

ÖNSÖZ

Yeni çok fonksiyonlu polimerlerin sentezi ve işlevsellendirilmesinin yapıldığı bu çalışma Namık Kemal Üniversitesi tarafından desteklenen NKUBAP.00.10.AR.15.02 no'lu araştırma projesi olup, sentez çalışmaları Namık Kemal Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir.

Her türlü destek ve kolaylığı sağlayan Namık Kemal Üniversitesi Rektörlüğüne, Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimine, birim çalışanlarına, Fen Edebiyat Fakültesi Dekanlığına ve Kimya Bölüm Başkanlığına teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Nergiz CENGİZ

Namık Kemal Üniversitesi

Fen Edebiyat Fakültesi

Kimya Bölümü

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| ÖNSÖZ | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| ŞEKİL LİSTELERİ | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | v |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. Kontrollü İlaç Salınım Sistemleri | 1 |
| 1.2. Reaktif Polimerler | 1 |
| 1.3. Tersinir-Katılma Ayrışma Zincir Transfer Polimerizasyonu RAFT | 2 |
| 2. GEREÇ VE YÖNTEM | 2 |
| 2.1. 6-Hidroksihekzil Akrilat (1) Sentezi | 3 |
| 2.2. 6-Okzo Hekzil Akrilat (2) Sentezi | 4 |
| 2.3. 6-Azidohekzil Metakrilat Sentezi | 5 |
| 2.4. RAFT tekniği ile İki Farklı CTA Kullanarak Polimer Sentezi | 6 |
| 2.4.1. 2-Siyano-2-propil benzoditiyoat kullanarak polimer sentezi, P1 | 6 |
| 2.4.2. 4-Siyano-4-(tiyobenzoiltiyo)pentanoik asit kullanarak polimer sentezi, P2 | 8 |
| 2.5. Polimer 1'in Foksiyonlandırma Çalışmaları | 11 |
| 2.5.1. Polimer 1'in aldehit grubunun amantadin ile fonksiyonlandırma deneyleri | 11 |
| 2.5.2. Polimer 1'in azid grubunun Huisgen klik ile fonksiyonlandırılması | 11 |
| 2.5.3. Polimer 3'ün aldehit grubunun amil amin ile fonksiyonlandırılması | 12 |
| 3. SONUÇLAR | 13 |
| 4. KAYNAKLAR | 15 |

ŞEKİL LİSTELERİ

| | |
|---|-----------|
| Şekil 1. RAFT polimerizasyonun genel mekanizması | 2 |
| Şekil 2. Projede izlenecek genel yöntem | 3 |
| Şekil 3. 6-hidroksihekzil akrilat (1) sentezi | 3 |
| Şekil 4. 6-hidroksihekzil akrilatın H-NMR analizi | 4 |
| Şekil 5. 6-okzo hekzil akrilat (2) sentezi | 4 |
| Şekil 6. 6-okzo hekzil akrilatın H-NMR analizi | 5 |
| Şekil 7. 6-Azido hekzil metakrilat sentezi | 5 |
| Şekil 8. 6-azidohekzil metakrilatın H-NMR analizi | 6 |
| Şekil 9. RAFT tekniği ile polimer sentezi (P1) | 6 |
| Şekil 10. Sentezlenen polimerin H-NMR analizi (P1) | 7 |
| Şekil 11. P1'in GPC diyagramı | 8 |
| Şekil 12. RAFT tekniği ile polimer sentezi (P2) | 9 |
| Şekil 13. Sentezlenen polimerin H-NMR analizi (P2) | 9 |
| Şekil 14. P2'nin GPC diyagramı | 10 |
| Şekil 15. Polimer 1'in azid grubunun Huisgen klik ile fonksiyonlandırılması. | 11 |
| Şekil 16. Polimer 1'in Huisgen klik ile fonksiyonlandırılma H-NMR Spektrumu, P3 | 12 |
| Şekil 17. Polimer 3'ün azid grubunun Huisgen klik ile fonksiyonlandırılması, P4. | 12 |
| Şekil 18. Polimer 3'ün Huisgen klik ile fonksiyonlandırılma H-NMR Spektrumu, P4 | 13 |

ÖZET

Polimerlerin değişik biyolojik uygulama alanlarında kullanılabilmesi açısından çok fonksiyonlu olması büyük önem taşımaktadır. Çalışılan projede ilaç salınım sistemlerinde kullanılabilcek yeni biyouyumlu ve çok fonksiyonlu polimerler tersinir katılma-ayrılma zincir transfer polimerizasyonu; RAFT ile sentezlenmiştir. Polimer yan dallarında sonradan fonksiyonlandırılabilcek aldehit ve azit reaktif grupları ile suda çözünmeyi sağlayacak hidrofilik polietilen glikol grupları taşırken, polimer ana zincirindeki son grup ise modifiye edilebilir özellikte olacaktır. Daha sonra polimerin reaktif gruplarının amin ve alkin içeren model moleküllerle fonksiyonlandırılabilirliği gösterilmiştir. Polimerin aldehit yan dalları primer amin grubu içeren amil amin ile aldehit-amin reaksiyonuyla bağlanmıştır. Polimerdeki azit yan guplar alkin içeren model bileşikler ile Huisgen klik reaksiyonu ile fonksiyonlandırılmıştır.

Anahtar kelimeler: Huisgen Klik, Reaktif polimer, RAFT

ABSTRACT

Multifunctional polymers have great importance in terms of their use in different biological application areas. In this project, new biocompatible and multifunctional polymers that can be used in drug delivery systems were synthesized by reverse addition-fragmentation chain transfer polymerization; RAFT. While the aldehyde and azide reactive groups on the polymer side chains can be used for further functionalization, hydrophilic polyethylene glycol groups also provided water solubility of the polymer. The last group in the polymer main chain can also be used for further functionalization. In the project, it has been shown that the reactive groups of the polymer can be functionalized with the model amine and alkyne containing molecules. The aldehyde side chains of the polymer were linked via an aldehyde-amine reaction with the amyl amine containing the primary amine group. The azide side chains in the polymer were functionalized with the Huisgen-Click reaction with the model alkyne containing compounds.

Keywords: Huisgen Click, Reactive polymer, RAFT

1. GİRİŞ

1.1. Kontrollü İlaç Salınım Sistemleri

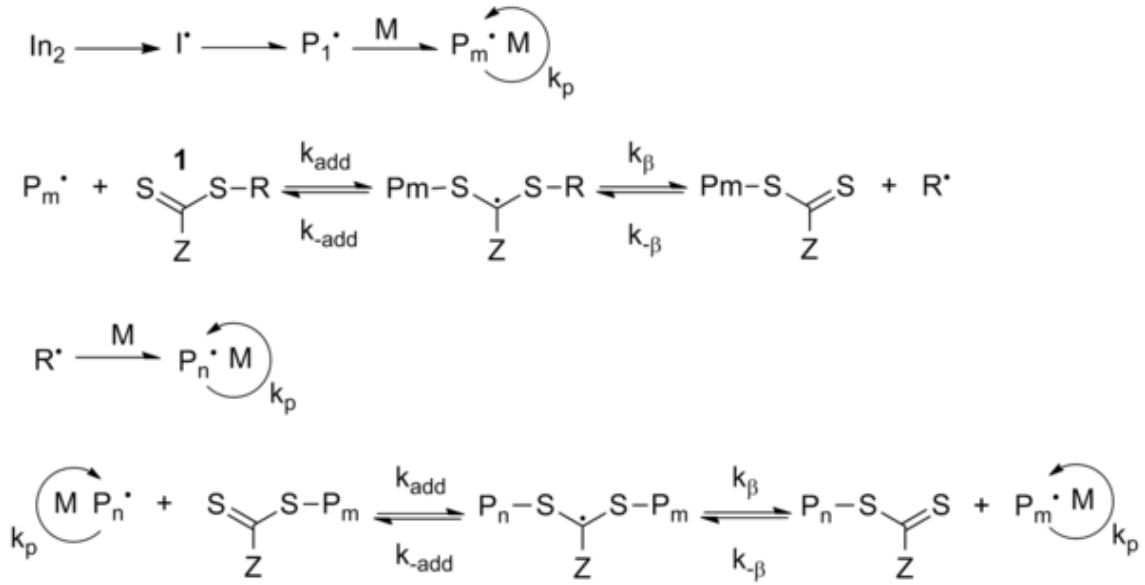
Geleneksel olarak kullanılan ilaçların hidrofobik olmaları, toksik etkileri nedeniyle yan etkileri mevcuttur. Bu ilaçların olumsuz etkilerini engellemek ve vücutta istenen bölgede etkilerini artırabilmek için polimerik ilaç salınım sistemleri geliştirilmeye ihtiyaç duyulmuştur (Godwin, 2001). Böylece ilaçların polimerik sistemlere fiziksel veya kovalent bağlarla bağlanarak ya da hapsolarak, hedefleyici moleküllerle istenen bölgeye gönderilmesi ve o bölgede polimerik malzemeden yavaş yavaş ve uzun sürede salınarak aktif hale getirilmesi amaçlanmaktadır (Cengiz, 2010; Roberts, 2002). Hidrofilik polimerik malzemeye ilacın bağlanmasıyla ilaç daha çözünür hale getirilebilir. Diğer önemli nokta ilaçların polimerik malzemelere kırılabilir bağlanırken hedefleyici grupların polimere kırılmayan bağlarla bağlanmasıdır (D'Souza, 2004). Çünkü ilacın vücutta istenen bölgede enzimatik ya da asidik koşullarda salınması istenirken, hedefleyici grubun metabolize olmadan polimerde kalması istenir (Digilio, 2003; Zhao, 2006). Kontrollü ilaç salınım sistemlerinde diğer önemli faktör görüntüleme ajanlarının sisteme integrasyonudur (Agdeppa, 2009). Görüntüleme ajanları genel olarak vücutta bulunan iç organların, hücresel işlemlerin, tümörlerin veya normal dokuların görüntülenmesinde kullanılan kimyasallardır. Hastalıkları teşhis etmek veya tedavinin etkisini gözlemlemek için kullanılabilirler. Dolayısıyla polimerik ilaç sistemlerinde büyük önemleri vardır.

1.2. Reaktif Polimerler

Reaktif polimerler tıp, biyoloji, doku mühendisliği ve biyomalzeme alanında oldukça yaygın bir uygulama alanına sahiptir (Arslan, 2014). Özellikle polimer-konjuge ilaç salınım sistemleri başta olmak üzere biyokonjugasyonlar için biyosensör ve biyoçip geliştirilmesinde, kontakt lens ve yara örtüleri uygulamasının da olduğu hidrojel sentezinde iskelet görevi görürler (Stuart, 2010). Bu nedenle reaktif polimerlerin sentezi, dizaynı ve modifikasyonu çok önemlidir. Reaktif polimerlerin sentezi değişik reaktif monomerlerin kullanılmasıyla genellikle yaşayan kontrollü radikalik polimerizasyon teknikleriyle yapılmaktadır (Le Droumaguet, 2010). Bu tekniklerle reaksiyona giren monomerlerin konsantrasyonu değiştirilerek polimer zincirindeki reaktif grup sayıları da ayarlanabilmekte, başlatıcıların oranı, solvent oranı ya da süre ile polimer zincirinin uzunluğu değiştirilebilmektedir. Bu polimerizasyon tekniklerinden Atomik Transfer Radikal Polimerizasyonu (ATRP), Tersinir-Katılma Ayrışma Zincir Transfer Polimerizasyonu (ATRP), Nitroksit Aracılıklı Polimerizasyonu (NMP) en yaygın kullanılanlarıdır.

1.3. Tersinir-Katılma Ayrışma Zincir Transfer Polimerizasyonu RAFT

RAFT yaşayan kontrollü radikalik polimerizasyon türlerindedir biri olup yaygın olarak kullanılmaya başlayan bir polimerizasyon çeşidir (Willcock, 2010). Stiren ve akrilat, metakrilat ve vinil türü polimerleştirilmesinde kullanımı literatürde önemli yer tutar. RAFT ile yapılan polimerlerin dağılım aralığı dar olduğundan başarılı bir polimerizasyon yöntemi olarak kabul edilir. RAFT son grubu modifiye edilerek değişik gruplara dönüştürülebilir. Ayrıca RAFT ile uygun zincir transfer ajanı sentezlendiği takdirde değişik yapıda polimerlerin sentezlenmesi de mümkündür. Şekil 1 de RAFT polimerizasyonunun genel mekanizması görülmektedir.

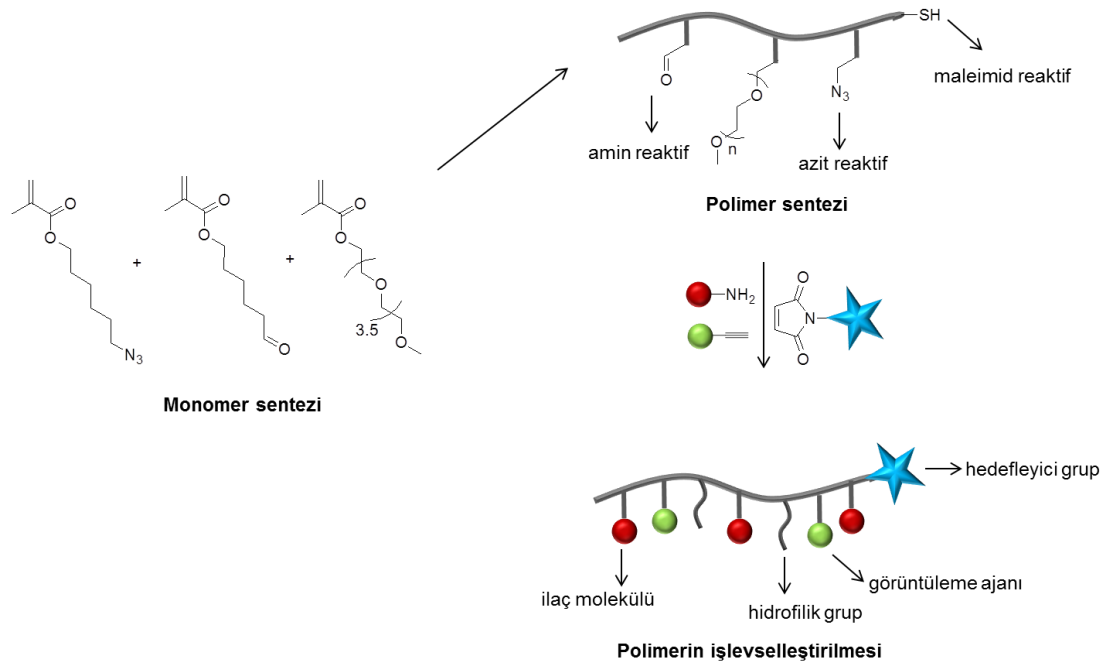


Şekil 1. RAFT polimerizasyonunun genel mekanizması

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu projede sentezlenecek çok fonksiyonlu polimerler RAFT tekniği kullanılarak sentezlenecektir. Bunun için öncelikle aldehit reaktif grubu içeren 6-okzokekzil metakrilat ve azit reaktif grubu içeren 6-azidohekzil metakrilat monomerler literatüre uygun olarak sentezlenecektir. Daha sonra bu monomerler ticari olarak ulaşılabilir polietilen glikol metakrilat hidrofilik monomeri de kullanılarak uygun zincir transfer ajanı ve başlatıcı varlığında RAFT polimerizasyon tekniği ile sentezlenecektir. Daha sonra polimerin aldehit yan zincirleri model ilaç olarak primer amin grubu bulunduran amantadin antiviral ilacı ile aldehit-amin reaksiyonu kullanılarak işlevselleştirilecektir. İlaç aldehit-amin reaksiyonu ile kırılabilir Schiff bazı bağı ile bağlanmış olacaktır. Diğer basamakta polimerin azit yan grupları azit içeren model görüntüleme ajanı ile Huisgen klik reaksiyonu ile fonksiyonlandırılacaktır. Son olarak polimerin ditiyobenzoat son grubu çıkarılarak tiyol gruba dönüştürülmesi hedeflenmektedir. Tiyol son grup maleimid içeren model hedefleyici gruplarla Michael katılma reaksiyonuyla fonksiyonlandırılabilir. Çalışmada hedefleyici grup olan biyotin-

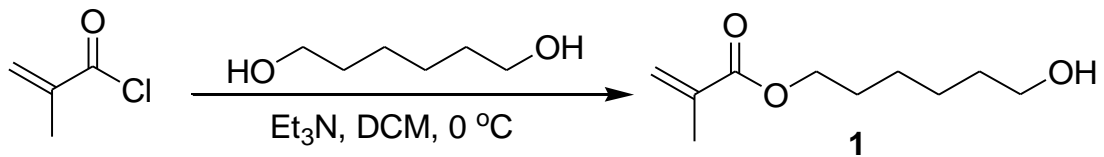
maleimidin model hedefleyici grup olarak kullanılması planlanmaktadır. Şekil 2’de çalışmada izlenecek genel prosedür görülmektedir.



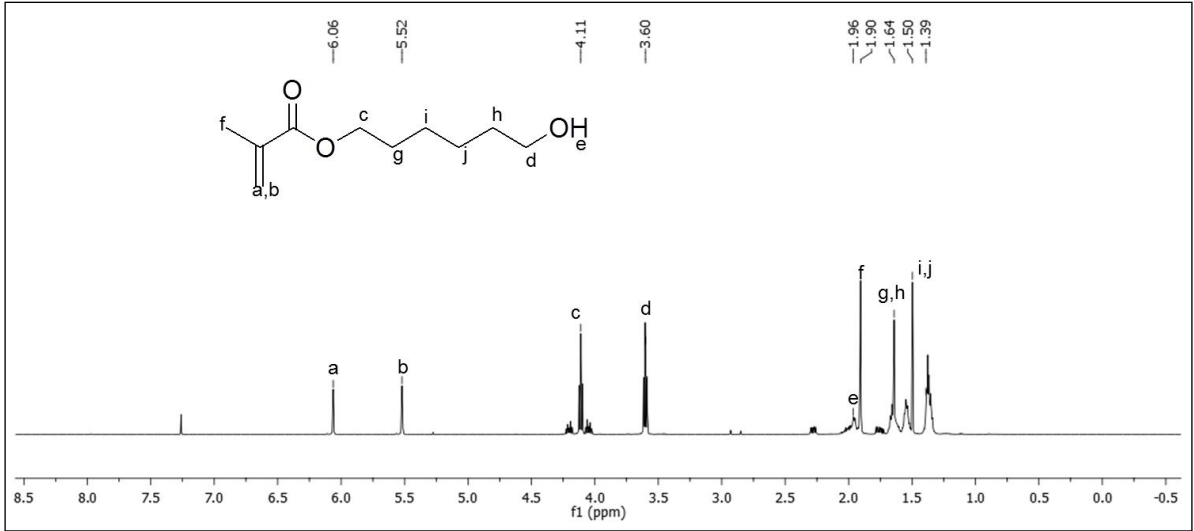
Şekil 2. Projede izlenecek genel yöntem

2.1. 6-Hidroksihekzil Akrilat (1) Sentezi

Aldehit fonksiyonel monomer iki basamakta sentezlenmiştir. İlk basamakta öncelikle 1,6 hekzandiol (2.5 gr, 0.021 mol) yuvarlak dipli balono konularak 100 mL susuz diklorometan ile azot ortamında çözülmüştür. İçerisine trietilamin (2.35 gr, 0.023 mol) ilave edilerek 15 dakika karıştırılıp 0 °C’ye soğutularak reaksiyon ortamına damla damla metakriloil klorür (2.21 gr, 0.021 mol) ilave edilmiştir. Karışım oda sıcaklığında 16 saat karıştırılmıştır. Daha sonra, sırasıyla NaHCO₃ ve doymuş NaCl ile ekstrakte edilmiştir ve elde edilen ürün kolon kromatografisi kullanılarak 60% verimle saflandırılmıştır.



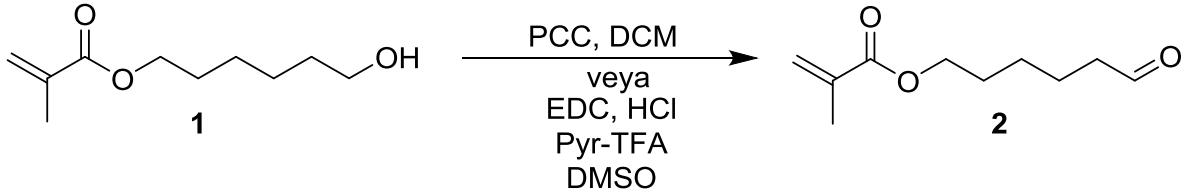
Şekil 3. 6-hidroksihekzil akrilat (1) sentezi



Şekil 4. 6-hidroksihekzil akrilatın H-NMR analizi

2.2. 6-Okzo Hekzil Akrilat (2) Sentezi

İlk basamakta elde edilen 6-hidroksihekzil akrilat **1** (200 mg, 1.07 mmol), pridinyum klorokromat (300 mg, 1.39 mmol) ile karıştırılıp 50 mL susuz diklorometanda çözülerek oksidasyon yöntemiyle oda sıcaklığında 4 saatte 6-okzo hekzil akrilata **2** çevrilmiştir. Karışıma 50 mL dietileter eklenerek filtrasyon ile istenmeyen tuzun büyük kısmı süzölmüş ve daha sonra kolon kromatografisiyle etilasetat:hekzan 1:6 kullanılarak saflandırılmış ve 70% verim elde edilmiştir.



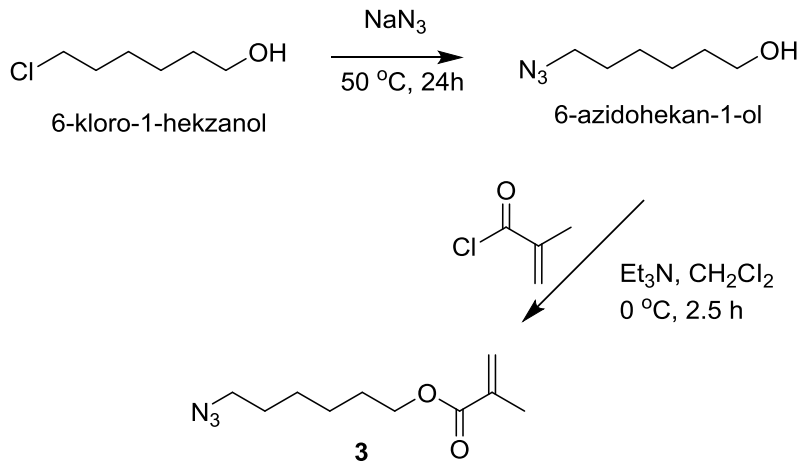
Şekil 5. 6-okzo hekzil akrilat (2) sentezi



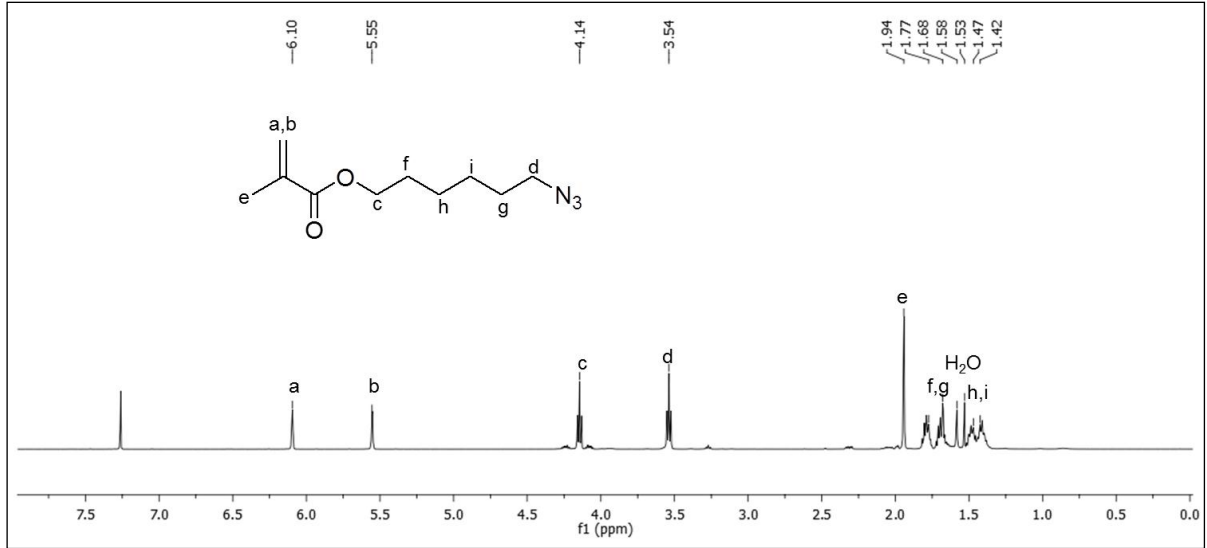
Şekil 6. 6-okzo heksil akrilatın H-NMR analizi

2.3. 6-Azidoheksil Metakrilat Sentezi

6-kloro-1-heksanol (4.0 mL, 30 mmol) distile suda (40 mL) çözüldü ve sodyum azid, NaN_3 (3.9 g, 60 mmol) eklendi $50\text{ }^\circ\text{C}$ ye ısıtıp 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulup CH_2Cl_2 (3 x 25 mL) ile ekstrakte edildi, 6-azidoheksan-1-ol elde edildi (Verim 95%). Daha sonra 6-azidoheksan-1-ol (1.0 g, 7.7 mmol) metakriloil klorür (1.05 g, 10.0 mmol) ile susuz CH_2Cl_2 (100 mL) içinde $0\text{ }^\circ\text{C}$ de trietilamin (1.24 mL, 9.0 mmol) varlığında 2.5 saat reaksiyona sokuldu. Reaksiyon karışımı doymuş NaHCO_3 (3 x 15 mL) ve H_2O (3 x 15 mL) ile ekstrakte edildi. Daha sonra organik faz susuz Na_2SO_4 ile kurutulup evapore edildi. Sıvı kısım kolon kromatografisi ile 1:99 EtOAc: Hexane kullanarak ekstrakte edildi (Verim 75 %).



Şekil 7. 6-Azido heksil metakrilat sentezi

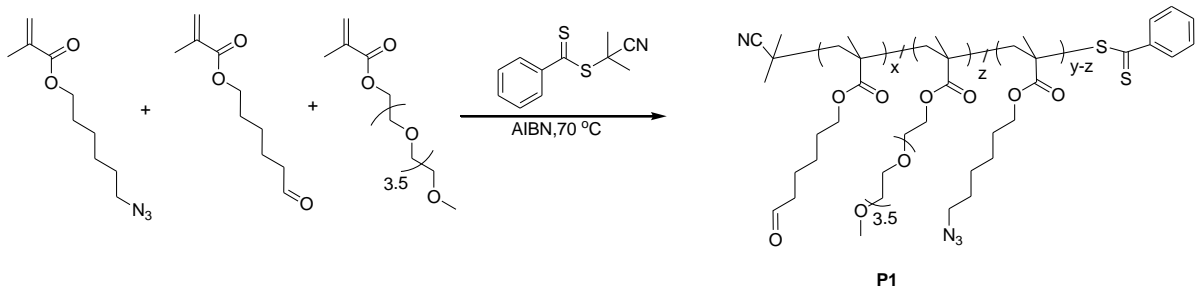


Şekil 8. 6-azidoheksil metakrilatın H-NMR analizi

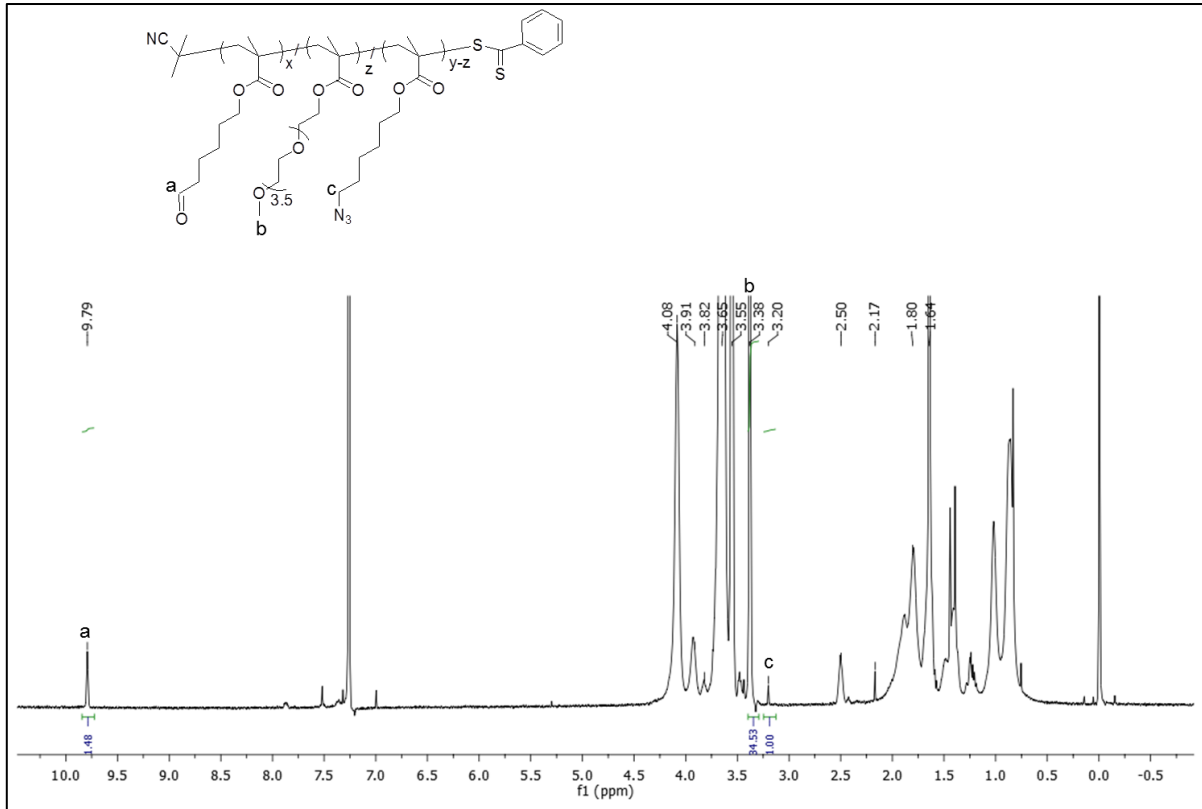
2.4. RAFT tekniği ile İki Farklı CTA Kullanarak Polimer Sentezi

2.4.1. 2-Siyano-2-propil benzoditiyoat kullanarak polimer sentezi, P1

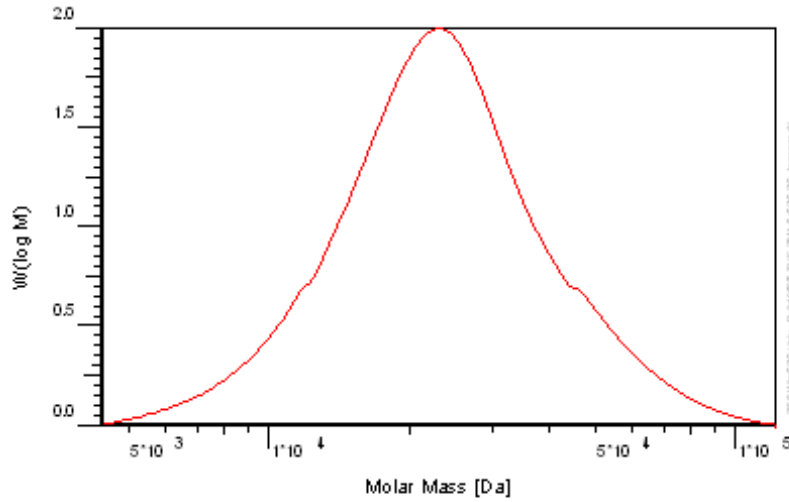
6-azidoheksil metakrilat (57.33 mg, 0.271 mmol), 6 okzoheksil akrilat (50.00 mg, 0.271 mmol) ve polietilen glikol metakrilat (Mn:300) (651,3 mg, 2.17 mmol) RAFT polimerizasyon tekniği ile CTA (11.95 mg, 0.054 mmol) ve AIBN (0.89 mg, 0.005 mmol) varlığında 2.0 M monomer konsantrasyonunda DMF kullanılarak 5 saatte 70 °C yağ banyosunda azot ortamında başarılı bir şekilde polimerleştirilmiştir. Polimer 90% verimle dietil eterde çöktürmeyle elde edilmiştir (Mn=20 kDa).



Şekil 9. RAFT tekniği ile polimer sentezi (P1)



Şekil 10. Sentezlenen polimerin H-NMR analizi (P1)



Sample : NC-PanB
 Integration from: Sunday 24.04.16 15:58:22
 Integration to : Sunday 24.04.16 16:00:28
 Calibration File : PS THF 160122 YMC (pspol3).CAL
 MHIK - A (Cal.) : 0.000E+0
 Int stand -cal. : 50.000 ml
 Pump : LC-20AD
 Concentration : 1.000 g/l
 Column 1 : SDV-guard
 Column 2 : SDV
 Detector 1 : RID-THF
 Operator : Özyüklük

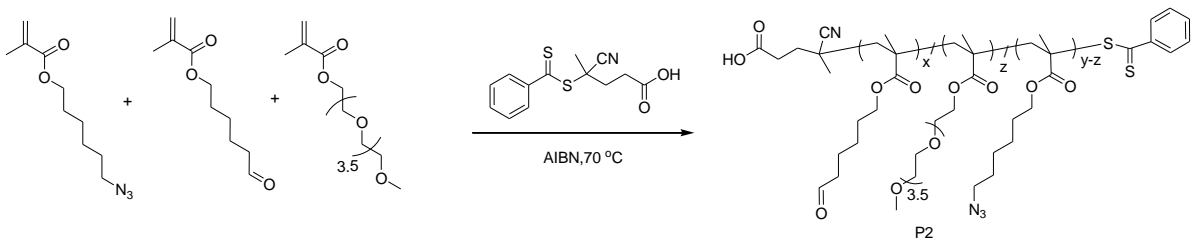
6.500 ml
 10.589 ml
 THF
 MHIK - K (Cal.) : 1.000E+0 mg/l
 Int stand -sam. : — ml
 Flowrate : 1.000 ml/min
 Inject volume : 50.000 µl
 Temperature : 30.000 °C
 Temperature : 30.000 °C
 Delay volume : 0.000 ml
 Acquisition Interval 1.000 sec

| RID-THF | | |
|----------|-------------|-------------------------|
| | Uncert. [%] | |
| Mn | 2.00285e4 | 48.98 g/mol |
| Mw | 2.65056e4 | 48.98 g/mol |
| Mz | 3.4684e4 | 48.98 g/mol |
| Mv | 0.000000 | 48.98 g/mol |
| D | 1.3066e0 | 69.26 |
| [η] | 0.000000 | 0.00 ml/g |
| Vp | 9.5162e0 | 48.98 ml |
| Mp | 2.2965e4 | 48.98 g/mol |
| A | 4.139e-3 | 48.98 m ² /V |
| < 4372 | 0.00 | 48.98 |
| w% | 100.00 | 48.98 |
| > 121416 | 0.00 | 48.98 |

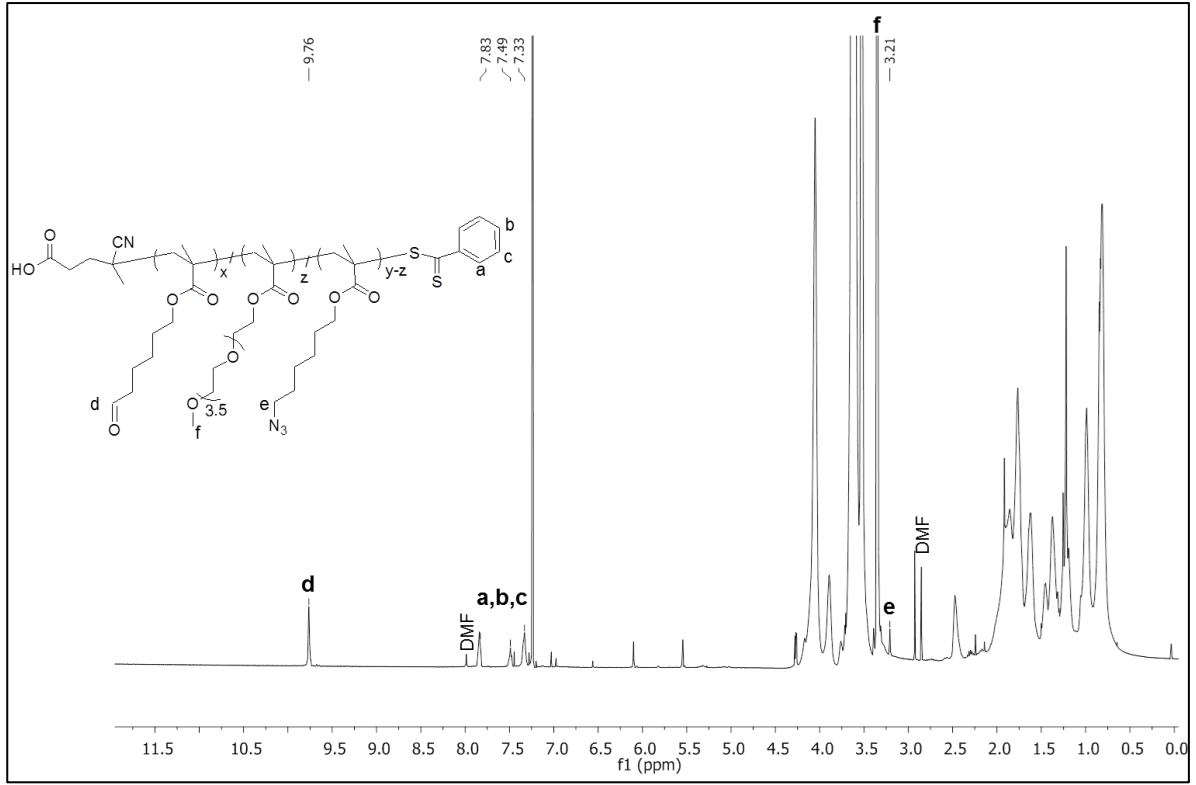
Şekil 11. P1'in GPC diyagramı

2.4.2. 4-Siyano-4-(tiyobenzoiltiyo)pentanoik asit kullanarak polimer sentezi, P2

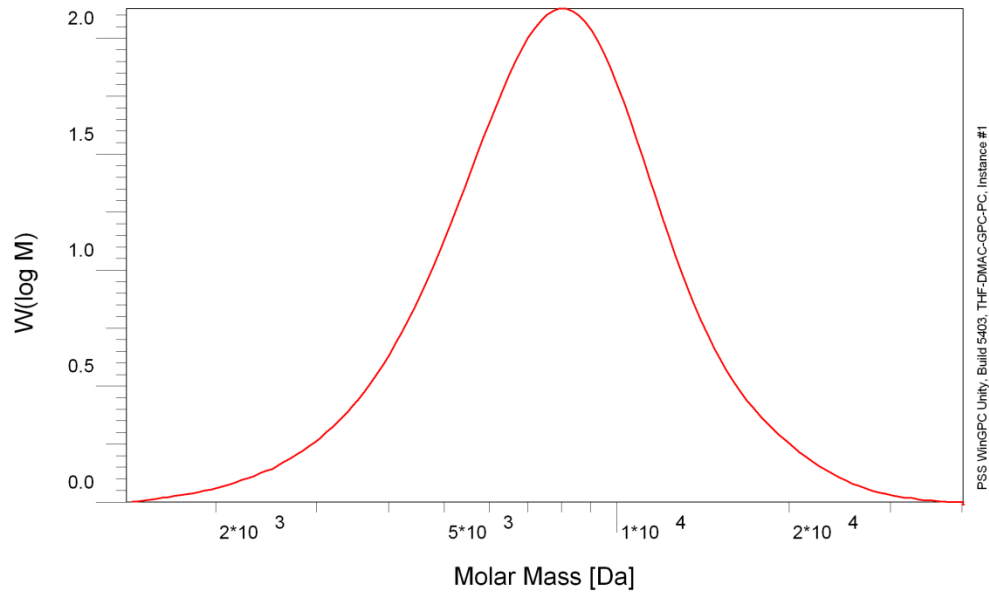
6-azidoheksil metakrilat (57.33 mg, 0.271 mmol), 6 okzoheksil akrilat (50.00 mg, 0.271 mmol) ve polietilen glikol metakrilat (Mn:300) (651,3 mg, 2.17 mmol) RAFT polimerizasyon tekniği ile CTA (15.16 mg, 0.054 mmol) ve AIBN (0.89 mg, 0.005 mmol) varlığında 2.0 M monomer konsantrasyonunda DMF kullanılarak 5 saatte 70 °C yağ banyosunda azot ortamında başarılı bir şekilde polimerleştirilmiştir. Polimer 82 % verimle dietil eterde çöktürmeyle elde edilmiştir (Mn=6 kDa).



Şekil 12. RAFT tekniği ile polimer sentezi (P2)



Şekil 13. Sentezlenen polimerin H-NMR analizi (P2)

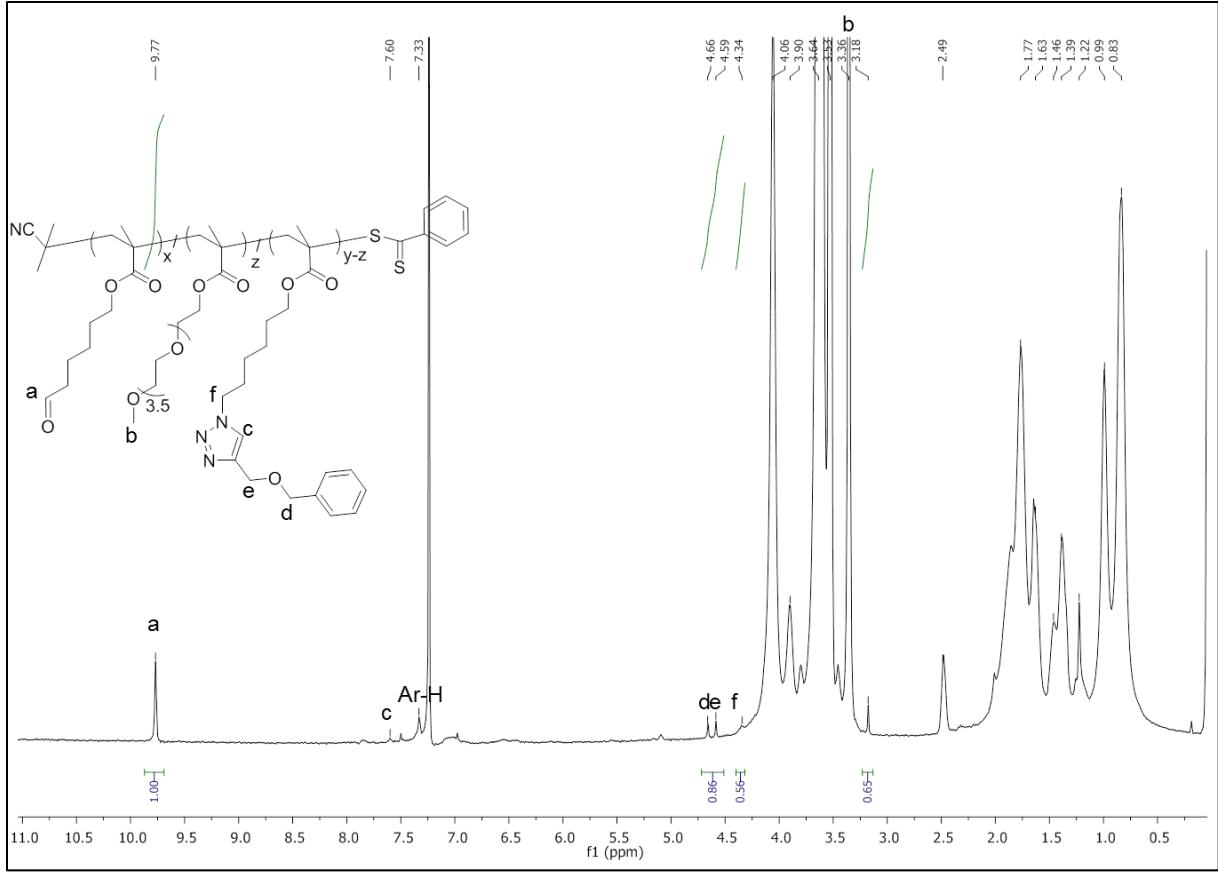


| | | | |
|---------------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------|
| Sample : | NC-RAFT-HIGH-Mw | | |
| Integration from: | Tuesday 22/03/16 18:08:41 | | 9.169 ml |
| Integration to : | Tuesday 22/03/16 18:10:53 | | 11.362 ml |
| Calibration File : | PS THF 160122 filiz (pspol3).CAL | Eluent : | THF |
| MHK - A (Cal.): | 0.000E+0 | MHK - K (Cal.): | 1.000E+0 ml/g |
| Int.stand.-cal.: | 50.000 ml | Int.stand.-sam.: | ----- ml |
| Pump : | LC-20AD | Flowrate : | 1.000 ml/min |
| Concentration : | 1.000 g/l | Inject volume : | 50.000 ul |
| Column 1 : | SDV-guard | Temperature : | 30.000 C |
| Column 2 : | SDV | Temperature : | 30.000 C |
| Detector 1 : | RID-THF | Delay volume : | 0.000 ml |
| Operator : | Özgül Gök | Acquisition interval | 1.000 sec |

| <u>RID-THF</u> | | |
|-------------------|----------|-------|
| Mn : | 6.9038e3 | g/mol |
| Mw : | 8.6166e3 | g/mol |
| Mz : | 1.0654e4 | g/mol |
| Mv : | 0.000000 | g/mol |
| D : | 1.2481e0 | |
| [n] : | 0.000000 | ml/g |
| Vp : | 1.0178e1 | ml |
| Mp : | 8.1646e3 | g/mol |
| A : | 7.961e-3 | ml*V |
| < 1395 | 0.00 | |
| w% : | 100.00 | |
| > 40143 | 0.00 | |

Şekil 14. P2'nin GPC diyagramı

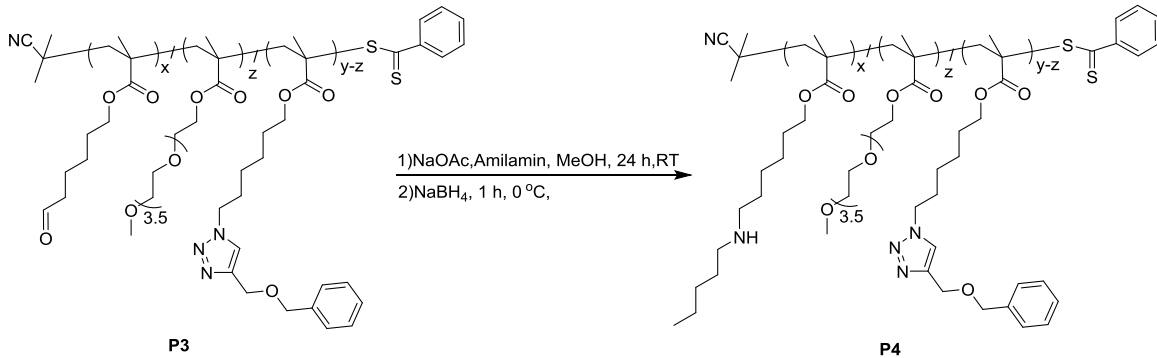
2.5. Polimer 1'in Foksiyonlandırma Çalışmaları



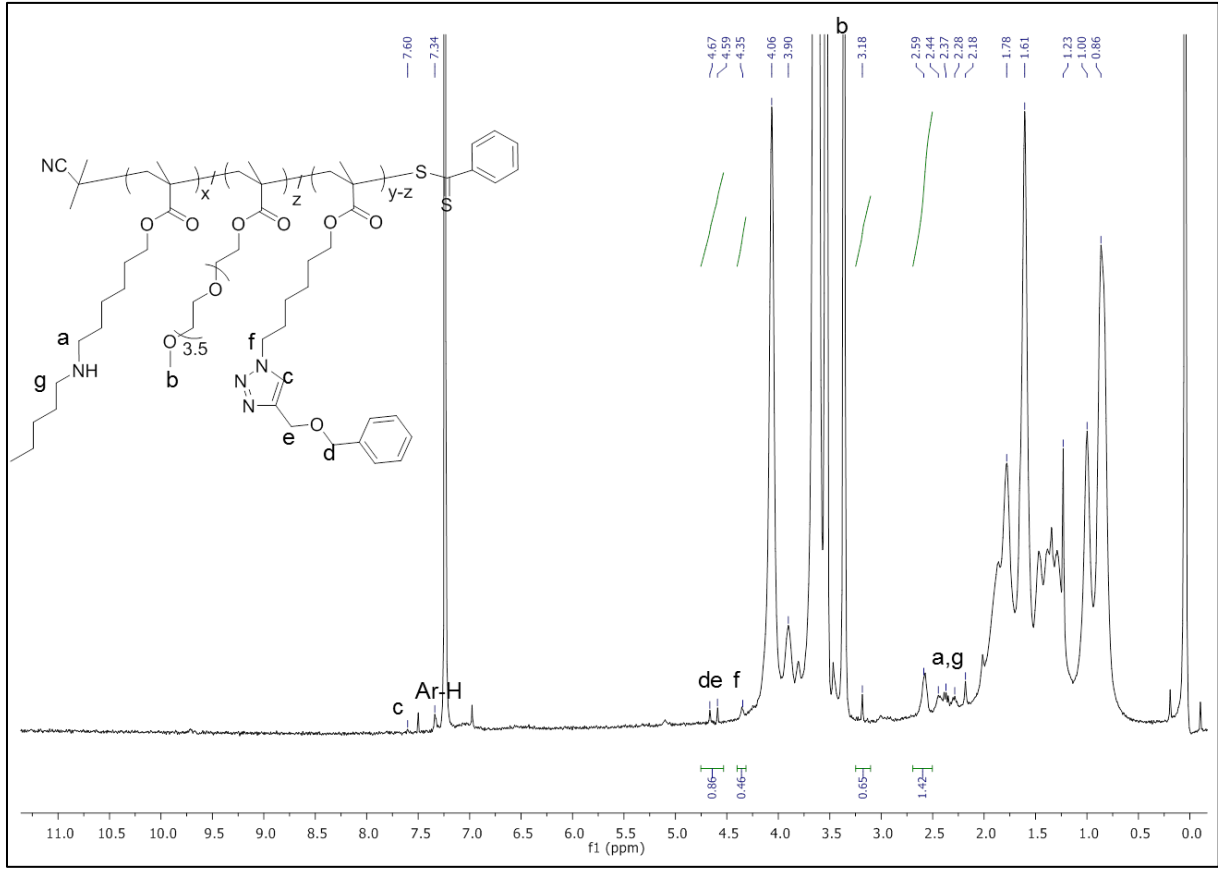
Şekil 16. Polimer 1'in Huisgen klik ile fonksiyonlandırılma H-NMR Spektrumu, P3

2.5.3. Polimer 3'ün aldehit grubunun amil amin ile fonksiyonlandırılması.

Polimer 1'in (20 mg, 0.001 mmol) 1 mL MeOH içerisindeki çözeltisine amil amin (6 mg, 0.069 mmol) ve NaOAc (14 mg, 0.17 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında 1 gün karıştırıldı. Daha sonra karışım 0 °C'ye soğutulup NaBH₄ (1.3 mg, 0.035 mmol) eklenip 1 saat karıştırıldı. Sonra karışıma doymuş NaHCO₃ çözeltisi (1 mL) eklenip, MeOH uçurulduktan sonra, diklorometanla ekstraksiyon yapılmıştır. Diklorometan fazı Na₂SO₄ ile kurutulup süzülerek uçurulmuştur (Verim 98%).



Şekil 17. Polimer 3'ün azid grubunun Huisgen klik ile fonksiyonlandırılması, P4.



Şekil 18. Polimer 3'ün Huisgen klik ile fonksiyonlandırılma H-NMR Spektrumu, P4

3. SONUÇLAR

Polimerizasyon sırasında kullanılacak olan aldehit grubu içeren, 6-okzo heksil akrilat (2) monomerinin sentezi ilk olarak 1,6 heksandiol ve metakriloil klorürden çıkılarak 6-hidroksiheksil akrilat (1) sentezlenmesi ve daha sonra elde edilen 6-hidroksiheksil akrilatın 6-okzo heksil akrilata yükseltgenmesiyle başarılı bir şekilde yapılmıştır.

Polimerizasyon sırasında kullanılacak olan ve azid grubu içeren diğer monomer olan; 6-azido heksil metakrilat monomerinin sentezi, 6-kloro-1-hekzanolden çıkılarak önce 6-azidoheksan-1-ol sentezlenmesi ve daha sonra da elde edilen 6-azidoheksan-1-olün metakriloil klorür ile reaksiyonu sonucu başarılı şekilde yapılmıştır.

Monomer sentezlerinden sonra RAFT tekniği ile 2-Siyano-2-propil benzoditiyoat ve 4-Siyano-4-(tiyobenzoiltiyo)pentanoik asit gibi iki farklı RAFT ajanı kullanarak polimer son uçları değişik iki farklı polimer başarılı şekilde sentezlenmiştir.

Sentezlenen polimer 1'in yan dallarının fonksiyonlandırılması çalışmaları denenmiştir. Aldehit yan dalların amantadin ile fonksiyonlandırılmasında başarıya ulaşılammıştır. Bunun amantadindeki amin grubuna bağlı karbonun tersiyer olması etkili olabileceği düşünülmüş, bu nedenle amantadin yerine sterik etkisi daha az olacak amil amin

kullanarak aynı şartlarda deneme yapılmış ancak bu deneylerde de polimerdeki aldehit grubunun korunduğu gözlemlenmiştir.

Polimer 1'in azid grubu içeren yan dalları alkin grubu içeren model molekülle Huisgen klik reaksiyonuyla kısmi olarak fonksiyonlandırılabilmiştir. Huisgen klik reaksiyonuyla azid grupları kısmi olarak fonksiyonlandırılan polimerin aldehit yan dalları da, amil amin kullanarak fonksiyonlandırılmıştır. Ancak aldehit grubunun fonksiyonlandırma aşamasında ortama 1 gün sonra NaBH_4 eklenmiştir. Çünkü aldehit-amin reaksiyonuyla oluşan imin bağı tersinir bir şekilde geri dönebilen bir reaksiyondur. Ortam şartlarına ya da sentezlenen maddenin özelliğine göre stabilitesi farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle ortama NaBH_4 koyularak reaksiyonun geri dönmesi engellenmiştir.

Polimerin yan dallarının ve ana zincirdeki son grubunun fonksiyonlandırılma çalışmaları devam etmektedir.

Ayrıca sentezlenen P1 ve P2 polimerleri reaktif gruplar içerdiğinden hidrojel sentezlenmesinde de kullanılabilir. Elde edilen sonuçlar, yayın hazırlama aşamasındadır.

4. KAYNAKLAR

1. Godwin, A., M. Hartenstein, A. H. Muller, S. Brocchini, "Narrow Molecular Weight Distribution Precursors for Polymer-Drug Conjugates We Are Grateful for Funding from the Epsrc and the School of Pharmacy (A.G.) and Mr. Derek Marley for Conducting the Atomic Absorption Analysis", *Angew Chem Int Ed Engl*, Vol. 40, pp. 594-597, 2001.
2. Cengiz, N., H. Kabadayiglu, R. Sanyal, "Orthogonally Functionalizable Copolymers Based on a Novel Reactive Carbonate Monomer", *Journal of Polymer Science Part a-Polymer Chemistry*, Vol. 48, pp. 4737-4746, 2010.
3. Roberts, M. J., M. D. Bentley, J. M. Harris, "Chemistry for Peptide and Protein Pegylation", *Adv Drug Deliv Rev*, Vol. 54, pp. 459-76, 2002.
4. D'Souza, A. J. M., E. M. Topp, "Release from Polymeric Prodrugs: Linkages and Their Degradation", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 93, pp. 1962-1979, 2004.
5. Digilio, G., L. Barbero, C. Bracco, D. Corpillo, P. Esposito, G. Piquet, S. Traversa, S. Aime, "Nmr Structure of Two Novel Polyethylene Glycol Conjugates of the Human Growth Hormone-Releasing Factor, Hgrf(1-29)-Nh₂", *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 125, pp. 3458-3470, 2003.
6. Zhao, H., K. Yang, A. Martinez, A. Basu, R. Chintala, H. C. Liu, A. Janjua, M. L. Wang, D. Filpula, "Linear and Branched Bicin Linkers for Releasable Pegylation of Macromolecules: Controlled Release in Vivo and in Vitro from Mono- and Multi-Pegylated Proteins", *Bioconjugate Chemistry*, Vol. 17, pp. 341-351, 2006.
7. Agdeppa, E. D., M. E. Spilker, "A Review of Imaging Agent Development", *Aaps Journal*, Vol. 11, pp. 286-299, 2009.
8. Arslan, M., T. N. Gevrek, J. Lyskawa, S. Szunerits, R. Boukherroub, R. Sanyal, P. Woisel, A. Sanyal, "Bioinspired Anchorable Thiol-Reactive Polymers: Synthesis and Applications toward Surface Functionalization of Magnetic Nanoparticles", *Macromolecules*, Vol. 47, pp. 5124-5134, 2014.
9. Stuart, M. A. C., W. T. S. Huck, J. Genzer, M. Muller, C. Ober, M. Stamm, G. B. Sukhorukov, I. Szleifer, V. V. Tsukruk, M. Urban, F. Winnik, S. Zauscher, I. Luzinov, S. Minko, "Emerging Applications of Stimuli-Responsive Polymer Materials", *Nature Materials*, Vol. 9, pp. 101-113, 2010.
10. Le Droumaguet, B., J. Nicolas, "Recent Advances in the Design of Bioconjugates from Controlled/Living Radical Polymerization", *Polymer Chemistry*, Vol. 1, pp. 563-598, 2010.
11. Willcock, H., R. K. O'Reilly, "End Group Removal and Modification of Raft Polymers", *Polymer Chemistry*, Vol. 1, pp. 149-157, 2010.