



**SİLİSYUM YÜZEYİNDE İBUPROFEN BASKILI POLİ(N-[2-HİDROKSİPROPİL] METAKRİLAMİT) İNCE FİLMLERİN
HAZIRLANMASI**

Ertan YİLDİRİM

**DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ŞUBAT 2016

Ertan YİLDİRİM tarafından hazırlanan “SİLİSYUM YÜZEYİNDE İBUPROFEN BASKILI POLİ(N-[2-HİDROKSİPROPİL] METAKRİLAMİT) İNCE FİLMLEİN HAZIRLANMASI” adlı tez çalışması aşağıdaki jüritarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi KİMYA Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman Prof. Dr. Tuncer ÇAYKARA

Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Başkan : Prof. Dr. Murat ŞEN

Kimya Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye : Prof. Dr. Bekir SARI

Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye : Prof. Dr. Nursel PEKEL BAYRAMGİL

Kimya Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Üye : Doç. Dr. Servet ÇETE

Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum.

.....

Tez Savunma Tarihi: 12/02/2016

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Doktora Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Metin GÜRÜ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Ertan YİLDİRİM

12.02.2016

SİLİSYUM YÜZEYİNDE İBUPROFEN BASKILI POLİ(N-[2-HİDROKSİPROPİL]
METAKRİLAMİT) İNCE FİLMLEİN HAZIRLANMASI

(Doktora Tezi)

Ertan YİLDİRİM

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Şubat 2016

ÖZET

Bu çalışmada, Arayüzey Vasıtalı Tersinir Katılma-Ayrılma Zincir Transfer (RAFT) polimerleşmesi ile silisyum yüzeyler üzerinde moleküler baskılanmış çapraz bağlı poli(N-[2-hidroksipropil] metakrilamit) (PHPMA) fırçalar sentezlendi. 9-deken-1-ol molekülünün hidrojen sonlu silisyum substrat yüzeyine bağlanmasıyla hidroksil sonlu yüzeyler hazırlandı ve ardından RAFT ajanı olarak kullanılan 4-siyano-4-(propilsülfaniltiyokarbonil) sülfanilpentanoik asit bu yüzeylere kovalent olarak bağlandı. RAFT ajanı bağlı yüzeyler üzerinde HPMA polimerleştirilerek PHPMA fırçalar elde edildi. Hem çözeltide sentezlenen serbest polimerin polidispersite katsayısı, mol kütlesi dağılımı ve polimerleşme kinetiğini araştırmak hem de yüzeydeki polimer fırçaların bağlanma parametrelerini belirlemek amacıyla Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi ve Büyüklükçe Ayırma Kromatografisi ölçümleri alındı. Kalıp molekül olarak Ibuprofen ilaç etken maddesi seçildi. Polimerleşme öncesi oluşacak monomer birimleri ile kalıp molekül arasındaki kompleks için en uygun yapıyı bulmak için teorik hesaplamalar yapıldı. Silisyum disk yüzeyine moleküler baskılanmış çapraz bağlı PHPMA ince filmlerin kimyasal bileşimi ve diğer karakteristik özellikleri Elipsometri, X-ışınları Fotoelektron Spektroskopisi, Grazing Angle Aksesuarlı Fourier Transform Infrared Spektroskopisi, Atomik Kuvvet Mikroskopisi (AFM) ve Su Değme Açısı ölçümleri ile belirlendi. Moleküler baskılanmış yüzeyin Ibuprofen kalıp molekülüne olan seçiciliği, Ketoprofen ve Nurofen yarışmacı molekülleri varlığında AFM tekniği kullanılarak incelendi.

Bilim Kodu : 201.1.117
Anahtar Kelimeler : polimer fırçalar, moleküler baskılama, arayüzey vasıtalı RAFT polimerleşmesi
Sayfa Adedi : 142
Danışman : Prof. Dr. Tuncer ÇAYKARA

PREPARATION OF IBUPROFEN IMPRINTED POLY(N-[2-HYDROXYLPROPYL]
METHACRYLAMIDE) THIN FILMS ON THE SILICON SURFACE

(Ph. D. Thesis)

Ertan YİLDİRİM

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

January 2016

ABSTRACT

In this study, molecularly imprinted cross-linked poly(N-[2-hydroxypropyl] methacrylamide) (PHPMA) brushes were prepared on silicon surfaces by Interface-Mediated Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer (RAFT) Polymerization. Hydroxyl ended surfaces were prepared by bonding 9-decene-1-ol precursor on the hydrogen terminated silicon substrate and 4-Cyano-4-(propylsulfanylthiocarbonyl) sulfanylpentanoic acid as RAFT agent was then covalently bonded to these surfaces. PHPMA brushes were obtained by polymerization of HPMA on RAFT agent-bonded surfaces. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and Gel Permeation Chromatography measurements were carried out to investigate polydispersity index, molecular weight distribution and polymerization kinetics of free polymers formed in solution and also to determine grafting parameters of the polymer brushes. As the template molecule, Ibuprofen drug active substance was chosen. Theoretical calculations were made to find the most appropriate structure for complex between the monomer units occurred before the polymerization and template molecule. Chemical composition and the other characteristic properties of PHPMA thin films on the silicon surface were determined by Ellipsometry, X-ray photoelectron spectroscopy, Grazing Angle Fourier Transform Infrared Spectroscopy, Atomic Force Microscopy (AFM) and water contact angle measurements. The selectivity of Ibuprofen template molecule on molecularly imprinted surface in presence of Ketoprofen and Nurofen competitor molecules were investigated using AFM technique.

Science Code : 201.1.117

Key Words : polymer brushes, molecular imprinting, interface mediated RAFT polymerization

Page Number : 142

Supervisor : Prof. Dr. Tuncer ÇAYKARA

TEŞEKKÜR

Lisans, yüksek lisans ve doktora çalışmalarım boyunca beni yönlendiren, her zaman destek olan, bilimsel rehberliğinden ve hayat tecrübelerinden fazlasıyla yararlandığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Tuncer ÇAYKARA'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin şekillenmesindeki destek ve yardımlarından dolayı Tez İzleme Komitesi üyesi saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Bekir SARI ve Prof. Dr. Murat ŞEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde sevgi ve destekleriyle yanımda olan manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan, anlayış ve sabırla her zaman arkamda olan sevgili aileme ve eşim Mehtap YİLDİRİM' e çok teşekkür ederim.

Çalışmamın tamamlanmasında büyük emekleri olan, gerek cihaz operatörlüğü, gerekse deneysel çalışmalarım sırasında gösterdikleri destek ve ilgiden dolayı tüm laboratuvar arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için 114Z319 numaralı 1001-Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı ve 2211-Yurtiçi Doktora Burs Programı kapsamında desteğini esirgemeyen, genç bilim insanlarının yetişmesinde önemli katkıları olan başta Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) olmak üzere bu tez çalışmasının gerçekleşmesinde emeği geçenlere en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
RESİMLERİN LİSTESİ	xvi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL BİLGİLER	3
2.1. Moleküler Baskılama	22
2.2. Moleküler Baskılama Yöntemleri	32
3. GEREÇ ve YÖNTEM	49
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	49
3.1.1. Silisyum yüzeylerin temizlenmesinde ve aktifleştirilmesinde kullanılan kimyasal maddeler	49
3.1.2. Yüzeye organik moleküllerin bağlanması için kullanılan kimyasal maddeler	49
3.1.3. Monomer sentezi için kullanılan kimyasal maddeler	49
3.1.4. RAFT ajanı sentezi için kullanılan kimyasal maddeler	49
3.1.5. Poli (N-[2-Hidroksipropil] metakrilamit) sentezi için kullanılan kimyasal maddeler	50
3.1.6. Çapraz bağlı polimer sentezi için kullanılan kimyasal maddeler	50
3.1.7. İbuprofen içeren polimerik ince filmlerin sentezi için kullanılan kimyasal maddeler	50

3.1.8. İbuprofen baskılanmış polimerik ince filmlerin sentezi için kullanılan kimyasal maddeler	50
3.2. <i>N</i> -([2- Hidroksipropil] Metakrilamit) Monomerinin Sentezi	50
3.3. 4-Siyano-4-(Propilsülfaniltiyokarbonil)Sülfanilpentanoik Asit (CPP) Sentezi ..	51
3.4. Si (111) Yüzeyinin Temizlenmesi ve Hidrojen Sonlu Yüzeylerin Hazırlanması	51
3.5. Ara Bağlayıcı 9-Deken-1-Ol Molekülünün Si-H Yüzeyine Bağlanması	52
3.6. Hidrojen Sonlu Yüzeylere DO Molekülünün Bağlanması İçin En Uygun Sürenin Belirlenmesi	52
3.7. RAFT Ajanı CPP'nin Yüzeye Bağlanması	52
3.8. Çözelti Ve Yüzeyde Polimer Sentezi	53
3.9. Teorik Hesaplamalar	53
3.10. En Uygun Çapraz Bağlanma Oranı	54
3.11. Çapraz Bağlı Polimer Sentezi	54
3.12. İbuprofen İçeren Çapraz Bağlı İnce Filmlerin Hazırlanması	54
3.13. İbuprofen Baskılanmış Çapraz Bağlı İnce Filmlerin Hazırlanması	54
3.14. İbuprofen Baskılanmış Çapraz Bağlı İnce Filmlerin Adsorpsiyon Çalışmaları	55
3.15. Sıcaklık Ve Ph Çalışmaları	55
3.16. İbuprofen Baskılanmış Çapraz Bağlı İnce Filmlerin Seçicilik Çalışmaları	55
3.17. Yüzeylerin Kimyasal ve Biyokimyasal Karakterizasyonu	56
3.17.1. Grazing angle aksesuarlı fourier dönüşümlü infrared spektroskopisi (GA- FTIR)	56
3.17.2. Su değme açısı ölçümleri	56
3.17.3. Elipsometre	57
3.17.4. Atomik kuvvet mikroskobu (AFM)	58
3.17.5. Nükleer manyetik rezonans spektrometresi	59

Sayfa

3.17.6. X-Işınları fotoelektron spektroskopu (XPS)	59
4. BULGULAR, TARTIŞMA ve SONUÇ	61
4.1. N-([2-Hidroksipropil] Metakrilamit)'In Spektroskopik Analizi	61
4.2. 4-Siyano-4-(Propilsülfaniltiyokarbonil)Sülfanilpentanoik Asit (CPP) Sentezi ..	63
4.3. Hidrojen Sonlu Yüzeylerin Karakterizasyonu	67
4.4. Ara Bağlayıcı 9-Deken-1-Ol Molekülü Bağlı Yüzeylerin Karakterizasyonu	68
4.5. CPP'nin Yüzeye Bağlanması	72
4.6. Poli (N –[2 –Hidroksipropil] Metakrilamit) Fırçaların Sentezi	75
4.7. Teorik Hesaplamalar	87
4.8. En Uygun Çapraz Bağlanma Oranının Belirlenmesi	91
4.9. Çapraz Bağlı PHPMA (NIP) İnce Filmlerin Hazırlanması	94
4.10. İbuprofen Varlığında Çapraz Bağlı PHPMA İnce Filmlerin Hazırlanması	97
4.11. İbuprofen Baskılanmış Çapraz Bağlı PHPMA İnce Filmlerin Hazırlanması ...	99
4.12. Yüzeyde Moleküler Baskılanmış Çapraz Bağlı İnce Filmlerin Adsorpsiyon Çalışmaları	103
4.13. Ph Ve Sıcaklık Çalışmaları	114
4.14. Yüzeyde Moleküler Baskılanmış Çapraz Bağlı İnce Filmlerin Seçicilik Çalışmaları	118
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	125
KAYNAKLAR	127
ÖZGEÇMİŞ	141

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. RAFT ajanlarının sınıflandırılması	16
Çizelge 2.2. NMP, RAFT ve ATRP sistemlerinin karşılaştırılması	19
Çizelge 4.1. Hidrojen sonlu (a) ve 9-deken-1-ol bağlı yüzeylerin (b) su değme açısı sonuçları ve oluşan su damlacıklarının görüntüleri	71
Çizelge 4.2. PHPMA fırçanın statik ve dinamik su değme açıları	77
Çizelge 4.3. PHPMA fırçaların farklı polimerleşme sürelerine ait kimyasal bileşimi ..	84
Çizelge 4.4. Jelleşme yüzde oranları	93
Çizelge 4.5. Baskılanmış ve baskılanmamış yüzeylerin adsorpsiyon parametreleri	109
Çizelge 4.6. İbuprofen baskılanmış ve baskılanmamış yüzeylerin yalancı-birinci derece kinetik verileri	114
Çizelge 4.7. Baskılanmış ve baskılanmamış yüzeylerin İbuprofen seçiciliği	122

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Silisyum yüzeyinde hazırlanmış polimer fırçaların şematik gösterimi	3
Şekil 2.2. Polimer fırçaların yüzeye aşılama ve yüzeyden aşılama yaklaşımının gösterimi	4
Şekil 2.3. Yüzeyde aşılama tekniği ile hazırlanan polimer konformosyanlarının gösterimi	5
Şekil 2.4. Yaşayan polimerleşme teknikleriyle elde edilebilen (ko)polimerlerin yapıları	7
Şekil 2.5. Genel ATRP mekanizması	9
Şekil 2.6. Uyuyan alkilhalojenürden polimer eldesi	10
Şekil 2.7. Yüzeyde başlatılan atom transfer polimerleşmesi şematik gösterimi	10
Şekil 2.8. NMP yönteminde kullanılan başlatıcının şematik gösterimi	10
Şekil 2.9. Bimoleküler NMP’ de kullanılan bir azo başlatıcı	11
Şekil 2.10. Bimoleküler NMP yöntemi ile silikajel yüzey üzerinde polistiren fırça sentezi mekanizması	12
Şekil 2.11. RAFT ajanının genel yapısı	15
Şekil 2.12. Monomer türüne göre RAFT ajanı seçimi	17
Şekil 2.13. Yüzeyler üzerinde RAFT polimerleşmesi ile elde edilen polimerik fırçaların şematik gösterimi	20
Şekil 2.14. Moleküler baskılama tekniği şematik gösterimi	22
Şekil 2.15. Farklı yöntemlerle hazırlanan MIP’ler	24
Şekil 2.16. Moleküler baskılanmış polimer için hazırlama ve tanıma süreci	25
Şekil 2.17. Moleküler baskılamada sık kullanılan çapraz bağlayıcılar.....	28
Şekil 2.18. Moleküler baskılamada sık kullanılan başlatıcılar	30
Şekil 2.19. Moleküler baskılama yöntemleri	33
Şekil 2.20. Kovalent baskılama şematik gösterimi	34
Şekil 2.21. Kovalent olmayan baskılama şematik gösterimi	35

Şekil	Sayfa
Şekil 2.22. Yüzeyde moleküler baskılama	36
Şekil 2.23. Moleküler baskılanmış polimerlerin şematik gösterimi	39
Şekil 2.24. (a) Metal ligand kompleksinin şematik gösterimi, (b) Çapraz bağlayıcının metal-ligand kompleksi ile etkileşiminin gösterilmesi	40
Şekil 2.25. DXP baskılanmış pH duyarlı hidrojellerin şematik gösterimi	41
Şekil 2.26. Glikoz baskılanmış mikrojellerin genel gösterimi	43
Şekil 2.27. Moleküler baskılanmış nanoparçacıkların şematik gösterimi	45
Şekil 2.28. Ters-ATRP ile hazırlanmış moleküler baskılanmış polimerlerin şematik gösterimi	45
Şekil 2.29. Reaksiyon şeması ve kalıp polimer materyalinin hazırlanması	46
Şekil 3.1. 9-deken-1-ol' ün yüzeye bağlanması	52
Şekil 3.2. RAFT ajanının yüzeye bağlanması	53
Şekil 3.3. Çapraz bağlı polimerik ince filmlerin hazırlanması	54
Şekil 3.4. Ibuprofen baskılanmış çapraz bağlı polimerik ince filmlerin hazırlanması ..	55
Şekil 3.5. Kalıp molekül (a) ibuprofen ve yarışmacı moleküller (b) ketoprofen, (c) nurofen	56
Şekil 4.1. <i>N</i> -(2- hidroksipropil) metakrilamit monomer sentezinin şematik gösterimi .	61
Şekil 4.2. <i>N</i> -([2- hidroksipropil] metakrilamit) (HPMA)' in ¹ H-NMR spektrumu	61
Şekil 4.3. HPMA'nın ¹³ C-NMR spektrumu	62
Şekil 4.4. HPMA'nın TOF-MS kütle spektrumu	63
Şekil 4.5. HPMA'nın ATR-FTIR spektrumu	63
Şekil 4.6. RAFT ajanı CPP sentezinin şematik gösterimi	64
Şekil 4.7. RAFT ajanı CPP'nin ¹ H-NMR spektrumu	65
Şekil 4.8. RAFT ajanı CPP'nin ¹³ C-NMR spektrumu	66
Şekil 4.9. RAFT ajanı CPP'nin FT-IR spektrumu	66
Şekil 4.10. CPP'nin TOF-MS kütle spektrumu	67

Şekil	Sayfa
Şekil 4.11. Si-H yüzeyine ait 2- ve 3-boyutlu AFM ve su damlacığı görüntüsü	68
Şekil 4.12. Alkenlerin Si-H yüzeylere UV ışını yardımıyla bağlanmasının olası mekanizması	68
Şekil 4.13. Işınlama süresi ile su değme açısı ve tabaka kalınlığının değişimi	69
Şekil 4.14. Farklı ışınlama sürelerinde DO bağlı silisyum yüzeylerin GA-FTIR spektrumları	70
Şekil 4.15. DO molekülünün yüzeye bağlanmasının şematik gösterimi	70
Şekil 4.16. DO bağlı silisyum yüzeyin C 1s ve O 1s XPS kısmi tarama spektrumları ..	71
Şekil 4. 17. DO yüzeye bağlanmadan önce (a) ve yüzeye bağlandıktan sonra (b) alınanGA-FTIR spektrumları	71
Şekil 4.18. RAFT ajanın yüzeye bağlanmasının şematik gösterimi	73
Şekil 4.19. CPP bağlı yüzeyin GA-FTIR spektrumu	73
Şekil 4.20. RAFT ajanı bağlı yüzeyin C 1s, O 1s ve S 2p kısmi tarama XPS spektrumları	74
Şekil 4.21. DO (a) ve RAFT ajanı bağlı (b) yüzeylerin 2 boyutlu AFM ve su damlacığı görüntüleri	74
Şekil 4.22. RAFT ajanı bağlı yüzeyin XPS spektrumu	75
Şekil 4.23. PHPMA fırçaların sentezinin şematik gösterimi	76
Şekil 4.24. PHPMA fırçanın GA-FTIR spektrumu	76
Şekil 4.25. PHPMA bağlı yüzeyin 2- ve 3-boyutlu AFM görüntüleri	78
Şekil 4.26. Asetik asit tamponunda (pH=5.0) 70 °C’da HPMa’nın ara-yüzey vasıtalı RAFT polimerleşmesi sonuçları, [HPMA]/[serbest CPP]=750/1, [serbest CPP]/[AIBN]=8/1 (a) Polimerizasyon kinetiği ve % dönüşüm, (b) Farklı sürelerde çözeltideki polimerin GPC kromatogramları, (c) % dönüşüm ile molekül kütlesi ve polidispersite indeksinin (Đ) değişim (d) Mol kütlesi ile elipsometrik kalınlık değerinin değişimi	79
Şekil 4.27. PHPMA fırçaların farklı polimerleşme sürelerinde alınmış GA-FTIR spektrumları	82
Şekil 4.28. PHPMA fırçalara ait farklı polimerleşme sürelerinde alınmış sürekli XPS spektrumları	83

Şekil	Sayfa
Şekil 4.29. PHPMA fırçaların O 1s, N 1s, C 1s ve S 2p kısmi tarama XPS spektrumları	84
Şekil 4.30. Farklı polimerleşme sürelerinde alınan 2 boyutlu AFM ve su damlacığı görüntüleri	86
Şekil 4.31. PHPMA fırçalara ait farklı polimerleşme sürelerindeki tabaka kalınlığı	87
Şekil 4.32. Teorik hesaplamalarda kullanılan moleküller	89
Şekil 4.33. Kompleksler ve kararlılık enerjileri	91
Şekil 4.34. Kurutulmuş çapraz bağlı polimerler	94
Şekil 4.35. Çapraz bağlı polimerik ince filmlerin hazırlanması	95
Şekil 4.36. Çapraz bağlı PHPMA filmlerin FT-IR spektrumu	95
Şekil 4.37. Çapraz bağlı PHPMA filmlerinin 2- ve 3-boyutlu AFM görüntüleri ve su damlacığının görüntüsü	96
Şekil 4.38. RAFT ile hazırlanan İbuprofen içeren çapraz bağlı PHPMA filmler	97
Şekil 4.39. (a) İbuprofen varlığında çapraz bağlı PHPMA ve (b) saf İbuprofen'e ait FT-IR spektrumları	98
Şekil 4.40. İbuprofen içeren yüzeyin 2 ve 3-boyutlu AFM görüntüleri ve su damlacığının görüntüsü	99
Şekil 4.41. RAFT ile hazırlanan İbuprofen baskılı çapraz bağlı PHPMA filmleri	101
Şekil 4.42. (a) Çapraz bağlı PHPMA'nın, (b) İbuprofen baskılı çapraz bağlı PHPMA filmlerinin ve (c) fark GA-FTIR spektrumları	102
Şekil 4.43. İbuprofen baskılı çapraz bağlı PHPMA filmlerinin 2- ve 3-boyutlu AFM görüntüleri ve su damlacığının görüntüsü	102
Şekil 4.44. a) En düşük ve b) en yüksek İbuprofen adsorpsiyon kapasitesine sahip İbuprofen baskılı çapraz bağlı PHPMA filmlerinin 2- ve 3-boyutlu AFM görüntüleri	105
Şekil 4.45. İbuprofen baskılı (MIP) ve İbuprofen adsorplanmı (MIP+Ads) PHPMA ince filmlerin 2D AFM görüntüleri ve AFM görüntülerinden adsorplanan İbuprofentabaka kalınlığının (h,nm) belirlenmesi	106
Şekil 4.46. İbuprofenin baskılanmış ve baskılanmamış PHPMA filmlerine adsorpsiyonuna başlangıç İbuprofen derişiminin etkisi	106
Şekil 4.47. Baskılanmış ve baskılanmamış yüzeylerin Langmuir eğrileri	108

Şekil	Sayfa
Şekil 4.48. Bekletme süresinin Ibuprofen adsorpsiyonuna etkisi a) $t=0$, b) $t= 90$ dakika	111
Şekil 4.49. Baskılanmış ve baskılanmamış PHPMA filmlerinin Ibuprofen adsorpsiyon hızı	111
Şekil 4.50. Baskılanmamış ve baskılanmış yüzeylerin yalancı birinci derece adsorpsiyon kinetik eğrileri	113
Şekil 4.51. Farklı pH’larda adsorpsiyon kapasiteleri	115
Şekil 4.52. pH=5 için 2- ve 3-boyutlu AFM görüntüsü ve yükseklik dağılım grafiği....	116
Şekil 4.53. 25 $^{\circ}\text{C}$ ’de alınan 2- ve 3-boyutlu AFM görüntüsü ve yükseklik dağılım grafiği	117
Şekil 4.54. Farklı sıcaklıklarda adsorpsiyon kapasiteleri	118
Şekil 4.55. Ibuprofen adsorpsiyonu ile elde edilen 2- ve 3-boyutlu AFM görüntüsü ve yükseklik dağılım grafiği	119
Şekil 4.56. Yarışmacı moleküller varlığında alınan 2- ve 3-boyutlu AFM görüntüleri ve yükseklik dağılım grafikleri	120
Şekil 4.57. Baskılanmış ve baskılanmamış PHPMA filmlerinin Ketoprofen, Nurofen ve Ibuprofen seçiciliği	121

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. GA-FTIR spektrofotometre	56
Resim 3.2. Otomatik ganiometre	57
Resim 3.3. Elipsometre	57
Resim 3.4. Atomik kuvvet mikroskobu	58
Resim 3.5. Nükleer manyetik rezonans spektrometresi	59
Resim 3.6. X-ışınları fotoelektron spektrometresi (XPS)	60



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

σ

Bağlanma Yoğunluğu

D

Zincirler Arası Uzaklık

R_g

Jirasyon Yarıçapı

I

Adsorpsiyon Kapasitesi

Kısaltmalar

Açıklamalar

AFM

Atomik Kuvvet Mikroskobu

DO

9-deken-1-ol

ATRP

Atom Transfer Radikal Polimerleşmesi

CRP

Kontrollü Radikal Polimerleşme

MIP

Moleküler Baskılama

SMIP

Yüzeyde Moleküler Baskılama

GPC

Büyükölçek Ayrırma Kromatografisi

NMP

Nitroksit Vasıtalı Polimerleşme

RAFT

Tersinir Katılma-Ayrılma Zincir Transfer

XPS

X-Işınları Fotoelektron Spektroskopisi

NMR

Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi

1. GİRİŞ

Moleküler Baskılanmış Polimerler (MIP) kalıp molekülleri tanımlamada kullanılan yeni ve akıllı malzemeler arasında yer almaktadır. Son 10 yılda, moleküler baskılama tekniği; ayırma işlemlerinde, kimyasal sensörlerde ve seçici katalizörlerde potansiyel uygulamalarındaki üstünlüklerinden dolayı büyük ilgi çekmektedir. Bilinen yöntemlerle hazırlanmış MIP'lerin düşük bağlanma ilgileri, yüksek difüzyon engelleri, düşük oranda kütle transferleri gibi zayıf yönleri bulunmaktadır. Yüzeyde moleküler baskılanmış polimerler (SMIP), geleneksel yöntemlerle hazırlanan MIP'ler ile karşılaştırıldığında daha basit ve kolay hazırlanmaktadır. Bu polimerler sadece yüksek seçiciliğe sahip olmayıp ayrıca bağlanma kinetiği ve kütle transferi gibi problemleri de bulunmamaktadır. Önceki yıllarda hızlı kinetik ve bağlanma bölgelerine ulaşılabilirlik sunan moleküler baskılama yöntemi kullanılarak silikajel, altın elektrotlar, kapiler kolonları ve organik polimer taşıyıcıları gibi yüzeyler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Son zamanlarda çok sayıda SMIP radikal polimerleşmesi teknikleri ile hazırlanmıştır. Geleneksel radikal polimerleşme yöntemlerinde zincir sonlanma hızı kontrol edilemez. Polimerler genellikle zincir transferleri ve sonlanmaları içeren yan reaksiyonlardan dolayı geniş mol kütlesi dağılımına sahiptirler. Bu durum geleneksel radikal polimerleşmesi ile hazırlanan polimerlerdeki matriksin heterojen dağılıma sahip olduğunu göstermektedir.

Yukarıda bahsedilen problemlere çözüm bulmak için Kontrollü/Yaşayan Radikal Polimerleşme teknikleri kullanılmaya başlanmış ve bu teknikler son on yılda büyük bir gelişme göstermiştir. Bu teknikler arasında 1998 yılında Rizzardo grubu tarafından ilk defa raporlanan Tersinir Katılma Ayrılma Zincir Transfer Polimerleşmesi (RAFT) öne çıkmaktadır. RAFT uygun reaksiyon koşulları altında metal katalizör kullanılmadan birçok monomerin kontrollü bir şekilde polimerleşmesini sağlayan bir tekniktir. Bu tekniğin yaşayan özelliği sayesinde homojen dağılımda çapraz bağlı polimerler elde edilirken, daha fazla ulaşılabilir bölge ve yüksek bağlanma kapasitesine sahip ince polimerik filmler hazırlanmaktadır.

Yüzeyde moleküler baskılama tekniği yüksek seçicilik, daha fazla erişilebilir bölge, hızlı kütle transferi ve bağlanma kinetiği gibi üstünlüklere sahiptir. Yüzeyde baskılama yönteminin temel stratejisi hedef moleküllere kolay erişim sağlamak amacıyla baskılanmış bölgeleri MIP' lere veya yüzeylerine yakın yerlere yerleştirmektir. Böylece, çözeltide

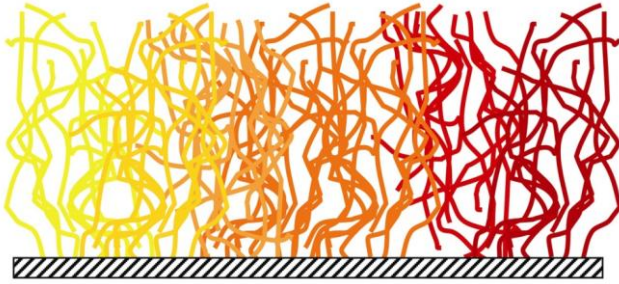
baskılama tekniği ile karşılaştırıldığında, kütle transferi daha kolay ve hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir. Çözeltide çapraz bağlı polimer sentezi ve moleküler baskılama tekniği hakkında birçok çalışma olmasına rağmen, silisyum disk yüzeyinde RAFT tekniği kullanılarak sentezlenmiş moleküler baskılı çapraz bağlı ince filmlerin hazırlanması hakkında literatürde deneysel ve teorik çalışmalara rastlanılmamıştır.

Yukarıda anlatılan bilgiler ışığında bu çalışmada; kalıp moleküle seçicilik tanımak amacıyla hazırlanan silisyum disk yüzeyine kovalent bağlı poli(N-[2-hidroksipropil] metakrilamit) (HPMA) polimerik ince filmler RAFT polimerleşmesi ile sentezlendi. Polimerleşme tekniğinin kontrollü olması sebebiyle yüzeyde istenilen kalınlıkta polimerik filmler oluşturuldu. Silisyum disk yüzeyinde poli(N-[2-hidroksipropil] metakrilamit) (PHPMA) ince filmlerin varlığı grazing angle aksesuarlı FT-IR ve XPS, yüzey morfolojisi AFM, yüzey hidrofiliğliği su değme açısı ölçümü ile ayrıca yüzeyde oluşan polimerik film kalınlığı ise Elipsometri ile belirlendi.

Sonraki aşamada silisyum disk yüzeyinde moleküler baskılanmış PHPMA çapraz bağlı polimerik ince filmler sentezlendi. Kalıp molekül bu ince filmlerden uygun çözücü sistemi kullanılarak uzaklaştırıldı. Kalıp molekülün ortamdaki uzaklaştırılması ile kendisine özgü kalıplar oluşturuldu. Silisyum disk yüzeyinde hazırlanan ince filmlerin karakterizasyonu gerçekleştirildi. Ayrıca hazırlanan filmlerin kalıp moleküle olan ilgisini belirlemek amacı ile yüzeylerin AFM görüntüleri alınarak film kalınlığındaki değışimler ölçüldü. Sonuç olarak bu tez kapsamında silisyum disk yüzeyinde oluşturulan moleküler baskılanmış sistemlerin duyarlılığı, seçiciliği ve kararlılığı araştırıldı.

2. KURAMSAL BİLGİLER

*Polimer fırçalar:*Yüzey üzerinde yaklaşık olarak eşit boyutta ve homojen olacak şekilde yüzeyde sonlanmış polimer zincirleri polimer fırça olarak adlandırılır [1]. Polimer fırçalar günümüzde akıllı malzeme üretiminde ve biyoaktif yüzey hazırlanmasında kullanılabilmektedir [2,3].



Şekil 2.1. Silisyum yüzeyinde hazırlanmış polimer fırçaların şematik gösterimi [4]

Polimer fırça sentezleme yöntemleri

Polimer fırçaların sentezinde 2 ayrı yöntem kullanılmaktadır;

Fiziksel adsorpsiyon: Substrat yüzeyine hidrofilik-hidrofobik etkileşimler, hidrojen bağı ve elektrostatik etkileşimlerle tutunabilen işlevsel uç gruplu polimerik fırçalar fiziksel adsorpsiyon yöntemiyle sentezlenebilmektedir. Bu yöntemin olumsuzlukları: Kimyasal ısısal kararsızlıklar, fırçaların kolaylıkla desorpsiyon olması durumu ve düşük fırça yoğunluğudur.

Kimyasal Adsorpsiyon: Yüzeye kovalent bağlarla tutunan işlevsel uç gruplu polimerik fırçalar bu yöntemle sentezlenebilmektedir.

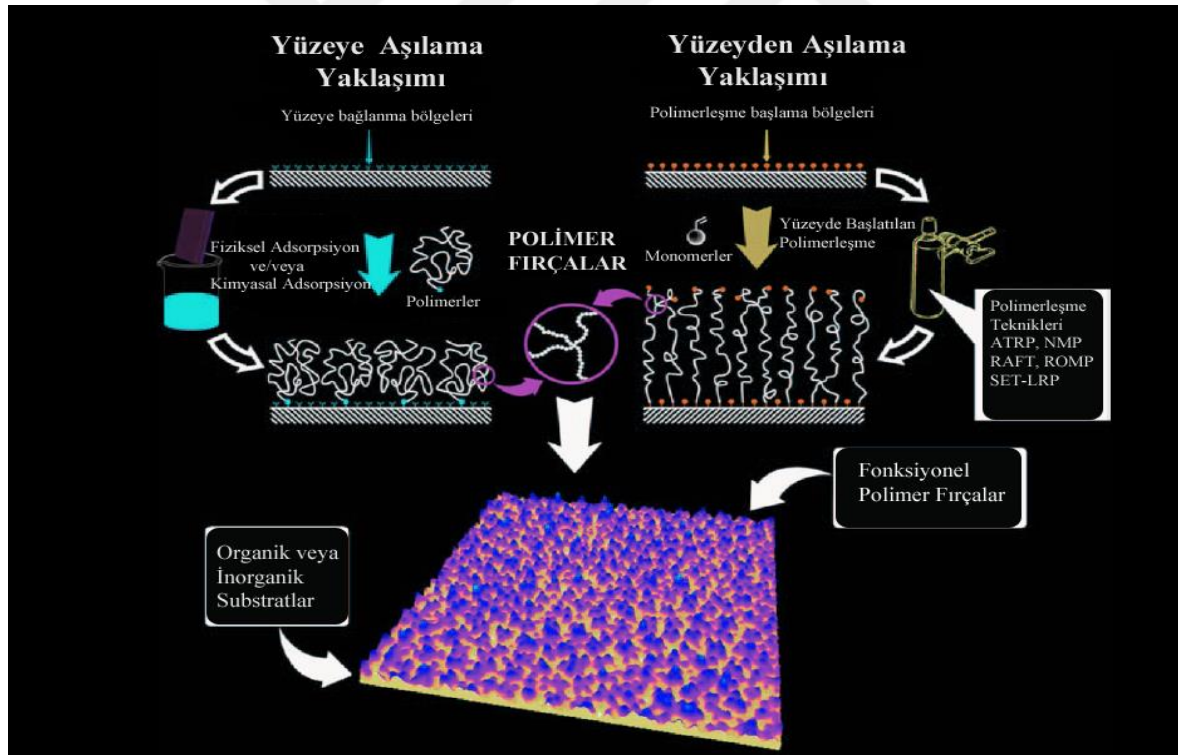
Kimyasal adsorpsiyon ile polimer fırçalar üç ayrı yöntemle sentezlenebilir;

Yüzey boyunca aşılama yöntemi: Yüzeye kolaylıkla polimerleşebilen monomerik birim içeren bir molekül (genelde ikili bağ içeren bir molekül) bağlanır (bu molekül yüzeyde aşılama yönteminde olduğu gibi polimerleşmeyi başlatmak için kullanılmaz). Ardından çözelti ortamındaki radikalik başlatıcı molekülü yüzeydeki monomerik birime atak yaparak

polimerleşmeyi başlatır. Yüzeye bağlı monomerdeki diradikal oluşumu nedeniyle yüzey üzerinde Y şeklinde polimer fırçalar elde edilir.

Yüzeye aşılama yöntemi: Polimer zincirleri uygun ortam koşullarında klasik organik tepkimelerle substrata bağlanır [5]. Bu yöntemde yüzeye adsorbe olmuş molekül sayısı arttıkça yüzeydeki sterik engel de artmaktadır. Yüksek bağlanma yoğunluğuna sahip homojen filmlerin elde edilmesi oldukça güçtür. Yüzeye aşılama tekniğinde yüzeyde düşük fırça yoğunluğuna sahip ince polimer filmler elde edilir. Çünkü uzun polimer zincirleri aktif yüzeylere ulaşamaz.

Yüzeyden aşılama yöntemi: Bu yöntemde polimer zincirlerinin yüzeyde büyütülmesi için polimerleşme yüzeyde başlatılır. Başlatıcı yüzeye kovalent olarak bağlandıktan sonra polimer zincirleri bu yüzey üzerinde büyütülür.

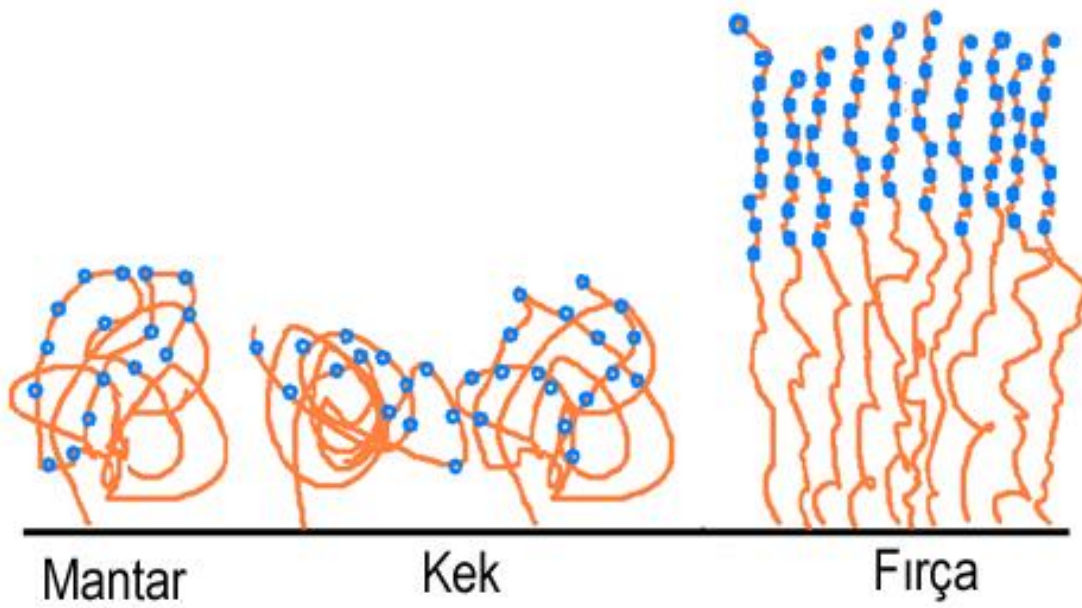


Şekil 2.2. Polimer fırçaların yüzeye aşılama ve yüzeyden aşılama yaklaşımının gösterimi [6]

Yüzeyden aşılama yönteminin yüzeye aşılama yöntemine göre daha olumlu sonuçlar verdiği görülmüştür. Yüzeyden aşılama yöntemi ile zincirler yüzey üzerinde büyütülerek daha yoğun ve homojen polimer fırçalar elde edilir. Yüzeye aşılama yönteminde ise

önceden bağlanan polimer zincirlerinin sterik etkisinden kaynaklı sık bir dağılıma sahip olmazlar. Yüzey üzerinde büyük boşluklar oluşur. Yüzeye aşılama yöntemi buna benzer birçok zayıflık içerdiğinden çok tercih edilmez. Yüzeyden aşılama yönteminde ise polimer fırça konformasyonunun yanında polimer zincirlerinin yoğunluklarına göre polimer yapıları farklılık gösterebilir.

Yüzeyde aşılama yöntemi ile polimer zincirlerinin yoğunluklarına göre mantar, kek ve fırça şeklinde polimerler elde edilebilir.



Şekil 2.3. Yüzeyde aşılama tekniği ile hazırlanan polimer konformosyanlarının gösterimi [7]

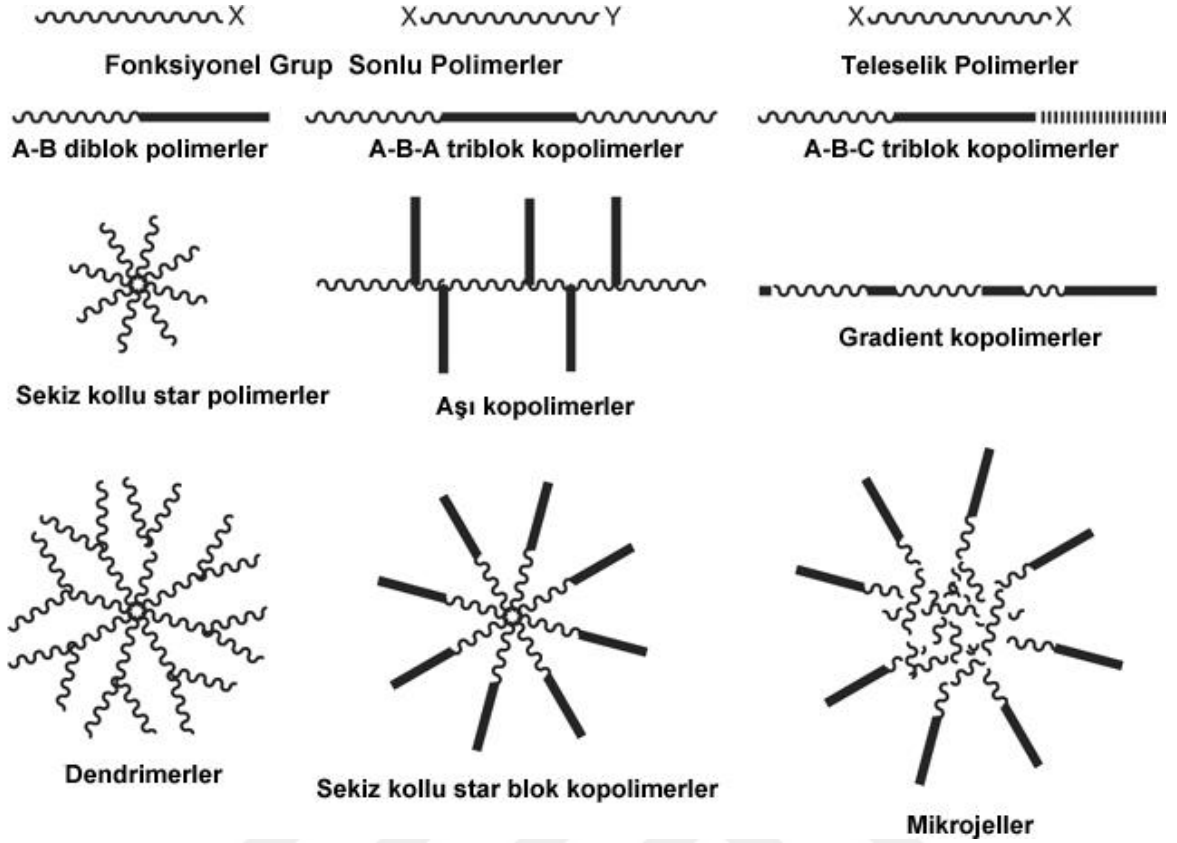
Farklı polimerleştirme teknikleri kullanılarak çeşitli substratlar üzerinde polimerik fırça sentezi gerçekleştirilebilir. Son yıllarda geliştirilen yaşayan polimerleşme teknikleriyle beraber yüksek fırça yoğunluğuna sahip mol kütlesi kontrol edilebilen polimer fırçalar sentezlenebilmektedir [7].

Yaşayan zincir polimerleşmesi: Yaşayan anyonik polimerleşmenin ve sonrasında diğer yaşayan/kontrollü polimerleşmelerin keşfinin (Living/controlled polymerization, LP/CP) polimer ve malzeme bilimi üzerinde önemli etkileri olmuştur. Polimer fiziğinde etkili olan bu durum sentetik polimer kimyasında, iyi tanımlanabilen polimerlerin hazırlanmasında ve nano yapılı morfolojiye sahip polimer türlerini oluşturmada yeni bir yol açmıştır. Elde edilen polimerler; bağlayıcılar, kişisel bakım ürünleri, medikal sektöründe ve termoplastik elastomerler gibi birçok uygulamayla başarılı bir şekilde ticarileştirilmiştir.

Yaşayan polimerleşme, zincir transferi ve sonlanma basamakları olmaksızın ilerleme gösteren bir zincir polimerleşmesidir. Bu tür polimerleşmelerde, polimerleşme monomerin tamamı tükeninceye kadar devam eder. Bu özellik sayesinde, mükemmel yapıli kopolimerler ile tahmin edilebilir mol kütleli ve dar mol kütleli dağılımlı polimerler elde edilebilir. Yaşayan polimerleşme yöntemi ile iyi tanımlanmış blok ve aşli kopolimerler, tarak-makrohalkalı polimerler ve fonksiyonel son gruplu polimerler de sentezlenebilmektedir [8].

Yaşayan terimi Szwarc tarafından 1956 yılında, tetrahidrofuran (THF) çözücüsünde stirenin anyonik polimerleşmesi sırasında ortamdaki monomerin tamamı tükeninceye kadar polimer zincirinin büyüdüğüün keşfi ile kullanılmaya başlanmıştır [9,10]. Bu durum yan reaksiyonların olmadığı anyonik polimerleşmelerin açıklanmasında tanımlanmıştır. Szwarc' ın yaptığı bu çalışmayla yaşayan polimerleşme alanında büyük ilerlemeler kaydedilmiş, yaşayan katyonik ve yaşayan serbest radikal polimerleşmeleri geliştirilmiştir [11]. Bu polimerleşme sisteminde sonlanma veya zincir transferi olmamakta, polimerleşme işlemi monomerler tükenene kadar kontrollü olarak devam etmektedir. Sırasıyla monomer katılımı ile blok kopolimer oluşumu sağlanmaktadır. Oluşan polimerin mol kütleli başlangıçtaki monomer/başlatıcı oranına bağlıdır. Bu yöntem sayesinde mol kütleli kontrol edilebilen, düşük polidispersite indeksine ($\bar{M}_w/\bar{M}_n$) sahip ve uç gruplu polimerler sentezlenebilmektedir.

1987 yılında yapılan bir çalışmada kontrollü-yaşayan radikal polimerleşmesi, polimer hazırlamada farklı bir bakış açısı getirmiştir [12]. Bu bakış açısından sonra farklı özelliklere sahip doğrusal, yıldız, tarak, halkasal v.b., yapıda uç fonksiyonelliğine sahip, istatistik, periyodik, blok, graft, gradient düzenlenmeye sahip polimerlerler sentezlenebilmiştir [13].



Şekil 2.4. Yaşayan polimerleşme teknikleriyle elde edilebilen (ko)polimerlerin yapıları [13]

Kontrollü polimerleşmeler her zaman yaşayan olmayabilir. Aynı zamanda yaşayan polimerleşmeler de kontrol edilemeyebilir [14]. Bir sistemin yaşayan olabilmesi için başlama basamağının ilerleme basamağından çok daha hızlı olması gerekmektedir. Bunun tersi gerçekleştiğinde, oluşacak ilk zincirler sonraki aşamada oluşan zincirlerden daha uzun olmaktadır. Klasik yaşayan polimerleşmeleri, genellikle bir başlatıcı ve bir monomer gerektirirken (örneğin etilenoksit, stiren ve dienlerin anyonik polimerleşmesi), yaşayan polimerleşmelerde (katyonik, atom transfer radikal) katalizör olarak ekstra bir reaktif gerektirmektedir.

Yaşayan polimerleşme;

- Dar mol kütlesi dağılımına sahip polimerlerin oluşumu ($\overline{M_w}/\overline{M_n} < 1,3$),
- Ortalama polimerleşme derecesinin ve $[\text{Monomer}]_0/[\text{Başlatıcı}]_0$ oranının monomer dönüşümüyle doğrusal olarak artması,
- $K_i \gg K_p$ olması, yani başlama tamamlanıncaya kadar zincir uzamasının meydana gelmemesi,

- Aktif merkezlerin ardışık olarak monomer katılmasına olanak vermek üzere yeterli kararlılığa sahip olması,
- Dar mol kütlesi dağılımına sahip (ko)polimer elde edilmesi, gibi üstün özelliklere sahip olmasından dolayı klasik polimerleşmelerden ayrılmaktadır.

Başlıca yaşanan polimerleşme teknikleri Atom Transfer Radikal Polimerleşmesi (Atom Transfer Radical Polymerization, ATRP), Tersinir Ayrılma-Katılma Zincir Aktarım Polimerleşmesi (Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization, RAFT), Nitroksit Vasıtalı Polimerleşme (Nitroxide-Mediated Polymerization, NMP) dir.

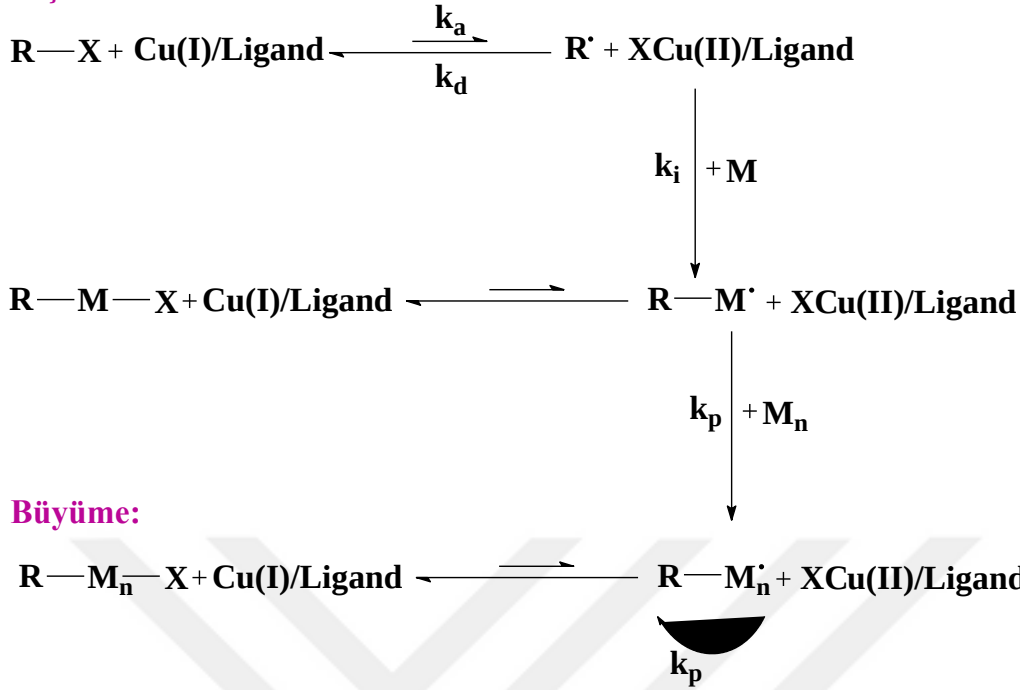
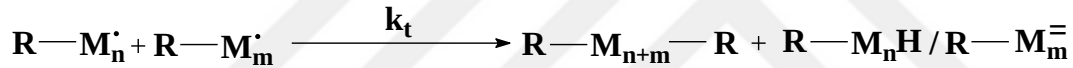
Atom transfer radikal polimerleşmesi (ATRP): ATRP, geçiş metali kompleksi ile polimer zinciri sonu arasında, bir halojen atomunun transferini içeren kontrollü radikal polimerleşmesine yeni bir yaklaşımdır [15].

ATRP genellikle çözelti içinde veya susuz ortamda uygulanabilmektedir. Bütün zincirlerin eş zamanlı olarak büyümesine izin veren, hareketsiz ve aktif parçalar arasındaki dinamik dengeye dayanan bir yöntemdir [16,18].

Bu yöntemle elde edilen polimerler, belirgin bir biçimde dar polidispersite ($\overline{M}_w/\overline{M}_n < 1.5$) değerine sahiptir. Ayrıca polimerleşme hızı başlatıcının yapısı/aktivitesine, katalizör aktivitesine, çözücü polaritesine, monomerlerin fonksiyonel gruplarına ve sıcaklığa bağlıdır [19]. Çok kapsamlı değişik monomer türlerini polimerleştirebilen bu yöntem, saflığı bozan eser miktardaki su, oksijen ve yabancı maddelere karşı toleranslıdır ve aynı zamanda endüstriyel işlemlerde kolaylıkla uygulanabilmektedir [20].

Bir ATRP sistemi; başlatıcı, Cu(I) halojenürün ligandlı kompleksi ve monomerden oluşur. ATRP, stiren, akrilatlar, metakrilatlar, akrilonitril ve diğer monomerlerin kontrollü/yaşayan polimerleşmesine başarıyla adapte edilebilmektedir.

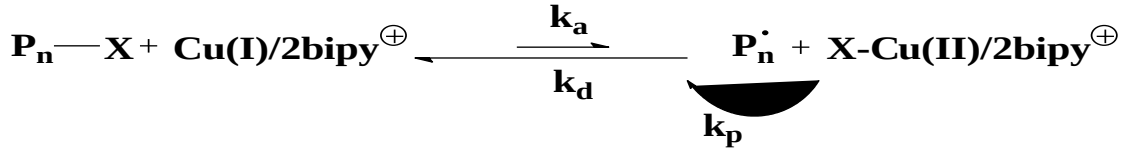
ATRP' nin genel mekanizması Şekil 2.5.' te verilmiştir.

Başlama:**Büyüme:****Sonlanma:**

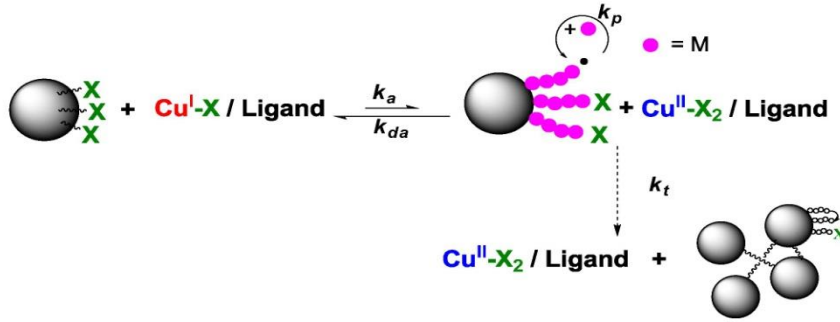
Şekil 2.5. Genel ATRP mekanizması [21]

Substrattan çıkarılan bir halojen atomu Cu(I) kompleksinin yüksek oksidasyon basamağına çıkmasına neden olur. Bu reaksiyon sonucunda bir organik radikal ve Cu(II) kompleksi oluşur. Oluşan radikal bir başka doymamış bileşiğe eklenebilir ya da Cu(II) kompleksinden halojen atomu kopartarak Cu(I) oluşmasına neden olup uyuyan organik halojen haline yeniden dönebilir. Radikal ayrıca bir başka radikalle de reaksiyon verebilir. Fakat radikal derişimi çok düşük olduğundan sonlanma reaksiyonlarının ürüne katkısı ihmal edilebilir düzeydedir [21].

ATRP için en etkili ligandlar 2,2'-bipiridin türevleri ve bazı alifatik poliaminlerdir. Örneğin Şekil 2.6.'daki polimerleşme; 2,2'-bipiridin molekülleriyle kompleks oluşturan bakır halojenür katalizli tersinir redoks reaksiyonu sonucu oluşan büyüyen radikallere monomerin tekrar tekrar eklenmesiyle meydana gelir [22].



Şekil 2.6. Uyuyan alkilhalojenürden polimer eldesi [22]



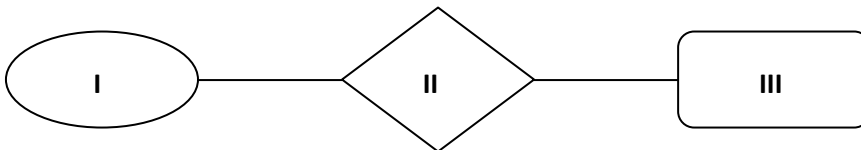
Şekil 2.7. Yüzeyde başlatılan atom transfer polimerleşmesi şematik gösterimi [23]

ATRP tekniğinde deneysel kurulum kolay ve ucuzdur. Kullanılan katalizörlere ve başlatıcılara kolaylıkla ulaşılabilir olması bu tekniğin başarılı olmasına ve çok kullanılmasına sebep olmaktadır.

Nitroksit vasıtalı polimerleşme (NMP): NMP tekniği yaşayan/kontrollü polimerleşmenin çok yönlü tekniklerinden biridir. NMP nitroksil radikalleri (nitroksitler) veya alkoksiaminler kullanılarak yapılan polimerleşmeye dayanmaktadır.

NMP tekniğinin bir substrat üzerinde kontrollü gerçekleştirilebilmesi için yüzeye kolay bağlanabilen başlatıcılar kullanılır [25]. NMP’de kullanılan başlatıcılar üç kısımdan oluşmaktadır.

I. kısım yüzeye bağlanmaya meyilli aktif grup içeren kısımdır. II. kısım herhangi bir etki karşısında ikiye bölünerek radikalik uç oluşturabilen grubu içeren kısımdır. III. kısım ise polimerleşmeyi başlatacak aktif ucu içeren kısımdır.



Şekil 2.8. NMP yönteminde kullanılan başlatıcının şematik gösterimi [26]

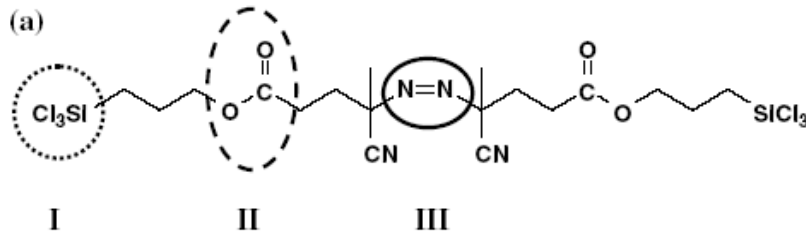
NMP yöntemi, polimerleşme sırasında kullanılan başlatıcının türüne göre iki ayrı sistem olarak incelenmektedir.

- Unimoleküler nitroksit vasıtalı polimerleşme

Alkoksamin grubu bulunan triklorosillil veya trietoksisillil molekülleri yüzeye tutuklanarak başlatıcı olarak unimoleküler polimerleşme sisteminde kullanılırlar. Bu yöntemle yüksek fırça yoğunluğuna sahip polimer yüzeyler sentezlenmiştir [26].

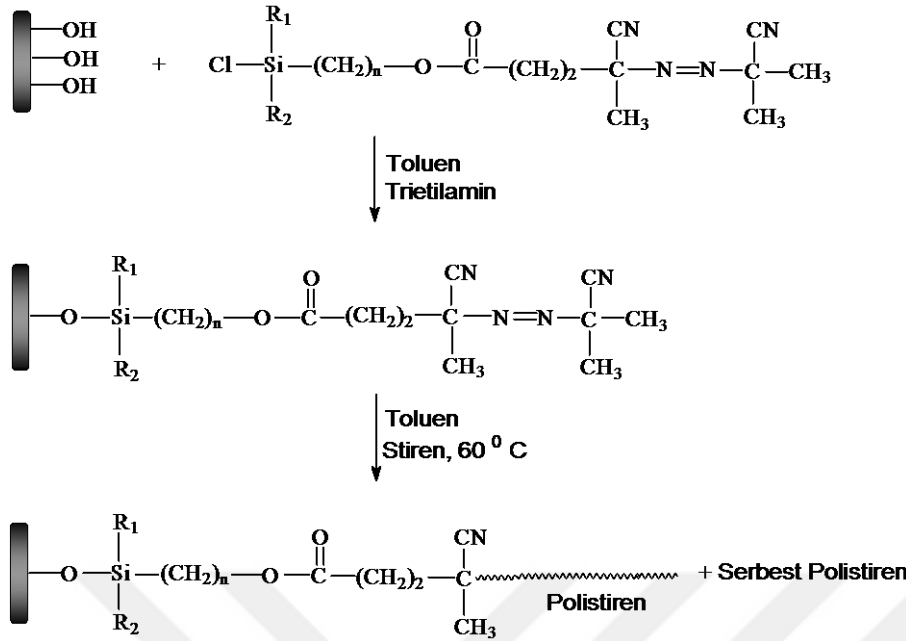
- Bimoleküler nitroksit vasıtalı polimerleşme

Başlatıcı olarak yüzeye kolaylıkla tutuklanabilen azo veya peroksit başlatıcıları bu yöntemde tercih edilir. Aşağıdaki şekilde bimoleküler NMP 'de kullanılan bir azo başlatıcı molekülü gösterilmektedir. Bu azo başlatıcının azo grubu bulundurması unimoleküler başlatıcılardan farklıdır. Bu azo grubundaki N=N ikili bağı genellikle sıcaklığın etkisiyle kırılır ve polimerleşmeyi başlatacak radikaller meydana gelir.



Şekil 2.9. Bimoleküler NMP' de kullanılan bir azo başlatıcı [26]

Litaretürde yapılan bir çalışmada azo başlatıcı sentezlenmiş ve bu molekül silikajel yüzeyine kendiliğinden oluşan tek tabakalar tekniği ile bağlanmıştır [27]. Şekil 2.10.' da mekanizması verilen bu çalışmada, ilk olarak daha önceden sentezlenmiş azo başlatıcı silikajel yüzeye tutuklanmış, ardından hazırlanan bu silikajeller stiren çözeltisi içerisine bırakılmıştır. Stiren çözeltisinin ısıtılmasıyla N=N ikili bağı kırılmış ve yüzeye bağlı serbest radikaller meydana gelmiştir. Stirenin polimerleştirilmesiyle de yüzeye bağlı polistiren (PS) fırçalar sentezlenmiştir.



Şekil 2.10. Bimoleküler NMP yöntemi ile silikajel yüzey üzerinde polistiren fırça sentezi mekanizması [27]

Tersinir katılma-ayırılma zincir transfer radikal polimerleşmesi (RAFT): Yaşayan/kontrollü serbest radikal polimerleşme yöntemleri içerisinde en çok tercih edilen polimerleşme olan RAFT, zincir transfer reaksiyonu veren tiyokarboniltiyo bileşikleri [ZC(=S)SR] varlığında uygulanan radikal polimerleşmesidir. Avustralya Devlet Bilimsel ve Endüstriyel Araştırma Organizasyonu (CSIRO) tarafından 1988’ de geliştirilmiştir [28]. RAFT ajanı olarak Ksantat türü bileşiklerin kullanıldığı “Ksantat değişimi ile makromoleküler dizayn (MADIX)” olarak adlandırılan benzer mekanizmalı bir polimerleşme ise Fransa’da başka bir grup araştırmacı tarafından geliştirilmiştir [29]. 1970’lerin başında ilk radikal eşleşmeli-ayrışmalı mekanizma organik kimya alanında gözlemlenmiştir. Polimerlerde eklemeli-ayrışmalı transfer ajanları ile mol kütlesi kontrolü ve uç grup fonksiyonallitesinde direkt kullanımı 1980’ lerin ortasını bulmuştur [30]. Zard ve arkadaşları 1988’de ksantat ester ve dönüşümlü zincir transferini alkil radikaller için uygun kaynak olarak görmüş ve bu sentezi monomere tekli katılımlarda kullanmışlardır [31].

RAFT polimerleşmesi NMP ve ATRP ile karşılaştırıldığında temelde farklı bir mekanizma olan dejeneratif zincir transferine dayanmaktadır ve kontrolü sağlamak için sürekli radikal etki yapılmaz.

İdeal bir RAFT polimerleşmesinin temel özellikleri aşağıdaki gibi özetlenebilir;

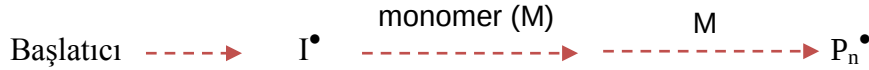
- Serbest radikal polimerleşmesiyle aynı monomerler, başlatıcılar, çözücüler ve sıcaklıklar kullanılmaktadır. RAFT polimerleşmesi seçilen uygun RAFT ajanının serbest radikal polimerleşmesine eklenmesi ile uygulanmaktadır.
- RAFT polimerleşmesi yaşayan polimerleşme özelliği göstermektedir. Tüm zincirler polimerleşmenin başında büyümeye başlamakta ve monomer tükeninceye kadar devam etmektedir. Mol kütlesi dönüşümle birlikte doğrusal olarak artmaktadır. Aktif gruplar zincir uçlarında kalmaktadır. Kontrollü/yaşayan serbest radikal polimerleşmesi yöntemlerinden biri olan RAFT farklı monomerler içeren blok kopolimerlerin sentezinde kullanılmaktadır.
- Yakın mol kütlesi dağılımı sağlanmaktadır ve genelde polidispersite <1.30 'dur.
- Blok, star ve kompleks moleküler yapılara ulaşılabilir.
- Polimerler tiyokarboniltiyo uç grubu bulundurduğundan dolayı genelde pembe veya sarı renklidir. Renk kaybı olması RAFT uç grubunun azaldığını göstermektedir.
- Kullanılan monomer ve reaksiyon koşullarına göre uygun RAFT ajanı seçilerek birçok polimer çeşidi sentezlenebilir.

RAFT mekanizması: Polimerleşmenin kontrollü yürümesini sağlayan RAFT ajanı yüksek oranda radikale katılır. RAFT polimerleşmesinin özelliği ekleme-ayırılma dengesinden oluşmasıdır. Geleneksel radikal polimerleşmesindeki gibi başlama ve sonlanma basamakları görülür. Başlatıcılar (ısısal, foto veya diğer radikal) ile sistemde radikal oluşturulur. Bu radikal yeni bir monomer birimine eklenmeden çok daha hızlı bir şekilde RAFT ajanına eklenmekte böylece ortamda yarı kararlı radikal (Pn^*) oluşmaktadır. Bu aşama radikal-radikal sonlanmasını engellemektedir. Oluşan bu ürün sonunda yeni bir radikale (R^*) ve tiyokarboniltiyo fonksiyonel grubuna sahip kısa polimer zincirine $[PnS(Z)C=S]$ ayrılmaktadır. Bu türler genel olarak makro RAFT ajanı olarak adlandırılırlar. Sonraki adımlarda da makro RAFT ajanı başka ekleme-ayırılma basamaklarına uğramakta ve monomer tükenene kadar polimer büyümektedir. Aktif çoğalan türler ile aktif olmayan polimerik tiyokarboniltiyo bileşiği arasındaki denge tüm zincirlerin büyümesi için eşit olasılık sağlayarak dar mol kütlesi dağılımına sahip polimerlerin oluşmasına olanak verir.

NMP ve ATRP mekanizmalarında polimer zincirinin büyümesi tersinir sonlanma ile kontrol edilirken RAFT mekanizmasında tersinir zincir transferi zincirin büyümesini kontrol eden faktördür.

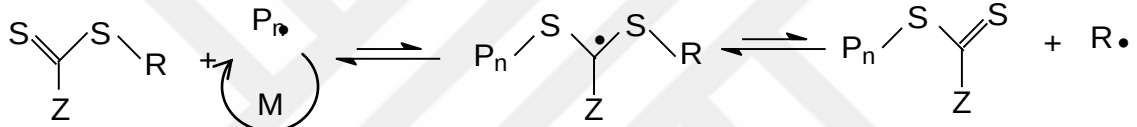
RAFT 5 basamakta gerçekleşir;

1) Başlama



Başlatıcılar dışarıdan etkilerle aktif hale getirilerek radikal oluşturulur. Bu radikal monomer ile reaksiyona girerek aktif polimer zincirini ($\text{P}_n^\bullet$) oluşturur.

2) Katılma-ayrılma dengesi ile tersinir zincir transferi



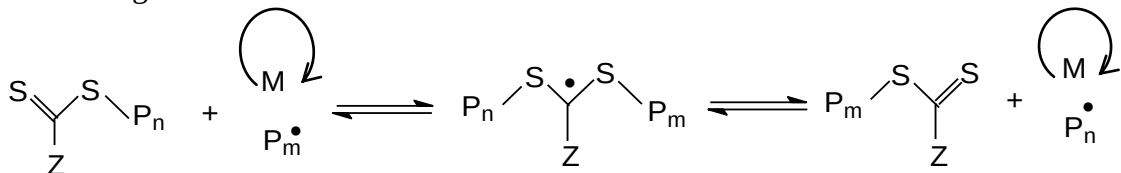
Bu basamakta zincir transferi için başlama basamağında oluşan aktif polimer zinciri ile RAFT ajanı tepkimeye girer. Tepkime sonucu oluşan radikal zincir, homolitik ayrılma grubu R' nin kopmasına sebep olur. Kopma sonucunda polimerik grup içeren RAFT ajanı ortaya çıkar. Bu tepkime tersinir bir tepkimedir ve bu basamakta elde edilen bileşik yeni oluşan R ayrılma grubundan, yani aktif polimer zincirinden kopmaya yatkındır.

3) Yeniden başlama



Ayrılma grubu ($\text{R}^\bullet$), ortamda bulunan monomerlerden biriyle reaksiyona girerek aktif polimer zincirinin oluşmasını sağlar.

4) Zincir Dengesi



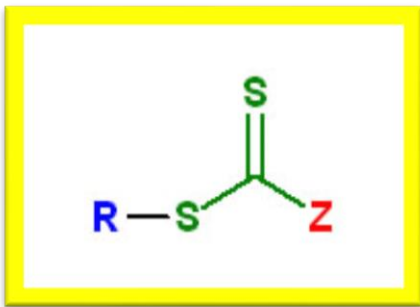
RAFT 'ın temel basamağı olan zincir dengelenmesi durgun tiyokarboniltiyo bileşiklerinin aktif radikal gruplarını yakalaması sonucu oluşur. Bu sistemde geleneksel radikal polimerleşmesinde görülen zincir sonlanma basamağı görülmez. Aktif ve durgun adımlar arasında dengede P_m ve P_n olarak gösterilen polimer zincirleri bulunmaktadır. Oluşan bu denge sonucunda bütün zincirler eşit büyürken dar mol kütlesi dağılımına sahip polimerlerin elde edilmesine imkân tanır. Ortamda RAFT ajanına bağlı duran bir polimer zinciri ile diğer polimer zinciri aktif olarak polimerleşme tepkimesi içindedir. Bu denge yaşayan polimerlerin elde edilmesini sağlar.

5) Sonlanma



Sonlanma basamağının etkinliğinin azaltılması için radikal derişimi düşürülür. Aktif olmayan zincirlerin eldesi için reaksiyonun kontrolü dışarıdan her zaman olmayabilir. Polimerleşme sonucunda uç grupta bulunan tiyokarboniltiyo bileşikleri isteğe göre kimyasal işlemlerle farklı reaktif gruplara dönüştürülebilirler.

RAFT ajanı: RAFT ajanı ya da zincir transfer ajanı olarak kullanılan kimyasalların genel yapısı Şekil 2.11. 'de verilmiştir. Bu yapılar iki farklı fonksiyonel grup bulundurlar. Z ve R olarak gösterilen bu iki fonksiyonel grup farklı işlevlere sahiptir. Z grubunun işlevi radikal grupların tiyokarbonil (C=S) bağına kolayca bağlanmasını sağlamaktır. R grubunun ise çok önemli bir işlevi vardır: İyi bir homolitik (radikal) ayrılma grubu olması gereken R grubu sayesinde, S-R bağı arasına yeni monomerler eklenebilir ve yeni polimer zincirlerinin başlatılması sağlanır. Tersinir zincir transferi mekanizması ancak bu iki grubun optimum aktifliği sayesinde ilerleyebilir [32].



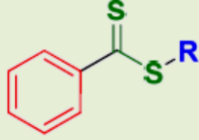
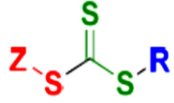
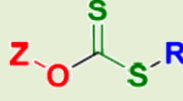
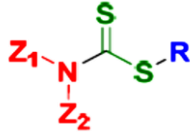
Şekil 2.11. RAFT ajanının genel yapısı

Etkili bir RAFT polimerleşmesi için;

- RAFT ajanları reaktif C=S bağı içermelidir.
- Oluşan radikal hızlıca ayrılmalı ve yan reaksiyon vermemelidir.
- Oluşan yarı radikal ürüne doğru ayrılmalıdır.
- Reaksiyon sırasında ortaya çıkan radikaller etkili bir şekilde yeniden polimerleşmeyi başlatabilmelidirler.

Z grubuna göre RAFT ajanları 4 grupta incelenebilir (Çizelge 2.1). Ditiyoester yapısındaki RAFT ajanlarının C=S ikili bağı çok aktiftir. Bu bağı hidrolize eğilimli olması ve yüksek derişimde kullanımının polimerleşme hızını azaltması kullanımı ile ilgili sınırlamalar getirmiştir. Tritiyokarbonatlar yaygın şekilde sentezlenen ve hidroliz eğiliminin ditiyoesterlerden daha az olduğu ajan çeşididir. Ditiyokarbonatların (ksantat) kullanıldığı polimerleşme Ksantatın Değişimiyle Makromoleküler Tasarım (MADIX) olarak adlandırılmaktadır.

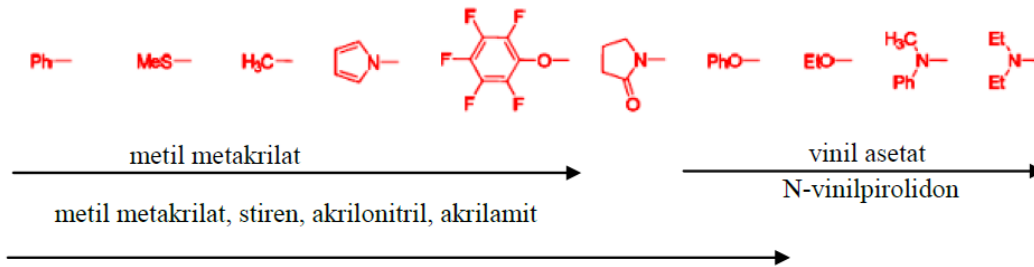
Çizelge 2.1. RAFT ajanlarının sınıflandırılması

RAFT Ajanı Çeşidi	Z grubu	Örnek
Ditiyoester	Aril veya alkil	
Tritiyokarbonat	Süstitüe kükürt	
Ditiyokarbonat	Süstitüe oksijen	
Ditiyokarbamat	Süstitüe azot	

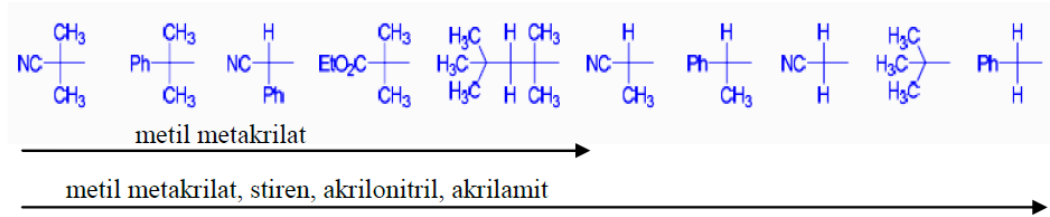
RAFT ajanında bulunan Z ve R gruplarının aktifliği RAFT polimerleşmesinde önemli bir parametredir [33]. Doğru RAFT ajanı seçimi ile bu aktiflikler sayesinde istenilen polimerler elde edilebilir.

C=S çift bağına radikal katılması sübstitüe Z grubundan etkilenmektedir. Bu oran Z grubu aril, alkil (ditiyoester) veya S-alkil (tritiyokarbonat) olduğunda yüksek; Z=O alkil (ksantat) veya N,N-dialkil (ditiyokarbamat) olduğunda düşüktür. Genel olarak zincir transfer katsayısı Şekil 2.12.'de gösterildiği gibi şu şekilde azalmaktadır; ditiyobenzoat>tritiyokarbonat~ditiroalkonat>ditiyokarbonat>ditiyokarbomat.

Z grubu: Soldan sağa doğru katılma hızı düşer, ayrılma hızı artar.



R grubu: Soldan sağa doğru katılma hızı düşer.



Şekil 2.12. Monomer türüne göre RAFT ajanı seçimi [33]

RAFT 'da kullanılan monomerler: RAFT polimerleşmesinde ılıman koşullarda birçok farklı monomer polimerleştirebilir. Bu durum NMP ve ATRP' ye göre RAFT polimerleşmesini üstün kılmaktadır. RAFT tekniğinde klasik serbest radikal polimerleşmesindeki başlatıcılar ile monomerler rahatlıkla kullanılmaktadır. Stiren ve türevleri, akrilat, akrilamit, metakrilat, metakrilamit, bütadien, vinil asetat ve N-vinilpirolidin gibi birçok vinil monomeri RAFT ile polimerleştirilebilmiştir [34].

Her polimerleşme tekniğinde olduğu gibi RAFT polimerleşmesinde de ortam koşullarının seçimi çok önemlidir. RAFT polimerleşmesinde farklı sıcaklıklarda polimerleşme gerçekleştirmenin yanında fonksiyonel gruplara sahip monomerlere ve çözücülere karşı ortam toleranslıdır. Sıcaklık, basınç, başlatıcı ve çözücü seçimi RAFT polimerleştirmesinde önemli parametrelerdir. RAFT ile yüksek sıcaklıklarda daha dar mol kütlesi dağılımına sahip polimerlerin daha kısa sürede elde edilebildiği gözlenmiştir. Polimerleşme ortamındaki basınç radikal-radikal sonlanması oranını etkilediğinden önemlidir. Yüksek basınçlarda çok yüksek mol kütlesi dağılımına sahip polimerler hızla elde edilir. Peroksit gibi geleneksel başlatıcılar RAFT mekanizmasında da kullanılabilir. En sık kullanılan başlatıcılar 2,2'-azobisisobüronitril (AIBN) ve 4,4'-Azobis(4-siyanopentanoik asit) (ACPA) tir. Ayrıca polimerleşme UV, gama ve plazma kullanılarak da başlatılabilir. Bu polimerleşmede geleneksel radikal polimerleşmesine oranla daha düşük başlatıcı derişimi tercih edilir. RAFT 'da kullanılan çözücüler RAFT ajanını çözebilmelidir. RAFT 'da genelde organik çözücüler kullanılmasına rağmen protonik çözücüler, iyonik sıvılar ve süper kritik karbondioksit de kullanılabilir [35].

Kontrollü radikal polimerleşme teknikleri günümüzde etkili olarak kullanılan yöntemlerdir. Bu yöntemlerin üstünlükleri ile beraber zayıf yönleri veya kısıtlamaları da bulunmaktadır. Bu yöntemlerin karşılaştırılması dört temel özellik üzerinden gösterilmektedir.

Bunlar;

- Reaksiyon koşulları (sıcaklık, zaman, kirliliklere olan hassaslık vs.),
- Polimerleşmede kullanılan monomer çeşitleri,
- Transfer edilebilir uç grup/atomların yapısı,
- Katalizör, hızlandırıcı gibi çeşitli katkılar vs.dir.

NMP' nin en önemli üstünlüğü sistemde herhangi bir metalin kullanılmaması ve herhangi bir katalizör kullanımını gerektirmemesidir. Bu yöntemin zayıflıklarından biri yüksek reaksiyon sıcaklıklarında polimerleştirmenin gerçekleştirilmesidir. NMP yöntemi stiren ve kopolimerlere başarılı bir şekilde uygulanabilmesine rağmen akrilat ve metakrilat için kullanıldığında doymamış oligomer/polimerler veya zayıf kontrollü polimerler üretmektedir. Radikal olarak polimerleştirilebilen tüm monomerler için RAFT polimerleşmesinin kullanılması önemli bir üstünlüktür. ATRP ve NMP sistemlerinde

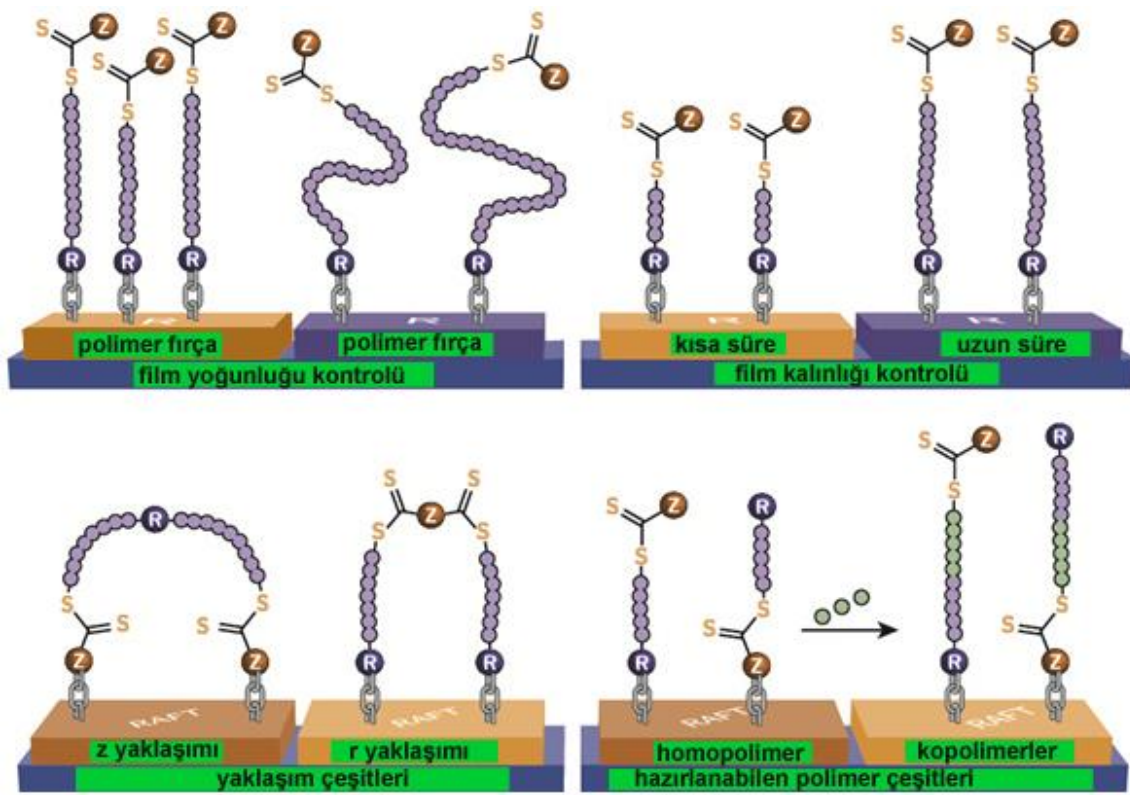
yeterli dönüşümlerde sadece uzun zincirler bulunmakta ve bu yüzden daha yavaş bir şekilde sonlanmaktadır. ATRP yönteminde geniş monomer ve sıcaklık aralığında polimerleşme gerçekleştirilebilir. Düşük mol kütesine sahip polimerlerin üretimi, uç grupların maliyeti ve daha kolay katalizör uzaklaştırılması nedeniyle ilgi çekicidir. Bu teknik blok kopolimerlerin ve uç fonksiyonelliğe sahip hibritlerin sentezi için de çok yararlıdır. Reaksiyon ortamındaki katalizör reaksiyon ortamına girebilmelidir. Reaksiyon sisteminde kullanılan bu katalizörün geri dönüşümü ya da uzaklaştırılması ATRP tekniğinin en önemli zayıflığıdır [36]. RAFT, ATRP ve NMP sistemlerinin kendilerine has zayıflıklara sahip olduğu açıkça görülmektedir. Yüksek mol kütleli polimerlerin elde edilmesi ve reaktifliği az monomerler kullanılması için en uygun sistem RAFT tekniğidir. ATRP ise özel fonksiyonel gruplara sahip düşük mol kütleli polimerler ve diğer yöntemlerle sentezlenemeyen bazı blok polimerlerin sentezi için uygundur. Metallerin ve kükürt gibi bazı elementlerin olmadığı durumlar için en ideal olan teknik NMP' dir. Çizelge 2.2.' de NMP, RAFT ve ATRP sistemlerinin üstünlük ve zayıf yönleri verilmiştir.

Çizelge 2.2. NMP, RAFT ve ATRP sistemlerinin karşılaştırılması [36]

Özellik	Sistem		
	NMP	ATRP	RAFT
Monomer	- Stiren (TEMPO) - NO metakrilatlar - Akrilamitler	- Karboksilik asit grubu içermeyen monomerler - NO vinil asetat	Bütün monomerler
Şartlar	- Yüksek sıcaklık - Su bazlı sistemler - Oksijene duyarlı	- Geniş sıcaklık aralığı - Oksijene tolerans	- Su bazlı sistemler - Daha ılıman koşullar - Oksijene duyarlı
Uç gruplar	Alkoksiaminler	Alkil tuzları	- Ditiyoesterler - İyodidler
Katkılar	Yok	- Geçiş metal katalizörü - Zor uzaklaştırma	- Klasik radikal başlatıcıları - Çok fazla zincir üretilebilir

RAFT ile yüzey modifikasyonu: Polimerler kompozit malzeme üretiminden biyoteknolojiye, giyim endüstrisinden paketlemeye pek çok alanda geniş bir uygulama alanı bulduğundan polimerlerle yüzeyin modifiye edilmesine artan ilgi giderek artmaktadır

[37,38]. Kontrollü polimerleşme tekniklerindeki son gelişmeler yüzeye bağlı polimerlerin yapılarının, işlevselliğinin ve yüzeye bağlanma yoğunluklarının kontrolüne olanak sağlamaktadır. RAFT yüzey modifikasyonunda başarılı şekilde kullanılabilen bir kontrollü polimerleşme çeşididir. Ortamın neminden etkilenmez, katalizör kullanımı gerektirmez ve düşük sıcaklıklarda çalışma imkânı sağlar. Bu yöntemle pek çok monomer polimerleştirilebilir ve sonuçta dar mol kütlesi dağılımına sahip polimerler elde edilir. Dar mol kütlesi dağılımı ve zengin monomer çeşidine ek olarak, RAFT ile sentezlenen polimerlerin “mimarisi” ile oynamak mümkündür [39].



Şekil 2.13. Yüzeyler üzerinde RAFT polimerleşmesi ile elde edilen polimerik fırçaların şematik gösterimi [39]

Yüzeye aşılama (YA-RAFT): Fonksiyonel uç grup içeren yüzeylerin elde edilmesi için YA-RAFT kullanılır. YA-RAFT tekniğinde yüzey dışında sentezlenen fonksiyonel gruplu polimerler yüzeylere bağlanır. RAFT polimerleşmesi sonucunda sentezlenen uç gruplu polimer zincirleri kolaylıkla ditiyoester, tritiyokarbonat bileşiklerine dönüştürülebilirler. Bu gruplarda kolaylıkla tiyole indirgenerek altın yüzeye bağlanabilirler.

RAFT polimerleşmesi ile NIPAAm monomerinin polimerleştirilmesi Shan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda elde edilen ditiyobenzoat uç gruplar çeşitli indirgeme teknikleri kullanılarak tiyol uç grubuna dönüştürülmüştür [40].

Başka bir çalışmada ise RAFT polimerleşmesi sonucunda elde edilen polimerlere altın nanoçubuklar modifiye edilmiştir. Elde edilen polimerik filmin kalınlığı ortam koşullarının ve polimerleşmenin kontrolüne bağlı olarak 3-14 nm arasında bulunmuştur [41].

Yüzeyde başlatılan polimerleşme (YB-RAFT): YA-RAFT' da polimerler başka bir ortamda sentezlenerek yüzeye bağlanır. YB-RAFT' da ise polimerler yüzey üzerinde büyütülür. Bu sayede YA-RAFT' a göre daha yüksek bağlanma yoğunluğu ve kararlı polimer kaplı yüzeyler elde edilir.

YB-RAFT'da organik reaksiyonlar veya yüksek enerji içeren ışınlarla başlatıcı yüzeye bağlanır. Ortamda bulunan serbest RAFT ajanı ile polimerleşme gerçekleştirilerek yüzey üzerinde benzer yapıda ve uzunlukta polimerler sentezlenebilir.

Yapılan çalışmaların çoğunda başlatıcı yüzeye immobilize edilmesine rağmen polimerleşme ortamına da eklenmiştir. Ortamdaki serbest başlatıcı hem safsızlıkların yüzeydeki aktif uçlara saldırmasını engelleyip polimer zincirlerinin uzamasına yardımcı olurken hem de çözelti ortamında da polimer zincirlerinin büyümesini sağlar. Yapılan çalışmalarda çözelti ortamında sentezlenen serbest polimerin ve yüzeyde büyüyen polimer zincirlerinin mol kütlesi dağılımının paralellik gösterdiğini ortaya koymuştur [42]. Böylece yüzeyden izole edilemeyen polimer zincirlerinin mol kütlesi dağılımı serbest polimerin mol kütlesi dağılımı belirlenerek tahmin edilebilmiştir.

Ara-yüzey vasıtalı polimerleşme: Bu yöntemde RAFT ajanı yüzeye iki farklı uygulama ile bağlanabilir

R grup uygulamasında RAFT ajanı yüzeye R grubundan bağlanır. Katı yüzeyi ayrılan R grubunun bir parçası gibi davranır ve büyüyen radikaller yüzeye bağlı polimerin ucundadır. Bu yöntem "yüzeyden aşılama yöntemi" ne benzer şekilde gerçekleşir.

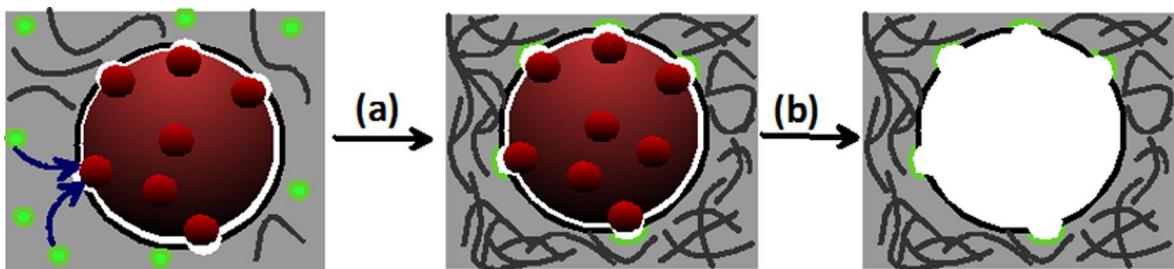
Z grup uygulamasında RAFT ajanı yüzeye Z grubundan bağlanır. Polimer zincirleri çözelti ortamında büyür ve yüzeye zincir transfer reaksiyonu ile bağlanır. Bu nedenle "yüzeye aşılama yöntemi" ne benzer.

R grup yöntemi ile kıyaslandığında Z grup uygulaması ile daha az çalışmanın yapıldığı gözlemlenmiştir. Çünkü Z grup yönteminde polimer zincirleri daha sonradan yüzeye bağlandığından yüzeydeki polimerin sterik etkisi nedeniyle bağlanma yoğunluğu düşük polimerik yapılar elde edilir.

2.1. Moleküler Baskılama

Doğal algılayıcıların üretimi oldukça zor ve pahalıdır. Ayrıca biyomoleküllerin doğada kalma süreleri ve uygulamaları sınırlıdır. Yüksek seçiciliğe sahip moleküller veya kaplamalar biyoloji, kimya ve tanıma gibi birçok alanda antibadi veya enzim olarak kullanılması nedeni ile büyük önem taşımaktadır [43-45]. Bu sınırlamaların üstesinden gelebilmek için Moleküler Baskılama tekniği kullanılır.

Kalıp moleküle seçicilik ve özgünlük kazandıran yapay reseptörlerin tasarlanması Moleküler Baskılama tekniği ile yapılabilmektedir [46]. Kalıp molekül varlığında çapraz bağlı polimerik yapıların oluşturulması işlemine moleküler baskılama denir. Moleküler baskılanmış polimerler (MIP'ler), doğada bulunan plastik antibadiler ve biyolojik reseptörler gibi doğal tanıma elemanlarını taklit edebilirler. Ayrıca bu teknikle elde edilen polimerler sayesinde doğada bulunan karmaşık numuneler (biyolojik sıvılar ve çevre örnekleri) içerisinde istenilen analit kolaylıkla analiz edilir [47]. Böylece moleküler baskılanmış polimerler kalıp molekülü tanıma ve bağlanma özelliğine sahip yapay reseptörler olarak adlandırılabilir.



Şekil 2.14. Moleküler baskılama tekniği şematik gösterimi [48]

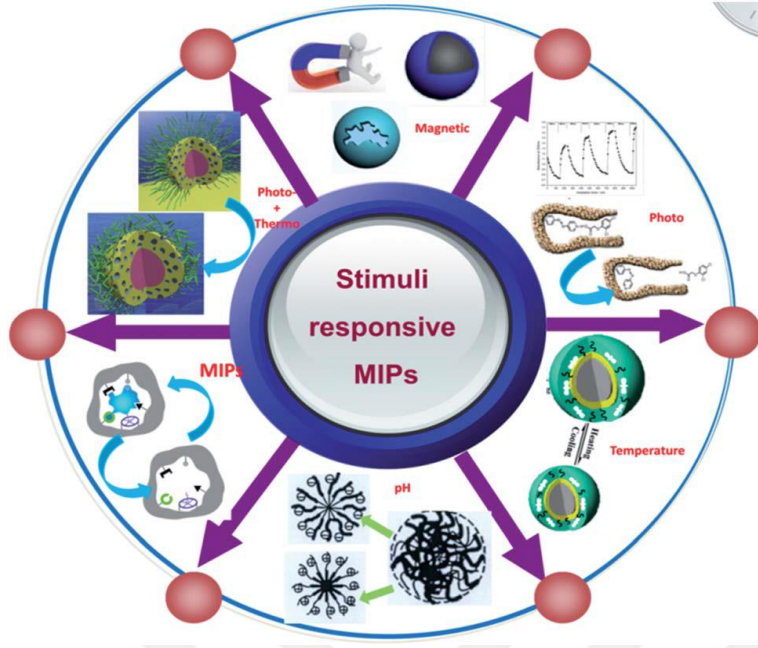
Polimerleşme öncesinde fonksiyonel monomerler ile kalıp molekül arasında oluşan kompleksin polimerleştirilmesi moleküler baskılanmanın temelini oluşturmaktadır. Kalıp molekülün ortamdaki uzaklaştırılması ile kalıp moleküle ait boşluk, fonksiyonel gruplar ve baskılama bölgeleri ortaya çıkar. Elde edilen bu bölgeler sadece kalıp moleküle özgü olduğu için basit bir karışımdan kalıp molekül seçici olarak ayırt edilebilir [48,49]. Amino asitler, proteinler, nükleotit türevleri, kirleticiler, ilaçlar ve gıda maddeleri gibi birçok molekülün tanınması için moleküler baskılama tekniği kullanılmıştır [50,51].

Moleküler Baskılanmış Polimerlerin Üstünlükleri;

- Hedef moleküle yüksek ilgi ve seçicilik göstermektedirler.
- Kalıp molekül kısa sürede tekrar çapraz bağlı ağ yapının içine alınmaktadır.
- Yüksek sıcaklık, basınç, yüksek pH ve organik çözücülere dayanıklıdır.
- Düşük maliyetle kolayca hazırlanabilen yapılardır.
- Fiziksel ve kimyasal dayanıklılığı vardır ve birçok farklı şekilde hazırlanabilir [67].
- Protein ve nükleik asit gibi biyolojik sistemlerle karşılaştırıldığında daha yüksek fiziksel kararlılığa sahiptir.
- Biyolojik sistemlere göre sentezlenmeleri daha ucuzdur.
- Moleküler tanıma özelliklerini kaybetmeden uzun süre hatta oda sıcaklığında yıllarca saklanabilirler.

MIP'ler birçok alanda kullanıldığı için oldukça ilgi çekicidir. Özellikle çevre bilimleri, eczacılık gibi alanlarda tanıma ve ayırma amaçlı kullanılmaktadır. MIP'lerin tercih edilmesinde;

- Kolay hazırlanmaları,
- Kararlı olmaları,
- Enzimlerin yerine kimyasal sensörlerde kullanım potansiyeline sahip olmaları,
- Küçük analitlere, bakterilere, virüslere, peptit ve proteinlere gösterdikleri yüksek seçicilik sayesinde biyoayırma işlemlerinde de sıkça kullanılmaları,
- Katalizde, ayırma teknikleri ve saflaştırmada, ilaç taşınımında ve biyolojik antibadi ve reseptör sistemlerinde düşük maliyetleri nedeniyle tercih edilmektedirler [53].



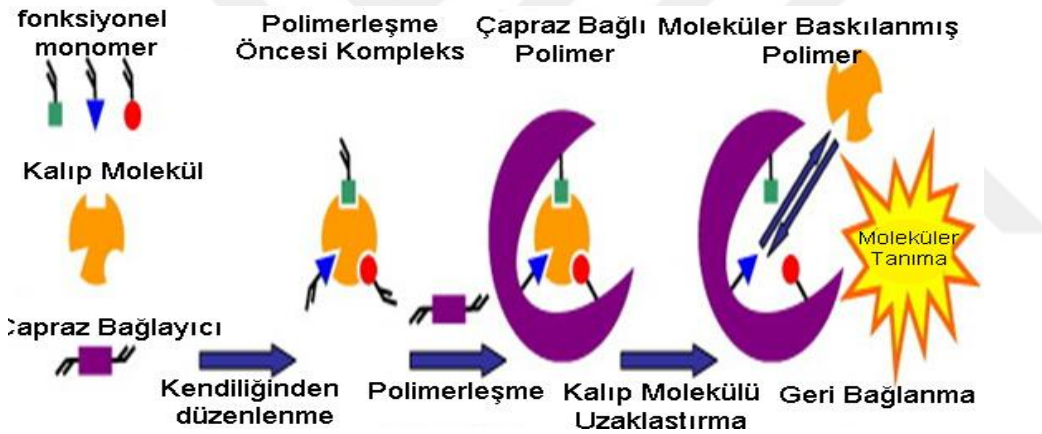
Şekil 2.15. Farklı yöntemlerle hazırlanan MIP'ler [53]

Moleküler baskılama tekniği: Moleküler baskılama tekniğinde doğru polimer tercihi en önemli faktördür. Çünkü polimer spesifik uygulamalarda kullanılabilirdir.

Monomer ile kalıp molekül arasındaki etkileşimleri oluşturan fonksiyonel gruplar moleküler baskılamada en önemli etkidir. Bu gruplar dipol dipol, van der Waals, π - π etkileşimleri gibi kovalent olmayan kuvvetler ile kalıp molekülle fiziksel olarak etkileşirler [54-58]. Hazırlanan polimer kalıp molekülle reaksiyona girmemelidir. Poliüretanlar kullanılarak biyomolekül baskılamada bu tür sorunlarla karşılaşmaktadır. Çünkü monomerde bulunan izotiyosiyanat gruplarının çoğu biyomolekülde bulunan alkol veya amin grupları ile reaksiyona girmektedir. Ayrıca kalıp molekülün uzaklaştırılması için polimer yeterli derecede bağlanma bölgesi içermeli ve çapraz bağlı ağ yapıda olmalıdır. Bağlanma bölgeleri esnek ise benzer moleküller bağlanabilir. Bu nedenle küçük moleküller için en doğru tercih edilen yapı yüksek derecede çapraz bağlanmaya sahip polimerlerdir [59]. Büyük kalıp moleküller için ise aksine daha az çapraz bağlanmaya sahip esnek polimerlere ihtiyaç duyulmaktadır [60,61]. Toksik etkisi olmayan polimerlerin kullanılması doğaya uyum açısından önemlidir. Farklı kalıp moleküller için viskoz polimerler tercih edilmektedir.

Moleküler baskılamada önceden hazırlanan uygun çözücünde, fonksiyonel monomer, kalıp molekül, çapraz bağlayıcı ve başlatıcının çözünmesiyle işleme başlanır. Elde edilen bu çözeltide genel olarak fonksiyonel monomerle kalıp molekül arasında *ön kompleksleşme* gerçekleşir. Küçük moleküller için çapraz bağlayıcının aşırı kullanımı ile üç boyutlu polimer ağ oluşumu meydana gelir. Polimerleştirme işleminden sonra kalıp molekül ortamdan uzaklaştırılarak kalıp moleküle özgü boşluklar oluşturulur. Elde edilen bu boşluklar büyüklük, kimyasal yapı ve şekilsel olarak kalıp moleküle uygunluk gösterir [62].

Genel olarak yukarıda anlatılanlar ışığında moleküler baskılama; kalıp molekül ve ona şekil ve büyüklük olarak benzer bir fonksiyonel monomerle kompleks oluşturarak polimerleştirme yapma işlemidir (Şekil 2.16) .



Şekil 2.16. Moleküler baskılanmış polimer için hazırlama ve tanıma süreci [62]

Moleküler baskılama 3 ana adımda gerçekleştirilir;

1. Ön-kompleksleşme

Bu adım, polimerleşme başlamadan önce bütün bileşenlerin çözücü içerisinde iskelet yapıyı oluşturduğu adımdır. Moleküler baskılamada oluşturulan kompleksin kararlı olması çok önemlidir. Bunun için fonksiyonel monomer kalıp moleküle etkileşecek şekilde seçilir. Bu seçim sonucunda oluşan kompleks moleküler tanımada etkili rol oynamaktadır. Hedef molekülün üç boyutlu yapısı ve kimyasal özelliklerinin benzer olması önemlidir.

2. Polimerleştirme

Kalıp molekül ve etrafındaki monomerler uzayda üç boyutlu düzlemde bulunurlar. Fonksiyonel monomerin çapraz bağlayıcı varlığında polimerleştirilmesi ile bu yapı sabit hale getirilir. Elde edilen yapıyla kalıp molekülün üç boyutlu yapısına özgü mikroboşluklar içeren polimer matriks oluşmuştur.

Seçilen polimerleştirme tekniği ve bileşenler moleküler baskılamada önemli rol almaktadır. Bilinen yöntemlerle hazırlanmış MIP'lerin düşük bağlanma ilgileri, yüksek difüzyon bariyerleri, düşük oranda kütle transferleri gibi zayıf yönleri bulunmaktadır. Yüzeyde moleküler baskılanmış polimerler (YMIP), geleneksel yöntemlerle hazırlanan MIP ile karşılaştırıldığında daha basit ve daha kolay hazırlanmaktadır. Bu polimerler sadece yüksek seçiciliğe sahip olmayıp ayrıca bağlanma kinetiği ve kütle transfer problemleri de bulunmamaktadır. Son zamanlarda çok sayıda YMIP radikal polimerleşmesi teknikleri ile hazırlanırken, önceki yıllarda hızlı kinetik ve bağlanma bölgelerine ulaşılabilirlik sunan moleküler baskılama yöntemi kullanılarak silikajel, altın elektrotlar, kapiler kolonları ve organik polimer taşıyıcılar gibi yüzeyler üzerinde hazırlanmışlardır. Fakat geleneksel radikal polimerleşme yöntemlerinde zincir sonlanma hızı kontrol edilemez ve polimerler genellikle zincir transferleri ve sonlanmaları içeren yan reaksiyonlardan dolayı geniş mol kütlesi dağılımına sahiptirler. Bu durum hazırlanan polimer matriksinin heterojen dağılıma sahip olduğunu göstermektedir.

Yukarıda bahsedilen problemlere çözüm bulmak için Kontrollü/Yaşayan Radikal Polimerleşme teknikleri kullanılmaya başlanmış ve bu teknikler son on yılda büyük bir gelişme göstermiştir. Bu teknikler arasında 1998 yılında Rizzardo grubu tarafından ilk defa raporlanan Tersinir Katılma Ayrılma Zincir Transfer Polimerleşmesi (RAFT) öne çıkmaktadır. RAFT uygun reaksiyon koşulları altında metal katalizör kullanılmadan birçok monomerin kontrollü bir şekilde polimerleşmesini sağlayan bir tekniktir. Bu tekniğin yaşayan özelliği sayesinde homojen dağılımda çapraz bağlı polimerler elde edilirken, daha fazla erişilebilir bölge ve yüksek bağlanma kapasitesine sahip ince polimerik filmler hazırlanmaktadır [63].

3. Kalıp (hedef) molekülün uzaklaştırılması

Polimerik çapraz bağlı ağ yapı içerisinde kalıp molekül ve fonksiyonel gruplar arasında oluşan hidrojen bağları, dipol-dipol, hidrofobik ve iyonik etkileşimler moleküler tanımadan sorumludur [64]. Moleküler tanıma işlemi için çapraz bağlı ağ yapı uygun bir çözücü ile yıkanarak kalıp molekül polimerden uzaklaştırılır. Böylece kalıp moleküle özgü bağlanma bölgeleri ortaya çıkar. Bu bölgelerin oluşturduğu boşluklar kalıp molekülün şeklini, yapısını ve fizikokimyasal özelliklerini tanıyarak seçici ve etkin olarak kalıp molekülü bağlar.

Polimerleşme işleminde kullanılan bileşenlerin (kalıp molekülün, fonksiyonel monomerin, çapraz bağlayıcının, çözücünün ve başlatıcının) dikkatli seçimi başarılı bir moleküler baskılama süreci için önemlidir.

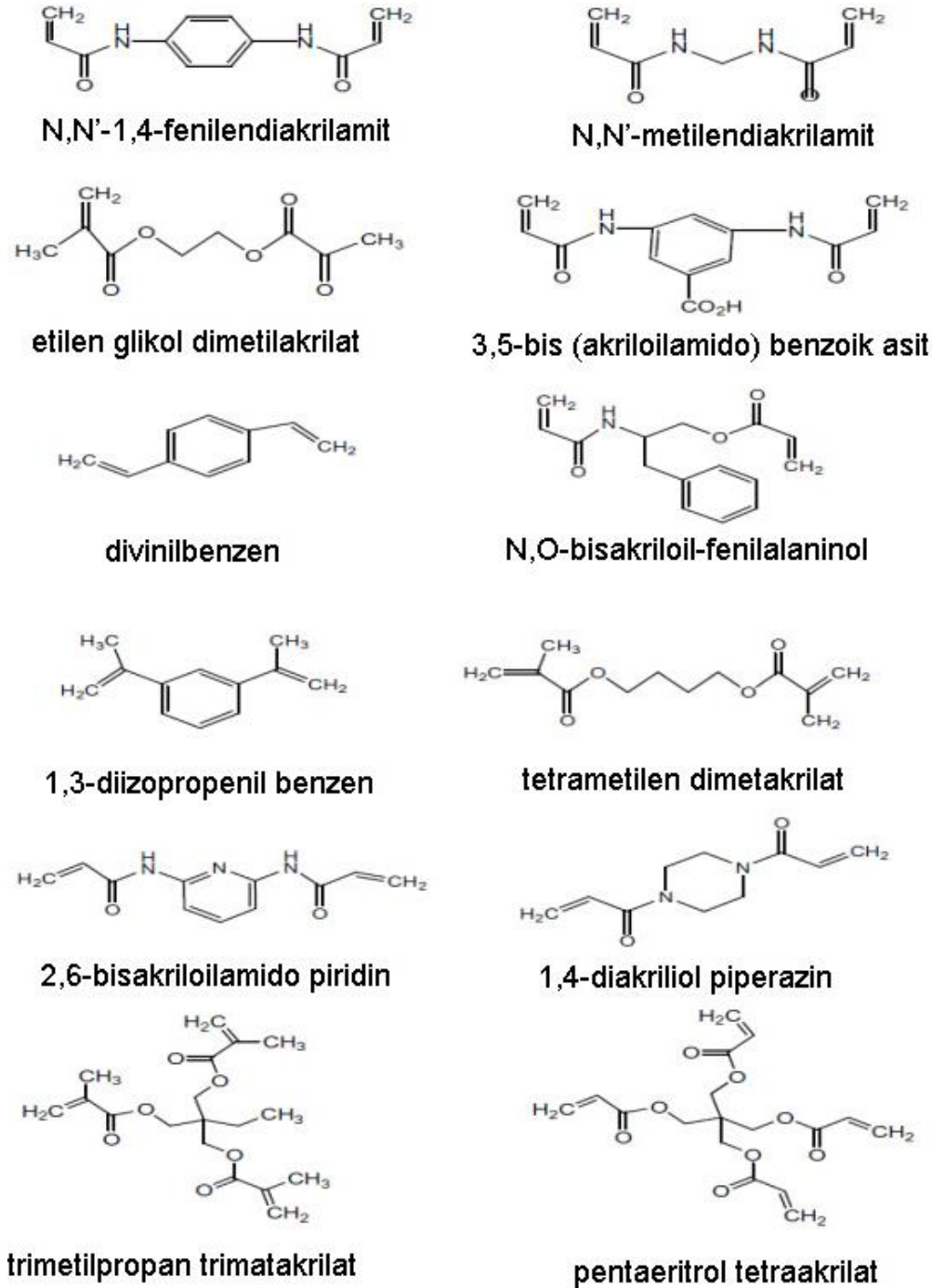
Çapraz bağlayıcılar: Moleküler baskılanmış polimer sentezinde seçiciliği büyük ölçüde çapraz bağlayıcı türü ve oranı etkilemektedir. Fonksiyonel monomerin doğru seçilmesi ile kalıp molekül ve substratı tamamlayıcı etkileşimleri belirlemede çapraz bağlayıcılar önemli rol oynar. Baskılanmış polimerde, çapraz bağlayıcının üç önemli fonksiyonu şöyledir;

- Çapraz bağlayıcı polimer matriksinin morfolojisini kontrol eder (jel, makro gözenekli veya mikrojel).
- Baskılanmış polimerlerdeki bağlanma bölgelerini kararlı kılar.
- Polimer matriksinin mekanik kararlılık göstermesine yardımcı olur.

Polimerleşmede genellikle yüksek çapraz bağlanma oranları tercih edilir. Çünkü yüksek çapraz bağlanma oranı ile çalışıldığında makrogözenekli materyallerde bağlanma bölgelerine kolay ulaşım sağlanır ve mekanik kararlılık artar. Yüksek derecede çapraz bağlanma sonucunda kalıp molekülün ortamdan uzaklaştırılması ile yapısal olarak birbirini şekil ve kimyasal çevre bakımından tamamlayan mikroboşlukların oluşumu gözlemlenir. Kalıp molekülün tekrar bağlanmasında en uygun konformasyon ve uyum elde edilir. Polimerlerde genelde çapraz bağlayıcı oranı %80'den fazladır.

Etilen glikol dimetakrilat (EGDMA), trimetilolpropan trimetakrilat (TRIM) sık kullanılan çapraz bağlayıcılardandır. Çapraz bağlayıcı polimerin fiziksel yapısının oluşumunda

önemli etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki çapraz bağlayıcı polimerin morfolojisini önemli derece etkilemektedir [65]. Şekil 2.17.' de moleküler baskılamada sık kullanılan çapraz bağlayıcılar görülmektedir.



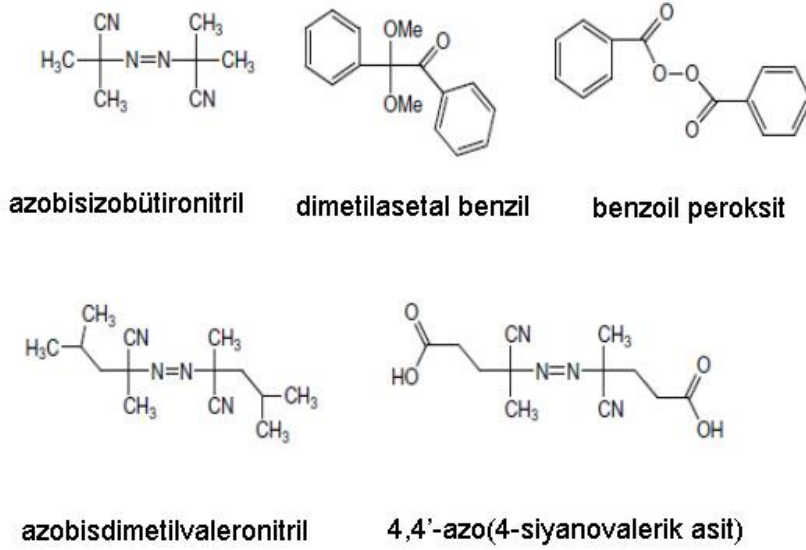
Şekil 2.17. Moleküler baskılamada sık kullanılan çapraz bağlayıcılar [66]

Çapraz bağlayıcı-monomer mol oranı düşük olduğunda kalıp moleküllerin bağlanma bölgeleri birbirlerine çok yaklaşır. Bu yüzden hedef molekülün bağlanma bölgeleri komşu bölgeler tarafından kapatılır. Aralarındaki oran yüksek olduğunda da, çapraz bağlayıcı monomerle ya da kalıp molekülle kovalent olmayan etkileşimler gösterir. Her iki durumda da baskılanmanın etkinliği azalır [67]. Yüksek çapraz bağlayıcı oranı genellikle yeterli mekanik kararlılığa sahip makro gözenekli yapılar elde etmek için kullanılır.

Çözücü : Makro gözenekli polimerler olarak bilinen MIP'lerde gözenekli yapının oluşmasında porojenik çözücüler önemli rol oynar. Porojenik çözücülerin miktarı ve doğası gereği kovalent olmayan etkileşimler gerçekleşir. Bu etkileşimler polimerin morfolojisini değiştirerek MIP'lerin seçiciliğini önemli ölçüde etkiler. Çözücü seçerken dikkat edilmesi gereken hususlar aşağıda belirtilmiştir;

- Kalıp molekül, başlatıcı, monomer ve çapraz bağlayıcı porojenik çözücü içerisinde çözünmelidir.
- Porojenik çözücüler büyük gözenekler oluşmasına yardımcı olur. Bu nedenle elde edilen polimerden kalıp molekülün uzaklaştırılması ve tekrar bağlanması kolay olur.
- Yüksek seçicilikte moleküler baskılanmış polimer eldesi için genellikle düşük polarlığa sahip çözücüler seçilmelidir. Çünkü kalıp molekül ile monomer arasında oluşan kompleks ile etkileşimleri minimum olmalıdır.
- Düşük çözünürlük kapasitesine sahip porojenik çözücüler hızlı ayırma ve daha düşük yüzey alanına sahip büyük gözenekler içeren malzeme oluşturma eğilimindedirler. Bunun aksine, daha yüksek çözünürlük kapasitesine sahip porojenik çözücüler küçük gözenek büyüklüğü dağılımı ve daha büyük bir yüzey alanına sahip malzemeler sunar.
- Termodinamik olarak iyi bir çözücünün kullanımı iyi tanımlanmış gözenek yapıları ve yüksek oranda seçici yüzey alanı sağlar. Termodinamik olarak kötü bir çözücünün kullanılması sonucunda ise az gelişmiş gözenek yapıları ve düşük yüzey alanına sahip polimerler elde edilirler. Ancak MIP'lerde bağlanma ve seçicilikte tek parametre gözenek oluşumu değildir.
- Zayıf polar etkileşimlere sahip porojenik çözücüler moleküler tanımayı artırırken başarılı bir şekilde kalıp molekülün ağ yapıda tutunmasını sağlar. Ancak bu tür çözücülere göre daha polar çözücülerde (metanol/su vb.) monomer ile etkileşim gösterir. Bu durum gözenek hacmini artırır.

Başlatıcılar: Kontrollü/yaşayan serbest radikal polimerleşmesinde kullanılan başlatıcılar kimyasal doğalarına bağlı olarak sıcaklık, ısı veya kimyasal etkilerle aktif hale getirilerek radikal oluştururlar. Örneğin, bir azobaşlatıcı olan azobisisobütironitril (AIBN), UV veya sıcaklık etkisi ile bozunarak karbon merkezli radikal oluşturup vinil türü monomerlerin büyümesine yardımcı olur.



Şekil 2.18. Moleküler baskılamada sık kullanılan başlatıcılar [66]

Kalıp (Hedef) molekül : Moleküler Baskılama çalışmalarında en önemli unsur monomerlerdeki fonksiyonel gruplar ile doğrudan etkileşime giren ve kimyasal olarak inert olan kalıp molekülün seçimidir. Çünkü kalıp molekül radikalik olarak tepkimelere katılmamalı yani polimerleşme koşullarında kararlı olmalıdır.

Kalıp molekül seçilirken aşağıdaki sorulara cevap aranmalıdır;

- Polimerleşebilen grup içeriyor mu?
- Polimerleşme koşullarında inhibitör ya da katalizör etkisi oluşturur mu?
- Kalıp molekül dışarıdan gelebilecek etkilere karşı kararlı mı?

Yapısal olarak küçük organik moleküllerin (pestisit, amino asitler, peptitler, nükleotid bazıları, steroidler, ilaç etken maddeleri ve şekerler) baskılanma işlemleri rutin olarak yapılabilir. Moleküler baskılamanın en önemli özelliği kalıp molekül çeşitliliğinin fazla olmasıdır. Ancak çoğu kalıp molekül doğrudan kullanılamaz. Yapısal olarak büyük

molekül diye tabir edilen (proteinler, hücreler, enzimler vb.) bileşiklerin baskılanmasında ise özel tekniklerden yararlanılır. Günümüzde bu gibi yapıların baskılanması oldukça güçtür. Bunun başlıca nedeni, baskılama işlemi boyunca büyük moleküllerin konformasyonlarının kolayca değişmesi sonucu bağlanma bölgelerinin iyi tanımlanamamasıdır. Ayrıca büyük biyomoleküllerde ikincil ve üçüncül yapılarının ısı ve ışık etkisi ile değişmesi ve geri bağlanma sırasında bağlanma bölgelerinin aynı kalmaması baskılama işleminde güçlük meydana getirmektedir.

Moleküler Baskılama işleminde tanımanın gerçekleşmesi için kalıp molekül ve fonksiyonel gruplar arasında hidrojen bağları, dipol-dipol, hidrofobik ve iyonik etkileşimler ve hatta bazı yaklaşımlarda kovalent bağ etkileşimleri oluşmalıdır. Kalıp molekülün fonksiyonel monomerle kompleks yapabilmesi için buna eşlenik fonksiyonel gruplar içermelidir. Bu nedenle kalıp molekülün bu etkileşimleri yapabilecek karboksil, amino, hidroksil ve amit grupları kompleks oluşumu için gereklidir. Kalıp molekülün konformasyonunda veya kararlılığında kimyasal reaksiyonun gerçekleştiği koşullar altında değişiklik olmamalıdır.

Büyük moleküllerin çapraz bağlı ağ yapı içerisinde hareket yeteneği düşüktür. Bu moleküllerin tekrar bağlanmaları zor olduğundan MIP'lerin sentezlenmelerinde zorluklar oluşturmaktadır. Genellikle protein ve hücre gibi büyük yapıların baskılama işleminde bu tür zorluklarla karşılaşmaktadır. Özellikle proteinin üç boyutlu yapısının denatürasyonu ve konformasyonel yapılarının değişmesi gibi sorunlar ortaya çıkmaktadır. Bu durum polimerleşme ortamını ve moleküler baskılama çalışmalarını olumsuz etkilemektedir [69]. Bu olumsuzlukların giderilmesi için grubumuz tarafından yüzeyde moleküler baskılama çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda myoglobin proteini kalıp molekülü olarak seçilmiş ve ATRP tekniği ile çapraz bağlı moleküler baskılanmış ince filmler hazırlanmıştır.

Fonksiyonel Monomerler: Kalıp molekül ve substrat ile tamamlayıcı etkileşim sağlaması açısından doğru monomeri seçmek çok önemlidir. Bir fonksiyonel monomerin kalıp molekülle etkileşebilmesi için hem seçici etkileşime girebilecek fonksiyonel gruplara hem de polimerleşebilecek doymamış bağlara sahip olması gerekir.

Kovalent baskılamada fonksiyonel monomer ile kalıp molekül arasındaki kimyasal bağlanma nedeni ile stikoyometrik bir oran vardır. Bu nedenle polimerleşme sırasında

kalıp molekül ile fonksiyonel monomer oranları baskılamayı etkilemez. Ancak kovalent olmayan baskılamada birçok farklı formülasyona sahip polimerler için en uygun kalıp molekül-monomer oranı belirlenerek baskılamanın başarı ile gerçekleştirilmesi sağlanmıştır [70]. Le Chatelier's kanununa göre çözeltide oluşan karmaşık yapı ile monomer arasında bir denge vardır. Polimerleşme öncesinde oluşan kompleks yapıda bileşenler arasındaki en uygun oranlar belirlenerek geri bağlanma ve baskılama faktörlerine olumlu yönde etkide bulunabilmek mümkündür. Bu olumlu etki sayesinde baskılama sonucunda oluşan bağlanma bölgeleri iyi tanımlanarak seçicilik katsayısı artırılır.

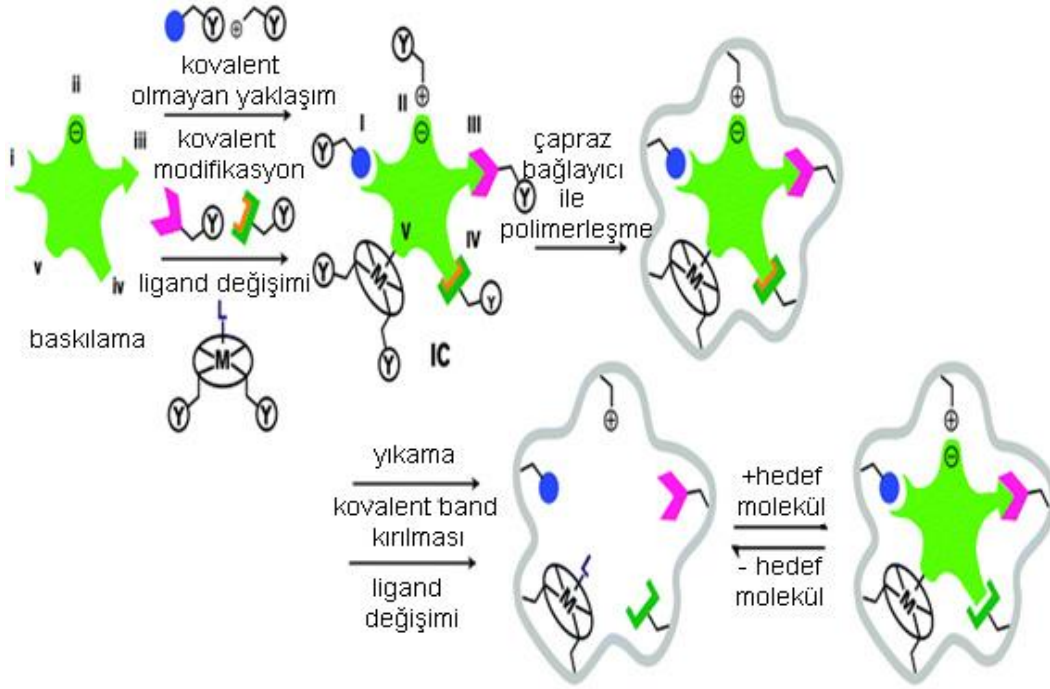
Fonksiyonel monomerler baskılanmış bölgelerde geri bağlanma sırasında oluşan etkileşimlerden sorumludurlar. Kovalent olmayan baskılamada kalıp molekül monomere göre daha fazla miktarda kullanılır. Bu durum, kalıp molekül ile fonksiyonel monomerler arasında oluşan tamamlayıcı bölgelerin (H bağı dönör veya H bağı akseptör) uyumu sonucunda baskılanmada etkili rol oynar.

Polimerleşme koşulları: Moleküler baskılama çalışmalarında ortam koşulları hazırlanan MIP' lerin seçiciliğini ve kontrolünü önemli ölçüde etkilemektedir. Örneğin, düşük sıcaklıkta hazırlanan MIP' ler yüksek seçiciliğe sahiptirler. Çünkü polimerleşmelerin başlama basamakları çok hızlı olduğu için yüksek sıcaklıklarda kontrol zorlaşır. Bu durumda hazırlanan polimerin tekrar kullanılma sayısı azalmaktadır. Yüksek sıcaklık, polimerleşme öncesi oluşan kompleksin kararlılığını da olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle genellikle düşük sıcaklıklarda polimerleşme gerçekleştirilir. Mosbach ve grubunun yaptığı bir çalışmada enantiyomer olarak seçici olan baskılanmış polimerlerin hazırlanmasında polimerleşme başlatma sıcaklığı 60 °C seçilmiş ancak polimerleşme 0 °C' de gerçekleştirilmiştir. MIP'ler düşük sıcaklıklarda daha iyi seçicilik göstermektedirler [71,72]. Le Chatelier's prensibine göre düşük sıcaklıklarda polimerleşme öncesi kompleks kendi özelliğini korur. Düşük sıcaklık bağlanma bölgelerinin kalitesine, sayısına ve kalıp molekülün bağlanmasına önemli katkılarda bulunur.

2.2. Moleküler Baskılama Yöntemleri

Moleküler baskılanmış polimerler seçilen kalıp molekül ile fonksiyonel monomer arasındaki etkileşimlere göre sınıflandırılır. Polimerleşme öncesinde oluşan kompleksteki

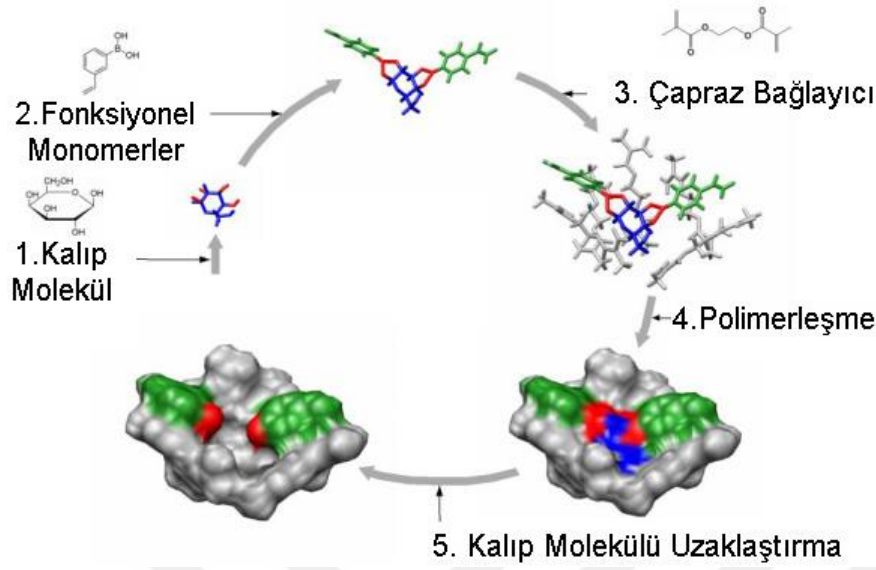
etkileşimler baskılama yönteminin seçilmesine yardımcı olur. Baskılama yönteminin temeli polimerleşme süresince oluşan matris veya çapraz bağlayıcı eklenmeden önceki kompleksin oluşturduğu duruma dayanır.



Şekil 2.19. Moleküler baskılama yöntemleri [77]

Kovalent baskılama: Bir ya da birden fazla polimerleşebilen gruba kovalent olarak bağlanabilen kalıp molekülün kullanımı ile kovalent baskılama yapılabilir. Kovalent baskılamada fonksiyonel monomerle kalıp molekül tersinir kovalent bağlar aracılığıyla kompleks oluşturur [73]. Polimerleşme sonrası kalıp molekül yapıdan ayrılır ve bağlanma bölgesinde kalan fonksiyonellik, kovalent bağın yeniden kurulması ilkesiyle hedef molekülü bağlama yeteneğine sahiptir. Sadece sınırlı sayıda bileşikler [alkoller (dioller), aldehitler, ketonlar, aminler ve karboksilik asitler] bu yaklaşım ile baskılanabilirler [74]. Bu yaklaşım ilk kez Wulff ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir [75,76].

Kovalent Baskılama



Şekil 2.20. Kovalent baskılama şematik gösterimi [77]

Üstünlükleri;

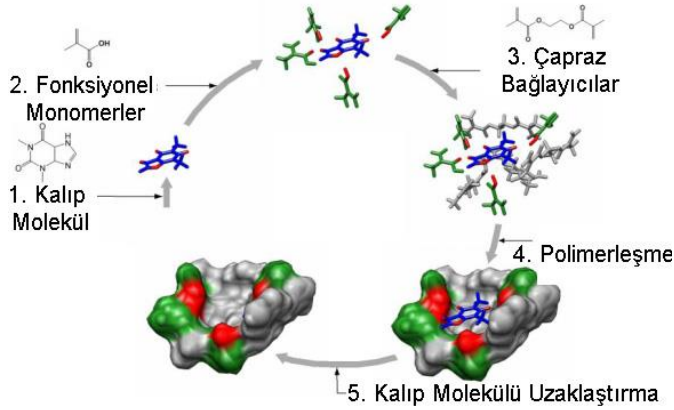
- Monomer-kalıp molekül kompleksi oldukça kararlıdır ve sitokiyometrik oranlarda gerçekleşir.
- Polimerleşme koşulları (yüksek sıcaklık, yüksek veya düşük pH ve polar çözücüler) istenildiği gibi seçilebilir, çünkü bileşenler kovalent bağlarla oluşturulmuştur ve oldukça kararlıdır [77] .

Zayıf yönleri;

- Monomer-kalıp molekül bileşiminin sentezinde sık sık sorunlar çıkabilir ve sentez yöntemi ekonomik değildir.
- Polimere kalıp molekülün tersinir bağlanma sayısı düşüktür.
- Bağlanma kinetiği kovalent bağ oluşumu nedeni ile yavaştır [78] .

Kovalent olmayan baskılama: Fonksiyonel monomer ile kalıp molekülün bağlanması kovalent olmayan (hidrojen bağı, elektrostatik etkileşimler ve koordinasyon bağı oluşumu gibi) etkileşimlerle gerçekleşir. Polimerleşmeden sonra uygun çözücülerle kalıp molekül polimerden uzaklaştırılır [79].

Kovalent Olmayan Baskılama



Şekil 2.21. Kovalent olmayan baskılama şematik gösterimi [77]

Üstünlükler;

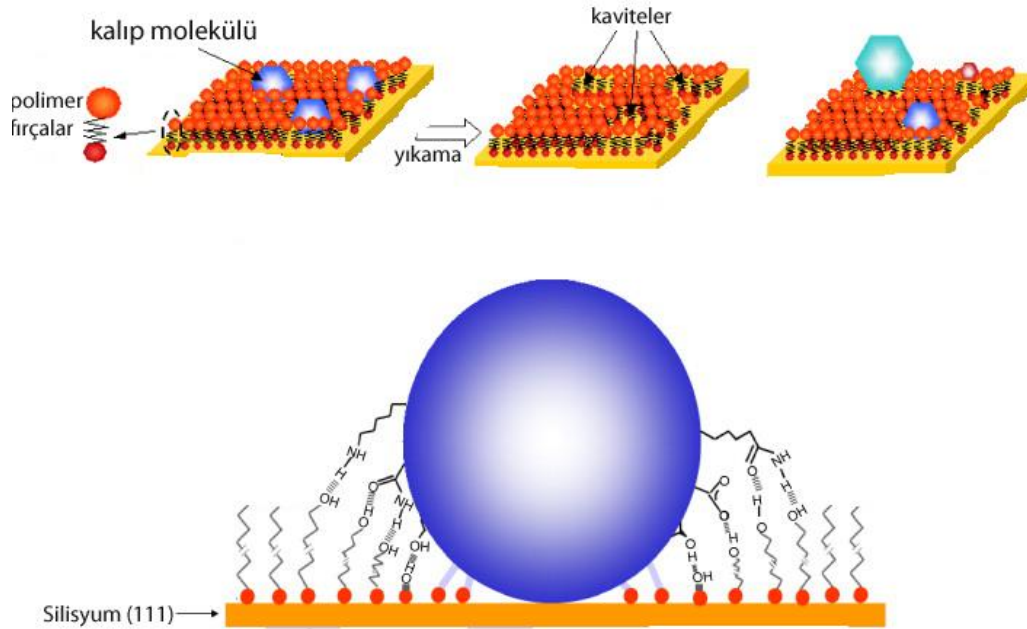
- Polimerleşmeden sonra kalıp molekül polimerden kolayca uzaklaştırılır çünkü kovalent olmayan etkileşimler daha zayıftır.
- Kovalent olmayan etkileşimler, birçok bileşiğe uygulanabilir olmaları, hızlı kinetiği, daha uygun koşullarda bağ oluşumu ve kırılma özellikleri göstermeleri nedeniyle daha geniş uygulama alanlarına sahiptirlerdir.
- π - π etkileşimleri, hidrojen bağları ve hidrofobik etkileşimler gibi belirli kovalent olmayan etkileşimler yeni moleküler baskılanmış fonksiyonel polimerlerin tasarımı için önemlidir.

Zayıf yönleri;

- Polimerleşme koşulları, kovalent olmayan etkileşimleri arttırmak amacıyla sınırlıdır.
- Kararlı kompleks için fonksiyonel monomerler kullanıldığından hazırlanan bileşimde kalıp moleküle özgü olmayan bağlanma bölgelerinin oluşumu söz konusu olabilir [80,81].
- Moleküler etkileşimlerin farklılığı, seçiciliğin ve tersinirliğin derecesini etkiler. Örneğin, kovalent bağlarla oluşturulan etkileşimler oldukça spesifiktir ancak geri bağlanma kinetiği yavaştır. Bununla beraber, hidrofobik etkileşimlerin kinetiği daha hızlıdır fakat seçiciliğinde azalma gösterir.

Yüzeyde baskılama: Moleküler baskılamada, baskılama malzemeleri yüksek ilgi ve seçicilik sergilemelerine rağmen kalıp ve işlevsellik tamamen polimer matriksine gömüldüğünden hedef moleküller için düşük bölge erişilebilirlikleri gözlenir. Bu yüzden, adsorpsiyon/desorpsiyon sürecinin kinetiği uygun değildir ve kütle transferi yavaş gerçekleşir. Bu problemin üstesinden, yüksek seçicilik, daha fazla erişilebilir bölge, hızlı kütle transferi ve bağlanma kinetiği gösteren yüzeyde moleküler baskılama kullanılarak gelinebilir [82].

Yüzeyde Moleküler Baskılama (S-MIP) çalışmalarında kalıp molekülün bağlanma bölgeleri yüzeye oldukça yakındır. Bu durum ince polimerik film hazırlanarak sağlanabilir. İnce polimer filmleri sayesinde büyük makro moleküller baskılanırken difüzyon problemleri olmaz. Ayrıca S-MIP' ler fiziksel olarak daha kararlı olmasının yanında sensör uygulamalarında kullanılabilir. S-MIP' ler hazırlanırken polimer zincirlerinin kontrollü büyümesi ve sonlanmasını sağlayan RAFT, ATRP ve NMP tekniklerinin kullanımı tercih edilir. Bu tekniklerin geleneksel radikal polimerleşmesine göre morfolojideki heterojenliği azaltması ve bağlanma bölgelerinin isteklerini artırması gibi üstünlükleri bulunmaktadır [83].



Şekil 2.22. Yüzeyde moleküler baskılama [83]

Yüzeyde baskılamanın temel stratejisi, hedef moleküllere kolay erişim sağlaması nedeniyle baskılanmış bölgeleri MIP' e veya yüzeyine yakın yerlere yerleştirmektir. Böylece,

çözeltide baskılama ile karşılaştırıldığında, kütle transferi daha kolaydır ve bağlanma kinetiği genelde düşük olmasına rağmen daha sınırlıdır [84].

Şekil 2.29’da gösterildiği gibi yüzeyde baskılama sonucunda baskılanmış polimerin yüzeyinde spesifik oyuklar oluşur. Bu oyuklar kalıbın parçaları veya tamamlayıcıları olan özel şekillere veya sterik etkilere sahiptirler.

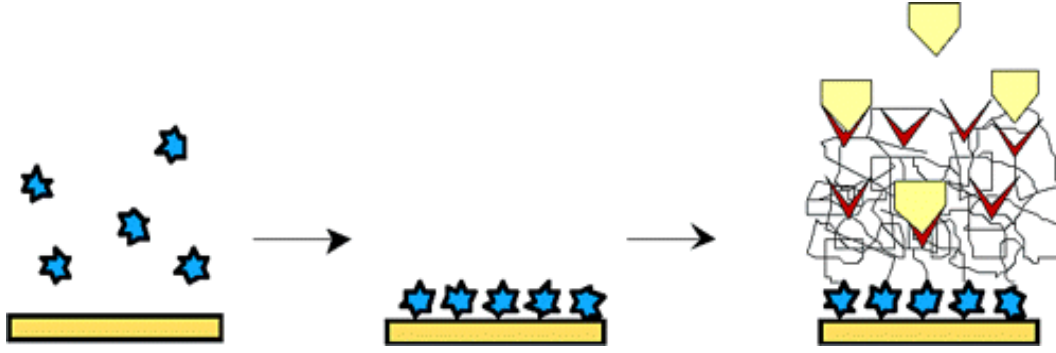
Moleküler baskılanmış polimerlerin uygulama alanları;

- Moleküler baskılanmış polimerler su saflaştırma ve atık malzeme değerlendirme işlemlerinde,
- Katı faz özütlenmesinde, protein, amino asit, DNA, RNA, peptid ve hormonların ayrılması ve saflaştırılmasında,
- Temel araştırmalar, ilaç tasarımı, optik gibi alanlarda önemli olan kiral bileşiklerin ayrılmasında,
- Farmakolojik, analitik ve biyolojik moleküler tanıma alanları, kontrollü salım sistemleri, sensörlerde,
- Sıvı kromatografisi, kapiler elektroforez ve kapiler elektrokromatografi gibi analitik tekniklerde,
- Moleküler baskılamayla hazırlanan polimerler; amino asit türevleri, ilaçlar ve şeker türevlerinin kiral ayrımı için antibadi-reseptör benzeri olarak steroidler, proteinler ve protein analogları için organik reaksiyonlarda enzim benzeri olarak ve iyon seçici adsorbanlarda kullanılmaktadır [85-101].

Yan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, monolitik MIP işlemi kromatografik kolon içerisinde serbest radikal polimerleşmesi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada öncelikle yapıca benzerlik gösteren kafein ve teofilin molekülleri için kullanılacak seçici kolonlar (150 x 3,9 mm) moleküler baskılama yöntemi ile hazırlanmıştır. Polimerleşme 55 °C’ da 24 saat içerisinde gerçekleştirilmiştir. Polimerleşme süreci sonrasında monolitik kolonlar tetrahidrofuran ve metanol/asetik asit ile (80:20,v/v) yıkanarak kalıp moleküller ortamdan uzaklaştırılmıştır. Kafein ve Teofilin’in kromatografik ayırım yöntemi için moleküler baskılanmış monolitik sabit fazlar başarılı bir şekilde hazırlanmıştır. Asetonitril, metanol-su, asetonitril-asetik asit gibi farklı mobil fazlar ile seçicilik çalışmaları yapılmıştır. Deneysel çalışmalar sonucunda mobil fazın polaritesinin seçicilik üzerinde

önemli bir etken olduğu gözlemlenmiştir. Mobil fazın polaritesinin artması ile Kafein ve Teofilin' in seçiciliği azalmıştır. Sonuç olarak hidrojen bağı ve hidrofobik etkileşimin kalıp molekülün ince film yüzeyinde alıkonma ve ayrılma süreçlerinde önemli rol oynadığı ifade edilmiştir. En iyi alıkonma faktörünün, mobil faz olarak %100 (v/v) asetonitril çözücüsü kullanıldığında elde edildiği belirlenmiştir. Teofilin baskılanmış kolonun, kafein baskılanmış kolona göre daha seçici olduğu belirlenmiştir. Bu farklılığın sebebi Teofilinin (pKb: 8,8), Kafeine (pKb: 10,4) göre daha bazik olmasıdır. Bunun sonucu olarak kafeinin zayıf bazikliği, onun metakrilik asit ile zayıf bir kompleks oluşturmaya neden olmaktadır [102]. Bu çalışmada serbest radikal polimerleşme yöntemi kullanılarak hazırlanan polimerlerin zincir uzunluklarının kontrollü büyümemesi polimerleşme ortamında geniş boyut dağılımlarının gözlemlenmesine sebep olmuştur, bu problem nedeni ile baskılama bölgelerine erişebilirlik azalmakta ve böylece baskılama faktörünün değeri düşmektedir. Bu tez kapsamında kullanılan S-MIP yöntemi ile belirtilen baskılama faktörünün düşük değerde olma probleminin giderilmesine yönelik somut öneriler ortaya konulmuştur.

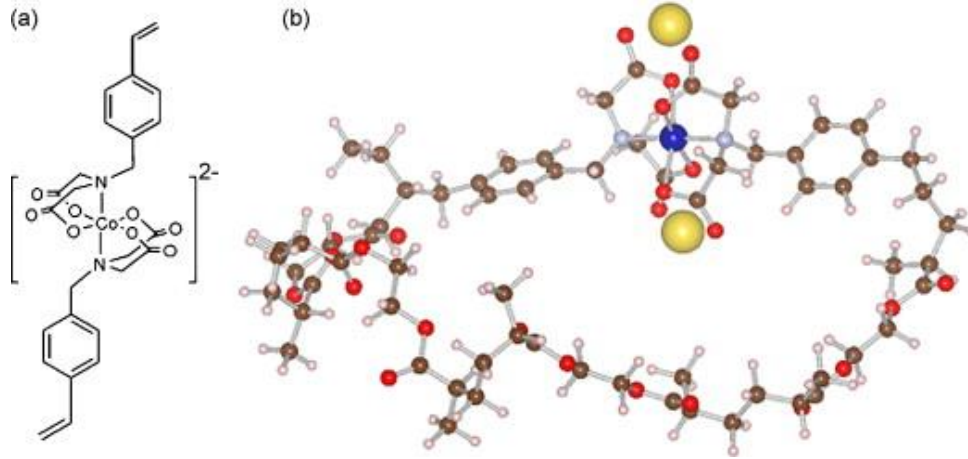
Xiaolin Wei ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada altın yüzey üzerinde YB-ATRP kullanılarak moleküler baskılanmış ultra ince (<10 nm) polimer film sentezlenmiştir. 2-Vinilpiridin molekülü fonksiyonel monomer, EGDMA ise çapraz bağlayıcı olarak kullanılmıştır. MIP yönteminde kullanılmak üzere floresans özelliği gösteren N,N'-didanisil-L-sistin ve N,N'-didanisil-L-lizin molekülleri kalıp molekül olarak seçilmişlerdir. Spektroskopik ve elipsometrik analiz sonuçlarına bakılarak filmin oluşumu ve aynı zamanda büyüme hızı da takip edilmiştir. Moleküler baskılanmış ve baskılanmamış yüzey filmlerinin nicelikleri ve adsorpsiyon kapasiteleri karşılaştırılarak floresans deneylerinde bu veriler kullanılmıştır. Moleküler baskılanmış polimerik filmleri N,N'-didanisil-L-sistin ve N,N'-didanisil-L-lizin ile bütün derişimlerde, baskılanmamış kontrol yüzeylerine göre daha yüksek bağlanma kapasitesi göstermiştir. Bu moleküler baskılı filmlerden kalıp molekülünün uzaklaştırılma veriminin %100 olduğu belirlenmiştir. Seçicilik çalışmalarına göre kalıp molekülleri arasında çapraz reaktivite görülmüştür. Fakat sadece kalıp molekülüne karşı hazırlanan bir yüzeyin seçicilik gösterdiği belirtilmiştir. N,N'-didanisil-L-lizin ile hazırlanan MIP yüzeyi için seçicilik katsayısı değeri 1,13 olarak bulunmuştur. N,N'-didanisil-L-sistin ile hazırlanan MIP yüzeyler için seçicilik katsayısı değerinin ise 1,51 olduğu belirtilmiştir [103].



Şekil 2.23. Moleküler baskılanmış polimerlerin şematik gösterimi [103]

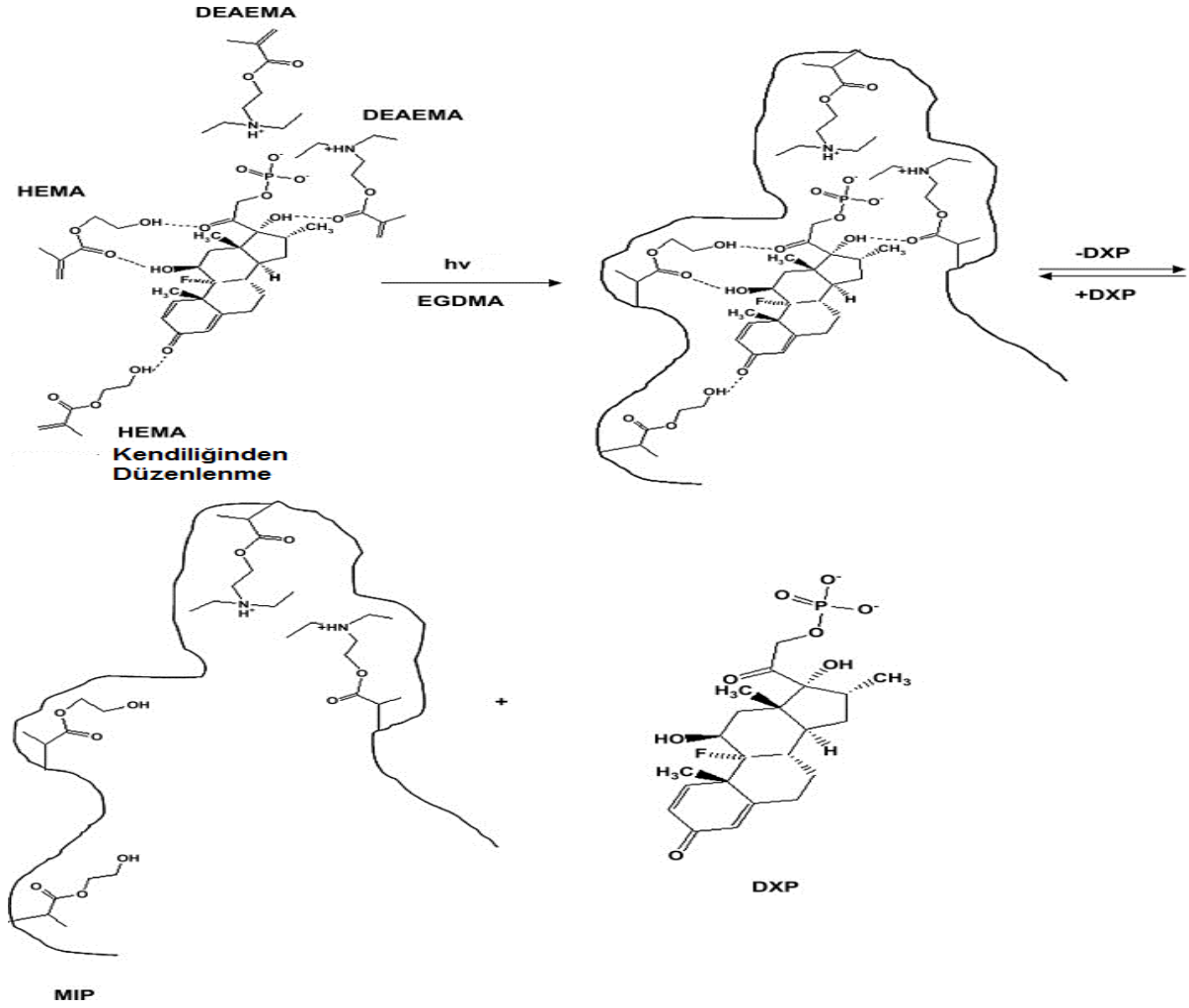
Grubumuz tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada ise poli(*N*-*t*-butilakrilamit-ko-akrilamit/itakonik asit) (p(TBAAm-ko-AAm/IA) hidrojelieri, artan miktarlarda hemoglobin (Hba) varlığında N,N'-metilenbisakrilamit (MBAAm) çapraz bağlayıcısı ile amonyumpersülfat (APS), N,N,N,N-tetrametilendiamin (TEMED) redoks çifti kullanılarak metanol içerisinde serbest radikal polimerleşme yöntemi ile [oda sıcaklığında ve farklı pH değerlerinde (4,0-6,8–8,0)] sentezlenmiştir. Hedef molekül Hba'nın yanı sıra miyoglobin ve fibrinojen gibi moleküller kullanılarak sentezlenen polimerik materyalin hemoglobine olan seçiciliği araştırılmıştır [104]. Polimer matriksinin çözeltide hazırlanması kalıp moleküle erişebilirlik bölgelerini azaltmıştır. Bu tez kapsamında silisyum disk yüzeyinde hazırlanan çapraz bağlı ince polimerik filmler S-MIP yöntemi kullanılarak hazırlandığından bu problemin üstesinden kolaylıkla gelinebileceği görülmüştür.

Börje Sellergren ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kobalt baskılanmış polimerler sentezlenmiştir (Şekil 2.24). Nükleer reaktörlerdeki dekantamasyonu oluşturan radyoaktif atıkları azaltmak için vinilbenzil iminodiasetat fonksiyonel ligand olarak kullanılmıştır. Böylece demir iyonlarının aşırı miktarda bulunduğu ortamdan kobalt iyonları seçici olarak ayrılmıştır. Polimerin seçiciliği, elektron yoğunluğu teorisi ile SIESTA kodu kullanılarak oluşturulan komplekslerin enerjilerinden yararlanarak belirlenmiştir. Fe^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} ve Ni^{2+} den oluşan komplekslerin enerjileri hesaplanmıştır. Hesaplamaların sonucunda Fe^{2+} iyonlarının kararsız kompleks oluşturduğu sonucuna varılmıştır. Yapılan enerji hesaplama sonuçları deneysel gözlemlere ışık tutmuştur [105]. Bu tez kapsamında kullanılan monomer ve kalıp molekül için ilk defa kompleks oluşum enerjileri hesaplanarak moleküler baskılanmış polimerik ince filmler sentezlenmiştir.



Şekil 2.24. (a) Metal ligand kompleksinin şematik gösterimi, (b) Çapraz bağlayıcının metal-ligand kompleksi ile etkileşiminin gösterilmesi [105]

Literatürde deksametazon-21 fosfat disodyumun (DXP) kontrollü salınımının geliştirilmesi ile biyosensörlerin biyoyumluluğunu artırmak için moleküler baskılanmış pH duyarlı hidrojel/nanoküre polimerleri sentezlenmiştir. Moleküler baskılanmış pH duyarlı nanoküreleri, UV ışını ile başlatılan çöktürme polimerleşmesi ile DXP'yi kalıp molekül olarak kullanarak hazırlanmıştır. DXP'nin adsorpsiyon ve desorpsiyon deney sonuçları moleküler baskılanmış nanokürelerin baskılanmamış kürelere göre daha yüksek adsorpsiyon ve düşük desorpsiyon gösterdiğini açıklamaktadır. Bu sonucun DXP'nin baskılanmış bölgelerdeki boşluklara olan ilgisinin göstergesi olduğu ifade edilmiştir. Moleküler baskılanmış nanokürelerin DXP desorpsiyonunun düşük pH'larda pozitif yüklenmeden dolayı daha hızlı olduğu gözlenmiştir. Baskılanmamış kürelere DXP desorpsiyonunda ise herhangi bir tepki alınmamıştır. Poli(2-hidroksi etil metakrilat-N-vinil-2-pirolidin-2-metakriloiletilfosforilkolin) polimeri UV ışını ile başlatılan çöktürme polimerleşmesi ile hazırlanmıştır. Moleküler baskılanmış nano küre hidrojelleri başarıyla sentezlenmiştir. Moleküler baskılanmış nanoküre kompozitlerin şişme kinetiği ve denge su içeriği saf hidrojele benzerlik göstermiştir. Moleküler baskılanmış nanoküre/hidrojel kompozitlerin DXP'nin desorpsiyonunda kontrol sağlanmıştır. Hazırlanan mikrokürelerin tepkilerinin biyosensörlerde uzun süre kullanılabileceği gösterilmiştir [106]. Bu tez kapsamında RAFT tekniği ile literatürdekine göre daha homojen dağılımlı, daha kararlı, hızlı tepki veren ve tekrar kullanılabilme özelliğine sahip moleküler baskılanmış ince filmler hazırlanmıştır.



Şekil 2.25. DXP baskılanmış pH duyarlı hidrojellerin şematik gösterimi [106]

Regan ve arkadaşlarının çalışmasında *ibuprofen için moleküler baskılanmış polimerler* sentezlenmiştir. Çalışmada polimerler geleneksel radikalik polimerleşme tekniği ile 3 boyutlu olarak sentezlenmiştir. İbuprofen için seçici moleküler baskılı katı faz ekstraksiyonu su çözücüsünde gerçekleştirilmiştir. Geri kazanımın genellikle %80'den az olduğu belirlenmiş ve yapısal analogları üzerinde ibuprofen için iyi bir seçicilik gözlemlenmiştir. Ayrıca, MIP ve kalıp arasındaki tanıma niteliği NMR ile karakterize edilmiştir. MIP'in iyi performans göstermesini tahmin etmek amacıyla moleküler modelleme çalışmaları yapılmıştır. Bunlara ek olarak, baskılanmış polimerlerin fiziksel özellikleri farklı çözücülere maruz bırakılarak incelenmiş ve parçacık boyut dağılımı belirlenmiştir [107]. Sentezlenen polimerlerde heterojen bağlanma bölgeleri oluşturulmuştur. Moleküler baskılanmış sistemin geleneksel yöntemle (çözeltide) hazırlanması ile erişilebilir bölge sayısı azalmıştır. Bu tez kapsamında literatürdeki bu problemlerin çözümüne ışık tutulup RAFT tekniği kullanılarak homojen bağlanma

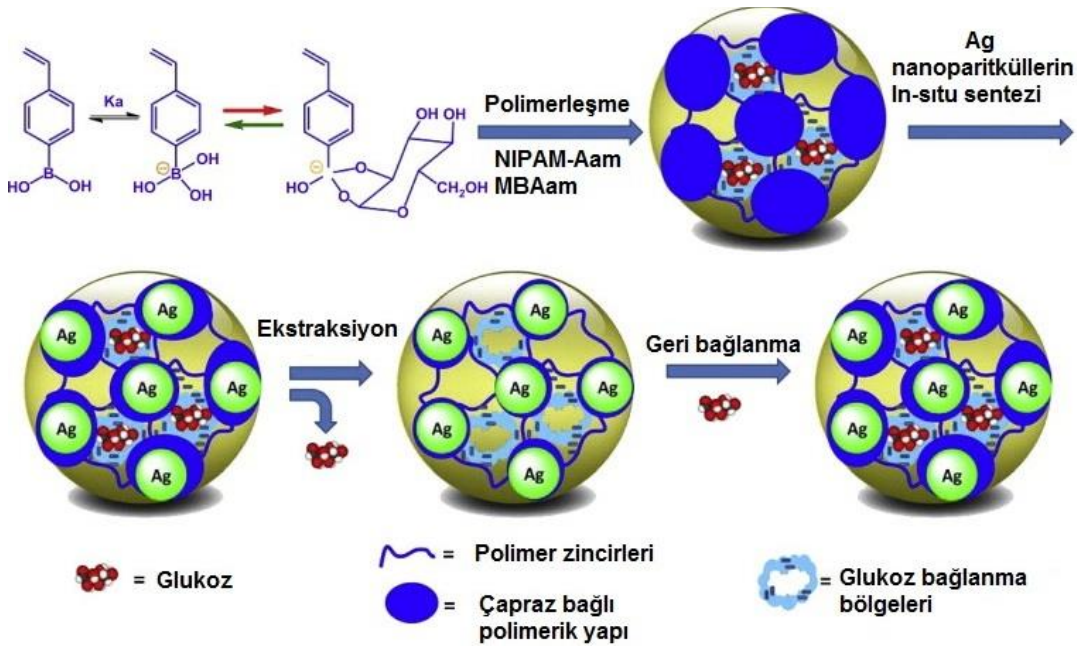
bölgeleri oluşturulmuş ve erişilebilir bölge sayısı arttırılarak moleküler baskılanmış polimerler sentezlenmiştir.

Say ve arkadaşlarının çalışmasında mannoz ve immünoglobulin G tanımlaması için moleküler baskılanmış polimerler ile kaplanmış kuartz kristal mikrobalsans (QCM) sensörleri geliştirilmiştir. Bu metotta, metakriloilamidofenol boronik asit monomer, mannoz ise kalıp molekül olarak kullanılmıştır. Bu amaçla ilk olarak QCM elektrotların yüzeyleri mannozun bağlanma bölgeleri için 2-propen-1-tiyol ile modifiye edilmiştir. Bir sonraki basamakta ise polimerleşme öncesi kompleks için metakriloilamidofenol boronik asit ile mannoz kullanılmıştır. Daha sonra, QCM elektrot yüzeyine kaplanan moleküler baskılanmış film çapraz bağlayıcı etilenglikoldimetakrilat ve başlatıcı azobisisobütrilnitril kullanılarak UV ışını altında polimerleştirilmiştir [108]. Böylece heterojen bağlanma bölgeleri oluşturulmuş ve kinetik incelemeler yapılmıştır.

Grubumuz tarafından yapılan bir çalışmada moleküler baskılanmış filmler, 2-(hidroksietil) metakrilat monomeri ve etilen glikol dimetakrilat çapraz bağlayıcısı kullanılarak yüzeyde başlatılan atom transfer radikal polimerleşmesi ile hazırlanmıştır. Moleküler baskılanmış filmlerde myoglobin kalıp molekül olarak kullanılmıştır. Hazırlanan filmler Elipsometre, su değme açısı ölçümü, Atomik Kuvvet Mikroskobu, Grazing Angle Aksesuarlı FT-IR spektroskopisi ve X-ışınları Fotoelektron Spektroskopisi ile karakterize edilmiştir. Elipsometre kullanılarak moleküler baskılanmış ve baskılanmamış filmlerin miktar ve bağlanma kapasiteleri karşılaştırılmıştır. Moleküler baskılanmış filmler baskılanmamış filmlere göre bütün myoglobin derişimlerinde yüksek bağlanma kapasitesi göstermiştir. Hazırlanan moleküler baskılanmış filmlerin kalıp molekül olan myoglobine gösterdiği özgünlüğün göstergesi olan seçicilik katsayısı 3,15 olarak bulunmuştur [109]. Bu çalışmada çevresel etkilerin çalışılmaması ile beraber ortamdaki metal kirliliğin zor uzaklaştırılması çalışmanın kapsamını daraltmaktadır. Bu tez kapsamında bu eksikliklerin giderilmesi yönünde çalışmalar yapılmıştır.

Zhou ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir çalışmada yüksek seçicilik ve duyarlılıkta hibrit mikrojeller hazırlanmıştır. Gümüş nanopartiküllerin in situ olarak immobilizasyonu sonucunda elde edilen glikoz duyarlı polimerik mikro jel kalıpları fenil boronik asit içermektedir. Glikoz duyarlı mikro jel plazmon eşleşme etkileri ile gümüş nanopartiküllerin içine yerleştirilerek fosfat tamponu çözeltisi ve yapay gözyaşı sıvısında

duyarlılığı çalışılmıştır. Glikoz derişiminin 0-20 mM arasında değişimiyle hibrit mikro jel dağılımının verdiği tepkiye göre renk kaymaları sarıdan yeşile değişim göstermiştir. Yüzey plazmon rezonansın baskılanmış hibrit mikrojellere uygun miktarda gümüş nanopartikül yüklenmesi ile glukoz dışındaki serbest bileşenlere tepkisi önemli oranda azalmaktadır. Optik glukoz duyarlılığı yapay gözyaşında yaklaşık 13,7 μ M seviyesindedir. Klinik olarak glukoz derişimi aralığı 0,1-20 mM'dır. Hazırlanan glukoz baskılanmış hibrit mikrojellerin potansiyel olarak klinik araştırmalarda ve biyouygulamalarda kullanılabileceği belirtilmiştir [110]. Bu tez kapsamında yapılan yüzeyde moleküler baskılama çalışması ile yüksek duyarlılıklı ve seçici yeni sistemler literatüre kazandırılmıştır.

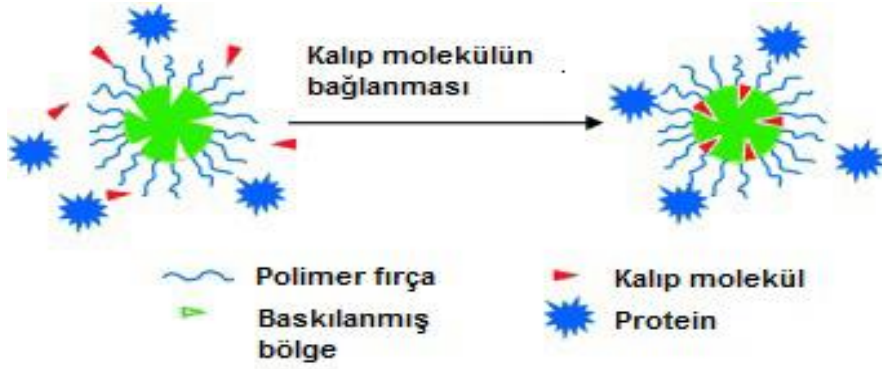


şekil 2.26. Glikoz baskılanmış mikrojellerin genel gösterimi [110]

Denizli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma sonucunda doğal stereoid bir hormon olan 17 β -estradiol' n nanogram seviyesinde bile endokrin bozucu bir bileşik olduğu belirlenmiştir. Bu sebeple, 17 β -estradiol hormonun tanımlanmasının, seçicilik ve duyarlılığının belirlenmesinin çok önemli olduğu vurgulanmıştır. Çalışmada su örnekleri kullanılarak QCM sensörleri hazırlanmıştır ve altın yüzeyde hazırlanan QCM sensörler 17 β -estradiol hormon baskılanarak nanoparçacıkla emülsiyon polimerleşmesi yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. QCM sensörler analiz edilmek için daha sonra AFM, elipsometre ve temas açı ölçümleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Stigmasterol ve Kolesterol yarışmacı molekülleri ise bu süreçte QCM nanosens rlerinin seçiciliğinin

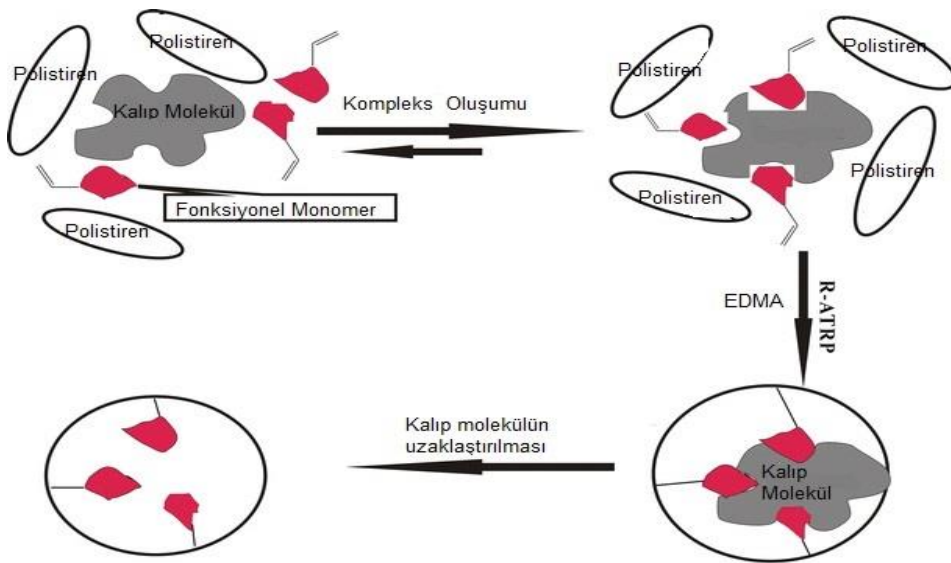
belirlenmesinde kullanılmıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda QCM nanosensörlerin 3,67 nM ve 3,67 pM değerleri arasında yüksek seçicilik ve hassasiyet gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca gözlenebilirlik ve analitik tayin sınırı sırası ile 613 fM ve 2,04 pM olarak hesaplanmıştır. Bu deneysel verilere göre hazırlanan moleküler baskılanmış QCM nanosensörlerin, yer altı sularında bulunabilecek 17 β -estradiol hormonunun miktarını belirlemede alternatif bir yol olarak kullanılabileceği görülmüştür. Hazırlanan materyalin yüksek duyarlılığı bulunmasına rağmen homojen dağılımdan (monodispersite) bahsedilmemesi bir zayıflık olarak görülmektedir [111]. Bu zayıflığı üstünlüğe çevirebilmek için kontrollü yaşayan polimerleşme tekniklerinden RAFT polimerleşmesi kullanılarak homojen dağılım kolaylıkla elde edilebilir.

2012 yılında Ma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nehir suyu ve biyolojik atık örnekleri (seyreltilmiş/seyreltilmemiş süt, bovin serum vb.) için çok özel seçicilik yeteneğine sahip hidrofilik moleküler baskılanmış nanoparçacıklar sentezlenmiştir. RAFT çöktürme polimerleşmesi esas alınıp hidrofilik makromoleküler zincir transfer ajanları kullanılarak ilk kez hazırlanan kararlı, uygun dispersitede, yüksek çapraz bağlı moleküler baskılanmış nanoparçacıklar, hidrofilik polimerik fırça yüzeyine sahip numunelere aşılanmıştır [112-115]. Kullanılan hidrofilik polimerik fırçalar numunedeki nanoparçacıkların hidrofilik özelliğini arttırarak yüzeyin su ile uyumluluğunu ortaya çıkartmıştır [116]. Ayrıca nanoparçacıklar yüzeyde toplanarak biyolojik örneklerde bulunan proteinlerin korunumu için bir katman oluşturup bağlanma bölgelerini engellemiştir. Sonuç olarak da moleküler baskılanmış nanoparçacık kompleks matrislerinin doğru çalışması için etkinleştirilebileceği belirtilmiştir. Biyolojik sistemler için belirli moleküler tanımlama sistemleri yapılmasına rağmen, genellikle seyreltilmiş biyolojik çözeltiler [içeriği %40 etanol/su (1:1 v/v) ve fosfat tampon vb.] ve hedef molekülleri suda çözünebilir özelliğe sahip moleküller seçilerek hazırlanmıştır [117]. Doğada bulunan gerçek matrislerin kullanımı oldukça zor bir çalışma gerektirmektedir [118-122]. Bu çalışmada ise ilk defa seyreltilmemiş gerçek biyolojik örneklerde bulunan küçük organik moleküllerin etkili ve spesifik tanımlamaları sağlanmıştır. Yapılan çalışmada çevresel etkilerin incelenmemesi çalışmadaki eksikliği göstermektedir [123]. Bu tez kapsamında yapılan çalışma ile çevresel etkilere karşı gösterilen duyarlılık incelenerek literatüre kazandırılacağı düşünülmektedir.



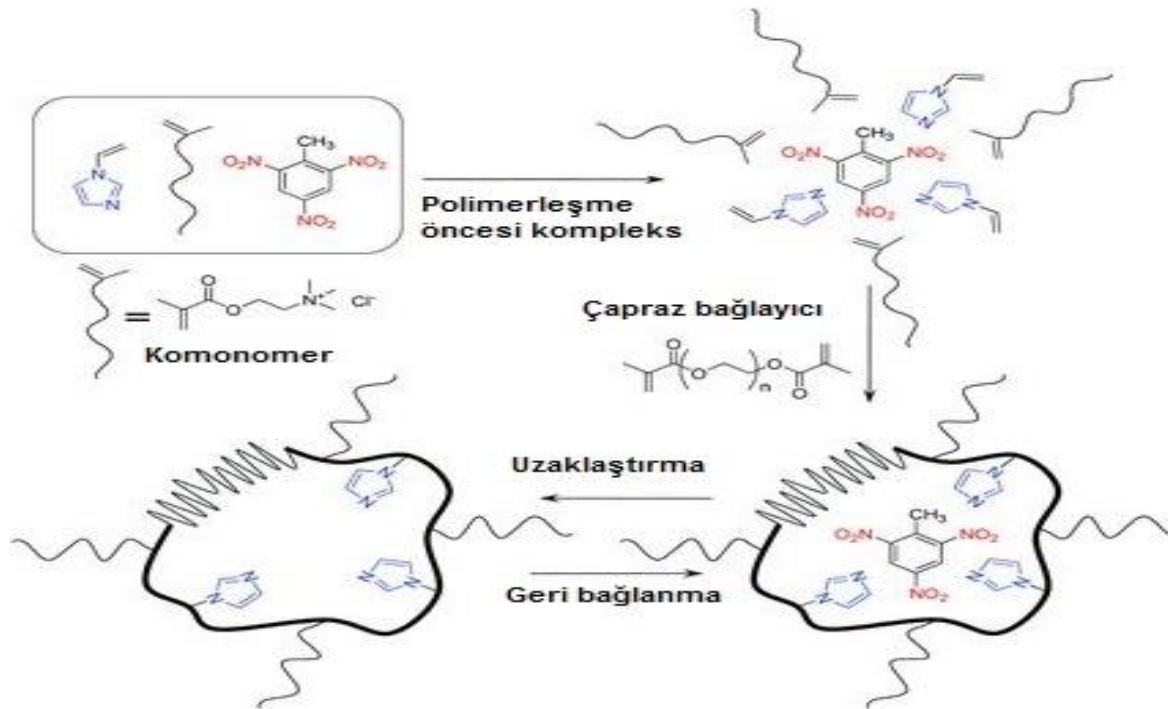
Şekil 2.27. Moleküler baskılanmış nanoparçacıkların şematik gösterimi [123].

Liu ve arkadaşlarının çalışmasında Ters Atom Transfer Radikal Polimerleşmesi tekniği kullanılarak Ibuprofen için moleküler baskılanmış monolitik kolonlar hazırlanmıştır. 4-vinilpiridin fonksiyonel monomer, EGDM i ise çapraz bağlayıcı olarak kullanılmıştır. Başlatıcı sistemi ise azobisisobütironitril (AIBN), CuCl_2 ve N,N,N',N'',N'' -pentametildietilentriaminden (PMDETA) oluşmuştur. Hazırlanan monolitik kolonların morfolojik ve yapısal özellikleri incelenmiştir. HPLC ve NMR tekniklerinden yararlanarak moleküler baskılanmış monolitik kolonların baskılanma faktörleri hesaplanmıştır [124]. Bu çalışmada moleküler modelleme kullanılarak en uygun kompleks yapı araştırılmamıştır. Bu tez kapsamında yapılan çalışma ile hem moleküler modelleme çalışmaları yapılmış hem de Ibuprofen silisyum disk yüzeyinde baskılandığından baskılanma faktörü yüksek bulunmuş ve kütle transferi daha hızlı gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.28. Ters-ATRP ile hazırlanmış moleküler baskılanmış polimerlerin şematik gösterimi [124].

Hoyoul Kong ve arkadaşlarının 2013 yılında nitroaromatik patlayıcıları belirlemek için yaptığı çalışmada düşük voltaj çalışma aralığına ve yüksek hassasiyet özelliğine sahip seçici polimerler incelenmiştir. Döndürerek kaplama (spin coating) tekniği kullanılarak sahip olduğu oksijen seviyelerinin altında bir değerde sabit sıcaklık ortamında ve nitroaromatiklere maruz kalmadan kolay bir şekilde polimer sentezlenmiştir. Bu polimerler 2,4,6-trinitrotoluene (TNT) maruz kaldıktan sonra, iletim oranında artış göstermişlerdir. TNT madde miktarları pikogram seviyesinde olmasına rağmen renksiz görünümünden koyu kırmızı renge dönüşüm gözlemlendiği belirtilmektedir. Ayrıca TNT maddesinin ünite başına iletiminin en yüksek olduğu seviyeleri de rapor edilmiştir. Öte yandan, TNT maddesi yerine aromatik anyonik tuzlar kullanıldığında herhangi bir elektronik tepki olmadığı gözlemlenmiştir. ^1H -NMR ve mikroskopik analizler yapıldığında gözlemlenen kimyasal ve morfolojik etkileşimlerin elektronik değişimleri doğrulanmıştır. Bu değişimlerin bazı nitroaromatik maddelere özgü olduğu belirlenmiştir. Hazırlanan malzeme için TNT ve imidazol halkalarına bağlanma sabiti milyonda bir seviyesinde bulunmuştur. Bu malzemelerin nitroaromatik bileşiklere maruz kaldığında hızlı bir şekilde tepki vermesi açısından umut vaat edici olduğunu belirtilmiştir [125]. Bu tez kapsamında yapılan çalışmalarda hassasiyetin artırılması ile hızlı ve basit bir şekilde hazırlanan moleküler baskılanmış çapraz bağlı polimerik ince filmlerin birçok kalıp moleküle özgü çalışmaya öncülük etmesi amaçlanmıştır.



Bütün bu araştırmaların sonucu olarak, silisyum disk yüzeyinde moleküler baskılanmış, çevresel etkilere duyarlı çapraz bağlı polimerik ince filmlerin RAFT ile sentezinin literatürde henüz gerçekleştirilmediği görölmektedir. RAFT'ın kontrollü/yaşayan bir polimerleşme olması çalışmaya birçok üstünlük sağlamaktadır. RAFT, hemen hemen bütün monomerlere uygulanabilen, ılıman koşullarda gerçekleştirilebilen ve polimer zincir uzamasının kontrolüne olanak sağlayan elverişli ve etkili bir yöntemdir. Böylece hazırlanan moleküler baskılanmış çapraz bağlı ince filmlerin kalınlıkları kalıp molekülün kalınlığına göre ayarlanmış ve kalınlık etkisi ile yüzey derişimindeki değişiklikler ilk defa bu tez kapsamında incelenmiştir. Yukarıda bahsi geçen literatür çalışmalarının içerdiği birçok problem (heterojen bağlanma bölgeleri, adsorpsiyon/desorpsiyon sürecinin belirsizliği vb.) bu tez kapsamında yapılan çalışmalar sonucunda giderilmiştir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

3.1.1. Silisyum yüzeylerin temizlenmesinde ve aktifleştirilmesinde kullanılan kimyasal maddeler

Yapılan deneysel çalışmalarda kullanılan katı substratlar yarı iletken silisyum yüzeylerdir. Silisyum yüzeyler (111) yönlendirmesinde düzenlenmiş, çapları 10 mm, öz dirençleri 10-30 Ω cm ve kalınlıkları 500-550 μ m olan yüzeylerdir. Bu yüzeylerin üst kısmı parlatılmış, alt kısmı ise aşındırılmıştır. Silisyum disklerin yüzeylerinin temizlenmesi, hidrojen sonlu yüzeylerin hazırlanması için; mutlak etil alkol (%99,8 Sigma-Aldrich), hidrojen peroksit (%30,0 Sigma-Aldrich), amonyum hidroksit (%28,0 Sigma-Aldrich), sülfürik asit (%96,0 Carlo Erba), hidroklorik asit (%37,8 Acros Organics) ve hidroflorik asit (%48-51 Acros Organics) kullanıldı.

3.1.2. Yüzeye organik moleküllerin bağlanması için kullanılan kimyasal maddeler

Yüzeylere organik moleküllerin bağlanması için 9-deken-1-ol (%97, Sigma Aldrich), metanol (%99,9 Sigma-Aldrich), dietil eter (%99,0 Sigma Aldrich) ve kloroform (%99,0 Sigma Aldrich) kullanıldı.

3.1.3. Monomer sentezi için kullanılan kimyasal maddeler

Monomer olarak kullanılan *N*-[2-hidroksipropil] metakrilamit (HPMA) sentezinde Sigma Aldrich firmasından alınan 1-amino-2-propanol (%93) ile Merck firmasından alınan metakriloil klorür (% 97) ve asetonitril (%99,5) kullanıldı.

3.1.4. RAFT ajanı sentezi için kullanılan kimyasal maddeler

Raft ajanı sentezinde Sigma Aldrich firmasından alınan potasyum hidroksit (%99), 1-propantiyol (%99,5), karbondisülfür (%99,9), p-toluensülfonil klorür (%99), aseton (%99,9), diklorometan (%99,8), magnezyum sülfat (%99,5), 4,4'-azobis(4-siyanopentanoik

asit) (%75) ve çözücü olarak Merck firmasından alınan etil asetat (% 99,8) ve diklorometan (%99,8) kullanıldı. Saflaştırma adımında kullanılan Silikajel (60 Å, 70-230 mesh) Sigma-Aldrich firmasından temin edildi.

3.1.5. Poli (N-[2-Hidroksipropil] metakrilamit) sentezi için kullanılan kimyasal maddeler

Poli (N-[2-Hidroksipropil] metakrilamit) sentezi için gerekli olan 4,4'-azobis(4-siyanopentanoik asit) (%75), asetik asit (%99,7) ve sodyum asetat (%99) Sigma-Aldrich firmasından temin edildi.

3.1.6. Çapraz bağlı polimer sentezi için kullanılan kimyasal maddeler

Çapraz bağlı polimer sentezi için Bölüm 3.1.5' te belirtilen kimyasallara ek olarak N,N-metilenbisakrilamit (%99) çapraz bağlayıcısı ile dimetilformamid (%99) çözücüsü Sigma-Aldrich Firmasından temin edildi.

3.1.7. İbuprofen içeren polimerik ince filmlerin sentezi için kullanılan kimyasal maddeler

İbuprofen içeren polimerik ince filmlerin sentezi için; Bölüm 3.1.6' da belirtilen kimyasallara ek olarak kalıp molekül olan İbuprofen (%98) Sigma-Aldrich firmasından temin edildi.

3.1.8. İbuprofen baskılanmış polimerik ince filmlerin sentezi için kullanılan kimyasal maddeler

İbuprofen baskılanmış polimerik ince filmlerin sentezi için; Bölüm 3.1.7'de belirtilen kimyasallara seçicilik çalışmalarında kullanılmak üzere Ketoprofen (%98) ve NUROFEN Sigma-Aldrich firmasından temin edildi.

3.2. N-([2- Hidroksipropil] Metakrilamit) Monomerinin Sentezi

1-amino-2-propanol/diklorometan çözücü karışımı buz banyosunda 0 °C' ye soğutuldu.

Daha sonra bu karışıma damla damla metakriloil klorür eklendi. 1 saat sonra oluşan *N*-(2-hidroksipropil) metakrilamit monomeri -20 °C'de diklorometanda kristallendirilerek saflaştırıldı. Monomer sentezi $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve FT-IR ölçümleri ile kanıtlandı.

3.3. 4-Siyano-4-(Propilsülfaniltiyokarbonil)Sülfanilpentanoik Asit (CPP) Sentezi

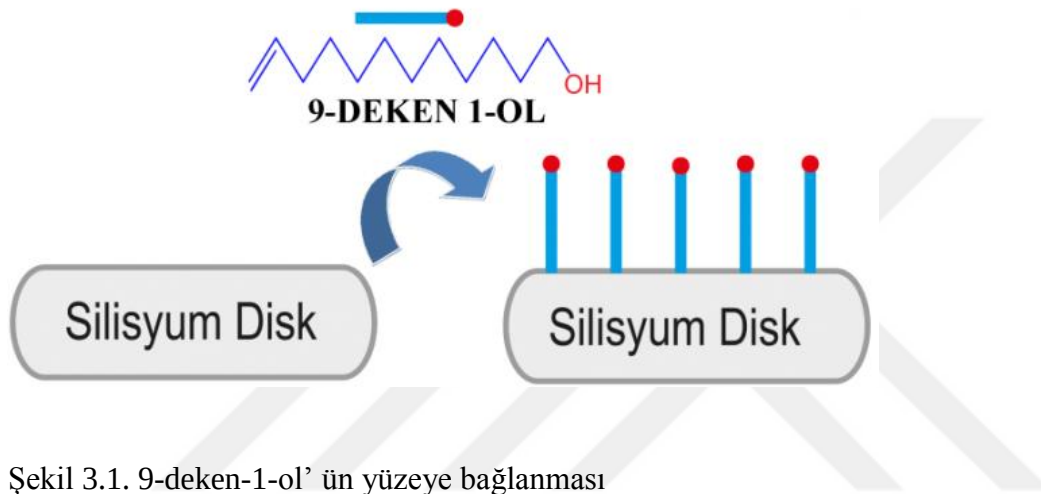
Bu tez kapsamında RAFT ajanı olarak metakrilamit monomerleri için uygun olan 4-siyano-4-(propilsülfaniltiyokarbonil) sülfanilpentanoik asit (CPP) sentezlendi. CPP sentezi için, 70 mL % 10'luk KOH çözeltisine 1-propantiyol (0,20 mol) ve karbon disülfür (0,20 mol) eklendi. Bu çözelti oda sıcaklığında 30 dakika hızlı bir şekilde karıştırıldı ve -5 °C'ye soğutuldu. Bu karışıma 20 mL aseton içerisinde hazırlanan p-tosil klorür (0,10 mol) çözeltisi eklendi ve karışım 2 saat karıştırıldı. Aseton döner buharlaştırıcı yardımıyla ortamdaki uzaklaştırıldı. Kırmızı renkli ürün diklorometanla ekstrakte edildi. Organik faz su ile yıkandı ve bir gece MgSO_4 ile kurutuldu. Çözelti süzildikten sonra MgSO_4 ortamdaki uzaklaştırıldı ve diklorometan döner buharlaştırıcı yardımıyla ortamdaki uzaklaştırıldı. Kırmızı renkli katı ürün bis(propilsülfoniltiyokarbonil) disülfürdür (27,80 g, verim: %92). 4,4'-azobis (4-siyanopentanoik asit) (0,022 mol) ve bis(propilsülfoniltiyokarbonil) disülfür (0,02 mol) etil asetat içerisinde 20 saat kaynama sıcaklığında karıştırıldı. Elde edilen ürün kolon kromatografisi kullanılarak dietil eter/hekzan karışımında (1/2, v/v) saflaştırıldı. RAFT ajanı sentezi $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve FT-IR ölçümleri ile kanıtlandı.

3.4. Si (111) Yüzeyinin Temizlenmesi ve Hidrojen Sonlu Yüzeylerin Hazırlanması

Çalışmada katı destek maddesi olarak Si (111) oryantasyonunda düzenlenmiş yarı iletken silisyum disk yüzeyleri kullanıldı. Silisyum yüzeyler, üzerlerindeki oksit tabakasının ve organik kirliliklerin uzaklaştırılması için öncelikle 3:1 oranında derişik sülfürik asit ve hidrojen peroksit (%30)'den oluşan pirana çözeltisi (Dikkat: "pirana çözeltisi ile çalışılırken son derece dikkatli olunmalıdır.) içerisinde 90°C' de 30 dk bekletildi. Daha sonra temiz silisyum yüzeyler deiyonize su ile üç kez yıkandı. Yıkamanın ardından argon gazı ile kurutulmuş silisyum yüzeyler %2'lik hidroflorik asit içerisinde 2 dakika bekletilmiş ve süre sonunda deiyonize su ile yıkanarak hidrojen sonlu silisyum yüzeylerin elde edilmesi sağlandı.

3.5. Ara Bağlayıcı 9-Deken-1-Ol Molekülünün Si-H Yüzeyine Bağlanması

9-deken-1-ol'ün hidrojen sonlu yüzeylere bağlanması için hazırlanan Si-H yüzeyler argon atmosferinde kuartz kap içerisine yerleştirildi. Kuvars kap içerisinde bulunan hidrojen sonlu yüzeyler üzerine 15 μ L 9-deken-1-ol damlatılmış ve iki saat süreyle UV ışın altında bekletildi. İki saat sonunda yüzeyler etanol ve diklorometanla yıkanarak argon gazı ile kurutuldu.



Şekil 3.1. 9-deken-1-ol' ün yüzeye bağlanması

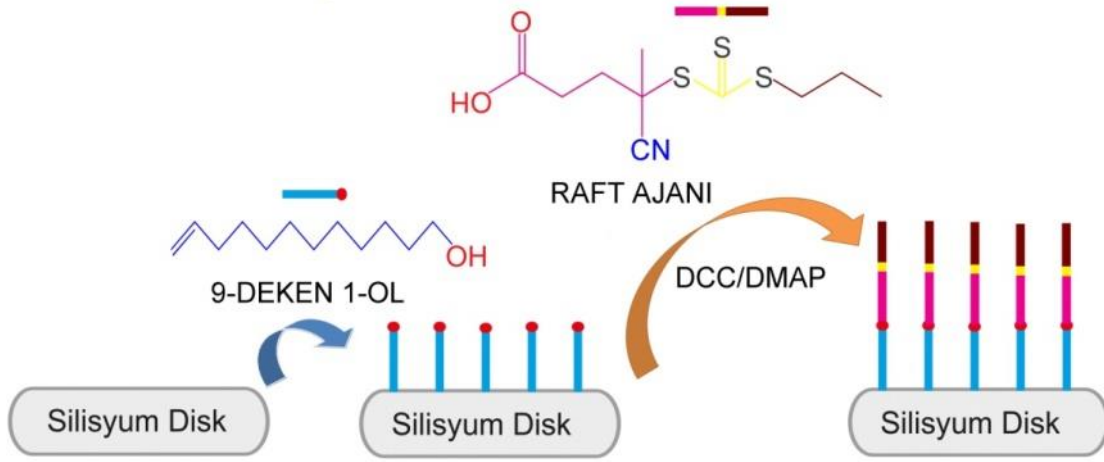
3.6. Hidrojen Sonlu Yüzeylere DO Molekülünün Bağlanması İçin En Uygun Sürenin Belirlenmesi

DO molekülünün Si-H yüzeye bağlanması ile ilgili kesin bir deneysel çalışma literatürde yoktur. DO molekülü farklı süre ve yöntemler denenerek yüzeylere bağlandı. Bu nedenle DO molekülünün bağlanmasında en uygun sürenin belirlenmesi için 5 farklı sürede (1, 2, 3, 4 ve 5 saat) yüzeyler ışınlanmış ve bağlanma etkinliği incelendi. En uygun ışınlama süresinin belirlenmesi için su değme açısı ölçümleri ve elipsometre ile yüzeyin tek tabaka kalınlıkları ölçüldü.

3.7. RAFT Ajanı CPP'nin Yüzeye Bağlanması

100 mL'lik tepkime balonunda serbest RAFT ajanı (1.02 g) ve 4-(dimetilamino) piridin (0,327 mol) içeren diklorometan (30 mL) çözeltisi hazırlandı. Bu çözeltiye DO bağlı silisyum yüzeyler konuldu ve sıcaklık 0 °C'ye düşürüldü. 5 mL diklorometan içerisinde

çözölmüş disiklokarbodiimit (3,94 mol) çözöltisi bu karışöma ilave edildi ve oda sıcaklığönda bir gece bekletilerek RAFT ajanö esterleşme tepkimesiyle DO bağı silisyum yüzeyine bağlandı.



Şekil 3.2. RAFT ajanının yüzeye bağlanması

3.8. Çözölti Ve Yüzeyde Polimer Sentezi

RAFT ajanö bağı silisyum diskler, başlangöç monomer derişiminin RAFT ajanöna (HPMA:CPP) oranö 750/1, RAFT ajanının başlatöç derişimine (CPP:AIBN) oranö 8/1 olan çözöltiler içine konularak 70 °C' de asetik asit tamponunda (pH= 5,2; 0,27 mol/L asetik asit ve 0,73 mol/L sodyum asetat) azot atmosferinde farklı sürelerde polimerleştirildi.

3.9. Teorik Hesaplamalar

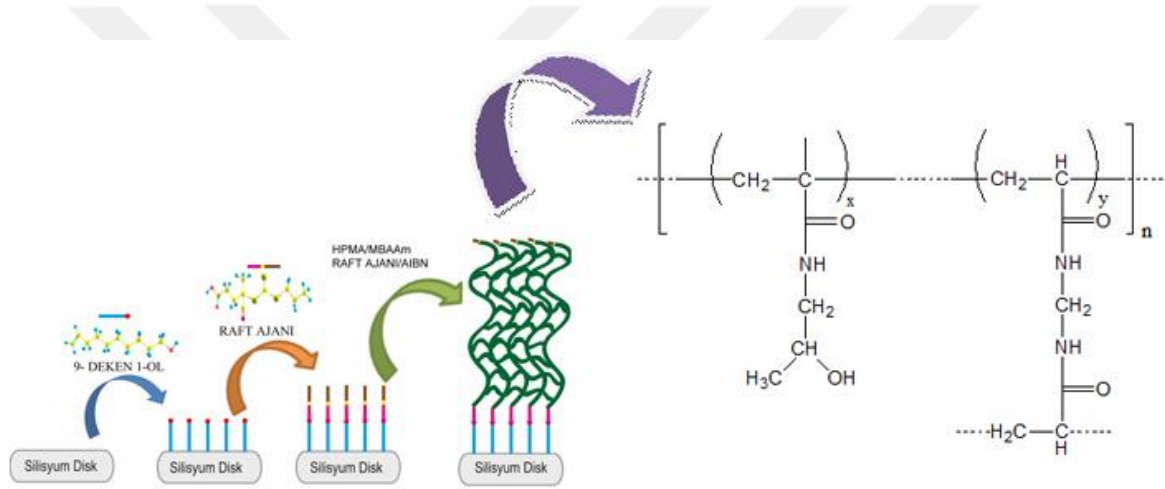
Polimerleşme öncesinde oluşöan kalıp molekül-monomer kompleksinin en uygun konformasyonunu bulmak amacıyla komplekslerin enerjileri hesaplandı. Yapılan hesaplamalarda en kararlı monomer-kalıp molekül oranö belirlendi. Hesaplamalar Gaussian 03 paket programö ile ub3lyp seviyesinde LANL2DZ fonksiyoneli kullanölarak yapıldö. Moleküler baskılama işlemine başlamödan önce yapılan bu hesaplamalar deneysel çalışmalara destek olmuştur.

3.10. En Uygun Çapraz Bağlanma Oranı

Bu bölümde monomer-çapraz bağlayıcı oranları değiştirilerek en uygun çapraz bağlanma oranı belirlendi.

3.11. Çapraz Bağlı Polimer Sentezi

RAFT ajanının kovalent olarak bağlandığı yüzey, 70 °C' de DMF çözücüsünde azot atmosferinde 30 dakika süreyle bekletildi. Daha sonra başlatıcı, monomer, çapraz bağlayıcı ve RAFT ajanı varlığında çapraz bağlı polimer sentezi gerçekleştirildi.



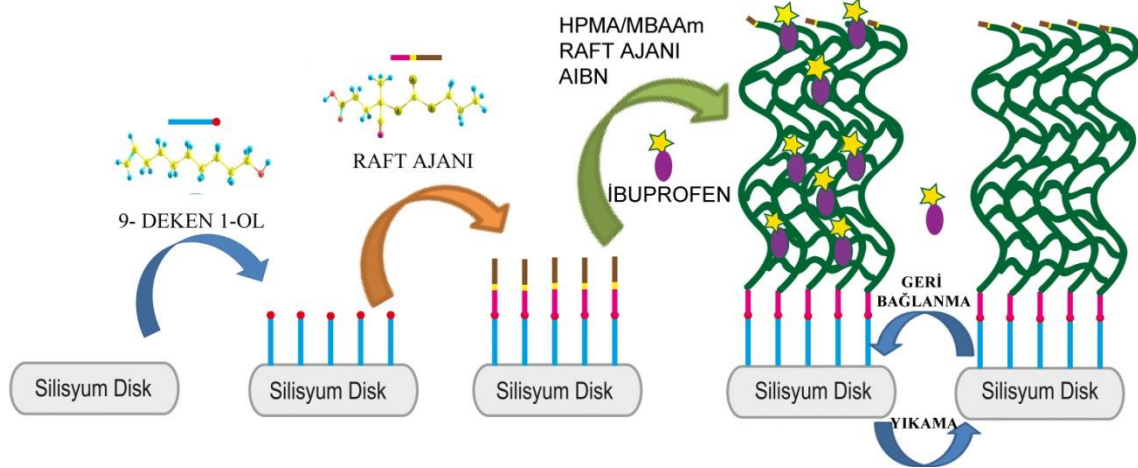
Şekil 3.3. Çapraz bağlı polimerik ince filmlerin hazırlanması

3.12. İbuprofen İçeren Çapraz Bağlı Ince Filmlerin Hazırlanması

RAFT ajanının kovalent olarak bağlandığı yüzey, 70 °C' de DMF çözücüsü içerisinde azot atmosferinde 30 dakika süreyle bekletildi. HPMA, İbuprofen ve MBAAm'ın en uygun oranları ile RAFT ajanı ve başlatıcı yardımıyla polimerleşme gerçekleştirildi.

3.13. İbuprofen Baskılanmış Çapraz Bağlı Ince Filmlerin Hazırlanması

Hazırlanan polimerler sıcak metanol-asetik asit (%10) çözelti karışımında yıkanarak İbuprofen baskılanmış yüzeyler elde edildi.



Şekil 3.4. İbuprofen baskılanmış çapraz bağlı polimerik ince filmlerin hazırlanması

3.14. İbuprofen Baskılanmış Çapraz Bağlı Ince Filmlerin Adsorpsiyon Çalışmaları

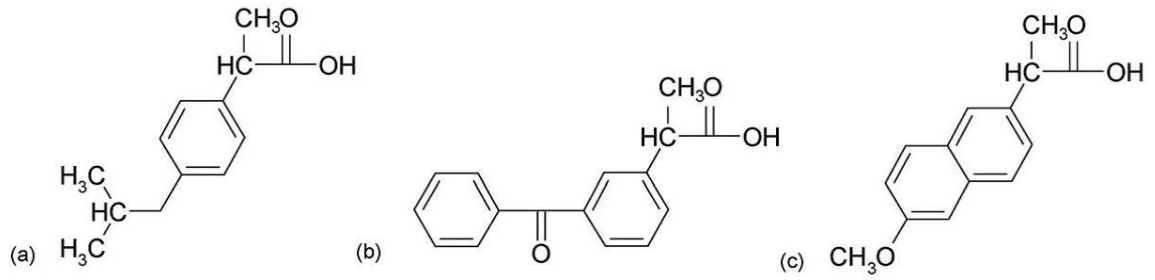
Farklı derişimlerde hazırlanan İbuprofen içeren çözeltilere farklı sürelerde baskılanmış yüzeyler daldırıldı. İbuprofen baskılanmış yüzeyler için en uygun adsorpsiyon koşulları bu adımda belirlendi. Bu kapsamda derişim ve sürenin değişimiyle en yüksek adsorpsiyon kapasitesi ve süresi bulundu. Adsorpsiyon çalışmalarında kalınlık ve yüzey pürüzlülüğünün (RMS) yüzey derişimine etkisi araştırıldı.

3.15. Sıcaklık Ve Ph Çalışmaları

Bu adımda hazırlanan yüzeylerin çevresel şartlarının değişmesi (T ve pH) sonucundaki davranışları belirlendi.

3.16. İbuprofen Baskılanmış Çapraz Bağlı İnce Filmlerin Seçicilik Çalışmaları

Adsorpsiyon çalışmalarında belirlenen en yüksek derişim ve sürede kalıp molekülün seçicilik çalışmaları yapıldı. Bu amaçla kalıp moleküle benzer yapıda olan yarışmacı moleküller olarak Ketoprofen, NUROFEN ilaç etken maddeleri kullanıldı. Moleküler baskılanmış yüzeyin en uygun şartları belirlendikten sonra bu yarışmacı moleküllere karşı gösterdiği etkiler film kalınlığı yardımı ile yüzey derişimleri hesaplanarak bulundu. Hazırlanan yüzeyin kalıp moleküle (İbuprofen) olan ilgisinin bir göstergesi olan seçicilik katsayıları belirlendi.



Şekil 3.5. Kalıp molekül (a) ibuprofen ve yarışmacı moleküller (b) ketoprofen, (c) Nurofen

3.17. Yüzeylerin Kimyasal ve Biyokimyasal Karakterizasyonu

3.17.1. Grazing Angle aksesuarlı fourier dönüşümlü infrared spektroskopisi (GA-FTIR)

Polimer fırçaların yapısal karakterizasyonu için GA-FTIR ölçümleri alındı. Spektrumlar ATR başlığı kullanılarak Thermo Nicolet 6700 marka FTIR spektrofotometresi ile alındı.



Resim 3.1. GA-FTIR spektrofotometre

3.17.2. Su değme açısı ölçümleri

Değme açısı ölçümleri flaş kamera aksesuarlı Krüss DSA-100 marka otomatik goniometre ile yapıldı. Çalışmada modifiye edilmiş polimer fırçaların üzerine 10 µL hacminde saf su damlatılmış ve hızlıca fotoğrafları çekilerek program yardımıyla su değme açıları belirlendi. Her bir yüzeyde üç ayrı damla kullanılmış, bu damlaların değme açılarının

ortalaması alınarak hesaplamalar yapıldı.



Resim 3.2. Otomatik ganiometre

3.17.3. Elipsometre

Elipsometri, çok hassas optik ölçümlere dayanan, yüzeyi tahrip etmeyen bir yöntemdir. Elipsometri genel itibarıyla polarize bir dalga vektörünün polarizasyon halinin ölçülmesine dayanan bir tekniktir. Yüzeye polarize bir ışık gönderilir ve ışık demetinin yüzeyden yansıması sağlanır. Yüzey ince bir filmle kaplanırsa, film ve substrattan yansıyan ışığın polarizasyonu değişir. Bu özelliği ile elipsometri tekniği, film kalınlığı ve filmin optik özelliklerini incelemede sıkça kullanılır.

Polimer fırçaların kalınlıkları Elipsometre (Jobin Yvon-Horiba, model DRE, EL X20C) ile belirlendi. Tüm ölçümler 632,8 nm dalga boyunda ve 75° değme açısında gerçekleştirildi.



Resim 3.3. Elipsometre

3.17.4. Atomik kuvvet mikroskobu (AFM)

AFM katı yüzeylerin atomik boyutta incelenmesini sağlar. Numune ince ve hassas bir uç (tip) ile taranır. Tip ile yüzey taranırken, kuvvete duyarlı ucun bağlı olduğu denge çubuğu ile yüzey arasındaki küçük kuvvet değişimleri, denge çubuğunda küçük oynamalara sebep olur ve bu durum optik sistemlerle algılanır. Bu şekilde yüzeyden topografik bilgiler alınır. AFM'de kullanılan uçlar ve denge sistemi genellikle silisyum veya silisyum oksitten yapılmaktadır.

AFM yüzeylerin birkaç nanometreye kadar görüntülenmesini sağlayabilir. Fakat iyi bir görüntü alabilmek için, yüzey substratının oldukça temiz ve pürüzsüz olması gerekir. Aksi halde substrattan gelen pürüzlülük de film görüntüsü gibi görünür. Filmin görüntüsü iki boyutludur. Bu görüntü üç boyutlu görüntü haline de getirilebilir. Bu şekilde yüzeyin pürüzlülüğü, film tabakasının homojenliği, katmanlı olup olmadığı ve kalınlığı rahatlıkla görülebilir. Bu görüntüyü daha belirgin sağlayabilmek için grid adı verilen mikro-eleklerle gözenekli şekiller oluşturulabilir.

Polimer fırçaların yüzey morfolojilerinin ve yüzey pürüzlülüğünün belirlenmesi amacıyla AFM (Park Systems XE100 SPM Controller LSF-100 HS) kullanıldı. Ölçümler, non-kontakt modda Si_3N_4 kantilever kullanılarak gerçekleştirildi.



Resim 3.4. Atomik kuvvet mikroskobu

3.17.5. Nükleer manyetik rezonans spektrometresi

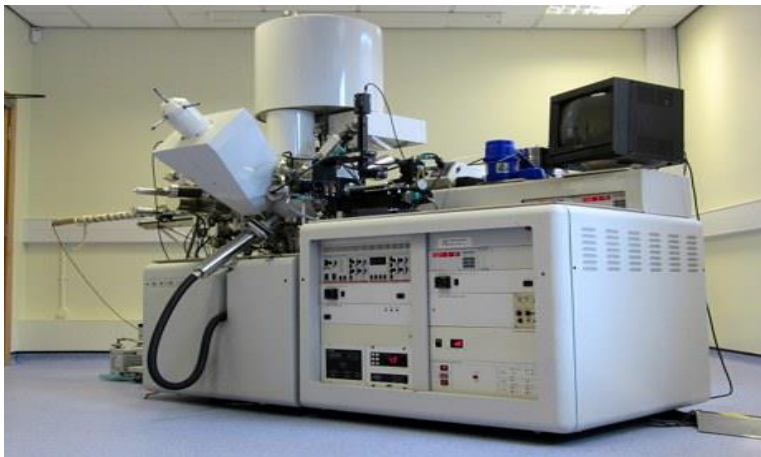
Sentezlenen moleküllerin yapısal karakterizasyonu Bruker Ultrashield 300 MHz sıvı NMR spektrometresi kullanılarak gerçekleştirildi.



Resim 3.5. Nükleer manyetik rezonans spektrometresi

3.17.6. X-Işınları fotoelektron spektroskopu (XPS)

Yüzeylerin yapısal karakterizasyonunun gerçekleştirilmesi ve elementel kompozisyonları hakkında bilgi edinilmesi için XPS ölçümleri Mg K α X-ışını kaynaklı SPECS XPS spektrometre ile alındı.



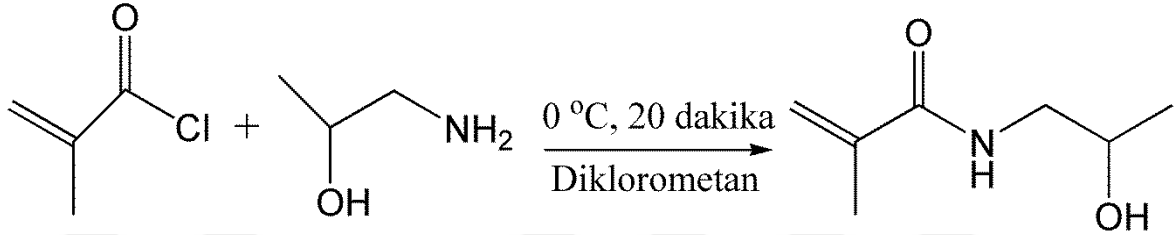
Resim 3.6. X-ışınları fotoelektron spektrometresi (XPS)



4. BULGULAR, TARTIŞMA ve SONUÇ

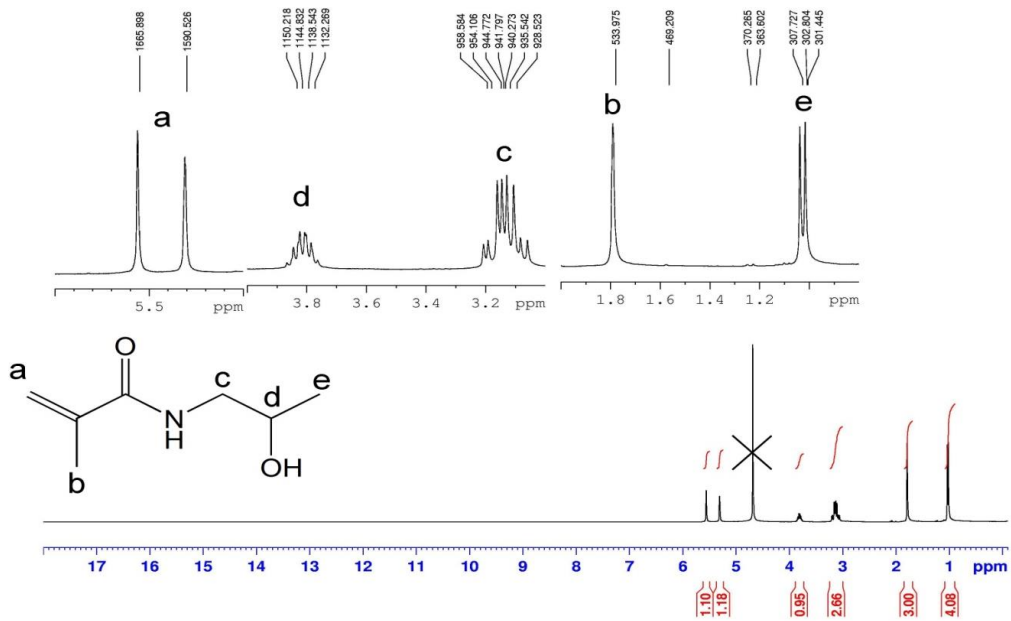
4.1. N-([2-Hidroksipropil] Metakrilamit)'in Spektroskopik Analizi

^1H -NMR, ^{13}C -NMR, kütle ve FT-IR ölçümleri ile HPMA'ın spektroskopik analizi yapıldı.



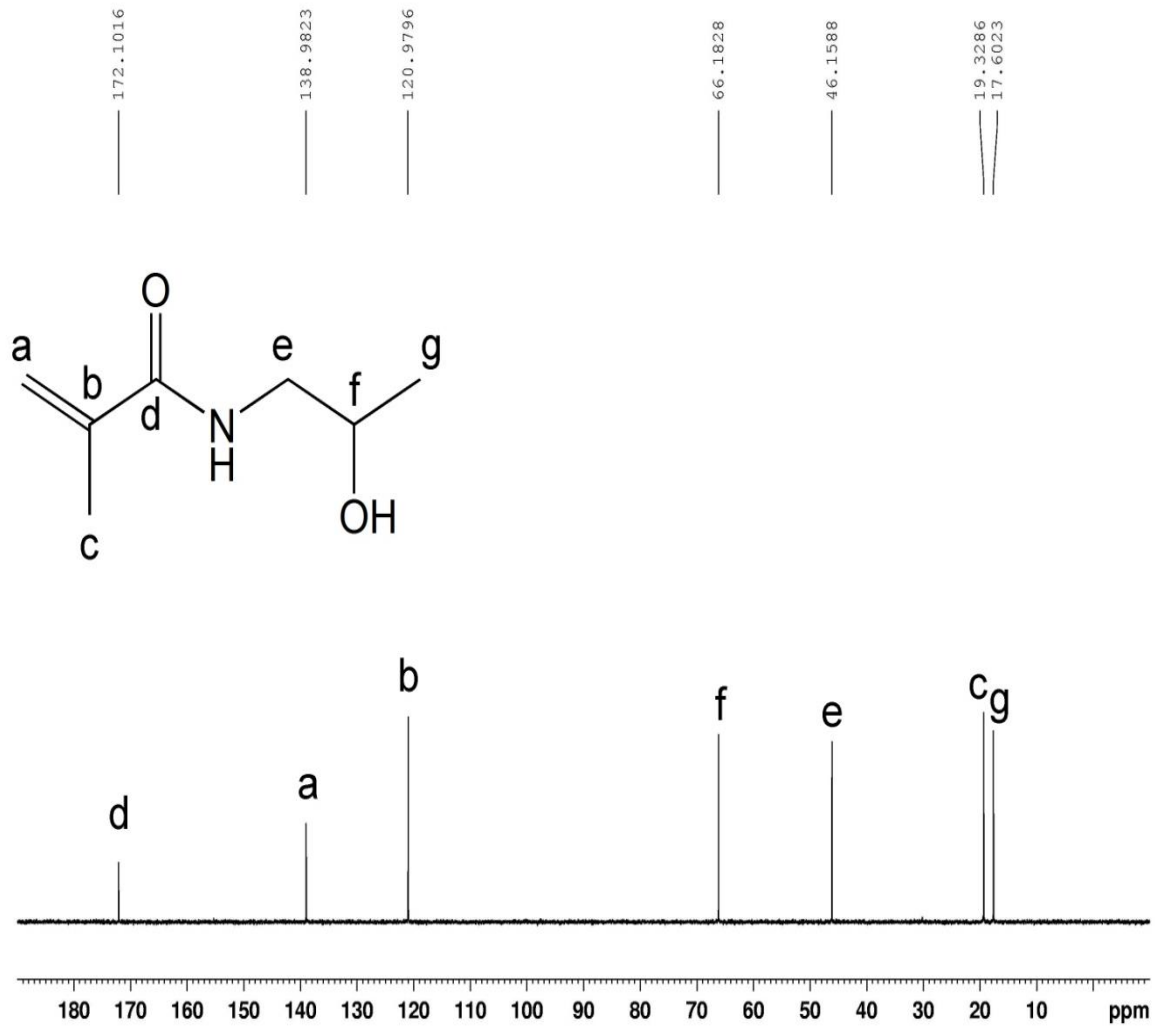
Şekil 4.1. N-(2- hidroksipropil) metakrilamit monomer sentezinin şematik gösterimi

^1H -NMR spektrumunda 0,9-1,1 ppm aralığında çıkan ikili yarılmaya ait pik CH_3 protonuna (e), 1,8 ppm' deki tek pik karbona bağlı CH_3 protonuna (b); 2,8-3,3 ppm' deki çoklu yarılmaya ait pik NH ' a bağlı CH protonuna (c), 3,5-3,8 ppm'deki çoklu yarılmaya ait pik OH ' a bağlı CH protonuna (d); 5,3 ppm ve 5,5 ppm'de görülen tekli pikler vinilik protonlara (a) aittir.



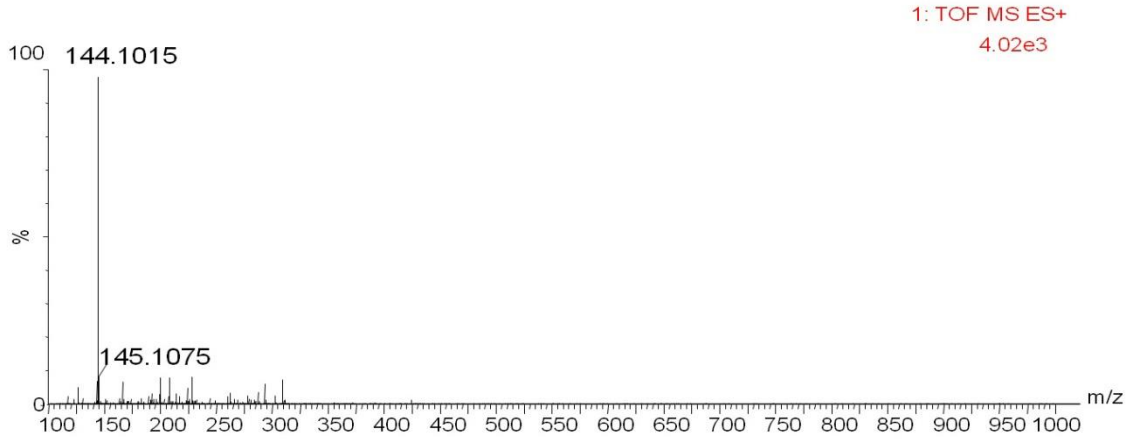
Şekil 4.2. N-([2- hidroksipropil] metakrilamit) (HPMA)'ın ^1H -NMR spektrumu

^{13}C -NMR spektrumunda, 17,6 ppm' deki pik CH_3 karbonuna (b), 19,3 ppm' deki pik CH_3 karbonuna (e); 46,2 ppm' deki pik CH_2 karbonuna (c), 66,2 ppm' deki pik CH karbonuna (d); 120,9 ppm' de bulunan pik vinil karbonuna (a); 138,98 ppm'deki pik vinil grubuna bağlı karbona; 172,1 ppm' deki pik ise karbonil karbonuna aittir.



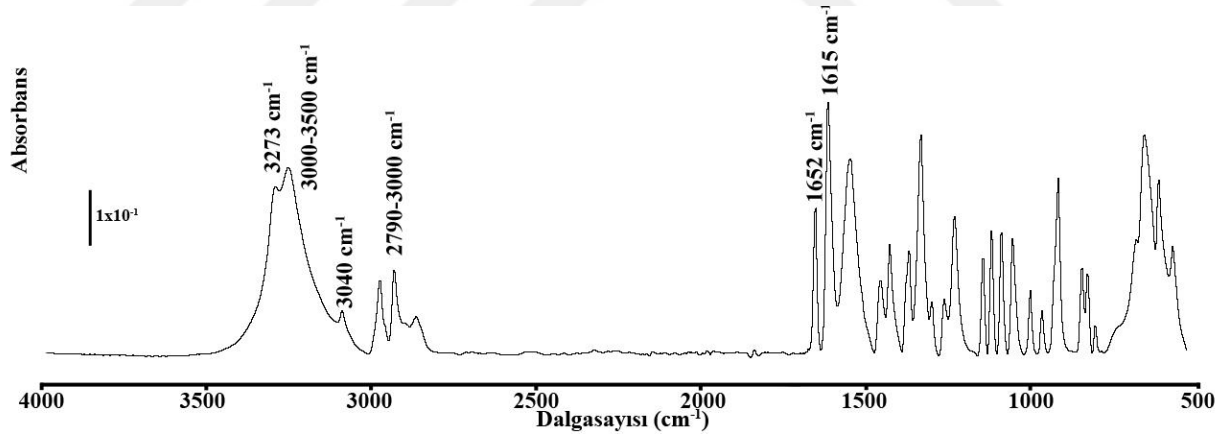
Şekil 4.3. HPMA'nın ^{13}C -NMR spektrumu

HPMA'ya ait kütle spektrumunda $([\text{M}+\text{H}])^+$ piki 144,1015' de gözlenmiş (hesaplanan, 144,1025) ve molekül formülü $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_2^+$ olarak belirlendi. Hesaplanan değer ile deneysel değerlerin birbirine oldukça yakın çıkması HPMA monomerinin başarılı bir şekilde sentezlendiğinin kanıtı olabilir.



Şekil 4.4. HPMA'nın TOF-MS kütle spektrumu

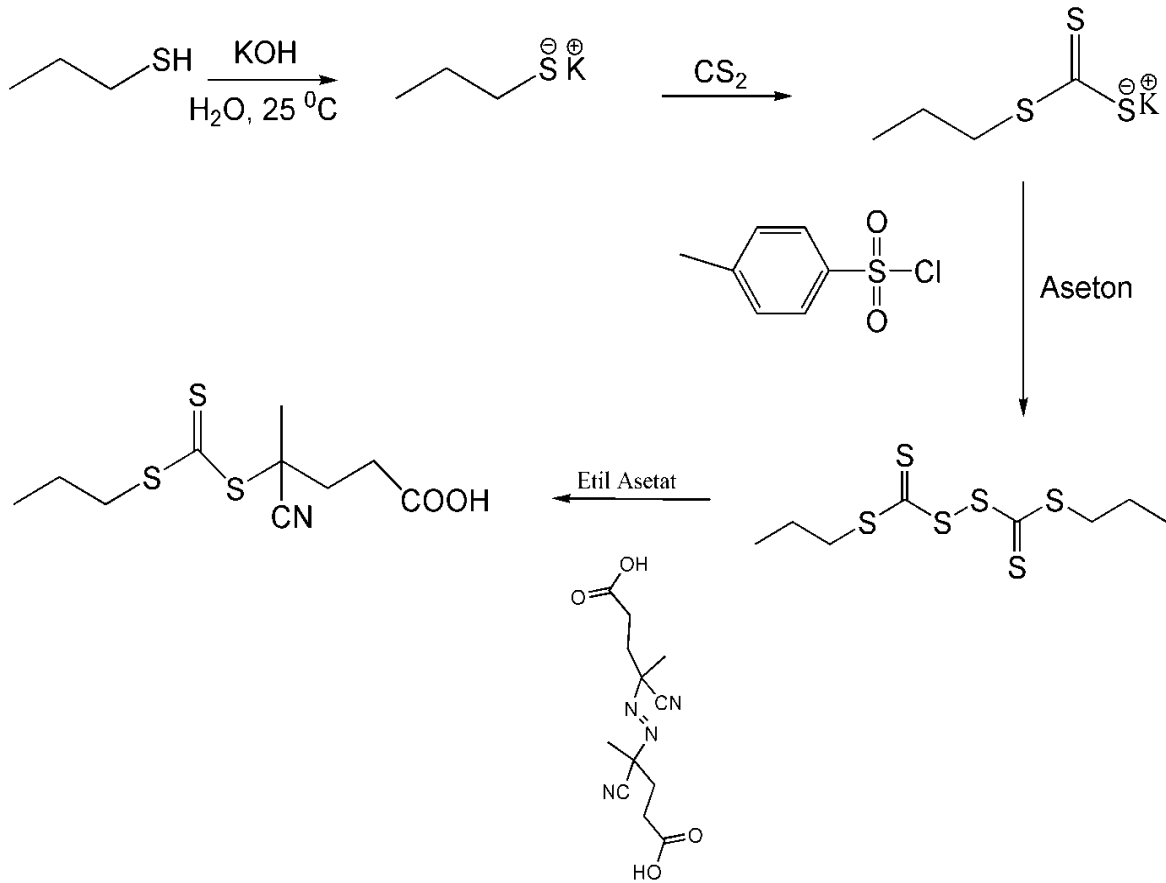
FT-IR spektrumunda, 3273 cm^{-1} 'deki band amit grubuna, $3000\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ 'deki yan band hidroksil grubuna, 3040 cm^{-1} 'deki band vinil grubuna, $2790\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ 'deki band alifatik karbonlara, 1652 cm^{-1} 'deki band karbonil grubuna ve 1615 cm^{-1} 'deki band karbon-karbon ikili bağına aittir (Şekil 4.5). Monomerin erime noktası $68,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve tepkime verimi % 67'dir.



Şekil 4.5. HPMA'nın ATR-FTIR spektrumu

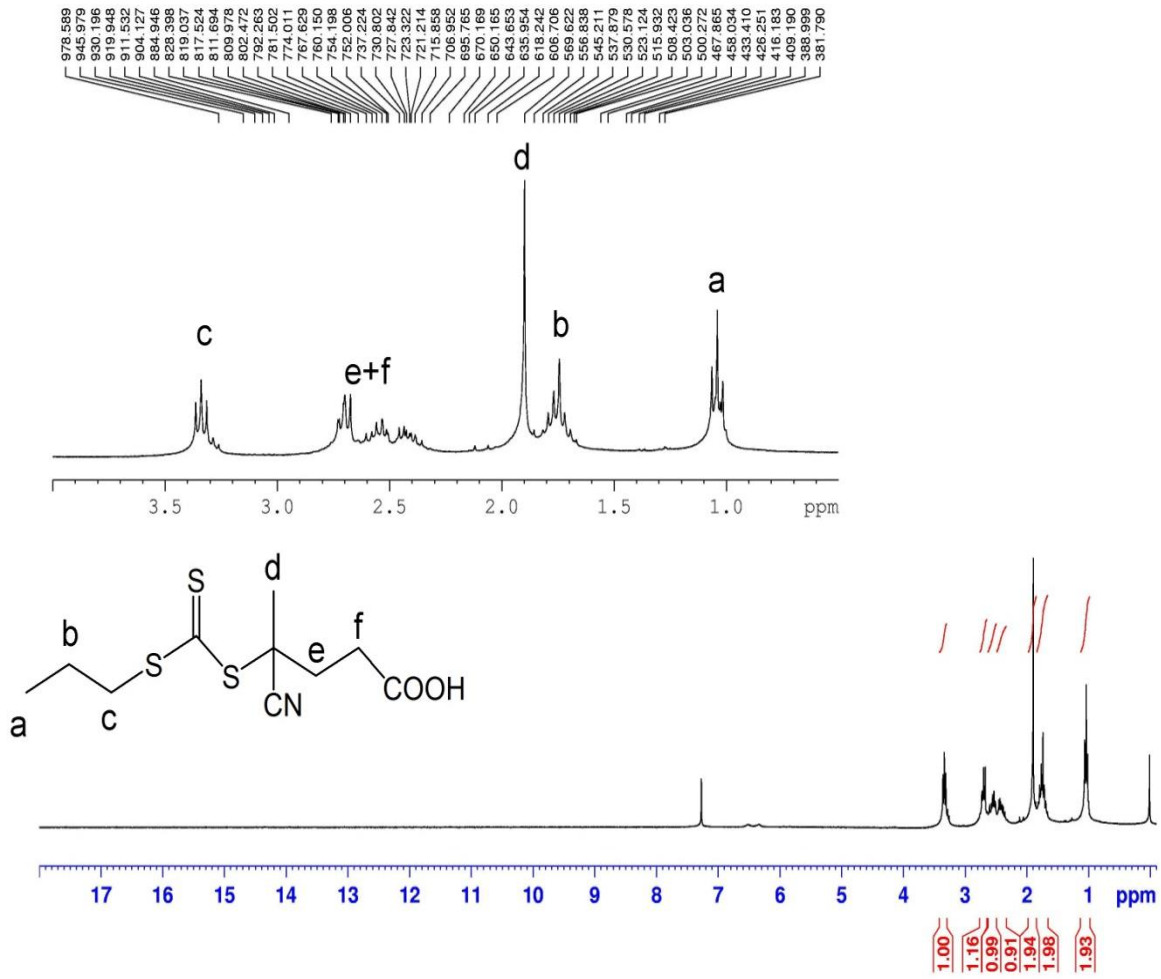
4.2. 4-Siyano-4-(Propilsülfaniltiyokarbonil)Sülfanilpentanoik Asit (CPP) Sentezi

Bu tez kapsamında metakrilamit türü monomerler için RAFT ajanı olarak kullanılan 4-siyano-4-(propilsülfaniltiyokarbonil) sülfanilpentanoik asit (CPP) sentezlenmiştir. CPP'nin spektroskopik analizi için ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, kütle ve FT-IR ölçümleri alındı.



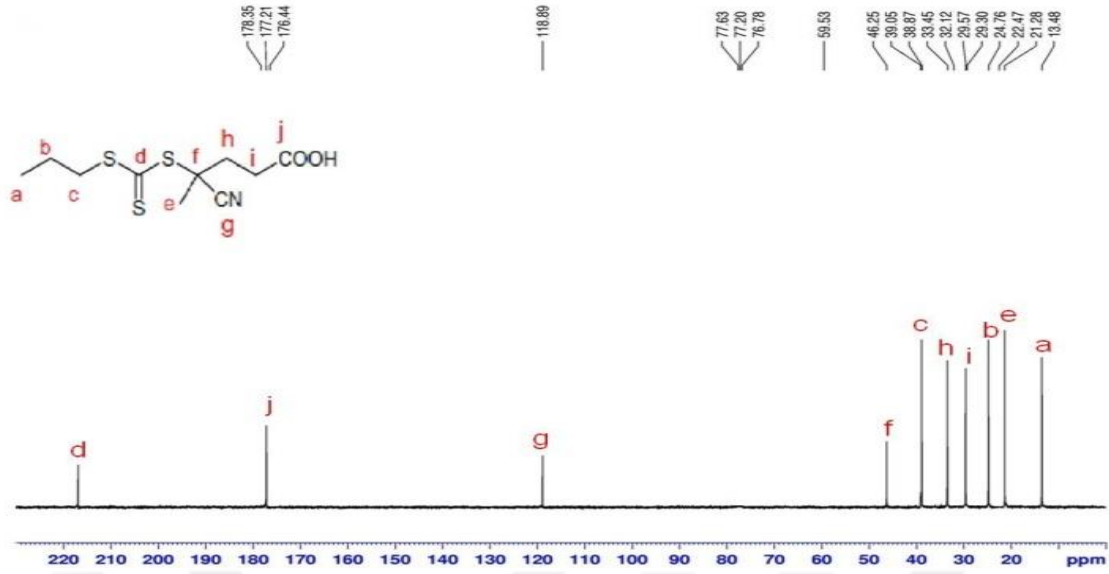
Şekil 4.6. RAFT ajanı CPP sentezinin şematik gösterimi

RAFT ajanının yapısal karakterizasyonu ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve FT-IR ile yapılmıştır. ^1H -NMR spektrumunda 0,9-1,1 ppm aralığında çıkan üçlü yarılmaya sahip pik CH_3 protonuna (a), 1,6-1,8 ppm aralığındaki çoklu yarılmaya ait pik $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ' teki CH_2 protonuna (b); 1,96 ppm' deki tek pik CN'a bağlı CH_3 protonuna (d); 2,3-2,7 ppm arasındaki çoklu yarılmaya ait pik COOH ' a bağlı CH_2 protonuna (e+f) ve 3,3-3,4 ppm'deki çoklu yarılmaya ait pik alifatik karbonlara bağlı CH_2 protonuna (c) aittir (Şekil 4.7).



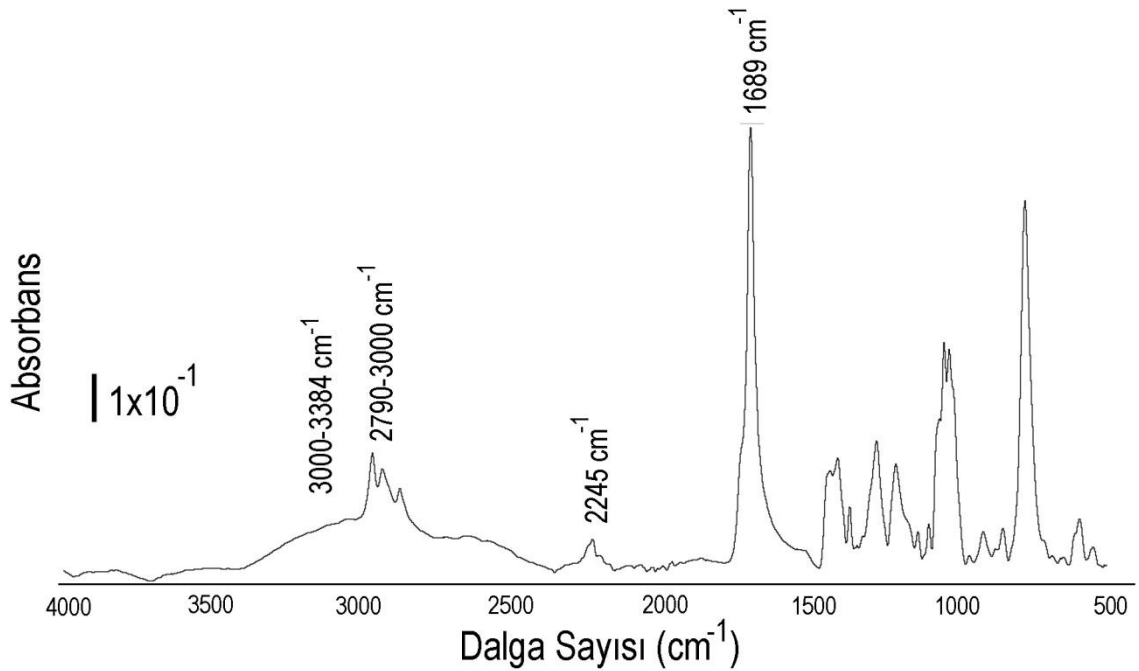
Şekil 4.7. RAFT ajanı CPP'nin ^1H -NMR spektrumu

^{13}C -NMR spektrumunda, 13,48 ppm' deki pik CH₃ karbonuna (a), 21,28 ppm' deki pik CH₃ karbonuna (e); 22,47 ppm' deki pik CH₂ karbonuna (c), 24,76 ppm' deki pik CH₂ karbonuna (b), 29,30 ppm'deki pik CH₂ karbonuna (i), 29,57 ppm' deki pik CH₂ karbonuna (h), 39,05 ppm' deki pik CH₂ karbonuna (c), 46,25 ppm' deki pik S-C karbonuna (f) ; 118,89 ppm' de bulunan pik siyano grubundaki karbona (g); 178,35 ppm' deki pik asit grubundaki karbona (j) ve 220 ppm' deki pik kükürt atomlarına bağlı olan karbona (d) aittir (Şekil 4.8).



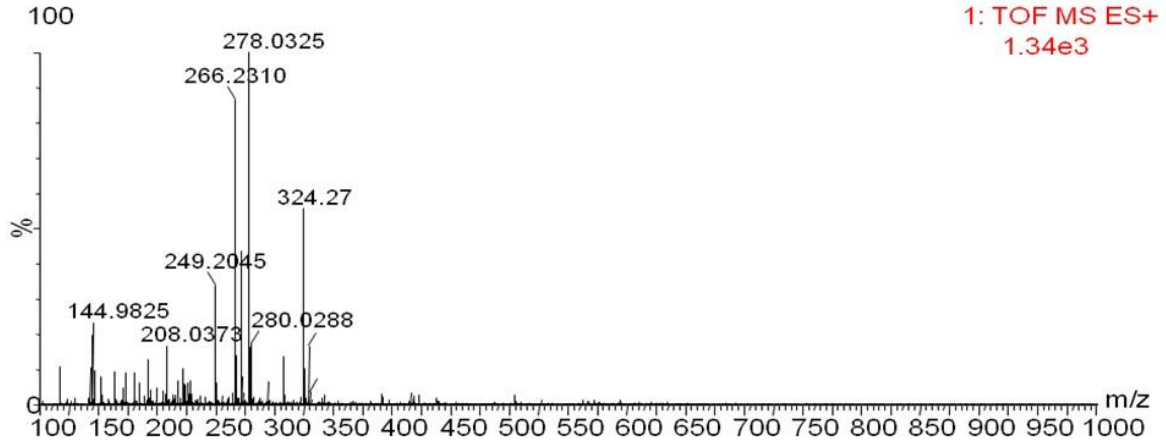
Şekil 4.8. RAFT ajanı CPP'nin ^{13}C -NMR spektrumu

FT-IR spektrumunda, $3000\text{-}3384\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen geniş band karboksilik asit grubuna, $2790\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ arasındaki band alifatik karbonlara, 1689 cm^{-1} 'deki band karbonil grubuna ve 2245 cm^{-1} 'deki band siyano grubuna aittir (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. RAFT ajanı CPP'nin FT-IR spektrumu

Bileşiğin kütle spektrumunda $([M+H])^+$ piki 278,0325' de gözlenmiş (hesaplanan 278,0343) ve molekül formülü $C_{10}H_{16}NO_2S_3^+$ olarak belirlenmiştir. Hesaplanan kütle ile bulunan kütlelerin birbirine yakın çıkması CPP' nin sentezlendiğinin bir kanıtı olabilir.

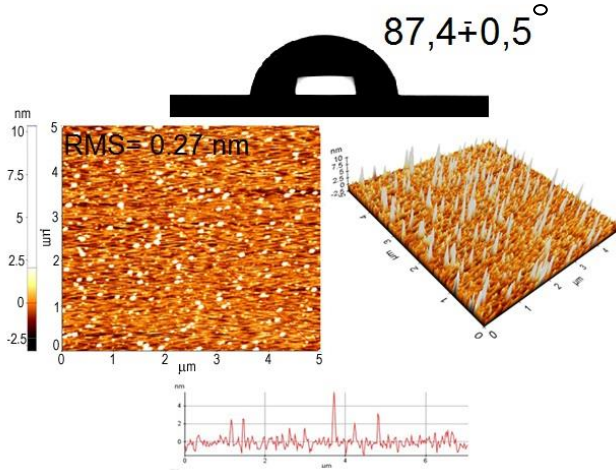


Şekil 4.10. CPP'nin TOF-MS kütle spektrumu

4.3. Hidrojen Sonlu Yüzeylerin Karakterizasyonu

Silisyum disk yüzeylerde gerçekleşen tepkimeler için ilk aşama çok önemli rol oynamaktadır. Bu duruma bağlı olarak yüzeyin yapısı ve elektronik özellikleri organik reaksiyonlar ile ilgili mantıklı mekanik sonuçların elde edilmesi için anlaşılmalıdır. Hidrojen sonlu yüzeylerin eldesi, özel yapısına bağlı olarak, UHV (ultra yüksek vakum) tekniği ile ya da sulu bir florür çözeltisinde kimyasal bağlanma yoluyla gerçekleştirilir [128].

Si-H yüzeyin su değme açısı $87,4 \pm 0,5^\circ$ olarak belirlendi (Şekil 4.11). Bu değer literatür verileriyle ($79-95^\circ$) de uyumludur [129,130]. Si-H yüzeyine ait 2 ve 3 boyutlu atomik kuvvet mikroskopu (AFM) görüntüleri Şekil 4.11'de verilmiştir. Si-H yüzey için yüzey pürüzlülüğün bir ölçüsü olan RMS değeri 0,27 nm olarak belirlenmiştir. Bu durum, hazırlanan Si-H yüzeyinin oldukça homojen olduğunu göstermektedir.

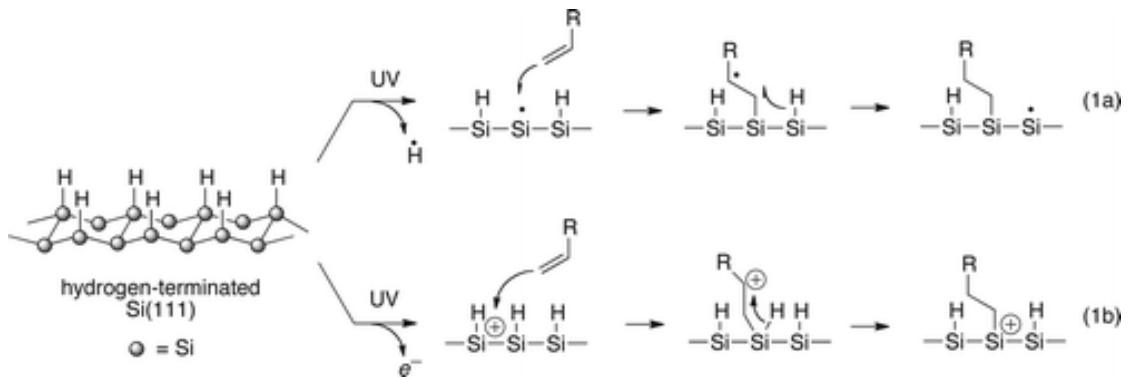


Şekil 4.11. Si-H yüzeyine ait 2- ve 3-boyutlu AFM ve su damlacığı görüntüsü

4.4. Ara Bağlayıcı 9-Deken-1-Ol Molekülü Bağlı Yüzeylerin Karakterizasyonu

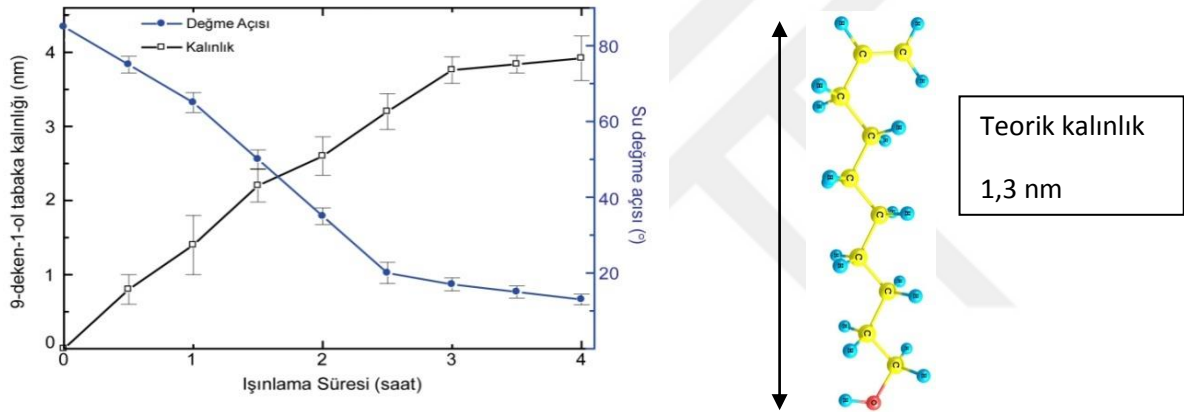
Silisyum disk yüzeyinde oluşturulan Si-O bağının ısıya ve hidrolize karşı Si-C bağına göre dayanıksız olduğu bilinmektedir [131]. Bu sebeple, bu çalışmada Si-C bağı içeren yüzeyler hazırlanmıştır. Bunun için Si-H yüzeyine önce ara-bağlayıcı olarak kullanılan 9-deken-1-ol (DO) molekülü UV ışını (254 nm) yardımıyla bağlanmış, ardından hidroksil uçlu bu yüzeye esterleşme reaksiyonu ile CPP RAFT ajanı bağlanarak, RAFT ajanı bağlı silisyum yüzeyler elde edilmiştir.

Si-H yüzeylere alken veya alkin grupları içeren organik moleküllerin UV ışını yardımı ile bağlanması aşağıdaki mekanizma ile gerçekleşmektedir [132,133].



Şekil 4.12. Alkenlerin Si-H yüzeylere UV ışını yardımıyla bağlanmasının olası mekanizması [134]

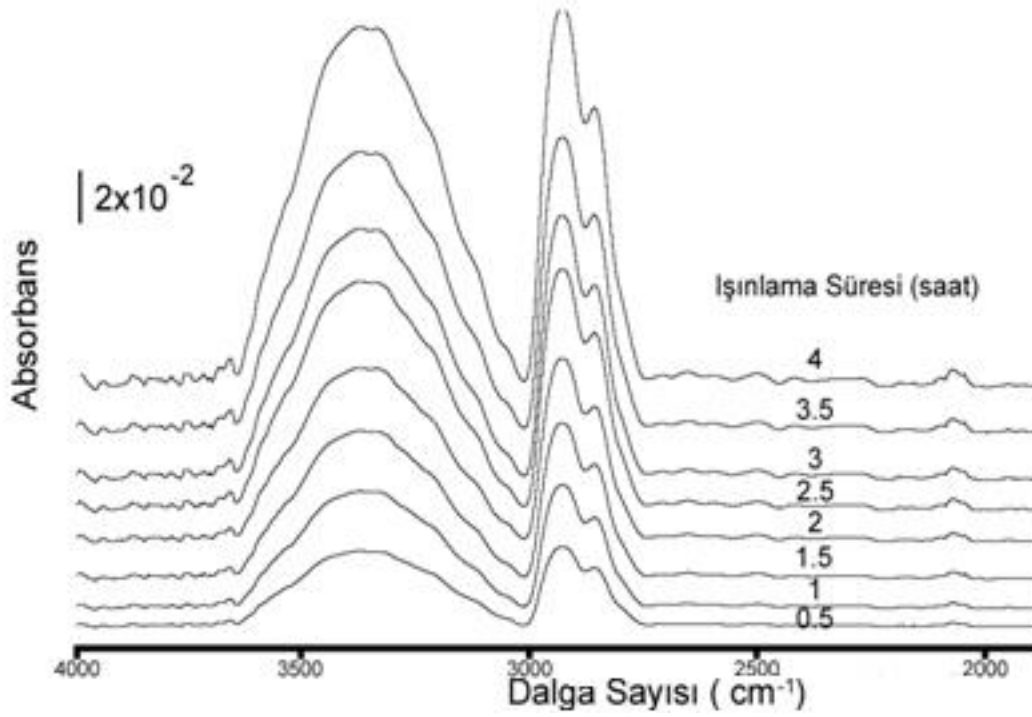
Bu çalışmada, DO molekülünün Si-H yüzeylere bağlanmasında Dymax, BlueWave 50 model UV spot lambası kullanıldı. Tüm işlemler azot atmosferinde eldivenli kabin içerisinde gerçekleştirildi. Hazırlanan Si-H yüzeyler önce argon atmosferinde kuartz kap içerisine yerleştirildi. Kuartz kap içerisinde bulunan Si-H yüzey üzerine birkaç damla DO damlatıldı ve yüzeyde ince bir film oluşturuldu. Yüzey değişik sürelerde UV ışınına maruz bırakıldı. Bu süre sonunda elde edilen DO bağlı silisyum yüzeyler aseton ile yıkanarak argon gazı ile kurutuldu. DO molekülünün Si-H yüzeyine bağlanması grazing angle aksesuarlı FT-IR (GA-FTIR), X- ışınları fotoelektron spektroskopisi (XPS), AFM ve su değme açısı ölçümleri ile karakterize edildi. Si-H yüzeyine DO molekülünün bağlanması için gerekli optimum ışınlama süresi de belirlendi (Şekil 4.13).



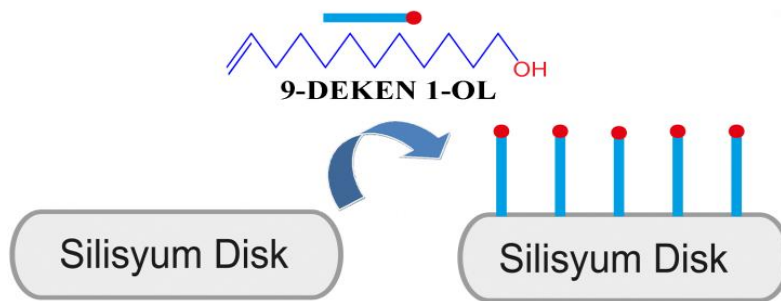
Şekil 4.13. Işınlama süresi ile su değme açısı ve tabaka kalınlığının değişimi

Şekil 4.13' te Si-H yüzeyine DO molekülünün farklı sürelerde UV ışını ile bağlanmasında su değme açısı ve elipsometrik kalınlık değerlerinin değişimi verilmiştir. Işınlama süresinin artması ile yüzeye bağlı DO molekülünün miktarının artması ve dolayısıyla yüzeydeki hidroksil gruplarının zenginleşmesi su değme açısında düşüşe sebep olmuştur. Işınlama süresi 2 saat olduğunda tabaka kalınlığı $2,3 \pm 0,2$ nm iken, su değme açısı $28,2 \pm 0,6^\circ$ dir. Işınlama süresi 4 saat olduğunda bu değerler sırasıyla $4,2 \pm 0,4$ nm ve $14,7 \pm 0,6^\circ$ olarak değişmiştir. DO molekülünün teorik molekül boyutu yaklaşık 1,3 nm' dir. 2 saat sonunda elde edilen yüzeyin deneysel tabaka kalınlığının teorik kalınlığının iki katından küçük olması yüzeye DO molekülünün bağlanmasının tek tabaka şeklinde olduğunu göstermektedir. Buna göre 2 saat ışınlama süresinin tek tabaka oluşumu için optimum süre olduğu belirlenmiştir.

Şekil 4.14'te farklı ışınlama sürelerinde DO bağlı yüzeylerin GA-FTIR spektrumları gösterilmiştir. Si-H yüzeyler temel spektrum olarak kullanılarak elde edilen spektrumların sadece DO bağlı yüzeylere ait olması sağlanmıştır. 2900-3000 cm^{-1} aralığındaki bandlar -CH titreşimlerine ve 3100-3500 cm^{-1} aralığındaki bandlar ise -OH titreşimine aittir. Işınlama süresi arttıkça her iki band şiddetinin artması yüzeye bağlı DO moleküllerinin miktarının arttığını göstermektedir.



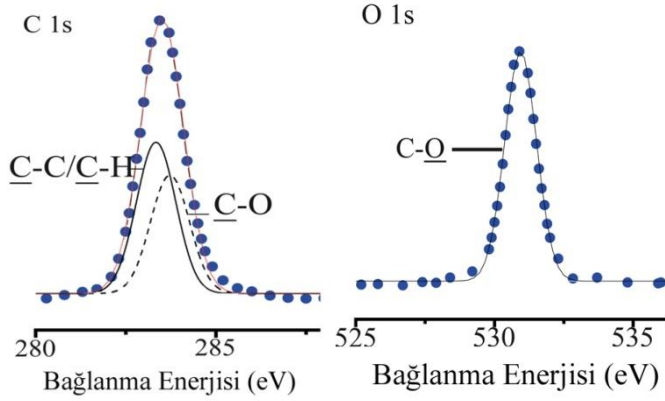
Şekil 4.14. Farklı ışınlama sürelerinde DO bağlı silisyum yüzeylerin GA-FTIR spektrumları



Şekil 4.15. DO molekülünün yüzeye bağlanmasının şematik gösterimi

DO bağlı silisyum yüzeylerin C 1s ve O 1s XPS kısmi tarama spektrumlarında, kimyasal

çevresi farklı iki karbon atomu (C-C/C-H ve C-O) ve bir oksijen atomu (O-H) varlığı tespit edilmiştir (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. DO bağlı silisyum yüzeyin C 1s ve O 1s XPS kısmi tarama spektrumları

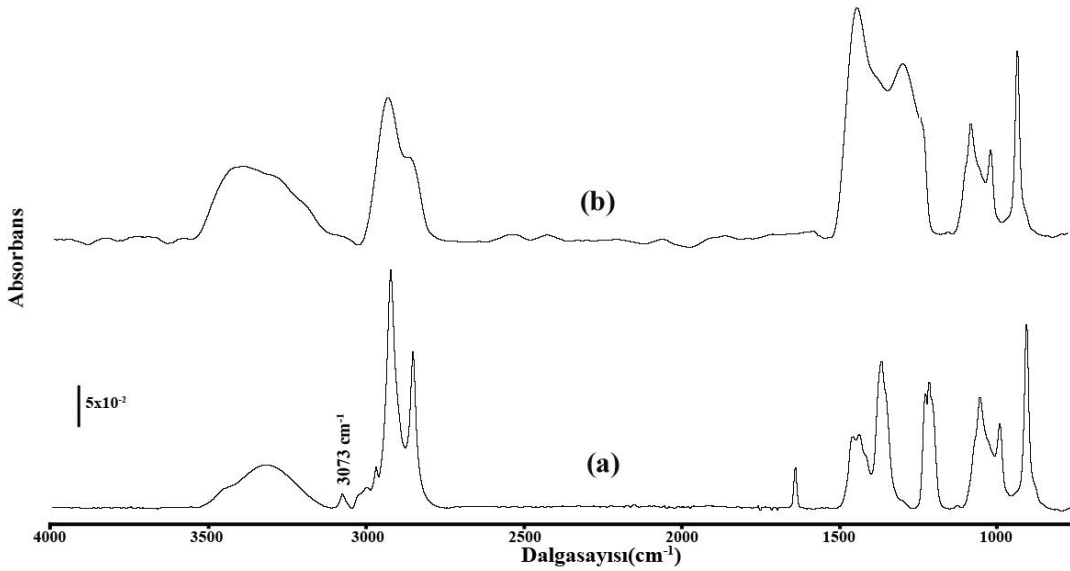
Elde edilen yüzeyin hidrofilik/hidrofobik karakteri hakkında bilgi edinmek için su değme açısı ölçümü yapılmış ve hidrojen sonlu yüzey ile karşılaştırılmıştır. Hidrojen sonlu ve DO bağlanmış yüzeylerin su değme açısı sonuçları ve oluşan su damlalarının görüntüleri Çizelge 4.1’ de verilmiştir. Hidrojen sonlu yüzeye DO bağlandığında yüzeyin kimyasal kompozisyonun değişmesi sonucunda yüzeyin hidrofilik karakteri artmıştır.

Çizelge 4.1. Hidrojen sonlu (a) ve 9-deken-1-ol bağlı yüzeylerin (b) su değme açısı sonuçları ve oluşan su damlacıklarının görüntüleri

Resim	Su Değme Açısı (°)	İlerleme Açısı (θ_i)	Gerileme Açısı (θ_g)	Histerizi ($\theta_i - \theta_g$)
a)				
	$87,40 \pm 0,46$	$87,90 \pm 0,69$	$86,90 \pm 0,23$	$1,00 \pm 0,05$
b)				
	$23,49 \pm 0,97$	$23,79 \pm 1,24$	$22,15 \pm 0,48$	$1,64 \pm 0,76$

DO molekülüne bağlı yüzeyin yapısal karakterizasyonu ise GA-FTIR spektrumu alınarak

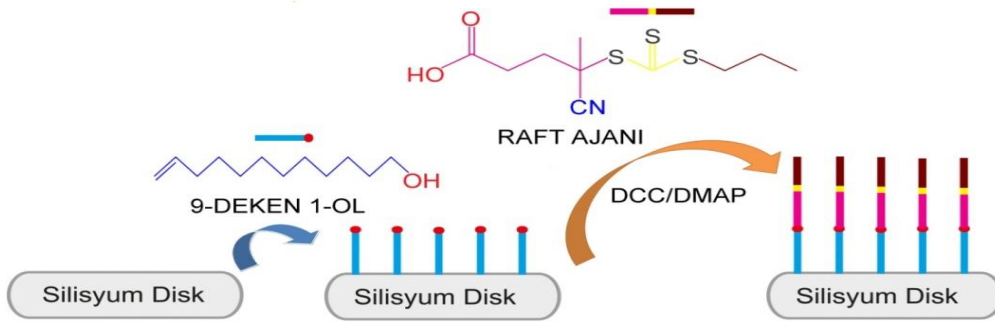
gerçekleştirildi. DO molekülü yüzeye bağlanmadan önce (a) ve yüzeye bağlandıktan sonra (b) alınan GA-FTIR spektrumları Şekil 4.17' de verilmiştir. DO molekülü Si-H yüzeyine UV ışınının etkisiyle bağlandı. 9-deken-1-ol molekülü yüzeye bağlanmadan önce alınan GA-FTIR spektrumu incelendiğinde $2900-3000\text{ cm}^{-1}$ civarında alifatik -C-H gerilmelerine karşılık gelen bandlar görülmektedir. Ayrıca GA-FTIR spektrumunda iki karakteristik band vardır. Bunlar $3000-3300\text{ cm}^{-1}$ 'de gözlenen ve OH gerilmesine karşılık gelen geniş bandtır. 9-deken-1-ol molekülü yüzeye ikili bağın açılmasıyla bağlandığından molekül yüzeye bağlandıktan sonra -C=C gerilmesine karşılık gelen keskin bandın kaybolması bekleniyordu. Şekil 4.17.b' de görüldüğü gibi 3073 cm^{-1} ve 1643 cm^{-1} gözlenen bandlar kaybolmuştur. $2760-3000\text{ cm}^{-1}$ civarında gelen ve alifatik -C-H gerilmelerine karşılık gelen bandlar ile $3000-3300\text{ cm}^{-1}$ de gelen ve hidroksil grubuna ait olan geniş bandta ise beklenildiği gibi değişiklik gözlenmemiştir.



Şekil 4. 17. DO yüzeye bağlanmadan önce (a) ve yüzeye bağlandıktan sonra (b) alınanGA-FTIR spektrumları

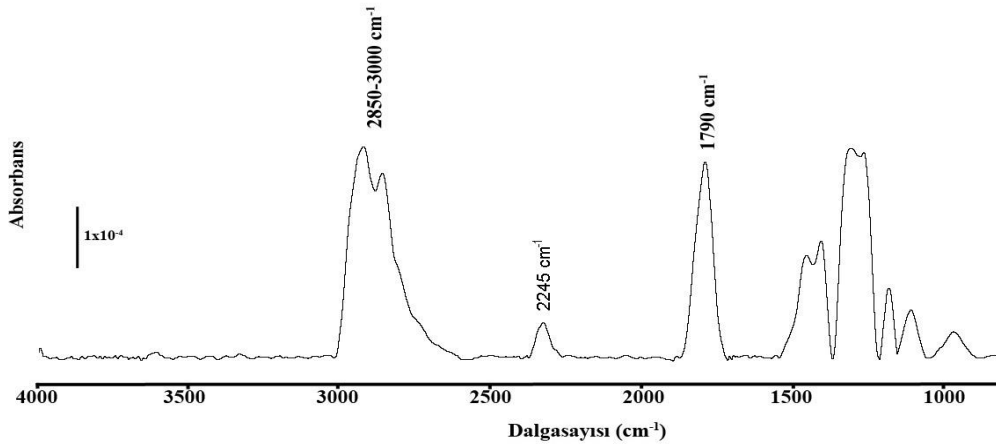
4.5. CPP'nin Yüzeye Bağlanması

Hidroksil sonlu yüzeyler azot gazı ile kurutuldu. Hidroksil sonlu yüzeyler 4-(dimetilamino)piridinin (40 mg, 0,327 mol) asetonitril çözücüsü içerisindeki çözeltisine bırakıldı ve sıcaklık 0°C ' ye getirildi. 5 mL diklorometan içerisinde çözülmüş disiklokarbodiimit (0,812 g, 3,94 mol) çözeltiye yavaş yavaş ilave edildi. Ekleme işlemi bittikten sonra 0°C 'de 5 dakika karıştırıldı. Son olarak oda sıcaklığında bir gece bekletildi.



Şekil 4.18. RAFT ajanın yüzeye bağlanmasının şematik gösterimi

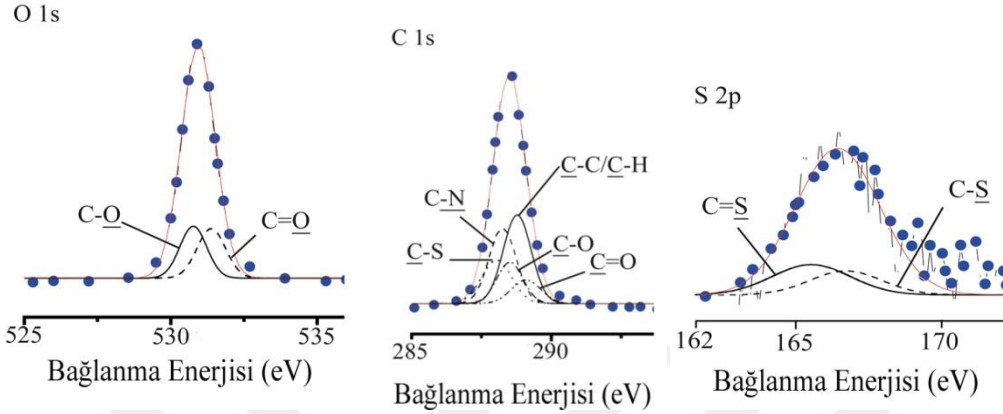
RAFT ajanı bağlı yüzeyin film kalınlığı elipsometre ile $4,5 \pm 0,6$ nm olarak ölçüldü. DO bağlı silisyum yüzeyinin film kalınlığı ile karşılaştırıldığında, film kalınlığındaki bu kısmi artış yüzeye RAFT ajanının bağlandığını işaret etmektedir. GA-FTIR spektrumunda, 1790 cm^{-1} deki C=O bandının ve 2245 cm^{-1} deki -CN bandının görülmesi de yüzeye RAFT ajanının bağlandığını göstermektedir (Şekil 4.19).



Şekil 4.19. CPP bağlı yüzeyin GA-FTIR spektrumu

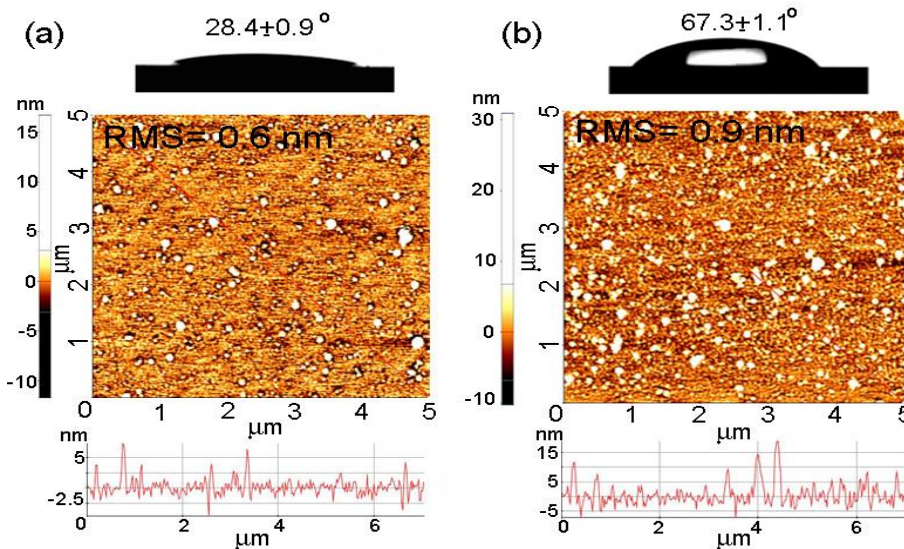
RAFT ajanı bağlı yüzeyin O 1s kısmi tarama XPS spektrumunda (Şekil 4.20) farklı kimyasal çevreye sahip iki oksijen atomu bulunmaktadır. Bunlar RAFT ajanı yapısında bulunan C=O grubundaki oksijen ve esterleşme tepkimesi sonucu oluşan C-O grubundaki oksijen atomlarına aittir. C=O grubundaki oksijen atomunun bağlanma enerjisi yaklaşık 532 eV iken C-O grubundaki oksijen atomunun bağlanma enerjisi yaklaşık 533 eV' dir. C 1s kısmi tarama XPS spektrumunda, 288 eV bağlanma enerjisinde alifatik karbon (C-C/C-H), 287 eV' de siyano grubundaki karbon (C-N), 287,5 eV de karbonil grubundaki karbon (C=O), 289 eV de C-O grubundaki karbon ve 287 eV de C-S grubundaki karbon

atomlarının bulunduğu görülmüştür. İki farklı kimyasal çevreye sahip S 2p piklerinden C=S grubundaki kükürt atomunun bağlanma enerjisi 164 eV ve C-S grubundaki kükürt atomunun bağlanma enerjisi ise 166 eV olarak belirlenmiştir.



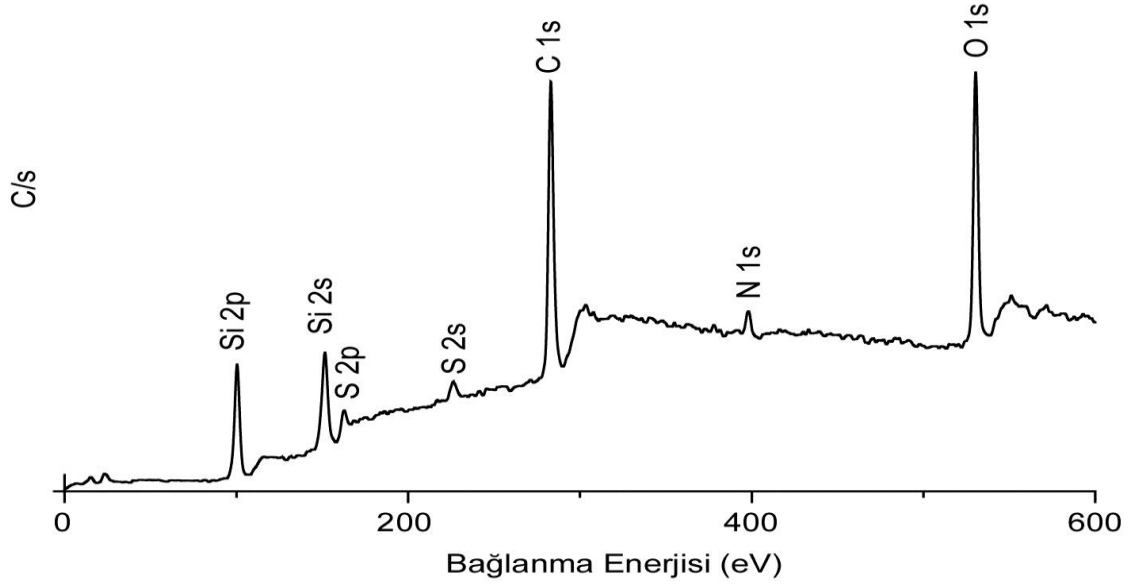
Şekil 4.20. RAFT ajanı bağlı yüzeyin C 1s, O 1s ve S 2p kısmi tarama XPS spektrumları

DO ve RAFT ajanı bağlı yüzeylerin 2- ve 3-boyutlu AFM görüntüleri Şekil 4.21' de verilmiştir. DO bağlı yüzeyin RMS değeri 0,6 nm ve RAFT ajanı bağlanmış yüzeyin RMS değeri 0,9 nm olarak belirlenmiştir. RMS değerinin DO bağlı yüzeyin RMS değerine göre kısmen artması, yüzeye RAFT ajanının bağlandığını işaret etmektedir. RAFT ajanı bağlanmış yüzeylerin su değme açısı 67° olarak ölçülmüştür (Şekil 4.21). Buna göre, DO bağlı yüzeye esterleşme tepkimesi sonucu bağlanan RAFT ajanının yüzeye hidrofobik karakter kazandırdığı görülmüştür.



Şekil 4.21. DO (a) ve RAFT ajanı bağlı (b) yüzeylerin 2 boyutlu AFM ve su damlacığı görüntüleri

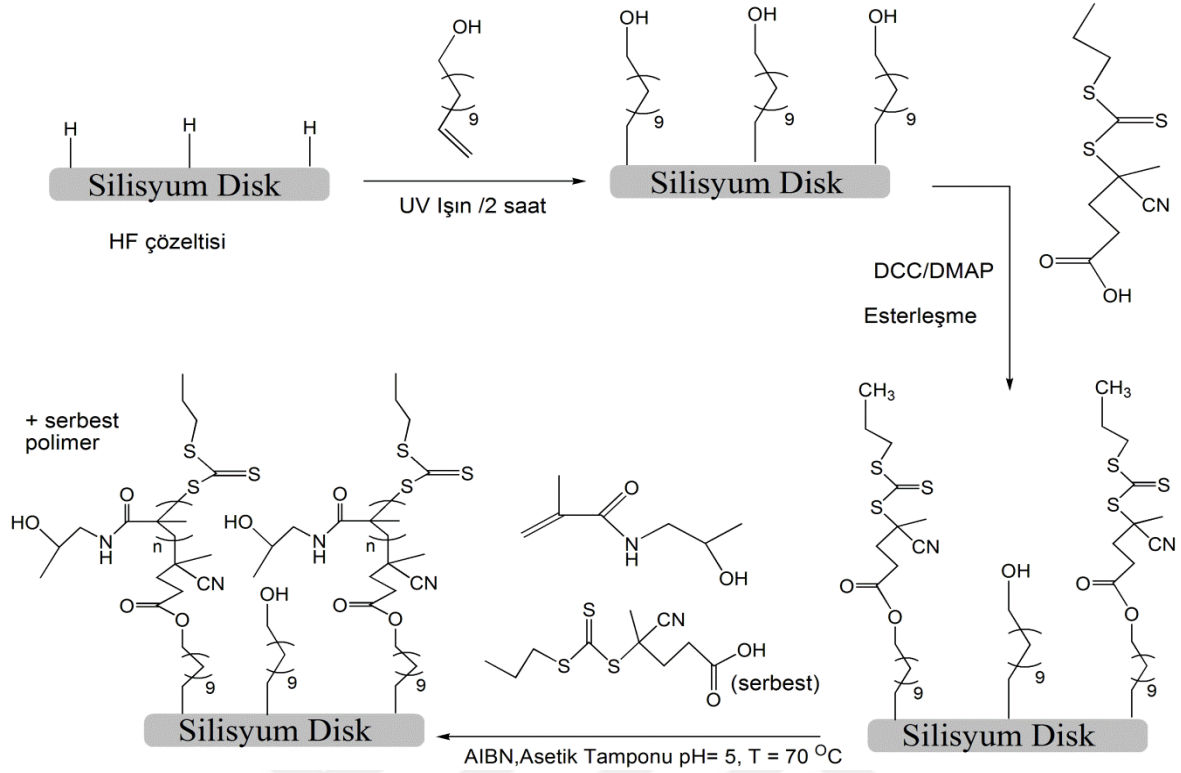
RAFT ajanı bağlı yüzeyin XPS spektrumunda C1s, N1s, O1s ve S2p pikleri sırasıyla 285,0 eV, 400,6 eV, 532,2 eV ve 164,2 eV değerlerinde gözlenmiştir. C-N bağındaki N1s' in bağlanma enerjisi 399 eV' dur. Bu durumda Si(100) yüzeyine bağlanmış RAFT ajanına ait XPS spektrumundaki C1s, N1s, O1s ve S2p piklerinin varlığı Si(111) yüzeyinde RAFT ajanın bağlandığını göstermektedir.



Şekil 4.22. RAFT ajanı bağlı yüzeyin XPS spektrumu

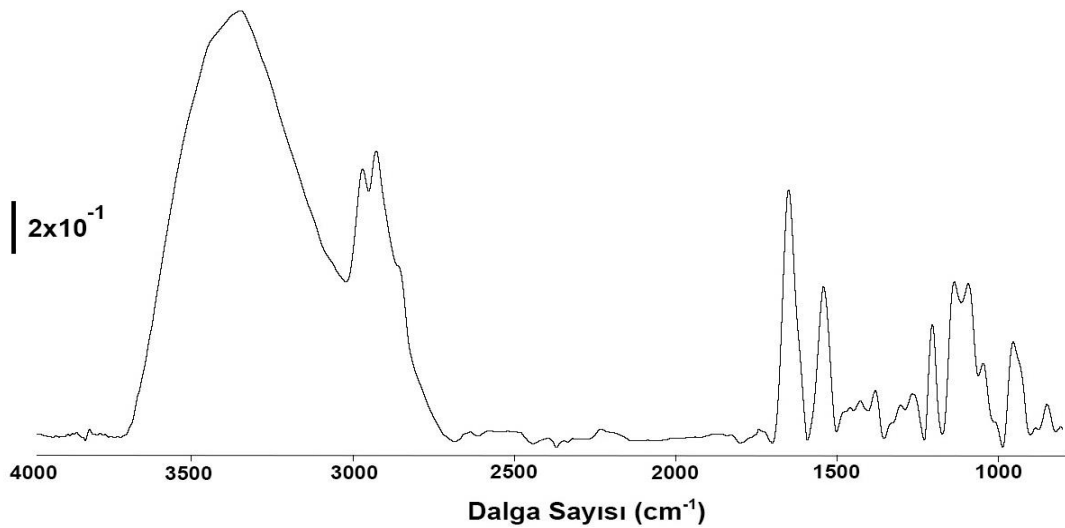
4.6. Poli (N –[2 –Hidroksipropil] Metakrilamit) Fırçaların Sentezi

Bu tez kapsamında ara-yüzey vasıtalı RAFT polimerleşmesi ile Poli (N–[2–hidroksipropil] metakrilamit) (PHPMA) fırçalar sentezlenmiştir. Bunun için RAFT ajanı bağlı silisyum diskler, başlangıç monomer derişiminin RAFT ajanı derişimine oranı (HPMA:CPP) 750/1, RAFT ajanı derişiminin başlatıcı derişimine oranı (CPP:AIBN) 8/1 olan çözeltiler içine konularak 70 °C' de asetik asit tamponunda (pH= 5,2; 0,27 mol/L asetik asit ve 0,73 mol/L sodyum asetat) azot atmosferinde farklı sürelerde polimerleştirilmiştir (Şekil 4.23).



Şekil 4.23. PHPMA fırçaların sentezinin şematik gösterimi

24 saat polimerleşme sonunda elde edilen yüzeyin yapısal karakterizasyonu için GA-FTIR spektrumu alındı. FTIR spektrumu incelendiğinde, 3650-3000 cm^{-1} aralığındaki bandın hidroksil gruplarına, 3300-3350 cm^{-1} aralığındaki tekli bandın birincil amite ve 2850-3000 cm^{-1} aralığındaki bandın ise alifatik karbonlara ait olduğu tespit edilmiştir. 1630 cm^{-1} 'deki band ise karbonil grubuna aittir.



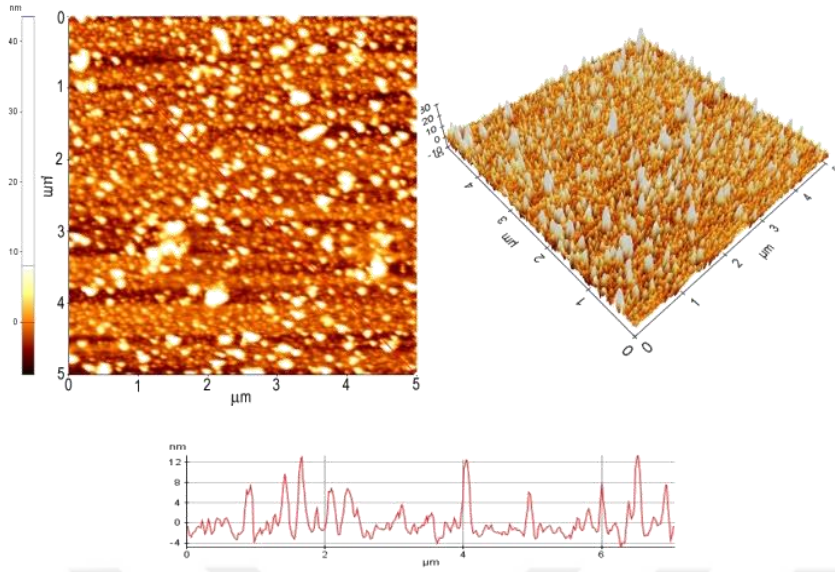
Şekil 4.24. PHPMA fırçanın GA-FTIR Spektrumu

Elde edilen yüzeyin hidrofilik/hidrofobik karakteri hakkında bilgi edinmek için su değme açısı ölçümü alınmıştır. Polimer bağlı yüzeyin su değme açısı sonucu ve oluşan su damlacığının görüntüsü Çizelge 4.2' de verilmiştir. Yüzeye polimerin bağlanması ile yüzeyin hidrofilik karakterinin arttığı gözlemlenmiştir.

Çizelge 4.2. PHPMA fırçanın statik ve dinamik su değme açıları

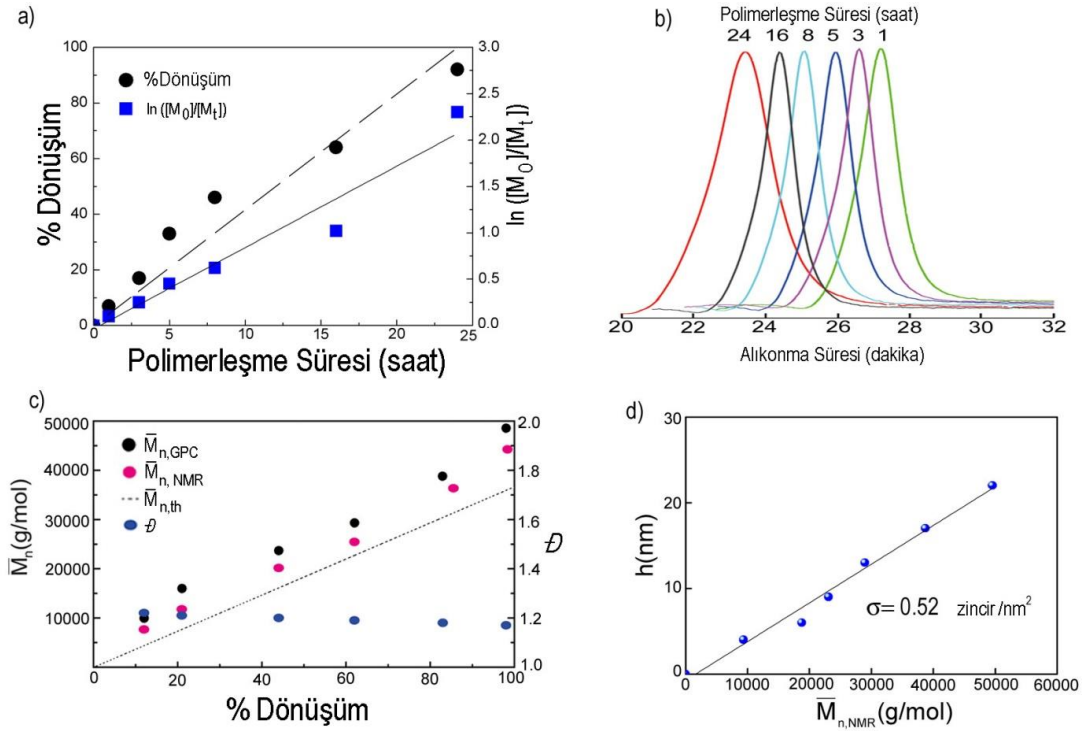
Resim	Su Değme Açısı ($^{\circ}$)	İlerleme Açısı (θ_i)	Gerileme Açısı (θ_g)	Histerizi ($\theta_i - \theta_g$)
	$45,5 \pm 0,1$	$46,6 \pm 0,8$	$44,7 \pm 0,9$	$1,9 \pm 0,5$

PHPMA fırçaların $5 \times 5 \mu\text{m}^2$ lik bir alanda alınan AFM görüntüsü analiz edildiğinde yüzey pürüzlülük değeri (RMS) 3,8 nm olarak belirlenmiştir. PHPMA bağlı yüzeyin rms değerinin RAFT ajanı bağlı yüzeyin RMS değerine göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu durumda, beklenildiği gibi PHPMA bağlı yüzeyin RAFT ajanı bağlı yüzeye göre daha pürüzlü olduğunu söylemek mümkündür. 2- boyutlu AFM görüntüsünde açık renkli düzenlenmeler yüzeydeki daha yüksek olan noktaları temsil etmektedir. Yüzeyde gözlenen bu değişiklik yüzeyde etkin bir polimerleşme tepkimesi sonucunda PHPMA fırçalarının büyütülmesinin bir sonucudur. Ayrıca polimerleşme başlatıcısının yüzeye homojen ve yoğun bir şekilde bağlanması sebebiyle yüzeyde düzgün ve sıkı istiflenmiş polimer fırçalar hazırlanabilmiştir.



Şekil 4.25. PHPMA bağlı yüzeyin 2- ve 3-boyutlu AFM görüntüleri

Serbest RAFT ajanının ortamda bulunması hem çözelti ortamındaki polimerleşmeyi kontrol eder hem de aktif polimer zincirlerinin kararlılığına yardımcı olur [135]. Yüzeyde oluşan polimerin mol kütlesi tam olarak bilinmemekle beraber, çözeltide oluşan polimer ile aynı olması beklenir. Yüzeydeki ile çözeltideki polimerleşme arasındaki temel fark zincir transfer tepkimesinin hızıdır. Yüzeydeki zincir transfer hızı çözeltideki zincir transfer hızından düşüktür [135]. Farklı zaman aralıklarında (1-24 saat) vialler yağ banyosundan alındı ve viallerin ağzı açılarak hızlı bir şekilde sıvı azot içerisine daldırılarak reaksiyonun aniden durması sağlandı. Örnekler oda sıcaklığına getirildikten sonra yüzeyler ultrasonik banyoda yıkanarak yüzey üzerine fiziksel olarak tutunmuş monomer, RAFT ajanı, polimer gibi moleküllerin uzaklaşması sağlandı. Daha sonra yüzeyler azot gazı ile kurutuldu ve polimerik fırça içerisine hapsolmuş olası çözücü moleküllerini uzaklaştırabilmek için vakumda kurutuldu. Çözeltideki sıvıdan bir miktar alınıp ^1H -NMR karakterizasyonu için saklanırken diğer kısmı tetrahidrofuran ile çöktürüldü. İki kez çöz-çöktür işlemi yapıldıktan sonra elde edilen renkli viskoz sıvı vakumda kurutuldu ve GPC karakterizasyonu için hazır hale getirildi. Çözeltide oluşan polimerleşmenin karakterizasyonunda ^1H -NMR kullanıldı ve her bir zaman aralığına ait yüzde dönüşümler belirlendi. Yüzde dönüşüm monomerde ve polimer zincirinde asılı konumdaki hidroksil grubuna komşu metil grubu ile metilen protonlarının integrasyon oranlarından hesaplandı.



Şekil 4.26. Asetik asit tamponunda (pH=5.0) 70 °C’da HPMA’nın ara-yüzey vasıtalı RAFT polimerleşmesi sonuçları, [HPMA]/[serbest CPP]=750/1, [serbest CPP]/[AIBN]=8/1 (a) Polimerizasyon kinetiği ve % dönüşüm, (b) Farklı sürelerde çözeltideki polimerin GPC kromatogramları, (c) % dönüşüm ile molekül kütlesi ve polidispersite indeksinin ($\bar{D}$) değişim (d) Mol kütlesi ile elipsometrik kalınlık değerinin değişimi

Yarı logaritmik kinetik eğri ile yüzde dönüşümün zamanla değişiminin doğrusal olması polimerizasyonun kontrollü/yaşayan karakterde olduğunu işaret etmektedir Şekil 4.26’ a da Yarı logaritmik kinetik eğrinin eğiminden polimerleşmenin görünen hız sabiti, $k_p^g = 6,3 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ olarak belirlenmiştir. Bu tez kapsamında elde edilen polimerlerin molekül kütleleri büyüklükçe ayırma kromatografisi (GPC) ve $^1\text{H-NMR}$ ile belirlenmiştir. GPC kromatogramları Şekil 4.26 b’de gösterilmiştir. Farklı sürelerde elde edilen kromatogramlar incelendiğinde tümünün simetrik olduğu görülmektedir. Herhangi bir omuzun ya da kuyruğun görülmemesi RAFT polimerleşmesi sırasında bimoleküler sonlanmaların özellikle makro CTA’nın ortamda bulunan diğer aktif radikal türler tarafından sönmülendirilmediği söylenebilir. Molekül kütesinin artışı ile GPC kromatogramlarında daha düşük alıkonma sürelerine doğru kayma vardır. PHPMA’nın tüm bu sonuçlar ışığında çözelti içerisinde kontrollü bir şekilde sentezlendiği söylenebilir. RAFT polimerleşmesi sonucu oluşan polimerlerin teorik molekül kütlesi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\overline{M}_{n, \text{teorik}} = \frac{[M]_0}{[CTA]_0 + 2f[I](1 - e^{-kt})} \times \alpha \times M_{\text{monomer}} + M_{CTA} \quad (4.1)$$

Eşitlikteki M_{monomer} ve M_{CTA} sırasıyla monomer ve zincir transfer ajanının mol kütleleri, $[M]_0$, $[CTA]_0$ ve $[I]_0$ sırasıyla monomer, zincir transfer ajanının ve başlatıcının başlangıç derişimini göstermektedir. Eşitlikteki paydanın sağ tarafında bulunan f başlatıcı etkinliğini ve k_d ise herhangi bir t anındaki başlatıcının bozunma hız sabitini göstermektedir. α ise monomer dönüşümünü simgelemektedir. İdeal RAFT polimerleşmesinde başlatıcının bozunmasıyla oluşan polimer miktarı minimumdur. Bu nedenle oluşan polimer miktarı zincir transfer ajanı miktarı yanında ihmal edilebilir düzeydedir. Bu durumda Eşitlik 4.1 basit olarak Eşitlik 4.2' ye dönüşmüş olur.

$$\overline{M}_{n, \text{teorik}} = \frac{[M]_0}{[CTA]_0} \times \alpha \times M_{\text{monomer}} + M_{CTA} \quad (4.2)$$

Çözelti ortamında oluşan polimerlerin mol kütlelerinin monomer dönüşümüyle değişimi Şekil 4.26.(c)'de verilmiştir. Şekil 4.26.(c)' de, $\overline{M}_{n, \text{teo}}$, $\overline{M}_{n, \text{NMR}}$ ve $\overline{M}_{n, \text{GPC}}$ değerlerinin % dönüşümle doğrusal olarak arttığı belirlenmiştir. % dönüşüm yaklaşık olarak %12-98 aralığında değiştiğinde teorik mol kütlesi $4567\text{-}35178 \text{ g mol}^{-1}$ arasında değişirken GPC ve NMR' dan elde edilen mol kütleleri sırasıyla $10200\text{-}48500 \text{ g mol}^{-1}$ ve $7700\text{-}46000 \text{ g mol}^{-1}$ arasında değişmektedir. Ayrıca polimerlerin $\overline{D}$ değerleri tüm polimerleşme süresince 1,3' ten küçüktür. Mol kütlelerinin % dönüşümle değişiminin doğrusal olması da polimerleşmenin yaşayan/kontrollü olma özelliğini göstermektedir. Elde edilen grafik incelendiğinde teorik mol kütlelerinin dönüşümle değişimi sonucu elde edilen eğri orijinden geçmektedir. Bu durum, RAFT polimerleşmesinin serbest radikal polimerleşmesinden daha baskın olmasının bir sonucudur. NMR, GPC ve teorik olarak elde edilen polimerlerin molekül kütleleri birbiri içerisinde farklılık göstermektedir. Burada hesaplanan molekül kütlelerinin farklı olmasının nedenlerinin başında GPC' de kullanılan standartların özelliklerinden kaynaklanabilir. Ayrıca radikal türleri arasındaki geçişler sırasında RAFT ajanın etkinliğinin azalması da molekül kütlelerini etkileyen başka bir parametredir.

RAFT polimerleşmesinde ortam koşulları (sıcaklık, monomer/CTA çifti türü ve derişimi, başlatıcı türü ve derişimi) iyi ayarlanmalıdır. Polimerleşme hem serbest radikal hem de RAFT polimerleşmesi ile birlikte devam eder. Dönüşüm-molekül kütlesi grafiğinde teorik eğrinin pozitif bir kesim noktasından geçmesiyle hibrit davranış meydana gelir [136,137]. Hibrit davranışın etkinliğinin RAFT ajanı derişiminin artırılması ile azaltılabileceği

düşünülse de yüksek derişimlerde gözlemlenen bimoleküler sonlanmaların oluşmaması için derişimin dikkatlice belirlenmesi gerekmektedir. Bu çalışmada elde edilen grafik incelendiğinde eğri orijinden geçmiştir. Dolayısıyla polimerleşme şartları ideal RAFT polimerleşmesine uygundur. Çözelti kinetiği ile yüzey kinetiğinin benzer davranışlar göstermesinden dolayı polimerik fırçalar hakkında da bilgi edinilebilir. Polimer için bağlanma yoğunluğu σ (zincir/nm²), elipsometrik kalınlık, h (nm) ve polimerin yoğunluğu, ρ (g/cm³, PHPMA için 1,02 g/cm³, N_A Avogadro sayısı, M (g/mol) molekül kütlesini belirtmek üzere aşağıdaki eşitlikle hesaplanır;

$$h = \frac{\sigma \overline{M}_n}{\rho N_A 10^{-21}} \quad (4.3)$$

Yüzey üzerindeki polimer zincirleri arası uzaklık, D (nm), aşağıdaki eşitlikle hesaplanır:

$$D = (4 / \pi \sigma)^{1/2} \quad (4.4)$$

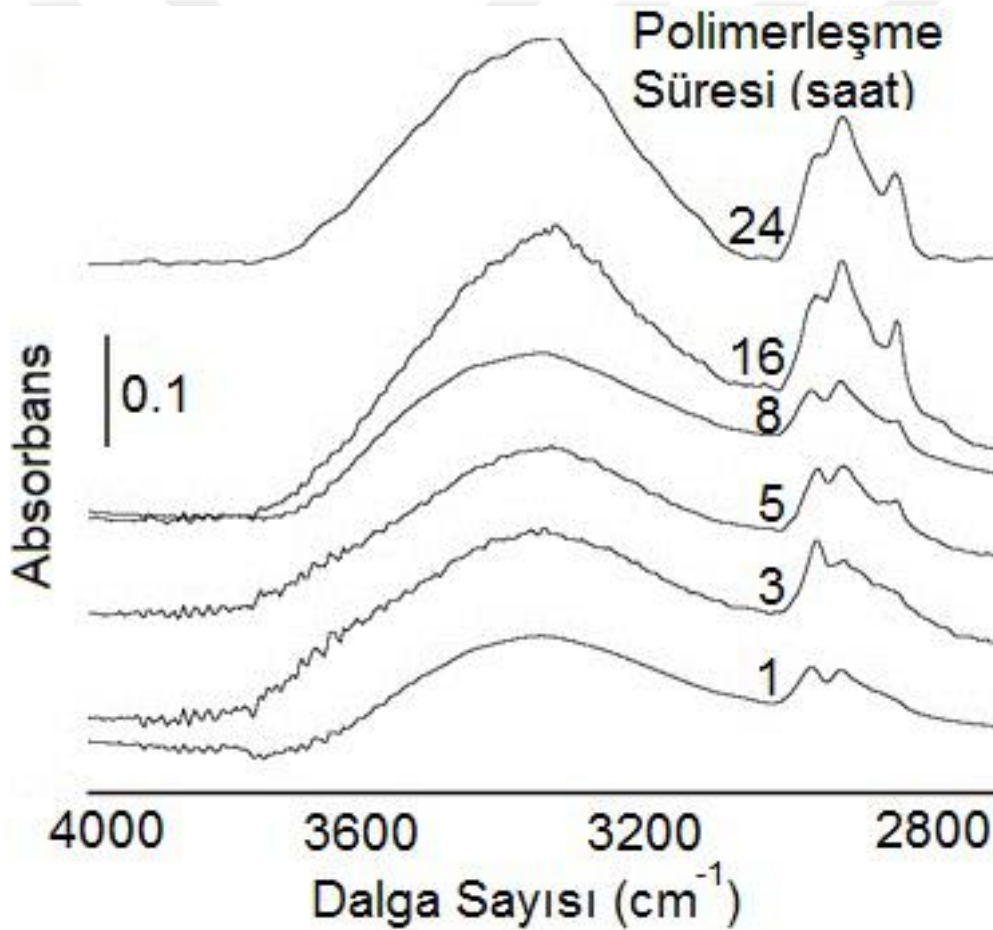
İyi bir çözücünde bulunan polimerin zincir konformasyonu; jirasyon yarıçapı, R_g (nm), ile yüzeydeki polimer zincirleri arası uzaklık karşılaştırılarak belirlenebilir:

$$R_g = \alpha (\overline{DP}_n / 6)^{1/2} \quad (4.5)$$

Burada DP_n sayıca ortalama polimerleşme derecesini, α ise istatistiksel segment uzunluğunu (HPMA için $\alpha \approx 0,8$ nm) simgelemektedir.

Polimerin farklı sürelerdeki mol kütlesi ile elipsometrik kalınlığının değişimi Eşitlik 4.3'e göre değerlendirilerek polimerleşme süresince zincir yoğunluğu 0,52 zincir/nm² olarak bulunmuştur (Şekil 4.26.(d)). Yüzey üzerindeki polimer zincirleri arası uzaklık, D (nm), 1,8 nm olarak hesaplanmıştır. Burada önemli olan yüzey üzerinde bulunan polimerlerin konformasyonu hakkında bilgi veren $D/2R_g$ oranıdır. Eğer bu oran 1'den küçükse yüzeydeki polimerlerin fırça konformasyonunda, 1'den büyük olursa mantar konformasyonunda olduğu bilinmektedir. Tüm zaman aralıklarında yüzeyde bulunan polimerler fırça konformasyonundadır.

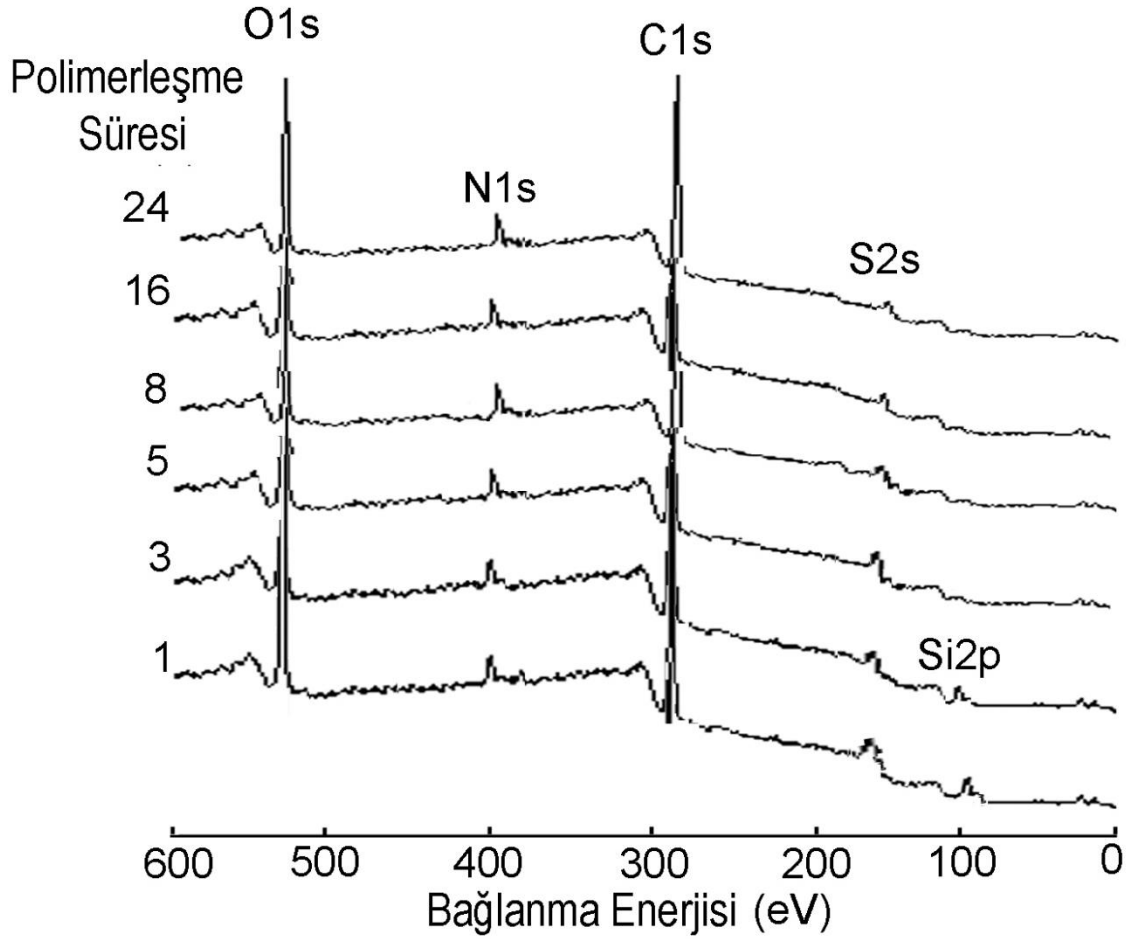
Şekil 4.27’ de farklı polimerleşme sürelerinde polimerik fırçalara ait GA-FTIR spektrumları gösterilmiştir. GA-FTIR analizi sırasında 9-deken-1-ol ve CPP’ den gelen metil ve metilen gruplarının katkısını polimerik fırça spektrumuna olan katkısını ihmal etmek için RAFT ajanı bağlı silisyum diskler temel spektrum olarak kullanılmıştır. Böylelikle elde edilen spektrumların sadece polimerik fırçalara ait olması sağlanmıştır. Spektrumlar incelendiğinde $2900-3000\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki bandlar CH titreşimlerine ve $3000-3300\text{ cm}^{-1}$ band ise OH titreşimlerine karşılık gelmektedir. Polimerleşme süresi arttıkça yüzeydeki polimerik film kalınlığının artmasıyla bu iki bandın absorbanslarında da artış gözlemlenmiştir ancak polimerleşme süresinin 8 ve 16 saat olması durumunda bu sürelerde absorbandsda önemli bir değişiklik olmamıştır.



Şekil 4.27. PHPMA fırçaların farklı polimerleşme sürelerinde alınmış GA-FTIR spektrumları

Şekil 4.28’ de farklı polimerleşme sürelerinde silisyum disk yüzeyindeki polimerik fırçalara ait sürekli XPS spektrumları verilmiştir. O 1s, N 1s, C 1s, S 2p ve Si 2p pikleri sırasıyla yaklaşık olarak 532, 400, 285, 165 ve 103 eV bağlanma enerjisi değerlerinde

gözlenmiştir. Yüzeyin kimyasal bileşiminin polimerleşme süresi ile değişimi Tablo 1’de gösterilmiştir. Yüzey üzerinde polimerleşme süresine bağlı olarak O 1s ve C 1s pik şiddetinin bağlı olarak artması polimerleşme derecesinin ve yüzeydeki polimerik film kalınlığının arttığının güçlü bir kanıtıdır. XPS spektrumlarında bulunan S 2p ve S 2s piklerinin varlığı polimerik fırçaların uç gruplarındaki RAFT ajanının yapısından kaynaklanmaktadır. Bu durum polimerleştirmenin kontrollü/yaşayan özellikte olduğunu göstergesidir. Polimerleşme süresinin 5 saati aşması durumunda Si 2s ve Si 2p elementlerinin tayin edilememesi polimerik film kalınlığının 10 nm’nin üzerinde olduğunu işaret etmektedir [138].

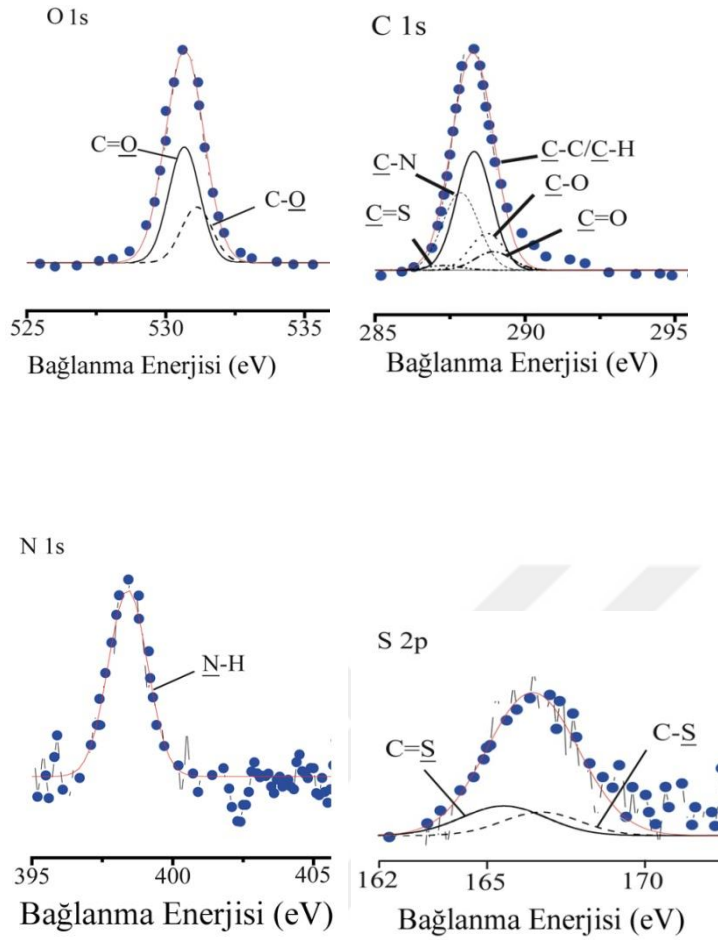


Şekil 4.28. PHPMA fırçalara ait farklı polimerleşme sürelerinde alınmış sürekli XPS spektrumları

Çizelge 4.3. PHPMA fırçaların farklı polimerleşme sürelerine ait kimyasal bileşimi

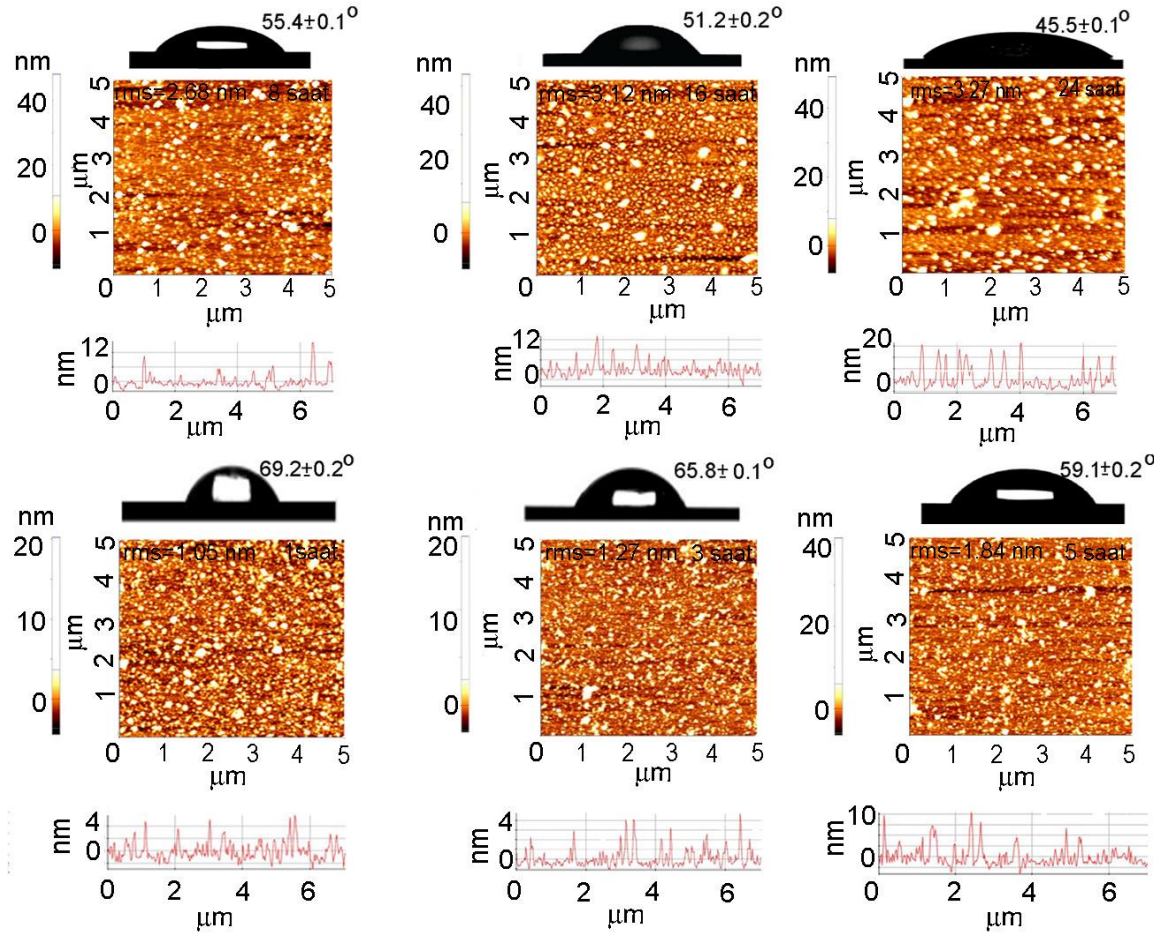
	O 1s		N 1s	C 1s					S 2p		Si
Numune Adı	C=O	C-O	N-H	C-O	C=O	C-N	C-C/C-H	C=S	C-S	C=S	Si 2p
Polimer, 1 saat Enerji (eV) Derişim (%)	532,8 39,5	531,7	400,3 5,1	288,7	289,4	287,2 47,8	288,1	286,7	162,6	162,6 4,9	101,2 2,7
Polimer, 5 saat Enerji (eV) Derişim (%)	532,6 40,6	531,4	400,3 6,2	288,6	289,5	287,2 49,8	288,2	286,6	162,9	162,5 3,4	101,2 -
Polimer, 8 saat Enerji (eV) Derişim (%)	532,5 41,0	531,6	400,4 6,5	288,7	289,4	287,3 50,2	288,5	286,7	163,0	162,6 2,3	101,2 -
Polimer, 16 saat Enerji (eV) Derişim (%)	532,7 41,3	531,4	400,2 6,7	288,5	289,3	287,5 50,5	288,4	286,5	162,9	162,4 1,5	101,2 -
Polimer, 24 saat Enerji (eV) Derişim (%)	532,6 41,7	531,4	400,3 7,0	286,6	289,4	287,4 51,1	288,3	286,6	162,9	162,4 0,2	101,2 -

24 saat boyunca gerçekleştirilen polimerleştirmeye elde edilen polimer fırçaların spektrumları analiz edilerek kimyasal çevreye sahip atomlar belirlenmiştir (Şekil 4.29). Buna göre iki farklı kimyasal çevreye sahip oksijen atomunun varlığı belirlenmiştir. C=O grubundaki O 1s 532,6 eV’de ve C-O grubundaki O 1s 531,4 eV’ de bulunmuştur. C 1s kısmi tarama XPS spektrumunda C-C/C-H karbonları 288,3 eV’ de, C-N karbonu 287,4 eV’ de, C=O karbonu 289,4 eV’ de, C-O karbonu 286,6 eV’ de, C=S karbonu 286,6 eV’de çıkmıştır. İki farklı kimyasal çevreye sahip kükürt atomlarından C=S grubundaki kükürt 162,4 eV’ de ve C-S grubundaki kükürt 162,9 eV’ de bulunmuştur.



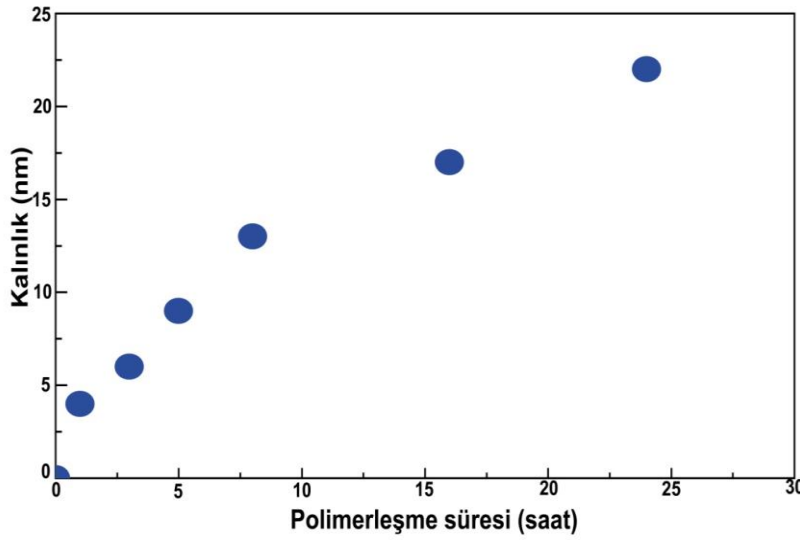
Şekil 4.29. PHPMA fırçaların O 1s, N 1s, C 1s ve S 2p kısmi tarama XPS spektrumları

Silisyum disk yüzeyinde oluşan polimerik fırçaların morfolojisi AFM kullanılarak belirlenmiştir. Şekil 4.30'da çeşitli zaman aralıklarında polimerik fırçalara ait 2 boyutlu AFM ve su damlacıklarının görüntüleri verilmiştir. 2 boyutlu AFM görüntüsünde açık renkli düzenlenmeler yüzeydeki daha yüksek olan noktaları temsil etmektedir. Yüzeyde gözlenen bu değişiklik yüzeyde etkin bir polimerleşme sonucunda yüzeyde PHPMA fırçalarının büyütülmesinin bir sonucudur. Ayrıca polimerleşme başlatıcısının yüzeye homojen ve yoğun bir şekilde bağlanması sebebiyle yüzeyde düzgün ve sıkı istiflenmiş polimer fırçalar hazırlanabilmiştir. Polimerleşme süresi arttıkça yüzey pürüzlülüğünün ölçüsü olan RMS değeri 1,1 nm'den 3,3 nm'ye artmıştır. Su değme açısı ise 62°'den 45°'ye azalmıştır. Yüzey hidrofobik karakterden hidrofilik karaktere geçmiştir.



Şekil 4.30. Farklı polimerleşme sürelerinde alınan 2 boyutlu AFM ve su damlacığı görüntüleri

Şekil 4.31' de polimerleşme süresine bağlı olarak PHPMA fırça kalınlıklarının zamanla değişimi gösterilmiştir. Grafik incelendiğinde ilk beş saat içerisinde polimerik fırça kalınlığı zamanla doğrusal olarak artmış ve elipsometrik kalınlığı 19,3 nm olan polimerik fırçalar elde edilmiştir. 8 ve 16 saat sonunda tabaka kalınlığında çok fazla artış gözlenmemiş, sırasıyla 23,6 nm ve 25,1 nm değerlerine ulaşılmıştır. Doğrusal artıştan sonra kalınlığın hemen hemen sabit kalması ortamdaki monomerin çok büyük bir kısmının harcanmasından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte polimerik fırça kalınlığının zamanla doğrusal olarak değişmesi yüzeyde gerçekleşen polimerleşmenin kontrollü olduğunu ifade etmektedir. Grafiğin eğiminden tabaka kalınlığının zamanla değişimi $\sim 4,6$ nm/saat olarak belirlenmiştir.



Şekil 4.31. PHPMA fırçalara ait farklı polimerleşme sürelerindeki tabaka kalınlığı

4.7. Teorik Hesaplamalar

MIP çalışmalarındaki deneysel çalışmalar çok zaman almakla beraber pahalıdır. Bilgisayar temelli metodlar kullanılarak bazı deneysel koşulların optimizasyonu gerçekleştirilebilir. Bu koşullardan biri polimerleşme öncesi kompleksteki monomer-kalıp molekül oranıdır. Monomer-kalıp molekül arasındaki etkileşimler ve enerjiler moleküler baskılamanın daha iyi yapılabilmesini sağlar. Literatürde moleküler baskılama çalışmalarında monomer-kalıp molekül oranını belirlemek için birçok yöntem vardır. Bunlardan biri olan teorik hesaplamalar ile yapılan çalışmalar güvenilir ve hassastır. Ayrıca ucuz maliyetle gerçekleştirilmektedir.

Regan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Hypercem (Hypercube inc. Gainesville, Florida, US) yazılımı ve moleküler mekanik (MM+) metodu kullanılarak İbuprofen ve fonksiyonel monomerlerin (metakrilik asit ve 2-vinilpiridin) en düşük enerjiye sahip konformasyonu elde edilmiştir. Fonksiyonel monomer ve kalıp molekül arasındaki olası etkileşimlere ait bağlanma enerjileri Amber MM metodu kullanılarak hesaplanmıştır. İbuprofenin karboksilik asit içermesinden dolayı hidrojen bağı ve elektrostatik etkileşime sahip olduğu rapor edilmiştir. Farklı monomerlerle yapılan hesaplamalar sonucunda allil aminin en uygun olduğu bildirilmiştir [139].

Riahi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada klorofenilamin (CPA) kalıp molekülü ve farklı monomerler için hesaplamalar yapılmıştır. Bu hesaplamalarda elektron yoğunluk teorisi ile B3LYP/6-311+(d,p) seviyesinde Gaussian 98 yazılımı kullanılmıştır. Elektron yoğunluk teorisi Hartree-Fock teorisine göre zayıf etkileşimleri daha iyi sonuçlarla belirlemek amacı ile kullanılmıştır. Hidrojen bağlarının etkileşim enerjileri için MAA monomerinin CPA molekülüne mol olarak oranları değiştirilerek hesaplamalar yapılmıştır. Bu hesaplamalar sonucunda MAA monomer oranı birden dörde kadar artarken CPA oranı bir olarak alınmıştır. MAA monomerinin kalıp moleküler oranı birden dörde değişirken kompleksin enerjisi $16,678 \text{ kJ/mol}$ ' den $65,409 \text{ kJ/mol}$ ' e değişmektedir. Oranların değiştirilmesi ile beraber kovalent olmayan etkileşimlerin komplekslerinin enerjilerinde belirgin bir değişiklik olmuştur [140].

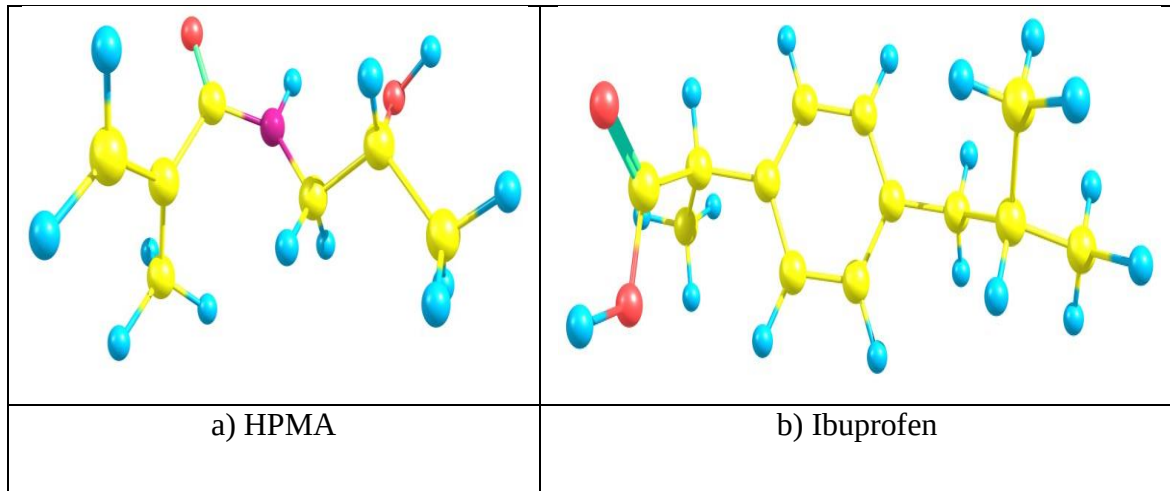
2012 yılında Gholivand ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada moleküler düzeyde MIP' in özelliklerini anlamak için kalıp molekül-monomer kompleksleri dizayn edilmiştir. Bu komplekslerin dizaynı için Gaussview 4.1 yazılımı kullanılmıştır. Gaussian 03 programı yardımı ile bütün hesaplamalar yapılmıştır. B3LYP fonksiyoneli kullanılmış elektron yoğunluk teorisi ile B3LYP/6-31G(d) düzeyinde geometri optimizasyonları yapılmıştır. Bu çalışmada farklı monomer türlerinin propazin (PZ) kalıp molekülü ile oluşturduğu komplekslerin enerjileri belirlenmiştir. Yapılan hesaplamalar sonucunda PZ-MAA:1-1 (mol/mol) olduğunda kompleksin kararlılık enerjisi $-78,015 \text{ kJ/mol}$ olarak bulunmuştur. PZ-MAA:1-2 (mol/mol) olduğunda ise kararlılık enerjisi $-154,216 \text{ kJ/mol}$ olarak hesaplanmıştır. Kovalent olmayan etkileşimlerden kaynaklanan $-6,769 \text{ kJ/mol}$ kadar bir değişimin olduğu gözlemlenmiştir. Monomer TFMAA seçildiğinde ise 1-1 oranında oluşan kompleksin kararlılık enerjisi $-75,939 \text{ kJ/mol}$ iken 1-2 oranında ise $-148,677 \text{ kJ/mol}$ olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada da oran değiştirildiğinde kompleksin kararlılık enerjisinde $-119,743 \text{ kJ/mol}$ ' lük bir değişim gözlemlenmiştir. Yapılan bu hesaplamalarda monomer/kalıp molekül oranının polimerleşme öncesi oluşan kompleksin kararlılık enerjisinde önemli değişimler meydana getirdiği görülmüştür [141].

El Gohary ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı bir çalışmada Gaussian 03 programı yardımıyla polimerleşme öncesi oluşan komplekslerin kararlılık enerjileri belirlenmiştir. Hartree-Fock teorisi kullanılarak 6-31 (G) d basis set ile optimizasyon hesaplamaları yapılmıştır. Famsiklovir (FCM) etkin maddesi için dört farklı oranda MAA monomeri

kullanılmıştır. Monomer/ FCM mol oranı birden dörde kadar değiştirilmiştir. Bu oranlarda sırasıyla komplekslerin kararlılık enerjileri $-52,7725 \text{ kJ/mol}$, $-88,4793 \text{ kJ/mol}$, $-134,4256 \text{ kJ/mol}$ ve $-183,2599 \text{ kJ/mol}$ olarak hesaplanmıştır. Oranlar değiştikçe komplekslerin enerjileri değişmektedir. En kararlı kompleksin mol oranının FCM-MAA:1-4 olduğu belirlenmiştir [142].

Elektron Yoğunluk Teorisi moleküler baskılama çalışmalarında uygun polimerleşme öncesi kompleksi bulmak amacıyla kullanılır. Oluşacak kompleksler arasındaki en kararlı kompleks bu adımda belirlenmiştir.

Bu çalışmada polimerleşme öncesindeki komplekslerin enerjileri bilgisayar temelli teorik çalışmalarla belirlendi. Gaussian 03 paket programı kullanılarak ub3lyp seviyesinde 6-31G(d,p) fonksiyoneliyle enerji hesaplamaları yapıldı. Yapılan hesaplamalarda en kararlı monomer-kalıp molekül oranı belirlendi. Hesaplamalar sonucunda monomer-kalıp molekül için enerjetik olarak en uygun mol oranının 1:4 olduğu belirlendi. Moleküler baskılama işlemine başlamadan önce yapılan bu hesaplamalar deneysel çalışmalara katkı sağlamıştır.



Şekil 4.32. Teorik hesaplamalarda kullanılan moleküller

Komplekslerin kararlılıklarını belirlerken aşağıdaki eşitlikler kullanılmıştır;

$$\Sigma E_{\text{HPMA}} : \text{Ortamda bulunan HPMA'nın toplam enerjisidir.} \quad (4.6)$$

$$E_{\text{Ibuprofen}} : \text{Ortamda bulunan İbuprofenin toplam enerjisidir.} \quad (4.7)$$

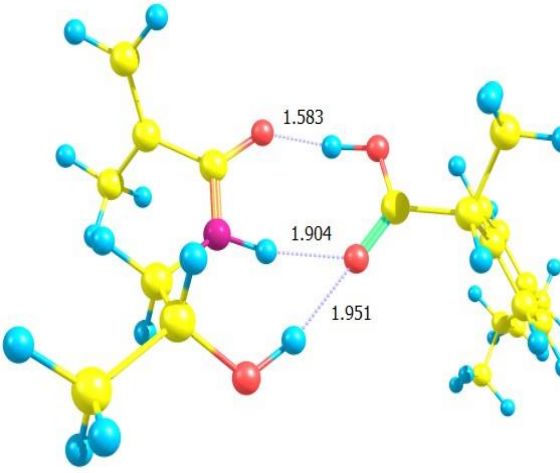
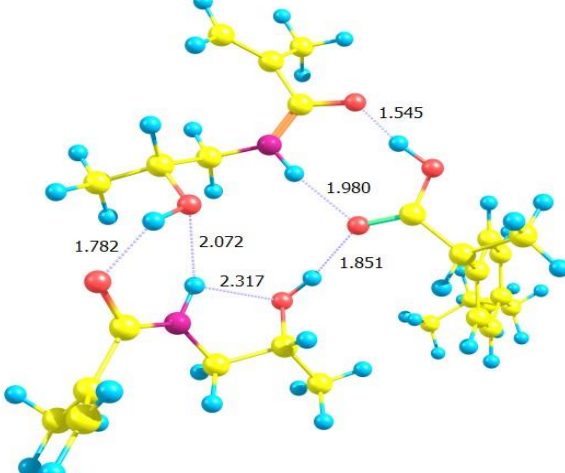
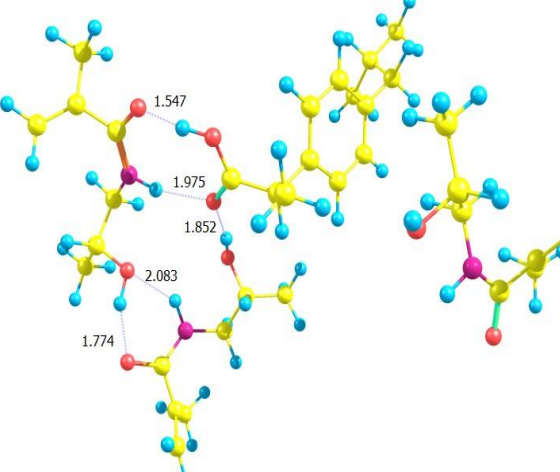
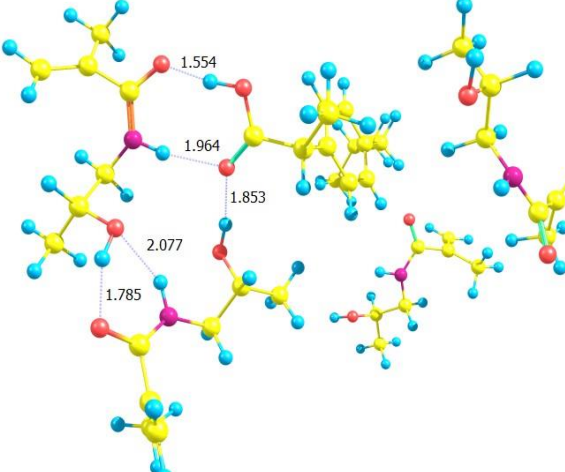
$$\text{Toplam Enerji: } \Sigma E = \Sigma E_{\text{HPMA}} + E_{\text{Ibuprofen}} \quad (4.8)$$

$$\text{Kompleks Enerjisi: } E_{\text{komp}}$$

$$\text{Komplekslerin kararlılık enerjileri: } \Delta E = E_{\text{komp}} - \Sigma E \quad (4.9)$$

Yukarıdaki eşitliklerden faydalanılarak komplekslerin kararlılık enerjileri belirlendi

Şekil 4.32’ de gösterilen yapılar incelendiğinde monomer ve kalıp molekül arasındaki hidrojen bağları görülmektedir. Her bir kompleks için belirlenen enerji değerleri Şekil 4.33’ de verilmiştir. Bu değerlere göre monomer-kalıp molekül mol oranı 1:1 olduğunda kompleksin kararlılık enerjisi $-89,6 \text{ kJ/mol}$ ’ dır. Bu kompleksteki hidrojen bağları kalıp molekülün fonksiyonel grubu (karboksilik asit) ile monomerde bulunan fonksiyonel gruplar (hidroksil, karbonil ve amit) arasındadır. Monomer-kalıp molekül mol oranı 1:2 olduğunda kompleksin kararlılık enerjisi $-89,6 \text{ kJ/mol}$ ’ den $-166,8 \text{ kJ/mol}$ ’ e düşmektedir. Bu yapı incelendiğinde ortamdaki kalıp molekül sayısındaki artış ile fonksiyonel grubun monomerle daha fazla etkileşime girmesi kompleksin kararlılık enerjisini düşürmüştür. Ortama ilave edilen kalıp molekül ile (monomer-kalıp molekül için mol oranı, 1:3) kompleksin enerjisinde $\sim 16,8 \text{ kJ/mol}$ ’ lük bir azalma olmuştur. Kalıp molekülün monomerle uygun geometride etkileşebileceği fonksiyonel grupların etkinliği azalmıştır. Ortama ilave edilen kalıp molekül ile birlikte (monomer-kalıp molekül için mol oranı, 1:4) enerji değerinde $\sim 8,4 \text{ kJ/mol}$ ’ lük bir azalma gözlemlenmiştir. Yapılan bu hesap yukarıda anlatılan açıklamaları desteklemektedir. Hesaplamalar sonucunda en uygun kompleks oranının enerjetik olarak monomer-kalıp molekül için 1:4 olduğu belirlendi.

a) 1 mol HPMA-1 mol IBUPROFEN	b) 2 mol HPMA-1 mol IBUPROFEN
$\Delta E_{\text{komp1}} = -89,5 \text{ kJ/mol}$	$\Delta E_{\text{komp2}} = -166,8 \text{ kJ/mol}$
	
c) 3 mol HPMA-1 mol IBUPROFEN	d) 4 mol HPMA-1 mol IBUPROFEN
$\Delta E_{\text{komp3}} = -184,8 \text{ kJ/mol}$	$\Delta E_{\text{komp4}} = -191,9 \text{ kJ/mol}$
	

Şekil 4.33. Kompleksler ve kararlılık enerjileri

4.8. En Uygun Çapraz Bağlanma Oranının Belirlenmesi

MIP'lerde moleküler tanımanın başarılı şekilde gerçekleştirilmesi için polimer yapısının iyi anlaşılır olması ve oluşan kompleksteki bileşen oranlarının iyi ayarlanması gerekmektedir [143-147]. Hazırlanan polimerlerin kalıp moleküle ait boşluğu kararlı kılması ve aynı zamanda bu bölgeyi koruması gerekmektedir. Yüksek esnekliğe sahip polimerlerde kalıp moleküle ait boşluklarda salınım ve geri bağlanma hızları yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu iki özelliği dikkate alarak polimer hazırlanırken optimizasyona dikkat edilmesi gerekir. MIP'lerin dizaynında ve sentezinde deneysel olarak birçok

değişkenin (fonksiyonel monomer, çapraz bağlayıcı, çözücü, başlatıcı vs.) bulunması optimizasyonda zorluk çıkarmaktadır. Aynı zamanda optimize edilmiş baskılanmış ürünlerin kimyasal, morfolojik ve moleküler tanıma özelliklerinin belirlenmesi gerekir. Çapraz bağlayıcı oranları değiştirilerek iyi tanımlanmış morfolojik ve kimyasal özellikleri olan çapraz bağlı polimerler elde edilebilir [148-152].

MIP'lerin sentezinde kullanılan çapraz bağlayıcı türü ve miktarı seçiciliği önemli oranda etkilemektedir. Çapraz bağlayıcı oranı iyi ayarlanır ise moleküler tanıma bölgelerinin kararlılığı sağlanmış olur. Yüksek çapraz bağlanma ile elde edilen polimerlerde oluşan mikroboşluklar şekil ve kimyasal işlevleri ile tamamlayıcı görev alırlar. Kalıp molekülün uzaklaştırılması ile geri bağlanma için en uygun konformasyona sahip bölgelerin oluştuğu görülebilir. MIP'lerde genellikle %80' den fazla çapraz bağlayıcı oranı kullanılır. Moleküler baskılama çalışmalarında kullanılan çapraz bağlayıcı oranı kalıp molekülün adsorpsiyon-desorpsiyon sürecini de etkilemektedir. Kalıp molekül olarak protein gibi hantal, konformasyonu değişebilen büyük moleküller baskılandığında düşük çapraz bağlanma gerçekleşir. Ancak daha küçük moleküllerde yüksek derecede çapraz bağlanma ile hazırlanan ağ yapının kararlı ve mekanik dayanımlı olması beklenir. Çapraz bağlayıcı-monomer mol oranı düşük olduğunda kalıp moleküllerin bağlanma bölgeleri birbirlerine çok yaklaşıp. Bu yüzden hedef molekülün bağlanma bölgeleri komşu bölgeler tarafından kapatılır. Aralarındaki oran yüksek olduğunda da, çapraz bağlayıcı monomerle ya da kalıp molekülle kovalent olmayan etkileşimler gösterir [153,154]. Her iki durumda da baskılamanın etkinliği azalır. Yüksek çapraz bağlayıcı oranı genellikle yeterli mekanik kararlılığa sahip gözenekli yapılar elde etmek için kullanılır. Bu nedenle hazırlanan PHPMA ince filmlerinin % jelleşme oranları belirlenerek en uygun çapraz bağlayıcı-monomer oranı belirlenmiştir.

Bu tez kapsamında monomer/polimer dönüşüm oranının hesaplanması için kurutulan polimerler 3-4 gün süreyle oda sıcaklığındaki saf suyla yıkanarak polimerleşmemiş monomer ve çözünen kısımlar yapıdan uzaklaştırılmıştır. Daha sonra çözünmüş kısım ve jel kısımlarının oranı tayin edilerek jelleşme yüzdesi hesaplanmıştır. Hidrojellerin jelleşme yüzdeleri aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır:

$$\text{Yüzde Jelleşme} = [M_{\text{polimer}} / (M_m + M_{\text{çb}})] \times 100 \quad (4.10)$$

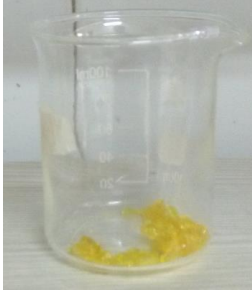
Bu eşitlikte M_{polimer} yıkanıp kurutulan jelin kütlesini, M_m başlangıçta kullanılan monomer miktarını, $M_{\text{çb}}$ ise başlangıçta kullanılan çapraz bağlayıcının miktarını temsil etmektedir.

Çizelge 4.4. Jelleşme yüzde oranları

Çapraz Bağlayıcı (mol)	Monomer (mol)	$M_m + M_{\text{çb}}$ (g)	M_{polimer} (g)	Jelleşme Yüzdesi
1	1	0,29	0,02	9
3	1	0,61	0,18	29
5	1	0,91	0,44	48
8	1	1,38	1,08	78
10	1	1,68	1,52	90

Çizelge 4.4 incelendiğinde çapraz bağlayıcı miktarı arttıkça jelleşme yüzdesinin arttığı görülmektedir. Jelleşmenin artması çapraz bağlayıcının ortamda etkin bir rol oynadığını göstermektedir. Moleküler baskılama çalışmalarında yüksek oranda çapraz bağlı polimerler kullanılarak baskılama işlemleri küçük moleküller için başarıyla gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada da görüldüğü gibi çapraz bağlayıcı-monomer mol oranı 10:1 olduğu durumda jelleşme yüzdesi yüksektir. Bu oran artırıldığı zaman çözeltideki tüm bileşenler tamamen çözünmediği için homojenlik gözlemlenmemiştir. Bu sayede moleküler baskılama çalışmaları için önemli bir zayıflık olan heterojen bağlanma bölgeleri en düşük seviyede tutulmaya çalışılmıştır. Sonuç olarak bu tez çalışması kapsamında gerçekleştirilen moleküler baskılama çalışmalarında çapraz bağlayıcı-monomer mol oranı 10:1 olarak bulunmuştur.

Çizelge 4.4'te verilen oranlarla hazırlanan polimerleşme sonucunda elde edilen kurutulmuş çapraz bağlı polimerler Şekil 4.34'te verilmiştir.

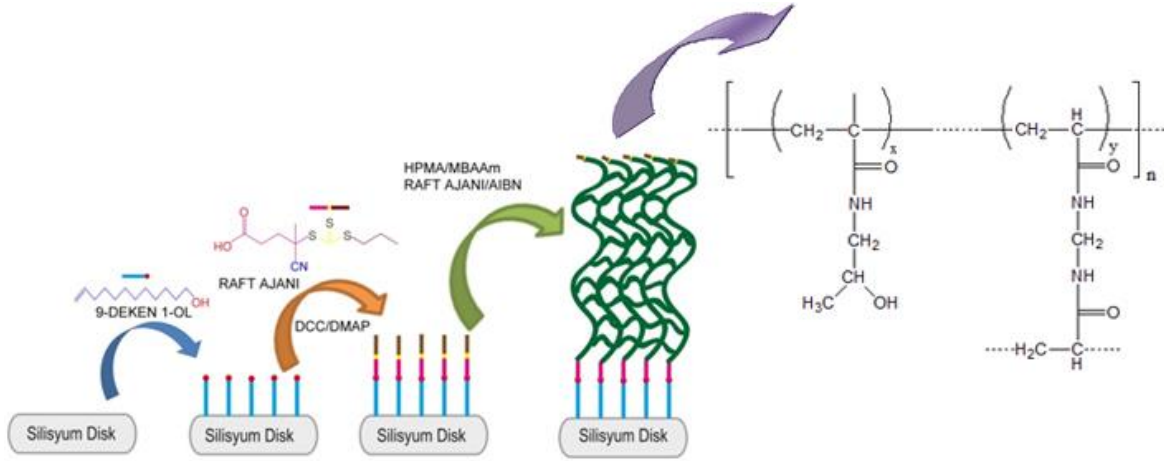


Şekil 4.34. Kurutulmuş çapraz bağlı polimerler

4.9. Çapraz Bağlı PHPMA (NIP) İnce Filmlerin Hazırlanması

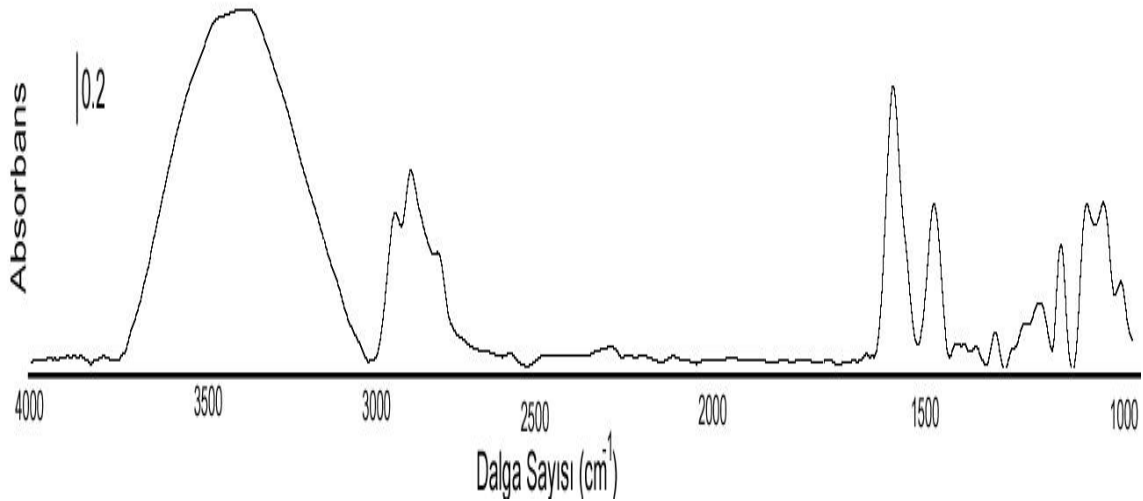
Çapraz bağlı ağ yapıda bulunan tanıma bölgeleri seçiciliğin kalitesini belirler. Bu adımdaki en önemli husus tüm bileşenlerin polimerleşme ortamında tamamen çözünmesidir. Polimerleşme öncesinde oluşan kompleksteki monomer-kalıp molekül etkileşimlerinin düzenlenmesinde çözücü önemli rol oynar. Oluşacak olan boşlukların boyutu ve miktarı çözücünün türüne göre değişmektedir. Ayrıca çözücü doğası gereği geri bağlanma ve adsorpsiyon çalışmalarını da etkilemektedir. Bu çalışmada kullanılan DMF porojen olmakla beraber MIP çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir çözücü türüdür.

Bölüm 4.6 ve 4.7’ de moleküler tanımanın ve seçiciliğin artırılması için bileşenler arasındaki en uygun oranlar belirlenmiştir. Bu oranlar yardımı ile ortamda kalıp molekülün dışındaki tüm bileşenler DMF çözücüsü içerisinde polimerleştirilmiştir. En uygun oranlar kullanılarak NIP ince filmleri sentezlenmiştir. Bu filmlerin hazırlanması için RAFT ajanının kovalent olarak bağlandığı yüzey, başlatıcı, monomer, çapraz bağlayıcı ve RAFT ajanı içeren dimetil formamit çözeltisinde oda sıcaklığında 30 dakika bekletildi. Daha sonra sıcaklık 70 °C' ye getirilerek çapraz bağlı PHPMA filmleri sentezlendi. Hazırlanan NIP yüzeylerin karakterizasyon işlemleri de bu bölümde yapıldı. Şekil 4.35’ te çapraz bağlı PHPMA filminin hazırlanışı şematik olarak gösterilmektedir.



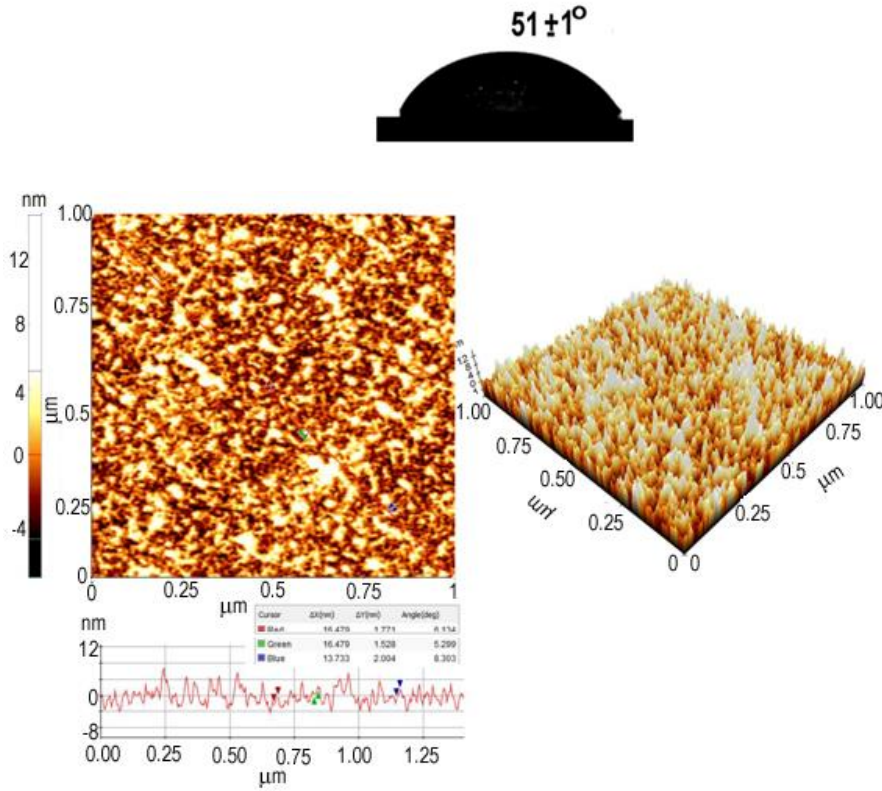
Şekil 4.35. Çapraz bağlı polimerik ince filmlerin hazırlanması

Silisyum disk yüzeyinde hazırlanan ince filmlerin GA-FTIR spektrumunda çapraz bağlı PHPMA filmlerine ait OH ($3000-3300\text{ cm}^{-1}$) ve alifatik CH₂ ($2850-3000\text{ cm}^{-1}$) bandları görülmektedir. Hazırlanan çapraz bağlı PHPMA filmlerinde gözlemlenen karakteristik bandların varlığı sentezin gerçekleştiğini göstermektedir.



Şekil 4.36. Çapraz bağlı PHPMA filmlerin FT-IR spektrumu

Çapraz bağlı PHPMA yüzeyine ait su değme açısı ve atomik kuvvet mikroskobu (AFM) görüntüleri Şekil 4.37' de verilmiştir. Çapraz bağlı PHPMA ince filmine ait su değme açısı $51 \pm 1^\circ$ olarak ölçülmüş ve yüzeyin hidrofilik karakterde olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.37. Çapraz bağlı PHPMA filmlerinin 2- ve 3-boyutlu AFM görüntüleri ve su damlacığının görüntüsü

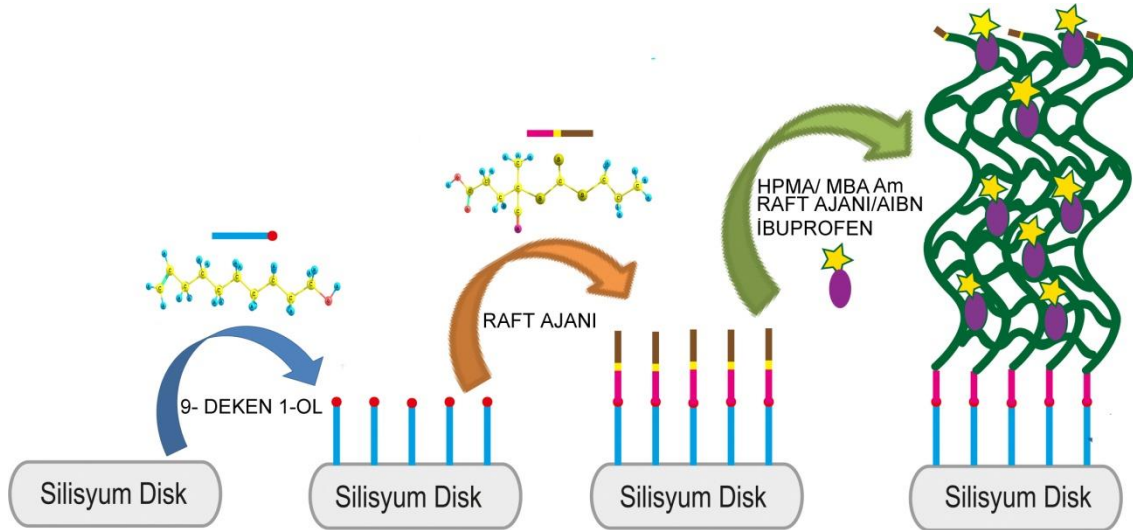
Yüzeyde moleküler baskılama çalışmalarında genellikle yüzeyin homojen ve ince film şeklinde kaplanması istenir. Bu durumda hazırlanan yüzeylerdeki moleküler tanıma bölgelerine kalıp molekül daha kolay ulaşacaktır. Adsorpsiyon-desorpsiyon süreci kolaylaşacaktır. Xiaolin Wei ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada altın yüzey üzerinde ATRP tekniği kullanılarak sistein baskılanmış ultra ince polimer filmleri sentezlenmiştir. NIP ince filmlerin AFM görüntülerinde pürüzlülük düşük ve yüzey homojen şekilde elde edilmiştir [155]. Bu çalışmada hazırlanan çapraz bağlı PHPMA filmlerinin $1 \times 1 \mu\text{m}^2$ lik bir alanda rms değeri 1,0 nm olarak belirlenmiştir. Elde edilen yüzeyin pürüzsüz ve homojen dağılımda olması moleküler baskılı film hazırlanmasında bu yüzeylerin kullanabileceğini göstermektedir.

AFM görüntülerine destek olarak elipsometre ile ölçülen kalınlık $11 \pm 1 \text{ nm}$ ' dir. Yüzeyin ince film şeklinde kaplanması moleküler baskılama çalışmalarında adsorpsiyon-desorpsiyon sürecinin hızlı gerçekleşmesini ve kütle transferi aktarımının daha basit gerçekleşebileceğini göstermektedir. Çünkü hazırlanan ince filmlerde kalıp molekül yüzeye daha yakın bölgelerde olacak ve kalıp moleküle erişim hızlı olacaktır.

4.10. İbuprofen Varlığında Çapraz Bağlı PHPMA İnce Filmlerin Hazırlanması

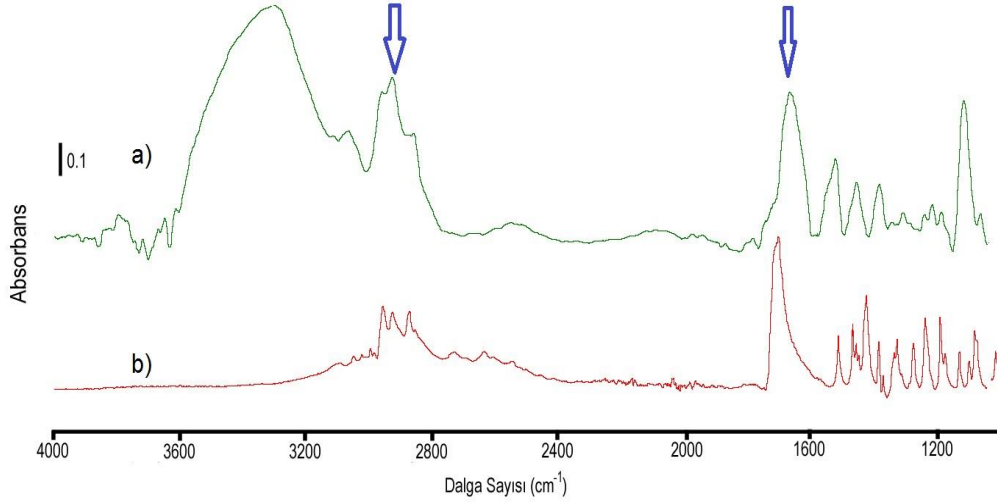
Stereoid içermeyen iltihap giderici ağrı kesiciler, genel olarak NSAID grubu ilaçlardır. Eklem, kesecik ve tendon iltihabı gibi sorunlarda tedavi amaçlı kullanılır. NSAID grubu ilaçları ağrı kesici ve iltihap giderici olarak reçetesiz olarak sıklıkla kullanılır. Bu ilaçların geniş kitlelerce kullanılması sonucunda çevreye verdiği olumsuz etkileri vardır. Bu etkileri belirlemek ve izlemek için NSAID grubu ilaçların doğal yollarla analizi oldukça ilgi çekicidir. Kimyasal metodlara ek olarak enzim gibi immunosorbent uygulamaları (ELISA) ile NSAID grubu ilaçların analizi yapılabilir. Bu tür ilaçların analizi için antibadi benzeri reseptörlerin hazırlanmasında en önemli zorluk kimyasal ve fonksiyonel benzerliktir. Kimyasal yapılarında karboksilat ve hidrofobik aromatik grupların varlığı analiz için problem yaratmaktadır.

Bu çalışmada NSAID grubu bir ilaç etken maddesi olan İbuprofen kullanılmıştır. İbuprofen (baskılama molekülü), HPMA (monomer), MBAAm (çapraz bağlayıcı), CPP (RAFT ajanı) içeren DMF çözeltisinde 70 °C'de polimerleşme gerçekleştirilmiştir. İbuprofen içeren çapraz bağlı PHPMA filmleri Şekil 4.38.'de şematize edilmiştir.



Şekil 4.38. RAFT ile hazırlanan İbuprofen içeren çapraz bağlı PHPMA filmler

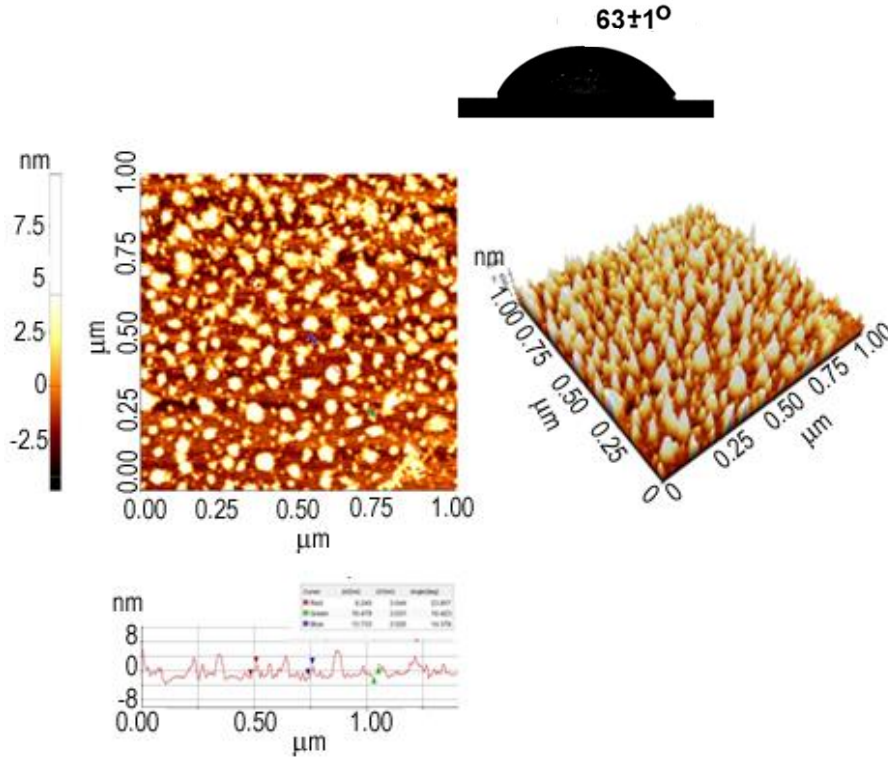
İbuprofen içeren çapraz bağlı PHPMA filminin ve saf İbuprofenin FT-IR spektrumları Şekil 4.39'da verilmiştir.



Şekil 4.39. (a) İbuprofen varlığında çapraz bağlı PHPMA ve (b) saf İbuprofen'e ait FT-IR spektrumları

İbuprofen içeren çapraz bağlı PHPMA filminin GA-FTIR spektrumu (Şekil 4.39.a) incelendiğinde $3650-3000\text{ cm}^{-1}$ arasındaki yayvan bandın hidroksil gruplarına, $2850-3000\text{ cm}^{-1}$ arasındaki bandın ise alifatik karbonlara ait olduğu tespit edilmiştir. 1630 cm^{-1} 'deki band ise karbonil grubuna aittir. Saf İbuprofenin spektrumu (Şekil 4.39.b) incelendiğinde ise $2950-3000\text{ cm}^{-1}$ arasındaki bandın alifatik karbonlara, $2800-3300\text{ cm}^{-1}$ arasındaki yayvan bandın OH grubuna ve 1650 cm^{-1} 'deki bandın ise karbonil grubuna ait olduğu görülmüştür. Spektrumlar karşılaştırıldığında İbuprofene özgü karbonil grubundaki bandın etkileşimler sonucunda 1650 cm^{-1} 'den 1630 cm^{-1} 'e kaydığı gözlemlenmiştir. Ayrıca İbuprofene ait karboksil gruplarına ait bandın çapraz bağlı ağ yapı içerisine girmesi sonucunda bandtaki yayvanlığın değiştiği belirlenmiştir. Sonuç olarak, baskılama molekülü olarak kullanılan İbuprofen çapraz bağlı ağ yapı içerisine girmiş ve kovalent olmayan etkileşimler sonucunda bandlarda kaymalar görülmüştür.

İbuprofen içeren yüzeyin NIP yüzeye göre daha hidrofobik karakterde olduğu su değme açısı ölçümleri ile belirlenmiştir. Su değme açısı NIP yüzey için $51^{\circ}\pm 1$ iken İbuprofen içeren yüzey için $63^{\circ}\pm 1$ olarak bulunmuştur. Çapraz bağlı ağ yapı içerisine hapsolmuş İbuprofen molekülleri yüzeyin kompozisyonunu değiştirerek NIP yüzeye göre daha hidrofobik karakter kazandırmıştır.



Şekil 4.40. İbuprofen içeren yüzeyin 2 ve 3-boyutlu AFM görüntüleri ve su damlacığının görüntüsü

İbuprofen molekülünün uzayda yönlenmesine bağlı olarak teorik kalınlığı 0,4 nm' den 1,1 nm' ye kadar değişmektedir. İbuprofen içeren PHPMA filmlerinin $1 \times 1 \mu\text{m}^2$ lik bir alanda rms değeri $1,8 \pm 0,3$ nm olarak belirlenmiştir. İbuprofen içeren yüzeyin pürüzlülük değeri baskılanmamış yüzeye göre 0,8 nm artış göstermiştir. Çapraz bağlı ağ yapısı içerisinde hapsolmuş İbuprofen yüzeyin pürüzlülük değerinde artışa neden olmuştur. İbuprofenin kovalent olmayan etkileşimlerle monomerle oluşturduğu konformasyonel durum morfolojideki değişimi etkilemiş olabilir. İbuprofen varlığında NIP yüzeyine göre morfolojik ve hidrofilik karakterde değişiklikler gözlemlenmiştir. Bu duruma ek olarak FT-IR spektrumundaki kimyasal bandlarda görülen kaymalar İbuprofenin çapraz bağlı ağ yapısı içerisinde hapsoldüğünün başka bir kanıtıdır.

4.11. İbuprofen Baskılanmış Çapraz Bağlı PHPMA İnce Filmlerin Hazırlanması

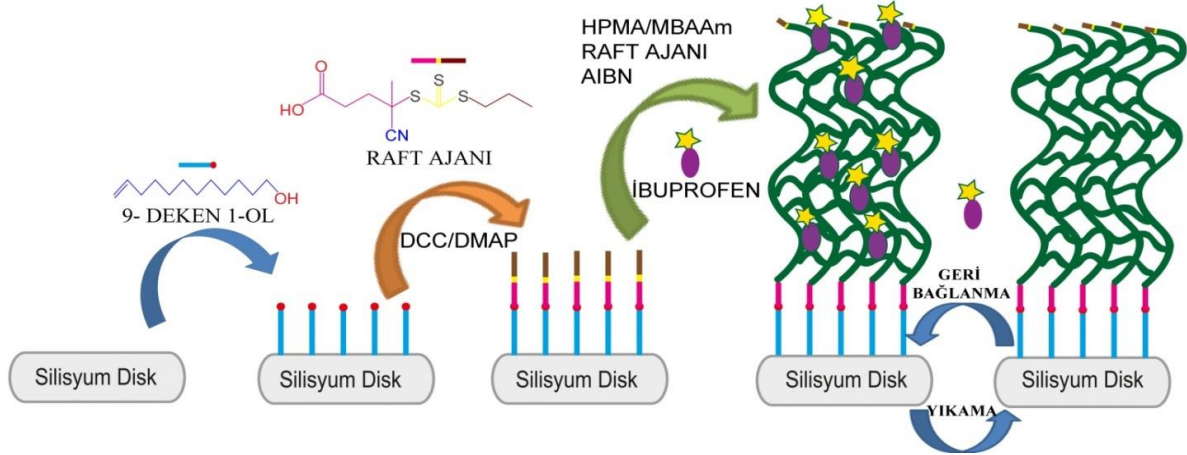
Moleküler baskılanmış polimerler biyolojik sistemlerdeki moleküler tanımayı sağlamak için dizayn edilirler. Kalıp molekül varlığında çapraz bağlayıcı-monomer ikilisinin uygun gözenek yapıcı çözücü içerisinde kopolimerleşmesi sonucunda kalıp molekülü içeren polimerler elde edilir. Kalıp molekülün uzaklaştırılması sonucunda boyut, şekil ve

kimyasal işlevsellik bakımından uygun bağlanma bölgeleri içeren moleküler baskılanmış polimerler elde edilir. Bu polimerler affinite materyali, absorbent ve moleküler tanıma elemanı olarak kullanılırlar [156].

Moleküler baskılanmış polimerlerin hazırlanmasında geleneksel radikal polimerleşme teknikleri sıklıkla kullanılmıştır. Geleneksel radikal polimerleşme teknikleri ile fonksiyonel grup içeren kalıp moleküller ılıman reaksiyon koşullarında baskılanmıştır [157]. Ancak, bu tekniklerdeki yan reaksiyonlar (zincir transfer ve sonlanma) fonksiyonel monomer ve çapraz bağlayıcının kontrolsüz kopolimerleşmesine olanak sağlar. Kontrolsüz büyüyen polimer zincirleri heterojen bağlanma bölgeleri içerir. Bu yüzden MIP' lerin sentezinde yeni sentetik polimerleşme teknikleri geliştirilmiştir. İlıman reaksiyon koşullarında, homojen bağlanma bölgeleri içeren ve bağlanma kapasitesinin yüksek olduğu polimerler kontrollü/yaşayan polimerleşme teknikleri ile başarılı şekilde sentezlenmiştir.

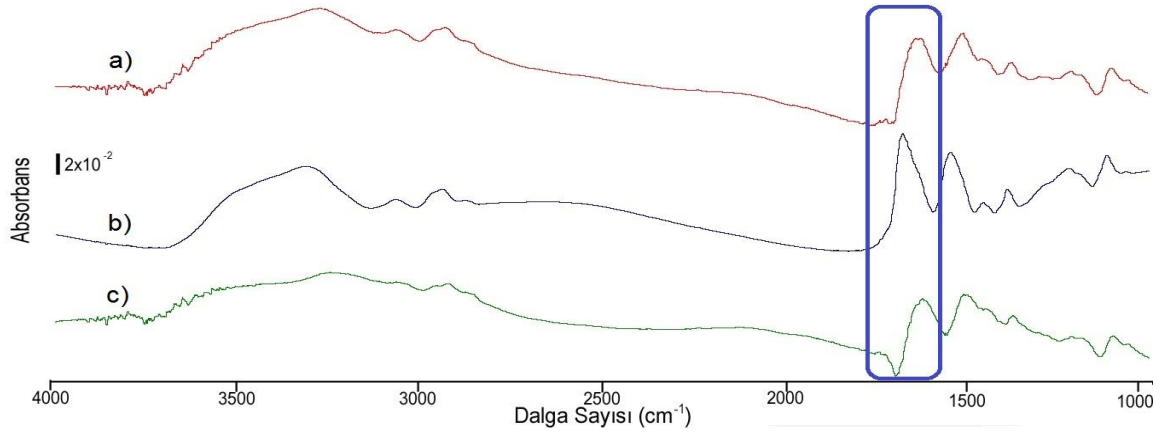
Kontrollü/yaşayan polimerleşme teknikleri kullanılarak birçok kalıp molekül için baskılama işlemi gerçekleştirilmiştir. Husson ve arkadaşları silisyum disk yüzey üzerinde ATRP tekniği kullanarak moleküler baskılama çalışmaları yapmışlardır [155]. Yang ve Wang grupları yüzeyde başlatılan ATRP tekniği kullanarak MIP nanotüpleri sentezlemişlerdir [158]. RAFT tekniği ATRP tekniğine göre daha ılıman reaksiyon şartlarında ve birçok monomer türüne uygulanması nedeni ile tercih edilir. Ayrıca ATRP tekniğinde kullanılan metal katalizörlerin polimerleşmede oluşturduğu safsızlıklar ve kalıp molekülle oluşturduğu etkileşimler moleküler baskılamada olumsuz etki yapmaktadır. Bu nedenle bu tez kapsamında İbuprofenin baskılanması için RAFT tekniği kullanılmıştır.

İbuprofen molekülünün baskılama molekülü olarak kullanıldığı çalışmalarda RAFT tekniği kullanılmamıştır. Bu tez kapsamında ilk defa silisyum disk yüzeyler üzerinde İbuprofen baskılanmış çapraz bağlı PHPMA yüzeyler hazırlanmıştır. RAFT polimerleşmesi ile silisyum yüzeyde hazırlanan İbuprofen baskılı çapraz bağlı PHPMA filmleri Şekil 4.41' de şematize edilmiştir.



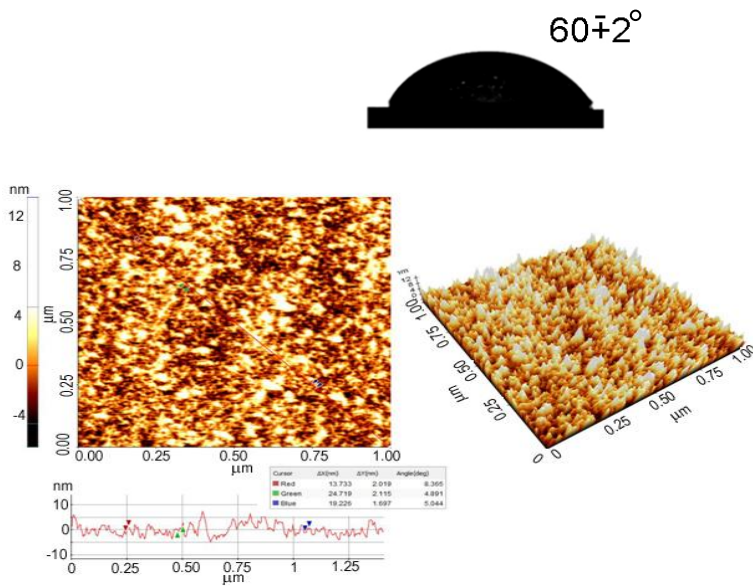
Şekil 4.41. RAFT ile hazırlanan İbuprofen baskılı çapraz bağlı PHPMA filmleri

MIP ve NIP için GA-FTIR spektumları Şekil 4.42’ de gösterilmiştir. NIP’ e ait karakteristik bandlar MIP’ e ait spektrumda da görülmüştür. Bu bandlar sırası ile $3300-3350\text{ cm}^{-1}$ ’ de amid grubunu, $3000-3300\text{ cm}^{-1}$ ’ de hidroksil grubunu, $2850-3000\text{ cm}^{-1}$ ’ deki band alifatik karbonları, $1700-1750\text{ cm}^{-1}$ ’ deki band ise karbonil grubunu karakterize etmektedir. MIP’e ait spektrumdan NIP’e ait spektrum çıkarıldığında elde edilen fark spektrumu (Şekil 4.42.c)’ de gösterilmiştir. Fark spektrumunun düz çizgi çıkması veya spektrumda farklı bir bandın görülmesi gibi sonuçlar baskılama işleminin gerçekleşmediğini gösterecektir. Fark spektrumu incelendiğinde özellikle $\text{C}=\text{O}$ grubuna ait bandlarda kaymalar görülmüştür. Baskılanmamış yüzeye ait $\text{C}=\text{O}$ bandı 1728 cm^{-1} ’de gözlemlenirken fark spektrumunda ise $\text{C}=\text{O}$ bandı 1735 cm^{-1} ’e kaymıştır. Bu değişikliğin sebebi kovalent olmayan etkileşimler sonucunda ağ yapıdaki etkileşimlerin değişmesi olabilir. Ayrıca MIP ve NIP spektrumlarındaki bandların korunması yapısal olarak bir değişim olmadığını göstermektedir. İbuprofenin uzaklaştırılması ile konformasyonel hafızanın korunması baskılama işleminin başarılı bir şekilde gerçekleştiğinin kanıtı olabilir.



Şekil 4.42. (a) Çapraz bağı PHPMA'nın, (b) İbuprofen baskılı çapraz bağı PHPMA filmlerinin ve (c) fark GA-FTIR spektrumları

Yüzeyin hidrofobik/hidrofilik karakterinin belirlenmesi için su değme açısı ölçümleri alınmıştır. Şekil 4.43'te İbuprofen baskılı çapraz bağı PHPMA film yüzeyindeki su damlacığının görüntüsü verilmektedir. Baskılanmış yüzeyin su değme açısı $58 \pm 1^\circ$ olarak ölçülmüştür. Baskılanmamış çapraz bağı PHPMA bağı yüzeyin su değme açısı $52 \pm 1^\circ$ olarak belirlenmiştir. Baskılanmış yüzeyde su değme açısının daha yüksek olması yüzeyin hidrofobik karakter kazandığının bir göstergesidir. İbuprofen baskılı yüzeydeki su temas alanının azalması ve dolayısıyla su değme açılarının artması yüzeyin daha hidrofobik bir karakter kazandığını ve ıslanabilirliğin azaldığını göstermektedir. Ayrıca baskılanmış yüzeyin pürüzlülüğünün artması da su değme açısının yükselmesine sebep olmuş olabilir.



Şekil 4.43. İbuprofen baskılı çapraz bağı PHPMA filmlerinin 2- ve 3-boyutlu AFM görüntüleri ve su damlacığının görüntüsü

Bu tez kapsamında İbuprofen baskılı çapraz bağlı PHPMA filmlerinin morfolojisi AFM ile incelenmiştir. Ölçümler yüzey ile etkileşimsiz pozisyonda gerçekleştirilmiştir. İbuprofen baskılı çapraz bağlı PHPMA filmlerinin 2 ve 3 boyutlu AFM görüntüleri Şekil 4.43'te verilmiştir. İbuprofen baskılı çapraz bağlı PHPMA filmlerinin $1 \times 1 \mu\text{m}^2$ lik alanda rms değeri 1,1 nm olarak belirlenmiştir. MIP yüzeyler için düşük pürüzlülüğe ve kalınlığa sahip ince filmler elde edilmesi seçicilik çalışmalarında önemli üstünlükler sağlamaktadır. Bu duruma ek olarak hazırlanan ince filmler sayesinde İbuprofeni tanıma bölgelerine kolay ulaşım sağlanmıştır. Tanınma bölgelerine basit ve kolay ulaşılabilir olması seçicilik katsayısının artmasına imkân sağlamıştır. AFM görüntüsünden de anlaşılabileceği üzere homojen dağılıma sahip MIP yüzeyler elde edilmiştir. Bu durum geri bağlanmanın daha hızlı ve kolay olmasını sağlamaktadır [159]. Xue ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada MIP' ye ait TEM görüntüsünde homojen dağılımlı, pürüzlülüğü düşük ve ince film kalınlığına sahip nanopartiküller elde edilmiştir [160].

İbuprofen baskılı yüzeyin rms değeri baskılanmamış yüzeye göre artış göstermiştir. Bunun nedeni çapraz bağlı ağ yapıdan kalıp molekülün ayrılması sırasında yüzeyin morfolojisinde meydana gelen değişiklikler olabilir. Husson ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada altın yüzey üzerinde ATRP tekniği kullanılarak moleküler baskılanmış ultra ince polimer filmleri sentezlenmiştir. Baskılanmış polimer filminin rms değerinin baskılanmamışa göre daha büyük olduğu bulunmuştur [155].

RAFT ile hazırlanan İbuprofen baskılı çapraz bağlı PHPMA filmlerinin kalınlıkları elipsometre ile ölçülmüştür. Ölçümler hazırlanan yüzeylerin birkaç farklı noktasından alınmış ve ortalama değer olarak verilmiştir. İbuprofen baskılı çapraz bağlı PHPMA filmlerinin kalınlığı elipsometre ile $12,2 \pm 0,3$ nm olarak ölçülmüştür. Baskılanmış yüzeyin kalınlık değerinin baskılanmamış yüzeye göre daha yüksek olması yüzeyde baskılanmanın gerçekleştiğine bir kanıt olabilir.

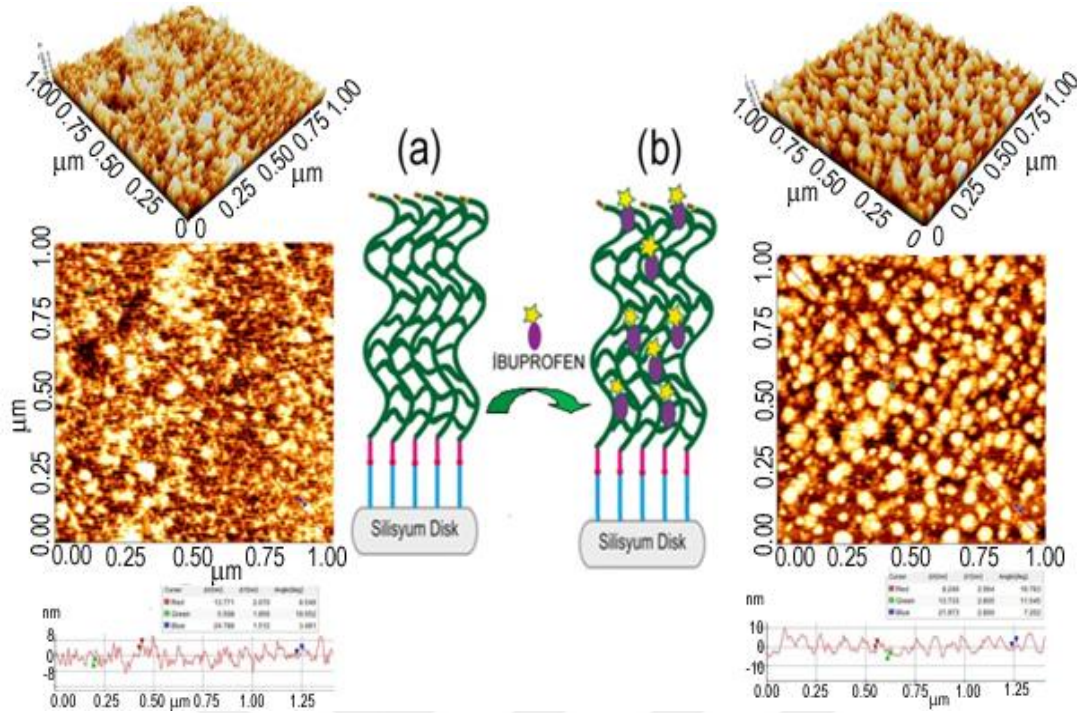
4.12. Yüzeyde Moleküler Baskılanmış Çapraz Bağlı İnce Filmlerin Adsorpsiyon Çalışmaları

MIP'lerin çözelti ortamında hazırlanmasında ortamdan kalıp molekülün tamamen uzaklaştırılamaması, yavaş kütle transferinin gerçekleşmesi, bağlanma bölgelerine ulaşılabilirliğin düşük olması, düzensiz boşluk oluşumu, heterojen bağlanma bölgelerinin

oluşması gibi problemlerle karşılaşmaktadır. Bu problemlerin üstesinden gelebilmek amacıyla yüzeyde moleküler baskılama tekniği tercih edilmektedir. Bu teknikte moleküler tanımanın artırılması ile seçicilik katsayısının yükselmesi beklenir. Yüzeyde moleküler baskılama tekniğinin yüksek bağlanma kapasitesine sahip film eldesi, hızlı kütle transferi ve bağlanma kinetiği gibi üstünlükleri vardır. Bu özelliklerinden dolayı homojen dağılımda bağlanma bölgeleri yüzeyde moleküler baskılama tekniği ile elde edilir. Bağlanma bölgelerinin sayılarını ve kapasitelerini belirlemek için adsorpsiyon çalışmaları bu adımda yapılmıştır.

İbuprofen baskılanmış ve baskılanmamış yüzeyler sıcak metanol-asetik asit (%10) karışımı içerisinde 24 saat şiddetli olarak karıştırılmıştır. Daha sonra yüzeyler metanol ile yıkanmıştır. Bu işlemlerden sonra yüzeyler derişimleri değişen İbuprofen çözeltilerinde bekletilmiştir. İbuprofen baskılanmış polimerler hazırlanırken gözenek yapıcı çözücü olarak DMF seçilmiştir. DMF çözücüsü polar aprotik doğaya sahip olduğu için sulu sistemlerde geri bağlanma çalışmaları için uygun olduğu söylenebilir. Başlangıçta geri bağlanma DMF çözücüsü içerisinde yapıldığında geri bağlanmanın düşük olduğu Regan ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir [139]. Bu nedenle bu tez çalışmasında geri bağlanma çalışmaları İbuprofen için asetonitril-su sistemi içerisinde gerçekleştirilmiştir. Bu sisteme suyun ilave edilmesi baskılanmış yüzeylerin biyolojik örneklerle de uygulanabilme potansiyeli olduğunu göstermektedir.

Baskılanmış yüzeyler farklı derişimlerde (0,01, 0,02, 0,04, 0,08, 0,16 mg/mL) İbuprofen çözeltileri içerisinde 24 saat bekletilmiştir. 24 saatin sonunda çözeltilerden alınan yüzeylerin morfolojileri AFM ile incelenmiştir. Şekil 4.44'te en düşük ve en yüksek adsorpsiyon kapasitesine sahip yüzeylerin AFM görüntüleri verilmiştir.



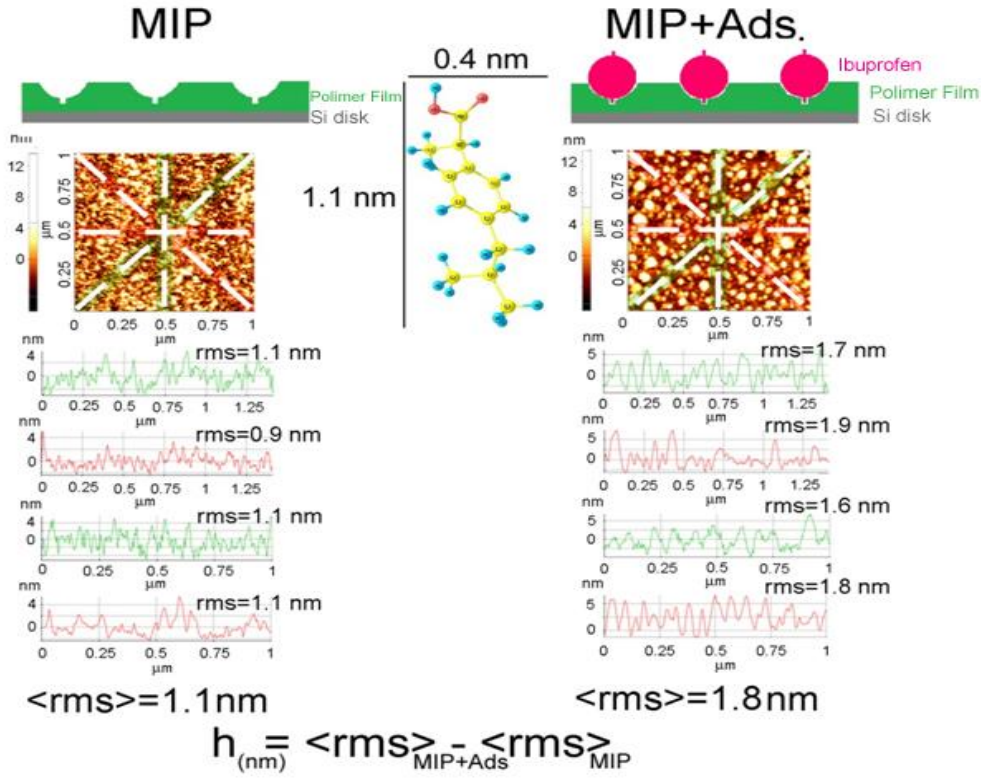
Şekil 4.44. a) En düşük ve b) en yüksek İbuprofen adsorpsiyon kapasitesine sahip İbuprofen baskılı çapraz bağlı PHPMA filmlerinin 2- ve 3-boyutlu AFM görüntüleri

Adsorpsiyonun en düşük olduğu AFM görüntüsünde (Şekil 4.44.a) İbuprofene ait boşlukların bulunduğu görülmüştür. En yüksek İbuprofen adsorpsiyon kapasitesine sahip yüzeyin AFM görüntüsü incelendiğinde (Şekil 4.44.b) ise İbuprofenin geri bağlanması sonucunda kendine özgü bölgeleri doldurduğu söylenebilir.

İbuprofen adsorpsiyonunun gerçekleştiği bölgelerdeki film kalınlıklarındaki değişimler AFM ile 4 farklı bölgeden alınan ölçümler sonucunda belirlenmiştir. Bu değişimlerin adsorpsiyon kapasitesine etkileri Eşitlik 4.11 kullanılarak bulunmuştur.

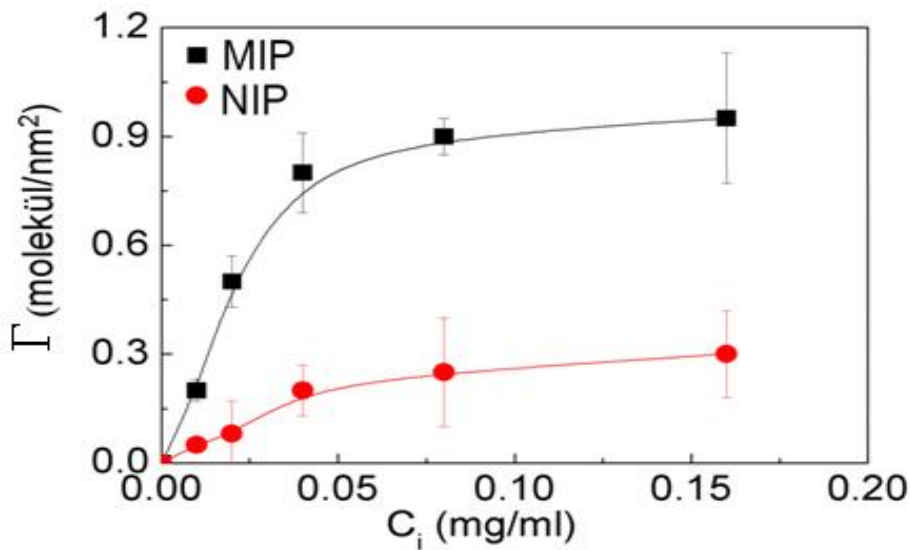
$$\Gamma = \frac{h\rho N_A \times 10^{-21}}{M_a} \quad (4.11)$$

Bu eşitlikte Γ (molekül nm^{-2}), adsorpsiyon kapasitesini; h (nm), film kalınlığını; ρ (g cm^{-3}), ibuprofenin yoğunluğunu ($1,37 \text{ g cm}^{-3}$); N_A , Avogadro sayısını ($6,02 \times 10^{23}$); M_a ise İbuprofenin mol kütleini (206 g mol^{-1}) göstermektedir.



Şekil 4.45. Ibuprofen baskılı (MIP) ve Ibuprofen adsorplanmış (MIP+Ads) PHPMA ince filmlerin 2D AFM görüntüleri ve AFM görüntülerinden adsorplanan Ibuprofen tabaka kalınlığının (h , nm) belirlenmesi

Film kalınlıklarındaki değişimin yüzey derişimine etkisini belirlemek amacıyla başlangıç Ibuprofen derişimleri hesaplanan yüzey derişimlerine karşı grafiğe alınmıştır. Grafikten maksimum adsorpsiyonun olduğu Ibuprofen derişimi 0,08 mg/mL olarak bulunmuştur.



Şekil 4.46. Ibuprofenin baskılanmış ve baskılanmamış PHPMA filmlerine adsorpsiyonuna başlangıç Ibuprofen derişiminin etkisi

Şekil 4.46 incelendiğinde, çözeltideki İbuprofen derişiminin artmasıyla yüzeylerin birim alanı başına adsorplanan İbuprofen miktarı (0,08 mg/mL) başlangıç İbuprofen derişimine kadar hızla arttığı, İbuprofenin bağlanabileceği spesifik bölgelerin dolmasıyla birlikte en yüksek değere ulaştığı görülmektedir. Hazırlanan yüzeylerdeki İbuprofen derişiminin artmasıyla adsorpsiyon için sürücü kuvvet olan film kalınlığı artmaktadır. Bu durum da adsorpsiyon kapasitesinin artmasıyla sonuçlanmaktadır. Özellikle baskılanmış yüzeylerin adsorpsiyon izotermelerinin başlangıcındaki keskin eğim, baskılama yöntemiyle yüzeyde İbuprofen için oluşturulan spesifik boşluklarla açıklanabilir. Baskılanmış yüzeylerde İbuprofene uyumlu bölgelerin varlığı bu yüzeylerin baskılanmamış yüzeye göre daha fazla adsorpsiyon yapmasına sebep olmuş olabilir.

Bu çalışmada kontrollü-yaşayan polimerleşme tekniği kullanıldığı için hazırlanan filmlerin tek tabaka halinde ve homojen olması beklenir. Yüzeylerden alınan AFM görüntülerinin homojen olması ve yüzeylerin pürüzlülük değerlerinin düşük çıkması bu teoriyi doğrulamaktadır. Bu yaklaşımdan yola çıkarak baskılanmış ve baskılanmamış yüzeylerin adsorpsiyon davranışları Langmuir adsorpsiyon eşitliği ile değerlendirilmiştir. Adsorpsiyon izotermeleri denge halindeki çözeltideki madde derişimi ile katı faza adsorplanan madde arasındaki bağlantıyı tanımlar.

Langmuir adsorpsiyon modeli tek tabakalı ve homojen, Freundlich adsorpsiyon modeli ise heterojen bağlanma varsayımına dayanır. Buna göre Langmuir modeli, moleküler baskılanmış polimerlerin kullanıldığı bağlanma izotermelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Langmuir adsorpsiyon izotermeleri tercihen doygun durumlarda ve moleküler baskılama ile hazırlanan adsorbanlar için tercih edilmektedir. Bu modelde bağlanma bölgelerinin enerji bakımından eşit olduğu ve komşu bölgelere adsorplanan moleküller arasında etkileşim olmadığı kabul edilmektedir.

Bu çalışmada Langmuir adsorpsiyon izotermi yüzey derişimlerini hesaplamak için aşağıdaki şekilde düzenlendi.

Doğrusal Langmuir eşitliği;

$$\frac{1}{\Gamma_e} = \frac{1}{\Gamma_m} + \frac{1}{\Gamma_m K_m C_e} \quad (4.12)$$

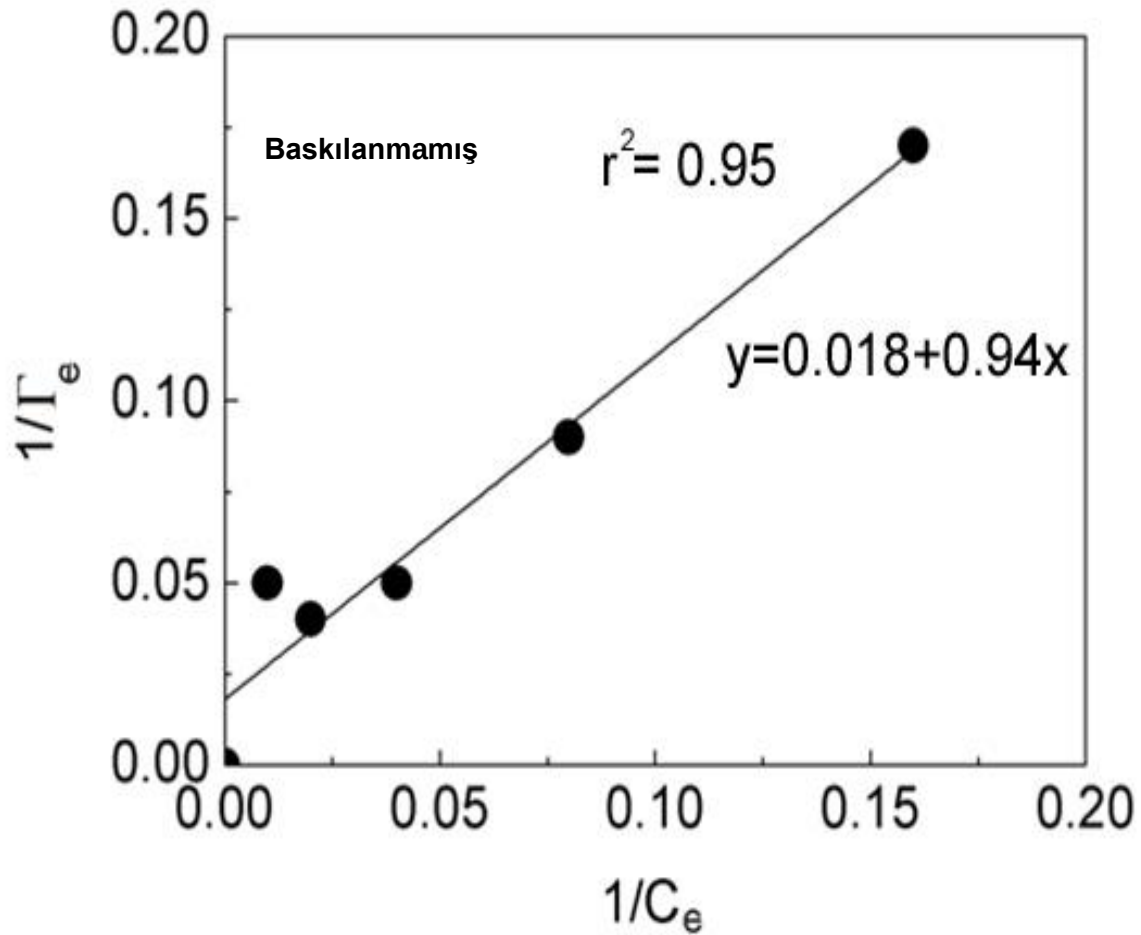
C_e : İbuprofen derişimi

Γ_e : Adsorplanan İbuprofen denge derişimi

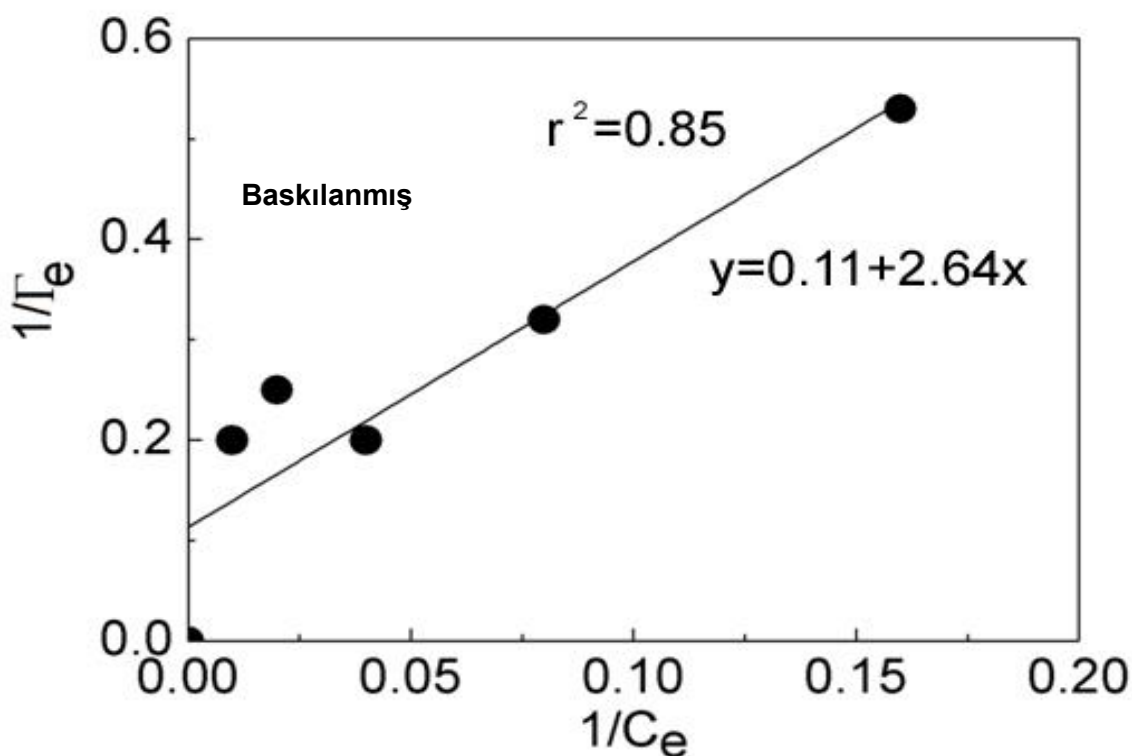
Γ_m : Adsorpsiyon kapasitesi

K_m : Langmuir sabiti

Baskılanmış ve baskılanmamış yüzeylerin her biri için doğrusal Langmuir adsorpsiyon eşitliği yüzey derişimlerine (Γ ng/nm²) göre uyarlanarak Eşitlik 13' te verilmiştir. Her bir yüzey için Eşitlik 13 kullanılarak çizilen $1/C_e$ ye karşılık $1/\Gamma_e$ eğrilerinin eğiminden (Şekil 4.47) yüzeylerin bağlanma eğilimleri (K_m), kesim noktasından ise yüzeylerin adsorpsiyon kapasiteleri (Γ_m) hesaplanarak Çizelge 4.5' te verilmiştir.



Şekil 4.47. Baskılanmış ve baskılanmamış yüzeylerin Langmuir eğrileri



Şekil 4.47. (devam) Baskılanmış ve baskılanmamış yüzeylerin Langmuir eğrileri

Çizelge 4.5. Baskılanmış ve baskılanmamış yüzeylerin adsorpsiyon parametreleri

	Γ_m (molekül nm^{-2})	K_m (mL mg^{-1})	r_L
NIP	0,4	22,7	0,85
MIP	1,1	52,4	0,95

Çizelge 4.5. incelendiğinde MIP yüzeyin İbuprofen adsorpsiyon kapasitesi NIP yüzeyine göre yüksek bulunmuştur. Bu durum MIP yüzeyinde aktif bağlanma ile İbuprofen'e uyumlu bölgeler oluşmasının bir sonucu olabilir. Hazırlanan yüzeylerdeki İbuprofen adsorpsiyon kapasitesi MIP için 1,1 molekül/ nm^2 iken NIP yüzey için 0,4 molekül/ nm^2 olarak bulunmuştur. Yüzeylerin bağlanma eğilimleri ise 52,4 ve 22,7 mL mg^{-1} olarak belirlenmiştir. Korelasyon katsayıları Langmuir adsorpsiyon modelinin bu sisteme uygun olduğunu göstermektedir. Bu durumda İbuprofenin yüzeye tek tabaka şeklinde bağlandığı söylenebilir.

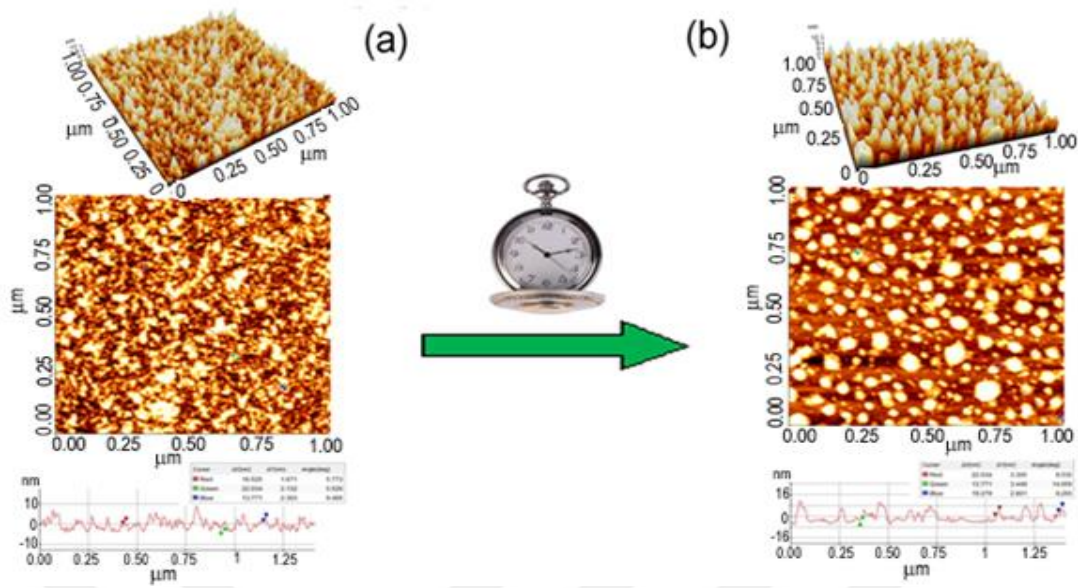
He ve arkadaşları manyetik nanopartiküller üzerinde RAFT tekniği ile ofloksin ilaç etken maddesini baskılama çalışmaları yapmışlardır. Bu çalışmada nanopartikül üzerindeki adsorpsiyon çalışmalarında MIP' nin NIP' ye göre daha yüksek bağlanma kapasitesine sahip olduğu belirlenmiştir. Adsorpsiyon kapasitesi MIP için 90,5 $\mu\text{mol/L}$ iken NIP için

18,2 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuştur [161]. Bu sonuçlar MIP' in NIP' e göre daha seçici olduğunu göstermektedir.

Manesiotis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İbuprofen molekülü baskılanmıştır. Adsorpsiyon çalışmalarında MIP için adsorpsiyon kapasitesi $2,19 \pm 0,01 \mu\text{mol g}^{-1}$ iken NIP için $0,23 \pm 0,01 \mu\text{mol g}^{-1}$ olarak bulunmuştur. Adsorpsiyon kapasitesi bağlanma bölgelerinin fazla bulunduğu MIP yüzeyinde daha yüksek çıkmıştır. İbuprofene özgü bağlanma bölgelerinden dolayı NIP' e göre MIP' in daha yüksek seçicilikte olduğu belirlenmiştir [162].

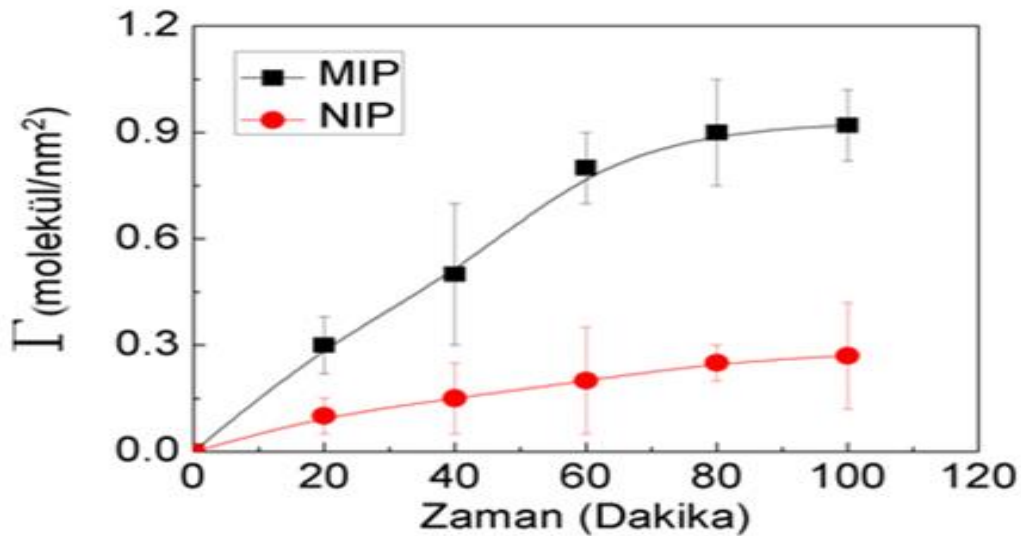
MIP çalışmalarında seçiciliği ve bağlanma bölgelerini iyi tanımlamak için önceki bölümlerde çeşitli parametreler (kalıp molekül-monomer, çapraz bağlayıcı-monomer oranı ve başlangıç derişiminin adsorpsiyon kapasitesine etkisi) belirlenmiştir. Süre ile değişen adsorpsiyon kapasitesi, seçiciliği ve moleküler tanımayı da etkilemektedir. Genellikle ortamda bulunan kalıp molekül adsorpsiyon süresi boyunca uygun boşluklara yerleşecektir. Boşluklardaki kovalent olmayan etkileşimler adsorpsiyon süresini etkileyecektir. MIP' lere kalıp molekül adsorpsiyonu ile adsorpsiyon kapasitesindeki değişimler belirlenerek kinetik parametreler hakkında bilgi edinilebilir. Boşluklar doldukça adsorpsiyon kapasitesinde çok fazla değişim olmaması beklenmektedir. Bu durum süre ile değişen adsorpsiyon kapasitesinin belirlenmesinde önemli rol oynar. Kalıp molekülün ortamdaki diğer moleküllerden hızlı ayrılması pratik uygulamalarda zaman açısından önemlidir.

Kinetik parametrelerin belirlenmesi için adsorpsiyon çalışmaları en yüksek adsorpsiyon kapasitesine sahip yüzeyler üzerinde gerçekleştirilmiştir. İbuprofen adsorpsiyon kapasitesindeki değişimler ile kinetik model belirlenmiştir. Kinetik özelliklerden elde edilen bilgilerle seçicilik çalışmaları yapılmıştır. İbuprofen adsorpsiyon süresinin tayini için baskılanmış ve baskılanmamış yüzeyler 0,08 mg/mL derişimindeki İbuprofen çözeltisinde farklı zaman aralıklarında bekletilerek yüzey derişiminin zamanla değişimi AFM ile incelenmiştir. En düşük ve en yüksek adsorpsiyonun gerçekleştiği sürelerdeki AFM görüntüleri Şekil 4.48.'de verilmiştir.



Şekil 4.48. Bekletme süresinin Ibuprofen adsorpsiyonuna etkisi a) $t=0$, b) $t=90$ dakika

AFM görüntülerinde süre ile morfolojideki değişim net bir şekilde görülmektedir. Morfolojideki değişimler İbuprofenin MIP yüzeyine adsorpsiyonu sonucunda oluşmuştur. İbuprofen moleküllerinin kovalent olmayan etkileşimlerle çapraz bağlı ağ yapı içerisine hapsolması pürüzlülüğü de etkilemiştir. İbuprofen varlığında yüzeyin morfolojisindeki değişimler grafiğe geçirilerek kinetik parametreler belirlenmiştir. Baskılanmış ve baskılanmamış PHPMA filmlerinin Ibuprofen adsorpsiyon hızı Şekil 4.49.'daki kinetik eğride değerlendirilmiştir.



Şekil 4.49. Baskılanmış ve baskılanmamış PHPMA filmlerinin Ibuprofen adsorpsiyon hızı

Grafik incelendiğinde, ilk 60 dakikada Ibuprofen baskılanmış ve baskılanmamış yüzeylere Ibuprofen adsorpsiyonunun hızlı bir şekilde arttığı, 90. dakikadan sonra ise adsorpsiyon hızının yavaşlamaya başladığı görülmektedir. Bu sürenin sonunda ise yüzeylerde Ibuprofen adsorpsiyonu dengeye ulaşmıştır. Kinetik eğrinin ilk kısmından Ibuprofenin hızlı bir şekilde çapraz bağlı PHPMA zincirlerine adsorbe olduğu, ikinci kısımda ise Ibuprofen adsorpsiyonunun giderek yavaşladığı sonucuna ulaşılmıştır. Başlangıçta yüzeylere Ibuprofen adsorpsiyonunun kolay olduğu, süre ilerledikçe ise Ibuprofenin yapıya girmesinden dolayı adsorpsiyonun zorlaştığı belirlenmiştir. Baskılanmış yüzeylerde Ibuprofen adsorpsiyonunun baskılanmamış yüzeye göre daha hızlı olduğu belirlenmiştir. Bu durum, baskılanmış yüzeylerde Ibuprofene duyarlı boşlukların varlığından kaynaklanmaktadır. Ayrıca baskılanmış yüzeylerdeki Ibuprofen derişiminin artmasıyla büyüyen kalıp molekül boşluklarının Ibuprofen adsorpsiyon hızını arttırdığı görülmektedir.

Kütle transferi ve kimyasal reaksiyon gibi adsorpsiyon işlemini kontrol eden mekanizmaların belirlenmesi için deneysel verilere birinci derece kinetik model uygulanmıştır. Lagergren'in birinci derece hız eşitliği çözümlenenden çözünenin adsorpsiyonunda en çok kullanılan eşitliktir [163] ve Eşitlik 4.14 ile gösterilir;

$$d\Gamma_t/dt=k_1(\Gamma_d-\Gamma_t) \quad (4.13)$$

Eşitlikte k_1 pseudo-birinci derece adsorpsiyon hız sabitini (saat^{-1}), Γ_d ve Γ_t sırasıyla denge zamanında ve herhangi bir t anında yüzeyde adsorplanan Ibuprofen miktarını ($\text{molekül}/\text{nm}^2$) göstermektedir. $t=0$ ' da $\Gamma_t=0$ ve $t=t$ anında $\Gamma_t=\Gamma_t$ sınır koşullarının uygulanıp integralinin alınması;

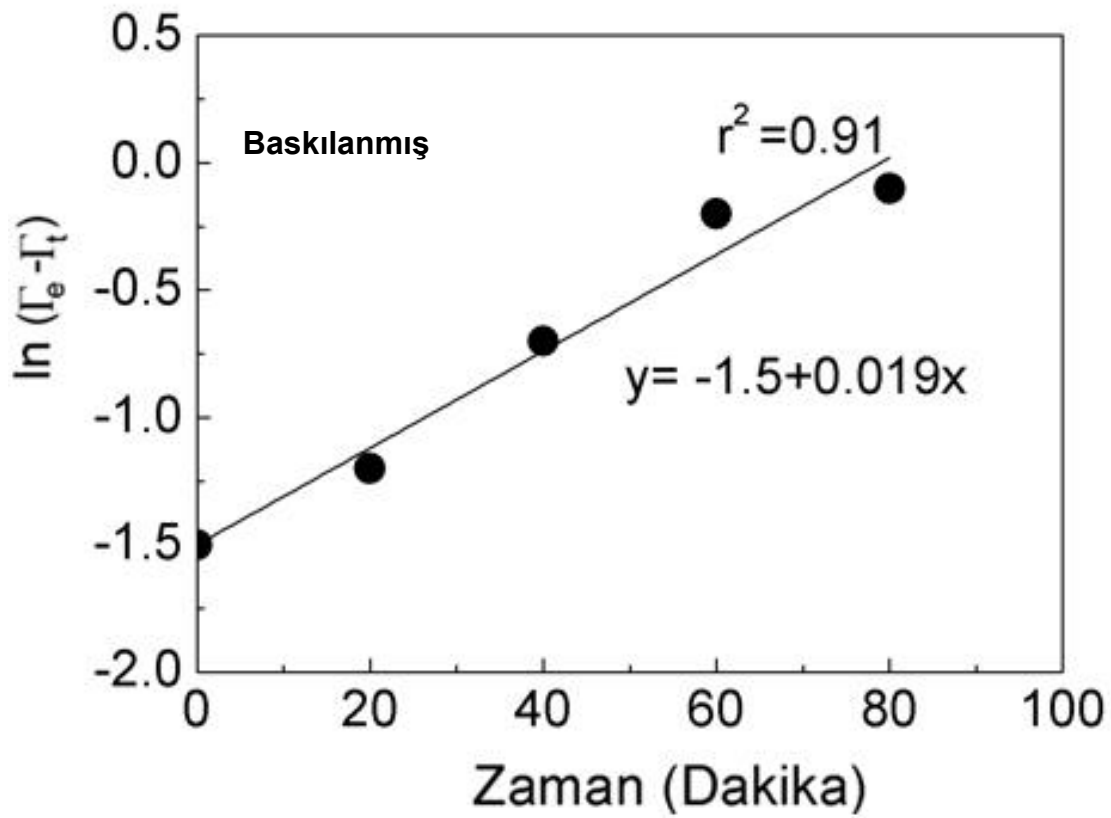
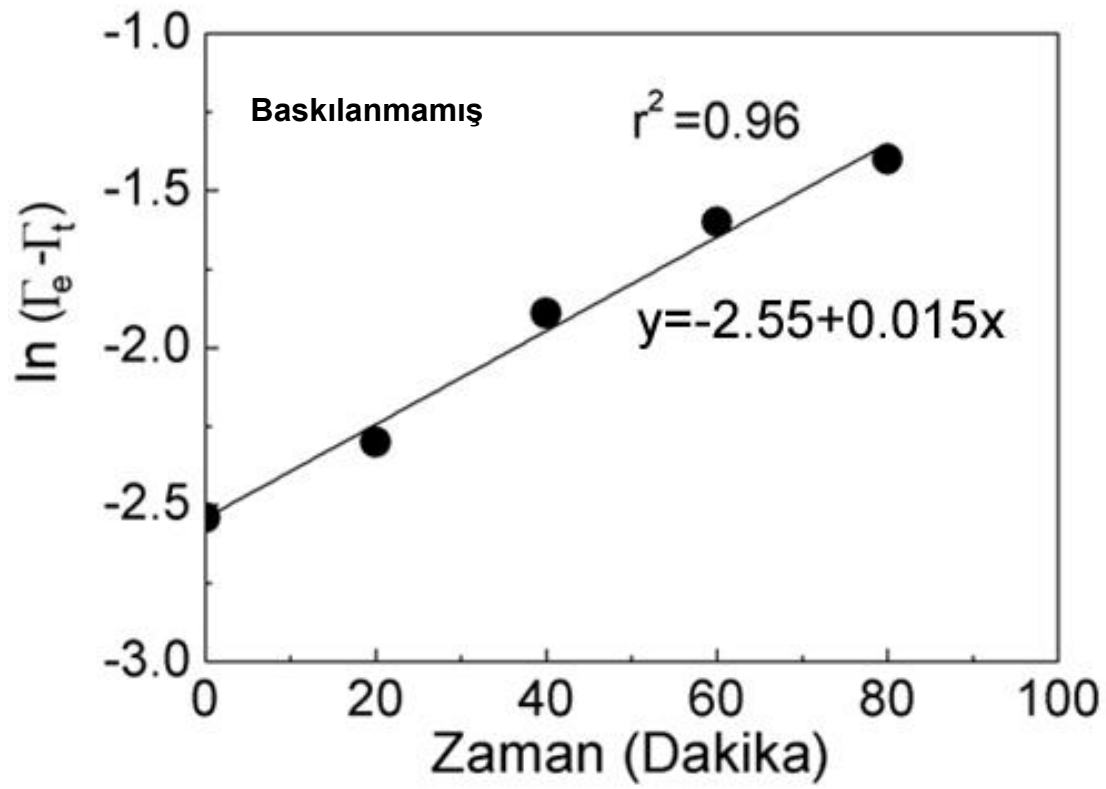
$$\ln[\Gamma_d/(\Gamma_d - \Gamma_t)] = k_1 t \quad (4.14)$$

eşitliğini vermektedir.

Eşitlik 4.15. tekrar düzenlenerek doğrusallaştırıldığında Eşitlik 4.16 elde edilir.

$$\ln(\Gamma_d - \Gamma_t) = \ln \Gamma_d - k_1 t \quad (4.15)$$

Şekil 4.50' de gösterilen $\ln(\Gamma_d - \Gamma_t)$ - t grafiklerinin doğrusallığı kinetik modelin uygulanabilirliğini göstermektedir.



Şekil 4.50. Baskılanmamış ve baskılanmış yüzeylerin yalancı birinci derece adsorpsiyon kinetik eğrileri

Silisyum disk yüzeyinde bulunan boşluklara İbuprofen molekülünün yerleşme olasılığı derişim ve süre ile doğru orantılıdır. Süre ile yüzeye adsorbe olan moleküllerin miktarı artış göstermiştir. Ortamdaki boşluklar dolana kadar İbuprofen molekülü yüzeye adsorbe olmuştur. Adsorpsiyonun ayrıntılı incelenmesi için kinetik parametreler belirlenmiştir. İbuprofen'in MIP yüzeylere adsorpsiyonunun kinetik parametreleri Çizelge 4.6' da gösterilmiştir.

Çizelge 4.6. İbuprofen baskılanmış ve baskılanmamış yüzeylerin yalancı-birinci derece kinetik verileri

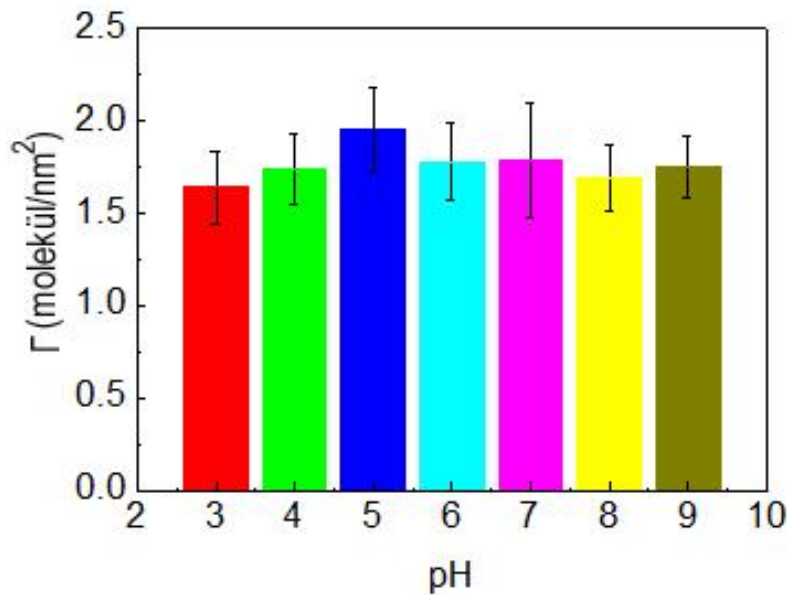
	Γ_d (ng/nm ²)	k_1 (dakika ⁻¹)	R^2
NIP	0,08	0,015	0,96
MIP	0,22	0,02	0,91

Çizelge 4.6' da verilen denge derişimleri İbuprofen derişimleri ile doğru orantılıdır. Denge sabitlerinin birbirine yakın çıkması ve korelasyon katsayılarının bire yakın olması kinetik modelin uygunluğunu göstermektedir. İbuprofen baskılanmış ve baskılanmamış yüzeyler için yalancı-birinci derece kinetik modelin uygun olduğu görülmektedir. Elde edilen teorik Γ_d değerleri de deneysel değerlere oldukça yakındır. Bu sonuçlar İbuprofen baskılanmış sistemde, adsorpsiyonun difüzyon kontrollü gerçekleştiğini göstermektedir.

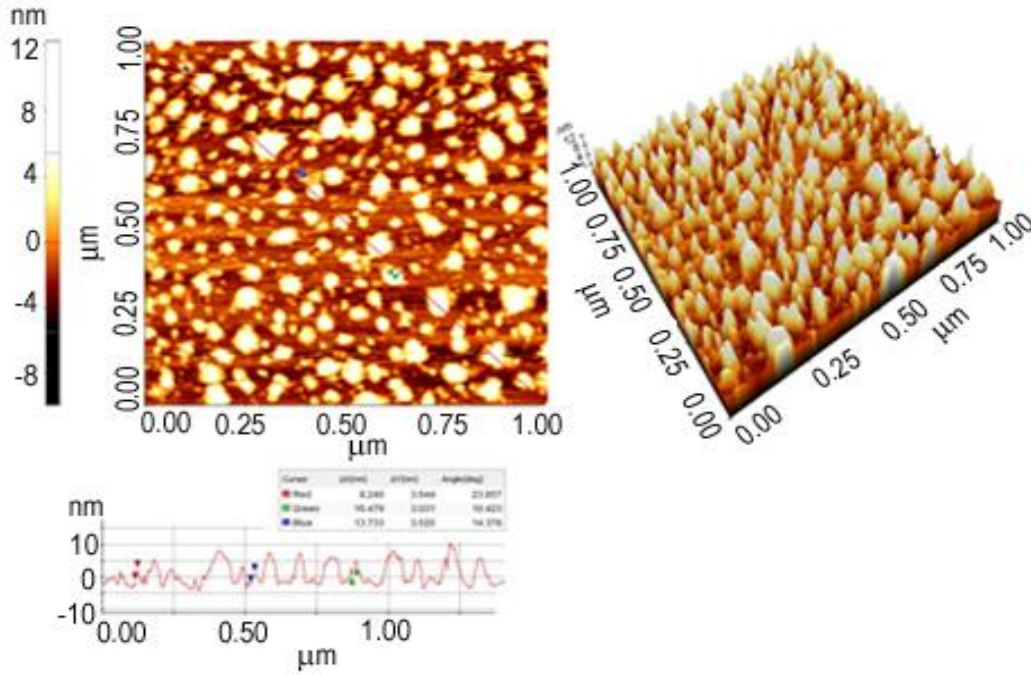
4.13. pH Ve Sıcaklık Çalışmaları

Ortamın pH' sı adsorpsiyonu etkileyen önemli bir parametredir [164]. Literatürde yapılan birçok çalışmada pH' nın adsorpsiyona etkisi incelenmiş ve kullanılan kalıp molekülün özelliğine göre adsorpsiyon pH' sı belirlenmiştir. Örneğin protein gibi büyük moleküllerin izoelektronik noktalarının altında ve üstündeki pH' larda adsorpsiyon kapasitesinde değişimler gözlemlenmiştir. Çünkü izoelektronik noktanın üstündeki pH' larda proteinler negatif yüklenirken, altındaki pH' larda pozitif yüklenmektedir [165]. Bu örnekten yola çıkarak kalıp molekülün asitlik sabiti dikkate alınır. Ortamın asidik ve bazik yapısına göre monomer ile kalıp molekül arasındaki etkileşimler değişmektedir. Asidik ve bazik monomerler farklı pH' larda artı ve eksi şekilde yüklenebilir. Nötral monomerler ise pH değişiminden çok fazla etkilenmezler.

İbuprofen adsorpsiyonuna pH etkisini incelemek amacı ile adsorpsiyon deneyleri farklı pH aralıklarında gerçekleştirilmiştir. Bunun için seyreltik asit ve baz çözeltileri kullanılmıştır. pH etkisini incelemek için adsorpsiyon deneyleri 0,08 mg/mL derişiminde gerçekleştirilmiştir. En yüksek adsorpsiyon kapasitesine 90 dakika sonunda ulaşıldığı için yüzey derişimleri bu sürede hesaplanmıştır. Hesaplanan yüzey derişimlerine göre en yüksek adsorpsiyon kapasitesinin pH= ~5' te olduğu bulunmuştur. İbuprofen asitlik sabitinin (pKa= 4,8) altındaki pH değerlerinde pozitif, üzerindeki pH değerlerinde negatif yüklü ve pKa değerine yakın pH değerlerinde ise yüksüzdür. Hazırlanan Ibuprofen baskılı çapraz bağlı ağ yapının yüksüz ve hidrofilik olması bu çalışmada önemli rol oynamıştır. Ibuprofenin pKa değerine yakın pH' larda ortamın yüksüz olması hidrojen bağlarının etkin olduğunu göstermektedir. Kalıp molekülün pKa değerlerinden farklı pH' larda elektrostatik yüklenmesinden dolayı adsorpsiyon kapasitesinde değişimler gözlemlenmiştir. En yüksek adsorpsiyon kapasitesi pH=5' te elde edildiğinden seçicilik çalışmaları bu pH değerinde gerçekleştirilmiştir.



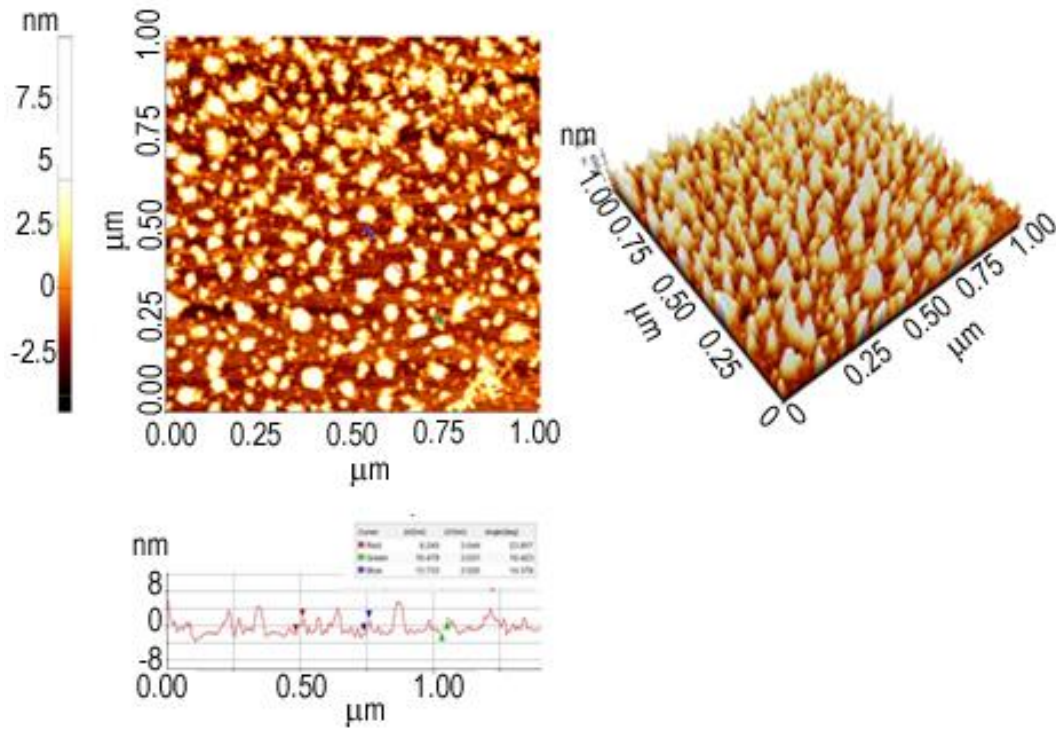
Şekil 4.51. Farklı pH'larda adsorpsiyon kapasiteleri



Şekil 4.52. pH=5 için 2- ve 3-boyutlu AFM görüntüsü ve yükseklik dağılım grafiği

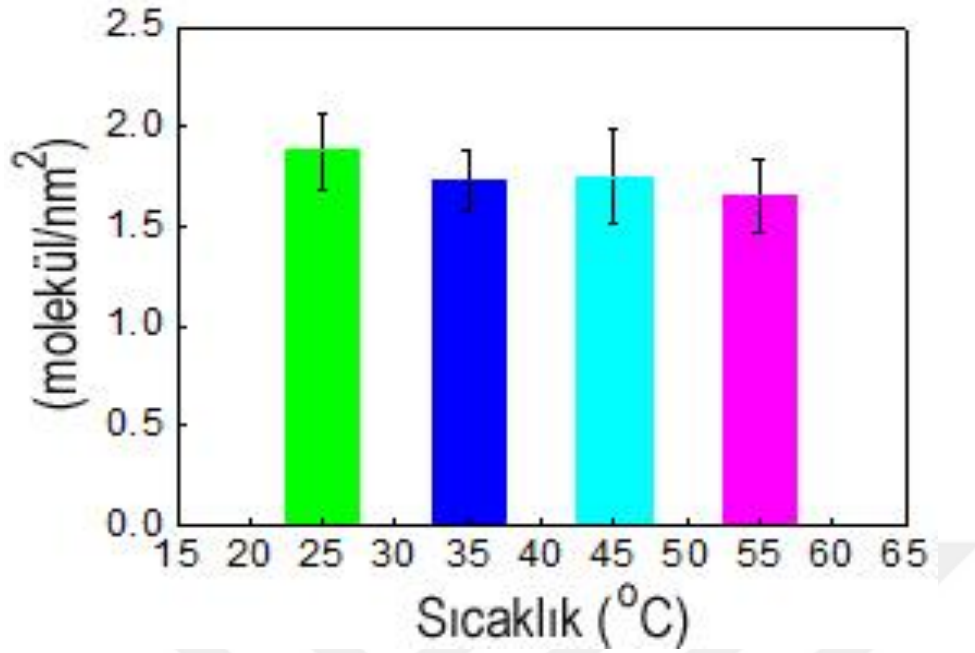
Adsorpsiyonu etkileyen diğer önemli bir parametre sıcaklıktır. Çünkü sıcaklık değişimi ile birlikte ortamdaki türlerin etkileşimleri ve enerjileri değişecektir [166]. Uygun bağlanma bölgelerindeki hareketlilik göreceli olarak farklılık gösterecektir. Sıcaklığın değişimi ile beraber kinetik olarak bağlanma bölgelerine kalıp molekülün yerleşme durumu da değişecektir. Bu nedenle değişimleri incelemek için sıcaklığın adsorpsiyona etkisi bu bölümde incelenmiştir.

Bu tez kapsamında moleküler baskılama çalışmaları kovalent olmayan etkileşimler ile gerçekleştirilmiştir. Bu etkileşimler genellikle fiziksel adsorpsiyon ve desorpsiyon sonucunda ortaya çıkar. Fiziksel adsorpsiyon, düşük adsorpsiyon ısısı ile karakterize edilir ($<10 \text{ kcal mol}^{-1}$) ve adsorpsiyonun derecesi sıcaklık yükseldikçe azalır. Fiziksel adsorpsiyon (özellikle düşük derişim aralıklarında ayırmanın gerekli olduğu durumlarda) önemli endüstriyel ayırma işlemlerinin temelini teşkil etmektedir. Sıcaklığın İbuprofen adsorpsiyonuna etkisini incelemek amacı ile hazırlanan moleküler baskılanmış yüzeyler farklı sıcaklıklarda (25, 35, 45 °C) çalışılmış ve AFM görüntüleri alınarak film kalınlığındaki değişim belirlenmiştir. Adsorpsiyonun en yüksek olduğu sıcaklığa ait AFM görüntüsü Şekil 4.53'te verilmiştir.



Şekil 4.53. 25 °C’de alınan 2- ve 3-boyutlu AFM görüntüsü ve yükseklik dağılım grafiği

Bu bölümde farklı sıcaklıklarda AFM görüntüleri alınmıştır. Bu görüntülere göre film kalınlığındaki değişimler grafiğe alınarak Ibuprofen adsorpsiyonuna sıcaklığın etkisi araştırılmıştır. Şekil 4.54’de gösterilen grafik incelendiğinde Ibuprofen adsorpsiyonu sıcaklık artışı ile azalmaktadır. Ibuprofen adsorpsiyonu 25 °C’de en yüksek iken, 55 °C’ de adsorplanan Ibuprofen miktarı düşmektedir. Adsorpsiyonun ekzotermik olması ve artan sıcaklıkla fiziksel değişimlerin gerçekleşmesi adsorpsiyon kapasitesinde azalmaya sebep olmuştur. Ayrıca monomer ile kalıp molekül arasında görülen elektrostatik ve hidrojen bağı gibi etkileşimlerin baskın olması sıcaklıkla adsorpsiyon kapasitesindeki azalmaya destek olabilir.



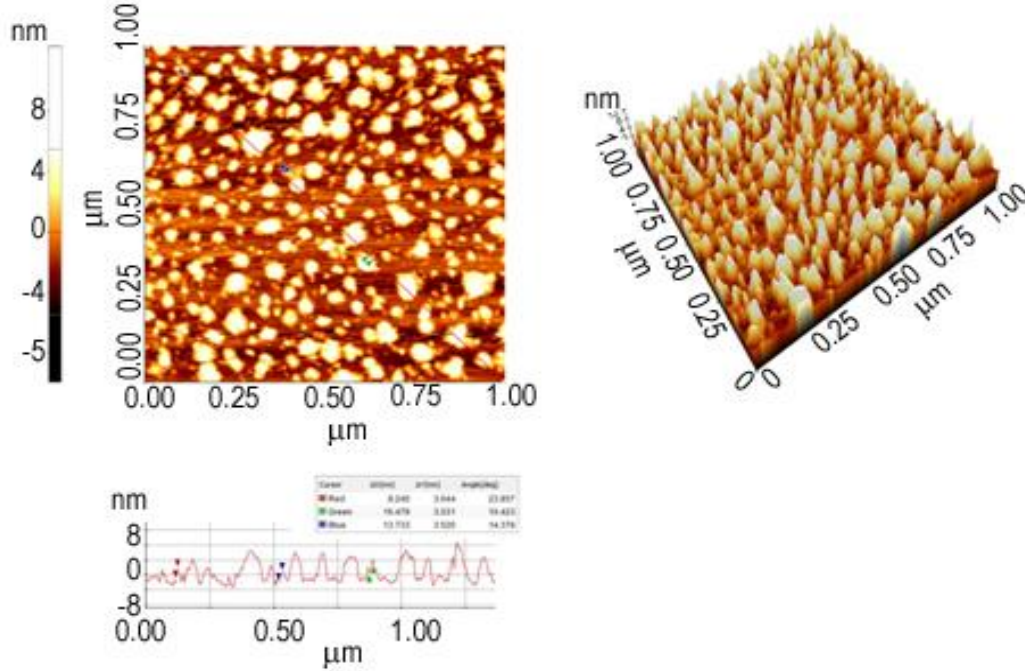
Şekil 4.54. Farklı sıcaklıklarda adsorpsiyon kapasiteleri

4.14. Yüzeyde Moleküler Baskılanmış Çapraz Bağlı İnce Filmlerin Seçicilik Çalışmaları

MIP'lerin en önemli özelliği kalıp moleküle özgü boşluklar ve bağlanma bölgeleri içermesidir. Boşlukların ve bağlanma bölgelerinin özgünlüğü hazırlanan materyalin seçiciliğini önemli ölçüde etkilemektedir. Boşlukların homojen dağılımda olduğu, bağlanma bölgelerinin spesifik olmayan etkileşimlerden uzak, hızlı cevap veren ve bağlanma bölgelerine ulaşabilirliğini artıran materyallerde seçicilik yüksektir. Bu sonuçlara ulaşabilmek için ortamdaki yarışmacı moleküller varlığında hazırlanan materyalin davranışını belirlemek en önemli parametredir. Adsorpsiyon kapasitesini etkileyen birçok parametre (derişim, süre, sıcaklık ve pH) önceki bölümlerde belirlenmiştir. Adsorpsiyon kapasitesindeki değişimlerin seçicilik üzerindeki etkileri bu bölümde çalışılmıştır. Seçicilik çalışmalarında İbuprofen gibi ilaç etken maddeleri olan Ketoprofen ve Nurofen yarışmacı moleküller olarak seçilmiştir.

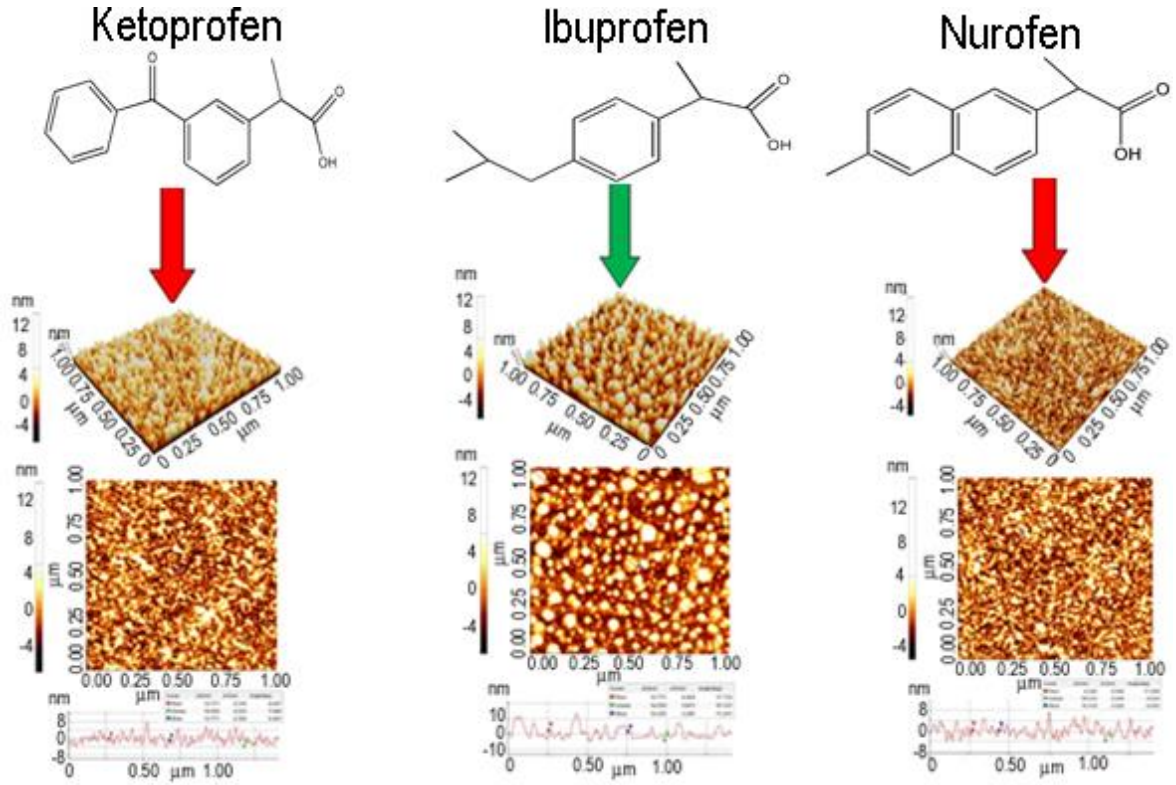
En yüksek İbuprofen adsorpsiyonunun gerçekleştiği en uygun derişim, süre, sıcaklık ve pH önceki bölümlerde belirlenmiştir. Bu parametrelerde baskılanmış ve baskılanmamış yüzeylerin Ketoprofen, Nurofen ve İbuprofene seçiciliği incelenmiştir. Ortamdaki

yarışmacı moleküller varlığında İbuprofen baskılanmış yüzeyin AFM görüntüsü Şekil 4.55’ te verilmiştir.



Şekil 4.55. İbuprofen adsorpsiyonu ile elde edilen 2- ve 3-boyutlu AFM görüntüsü ve yükseklik dağılım grafiğı

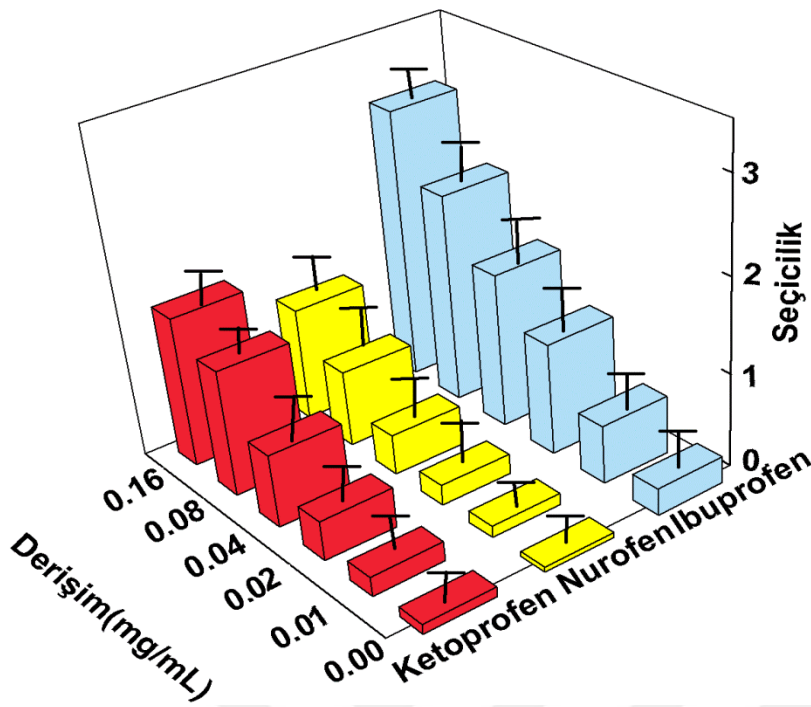
AFM görüntüsü incelendiğinde en uygun parametrelerle hazırlanan yüzeylerde İbuprofenin geri bağlanması başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. İbuprofenin çapraz bağlı ağ yapısı içerisine adsorpsiyonu ile beraber morfolojide değişimler gözlemlenmiştir. Morfolojide gözlemlenen değişimlerin ortama eklenen İbuprofenden kaynaklandığı düşünülebilir. İbuprofen molekülünün adsorpsiyonu sonucunda film kalınlığında dolayısı ile yüzey derişiminde değişimler meydana gelmiştir. Hazırlanan bu yüzeylere yarışmacı moleküllerin adsorpsiyonu da araştırılmıştır. İbuprofen baskılanmış yüzeyler optimum parametreler yardımı ile İbuprofen, Ketoprofen ve Nurofen çözeltilerinde bekletilerek yüzey derişimlerindeki değişimler bu adımda incelenmiştir. İbuprofen, Ketoprofen ve Nurofen moleküllerinin kimyasal yapıları Şekil 4.56’da verilmiştir.



Şekil 4.56. Yarışmacı moleküller varlığında alınan 2- ve 3-boyutlu AFM görüntüleri ve yükseklik dağılım grafikleri

Şekil 4.57' de İbuprofen baskılanmış yüzeylerde boşluklara yerleşen moleküllerle beraber morfolojideki değişimler görülmektedir. Bu görüntülerde hazırlanan yüzeyin yarışmacı moleküllere karşı seçici davrandığı açıkça görülmektedir.

Arayüzey Vasıtalı RAFT tekniği ile hedef molekül olarak belirlenen İbuprofen etrafında polimerleşme gerçekleşmiştir. PHPMA film kaplı yüzeyden İbuprofenin sıcak metanol-asetik asit ile ortamdan uzaklaştırılması sonucunda İbuprofene özgü büyüklük ve şekle sahip tanıma bölgeleri oluşmuştur. İbuprofen baskılanmış yüzeyin yarışmacı molekülleri (Nurofen ve Ketoprofen) çapraz bağlı ağ yapı içerisine çok az miktarda hapsettiği görülmüştür. Yarışmacı moleküllerin adsorpsiyonuna spesifik olmayan fiziksel etkileşimler neden olabilir. Ayrıca yapı ve fonksiyonelite bakımından benzer olan moleküller boşlukların belirli bölgelerine yerleşmiş olabilir. Bu durum adsorpsiyon kapasitesinde değişimlere yol açmıştır. Sonuç olarak, AFM görüntüleri incelendiğinde İbuprofen ile baskılanmış yüzeylerin, İbuprofene yüksek seçicilik gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 4.57).



Şekil 4.57. Baskılanmış ve baskılanmamış PHPMA filmlerinin Ketoprofen, Nurofen ve Ibuprofen seçiciliği

Seçiciliğin oranını belirlemek için AFM görüntüleri sonucunda elde edilen yüzey derişimlerinden yararlanılarak seçicilik katsayıları bulunmuştur. Eşitlik 4.17-4.19 kullanılarak seçicilik çalışmalarında kullanılan moleküllerin birbirlerine karşı seçicilikleri (α_1 ve α_2) ve baskılanmış-baskılanmamış yüzeylerin Ibuprofen tanıma bölgelerinin Ibuprofene ilgisi (β) belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar Çizelge 4.7' de verilmiştir.

$$\alpha_1 = h_{\text{Ibuprofen}} / h_{\text{Ketoprofen}} \quad (4.16)$$

$$\alpha_2 = h_{\text{Ibuprofen}} / h_{\text{Ketoprofen}} \quad (4.17)$$

$$\beta = h_{\text{baskılanmış}} / h_{\text{baskılanmamış}} \quad (4.18)$$

Çizelge 4.7. Baskılanmış ve baskılanmamış yüzeylerin Ibuprofen seçiciliği

Derişim (mg/mL)	α_1 (Ibuprofen/Ketoprofen)	α_2 (Ibuprofen/Nurofen)	β
0	2,64	4,66	-
0,01	3,03	4,97	0,89
0,02	2,79	5,55	1,07
0,04	2,82	3,96	1,67
0,08	2,75	2,89	2,45
0,16	2,54	2,59	3,67

Çizelge 4.7’ de hesaplanan seçicilik katsayıları hazırlanan yüzeyin oldukça seçici olduğunu göstermektedir. Seçicilik katsayıları farklı Ibuprofen derişimlerinde değerlendirilmiştir. Her derişim için hazırlanan Ibuprofen baskılanmış yüzeylerin Ketopropene göre 2,54- 3,03 kat daha seçici olduğu belirlenmiştir. Ayrıca aynı yüzeylerin Nurofene göre 5,55-2,59 kat daha seçici olduğu bulunmuştur. Nurofenin mol kütlesi Ibuprofen’ e göre daha düşük olduğundan Ibuprofen için spesifik boşluklara bağlanamamış ve bu yüzden adsorpsiyon oranı düşüktür. Ketoprofen ise Ibuprofen’ e göre çok daha yüksek molekül ağırlığına sahip olduğundan Ibuprofen’ e özgü boşluklara bağlanamamış ve bu yüzden adsorpsiyonu Ibuprofen’ e göre çok düşük oranda kalmıştır. Seçicilik katsayıları incelendiğinde molekül şeklinin ve büyüklüğünün baskılama işleminde ne derece önemli olduğu ortaya çıkarmaktadır. Ibuprofen’ in yapısal olarak Ketoprofen’ e benzemesine ve daha küçük mol kütlesine sahip olmasına rağmen Ibuprofen adsorpsiyonunun Ketoprofen’ e oranla daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ibuprofen derişimi arttıkça baskılanmış ve baskılanmamış yüzeylerin Ibuprofen’ e bağlanma eğilimlerini gösteren β değerlerinin artması yüzeylerin Ibuprofen’ e bağlanma eğilimlerinin arttığını ve hazırlanan yüzeylerde Ibuprofen’ e özgü boşlukların oluşturulduğunu göstermektedir. Bütün bu sonuçlar Ibuprofen baskılanmış yüzeylerin baskılanmamış yüzeye ve yarışmacı moleküllere karşı yüksek seçicilikte olduğunu göstermektedir.

Haginaka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 4-vinilpiridin monomeri ve EDMA çapraz bağlayıcısı yardımı ile Ibuprofen baskılanmış polimerler hazırlamıştır. Hazırlanan polimerin Ibuprofene yüksek seçicilik gösterdiği belirlenmiştir. Hidrofobik ve hidrojen bağı etkileşimlerinden dolayı kovalent olmayan baskılama tekniği başarılı bir şekilde uygulanmıştır [167].

2003 yılındaki bir çalışmada 2-arilpropiyonik asit türevleri kullanılarak seçici hidrofilik katmanlar, moleküler baskılama ve yüzey modifikasyon tekniklerinin kombinasyonu ile hazırlanmıştır. Hazırlanan bu materyal serum enjeksiyonu uygulamalarında kolon değiştirme teknikleri ile kullanılabilme potansiyeline sahiptir [168].

2009 yılında yapılan bir başka çalışmada sol jel tekniği kullanılarak Ibuprofen baskılanmış malzemeler hazırlanmıştır. Çalışmada malzemelerin fiziksel karakterizasyonu, azot ölçümü ve geri bağlanma çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Katı faz ekstraksiyonu yardımı ile de seçicilik çalışmaları yapılmıştır [169].

Eslami ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada iletken moleküler baskılanmış (CMIP) polimerler hazırlanmıştır. Kuartz kristal mikrobals (QCM) tekniği kullanılarak Ibuprofenin analiz ve ayırma işlemleri gerçekleştirilmiştir. Nano yapıya sahip olan CMIP döngüsel voltametri tekniği ile doğrudan sentezlenmiştir. QCM tekniği ile frekanstaki kaymalar hesaplanarak Ibuprofen adsorpsiyon/desorpsiyon çalışmaları yapılmıştır. Birçok parametre (sentez koşulları, potansiyel, süre, pH, adsorpsiyon koşulları) incelenmiştir [170].

Litaretürde Ibuprofenle ilgili birçok çalışma vardır. Ancak bu çalışmalarda yüzeyde moleküler baskılama ve RAFT tekniği birlikte kullanılmamıştır. Tez kapsamında yüzeyde moleküler baskılama tekniği kullanılarak ilk defa AFM ile Ibuprofenin seçiciliği artırılmıştır. Ayrıca Ara-Yüzey Vasıtalı RAFT polimerleşmesi kullanılarak zincir uzunluğu kontrol edilebilen homojen dağılımlı moleküler baskılanmış polimerler elde edilmiştir. AFM tekniği ile ilk defa adsorpsiyon süreci ve seçicilik çalışmaları yapılmıştır.



5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- *N*-([2-hidroksipropil] metakrilamit) monomeri sentezlendi. Elde edilen yapı $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, TOF-MS ve FT-IR ile karakterize edildi.
- 4-siyano-4-(propilsülfaniltiyokarbonil) sülfanil pentanoik asit RAFT ajanı sentezlendi ve $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, TOF-MS ve FT-IR ile karakterize edildi.
- 9-deken-1-ol (DO) Si-H yüzeylere bağlanarak bağlanma etkinliği GA-FTIR ve su değme açısı ölçümleri ile en uygun bağlanma süresi 2 saat olarak belirlendi.
- Si-DO yüzeylerin su değme açısı $28,4 \pm 0,9^\circ$, RMS değeri 0,6 nm olarak bulundu.
- RAFT ajanı bağlı yüzeylerin (Si-CPP) su değme açısı $67,3 \pm 1,1^\circ$, RMS değeri 0,9 nm bulundu.
- Si-CPP yüzeyinde ara-yüzey vasıtalı RAFT polimerleşmesi ile PHPMA fırçaların bağlanma yoğunluğu $\sigma=0,52$ zincir/nm², ortalama zincirler arası uzaklık $D= 1,8$ nm olarak hesaplandı.
- HPMA'nın polimerleşmesi hem yüzey üzerinde hem çözelti içerisinde aynı anda gerçekleştirilerek kinetik açıdan polimerleşmenin yaşayan/kontrollü polimerleşme kinetiğine uyduğu görüldü.
- Baskılama öncesi oluşan olası kompleksin enerjisi teorik olarak hesaplandı ve en uygun monomer-kalıp molekül oranı 4:1 olarak bulundu.
- MBAAm çapraz bağlayıcı ve Ibuprofen kalıp molekülü varlığında çapraz bağlı PHPMA ince filmler ara-yüzey vasıtalı RAFT polimerleşmesi ile hazırlandı.
- Luzinov ve Langmuir eşitlikleri bu çalışma kapsamında düzenlenerek AFM'den bulunan adsorplanan tabaka kalınlığı değerleri kullanılarak adsorpsiyon kapasitesi ve Langmuir parametreleri belirlendi. Buna göre ibuprofen baskılanmış PHPMA ince filmlerin en yüksek adsorpsiyon kapasitesi 0,08 mg/mL olarak bulundu.
- Ibuprofen baskılanmış PHPMA filmler Ketoprofen ve Nurofen varlığında İbuprofene karşı yüksek seçicilik gösterdi.
- Bu çalışmada kullanılan AFM tekniği, yüzeyde küçük organik moleküllerin baskılama çalışmalarında kullanılan tekniklere (SERS-Raman, QCM, SPR, UV, Elipsometre gibi) göre daha duyarlı ve hızlı uygulanması olan tahribatsız bir yöntemdir.
- Yüzeye floresan etiketli ibuprofen baskılanarak PHPMA filmler üzerindeki Ibuprofen dağılımı floresans mikroskopisi ile belirlenecektir.



KAYNAKLAR

1. Zhao, B. and Brittan, W.J. (2000). Polymer Brushes: surface-immobilized macromolecules ***Prog Polymer Science***, 25,677-710.
2. Ho, Y., Park, Y.S. (2000). Signal-responsive gating of porous membranes by polymer brushes ***Polymer Advanced Technology***, 11,136-144.
3. Tiller, J.C., Le, S.B., Lewis, K., Klibanow,A.M. (2000). Polymer surfaces derivatized with poly (vinyl-N-hexylpyridinium) kill airborne and watrborne bacteria ***Biotechnology and Bioengineering***, 79,465-471.
4. C. Xu, S.E. Barnes, T. Wu, D.A. Fischer, D.M. DeLongchamp, J.D. Batteas, and K.L. Beers. (2006). Solution and surface composition gradients via microfluidics confinement: fabrication of a statistical-copolymer-brush composition gradient. ***Advance Materials***, 18, 1427-1430.
5. Ryu, D. Y., Shin, K., Drockenmuller, E., Hawker, C. J., Russell, T. P. (2005). A generalized approach to the modification of solid surfaces”, ***Science***, 308, 236-239.
6. Azzorini, O. (2012). Polymer Brushes Here, There, and Everywhere: Recent Advances in Their Practical Applications and Emerging Opportunities in Multiple Research Fields ,***Journal of Polymer Science Part A***, 50 (16),3225-3258.
7. Advincula, R. (2004). ***ACS-PRF Summer School on Nanoparticle Materials***.
8. Bütün, V., Bennett, C.E., Vamvakaki, M., Lowe, A.B., Billingham, N.C., Armes, S.P. (1997). Selective betainisation of tertiary amine methacrylate block copolymers, ***Journal of Materials Chemistry***, 7(9), 1693-5.
9. Szwarc, M., Levy, M. ve Milkowich, R. (1956). Polymerization Initiated By Electron Transfer To Monomer. A New Method Of Formation Of Block Polymers, ***Journal of American Chemical Society***, 78(11), 2656-2657.
10. Szwarc, M. (1956). Living Polymers, ***Nature***, 176- 1168.
11. IUPAC, (2009). ***Gold Book***.
12. Matyjaszewski, K. ve Müller, A.H.E. (1987). ***Polymer Preprints***, 38(1),6.
13. Moad, G., Rizzardo, E., Thang, S.H. (2005). Living Radical Polymerization by the RAFT Process, ***Australian Journal of Chemistry***, 58(6), 379–410.
14. Ozdemir, Z., Topuzogullari, M., İsoğlu, İ.A., Dinçer, İ. S. (2013). RAFT-mediated synthesis of poly(N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide-b-4-vinylpyridine) by conventional and microwave heating, ***Polymer Bulletin***, 70, 2857-2872.
15. Coessens, V.; Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. (2001). Functional polymers by atom transfer radical polymerization, ***Progress Polymer Science***, 26, 337-377.

16. Davis, K.A., Matyjaszewski, K. (2001). ABC Triblock Copolymers Prepared Using Atom Transfer Radical Polymerization Techniques, **Macromolecules**, 34, 2101–2104.
17. Börner, H.G., Beers K., Matyjaszewski, K. (2001). Synthesis of molecular brushes with block copolymer side chains using atom transfer radical polymerization, **Macromolecules**, 34, 4375–4383.
18. Gromada, J., Matyjaszewski, K. (2001). Simultaneous reverse and normal initiation in atom transfer radical polymerization, **Macromolecules**, 34, 7664 – 7671.
19. Lutz, J.F., Kirci, B., Matyjaszewski, K. (2003). Synthesis of Well-Defined Alternating Copolymers by Controlled/Living Radical Polymerization in the Presence of Lewis Acids, **Macromolecules**, 36, 3136 – 3145.
20. Liu, Y., Klep, V., Zdyrko, B., Luzinov, I. (2004). Polymer grafting via ATRP initiated from macroinitiator synthesized on surface, **Langmuir**, 20, 6710 – 6718.
21. Helperin, A., Tirrell, M., Lodge, T.P. (1992). Tethered chains in polymer microstructures, **Advanced Polymer Science**, 100, 31.
22. Ito, Y., Ochiai, Y., Park, Y. S., Imanishi, Y. (1997). pH-Sensitive Gating by Conformational Change of a Polypeptide Brush Grafted onto a Porous Polymer Membrane, **Journal of American Chemical Society**, 119, 1619-1623.
23. Milner, S. T. (1991). Polymer Brushes”, **Science**, 251, 905-914.
24. Pyun, J., Shijun, J., Tomasz, K., Gary, D. P., Krzysztof, M. (2003). Synthesis and Characterization of Organic/Inorganic Hybrid Nanoparticles: Kinetics of Surface-Initiated Atom Transfer Radical Polymerization and Morphology of Hybrid Nanoparticle Ultrathin Films, **Macromolecules**, 36(14), 5094-5104.
25. Ghannam, L., Parvole, J., Larvelle, G., Francois, J., Billon, L. (2006). Surface initiated nitroxide mediated polymerization: a tool for hybrid inorganic/organic nanocomposites ‘in situ’ synthesis, **Polymer International**, 59, 8190-8103.
26. Hawker, C. J., Bosman, A. W., Harth E. (2001). New Polymer Synthesis by Nitroxide Mediated Living Radical Polymerizations, **Chemical Reviews**, 101, 3661-3688.
27. Prucker, O., Rühle, J. (1998). Polymer layers through self-assembled monolayers of initiators, **Langmuir**, 14, 6893-6898.
28. Chiefari, Y.K., Chong, F., Ercole, J., Krstina, J., Jeffery, T.P., Le, R.T., Mayadunne, A., Meijs, G.F., Moad, C.L., Moad, G., Rizzardo, E. ve Thang, S.N. (1998). Living Free-Radical Polymerization by Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer: The RAFT Process **Macromolecules**, 31, 5559-5562.
29. Corpart, P., Charmot, T., Biadatti, S., Zard, D.M. (1999). **Chemical Abstracts**, 130, 82018.

30. Cacioli, P.; Hawthorne, D. G., Laslett, R.L., Rizzardo, E. ve Solomon, D.H. (1986). Copolymerization of ω -unsaturated oligo(methyl methacrylate): New macromonomers, *Pure Applied Chemistry A*, 23,839-852.
31. Delduc, P., Tailhan, C. ve Zard, S.Z. (1988). A convenient source of alkyl and acyl radicals, *Journal of Chemical Society Chemical Community*, 308-310.
32. Chiefari, J., Mayadunne, R.T.A., Moad, C.L., Moad, G., Rizzardo, E., Thang, S.H., Postma, A., Skidmore, M.A. (2003). Thiocarbonylthio compounds (S=C(Z)S-R) in free radical polymerization with reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT polymerization). Effect of the activating group Z, *Macromolecules*, 36(7), 2273-2283.
33. Moad, G., Rizzardo, E., Thang, S. H. (2005). Living radical polymerization by the RAFT process, *Australian Journal of Chemistry*, 58(6), 379-410.
34. Barner-Kowollik, C. (2008) Handbook of RAFT polymerization, *Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA*, Weinheim, 1-3.
35. Allison, B.C., Applegate, B.M. ve Youngblood, J.P. (2007). Hemocompatibility of Hydrophilic Antimicrobial Copolymers of Alkylated 4-Vinylpyridine, *Biomacromolecules*, 8, 2995-9.
36. Jones, M.C. ve Leroux, J.C. (1999). Polymeric micelles: A new generation of colloidal drug carriers, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 48, 101-111.
37. Zhao, B., Brittain, W. J. (2000). 'Polymer brushes: surface-immobilized macromolecules, *Progress in Polymer Science*, 25,677-710.
38. Advincula, R. C., Brittain, W. J., Caster, K. C., R  he, J. (2004). Polymer Brushes, *Wiley-VCH*, Germany, 15-77.
39. Perrier, S., Takolpuckdee, P., Mars, C. A. (2005). Reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization mediated by a solid supported chain transfer agent, *Macromolecules*, 38(16), 6770-6774.
40. Shan, J., Nuopponen, M., Jiang, H., Kauppinen, E., Tenhu, H. (2003). Preparation of poly (N-isopropylacrylamide)-monolayer-protected gold clusters: synthesis methods, core size, and thickness of monolayer, *Macromolecules*, 36 (12), 4526-4533.
41. Hotchkiss, J.W., Lowe, A.B., Boyes, S.G. (2007). Surface modification of gold nanorods with polymers synthesized by reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization, *Chemistry of Materials*, 19 (1), 6-13.
42. Baum, M., Brittain, W.J. (2002). Synthesis of polymer brushes on silicate substrates via reversible addition fragmentation chain transfer technique, *Macromolecules*, 35(3), 610-615.

43. Carrara, S., Bhalla, V., Stagni, C., Benini, L., Ferretti, A., Valle, F., Gallotta, A., Ricco, B., Samorì, B. (2009). Label-free cancer marker detection by capacitance biochip, **Sensors Actuators B**, 136, 163-172.
44. Tsai, W.C., Li, I.C. (2009). SPR-based immunosensor for determining staphylococcal enterotoxin A, **Sensors Actuators B**, 136, 8-12.
45. Scharf, L., West, A.P., Gao, H., Lee, T., Scheid, J.F., Nussenzweig, M. C., Bjorkman, P.J., Diskin, R. (2013). Structural basis for HIV-1 gp120 recognition by a germ-line version of a broadly neutralizing antibody, **PNAS, Proceedings of the National Academy of Sciences**, 110 (15), 6049–6054.
46. Cormack, P.A.G., Elorza, A. Z. (2004). Molecularly imprinted polymers: synthesis and characterisation, **Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, 804 (1), 173-182.
47. Vasapollo, G., Del Sole, R., Mergola, L., Lazzoi, M.R., Scardino, A., Scorrano, S. (2011). Molecularly Imprinted Polymers: Present and Future Prospective” **International Journal of Molecular Sciences**, 12 (9), 5908-5945.
48. Asliyuce, S., Uzun, L., Rad, A.Y., Unal, S., Say, R.,Denizli, A. (2012). Molecular imprinting based composite cryogel membranes for purification of anti-hepatitis B surface antibody by fast protein liquid chromatography, **Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, 889, 95-125.
49. Osman, B., Uzun, L., Beşirli, N., Denizli, A. (2013). Microcontact imprinted surface plasmon resonance sensor for myoglobin detection, **Materials Science and Engineering: C**, 33 (7), 3609-3614.
50. Scorrano, S., Mergola, L., Del Sole, R.,Vasapollo, G. (2011). Synthesis of Molecularly Imprinted Polymers for Amino Acid Derivates by Using Different Functional Monomers, **International Journal of Molecular Sciences**, 12 (3), 1735-1743.
51. Bossi, A., Bonini, F., Turner, A.P.F.,Piletsky, S.A. (2007). Molecularly imprinted polymers for the recognition of proteins: The state of the art, **Biosensors & Bioelectronics**, 22 (6), 1131-1137.
52. Trojanowicz, M., Kaniewska, M. (2009). Electrochemical Chiral Sensors and Biosensors, **Electroanalysis**, 21 (3-5), 229-238.
53. Spivak, D.A. (2005). Optimization, evaluation, and characterization of molecularly imprinted polymers, **Advanced Drug Delivery Reviews**, 57 (12), 1779-1794.
54. Yu, Z., Yang, J., Zhong, J., Wu, S., Xu, Z., Tang, Y.J. (2012). Emodin voltammetric sensor based on molecularly imprinted polymer membrane-modified electrode using a multiple hydrogen bonds strategy, **Applied Polymer Science**, 126 (4), 1344–1350.

55. Andersson, L., Mosbach, K.J. (1990). Enantiomeric resolution on molecularly imprinted polymers prepared with only non-covalent and non-ionic interactions *Journal of Chromatography A*, 516, 313–322.
56. Sellergren, B., Wieschemeyer, J., Boos, K. S., Seidel, D.(1998). Imprinted Polymers for Selective Adsorption of Cholesterol from Gastrointestinal Fluids, *Chemistry Materials*, 10, 4037-4046.
57. Whitcombe, M.J., Rodriguez, M.E., Villar, P., Vulfson, E N. (1995). A New Method for the Introduction of Recognition Site Functionality into Polymers Prepared by Molecular Imprinting: Synthesis and Characterization of Polymeric Receptors for Cholesterol, *Journal of American Chemical Society*, 117, 7105-7111.
58. Ho, W.L., Liu, Y.Y., Lin, T.C. (2011). Development of Molecular Imprinted Polymer for Selective Adsorption of Benz[a]pyrene Among Airborne Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Compounds, *Environmental Engineering Science*, 28 (6), 421-434.
59. Nicolescu, T.V., Sarbu, A., Ghiurea, M., Donescu, D. (2011). Influence of Crosslinker/Porogen Ratio Upon Imprinted Polymer Parameters, *UPB Scientific Bulletin, Series B* , 73 (1), 163-172.
60. Lee, S.H., Hoshino, Y., Randall, A., Zeng, Z., Baldi, P., Doong, R., Shea, K.J. (2012). Engineered Synthetic Polymer Nanoparticles as IgG Affinity Ligands, *Journal of American Chemical Society*, 134, 15765-15772.
61. Lei, W., Meng, Z., Zhang, W., Zhang, L., Xue, M., Wang, W. (2012). Induced fit" recognition of proteins by surface imprinted silica with "soft" recognition sites, *Talanta*, 99, 966-971.
62. Katz, A., Davis, M.E. (2000). Molecular imprinting of bulk, microporous silica, *Nature*, 403, 286-289.
63. Salián, V.D., Vaughan, A.D., Byrne, M. E. (2012). The role of living/controlled radical polymerization in the formation of improved imprinted polymers, *Jornal of Molecular Recognition*, 25,361-369.
64. Wopschal. Rh., Shain, I. (1967). Effects of Adsorption of Electroactive Species in Stationary Electrode Polarography, *Analytical Chemistry*, 39 (13), 1514-2100
65. Dickert, F.L., Hayden, O. (1999). Imprinting with sensor development - On the way to synthetic antibodies, *Fresenius Journal of Analytical Chemistry*, 364 (6), 506-511.
66. Yan, H., Row, H.K. (2006). Characteristic and Synthetic Approach of Molecularly Imprinted Polymer, *Intetnational Journal Molecular Science*, 7, 155-178.
67. Cormack, P.A.G., Elorza, A.Z. (2004). Molecularly imprinted polymers: synthesis and characterisation, *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 804 (1), 173-182.

68. Sener, G., Ozgur, E., Yilmaz, E., Uzun, L., Say, R., Denizli, A. (2010). Quartz crystal microbalance based nanosensor for lysozyme detection with lysozyme imprinted nanoparticles, **Biosensors & Bioelectronics**, 26 (2), 815-821.
69. Chen, L.X., Xu, S.F., Li, J.H. (2011). Recent advances in molecular imprinting technology: current status, challenges and highlighted applications, **Chemical Society Reviews**, 40 (5), 2922-2942.
70. Umeno, D., Kawasaki, M., Maeda, M. (1998). Imprinting of proteins on polymer-coated DNA for affinity separation with enhanced selectivity. In: Bartsch RA, Maeda M, editors. Molecular and Ionic Recognition with Imprinted Polymers, **Washington DC: American Chemical Society; ACS Symposium Series**, 703, 202-216.
71. Vaidya, A.A., Lele, B.S., Kulkarni, M.G., Mashelkar, R.A. (2001). Creating a macromolecular receptor by affinity imprinting, **Journal of Applied Polymer Science**, 81, 1075-1083.
72. Lofgreen, J.E., Ozin, E.G. (2014). Controlling morphology and porosity to improve performance of molecularly imprinted sol-gel silica, **Chemical Society Reviews**, 43, 911-943.
73. Alexander, C., Andersson, H.S., Andersson, L.I., Ansell, R.J., Kirsch, N., Nicholls, I.A., O'Mahony, J., Whitcombe, M.J. (2014). Molecular imprinting science and technology: a survey of the literature for the years 2004-2011, **Journal of Molecular Recognition**, 27(6), 297-401.
74. Turiel, E., Esteban, M.A. (2010). Molecularly imprinted polymers for sample preparation: A review, **Analytica Chimica Acta**, 668, 87-99.
75. Haupt, K., Mosbach, K. (2000). Molecularly Imprinted Polymers and Their Use in Biomimetic Sensors, **Chemical Reviews**, 100, 2495-2504.
76. Yang, H.H., Lu, K.H., Lin, Y.F., Tsai, S.H., Chakraborty, S., Zhai, W. J., Tai, D.F., (2013). Depletion of albumin and immunoglobulin G from human serum using epitope-imprinted polymers as artificial antibodies, **Journal of Biomedical Materials Research**, 101, 1935-1942.
77. Yang, H.H., Lu, K.H., Lin, Y.F., Tsai, S.H., Chakraborty, S., Zhai, W.J., Tai, D.F., (2013). Depletion of albumin and immunoglobulin G from human serum using epitope-imprinted polymers as artificial antibodies, **Journal of Biomedical Materials Research**, 101, 1935-1942.
78. Arrua, R.D., Alvarez, I.C.I. (2011). Macroporous monolithic supports for affinity chromatography, **Journal of Separation Science**, 34, 1974-1987.
79. Ersoz, A., Denizli, A., Ozcan, A., Say, R. (2005). Molecularly imprinted ligand - exchange recognition assay of glucose by quartz crystal microbalance, **Biosensors & Bioelectronics**, 20 (11), 2197-2202.

80. Kat, A., Davis, M.E. (1999). Investigations into the mechanisms of molecular recognition with imprinted polymers, **Macromolecules**, 32 (12), 4113-4121.
81. Dong, X.C., Sun, H., Lu, X.Y., Wang, H.B., Liu, S.X., Wang, N. (2002). Separation of ephedrine stereoisomers by molecularly imprinted polymers - influence of synthetic conditions and mobile phase compositions on the chromatographic performance, **Analyst**, 127 (11), 1427-1432.
82. Wulff, G., Vietmeier, J. (1989). Enzyme analogue built polymers: 26. Enantioselective synthesis of amino acids using polymers possessing chiral cavities obtained by an imprinting procedure with template molecules, **Makromolecular Chemistry**, 190, 1727-1735.
83. Bompart, M., Haupt, K. (2009). Molecularly imprinted polymers and controlled/living radical polymerization, **Australian Journal of Chemistry**, 62 (8), 751-761.
84. Sallacan, N., Zayats, M., Bourenko, T., Willner, I. (2002). Imprinting of nucleotide and monosaccharide recognition sites in acrylamidephenylboronic acid-acrylamide copolymer membranes associated with electronic transducers, **Analytical Chemistry**, 74, 702-712.
85. Zhong, N., Byun, H.S., Bittman, R. (2001). Hydrophilic cholesterol-binding molecular imprinted polymers, **Tetrahedron Letters**, 42 (10), 1839-1841.
86. Andersson, L.I. (2000). Molecular imprinting for drug bioanalysis - A review on the application of imprinted polymers to solid-phase extraction and binding assay, **Journal of Chromatography B**, 739 (1), 163-173.
87. Haupt, K., Mosbach, K. (1998). Plastic antibodies: developments and applications, **Trends in Biotechnology**, 16 (11), 468-475.
88. Odabasi, M., Denizli, A. (2001). Polyhydroxyethylmethacrylate-based magnetic DNA-affinity beads for anti-DNA antibody removal from systemic lupus erythematosus patient plasma, **Journal of Chromatography B**, 760 (1), 137-148.
89. Sellergren, B. (1994). Imprinted Dispersion Polymers - a New Class of Easily Accessible Affinity Stationary Phases, **Journal of Chromatography A**, 673 (1), 133-141.
90. Takeuchi, T., Haginaka, J. (1999). Separation and sensing based on molecular recognition using molecularly imprinted polymers, **Journal of Chromatography B**, 728 (1), 1-20.
91. Haginaka, J., Kagawa, C. (2004). Retentivity and enantioselectivity of uniformly sized molecularly imprinted polymers for d-chlorpheniramine and -brompheniramine in hydro-organic mobile phases, **Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, 804 (1), 19-24.

92. Piletsky, S.A., Alcock, S., Turner, A.P.F. (2001). Molecular imprinting: at the edge of the third millennium, ***Trends in Biotechnology***, 19 (1), 9-12.
93. Hedborg, E., Winqvist, F., Lundstrom, I., Andersson, L.I., Mosbach, K. (1993). Some Studies of Molecularly-Imprinted Polymer Membranes in Combination with Field-Effect Devices, ***Sensors and Actuators a-Physical***, 37-8, 796-799.
94. Piletsky, S.A., Piletskaya, E.V., Elgersma, A.V., Yano, K., Karube, I., Parhometz, Y.P. (1995). Atrazine Sensing by Molecularly Imprinted Membranes, ***Biosensors & Bioelectronics***, 10 (9-10), 959-964.
95. Kriz, D., Mosbach, K. (1995). Competitive Amperometric Morphine Sensor-Based on an Agarose Immobilized Molecularly Imprinted Polymer, ***Analytica Chimica Acta***, 300 (1-3), 71-75.
96. Kriz, D., Ramstrom, O., Svensson, A., Mosbach, K. (1995). Introducing Biomimetic Sensors Based on Molecularly Imprinted Polymers as Recognition Elements, ***Analytical Chemistry***, 67 (13), 2142-2144.
97. Levi, R., McNiven, S., Piletsky, S.A., Cheong, S.H., Yano, K., Karube, I. (1997). Optical detection of chloramphenicol using molecularly imprinted polymers, ***Analytical Chemistry***, 69 (11), 2017-2021.
98. Yu, C., Mosbach, K. (1997). Molecular imprinting utilizing an amide functional group for hydrogen bonding leading to highly efficient polymers, ***Journal of Organic Chemistry***, 62 (12), 4057-4064.
99. Riskin, M., Tel-Vered, R., Bourenko, T., Granot, E., Willner, I. (2008). Imprinting of molecular recognition sites through electropolymerization of functionalized Au nanoparticles: Development of an electrochemical TNT sensor based on pi-donor-acceptor interactions, ***Journal of the American Chemical Society***, 130 (30), 9726-9733.
100. Kan, X.W., Zhao, Y., Geng, Z.R., Wang, Z.L., Zhu, J.J. (2008). Composites of multiwalled carbon nanotubes and molecularly imprinted polymers for dopamine recognition, ***Journal of Physical Chemistry C***, 112 (13), 4849-4854.
101. McDonagh, C., Burke, C.S., MacCraith, B.D. (2008). Optical chemical sensors, ***Chemical Reviews***, 108 (2), 400-422.
102. Yan, H., Jin, L., Row, K.H. (2005). Special Selectivity of Molecularly Imprinted Monolithic Stationary Phase, ***Journal of Liquid Chromatography & Related Technology***, 28, 3147-3155.
103. Wei, X., Li, X., Husson, S. M. (2005). Surface Molecular Imprinting by Atom Transfer Radical Polymerization, ***Biomacromolecules***, 6, 2.

104. Uysal, A., Demirel, G., Turan, E., Çaykara, T. (2008). Hemoglobin recognition of molecularly imprinted hydrogels prepared at different pHs, *Analytica Chimica Acta*, 625, 110.
105. Bhaskarapillai, A., Chandra, S., Sevilimedu, N.V., Selligren, B. (2009). "Theoretical investigations of the experimentally observed selectivity of a cobalt imprinted polymer, *Biosensors and Bioelectronics*, 25, 558-562.
106. Wang, C., Javadi, A., Ghaffari, M., Gong, S. (2010). A pH-sensitive molecularly imprinted nanospheres/hydrogel composite as a coating for implantable Biosensors, *Biomaterials*, 18, 4944-4951.
107. Farrington, K., Regan, F. (2006). Investigation of the nature of MIP recognition: The development and characterisation of a MIP for Ibuprofen, *Biosensors Bioelectronics*, 22, 1138-1146.
108. Diltemiz, S.E., Hür ,D., Keçili, R., Ersöz, A., Say, R. (2013). New synthesis method for 4-MAPBA monomer and using for the recognition of IgM and mannose with MIP-based QCM sensors , *Analyst*, 138(5), 1558-1563.
109. Yildirim, E., Turan, E., Caykara, T. (2012). Construction of myoglobin imprinted polymer films by grafting from silicon surface, *Journal of Materials Chemistry*, 22, 636-642.
110. Wung, W., Jing, S., Yaixin, L., Hongbu, Z., Probal, B., Suiqin, Z. (2012). Specific glucose-to-SPR signal transduction at physiological pH by molecularly imprinted responsive hybrid microgels, *Biomaterials*, 33 (29), 7115-7125.
111. Erdoğan, O., Erkut, Y., Gülsu, S., Uzun, L., Say, R., Denizli, A. (2013). A New Molecular Imprinting-Based Mass-Sensitive Sensor for Real-Time Detection of 17 β -Estradiol from Aqueous Solution, *Environmental Progress & Sustainable Energy*, 32 (4), 1164-1169.
112. Pan, G., Zhang, Y., Guo, X., Li, H.Z. (2010). An efficient approach to obtaining water-compatible and stimuli-responsive molecularly imprinted polymers by the facile surface-grafting of functional polymer brushes via RAFT polymerization , *Biosensors Bioelectronics*, 26, 976-982.
113. Pan, G., Ma, Y., Zhang, Y., Guo, X., Li, C., Zhang, H. (2011). Controlled synthesis of water-compatible molecularly imprinted polymer microspheres with ultrathin hydrophilic polymer shells via surface-initiated reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization, *Soft Matter*, 7, 8428–8439.
114. Pan, G., Zhang, Y., Ma, Y., Li, C., Zhang, H. (2011). Efficient One-Pot Synthesis of Water-Compatible Molecularly Imprinted Polymer Microspheres by Facile RAFT Precipitation Polymerization, *Angewandte Chemical International Edition*, 123,11935-11938.

115. Ma, Y., Zhang, Y., Zhao, M., Guo, X., Zhang, H. (2012). Efficient synthesis of narrowly dispersed molecularly imprinted polymer microspheres with multiple stimuli-responsive template binding properties in aqueous media, **Chemical Communications**, 48, 6217-6219.
116. Fang, L., Chen, S., Guo, X., Zhang, Y., Zhang, H. (2012). Azobenzene-Containing Molecularly Imprinted Polymer Microspheres with Photo- and Thermoresponsive Template Binding Properties in Pure Aqueous Media by Atom Transfer Radical Polymerization, **Langmuir**, 28 (25), 9767–9777.
117. Bengtsson, H., Roos, U., Andersson, L.I. (1997). Molecular Imprint Based Radioassay for Direct Determination of S-Propranolol in Human Plasma, **Analytical Communications**, 34, 233-235.
118. Sellergren, B. (1994). Direct Drug Determination by Selective Sample Enrichment on an Imprinted Polymer, **Analytical Chemistry**, 66 (9), 1578-1582.
119. Caro, E., Marc, R.M., Borrull, F., Cormack, P.A.G., Sherrington, D.C. (2006). Application of molecularly imprinted polymers to solid-phase extraction of compounds from environmental and biological samples, **TrAC Trends Analytical Chemistry**, 25, 143-154.
120. Tse Sum Bui, B., Haupt, K. (2010). Molecularly imprinted polymers: synthetic receptors in bioanalysis, **Analytical Bioanalytical Chemistry**, 398, 2481-2492.
121. Turiel, E., Martin-Esteban, A. (2010). Molecularly imprinted polymers for sample preparation: A review, **Analytica Chimica Acta**, 668, 87-99.
122. Ma, Y., Pan, G., Zhang, Y., Guo, X., Zhang, H. (2013). Narrowly Dispersed Hydrophilic Molecularly Imprinted Polymer Nanoparticles for Efficient Molecular Recognition in Real Aqueous Samples Including River Water, Milk, and Bovine Serum, **Angewandte Chemical International Edition**, 52, 1511-1514.
123. Ban, L., Zhao, L., Deng, B.L., Huang, Y.P., Liu, Z.S. (2013). Preparation and characterization of an imprinted monolith by atom transfer radical polymerization assisted by crowding agents, **Analytical Bioanalytical Chemistry**, 405, 2245-225.
124. Kong, H., Sinha, J., Sun, J., Katz, E.H. (2013). Templated Crosslinked Imidazolyl Acrylate for Electronic Detection of Nitroaromatic Explosives, **Advanced Functional Materials**, 23, 91-99.
125. Strohm, J., Kopecek, J. (1978). Poly[N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide]. IV. Heterogeneous polymerization, **Angewandte Makromolekulare Chemie**, 70, 109.
126. Apostolovic, B., Deacon, P.E., Duncan, R., Klok, H.A. (2010). Hybrid Polymer Therapeutics Incorporating Bioresponsive, Coiled Coil Peptide Linkers, **Biomacromolecules**, 11, 1187-1195.

127. Xuewei, X., Adam, E.S., Stacey, E. K., Charles, L. M.C. (2008). Aqueous Raft Synthesis of pH-Responsive Triblock Copolymer Mpeo-Papma-Pdpaema and Formation of Shell Cross-Linked Micelles, *Macromolecules*, 41,8429-8435.
128. Wayner, D.D.M., Walkow, R.A. (2001). Organic modification of hydrogen terminated silicon surfaces, *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions*, 2, 23–34.
129. Miramond, C., Vuillaume, D. (2004). 1-octadecene monolayers on Si(111) hydrogen-terminated surfaces: Effect of substrate doping, *Journal of Applied Physics*, 96(3), 1529-1536.
130. Sun, Q. Y., de Smet, C.P.M., Van Lagen, B., Giesbers, M., Thüne, P.C., van Engelenburg, J., de Wolf, F.A., Zuilhof, H., Sudhölter, E. J. R. (2005). Covalently Attached Monolayers on Crystalline Hydrogen-Terminated Silicon: Extremely Mild Attachment by Visible Light, *Journal of the American Chemical Society*, 127, 2514-2523.
131. Cimen, D., Yildirim, E., Caykara, T. (2015). Synthesis of dual functional poly (6-azido hexylmethacrylate) brushes by a RAFT agent carrying carboxylic acid end groups, *Journal of Polymer Science Part A*, 53(14),1696-1706.
132. Buriak, J. M. (2002). Organometallic Chemistry on Silicon and Germanium Surfaces, *Chemical Reviews*, 102 (5), 1271-1308.
133. Ciampi, S., Harper, J. B., Gooding, J. J. (2010). Wet chemical routes to the assembly of organic monolayers on silicon surfaces via the formation of Si-C bonds: surface preparation, passivation and functionalization, *Chemical Society Reviews*, 39 (6), 2158-2183.
134. Li, Y., Calder, S., Yaffe, O., Cahen, D., Haick, H., Kronik, L., Zuilhof, H. (2012). Hybrids of Organic Molecules and Flat, Oxide-Free Silicon: High-Density Monolayers, Electronic Properties, and Functionalization, *Langmuir*, 28(26), 9920-9929.
135. Scales, C. W., Vasilieva, A.Y., Convertine, A.J., Lowe, A.B., McCormick, C.L. (2005). Direct, Controlled Synthesis of the Nonimmunogenic, Hydrophilic Polymer, Poly(N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide) via RAFT in Aqueous Media , *Biomacromolecules*, 6(4), 1846-1850.
136. Yuan, K., Lü, L., Li, Z., Shi, X. (2008). Reversible Addition-fragmentation Chain Transfer Polymerization Grafted from Silicon Surface to Prepare Poly(methylmethacrylate) Brushes, *Chinese Journal of Chemistry*, 26, 1929-1934.
137. Favier, A., Charreyre, M.T. (2006). Experimental Requirements for an Efficient Control Free-Radical Polymerizations via the Reversible Addition-Fragmentation Transfer (RAFT) Process, *Macromolecular Rapid Communications*, 27,653-692.

138. Szablan, S., Toy, A.A., Davis, T. P., Hao, X. J., Stenzel, M. H., Hong, C. Y. (2004). Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer Polymerization of Sterically Hindered Monomers: Toward Well-defined Rod/coil Architectures, *Journal of Polymer Science Part A*, 42, 2432-2443.
139. Farrington, K., Regan, F. (2007). Investigation of the nature of MIP recognition: The development and characterisation of a MIP for Ibuprofen, *Biosensors and Bioelectronics*, 22, 1138-1146.
140. Riahi, S., Edris-Tabrizi, F., Javanbakht, M., Ganjali, M.R., Norouzi, P. (2009). A computational approach to studying monomer selectivity towards the template in an imprinted polymer, *Journal of Molecular Modelling*, 15(7), 829-836.
141. Gholivand, M. B., Karimian, N., Malekzadeh, G. (2012). Computational design and synthesis of a high selective molecularly imprinted polymer for voltammetric sensing of propazine in food samples, *Talanta*, 89, 513-520.
142. El Gohary, N. A., Madbouly, A., E Nashar, R.M., Mizaikoff, B. (2014). Synthesis and application of a molecularly imprinted polymer for the voltammetric determination of famciclovir, *Biosensors and Bioelectronics*, 65, 108-114.
143. Spivak, D.A. (2005). Optimization, evaluation, and characterization of molecularly imprinted polymers, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57, 1779-1794.
144. Cormack, P.A.G., Elorza, A. Z. (2004). Molecularly imprinted polymers: synthesis and characterisation, *Journal of Chromatography B*, 804, 173-182.
145. Andersson, L.I., Nicholls, I.A., Mosbach, K. (1996). Molecular imprinting: the current status and future development of polymer-based recognition systems, *Advanced Molecular Cell Biology* 1, 15, 647-666.
146. Mosbach, K. (1994). Molecular imprinting, *Trends in Biochemical Sciences* 19, 9-14.
147. Haupt, K., Mosbach, K. (1998). Plastic antibodies: developments and applications, *Tibtech*, 16, 468-475.
148. Katz, A., Davis, M.E., (1999). Investigations into the mechanisms of molecular recognition with imprinted polymers, *Macromolecules*, 32, 4113-4121.
149. Lubke, C., Lubke, M., Whitcombe, M.J., Vulfson, E.N. (2000). Imprinted polymers prepared with stoichiometric template monomer complexes: efficient binding of ampicillin from aqueous solutions, *Macromolecules*, 33, 5098-5105.
150. Turner, N. W., Piletska, E.V., Karim, K., Whitcombe, M., Malecha, M., Magan, N., Baggiani, C., Piletsky, S.A. (2004). Effect of the solvent on recognition properties of molecularly imprinted polymers specific for ochratoxin A, *Biosensors and Bioelectronics*, 20, 1060-1067.

151. Oral, E., Peppas, N.A. (2004). Dynamic studies of molecular imprinting polymerizations, ***Polymer***, 45,6163-6173.
152. Liu, Z.S., Xu, Y.L., Yan, C., Gao, R.Y. (2005). Mechanism of molecular recognition on molecular imprinted monolith by capillary electrochromatography ***Journal of Chromatography A***,1087,20-28.
153. Trojanowicz, M., Kaniewska, M. (2009). Electrochemical Chiral Sensors and Biosensors, ***Electroanalysis***, 21 (3-5), 229-238.
154. Osman, B., Uzun, L., Beşirli, N., Denizli, A. (2013). Microcontact imprinted surface plasmon resonance sensor for myoglobin detection, ***Materials Science and Engineering: C***, 33 (7), 3609-3614.
155. Wei, X., Li, X., Husson, S. M. (2005). Surface Molecular Imprinting by Atom Transfer Radical Polymerization, ***Biomacromolecules***, 6,1012-1020.
156. Lu, B., Liang, Z., Bang, L., Yang-Ping, H., Zhao-Sheng, L. (2013). Preparation and characterization of an imprinted monolith by atom transfer radical polymerization assisted by crowding agents, ***Analytical and Bioanalytical Chemistry***, 7, 2245-2253.
157. Yildirim, E., Turan, E., Caykara, T. (2012). Construction of myoglobin imprinted polymer films by grafting from silicon surface, ***Journal of Materials Chemistry***, 22, 636-642, (2012).
158. Wang, H.J., Zhou, W.H., Yin, X.F., Zhuang, Z.X., Yang, H.H., Wang, X.R. (2006). Template synthesized molecularly imprinted polymer nanotube membranes for chemical separations, ***Journal of American Chemical Society***, 128(50), 15954.
159. Xue, J.Q., Li, D.W., Qu, L.L., Long, Y.T. (2013). Surface-imprinted core-shell Au nanoparticles for selective detection of bisphenol A based on surface-enhanced Raman scattering, ***Analytica Chimica Acta***, 777,57-62.
160. Sheng, D., Mark, C. B., Yongsoon, S., Charles, C. M., Craig, E. B., Xue, Z. (1999). Imprint Coating: A Novel Synthesis of Selective Functionalized Ordered Mesoporous Sorbents, ***Angewandte Chemical International Edition***, 38 (9), 1235-1240.
161. He, Y., Huang, Y., Jin, Y., Liu, X., Liu, G., Zhao, R. (2014). Well-Defined Nano structured Surface-Imprinted Polymers for Highly Selective Magnetic Separation of Fluoroquinolones in Human Urine, ***ACS Applied Materials Interfaces***, 6 (12), 9634–9642.
162. Panagiotis, M., Qendresa, O., Peter, M. (2012). An enantio-selective chromatographic stationary phase for S-ibuprofen prepared by stoichiometric molecular imprinting, ***Journal of Materials Chemistry***, 22, 11201-11207.

163. Uysal, A., Demirel, G., Turan, E., Çaykara, T. (2008) .Hemoglobin recognition of molecularly imprinted hydrogels prepared at different pHs, ***Analitica Chimica Acta***, 625, 110.
164. Al-degs, Y.S., El-Barghouthi, M.I., El-Sheikh, A.H., Walker, G.M. (2007). Effect of solution pH, ionic strength, and temperature on adsorption behavior of reactive dyes on activated carbon, ***Pigments and Dyes***, 1-8.
165. Bossi, A., Bonini, F., Turner, A.B.F., Piletsky, S.A. (2007). Molecularly imprinted polymers for the recognition of proteins: The state of the art, ***Biosensors and Bioelectronics***, 22,1131-1137.
166. Gubbins, K.E., Pellenq, M. (2005). Temperature Effect on Adsorption/Desorption Isotherms for a Simple Fluid Confined within Various Nanopores, ***Adsorption***, 11,289-295.
167. Haginaka, J., Sanbe, H., Takehira, H. (1999). Uniform-sized molecularly imprinted polymer for (S)-ibuprofen: Retention properties in aqueous mobile phases, ***Journal of Chromatography A***, 1, 117-125.
168. Haginaka, J., Sanbe, H. (2009). Uniform-Sized Molecularly Imprinted Polymers for 2-Arylpropionic Acid Derivatives Selectively Modified with Hydrophilic External Layer and Their Applications to Direct Serum Injection Analysis, ***Analytical Chemistry***, 72(21),5206.
169. Farrington, K., Regan, F. (2009). Molecularly imprinted sol gel for ibuprofen: An analytical study of the factors influencing selectivity, ***Talanta***, 78(3),653-659.
170. Eslami, M.R., Naader, A. (2015). A dual usage smart sorbent/recognition element based on nanostructured conducting molecularly imprinted polypyrrole for simultaneous potential-induced nanoextraction/determination of ibuprofen in biomedical samples by quartz crystal microbalance sensor, ***Sensors and Actuators B: Chemical***, 220,880-887.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : YİLDİRİM, Ertan
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 20.07.1987, Ardahan
Medeni hali : Evli
Telefon : 0 (312) 202 11 62
Faks : -
e-mail : ertan.yildirim@gazi.edu.tr



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi /Kimya	2016
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi / Kimya	2010
Lisans	Gazi Üniversitesi/ Fizik	2009
Lisans	Gazi Üniversitesi/ Kimya	2008
Lise	Ömer Seyfettin Lisesi	2004

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2012-Halen	Gazi Üniversitesi	Uzman

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Çete, S., Turan, E., Yıldırım, E., Çaykara, T. (2009). Myoglobin adsorption onto poly(glycidyl methacrylate) microbeads with surface functionalized iminodiacetic acid, **Material. Sci. Eng. C**, 29, 20.
2. Yildirim, E., Turan, E., Çaykara, T. (2012). Construction of myoglobin imprinted polymer films by grafting from silicon surface, **J. Mater. Chem**, 22, 636-642.
3. Zengin, A., Yildirim, E., Caykara, T. (2013). (RAFT-mediated synthesis and temperature-induced responsive properties of poly(2-(2-methoxyethoxy)ethyl methacrylate) brushes, **Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry**, 51,954-962.
4. Zengin, A., Yildirim, E., Tamer, U., Caykara, T. (2013). Molecularly imprinted superparamagnetic iron oxide nanoparticles for rapid enrichment and separation of cholesterol, **Analyt**, 138 (23),7238-7245.
5. Cimen, D., Yildirim, E., Caykara, T. Synthesis of Dual-Functional Poly(6-Azidohexylmethacrylate) Brushes by a RAFT Agent Carrying Carboxylic Acid End Groups, **Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry**, 53 (14),1696-1706.
6. Dede, Y., Yildirim, E., Krische, M.J., Baik, M. “Elucidation of Hydrogenative C–C Coupling Reaction Mechanisms of Alkynes and Imines by an [Ir-BIPHEP]⁺ Catalyst; DFT Calculations; Role of Sulfonyl on Substrate Imine; Role of Acid Cocatalyst” (yayın için gönderildi)

Hobiler

Futbol, sinema ve müzik



GAZİ GELECEKTİR..