck, 2006). Şekil 2.21' de gösterildiği gibi bu azit grupları ile alkin uçlu fosfor içeren iridyum metal kompleksleri arasında klik reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Klik kimyasının kolay uygulanabilirliği sayesinde, fosfor içerikli malzemelerin polimerlerle olan birleşimi özellikle LED lambalarda verimliliği arttırabileceği gözlemlenmiştir.

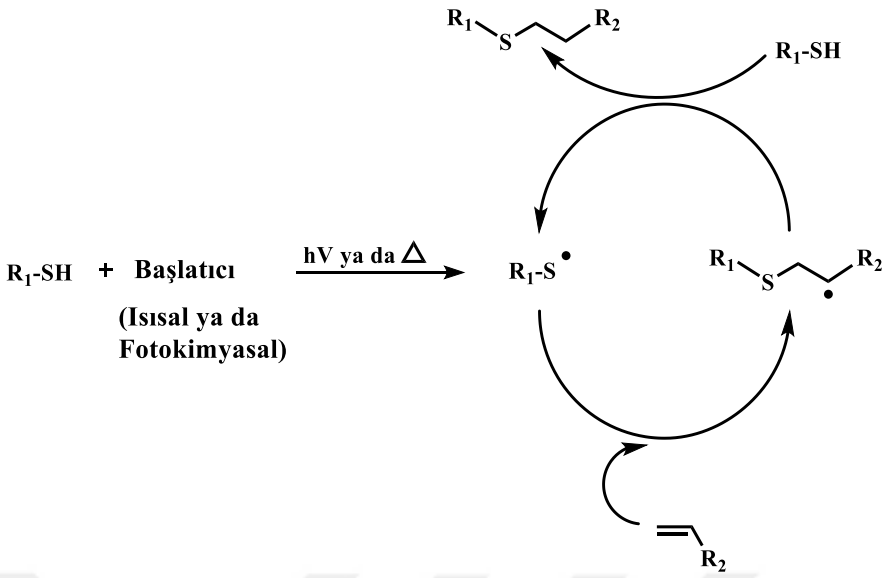


Şekil 2. 21. Klik kimyası kullanılarak iridyum (III) kompleksleri ile kopolimerlerin fonksiyonlandırılması

2.3.2. Tiyol-en Klik Kimyası

Yaklaşık 100 yıllık bir geçmişe sahip olan ve karbon-karbon bağının hidrotiyollenmesi olarak bilinen tiyol-en kimyası, son yıllarda Hoyle ve Bowman' ın yapmış olduğu çağraz bağlı film ve malzemelerin eşsiz özellik göstermesiyle tekrar önem kazanmıştır. Tepkime verimi ve hızının yüksek olması, diğer kimyasallara ve neme karşı afinitesinin olmaması (ortogonal karakter), tiyol-en reaksiyonlarının klik reaksiyonları çatısı altında toplanmasını sağlamıştır (Hoyle & Bowman, 2010).

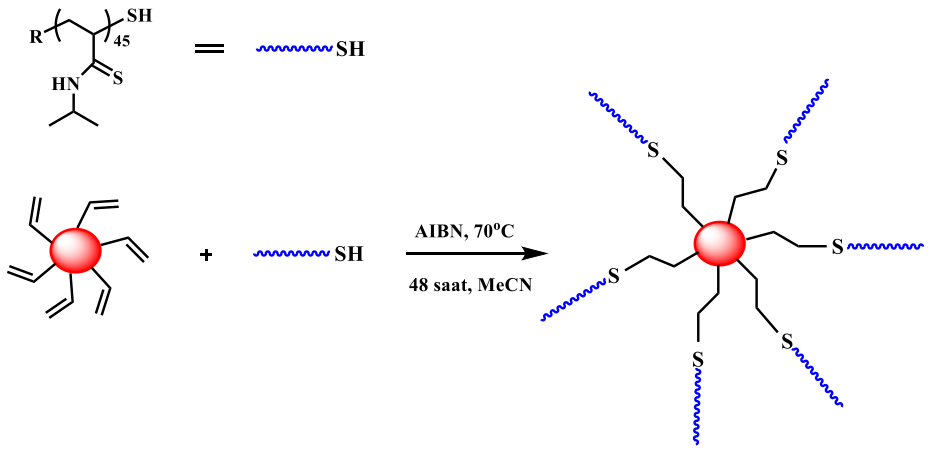
Tiyol-en reaksiyonları ısı ya da ışıkla parçalanan başlatıcılar yardımıyla genellikle radikalik koşullarda gerçekleşir. Bunun için ısı ya da ışıkla parçalanan başlatıcı tiyol gruplarından hidrojen koparır ve tiyil (RS•) radikalini oluşturur. Reaksiyonun ilerleme kısmında tiyil radikali karbon-karbon çift bağına en kararlı radikali oluşturacak şekilde katılır ve sonlanma basamağında karbon merkezli radikal başka bir tiyol grubunun hidrojenini koparak ürünü oluşturur (Şekil 2.22).



Şekil 2. 22. Tiyol-en tepkimesinin mekanizması

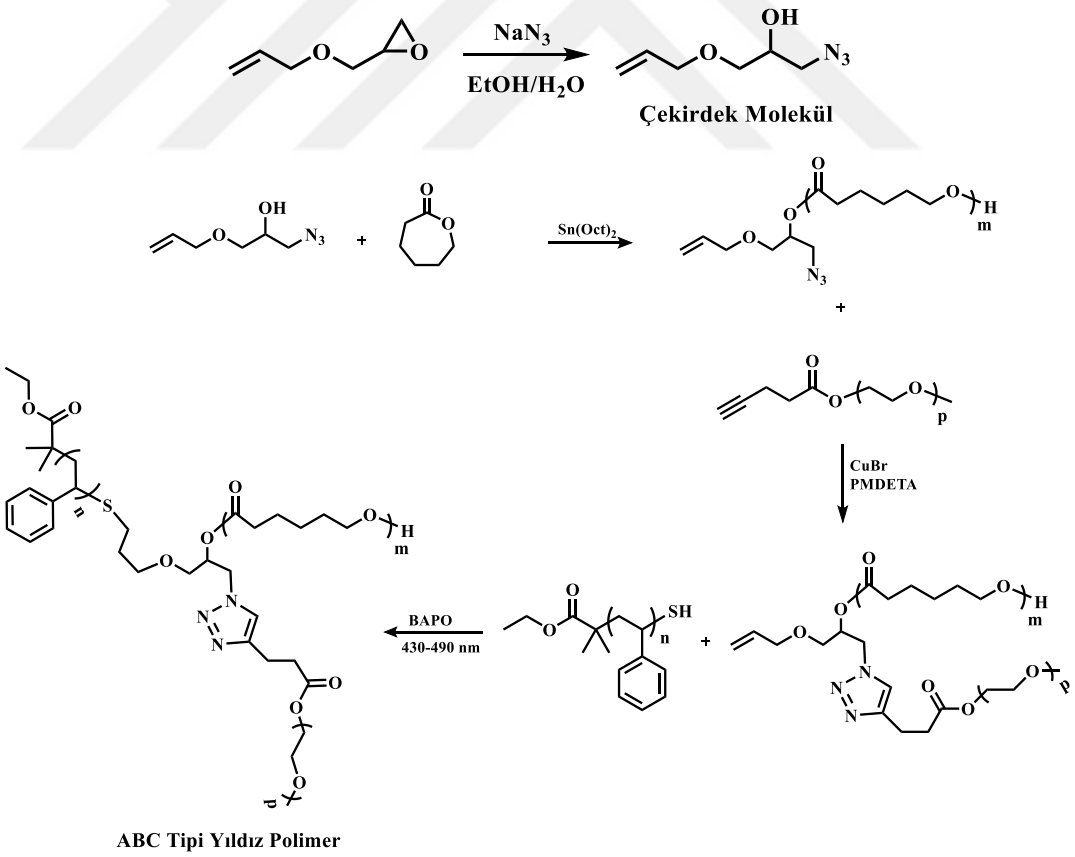
2.3.2.1. Tiyol-en Klik Kimyasının Polimer Kimyasındaki Uygulamaları

Nükleofilik tiyol-en reaksiyonları, karmaşık polimerik ve üç boyutlu nano yapıları oluşturmak için tercih edilen bir yöntemdir. Goldmann ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sentezlenen polidivinil benzen (PDVB) mikro küreciklerin yüzey modifikasyonu tiyol-en kimyası uygulanarak tiyol uç gruplu N-izopropil akrilamit homopolimeri ile gerçekleştirilmişir (Goldmann vd., 2009).



Şekil 2. 23. PDVB mikro küreciklerin tiyol-en kimyası ile modifikasyonu

Işkın, Yılmaz ve Yağcı farklı bir yaklaşımla ABC tipi üç kollu yıldız polimer sentezlediler (Şekil 2.24). Bu sentezde tiyol-en, bakır katalizli azit alkin siklo katılma ve halka açılma polimerleşme reaksiyonlarını uygulayarak üç farklı klik reaksiyonu kullandılar. Yıldız polimerin merkezinde yer alan çekirdek molekül %96 verimle, 2-[(alliloksi)metil]oksiran bileşiğindeki epoksit halkasının sodyum azit ile reaksiyonundan elde edilmiştir. Böylece çekirdek molekülde alken, hidroksil ve azit içeren bir bileşik oluşturulmuştur. Tiyol uç gruplu polistiren, çekirdek molekül ile [bis-(2,4,6-trimetilbenzoil) fenilfosfin oksit] (BAPO) foto başlatıcı eşliğinde reaksiyona sokularak yıldız polimerin ilk kolu elde edilmiştir. Daha sonra çekirdek molekülün hidroksil grubundan ε-kaprolakton monomeri, halka açılma polimerizasyonu ile polimerleştirilerek AB diblok polimerini elde etmişlerdir. Son olarak alkin uç gruplu polietilen glikol ile çekirdeğin azit grubu arasında bakır katalizli azit alkin siklo katılma reaksiyonu gerçekleştirilerek ABC tipi üç kollu yıldız polimer elde etmişlerdir (Iskin, Yilmaz, & Yagci, 2011).



Şekil 2. 24. ABC tipi miktoarm yıldız polimer sentezi

2.2. Fotopolimerizasyon

Son yıllarda ışık yardımıyla başlatılmış polimerleşme reaksiyonları gerek ekolojik, gerekse ekonomik avantajları sebebiyle farklı alanlarda ilgi görmektedir. 30 yılı aşkın süredir kaplama teknolojisinde, mürekkeplerde, mikro elektronik sistemlerde ve optik dalga kılavuzlarında fotopolimerizasyon yöntemi kullanılmaktadır. Ayrıca diş dolgularının kürlenmesi, kemik ve doku mühendisliği alanındaki uygulamaları da oldukça popüler hale gelmiştir (Bunning, Natarajan, Tondiglia, & Sutherland, 2000; Kloosterboer, 1988; Yagci, Jockusch, & Turro, 2010).

Fotopolimerizasyon prosesi genel olarak, ışık kaynağı ile aydınlatıldığında (UV ve/ veya görünür bölge) ışığa duyarlı bileşiklerin serbest radikal veya iyon oluşturarak monomerlerin reaktif kısımlarından polimer haline dönüşümü esasına dayanır. Başlatıcı kaynağının dalga boyu veya dalga boyu aralığı, monomer (ler), başlatıcı (lar) ve mevcut olabilecek herhangi bir ışığa duyarlı, pigment veya boya içeren reaktif sistem tarafından belirlenir. Başlatıcı, ışığı absorpladığında parçalanma, hidrojen kopması veya elektron transferi meydana gelerek aktif merkezi oluşturur. Aktif merkezin oluşumu ile fotopolimerizasyon prosesi termal polimerizasyonla aynı şekilde çoğalır ve sonlanır (Kahveci, Yilmaz, & Yagci, 2010).

2.2.1. Fotobaşlatılmış Serbest Radikal Polimerizasyonu

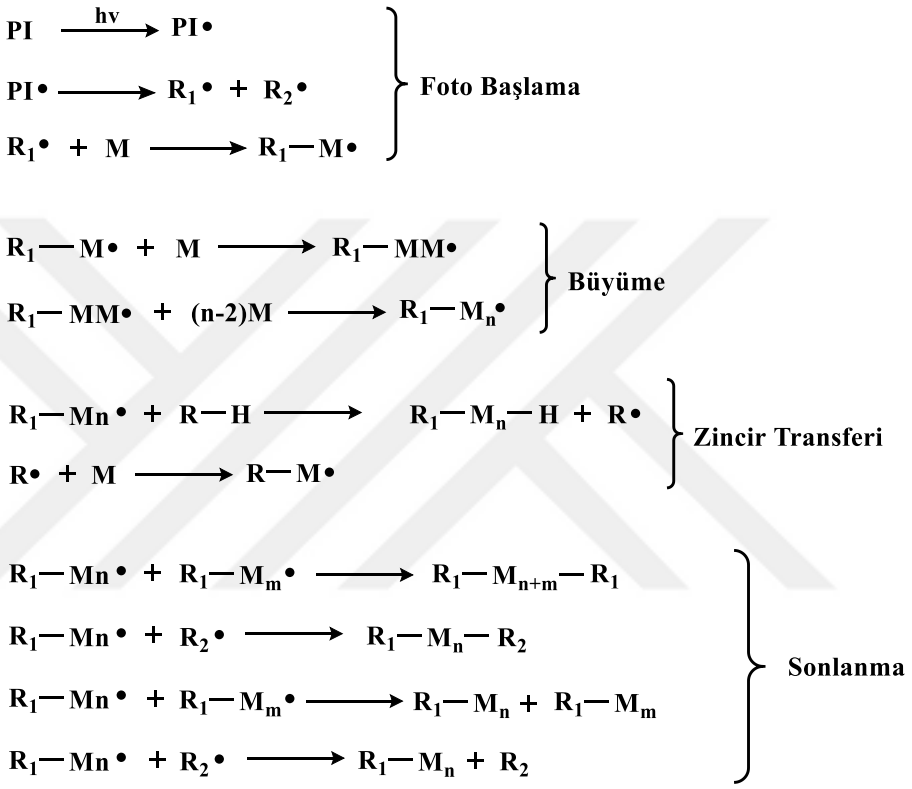
Fotobaşlatılmış serbest radikal polimerizasyonu, endüstride sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Akrilatlar, doymamış polyesterler ve poliüretanlar bu alanda kullanılan ve çeşitli formülasyonlarla birlikte uygulanabilirliği olan malzemelerdir. Fotobaşlatılmış serbest radikal polimerizasyonu dört farklı adımdan meydana gelir:

i) Fotobaşlatıcı ışık kaynağı ile aydınlatıldığında ışığı absorplar ve homolitik olarak kırılarak radikal meydana getirir. Oluşan başlatıcı radikali (birincil) monomere kuyruk ilavesi ile eklenir.

ii) Büyüme aşaması, zincir radikallerine tekrarlanan monomer birimlerinin ilave edilmesini içerir ve polimer omurgasını üretir.

iii) Zincir transfer adımı, büyüyen zincirlerin, çeşitli türlerden (örneğin solventten) hidrojen koparması ile sonlandırılmasını ve başka zincir reaksiyonlarını başlatabilen yeni radikallerin oluşumunu içerir.

iv) Sonlanma adımı fotopolimerizasyon sonucu oluşan radikallerin birincil radikallerin orantısız sonlanması veya birleşmesiyle olan adımlarını içerir (Arsu, Reetz, Yagci, & Mishra, 2009).



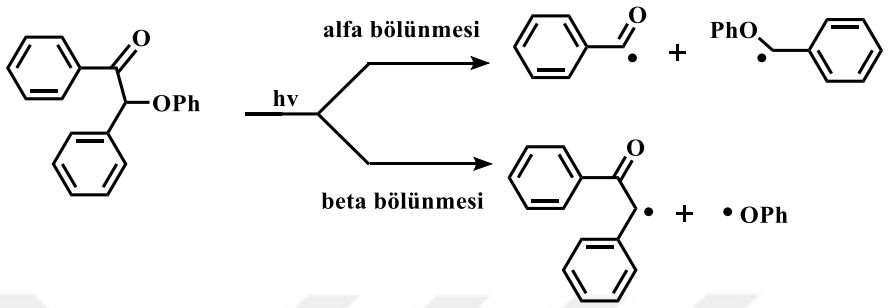
Şekil 2. 25: Fotopolimerizasyon basamakları

Fotopolimerizasyon prosesinde, başlatıcılar radikal üretmek için kullanılır. Foto başlatıcılar, başlangıç radikallerinin oluşturulduğu işleme göre, genellikle Tip I ve Tip II olmak üzere iki sınıfa ayrılır.

2.3.1.1. Tip I Fotobaşlatıcılar

Unimoleküler olarak da adlandırılan bu başlatıcılar ışıkla etkileşime girerek bağın homolitik olarak ayrılmasıyla birlikte tek tür radikal aktif merkezi oluştururlar. Benzoil

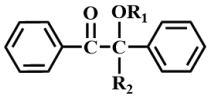
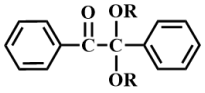
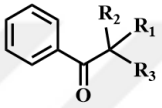
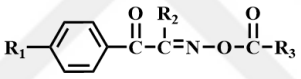
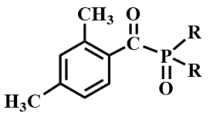
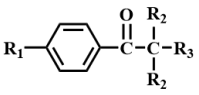
gruba komşu C-C bağının ayrılma enerjisi uyarılmış halin uyarma enerjisinden daha düşük olduğu için, bu bileşikler radikal çifti (ikisinden birisi benzoil tipi radikaldir) oluşmasıyla sonuçlanan hızlı bağ bölünmesine uğrarlar . Eğer bu bağ bölünmesi karbonil grubunun α pozisyonundaki karbondan gerçekleşirse α bölünmesi, β pozisyonundaki karbondan gerçekleşirse β bölünmesi olarak adlandırılır (Şekil 2.26).



Şekil 2. 26. Benzoinin fotoparçalanma mekanizması

Tip I foto başlatıcıların çoğu, uygun sübstitüentlere sahip aromatik karbonil bileşikleridir. Benzoin eter türevleri, benzil ketalleri, hidroksialkilfenonlar, α-aminoketonlar ve açilfosfin oksitler en verimli olanlarıdır (Davidson, 1993; Gruber, 1992; Hageman, 1985; Monroe & Weed, 1993).

Çizelge 2.1. Tip I radikalik fotobaşlatıcıların yapısı

Fotobaşlatıcı	Yapı	λ_{max}(nm)
Benzoin eterler	 R_1 = H, alkil R_2 = H, sübstitüe alkil	323 nm
Benzil ketaller	 R = CH_3, C_3H_7, CH_2	365 nm
Asetofenonlar	 R_1 = OCH_3, OC_2H_5 R_2 = OCH_3, H R_3 = C_6H_5, OH	340 nm
Benzil oksimler	 R_1 = H, SC_6H_5 R_2 = CH_3, C_6H_{13} R_3 = C_6H_5, OC_2H_5	335 nm
Açilfosfin oksitler	 R = C_6H_5, OCH_3	380 nm
Aminoalkil fenonlar	 R_1 = SCH_3, morfolin R_2 = CH_3, CH_2Ph, C_2H_5 R_3 = $N(CH_3)_3$, morfolin	320 nm

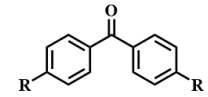
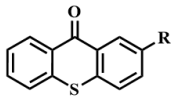
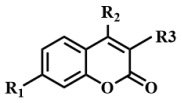
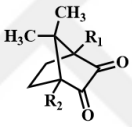
2.2.1.2. Tip II Fotobaşlatıcılar

Bazı fotoaktif bileşikler ışık ile uyarıldığında bağın kırılması için yeterli enerji sağlanmaz ve uzun ömürlü triplet haller oluşur. Uzun ömürlü triplet hallerin oluşumu

bağın kırılma enerjisinden daha az enerji gerektirdiğinden molekül bu formu tercih eder. Triplet haldeki uyarılmış molekül radikal üretmek için yardımcı başlatıcıya ihtiyaç duyar. Bunun için çözücüler, eterler ya da alkoller gibi hidrojen kaynağı yaratacak yardımcı kaynaklardır. Böylece hidrojen verici molekül üzerinde oluşan radikaller polimerizasyonu başlatır ve reaktif olmayan ketil radikalleri birbirleriyle kenetlenerek etkinliğini kaybederler.

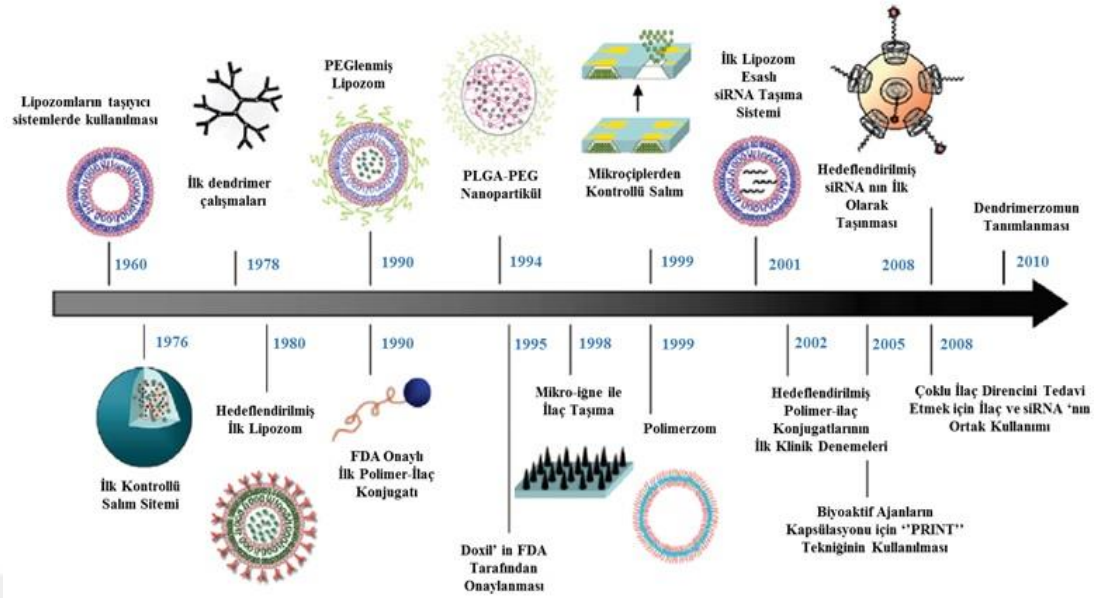
Genel olarak Tip II fotobaşlatıcılar benzofenon ve tiyoksanton türevleri (Catalina vd., 1989; R. Davidson, Goodin, & Kemp, 1983), kininler (Ledwith, Bosley, & Purbrick, 1978), organik boyalar (Balta, Karasu, Aydın, & Arsu, 2007) gibi aromatik karbonil bileşikleridir. Bu bileşikler ile birlikte aminler, alkoller, eterler ve tiyoller hidrojen kaynağı olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda tiyol ve karboksilli asit içeren tiyoksanton türevlerinin yardımcı başlatıcı olmaksızın radikal ürettiği, bunun sebebinin ise molekülün kendi içerisinde tiyol ve karboksilli asit gibi hidrojen verici yapıların olması rapor edilmiştir (Aydin, Arsu, & Yagci, 2003; Cokbaglan, Arsu, Yagci, Jockusch, & Turro, 2003).

Çizelge 2: Tip II radikalik fotobaşlatıcıların yapısı

Fotobaşlatıcı	Yapı	λ_{max}(nm)
Benzofenonlar	 R = H, OH, $N(C_2H_5)_2$, C_6H_5	335 nm
Tiyoksantonlar	 R= H, Cl, izopropil	390 nm
Kumarinler	 R_1 =$N(C_2H_5)_2$, $N(CH_3)_2$ R_2 =CH_3, siklopentan R_3 =Benzotiazol, H	370 nm
Benziller	 R = H, CH_3	340 nm
Kamforkinonlar	 R_1 =CH_3, H R_2 =H, CH_3	470 nm

2.2. İlaç Taşıma Sistemleri

İlacı belirli bir yere, belirlenmiş süre boyunca lokal veya sistemin tümüne veren taşıma sistemleri günümüzde çok önemli bir yere sahiptir (Bhowmik, Gopinath, Kumar, Duraivel, & Kumar, 2012). Lipozomların 1960'lı yılarda tanımlanması ve hastalıkların tedavisi için protein ve ilaç taşıyıcısı olarak önerilmesi sonrasında nano teknoloji kavramı, ilaç taşıma sistemleri için önem kazanmaya başlamıştır(Şekil 2.27). Etkili terapötik yöntemler geliştirmek için taşıyıcı sistem olarak çeşitli organik/inorganik malzemeler kullanılmıştır (Bangham & Horne, 1964). Şimdiye kadar klinik kullanım için FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmış ve hala klinik denemeleri devam eden birçok hedeflendirilmemiş taşıma sistemi (lipozomlar ve polimerler) bulunmaktadır. Bu nedenle birinci nesil nanoterapötikler olarak kabul edilirler (Riehemann vd., 2009).



Şekil 2. 27. İlaç taşıma sistemlerinin gelişimini gösteren zaman çizelgesi

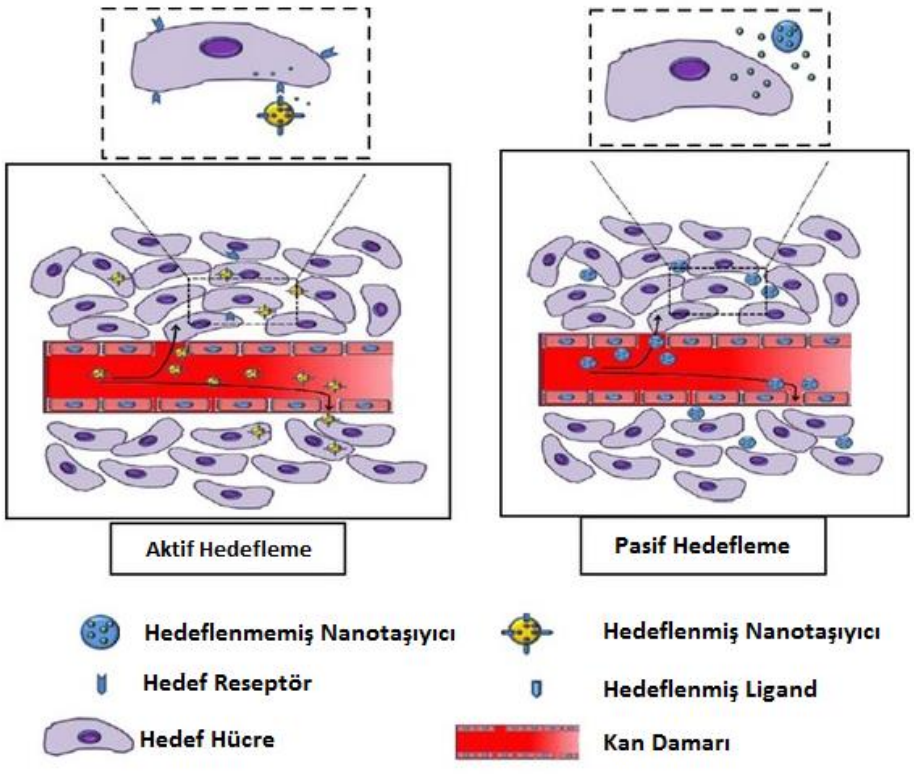
Geleneksel ilaç taşıma sistemleriyle karşılaştırıldığında birinci nesil nanosistemler, birden fazla avantaja sahiptir. Özellikle bu avantajlara, ilaçların yarı ömrünü uzatması, hidrofobik ilaçların çözünürlüğünü arttırması ve potansiyel immünojenikliği azaltarak veya ilaçların dışardan bir uyaranla salımını gerçekleştirerek terapötik aktivitenin artmasını sağlaması örnek olarak verilebilir. Böylece ilaçların toksik etkileri ve uygulama sıklığı azaltılır. Buna ek olarak nano ölçekli parçacıklar, artmış geçirgenlik ve alıkonma (EPR) etkisiyle belirli dokularda (örneğin tümörler) pasif olarak birikebilirler (Matsumura & Maeda, 1986).

2.2.1. Polimerik Miseller

Polimerik miseller çekirdek-kabuk yapısından oluşurlar. İç kısımdaki çekirdek, suda çözünürlüğü az olan ilaç moleküllerini sarar ve polimer yapısının hidrofobik kısmını oluşturarak ilacı sulu ortamdan korur. Çekirdek bazen de suda çözünmeyen ilacın kimyasal konjugasyonu ve poli iyon kompleks miselleri (PIC) olarak adlandırılan zıt yüklü iki polimerin bir araya gelmesiyle hidrofobik hale getirilmiş suda çözünür bir polimerden yapılabilir. Çekirdek, canlı sistem içerisinde polimerik misellerin

retiküloendotel sisteme tanınmasına karşı stabilize eder (Kataoka vd., 1996; Yokoyama vd., 1990; Yokoyama, Okano, Sakurai, Suwa, & Kataoka, 1996).

Polimerik misellerin artmış geçirgenlik ve alıkonma etkisi (EPR) ile tümör üzerinde pasif hedeflenmesi, bu yapıların en önemli özelliği olarak bilinmektedir. Buna ek olarak ilaç yüklü polimerik misellerden yararlanmak için, misellerin küçük parçacık büyüklüğüne sahip olması, ilaç yükleme kapasitesinin yüksek olması ve biyolojik sistemlerde parçalanabilir olması gerekmektedir. Aynı zamanda polimerik misellerin pH duyarlı bölgeleri ile hastalıklı kısmın biyolojik karakterine göre aktif hedefleme yapılabilir. Aktif hedefleme için şekerler, transferrin, folat ve peptidler gibi çeşitli ligandlar polimerik misellere bağlanarak kanser hücrelerini hedeflemek için ideal bir taşıyıcı görevi görürler. Bu miseller hedef bölgeye ulaştığında herhangi bir liganda sahip olmasa bile endositoz yoluyla hücre içine alınabilir (Shuai, Merdan, Schaper, Xi, & Kissel, 2004).



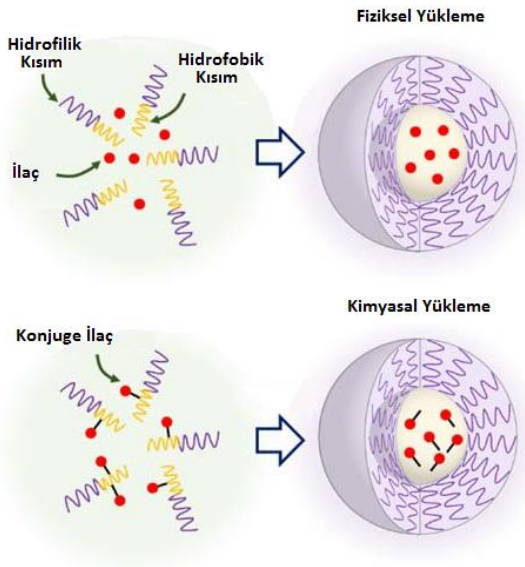
Şekil 2. 28. Aktif ve pasif hedefleme sistemlerinin şematik gösterimi

Polimerik miselleri oluşturmak için amfifilik kopolimer olarak blok kopolimerler (diblok, triblok) veya aşı polimerler kullanılabilir. Polimerik misellerin istenen

özellikleri, farklı tipteki polimerlerin bir araya getirilmesiyle ayarlanabilir. Ayrıca misellere pH (Gao, Lee, Kim, & Bae, 2005; Lee, Na, & Bae, 2003) ve termal duyarlılık (Chung vd., 1999; Yang vd., 2007), reseptör algılama (Sudimack & Lee, 2000) gibi özelliklerin kazandırılması için kopolimerin hidrofilik kısmı çeşitli fonksiyonel gruplarla modifiye edilmektedir. ,

2.4.1.1. Polimerik Misellerden İlaç Salımı

Polimerik misellere ilaç yükleme işlemi, kimyasal (Shuai et al., 2004) ya da fiziksel (Lee et al., 2003) etkileşimlerle sağlanır ve ilacın miselden salımı enkapsülasyon tipine bağlıdır (Şekil 2.29). Kimyasal olarak misele konjuge edilmiş ilaç molekülünün salımı, polimer matrisinin parçalanması ya da matris yüzeyinin aşınması yoluyla meydana gelir. Fiziksel etkileşimle yüklenen ilaç molekülünün salımı ise polimerik miselden difüze olmasıyla sağlanır. İlaç salımını etkileyen diğer faktörler arasında dağılım katsayısı, yüklü ilaç miktarı, miselin çekirdeğindeki polimerin zincir uzunluğu ve çekirdekteki polimerin çapraz bağlı olup olmadığıdır. Yapılan çalışmalarda çapraz bağlayıcı olarak genipin kullanılmış polimerik misellerin doksorubisinin salım süresinin, çapraz bağlı olmayan poli(ε-kaprolakton)-b-kitooligosakkarit-b-PEG misellerine göre daha uzun olduğu belirtilmiştir (Chan vd., 2009).



Şekil 2. 29. Polimerik misellere fiziksel ve kimyasal olarak ilaç yükleme

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan kimyasal maddeler

1. Litokolik asit	(Sigma-Aldrich)
2. Kenodeoksikolik asit	(Sigma-Aldrich)
3. Metakriloil Klorür	(Sigma-Aldrich)
4. Polivinil klorür	(Sigma-Aldrich)
5. Polisülfon	(Sigma-Aldrich)
6. Fenilbis(2,4,6-trimetilbenziol) fosfin oksit (BAPO)	(Sigma-Aldrich)
7. 4-Pentinoik asit	(Sigma-Aldrich)
8. Dimetilaminopiridin(DMAP)	(Sigma-Aldrich)
9. Disiklohekzilkarbodiimid(DCC)	(Sigma-Aldrich)
10. Trietilamin	(Merck)
11. Kamforkinon	(Sigma-Aldrich)
12. 2,2- Dimetoksi-2-fenilasetofenon (DMPA)	(Sigma-Aldrich)
13. Akriloil Klorür	(Sigma-Aldrich)
14. Sodyum hidroksit	(Merck)
15. Magnezyum sülfat	(Merck)
16. Sodyum azür	(Sigma-Aldrich)
17. Cu(I) bromür	(Sigma-Aldrich)
18. N,N,N^{I},N^{II},N^{II} –pentametildietilentriamin	(Sigma-Aldrich)
19. Dimetilformamid	(Merck)
20. Tetrahidrofuran	(Merck)
21. Aseton	(Merck)

22. Asetonitril	(Merck)
23. Diklorometan	(Merck)
24. Metanol	(Merck)
25. Etilasetat	(TEKKİM)
26. n-Hekzan	(Merck)
27. TLC Silica gel 60 F_{254}	(Merck)
28. Silica gel 60 (70-230 Mesh ASTM)	(Merck)
29. Kloroform-D	(Merck)

3.2. Kullanılan Cihazlar

1. Analitik terazi: Pioneer, dört haneli

2. Azot tüpü

3. Argon tüpü

4. Buz Makinesi: Fiochetti

5. Düz karıştırıcılı ısıtıcı: Heidolph; 450 ºC termostatlı ısıtıcı

6. Etüv: Memmert, 0-300 ºC arası

7. FT-IR: Perkin Elmer (Lambda 25, Waltham)

8. Jel Geçirgenlik Komatografisi (GPC max, Viscotek)

9. NMR Spektrometresi: Oxford

10. Rotary evaporatör: Heidolph, 0-100 ºC arası

11. Sirkülasyon Ünitesi: Heidolph

12. Thermocouple ısıtıcı: Heidolph; 450 ºC termostatlı ısıtıcı

13. Uv kabin lamba: Uvp marka, (354 nm) – (400-500 nm)

14. Vakum Etüvü: Vacucell, (-760 mmHg) (300 ºC)

15. Vakum Pompası: Edwars E2M2

16. Termal Gravimetrik Analiz (SeikoSII TG-DTA 6300 TG/DTA)

17. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM, JEOL JSM-6335F)

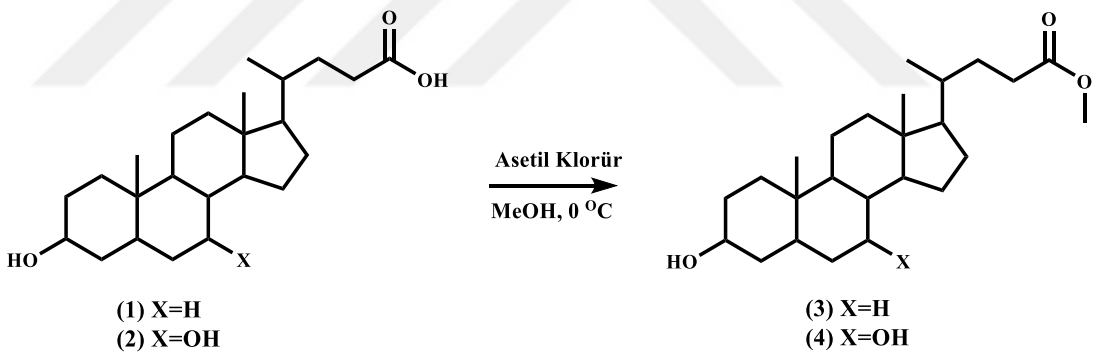
18. Temas Açısı Ölçüm Cihazı (KSV Attension Theta Optical Tensiometer)

19. Malvern Instruments Zetasizer Nano ZS cihazı (4 mV He–Ne laser ve fotodiyot dedektorle donatılmış ALV/LSE-5003)

3.3. Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler

Tez çalışmamızda nanolif eldesi için aşılanacak monomerlerin sentezi, esterleştirme reaksiyonlarıyla elde edildi. Bunun için litokolik asit ve kenodeoksikolik asitin, karboksilli asit grupları metil esterlerine dönüştürülerek, oluşabilecek yan reaksiyonlar engellendi. Daha sonra, terminal alkin içeren 4-pentinoik asit kenodeoksikolik asit ve litokolik asitin 3-OH grubundan DCC/DMAP yöntemiyle terminal alkin içeren safra asidi türevlerine çevrildi. Elde edilen bu bileşikler bakır katalizli azit-alkin siklo katılma reaksiyonları ile sentetik polimerlere aşılandı. Aşılanan polimerler belirli koşullarda nanolif haline getirilerek termal ve yüzey özelliklerinin değişimi incelendi.

Bu işlemler için öncelikle litokolik asit (**1**) ve kenodeoksikolik asit (**2**), asetil klorürle muamele edilerek karboksilli asit ucu korunmuş ve yüksek verimle sırasıyla metil litokolat (**3**)ve metil kenodeoksikolat (**4**) elde edilmiştir (şekil 3.1).

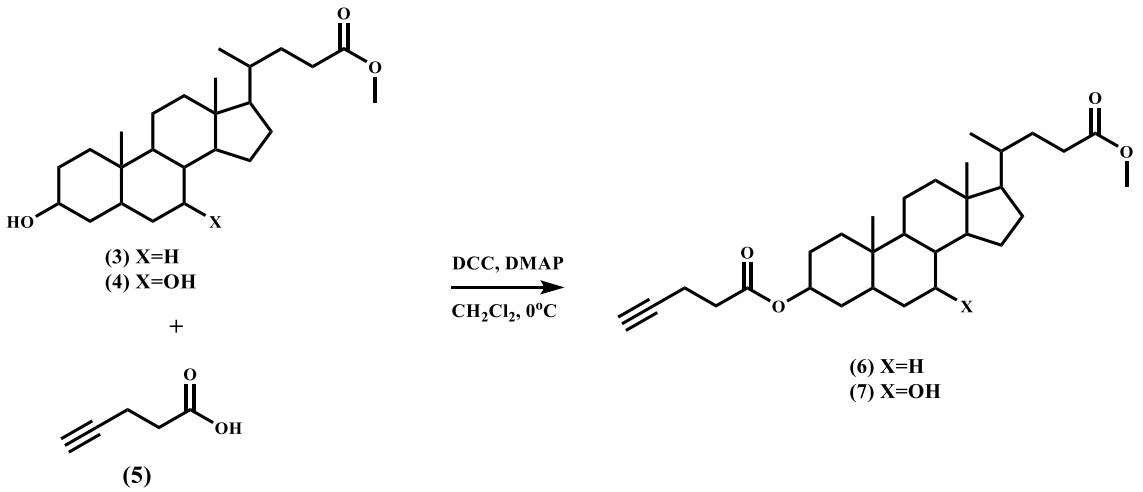


(1) X=H
(2) X=OH

(3) X=H
(4) X=OH

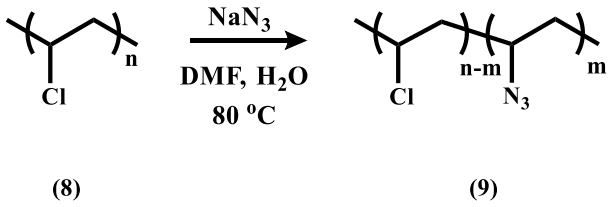
Şekil 3. 1. Litokolik asitin ve kenodeoksikolik asitin karboksilik asit uçlarının korunması

Elde edilen metil litokolat (**3**) ve metil kenodeoksikolat (**4**), 4-pentinoik asit (**5**) ile reaksiyona sokuldu. Bu reaksiyon için DCC/DMAP metodu uygulanarak sırasıyla metil litokolatın (**6**) ve metil kenodeoksikolatın (**7**) alkin türevi elde edildi (Şekil 3.2).



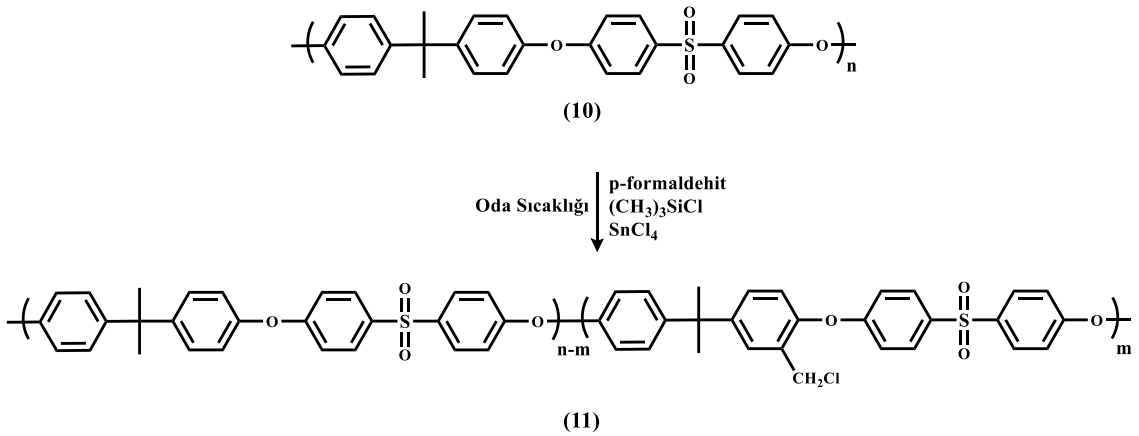
Şekil 3. 2. Alkin uçlu metil litokolat ve metil kenodeoksikolat eldesi

Polivinil klorürün (8) klik reaksiyonlarına uygun hale getirilmesi amacıyla ılımlı koşullarda sodyum azit ile yer değiştirme reaksiyonu sonucu azit yan gruplu polimer (9) elde edilmiştir.



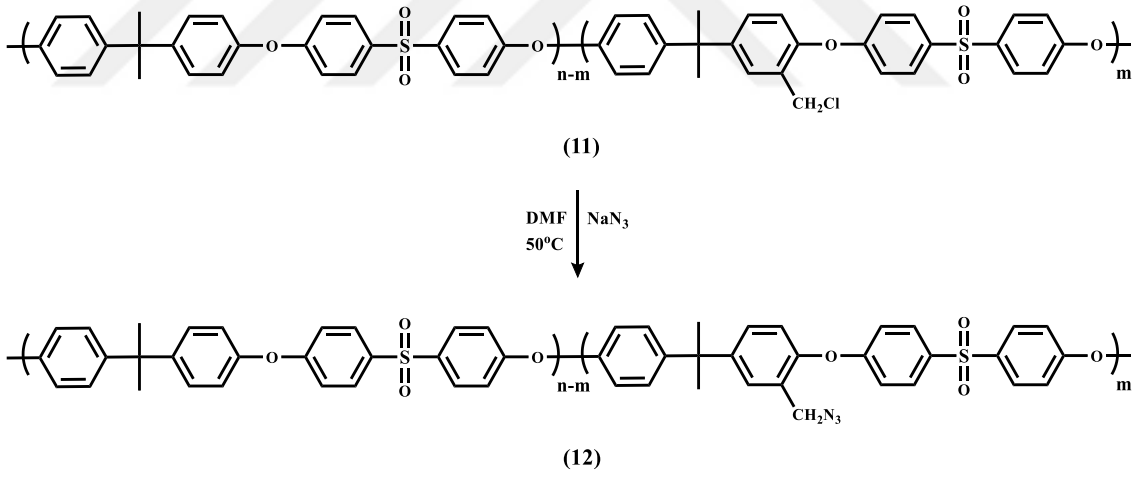
Şekil 3. 3. Polivinil klorürün yan gruplarının azitlenmesi

Polisülfonun (10) yan grupları paraformaldehit, trimetilsillil klorür ve kalay (IV) klorür yardımıyla ılımlı koşullarda modifiye edilmiştir. Böylece elde edilen polimer (11) bir sonraki adımda kolaylıkla azitlenecek ve klik reaksiyonu için uygun hale getirilecektir.



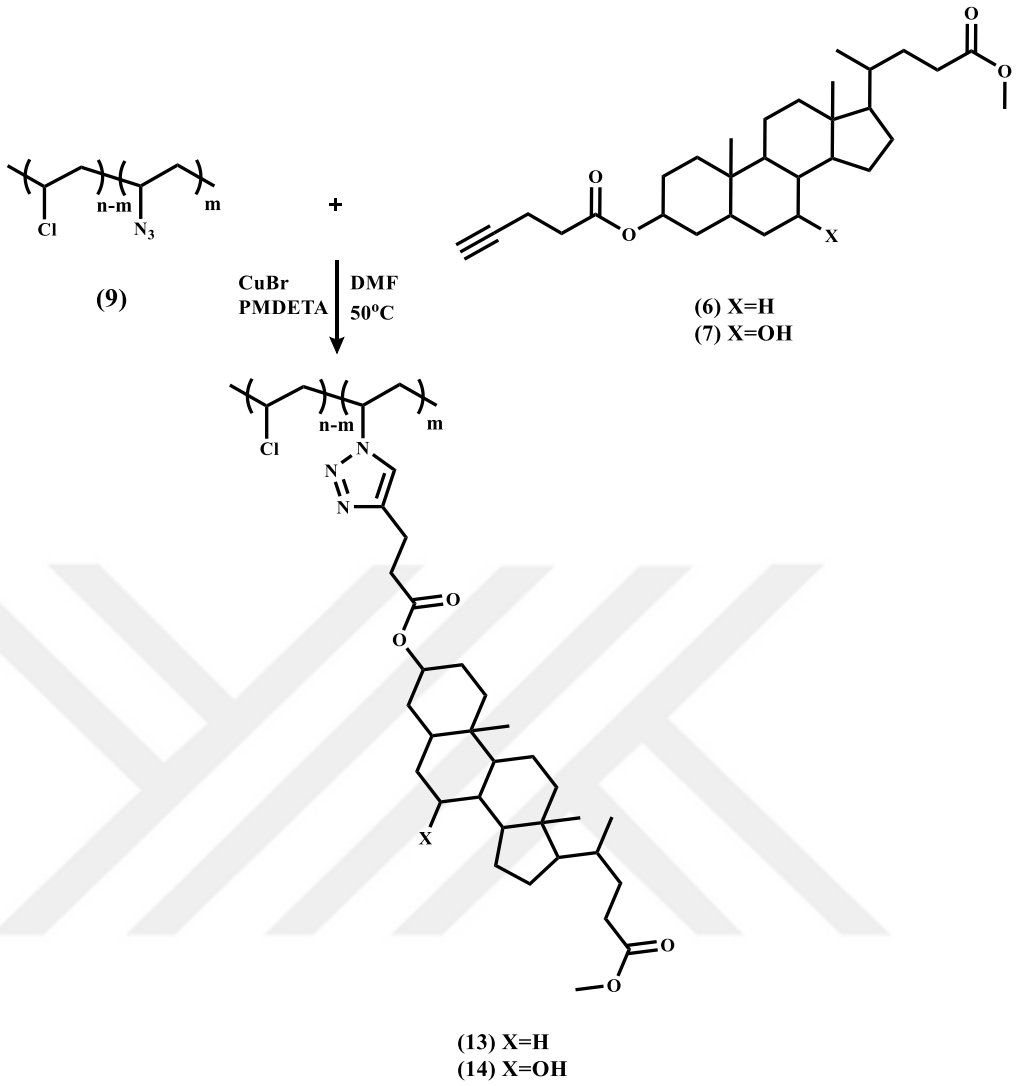
Şekil 3. 4. Polisülfonun yan gruplarına klorometil bağlanması

Yan grupları klorometillenmiş polisülfon, yer değiştime reaksiyonu sayesinde sodyum azit ile muamele edilerek azit yan gruplu polisülfon elde edildi (12).



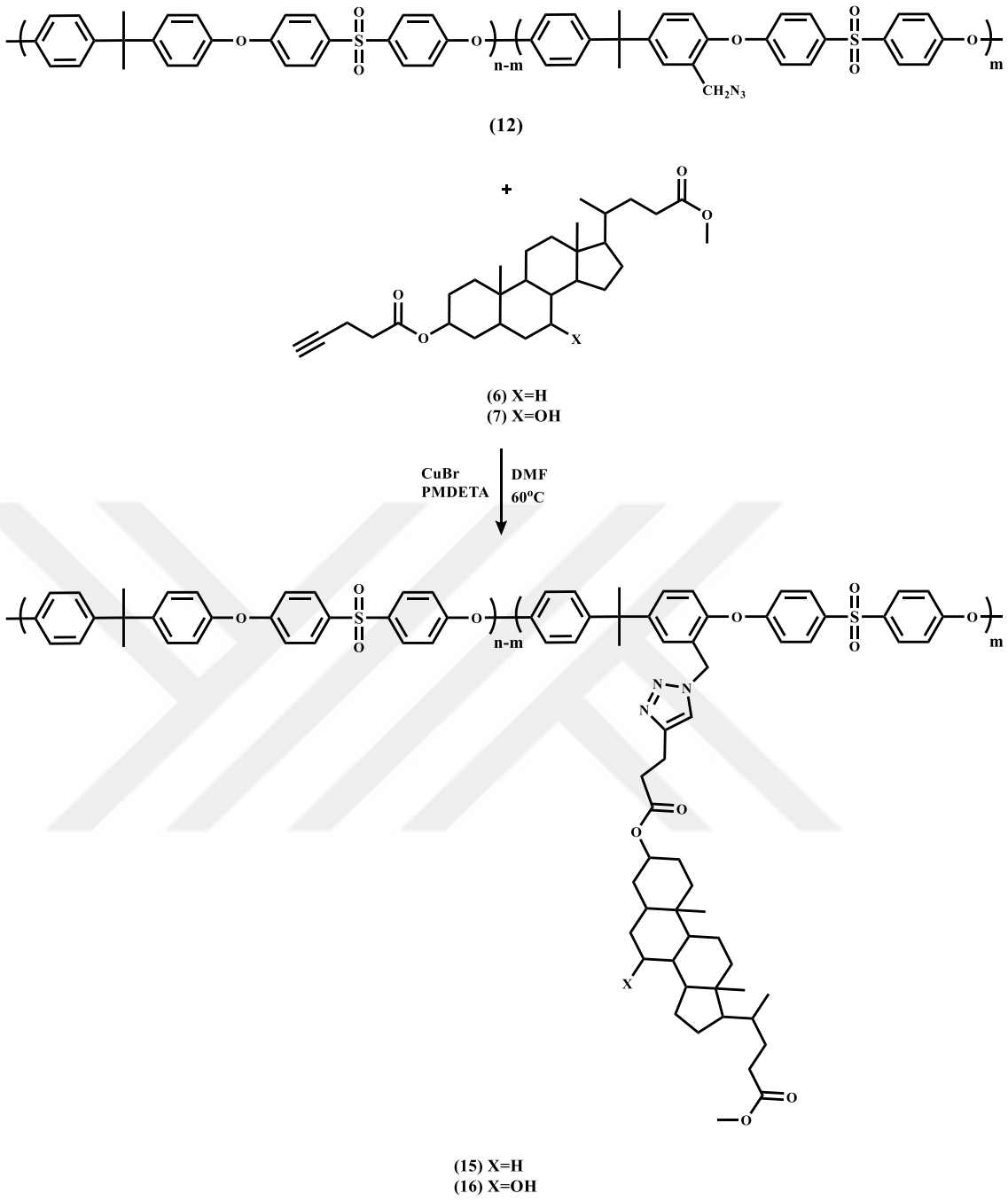
Şekil 3. 5. Polisülfonun yan gruplarının azitlenmesi

Alkin ve azit türevi yapıların sentezinden sonra CuBr ve PMDETA kullanılarak klik reaksiyonu ile triazol türevi polimerler elde edilmiştir. Böylece azit yan gruplu polivinil klorür polimerine, alkin uçlu metil litokolat ve alkin uçlu metil kenodeoksikolat aşılanmıştır (13).



Şekil 3. 6. Azit yan gruplu polivinil klorürün alkin uç gruplu metil litokolat ve metil kenodeoksikolat ile klik reaksiyonu

Azit yan gruplu polisülfon elde edildikten sonra, polimer ana zinciri üzerine klik reaksiyonu yardımıyla CuBr ve PMDETA kullanılarak alkin uçlu metil litokolat ve metil kenodeoksikolat aşılanmıştır.

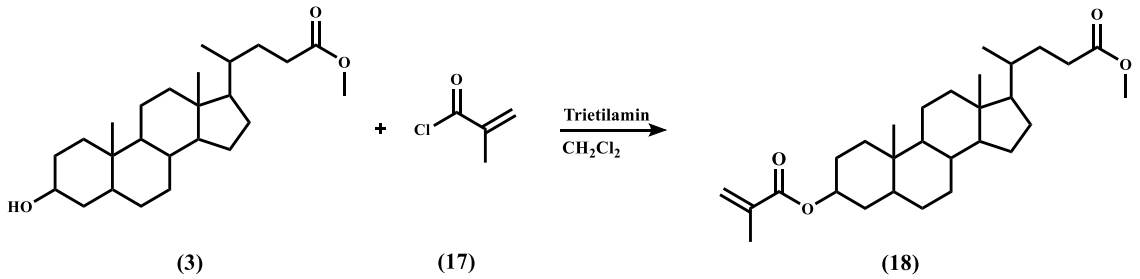


Şekil 3. 7. Azit yan gruplu polsülfonun alkin uçlu metil litokolat ve metil kenodeoksikolat ile klik reaksiyonu

Elde edilen aşı polimerler, elektro eğirme yöntemiyle nanolif haline getirilmiştir. Bunun için optimum koşullar (voltaj, kolektör ile iğne arasındaki mesafe, çözelti konsantrasyonu) sağlanmış olup, düzenli yapıda nanolifler elde edilmiştir.

Tez çalışmamızın diğer kısmında üç farklı mimaride safra asidi temelli polimerler fotopolimerizasyon yöntemi kullanılarak elde edildi ve bu polimerler ilaç yüklü nanopartikül haline getirildi. İlk olarak blok kopolimer için litokolik asit karboksilli asit kökünden metil esterine çevrildi. Daha sonra metakriloil klorürle baz varlığında modifiye edilerek litokolik asit monomeri elde edildi. Bu monomer çift fonksiyonlu fotobaşlatıcı kullanılarak (BAPO) belirli dalga boyunda homopolimer elde edildi ve bu polimer makro başlatıcı olarak kullanıldı. Takip eden adımda polietilen glikol metakrilat ile ilk adımda kullanılan dalga boyundan farklı ışık kaynağı kullanılarak amfifilik blok kopolimer elde edildi. Elde edilen amfifilik blok kopolimere uygun şartlarda doksorubisin yüklenerek ilaç salım durumu değerlendirildi. Diğer çalışmada safra asidi merkezli üç kollu yıldız polimer sentezlendi. Bunun için ilk olarak kenodeoksikolik asit $LiAlH_4$ ile indirgenerek hidroksil fonksiyonları bulunan merkez elde edildi. Daha sonra akriloil klorür ve baz eşliğinde üç koldan hidroksil grubu içeren safra asidi ile reaksiyona sokuldu. Elde dilen akrilat fonksiyonlu merkez, tiyol uç gruplu polietilen glikol ile tiyol-en reaksiyonu vererek A3 tipi yıldız polimer oluşturdu. Bu reaksiyon DMPA fotobaşlatıcı kullanılarak gerçekleştirildi. Elde edilen A3 tipi yıldız polimere doksorubisin yüklenrek ilaç yüklü nanopartiküller elde edildi ve ilaç salım özellikleri incelendi. Son olarak litokolik asidin 3 numaralı karbonuna metakrilat, 24 numaralı karbonuna ise HEMA esterifikasyon reaksiyonları ile bağlandı. Böylece aynı molekülde hem başlatıcı, hem de monomer yapısı elde edildi (inimer). Kamforkinon varlığında yardımcı monomer olarak da metil metakrilat kullanılarak fotopolimerizasyon yöntemi ile dallanmış polimerler elde edildi. Elde edilen dallanmış polimerlere doksorubisin yüklendi. İstenilen boyutlara inilemediğinden ilaç salım çalışmaları gerçekleştirilemedi.

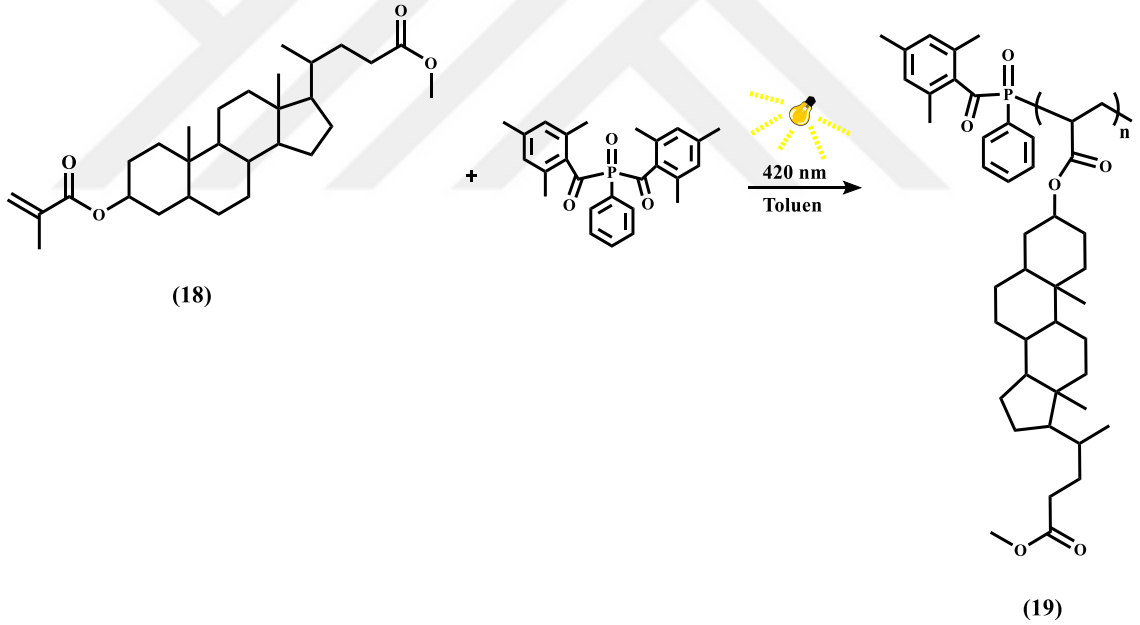
Litokolik asitin asetil klorürle asit kökü korunduktan sonra, metakriloil klorürle trietilamin varlığında verdiği reaksiyon sonucu metakrilat fonksiyonlu metil litokolat elde edilmiştir.



(3) (17) (18)

Şekil 3. 8. Metakrilat fonksiyonlu metil litokolat eldesi

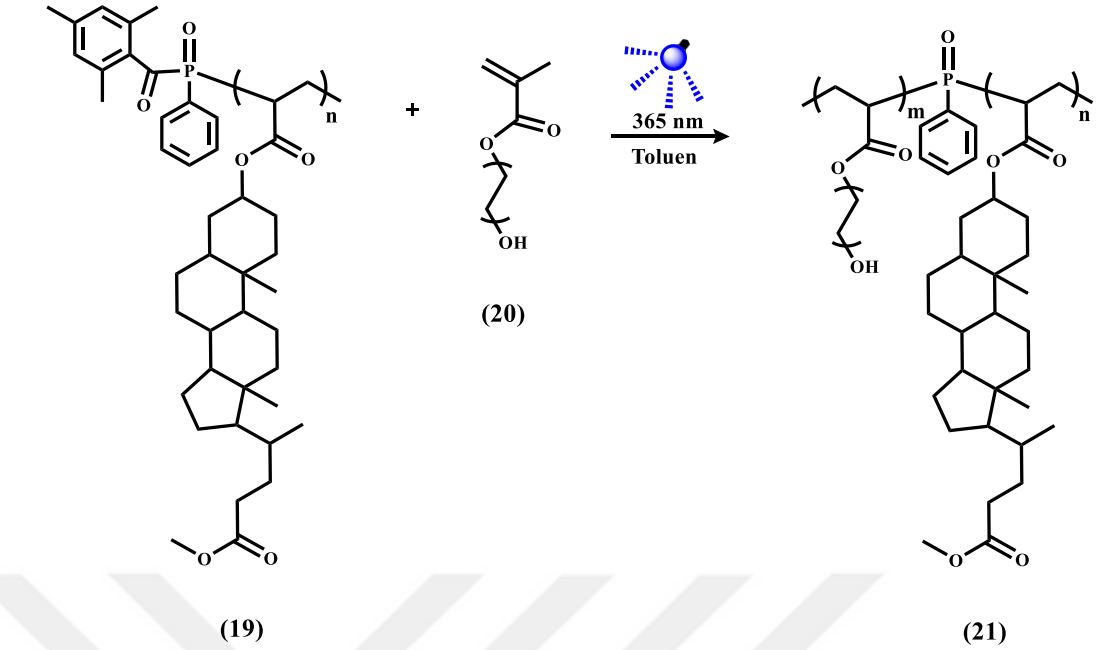
Metakrilat fonksiyonlu metil litokolat ve fotobaşlatıcı olarak BAPO (Tip I fotobaşlatıcı) kullanılarak fotoaktif homopolimer sentezlendi (18). Reaksiyon toluen içerisinde ve 420 nm de foto reaktör içerisinde aydınlatılarak gerçekleştirilmiştir.



(18) (19)

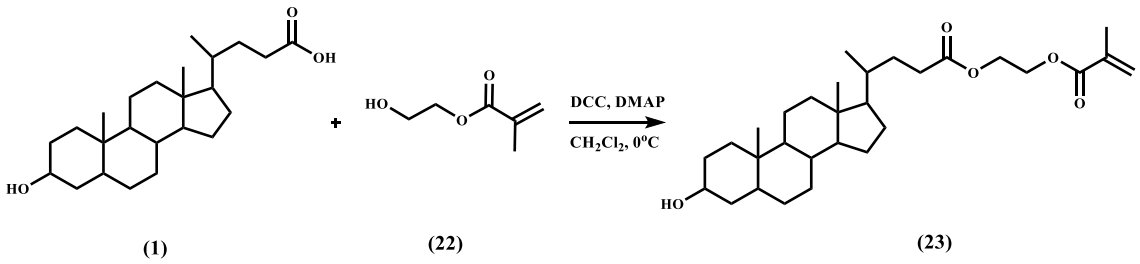
Şekil 3. 9. Fotoaktif polimetillitokolat (PLCA) eldesi

Fotoaktif homopolimer elde ediltikten sonra farklı bir dalga boyuna (365 nm) geçilerek polietilen glikol metakrilat ile toluen içerisinde blok kopolimer elde edilmiştir (19). Elde edilen blok kopolimerin ilaç tutma ve salım çalışmaları ilerleyen kısımlarda detaylı olarak açıklanacaktır.



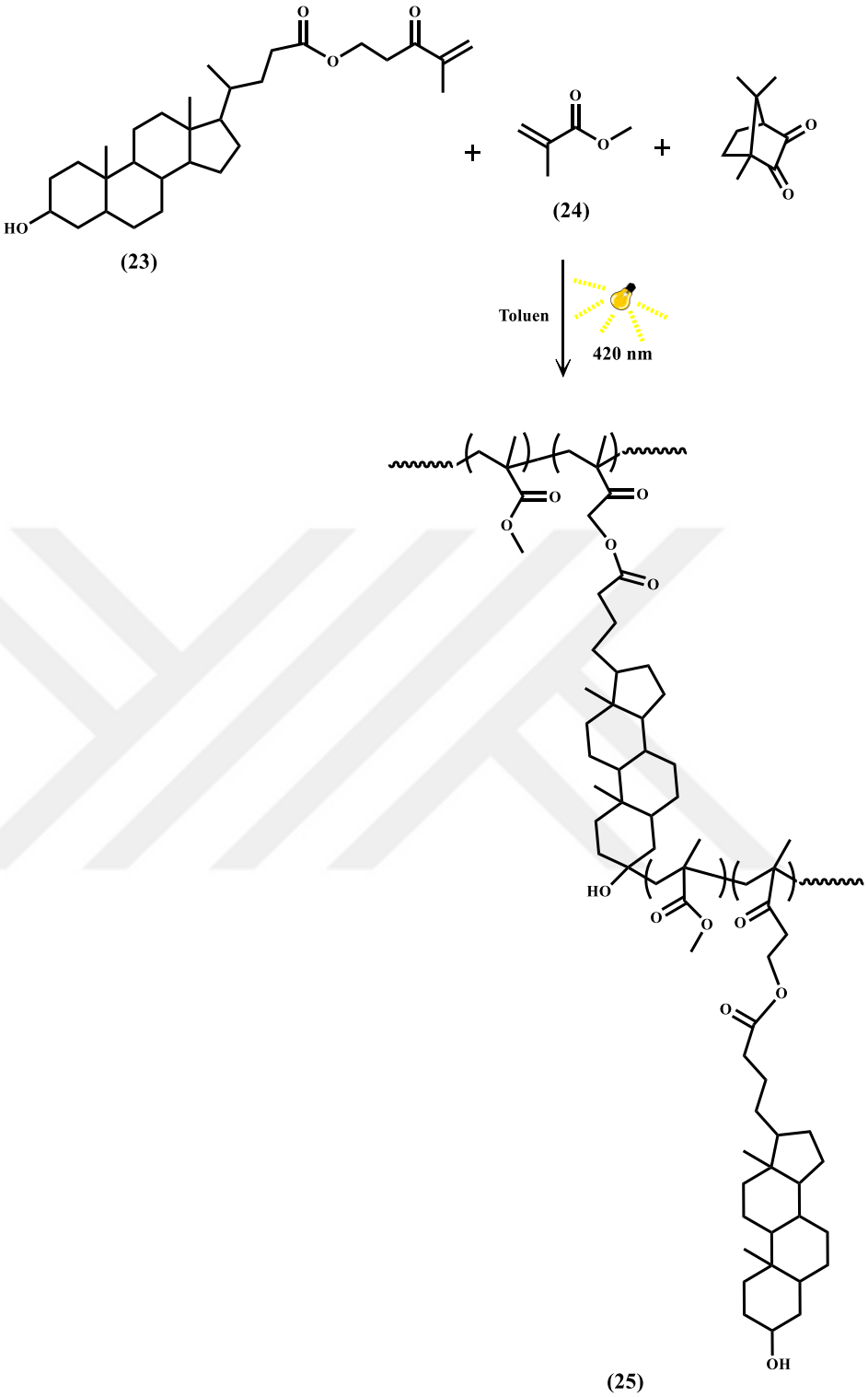
Şekil 3. 10. Polimetillitokolat-b-poli(polietilen glikol) metakrilat sentezi

Diğer bir çalışmada dallanmış polimer eldesi amaçlanmıştır. Bunun için safra asidi monomeri (litokolik asit) uygun şartlarda HEMA ile reaksiyona sokularak inimer (initiator-monomer) elde edilmiştir (20).



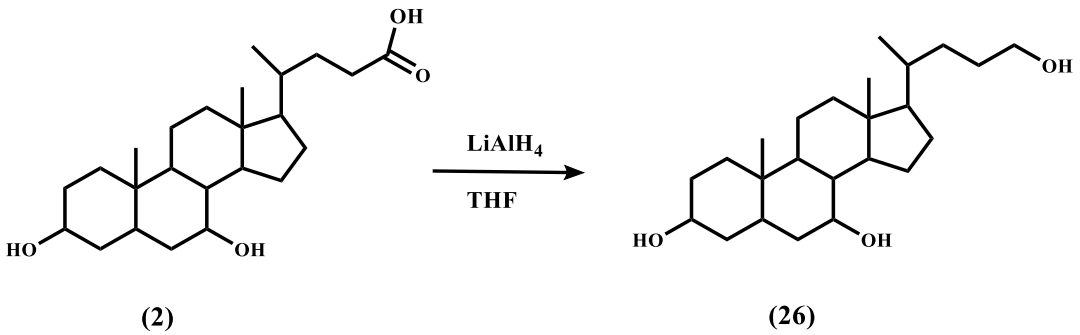
Şekil 3. 11. Litokolik asitten yola çıkılarak inimer (initiator-monomer) eldesi

İnimer elde ediltikten sonra belirli oranda metil metakrilat ile kamforkinon (Tip II fotobaşlatıcı) kullanılarak farklı sürelerde farklı molekül ağırlıklarına sahip dallanmış polimerler elde edilmiştir (21).



Şekil 3. 12. İnimer ile metil metakrilat kullanılarak dallanmış polimer eldesi

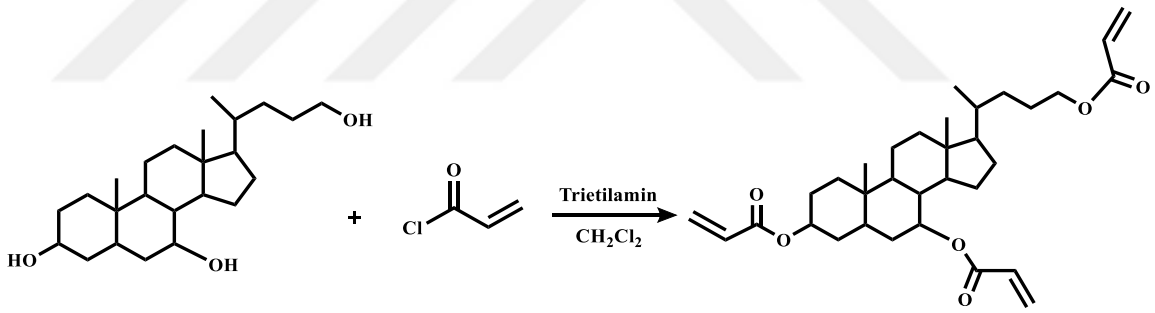
Kenodeoksikolik asit inert ortamda $LiAlH_4$ ile THF içerisinde reaksiyona sokularak indirgenmiştir. Üç koldan hidroksil grupları içeren bu yapı sentezlenecek olan yıldız polimerin çekirdeğini oluşturacaktır.



(2) **(26)**

Şekil 3. 13. Kenodeoksikolik asitin indirgenmesi

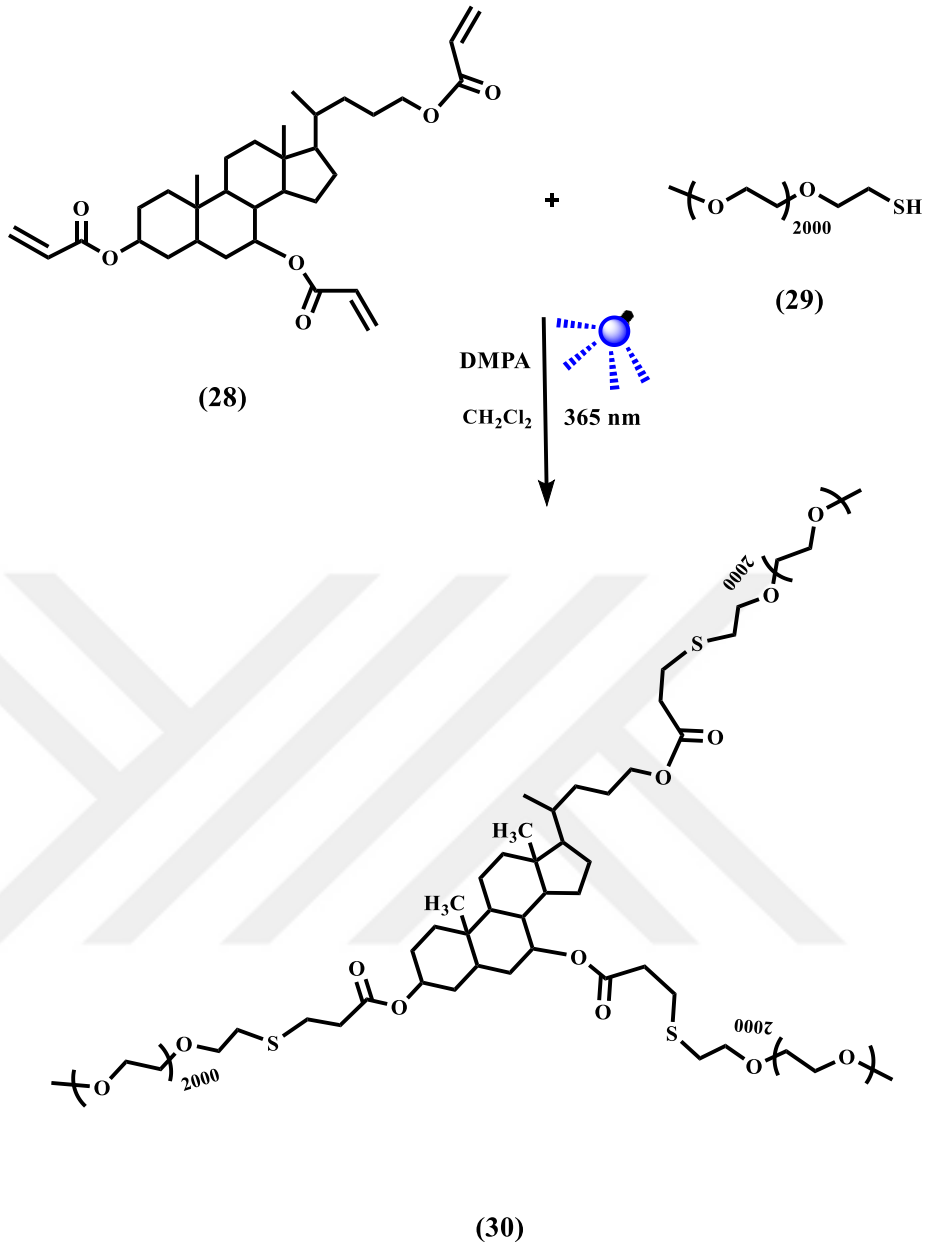
İndirgenmiş kenodeoksikolik asit uygun şartlarda akriloil klorürle reaksiyonu sonucu tiyol-en klik reaksiyonuna uygun çekirdek elde edilmiştir.



(26) **(27)** **(28)**

Şekil 3. 14. İndirgenmiş kenodeoksikolik asit ile akriloil klorürün reaksiyonu

Elde edilen 3 koldan akrilat bağlı çekirdeğe tiyol-en klik kimyası yardımıyla tiyol uçlu polietilen glikol bağlanmıştır. Reaksiyonun gerçekleşmesi için fotobaşlatıcı olarak DMPA kullanılmış ve 365 nm de aydınlatılmıştır.

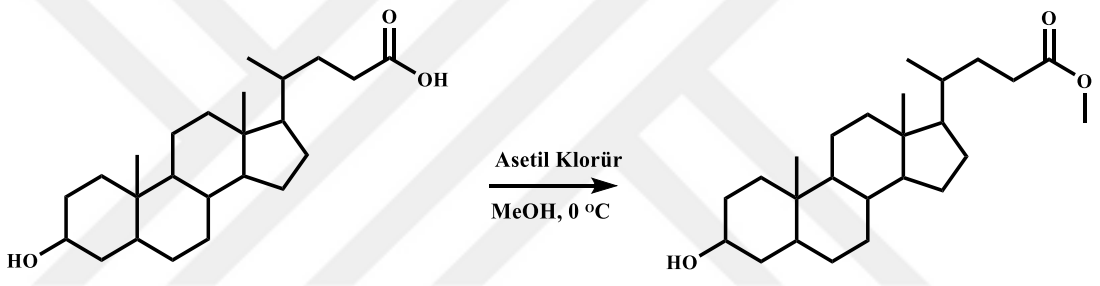


Şekil 3. 15. Kenodeoksikolik asitten A3 tipi yıldız polimer eldesi

BÖLÜM 4

DENEYSEL KISIM, SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1. Litokolik Asitten Metil-3α-hidroksi-5β-kolan-24-oat (Metil litokolat) Sentezi

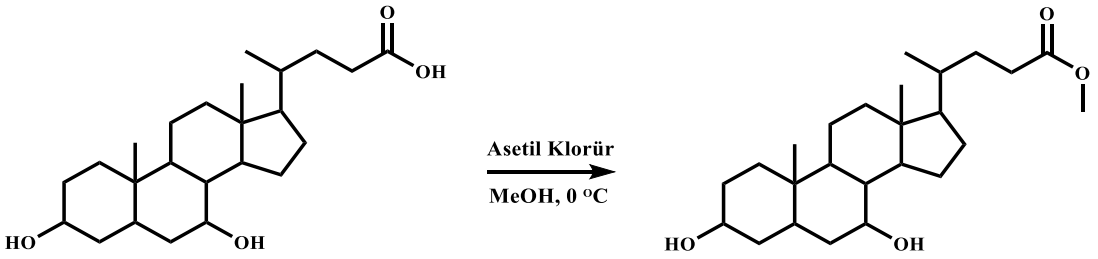


(1) (3)

Litokolik asit (0.5 g, 1.3 mmol) iki boyunlu 50 ml'lik bir balon içerisine alınarak yaklaşık 20 ml metanol içerisinde çözüldü. Buz banyosuna yerleştirilen balonun içerisine (0.1 ml, 1.5 mmol) asetil klorür eklenerek gece boyunca karıştırılması sağlandı. Reaksiyon karışımından metanol uzaklaştırıldı ve karışım asetonitril içerisinde kristallendirilerek beyaz katı elde edildi. (0.49 g, %96)

^{1}H NMR (kloroform-d, 600 MHz): δ (ppm) 3.66 (s, 3H), 3.58-3.65 (m, J = 4.7 Hz, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 1.93-1.97 (m, 1H), 1.54 (s, 26H), 0.92 (d, 3H, ovl), 0.90 (s, 3H), 0.64 (s, 3H).

4.2. Metil-3α,7α -dihidroksi-5β-kolan-24-oat (Metil konedeoksikolat) Bileşiğinin Sentezi

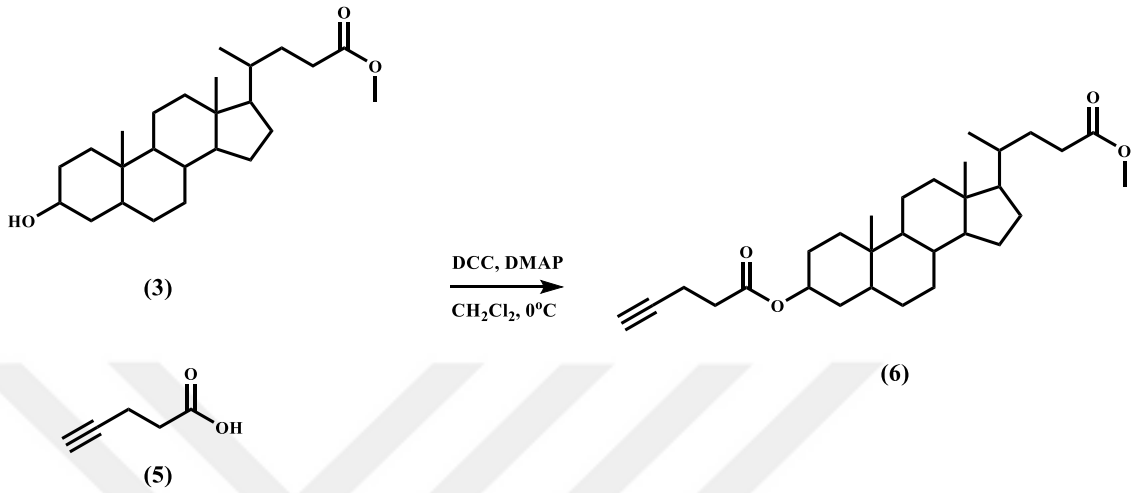


(2) (4)

Kenodeoksikolik asit (0.5 g, 1.2 mmol) iki boyunlu 50 ml'lik bir balon içerisine alınarak yaklaşık 20 ml metanol içerisinde çözüldü. Buz banyosuna yerleştirilen balonun içerisine (0.1 ml, 1.5 mmol) asetil klorür eklenerek gece boyunca karıştırılması sağlandı. Reaksiyon karışımından metanol uzaklaştırıldı ve karışım asetonitril içerisinde kristallendirilerek beyaz katı elde edildi. (0.45 g, %93)

^{1}H NMR (kloroform-d, 600 MHz): δ (ppm) 4.50-4.74 (m, 1H), 3.81-3.93 (m, 1H), δ (ppm) 3.66 (s, 3H), 3.58-3.65 (m, J = 4.7 Hz, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 1.93-1.97 (m, 1H), 1.54 (s, 26H), 0.92 (d, 3H, ovl), 0.90 (s, 3H), 0.64 (s, 3H).

4.3. Metil-3α-(4-pentinoiloksi)-5β-kolan-24-oat (Alkin uçlu metil litokolat) Bileşiğinin Sentezi

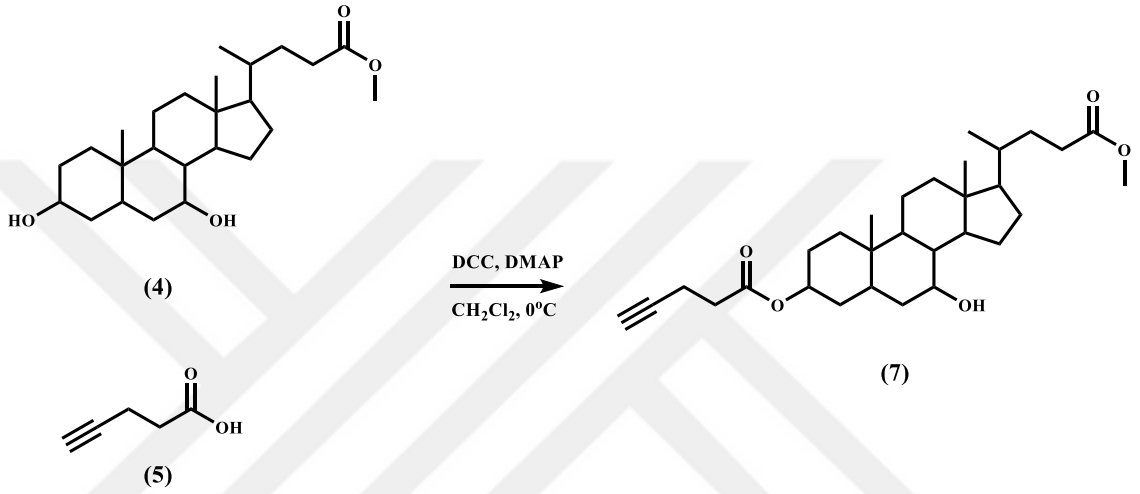


Litokolik asitin metil esterine dönüştürümesinin ardından üç boyunlu balon içerisine (0.4 g, 1.02 mmol) malzeme transfer edildi. Üzerine argon altında 20 ml kuru CH_2Cl_2 eklenerek çözünmesi sağlandı. Balonun diğer iki boynuna damlatma hunileri takılarak birisine 4-pentinoik asit (0.11 g, 1.12 mmol), diğerine ise DMAP (24 mg, 0.2 mmol) ve DCC (0.42 g, 2.04 mmol) 20 ml kuru CH_2Cl_2'daki çözeltisi eklendi. Reaksiyon buz banyosuna alındı ve ilk olarak asit çözeltisinin yarısı balona eklendi. Daha sonra DCC ve DMAP çözeltisi damla damla aynı hacimde ilave edildi. Geri kalan asit çözeltisi balona boşaltıldı. DCC ve DMAP çözeltisi yine damla damla ilave edildi. Reaksiyonun gece boyunca karışması sağlandı. Sonlandırılan reaksiyon su içerisine çöktürülerek iki kez 20 ml CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Organik fazlar toplanarak $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakum altında uçuruldu. EA/n-Heksan (1/10) çözücü karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (0.33g, %68).

^{1}H NMR (kloroform-d, 500 MHz): δ (ppm) 4.67-4.83 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.46-2.57 (m, 4H), 2.30-2.41 (m, 1H), 2.18-2.28 (m, 1H), 0.97-2.01 (m, 27H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.65 (s, 3H).

^{13}C NMR (kloroform-d, 126 MHz): δ (ppm) 174.8, 171.3, 82.6, 77.2, 74.8, 68.9, 56.5, 56.0, 51.5, 42.7, 41.9, 40.4, 40.1, 35.2, 33.7, 32.2, 31.1, 31.0, 28.2, 27.0, 26.6, 26.3, 24.2, 23.3, 20.8, 18.3, 14.4, 12.0.

4.4. Metil-7α -hidroksi 3α-(4-pentinoiloksi)-5β-kolan-24-oat (Alkin uçlu metil kenodeoksikolat) bileşiğinin sentezi

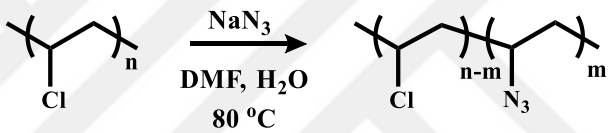


Metil kenodeoksikolat (0.3 g, 0.74 mmol) tartılarak 3 boyunlu balona transfer edildi. Üzerine argon altında 20 ml kuru CH_2Cl_2 eklenerek çözünmesi sağlandı. Balonun diğer iki boynuna damlatma hunileri takılarak birisine 4-pentinoik asit (79 mg, 0.81 mmol), diğerine ise DMAP (18 mg, 0.15 mmol) ve DCC (0.31 g, 1.48 mmol) 20 ml kuru CH_2Cl_2'daki çözeltisi eklendi. Reaksiyon buz banyosuna alındı ve ilk olarak asit çözeltisinin yarısı balona eklendi. Daha sonra DCC ve DMAP çözeltisi damla damla aynı hacimde ilave edildi. Geri kalan asit çözeltisi balona boşaltıldı. DCC ve DMAP çözeltisi yine damla damla ilave edildi. Reaksiyonun gece boyunca karışması sağlandı. Sonlandırılan reaksiyon su içerisine çöktürülerek iki kez 20 ml CH_2Cl_2 ile ekstrakte edildi. Organik fazlar toplanarak $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu. Çözücü vakum altında uçuruldu. EA/n-Heksan (1/5) çözücü karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı (0.19g, %52).

^{1}H NMR (kloroform-d, 500 MHz): δ (ppm) 4.50-4.74 (m, 1H), 3.81-3.93 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.26 (td, *J* = 7.1, 2.7 Hz, 2H), 2.19-2.39 (m, 2H), 1.00-2.03 (m, 25H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).

^{13}C NMR (kloroform-d, 126 MHz): δ (ppm) 174.7, 172.7, 83.4, 74.4, 69.0, 68.5, 55.8, 51.5, 50.4, 42.7, 41.2, 39.6, 39.4, 35.4, 35.3, 35.1, 35.0, 34.4, 33.4, 32.8, 31.0, 31.0, 28.1, 26.7, 23.7, 23.7, 22.7, 20.6, 18.3, 17.9, 11.8

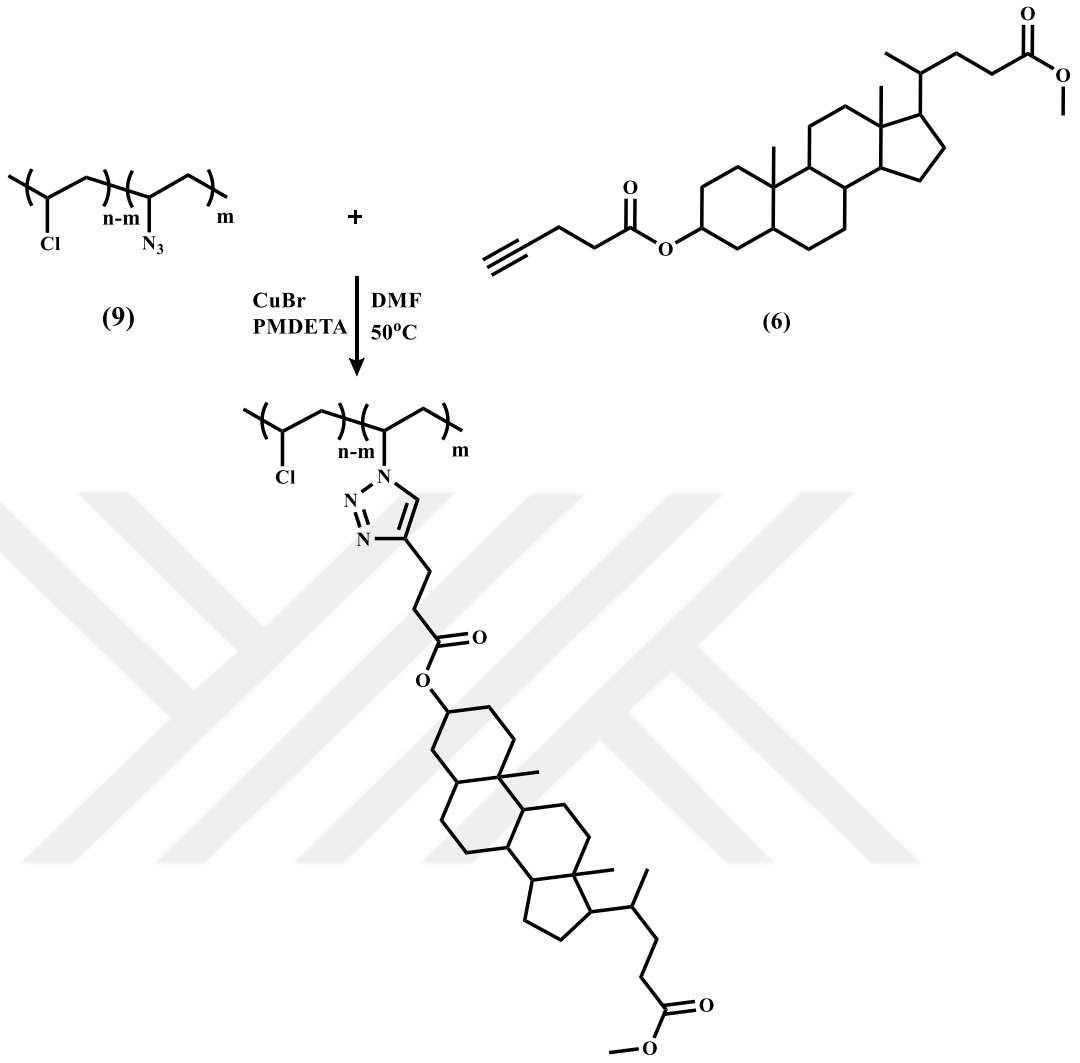
4.5. Polivinil Klorürün Azitlenmesi



(8) (9)

PVC (1 g, 0.02 mmol) 100 ml lik balon içerisinde 70 ml DMF kullanılarak 2 saat oda koşullarında 500 rpm de karıştırılarak çözüldü. Çözünen karışım içerisine yaklaşık 5 ml su ilave edildi ve bu karışıma NaN_3 (0.5 g, 7.7 mmol) eklenerek 60 °C de 48 saat boyunca azot atmosferi altında reaksiyon sürdürüldü. Süre sonunda reaksiyon karışımı oda koşullarına soğutuldu ve metanol:su (4/1, V/V) karışımı içerisine çöktürüldü. Filtrelenen ürün vakum etüvünde kurutuldu.

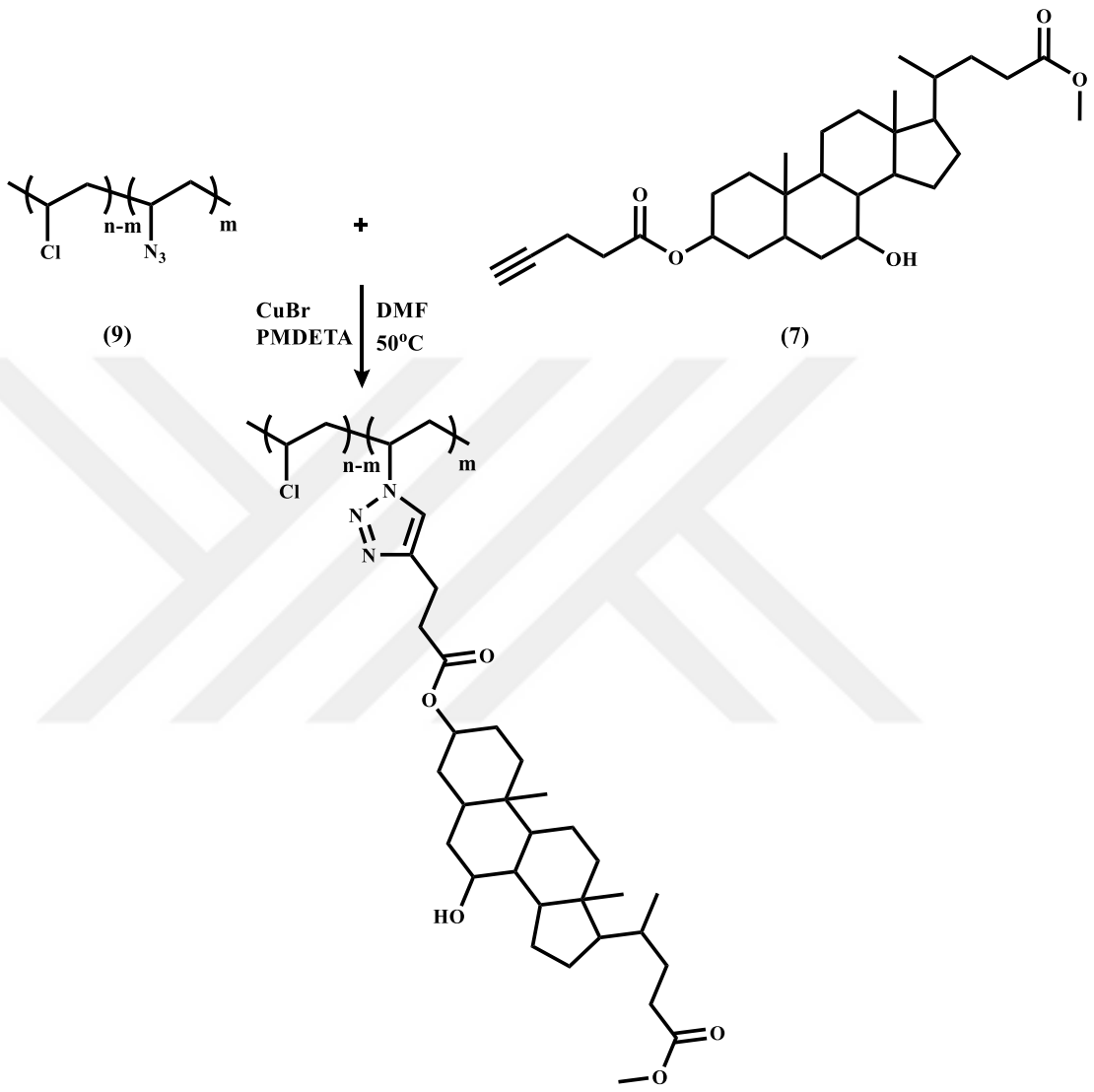
4.6. Azitlenmiş Polivinil Klorürün Alkin Uçlu Metil Litokolat ile Klik Reaksiyonu



(9) **(6)** **(13)**

Azit yan gruplu PVC (0.5 g, 0.01 mmol) 50 ml lik balona tartıldı. Üzerine kuru olmak koşuluyla 20 ml DMF eklendi ve 1 saat boyunca azot altında karışması sağlandı. Daha sonra sırasıyla alkin uçlu metil litokolat (120 mg, 0.26 mmol), bakır(I) bromür (4 mg, 0.03 mmol) ve PMDETA (22 µl, 0.11 mmol) eklenerek sürekli azot atmosferi altında 50 °C 'de reaksiyona devam edildi. Elde edilen karışım soğuk metanolde çöktürülerek reaksiyona girmeyen alkin uçlu metil litokolatın fazlası ortamdan uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün filtrelenerek vakum etüvünde kurutuldu.

4.7. Azitlenmiş Polivinil Klorürün Alkin Uçlu Metil Kenodeoksikolat ile Klik Reaksiyonu

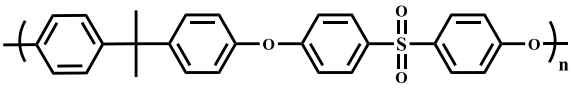


(9) (7) (14)

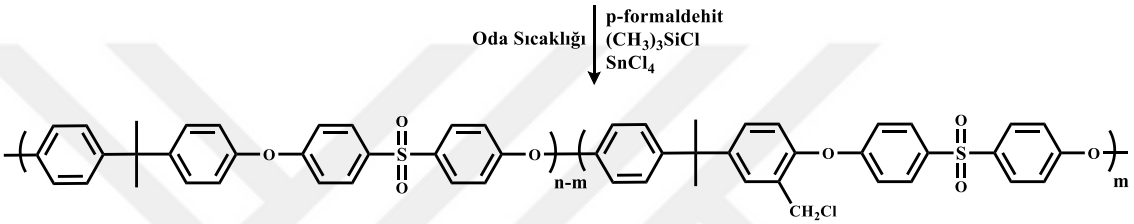
Azit yan gruplu PVC (0.5 g, 0.01 mmol) 50 ml lik balona tartıldı. Üzerine kuru olmak koşuluyla 20 ml DMF eklendi ve 1 saat boyunca azot altında karışması sağlandı. Daha sonra sırasıyla alkin uçlu metil kenodeoksikolat (125 mg, 0.26 mmol), bakır(I) bromür (4 mg, 0.03 mmol) ve PMDETA (22 µl, 0.11 mmol) eklenerek sürekli azot atmosferi altında 50 °C 'de reaksiyona devam edildi. Elde edilen karışım soğuk

metanolde çöktürülerek reaksiyona girmeyen alkin uçlu metil kenodeoksikolat fazlası ortamdan uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün filtrelenerek vakum etüvünde kurutuldu.

4.8. Polisülfonun Yan Gruplarına Kloro Metil Gruplarının Bağlanması



(10)



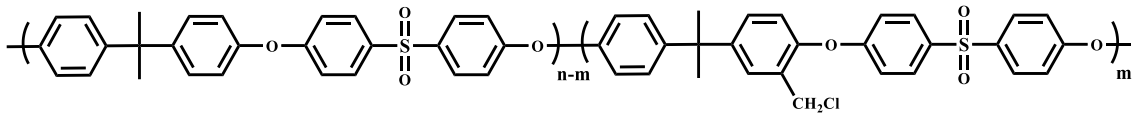
(11)

PSU (PSU UDEL P-1700, Mn = 30.000 g/mol) (1.5 g, 0.05 mmol) 100 ml lik üç boyunlu balon içerisine tartılarak 60 ml kuru CH_3Cl ile 2 saat boyunca azot atmosferi altında karıştırıldı. Daha sonra geri soğutucu altında 50 °C de $(CH_3)_3SiCl$ (2.8 ml, 22.5 mmol) yavaşça reaksiyon karışımına eklendi. Ardından paraformaldehit (0.67 g, 22.5 mmol) reaksiyon karımına tek seferde aktarıldı ve $SnCl_4$ (26 µl, 0.23 mmol) dikkatli bir şekilde mikro şırınga yardımıyla reaksyona eklendi. Reaksiyona 72 saat boyunca 50 °C' de refluks edildi ve süre sonunda oda koşullarına soğutularak önce etanol içerisine damlatıldı. Filtrelenen ürün tekrar CH_3Cl ile çözülerek etanol içerisinde çöktürüldü. Bu işlem 2 kere tekrar edildi ve vakum etüvünde 24 saat bekletilerek kurutuldu.

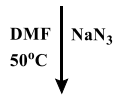
FT-IR (ATR, cm^{-1}): 3200-3000 (Ar), 2975(-CH_3), 2945 (-CH_3), 1320 ve 1290 (O=S=O), 1240 (C‑O‑C), 1175 ve 1150 (O=S=O) ve 1015 (Ar).

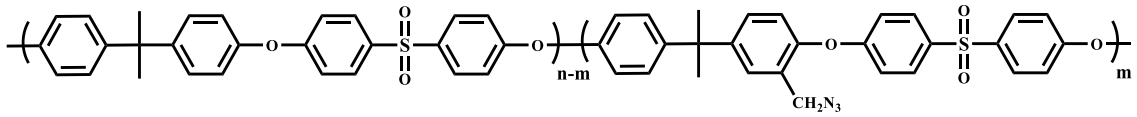
^{1}H-NMR ($CDCl_3$, ppm): δ = 7.9-6.9 (m, Ar), 4.5 (s, CH_2-Cl), 1.7 (s, CH_3).

4.9. Polisülfonun Yan Gruplarının Azitlenmesi



(11)





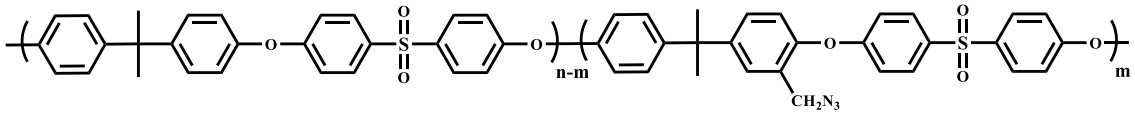
(12)

Klorometillenmiş PSU (1 g, 0.03 mmol) 50 ml' lik balona tartılarak 25 ml kuru DMF içerisinde çözüldü. Karışım içerisine sodyum azit (50 mg, 0.75 mmol) eklenerek 60 °C' de 24 saat boyunca azot atmosferi altında karıştırıldı ve süre sonunda soğuk metanol içerisinde çöktürülerek beyaz katı elde edildi. Filtrelenerek vakum altında gece boyunca kurutuldu.

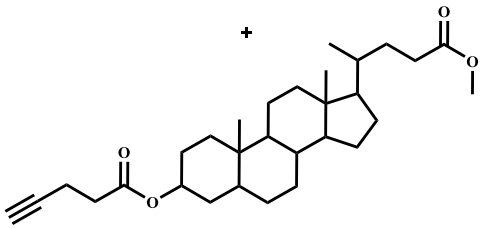
^{1}H-NMR (CDCl3, ppm): δ = 7.9‑6.9 (m, Ar), 4.4 (s, CH_2‑N_3), 1.7 (s, CH_3).

FT-IR (ATR, cm−1): 3200‑3000 (Ar), 3060 (C-H), 2120 (-N_3), 1320 ve 1290 (O=S=O), 1240 (C‑O‑C), 1175 ve 1150 (O=S=O) ve 1015 (Ar).

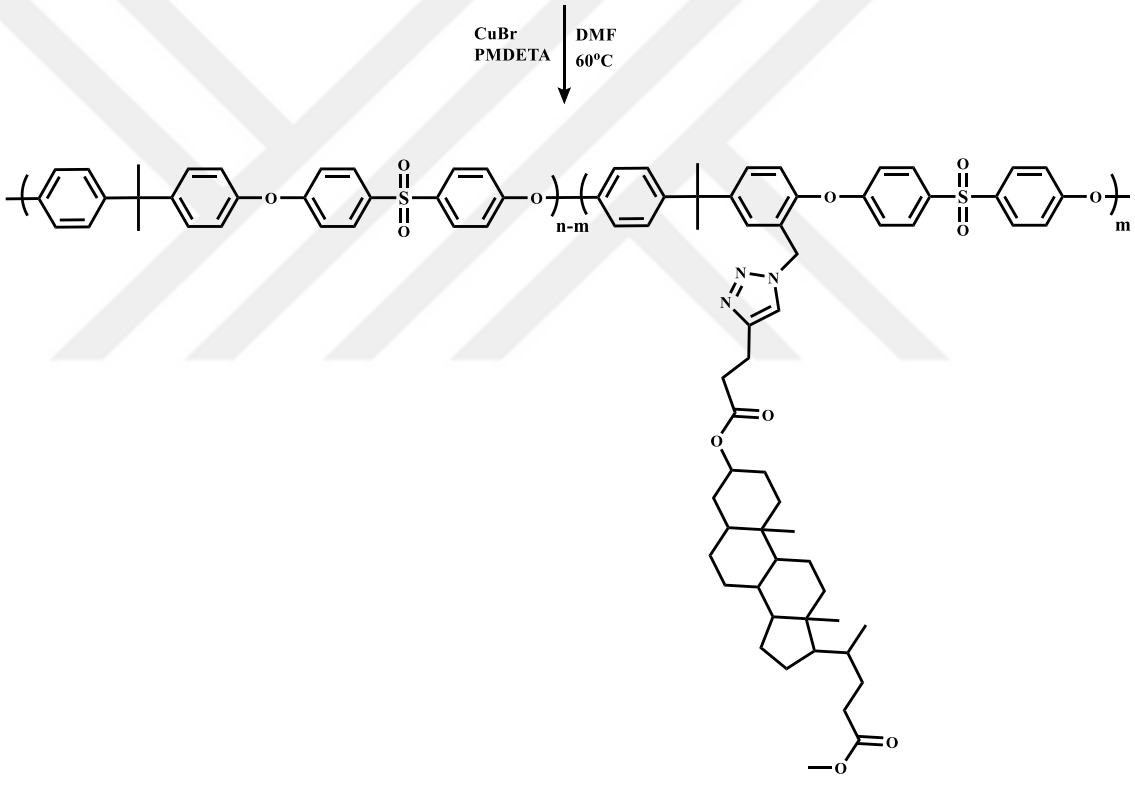
4.10. Azit Yan Gruplu PSU'nun Alkin Uçlu Metil Litokolat ile Klik Reaksiyonu



(12)



(6)

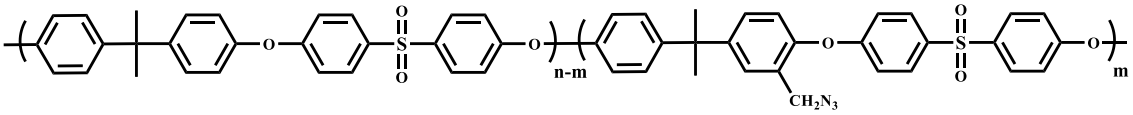


(15)

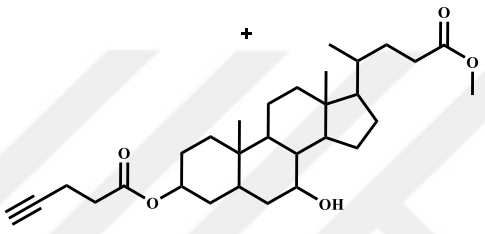
Azit yan gruplu PSU (1 g, 0.03 mmol) 50 ml'lik tek boyunlu balon içerisine tartıldı ve üzerine 30 ml kuru DMF eklenerek sürekli azot atmosferi altında çözünmesi sağlandı. Daha sonra karışım üzerine alkin uçlu metil litokolat (157 mg, 0.33 mmol) eklendi. Bir süre bekledikten sonra reaksiyon karışımına sırasıyla CuBr (8 mg, 0.06 mmol) ve PMDETA (30 µl, 0.14 mmol) eklenerek 70 °C de 24 saat boyunca reaksiyona devam

edildi. Reaksiyon sonunda elde edilen karışım soğuk metanolün içerisinde çöktürüldü ve filtrelenerek vakum etüvünde kurutuldu.

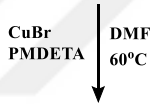
4.11. Azit Yan Gruplu PSU'nun Alkin Uçlu Metil Kenodeoksikolat ile Klik Reaksiyonu

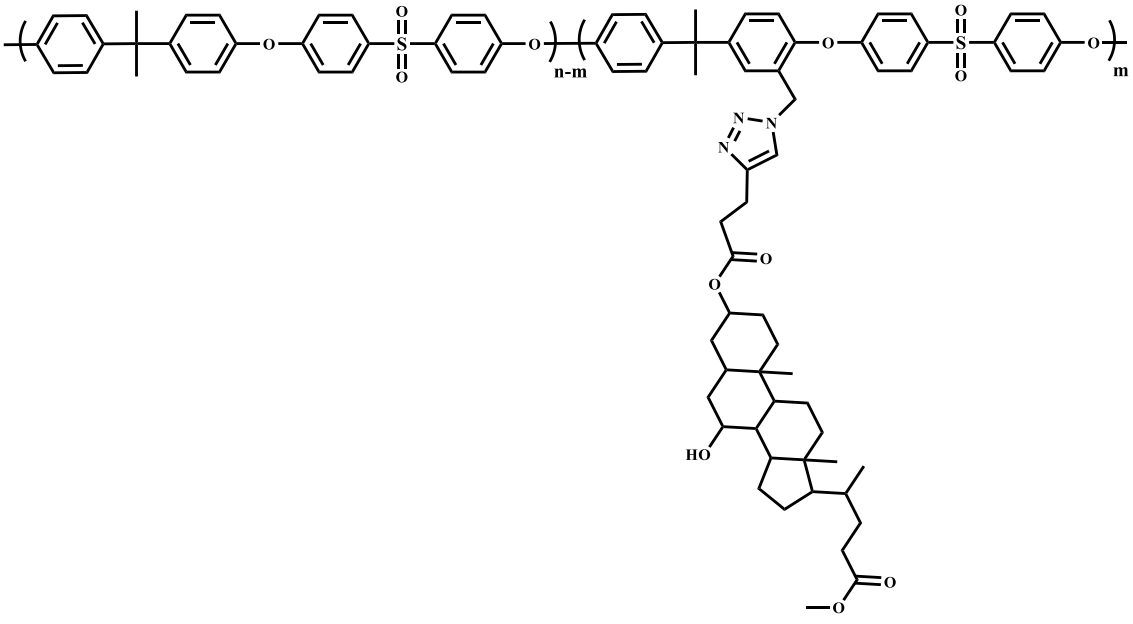


(12)



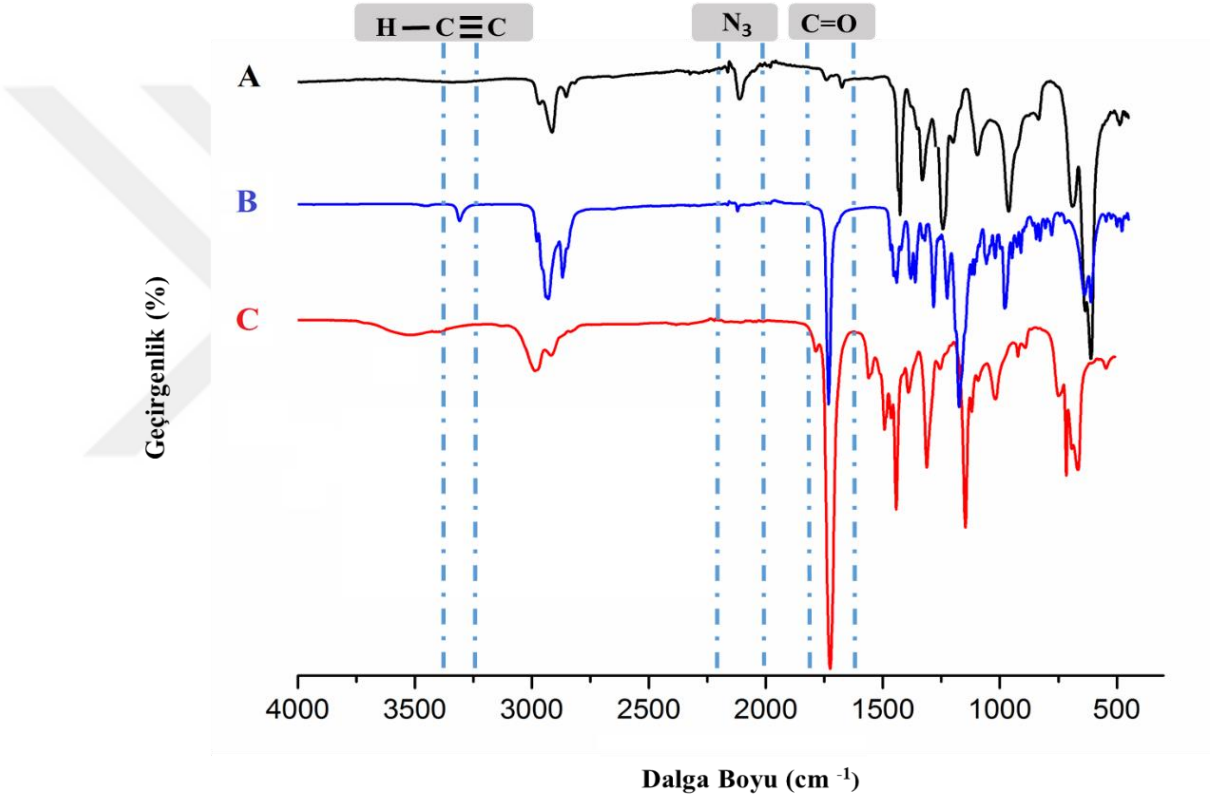
(7)





(16)

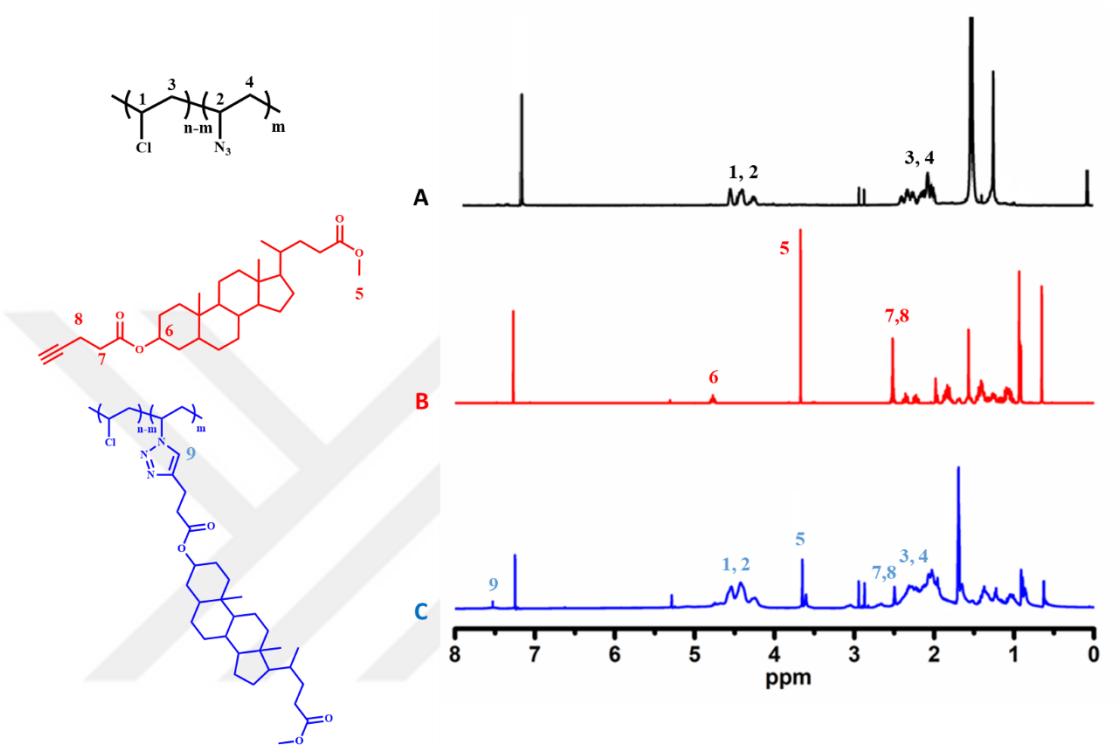
Azit yan gruplu PSU (1 g, 0.03 mmol) 50 ml'lik tek boyunlu balon içerisine tartıldı ve üzerine 30 ml kuru DMF eklenerek sürekli azot atmosferi altında çözünmesi sağlandı. Daha sonra karışım üzerine alkin uçlu metil litokolat (160 mg, 0.33 mmol) eklendi. Bir süre bekledikten sonra reaksiyon karışımına sırasıyla CuBr (8 mg, 0.06 mmol) ve PMDETA (30 µl, 0.14 mmol) eklenerek 70 °C de 24 saat boyunca reaksiyona devam edildi. Reaksiyon sonunda elde edilen karışım soğuk metanol içerisinde çöktürüldü ve filtrelenerek vakum etüvünde kurutuldu.



Şekil 4. 1. (A) Azit yan gruplu PVC (B) Alkin uçlu metil litokolat (C) PVC-aşı-LCA FT-IR spektrumları

Şekil 4.1'de sentezlenen yapıların FT-IR analizleri gösterilmiştir. İlk olarak azit yan gruplu PVC'nin 2076 cm^{-1} deki piki yan grupların başarıyla azitlendiğini göstermektedir. Alkin uçlu metil litokolat incelendiğinde 3320 cm^{-1}'de terminal alkin gerilmesinin varlığı gözlenmektedir. Son olarak klik reaksiyonu sonucu oluşan PVC-aşı-

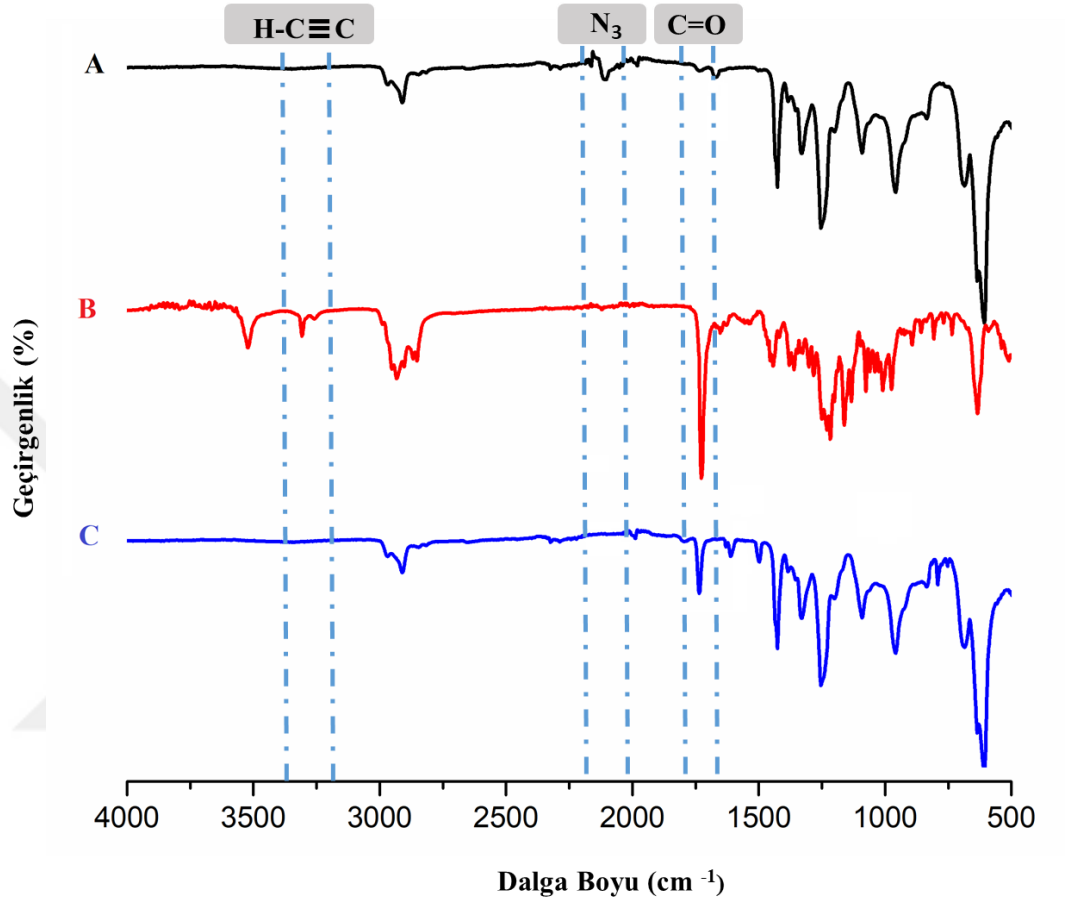
LCA polimerinde azit ve alkin piklerinin kaybolması yapının başarıyla sentezlendiğini kanıtlamaktadır. Ayrıca bu aşı polimerin 1730 cm^{-1} deki C=O gerilmesi PVC'nin üzerine safra asidimizin aşılandığını göstermektedir.



Şekil 4. 2. (A)Azit yan gruplu PVC, (B) Alkin uçlu metil litokolat (C) PVC-aşı-LCA kopolimerin ^{1}H-NMR spektrumları

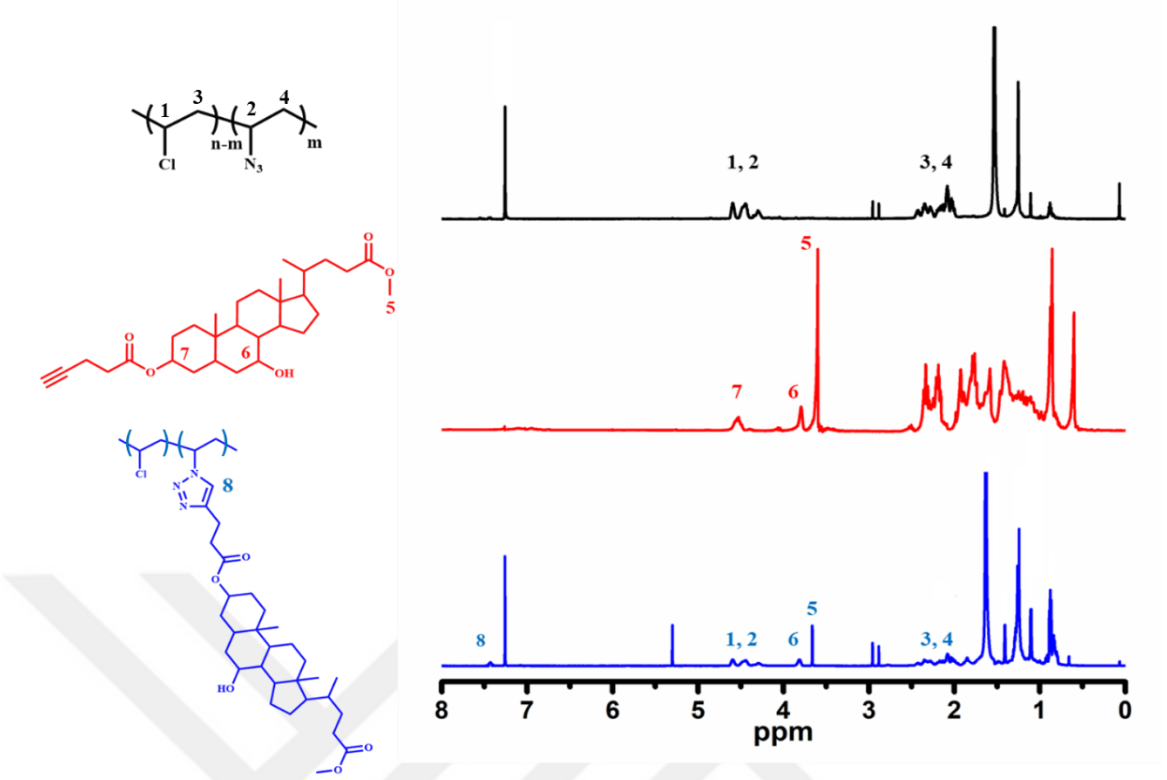
Azit yan gruplu PVC, alkin uçlu metil litokolat ve PVC-*aşı*-LCA kopolimerinin ^{1}H-NMR spektroskopisi Şekil 4.2 de gösterilmiştir. Azit yan gruplu PVC'nin ^{1}H-NMR spektrumunda klor ve azit gruplarına komşu karbondaki metin grubuna ait yaklaşık 4.2 ve 4.6 ppm (pik **1 ve 2**) aralığında bulunan protonlar yapıda açıkça görülmektedir. Ayrıca 2 ve 2.5 ppm (pik **3 ve 4**) aralığında bulunan pikler yapının başarıyla sentezlendiğini göstermektedir. Alkin uçlu metil litokolatın ^{1}H-NMR spektrumunda ise ester grubuna bağlı metil protonları (pik **5**) 3.67 ppm civarında yer alırken, steroid halkasına ait metin protonu (pik **6**) 4.78 ppm de yer almaktadır. Ayrıca 2.6 ppm civarındaki (pik **7 ve 8**) metilen protonları esterleşme reaksiyonunun gerçekleştiğini göstermektedir. PVC-*aşı*-

LCA kopolimerinde ise klik reaksiyonu sonucu oluşan triazol halkasına ait 7.6 ppm civarındaki pik **9** yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.



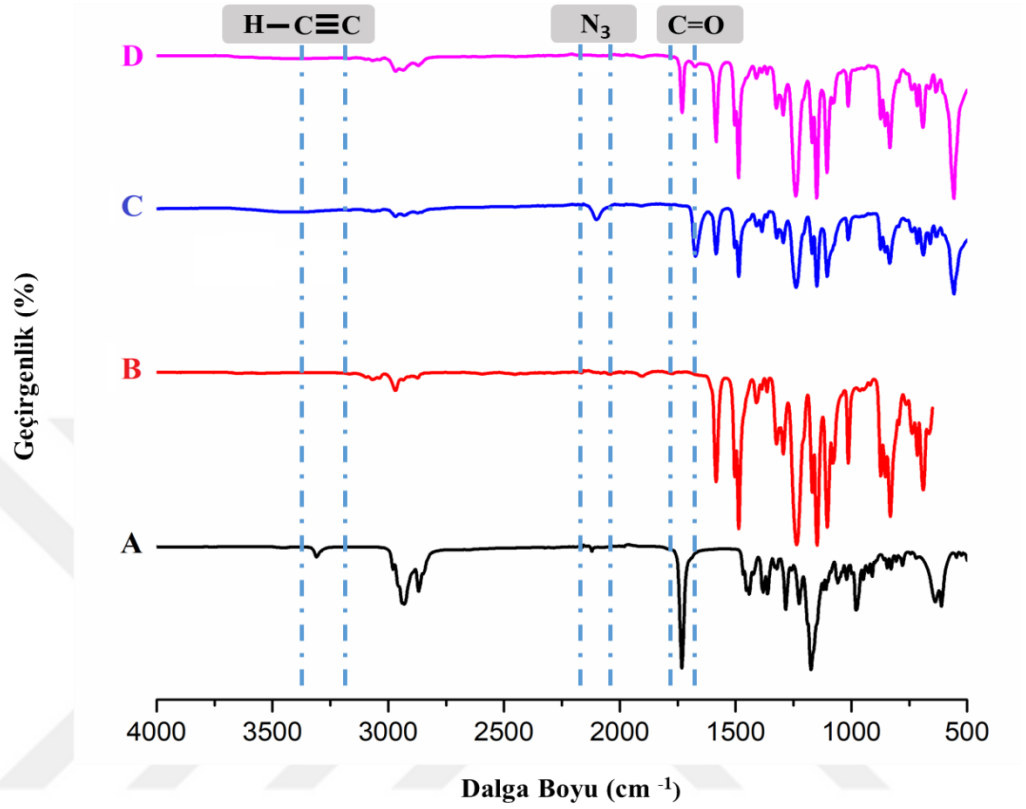
Şekil 4. 3. (A) Azit yan gruplu PVC (B) Alkin uçlu metil kenodeoksikolat (C) PVC-aşı-CDCA FT-IR spektrumları

Şekil 4.3'de gösterilen FT-IR sonuçlarına göre 2076 cm^{-1} de PVC' nin sahip olduğu azit piki yapının başarıyla sentezlendiğini göstermektedir. Alkin uçlu metil kenodeoksikolatın 3327 cm^{-1}'de terminal alkin gerilmesinin varlığı yapının doğrulunu kanıtlamıştır. Sonuç olarak elde edilen aşı polimerde bu piklerin yer almaması klik reaksiyonun gerçekleştiğini ve bu aşı polimerin 1734 cm^{-1} deki C=O gerilmesi PVC'nin üzerine safra asidimizin aşılandığını göstermektedir.



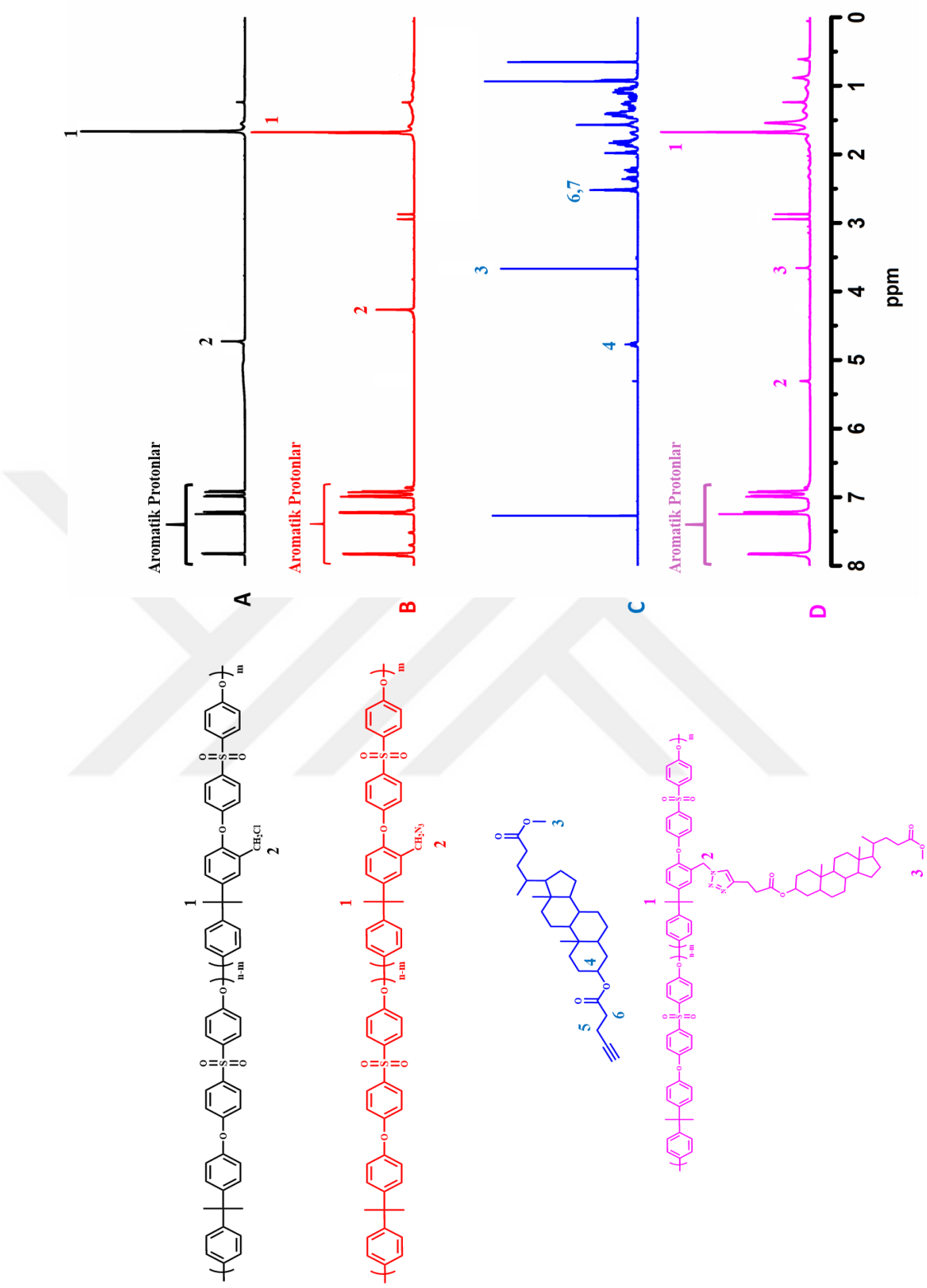
Şekil 4. 4. (a)Azit yan gruplu PVC, (b) Alkin uçlu metil kenodeoksikolat (c) PVC-aşı-CDCA kopolimerin ^{1}H-NMR spektrumları

Azit yan gruplu PVC, alkin uçlu metil kenodeoksikolat ve PVC-*aşı*-CDCA kopolimerinin ^{1}H-NMR spektroskopisi Şekil 4.4 de gösterilmiştir. Azit yan gruplu PVC'nin ^{1}H-NMR spektrumunda klor ve azit gruplarına komşu karbondaki metin grubuna ait yaklaşık 4.2 ve 4.6 ppm (pik **1 ve 2**) aralığında bulunan metin protonları ile 2 ve 2.5 ppm (pik **3 ve 4**) aralığında bulunan metilen protonları yapının başarıyla sentezlendiğini göstermektedir. Alkin uçlu metil kenodeoksikolat yapısına bakıldığında ise 3.68 ppm deki (pik **5**) ester grubuna bağlı metil protonları, steran halkasına ait 3.81 ve 4.51 ppm'deki metin protonları (pik **6 ve 7**) yapıyı doğrulamaktadır. PVC-aşı-CDCA kopolimerin yapısında ise triazol halkasına ait 7.42 ppm'de (pik **8**) görünen aromatik hidrojen piki klik reaksiyonunun gerçekleştiğini göstermektedir.



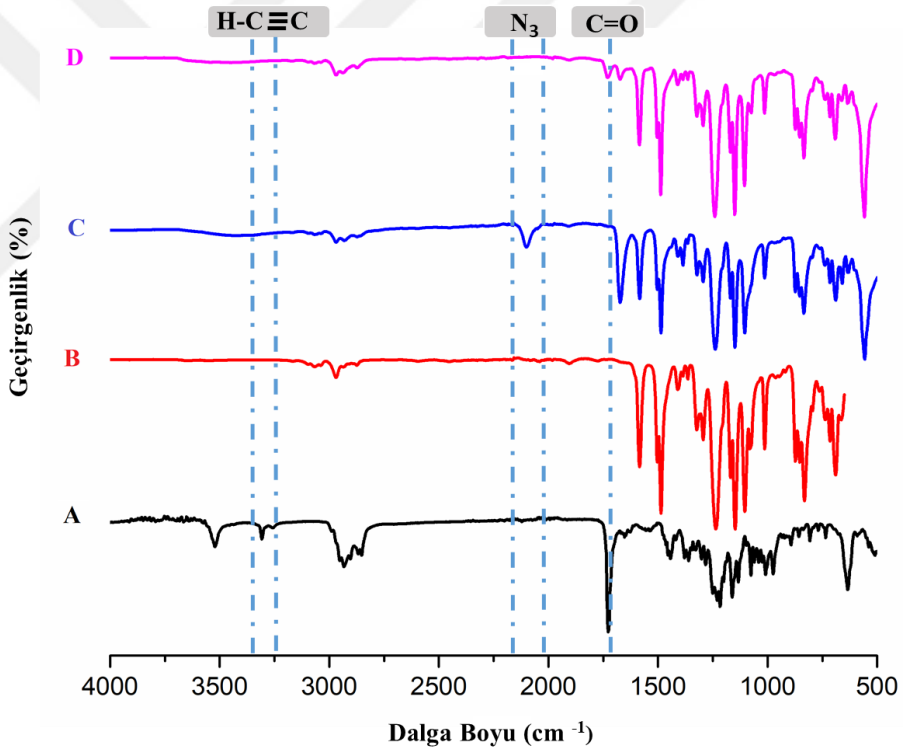
Şekil 4. 5. (A) Alkin Uçlu metil litokolat (B) Klorometillenmiş PSU (C) Azit yan gruplu PSU (D) PSU-aşı-LCA FTIR spektrumları

Sentezlenen yapıların FT-IR sonuçları Şekil 4.5'de incelendiğinde alkin uçlu metil litokolatın 3320 cm^{-1}'de terminal alkin gerilmesinin varlığı gözlenmektedir. Klorometillenmiş PSU'nun yer değiştirme reaksiyonu sonucu oluşan azit yan grupları 2104 cm^{-1}'de gözükmektedir. Son olarak klik reaksiyonu sonucu oluşan aşı polimerde azit ve alkin gruplarına ait piklerin kaybolduğu yapının başarıyla sentezlendiğini ispatlamaktadır. Ayrıca PSU-aşı-LCA kopolimerinin içerdiği ve 1728 cm^{-1}'de var olan alkin uçlu metil litokolattan gelen C=O gerilmesinin de istenilen yapının oluştuğunu göstermektedir.



Şekil 4. 6. (A) Klorometillenmiş PSU (B) Azit yan gruplu PSU (C) Alkin uçlu metil litokolat (D) PSU-aşı-LCA ^{1}H-NMR spektrumları

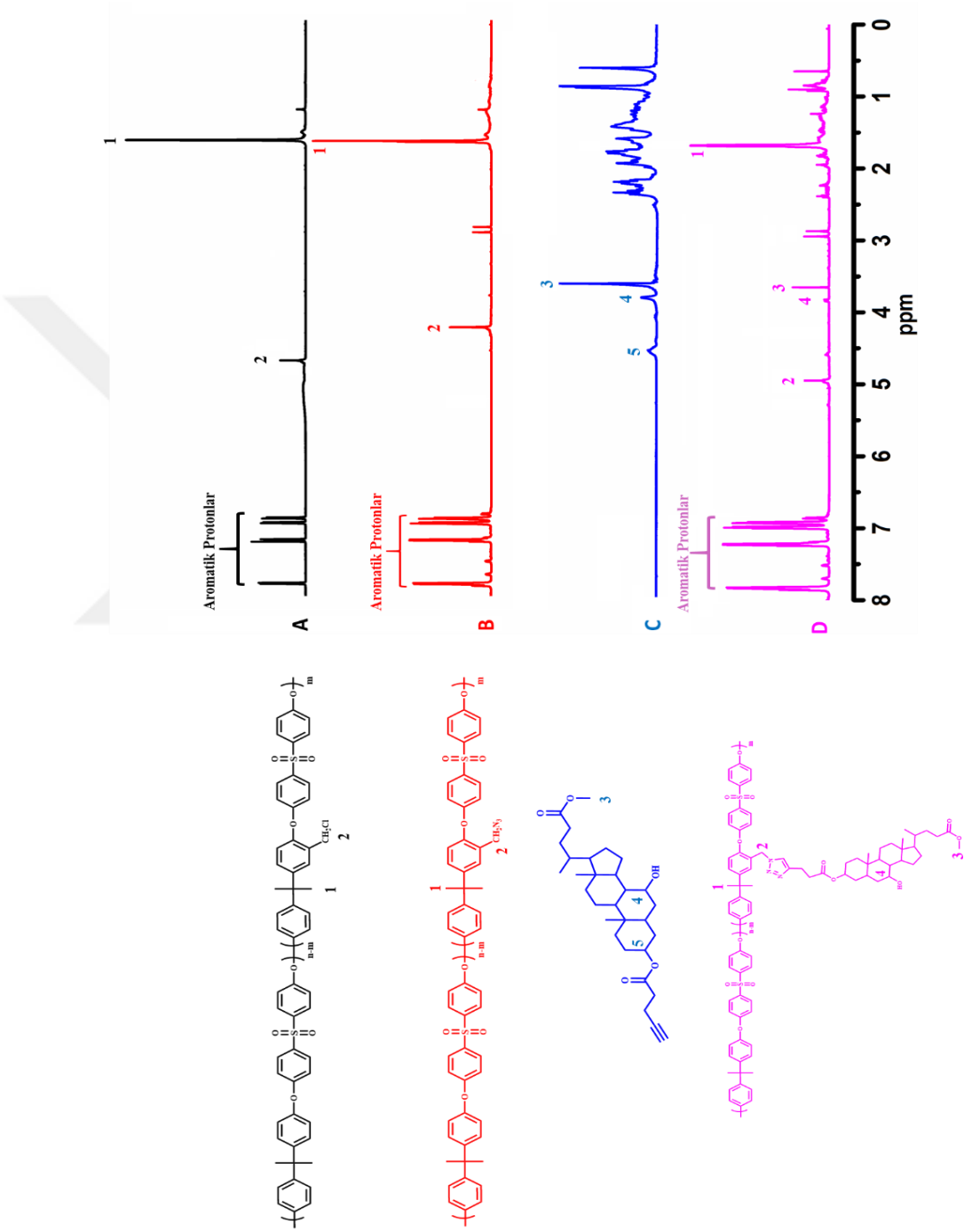
Şekil 4.6'da sentezlenen yapıların ^{1}H-NMR spekturumları gösterilmiştir. Buna göre klorometillenmiş polisülfonun klor gruplarının komşusunda yer alan metilen protonları 4.62 ppm'de (pik **2**) yer alırken, metil protonları 1.66 ppm'de (pik **1**) gözlenmektedir. Yan grupların azitlenmesinin ardından 4.62 deki pikin 4.26 ppm' e kayması azitleme işleminin başarıyla gerçekleştiğini gösterir. Alkin uçlu metil litokolatın ester grubuna bağlı metil protonları (pik **3**) 3.67 ppm civarında yer alırken, steroid halkasına ait metin protonu (pik **4**) 4.78 ppm de yer almaktadır. Ayrıca 2.6 ppm civarındaki (pik **6 ve 7**) metilen protonları esterleşme reaksiyonunun gerçekleştiğini göstermektedir. Aşı kopolimerin spekturumu incelendiğinde ise triazol halkasına bağlı metilen protonlarının 5.24 ppm'e (pik **2**) kayması yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır.



Şekil 4. 7. (A) Alkin Uçlu metil kenodeoksikolat (B) Klorometillenmiş PSU (C) Azit yan gruplu PSU (D) PSU-aşı-CDCA FTIR spektrumları

Alkin uçlu metil kenodeoksikolatın 3327 cm^{-1}'de terminal alkin gerilmesinin varlığı ve 2104 cm^{-1}'de azit gerilmesine ait olan pik yapıların istenilen fonksiyonlarda

sentezlendiğini göstermiştir. Bununla birlikte sonuç üründe klik reaksiyonu sonucu azit ve alkin gerilmelerinin kaybolması yapıyı doğrulamaktadır. PSU-aşı-CDCA nın sahip olduğu ve alkin uçlu metil kenodeoksikolattan gelen 1734 cm^{-1} deki C=O pikinin varlığı yapının başarıyla sentezlendiğini göstermektedir.



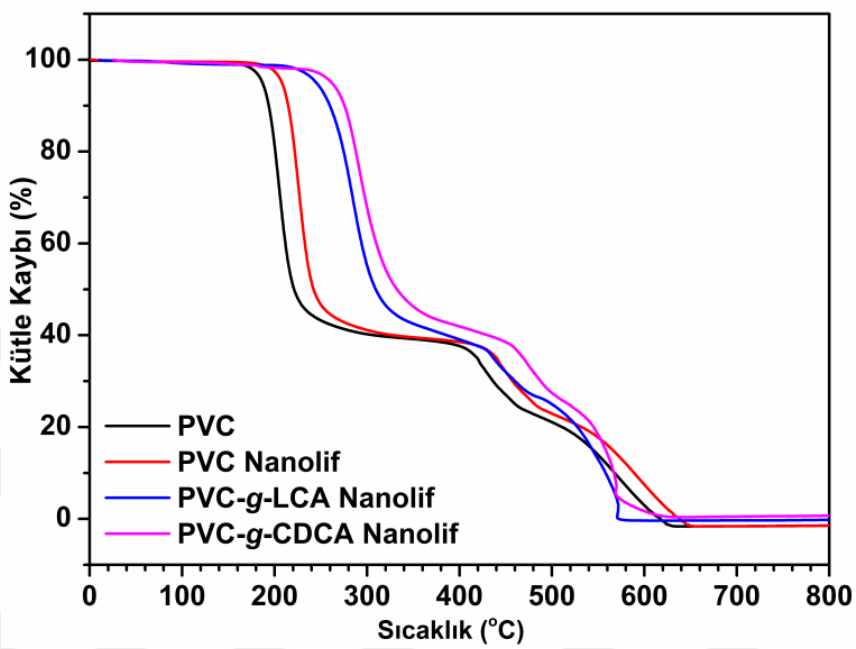
Şekil 4. 8. (A) Klorometillenmiş PSU (B) Azit yan gruplu PSU (C) Alkin Uçlu metil kenodeoksikolat (D) PSU-aşı-CDCA ^{1}H-NMR spektrumları

Şekil 4.8'de sentezlenen yapıların ^{1}H-NMR spekturumları gösterilmiştir. Buna göre klorometillenmiş polisülfonun klor gruplarının komşusunda yer alan metilen protonları 4.62 ppm'de (pik **2**) yer alırken, metil protonları 1.66 ppm'de (pik **1**) gözlenmektedir. Yan grupların azitlenmesinin ardından 4.62 deki pikin 4.26 ppm' e kayması azitleme işleminin başarıyla gerçekleştiğini gösterir. Alkin uçlu metil kenodeoksikolat yapısına bakıldığında ise 3.68 ppm deki (pik **3**) ester grubuna bağlı metil protonları, steran halkasına ait 3.81 ve 4.51 ppm'deki metin protonları (pik **4 ve 5**) yapıyı doğrulamaktadır. PSU-aşı-CDCA kopolimerinin spekturumunda ise triazol halkasına bağlı metilen protonlarının (pik **2**) 4.97 ppm' e kayması ve alkin uçlu metil kenodeoksikolatın protonlarının yapıya dahil olması klik reaksiyonunun gerçekleştiğini doğrulamaktadır.

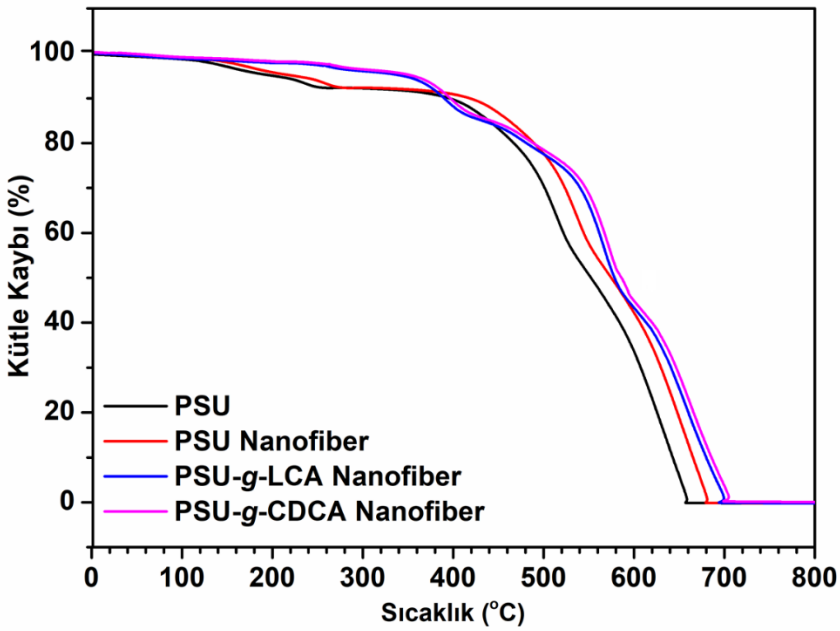
4.12. Elde Edilen Nanoliflerin Termal, Yüzey ve Nanolif Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Azitlenmiş polisülfon veya poli (vinil klorür) ve alkinlenmiş LCA veya CDCA arasında gerçekleştirilen CuAAC click reaksiyonları sonrası elde edilen polimerlerin ve bu polimerlerin öncülerinin termal özellikleri sırası ile termogravimetrik analiz (TGA) ve diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC) analizleri ile tespit edilmiştir. Saf PVC ve PSU, elektroeğirme işlemi sonrası elde edilen saf PVC ve PSU, PVC-*aşı*-LCA, PVC-*aşı*-CDCA, PSU-*aşı*-LCA ve PSU-*aşı*-CDCA örneklerinin termal dayanıklılıkları TGA eğrileri ile Şekil 4.9 ve Şekil 4.10' da karşılaştırmalı olarak resmedilmiştir. Bu figürlerden kolayca görülebileceği gibi 0 ^{o}C'den 800 ^{o}C' ye kadar ısıtma işlemine tabi tutulan her numune üç ana dekompozisyon adımı sonrası tamamen bozunmuştur. Ayrıca normal granül haldeki PVC ve PSU' dan elektroeğrilmiş PVC ve PSU' ya geçişte ana termal bozunma sıcaklıklarında bir artış gözlemlenmektir. Literatürde, polimerlerin termal dayanıklılığının kendi fiber haline göre daha zayıf olduğu son derece iyi bilinen bir olgudur. Bu olgunun sebebi olarak elektro eğirme işlemi sırasında polimer zincirlerinin simetrik bir şekilde düzenlenmesi gösterilmektedir (Zong vd., 2002). Bu bağlamda gözlemlenen sonuçlar literatür çalışmalarla örtüşmektedir. Diğer taraftan aşı polimerizasyonu sonrası elde edilen LCA ve CDCA aşılanmış PVC ve PSU bazlı nanofiberlerin TGA eğrilerine bakıldığında, aşı yapılmamış polimerlere oranla ana termal

bozunma sıcaklıklarının daha ileri kaydığı kolayca görülmektedir. Bu artışın sebebi olarak LCA ve CDCA moleküllerinden gelen steran halkalarının ve CuAAC click reaksiyonu sonrası oluşan triazol halkalarının, nihai ürünlerin zincirler arası etkileşimi arttırması gösterilmektedir (Awada & Daneault, 2015).



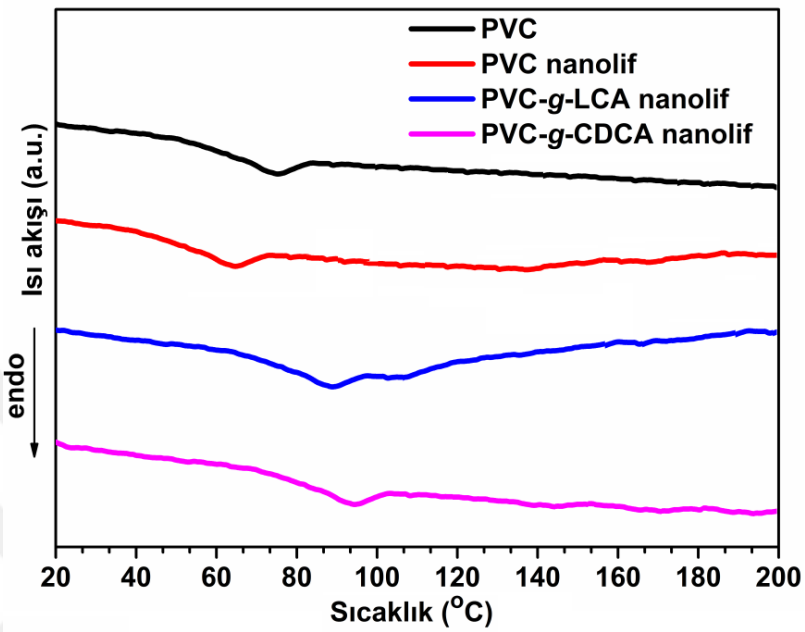
Şekil 4. 9. PVC, PVC nanolif, PVC-g-LCA nanolif ve PVC-g-CDCA nanolif numunelerinin TGA eğrileri



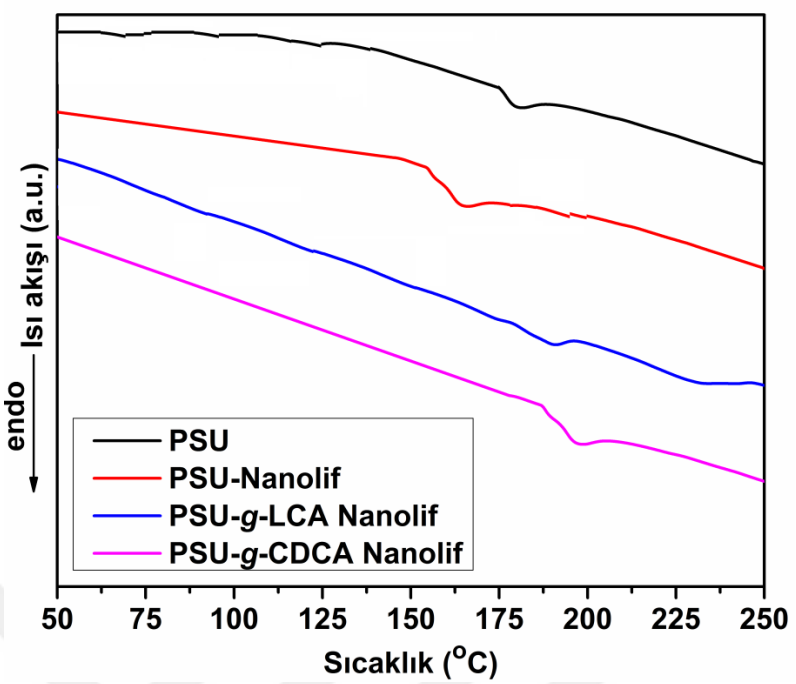
Şekil 4. 10. PSU, PSU nanolif, PSU-g-LCA nanolif ve PSU-g-CDCA nanolif numunelerinin TGA eğrileri

Diğer taraftan elektroeğrilmiş numunelerin camsı geçiş sıcaklıkları azot atmosferi altında 20 °C / dk ısıtma hızında 250 °C' ye kadar ısıtılarak DSC ile belirlenmiştir. Genellikle T_g olarak sembolize edilen camsı geçiş sıcaklığı, polimerlerin kullanım alanları dikkate alındığında önemli bir özellik olarak ortaya çıkmaktadır. Camsı geçiş sıcaklığı, polimerlerin camsı durumdan viskoz ve zamksı bir duruma dönüştüğü sıcaklıktır. Bir plastiğin farklı özellikleri T_g değerinin üstünde ve altında çok farklı olabilir. Camsı geçiş sıcaklığının değeri, gerilme hızına ve soğutma veya ısıtma hızına bağlıdır, bu nedenle T_g için kesin bir değerden söz etmek mümkün değildir. Literatürdeki polimerik fiberlerin cam geçiş sıcaklığının elektroeğirme işleminden sonra proses sırasında çevreden emilen plastikleştirici etkisi oluşturabilen su veya hava, segmental hareketlilikteki artış ve çok büyük yüzey / hacim oranına bağlı olarak nasıl azaldığı üzerine bazı görüşler vardır (Kim, 2000; Macossay, Marruffo, Rincon, Eubanks, & Kuang, 2007; Zong vd., 2002). Bizim çalışmamızda da bu görüşler ile paralel olarak granül haldeki numunlere göre nanofiberlerin T_g değerinde artış gözlenmlenmiştir. Ayrıca CuAAC click reaksiyonu sonrası elde edilen LCA ve CDCA aşılanmış elektroeğrilmiş nanofiber numunlerinin T_g değerleri aşı yapılmayan numunelere göre daha yüksek değerlere kaymıştır. Bu davranışın sebebi olarak steran ve triazol halkalarının zincir

hareketliliğinin zayıflamasına sebep olan rijitliği gösterilebilinir (Gokhan Acik, Altinkok, Olmez, & Tasdelen, 2018).



Şekil 4. 11. PVC, PVC nanolif, PVC-g-LCA nanolif ve PVC-g-CDCA nanolif numunelerinin DSC termogramları.



Şekil 4. 12. PSU, PSU nanolif, PSU-g-LCA nanolif ve PSU-g-CDCA nanolif numunelerinin DSC termogramları

Çizelge 4.1. Granül PVC, PVC Nanolif, PVC-*g*-LCA Nanolif, PVC-*g*-CDCA Nanolif, Granül PSU, PSU Nanolif, PSU-*g*-LCA Nanolif ve PSU-*g*-CDCA Nanolif numunelerinin termal verileri.

Numune	T_{on}[a][°C]	T_{max}[b][°C]	T_g[c][°C]
Granül PVC	183.9;230.5;468.8	203.9;437.3;561.7	73.8
PVC Nanolif	208.1;250.1;495.1	224.6;458.4;546.5	67.3
PVC-*g*-LCA Nanolif	244.2;320.6;509.1	208.7;464.6;573.9	86.7
PVC-*g*-CDCA Nanolif	253.4;358.1;518.5	294.2;488.1;561.4	93.1
Granül PSU	360.8;480.4;520.3	428.7;517.1;625.5	180.8
PSU Nanolif	366.7;466.5;529.4	461.2;539.5;646.3	167.6
PSU-*g*-LCA Nanolif	368.7;487.4;548.9	444.4;550.2;657.2	190.2
PSU-*g*-CDCA Nanolif	371.9;497.8;562.1	457.5;555.3;670.1	197.9

[a] Bozunmaya başlama sıcaklıkları TGA analizi ile tespit edilmiştir.

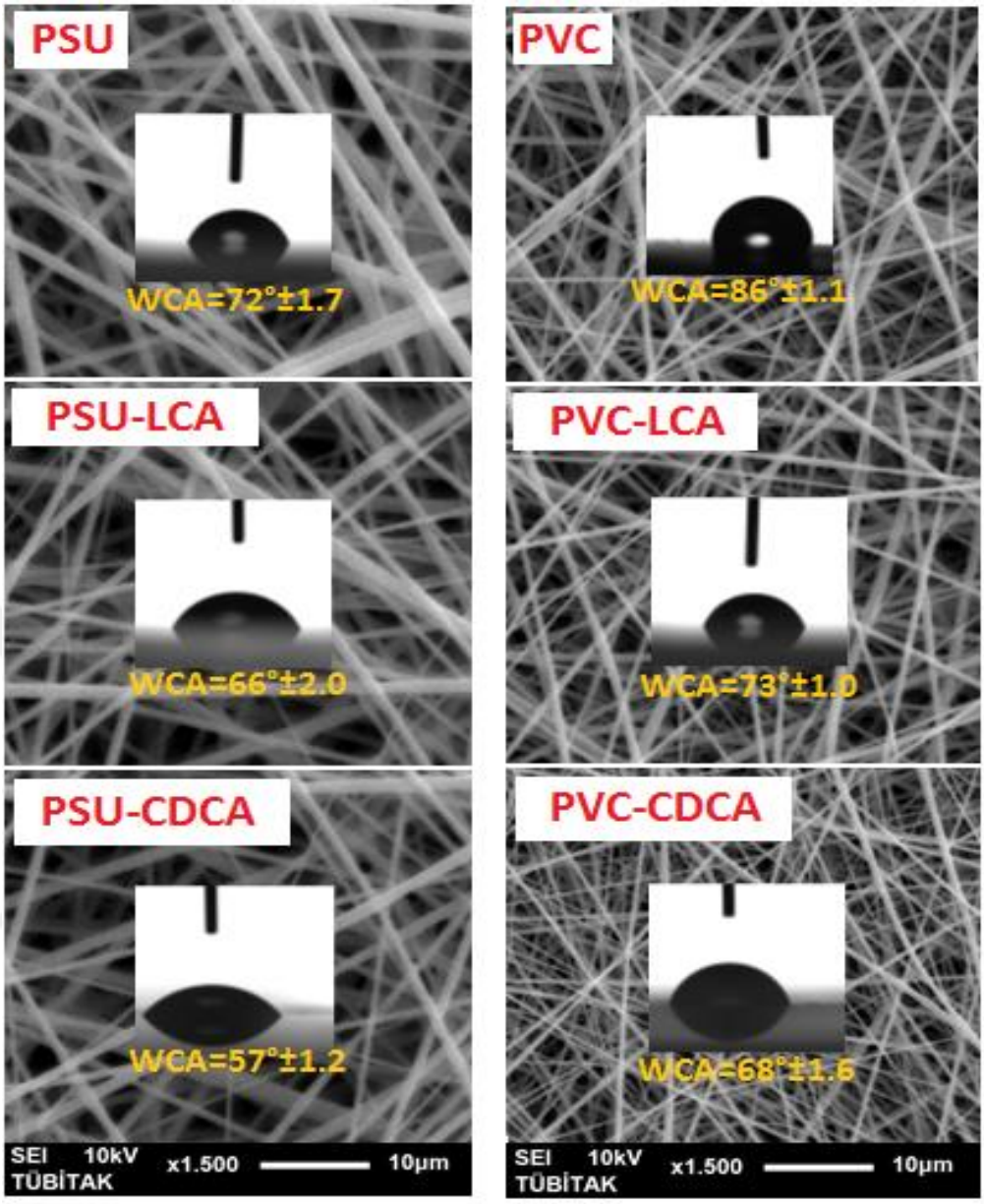
[b] Maksimum bozunma sıcaklıkları TGA analizi ile tespit edilmiştir.

[c] Camsı geçiş sıcaklıkları DSC analizi ile tespit edilmiştir.

Sentezlenen polimerlerden nanolif elde etmek için optimizayon çalışmaları yapılmıştır. Öncelikle 3 temel faktör göz önüne alınarak (konsantrasyon, uygulanan voltaj, kolektör ile iğne arasındaki mesafe) uygun koşullar altında PVC nanolif haline getirilmiştir. Bunun için 350 mg PVC tartılarak 2 ml DMF/THF (1:1 V/V) karışım çözeltisi içerisinde çözünmesi sağlanmıştır. Daha sonra bu çözeltiye 12 kV voltaj uygulanmış ve kolektör ile iğne arasındaki mesafe 14 cm' e ayarlanmıştır. Saatte 1 ml olacak şekilde uygulanan besleme hızı sonucunda üretilen nanolifler boncuksuz ve düzenli olarak elde edilmiştir. Tüm bu koşulları sabit tutarak aynı proses PVC-g-LCA ve PVC-g-CDCA kopolimerlerine uygulanarak oluşan nanoliflerin boyut ve yüzey özellikleri incelenmiştir (Şekil 4.11). PSU'dan nanolif elde etmek için yapılan çalışmalarda ise, 500 mg PSU tartılarak 3 ml DMF/THF (2:1 V/V) çözelti karışımı içerisinde çözünmesi sağlanmıştır. Bu çözeltiye 16 kV voltaj uygulamış, kolektör ve iğne arasındaki mesafe 18 cm olarak ayarlanmıştır. Böylece PSU için optimum koşullar ayarlanmış olup en kaliteli nanolif örnekleri bu parametrelerle sağlanmıştır. Daha sonra aynı parametreler PSU-g-LCA ve PSU-g-CDCA polimer çözeltilerine uygulanmış olup elde edilen nanolifler Şekil 4.11 de gösterilmiştir.

Tez çalışmalarında elde edilen elektro eğrilmiş PSU, PVC, PSU-*g*-LCA, PVC-*g*-LCA, PSU-g-CDCA ve PVC-g-CDCA nanoliferlerin yüzey morfolojileri ve özellikleri JEOL JSM-6335F (Tokyo, Japonya) tipi taramalı elektron mikroskobu ile (SEM, 10.0 kV), 1.500x yaklaştırma ile ve su temas açısı (WCA) ölçümleri yapılarak incelenmiştir. Figür x' ten de kolayca görülebileceği üzere her numune için üniform, pürüzsüz, silindirik ve yüksek kalitede nanofiberler elde edilmiştir. Su temas açısı (WCA) literatürde katı bir yüzey ile sıvı damlasının kesiştiği noktadan sıvı damlaya teğet olarak çizilen doğrunun eğimi olarak tanımlanmaktadır (Erayman & Korkmaz, 2017). Bu eğimin açısı değerlendirildiğinde o malzeme yüzeyi, açı 0-5^{o} arasında ise süperhidrofilik, 5-90^{o} arasında ise hidrofilik, 90° 'den büyük ise hidrofobik, 150° 'den büyük ise süperhidrofobiktir (Joneydi, Khoddami, & Zadhoush, 2013; Xi Zhang, Shi, Niu, Jiang, & Wang, 2008). PSU ve safra asidi aşılanmış nanoliflerin yüzeyine damlatılan su damlacıklarına bakılacak olursa literatürde genelde göreceli olarak hidrofilik yapıya sahip olduğu bilinen PSU' nun (Choi, Shah, Nam, Park, & Park, 2019) su temas açısı nanolifi halinde de göreceli olarak hidrofilikliği gösteren 72^{o}±1.7 olarak tespit edilmiştir. Azit fonksiyonalitesine sahip PSU ile alkin fonksiyonlu LCA ve CDCA CuAAC click

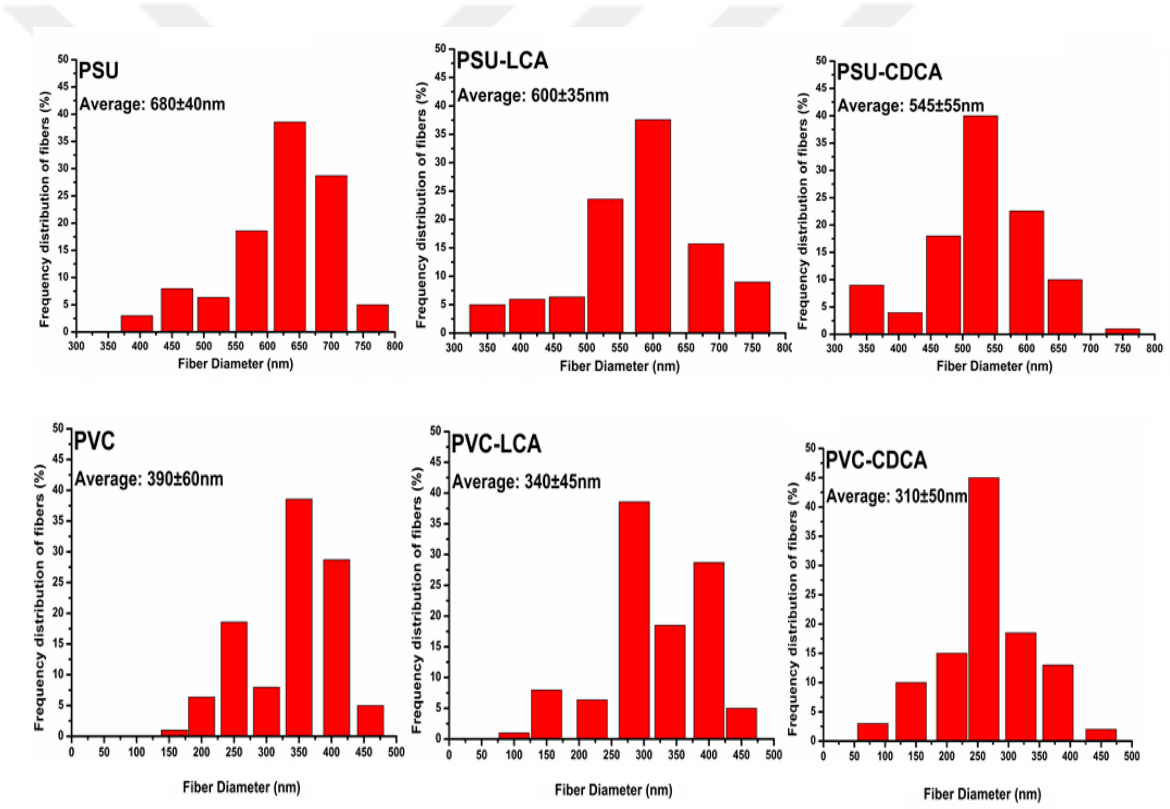
reaksiyonu sonrası elde edilen PSU-*g*-LCA ve PSU-*g*-CDCA numunelerinin su temas açıları ise daha fazla hidrofilikliği ifade eden sırası ile $66^{o}\pm2.0$ ve $57^{o}\pm1.2$ değerlerini göstermiştir. Diğer taraftan göreceli olarak hidrofobik olarak değerlendirilen PVC' nin nanolif formunun yüzeyi de ölçümler sonucu göreceli olarak hidrofobik özellik göstermiştir. Yine CuAAC click reaksiyonu sonrası bu polimere LCA ve CDCA safra asitleri aşılandığında su temas açıları PVC-*g*-LCA ve PVC-*g*-CDCA numuneleri için sırası ile hidrofilik olan $73^{o}\pm1.0$ ve $68^{o}\pm1.6$ olarak ölçülmüştür. Normal şartlarda safra asitleri ile fonksiyonladırılmış polimerlerin steran halkalarından dolayı hidrofobikliğe doğru eğilim gösterdiği bilinmektedir (Li, Zhang, Li, & Ju, 2008). Bu olguya zıt olarak bizim çalışmalarımızda hidrofilikliğe doğru kayma trendinin sebebi literatürde CuAAC click reaksiyonu sonrası oluşan triazol halkalarının hidrofilik etkisi oluşturmasından kaynaklı olduğuna yorulmuştur (Acik, Cansoy, & Tasdelen, 2019). Aslında su temas açısı ölçümleri sonucunda elde edilen bu sonuçlar PSU ve PVC polimerlerine LCA ve CDCA aşılandığını açık bir şekilde ispatlamaktadır.



Şekil 4. 13. PSU, PVC, PSU-g-LCA, PVC-g-LCA, PSU-g-CDCA, PVC-g-CDCA nanoliflerinin SEM görüntüleri ve su temas açısı değerleri

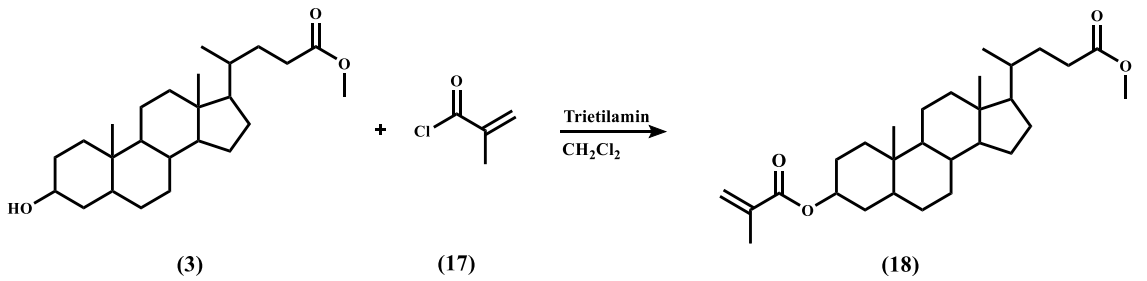
Şekil 4.14'de PSU, PVC, PSU-*aşı*-LCA, PVC-*aşı*-LCA, PSU-*aşı*-CDCA, PVC-*aşı*-CDCA nanolif numunelerinin Image J programı ile tespit edilmiş ortalama lif çaplarının değerleri ve bu numunelerin ortalama lif çapı dağılımları histogram şeklinde gösterilmiştir. Histogramlara bakıldığında saf PSU ve PVC nanolif numunlerinin ortalama lif çapı dağılımlarının yapılarına safra asidi gruplarının gelmesi ile düştüğü görülmektedir. Bu düşüşün sebebi olarak safra asitlerinin polar özelliğinin polimerlere

aktarılması gösterilebilinir. Elektro eğirme prosesi sırasında artan polarlığın elektrik alan içerisinde lif çekme kabiliyetini arttırdığı bilindiğinden gözlemlenen sonuçlar yine gerçekleştirilen deneylerin başarısını ortaya koymaktadır (Supaphol, Mit-Uppatham, & Nithitanakul, 2005). Ortalama lif çaplarının daha çok nano boyuta doğru kayması malzeme alanında çok çeşitli uygulamalar için istenen bir durumdur. Bu sebeple biyouyumlu malzemeler olarak bilinen safra asitlerinin polimerlere aşılanarak özelliklerinin polimerlere katılması ve bu safra asidi bazlı polimerlerin saf haline göre daha fazla nanoboyutta olması bu alanda çalışmakta olan bilim insanları için son derece merak uyandırıcı bir konu olabilir.



Şekil 4. 14. PSU, PVC, PSU-g-LCA, PVC-g-LCA, PSU-g-CDCA, PVC-g-CDCA nanoliflerinin SEM görüntülerinden elde edilen histogramları

4.13. Metil-3α-(4-metakriloiloksi)-5β-kolan-24-oat Sentezi

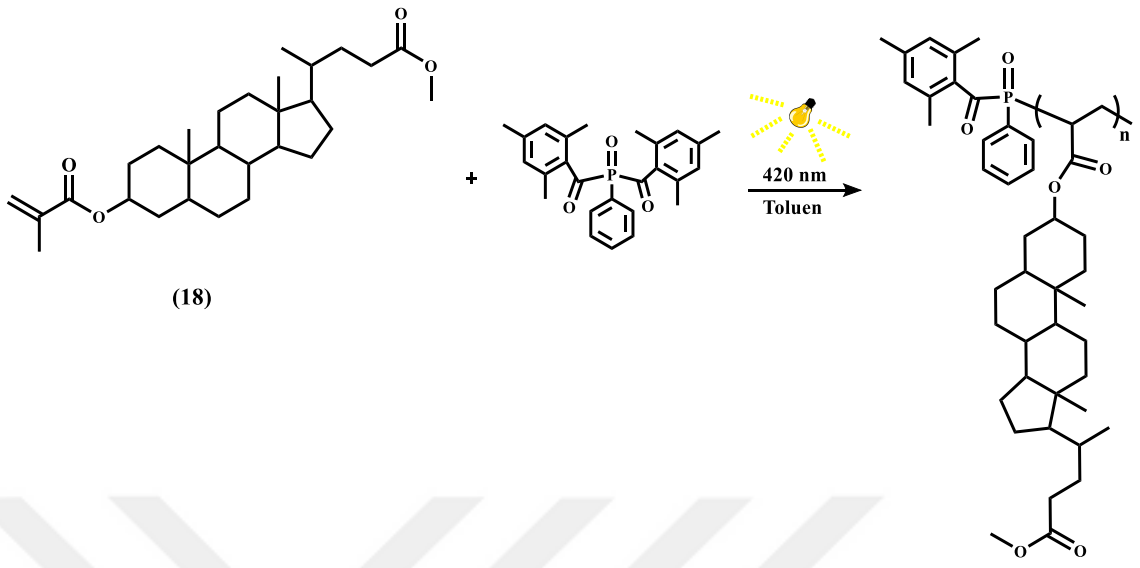


(3) (17) (18)

Metil litokolat (0.5 g, 1.3 mmol) ve trietilamin (0.2 ml, 1.5 mmol) 50 ml kuru diklorometan içeren 100 ml lik balona alınır ve buz banyosu içerisinde 15 dk karışması sağlandı. Daha sonra karışım içerisine damla damla olmak şartıyla (0.1 ml, 1.3 mmol) metakriloil klorür eklenerek azot atmosferi altında oda koşullarında 24 saat boyunca karıştırıldı. Sonlandırılan reaksiyon karışımı 2*50 ml su ile ekstrakte edildi ve organik fazlar birleştirilerek $MgSO_4$ ile kurutularak çözücüsü uzaklaştırıldı. Safsızlıkların uzaklaştırılması amacıyla (1/5, etil asetat/ hekzan) çözücü karışımında kolon kromatografisi yapılarak beyaz katı elde edildi (0.35g, % 58).

^{1}H NMR (kloroform-d, 300MHz): δ (ppm) 6.05-6.15 (m, 1H), 5.50-5.58 (m, 1H), 4.75-4.82 (m, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 1H), 1.93-1.97 (m, 1H), 1.54 (s, 26H), 0.92 (d, 3H, ovl), 0.90 (s, 3H), 0.64 (s, 3H).
IR (cm^{-1}): 1742.6 (C=O); 1636 (C=C).

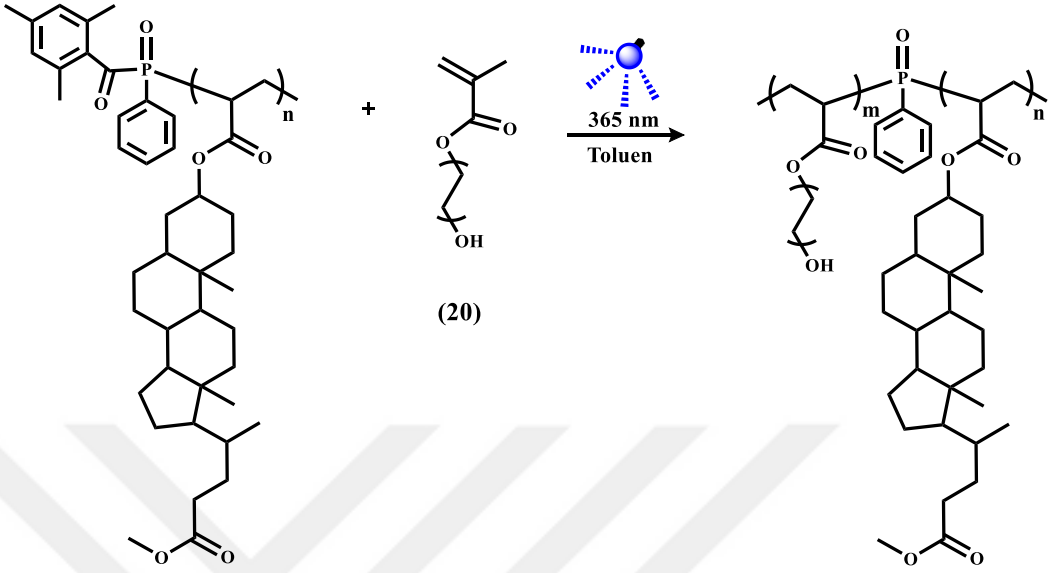
4.14. Fotoaktif Polilitokolik Asit (PLCA) Sentezi



(18) (19)

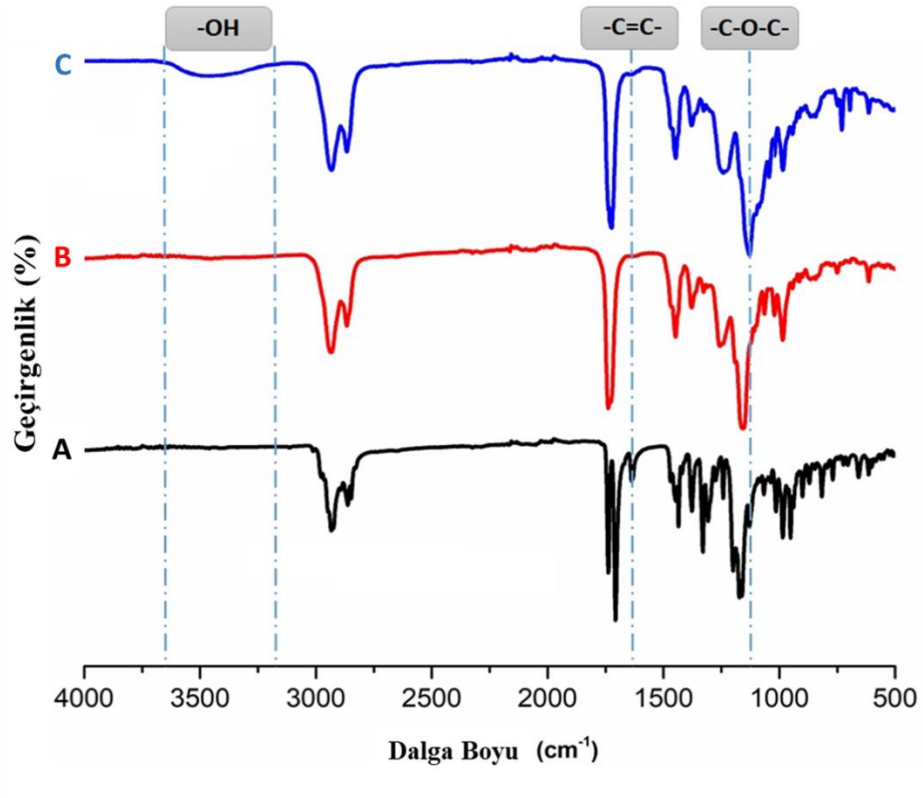
Metakrilat fonksiyonlu metil litokolat (0.25 g, 0.5 mmol) ve monomerin kütlece %1'i kadar fotobaşlatıcı (BAPO), 2 ml kuru toluen içeren pyrex tüp içerisine tartıldı. Reaksiyona başlamadan önce azot ile muamele edilen karışım, 420 nm altında 12 saat boyunca 16 lamba ile donatılmış foto-reaktör içerisinde aydınlatıldı. Daha sonra polymer karışımı soğuk aseton içerisinde çöktürülerek filtrelendi ve basınç altında kurutuldu. Polimerin ortalama molekül ağırlığı GPC ile belirlendi.

4.15. PLCA-b-PEGMA Kopolimeri Sentezi ve Karakterizayonu



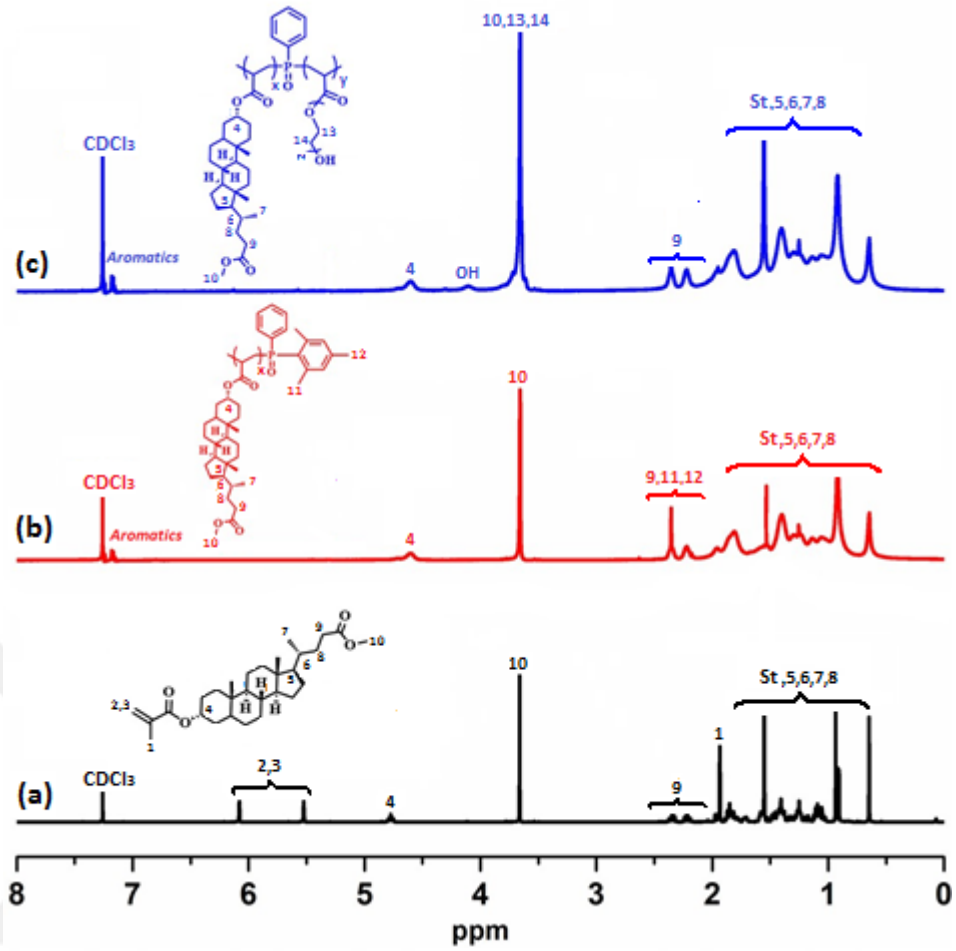
(19) (20) (21)

Fotoaktif PLCA (250 mg) ve poli (etilen glikol) metakrilat (Mn= 360 g/mol^{-1}) (0.1 ml) pyrex tüp içerisine alınarak 1 ml toluen ile çözüldü ve reaksiyon öncesi azot ile muamele edildi. Daha sonra 365 nm altında 3 saat boyunca 16 lamba ile donatılmış foto-reaktör içerisinde aydınlatıldı. Reaksiyon sonucunda polimer karışımı soğut eter içerisinde çöktürüldü ve filtrelendi. Polimerin ortalama molekül ağırlığı GPC ile belirlendi.



Şekil 4. 15. (A) metakrilat fonksiyonlu metil litokolat, (B) fotoaktif PLCA (C) PLCA-b-PEGMA kopolimerin FT-IR spekturumları

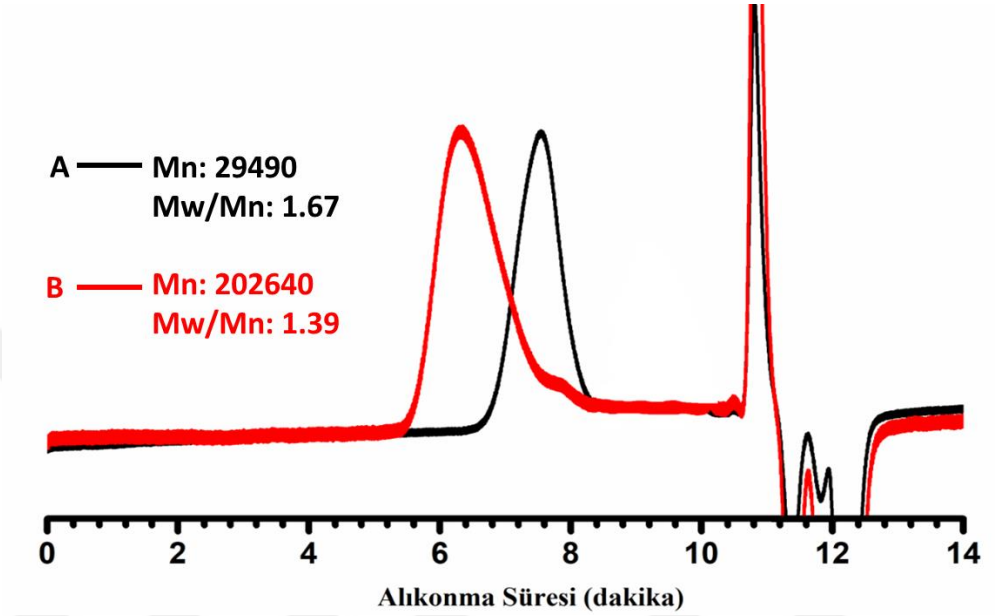
Şekil 4.15'de sentezlenen yapıların FT-IR analizleri gösterilmiştir. İlk olarak metakrilat fonksiyonlu metil litokolatın 1636 cm^{-1} (C=C) deki pikleri gözlenirken homopolimerde bu piklerin kaybolması, polimerizasyonun başarılı şekilde meydana geldiğini kanıtlamaktadır. PLCA-*b*-PEGMA kopolimerinin sentezinde ise 1103 cm^{-1} (C-O) ve 3200-3600 cm^{-1} arasındaki geniş (-OH) pikleri kopolimerin elde edildiğini göstermektedir.



Şekil 4. 16. (a) metakrilat fonksiyonlu metil litokolat, (b) Foto aktif PLCA (c) PLCA-b-PEGMA kopolimerin 1H-NMR spekturumları

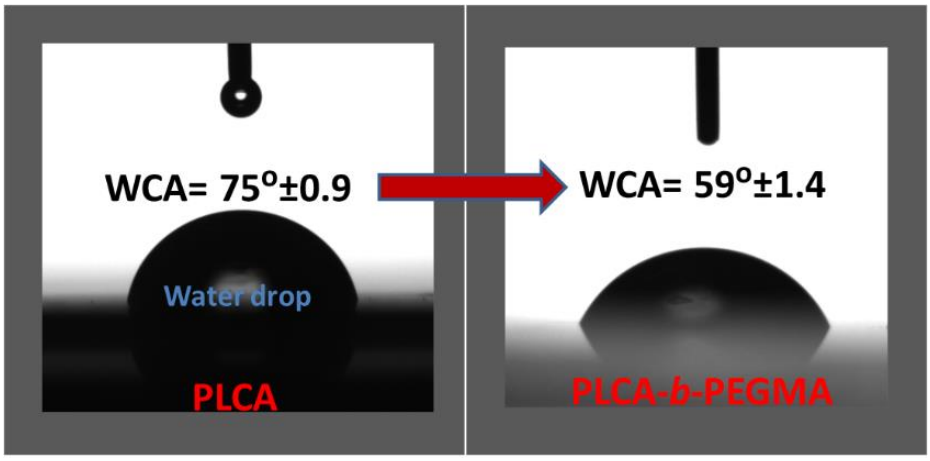
Metakrilat fonksiyonlu metil litokolat, makro fotobaşlatıcı PLCA ve PLCA-*b*-PEGMA kopolimerinin ^{1}H-NMR spektroskopisi Şekil 4.16 da gösterilmiştir. Buna göre metakrilat fonksiyonlu metil litokolatın doymamış karbon atomuna bağlı metil protonları 1.92 ppm'de **(**pik **1)** yer alırken, 5.5 **(**pik **2)** ve 6.1 **(**pik **3)** ppm' deki vinil protonları yapının doğruluğunu kanıtlamaktadır. Bununla birlikte steroid halkasına ait olan ve 4.8 ppm' deki (pik **4**) metin protonu ve 3.65 ppm'de yer alan (pik **10**) ester grubunun metil protonları görülmüştür. Elde edilen foto aktif PLCA polimerinin spektrumlarına bakıldığında ise BAPO fotobaşlatıcısına ait aromatik protonlar 7.4 ppm civarında yer alırken, aromatik gruba bağlı metil gruplarının sinyalleri 2.45 ppm'de (pik **11ve 12**) yer almaktadır. Ayrıca **1,2,3** numaralı piklerin kaybolması monomerin tamamen polimerleştiğini ve metakrilat grubunun kaybolduğunun kanıtıdır. PLCA-*b*-PEGMA

kopolimerinin ^{1}H-NMR spektroskopisine bakıldığında ise BAPO' ya ait olan piklerin (pik **11 ve 12**) kaybolduğunu, 4.25 ppm civarında ortaya çıkan –OH pikinin yapıya dahil olduğu açıkça görülmektedir. Bununla birlikte PEGMA' dan gelen (pik **13,14**) metilen protonlarının ortaya çıkması da blok kopolimerin başarılı bir şekilde sentezlendiğini kanıtlamaktadır.



Şekil 4. 17. (A) Foto aktif PLCA (B) PLCA-b-PEGMA kopolimerinin GPC spekturumları

Homopolimerin (PLCA) ve blok kopolimerin (PLCA-*b*-PEGMA) molekül ağırlıkları, jel geçirgenlik kromatografisi yardımıyla Şekil 4.17 de gösterilmiştir. Buna göre homopolimerin molekül ağırlığı ile kopolimerin molekül ağırlığı karşılaştırıldıklarında, açıkça görülen kayma yapının sentezlendiğini göstermektedir.



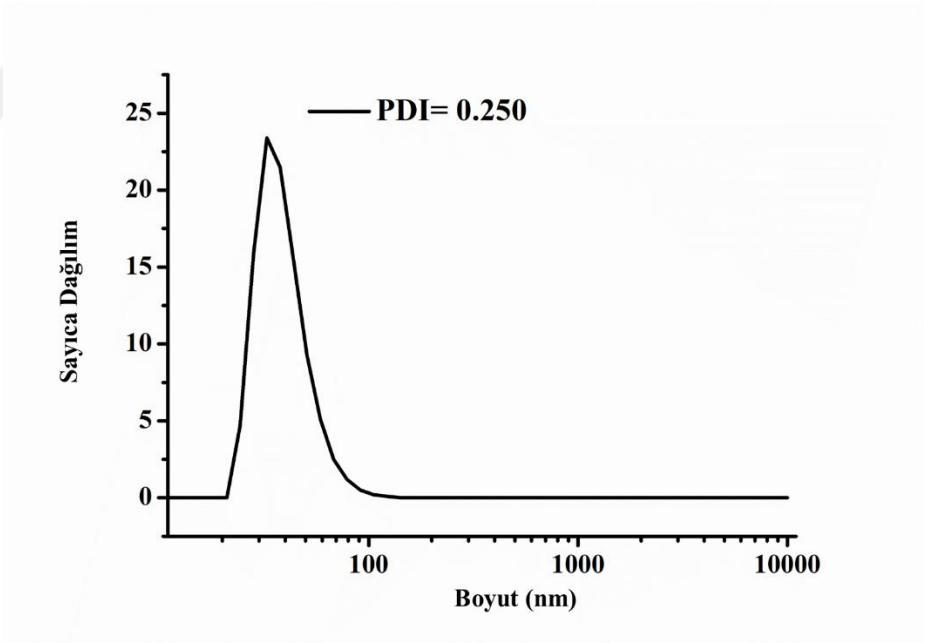
Şekil 4. 18. Foto-aktif PLCA ve PLCA-b-PEGMA polimerlerinin su kontak açı değerleri (WCA)

Polimerik film kaplı cam yüzeyler, basit şekilde mekanik dip kaplama metoduyla elde edilmişlerdir. Dip kaplama uygulanmadan önce cam yüzeyler kromik asit çözeltisiyle temizlenmiş olup herhangi bir kalıntı kalmaması için saf su ile yıkanmıştır. Daha sonra sentezlenen PLCA ve PLCA-*b*-PEGMA çözeltileri (10 mg/ 1 ml toluen) oda koşullarında kontrollü bir şekilde kaplanarak pürüzsüz filmler elde edilmiştir (daldırma oranı: 65 mm/dakika, bekleme süresi: 5 dakika).

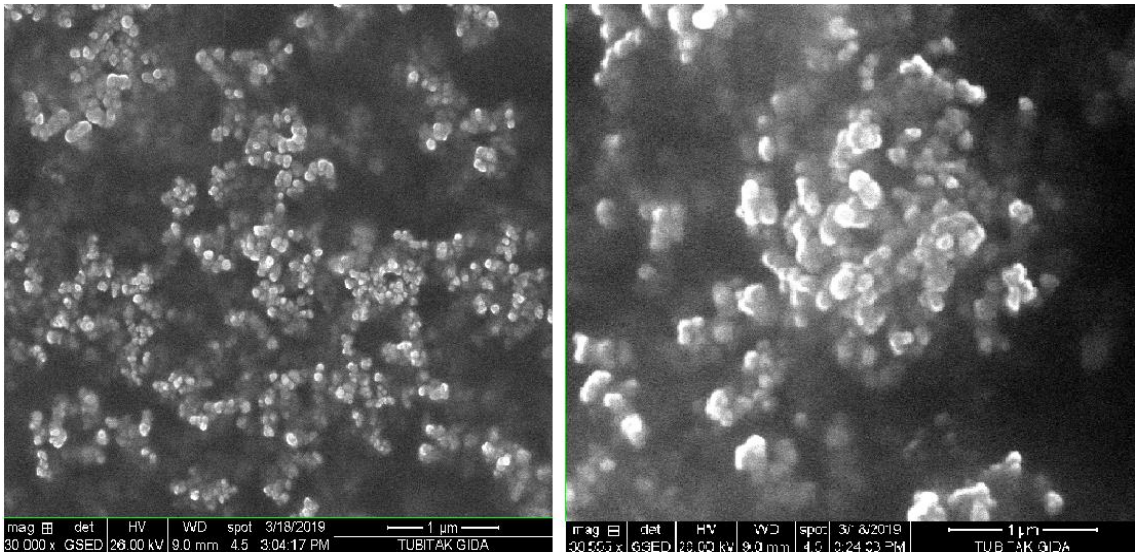
Yaptığımız çalışmada litokolik asitten başlayarak elde ettiğimiz PLCA ve PLCA-*b*-PEGMA filmlerinin yüzey özellikleri incelenmiştir. Buna göre PLCA homopolimerinin su temas açısı Şekil 4.18 da görüldüğü üzere 75^{o} ±0.9 olarak ölçülmüş olup yüzey hidrofilik özellik göstermiştir. Bunun nedeni olarak herbir ünitede tekrar eden metil litokalatın içerdiği ester bağları olarak düşünülmektedir. Bir sonraki adımda elde edilen PLCA-*b*-PEGMA kopolimerinin su temas açısı Şekil 4.18 da görüldüğü gibi daha da hidrofilik bir yapı göstererek 59^{o} ±1.4 olarak ölçülmüştür. Bu düşüşün ana nedesi ise polietilen gruplarının su ile iyi bir etkileşime sahip olması olarak yorumlanmaktadır.

4.16. PLCA-b-PEGMA Kopolimerinden Nanopartikül Oluşturulması

Yapısı doğrulanan PLCA-b-PEGMA kopolimer ilaç bağlama ve salım kapasitesinin tespit edilmesi için nanopartikül haline getirildi. Bunun için öncelikle Doksorubisin hidrojen klorür (Dox.HCl) (2 mg, 3.45 mmol) 1 mL DMF içinde çözüldü ve trietil amin (4.8 mL, 6.90 mmol) ile nötralize edildi. 5 dakika kadar karıştırıldıktan sonra 10 mg polimerin 1 mL DMF içerisinde çözeltisine ilave edildi. Daha sonra distile su (8 mL) şırınga pompası kullanarak 2 ml/saat hız ile karışıma damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi tamamlandıktan sonra ilaç yükleme kapasitesini arttırmak için 4 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra karışım diyaliz membranına (MCO= 3500) alınarak her 6 saatte bir suyu değiştirilmek kaydıyla saf suya karşı iki gün süre ile diyaliz edildi. Elde edilen nanopartiküllerin dinamik ışık saçılım ölçümleri (DLS) 1 mg/mL konsantrasyonda 4 mV He–Ne laser ve fotodiyot dedektorle donatılmış ALV/LSE-5003 çoklu dijital korrelasyon elektronik sistemi içeren Malvern Instruments Zetasizer Nano ZS cihazı ile λ = 633 nm dalgaboyunda ölçülmüştür (Şekil 4.19).



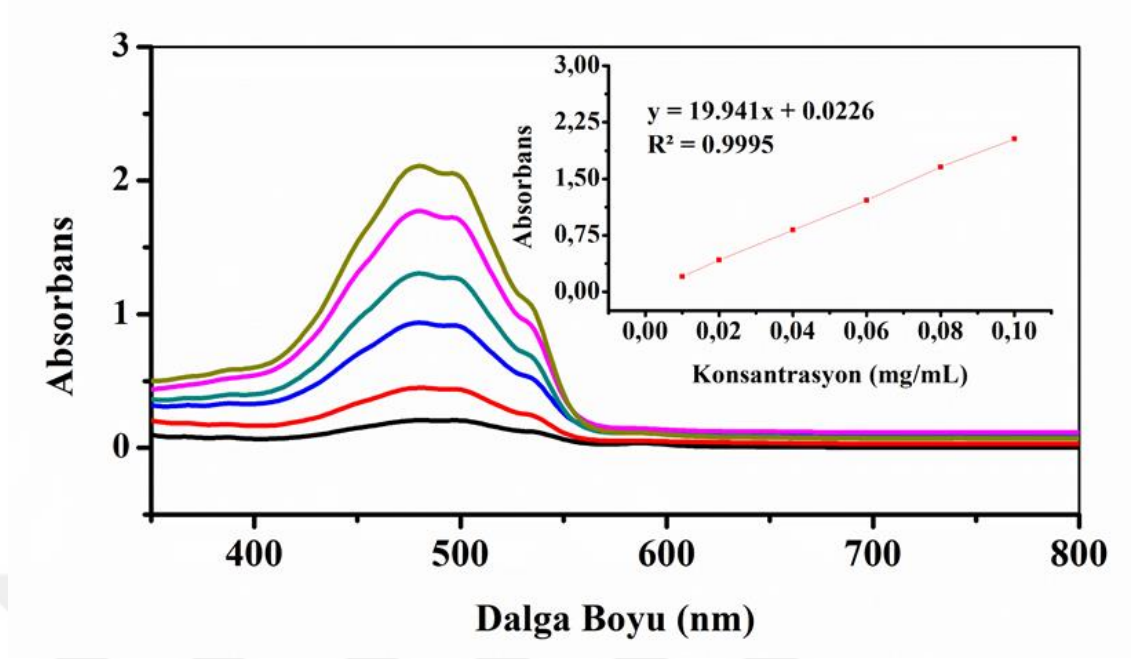
Şekil 4. 19. İlaç yüklü nanopartiküllerin boyut dağılımı



Şekil 4. 20. PLCA-b-PEGMA kopolimeriden elde edilen nanopartiküllerin E-SEM görüntüleri

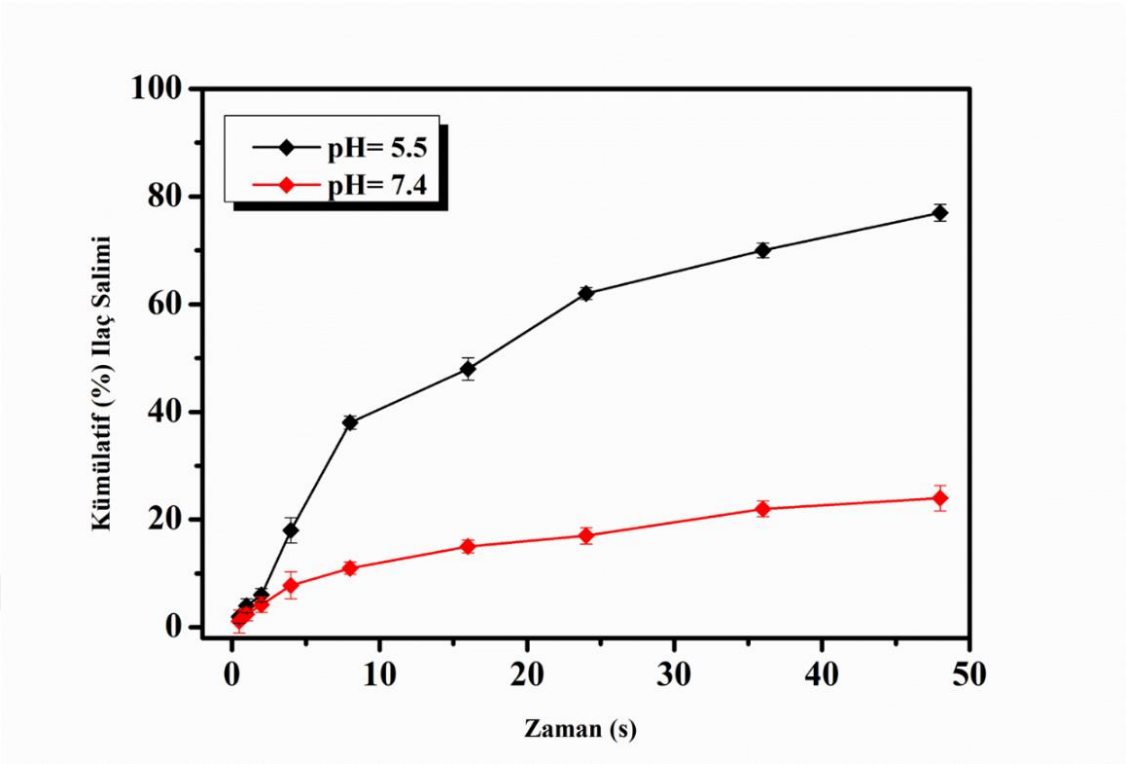
4.17. PLCA-b-PEGMA Nanopartiküllerinden İlaç Salımı

Elde edilen nanopartiküllerin ilaç salım çalışmaları Doksorubisin hidrojen klorürün UV spektroskopisinde önceden oluşturulmuş kalibrasyon grafiği ile belirlendi (Şekil 4.21). Bunun için Doksorubisin yüklü polimerik nanopartiküllerden 2 mg tartıldı ve 1 mL PBS (fosfat tamponlu tuz çözeltisi)'de dispers edildikten sonra diyaliz membranına (MWCO = 3500) konuldu. İki farklı pH değerinde 50 mL (pH: 5.5 ve pH= 7.4) PBS içeren beherlere alınır alınmaz 37 °C inkübatörlü çalkalayıcıya (100 rpm) konuldu. Belirli saat aralıklarında beherlerden 1 mL örnek çekildi ve yerine aynı miktar PBS ilave edildi. Salımı gerçekleşen % Doksorubisin miktarını belirlemek için daha önceden oluşturulmuş kalibrasyon grafiğine göre örneklerin Uv-vis spektrumları ölçüldü.



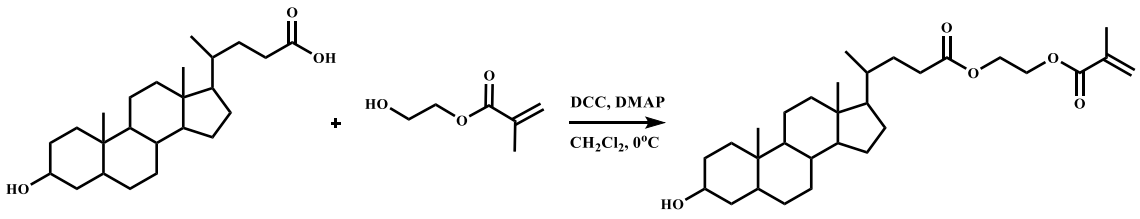
Şekil 4. 21. Doksorubisinin UV spektrofotometresi ile belirlenmiş kalibrasyon grafiği

Elde edilen ilaç yüklü nanopartiküllerin farklı pH lardaki salım grafiği aşağıdaki gibidir. Belirli zaman aralıklarında ölçülen değerlere göre 48 saat sonunda pH: 7.4' de partüküller ilaç moleküllerinin yaklaşık %22 sini salarken, pH: 5.5' de % 80 salım gerçekleşmiştir (Şekil 4.22).



Şekil 4. 22. Doksorubisin yüklü nanopartiküllerin zamana karşı kümülatif ilaç salımı

4.18. 3α-hidroksi-5β-kolan-24-oat (Litokolik Asitten İnimer) Eldesi



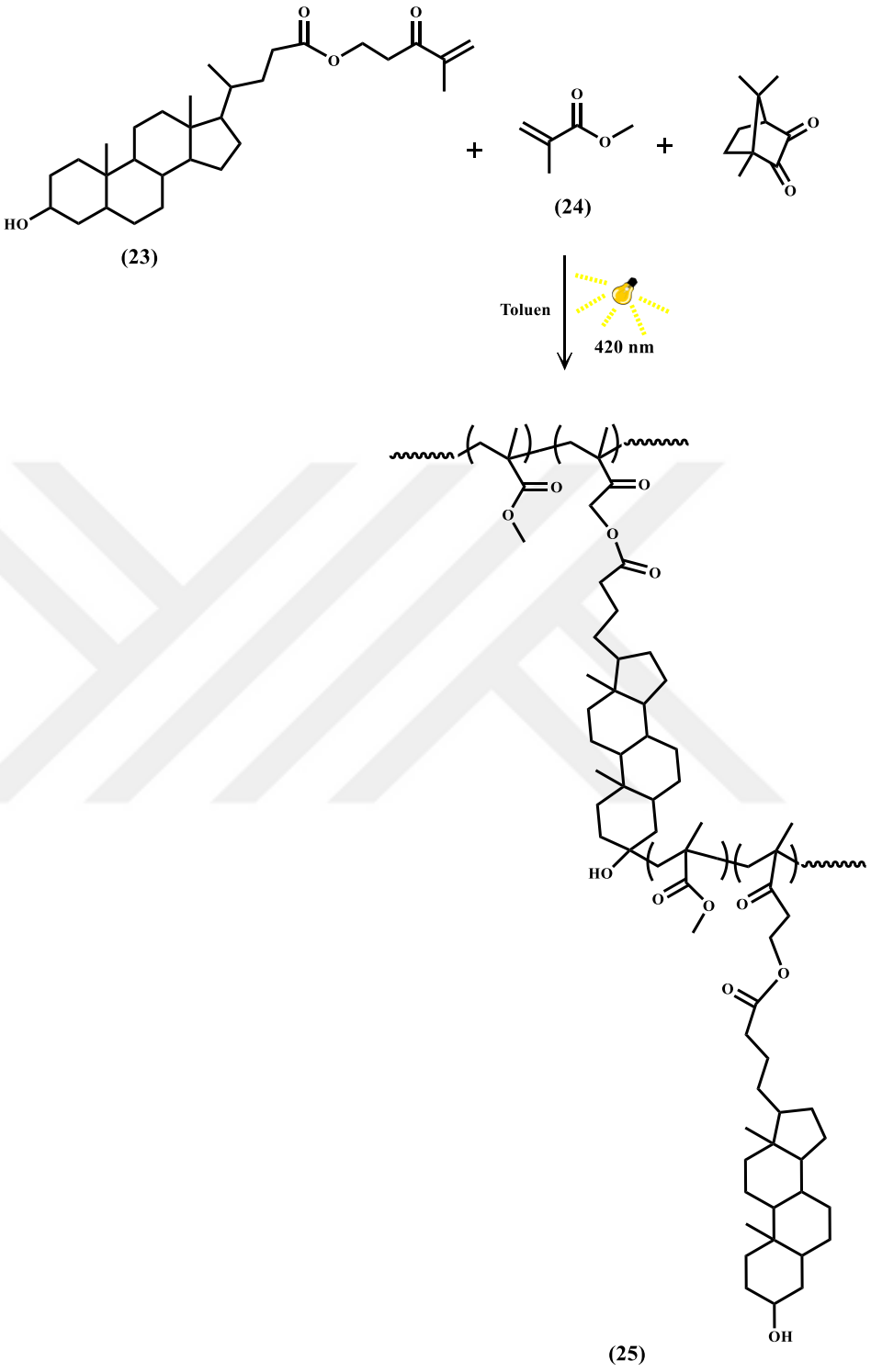
(1) (22) (23)

Litokolik asit **(1)** (1g, 2.7 mmol) üç boyunlu 100 mL'lik bir balona tartıldı. Üzerine azot altında 40 ml kuru CH_2Cl_2 eklenerek bir süre çözünmesi sağlandı. Daha sonra balonun diğer iki ucuna damlatma hunileri takıldı. Damlatma hunilerinin birine 5 ml CH_2Cl_2 içerisinde HEMA **(22)**, diğerine ise DCC (1.11g, 5.4 mmol) ve DMAP (66 mg, 0.54 mmol) karışımının CH_2Cl_2 içerisindeki 20 ml'lik çözeltileri hazırlandı. Buz

banyosuna oturtulan balonun sıcaklığı düşürülerek, önce HEMA çözeltisinin bir kısmı ilave edildi. Daha sonra DCC/DMAP çözelti karışımı damla damla ilave edilerek reaksiyona devam edildi. Son olarak HEMA balona aktarılarak reaksiyon, azot altında ve oda koşullarında 24 saat boyunca sürdürüldü. Elde edilen karışım saf su ile ekstrakte edildi ve organik faz $MgSO_4$ üzerinden kurutularak çözücü uzaklaştırıldı. EA/n-Heksan (1/3) karışımında kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı ve beyaz renkli kristal şeklinde katı **(23)** elde edildi. (0.69 g, %52)

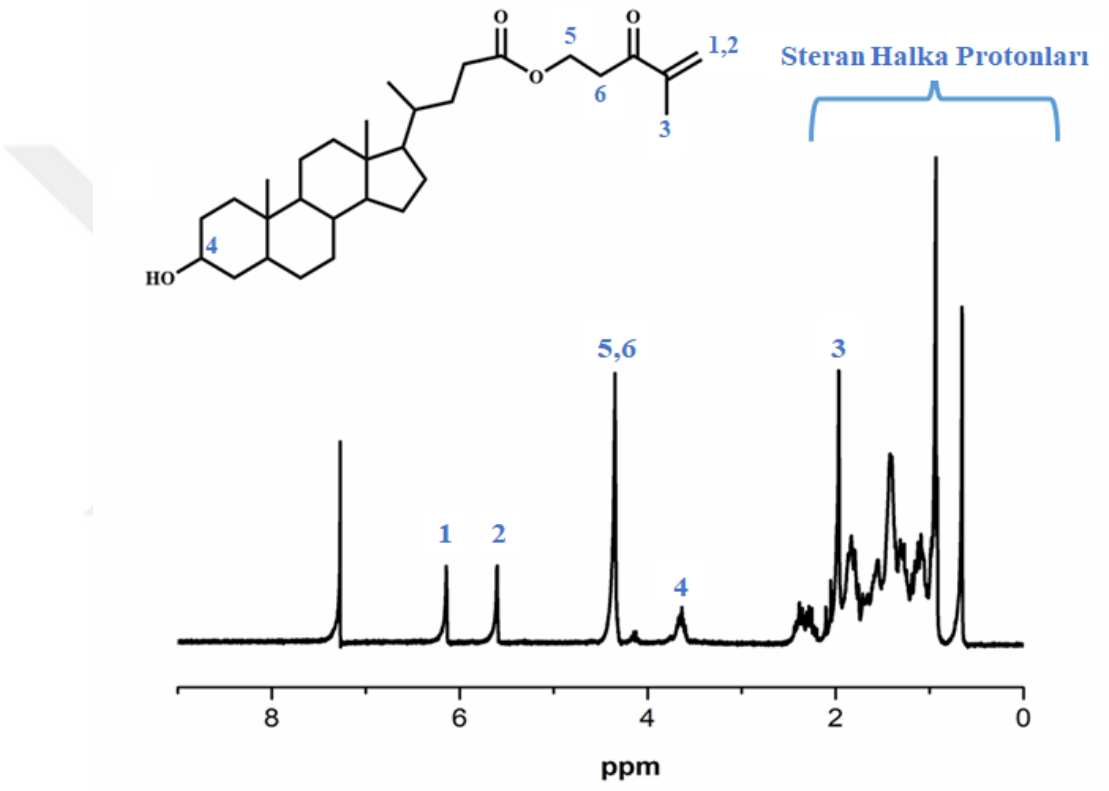
^{1}H NMR (kloroform-d, 300 MHz): δ (ppm) 6.05-6.25 (m, 1H), 5.53-5.71 (m, 1H), 4.24-4.48 (m, 4H), 3.52-3.75 (m, 1H), 2.16-2.48 (m, 2H), 0.82-2.14 (m, 36H), 0.68 (s, 3H)

4.19. İnimer Kullanılarak Dallanmış Polimer Eldesi



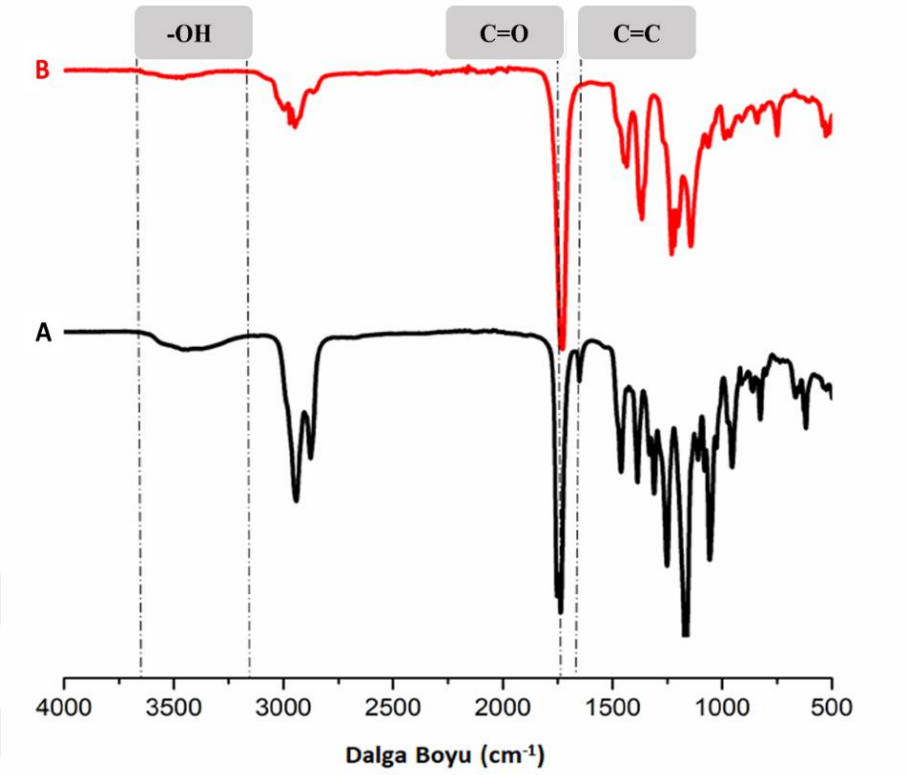
Dallanmış polimerlerin sentezi için öncelikle 2 adet pyrex tüp içerisine ayrı ayrı MMA (1 ml, 11 mmol) ve monomerin molce %5 i kadar inimer ilave edildi. Daha sonra tüplere 1 ml toluen ve monomerin molce %1 kadar kamforkinon eklendi. Tüplerin

içerisine 10 dakika boyunca azot verildi ve ağzı sıkıca kapatılarak 400-500 nm altında bir tüp 150 dakika, diğeri ise 210 dakika boyunca 8 lamba ile donatılmış fotoreaktör içerisinde aydınlatıldı. Polimerizasyon sonunda karışımlar soğuk metanolde çöktürülerek filtrelendi ve kurutuldu. Polimerlerin molekül ağırıkları light scattering dedektör içeren GPC ile bulundu. (150 dakika reaksiyon sonucu verim: %42, 210 dakika reaksiyon sonucu verim %38)



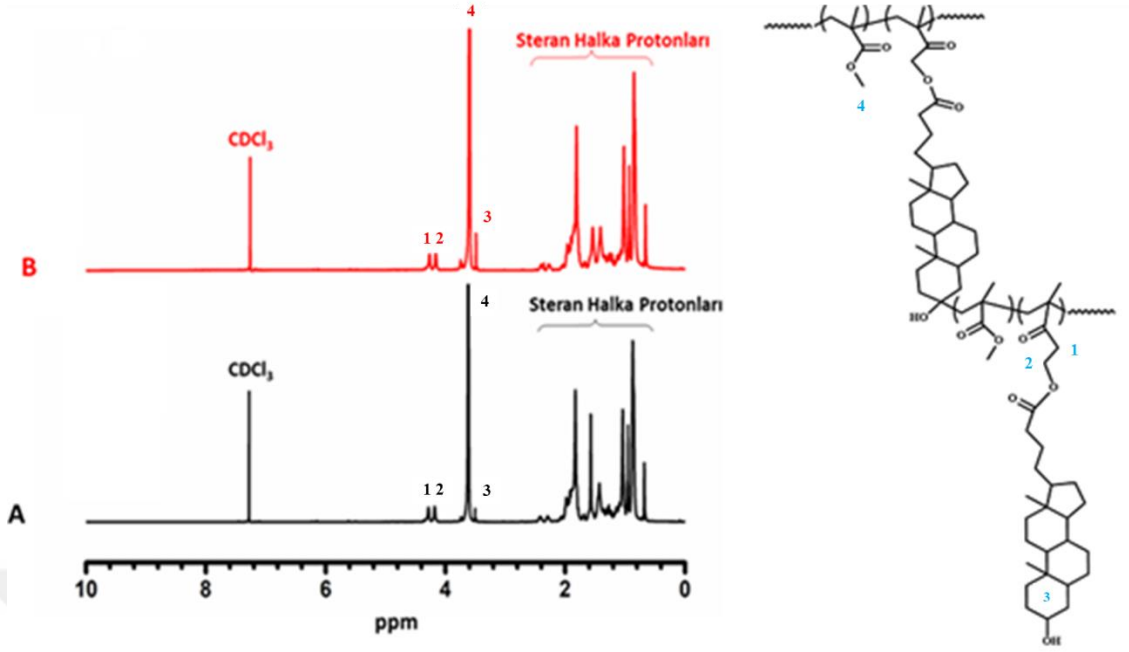
Şekil 4. 23. Litokolik asitten elde edilen inimerin 1H-NMR spekturumu

Litokolik asitten elde edilen inimerin yapısı ^{1}H-NMR spektroskopisi ile Şekil 4.23 de gösterilmiştir. Buna göre 5.6 ve 6.2 ppm (pik **1 ve 2**) civarındaki vinilik protonları ile vinil grubuna komşu 1.9 ppm'deki metil protonları (pik **3**) yapıyı doğrulamaktadır. Buna ek olarak steroid halkasında yer alan 3.7 ppm (pik **4**) civarındaki sinyal ile HEMA nın etil gruplarından gelen ve yaklaşık 4.4 pmm (pik **5 ve 6**) civarında yer alan pikler inimerin başarılı şekilde sentezlendiğini kanıtlamaktadır.



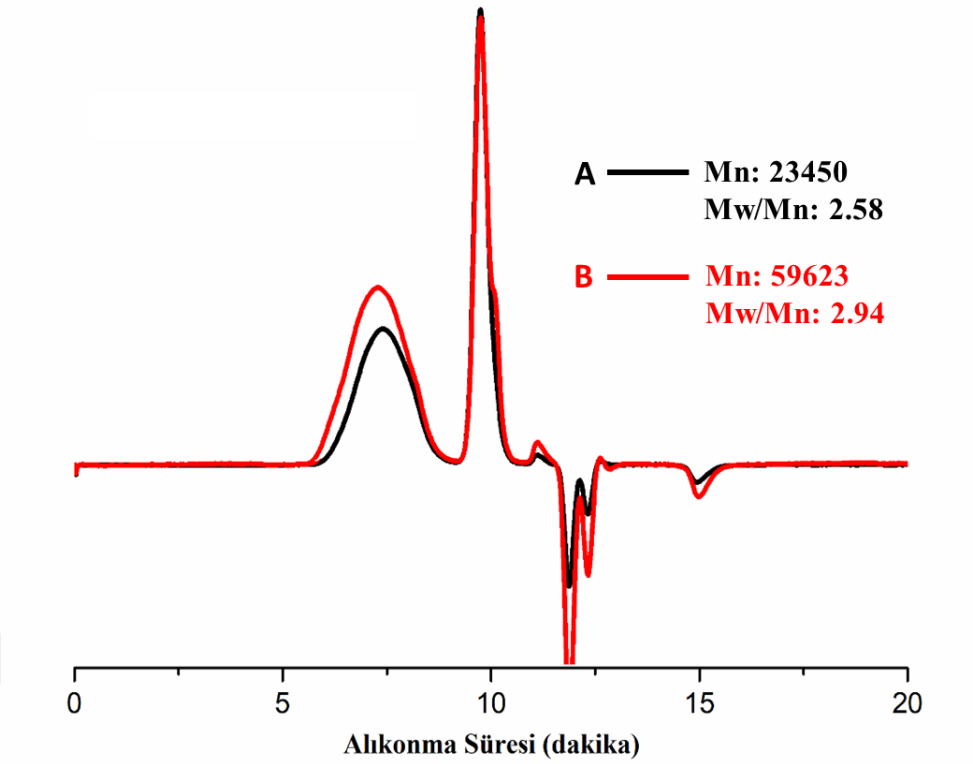
Şekil 4. 24. (A)Litokolik asitten elde edilen inimerin, (B) dallanmış polimerin FT-IR spekturumu

Sentezlenen yapıların FT-IR spektrumları Şekil 4.24' de gösterilmiştir. Buna göre litokolik asitten sentezlenen inimerin metakrilat grubuna ait 1631 cm^{-1}'deki (C=C) gerilimi gözlenmektedir. Yardımcı monomer olarak metil metakrilatın kullanımı ile elde edilen dallanmış polimerin yapısına bakıldığında inimerin ve metil metakrilatın içerdiği metakrilat piklerinin tamamen kaybolduğu istenen yapının başarıyla sentezlentediğini ortaya koymaktadır.



Şekil 4. 25. (A) 150 dakika sonucunda oluşan dallanmış polimer (B) 210 dakika sonucunda oluşan dallanmış polimerlerin ^{1}H-NMR spektrumları

Şekil 4.25'de farklı sürelerde elde edilen dallanmış polimerlerin ^{1}H-NMR spektroskopisi yer almaktadır. Buna göre 4.1 ve 4.2 ppm'deki (pik **1 ve 2**) sinyaller inimerin içerdiği metil gruplarını belirtmektedir. Bununla birlikte 3.5 ppm'deki (pik **3**) steroid halkasına ait metin piki açıkça görülmektedir. Ayrıca yardımcı monomer olarak kullanılan metil metakrilatın metil esteri piki 3.6 ppm daki (pik **4**) ester grubunun metil protonları yapının başarıyla sentezlendiğini açıkça kanıtlamaktadır. Yapının integral oranlarına bakıldığında 210 dk sonucunda elde edilen dallanmış polimerin 150 dk sonucunda oluşan dallanmış polimere göre daha fazla safra asidi içerdiğin görülmektedir.



Şekil 4. 26. (A) 150 dakika sonucunda oluşan dallanmış polimer (B) 210 dakika sonucunda oluşan dallanmış polimerlerin GPC spektrumları

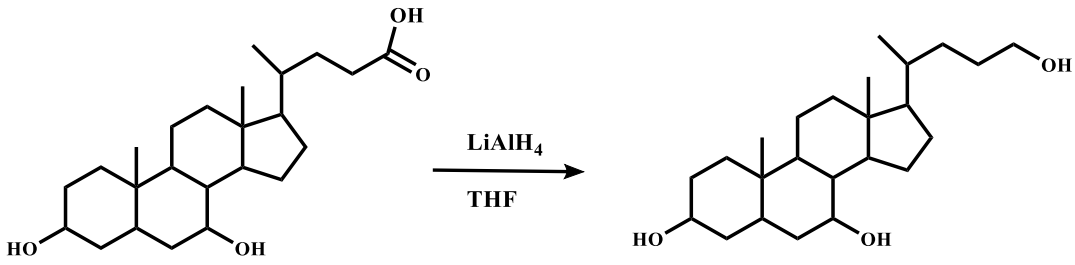
Çizelge 4.2. Farklı zaman aralıklarında elde edilen dallanmış polimerler

Zaman	Polimerdeki İnimer Bileşimi [mol %]	Verim (%)	Mn, GPC-RI [g mol^{-1}]	Mn, GPC-LS [g mol^{-1}]
150	9.8	32	11743	23450
210	14.1	44	27478	59623
250	-	-	∞	∞

Çizelge 4,2' deki GPC spekturumuna göre aynı polimerin iki farklı molekül ağırlığı gösterilmektedir. 150 dakika sonucunda elde edilen dallanmış polimer ile 210

dakika sonucunda oluşan dallanmış polimer arasındaki alıkonma süresi farkı rahatlıkla görülmektedir. Farklı sürelerde farklı molekül ağırlıkları elde edilmiş olup 250 dakikada elde edilen polimer çapraz bağlı olduğu için ölçüm alınamamıştır.

4.20. Kenodeoksikolik Asidin İndirgenmesi



(2) **(26)**

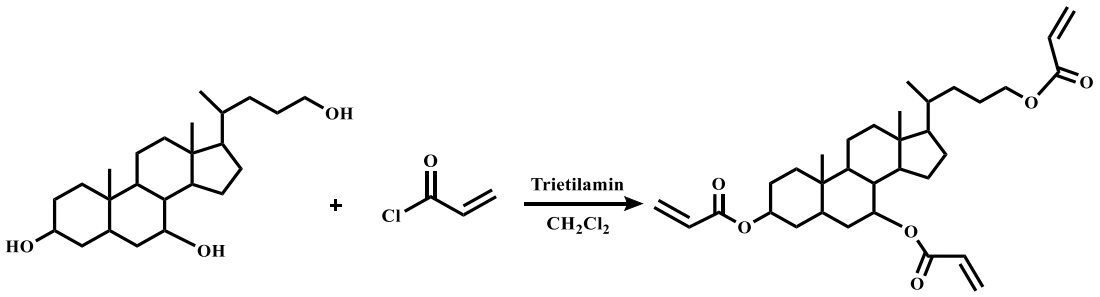
Üç boyunlu balon içerisine $LiAlH_4$ (1.14 gr, 29.3 mmol) hassas şekilde tartılarak eklendi. Daha sonra balona yavaşça 50 ml kuru THF aktarılarak buz banyosu üzerinde bir süre karıştırıldı. 50 ml kuru THF içerisinde çözülen kenodeoksikolik asit (2 gr, 5.31 mmol) çözelti içerisine damla damla eklenerek reaksiyonun gece boyunca refluks olması sağlandı. Çözelti karışımına 20 mL %10'luk NaOH çözeltisi eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Etil asetat (3x50 mL) ile ekstraksiyon yapılan karışım $MgSO_4$ ile kurutularak çözücüsü uçuruldu. Beyaz renkli katı madde elde edildi. (2g, %99)

^{1}H NMR (300 MHz, kloroform-d) δ : 3.86 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.46 (s, 1H), 2.22-0.97 (m, 39H), 0.92 (d, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.66 (s, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 72.26, 68.80, 63.81, 56.20, 50.69, 42.89, 41.68, 40.08, 39.86, 39.63, 35.86, 35.54, 35.27, 34.78, 33.06, 32.06, 30.87, 29.61, 28.53, 23.97, 23.02, 20.81, 18.87, 12.02

IR(cm^{-1}): 3346, 2926, 296

4.21. Üç kollu merkez eldesi



(26) **(27)** **(28)**

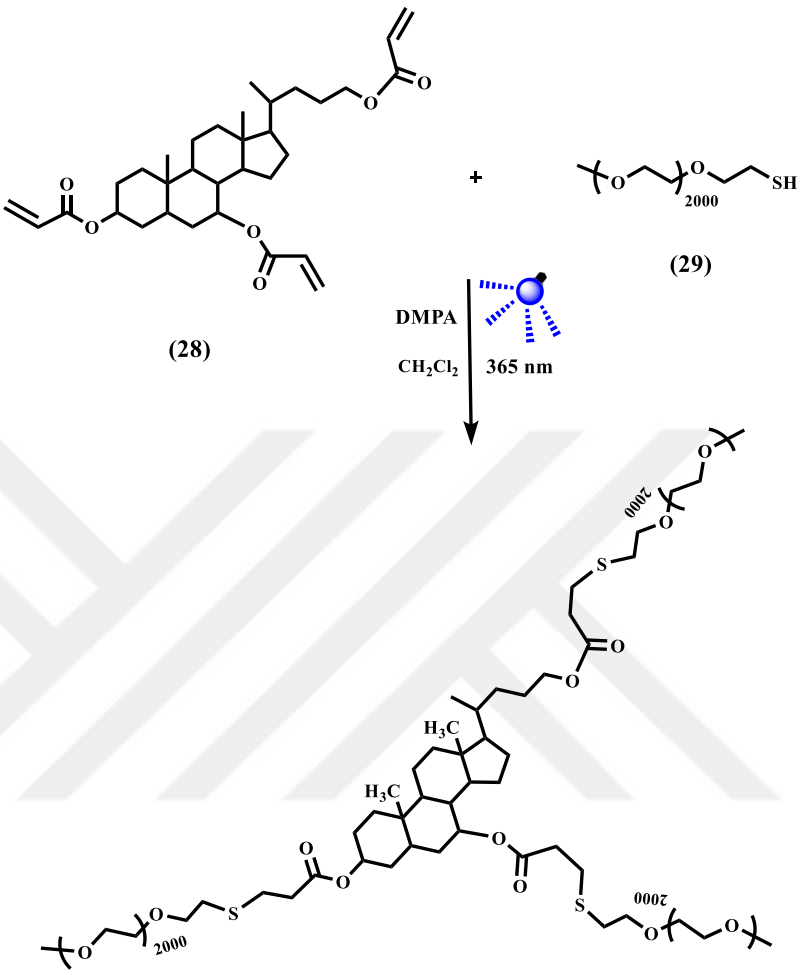
İki boyunlu balona 3,7,24-trihidroksi kolan (0.5 gr, 1.32 mmol), 25 mL kuru CH_2Cl_2 ve TEA (1.46 mL, 10.56 mmol) eklendi. 0°C de azot gazı altında 25 mL kuru CH_2Cl_2 ve akriloil klorür (**27**) (0.85 mL, 27 mmol) damla damla balona ilave edildi. 24 saat sonra 30 mL saf su ve 10mL %10'luk $NaHCO_3$ çözeltisi ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. 3x50 mL CH_2Cl_2 ekstraksiyon yapıldı. Na_2SO_4 üzerinden kurutuldu ve çözücü vakum altında uçuruldu. Kalan kısım heksan:etilasetat (10:1) karışımı ile kolon kromatografisi kullanarak saflaştırıldı. Şeffaf yağımsı madde elde edildi. (0.48g, % 67)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.37 (dd, overlapped,1H), 6.34 (dd, ovlp,1H), 6.30 (dd, ovlp.,1H), 6.11 (dd, ovlp 1H), 6.06 (dd, ovlp 1H), 6.01 (dd, ovlp, 1H), 5.79 (dd, ovlp, 1H), 5.76 (dd, ovlp, 1H), 5.74 (dd, ovlp, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 1.06-1.99 (m, 41H), 0.91 (s, 6H), 0.61 (s, 3H)

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.44, 165.87, 165.65, 130.67, 130.41, 129.26, 128.79, 74.43, 71.56, 65.24, 55.98, 50.64, 42.86, 41.10, 39.69, 38.21, 35.49, 35.06, 34.82, 34.36, 32.07, 31.55, 28.25, 26.97, 25.28, 23.70, 22.91, 20.86, 18.77, 11.91

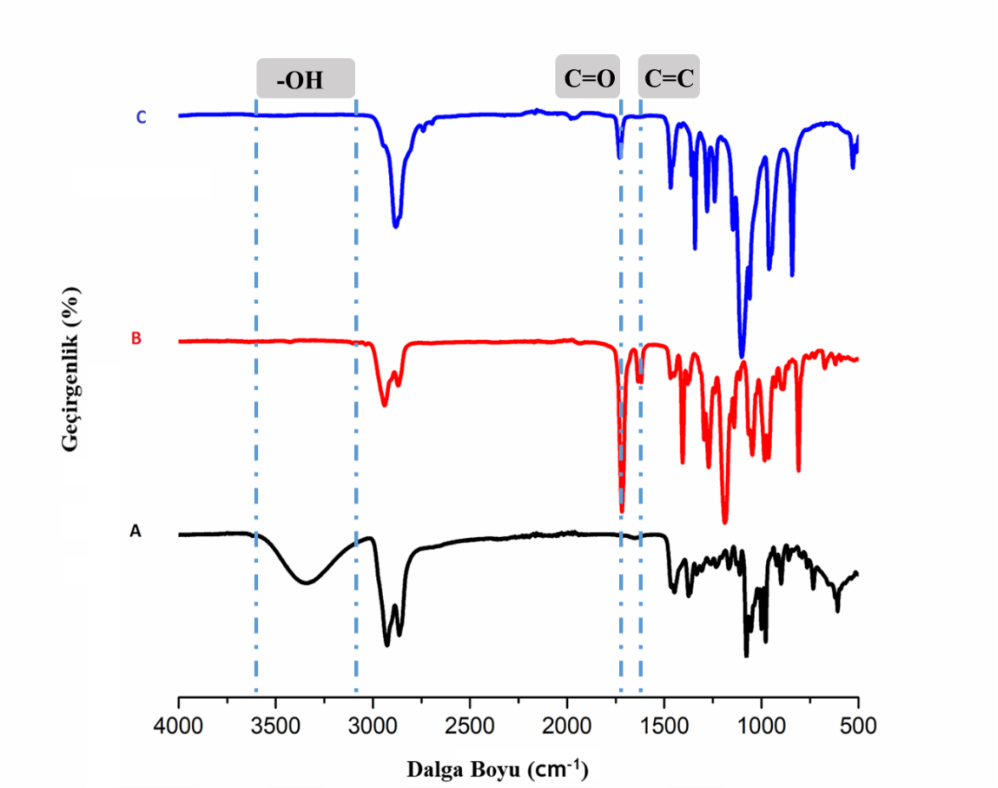
IR(cm^{-1}): 2939, 2869, 1717, 1635, 1618

4.22. Merkezde Safra Asidi Bulunan A_3 Tipi Yıldız Polimer Eldesi



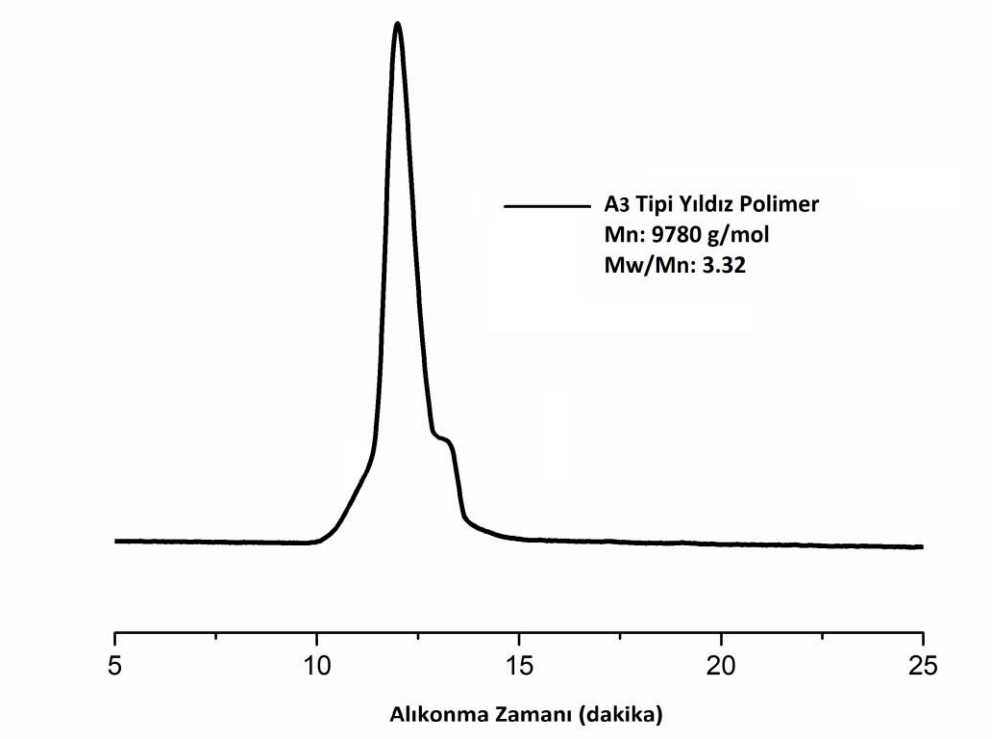
(30)

10 ml hacminde schlenk tüpü içerisine yıldız polimerin çekirdeği (50 mg, 0.09 mmol) tartılarak konuldu. Tüp içerisine 3 ml kuru DMF eklenerek 15 dakika boyunca azot altında muamele edildi. Karışım içerisine sırasıyla (0.55 g, 0.3 mmol) tiyol uçlu polietilen glikol ve fotobaşlatıcı DMPA (4 mg, 0.02 mmol) eklenerek yaklaşık 6 saat boyunca 365 nm dalga boyu ışık altında aydınlatıldı. Süre sonunda soğuk dietil eter içerisinde çöktürüle.rek filtrelendi ve vakum etüvünde kurutuldu. Daha sonra reaksiyona girmeyen tiyol uçlu polietilen glikolü ortamdan uzaklaştırmak amacıyla diyaliz membranı (MWCO = 3500) içerisinde 48 saat karıştırıldı. Çözücü freeze dryer içerisinde uçurularak beyaz katı elde edildi.



Şekil 4. 27. (A) İndirgenmiş Kenodeoksikolik asit (B) Üç koldan akriloil bağlı kenodeoksikolik asit (C) Kenodeoksikolik asit merkezli A_3 tipi yıldız polimerin FT-IR spektrumları

İndirgenmiş kenodeoksikolik asitin FT-IR spektrumuna bakıldığında karbonil pikinin tamamen kaybolduğu görülmüştür. Daha sonraki adımda akrilat gruplarının yapıya dahil olmasıyla 1717 cm^{-1}'de C=O gerilmesi ve 1635 cm^{-1}'de C=C gerilmesi varlığı yapının doğruluğunu kanıtlamıştır. Elde edilen yıldız polimerde 1635 cm^{-1}'de gözlenen C=C gerilmesinin kaybolması yapının başarıyla sentezlendiğini göstermiştir.

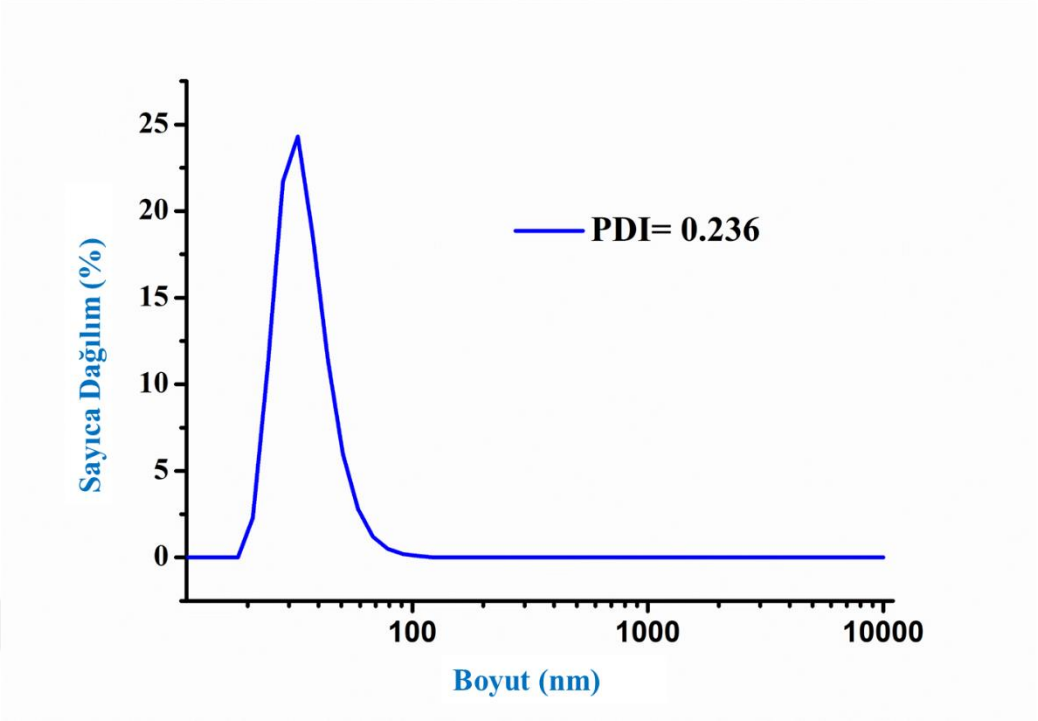


Şekil 4. 28. A_3 tipi yıldız polimerin GPC grafiği

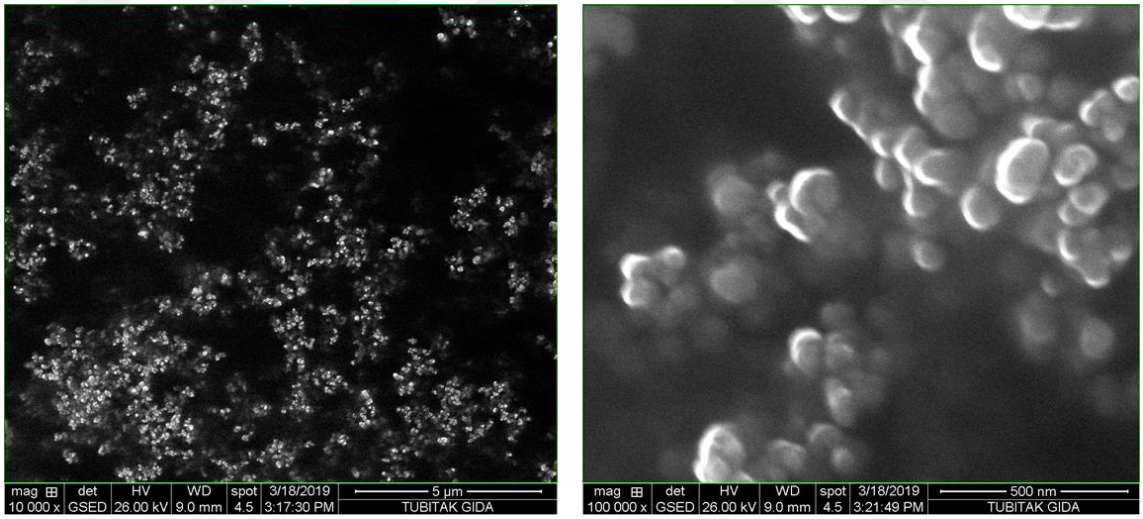
LS-GPC sonucuna göre sentezlenen yıldız polimer diyaliz membrandan geçirilmesine rağmen içerisinde düşük molekül ağırlıklı yapılar barındırmaktadır. Boyunlu yapı reaksiyona girmeyen kolların olduğunu düşündürmektedir. FT-IR sonuçlarında 1635 cm^{-1}' deki gerilmenin yok olmasına rağmen LS-GPC sonucu reakiyona girmeyen kolların olabileceğini göstermektedir.

4.23. Merkezde Safra Asidi Bulunan A_3 Tipi Yıldız Polimerden Nanopartikül Eldesi

Yapısı doğrulanan A_3 tipi yıldız polimerin ilaç bağlama ve salım kapasitesinin tespit edilmesi için nanopartikül haline getirildi. Bunun için öncelikle Doksorubisin hidrojen klorür (Dox.HCl) (2 mg, 3.45 mmol) 1 mL DMF içinde çözüldü ve trietil amin (4.8 mL, 6.90 mmol) ile nötralize edildi. 5 dakika kadar karıştırıldıktan sonra 10 mg polimerin 1 mL DMF içerisinde çözeltisine ilave edildi. Daha sonra distile su (8 mL) şırınga pompası kullanarak 2 ml/saat hız ile karışıma damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi tamamlandıktan sonra ilaç yükleme kapasitesini arttırmak için 4 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra karışım diyaliz membranına (MCO= 3500) alınarak her 6 saatte bir suyu değiştirilmek kaydıyla saf suya karşı iki gün süre ile diyaliz edildi (Şekil 4.29).

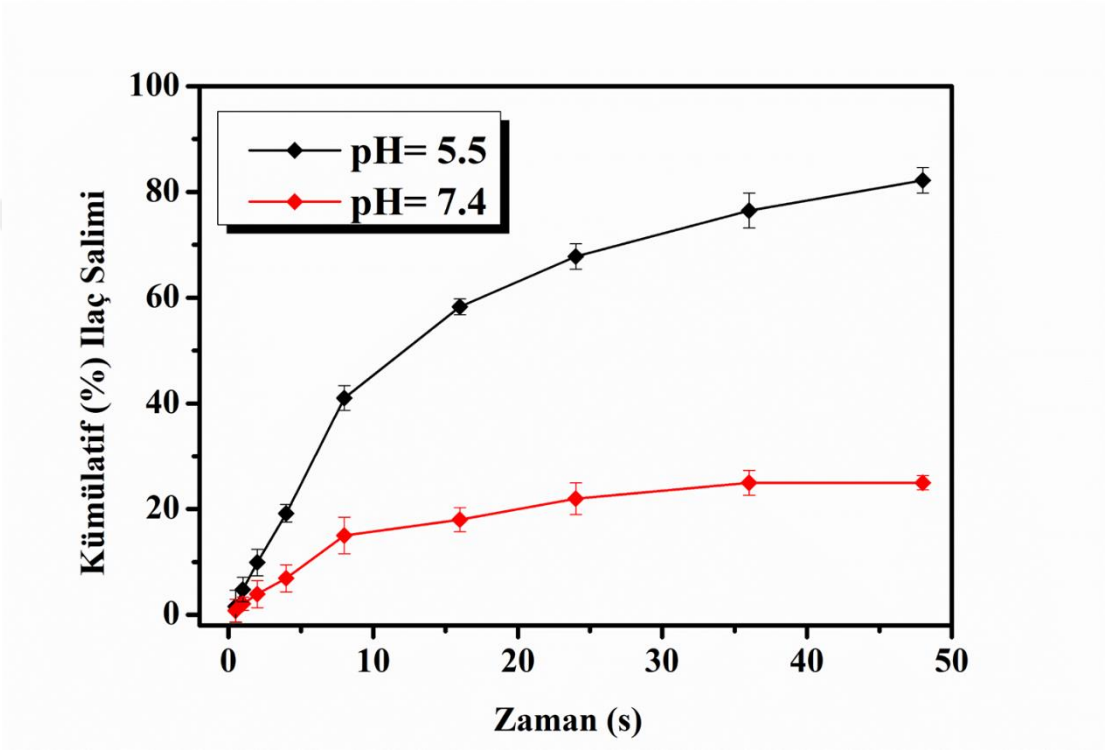


Şekil 4. 29. A_3 tipi yıldız polimerden elde edilen nanopartiküllerin boyut dağılımı



Şekil 4. 30. A_3 tipi yıldız polimerden elde edilen nanopartiküllerin E-SEM görüntüleri

Elde edilen ilaç yüklü nanopartiküllerin farklı pH lardaki salım grafiği Şekil 4.31' de gösterilmiştir. Elde edilen veriler Şekil 4.19'da gösterilen doksorubisinin kalibrasyon grafiği ile hesaplanmıştır. Belirli zaman aralıklarında ölçülen değerlere göre 48 saat sonunda pH: 7.4' de partüküller ilaç moleküllerinin yaklaşık %24 sini salarken, pH: 5.5' de % 82 salım gerçekleşmiştir.



Şekil 4. 31. Doksorubisin yüklü nanopartiküllerden ilaç salımı

TARTIŞMALAR

Tez çalışmamızın ilk kısmında sentetik polimerler olan birçok alanda önemli uygulamalara sahip PSU ve PVC gibi sentetik polimerlere, biyo malzemeler olan safra asitleri aşılanmış olup meydana gelen aşı polimerlere elektro eğirme işlemi uygulanarak nanolif haline getirilmiştir. Sonrasında bu nanoliflerin termal ve yüzey özellikleri incelenmiş olup sonuçlarda paylaşılmıştır. Geniş kapsamda yapılan çalışmalar ele alındığında sentetik polimerlerle biyo malzemelerin bir araya getirilerek yapılan çalışmalar bilim dünyasında son dönemlerde önemli bir yer tutmaktadır. Elde edilen ürünlerin biyo uyumluluğu, biyo parçalanabilirliği gibi hem sağlık hemde malzeme alanının önemli bir konusu haline gelmeye başlamıştır. Bu sebeple safra asitleri gibi hücre etkileşimleri olan biyomalzemelerin nanolif haline getirildikten sonraki uygulamaları ilerleyen zamanlarda daha da önemli duruma geleceği düşünülmektedir.

Tezimizin diğer kısmında safra asidi türevleri monomer olarak kullanılmış olup, bu monomerlerden elde edilen polimerlerin ilaç tutma ve salım çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda farklı mimarilerde amfifilik blok, yıldız, dallanmış polimerler elde edilmiş olup bu polimerlere fiziksel olarak doksorubisin bağlı nanopartiküller elde edilmiştir. Dallanmış polimerin tanecik boyutu istenilen seviyeye düşürülemediği için salım çalışması yapılamamıştır. Yıldız ve blok kopolimerlerden elde edilen nanopartiküller ideal boyutlara sahip olarak elde edilmiştir. Bu nanoparçacıkların ilaç salım sonuçları da başarıyla gerçekleştirilmiştir.

KAYNAKLAR

Acik, G., Altinkok, C., Olmez, H., & Tasdelen, M. A. (2018). Antibacterial film from chlorinated polypropylene via CuAAC click chemistry. *Progress in Organic Coatings, 125*, 73-78.

Acik, G., Cansoy, C. E., & Tasdelen, M. (2019). Synthesis of fluorinated polypropylene using CuAAC click chemistry. *Journal of applied polymer science, 136*(7), 47072.

Adomavičiūtė, E., & Milašius, R. (2007). The influence of applied voltage on poly (vinyl alcohol)(PVA) nanofibre diameter. *Fibres & Textiles in Eastern Europe, 15*(5-6), 63.

Arsu, N., Reetz, I., Yagci, Y., & Mishra, M. K. (2009). *Photoinitiated radical vinyl polymerization* (Vol. 8): CRC Press Taylor & Francis Group: New York.

Awada, H., & Daneault, C. (2015). Chemical Modification of Poly (vinyl alcohol) in Water. *Applied Sciences, 5*(4), 840-850.

Aydin, M., Arsu, N., & Yagci, Y. (2003). One-Component Bimolecular Photoinitiating Systems, 2. *Macromolecular rapid communications, 24*(12), 718-723.

Balta, D. K., Karasu, F., Aydın, M., & Arsu, N. (2007). The effect of the amine structure on photoinitiated free radical polymerization of methyl methacrylate using bisketocoumarin dye. *Progress in Organic Coatings, 59*(4), 274-277.

Bangham, A. D., & Horne, R. (1964). Negative staining of phospholipids and their structural modification by surface-active agents as observed in the electron microscope. *Journal of molecular biology, 8*(5), 660-IN610.

Benrebouh, A., Avoce, D., & Zhu, X. (2001). Thermo-and pH-sensitive polymers containing cholic acid derivatives. *Polymer, 42*(9), 4031-4038.

Bhardwaj, N., & Kundu, S. C. (2010). Electrospinning: a fascinating fiber fabrication technique. *Biotechnology advances, 28*(3), 325-347.

Bhattarai, S. R., Bhattarai, N., Yi, H. K., Hwang, P. H., Cha, D. I., & Kim, H. Y. (2004). Novel biodegradable electrospun membrane: scaffold for tissue engineering. *Biomaterials, 25*(13), 2595-2602.

Bhowmik, D., Gopinath, H., Kumar, B. P., Duraivel, S., & Kumar, K. S. (2012). Controlled release drug delivery systems. *The Pharma Innovation, 1*(10, Part A), 24.

Binder, W. H., & Kluger, C. (2004). Combining ring-opening metathesis polymerization (ROMP) with sharpless-type "click" reactions: an easy method for the preparation of side chain functionalized poly (oxynorbornenes). *Macromolecules, 37*(25), 9321-9330.

Bunning, T. J., Natarajan, L. V., Tondiglia, V. P., & Sutherland, R. (2000). Holographic polymer-dispersed liquid crystals (H-PDLCs). *Annual Review of Materials Science, 30*(1), 83-115.

Casper, C. L., Stephens, J. S., Tassi, N. G., Chase, D. B., & Rabolt, J. F. (2004). Controlling surface morphology of electrospun polystyrene fibers: effect of humidity and molecular weight in the electrospinning process. *Macromolecules, 37*(2), 573-578.

Catalina, F., Tercero, J., Peinado, C., Sastre, R., Mateo, J., & Allen, N. (1989). Photochemistry and photopolymerization study on 2-acetoxy and methyl-2-acetoxy derivatives of thioxanthone as photoinitiators. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, 50*(2), 249-258.

Chan, J. M., Zhang, L., Yuet, K. P., Liao, G., Rhee, J.-W., Langer, R., & Farokhzad, O. C. (2009). PLGA–lecithin–PEG core–shell nanoparticles for controlled drug delivery. *Biomaterials, 30*(8), 1627-1634.

Choi, H.-g., Shah, A. A., Nam, S.-E., Park, Y.-I., & Park, H. (2019). Thin-film composite membranes comprising ultrathin hydrophilic polydopamine interlayer with graphene oxide for forward osmosis. *Desalination, 449*, 41-49.

Chung, J., Yokoyama, M., Yamato, M., Aoyagi, T., Sakurai, Y., & Okano, T. (1999). Thermo-responsive drug delivery from polymeric micelles constructed using block copolymers of poly (N-isopropylacrylamide) and poly (butylmethacrylate). *Journal of Controlled Release, 62*(1-2), 115-127.

Cokbaglan, L., Arsu, N., Yagci, Y., Jockusch, S., & Turro, N. J. (2003). 2-Mercaptothioxanthone as a novel photoinitiator for free radical polymerization. *Macromolecules, 36*(8), 2649-2653.

Davidson, R., Goodin, J., & Kemp, G. (1983). Advances in physical organic chemistry. *by V. Gold, D. Bethel, Academic Press, New York, 19*, 1.

Davidson, R. S. (1993). The chemistry of photoinitiators—some recent developments. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, 73*(2), 81-96.

ERAYMAN, Y., & KORKMAZ, Y. (2017). Süperhidrofob Tekstil Yüzeylerin Florsuz Bileşikler Kullanılarak Sol-Jel Yöntemi ile Modifikasyonu. *2017 (Cilt: 24), 105*.

Fong, H., Chun, I., & Reneker, D. (1999). Beaded nanofibers formed during electrospinning. *Polymer, 40*(16), 4585-4592.

Fournier, D., Hoogenboom, R., & Schubert, U. S. (2007). Clicking polymers: a straightforward approach to novel macromolecular architectures. *Chemical Society Reviews, 36*(8), 1369-1380.

Fu, H.-L., Cheng, S.-X., Zhang, X.-Z., & Zhuo, R.-X. (2007). Dendrimer/DNA complexes encapsulated in a water soluble polymer and supported on fast degrading star poly (DL-lactide) for localized gene delivery. *Journal of Controlled Release, 124*(3), 181-188.

Gao, Z., Lee, D., Kim, D., & Bae, Y. (2005). Doxorubicin loaded pH-sensitive micelle targeting acidic extracellular pH of human ovarian A2780 tumor in mice. *Journal of drug targeting, 13*(7), 391-397.

Gauthier, M. A., Zhang, Z., & Zhu, X. (2009). New dental composites containing multimethacrylate derivatives of bile acids: a comparative study with commercial monomers. *ACS applied materials & interfaces, 1*(4), 824-832.

Gautrot, J. E., & Zhu, X. (2006). Main-Chain Bile Acid Based Degradable Elastomers Synthesized by Entropy-Driven Ring-Opening Metathesis Polymerization. *Angewandte Chemie International Edition, 45*(41), 6872-6874.

Gautrot, J. E., & Zhu, X. (2008). High molecular weight bile acid and ricinoleic acid-based copolyesters via entropy-driven ring-opening metathesis polymerisation. *Chemical Communications*(14), 1674-1676.

Geng, X., Kwon, O.-H., & Jang, J. (2005). Electrospinning of chitosan dissolved in concentrated acetic acid solution. *Biomaterials, 26*(27), 5427-5432.

Giguère, G., & Zhu, X. (2007). Synthesis and aggregation properties of anionic star-shaped polymers with cholic acid cores and polyacrylate arms. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 45*(17), 4173-4178.

Golas, P. L., Tsarevsky, N. V., Sumerlin, B. S., & Matyjaszewski, K. (2006). Catalyst performance in "click" coupling reactions of polymers prepared by ATRP: ligand and metal effects. *Macromolecules, 39*(19), 6451-6457.

Goldmann, A. S., Walther, A., Nebhani, L., Joso, R., Ernst, D., Loos, K., . . . Müller, A. H. (2009). Surface modification of poly (divinylbenzene) microspheres via thiol− ene chemistry and alkyne− azide click reactions. *Macromolecules, 42*(11), 3707-3714.

Gouin, S., & Zhu, X.-X. (1999). Biodegradable polanhydrides derived from dimers of bile acids, and use thereof as controlled drug release systems. In: Google Patents.

Gouin, S., Zhu, X., & Lehnert, S. (2000). New polyanhydrides made from a bile acid dimer and sebacic acid: synthesis, characterization, and degradation. *Macromolecules, 33*(15), 5379-5383.

Gruber, H. (1992). Photoinitiators for free radical polymerization. *Progress in polymer science, 17*(6), 953-1044.

Hageman, H. (1985). Photoinitiators for free radical polymerization. *Progress in Organic Coatings, 13*(2), 123-150.

Haghi, A., & Akbari, M. (2007). Trends in electrospinning of natural nanofibers. *physica status solidi (a), 204*(6), 1830-1834.

Hayati, I., Bailey, A., & Tadros, T. F. (1987). Investigations into the mechanisms of electrohydrodynamic spraying of liquids: I. Effect of electric field and the environment on pendant drops and factors affecting the formation of stable jets and atomization. *Journal of Colloid and Interface Science, 117*(1), 205-221.

Hofmann, A. F. (1999). Bile acids: the good, the bad, and the ugly. *Physiology, 14*(1), 24-29.

Hohman, M. M., Shin, M., Rutledge, G., & Brenner, M. P. (2001). Electrospinning and electrically forced jets. II. Applications. *Physics of fluids, 13*(8), 2221-2236.

Hoyle, C. E., & Bowman, C. N. (2010). Thiol–ene click chemistry. *Angewandte Chemie International Edition, 49*(9), 1540-1573.

Hu, X., Zhang, Z., Zhang, X., Li, Z., & Zhu, X. (2005). Selective acylation of cholic acid derivatives with multiple methacrylate groups. *Steroids, 70*(8), 531-537.

Huang, Z.-M., Zhang, Y.-Z., Kotaki, M., & Ramakrishna, S. (2003). A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Composites science and technology, 63*(15), 2223-2253.

Iskin, B., Yilmaz, G., & Yagci, Y. (2011). ABC type miktoarm star copolymers through combination of controlled polymerization techniques with thiol-ene and azide-alkyne click reactions. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 49*(11), 2417-2422.

Joneydi, S., Khoddami, A., & Zadhoush, A. (2013). Novel superhydrophobic top coating on surface modified PVC-coated fabric. *Progress in Organic Coatings, 76*(5), 821-826.

Jun, I., Han, H.-S., Edwards, J., & Jeon, H. (2018). Electrospun fibrous scaffolds for tissue engineering: viewpoints on architecture and fabrication. *International journal of molecular sciences, 19*(3), 745.

Kahveci, M. U., Yilmaz, A. G., & Yagci, Y. (2010). Photoinitiated cationic polymerization: Reactivity and mechanistic aspects. *Photochemistry and Photophysics of Polymer Materials*, 421-478.

Kataoka, K., Togawa, H., Harada, A., Yasugi, K., Matsumoto, T., & Katayose, S. (1996). Spontaneous formation of polyion complex micelles with narrow distribution from antisense oligonucleotide and cationic block copolymer in physiological saline. *Macromolecules, 29*(26), 8556-8557.

Khil, M. S., Cha, D. I., Kim, H. Y., Kim, I. S., & Bhattarai, N. (2003). Electrospun nanofibrous polyurethane membrane as wound dressing. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials, 67*(2), 675-679.

Kidoaki, S., Kwon, I. K., & Matsuda, T. (2005). Mesoscopic spatial designs of nano-and microfiber meshes for tissue-engineering matrix and scaffold based on newly devised multilayering and mixing electrospinning techniques. *Biomaterials, 26*(1), 37-46.

Kim, J.-S. (2000). Thermal properties of electrospun polyesters. *Polymer journal*, *32*(7), 616.

King, P. A. (1968). Novel dressing and use thereof. In: Google Patents.

Kloosterboer, J. G. (1988). Network formation by chain crosslinking photopolymerization and its applications in electronics. In *Electronic applications* (pp. 1-61): Springer.

Kolb, H. C., Finn, M., & Sharpless, K. B. (2001). Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie International Edition, 40*(11), 2004-2021.

Laurencin, C. T., Kumbar, S. G., Nukavarapu, S. P., James, R., & Hogan, M. V. (2008). Recent patents on electrospun biomedical nanostructures: an overview. *Recent patents on biomedical engineering, 1*(1), 68-78.

Ledwith, A., Bosley, J., & Purbrick, M. (1978). Exciplex interactions in photoinitiation of polymerisation by fluorenone-amine systems. *Journal of the Oil and Colour Chemists' Association, 61*(4), 95-104.

Lee, E. S., Na, K., & Bae, Y. H. (2003). Polymeric micelle for tumor pH and folate-mediated targeting. *Journal of Controlled Release, 91*(1-2), 103-113.

Li, D., & Xia, Y. (2004). Electrospinning of nanofibers: reinventing the wheel? *Advanced materials, 16*(14), 1151-1170.

Li, M., Mondrinos, M. J., Gandhi, M. R., Ko, F. K., Weiss, A. S., & Lelkes, P. I. (2005). Electrospun protein fibers as matrices for tissue engineering. *Biomaterials, 26*(30), 5999-6008.

Li, Y., Zhang, W., Li, G., & Ju, Y. (2008). Electrochemical synthesis and characterization of novel bile acid functionalized polypyrroles. *Polymer, 49*(1), 225-233.

Liang, D., Hsiao, B. S., & Chu, B. (2007). Functional electrospun nanofibrous scaffolds for biomedical applications. *Advanced drug delivery reviews, 59*(14), 1392-1412.

Lim, C. T. (2017). Nanofiber technology: current status and emerging developments. *Progress in polymer science, 70*, 1-17.

Luo, J., Giguere, G., & Zhu, X. (2009). Asymmetric poly (ethylene glycol) star polymers with a cholic acid core and their aggregation properties. *Biomacromolecules, 10*(4), 900-906.

Luu, Y., Kim, K., Hsiao, B., Chu, B., & Hadjiargyrou, M. (2003). Development of a nanostructured DNA delivery scaffold via electrospinning of PLGA and PLA–PEG block copolymers. *Journal of Controlled Release, 89*(2), 341-353.

Macossay, J., Marruffo, A., Rincon, R., Eubanks, T., & Kuang, A. (2007). Effect of needle diameter on nanofiber diameter and thermal properties of electrospun poly (methyl methacrylate). *Polymers for Advanced Technologies, 18*(3), 180-183.

Matsumura, Y., & Maeda, H. (1986). A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer research, 46*(12 Part 1), 6387-6392.

Megelski, S., Stephens, J. S., Chase, D. B., & Rabolt, J. F. (2002). Micro-and nanostructured surface morphology on electrospun polymer fibers. *Macromolecules, 35*(22), 8456-8466.

Mit-uppatham, C., Nithitanakul, M., & Supaphol, P. (2004). Ultrafine electrospun polyamide-6 fibers: effect of solution conditions on morphology and average fiber diameter. *Macromolecular Chemistry and Physics, 205*(17), 2327-2338.

Mo, X., Xu, C., Kotaki, M., & Ramakrishna, S. (2004). Electrospun P (LLA-CL) nanofiber: a biomimetic extracellular matrix for smooth muscle cell and endothelial cell proliferation. *Biomaterials, 25*(10), 1883-1890.

Monroe, B. M., & Weed, G. C. (1993). Photoinitiators for free-radical-initiated photoimaging systems. *Chemical reviews, 93*(1), 435-448.

Mukhopadhyay, S., & Maitra, U. (2004). Chemistry and biology of bile acids. *Current Science, 87*(12), 1666-1683.

Nandivada, H., Jiang, X., & Lahann, J. (2007). Click chemistry: versatility and control in the hands of materials scientists. *Advanced materials, 19*(17), 2197-2208.

Noll, O., & Ritter, H. (1996). Enzymes in polymer chemistry, 9. Polymerizable oligoesters from cholic acid via lipase catalyzed condensation reactions. *Macromolecular rapid communications, 17*(8), 553-557.

Pierschbacher, M. D., & Ruoslahti, E. (1984). Cell attachment activity of fibronectin can be duplicated by small synthetic fragments of the molecule. *Nature, 309*(5963), 30.

Portincasa, P., Moschetta, A., & Palasciano, G. (2006). Cholesterol gallstone disease. *The Lancet, 368*(9531), 230-239.

Ramakrishna, S., Fujihara, K., Teo, W.-E., Yong, T., Ma, Z., & Ramaseshan, R. (2006). Electrospun nanofibers: solving global issues. *Materials today, 9*(3), 40-50.

Riehemann, K., Schneider, S. W., Luger, T. A., Godin, B., Ferrari, M., & Fuchs, H. (2009). Nanomedicine—challenge and perspectives. *Angewandte Chemie International Edition, 48*(5), 872-897.

Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., & Sharpless, K. B. (2002). A stepwise huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie International Edition, 41*(14), 2596-2599.

Saito, N., Okada, T., Horiuchi, H., Murakami, N., Takahashi, J., Nawata, M., . . . Takaoka, K. (2001). A biodegradable polymer as a cytokine delivery system for inducing bone formation. *Nature biotechnology, 19*(4), 332.

Sapountzi, E., Braiek, M., Chateaux, J.-F., Jaffrezic-Renault, N., & Lagarde, F. (2017). Recent advances in electrospun nanofiber interfaces for biosensing devices. *Sensors, 17*(8), 1887.

Shuai, X., Merdan, T., Schaper, A. K., Xi, F., & Kissel, T. (2004). Core-cross-linked polymeric micelles as paclitaxel carriers. *Bioconjugate chemistry, 15*(3), 441-448.

Sudimack, J., & Lee, R. J. (2000). Targeted drug delivery via the folate receptor. *Advanced drug delivery reviews, 41*(2), 147-162.

Sukigara, S., Gandhi, M., Ayutsede, J., Micklus, M., & Ko, F. (2003). Regeneration of Bombyx mori silk by electrospinning—part 1: processing parameters and geometric properties. *Polymer, 44*(19), 5721-5727.

Supaphol, P., Mit-Uppatham, C., & Nithitanakul, M. (2005). Ultrafine electrospun polyamide-6 fibers: Effect of emitting electrode polarity on morphology and average fiber diameter. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics, 43*(24), 3699-3712.

Tsarevsky, N. V., Sumerlin, B. S., & Matyjaszewski, K. (2005). Step-growth "click" coupling of telechelic polymers prepared by atom transfer radical polymerization. *Macromolecules, 38*(9), 3558-3561.

van Steenis, D. J. V., David, O. R., van Strijdonck, G. P., van Maarseveen, J. H., & Reek, J. N. (2005). Click-chemistry as an efficient synthetic tool for the preparation of novel conjugated polymers. *Chemical Communications*(34), 4333-4335.

Veleirinho, B., Rei, M. F., & Lopes-DA-Silva, J. (2008). Solvent and concentration effects on the properties of electrospun poly (ethylene terephthalate) nanofiber mats. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics, 46*(5), 460-471.

Wang, M., Hsieh, A., & Rutledge, G. (2005). Electrospinning of poly (MMA-co-MAA) copolymers and their layered silicate nanocomposites for improved thermal properties. *Polymer, 46*(10), 3407-3418.

Wang, X.-Y., Kimyonok, A., & Weck, M. (2006). Functionalization of polymers with phosphorescent iridium complexes via click chemistry. *Chemical Communications*(37), 3933-3935.

Wang, X., Um, I. C., Fang, D., Okamoto, A., Hsiao, B. S., & Chu, B. (2005). Formation of water-resistant hyaluronic acid nanofibers by blowing-assisted electro-spinning and non-toxic post treatments. *Polymer, 46*(13), 4853-4867.

Wannatong, L., Sirivat, A., & Supaphol, P. (2004). Effects of solvents on electrospun polymeric fibers: preliminary study on polystyrene. *Polymer International, 53*(11), 1851-1859.

Weng, L., & Xie, J. (2015). Smart electrospun nanofibers for controlled drug release: recent advances and new perspectives. *Current pharmaceutical design, 21*(15), 1944-1959.

Yagci, Y., Jockusch, S., & Turro, N. J. (2010). Photoinitiated polymerization: advances, challenges, and opportunities. *Macromolecules, 43*(15), 6245-6260.

Yang, M., Ding, Y., Zhang, L., Qian, X., Jiang, X., & Liu, B. (2007). Novel thermosensitive polymeric micelles for docetaxel delivery. *Journal of Biomedical Materials Research Part A, 81*(4), 847-857.

Yokoyama, M., Miyauchi, M., Yamada, N., Okano, T., Sakurai, Y., Kataoka, K., & Inoue, S. (1990). Characterization and anticancer activity of the micelle-forming polymeric anticancer drug adriamycin-conjugated poly (ethylene glycol)-poly (aspartic acid) block copolymer. *Cancer research, 50*(6), 1693-1700.

Yokoyama, M., Okano, T., Sakurai, Y., Suwa, S., & Kataoka, K. (1996). Introduction of cisplatin into polymeric micelle. *Journal of Controlled Release, 39*(2-3), 351-356.

Yoshimoto, H., Shin, Y., Terai, H., & Vacanti, J. (2003). A biodegradable nanofiber scaffold by electrospinning and its potential for bone tissue engineering. *Biomaterials, 24*(12), 2077-2082.

Yuan, X., Zhang, Y., Dong, C., & Sheng, J. (2004). Morphology of ultrafine polysulfone fibers prepared by electrospinning. *Polymer International, 53*(11), 1704-1710.

Zeleny, J. (1914). The electrical discharge from liquid points, and a hydrostatic method of measuring the electric intensity at their surfaces. *Physical Review, 3*(2), 69.

Zhang, C., Yuan, X., Wu, L., Han, Y., & Sheng, J. (2005). Study on morphology of electrospun poly (vinyl alcohol) mats. *European polymer journal, 41*(3), 423-432.

Zhang, J., & Zhu, X. (2009). Biomaterials made of bile acids. *Science in China Series B: Chemistry, 52*(7), 849-861.

Zhang, X., Li, Z., & Zhu, X. (2008). Biomimetic mineralization induced by fibrils of polymers derived from a bile acid. *Biomacromolecules, 9*(9), 2309-2314.

Zhang, X., Shi, F., Niu, J., Jiang, Y., & Wang, Z. (2008). Superhydrophobic surfaces: from structural control to functional application. *Journal of Materials Chemistry, 18*(6), 621-633.

Zhang, Y., Qian, J., Ke, Z., Zhu, X., Bi, H., & Nie, K. (2002). Viscometric study of poly (vinyl chloride)/poly (vinyl acetate) blends in various solvents. *European polymer journal, 38*(2), 333-337.

Zhang, Y., & Zhu, X. (1996). Polymers made from cholic acid derivatives: Selected properties. *Macromolecular Chemistry and Physics, 197*(10), 3473-3482.

Zhong, S., Teo, W. E., Zhu, X., Beuerman, R. W., Ramakrishna, S., & Yung, L. Y. L. (2006). An aligned nanofibrous collagen scaffold by electrospinning and its effects on in vitro fibroblast culture. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials, 79*(3), 456-463.

Zhu, Y., Huang, Y., Meng, W.-D., Li, H., & Qing, F.-L. (2006). Novel perfluorocyclobutyl (PFCB)-containing polymers formed by click chemistry. *Polymer, 47*(18), 6272-6279.

Zong, X., Kim, K., Fang, D., Ran, S., Hsiao, B. S., & Chu, B. (2002). Structure and process relationship of electrospun bioabsorbable nanofiber membranes. *Polymer, 43*(16), 4403-4412.

Zou, T., Cheng, S. X., Zhang, X. Z., & Zhuo, R. X. (2007). Novel cholic acid functionalized star oligo/poly (dl-lactide) s for biomedical applications. *Journal*

of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials, 82(2), 400-407.

Zou, T., Li, S. L., Cheng, S. X., Zhang, X. Z., & Zhuo, R. X. (2007). Fabrication and in vitro drug release of drug-loaded star oligo/poly (DL-lactide) microspheres made by novel ultrasonic-dispersion method. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials, 83*(3), 696-702.

Zuluaga, F., Valderruten, N. E., & Wagener, K. (1999). The ambient temperature synthesis and characterization of bile acid polymers. *Polymer Bulletin, 42*(1), 41-46.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında İstanbul'da doğdu. Lise öğrenimini 2004 yılında Selimpaşa Y.D.A Atatürk Lisesi'nde tamamladı. 2009 yılında Trakya Üniversitesi Kimya Bölümü'nden mezun oldu. 2011 yılında İstanbul Teknik Üniversitesi Kimya Yüksek Lisans Programından mezun olduktan sonra Ghent Üniversitesi'nde misafir öğrenci olarak çalıştı. 2015 yılında Trakya Üniversitesi Kimya Anabilim Dalında başladığı doktora eğitimine devam etmektedir.

Uluslararası Yayınlar

1. **Altinkok C**, Kiskan B, Yagci. Synthesis and characterization of sulfone containing main chain oligobenzoxazine precursors, Journal of Polymer Part A: Polymer Chemistry, 2011, 49(11), 2445-2450

2. **Altinkok C**, Uyar T, Tasdelen MA, Yagci Y. In situ synthesis of polymer/clay nanocomposites by type II photoinitiated free radical polymerization, Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 2011,49(16), 3658-3663.

3. Ozkose U, **Altinkok C**, Yilmaz O, Alpturk O, Tasdelen MA. In-situ Preparation of Poly(2-ethyl-2-oxazoline)/clay Nanocomposites via Living Cationic Ring-Opening Polymerization, 2016 Europen Polymer Journal

4. **Altinkok C**, Tasdelen M, Dizman C. Synthesis of Self-curable Polysulfone Containing Pendant Benzoxazine Units via Click Chemistry, 2017, Designed Monomers and Polymers

5. **Altinkok C**, Oytun F, Basarir F, Tasdelen MA, Cysteamine-functionalized silver nanowires as hydrogen donor for type II photopolymerization 2017, Photochemistry and Photobiology Part A

6. Acik G, **Altinkok C**, Kamaci M, Karabulut HR, Tasdelen MA, Synthesis and Properties of Soybean Oil- Based Biodegradable Polyurethane Films 2018, Progress in Organic Coatings

7. Acik G, **Altinkok C**, Olmez H, Tasdelen MA. Preparation of antibacterial film from commercial chlorinated polypropylene via CuAAC click chemistry 2018, Progress in Organic Coatings

8. Acik G, **Altinkok C**, Tasdelen MA, Synthesis and Characterization of polypropylene-graft-poly(L-lactide) copolymers by CuAAC click chemistry 2018, Journal of Polymer Science Part A

9. Acik G, Karabulut HR, **Altinkok C,** Karatavuk AO**,** Synthesis and characterization of biodegradable polyurethanes made from cholic acid and L-lysine diisocyanate ethyl ester 2019, Polymer Degradation and Stability

10. Acik G, **Altinkok C**, Polypropylene Microfibers via Solution Electrospinning under Ambient Conditions 2019, Journal of Applied Polymer Science

TEZLE İLGİLİ BİLİMSEL FAALİYETLER

Altınkök,Ç., Karabulut, H.R.F., (2018, Eylül), *20066 Synthesis and characterization of bile acid based block copolymer by using bifunctional photoinitiator* ,[Öz] 1st International Balkan Chemistry Congress'de sunulan sözlü bildiri, Trakya Üniversitesi, Edirne. Erişim adresi; https://ibcc2018.trakya.edu.tr/