

Çapraz Bağlı Polimerik Sistemler İçin Alternatif Yaklaşımlar

Gökhan Solmaz

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Polimer Bilim ve Teknolojisi Anabilim Dalı

Temmuz 2016

Alternative Approaches To Cross-Linked Polymeric Systems

Gökhan Solmaz

MASTER OF SCIENCE THESIS

Department of Polymer Science and Technology

July 2016

Çapraz Bağlı Polimerik Sistemler İçin Alternatif Yaklaşımlar

Gökhan Solmaz

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Yönetmeliği Uyarınca
Polimer Bilim ve Teknolojisi Anabilim Dalı
Polimer Bilim ve Teknolojisi Bilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Prof. Dr. Vural Bütün

Temmuz 2016

ONAY

Polimer Bilim ve Teknolojisi Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Gökhan SOLMAZ'ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "Çapraz Bağlı Polimerik Sistemler için Alternatif Yaklaşımlar" başlıklı bu çalışma, jürimizce lisansüstü yönetmeliğin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek oybirliği ile kabul edilmiştir.

Danışman : Prof. Dr. Vural BÜTÜN

İkinci Danışman : -

Yüksek Lisans Tez Savunma Jürisi:

Üye : Prof. Dr. Vural BÜTÜN

Üye : Prof. Dr. Asım OLGUN

Üye : Doç. Dr. Macid NURBAŞ

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hürriyet ERŞAHAN
Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Prof. Dr. Vural BÜTÜN danışmanlığında hazırlamış olduğum “Çapraz Bağlı Polimerik Sistemler İçin Alternatif Yaklaşımlar” başlıklı YÜKSEK LİSANS tezimin özgün bir çalışma olduğunu; tez çalışmamın tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; tezimde verdiğim bilgileri, verileri akademik ve bilimsel etik ilke ve kurallara uygun olarak elde ettiğimi; tez çalışmamda yararlandığım eserlerin tümüne atıf yaptığımı ve kaynak gösterdiğimi ve bilgi, belge ve sonuçları bilimsel etik ilke ve kurallara göre sunduğumu beyan ederim. 28/07/2016

Gökhan SOLMAZ

İmza

ÖZET

Poli[(etilen glikol)metil eter]-*b*-poli(glisidil metakrilat) (MPEG-*b*-PGMA) diblok kopolimeri ve poli[(etilen glikol)metil eter]-*b*-poli(glisidil metakrilat)-*b*-poli(metil metakrilat) (MPEG-*b*-PGMA-*b*-PMMA) triblok kopolimeri atom transfer radikal polimerizasyonu ile başarılı bir şekilde sentezlenmiştir.

Kopolimerler aseton/su çözücü karışımları içerisinde kendiliğinden misel oluşumu sergilemişlerdir. Diblok kopolimerde PGMA, triblok kopolimerde PGMA-*b*-PMMA blokları ortamdaki aseton yardımıyla misel çekirdeklerini oluştururken, MPEG blokları da misel kabuklarını oluşturmasıyla küresel miseller elde edilmiştir. PGMA blokları üzerindeki epoksi grupları ile heksametilendiamin ve etilendiamin çapraz bağlayıcı ajanları arasındaki reaksiyon sonucu çapraz bağlı miseller elde edilmiştir. Bu reaksiyon sonrasında hidroksi ve amin fonksiyonel grupları ile PGMA blokları suda çözünebilir hale gelmişlerdir. Diblok ve triblok kopolimerler miselleri ile “çekirdekten çapraz bağlı” miseller (core cross-linked, CCL) elde edilmiştir. Bu miseller farklı çapraz bağlanma derecelerine (çapraz bağlayıcı/GMA) sahip olacak şekilde hazırlanarak çözelti davranışları çalışılmıştır. Aseton ve etanol çözeltileri içerisinde misellerin şişme ve büzülme davranışları incelenmiştir.

Daha sonra, yüksek çapraz bağ derecesine sahip CCL miseller altın nanopartikülleri sentezinde nanoreaktör olarak kullanılmıştır. Misel yapılar içerisinde ortalama 5 nm boyutlarında AuNP sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen altın nanopartikül-çapraz bağlı misel dispersiyonları *p*-nitrofenol’ün *p*-aminofenol’e indirgenmesi reaksiyonunda katalizör olarak kullanılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Atom transfer radikal polimerizasyonu, ATRP, misel, çapraz bağlanma, çapraz bağlı misel, diamin, epoksi halkası, altın nanopartikül.

SUMMARY

Poly[(ethylene glycol)methyl ether]-*block*-poly(glycidyl methacrylate) (MPEG-*b*-PGMA) diblock copolymer and poly[(ethylene glycol)methyl ether]-*block*-poly(glycidyl methacrylate)-*block*-poly(methyl methacrylate) (MPEG-*b*-PGMA-*b*-PMMA) triblock copolymer were successfully synthesized via atom transfer radical polymerization (ATRP).

Copolymers have demonstrated micellization via self-assembly in acetone/water solvent mixture. PGMA block of diblock copolymer and PGMA-*b*-PMMA block of triblock copolymer which are soluble in acetone, form micelle cores by the addition of water. On the other hand, MPEG block acted as shell of the micelles thus spherical micelles were obtained. Cross-linked micelles were then synthesized by cross-linking the epoxy groups of PGMA block with different cross-linkers; namely hexamethylenediamine and ethylenediamine. After cross-linking reaction, cross-linked PGMA blocks become soluble in water with hydroxy and amine functional groups. Furthermore, core cross-linked micelles were obtained from diblock and triblock copolymers. The cross-linker/GMA ratios were varied to tune cross-linking degrees and their responses to the solution conditions were investigated. Swelling /deswelling behaviors of cross-linked micelles were observed in acetone and ethanol.

Later, CCL micelles with a high degree of cross-linking was used as nanoreactor for gold nanoparticles synthesis. TEM analysis confirmed successful synthesis of AuNP nanoparticles with average size of 5 nm. The obtained gold nanoparticle/cross-linked micelle dispersions have been used as catalysts in the reduction of *p*-nitrophenol to *p*-aminophenol reaction.

Keywords: Atom transfer radical polymerization, ATRP, micelle, cross-linking, cross-linked micelle, diamine, epoxy ring, gold nanoparticle.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimimde bana yol gösteren, biz öğrencileri başarıya ulaştırmamız için elinden gelen her türlü maddi ve manevi imkanı sunan ve sunmaya devam eden çok değerli hocam Prof. Dr. Vural BÜTÜN'e her şey için en içten teşekkürlerimi ve minnetimi sunarım.

Tez ve deneysel çalışmalarım boyunca üzerimde çok emeği geçen, engin bilgilerini ve desteğini her daim paylaşan, hakkını ödeyemeyeceğim hocam Araş. Gör. Gökhan KOÇAK'a minnet ve teşekkürlerimi sunarım. Polimer araştırma laboratuvarında bulunduğum ve çalıştığım tüm zaman boyunca bana gerçek anlamda çok şey öğreten ve değer katan Araş. Gör. Dr. Cansel TUNCER hocama teşekkürlerimi sunarım.

Dönem arkadaşım, çok değerli dostum Agung Ari Wibowo'ya her şey için teşekkür eder ve başarılar dilerim. Çok değerli polimer grubu üyeleri Öğr. Gör. Yasemin Samav, Araş. Gör. Zeynep ERYILMAZ, Damla ÜLKER, Mehtap KILINÇ ve Hüseyin ŞAHİN'e her daim verdikleri destek ve dostlukları için çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca hep iyiliğimi isteyen, her daim daha iyi olmamız için çabalayan, daima biz çocuklarını düşünen ve bu günlere gelmemi sağlayan biricik annem Nurşen SOLMAZ'a olan sonsuz teşekkürlerimi ve minnetimi bir borç olarak bilirim. Hep yanımda olan ve daima beni destekleyen kardeşim Oğuzhan'a ve babam Halil'e aynı şekilde teşekkürlerimi ve minnetimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	vi
SUMMARY	vii
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI	5
2.1. Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu (ATRP).....	5
2.1.1. ATRP'nin mekanizması	8
2.1.2. Moleküler ağırlık ve moleküler ağırlık dağılımı.....	10
2.1.3. ATRP'de kullanılan monomerler	12
2.1.4. ATRP'de kullanılan başlatıcılar	13
2.1.5. ATRP'de kullanılan katalizörler	19
2.1.6. ATRP'de çözücüler	22
2.1.7. ATRP'de sıcaklık ve reaksiyon süresi	23
2.2. Miselik Yapılar	23
2.2.1. Çapraz bağlanma yöntemleri.....	25
3. MATERYAL VE YÖNTEM	33
3.1. Materyal	33
3.2. Yöntem.....	34
3.2.1. Blok kopolimerlerin karakterizasyonu	35
3.2.2. Çapraz bağlı miseller ile nanopartikül çözeltilerinin karakterizasyonu.....	36
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	37
4.1. Blok Kopolimerlerin Sentezi ve Karakterizasyonu	37
4.1.1. Makrobaşlatıcıların sentezi	37
4.1.2. MPEG ₄₅ - <i>b</i> -PGMA ₃₆ diblok kopolimerinin sentezi	38

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

4.1.3. MPEG ₁₁₃ - <i>b</i> -PGMA ₄₆ - <i>b</i> -PMMA ₃₄ triblok kopolimer sentezi.....	40
4.2. Çapraz Bağlı Misellerin Sentezi ve Karakterizasyonu	43
4.2.1. Diblok kopolimerden CCL misellerinin sentezi ve karakterizasyonu	44
4.2.2. Triblok kopolimerden CL misellerin sentezi ve karakterizasyonu	54
4.3. Altın Nanopartiküllerinin Sentezi.....	64
4.3.1. CCL miseller ile altın nanopartiküllerinin sentezi	64
4.3.2. CL miseller ile altın nanopartiküllerinin sentezi.....	66
4.4. Altın Nanopartiküllerinin Katalitik Aktivite Çalışmalarında Kullanımı	68
4.4.1. Au/CCL dispersiyonlarının katalitik aktivite çalışmaları	69
4.4.1. Au/CL dispersiyonlarının katalitik aktivite çalışmaları	70
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	72
5.1. Sonuçlar	72
5.2. Öneriler	73
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. ATRP'nin genel mekanizması.....	6
2.2. ATRP'yi oluşturan temel reaksiyon basamakları.....	7
2.3. ATRP' de olası DKET reaksiyonları.....	8
2.4. Alkil halojenürün homolitik ayrışması, Cu ^(II) -X bağının heterolitik bölünmesi, iki redoks adımıdaki atom transfer dengesinin açılımı.....	10
2.5. ATRP' de kullanılan metakrilat tabanlı monomerlerin açık yapıları	13
2.6. ATRP' de kullanılan akrilat tabanlı monomerlerin açık yapıları	13
2.7. ATRP' de kullanılan haloester türü başlatıcılar	15
2.8. ATRP' de kullanılan benzil halkası ve sülfonil grubu içeren halojenli başlatıcılar	16
2.9. ATRP' de kullanılan başlatıcıların kinetik olarak kıyası (Tang vd., 2008).....	18
2.10. ATRP' de kullanılan azot tabanlı ligandlar	20
2.11. ATRP' de kullanılan liganların kinetik olarak kıyası (Tang vd., 2008).....	21
2.12. AB ve ABC türü blok kopolimerlerin çözelti ortamında oluşturabildikleri miselik yapılar (van Nostrum, 2011)	24
2.13. X fonksiyonel ucuna sahip misel çekirdeğinin, bifonksiyonel R-R bileşiği ile çapraz bağlanmasının şematik gösterimi (van Nostrum, 2011).....	26
4.1. MPEG ₄₅ -Br makrobaşlatıcısının ve MPEG ₄₅ - <i>b</i> -PGMA diblok kopolimerinin GPC kromatogramları	39
4.2. MPEG ₄₅ -Br makrobaşlatıcısı (A) ve MPEG ₄₅ - <i>b</i> -PGMA ₃₆ diblok kopolimerinin (B) proton NMR spektrumları	40
4.3. MPEG ₁₁₃ -Br makrobaşlatıcısı, MPEG ₁₁₃ - <i>b</i> -PGMA diblok kopolimeri ve MPEG ₁₁₃ - <i>b</i> -PGMA- <i>b</i> -PMMA triblok kopolimerinin GPC kromatogramları.....	42
4.4. MPEG ₁₁₃ -Br makrobaşlatıcısı (A), MPEG ₁₁₃ - <i>b</i> -PGMA ₄₆ diblok kopolimeri (B) ve MPEG ₁₁₃ - <i>b</i> -PGMA ₄₆ - <i>b</i> -PMMA ₃₄ triblok kopolimerinin (C) proton NMR spektrumları.....	43
4.5. Epoksi grupları ile a) etilendiamin (EDA), b) heksametilendiamin (HMDA) çapraz bağlayıcı ajanları arasındaki muhtemel reaksiyonların şematik gösterimi	44
4.6. MPEG ₄₅ - <i>b</i> -PGMA ₃₆ diblok kopolimerinin miselleşmesi ve CCL misel sentezi.....	45
4.7. CCL-HMDA1 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözelti davranışlarının DLS sonuçları.....	47
4.8. CCL-HMDA2 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözelti davranışlarının DLS sonuçları.....	48

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.9. CCL-HMDA3 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözelti davranışlarının DLS sonuçları.....	48
4.10. CCL-EDA1 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözelti davranışlarının DLS sonuçları	49
4.11. CCL-EDA2 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözelti davranışlarının DLS sonuçları	50
4.12. CCL-EDA3 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözelti davranışlarının DLS sonuçları	50
4.13. CCL-HMDA1 kodlu misellerin TEM görüntüleri.....	52
4.14. CCL-EDA1 kodlu misellerin TEM görüntüleri.....	53
4.15. MPEG ₁₁₃ - <i>b</i> -PGMA ₄₆ - <i>b</i> -PMMA ₃₄ triblok kopolimerinin miselleşmesi ve CL misel sentezi.....	55
4.16. CL-HMDA1 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözelti davranışlarının DLS sonuçları	57
4.17. CL-HMDA2 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözelti davranışlarının DLS sonuçları	57
4.18. CL-HMDA3 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözelti davranışlarının DLS sonuçları	58
4.19. CL-EDA1 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözelti davranışlarının DLS sonuçları	59
4.20. CL-EDA2 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözelti davranışlarının DLS sonuçları	60
4.21. CL-EDA3 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözelti davranışlarının DLS sonuçları	60
4.22. CL-HMDA1 kodlu misellerin TEM görüntüleri	62
4.23. CL-EDA1 kodlu misellerin TEM görüntüleri	63
4.24. Au/CCL-HMDA1 misel dispersiyonlarındaki altın nanopartiküllerinin TEM görüntüsü.....	65
4.25. Au/CCL-EDA1 misel dispersiyonlarındaki altın nanopartiküllerinin TEM görüntüsü.....	66
4.26. Au/CL-HMDA1 misel dispersiyonlarındaki altın nanopartiküllerinin TEM görüntüsü.....	67
4.27. Au/CL-EDA1 misel dispersiyonlarındaki altın nanopartiküllerinin TEM görüntüsü.....	68

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.28. Au/CCL-HMDA1, Au/CCL-EDA1, Au/CL-HMDA1 ve Au/CL-EDA1 misel dispersiyonlarının UV-Vis spektrofotometresindeki maksimum absorbans grafiği..	69
4.29. Au/CCL dispersiyonlarının katalizör olarak kullanıldığı deneyde <i>p</i> -NF'ün zamana karşı absorbans grafiği	70
4.30. Au/CL dispersiyonlarının katalizör olarak kullanıldığı deneyde <i>p</i> -NF'ün zamana karşı absorbans grafiği	71

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. MPEG ₄₅ - <i>b</i> -PGMA ₃₆ diblok kopolimerinin (a) GPC ve (b) proton NMR spektroskopisi ile tayin edilen sayısal değerleri	39
4.2. MPEG ₁₁₃ - <i>b</i> -PGMA ₄₆ - <i>b</i> -PMMA ₃₄ triblok kopolimerinin (a) GPC ve (b) proton NMR spektroskopisi ile tayin edilen sayısal değerleri	41
4.3. Diblok kopolimer ile hazırlanan misel çözeltilerinden CCL misellerin hazırlanması için kullanılan çapraz bağlayıcılar, çapraz bağlayıcı miktarları ve oranları.....	45
4.4. HMDA çapraz bağlayıcısı ile farklı oranlarda çapraz bağlanan misellerin (öncü misel için: R _h : 13,5 nm, PDI: 0,48) çözelti davranışı sonuçları	46
4.5. EDA çapraz bağlayıcısı ile farklı oranlarda çapraz bağlanan misellerin (öncü misel için: R _h : 13,5 nm, PDI: 0,48) çözelti davranışı sonuçları	49
4.6. Triblok kopolimer ile hazırlanan misel çözeltilerinden CL misellerin hazırlanması için kullanılan çapraz bağlayıcılar, çapraz bağlayıcı miktarları ve oranları.....	55
4.7. HMDA çapraz bağlayıcısı ile farklı oranlarda çapraz bağlanan misellerin (öncü misel için: R _h : 34,0 nm, PDI: 0,18) çözelti davranışı sonuçları	56
4.8. EDA çapraz bağlayıcısı ile farklı oranlarda çapraz bağlanan misellerin (öncü misel için: R _h : 34 nm, PDI: 0,18) çözelti davranışı sonuçları	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
ek	Ekivalent
k_a	Aktivasyon hız sabiti
K_{ATRP}	Denge sabiti
k_{da}	Deaktivasyon hız sabiti
k_p	Büyüme hız sabiti
M_n	Sayıca ortalama molekül ağırlığı
M_w	Ağırlıkça ortalama molekül ağırlığı
M_n/M_w	Molekül ağırlığı dağılımı
mmol	Milimol
mL	Mililitre
nm	Nanometre
<i>stat</i>	Rastgele
<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
AuNP	Altın nanopartikül
ATRP	Atom transfer radikal polimerizasyonu
BIBB	2-Bromoizobütiril bromür
BIEE	1,2-bis(iyodoetoksi)etan
Bpy	Bipiridin
BuMA	<i>N</i> -Bütil metakrilat
CCL	Çekirdekten çapraz bağlı
CL	Çapraz bağlı
CMC	Kritik miselleşme konsantrasyonu değeri
CMpH	Kritik miselleşme pH değeri
CMT	Kritik miselleşme sıcaklığı değeri
DEA	2-(diethylamino)etil metakrilat
DKET	Dış küre elektron transferi

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
DLS	Dinamik ışık saçılımı
DMA	2-(dimetilamino)etil metakrilat
DP	Polimerizasyon derecesi
DPA	2-(diizopropilamino)etil metakrilat
DSDMA	bis(2-metakriloiloksietil) disülfid
DVS	Divinil sülfon
EBiB	Etil 2-bromoizobütirat
EDA	Etilendiamin
EGDMA	Etilen glikol dimetakrilat
GMA	Glisidil metakrilat
GPC	Jel geçirgenlik kromatografisi
HAuCl ₄	Altın (III) tetraklorür
HEMA	2-hidroksi etil metakrilat
HMDA	Hekzametilendiamin
HMTETA	1,1,4,7,10,10-hekzametiltrietiltetraamin
HPMA	Hidroksi propil metakrilat
İKET	İç küre elektron transferi
ILCL	Katmanlar arası çapraz bağlı
LCST	Alt kritik çözelti sıcaklığı
MEMA	2-(<i>N</i> -morfolino)etil metakrilat
NAS	<i>N</i> -akriloksisüksinimit
NMR	Nükleer manyetik rezonans
<i>p</i> -AF	<i>para</i> -Amino fenol
PDI	Polidispersite indeksi
PEG	Poli(etilen glikol)
PMAA	Poli(metakrilik asit)
PMDETA	<i>N</i> , <i>N</i> , <i>N'</i> , <i>N''</i> , <i>N'''</i> -Pentametildietilentriamin
<i>p</i> -NF	<i>para</i> -Nitro fenol

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam)

<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
PNIPAM	Poli(<i>N</i> -izopropil akrilamid)
PS	Polistiren
RAFT	Tersinir katılma-ayrılma zincir transferi
RI	Refraktif indeks
SCL	Kabuktan çapraz bağı
<i>t</i> -BuMA	<i>Ter</i> -Bütül metakrilat
TEA	Trietilamin
TEM	Geçirimli elektron mikroskobu
THF	Tetrahidrofur
THPMA	2-Tetrahidropiraniil metakrilat
UCST	Üst kritik çözünme sıcaklığı
UV-Vis	Ultraviyole-Görünür bölge

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kimyasal ya da fiziksel dış uyarıcılara konformasyonel değişim veya faz geçişi olarak yanıt vererek kendi özelliklerini ve davranışlarını tersinir olarak değiştirebilen polimerler “çevre-duyarlı” ya da “uyarı-cevap” polimerleri olarak adlandırılırlar. Bu uyarılar; sıcaklık, elektrolit eklenmesi, pH değişimi, ışık, diğer moleküller veya bunların bir kombinasyonu olabildiği gibi yalnızca bunlarla sınırlı değildir. Bu (ko)polimerler bilimsel ve teknolojik açıdan büyük öneme sahiptir. Bu malzemelerin su arıtma, emülsiyonların uyarı kontrollü stabilizasyonu, organik pigmentlerin sıcaklık ayarlanabilir koloidal stabilizasyonu vb. kullanımı yaygındır.

Polimerik misel yapılar nanometrik düzeydeki oluşumları ve sahip oldukları morfolojileri ile literatürde çok ilgi gören ve çalışılan malzemelerdir. Özellikle de fonksiyonel gruplar barındıran polimerler yoğun olarak tercih edilmekte ve çalışılmaktadır. Misel yapıları temel olarak hidrofobik çekirdekten ve hidrofilik koronadan oluşmaktadır. Hidrofobik misel çekirdekleri sahip oldukları molekül yapılarının doğası ile organik, anorganik ve/veya biyomoleküller, anti kanser ilaçları, metal nanopartikülleri için taşıyıcı sistemler olarak kullanabilirler.

Ancak kendi-kendine düzenlenerek misel oluşturabilen polimerlerin uygulama veya çalışma alanları kısıtlılık göstermektedir. Çünkü çözelti ortamındaki moleküler düzeyde çözünmüş polimer zincirlerinin (unimer) bir araya gelerek misel oluşturmaları için miktarda kritik miselleşme konsantrasyonunda (CMC) veya CMC değerinin üzerinde olmaları gerekmektedir. Çevre duyarlı polimer için aynı durum söz konusu olmakla beraber diğer başka koşullarında sağlanması gerekebilir. Örneğin pH duyarlı bir kopolimer, çözelti ortamında CMC miktarınca bulunmasının yanında miselleşmenin gerçekleşeceği çözelti pH'ına da ihtiyaç duyar. Buna kritik miselleşme pH'ı (CMpH) denir. Poli(2-(diethylamino)etil metakrilat) (PDEA) polimeri sahip olduğu karakteristik davranışı ile sadece düşük pH değerine sahip çözeltilerde çözülürken, yüksek pH değerine sahip çözeltilerde hidrofobik karakter kazanarak çözünmemektedir. Benzer bir diğer etki de yine literatürde sıkça karşılaşılan sıcaklık duyarlı polimer için de kritik miselleşme sıcaklığı (CMT) olarak mevcuttur. Literatüre bakıldığında en çok karşılaşılan sıcaklık duyarlı

polimer poli(*N*-izopropil akrilamid) (PNIPAM)'dır. PNIPAM homopolimeri veya PNIPAM içerikli kopolimerler oda sıcaklığında suda çözünebilirken, çözelti sıcaklığının 32 °C üzerine çıkarılmasıyla PNIPAM dehidrate olup hidrofobikleşmektedir. Tabii çözelti ortamında miselleşmeyi sağlayan tuz, iyon derişimi, yardımcı çözücü (koçözücü) vb. koşullar da polimer türüne göre söz konusudur. İşte bu tür koşulların ortadan kalkması durumunda misellerin bozulması ve dağılması söz konusudur. Bu yüzden de miselik yapılar uygulama alanlarında zayıf kalmaktadırlar.

Miselik yapıların bu zayıflıklarını ortadan kaldırıp uygulama alanlarını genişletmek amacıyla çapraz bağlanma kimyası geliştirilmiştir. Bu çerçevede miseli oluşturan polimer zincirlerinin fonksiyonel grupları ile uygun bir çapraz bağlayıcı molekül arasındaki reaksiyondan yararlanılmaktadır. Çapraz bağlı miseller değişen ortam koşullarına karşı direnç göstererek yapılarının bütünlüklerini korumaktadırlar. Özellikle de ilacın hedef bölgeye taşınım ve salımı için çapraz bağlı misellerin kullanımı literatürde yaygındır.

Çapraz bağlı misel yapılar hazırlanma şekillerine göre yapısal olarak farklılık gösterirler. Örneğin, bir diblok kopolimer ile hazırlanan sulu misel çözeltisinde polimer zincirlerinin hidrofobik kısmı misel çekirdeğini oluştururken, hidrofilik kısımlar ise misel kabuğunu oluşturacaktır. Ortama ilave edilecek olan çapraz bağlayıcı eğer misel çekirdeğindeki polimer bloğu ile reaksiyon verirse çekirdekten çapraz bağlı (core cross-linked, CCL) miseller elde edilecektir. Ancak çapraz bağlanma reaksiyonu misel kabuğunu oluşturan polimer bloğu üzerinden gerçekleşirse kabuktan çapraz bağlı (shell cross-linked, SCL) miseller elde edilecektir. CCL ve SCL türü çapraz bağlı misellerin literatürde farklı içeriklerde ve türlerde çok sayıda örneği mevcuttur.

Miselik yapıların çözelti ortamındaki stabilizasyonunu arttırmak ve daha fazla işlev kazandırmak için bu yöndeki çalışmalar ağırlıklı olarak triblok kopolimerler üzerinden yürütülmektedir. Bu kopolimerler ile çözelti ortamında oluşturulan üç katmanlı soğanımsı (onion) misellerinde bir blok kalıcı olarak hidrofilik dış koronayı (kabuğu) oluşturmaktadır. Böylece hem misellerin çözelti ortamındaki stabilizasyonu artmakta hem de miseller arası etkileşim azalarak agregatlaşmanın, çökeltmenin önüne geçilmektedir. Hidrofobik blok yine çekirdeği oluştururken, hidrofilik olan ikinci blok da iç kabuğu oluşturarak küresel miselleri şekillendirmektedirler. Bu tür soğanımsı misellerde çapraz

bağlanma yine çekirdekten ve iç kabuktan gerçekleşerek CCL ve SCL miseller elde edilebilmektedir. Bir diğer örnekte ise kalıcı hidrofilik dış koronanın haricindeki bloklar bir arada misel çekirdeğini oluştururlar. Bu iki katmanlı misel yapısında çapraz bağlanma misel çekirdeğinde gerçekleşse de farklı blok katmanları arasında olduğu için CCL misellerden farklı bir yapı olarak katmanlar arası çapraz bağlı (intermediary cross-linked, ILCL) miseller olarak adlandırılırlar.

Tez kapsamında yapılan çalışmalarda çapraz bağlı miseller elde edebilmek için poli[(etilen glikol)metil eter]-*b*-poli(glisidil metakrilat) (MPEG-*b*-PGMA) diblok kopolimeri ve poli[(etilen glikol)metil eter]-*b*-poli(glisidil metakrilat)-*b*-poli(metil metakrilat) (MPEG-*b*-PGMA-*b*-PMMA) triblok kopolimeri atom transfer radikal polimerizasyonu ile sentezlenmiştir. Bu kopolimerlerin PGMA ve PMMA blokları hidrofobil özellikleri nedeniyle blok kopolimerler doğrudan suda çözünmemektedir. Kopolimerler aseton içerisinde çözdürülüp su ile seyreltiklerinde, çözücü duyarlılığı ile kendiliğinden miselleşme sergilemişlerdir. MPEG-*b*-PGMA diblok kopolimeri aseton/su çözeltisi içerisinde MPEG blokları solvate olarak misel kabuğunu oluştururken, hidrofobik PGMA blokları doğrudan misel çekirdeğini oluşturmuştur. Misel çekirdeklerinde meydana gelen çapraz bağlanma reaksiyonu sonrasında çekirdekten çapraz bağlı, CCL miseller elde edilmiştir.

Triblok MPEG-*b*-PGMA-*b*-PMMA kopolimerinde ise misel çekirdeği PGMA-*b*-PMMA hidrofobik blokları ile yine aseton çözücüsüne duyarlılıkla şekillenmiştir. MPEG bloğunun miselin dış koronasını oluşturmasıyla elde edilen miseller iki katmanlı “çekirdek-kabuk” düzeninde şekillenmişlerdir. Ancak çapraz bağlanma reaksiyonu her ne kadar hidrofobik misel çekirdeğinde gerçekleşerek son yapı CCL misel türüne benzese de son durum daha farklıdır. Çünkü çapraz bağlanma reaksiyonu veren PGMA bloğu katmanı misel çekirdeğinde PMMA bloğu katmanı ile iç içe olduğu için çapraz bağlanma bu katmanlar arasında gerçekleşmektedir. Reaksiyon sonrasında katmanlar net olarak birbirlerinden ayrılmadığı düşünülmektedir. Elde edilen miselik yapının katmanlar arası çapraz bağlı (intermediary layer cross-linked, ILCL) misel formuna benzese de son yapıyla birebir örtüşmeyeceği için çalışmalar boyunca MPEG-*b*-PGMA-*b*-PMMA triblok kopolimer ile elde edilen çapraz bağlı miseller genel olarak çapraz bağlı (cross-linked) miseller olarak adlandırılmıştır.

Sulu çözelti içerisinde nanometal sentezi ve stabilizasyonu zorlu bir çalışma ve uygulama alanıdır. Bu alanda çapraz bağlı misellerin kullanımı ise çok yaygın olmamakla beraber mevcuttur. Çapraz bağlanma reaksiyonu sonrasında hidroksil ve amin grupları ile fonksiyonellik kazanan PGMA blokları nanometal sentezi için avantaj sağlamıştır. Çünkü düşük çözelti pH değerlerinde CCL ve CL miselleri pozitif yüklere sahip olacakları için $[\text{AuCl}_4]^-$ metal anyonu kompleksi için bağlayıcı işlevi görmüşlerdir. Ayrıca CCL ve CL misellerinin de çözelti ortamında stabil olmaları ayrı bir avantaj sağlamaktadır. Ortama NaBH_4 indirgeyici ajanının eklenmesiyle nanometaller ortalama 5 nm ebatlı olarak çok küçük boyutlarda elde edilebilmişlerdir. Bu nanometal-misel dispersiyonları iki ay boyunca herhangi bir çökme eğilimi göstermeden stabil halde kalmayı sürdürmektedirler.

2. LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

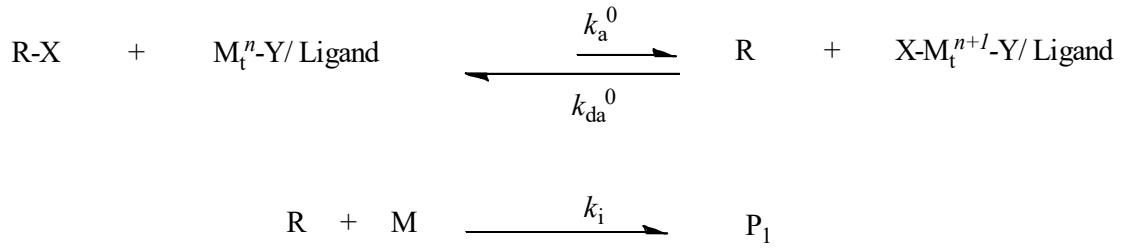
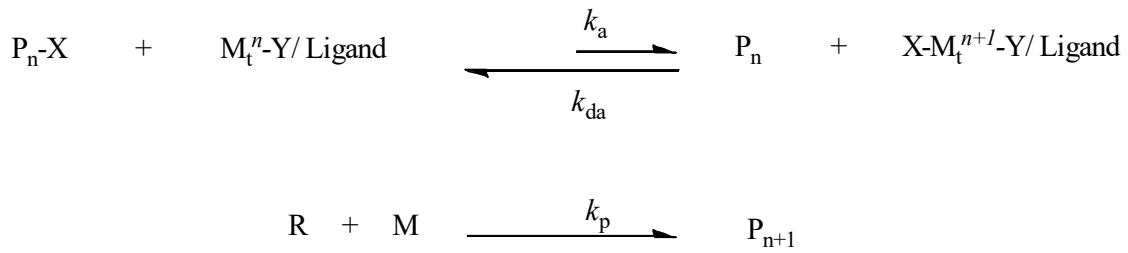
2.1. Atom Transfer Radikal Polimerizasyonu (ATRP)

Bileşimi ve yapısı iyi tanımlanmış polimerlerin sentezi, polimer kimyasının en önemli ve en çok ilgilenilen alanıdır. Bu kapsamda, canlı ve kontrollü polimerizasyon ile ilgili akademik ve endüstriyel alanda birçok araştırma yürütülmüştür. Elde edilen gelişmeler sonucunda yeni kontrollü radikal polimerizasyon (CRP) metotları geliştirilmiştir. Bu metotlar ile sentezlenen polimerlerin molekül ağırlıkları ve molekül ağırlığı dağılımları kontrol edilebilmekte, istenilen içerikte ve yapıda polimerlerin sentezi geniş ölçekte mümkün kılınmaktadır (Matyjaszewski ve Xia, 2001).

Günümüzde bu metotlardan en yaygın olanı atom transfer radikal polimerizasyonudur (ATRP). ATRP polimer kimyasının en hızlı gelişen alanıdır. ATRP ismi atom transferi adımından gelir ki bu adım eşdeğer büyüyen polimer zincirleri için anahtar nitelikte olan temel reaksiyondur. ATRP, temelinde alkil halojenürlerin bire bir oranda aklenlerle, geçiş metalleri ile katalize edilen atom transfer radikal katılma (ATRA) reaksiyonlarına dayanır. ATRA, Kharasch katılma reaksiyonunun geliştirilmiştir.

Çok bileşenli bir sistem olarak ATRP, monomer, transfer edilebilir (yalancı) halojenli başlatıcı ve katalizörü (geçiş metali çeşitleri ve uygun ligandlar ile oluşmuş kompleks) içermektedir. Katalitik sistemin hem aktifleşmiş hem de aktifleşmemiş bileşenleri aynı anda mevcut olabilmektedir. Gerekli olduğunda reaksiyona yardımcı katkı maddeleri de kullanılabilir. Başarılı bir ATRP için çözücü, sıcaklık, derişim ve bileşenlerin çözünürlüğü gibi birçok etken ve bazen de bileşenlerin eklenme sırası dikkate alınmalıdır.

ATRP, geçiş metali katalizli telomerizasyon reaksiyonlarıyla bağlantılıdır. Bu reaksiyonlar ile yüksek molekül ağırlıkları ile lineer olmayan ve yüksek polidispersiteli (M_w/M_n) polimerler elde edilebilmektedir. ATRP aynı zamanda geçiş metali bileşiklerinin, metalle başlatılan redoks süreçleri ve inhibisyon geçişleriyle de bağlantılıdır. Bu iki

Başlama**Büyüme****Sonlanma****Şekil 2.2.** ATRP'yi oluşturan temel reaksiyon basamakları

Genel olarak ATRP üç ana reaksiyon basamağı üzerinden ilerlediği tanımlanmaktadır. Daha önce de belirtilen ve Şekil 2.2 ile açık mekanizmaları verilen başlama, büyüme ve sonlanma basamakları ile ATRP aslında üç ayrı reaksiyon mekanizmasının birleştirilmesi ile tanımlanmaktadır. Başlama basamağı, başlatıcı ve katalizörün etkileşimi sonucu ortamda aktif radikallerin oluşmasını kapsamaktadır. Ortama monomer ekleninceye kadar reaksiyon dengesi başlatıcının aktivasyon ve deaktivasyon hız sabitlerinden mevcuttur. İlk monomerin ortama eklenmesi ve polimerizasyonun başlamasıyla başlama adımı da bir anlamda bitmektedir. Büyüme adımına geçildiğinde metal kompleksi ve büyüyen zincirler arasındaki atom transferi süresince, monomerler büyüyen zincirlere katılarak polimerizasyon devam etmektedir. Bu aşamada ortaya çıkan büyüme hız sabiti (k_p) reaksiyonun hızının belirlenmesinde etkindir. Çünkü başlama basamağına kıyaslandığında bu adımda monomer tüketimi çok fazladır. Sonlanma adımı

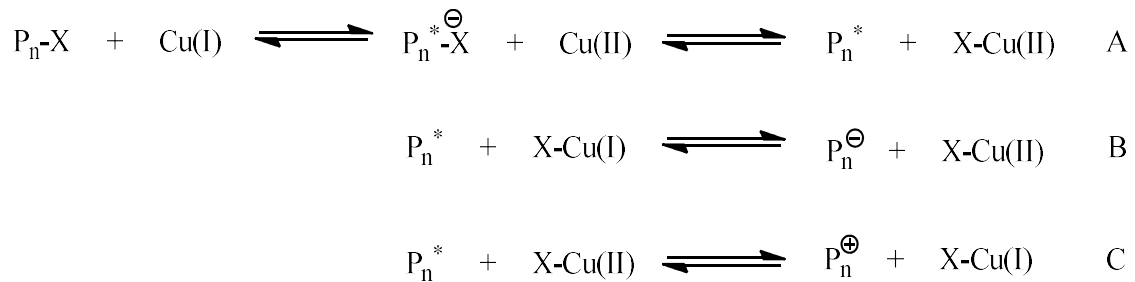
ise ortamdaki monomerin tüketilmesi ile polimer zincirlerinin artık büyüyemediği ve durağanlaştığı adımdır. Burada zincirler uç uca eklenerek kontrolsüz bir sonlanmaya sebep olabilirler. Ama ATRP’de çoğunlukla metal kompleksinin hava teması ile bozundurulması sonucu zincirler atom transferi yapamazlar ve son halleriyle polimerizasyondan çıkmış olurlar.

Hem kalıcı radikal etkisi nedeniyle hem de gözlenen düşük polidispersiteler için gerekli olan hızlı denge yaklaşımı kullanılarak, sonlanma katkısı hız denklemi için önemsiz hale gelmektedir (Denklem 2.1). Aynı unsur başlama adımı için de geçerlidir. Çünkü büyüme adımı ile kıyaslandığında başlama adımındaki monomer tüketimi çok azdır ve ihmal edilebilir düzeydedir (Fischer, 1997, 1999).

$$R_p = k_p[M][P^*] = k_p K_{eq}[M][I]_0 \frac{[Cu^I]}{[X - Cu^{II}]} \quad (2.1)$$

2.1.1. ATRP’ nin mekanizması

ATRP genel olarak, büyüyen zincirlerle geçiş metalleri arasında halojen atomlarının, iç küre elektron transfer (İKET) süreciyle tersinir transferiyle tanımlanmaktadır. Ancak iç küre sürecine alternatif olarak, dış küre elektron transferi (DKET) de görülebilmektedir. Şekil 2.3 ile ATRP’de görülebilecek DKET süreci ile ilgili birkaç olası reaksiyon verilmektedir (Matyjaszewski, 1998).



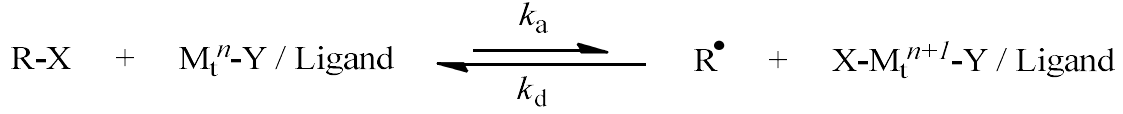
Şekil 2.3. ATRP’ de olası DKET reaksiyonları

Olası DKET reaksiyonlarının detaylı olarak verildiği Şekil 2.3’de görülen A adımında ara madde radikali anyonlarının oluşumunu izleyen yükseltgenmiş metal halojeni

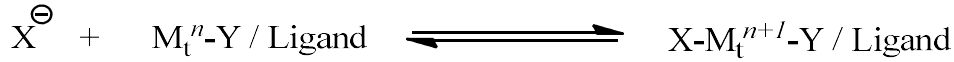
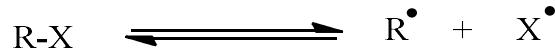
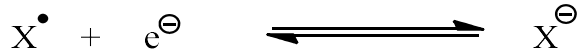
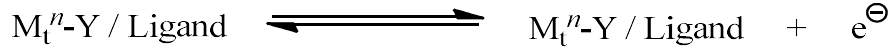
anyonu transferini içermektedir. Bu, başlatma ya da durağan polimer türlerinden radikallerin oluşturulması için uyumlu bir iç küre süreci yerine iki adımlı bir işleme neden olmaktadır. Atom transfer reaksiyonlarının oranları, R-X bağ enerjileri ve elektron afiniteleri arasındaki ön bağıntı, başlayan ve çoğalan birçok tür için baskın ve uyumlu bir süreç önermektedir. Bu yüzden, benzer radikal stabilizasyon sübtitüentleri için, üçüncül (tersiyer) alkil halojenürler ikincil (sekonder) olanlardan genel olarak daha iyi başlatıcılardır ki birincil alkil halojenürler daha da iyidir. Bununla beraber, düşük sıcaklıklarda bile bazı alkil halojenürler (örneğin, haloasetonitril) için bulunan beklenmedik biçimdeki yüksek oranlar bir dış küre elektron transfer sürecini gösterebilmektedir. Bu başlatıcıların sahip oldukları çok yüksek elektron ilgileriyle (örneğin, dietil 2-bromomalonat ya da CCl_4) ortaya çıkabilmekte ve bazen de başlama etkinliğini azaltan yan reaksiyonlara yol açabilmektedir.

Geçiş metali kompleksi ve karşılık gelen organik radikaller her iki redoks adımına bağlı olarak, büyüyen radikallerde, karbanyonların indirgenmesi (B adımı) ya da karbokatyonların yükseltgenmesi (C adımı) belirli koşullar altında olabilirken bazen de baskın bir yol olabilmektedir. ATRP'de katalizörün etkinliği sadece redoks potansiyeline dayanmayıp aynı zamanda geçiş metali kompleksinin halojen ilgisine de bağlıdır. Her iki parametre, kompleks oluşturma sabitleri, nükleofil ilgisi, ters bağlanma ve sterik etkilerinin dahil olduğu geçiş metali ve ligandın doğası tarafından etkilenmektedir. Örneğin, metil akrilatın bakır tabanlı ATRP'sinde azot tabanlı seri ligandlar (bipridin, PMDETA, Me_6TREN vb.) kullanıldığında, polimerizasyon hızı (belirgin denge sabiti tarafından ifade edilen, yani, $K_{eq}^{app} = K_{eq}/[Cu(II)]$) ve kompleksin redoks potansiyeli arasında doğrusal bir ilişki görülmüştür (Qiu vd., 2000).

Atom Transferi (Tüm Denklem)



Ara Reaksiyonlar



Şekil 2.4. Alkil halojenürün homolitik ayrışması, $\text{Cu}^{(II)}\text{-X}$ bağının heterolitik bölünmesi, iki redoks adımıdaki atom transfer dengesinin açılımı

Şekil 2.4 ile bütün atom transfer dengesi, deaktivatördeki alkil halojenürün bağ ayrışma enerjisi ve halojen-metal bağının heterolitik ayrışmasıyla iki redoks adımı olarak verilmiştir. Son parametre geçiş metali kompleksinin halojen ilgisinin bir ölçüsüdür. Bu yüzden, geçiş metali kompleksi yüksek halojen ilgisine sahip ancak çok indirgeyici değilse, benzer atom transfer denge değerleri görülebilir. Örneğin, rutenyum kompleksi +300 mV redoks potansiyeline sahipken bakır kompleksi -100 mV potansiyele sahiptir ancak yakın ATRP aktiviteleri gösterebilirler (Paik ve Horwitz, 2001; Ando vd., 2000).

2.1.2. Moleküler ağırlık ve moleküler ağırlık dağılımı

Canlı polimerizasyondaki gibi polimerin ortalama molekül ağırlığı tüketilen başlatıcı ve monomerin oranı ile teorik olarak önceden belirlenebilmektedir ($DP_n = \Delta[M]/[I]_0$). Aynı zamanda nispeten dar molekül ağırlığı dağılımı korunmaktadır ($1 < M_w/M_n < 1,5$). İyi kontrollü bir ATRP'de bu duruma ek olarak başlatıcı ve aktif uç grupların yapısı ve kimyası ile uç fonksiyonlu polimerlerin ve blok kopolimerin sentezi üzerinde hassas bir kontrol sağlanmaktadır. Molekül ağırlıkları 1000 ile 100000 arasındaki

ve bazı özel durumlarda birkaç milyonu aşan, iyi tanımlanmış polimerler başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Ancak sonlanma ve diğer yan reaksiyonlar her zaman ATRP'de mevcut olmakla birlikte yüksek molekül ağırlığı hedeflenen polimerler için büyük önem arz etmektedirler.

Molekül ağırlığı dağılımı (M_w/M_n) veya polidispersite (PD), polimerin ya da polimerlerin zincir uzunluğu dağılımının endeksidir. İyi kontrollü bir polimerizasyonda, M_w/M_n çoğunlukla 1,1 değerinin altındadır. Denklem 2.2 ile ATRP'de polidispersite indeksinin, başlatıcı (RX) ve deaktivatör (D) derişimi, büyüme (k_p) hız sabiti, deaktivasyon (k_{da}) hız sabiti ve monomer dönüşümü (p) ile nasıl bağlantılı olduğunu göstermektedir.

$$\frac{M_w}{M_n} = 1 + \left(\frac{([RX]_0 - [RX]_t)k_p}{k_{da} [D]} \right) \left(\frac{2}{p} - 1 \right) \quad (2.2)$$

Bu eşitlik, radikallerin ve deaktivatörlerin sabit derişimleriyle sistem için geçerlidir. Polidispersite, deaktivasyon hız sabitinden ziyade aktivasyon hız sabitiyle daha iyi şekilde açıklanabilmektedir (Matyjaszewski ve Xia, 2001). Böylece benzer monomerler için, daha hızlı büyüyen zincirlerin katalizörünün etkisizleştirilmesiyle daha düşük polidispersiteli polimerler elde edilebilir (küçük k_p/k_{da} oranı ile). Alternatif olarak, düşük polimerizasyon hızına sebep olmasına rağmen, deaktivatör konsantrasyonunun artmasıyla polidispersite düşmelidir. Örneğin, bakır içerikli ATRP'de ortama çok az bir miktar Cu(II) halojen tuzunun katılmasıyla daha düşük polimerizasyon hızıyla daha iyi ve kontrollü polimerizasyon elde edilmektedir (Davis vd., 1999; Matyjaszewski vd., 1998).

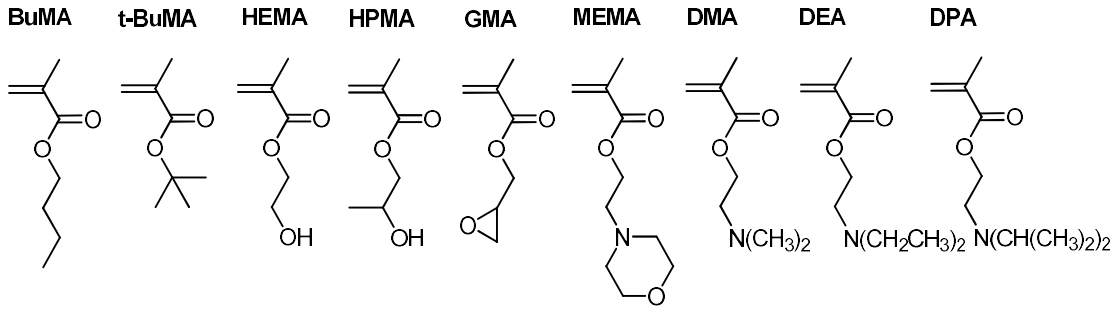
Yüksek polidispersite çoğunlukla, polimetakrilatlar veya polistirenden ziyade poli akrilatlar da gözlenir çünkü akrilatların çok yüksek k_p sabitleri vardır (Buback, 2000). Denklem 2.2'ye bakıldığında kısa zincirlerin daha yüksek $[RX]_0$ ile daha yüksek polidispersiteye sahip olduğu görülür ancak monomer dönüşümünün artmasıyla polidispersite düşmektedir. Akrilatların büyüme hız sabitleri nispeten büyük olduğu için başlangıçta yüksek polidispersite gözlenmektedir çünkü her bir aktivasyon adımında birkaç monomer art arda eklenmektedir. Ancak reaksiyon ilerlemesiyle, devamlı reaksiyonlar ve dönüşümler ile polidispersitenin düşmesi ve atıl zincirlerin rastgele aktivasyonları nedeniyle zincirler daha eşdeğer hale gelebilmektedirler. Eğer k_p değeri ile başlatıcı ve

deaktivatör konsantrasyonları biliniyorsa, deaktivasyon hız sabiti polidispersitenin kökünden hesaplanabilmektedir.

2.1.3. ATRP' de kullanılan monomerler

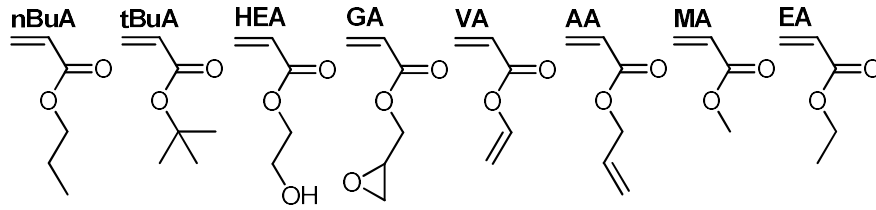
ATRP ile stiren, akrilatlar, metakrilatlar, akrilamidler, metakrilamidler, dienlenler, akrilonitriller ve daha birçok monomer başarılı bir şekilde polimerize edilmektedir. Aynı şartlar altında her bir monomerin canlı (aktif) ve ölü (deaktif) türleri arasında kendisine has bir atom transfer denge sabiti mevcuttur. Yan zincir reaksiyonlarının olmadığı bir polimerizasyonda, atom transfer denge sabitinin büyüklüğü ($K_{eq} = k_a/k_{da}$) polimerizasyon hızını belirlemektedir. Denge sabiti çok küçük ise polimerizasyon ya çok yavaş bir şekilde ilerler ya da hiç gerçekleşmez. Tam tersi durumdaysa, yani atom transfer denge sabitinin çok büyük olmasıyla da yüksek radikal konsantrasyonu oluşarak zincir transferi veya zincir sonlanma reaksiyonlarına sebebiyet verebilmektedir. Bu daha yüksek yükseltgenme derecesindeki metal kompleksinin deaktive olmasıyla gerçekleşebilmekleri ki bu da dengenin atıl türler yönüne kaymasına ve görünürde polimerizasyonun yavaşlamasına sebep olabilmektedir. Böylece spesifik bir monomer için büyüyen radikallerin konsantrasyonu ve radikallerin deaktivasyon hızı, polimerizasyonun kontrolü için gerekli olabilmektedir.

Ancak ATRP bir kataliz sistemi olduğu için dengenin tüm konumu sadece radikal (monomer) ve durağan türlere bağlı olmayıp, aynı zamanda reaksiyona eklenen geçiş metali katalizörünün reaksiyon etkinliğine ve miktarının değişimine de bağlı olmaktadır. ATRP ile yaygın olarak çalışılan ve başarılı bir şekilde polimerize edilebilen çeşitli metakrilat monomerlerinin açık yapıları Şekil 2.5 ile verilmiştir.



Şekil 2.5. ATRP’ de kullanılan metakrilat tabanlı monomerlerin açık yapıları

Akrilatların, farklı geçiş metalleri kullanarak polimerizasyonları literatürde mevcuttur. Ancak bakır içerikli ATRP’ nin, nispeten kısa süre içerisinde iyi tanımlanmış ve düşük polidispersiteli poliakrilatların üretiminde diğer geçiş metallerine oranla daha başarılı olduğu görülmektedir. Bunun nedeni kısmen de olsa bakır halojenürler tarafından büyüyen akrilik radikallerinin hızlı deaktivasyonlarıdır (Xia vd., 1998). Şekil 2.6 ile bakır içerikli ATRP ile polimerize edilebilen çeşitli akrilat monomerlerinin açık yapıları verilmektedir.



Şekil 2.6. ATRP’ de kullanılan akrilat tabanlı monomerlerin açık yapıları

Denge sabitlerinin değerleri monosübtitüe alkenlerde, disübtitüe alkenlere kıyasla daha düşüktür. Denge sabiti, $CN > Ph > C(O)OR > C(O)NR_2 > COC(O)R$ sırasıyla verilen α -sübtitüentlerle artış gösterir.

2.1.4. ATRP’ de kullanılan başlatıcılar

ATRP’de başlatıcının ana rolü büyüyen polimer zincirlerinin sayısını belirlemektir. Başlatıcı olarak tipik alkil halojenürler (RX) kullanılmaktadır. İyi tanımlanmış ve dar molekül ağırlığı dağılımına sahip polimerler elde edebilmek için halojen büyüyen polimer zinciri ve geçiş metali kompleksi arasında hızlı ve seçici olarak geç edebilmelidir. Şimdiye

kadar halojenin klor ya da brom seçilmesi molekül ağırlığı kontrolünde en iyi sonuçlar vermesinden dolayıdır. İyot, bakır merkezli ATRP’de akrilatların polimerizasyonları için de kullanılabilir.

Başlama basamağı, iyi bir başlatıcı ve uygun bir alkil “R” grubu seçimiyle çok hızlı ve kantitatif olmalıdır. Çoğu alkil halojenür α -karbonu üzerindeki aktive edilebilen sübtitüentleriyle, aril, karbonil, alil grupları gibi, ATRP başlatıcıları olarak kullanılabilirler. Polihalojenli bileşikler (CCl_4 , CHCl_3 gibi) ve zayıf halojen bağı içeren bileşikler de (N-X, S-X ve O-X gibi) aynı zamanda ATRP başlatıcısı olarak kullanılabilir. Başlatıcı kısmı bir makromoleküle bağlı olduğu zaman makro başlatıcılar oluşturulmakta ve bunların kullanımı ile blok ve aşırı kopolimerleri sentezlenebilir.

ATRP’de başarılı bir başlatıcı sistemi için iki önemli parametre vardır; başlama basamağı büyüme basamağından daha hızlı olmalıdır ve yan reaksiyonların ihtimali en aza indirilmelidir. Başlatıcı seçimi ile ilgili önemli unsurlar şöyle özetlenebilir;

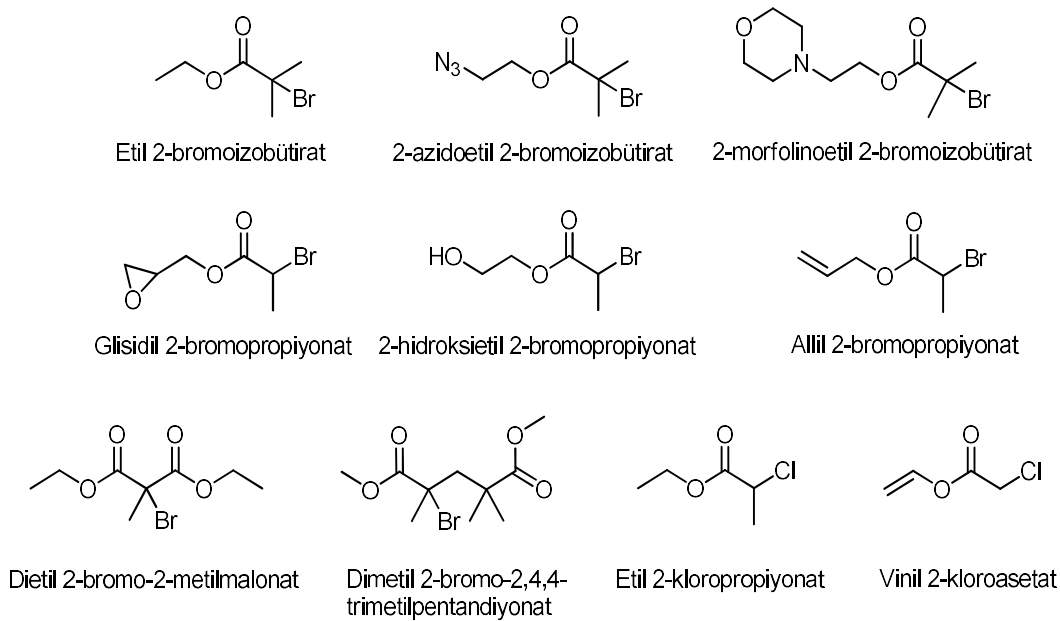
- Başlatıcıdaki grupların stabilize sıralaması $\text{CN} > \text{C(O)R} > \text{Ph} > \text{C(O)OR} > \text{Cl} > \text{Me}$ şeklindedir. Karbon tetraklorür gibi çoklu fonksiyonel gruplar alkil halojenürlerin aktivitelerini artırabilir. Tersiyer alkil halojenürler, sekonder alkil halojenürlerden ve onlarda primer olanlardan daha aktiftir. Bu sonuçlar aktivasyon hız sabitlerinin ölçümleriyle doğrulanmaktadır (Goto ve Fukuda, 1999; Matyjaszewski vd., 2001).

- Alkil halojenürlerde, karbon-halojen bağı gerilimi düzeyi sıralaması genel olarak $\text{R-Cl} > \text{R-Br} > \text{R-I}$ şeklindedir. Bu yüzden, alkil klorürler en verimsiz başlatıcılar olmalıyken, alkil iyodürler de en verimli başlatıcılar olmalıdır. Ancak alkil iyodürler ışığa duyarlı malzemeler oldukları için kullanımları özel tedbirler gerektirmektedir. Metal iyodür komplekslerinin stabilizasyonu ise düşüktür ve R-I bağı heterolitik olarak da kırılabilir. Bugüne kadar hemen hemen en çok kullanılan halojenler klor ve bromdur. Bu halojenler birçok başlatıcı molekülün (RBr, RCl) ve metal tuzunun (örneğin CuBr, CuCl) yapısında bulunmaktadır. Halojen değişimiyle de bazen daha iyi polimerizasyon kontrolü sağlayabilmektedir.

- Reaktiflerin eklenme sırası ve yöntemi de önemli olabilmektedir.

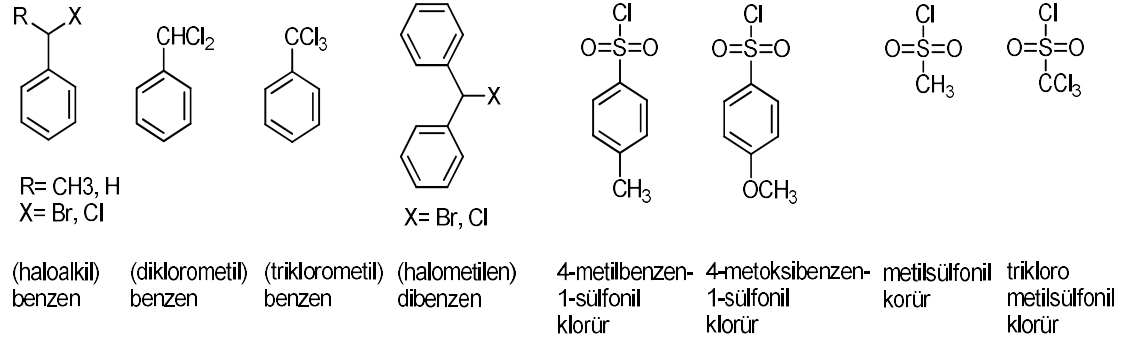
- ATRP'de başarılı bir başlatma güçlü bir katalizör seçimine de dayanmaktadır. Örneğin, MMA'nın 2-bromoizobutirofenon ile başlatılan kontrollü polimerizasyonunda rutenyum veya nikel komplekslerinin katalizörleriyle, bakır içerikli ATRP kadar başarı sağlanamadığı bildirilmiştir (Matyjaszewski vd., 1998).

Çeşitli α -haloesterlerin kullanımı, ATRP' de iyi kontrollü bir başlama adımında çok başarılı olmaktadır. Genel olarak, halojen ayrılma adımından sonra oluşan radikalleri daha stabil olduğu için α -haloizobütiratlar, α -halopropiyonatlardan daha hızlı radikal oluşturmaktadırlar. Bu yüzden, α -halopropiyonatlar metakrilatların polimerizasyonu için kullanılırsa başlama adımı yavaş olabilmektedir. Şekil 2.7 ile açık yapıları verilen ve ATRP'de yoğunlukla kullanılan çeşitli α -haloesterler, çeşitli fonksiyonel gruplarla uygun bir asit halojenürün doğrudan esterleşme reaksiyonuyla kolayca üretilebilmektedir. ATRP birçok fonksiyonel gruba dayanabildiği için, iyi tanımlanmış uç gruplu polimerler, ilave koruyucu reaksiyonlara gerek kalmadan hazırlanabilmektedir. İşlevsel başaltıcıların kullanımıyla, hidroksi, epoksi, alil, vinil, karboksilik asit ve γ -lakton gibi birçok fonksiyonel grup polimerlerin alfa ucuna eklenebilmektedir.



Şekil 2.7. ATRP'de kullanılan haloester türü başlatıcılar

Benzil gruplu halojenler ise stiren ve türevlerin polimerizasyonunu için yapısal benzerliklerinden dolayı çok kullanışlı başlatıcılardır. Ancak MMA gibi ATRP’de kullanılan birçok reaktif monomerin polimerizasyonunu verimli şekilde başlatmak için başarısızdırlar. ATRP sistemlerinde kullanılabilen benzil halkası ve sülfonil grubu içeren halojenli başlatıcıların açık yapıları Şekil 2.8 ile verilmektedir.



Şekil 2.8. ATRP’de kullanılan benzil halkası ve sülfonil grubu içeren halojenli başlatıcılar

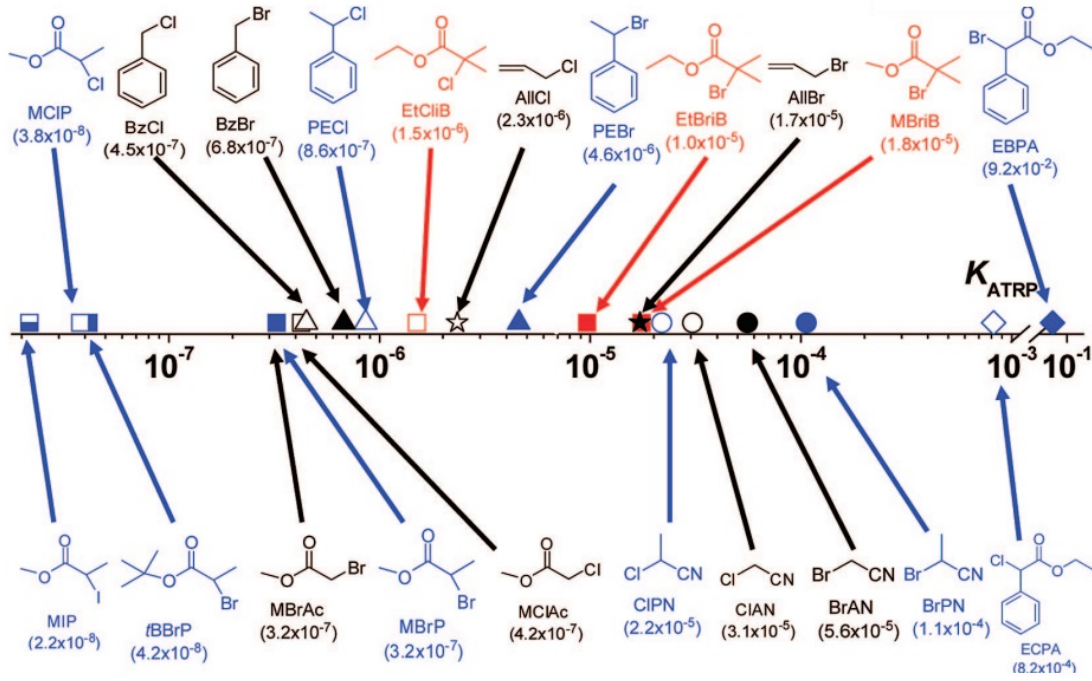
Bu iki önemli ve kullanım alanı geniş başlatıcı türlerinin dışında, halojenli alkanlar (CCl₄, CH₂Cl₂ vb.), α-haloketonlar, α-halonitriller ve sülfonil halojenler de (Şekil 2.8) ATRP polimerizasyonlarında başlatıcı olarak kullanılabilinen yapılarıdır.

ATRP’nin başarısı ağırlıklı olarak, aktivasyon (radikallerin oluşumu, k_a) ve deaktivasyon (alkil halojenlerin oluşumu, k_{da}) süreçleri arasındaki uyumlu dengeye dayanmaktadır. İki hız sabiti arasındaki denge sabiti ($K_{ATRP}=k_a/k_{da}$) radikal konsantrasyonu ile polimerizasyon ve sonlanma hızları Denklem 2.3 ile tayin edilebilmektedir. K_{ATRP} değeri çoğunlukla çok küçük ($10^{-4} - 10^{-9}$) olduğu için düşük radikal konsantrasyonu ve sonlanma reaksiyonlarının azaltılmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda her bir hız sabitinin, özellikle de k_{da} ’nın, polimerizasyonda kontrol seviyesini etkilemektedir. Polimerizasyonda iyi bir kontrol, molekül ağırlığı, monomer dönüşümü ve Denklem 2.4’ de görülebileceği gibi dar molekül ağırlığı dağılımı arasında doğrusal bir ilişki sağlamaktadır. İdeal olarak, polimerizasyon hızı korunurken, polimerizasyon üzerinde daha iyi bir kontrol sağlamak için hem k_a hem de k_{da} ($k_a \ll k_{da}$ olsa da) değerleri sayısal olarak yeteri kadar büyük olmalıdır.

$$\ln\left(\frac{M_0}{M}\right) = \frac{k_p k_a [P_n - X][Cu^I]}{k_{da}[Cu^{II}]} \quad (2.3)$$

$$\frac{M_w}{M_n} = 1 + \frac{k_p [R - X]_0}{k_{da}[Cu^{II}]} \left(\frac{2}{p} - 1\right) \quad (2.4)$$

Hem aktivasyon (k_a) hem de deaktivasyon (k_{da}) hız sabitlerinin değerlendirilmesi, çeşitli katalitik/başlatıcı sistemlerin optimizasyonu ve daha iyi anlaşılması için çok önemlidir. Spektroskopi ve kromatografi kullanılarak polimerik ve monomerik sistemler için k_a ölçümü üzerine yoğun çalışmalar yürütülmüştür. Bununla birlikte, çeşitli reaksiyon koşulları altında (farklı sıcaklık, çözücü vb.) birçok teknik (HPLC, GC, SEC, NMR) ve metod kullanılarak birçok değer elde edilmiştir. Farklı koşullar altında elde edilen k_a değerlerini analiz ederek, güvenilir bir yapı ve aktiflik ilişkisi kurmak çok zordur. ATRP süreçlerinin kinetik simülasyonlarında bu tür k_a değerlerinin bilinmesi çok yararlıdır. ATRP'de kinetik süreçleri daha iyi anlamak ve karşılaştırmak için Tang ve Matyjaszewski (Tang ve Matyjaszewski, 2007) aynı tekniği (GC) ve aynı metodu kullanarak (psödo birinci derece), aynı reaksiyon koşulları altında (asetonitril çözücüsünde ve 35 °C sıcaklıkta) farklı başlatıcıların kullanıldığı farklı reaksiyonlardaki k_a değerleri tayin edilerek, aktivasyon sürecinde başlatıcı yapısının reaksiyon sürecine etkileri sistematik bir şekilde araştırılmışlardır. Tüm reaksiyon koşullarının optimize edildiği sistematik deneyler sonucu çok çeşitli başlatıcıların aktivasyon hız sabitleri bulunmuştur. Bu değerler sayesinde hem farklı yapıdaki hem de izomerik yapıdaki başlatıcıların k_a değerlerindeki farklılıkları ve kıyasları ortaya koymuşlardır. Aktivasyon hız sabitlerinin artışının, başlatıcının sübtitüentleriyle, ayrılan halojen atomu ile bağlantılı olduğu görülmüştür. Örneğin, birincil, ikincil ve üçüncül α -bromoesterlerin k_a değerlerinin bu sırayla arttığı ve hız sabitlerinin birbirlerine oranlarının 1:10:80 olduğunu görmüşlerdir. Böylece üçüncü derece haloesterler en aktif yapılar olarak ortaya çıkmaktadır. Yine aynı şekilde, klor, brom ve iyot halojenlerinin bağlı olduğu 2-halopropiyonatların aktivasyon hız sabitlerinin de aynı sırayla kıyaslandıklarında 1:20:35 gibi bir orana ulaşmışlar ve başlatıcıların k_a değerlerinin büyüklükleri yapılarındaki halojenlerin periyodik sırası ile bağlılık gösterdiğini bildirmişlerdir.



Şekil 2.9. ATRP’de kullanılan başlatıcıların kinetik olarak kıyası (Tang vd., 2008)

Tang ve ark. (Tang vd., 2008) benzer bir diğer çalışmasında da yine sabit reaksiyon koşulları altında ($22\text{ }^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, asetonitril çözücüsü içerisinde, $\text{Cu}^{\text{I}}\text{X}/\text{TPMA}$ (tris[(2-piridil)metil]amin) katalizörlüğünde ($\text{X}=\text{Br}, \text{Cl}$)) daha geniş kapsamlı bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmada çok çeşitli başlatıcılar kullanarak, başlatıcıların ATRP denge sabitlerini (K_{ATRP}) bulmuşlardır. Bu değerler ile başlatıcıların hem izomerik yapıları hem de halojen grupları bakımından kıyaslayabilmişlerdir. Aynı molekül yapısına sahip ama farklı halojenleri içeren başlatıcıların denge sabitlerini kıyasladıklarında, halojen atomlarından kaynaklı farklılıkları ortaya çıkarmışlardır. Örneğin, Şekil 2.9’da da görülebileceği gibi, metil 2-iyodopropiyonat (MIP) başlatıcısının K_{ATRP} değeri $2,2 \times 10^{-8}$ iken metil 2-kloropropiyonat (MCIP) başlatıcısının $3,8 \times 10^{-8}$, metil 2-bromopropiyonat (MBrP) başlatıcısının $3,2 \times 10^{-7}$ olarak bulmuşlardır. Başlatıcıların aktiflikleri de bu değerler ile orantılı olduğundan ortaya $\text{MBrP} > \text{MCIP} > \text{MIP}$ şeklinde bir sıralama çıkmaktadır. Yine aynı şekilde (1-bromoetil)benzen (PEBr) başlatıcısının denge sabiti $4,6 \times 10^{-6}$ iken (1-kloroetil)benzen (PECl) başlatıcısının denge sabiti $8,6 \times 10^{-7}$ ile daha düşüktür. Şekil 2.9’da çeşitli başlatıcıların açık yapıları ve denge sabitleri mevcut olup benzer şekildeki kıyaslamalar yapılabilmektedir.

2.1.5. ATRP' de kullanılan katalizörler

Katalizör sistemi ATRP'nin belki de en önemli unsurudur. Atom transferi denge konumunu ve aktif türler ile aktif olmayan türler arasındaki değişimin dinamiklerini belirlediğinden ATRP için kilit konumdadır. ATRP'de katalizör olarak kullanmak için çeşitli geçiş metalleri ile çeşitli ligandlar kompleks halinde çalışılmıştır. Ortaya çıkan ve katalizör sistemi olarak etkin bir şekilde kullanılan metal/ligand kompleksleri aşağıda detaylı olarak incelenmektedir.

Etkili bir geçiş metali katalizörü için çeşitli ön gereksinimler özetlenirse;

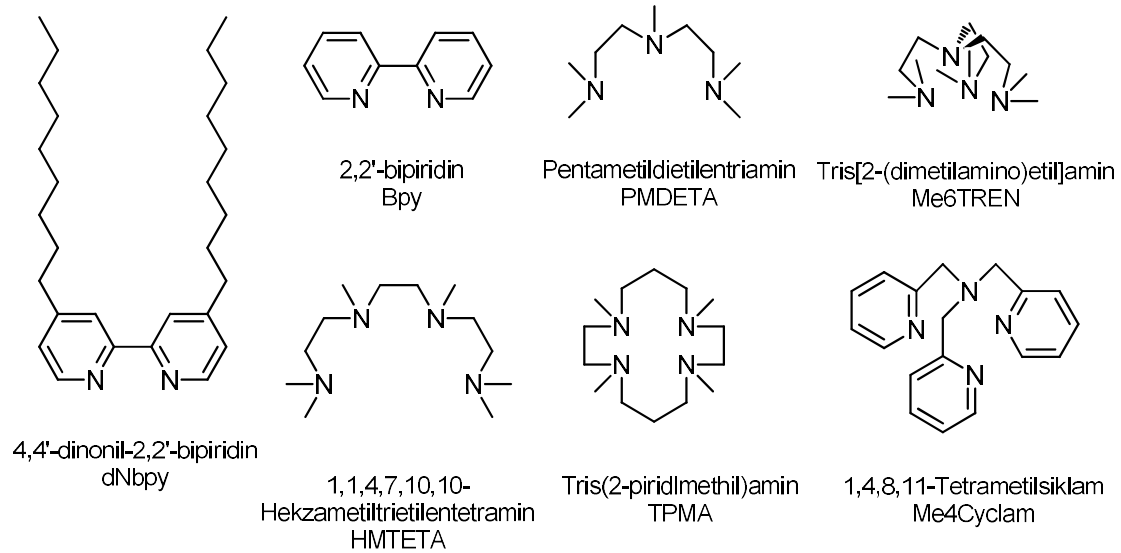
- Metal, bir elektron ile kolayca erişilebilir en az iki yükseltgenme haline ayrılabilmelidir.
- Metal, halojen yönünden uygun bir afiniteye sahip olmalıdır.
- Metal çevresindeki koordinasyon küresi, yükseltgenme sonucuyla bir halojeni barındırması için genişleyebilir olmalıdır.
- Ligandın metal ile güçlü bir kompleks oluşturması gerekmektedir.

ATRP reaksiyonlarında başlıca en çok kullanılan kompleks metali bakır (Cu) olmakla beraber, rutenyum (Ru), demir (Fe), nikel (Ni), paladyum (Pa), molibden (Mo), mangan (Mn), kobalt (Co) metalleri de ATRP'de kullanılabilir. Bu metaller farklı ligandlar ile metal-ligand kompleksleri oluşturarak ATRP'nin katalizör sistemini oluşturmaktadırlar. Bakır, çok yönlülüğü ve maliyeti açısından ATRP'nin üstün katalizör metalidir. Literatürde ATRP üzerine yayınlanan çalışmaların %80'inden fazlası bakır tabanlı katalizör sistemlerini içerir. Stirenler, metakrilat ester ve aminler, akrilonitriller bakır içerikli ATRP ile başarılı bir şekilde polimerize edilmektedirler.

ATRP'de ligandın ana görevi geçiş metali tuzunu organik ortamda çözdürmek ve atom transferi için uygun reaktivite ile bu kompleksi oluşturan metal merkezinin redoks potansiyelini ve halojen ilgisini ayarlamaktır. Ligand geçiş metali ile güçlü bir kompleks

oluşturmalıdır. Ligand aynı zamanda koordinasyon küresinin genişlemesine ve diğer reaksiyonlara teşvik olmaksızın seçici atom transferine izin vermelidir.

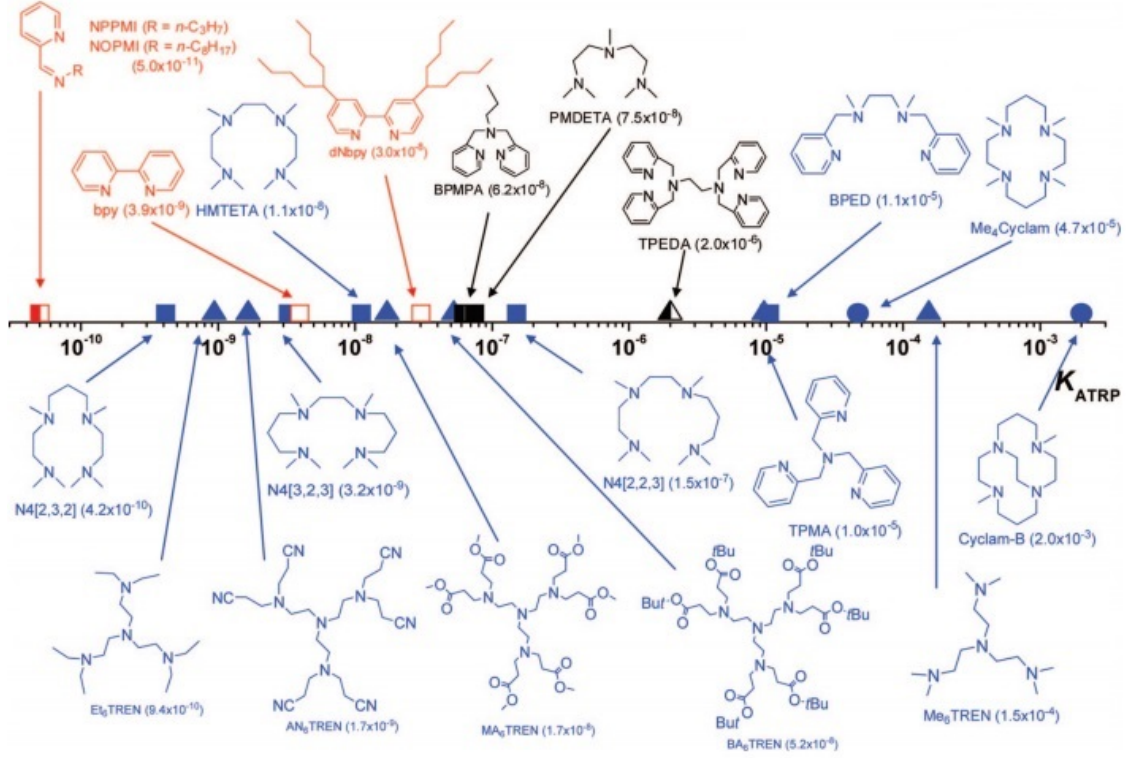
Azot ligandları; bakır ve demir aracılı ATRP’de kullanılırlar. Bakır aracılı ATRP’de, özellikle azot tabanlı ligandlar çok iyi çalışmaktadırlar. Bunun aksine, kükürt, oksijen ve fosfor tabanlı ligandlar uygun olmayan elektronik etkiler ya da olumsuz bağlanma sabitleri nedeniyle daha az etkilidirler. Ancak bunların kombinasyonları iyi katalizörler verebilecektir. Liganların elektronik ve sterik etkileri önemlidir. Metal merkezi etrafında aşırı sterik engel olduğunda ya da ligand kuvvetli elektron çekici olduğunda düşük katalitik aktivite veya düşük verimlilik görülmektedir. Şekil 2.10 ile bakır içerikli ATRP’de verimli olarak kullanılan bazı azot tabanlı liganların açık yapıları verilmektedir.



Şekil 2.10. ATRP’ de kullanılan azot tabanlı liganlar

Tang ve ark. (Tang vd., 2008) yayınladıkları bir çalışma ile çeşitli liganların bakır bazlı ATRP’de denge sabitleri üzerine olan etkilerini araştırmışlardır. Sabit reaksiyon koşulları altında (22 °C sıcaklıkta, asetonitril çözücüsünde ve aynı başlatıcı ile (etil 2-bromoizobütirat)) yürütülen çalışmalarda çeşitli azot tabanlı liganlar içeren Cu(I) komplekslerinin etkinliklerini kıyasladıklarında, lineer liganların iki dişli, üç dişli ve dört dişli şeklinde aktifliklerinin arttığı bulmuşlardır. Üçayaklı ve köprülü (Me₆TREN ve köprülü cyclam) liganların komplekslerinin ise kendilerine karşılık gelen lineer

ligandlardan daha aktif olma eğiliminde olduklarını bildirmişlerdir. Şekil 2.11 ile logaritmik ölçekte ölçülen K_{ATRP} değerleri verilmektedir. Genel olarak, komplekslerin etkinlikleri çeşitli liganlarla şu sıraya göre azalmaktadır; alkil amin \approx pridin $>$ alkil imin \gg aril imin $>$ aril amin. Aynı zamanda ligandın içerdiği azot sayısının azalmasıyla da ligand etkinliğinin azaldığını bildirmişlerdir.



Şekil 2.11. ATRP' de kullanılan ligandların kinetik olarak kıyası (Tang vd., 2008)

Azot tabanlı ligandların aktiflikleri ve kendi aralarındaki kıyaslanmaları şu şekilde özetlenebilmektedir;

- Azot tabanlı ligandların ATRP'deki aktiflikleri koordinasyon sayılarıyla; $N_4 > N_3 > N_2 > N_1$ ve bağlayıcı karbon atomlarının sayılarıyla; $C_2 > C_3 > C_4$ bu şekilde azalmaktadır.

- Ligandların aktiflikleri aynı zamanda içerdikleri gruplara bağlı olarak da; $R_2N \sim Pyr > R-N = > Ph-N = > Ph-NR$ şeklinde azalmaktadır.

- Köprülü veya halkalı liganların aktifliği lineer olanlardan çoğunlukla daha yüksektir.

Ligandlar bazen yan reaksiyonlara katılabilirler. Örneğin alifatik amin liagandına olası bir zincir transferi öne sürülebilmektedir. Ayrıca, aminler (ve fosfinler), bir Hoffman eleme sürecinde nükleofilik yer değiştirme reaksiyonuyla, alkil halojenürler ile reaksiyon verebilmektedirler (Coessens ve Matyjaszewski, 1999a, 1999b).

Fosfor ligandları; Fosfor tabanlı ligandlar ATRP' de, bakır hariç renyum (Re), rutenyum (Ru), demir (Fe), rodyum (Rh), nikel (Ni) ve paladyumu (Pd) içeren çoğu geçiş metali kompleksi için kullanılmıştır. Trifenilfosfin (PPh₃) en çok kullanılan fosfor tabanlı liganddır ve sözü edilen tüm geçiş metallerini koordine etmek için başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Diğer bir yaygın fosfor ligandı tribütil fosfat (P(nBu)₃) ise nikel ve demir içeren sistemlerde kullanılır.

2.1.6. ATRP' de çözücüler

ATRP çalışmaları çözelti, bulk ya da hetrojen (emülsiyon, süspansiyon vb.) sistemlerde gerçekleştirilebilmektedir. Benzen, toluen, anisol, difenil eter, etil asetat, aseton, dimetil formamit, etilen karbonat, alkol, su gibi birçok çeşitli çözücü farklı monomerlerin polimerizasyonunda kullanılmıştır. Çözücü, özellikle polimerin monomerinde çözünmediği (poliakrilonitril vb.) zamanlarda gerekli olmaktadır. ATRP aynı zamanda (mini)emülsiyon, süspansiyon ya da dispersiyon gibi heterojen şartlar altında da başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Çözücü seçimini etkileyen birkaç faktör mevcuttur. Çözücüyle zincir transferi minimum olmalıdır. Aynı zamanda çözücü ve katalizör sistemi arasındaki potansiyel etkileşimler de dikkate alınmalıdır. Katalizör sisteminin çözücü ile bozunması veya çözücü destekli yan reaksiyonlar, örneğin HX ayrılması ki bunlar çoğunlukla polar çözücülerde çok barizdir, en aza indirilmelidir.

Katalizörün yapısının farklı çözücüler içerisinde değişebileceği de dikkate alınmalıdır. Örneğin, n-Bütil akrilatın CuBr(bpy)₃ katalizörü ile ATRP reaksiyonu hem çözücsüz (bulk) hem de etilen karbonat çözücsü ile gerçekleştirildiğinde, çözücü içeren sistemin bulk reaksiyonundan daha hızlı olduğu görülmüştür (Matyjaszewski vd., 1998).

Bulk sistemindeki Cu(I) türlerinin ikili halojen köprüsünden etilen karbonattaki tekli Cu(I) türlerindeki yapısal değişikliği açıklamak için hız farklılığı öne sürülmüştür. Polar ortamdaki benzer hız artışı ilerleyen dönemlerde farklı çalışmalarda da görülmüştür (Wang vd., 1999). Değerlendirilen tüm hız artışları, X-Cu^{II} bağının hidrolize olduğu daha yavaş deaktivasyon basamağıyla ilgili olabilmektedir. Polar çözücü aynı zamanda katalizör sisteminin çözünmesine de yardımcı olmaktadır.

2.1.7. ATRP' de sıcaklık ve reaksiyon süresi

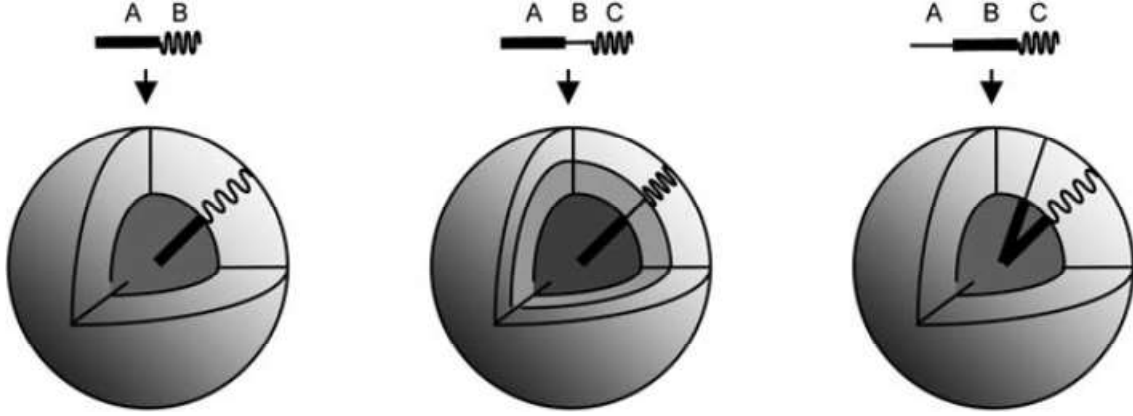
ATRP'de sıcaklık artışı ile hem radikal büyüme hız sabiti hem de atom transfer denge sabiti arttığı için polimerizasyon hızı da artmaktadır. Böylece yüksek sıcaklıkta radikal büyümesi için yüksek aktivasyon enerjisi, radikal sonlamasındakinden büyük olduğu için yüksek k_p/k_t oranı ve daha iyi kontrol gözlenebilmektedir. Ancak yüksek sıcaklıklarda zincir transferi ve yan reaksiyonlar daha belirgin hale gelmektedir (Matyjaszewski vd., 1997; Matyjaszewski, 1998). Genel olarak, yüksek sıcaklıklarda katalizör çözünürlüğü artmaktadır ancak aynı zamanda da sıcaklıktaki artış ile katalizör sistemi de bozunabilmektedir (Percec vd., 1996). Optimum sıcaklığın belirlenmesi çoğunlukla monomere, katalizöre ve hedeflenen molekül ağırlığına bağlıdır.

Yüksek monomer dönüşümünde büyüme hızı önemli ölçüde yavaşlamaktadır ancak yan reaksiyonların çoğu monomer konsantrasyonundan bağımsız olduğu için hızlarında önemli bir değişim olmamaktadır. Neredeyse yüzde yüz monomer dönüşümünü sağlayan uzun süreli reaksiyon süreleri nihai polimerin polidispersitesini arttırmayabilir ama uç gruplarının kaybına neden olabilmektedir (Matyjaszewski, 2000). Bu nedenle, yüksek uç grup fonksiyonelliğine sahip polimerler elde etmek için ya da ilk polimer daha sonra blok kopolimer sentezinde kullanıldığı zaman, uç grupların kaybını önlemek için dönüşüm %95' i geçmemelidir.

2.2. Miselik Yapılar

Polimerik miseller, çekirdek-kabuk türü morfolojileri ile nanomateryallerin eşsiz bir sınıfını oluşturmaktadırlar. Misel oluşumu, seçici bir çözücü içerisinde blok veya aşırı kopolimerden, hidrofobik ve hidrofilik zincir kısımlarından oluşan amfifilik çoklu blok

kopolimerlerin çözeltilerinde kendiliğinden gerçekleşmektedir. Bu oluşum AB diblok kopolimerinin çözünmeyen A bloğunun misel çekirdeğini ve çözünen B bloğunun da çözünmüş misel kabuğunu (dış çeper) kendiliğinden oluşturmalarıyla gerçekleşmektedir (Şekil 2.12). Yine ABC triblok kopolimerlerinin kullanımıyla da çoğu kompleksin morfolojisi saptanabilmektedir. Eğer A bloğu çözünmeyen blok ise, çoğunlukla üç katmanlı 'soğanımsı' yapı gözlenecektir. Merkezi B bloğunun çözünmeyen blok olduğu zaman ise en olası yapı ise A ve C bloklarının karışık olarak kabuğu oluşturduğu çift katmanlı bir yapıdır (van Nostrum, 2011). Kopolimerlerin blok veya bloklarının bu davranışları, uygun bir çözücü sisteminde bütün bir polimer zincirinin sadece bir bölümü çözüldüğünde, kritik miselleşme konsantrasyonunda (CMC) veya bu konsantrasyonun üzerinde gerçekleşmekte ve nanoboyutlu parçacıklar elde edilebilmektedir. Bu konsantrasyonun, yani CMC seviyesinin altında ise çözünmüş polimer zincirleri sadece moleküler olarak çözünmüş halde olarak çözeltilerde bulunmaktadır. Ancak çözeltildeki polimer konsantrasyonu artırılarak CMC seviyesine gelinirse moleküler olarak çözünmüş polimer zincirleri misel formunu oluşturmaktadırlar.



Şekil 2.12. AB ve ABC türü blok kopolimerlerin çözeltilerde oluşturabildikleri misel yapıları (van Nostrum, 2011)

Deneyel olarak misel oluşumu, her iki türdeki bloklar (hidrofilik ve hidrofobik) için de uygun bir çözücü içerisinde amfifilik kopolimerin çözdürülmesi ve sonrasında CMC sınırına gelmesiyle olabilmektedir. Bunun yanında bazen de hidrofobik blok için yardımcı bir çözücü maddenin ilave edilmesi ve sonra diyaliz ile bu ikinci çözücünün ortamdaki uzaklaştırılmasıyla misel oluşumu gerçekleştirilebilmektedir.

Bazı durumlarda ise çözelti ortamındaki misel oluşumu, sıcaklık, pH, elektrolit derişimi vb. çevre koşullarına karşı duyarlılık göstererek gerçekleşmektedir. Örneğin, sulu çözeltisi hazırlanan kopolimerin blok veya blokları belirli bir sıcaklık aralığında çözünürlük gösteriyor ve bu sıcaklık sınırlarının dışında çözünmüyor ise misel oluşumu, kritik miselleşme sıcaklığında (CMT) gerçekleşebilmektedir. Sıcaklığa duyarlı polimerin kendine özgün bir CMT değeri olduğu gibi bu değer yüksek ya da düşük sıcaklık değerlerinde de olabilmektedir. Örneğin oda sıcaklığında çözünen bir polimer, çözelti sıcaklığı arttırıldığında dehidratasyona uğrayarak çözünmez hale gelebilmekte ve tam da bu davranışın görüldüğü sıcaklık değeri o polimer için alt kritik çözelti sıcaklığını (LCST) temsil etmektedir. Literatürde, özellikle PNIPAM içerikli kopolimerlerin hazırlanması ve çözelti davranışlarının çalışılmasında sıkça karşılaşılmaktadır (Li vd., 2006; Pascual ve Monteiro, 2009). Eğer polimer çözeltisi ısıtılmadığı, tam tersi soğutulduğu zaman bu davranış gözleniyor ise bu nokta da polimerin üst kritik çözelti sıcaklığını (UCST) temsil etmektedir. Bu CMT değerlerinden, kopolimerlerin sentezlerinde ve çözelti davranışlarının belirlenmesinde bu bilgilerden yoğun olarak yararlanılmaktadır.

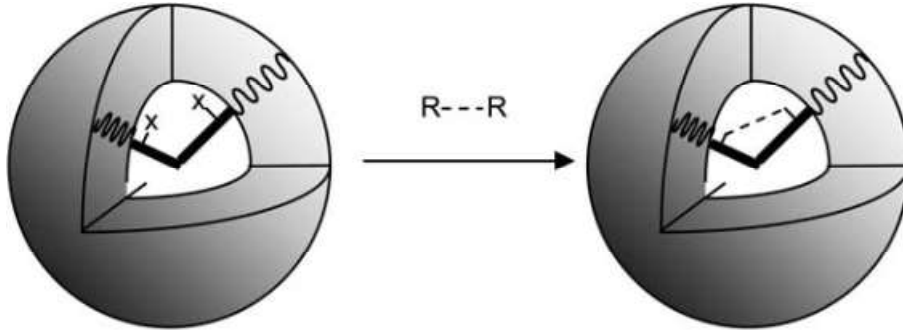
Literatürde sıkça karşılaşılan pH duyarlı polimerler ve kopolimerleri içinde benzer bir durum söz konusudur. Bu polimerler de belirli pH aralıklarında çözünebilirken, CmpH seviyelerine ulaştıklarında çözünmez hale gelerek hidrofobik karakter sergilemektedirler. Örneğin poli(2-(diethylamino)etil metarilat) polimeri sulu çözeltide düşük pH değerlerinde çözünebilirken, çözelti pH değeri arttırıldığında çözünmez hale gelmektedir. DEA ve benzeri türde polimerler içerikli kopolimerlerin pH duyarlı miselleşme çalışmaları literatürde mevcuttur (Bütün vd., 2001; Liu, Weaver, vd., 2002).

Polimerik miseller özgün morfolojik özelliklere sahip olmaları ile özellikle farmakolojik veya tıbbi teşhis uygulamalarında oldukça ilgilenilen malzemeler haline gelmişlerdir. Misel çekirdeğine ilaç veya tanı ajanı yüklenebilir, hidrofilik kabuk da dağılmayı önleyebilir, böylece parçacıkların koloidal stabilizasyonu sağlanabilmektedir.

2.2.1. Çapraz bağlanma yöntemleri

Blok kopolimerin misel çekirdeğini oluşturan parçası reaktif fonksiyonel gruplar taşıyorsa, miseller bifonksiyonel reaktiflerin eklenmesiyle çapraz bağlı hale

getirilebilmektedirler. Şekil 2.13’de görüldüğü gibi X fonksiyonel gruplarına sahip misel çekirdeğine bifonksiyonel R-R bileşiğinin eklenmesi ve meydana gelecek çapraz bağlanma reaksiyonu sonucunda çapraz bağlı miseller elde edilebilmektedir. Literatürde, amin, hidroksil, karboksil grubu gibi çeşitli fonksiyonel gruplara sahip polimerler ile diammin, ditiyol, süksinik anhidrid, karbodiimid, 1,2-bis(iyodoetoksi)etan (BIEE) ve divinil sülfon (DVS) gibi çok çeşitli bifonksiyel reaktiflerin çok sayıda ve farklı kombinasyonları ile yürütülen çapraz bağlı misel çalışmaları mevcuttur. Özellikle amin bileşikleri, esterlerin veya izosiyonatların aktifleştirilmesinde olduğu gibi birçok fonksiyonel grup ile oldukça reaktiftir ve bu özellikleri ile literatürde çapraz bağlanma kimyasında çok sık karşılaşılmaktadırlar (van Nostrum, 2011).



Şekil 2.13. X fonksiyonel ucuna sahip misel çekirdeğinin, bifonksiyonel R-R bileşiği ile çapraz bağlanmasının şematik gösterimi (van Nostrum, 2011)

Ayrıca ideal bir çapraz bağlanma kimyası, çevreye karşı zararsız, düşük maliyetli, yumuşak koşullar altında (örneğin; oda sıcaklığında ve sulu çözeltide) basit şekilde gerçekleştirilebilen, reaksiyon sonucu herhangi bir yan ürün oluşturmayan ve tersinir potansiyeli barındırmamalıdır. Ayrıca çapraz bağlanma derecesinin belirlenebilmesi, yüksek olması ve reaksiyon boyunca sürecin takip edilebilmesi istenmektedir (Read ve Armes, 2007).

Çapraz bağlı misellerin sentezleri ile ilgili yapılan ilk çalışmalar kapsamında; Thurmond vd. (1996) polistiren-*b*-poli(vinilpiridin) kopolimeriyle sulu çözeltide PS çekirdekli, Bütün vd. (1998) ise PDMA-*b*-PMEMA kopolimeri ile PMEMA çekirdeğe sahip, kabuktan çapraz bağlı ‘knedel’ (SCK) miselleri elde etmişlerdir. Bütün vd. (1999) yayınladıkları bir başka çalışma ile PDMA-*b*-PThPMA polimerinin PDMA kabuklu

misellerini BIEE ile çapraz bağlayarak SCK miseller elde etmişlerdir. Bu çalışmada sentezledikleri PDMA-*b*-PMAA polimeri ile elde ettikleri PMAA kabuklu ve PDMA çekirdekli miselleri yine BIEE ile dış kabuğu oluşturan PMAA bloğunun hidroksil grupları üzerinden çapraz bağlanmasıyla SCK miseller elde etmişlerdir.

Ancak bu tür, AB diblok kopolimerler ile hazırlanan miseller, çapraz bağlanma reaksiyonu sırasında, miseller arası çapraz bağlanma sonucu kısmen kaynaşmış bir halde istenmeyen tepkiler verdikleri için çok düşük miktarlarda hazırlanmışlardır. Bu da hem sentez hem de uygulama alanlarında sorunlar yaratmıştır.

Bu nedenle, miseller arası çapraz bağlanmayı engellemek amacıyla, ABC türü blok kopolimerlerin kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu tür kopolimerlerde bir blok kalıcı olarak hidrofilik dış koronayı oluşturmaktadır. Merkezi bir blok üzerinden çapraz bağlanma gerçekleşirken, miseller arası etkileşimin önüne geçilmektedir. Bu bağlamda yapılan ilk çalışmalardan biri Bütün vd. (2000) aittir. Sentezledikleri PEG-*b*-PDMA-*b*-PMEMA triblok kopolimeri oda sıcaklığında sulu çözeltide (kütlece %10 derişimde) kendiliğinden çözünmektedir. Ancak çözeltiye Na₂SO₄ tuzu eklendiğinde PMEMA bloğu dehidratasyona uğrayarak çözünmez hale gelmektedir. Böylece PMEMA bloğunun hidrofobik çekirdeğini, PDMA'nın çözünür iç kabuğunu ve PEG bloğunun da hidrofilik dış koronası oluşturduğu üç katmanlı 'soğanımsı' (onion) misel yapısı oluşmaktadır. Araştırmacılar bu miselleri, merkez PDMA bloğu üzerinden, BIEE çapraz bağlayıcısıyla, çapraz bağlayarak SCL miselleri elde etmişlerdir. Böylece kalıcı olan hidrofilik dış korona, PEG bloğu, miseller arası çapraz bağlanmanın önüne geçerek daha yüksek derişimde daha kararlı çapraz bağlı misellerin hazırlanabilmesine olanak sağlamıştır. Bu avantaj ile çapraz bağlı misellerin hazırlanmasında, kalıcı ve bağımsız hidrofilik dış korona oluşturacak blok kopolimerlerin kullanımı yaygınlaşmıştır.

Örneğin, Bütün vd. yaptıkları bir diğer çalışmada, schizophrenic PDEA-*b*-PDMA-*b*-PMEMA (2006) triblok kopolimeri ile iki farklı ILCL misel sentezlemişlerdir. Polimer suda (pH<6,6) moleküler olarak çözünmektedir. Ancak çözeltiye Na₂SO₄ tuzu ilave edildiğinde PMEMA bloğu hidrofobik hale gelip miselleşmeyi başlatmakta ve ortamda PMEMA çekirdekli, PDMA bloğunun iç kabuğunu, PDEA'nın da dış koronasını oluşturduğu üç katmanlı miseller şekillenmektedir. Ancak sulu çözeltinin tuz ilavesi

yapılmayıp da pH'ı yükseltildiğinde ($pH > 7,6$) misel çekirdeği deprotonlanarak hidrofobik hale gelmiş PDEA bloğu tarafından oluşturulmaktadır. PDMA bloğu yine merkez katman olup, dış korona da PMEMA bloğu tarafından şekillendirilmektedir. Bu miseller, bu tür çift yönlülükleri dolayısıyla, 'şizofrenik' miseller olarak adlandırılmaktadır. Araştırmacılar misellerin ortak ve merkez katmanı PDMA bloğunu, BIEE ile çapraz bağladıklarında, çevre koşullarına karşı duyarlılığını çekirdek/korona değişimi ile gösteren ve yapı kararlılığını koruyan tersinir şizofrenik SCL miselleri elde etmişlerdir. Her iki tür misel oluşumunda da çapraz bağlanmanın gerçekleştiği katman kalıcı bir hidrofilik dış korona ile kapatılmakta miseller arası etkileşim engellenmektedir. Şizofrenik tersinir SCL miseller ilginç ve özel yapılar olmakla birlikte çok sık karşılaşılmasa da literatürde farklı polimerler ile benzer örnekleri mevcuttur (Bütün vd., 2011; Liu vd., 2002).

Bronich vd. (2005) diaminlerin kullanımı ile çapraz bağlı misellerin hazırlanmasına yönelik bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmada poli(etilen glikol)-*blok*-poli(metakrilik asit) kopolimeri (PEG-*b*-PMAA) sulu çözeltide, ortama ilave edilen kalsiyum(Ca)-EDTA kompleksi ile kendiliğinden miselleşme göstererek, PMAA çekirdekli misel oluşumu sergilemektedir. Misel çekirdeğini oluşturan PMAA bloğu karboksil grupları üzerinden EDA ile çapraz bağlandığında, çekirdekten çapraz bağlı miselleri elde etmişlerdir. Yine bu örnekte de görüldüğü gibi PEG bloğu hidrofilik olarak misel koronasını oluşturmuş ve çapraz bağlanma sırasında miseller arası etkileşimin önüne geçmektedir. Araştırmacılar ilerleyen süreçte yayınladıkları diğer çalışmalarda da yine PEG-*b*-PMAA polimerinin sulu çözeltideki misellerini 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-karbodiimit hidroklorür ve EDA ile çekirdekten çapraz bağlayarak CCL misellerini elde ederek bu misellere cis-platin (Bontha vd., 2006) ve doxorubicin (DOX) (Kim vd., 2009) antikanser ilaçlarının yüklenmesi ve salım çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir.

Kim vd.(2010a) yukarıda bahsedilen aynı yöntemle elde ettikleri PEG-*b*-PMAA misellerinin çekirdeklerini, 1,2-diaminpentan, *N*-(3-aminopropil-1,3-propendiamin), 2,2'-(etilendioksit)bis(etilamin) gibi farklı diamin bileşikleriyle çapraz bağlayarak, çapraz bağlayıcıların hidrodinamik misel çapları üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Kim (2010b) diğer bir çalışmada da disülfid içerikli biyobozunabilir sistamin çapraz bağlayıcısı ile elde ettiği CCL miseller ile kemoterapik ilaç salım çalışmalarını yürütmüştür.

Misellerin bifonksiyonel disülfid bileşikleri ile çapraz bağlanmaları çok ilgi gören bir konudur. Çünkü disülfid bileşikleri, aynı hücre sitazolünde olduğu gibi indirgeyici bir ortamda ayrışma eğilimindedirler. Bu nedenle, bu özellikten misellerin hücre içi ayrıştırılması ve ilaç salımı için, ilaç yüklü misellerin hücre tarafından içselleştirilmeden önce faydalanılmaktadır. Daha önce de bifonksiyonel bileşikler ile misellerde çapraz bağlanmanın gerçekleştiği belirtilmiştir. Aynı durum, özellikle biyomedikal uygulamalarda kullanılan polimerler ve biyokonjugatlar için disülfid köprüsü içeren reaktiflerle de geçerlidir (Meng vd., 2009).

Li vd. (2006) tarafından poli(etilen glikol)-*blok*-poli[(*N,N*-dimetilakrilamit)-*stat*-(*N*-akriloksisüksinimit)]-*blok*-poli(*N*-izopropilakrilamit) (PEG-*b*-P(DMAm-*stat*-NAS)-*b*-PNIPAM) triblok kopolimeri RAFT polimerizasyonu ile sentezlenmiştir. Polimerin oda sıcaklığında hazırlanan sulu çözeltisi 37°C'ye ısıtıldığında PNIPAM çekirdekli misellerin oluşumunu gözlemişlerdir. Oluşan misellerin dış koronasını PEG bloğu oluştururken, iç kabuğunu da P(DMAm-*stat*-NAS) bloğu oluşturmuştur. Çözelti sıcaklığı 45°C'ye getirildiğinde elde ettikleri miselleri NAS üzerinden disülfid bazlı bifonksiyonel primer amin, sistamin ile çapraz bağlamışlardır. Böylece çekirdekten çapraz bağlı (CCL) miseller elde etmişlerdir. CCL misel çözeltisinin sıcaklığı 25°C'ye soğutulduğunda tekrar çözünür hale gelen PNIPAM bloğu ile miseller şişme davranışı göstermişlerdir. Araştırmacılar daha sonra CCL misellerinin disülfid bağlarını, tris(2-karboksietil)-fosfin (TCEP) indirgeyici ajanı ile koparmışlardır. Böylece, bozunabilir disülfid çapraz bağlayıcılar ile elde edilen çapraz bağlı misellerin, uygun reaktifler ile başlangıçtaki moleküler olarak çözünmüş polimer zincirleri formlarına geri dönüşebileceklerini göstermişlerdir.

Benzer bir çalışma da Zhang vd. (2007) tarafından CCL misellerin hazırlanmasına yönelik olarak yapılmıştır. RAFT polimerizasyonu ile dioksan çözücüsü içerisinde ve 70 °C sıcaklıkta sentezlenen poli(etilen glikol)-*blok*-poli(*N*-izopropilakrilamit-*co*-*N*-akriloksi süksinimit) (PEG-*b*-P(NIPAM-*co*-NAS)) blok kopolimeri oda sıcaklığında suda çözünebilmektedir. Ancak çözelti sıcaklığı 40 °C'ye getirildiğinde PNIPAM dehidrate olup hidrofobik hale geldiği için çözelti ortamında P(NIPAM-*co*-NAS)'ın çekirdeğini, PEG bloğunun da dış koronasını oluşturduğu misel oluşumlarını gözlemişlerdir. Araştırmacılar misel çekirdeklerindeki NAS birimleri üzerinden disülfid bazlı bifonksiyonel primer amin, sistamin ile çapraz bağlamışlar ve çekirdekten çapraz bağlı

(CCL) miseller elde etmişlerdir. CCL misel çözeltisinin sıcaklığı 25 °C'ye soğutulduğunda tekrar çözünür hale gelen PNIPAM bloğu ile miseller şişme davranışı göstermiştir. Daha sonra CCL misel çekirdeklerindeki disülfid bağları, DTT indirgeyici ajanı ile koparılmış, çapraz bağlı miseller dağılarak moleküler olarak çözünmüş polimer zincirleri formuna dönmüşlerdir. Sonrasında araştırmacılar polimer çözeltisini diyaliz ederek saflaştırmışlar ve 40 °C çözelti sıcaklığında oluşan miselleri tekrar çapraz bağlanma reaksiyonuna sokarak tersinir çekirdek çapraz bağlanmasını bildirmişlerdir.

Jiang vd. (2009) çekirdekten çapraz bağlı misellerin sentezi ve uygulamaları için de benzer ama farklı bir yol izlemişlerdir. Yapmış oldukları çalışmada öncelikle RAFT polimerizasyonu metoduyla dioksan/su karışımında, 70 °C çözelti sıcaklığında, 4-siyanopentanoik asit ditiyobenzoat (CTP) RAFT ajanı ile poli(2-aminoetilmetakrilamit) (PAEMAm) homopolimerini sentezlemişlerdir. Daha sonra bu homopolimeri makro zincir transfer ajanı olarak kullanarak, NIPAM monomeri ve bis(2-metakriloiloksietil) disülfid (DSDMA) çapraz bağlayıcı monomeri ile aynı çevre koşulları altında tekrar RAFT polimerizasyonuna sokmuşlardır. Reaksiyon sonunda elde ettikleri çapraz bağlı polimer, sulu çözeltide doğrudan CCL misel formuna sahip olmaktadır. Böylelikle Jiang ve ark. polimerizasyon sırasında çapraz bağlayıcı ajanlar kullanarak çözelti ortamında doğrudan çapraz bağlı misel davranışı sergileyen polimer sentezini ortaya koymuşlardır. Farklı çapraz bağlayıcı oranlarıyla tekrarladıkları çalışmalar ile aynı başarıyı elde eden araştırmacılar sentezlenen polimerik CCL misellerin çapraz bağlanma derecesinin çözelti davranışları üzerindeki etkilerini de gözlemlemişlerdir. CCL misel çekirdeğinde bulunan PNIPAM sıcaklık duyarlı bir polimer olduğu için çözelti sıcaklığının artırılmasıyla misel çapında azalma olmuştur. Ama çözelti oda sıcaklığına getirildiğinde tekrar çözünür hale gelen PNIPAM birimleri misel çapını arttırarak şişme davranışı sergilemiştir. Araştırmacılar misel bünyesindeki çapraz bağ oranı ne kadar azalırsa bu şişme ve büzülme davranışındaki nanometrik çap değişimlerinin de o kadar belirgin hale geldiğini ve arttığını bildirmişlerdir. Ayrıca sentez esnasında disülfid bazlı çapraz bağlayıcı kullandıkları için yapı disülfid bağları üzerinden bozunabilir. DTT indirgeyici ajanı kullanılarak kopartılan disülfid bağları tiyol gruplarına dönüşmüş ve lineer kopolimer zincirleri elde edilebilmiştir.

Diğer bir yaklaşım ise iki ya da çok fonksiyonlu tiyollerle bir tiyol değişim reaksiyonu tarafından çekirdek oluşturu blokların piridil disülfidler ile modifiye

edilmesidir. Örneğin bu kapsamda Murty ve grubu tarafından Michael katılma reaksiyonuyla poli(etilen glikol)-*blok*-poli(L-lisin) (PEG-*b*-PLL) blok kopolimeri piridinditiyoetil akrilat ile modifiye edilmiştir. Elde ettikleri PEG-*b*-PLDTP blok kopolimeri, CpG-DNA ve ditiyopiridin bağlı ovalbumin varlığında, 3,6-diokza-1,8-oktanditiyol (DODT) disülfid çapraz bağlayıcısı ile reaksiyona sokarak, disülfid çapraz bağlı poliyon miselleri elde etmişlerdir (Heffernan ve Murthy, 2009). Yayınladıkları diğer bir çalışmada ise poliyon kompleks miselleri DNA ile kendiliğinden oluşturulmuş ve dört ayrı tiyol grubu içeren peptid antijen ile çapraz bağlanma reaksiyonuna sokulmuştur (Hao vd., 2006).

Bir başka çapraz bağlanma yöntemi ise çoğu zaman UV ışınımının kullanıldığı foto çapraz bağlanmadır. Çapraz bağlanan ve bağlanmayan fonksiyonel birimleri ile miseller, UV ışınlarına maruz kalarak geri dönüştürülebilir dimerizasyonu göstermek için ilginç moleküllerdir. Bu amaçla şimdiye kadar sinamik asit, kumarin ve timin molekülleri çapraz bağlayıcı olarak kullanılmıştır. Bu bileşikler, UV ışınımına maruz kaldıkları zaman moleküller arası halka katılmasıyla siklobütan halkaları oluşturabilen çift bağlar içerirler (van Nostrum, 2011).

Jamroz-Piegza vd. (Jamroz-Piegza vd., 2008) yayınladıkları bir çalışma ile sentezledikleri poli(etilen oksit)-*blok*-poli(glisidol) (PEG-*b*-PGI) blok kopolimerini, sinamik asit ile glisidol bloğu üzerindeki hidroksil grupları ile esterleştirdiklerini bildirmişlerdir. Araştırmacılar daha sonra bu polimerin sulu misel çözeltisi hazırladıklarını ve UV ışınımı ile sinamik grupları üzerinden çapraz bağlanmanın gerçekleştiğini ve çekirdekten çapraz bağlı (CCL) misel elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Benzer bir çalışma da Yusa vd., (2009) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada RAFT polimerizasyonu ile sentezlenen poli(etilen glikol)-*blok*-poli(2-(dietilamino)etil metakrilat-*co*-2-hidroksietil akrilat) (PEG-*b*-P(DEA-*co*-HEA)) triblok kopolimeri hidroksi grupları üzerinden sinamoil klorür ile esterleştirilmiş ve PEG-*b*-P(DEA-*co*-CEA) polimeri elde edilmiştir. Bu polimerin uygun çevre koşulları altında sulu misel çözeltisi hazırlandıktan sonra UV ışınımı altında foto çapraz bağlanma reaksiyonunun gerçekleştiği ve CCL misellerin oluştuğu bildirilmiştir.

Tüm bu literatür verileri ışığında, bu çalışmamızda, öncü poli[(etilen glikol)metil eter]-*b*-poli(glisidil metakrilat) (MPEG-*b*-PGMA) diblok ve poli[(etilen glikol)metil eter]-*b*-poli(glisidil metakrilat)-*b*-poli(metil metakrilat) (MPEG-*b*-PGMA-*b*-PMMA) blok kopolimerleri sentezlenerek, etkin çapraz bağlama yöntemi geliştirilerek uygulamalar açısından daha uygun biyouyumlu çapraz bağlı yapılara ulaşılmaya çalışılmıştır. İlgili kopolimerler aseton/su çözücü karışımları içerisinde kendiliğinden misel oluşturabilmektedir. PGMA çekirdeğinde yer alan epoksi grupları ile HMDA ve EDA çapraz bağlayıcı ajanları arasındaki reaksiyon sonucu çapraz bağlı miseller (CCL) kısa sürede elde edilebilmektedir. Bu reaksiyon sonrası çekirdek aynı zamanda fonksiyonellik kazanarak hidrate olabilir hale gelmektedir. Sentezlenen CCL miseller altın nanopartikülleri sentezinde nanoreaktör olarak kullanılmıştır. Misel yapılar içerisinde ortalama 5 nm boyutlarında AuNP sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiş nanopartikül-çapraz bağlı misel dispersiyonlarının katalitik aktivite uygulamaları başarılı sonuçlar ortaya koymuştur.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Polimer sentezleri sırasında glisidil metakrilat (GMA, Aldrich, %97) ve metil metakrilat (MMA, Merck, %99) monomerleri kullanılmıştır. Monomerler kullanılmadan önce içerdikleri radikal inhibitöründen ayrıştırılmak için bazik alümina (MMA için) ve silika jel (GMA için) kolondan geçirilerek saflaştırılmışlar ve reaksiyonlarda kullanılmadan önce -20 °C sıcaklıkta buzdolabında saklanmışlardır.

ATRP'de makrobaşılatıcı olarak kullanılan MPEG_n-Br, poli(etilen glikol)metil ether (Fluka, MPEG₄₅-OH, M_n 2000 g mol⁻¹) (Aldrich, MPEG₁₁₃-OH, M_n 5000 g mol⁻¹) ve 2-bromoizobütiril bromürden (BIBB, Aldrich, %98) trietilamin (TEA, Merck, %99) katalizörlüğünde sentezlenmiştir.

Bakır (I) bromür (Cu(I)Br, cehmpUR, %99,999) ve 2,2'-bipridin (Bpy, AlfaAesar, %98) ATRP'de katalizör sistemi olarak kullanılmıştır. Hekzametilendiamin (Aldrich, %96) ve etilendiamin (Fluka, %99,5) çapraz bağlı misel sentezlerinde çapraz bağlayıcı ajanlar olarak kullanılmışlardır.

Altın nanopartikülü sentezinde, altın(III) klorür trihidrat (HAuCl₄.3H₂O, Aldrich, ≥99,9) metal kaynağı olarak, sodyum borhidrür de (NaBH₄, Across, %98+) indirgeyici ajan olarak kullanılmıştır.

Selüloz diyaliz membran (Sigma, 14 000 g mol⁻¹) çapraz bağlı misel çözeltileri ve altın nanopartikül çözeltilerini saflaştırmak için kullanılmıştır. Katalitik aktivite çalışmalarında 4-nitrofenol (*p*-NP, ABCR, %99) kullanılmıştır.

Aksi belirtilmediği sürece diğer tüm kimyasallar Sigma-Aldrich' den temin edilmiştir.

3.2. Yöntem

Blok kopolimer sentezlerinde kullanılan tüm reaktifler kuru azot ile ağızları kauçuk septum ile kapatılmış temiz cam şişe veya balonlar içerisinde degaz edilerek yine inert azot atmosferi altında kullanılmıştır. Kullanılan tüm monomerler silika jel ve bazik alümina kolondan geçirilerek hidrokinon metil eter radikal inhibitöründen ayrıştırılmıştır. Kimyasalların transferi amacıyla kullanılan iki ucu açık metal iğne, kanulalar 130 °C sıcaklıktaki etüvlerde muhafaza edilmektedir. Ağız kauçuk septum ile kapatılmış reaksiyon balonu inert azot gazı ile yıkandıktan sonra tüm bileşenler kanula ile azot atmosferi altında aktarılmış, tüm deney boyunca inert azot atmosferi korunmuştur. Tüm bileşenlerin reaksiyon balonuna eklenmesinden sonra deney 50 °C sıcaklıktaki yağ banyosunda sürdürülmüştür.

Çapraz bağlı misellerin hazırlanması sürecinde, polimerler saf aseton içerisinde çözdürülerek filtre edilmiş çift distile su ilavesiyle misel çözeltisi haline getirilmişlerdir. DLS ile boyut ve boyut dağılımı analizleri yapılan çözeltilere çapraz bağlayıcı ajanlar ilave edilerek iki gün boyunca çapraz bağlanma izlenmiştir. Çapraz bağlanma sonrasında misellerin aseton ve etanol içerisindeki çözelti davranışları incelenmiştir.

Altın nanopartiküllerinin sentezinde nanoreaktör olarak kullanılmadan önce seçilen çapraz bağlı misel çözeltileri membran ile üç gün boyunca diyaliz edilmişlerdir. Sonrasında, çözelti pH değeri 3 olarak ayarlanarak H_{Au}Cl₄ tuzu eklenerek ultrasonik banyoda (Bandelin Sonorex, 35 KHz, 350) tutulmuşlar ve hemen ardından çözeltilere indirgeyici ajan olarak NaBH₄ eklenmiştir. Çözeltiler son halleri ile 90 dakika boyunca oda sıcaklığındaki banyoda tutulmuşlardır. Çözeltiler içerdikleri safsızlıklardan ayrıştırılmak için üç gün boyunca diyaliz edilmişlerdir.

3.2.1. Blok kopolimerlerin karakterizasyonu

3.2.1.1. Jel geçirgenlik kromatografisi (GPC)

Blok kopolimerlerin moleküler ağırlıkları (M_w) ve molekül ağırlığı dağılımları (M_w/M_n) jel geçirgenlik kromatografisi (gel permeation chromatography, GPC) ile tayin edilmiştir. GPC cihazı Agilent marka ve 1200 serisi olup, Agilent Iso Pump çözücü pompası, vakum degazörü, refraktif indeks (RI) ve ultraviyole (UV) dedektörlere sahiptir. Linear blok kopolimerlerin analizlerinde Agilent Mixed E ve Mixed D kolonları kullanılmıştır. Cihaz molekül ağırlıkları 1100 g mol^{-1} ile $220000 \text{ g mol}^{-1}$ arasında değişen poli(metil metakrilat) (PMMA) homopolimeri standartları ile kalibre edilmiştir. Cihazda sürükleyici faz olarak, TEA (%0,02) ve 2,6-di-t-bütil-4-metil fenol (BHT, 0,5 g/L) ile stabilize edilmiş HPLC standardında THF kullanılmaktadır. Cihazın sabit çözücü akış hızı ise 1 mL/dak olarak belirlenmiştir.

3.2.1.2. Proton (^1H) NMR spektroskopisi

Blok kopolimerlerin ve makrobaşılatıcıların içerikleri ve nihai polimerizasyon dereceleri JEOL marka ECZ500R model (500 MHz) nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisiyle belirlenmiştir. Tüm örnekler CDCl_3 çözücüsü kullanılarak analiz edilmiştir. Her bir monomerin spesifik piklerinin integralleri alınarak, blok kopolimerlerin komonomer oranları belirlenmiştir. Triblok kopolimer analizlerinde, reaksiyon sırasında ve bitiminde alınan numunelerin proton (^1H) NMR spektrumları alınmış ve başlatıcıya ait metoksi grubunun protonlarının integrali ile monomerlere ait spesifik protonların integrali kıyaslanmıştır. Böylece her bir monomere ait polimerizasyon derecesi elde edilerek kopolimerlerin yapıları aydınlatılmıştır.

3.2.2. Çapraz bağlı miseller ile nanopartikül cözeltilerinin karakterizasyonu

3.2.2.1. Dinamik ışık saçılımı (DLS)

Misellerin apraz bağlanma öncesinde ve sonrasındaki hidrodinamik yarıçapları ve polidispersite indeks (PDI) değerleri dinamik ışık saçılması (DLS) alışmalarıyla aydınlatılmıştır. DLS sistemi, 632,8 nm dalga boyu 22mW He-Ne lazer kaynağı, yüksek kuatum verimlilikli çığ fotodiyot detektörü ve ALV/LSE-5003 oklu dijital korelatör elektronik sistemden oluşan ALV/CGS-3 kompakt goniometre sistemidir (Malvern Instruments). Tüm cözeltiler 90° sabit aı ile analiz edilmiştir.

3.2.2.2. Geçirgenli elektron mikroskobu (TEM)

Çapraz bağlı misellerin ve altın nanopartiküllerinin boyutlarının tayini için geçirgenli elektron mikroskobu (TEM) olarak Jeol JM-1220 elektron mikroskobu kullanılmıştır. TEM numuneleri karbon kaplı bakır TEM gridleri kullanılarak hazırlanmıştır.

3.2.2.3. Ultra vivole-görünür bölge (UV-Vis) spektrofotometresi

Altın nanopartikül yüklü çapraz bağlı misel dispersiyonlarının katalitik aktivite çalışmalarında kullanılmıştır. Reaksiyonlar 400 nm sabit dalga boyunda, Perkin Elmer Lambda 35 UV-Vis spektrofotometresi ile izlenmiştir. 4-nitrofenolün absorbans değeri zamana karşı izlenmiştir.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Blok Kopolimerlerin Sentezi ve Karakterizasyonu

Düşük molekül ağırlığı dağılımlı diblok ve triblok kopolimerler ATRP yöntemi ile sentezlenmiştir. Polimerizasyon sonrasında polimer çözeltileri silika kolondan geçirilerek bakır tuzlarından ayrıştırılmıştır. Polimerler, reaksiyona girmemiş monomerler ve çeşitli safsızlıklardan ayrıştırılmak için çözme/çöktürme metodu ile saflaştırılmışlardır. Sonrasında blok kopolimerlerin sayıca ortalama molekül ağırlıkları ve moleküler ağırlık dağılımları RI dedektörü kullanılan GPC ile tayin edilmiştir. Kopolimerlerin polimerizasyon dereceleri, komonomer oranları proton NMR spektroskopisi analizi ile bulunmuştur.

4.1.1. Makrobaşlatıcıların sentezi

MPEG₄₅-Br ve MPEG₁₁₃-Br makrobaşlatıcıları aynı sentez yöntemi ile sentezlenmişlerdir. 500 ml hacimli dibi yuvarlak balon içerisinde 40,0 gr MPEG_n-OH (n=45, 20,0 mmol; n=113, 8,0 mmol) 200 ml saf toluen ile çözdürülmüştür. Çözelti 10 dakika inert azot gazı ile degaz edilmiştir. Ardından reaksiyon balonuna sırayla TEA (n=45, 4,15 mL, 30,0 mmol; n=113, 1,66 mL, 12,0 mmol) ve BIBB (n=45, 3,70 mL, 30,0 mmol; n=113, 1,48 mL, 12,0 mmol) eklenerek reaksiyon 48 saat devam ettirilmiştir. Reaksiyon bitirildikten sonra deney esnasında oluşan trietilamin hidrobromür tuzları süzümüştür. Süzüntü, evaporatörde çözücüsü uçurularak konsantre hale getirilmiş ve dietil eterde çöktürüldüğünde makrobaşlatıcı beyaz partiküller halinde elde edilmiştir. Saflaştırma işlemi üç kez tekrarlanıp elde edilen son ürünler bir gece vakum altında kurutulmuştur. MPEG₄₅-Br ve MPEG₁₁₃-Br makrobaşlatıcıları beyaz renkte toz olarak elde edilmiştir.

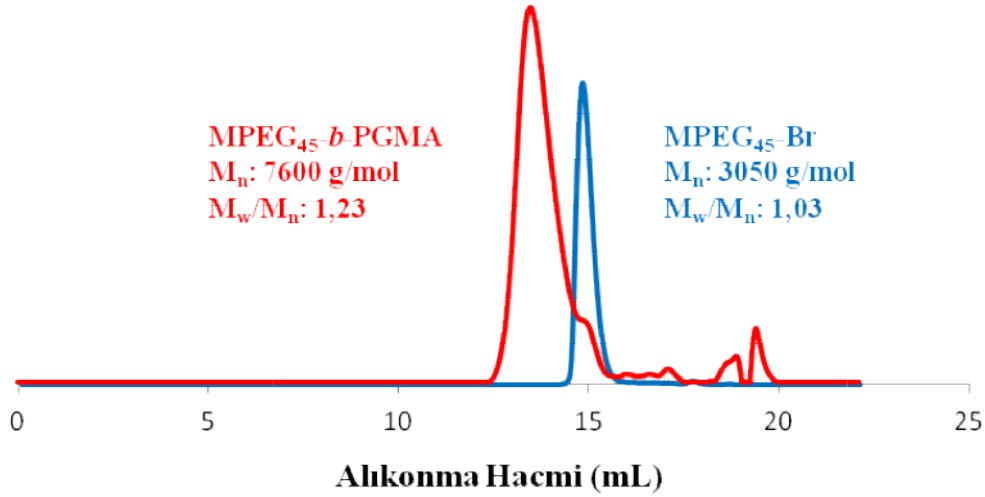
4.1.2. MPEG₄₅-*b*-PGMA₃₆ diblok kopolimerinin sentezi

MPEG₄₅-*b*-PGMA₃₆ diblok kopolimeri, atom transfer radikal polimerizasyonu yöntemi kullanılarak şu şekilde sentezlenmiştir; 50 ml hacimli dibi yuvarlak cam reaksiyon balonu içerisine Cu(I)Br (0,2 g, 1,4 mmol, 1 ek) ve Bpy (0,5 g, 3,2 mmol, 2,3 ek) eklenerek ağzı kauçuk septum ile kapatılmıştır. Balon kanula ile 10 dakika boyunca inert azot gazıyla degaz edilmiştir. Ardından ortama ikinci bir balonda 20,0 mL THF içerisinde çözdürülüp yine azot ile degaz edilmiş MPEG₄₅-Br makrobaşlatıcı (3,0 g, 1,4 mmol, 1 ek) kanula ile aktarılmıştır. Oda sıcaklığında 10 dak. karıştırılan çözeltiye degaz edilmiş GMA monomeri (4,0 mL, 29,3 mmol, 21 ek) eklenerek polimerizasyon başlatılmıştır. Degaz işlemi devam ederken reaksiyon balonu 50 °C sıcaklıktaki yağ banyosuna alınmıştır. 5 dakika sonra degaz işlemi bitirilip çözelti manyetik karıştırıcıda 700 RPM hızda karışmaya bırakılmıştır.

Deneyin 72 saat sonrasında reaksiyondan 0,2 mL numune alınmış aseton ile seyreltilip silika kolondan geçirilerek saflaştırılmış ve kurutulup THF’de çözülerek GPC ile analiz edilmiştir. Polimerizasyonun tamamlandığında çözelti havaya maruz bırakılarak bakır/bpy kompleksinin bozunması sağlanmıştır. Evaporatörde çözücüsü uçurulduktan sonra polimer bol miktarda asetonla seyreltilip çözeltideki tüm bakır(I)’in bakır(II)’ye yükseltgenmesi için çözelti 1 saat karıştırılmıştır. Çözelti rengi koyu yeşilden maviye döndüğünde saf aseton ile silika kolondan geçirilip bakır tuzlarından ayrıştırılmıştır. Polimer çözeltisinin çözücüsü uçurularak derişik hale getirilmiş ve polimer dietil eterde beyaz partiküller halinde çöktürülmüştür. Saflaştırma işlemi üç kez tekrarlanmış ve son ürün beyaz katı haliyle, MPEG₄₅-*b*-PGMA_n diblok kopolimeri vakum altında bir gece kurutulmuştur. Saf polimer GPC ve proton NMR spektroskopisiyle karakterize edilmiştir. GPC ile sayıca ortalama molekül ağırlığı ve molekül ağırlık dağılımı, NMR spektroskopisi ile polimerizasyon derecesi ve sayıca ortalama molekül ağırlığı değerleri tayin edilerek Çizelge 4.1 ile özetlenmiştir. RI detektörü ile GPC’de analiz edilen MPEG-Br makrobaşlatıcısının ve diblok kopolimerin GPC kromatogramları Şekil 4.1 ile verilmiştir.

Çizelge 4.1. MPEG₄₅-*b*-PGMA₃₆ diblok kopolimerinin (a) GPC ve (b) proton NMR spektroskopisi ile tayin edilen sayısal değerleri

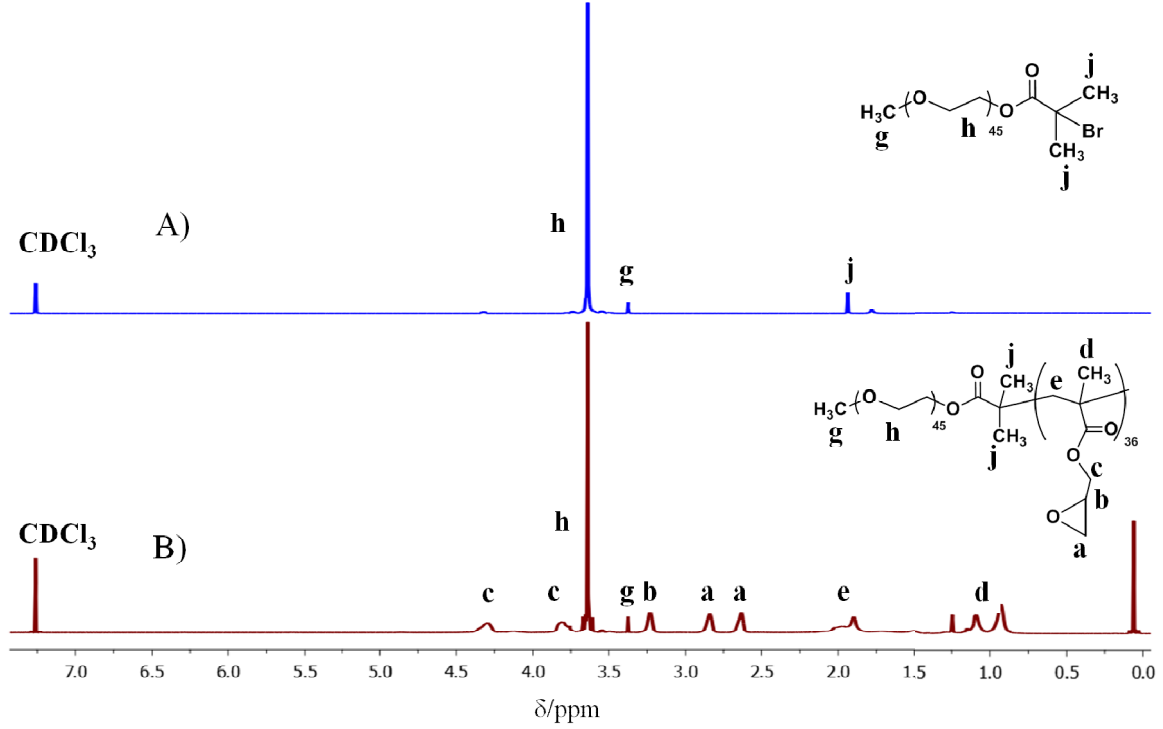
Polimer	Teorik Hedef		DeneySEL Sonuçlar			
	M _n (g/mol)	DP	M _n ^a (g/mol)	M _w /M _n ^a	M _n ^b (g/mol)	DP ^b
MPEG ₄₅ -Br	2150	45	3050	1,03	2150	45
MPEG ₄₅ - <i>b</i> -PGMA	5000	45-20	7600	1,23	7260	45-36



Şekil 4.1. MPEG₄₅-Br makrobaşılatıcısının ve MPEG₄₅-*b*-PGMA diblok kopolimerinin GPC kromatogramları

Sentezlenen MPEG₄₅-*b*-PGMA diblok kopolimerinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan proton NMR spektrumu Şekil 4.2B ile verilmiştir. Şekilde verilen spektrum üzerinde, açık yapısı verilen polimere ait her bir protonun karşılığı, pikler üzerinde harf kodu verilerek tanımlanmıştır. Diblok kopolimerin, polimerizasyon derecesi (DP) uç grup analizi yapılarak bulunmuştur. Polimer zincirinin ilk bloğu olan makrobaşılatıcının ucundaki metoksi (-OCH₃) grubunun δ 3,4'de gelen üç protonuna ait sinyalin integrali alınarak kaydedilmiştir. PGMA'nın epoksi halkasına ait -CH protonunun "b" sinyali δ 3,2'de, -CH₂'ye ait iki protonun "a" sinyalleri de δ 2,6 ve δ 2,8'de alınmış, integre edilerek metoksi grubunun protonları ile kıyaslanarak polimerizasyon derecesi 36 olarak

hesaplanmıştır. δ 3,64’de gelen ve makrobaşlatıcıya ait PEG “h” pikininde integrali alınıp uç gruba karşı kıyaslandığında DP değeri 45 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.2. MPEG₄₅-Br makrobaşlatıcısı (A) ve MPEG₄₅-b-PGMA₃₆ diblok kopolimerinin (B) proton NMR spektrumları

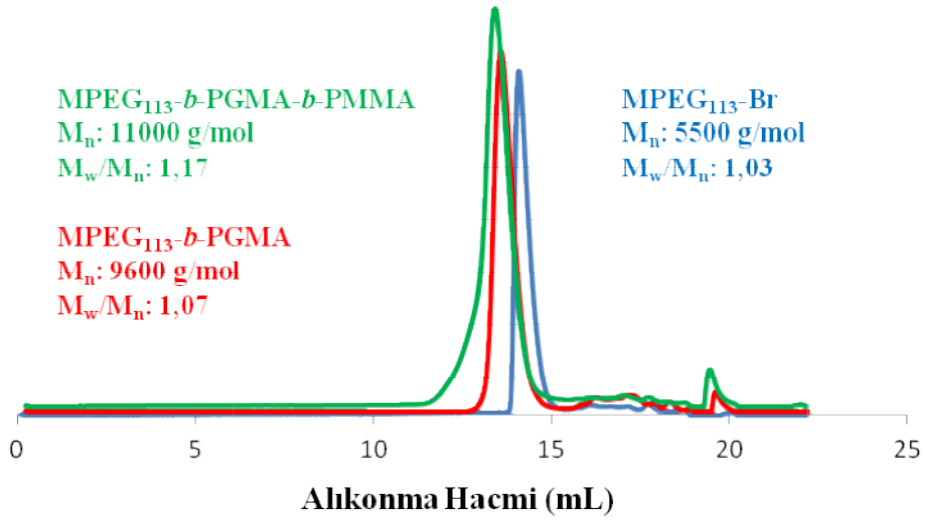
4.1.3. MPEG₁₁₃-b-PGMA₄₆-b-PMMA₃₄ triblok kopolimer sentezi

MPEG₁₁₃-b-PGMA₄₆-b-PMMA₃₄ triblok kopolimeri, atom transfer radikal polimerizasyonu yöntemi kullanılarak şu şekilde sentezlenmiştir; 50 ml hacimli dibi yuvarlak cam reaksiyon balonu içerisine Cu(I)Br (0,08 g, 0,6 mmol, 1 ek) ve Bpy (0,21 g, 1,34 mmol, 2,3 ek) eklenerek ağzı kauçuk septum ile kapatılmış ve kanula ile 10 dakika boyunca inert azot gazıyla degaz edilmiştir. Ardından ortama ikinci bir balonda 10 ml THF içerisinde çözdürülüp yine azot ile degaz edilmiş MPEG₁₁₃-Br makrobaşlatıcı (3,0 g, 0,6 mmol, 1 ek) kanula ile aktarılmıştır. Oda sıcaklığında 10 dak. karıştırılan çözeltiye degaz edilmiş GMA monomeri (2,4 mL, 17,6 mmol, 30 ek) eklenerek polimerizasyon başlatılmış, degaz işlemi devam ederken reaksiyon balonu 50 °C sıcaklıktaki yağ banyosuna alınmıştır. 5 dak. sonra degaz işlemi bitirilip çözelti manyetik karıştırıcıda 700 rpm hızda karışmaya bırakılmıştır.

Deneyin 72 saat sonrasında, 0,2 mL numune alınarak saflaştırılmış ve monomer dönüşümünün tamamlanmış olduğu GPC ve proton NMR spektroskopisi ile görülmüştür. Ardından reaksiyon balonuna degaz edilmiş 5 mL THF çözücüsü ve MMA (1,9 mL, 17,8 mmol, 30 ek) monomeri ilave edilerek polimerizasyon devam ettirilmiştir. 48 saat sonra polimerizasyonun tamamlandığı ortamdan alınan numunenin GPC analizi ile görülmüş ve çözelti havaya maruz bırakılarak bakır/bpy kompleksinin bozunması sağlanmıştır. Evaporatörde çözücüsü uçurulduktan sonra polimer bol miktarda asetonla seyreltilip çözeltideki tüm bakır kompleksinin bozunarak bakırın oksitlenmesi için çözelti 1 saat karıştırılmıştır. Çözelti rengi maviye dönüştüğünde saf aseton ile silika kolondan geçirilip bakır tuzlarından ayrıştırılmıştır. Polimer çözeltisinin çözücüsü uçurularak derişik hale getirilmiş ve polimer dietil eterde beyaz partiküller halinde çöktürülmüştür. Saflaştırma işlemi üç kez tekrarlanmış ve son ürün beyaz katı haliyle, MPEG₁₁₃-*b*-PGMA-*b*-PMMA triblok kopolimeri vakum altında bir gece kurutulmuştur. Polimerin, sayıca ortalama molekül ağırlığı ve blokların polimerizasyon dereceleri proton NMR spektroskopisiyle, molekül ağırlığı dağılımı da GPC analiziyle bulunmuş ve Çizelge 4.2’de verilmiştir. RI detektörü ile GPC’de analiz edilen MPEG-Br makrobaşılatıcısının, diblok numunesinin ve triblok kopolimerin GPC kromatogramları Şekil 4.3 ile verilmiştir.

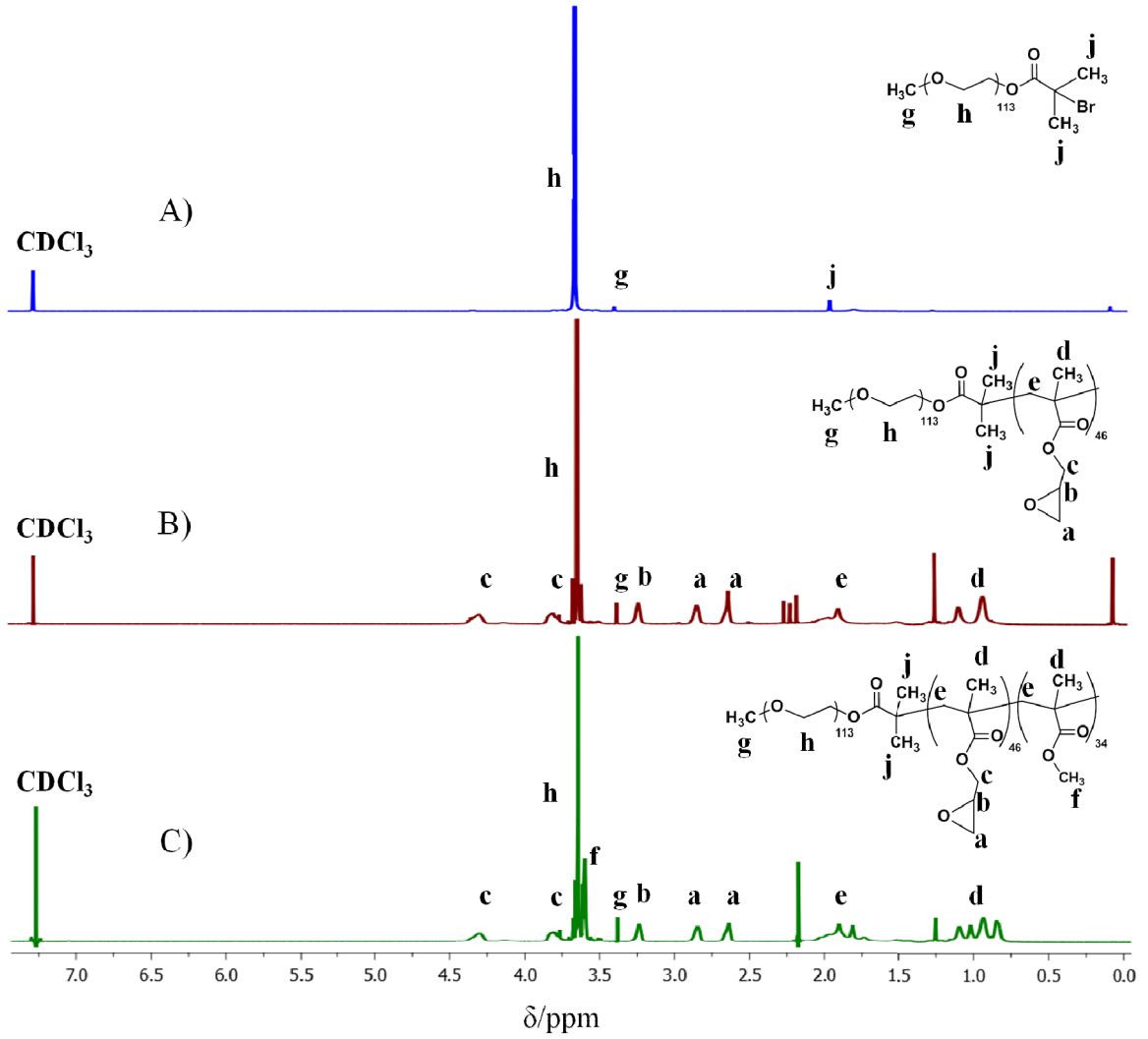
Çizelge 4.2. MPEG₁₁₃-*b*-PGMA₄₆-*b*-PMMA₃₄ triblok kopolimerinin (a) GPC ve (b) proton NMR spektroskopisi ile tayin edilen sayısal değerleri

Polimer	Teorik		Deneyisel Sonuçlar			
	M _n (g/mol)	DP	M _n ^a (g/mol)	M _w /M _n ^a	M _n ^b (g/mol)	DP ^b
MPEG ₁₁₃ -Br	5150	113	5500	1,03	5150	113
MPEG ₁₁₃ - <i>b</i> -PGMA- <i>b</i> -PMMA	12420	113-30-30	11000	1,17	15000	113-46-34



Şekil 4.3. MPEG₁₁₃-Br makrobaşılatıcısı, MPEG₁₁₃-*b*-PGMA diblok kopolimeri ve MPEG₁₁₃-*b*-PGMA-*b*-PMMA triblok kopolimerinin GPC kromatogramları

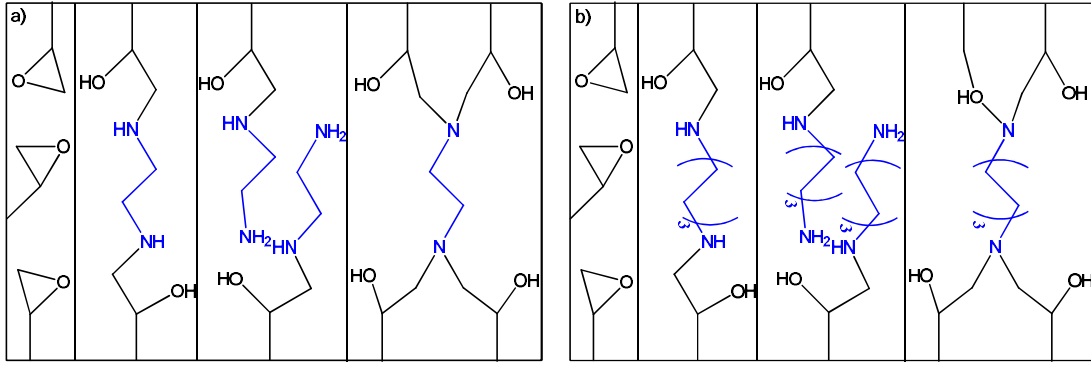
Sentezlenen MPEG₁₁₃-*b*-PGMA-*b*-PMMA triblok kopolimerinin CDCl₃ çözücüsü içerisinde alınan proton NMR spektrumu Şekil 4.4 ile verilmiştir. Şekilde verilen spektrum üzerinde, açık yapısı verilen polimere ait her bir protonun karşılığı, pikler üzerinde harf kodlaması ile tanımlanmıştır. Diblok kopolimerin, polimerizasyon derecesi (DP) uç grup analizi yapılarak bulunmuştur. Polimer zincirinin ilk bloğu olan makrobaşılatıcının ucundaki metoksi (-OCH₃) grubunun (Şekil 4.4’de “g” piki) δ 3,4’de gelen üç protonuna ait sinyalin integrali alınarak kaydedilmiştir. PGMA’nın epoksi halkasına ait -CH protonunun “b” sinyali δ 3,2’de, -CH₂’ye ait iki protonun “a” sinyalleri de δ 2,6 ve δ 2,8’de alınarak integre edilmiş ve metoksi grubunun protonları ile kıyaslanarak PGMA bloğunun polimerizasyon derecesi 46 olarak hesaplanmıştır. δ 3,59’da gelen ve PMMA’ya ait üç protonluk metoksi sinyalinin (f) integrali alınarak da PMMA bloğunun polimerizasyon derecesi 34 olarak hesaplanmıştır. δ 3,64’da gelen ve makrobaşılatıcıya ait PEG “h” pikinin de integrali alınıp metoksi uç grubuna karşı kıyaslandığında DP 113 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.4. MPEG₁₁₃-Br makrobaşılatıcısı (A), MPEG₁₁₃-*b*-PGMA₄₆ diblok kopolimeri (B) ve MPEG₁₁₃-*b*-PGMA₄₆-*b*-PMMA₃₄ triblok kopolimerinin (C) proton NMR spektrumları

4.2. Çapraz Bağlı Misellerin Sentezi ve Karakterizasyonu

Çözelti ortamında çevre koşullarına bağlı olarak oluşan miseller mevcut koşulların değişmesiyle yapılarını kaybedebilirler. Miselik yapıların değişen ortam koşullarına karşı dirençli olabilmeleri ve mevcut yapılarını koruyabilmeleri için çapraz bağlanma kimyasından yararlanılmaktadır. Böylece değişen ortam koşullarına karşı dirençli ve stabil yapıli miseller elde edilerek farklı uygulamalar için cazip hale gelmektedirler.



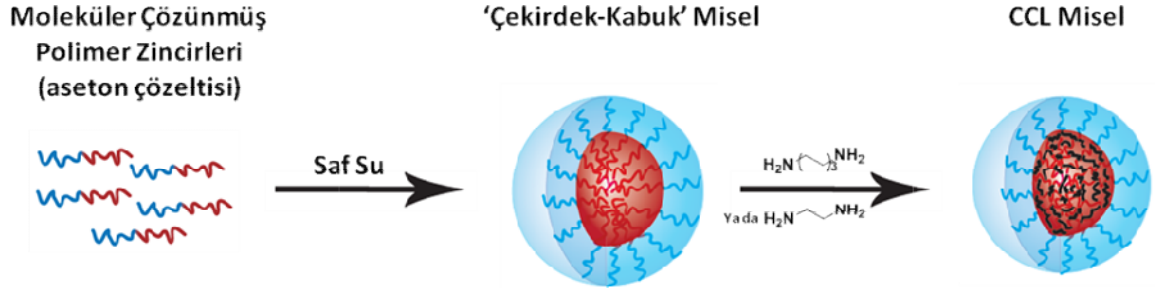
Şekil 4.5. Epoksi grupları ile a) etilendiamin (EDA), b) heksametilendiamin (HMDA) çapraz bağlayıcı ajanları arasındaki muhtemel reaksiyonların şematik gösterimi

Bu kapsamda yapılmış olan çalışmada da, çapraz bağlı misellerin hazırlanabilmesi için PGMA bloğunun fonksiyonel epoksi grubu ve diaminler arasındaki, olası reaksiyonları Şekil 4.5 ile şematik olarak özetlenen çapraz bağlanma kimyasından yararlanılmıştır. Bu kapsamda amaç sadece çapraz bağlı misellerin elde edilmesi olmamış, epoksi grubu ile reaksiyon verebilecek etilendiamin (EDA) ve heksametilendiamin (HMDA) gibi hem farklı diaminler çapraz bağlayıcı olarak kullanılmış hem de bu reaktiflerin farklı GMA/çapraz bağlayıcı oranları kullanılmıştır. Böylece elde edilecek çapraz bağlı misellerin çözelti davranışları üzerinde hem çapraz bağlayıcı ajanın etkisi hem de çapraz bağ derecesinin etkileri görülebilmesi için çalışma sistematikleştirilmiştir.

4.2.1. Diblok kopolimerden CCL misellerinin sentezi ve karakterizasyonu

MPEG₄₅-*b*-PGMA₃₆ diblok kopolimeri suda çözünmeyen PGMA bloğu ile hidrofobik, suda çözünen MPEG bloğu ile hidrofilik karaktere sahiptir. PGMA bloğunun büyüklüğü ile polimer saf su içerisinde doğrudan çözünmediği için misel çözeltileri aseton/su (1:9) çözücü karışımı ile hazırlanabilmiştir. 1,0 gr saf polimer 10,0 ml saf aseton içerisinde kolayca çözünmüştür. Polimer tamamen çözüldükten sonra, çözelti 1000 rpm hızda karıştırılırken 90 ml filtrelenmiş saf su yavaş yavaş eklenirken çözeltide misel oluşumu DLS ile takip edilmiştir. Son derişimi %1,0 olan misel çözeltisi DLS ile analiz edildiğinde polimerin doğrudan miselleştiği ama aynı zamanda nispeten küçük boyutlu agregat oluşumuna da sebebiyet verdiği görülmüştür. DLS sonucunda 13,5 nm yarıçaplı miseller ile 122,0 nm yarıçaplı agregatların varlığı ile 0,48 gibi yüksek bir PDI'ya sahip misel çözeltisi elde edilmiştir. Agregatların boyutunun nispeten küçük olması nedeniyle

ortamdan uzaklaştırılamamışlardır. MPEG₄₅-*b*-PGMA₃₆ diblok kopolimerinin miselleşmesi ve çekirdekten çapraz bağlı misellerin sentezi Şekil 4.6 ile verilmektedir.



Şekil 4.6. MPEG₄₅-*b*-PGMA₃₆ diblok kopolimerinin miselleşmesi ve CCL misel sentezi

Çizelge 4.3. Diblok kopolimer ile hazırlanan misel çözeltilerinden CCL misellerin hazırlanması için kullanılan çapraz bağlayıcılar, çapraz bağlayıcı miktarları ve oranları

Numune Kodu	GMA (mol)	[Çapraz Bağlayıcı]/[GMA] (molar oran)	Çapraz Bağlayıcı (mol)	Çapraz Bağlayıcı (mg)
CCL-HMDA1	5,0x10 ⁻⁴	1,00	5,0x10 ⁻⁴	58
CCL-HMDA2		0,50	2,5x10 ⁻⁴	29
CCL-HMDA3		0,25	1,2x10 ⁻⁴	14
CCL-EDA1		1,00	5,0x10 ⁻⁴	30
CCL-EDA2		0,50	2,5x10 ⁻⁴	15
CCL-EDA3		0,25	1,2x10 ⁻⁴	7

Diblok kopolimer, çözelti ortamında PGMA bloğunun çekirdeğini, MPEG bloğunun da kabuğunu oluşturduğu küresel misel formunu almıştır. Çapraz bağlayıcı ajanlar ile reaksiyona sokulduğunda, çekirdekten çapraz bağlı (core cross-linked, CCL) miseller elde edilebilecektir. Bu kapsamda EDA ve HMDA çapraz bağlayıcı olarak kullanılmışlardır. Bu reaktifler çözeltideki epoksi gruplarının GMA molce %100'ü, %50'si ve %25'i olmak üzere üç farklı oranda kullanılmışlardır. 10 mL hacimdeki çözeltilere Çizelge 4.3'de belirtilen miktar ve oranlarda çapraz bağlayıcılar eklendikten sonra çözeltiler iki gün boyunca karıştırılmış ve reaksiyonlar izlenmiştir.

Çizelge 4.3'de de görüldüğü gibi farklı oranlarda kullanılan farklı çapraz bağlayıcılar ile altı ayrı CCL misel çözeltisi elde edilmiştir. Bu çözeltiler saf aseton

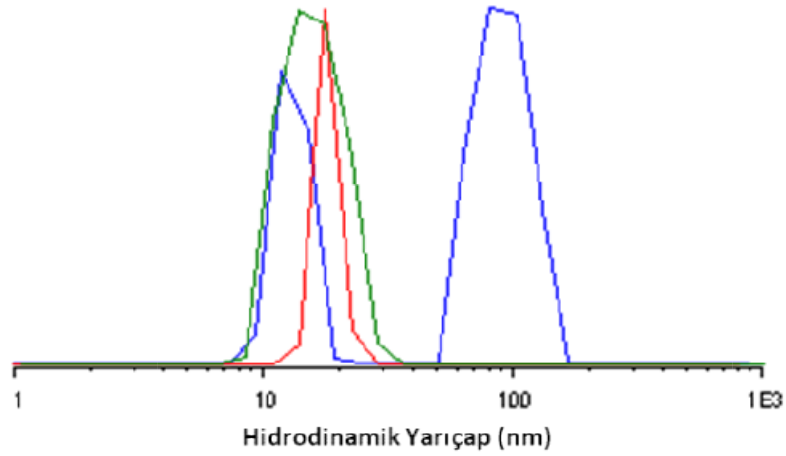
çözücüsü ile seyreltildiklerinde çapraz bağlanmanın verdiği stabilizasyon ile moleküler olarak çözünmüş polimer zincirleri halinde dağılmak yerine mevcut miselik yapılarını korumuşlardır. Çözeltiler DLS ile analiz edildiğinde hiçbir moleküler olarak çözünmüş polimer zinciri pikine rastlanmamış ve çapraz bağlanma reaksiyonun başarı ile tamamlandığı kanaatine varılmıştır.

HMDA ile çapraz bağlanmış olan misellerin yarıçapları reaksiyon sonrasında kayda değer bir değişim göstermişlerdir. Ancak bu misel çözeltileri agregat yapılarını da barındırdıkları için 0,48 gibi yine çok yüksek PDI değerlerine sahiptirler. Misel çözeltileri aseton ve etanol çözücülerini ile seyreltilip filtre edildiklerinde bu agregatların çözeltiden uzaklaşması sağlanmıştır. Bu sayede DLS’de homojen misel pikleri görülebilmüş ve Çizelge 4.4 ve 4.5 ile görülebileceği gibi çok düşük PDI değerlerine ulaşılabilmektedir.

Çizelge 4.4. HMDA çapraz bağlayıcısı ile farklı oranlarda çapraz bağlanan misellerin (öncü misel için: R_h : 13,5 nm, PDI: 0,48) çözelti davranışı sonuçları

Numune Kodu	HMDA/GMA (molar oran)	Çekirdekten Çapraz Bağlı Miseller					
		Su		Aseton		Etanol	
		R_h	PDI	R_h	PDI	R_h	PDI
CCL-HMDA1	1,00	13,0	0,48	18,0	0,02	15,0	0,11
CCL-HMDA2	0,50	14,9	0,47	12,2	0,07	13,6	0,02
CCL-HMDA3	0,25	14,2	0,47	12,0	0,09	14,0	0,08

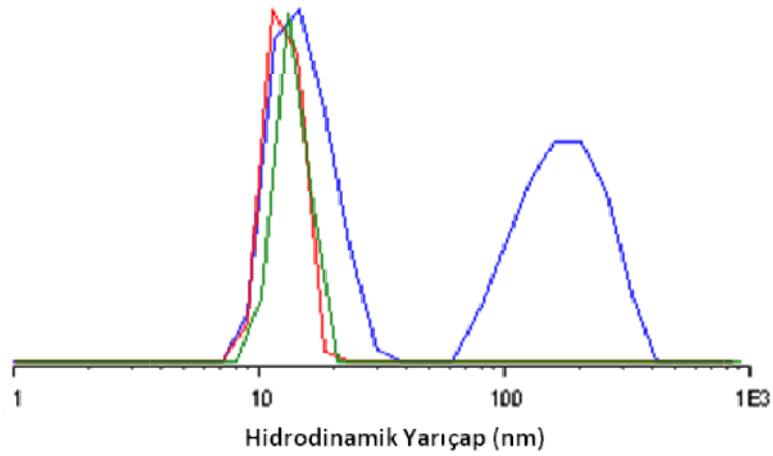
HMDA çapraz bağlayıcısı ile hazırlanan CCL misel çözeltilerinin DLS analizleri sonucu elde edilen hidrodinamik yarıçap ve PDI değerleri Çizelge 4.4 ile detaylı olarak verilmiştir. Şekil 4.7 ile grafiksel sonuçları da verilen bu örneklere genel olarak bakıldığında çapraz bağlı misel çözeltilerinin aseton ve etanol içerisinde dağıtılması ve bu sayede agregatlardan ayrıştırılmaları sonucu çok düşük PDI'lara ulaşabilmişlerdir.



Şekil 4.7. CCL-HMDA1 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözelti davranışlarının DLS sonuçları

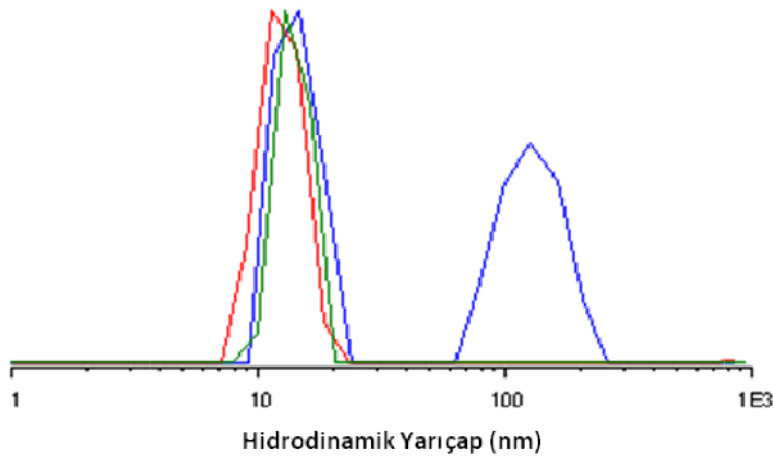
Ancak misel yarıçapları için farklı durumlar söz konusudur. Çapraz bağlayıcı oranının 1,00 olduğu CCL miseller bu çözücüler içerisinde şişme davranışı göstermekte ve bunun bir sonucu olarak yarıçaplarında artış görülmektedir. Sulu özeltide 13,0 nm yarıçap boyutundaki CCL miseller aseton çözeltisinde 18,0 nm yarıçap boyuna ulaşmaktadırlar. Etanol içerisinde daha zayıf şişme davranışı sergileyen miseller 15,0 nm yarıçap boyutuna ulaşmışlardır.

Ancak benzer durum diğer CCL misel çözeltileri için geçerli değildir. CCL-HMDA2 kodlu misel çözeltisi aynı koşullar altında tam tersi bir çözelti davranışı sergilemiştir (Şekil 4.8). Sulu özeltide 14,9 nm yarıçap boyundaki çapraz bağlı miseller aseton ve etanol içerisinde sırasıyla 12,2 ve 13,6 nm yarıçap boyutlarına gerileyerek büzülme davranışı göstermişlerdir.



Şekil 4.8. CCL-HMDA2 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözelti davranışlarının DLS sonuçları

CCL-HMDA3 kodlu misel çözeltisinde de benzer DLS sonuçları (Şekil 4.9) söz konusudur. Çapraz bağlı miseller aseton çözeltisinde 14,2 nm'den 12,0 nm hidrodinamik yarıçap boyutuna gerileyerek büzülme davranışı sergilemektedirler. Etanol çözeltisinde ise CCL miseller 0,08 gibi düşük PDI'ya ulaşırlar da yarıçap boyutlarında bir değişim göstermemişlerdir.



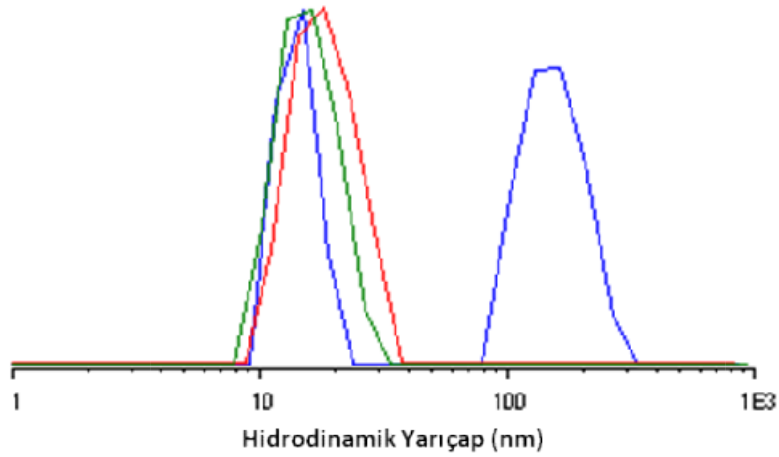
Şekil 4.9. CCL-HMDA3 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözelti davranışlarının DLS sonuçları

EDA ile çapraz bağlanan misellerin DLS analizlerinde ise genel sonuçlar daha çok doğrusallık göstermektedir. Çizelge 4.5'de verilen detaylı sonuçlarda görülebileceği gibi

çapraz bağlayıcının farklı oranlarda kullanılarak elde edilen üç ayrı CCL misel çözeltisi de aseton ve etanol çözücüleri ile seyreltiklerinde hem şişme davranışı sergilemişler hem de agregatlardan ayrıştırıldıkları için düşük PDI değerlerine ulaşmışlardır. CCL misel çözeltileri aseton ile seyreltildiğinde hidrodinamik yarıçaplarında ortalama 4-5 nm artış gözlenmiştir. Etanol çözücüsü ile süreç tekrarlandığında ise bu artışlar 2-3 nm olmak gözlenmiştir. Ancak bu süreçte en düşük PDI değerleri elde edilmiştir. Özellikle CCL-EDA3 kodlu miselleri etanol içerisinde dağıtıldığında 0,02 gibi çok düşük bir PDI ile neredeyse monodispers bir davranış sergilemiştir.

Çizelge 4.5. EDA çapraz bağlayıcısı ile farklı oranlarda çapraz bağlanan misellerin (öncü misel için: R_h : 13,5 nm, PDI: 0,48) çözelti davranışı sonuçları

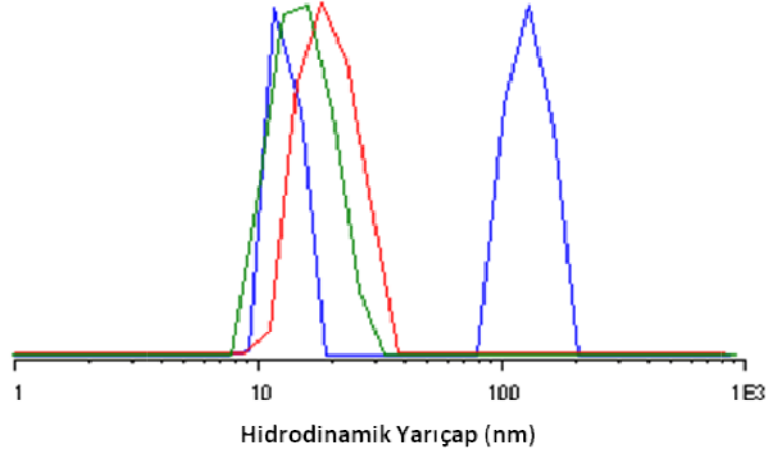
Numune Kodu	EDA/GMA (molar oran)	Çekirdekten Çapraz Bağlı Miseller					
		Su		Aseton		Etanol	
		R_h	PDI	R_h	PDI	R_h	PDI
CCL-EDA1	1,00	14,0	0,50	17,9	0,12	15,8	0,08
CCL-EDA2	0,50	12,8	0,50	19,0	0,08	15,4	0,05
CCL-EDA3	0,25	13,7	0,50	19,5	0,09	14,5	0,02



Şekil 4.10. CCL-EDA1 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözelti davranışlarının DLS sonuçları

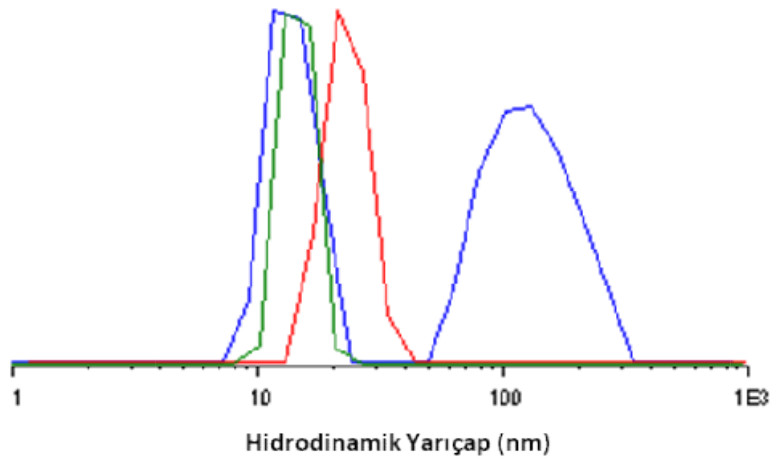
CCL-EDA1 kodlu misel çözeltisi aseton ve etanol ile seyreltildiğinde, Şekil 4.10'da verilen DLS sonuçlarıyla da görülebileceği çapraz bağlı miseller şişme davranışları sergilemektedir. Misellerin hidrodinamik yarıçap boyutları aseton içerisinde 14,0 nm'den

17,9 nm'ye kadar çıkmaktadır. Etanol çözücüsünde bu rakam 15,8 olsa da sonuçlar doğrusallığını korumaktadır.



Şekil 4.11. CCL-EDA2 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözeltili davranışlarının DLS sonuçları

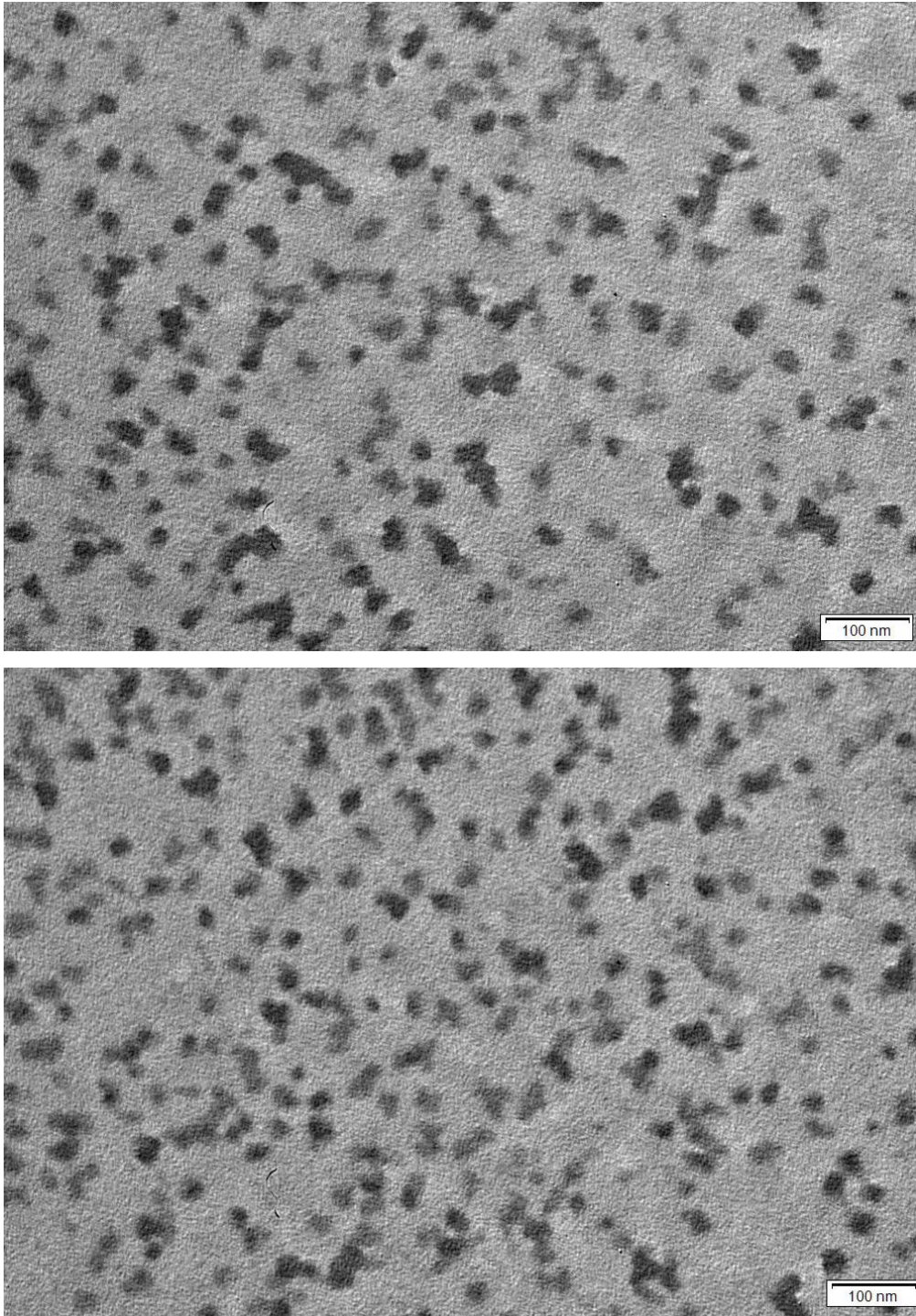
CCL-EDA2 ve CCL-EDA3 kodlu misel çözeltilerinin sırasıyla Şekil 4.11 ve 4.12 ile verilen DLS sonuçlarından da anlaşılacağı üzere çapraz bağlı miseller aseton ve etanol içerisinde aynı şişme davranışlarını sergilemektedirler. Yine burada da hidrodinamik yarıçap artışı aseton çözeltilisinde en fazla iken, en düşük PDI değerleri etanol çözeltileri içerisinde tayin edilmektedir.



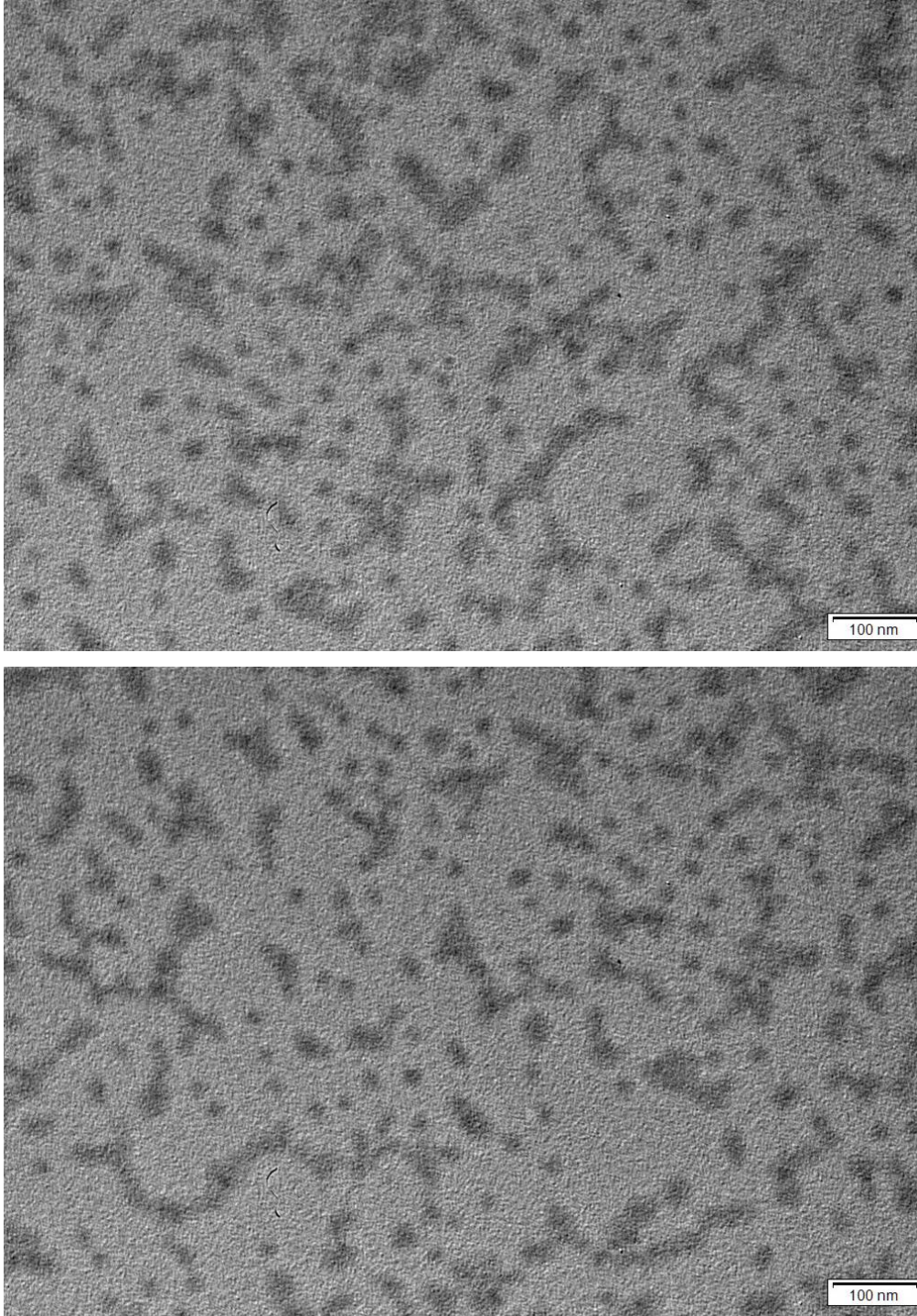
Şekil 4.12. CCL-EDA3 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözeltili davranışlarının DLS sonuçları

Çapraz bağlayıcı oranlarının 1,00 olduğu CCL-HMDA ve CCL-EDA misellerinin sulu çözeltileri saf su ile 50 kat seyreltilerek TEM analizi yapılabilmektedir. TEM analizi sırasında misel çözeltilerinin bu kadar çok seyreltilmesine rağmen moleküller arası etkileşim ile agregat haliyle görülse de Şekil 4.13 ile CCL-HMDA1 kodlu numunenin TEM görüntüleri ile bağımsız misellerin varlığı tespit edilmiştir.

Şekil 4.14 ile de CCL-EDA1 kodlu numunenin TEM görüntüleriyle bağımsız misellerin varlığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.13. CCL-HMDA1 kodlu misellerin TEM görüntüleri

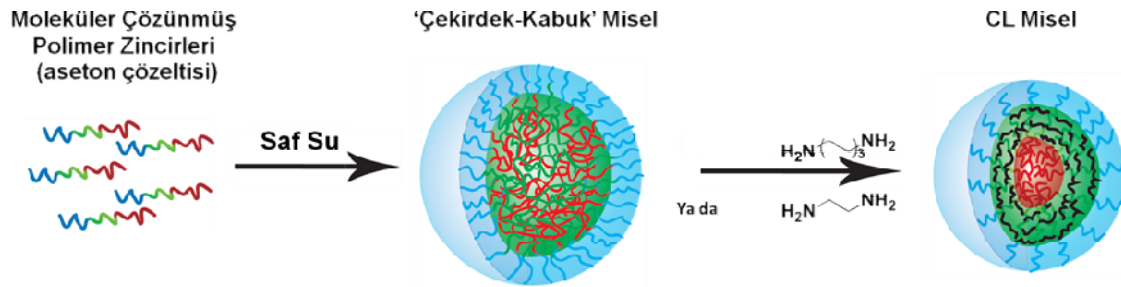


Şekil 4.14. CCL-EDA1 kodlu misellerin TEM görüntüleri

4.2.2. Triblok kopolimerden CL misellerin sentezi ve karakterizasyonu

MPEG₁₁₃-*b*-PGMA₄₆-*b*-PMMA₃₄ triblok kopolimeri suda çözünmeyen PGMA ve PMMA bloklarıyla güçlü bir hidrofobik karakter sergilemektedir. Saf su içerisinde çözünmediği için misel çözeltileri aseton/su (3/7, v/v) çözücü karışımı kullanılarak hazırlanabilmiştir. 1,0 gr saf polimer 30 ml saf aseton içerisinde çözüldükten sonra çözelti 1000 rpm hızla karıştırılırken 70 ml filtre edilmiş saf su çok yavaş bir şekilde eklenmiştir. Son derişimi hacimce %1,0 olan çözeltide PGMA-*b*-PMMA blokları hidrofobik karakterleriyle çekirdeğini, MPEG bloğunun da koronasını oluşturduğu küresel çekirdek-kabuk miseller kendiliğinden oluşum sergilemişlerdir. Elde edilen misellerin R_h değeri 34,0 nm, PDI değeri ise 0,18 olarak DLS ile belirlenmiştir. Bu misel çözeltisi farklı çapraz bağlanma derecelerine sahip CL sentezinde kullanılmıştır (bakınız Çizelge 4.6 ve 4.7). Çapraz bağlı misel çözeltileri DLS ile analiz edebilmek için aseton/su karışımının kalibre edilebilmesi için çözücü karışımının refraktif indeks ve viskozite değerlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bu sayısal değerler literatürden temin edilmiştir (Kurtz vd., 1965; Noda vd., 1982). Böylece DLS’de misel çapları ve PDI’ları net olarak tespit edilmiştir. DLS’de 34,0 nm yarıçaplı bir misel piki görülmüştür. Çözeltide agregat oluşumu olmadığı için 0,18 gibi düşük bir PDI elde edilmiştir.

Triblok kopolimerin çözelti ortamında kendiliğinden oluşturduğu misellerin çekirdekleri PGMA-*b*-PMMA dibloğundan oluştuğu için miseller farklı bir çapraz bağlanma kimyası sergilemektedir. Yine bu deneyde de farklı oranlarda (molce çapraz bağlayıcı/GMA oranları 1,0, 0,5 ve 0,25) iki farklı çapraz bağlayıcı kullanılmıştır. Ama çapraz bağlanma her ne kadar hidrofobik misel çekirdeğinde olup çekirdekten çapraz bağlı misel elde edilebilecek olsa da son durum biraz daha farklıdır. Çapraz bağlanma reaksiyonu veren PGMA bloğu katmanı, misel çekirdeğinde PMMA bloğu katmanı ile bir bütün halinde iç içe olduğu için çapraz bağlanma reaksiyonu bu tabakalar arasında gerçekleşmektedir. Bu yüzden elde edilecek son miselik yapı tam olarak katmanlar arası çapraz bağlı misel yapısı ile örtüşmeyeceği yine klasik çekirdek-çapraz bağlı yapıyla da birebir örtüşmeyeceği düşüncesi ile bu yeni yapı genel olarak çapraz-bağlı miseller (CL miseller) adı ile anılacaktır. MPEG₁₁₃-*b*-PGMA₄₆-*b*-PMMA₃₄ triblok kopolimerinin miselleşmesi ve CL misellerin sentezi Şekil 4.15 ile şematize edilmiştir.



Şekil 4.15. MPEG₁₁₃-*b*-PGMA₄₆-*b*-PMMA₃₄ triblok kopolimerinin miselleşmesi ve CL misel sentezi

Bir önceki deneyde de olduğu gibi 10 mL hacimlerde alınan %1,0 derişimli misel çözeltilerine Çizelge 4.6’da belirtilen miktarlarda çapraz bağlayıcılar eklenerek iki gün boyunca çapraz bağlanmanın devam ettiği izlenmiştir. Reaksiyon sonrası çözeltiler saf aseton çözücüsü ile seyreltiklerinde çapraz bağlanmanın verdiği stabilizasyon ile moleküler olarak çözülmüş polimer zincirleri halinde dağılmak yerine mevcut miselik yapılarını korumuşlardır. DLS ile analiz edilen çözeltilerde moleküler olarak çözülmüş polimer zincir pikleri görülmemiş, böylece çapraz bağlanmanın tamamlandığı anlaşılmıştır.

Çizelge 4.6. Triblok kopolimer ile hazırlanan misel çözeltilerinden CL misellerin hazırlanması için kullanılan çapraz bağlayıcılar, çapraz bağlayıcı miktarları ve oranları

Numune Kodu	GMA (mol)	[Çapraz Bağlayıcı]/[GMA] (molar oran)	Çapraz Bağlayıcı (mol)	Çapraz Bağlayıcı (mg)
CL-HMDA1	3,1x10 ⁻⁴	1,00	3,1x10 ⁻⁴	36
CL-HMDA2		0,50	1,5x10 ⁻⁴	18
CL-HMDA3		0,25	7,7x10 ⁻⁵	9
CL-EDA1		1,00	3,1x10 ⁻⁴	18
CL-EDA2		0,50	1,5x10 ⁻⁴	9
CL-EDA3		0,25	7,7x10 ⁻⁵	5

Çapraz bağlanma sonrasında, hem heksametilendiaminli hem de etilendiaminli çapraz bağlı misellerin sulu çözelti içerisindeki hidrodinamik yarıçaplarında 10 nm civarında azalma olmuştur. CL misel çözeltilerinin PDI’ları yine düşük olmakla birlikte farklılık göstermektedir. Misel çözeltileri yine aseton ve etanol çözücülerini ile seyreltilerek misellerin yarıçap değişimleri ve çözücü davranışları incelenmiştir. Bu çalışmaların sonucunda elde edilen sayısal değerler detaylı olarak Çizelge 4.7 ve 4.8’de verilmekte olup

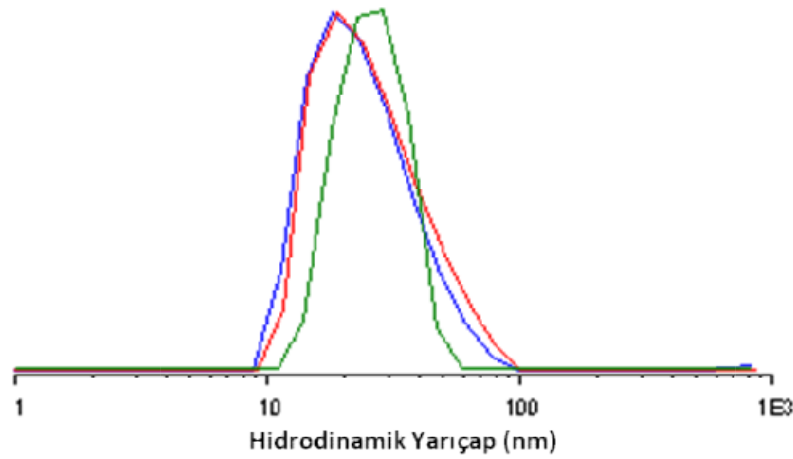
genel olarak tüm CL misellerin organik çözücülerde şişme davranışı gösterdikleri görülmüştür.

HMDA'nın farklı oranlarda kullanılmasıyla elde edilen üç ayrı CL misel çözeltisi aseton ve etanol çözücüleri ile seyreltiklerinde Çizelge 4.7 ile verilen detaylı DLS sonuçlarıyla da görülebileceği gibi çapraz bağlı misellerin hidrodinamik yarıçaplarında 2-3 nm civarlarında artışlar tespit edilmiştir. Ancak bu süreçler içerisinde PDI değerlerinde gözlenen değişimler iki çözücü için de farklıdır. Genel anlamda etanol içerisinde dağılan CL miseller aseton içerisindeki misellere kıyasla daha düşük PDI değerlerine ulaşmışlardır.

Çizelge 4.7. HMDA çapraz bağlayıcısı ile farklı oranlarda çapraz bağlanan misellerin (öncü misel için: R_h : 34,0 nm, PDI: 0,18) çözelti davranışı sonuçları

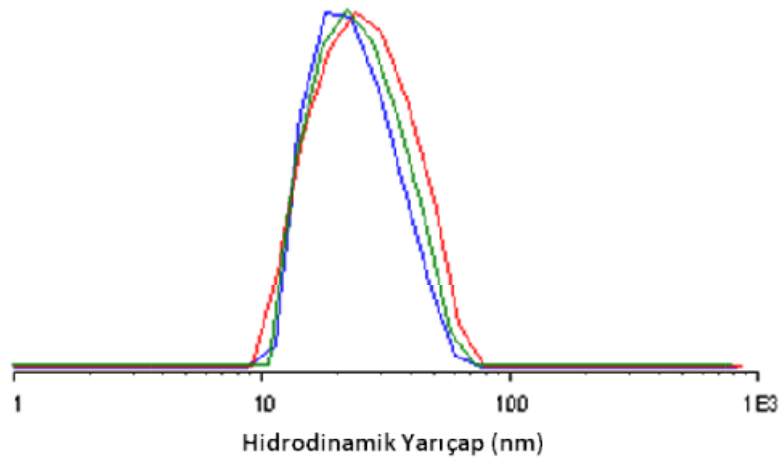
Numune Kodu	HMDA/GMA (molar oran)	Katmanlar Arası Çapraz Bağlı Miseller					
		Su		Aseton		Etanol	
		R_h	PDI	R_h	PDI	R_h	PDI
CL-HMDA1	1,00	22,9	0,17	24,8	0,14	25,2	0,10
CL-HMDA2	0,50	23,1	0,11	25,5	0,16	24,8	0,13
CL-HMDA3	0,25	23,6	0,22	25,9	0,14	23,6	0,04

CL-HMDA1 kodlu misel çözeltisine bakıldığında PDI değeri aseton çözeltisinde 0,17'den 0,14'e düşmüştür. Etanol çözeltisinde ise bu değer 0,10'a kadar azalmaktadır. Çapraz bağlı miseller burada da aseton ve etanol içerisinde şişme davranışı göstermektedirler. Ancak bu çalışmada aseton çözeltisinde hidrodinamik yarıçap boyutları 22,9 nm'den 24,8 nm'ye ulaşsa da etanol çözeltisinde 25,2 nm boyutu elde edilmiştir. Bu DLS sonuçları grafiksel olarak da Şekil 4.16 ile verilmektedir.

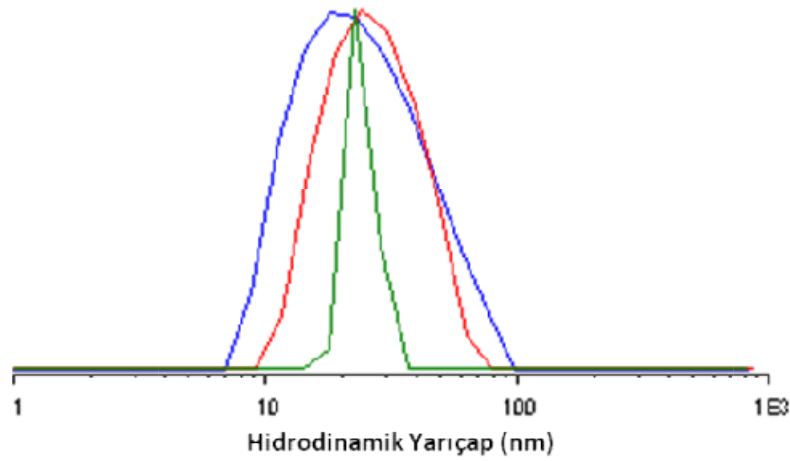


Şekil 4.16. CL-HMDA1 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözeltilerinin DLS sonuçları

Ancak CL-HMDA2 kodlu misel çözeltilerinde sonuçlar doğrusallıktan biraz sapmaktadır. Hidrodinamik misel yarıçapları organik çözücüler içerisinde yine birkaç nanometrelik artış gösterse de Şekil 4.17'den de görülebileceği gibi yok denecek kadar azdır. CL misellerin PDI değerleri de artarak diğer örneklerin tam tersi davranış sergilemektedir. Sulu çözeltilerdeki CL misellerin PDI değerleri 0,11 iken bu değer aseton ve etanol çözeltilerinde 0,16 ve 0,13'e ulaşmış ve sonuçlarda doğrusallıktan sapma oluşturmuştur.



Şekil 4.17. CL-HMDA2 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözeltilerinin DLS sonuçları



şekil 4.18. CL-HMDA3 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözelti davranışlarının DLS sonuçları

CL-HMDA3 kodlu misel çözeltisinin şekil 4.18 ile verilen DLS sonuçlarıyla da görülebileceği gibi hidrodinamik yarıçaptaki artış yok denecek kadar azdır. Ancak CL misellerinin PDI değerleri aseton ve etanol çözeltilerinde genel olarak beklenildiği gibi azalış göstererek doğrusal sonuçlar vermektedir.

Çizelge 4.8. EDA apraz bağlayıcısı ile farklı oranlarda çapraz bağlanan misellerin (öncü misel için: R_h : 34 nm, PDI: 0,18) özelti davranışı sonuçları.

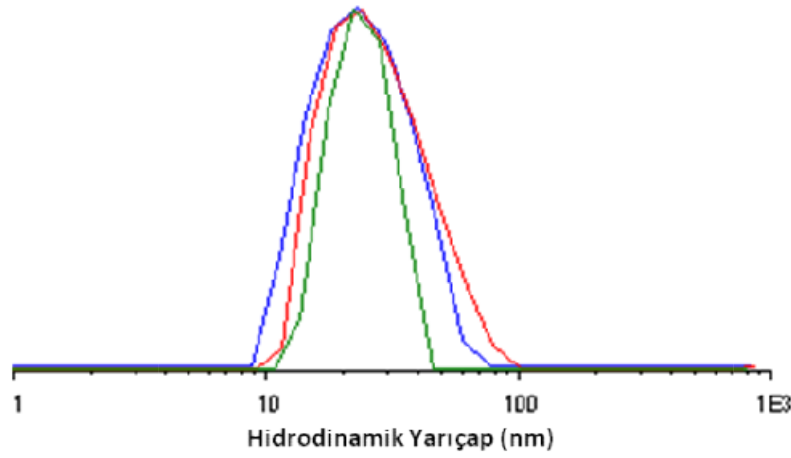
Numune Kodu	EDA/GMA (molar oran)	Katmanlar Arası apraz Bağlı Miseller					
		Su		Aseton		Etanol	
		R_h	PDI	R_h	PDI	R_h	PDI
CL-EDA1	1,00	23,7	0,16	26,8	0,14	23,8	0,07
CL-EDA2	0,50	24,1	0,21	20,5	0,13	18,5	0,14
CL-EDA3	0,25	24,0	0,15	27,2	0,13	22,6	0,06

EDAapraz bağlayıcısı kullanılarak hazırlanan CL misel özeltilerinin DLS çalışmalarıyla da çok benzer çözelti davranışları tespit edilmiştir. Çizelge 4.8 ile verilen sayısal DLS sonuçlarıyla anlaşılacağı üzere CL misellerin aseton ve etanol çözeltilerinde sergiledikleri şişme ve büzülme davranışları birkaç nanometrelik düzeyde yok denecek kadar az olduğu görülmüştür. Hidrodinamik yarıçap ve PDI değerlerinin özetlendiği izelge 4.8'den de anlaşılacağı gibi CL-EDA miselleri beklenenden farklı sonuçlar vermişlerdir. Buna rağmen CL misellerinin PDI değerleri özellikle etanol çözeltilerinde

sulu çözeltilerine kıyasla çok ciddi düşerek daha kararlı davranış sergilemiş ve genel sonuçlarla benzerlik göstermişlerdir.

CL-EDA1 kodlu misel çözeltisinin DLS çalışmaları (Şekil 4.19, Çizelge 4.8) sonucunda miseller aseton çözeltisinde birkaç nanometrelik yarıçap artışı ile çok düşük şişme davranışı sergileseler de etanol çözeltisinde hidrodinamik yarıçapta ciddi bir değişim olmamıştır.

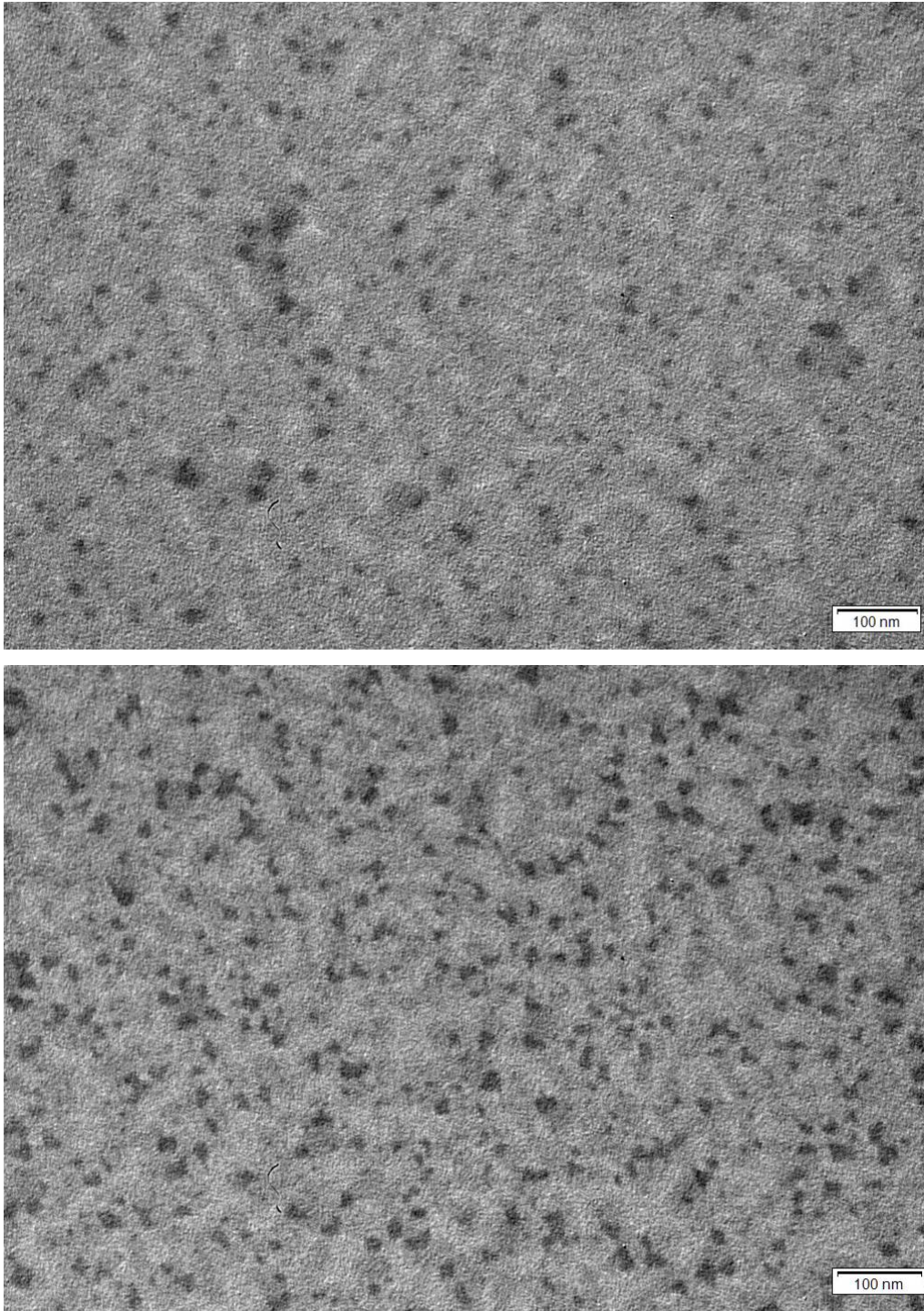
CL-EDA2 kodlu misel çözeltisinde ise misellerin hidrodinamik yarıçapları aseton ve etanol çözeltilerinde 24,1 nm'den sırasıyla 20,5 nm ve 18,5 nanometreye kadar düşmüştür (Şekil 4.20). CL misellerinin PDI değerleri de 0,22'den 0,13'e ve 0,14'e kadar düşmüştür. Böylece miseller organik çözücülerde gayet kararlı bir büzülme davranışı sergilemişlerdir.



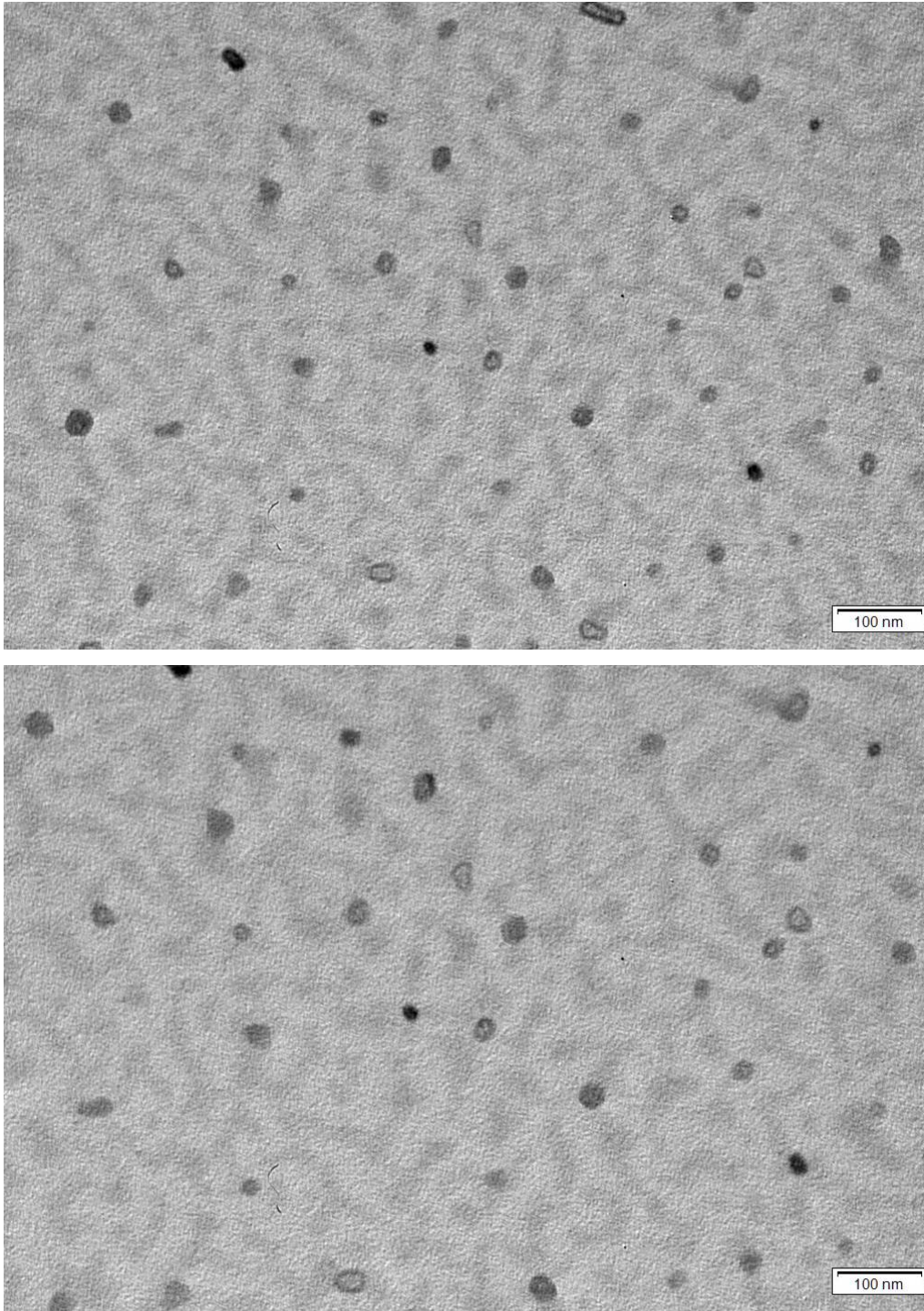
Şekil 4.19. CL-EDA1 kodlu misellerin su (mavi), aseton (kırmızı) ve etanol (yeşil) içerisindeki çözelti davranışlarının DLS sonuçları

Çapraz bağlayıcı oranlarının 1,00 olduğu CL-HMDA ve CL-EDA misellerinin sulu çözeltileri saf su ile 50 kat seyreltilerek TEM analizi yapılabildiği görülmüştür. TEM analizi sırasında misel çözeltilerinin bu kadar çok seyreltilmesine rağmen moleküller arası etkileşim ile agregat haliyle görülse de Şekil 4.22 ile CL-HMDA1 kodlu numunenin TEM görüntüleri ile bağımsız misellerin varlığı tespit edilmiştir.

Şekil 4.23 ile de CL-EDA1 kodlu numunenin TEM görüntüleriyle bağımsız misellerin varlığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.22. CL-HMDA1 kodlu misellerin TEM görüntüleri



Şekil 4.23. CL-EDA1 kodlu misellerin TEM görüntüleri

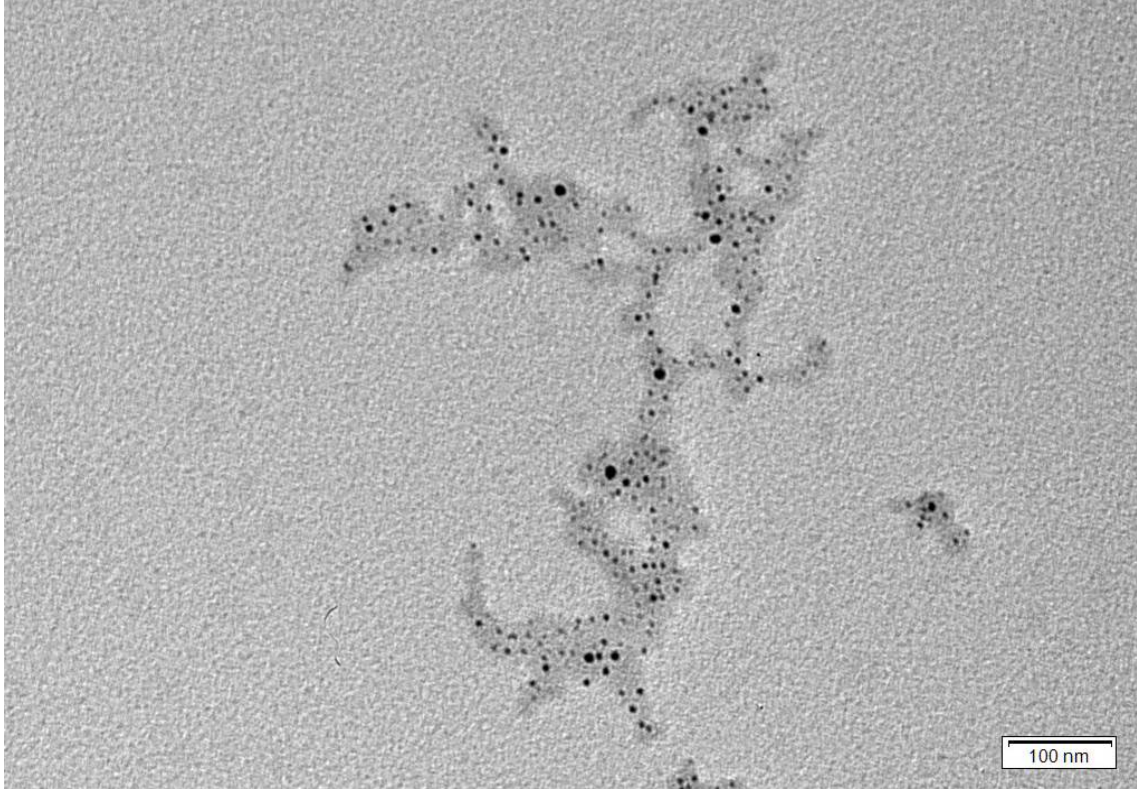
4.3. Altın Nanopartiküllerinin Sentezi

Çapraz bağlanma reaksiyonundan sonra CCL misellerinin çekirdekleri, CL misellerinin de ara katmanları hidrofilik karakter ve fonksiyonellik kazanmışlardır. Özellikle çapraz bağlayıcının, epoksi gruplarına oranla molce %100 olarak kullanıldığı yoğun çapraz bağlı miseller içerdikleri hidroksil (-OH), birincil (-NH₂), ikincil (-NHR) ve üçüncül (NR₂) amin grupları ile hem suda çözünebilir hale gelmişler (Bkz. Şekil 4.5), hem de metal katyonları ve kompleks metal anyonları için bağlayıcı işlevi kazanmışlardır. Bu sayede çapraz bağlı misel çekirdekleri, metal katyonları ve kompleks metal anyonları için kafes görevi yapabilmekte ve metal nanopartiküllerinin sentezi için nanoreaktör görevi görebilmektedir. Nötr veya bazik çözelti koşullarında metal katyonları, negatif yüklü fonksiyonel gruplar tarafından kolayca çekirdeğe çekilebilmektedir. Aynı durum, düşük pH değerlerine sahip çözelti koşullarında kompleks metal anyonları için de geçerlidir. Çapraz bağlı misellerde tutulan metal iyonları indirgeyici ajanlar ile nanometalik forma indirgenebilir ve çözelti fazında stabil halde metal nanopartikülleri sentezlenebilmektedir.

4.3.1. CCL miseller ile altın nanopartiküllerinin sentezi

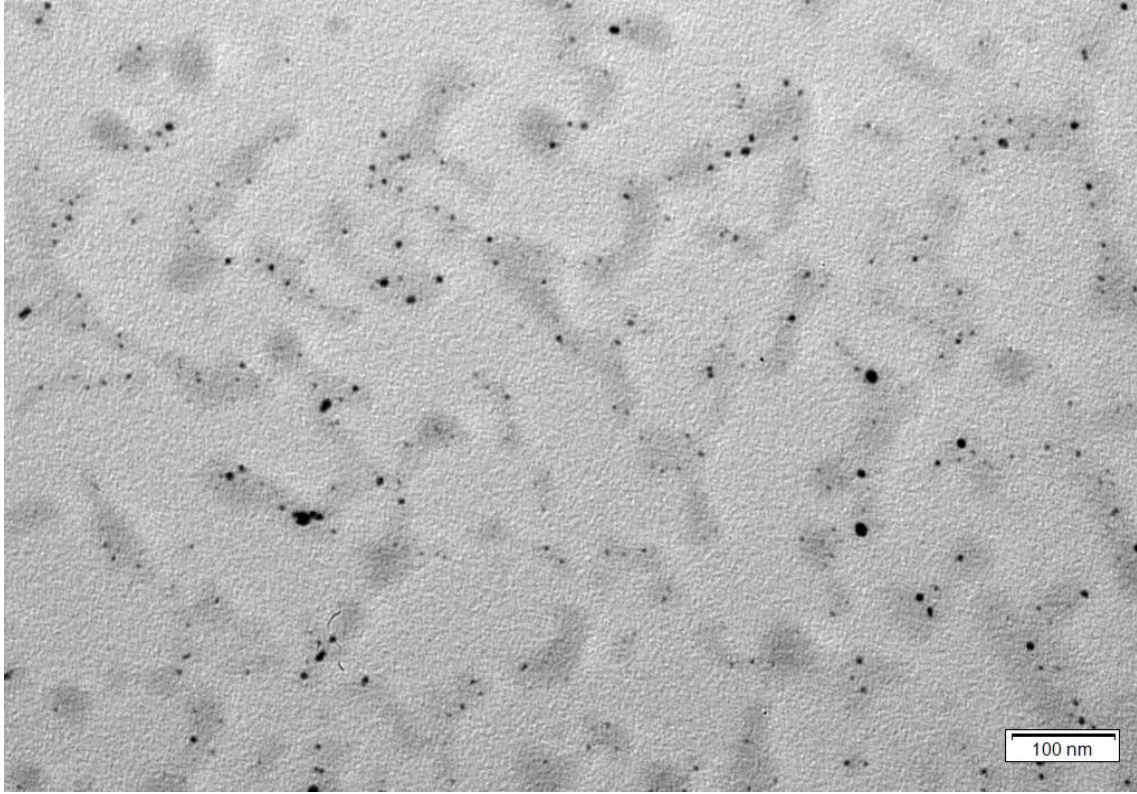
Çapraz bağ oranları 1,00 olan CCL-HMDA1 ve CCL-EDA1 misel çözeltileri yoğun çapraz bağ dereceleri ve çekirdekte maksimum fonksiyonel grup/ligant varlığı nedeniyle seçilmiştir. Bu çözeltiler nanopartikül sentezinde nanoreaktör olarak kullanılmadan önce üç gün boyunca diyaliz edilerek içerdikleri safsızlıklardan arındırılmışlardır. Her bir çözelti aynı miktarda polimer kullanılarak hazırlandığı için yine eşit miktarda reaktifler kullanılarak nanopartikül sentezi gerçekleştirilmiştir. Çözelti pH değeri 3 olarak ayarlanarak çekirdeklerinde bulunan serbest amin uçlarının protonlanarak tersiyer amin haline gelmeleri istenmiştir. Sonrasında çözeltilere GMA miktarının molce %25' i kadar HAuCl₄ (0,05 gr, 0,12 mmol) bileşiği eklenerek 3 saat boyunca karışmaya bırakılmışlardır. Böylece ortamda oluşan negatif yüklü [AuCl₄]⁻¹ bileşiği CCL misel çekirdeğindeki pozitif yüklü tersiyer amin grupları ile etkileşerek çekirdeğe çekilebilmiştir. Çözeltiler homojen hale geldiklerinde, ultrasonik banyoda tutulan çözeltilere indirgeyici ajan olarak kullanılan NaBH₄ (40 mg, 1,0 mmol), HAuCl₄ miktarının molce 8 katı olarak ilave edilmiştir. Reaksiyon çok hızlı bir şekilde gerçekleşmiş ve reaksiyon sonucu hidrojen gazı çıkışı gözlenmiştir. Çözeltiler 25 °C sabit sıcaklıkta tutulan banyoda 3 saat tutulmuşlardır.

NaBH_4 ilavesinden önce sarı renkte berrak olan çözeltiler, altının (Au) indirgenmesinin etkisiyle kırmızımsı siyah renge bürünmüşlerdir. Elde edilen nanopartikül dispersiyonları diyaliz edilerek reaksiyona girmeyen reaktiflerden ve ortamda oluşan tuzlardan ayrıştırılmışlardır. Saflaştırılan çözeltiler TEM ile analiz edilerek altın nanopartiküllerinin (AuNP) varlıkları ispatlanmış ve partikül çapları bulunmuştur.



Şekil 4.24. Au/CCL-HMDA1 misel dispersiyonlarındaki altın nanopartiküllerinin TEM görüntüsü

Au/CCL-HMDA1 numunesinin TEM görüntüleri incelendiğinde AuNP boyutlarının çoğunlukla 5,0 nm ile 6,5 nm aralığında değiştiği görülmüştür. Numunelerin 3-4 nanometrelik AuNP içerdiği de görülmüştür. Genel olarak belirtildiğinde ortalama 5 nm altın nanopartikülleri, Şekil 4.24’de görüldüğü gibi miselik yapıların içerisinde mevcuttur.



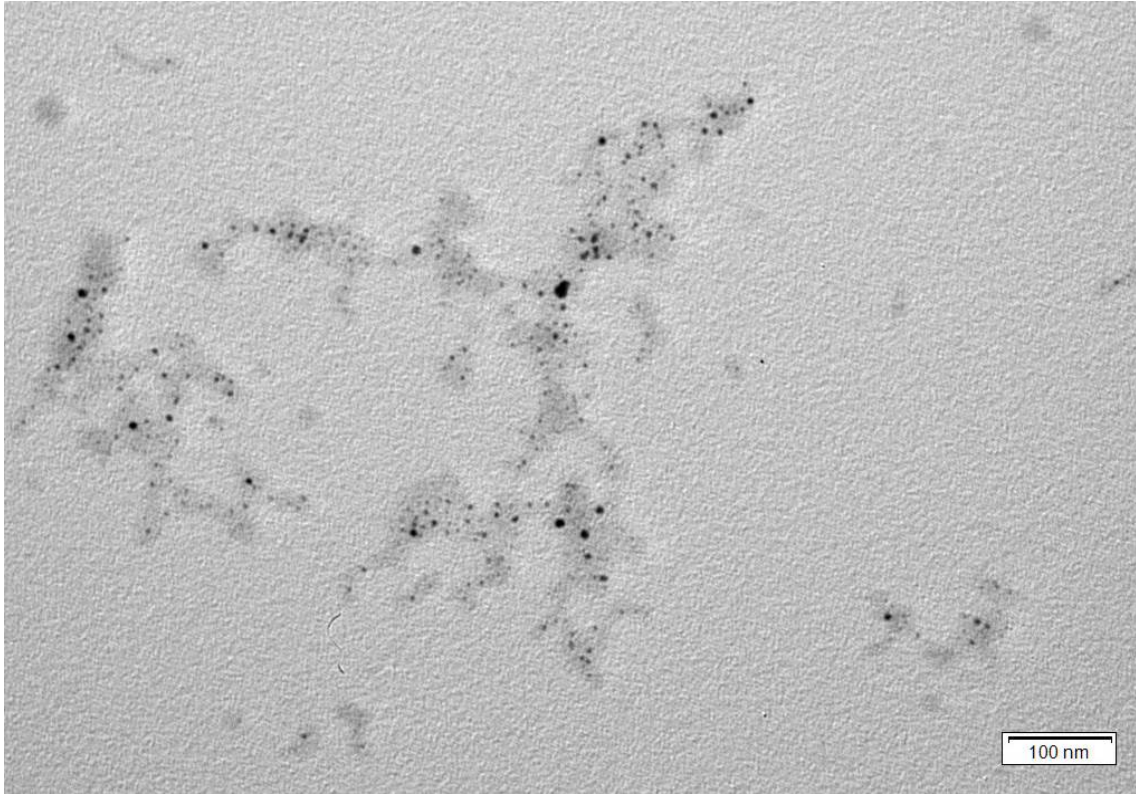
Şekil 4.25. Au/CCL-EDA1 misel dispersiyonlarındaki altın nanopartiküllerinin TEM görüntüsü

Şekil 4.25'deki TEM görüntüsü incelendiğinde Au/CCL-EDA1 numunesinde, miselik yapılar içerisinde mevcut olan AuNP'ler ortalama 5-6 nm boyutlarında çoğunlukta oldukları görülmüştür. Dispersiyonun yine miselik yapılar içerisinde 3 ile 4 nanometrelik AuNP'leri içerdiği de görülmüştür.

4.3.2. CL miseller ile altın nanopartiküllerinin sentezi

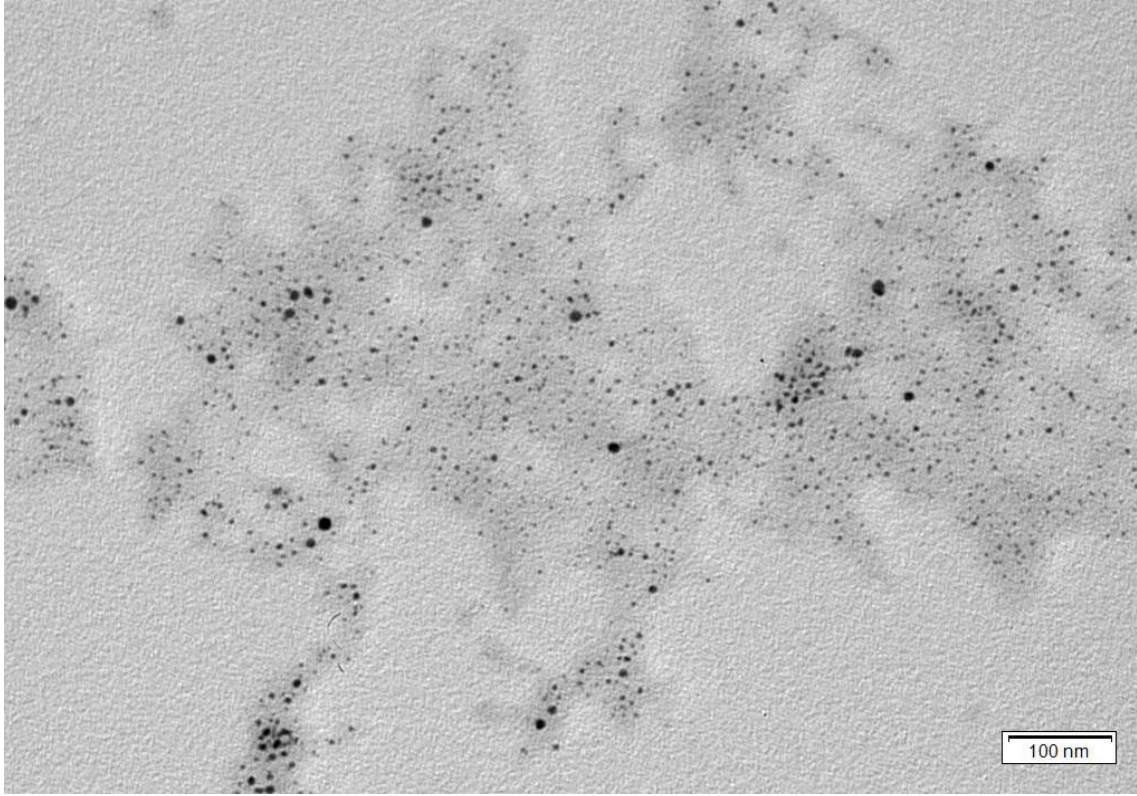
Çapraz bağ oranları 1,00 olan CL-HMDA1 ve CL-EDA1 misel çözeltileri yoğun çapraz bağ dereceleri sebebiyle seçilmiştir. Bu çözeltiler partikül sentezi için kullanılmadan önce üç gün boyunca diyaliz edilerek içerdikleri safsızlıklardan arındırılmışlardır. Çözelti pH değeri 3'e getirilerek çekirdeklerinde bulunan serbest amin uçlarının protonlanarak tersiyer amin haline gelmeleri istenmiştir. Sonrasında çözeltilere GMA miktarının molce %25' i kadar HAuCl_4 (0,03 gr, 0,07 mmol) bileşiği eklenerek 3 saat boyunca karışmaya bırakılmışlardır. Böylece ortamda oluşan negatif yüklü $[\text{AuCl}_4]^{-1}$

bileşigi CL misel çekirdeğindeki pozitif yüklü tersiyer amin grupları ile etkileşerek çekirdeğe çekilebilmiştir. Çözeltiler homojen hale geldiklerinde, ultrasonik banyoda tutulan çözeltilere HAuCl_4 miktarının molce 8 katı kadar NaBH_4 (0,02 gr, 0,6 mmol) ilave edilmiştir. Reaksiyon çok hızlı bir şekilde gerçekleşmiş ve reaksiyon sonucu hidrojen gazı çıkışı gözlenmiştir. Çözeltiler $25\text{ }^\circ\text{C}$ sabit sıcaklıkta tutulan banyoda 3 saat tutulmuşlardır. NaBH_4 ilavesinden önce sarı renkte berrak olan çözeltiler, altın iyonlarının indirgenmesinin etkisiyle kırmızımsı siyah renge bürünmüşlerdir. Elde edilen nanopartikül dispersiyonları diyaliz edilerek reaksiyona girmeyen reaktiflerden ve ortamda oluşan tuzlardan ayrıştırılmışlardır.



Şekil 4.26. Au/CL-HMDA1 misel dispersiyonlarındaki altın nanopartiküllerinin TEM görüntüsü

Au/CL-HMDA1 numunesin Şekil 4.26 ile verilen TEM görüntüsü sonucu ortalama 5 nm boyutundaki AuNP'lerinin çoğunlukla mevcut olduğu görülmüştür. Numunedeki bulunan 5 ile 7 nm aralığındaki altın nanopartiküllerinin misel yapıları içerisinde bulunduğu teyit edilmiştir.



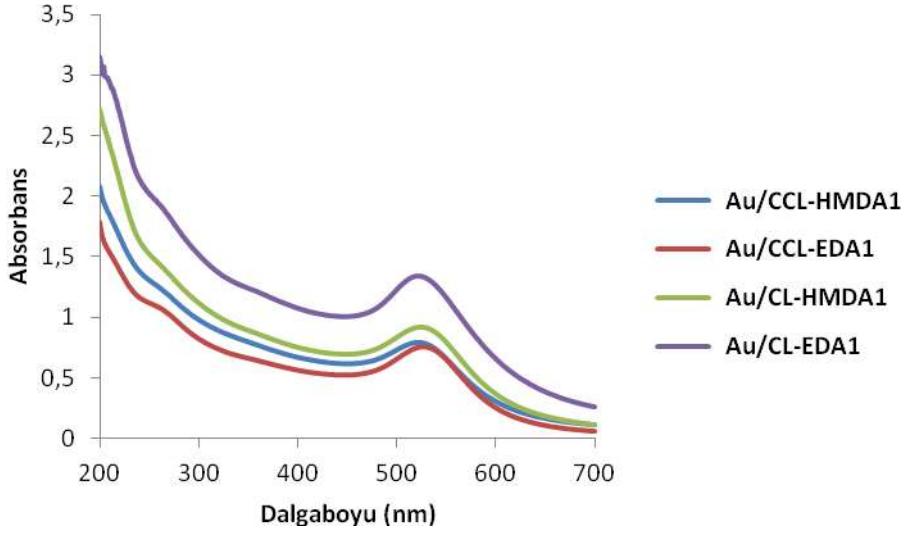
Şekil 4.27. Au/CL-EDA1 misel dispersiyonlarındaki altın nanopartiküllerinin TEM görüntüsü

Şekil 4.27 ile TEM görüntüsü verilen Au/CL-EDA1 misel dispersiyonunun ortalama 3-4 nanometrelik partiküller içerdiği görülmüştür. Altın nanopartiküllerinin örnekte baskın olarak bu boyutlarda bulunduğu çok az da olsa 6-7 nm'lik partiküllerin mevcut olduğu görülmüştür.

4.4. Altın Nanopartiküllerinin Katalitik Aktivite Çalışmalarında Kullanımı

AuNP dispersiyonlarının katalitik etkinliklerini tayin etmek için çok iyi bilinen ve literatürde mevcut olan, *para*-nitrofenolün (*p*-NF) sulu çözeltide *para*-aminofenole (*p*-NF) indirgenmesi reaksiyonu model olarak seçilmiştir. Sulu çözeltide çok iyi çözünen *p*-NF'nin indirgenerek *p*-NF'ye dönüşmesi NaBH₄ varlığında gerçekleştirilmiştir. Ancak burada AuNP'ler reaksiyonu katalizleyerek süreci ciddi anlamda hızlandırmışlardır. Bu tür reaksiyonların kinetiği incelendiğinde çok hızlı ilerleyen reaksiyonun yalancı birinci dereceden kinetiğe uyduğu ve reaksiyon hızının, aşırı miktarda kullanıldığından

NaBH₄'den bağımsız olduğu, sadece *p*-NF'nin miktarına bağlı olduğu anlaşılmaktadır. Reaksiyonlar, UV-Vis spektrofotometresinde, 30 °C sıcaklıkta ve 400 nm dalga boyunda *p*-NF'ün zamana karşı absorbans değerleri okunarak takip edilmiştir. Au/CCL ve Au/CL dispersiyonlarının karakteristik yüzey plazmon rezonans pikleri Şekil 4.28 ile verilmiştir.

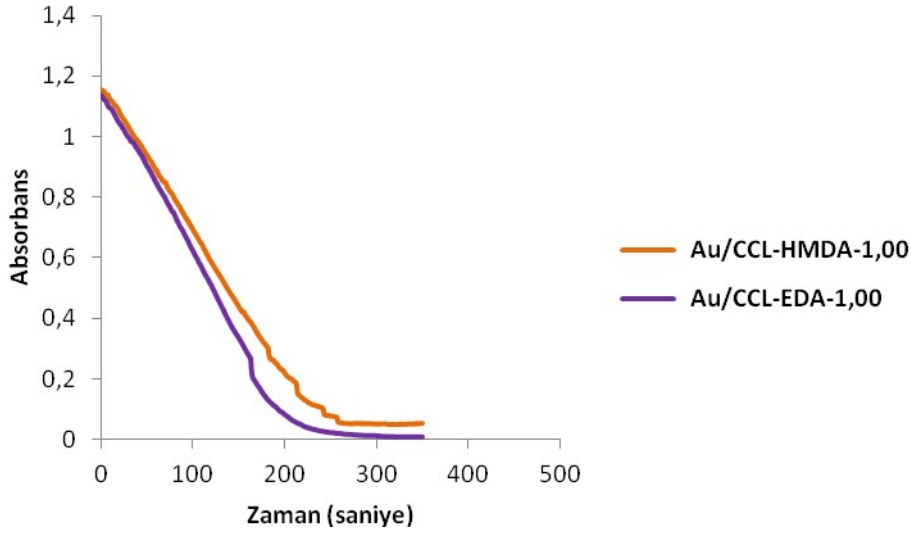


Şekil 4.28. Au/CCL-HMDA1, Au/CCL-EDA1, Au/CL-HMDA1 ve Au/CL-EDA1 misel dispersiyonlarının UV-Vis spektrofotometresindeki maksimum absorbans grafiği

4.4.1. Au/CCL dispersiyonlarının katalitik aktivite çalışmaları

Altın nanopartikülleri içeren CCL misel dispersiyonları, TEM resimlerinden de görüldüğü gibi ortalama 5 nm'lik küçük boyutlarıyla, çözelti ortamında çok büyük miktarda yüzey alanı oluşturmaktadırlar. Nanopartikül dispersiyonlarının katalitik aktivite çalışmaları için kullanılacak olan 1,15 mM derişimdeki *p*-NF çözeltisinden 0,2 mL alınarak 2,75 mL saf su ile seyreltilmiştir. Çözeltiye 5 µL Au/CCL-HMDA1 (veya Au/CCL-EDA1) dispersiyonundan eklenerek numune çözeltisi hazırlanmıştır. Aynı çözeltiden tekrar hazırlanarak spektrofotometrede kör olarak kullanılmıştır. Deneye başlamadan önce numune çözeltisine balık atılarak sabit hızda karışmaya bırakılmıştır. Numune çözeltisine taze hazırlanmış 0,1 M derişimdeki NaBH₄ çözeltisinden 0,1 mL ilave edilerek deney başlatılmış ve 400 nm dalga boyunda *p*-NF'ün pik şiddetindeki absorbans değerlerinin azalışı zamana karşı takip edilmiştir. Altın nanopartikülleri reaksiyonu çok

hızlı katalizledikleri için *p*-NF ortamda çok çabuk bir şekilde tüketilmiş ve absorbands değeri sıfıra ulaşmıştır. Çözeltinin rengi de açık yeşilken renksizleşmiştir.



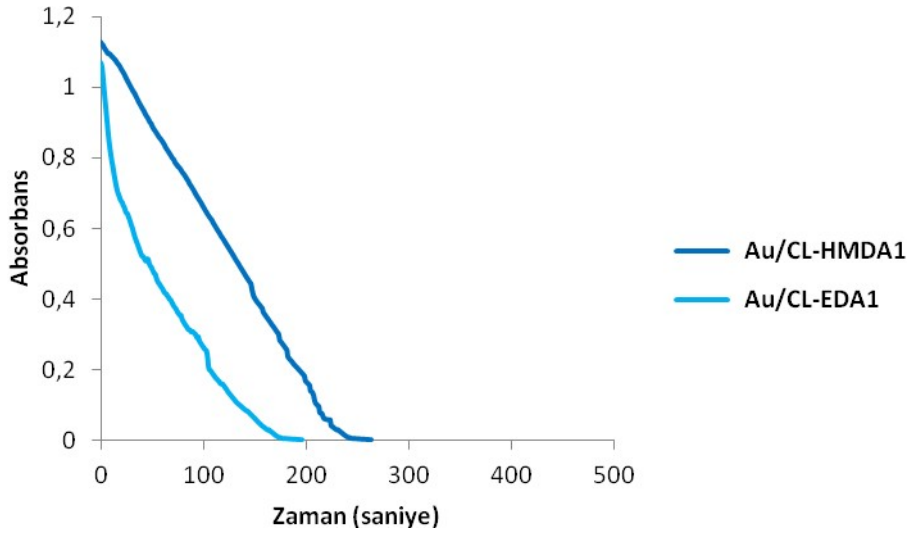
Şekil 4.29. Au/CCL dispersiyonlarının katalizör olarak kullanıldığı deneyde *p*-NF'nün zamana karşı absorbands grafiği

Şekil 4.29 ile görülebileceği gibi çözeltide çok az miktarda (5 μ L) bulunan Au-CCL dispersiyonları *p*-nitrofenol'ün *p*-aminofenol'e reaksiyonunu yüksek oranda katalize etmişler ve dönüşüm reaksiyonları ortalama 200 saniye içerisinde tamamlanmıştır. Zamana karşı absorbands grafiğinden de anlaşılacağı gibi Au/CCL-EDA1 dispersiyonu, Au/CCL-HMDA1 dispersiyonuna oranla reaksiyonu nispeten daha çok katalize ederek daha hızlı dönüşüm reaksiyonu sağlamıştır.

4.4.1. Au/CL dispersiyonlarının katalitik aktivite çalışmaları

Altın nanopartikülleri içeren CL misel dispersiyonları, ortalama 5 nm'lik küçük boyutlarıyla, çözelti ortamında çok büyük miktarda yüzey alanı oluşturmakta ve böylece katalitik aktivite çalışmalarında büyük bir avantaj sağlamaktadırlar. Nanopartikül dispersiyonlarının katalitik aktivite çalışmalarında, 1,15 mM derişimdeki *p*-NF çözeltisinden 0,2 mL alınarak 2,75 mL saf su ile seyreltilmiştir. Çözeltiye 5 μ L Au/CL-HMDA1 (veya Au/CL/EDA1) dispersiyonundan eklenerek numune çözeltisi

hazırlanmıştır. Aynı çözeltilerden tekrar hazırlanarak spektrofotometrede kör olarak kullanılmıştır. Deneye başlamadan önce numune çözeltisine balık atılarak sabit hızda karıştırılmıştır. Numune çözeltisine taze hazırlanmış 0,1 M derişimdeki NaBH_4 çözeltisinden 0,1 mL ilave edilerek deney başlatılmıştır. Deney 400 nm dalga boyunda *p*-NF'ün pik şiddetindeki absorbans değerlerinin zaman karşı takip edilmesiyle izlenmiştir. Altın nanopartikülleri reaksiyonu çok hızlı katalizledikleri için *p*-NF ortamda çok çabuk bir şekilde tüketilmiş ve absorbans değeri sıfıra ulaşmıştır. Çözeltinin rengi de açık yeşilken *p*-AF'e dönüşüm tamamlandığı için renksizleşmiştir.



Şekil 4.30. Au/CL dispersiyonlarının katalizör olarak kullanıldığı deneyde *p*-NF'ün zamana karşı absorbans grafiği

Şekil 4.30 ile görülebileceği gibi çözeltilerde çok az miktarda (5 μL) bulunan Au-CL dispersiyonları *p*-nitrofenol'ün *p*-aminofenol'e dönüşüm reaksiyonunu yüksek oranda katalize etmişler. Zamana karşı absorbans grafiğinden de anlaşılacağı gibi Au/CL-EDA-1,00 dispersiyonunun kataliz ettiği reaksiyon 180 saniye içerisinde tamamlanırken, Au/CL-HMDA1 dispersiyonunun kullanıldığı reaksiyon 250 saniyede tamamlanmıştır. Au/CL örneğinde de olduğu gibi EDA çapraz bağlayıcılı dispersiyonlar katalitik aktivite çalışmalarında daha hızlı ve etkin sonuçlar vermişlerdir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Tez kapsamında MPEG-*b*-PGMA diblok ve MPEG-*b*-PGMA-*b*-PMMA triblok kopolimerleri ATRP metodu ile başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Saflaştırılan polimerler GPC ve proton NMR spektroskopisi ile analiz edilerek ortalama mol ağırlıkları, moleküler ağırlık dağılımları, bloklarının polimerizasyon dereceleri ve polimerlerin komonomer oranları belirlenmiştir.

Diblok kopolimer %10 aseton/su, triblok kopolimer %30 aseton/su çözeltilerinde kendiliğinden çekirdek-kabuk iki tabakalı misel oluşumu göstermişlerdir. Elde edilen misel çözeltileri DLS ile incelenerek partikül ebatları ve partikül ebat dağılımları bulunmuştur.

Misel çözeltileri EDA ve HMDA olmak üzere iki farklı çapraz bağlayıcı ile farklı oranlarda epoksi grupları üzerinden çapraz bağlanmaya sokulmuştur. Reaksiyon sonrasında çekirdeğinden çapraz bağlı hale gelen CCL miseller ve CL miseller elde edilmiştir. CCL ve CL miselleri çözücü değişimlerine karşı stabilite göstermişler ve dağılma göstermemişlerdir. Aseton ve etanol gibi çözücüler içerisinde seyreltilen miseller şişme ve büzülme davranışları sergilemişlerdir. Çapraz bağlı miseller TEM ile incelendiğinde bağımsız küresel misellerin varlıkları tespit edilmiştir.

Çapraz bağlanmanın ardından misel çekirdeklerinde (CCL ve CL miseller) oluşan hidroksil ve amin grupları ile fonksiyonellik kazanan çapraz bağlı miseller, altın nanopartikülleri sentezinde nanoreaktör olarak kullanılarak başarılı bir şekilde stabil AuNP'ler sulu ortamda sentezlenmişlerdir. Sulu çözeltilerdeki AuNP dispersiyonları çok stabillerdir ve çökme eğilimi göstermemektedirler. AuNP-çapraz bağlı misel dispersiyonları TEM ile analiz edilerek misel yapısı içerisindeki nanoaltınların varlığı başarılı bir şekilde ispatlanmıştır.

Altın nanopartikülleri-çapraz bağlı misel dispersiyonları, *p*-NF'ün *p*-AF'e dönüşümü reaksiyonunda katalizör olarak kullanılmışlardır. Yapılan deneyler sonucunda

nanopartiküllerin çok düşük miktarda kullanılmasına rağmen reaksiyonu çok iyi katalize ettikleri, reaksiyon hızını arttırarak reaksiyon süresini çok kısalttıkları görülmüştür.

5.2. Öneriler

Bu tür CCL ve CL misellerini ilaç salım sistemleri olarak kullanılabilirliklerinin de yakın gelecekte araştırılması gerekmektedir. Yapının biyoyumu olması (özellikle CCL) biyoteknolojik çalışmalarda bu tür nano yapılara taşıyıcı ve kontrollü salıcı sistemler olarak ilgi doğuracaktır. Özellikle pek çok ilaç fonksiyonel grup içermekte ve suda çözünürlük problemi yaşamaktadır. Bu tür ilaçların CCL ve CL misel çekirdeğinde bulunan epoksi grubuna kovalant olarak bağlanması kolay olacaktır. Ayrıca bu yapılar ile bu tür ilaçların çekirdekte solubilize edilmesi de mümkündür. Tarafımızdan hazırlanmış olan bu yeni yapılar içerisine kimyasal veya fiziksel olarak yüklenecek ilacın hedefe ulaştırıldığında salımının sağlanabilmesi ve hatta kontrolü salımın gerçekleşmesinin sağlanabilmesi çok anlamlı olacaktır. Çalışmaların bu yönde ilerlemesi planlanmaktadır.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Ando, T., Kamigaito, M., Sawamoto, M., 2000, Catalytic Activities of Ruthenium(II) Complexes in Transition-Metal-Mediated Living Radical Polymerization: Polymerization, Model Reaction, and Cyclic Voltammetry., *Macromolecules*, 33(16): 5825–5829.
- Bontha, S., Kabanov, A. V., Bronich, T. K., 2006, Polymer micelles with cross-linked ionic cores for delivery of anticancer drugs, *J. Control. Release*, 114(2): 163–174.
- Bronich, T. K., Keifer, P. A., Shlyakhtenko, L. S., Kabanov, A. V., 2005, Polymer micelle with cross-linked ionic core, *J. Am. Chem. Soc.*, 127(23): 8236–8237.
- Buback, M., 2000, Initiation and Termination Rates Associated with Free-Radical Polymerization in Extended Ranges of Temperature and Pressure İçinde *Controlled/Living Radical Polymerization* (C. 768, ss. 3–39). American Chemical Society.
- Bütün, V., Armes, S. P., Billingham, N. C., 2001, Synthesis and aqueous solution properties of near-monodisperse tertiary amine methacrylate homopolymers and diblock copolymers, *Polymer (Guildf.)*, 42(14): 5993–6008.
- Bütün, V., Billingham, N. C., Armes, S. P., 1998, Synthesis of shell cross-linked micelles with tunable hydrophilic/hydrophobic cores, *J. Am. Chem. Soc.*, 120(46): 12135–12136.
- Bütün, V., Lowe, A. B., Billingham, N. C., Armes, S. P., 1999, Synthesis of zwitterionic shell cross-linked micelles, *J. Am. Chem. Soc.*, 121(17): 4288–4289.
- Bütün, V., Taktak, F. F., Tuncer, C., 2011, Tertiary Amine Methacrylate-Based ABC Triblock Copolymers: Synthesis, Characterization, and Self-Assembly in both Aqueous and Nonaqueous Media, *Macromol. Chem. Phys.*, 212(11): 1115–1128.
- Bütün, V., Top, R. B., Ufuklar, S., 2006, Synthesis and characterization of novel “schizophrenic” water-soluble triblock copolymers and shell cross-linked micelles, *Macromolecules*, 39(3): 1216–1225.
- Bütün, V., Wang, X. S., De Paz Báñez, M. V., Robinson, K. L., Billingham, N. C., Armes, S. P., Tuzar, Z., 2000, Synthesis of shell cross-linked micelles at high solids in aqueous media, *Macromolecules*, 33(1): 1–3.
- Coessens, V., Matyjaszewski, K., 1999, a, Synthesis of polymers with amino end groups by atom transfer radical polymerization, *J. Macromol. Sci. Part A*, 36(5-6): 811–826.
- Coessens, V., Matyjaszewski, K., 1999, b, Synthesis of polymers with phosphonium end groups by atom transfer radical polymerization, *J. Macromol. Sci. Part A*, 36(5-6): 653–666.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Davis, K. a, Paik, H.-J., Matyjaszewski, K., 1999, Kinetic investigation of the atom transfer radical polymerization of methyl acrylate, *Macromolecules*, 32: 1767–1776.
- Fischer, H., 1997, The Persistent Radical Effect In “Living” Radical Polymerization, *Macromolecules*, 30(19): 5666–5672.
- Fischer, H., 1999, The Persistent Radical Effect in Controlled Radical, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, 37: 1885–1901.
- Goto, a, Fukuda, T., 1999, Determination of the activation rate constants of alkyl halide initiators for atom transfer radical polymerization, *Macromol. Rapid Commun.*, 20(12): 633–636.
- Hao, J., Kwissa, M., Pulendran, B., Murthy, N., 2006, Peptide crosslinked micelles: A new strategy for the design and synthesis of peptide vaccines, *Int. J. Nanomedicine*, 1(1): 97–103.
- Heffernan, M. J., Murthy, N., 2009, Disulfide-crosslinked polyion micelles for delivery of protein therapeutics, *Ann. Biomed. Eng.*, 37(10): 1993–2002.
- Jamroz-Piegza, M., Wa??ach, W., Dworak, A., Trzebicka, B., 2008, Polyether nanoparticles from covalently crosslinked copolymer micelles, *J. Colloid Interface Sci.*, 325(1): 141–148.
- Jiang, X., Liu, S., Narain, R., 2009, Degradable thermoresponsive core cross-linked micelles: Fabrication, surface functionalization, and biorecognition, *Langmuir*, 25(23): 13344–13350.
- Kim, J. O., Kabanov, A. V., Bronich, T. K., 2009, Polymer micelles with cross-linked polyanion core for delivery of a cationic drug doxorubicin, *J. Control. Release*, 138(3): 197–204.
- Kim, J. O., Nukolova, N. V., Hardeep S. Oberoi, Alexander V. Kabanov, and T., Bronich, 2010, Block Ionomer Complex Micelles with Cross-Linked Cores for Drug Delivery, *Polym Sci Ser A Chem Phys.*, 51(6): 708–718.
- Kim, J. O., Sahay, G., Kabanov, A. V., Bronich, T. K., 2010, Polymeric micelles with ionic cores containing biodegradable cross-links for delivery of chemotherapeutic agents, *Biomacromolecules*, 11(4): 919–926.
- Kurtz, S. S., Wikingsson, A. E., Camin, D. L., Thompson, A. R., 1965, Refractive Index and Density of Acetone-Water Solutions., *J. Chem. Eng. Data*, 10(4): 330–334.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Li, Y., Lokitz, B. S., Armes, S. P., McCormick, C. L., 2006, Synthesis of reversible shell cross-linked micelles for controlled release of bioactive agents, *Macromolecules*, 39(8): 2726–2728.
- Liu, S., Ma, Y., Armes, S. P., Perruchot, C., Watts, J. F., 2002, Direct verification of the core-shell structure of shell cross-linked micelles in the solid state using X-ray photoelectron spectroscopy, *Langmuir*, 18(21): 7780–7784.
- Liu, S., Weaver, J. V. M., Tang, Y., Billingham, N. C., Armes, S. P., Tribe, K., 2002, Synthesis of shell cross-linked micelles with pH-responsive cores using ABC triblock copolymers, *Macromolecules*, 35(16): 6121–6131.
- Matyjaszewski, K., 1998, Inner sphere and outer sphere electron transfer reactions in atom transfer radical polymerization, *Macromol. Symp.*, 134(1): 105–118.
- Matyjaszewski, K., 2000, Comparison and Classification of Controlled/Living Radical Polymerizations İçinde *Controlled/Living Radical Polymerization* (C. 768, ss. 1–2). American Chemical Society.
- Matyjaszewski, K., Davis, K., Patten, T. E., Wei, M., 1997, Observation and analysis of a slow termination process in the atom transfer radical polymerization of styrene, *Tetrahedron*, 53(45): 15321–15329.
- Matyjaszewski, K., Davis, T. P., 2002, *Handbook of Radical Polymerization*, J. Am. Chem. Soc., 125(11): xii, 920 p.
- Matyjaszewski, K., Nakagawa, Y., Jasieczek, C. B., 1998, Polymerization of n-Butyl Acrylate by Atom Transfer Radical Polymerization. Remarkable Effect of Ethylene Carbonate and Other Solvents, *Macromolecules*, 31(5): 1535–1541
- Matyjaszewski, K., Paik, H.-J., Zhou, P., Diamanti, S. J., 2001, Determination of Activation and Deactivation Rate Constants of Model Compounds in Atom Transfer Radical Polymerization 1, *Macromolecules*, 34(1): 5125–5131.
- Matyjaszewski, K., Shipp, D. a, Wang, J.-L., Grimaud, T., Patten, T. E., 1998, Utilizing Halide Exchange To Improve Control of Atom Transfer Radical Polymerization, *Macromolecules*, 31(20): 6836–6840.
- Matyjaszewski, K., Wei, M., Xia, J., Gaynor, S. G., 1998, Atom transfer radical polymerization of styrene catalyzed by copper carboxylate complexes, *Macromol. Chem. Phys.*, 229(10): 2289–2292.
- Matyjaszewski, K., Xia, J., 2001, Atom transfer radical polymerization., *Chem. Rev.*, 101(9): 2921–2990.
- Meng, F., Hennink, W. E., Zhong, Z., 2009, Reduction-sensitive polymers and bioconjugates for biomedical applications, *Biomaterials*, 30(12): 2180–2198.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Noda, K., Ohashi, M., Ishida, K., 1982, Viscosities and densities at 298.15 K for mixtures of methanol, acetone, and water, *J. Chem. Eng. Data*, 27(3): 326–328.
- Paik, H., Horwitz, C. P., 2001, Tridentate Nitrogen-Based Ligands in Cu-Based ATRP: A Structure - Activity Study, 430–440.
- Pascual, S., Monteiro, M. J., 2009, Shell-crosslinked nanoparticles through self-assembly of thermoresponsive block copolymers by RAFT polymerization, *Eur. Polym. J.*, 45(9): 2513–2519.
- Percec, V., Barboiu, B., Neumann, A., 1996, Metal-catalyzed “living” radical polymerization of styrene initiated with arenesulfonyl chlorides. From heterogeneous to homogeneous catalysis, *Macromolecules*, 29(Figure 2): 3665.
- Qiu, J., Matyjaszewski, K., Thouin, L., Amatore, C., 2000, Cyclic voltammetric studies of copper complexes catalyzing atom transfer radical polymerization, *Macromol. Chem. Phys.*, 201(14): 1625–1631.
- Read, E. S., Armes, S. P., 2007, Recent advances in shell cross-linked micelles, *Chem. Commun.*, (29): 3021–3035.
- Tang, W., Kwak, Y., Braunecker, W., Tsarevsky, N. V., Coote, M. L., Matyjaszewski, K., 2008, Understanding atom transfer radical polymerization: Effect of ligand and initiator structures on the equilibrium constants, *J. Am. Chem. Soc.*, 130(32): 10702–10713.
- Tang, W., Matyjaszewski, K., 2007, Effects of initiator structure on activation rate constants in ATRP, *Macromolecules*, 40(6): 1858–1863.
- Thurmond, K. B., Kowalewski, T., Wooley, K. L., 1996, Water-soluble Knedel-like structures: The preparation of shell-cross-linked small particles, *J. Am. Chem. Soc.*, 118(30): 7239–7240.
- van Nostrum, C. F., 2011, Covalently cross-linked amphiphilic block copolymer micelles, *Soft Matter*, 7(7): 3246–3259.
- Wang, X., Luo, N., Ying, S., 1999, Controlled radical polymerization of methacrylates at ambient temperature and the synthesis of block copolymers containing methacrylates, *Polymer (Guildf.)*, 40: 4157–4161.
- Xia, J., Gaynor, S. G., Matyjaszewski, K., 1998, Controlled/“Living” Radical Polymerization. Atom Transfer Radical Polymerization of Acrylates at Ambient Temperature, *Macromolecules*, 31(Figure 2): 5958–5959.
- Yusa, S. I., Sugahara, M., Endo, T., Morishima, Y., 2009, Preparation and characterization of a pH-responsive nanogel based on a photo-cross-linked micelle formed from block copolymers with controlled structure, *Langmuir*, 25(9): 5258–5265.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Zhang, J., Jiang, X., Zhang, Y., Li, Y., Liu, S., 2007, Facile fabrication of reversible core cross-linked micelles possessing thermosensitive swellability, *Macromolecules*, 40(25): 9125–9132.