ANKARA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MONO ve DİSPİRO p-SÜBSTİTÜE BENZİLAMİNOFOSFAZENLERİN SENTEZİ, KRİSTAL YAPILARI, SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Nur GÜVEN

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA
2018

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Nur GÜVEN tarafından hazırlanan "Mono ve Dispiro p-Sübstitüe Benzilaminofasfazenlerin Sentezi, Kristal Yapıları, Spektroskopik Özellikleri ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi" adlı tez çalışması 07/01/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Doç. Dr. Nuran ASMAFİLİZ

Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı

Jüri Üyeleri:

Başkan: Doç. Dr. Didem KAHYA

Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Yasemin TÜMER

Karabük Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı

Üye : Doç. Dr. Nuran ASMAFİLİZ

Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı

Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Atila YETİŞEMİYEN

Enstitü Müdürü

ETİK

Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez içindeki bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, bilgilerin üretilmesi aşamasında bilimsel etiğe uygun davrandığımı, yararlandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi beyan ederim.

07.01.2019



Nur GÜVEN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

MONO VE DİSİPİRO P- SÜBSTİTÜE BENZİLAMİNOFOSFAZENLERİN SENTEZİ,KRİSTAL YAPILARI, SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

NUR GÜVEN

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Nuran GÜRÜN ASMAFİLİZ

Bu çalışma, hekzaklorosiklotrifosfazenin ($N_3P_3Cl_6$, trimer), N/N donörlü ligandlarla reaksiyonlarından oluşan trimerik fosfazen türevleri ve bunların pirolidin, piperidin ve DASD ile etkileştirilmesinden oluşan tamamen sübstitue fosfazen bileşiklerinin sentezini, spektroskopik verileri ile tek kristali elde edilen türevlerin katı hal yapılarının aydınlatılmasını ve biyolojik aktivitelerinin (antimikrobiyel aktivite ve DNA ile etkileşim) ortaya çıkarılmasını içermektedir. Elde edilen kısmen ve tamamen sübstitüe fosfazen bileşiklerinin tamamı orijinaldir.Trimerik fosfazen türevlerinin yapılarının aydınlatılmasında NMR teknikleri kullanılmıştır. Gerçekleştirilen tepkimeler sonunda oluşan bileşiklerden bazıları kristallendirilip X-ışınları kırınımetresi ile katı hal yapıları açıklanmıştır.

Ocak 2019, 207 sayfa

Anahtar Kelimeler: Trimerik Fosfazenler, Spirofosfazenler, Kristal Yapı, Antimikrobiyal Aktivite, Plazmit DNA, Sitotoksik Aktivite

ABSTRACT

Master Thesis

THE INVESTIGATION OF THE SYNTHESIS,CYRISTALSTRUCTURES, SPECTROSCOPIC PROPERTIES AND BIOLOGİCIAL ACTIVİTIES OF MONO AND DİSPİRO P-SUBSTITUTED BENZYLAMINOPHOSPHAZENES

Nur GÜVEN

University of Ankara
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Nuran GÜRÜN ASMAFİLİZ

In this study, the reactions of 4-bromobenzaldehyde with the appropriate aliphatic diamines (N-methyl-ethylenediamine, N-ethyl-etylenediamine, N-methyl- 1,3-diaminopropan) produced N/N donor-type bidentate ligands. The condensation reactions of $N_3P_3Cl_6$ with the synthesized ligands gave the new tetrachloro spiro-trimeric phosphazenes. The partly substituted phosphazenes reacted with pyrrolidine, DASD and piperidine to give tetrapyrrolidine-, tetraDASD- and tetrapiperidino-compounds. The structures of all the phosphazenes were evaluated using NMR techniques. The crystal structure of compounds were determined using X-ray crystallography. Besides, DNA interactions, and cytotoxic activities and antimicrobial activities against some bacteria and fungi of the partly and fully substituted phosphazenes were investigated.

January 2019, 207 pages

Key Words: Trimeric Phosphazenes, Spirophosphazenes, Crystal Structure, Antimicrobial Activity, Plasmid DNA, Cytotoxic Activity

TEŞEKKÜR

Tesadüfen biraraya geldiğimiz günden bu yana beni kanatlarının altına alarak çalışmalarımız sırasında maddi ve manevi desteğini eksik etmeyen, çalışmalarımızı, söz sahibi olan pek çok bilim platformunda heyecanla dünyaya açmam için vesile olan ve birlikte bir Yüksek Lisans tezinden fazlasını gerçekleştirdiğimize inandığım çok değerli danışmanım Sayın Doç. Dr. Nuran GÜRÜN ASMAFİLİZ ‘e (Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi),

kısıtlı laboratuvar koşullarında sahip olduğumuz her şeyi paylaşarak gerçekleştirdiğimiz çalışmalardan sayısız kahve molasına uzanan, güzel ve zor her koşulda paylaşımda bulunmaktan mutluluk duyduğum sevgili grup arkadaşlarım Neşe UZUNALİOĞLU ve Özlem İŞCAN’a ve son olarak,

Ankara Üniversitesinde tanıştığımız ilk günden itibaren elimi bırakmayan, insana ve kadına olan sevgisizliğin büyüdüğü zorlu ülke koşullarında birlikte hayal kurmakla kalmayıp, o hayalleri gerçekleştirebildiğimiz için kendimi çok şanslı saydığım sevgili eşim, yol arkadaşım, hayal ortağım Uğur Emin KUZEY’e sonsuz sevgisi ve yardımı için teşekkür ederim.

Bu çalışma 16H0430017 numaralı Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) ile desteklenmiştir.

Nur GÜVEN
Ankara, Ocak 2019

İÇİNDEKİLER

ETİK i
ÖZET ii
ABSTRACT iii
TEŞEKKÜR iv
KISALTMALAR DİZİN viii
ŞEKİLLER DİZİNİ ix
ÇİZELGELER DİZİNİ xii
1. GİRİŞ 1
2. KAYNAK ÖZETLERİ 7
2.1 Fosfor Kimyası ve Fosfazenler 7
2.2 Trimer Yapısı 9
2.3 Fosfazenlerin Adlandırılması 10
2.4 Halkalı Fosfazenlerin Geometrik Yapıları 12
2.5 Fosfazen Bileşiklerinin Yapı Aydınlatma Çalışmaları 15
2.5.1 Infrared (IR) spektrumu 15
2.5.2 Nükleer manyetik rezonans (NMR) 15
2.6 Trimerik Fosfazen Bileşikleri İle İlgili Çalışmalar 16
2.7 Siklofosfazen Kimyasında Kiralite 33
2.7.1 Kiral merkezlerin yapısı 34
2.7.2 Bir kiral merkeze sahip siklotrifosfazenler 36
2.7.3 İki kiral merkeze sahip siklotrifosfazenler 36
2.7.4 Prokiral ve psödo-asimetrik fosfor atomları 39
2.7.5 Siklofosfazen Yapılarındaki Kiral Konfigürasyonların Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler 43
2.7.6 Metallosiklofosfazen bileşikleri 46
2.7.7 Fosfazen temelli koordinasyon polimerleri 48
2.7.8 Siklotrifosfazen-BODIPY bileşiklerinin sentezi ve fizikokimyasal özellikleri 50
2.7.9 Floren sübstitüe halkalı ve polimerik fosfazenlerin sentezi 52
3. FOSFAZEN BİLEŞİKLERİNİN KULLANIM ALANLARI 54
3.1 Siklomatriks Polifosfazen Çalışmaları (Cyclo-POPs) ve İlgili Nanomalzemelerin Sentezleri, Biraraya Getirilmesi ve Kullanım Alanları 55

3.1.1 Biyomedikal uygulamalar için potansiyel malzeme olarak Poli[bis (3-fenil-1-propoksit amino benzoik asit dietilamino)fosfazen] sentezi, yapısal çözümlemeleri ve hidrolitik ayrıştırma çalışmaları.....59

3.2 Optik, Termal ve Fotofiziksel Özellikleri.....60

3.2.1 Naftoksisklotrifosfazenil-sübstitüe dendrimerik siklik fosfazenlerin sentezleri, termal ve fotofiziksel özellikleri.....60

3.2.2 Siklotrifosfazen ile DOPO grupları ve bunların epoksi reçine uygulamaları ile alev geciktirici özellikleri.....61

3.2.3 Disübstitüe alifatik fosfazenlerin mezo yapıları ve moleküllerinin anizotropik-optik özellikleri.....64

3.3. Floresans Özellikleri 65

3.3.1. 2-2'-metilendifenoksi ve 1-1'metilendi-2-naftoksi siklotrifosfazen türevlerinin yapısal ve floresans özellikleri.....65

3.3.2. Ariloksi grupları taşıyan siklotrifosfazenlerin floresans özellikleri.....66

3.4. Lityum-İyon Piller.....67

3.4.1 Florinli fosfazen trimerlerinde lityum bağlama 67

3.5 Diş Hekimliğinde Kullanım Alanları.....70

3.5.1 Diş hekimliği kompozit reçinelerinde ve radyoloji alanında kullanılan iyot içeren siklofosfazenlerin sentezi 70

3.6 Fosfazen Bileşiklerinin Antimikrobiyal ve Sitotoksik Aktiviteleri ile DNA Etkileşimleri; 71

3.6.1 Hücre uygulama çalışmaları 73

3.6.2.Antimikrobiyal aktivite 74

3.6.3 Hekzaprolidinosiklotrifosfazen potojenik erimiş tuzların sentezi ve HT29, HeLa ve C6 kanser hücrelerinin büyümesini durdurma etkileri.....74

3.6.4 İn-vitro DNA I topoizomeraz inhibisyon analizleri; 78

4. MATERYAL ve YÖNTEM.....79

4.1 Materyal.....79

4.1.1 Kimyasal maddeler.....79

4.1.2.Çözücüler 79

4.1.3 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücülerin saflaştırılması.....79

4.1.4 Kullanılan cihazlar 79

4.1.5 Kullanılan mikroorganizmalar ve gelişme ortamları.....80

4.1.6 Kullanılan kimyasal maddeler 81

4.1.7 Kullanılan sarf malzemeler, aletler ve cihazlar.....81

4.1.8.Çalışmada kullanılan çözeltilerin hazırlanışı 81

4.2 Yöntem **82**
4.2.1 N/N Donör atomlu iki dişli ligandların sentezleri **82**
4.2.2 Monospiro trimerik fosfazenlerin sentezi **84**
4.2.3 Tamamen sübstitüe trimerik fosfazen türevlerinin sentezi **85**
4.2.4 Dispiro fosfazen bileşiklerin sentezi **89**
4.2.5 Maddelelerin antimikrobiyal etkilerinin belirlenmesi yöntemi **90**
4.2.6.Maddelerin DNA etkileşiminin belirlenmesi **92**
5. ARAŞTIRMA BULGULARI **94**
5.1 Kütle Spektrumu ile İlgili Yorumlar **96**
5.2 Bileşiklerin IR Değerlendirmesi **97**
5.3 ^{31}P-NMR Spektrumu ile İlgili Yorumlar **99**
5.4 ^{13}C NMR Spektrumu ile İlgili Yorumlar **102**
5.5 ^{1}H-NMR Spektrumları ile İlgili Yorumlar **107**
5.6 X-Işınları Yapı Çözümlemeleri **113**
5.6.1 Bileşik 4, 5, 6 ve 18'in yapıları **113**
5.7 Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri **116**
5.8 Mikrodilüsyon **119**
5.9 DNA-Madde Etkileşimi **120**
5.10 *Bam*HI ve *Hind*III Enzimleri ile Restriksiyon Endonükleaz Reaksiyonu ile ilgili Yorumlar **122**
5.11 Sitotoksik Aktivite Çalışmaları **123**
6. TARTIŞMA ve SONUÇLAR **125**
KAYNAKLAR **127**
EKLER **130**
EK 1 IR Spektrumları **131**
EK 2 31P Spektrumları **145**
EK 3 Kütle Spektrumları **161**
EK 4 13C-NMR Spektrumları **175**
EK 5 1H Spektrumları **192**
ÖZGEÇMİŞ **206**

KISALTMALAR DİZİN

FT-IR	Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
e.n.	Erime Noktası
İ	İkili
$(MH)^+$	Protonlanmış Molekül İyonu
M+	Moleküler İyon
mL	Mililitre
mmol	Milimol
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
T	Tek
Çp	Pik Çokluğu
İi	İkilinin İkilisi
Ü	Üçlü
Hz	Hertz
DMF	Dimetilformamit
THF	Tetrahidrofuran
Et3N	Trietilamin
MeOH	Metanol
Ar	Aril
Pip	Piperidin
Pyrr	Pirolidin
DASD	1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan
s-TCE	Simetrik Tetrakloroetan

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Trimerin yapısı 9
Şekil 2.2 (Steiner vd. 2002) Trimer halkasına ait rezonans yapıları 10
Şekil 2.3 Fosfazan ve fosfazen bileşiklerinin genel yapısı 11
Şekil 2.4 Fosfazenin X-ışını kırınım gösterimi 11
Şekil 2.5 Fosfazen bileşiklerinde numaralandırma 11
Şekil 2.6 Diamino-tetraklorosiklotrifosfazen sırasıyla *geminal* ve *non-geminal* yapılar 12
Şekil 2.7 Adlandırma örnekleri 12
Şekil 2.8 dπ ve Pπ modeli gösterimi 13
Şekil 2.9 Üç merkezli ada modeli 14
Şekil 2.10 dπ ve Pπ Makrosiklik veya düz polimerde ada modeli 14
Şekil 2.11 Bir halofosfazenin IR spektrumu 15
Şekil 2.12 Mono dimetilamino-sübstitüe fosfazen ^{31}P-NMR (decoupled) spektrumu 16
Şekil 2.13 Hidroksikumarin sübstitüe siklotrifosfazen çeşitleri 17
Şekil 2.14 Kondenzasyon polimerizasyonu ile oluşan poli(fosfolenazen)'in yapısı 18
Şekil 2.15 Halofosfalenin yapısı 19
Şekil 2.16 Sililaminofosfazenlerin sentezi 19
Şekil 2.17 Sililaminofosfolenlerin oksidasyon reaksiyonları 20
Şekil 2.18 Trispirosiklik fosfazenlerin yapıları 20
Şekil 2.19 Kopolimer sentezi 20
Şekil 2.20 Trispirosiklik fosfazen yapısı(12) 21
Şekil 2.21 Sbs ve sas bileşiklerine örnek 21
Şekil 2.22 Trimerik fosfazen çeşitlerinin reaksiyonları 23
Şekil 2.23 Morfolino-sübstitüe trimerik fosfazenler 23
Şekil 2.24.3 numaralı maddenin imidazol, benzimidazol ve pirazol ile verdiği rekaisyonlar (4-6) 24
Şekil 2.25 Spiropropandioksi-sübstitüe fosfazenlerin imidazol, benzimidazol ve pirazol ile verdiği reaksiyonlar (8-10) 24
Şekil 2.26 2-3 numaralı bileşiklerin siklopropan gösterimleri(P-kiral merkezler kırmızı ile gösterilmektedir) 25
Şekil 2.27 Karboksilli bileşik yapısı (2) 27
Şekil 2.28 Karboksilli bileşik türevleri 28
Şekil 2.29 Karboksilli bileşiklerin oluşum şeması 28
Şekil 2.30 Poli[bis(4-karboksilatoetilfenoksi)fosfazen] sentezi 29
Şekil 2.31 *cis*- ve *trans*-(2,4-dikarboksifenoksi-2,4,6,6,-tetrafenoksi)-fosfazen 29
Şekil 2.32 $KMnO_4$'ün yükseltgen olarak kullanılması 30
Şekil 2.33 n-butillityum ile hekzakis(4-bromofenoksi)siklotrifosfazenin (3) verdiği reaksiyonlar 30
Şekil 2.34 Maleik anhidridin(5) verdiği reaksiyon 31
Şekil 2.35 Dairesel polimerler 31
Şekil 2.36 1 numaralı fosfazenin üç molekül glisidil metakrilat ile muamelesi 32
Şekil 2.37 Dolgu kompozitleri 32

Şekil 2.38.a.hekzaklorosiklotrifosfazenlerin açık ve çubuk yapıları (1) çubuk diyagramı b. trisübstitüe(bir merkezli kiral yapı) ve disübstitüe (iki merkezli kiral yapı) çeşitleri, c. aynı çeşitlerin siklopropan gösterimleri 34
Şekil 2.39 Siklotetrafosfazenlerin stereojenik yapıları 35
Şekil 2.40 Bir kiral merkezli siklotrifosfazenlerin genel gösterimi 36
Şekil 2.41 İki kiral merkezli tüm muhtemel izmorler için diyagram gösterimi 37
Şekil 2.42 Muhtemel yapılar (1a-19) 38
Şekil 2.43 *Mezo-trans* yapılar (20-23) 39
Şekil 2.44 *cis* ve *trans* yapılar (24-27) 39
Şekil 2.45 *cis*- ve *trans*- sübstitüe siklotrifosfazenlerin stereokimyası 40
Şekil 2.46 (*RR/SS*) *trans*-, rasemik yapılar 40
Şekil 2.47 Diastereomerik kristal yapıları (28-31) 41
Şekil 2.48 NMR spektroskopisi ile belirlenen konfigürasyonlar 41
Şekil 2.49 Muhtemel üç merkezli tüm kiral yapıların diyagram gösterimi 42
Şekil 2.50 HPLC yöntemi ile enantiyomerleri saf olarak belirlenmiş siklofosfazenler 43
Şekil 2.51 İlk optikçe aktif siklofosfazenlerin sentezleri 45
Şekil 2.52 Tek ve iki merkezli stereojenik yapılar 46
Şekil 2.52 Metallosiklofosfazen yapılarına örnekler 47
Şekil 2.53 *RR'/SS'* konfigürasyonundaki rasemik karışımlar 47
Şekil 2.54 Metal iyonları ve siklotrifosfazenler 48
Şekil 2.55 HPCP'nin koordinasyonları 49
Şekil 2.56 1 numaralı bileşiğin kristal yapısı 49
Şekil 2.57 a. 1 numaralı bileşiğin iki ve üç boyutlu yapısı, b. Üç boyutlu genel bakış 49
Şekil 2.58.a. İki katlı adamantoid kafes, b.İki katlı diamandoid birleşiminin topolojik yapısı 50
Şekil 2.59 BODIPY sübstitüe siklotrifosfazenlerin kimyasal yapıları 51
Şekil 2.60 BODIPY sübstitüe siklotrifosfazen çeşitlerinin sentetik reaksiyonları 51
Şekil 2.61 Siklik ve polimerik fosfazenlerin moleküler yapıları 53
Şekil 3.1 poli[bis(4-karboksifenoksi)]fosfazen (1)'in tuzları ile etkileşimi 55
Şekil 3.2 Trimer ile POPs reaksiyonları ve moleküler yapıları 56
Şekil 3.3 Siklotrifosfazenlerin morfolojisi ve moleküler yapıları 56
Şekil 3.4 Birincil oligomerik kolloid reaksiyonları 56
Şekil 3.5.a.PECONFs reaksiyonları, b. SEM gösterimleri 57
Şekil 3.6 PZS nanotüpleri ve adsorpsiyon testleri 57
Şekil 3.7 SikloPOPların sentezleri ve üç basamaklı fonksiyonları 58
Şekil 3.8 BPDP reaksiyonlarının şematik gösterimi 59
Şekil 3.9 Dendrimerik siklik fosfazenlerin yapıları 60
Şekil 3.10 Floresans emisyon spektrumları 61
Şekil 3.11 CIP-DOPO reaksiyonları şematik gösterimleri 62
Şekil 3.12 HMCP rotasyon sentezi 63
Şekil 3.13 HCCP ile sentezlenen TCTP SEM görüntüleri 63
Şekil 3.14 F-PDAOP model monomer gösterimleri 64
Şekil 3.15 Metilendifenoksi ve naftoksi trifosfazenlerin sentezi 66

Şekil 3.16 Bakır ve demir iyonları ile reaksiyonlar(sulu çözeltide)..... 67
Şekil 3.17 Florin-fosfazen (FM2) yapısı..... 69
Şekil 3.18 Bis-GMA/TEGDMA reçinelerin iyodür içeren siklofosfazenlerle karışımı ve mekanik yapıları..... 71
Şekil 3.19 1a, 1b ve 1c (Şekil 3.20) maddelerinin kanser hücre hattı üzerinde aktivite çalışmaları..... 75
Şekil 3.20 PILs yapılarının sentezi..... 76
Şekil 3.21 Sitotoksik aktivite TUNEL görüntüleri..... 77
Şekil 3.22 HeLA çalışmaları ve immunohistokimyasal görüntüleri..... 77
Şekil 4.1 N/N Donör Atomlu İki Dişli Ligandların Sentezleri..... 83
Şekil 4.2 Mono fosfazen bileşiklerin genel gösterimi..... 84
Şekil 4.3 Tamamen sübstitüe fosfazenlerin şeması..... 86
Şekil 4.4 Dispiro fosfazen türevlerinin sentezinin genel gösterimi..... 89
Şekil 5.1 Dispiro-*cis*(mezo) (*RS/SR*) Cl : Diastereotopik atom..... 100
Şekil 5.2 Dispiro-*trans* (rasemik) (*RR/SS*) Cl: Homotopik atom..... 100
Şekil 5.3 Monosübstitüefosfazen P : Prokiral fosfor atomu..... 100
Şekil 5.4 Bileşik 4, 5, 6 ve 18'in ORTEP diyagramları..... 113
Şekil 5.5 Bileşik 4, 5, 6 ve 18 için spiro ve fosfazen halkalarının konformasyonları..... 114
Şekil 5.6 8 numaralı bileşiğinin *Staphylococcus aureus* bakterisi (1) ve *Candida tropicalis* mayası (2) üzerinde oluşturduğu inhibisyon zonları..... 118
Şekil 5.7 12 numaralı bileşiğinin *Bacillus cereus* mayası üzerinde oluşturduğu inhibisyon zon çapı..... 118
Şekil 5.8 15 numaralı bileşiğinin *Bacillus cereus* mayası üzerinde oluşturduğu inhibisyon zon çapı..... 118
Şekil 5.9 (4-13) numaralı maddelerin DNA etkileşimi..... 121
Şekil 5.10 (16-21) numaralı maddelerin DNA etkileşimi..... 122
Şekil 5.11 (4-15) numaralı maddelerin *Bam*HI ve *Hind*III enzim kesimleri..... 123

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapıları 3
Çizelge 2.1 Bileşiklerin molinspirasyon yöntemi ile biyoaktifliklerinin hesaplanması 26
Çizelge 2.2 Bileşiklerin (4-6 ve 8-10) osiris toksisite ve ilaç sonuçlarının hesaplanması 27
Çizelge 4.1 Çalışmada kullanılan mikroorganizmalar ve inkübasyon koşulları 80
Çizelge 5.1 Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülleri ve Mol Kütleleri 95
Çizelge 5.2 Element Analiz Tablosu 96
Çizelge 5.3 Bileşiklerin IR Tablosu 98
Çizelge 5.4 Sentezlenen bileşiklerin ^{31}P NMR verileri 101
Çizelge 5.5 Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz). 103
Çizelge 5.6 Sentezlenen bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz) 108
Çizelge 5.7.Sentezlenen bileşiklerin kristallografik verileri 115
Çizelge 5.8 Sentezlenen bileşiklerin bağ uzunlukları ve bağ açıları 116
Çizelge 5.9 Bileşiklerin patojen mikroorganizmalar üzerinde oluşturdukları inhibisyon zon çapların(mm) 117
Çizelge 5.10 Bileşiklerin minimal inhibisyon (MİK) değerleri (µM) 119
Çizelge 5.11 Bileşiklerin Minimal Bakterisidal Konsantrasyonları (MBK) ve Minimal Fungisidal Konsantrasyon (MFK) değerleri (µM) 120
Çizelge 5.12 L929 Sitotoksik Aktivite 124
Çizelge 5.13 A549 Sitotoksik Aktivite 124

1. GİRİŞ

Fosfazenler, $(N=PX_2)n$ (n=3, 4, 5...), yapılarında fosfor ve azot atomlarının birbirlerine ardışık olarak bağlanmasından oluşmuş, bilinen en eski inorganik halkalı sistemlerden biridir. Bu halkalı bileşiklerin en bilinen üyesi hekzaklorosiklotrifosfazen ($N_3P_3Cl_6$; trimer) ve oktaklorosiklotetrafosfazen ($N_4P_4Cl_8$, tetramer) bileşiklerdir. Beş, altı, yedi ve daha fazla sayıda -P=N- birimleri içeren halkasal fosfazen bileşikleri de varlık göstermekte ancak bu bileşiklere daha az rastlanmaktadır. (Jaeger ve Gleria 1998) Trimerin nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonlarını kolay vermeleri nedeniyle günümüze dek birçok farklı fosfazen türevi sentezlenmiştir. Fosfazenlerin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları ve organometalik veya anorganik gruplara kolaylıkla bağlanabilmesi, anorganik ve organik kimya çalışmalarında köprü vazifesi görmesine sebep olmaktadır.

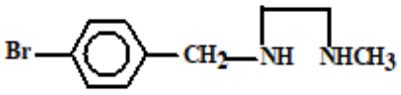
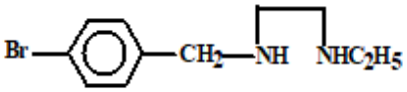
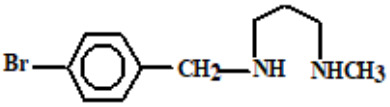
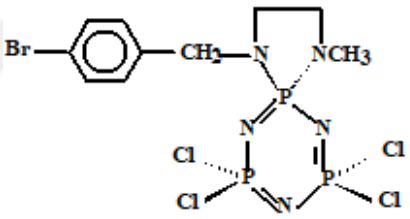
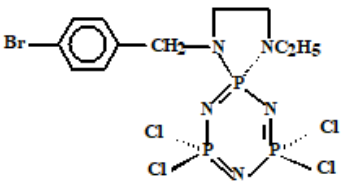
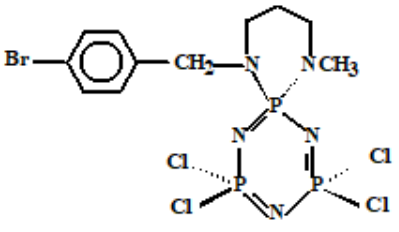
Allcock ve ekibi 1964 yıllında ilk kez trimerin halka açılma polimerizasyon yöntemini kullanarak, poli(organofosfazen)leri sentezlemiş ve fosfazen bileşiklerinde fosfor atomuna bağlı olan klor atomları ile farklı grupların yerdeğiştirme reaksiyonlarını gerçekleştirmişlerdir.

Fosfazenlere bağlanan grupların değişmesi, birbirinden farklı kimyasal özellikler gösteren bileşiklerin elde edilmesine sebep olmuştur. Farklı kimyasal özellikteki fosfazenler biyokimya ve tıp gibi çeşitli sahalarda uygulanabilnektedirler.

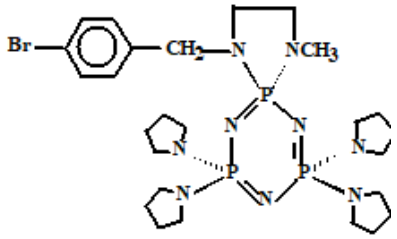
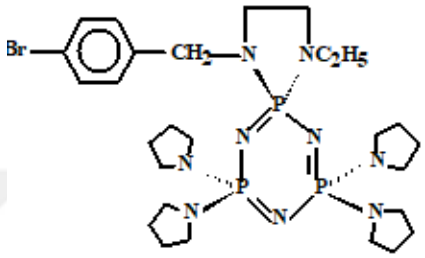
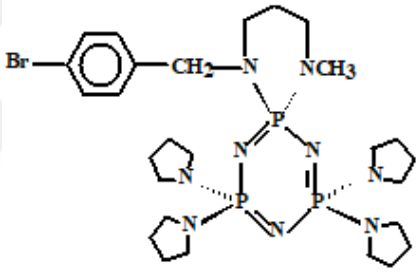
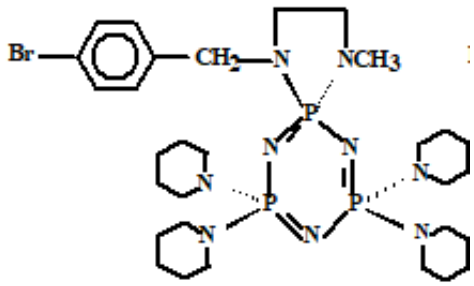
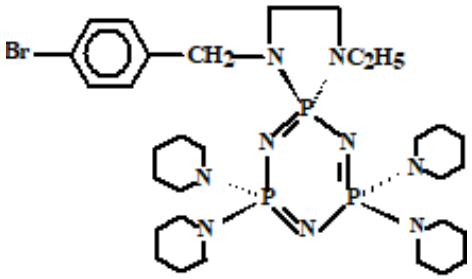
Bu tez çalışmasında, 4-bromobenzaldehit ile çeşitli alifatik diaminlerin (N-metil-etilendiamin, N-etil-etilendiamin ve N-metil-1,3-diaminopropan) reaksiyonlarından N/N donör atomlu iki dişli benzilaminler elde edilmiştir. Daha sonra diaminlerin trimer ile farklı stokiyometrik oranlardaki reaksiyonlarından monospiro ve dispiro (*cis* ve/veya *trans*) trimerik fosfazen bileşikleri sentezlenmiştir. Ardından, tetrakloro monospiro fosfazen türevlerinin pirolidin, piperidin ve 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) ile etkileştirilmesinden tamamen sübstitüe bileşikler elde edilmiştir. Sentezlenen tüm trimerik fosfazen türevleri orjinal olup elde edilen bileşiklerin yapıları FTIR(fourier dönüşümlü infrared spketrofotometresi), ^{1}H-, ^{13}C-, ^{31}P-NMR (Nükleer Manyetik

Rezonans), MS (Kütle Spektrometresi) ve element analizi tekniklerinden yararlanılarak aydınlatılmıştır. Uygun tek kristali elde edilebilen bileşiklerin X-ışını kırınımmetre yöntemi ile katı hal yapıları incelenmiştir. Ayrıca, kısmen ve tamamen sübstitüe trimerik fosfazenlerin DNA ile etkileşimleri, bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyal etkileri ve bazı kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteleri araştırılmıştır. Bu çalışma kapsamında sentezlenen yeni halkalı fosfazen bileşiklerinin, bilimsel birikime katkı sağlayacağı düşünülmekte ve bu yönde çalışmalar geliştirilmektedir.

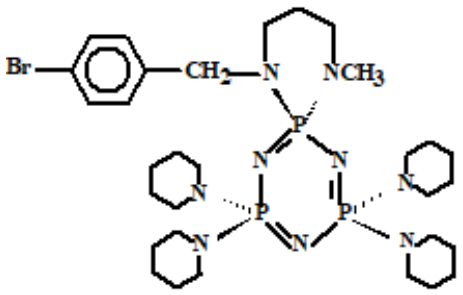
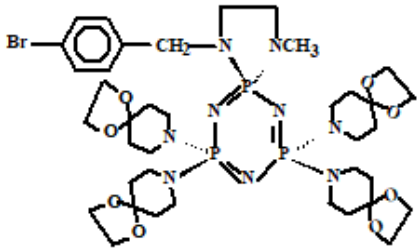
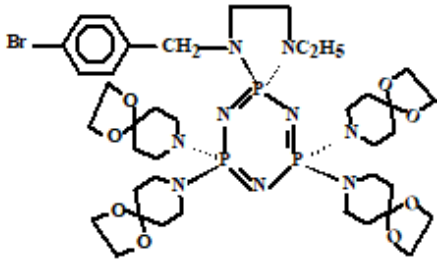
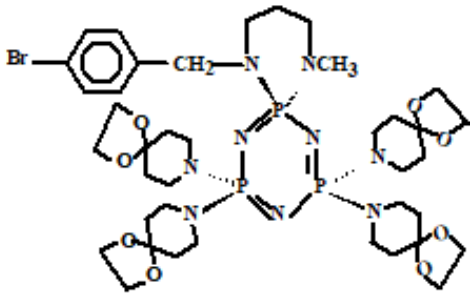
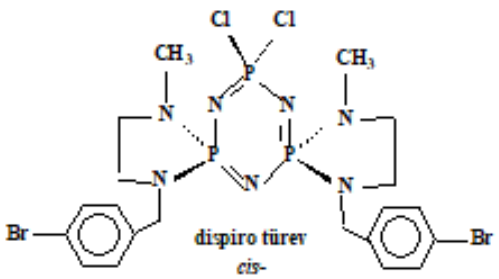
Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapıları

Bileşik No	Açık Yapısı ve Adı
(1)	
(2)	
(3)	
(4)	
(5)	
(6)	

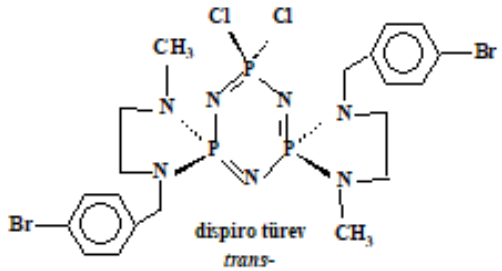
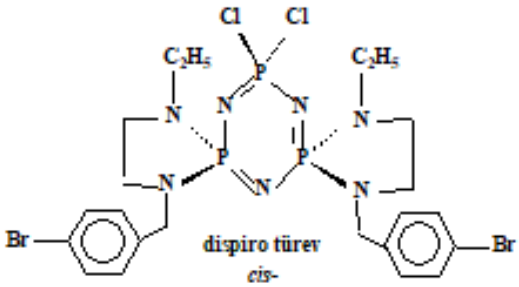
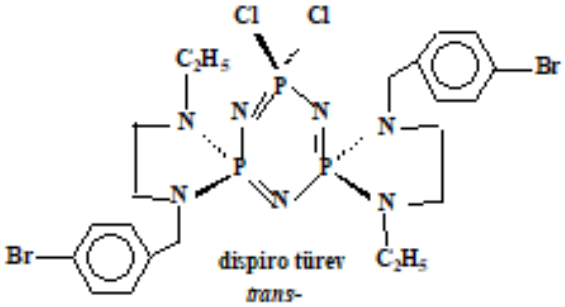
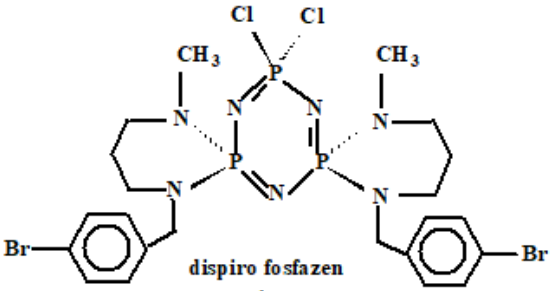
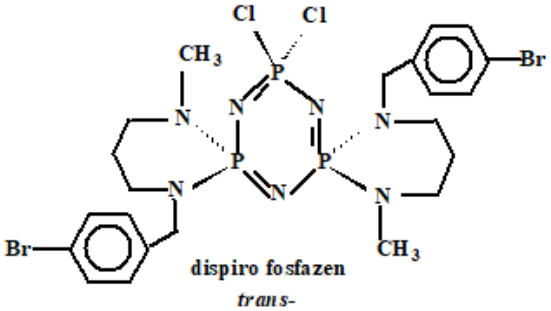
Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapıları (devam)

(7)	
(8)	
(9)	
(10)	
(11)	

Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapıları (devam)

(12)	
(13)	
(14)	
(15)	
(16)	

Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapıları (devam)

(17)	 dispiro türev *trans-*
(18)	 dispiro türev *cis-*
(19)	 dispiro türev *trans-*
(20)	 dispiro fosfazen *cis*
(21)	 dispiro fosfazen *trans-*

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Fosfor Kimyası ve Fosfazenler

Fosfor; materyal kimyasının anahtar elementi olarak tanımlanabilmektedir.

Vermont Üniversitesi Waterman Araştırma Grubu'na göre, fosfor kimyasının iki gerçeği doğrulanmaktadır;

1. Fosfor kimyası tüm bilimlerin küçük evrenidir.
2. Bu elementin oluşturduğu bilim kalıcı ve süreklidir.

Fosfor kimyasının önemi 2015'te Uluslararası Sürdürülebilir Fosfor Kimyası Konferansı (SUSPHOS)'ında vurgulanmıştır. Bu konferansta Avrupa Gelişim Network'u (ETN) tarafından meydana getirilmiş ve Chris Slootweg tarafından yönetilmiştir.

Fosfor Kimyası üzerine çalışmalar her geçen gün artış göstermektedir. Aşağıda değinilecek olan çalışmalar 2015 yılında Kazan ve Dublin'de gerçekleştirilmiş olan Uluslararası Fosfor Kimyası Kongerelerinden toparlanmış ve incelenmiştir. Fosfor Kimyası çeşitliliğine; Allcock tarafından Fosfazen Polimerleri üzerine çalışmalarından, Han tarafından gerçekleştirilen P substratlarının dehidroeşleşme çalışmalarından ve Baumgartner tarafından gerçekleştrilen Organofosfinlerin kromlanması üzerine teşfik edici çalışmalardan örnek olarak bahsedilebilmektedir.

Fosfor içeren inorganik halkalı bileşiklerin kararlılığı ispatlandıktan yıllar sonra bu konuya Uluslararası İnorganik Halka Sitemleri Sempozyumu'nda değinilmiştir. Grützmacher (DOI: 10.1039/C5DT03014E) karben-fosfinidinden esas halkalı fosfazenlerin hazırlanması üzerinde çalışırken Nyulaszi ve Pietschnig (DOI: 10.1039/C5DT03107A) tarafından köprülü [3]ferrosenofosfin halkalarının elde edilmesiyle bu çalışmalara olan ilgi artmıştır.

Bununla birlikte Wright (DOI: 10.1039/C5DT0439) para-di (fosfazen)benzen'in hazırlanışını ilişkilendirmiş ve Chandrasekhar (DOI: 10.1039/C5DT03537F) 1 ve 2-Boyutlu fosfazen tabanlı öncülerin bileşimini ve oluşumunu raporlamıştır.

Fosfor bileşiklerinin sentezlenmesi olağanüstü bir zenginlik içermektedir. Örnek olarak; Burford (DOI: 10.1039/C5DT03116H) trifosforlu difosfonyum iyonları üzerine çalışmış ve bu çalışmalarını raporlamıştır.

Streubel (DOI: 10.1039/C5DT03404C) deoksijenaz oxafosfiranların yeniden düzenlenmesi üzerine çalışmış, bu noktada Müller (DOI: 10.1039/C5DT03609G) fosfirin sistemlerinin reaktifliğini ve koordinasyon yapılarını araştırmıştır. Ayrıca; Pikies (DOI: 10.1039/C5DT03085D) tungsten'in fosfinofosfinidin kompleksinin reaktivitesini incelemiştir.

Organofosfinler geçiş metali kimyasında oldukça önemli ligandlardır. Thomas (DOI: 10.1039/C5DT03549J) çalışmasında fosfenyum ligandları tarafından desteklenen yeni nikel bileşik çeşitlerini incelemiş, ilerleyen çalışmalarda ise Auffrant (DOI: 10.1039/C5DT02789F) palladyum ile fosfin-imunofosforan kompleks ligandlarının sentezlenmesi üzerine çalışmalar yapmıştır.

Fosfazenler en eski inorganik halkalı sistemlerden birisi olup, siklofosfazenler fosforpentaklorür ve amonyumklorür arasında gerçekleşen reaksiyonun bir sonucu olarak Wöhler ve Liebig tarafından ilk olarak 1834 yılında ortaya çıkarılmıştır.

Fosfor ve azot atomlarının oluşturduğu fosfazenler $(NPX_2)n$, n=3-40 arası değişebilen düzenli ve türdeş serilerdir ve halkanın büyüklüğü bu bağlanma sayısıyla ilişkili olarak değişiklik göstermektedir. Ayrıca açık halkalı, siklo, lineer, siklomatriks polimerler ve dendrimerler polifosfazenlerin sentezi ile elde edilmişlerdir. Siklotrifosfazenlerin Cl yer değiştirme reaksiyonları ile zenginleştirilebilen bu heterosiklik bileşiklerin en bilineni hekzaklorosiklotrifosfazen olarak dikkat çekmektedir.

$N_3P_3Cl_6$ (hekzaklorosiklotrifosfazen-trimer)'in sodyum alkoksitler, ariloksitler primer ve sekonder aminler gibi tek dişli nükleofillerle Cl yer değiştirme etkileşimleri tamamen substitue siklotrifosfazen çeşitlerinin oluşumu başlıca örnek olarak gösterilebilmektedir.

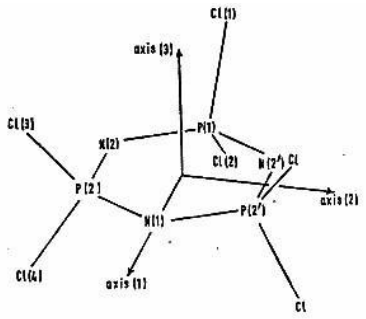
Bununla birlikte $N_3P_3Cl_6$ (hekzaklorosiklotrifosfazen)'in diaminlerle reaksiyonu sonucunda spiro-, ansa-, dispiro-, trispiro-, spiro-ansa-, spiro-ansa-spiro-, ve spiro-bino-spiro- siklotrifosfazen gibi farklı türevler meydana gelmektedir.

Son yıllarda özellikle kiral spirosiklotrifosfazen sentezleri üzerine çok fazla sayıda çalışma göze çarpmaktadır. Bugüne dek üzerinde en fazla araştırma yapılanları trimer ve tetramerlerdir. (Waterman R, 2016)

2.2 Trimer Yapısı

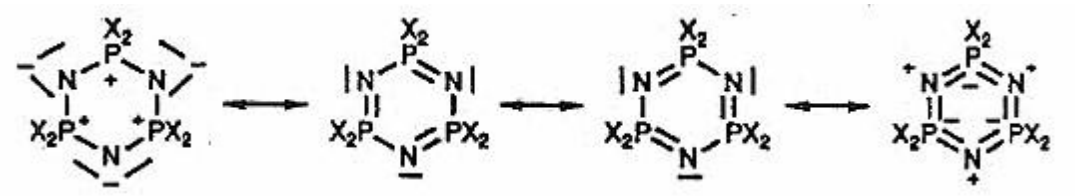
Fosfor atomlarının düzgün dörtyüzlü geometride olduğu düzlemsel altı üyeli fosfazen halkası trimer olarak adlandırılmaktadır.

Trimer halkasında Fosfor-Azot bağ uzunlukları birbirine eşit olup (1,581 Å). N-P-N ve P-N-P bağ açıları sırasıyla 118,40 ve121,40'dir. Dış bağ açısı (Cl-P-Cl) ise 101,40 dir. Sübstitüe grupların halka etrafında simetrik olarak bulunması sonucu bütün fosfor-azot bağ uzunlukları birbirine eşit olmaktadır. Halkada simetrik olmayan ligandların bulunması halinde ise farklı bağ uzunlukları meydana gelmektedir (Allen 1994). Trimerin yapısı Şekil 2.1'de gösterilmektedir.



Şekil 2.1 Trimerin yapısı

σ bağının polarlığı, bu bağın azot atomu tarafından güçlü polarizlenmesinden kaynaklanmaktadır



Şekil 2.2 (Steiner vd. 2002) Trimer halkasına ait rezonans yapıları

2.3 Fosfazenlerin Adlandırılması

Siklofosfazen bileşiklerindeki P-atomlarının yapısal olarak belirlenmesi için literatürde; çift sayı kullanımı 2,4,6,8, vb ile tek sayı kullanımı 1,3,5,7 vb. olarak iki farklı sistemden yararlanılmaktadır. IUPAC adlandırması her zaman 1,2,3...gibi küçükten büyüğe doğru rakam numaralandırmasını referans aldığından, bu çalışmada da P-atomlarının numaralandırması 1,3,5... olarak düzenlenmektedir.

Fosfor ve azot içeren bileşikleri adlandırmak için dört çeşit adlandırma sistemi kullanılmaktadır:

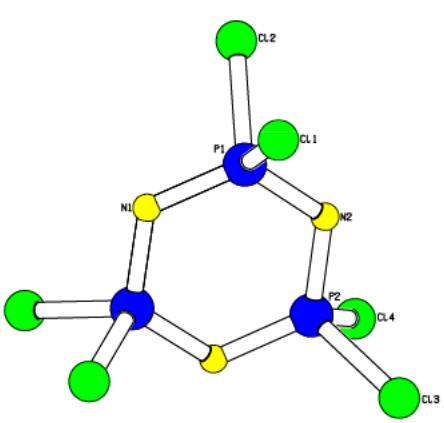
1) Fosfazen,
2) Fosfonitril,
3) Hidroazafosforin,
4) Fosfinimin veya Fosfaza sistemleridir (Allcock 1972).

Bu adlandırmalar içerisinde en çok tercih edileni fosfazendir ve organik bileşikler referans alınarak oluşturulmuştur. Karbon kimyasında olduğu gibi tek bağ içeren Fosfor-Azot bileşiklerinin sonuna -an getirilir ve fosfazan olarak adlandırılır, çift bağlı olanların ise sonuna -en getirilir ve fosfazen olarak adlandırılırlar



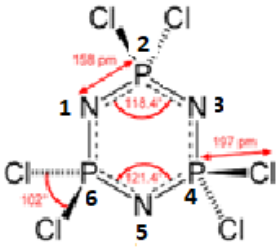
Fosfazan Fosfazen

Şekil 2.3 Fosfazan ve fosfazen bileşiklerinin genel yapısı



Şekil 2.4 Fosfazenin X-ışını kırınım gösterimi

Fosfor-azot halkalı bileşiklerinde benzen halkasına benzer şekilde numaralandırma yapılır ve numaralandırmaya azot atomundan başlanır (Allcock 1972)



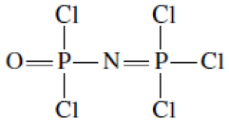
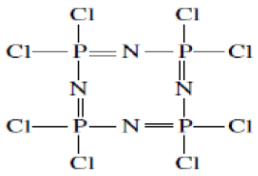
Şekil 2.5 Fosfazen bileşiklerinde numaralandırma

Fosfazen halkasına bağlı bulanan grupların sayısı ve yerleri belirtilir, mevcut çift bağ sayısı Latince yazılır ve sonuna -en eki getirilir. Halkada bulunan aynı fosfor atomuna grupların bağlanması ile *geminal*- ön eki, farklı fosfor atomlarına bağlanması ile *non-geminal*- ön eki verilerek izomerin türü belirtilmektedir. *Non-geminal*- bileşik türlerinde

cis-, *trans*- izomerliği bulunmaktadır. İzomer türleri adlandırmanın başında ve italik olarak yazılırak sübtitüentler belirtildikten sonra sonra siklo- ön eki getirilir (Allcock 1972).



Şekil 2.6 Diamino-tetraklorosiklotrifosfazen sırasıyla *geminal* ve *non-geminal* yapılar

	1,1-Diklorofosfinil-2,2,2-trikloro-2□5-fosfazen **N-(Diklorofosfinil)-P-trikloromonofosfazen**
	2,2,4,4,6,6,8,8-Oktaklorosiklotetrafosfazen 2,2,4,4,6,6,8,8-Oktaklorosiklotetrafosfaza-1,3,5,7-tetraen **(Tetramer)**

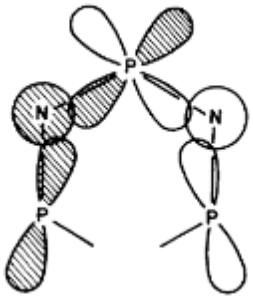
Şekil 2.7 Adlandırma örnekleri

2.4 Halkalı Fosfazenlerin Geometrik Yapıları

Fosfor ve azot atomlarının ardışık olarak dizilmeleri ile düz zincirli fosfazen molekülleri oluşmaktadır. (Şekil 2.8).

Fosfor atomları, sp^3 hibritleşmesi yaparak hibrit orbitallerindeki elektronlardan dört tanesini σ bağı oluşturmak için kullanır. Geriye kalan bir elektron ise 3d atom ile orbitalinde yer alır. Azot atomları ise sp^2 hibritleşmesi yaparak hibrit orbitalleri üzerindeki elektronlardan ikisini σ bağı oluşturmada kullanılırlar. sp^2 hibrit orbitali üzerinde bir ortaklanmamış elektron çifti mevcuttur ve geriye kalan bağ yapmamış tek

elektronu da Px veya Py atomik orbital üzerinde bulunmaktadır (Allen 1994). Azot atomunun p-orbitali ile fosfor atomunun dπ(dxz, dxy) orbitalinin üst üste gelmesi ile çift bağ (pi bağı) meydana gelmektedir (Allen 1994).



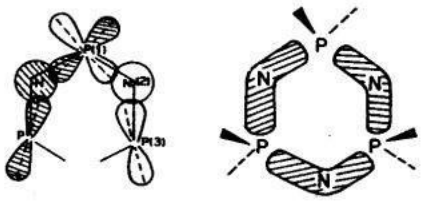
dπ Pπ

Şekil 2.8 dπ ve Pπ modeli gösterimi

Fosfor pentaklorür ve amonyum halojenürlerin reaksiyonları sonucu % 5 oranında düz zincirli fosfazenler ve % 95 oranında halkalı fosfazenler meydana gelmektedir (Emsley vd.1971). Trimer ve tetramer bileşiklerinin birbirinden ayrılması için destilasyon, sülfürik asit ile ekstraksiyon ve ayrımsal kristallendirme gibi fiziksel ayırma yöntemlerinden yararlanılmaktadır.

Bilinen en küçük molekül kütleli halkalı fosfazen trimerdir ve altı üyeli halkalı yapıda olup altı tane π elektronuna sahiptir. Hückel kuralına uyarak aromatik yapı sağlamaktadır ancak fosfazenlerin benzen halkasına benzer bir aromatik yapı göstermesi beklenmez. Bunun nedeni, trimer halkasında bulunan d ve p atomik orbitallerinin uygun simetride örtüşmemesi ve dolayısıyla elektron delokalizasyonunu tam olarak sağlayamamasıdır (Alcock 1972).

"Ada modeli" (Şekil 2.10) tanımına göre fosforun dxz veya dyz atomik orbitallerinin düzlemsel olarak azotun pz orbitalleri ile örtüşmesi ile üç merkezli P-N-P Sistemi meydana gelmektedir (Dewar 1960).



Şekil 2.9 Üç merkezli ada modeli



Şekil 2.10 dπ ve Pπ Makrosiklik veya düz polimerde ada modeli

Önerilen bir diğer modele göre ise, π bağlara azot atomuna doğru kuvvetli bir şekilde kutuplaşmış ve fosfor üzerindeki elektron yoğunluğunu azaltmıştır. Önerilen bu model hem hesaplamalı hem deneysel çalışmalar ile desteklenmiştir (Cameron vd. 1994, Breza 2000).

İlk olarak Reed ve Schleyer (1990)'ın gerçekleştirdiği araştırmalara göre, yüksek valanslı moleküllerdeki çoklu bağlar üzerinde negatif hiperkonjugasyonun etki ettiği düşünülmektedir. Bu çalışmalar gerçekleştirilirken genel formülleri X_3AY (F_3CF, F_3NO, O_3ClF, O_3PS_3-, F_3SN, vb.) olan bileşikler seçilmiştir. Bu moleküllerde bulunan σ ve π bağlarının, kuvvetli şekilde kutuplaşmış σ*AX orbitalleri ile πY orbitallerindeki eşleşmemiş elektronların etkileşmesi ile meydana geldiği ortaya çıkarılmıştır ve hesaplamalı kimyasal çalışmalar ile desteklenmiştir. Bu durum negatif hiperkonjugasyon olarak adlandırılmaktadır (Chaplin vd. 2005).

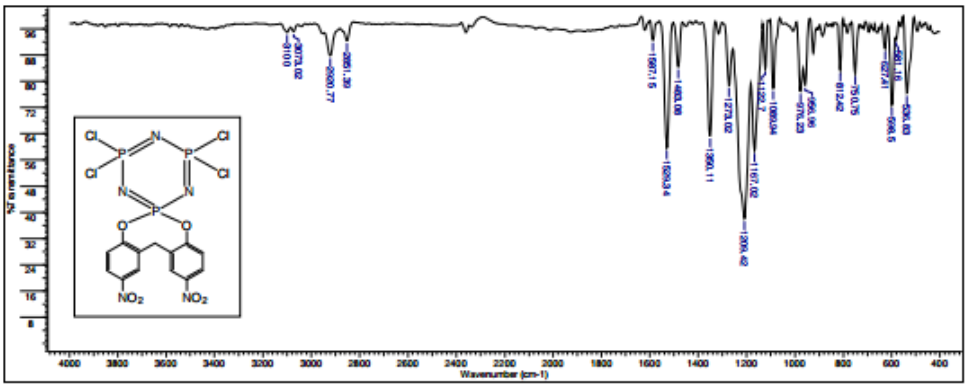
Fosfazen bileşikleri için ilk defa gerçekleştirilen sistematik molekül-orbital yaklaşımı Chaplin ve çalışma arkadaşları gerçekleştirmiştir. Bu çalışma ile siklotrifosfazenler üzerinde hesaplamalı analizlerin deneysel yöntemler ile desteklenerek gerçekleştiği bilinmektedir.

2.5 Fosfazen Bileşiklerinin Yapı Aydınlatma Çalışmaları

2.5.1 Infrared (IR) spektrumu

Halofosfazenler genelde iki karakteristik P=N IR bandı gösterirler. Bunlardan ilki

asimetrik P=N titreşimleridir ve 1200-1400 cm^{-1} bölgesindeki bant ile kendilerini gösterirler. İkincisi ise P=N simetrisine karşılık gelen ve 700 ile 950 cm^{-1} bölgesinde bulunan banttır. Trimer için bu değer 885 cm^{-1} civarında olup yapısal analizlerde genel olarak 1200-1400 cm^{-1} bantları kullanılır (Kılıç 2011). (Şekil 2.11)



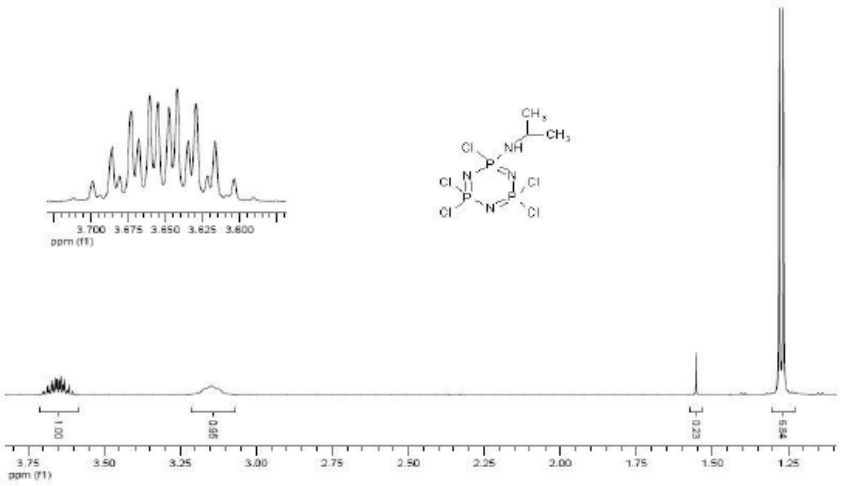
Şekil 2.11Bir halofosfazenin IR spektrumu

2.5.2 Nükleer manyetik rezonans (NMR)

Fosfor-azot kimyasında NMR spektroskopisi en önemli yapı analiz metotlarından biridir. ^{31}P-NMR çalışmaları sırasında dış standart olarak %85'lik H_3PO_4 çözeltisi kullanılmaktadır.

Spektrumlar genellikle $CDCl_3$ çözeltisi kullanılarak çekilir ve ^{31}P çekirdeğinin bağıl miktarı %100 olarak hesaplanırken ve spin kuantum sayısı ise 1/2 'dir. Yan gruplarda karbon, hidrojen ve flor (I=1/2) çekirdeklerinin mevcut olduğu durumlarda, ^{31}P-NMR spektrumu ^{13}C-, ^{1}H- ve ^{19}F-NMR spektrumları ile desteklenebilmektedir (Kılıç 2011). Mono dimetilamino_sübstitüe fosfazen bileşiğine ait ^{31}P-NMR (decoupled) spektrumu

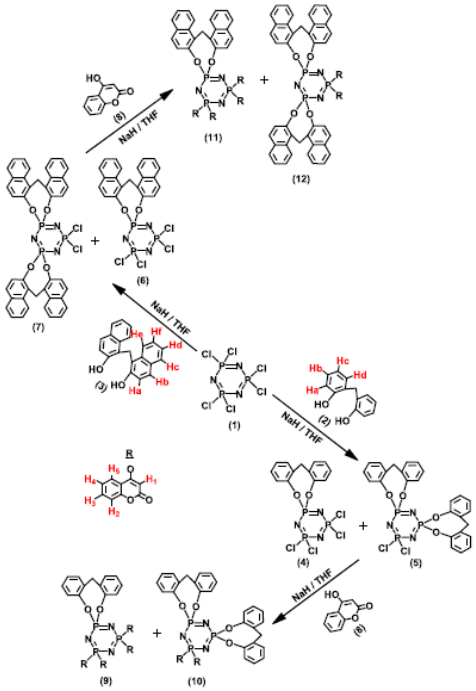
örnek olarak şekil 2.12'de verilmiştir.



Şekil 2.12 Mono dimetilamino-sübstitüe fosfazen ^{31}P-NMR (decoupled) spektrumu

2.6 Trimerik Fosfazen Bileşikleri İle İlgili Çalışmalar

Şenkuytu ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan çalışmada 4-hidroksikumarin grupları ile bağlanmış yeni siklotrifosfazenler sentezlenmiş ve literatürde ilk olarak bu fosfazen türevlerinin floresans özellikleri araştırılmıştır. Hekzaklorosiklotrifosfazenin (Şekil 2.13; 1) 2-2'-metilendifenol (Şekil 2.13; 2) ve 1-1'-metilendi-2-naftol (Şekil 2.13; 3) ile THF ortamında etkileştirilmesinden mono ve dispiro siklotrifozfazen bileşikleri (Şekil 2.13; 4-7) elde edilmiştir. daha sonra, 4-7 bileşiklerinin 4-hidroksikumarin (Şekil 2.13;9) ile reaksiyonu sonucunda yeni siklotrifosfazen bileşikleri (Şekil 2.13; 9-12) elde edilmiştir (Şenkuytu vd 2016).



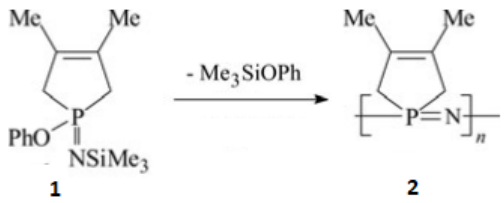
Şekil 2.13 Hidroksikumarin sübstitüe siklotrifosfazen çeşitleri

Tüm bileşiklerin yapıları elementel analizi ve spektroskopik yöntemler ile belirlenmiş, yeni elde edilen bu maddelerin THF ortamında floresans özellikleri araştırılmıştır. Dispiro-(1-1'-metilendi-2-naftol) kumarin sübstitüe siklotrifosfazen bileşiğinin (Şekil 2.13;12) yapısında bulundurduğu 4-hidroksikumarinlerden dolayı zayıf floresans özellik gösterdiği belirlenmiştir. Bununla birlikte diğer kumarin sübsitüte hekazakloroskloklotrifosfazen bileşikleri daha az fuloresans-emisyon özellik göstermişlerdir.

Fosfor üzerindeki bis(trimetisilil)amino grupları ve heterosiklik halka üzerindeki Şekil 2.13;3-4 pozisyonlarında fosfolen içeren bir veya iki metil grubu; 1-bromo ya da 1-klorofosfolenler ile lityum bis(trimetilsilil)amitin etkileştirilmesi ile hazırlanmıştır. 2- ve 3-fosfolenlerin birkaç P(V) çeşidi hekzakloroetan ile oksidasyon reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. İlk aşamada elde edilen P-kloro-N-trimetilsilil çeşitlerindeki kloro gruplarının fenoksi grupları ile sıralı olarak yer değiştirmesi sonucu P-fenoksi-N-trimetilsilil sübstitüe halka bileşikleri oluşturulmuştur.

P-fenoksi-N-trimetilsilil yapısı hidrolize olarak P-amino fosfin oksite dönüşmüş ve yeni spirosiklik fosfazenler elde etmek amacıyla trifloroetanol ile muamele edilmiş ve fosfolen halkası içeren fosfazen kopolimeri elde edebilmek için $Me_2P(POH) = nSiMe_3$ ile kopolimerize edilmiştir. Elde edilen tüm bileşiklerin yapıları ve karakteristik özellikleri ^{1}H, ^{13}C ve ^{31} P NMR spektroskopileri ile belirlenmiş ayrıca X-ray kristallografisi kullanılmıştır (Mercado L. vd. 2015)

Özellikle N-trimetilsililfosfoaraniminler olmak üzere Si-N-P bileşiklerinin kondenzasyon reaksiyonları, polifosfazen formları için literatürde geniş yer edinmiştir. Tipik bir biçimde sililfosforaniminler termolitik kondenzasyon reaksiyonları aracılığı ile polimerize edilmiş, fakat bu bileşikler trifloroetanol gibi reaktifler ile muamele edilerek çok sayıda halkalı fosfazen elde etmek için kullanılmışlardır. Bu kondenzasyon-polimerizasyon reaksiyonları yeni poli(fosfolenazen)ler (Şekil 2.15; 2) elde etmek için kullanılmıştır.

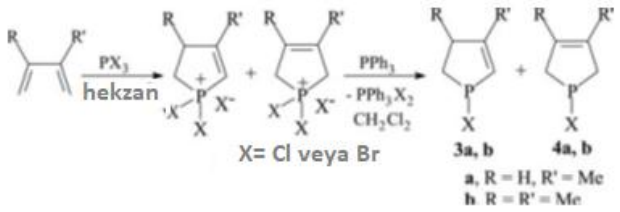


1 2

Şekil 2.14 Kondenzasyon polimerizasyonu ile oluşan poli(fosfolenazen)'in yapısı

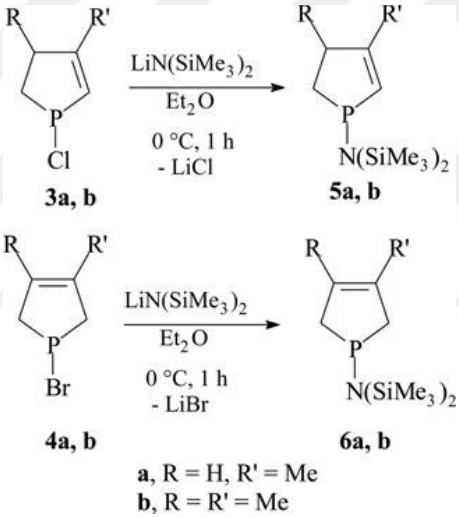
Şekil 2.14'te görüldüğü gibi 1 numaralı bileşikten yola çıkarak, Si-N içeren yeni fosfalenlerin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma ayrıca 1 numaralı maddenin; fosfolen oksit, yeni bir trispirohalkalı fosfazen ve fosfalenazen ile fosfalen iskeletlerini içerecek şekilde kopolimer elde etmek üzere çeşitlendirilmişlerdir (Mercado L. vd, 2015).

1-halofosfazenlerin sentezinde McCormak ve daha sonra ise Myers ve Quin methodları kullanılmıştır (Şekil 2.15; 3,4) (Mercado L. vd, 2015).



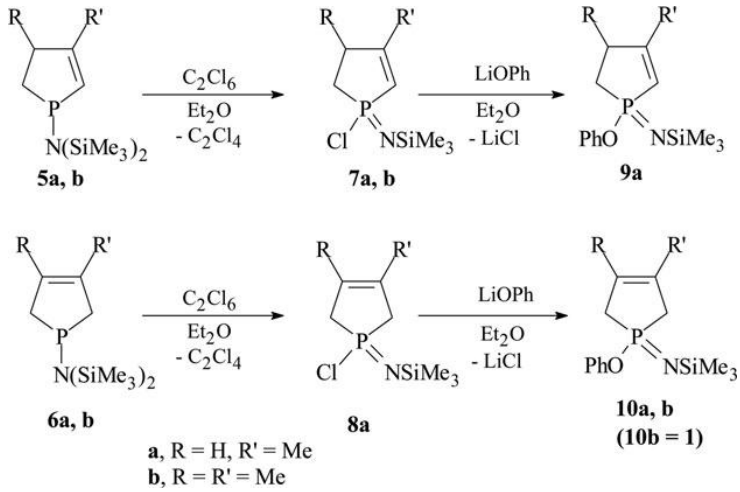
Şekil 2.15 Halofosfalenin yapısı

1-Bis(trimetilsilil)aminofosfolenler (Şekil 2.16; 5, 6) 3 ve 4 numaralı bileşiklerin lityum bis(trimetilsislil)amit ile reaksiyonları sonucunda elde edilmiştir (Mercado vd. 2015).

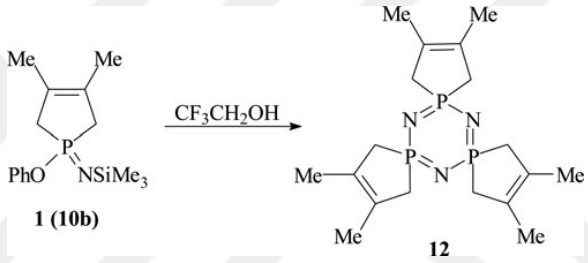


Şekil 2.16 Sililaminofosfazenlerin sentezi

Elde edilen sililaminofosfolenlerin oksidasyonu dietileter ortamında hekzakloroetan ile muamelesi sonucu oluşmuşlardır (Şekil 2.17; 7, 8). P-fenoksi çeşitleri (Şekil 2.17; 9, 10) uygun P-kloro-N-trimetilsililfosforanimin eklenerek elde edilmiş olup şekil 2.17'daki 10 numaralı bileşiğin ortam koşullarında hidroliz olduğu (Şekil 2.18; 11) gözlemlenmiştir (Mercado vd. 2015)

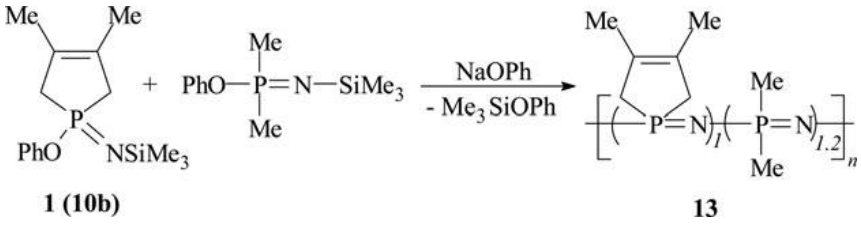


Şekil 2.17 Sililaminofosfolenlerin oksidasyon reaksiyonları

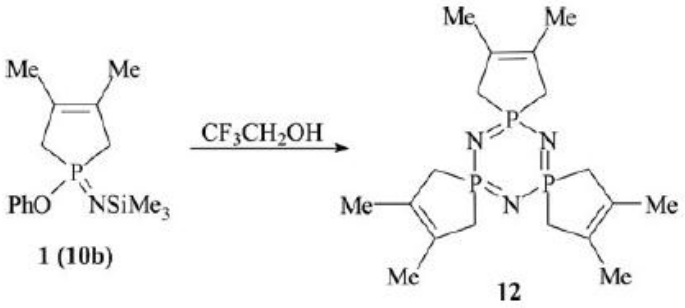


Şekil 2.18 Trispirosiklik fosfazenlerin yapıları

Şekil 2.19'daki 1 numaralı çıkış bileşiği $Me_3SiN=P(Me)_2OPh$ NaOPh'in varlığında ısıtılarak etkileştrildiğinde şekil 2.19'da gözlemlenen 13 numaralı kopolimer elde edilmiştir.



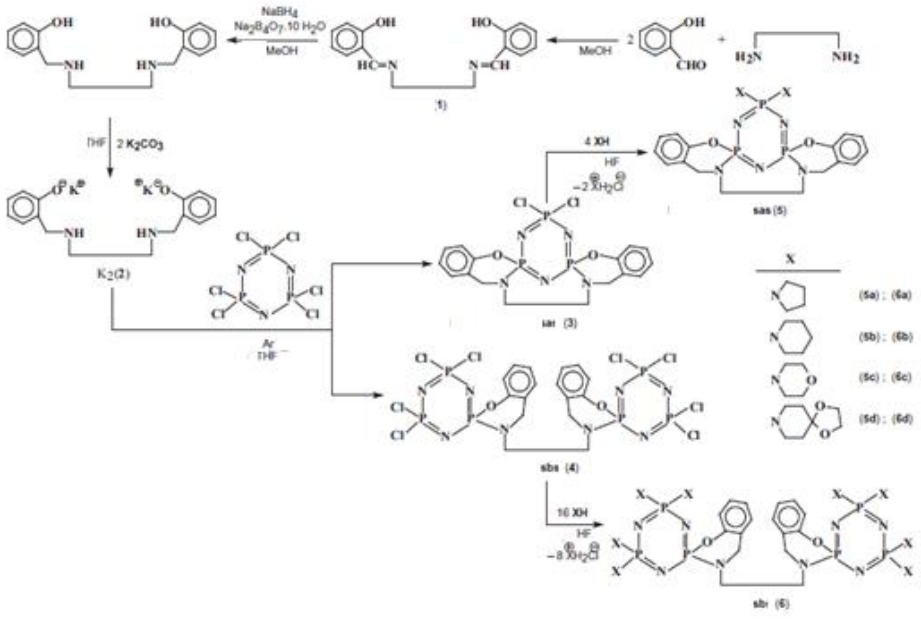
Şekil 2.19Kopolimer sentezi



Şekil 2.20 Trispirosiklik fosfazen yapısı(12)

Yeni Si-N fosfolen bileşikleri 1-halo, 2- ve 3- fosfalenlerden elde edilmişlerdir. Bunların yükseltgenme reaksiyonları fosfolen halkasını içeren P-kloro fosfor (V) benzerleri olarak spirosiklik ve polimerik fosfazenleri meydana getirmişlerdir. Elde edilen yeni bileşikler bu çalışmaların devamlılığını sağlayacak olan reaktif ajanlarını oluşturmak açısından önem arz etmektedir (Koçak S., 2013).

Pirolidin, piperidin, morfolin, DASD gibi heterosiklik aminlerle sübstitüe spiro-ansa-spiro(sas) (Şekil 2.21; 5a-5d) ve spiro-bino-spiro(sbs) (Şekil 2.21; 6a-6d) fosfazenler Cl atomunun heterosiklik aminlerdeki(Şekil 2.21; 3 ve 4) yer değiştirme reaksiyonları sonucunda, THF ortamında elde edilmişlerdir (Koçak S., 2013).



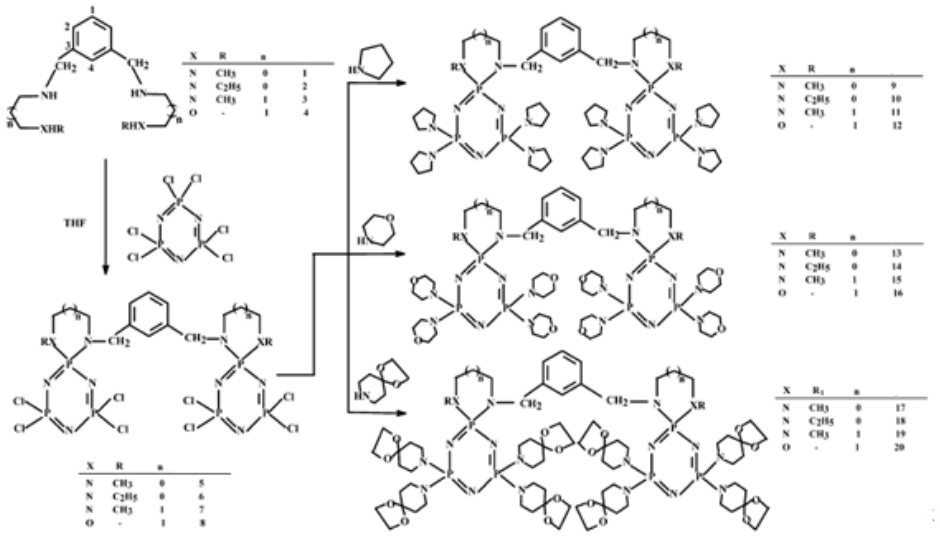
Şekil 2.21 Sbs ve sas bileşiklerine örnek

Elde edilen tüm fosfazen bileşiklerinin yapıları sas ve sbs bileşikleri 1D ve 2D NMR spektrumları ile aydınlatılmıştır (Koçak 2013).

Organik ve inorganik bileşiklerden elde edilen ultra-ince filmler; dedektörler, sensörler, elektronik çevrim bişleşenleri gibi endüstriyel melzemeler ve uygulama alanları açısından çok büyük öneme sahiptirler. İnce filmler, termal damıtma, çözeltiden adsorpsiyon, elektro çökelti, püskürtme ve Langmiur Blodgett teknikleri gibi farklı katı sübstitüent yöntemleri kullanılarak hazırlanmaktadırlar.

Literatürde trimer ile N_2O_2 polidentat ligandların reaksiyonlarından oluşturan spiro-ansa-spiro(sas) ve spiro-bino-spiro(sbs) türevler elde edilmiştir. Simetrik N_2N_2 veya N_2O_2 dönor tetradentat ligandların (Şekil 2.22; 1-4) hekzaklorosiklotrifosfazenlerin kondenzasyon reaksiyonları sonucunda kısmen sübstitüe spiro-bino-spiro (sbs) trimerik fosfazenler sentezlenmiştir(Şekil 2.22; 5-8). Bu bileşiklerin pirolidin, morfolin ve DASD ile etkileştirilmeleri ile tamamen sübstitüe siklotrifosfazenler elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FTIR, MS, ^{1}H, ^{13}C ve $^{31}P\{^{1}H\}$ NMR ve HSQC spektral verileri ile açıklanmıştır. Şekil 2.22'te 5,6 ve 12 numaralı bileşiklerin moleküler ve kristal yapıları X-Ray kırınımmetre metodu ile aydınlatılmıştır. Bunlara ek ve diğer çalışmalardan farklı olarak 6, 7 , 9, ve 12 numaralı bileşiklerin LB ultra ince filmleri üretilmiştir. LB filmlerin yapısal karakterleri, p-polarize pararlel açı GAIR (p-Polarized Grazing Angle) ve HATR (Horizontal Attenuated Total Reflectance) teknikleri ile araştırılmıştır.

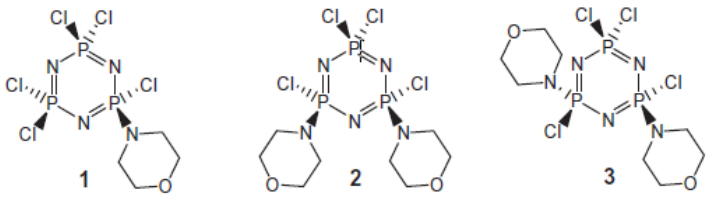
Orijinal sbs trimerik fosfazenlerin elde edilişlerine dair reaksiyon basamakları aşağıdaki şemada gösterilmiştir.



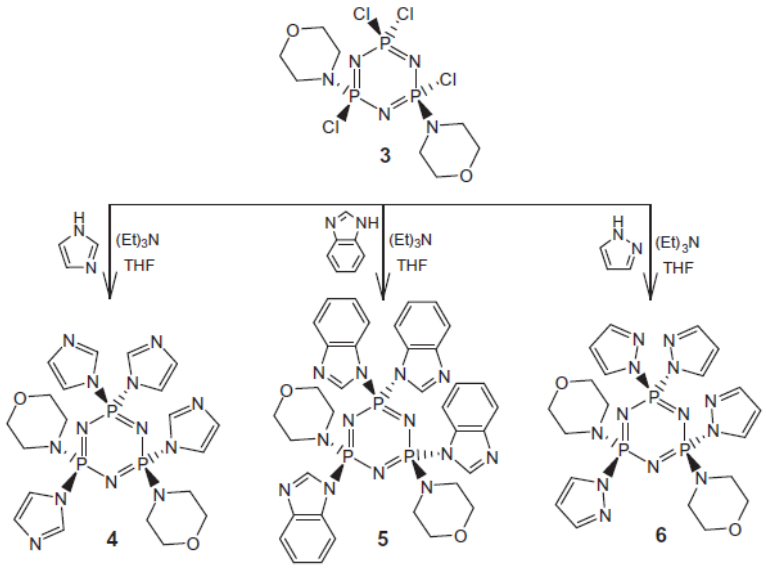
Şekil 2.22 Trimerik fosfazen çeşitlerinin reaksiyonları

Sonuç olarak 1,3,2-diaza ve 1,3,2-oksazafosforin halkası içeren spiro-bino-spiro fosfazen türevleri literatürde çok azdır. Sentezlenen bu bileşikler fosfazen türevlerinin literaürde ilk Langmiur-Blodget ince filmleri olarak yerini almıştır (Asmafiliz, N.).

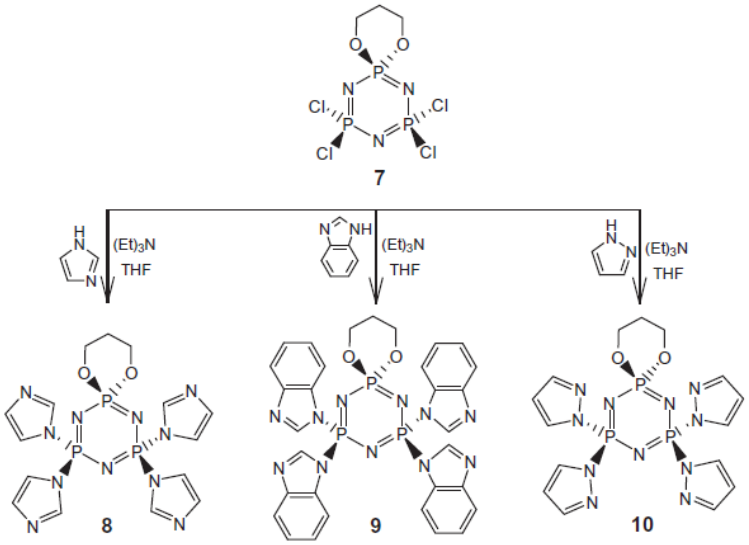
Yeni siklofosfazen türevleri, morfolin veya propandioksi-sübstüte trimerik fosfazenlerin imidazol, benzimidazol ve pirazol ile reaksiyonları sonucu elde edilmiştir. $[N_3P_3Cl_5(NC_4H_8O)]$ (Şekil 2.23, 1), *cis*-$[N_3P_3Cl_4(NC_4H_8O)_2]$ (Şekil 2.23, 2) *trans*-$[N_3P_3Cl_4(NC_4H_8O)_2]$ (Şekil 2.23, 3), *trans*-$[N_3P_3\ (NC_4H_8O)_2(R)_4]$ [R=imidazol (Şekil 2.24; 4), benzimidazol (Şekil 2.24, 5), pirazol (Şekil 2.24, 6)], spiro-$[N_3P_3\ (OC_3H_6O)_2(R)_4$ [R=imidazol (Şekil 2.25; 8), benzimidazol (Şekil 2.25, 9), pirazol (Şekil 2.25;10)] bileşikleri elementel analiz, X-ışınları kristallografi yöntemi ve spektroskopik metotlarla karakterize edilmişlerdir.



Şekil 2.23 Morfolino-sübstitüe trimerik fosfazenler

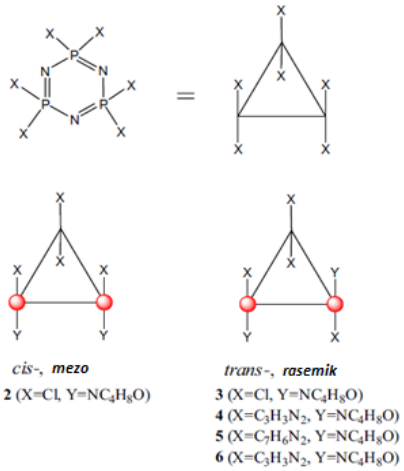


Şekil 2.24 3 numaralı maddenin imidazol, benzimidazol ve pirazol ile verdiği reaksiyonlar (4-6)



Şekil 2.25 Spiropropandioksi-sübstitüe fosfazenlerin imidazol, benzimidazol ve pirazol ile verdiği reaksiyonlar (8-10)

2 ve 6 numaralı bileşiklerdeki fosfor atomları kiralite merkezleridir, bu şekilde her bir siklofosfazen halkası moleküllerinde iki eşit kiral merkez barındırmaktadır. Şekil 2.26'daki 2 ve 3 numaralı diasteroizomerlerin yapıları X-Ray kristallografi yöntemi ile belirlenmiş; 2 numaralı bileşiğin mezo (*RS/RS*) olarak 3 numaralı izomerin ise rasemat (*RR/SS*) olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca 4,5 ve 6 numaralı bileşiklerin her birinin iki eşit P-kiral merkezli ve rasemat (*RR/SS*) olduğu ortaya çıkarılmıştır (Uslu 2016).



Şekil 2.26 2-3 numaralı bileşiklerin siklopropan gösterimleri(P-kiral merkezler kırmızı ile gösterilmektedir)

Elde edilen bu heterosiklik türevler biyolojik aktiviteye sahip olup tıpta kullanım alanına sahiptirler. Aynı zamanda azol gruplarının da önemli bir biyolojik aktiflik gösterdiği bilinmektedir. Bileşiklerin 5-Lipsinki kuralı; ilaç-benzerliği,toksisite özellikleri ve diğer fizikokimyasal özellikleri Molinspirasyon ve Osiris Özellik hesaplamalarına göre elde edilmiştir (Uslu 2016)

Kalkon-sübstitüe fosfazenler, çeşitli bitkilerde bulunabilen ve fiziksel-biyolojik özellikleri ile dikkat çeken flavonoidlerin bir sınıfı olarak incelenmekte; aldehit ve ketonların asit ya da baz katalizi ile Claisen-Schimdt kondensasyon reaksiyonu sonucu, dehidrasyon adımını takiben elde edilmektedirler (Koran vd. 2017)

Kalkonlar, klinik amaçlı kullanılan saf metokalkon içeren çeşitleri ile birlikte tedavi edici olarak bitkilerden elde edilebilmekte ve anti-HIV ile anti-kanser çalışmalarına ek olarak optik ve floresans ve dielektrik malzemelerdeki kullanımları çeşitli potansiyelleri ile dikkat çekmektedirler.

Diğer bir çalışmada ise farklı konsantrasyonlardaki orto-, meta- ve para- kalkon-substitüe hekzaklorosiklotrifosfazenlerin, PC-3 ve LNCaP kanser hücerleri üzerindeki performansları incelenmektedir. Bu çalışma da MTT metodu (Metil Tiyazol Tetrazonyum Tuzları'nın yaşayan hücrelerin mitokondrileri ile indirgenmesi yöntemine

dayanan kolorimetrik metot; yaşayan hücrelerin indikatör olarak kullanılması yöntemi) ile analiz edilmiş, bileşiklerin A2780 kanser hücreleri üzerinde yüksek etki gösterdiği saptanmıştır.

Çalışmaların sonuçları aşağıdaki tablolarda mevcuttur;

Çizelge 2.1 Bileşiklerin molinspirasyon yöntemi ile biyoaktifliklerinin hesaplanması

Cmp	4	5	6	8	9	10
miLogP[a]	−3.31	2.70	−1.74	−2.18	3.44	−1.39
TPSA[b]	133.34	133.34	133.34	126.86	126.86	126.86
Mw[c]	575.46	775.70	575.46	477.31	677.55	477.31
Natoms[d]	38	54	38	31	47	31
nON[e]	15	15	15	13	13	13
nOH. . .NH[f]	0	0	0	0	0	0
Nviolation[g]	2	2	2	1	2	1
Nrotb[h]	6	6	6	4	4	4
Volume[i]	466.41	642.38	466.41	367.67	543.64	367.67
GPCR[j]	−0.01	−1.21	−0.03	0.12	−0.21	0.09
ICM[k]	−0.13	−2.25	−0.15	0.12	−0.86	0.09
KI[l]	0.05	−1.72	−0.01	0.11	−0.44	0.04
NRL[m]	−0.12	−1.92	−0.13	−0.10	−0.64	−0.05
PI[n]	0.07	−0.76	0.05	0.12	−0.07	0.11
EI[o]	0.12	−1.55	0.03	0.16	−0.46	0.08

[a] Oktanol-su ayrılma faktörü
[b] Toplam polar yüzey alanı
[c] MA
[d] hidrojen içermeyen atom sayısı
[e] H bağ akseptör sayısı
[f] H bağı donör sayısı
[g] 5-Lipsinky kuralı hata sayısı
[h] dönebilen bağ sayısı
[i] moleküler hacim
[j] GPCR Ligandı
[k] iyon kanalı modülatörü
[l] kinaz inhibitörü
[m] nükleer respetör ligandı
[n] Proteaz inhibitörü
[o] Enzim inhibitörü

Molinsipirasyon çalışmalarına dahil olan bağların dönebilme potansiyelleri atomların moleküler esnekliğinin hesaplanması ile ölçülmektedir. Bu çalışmalara göre şekil 2.24 ve 2.25; 4,5,6; 8,9,10 numaralı bileşiklerin dönüşebilen bağ oranlarının kabul edilebilir kriterlerde olduğu yukarıdaki tablodan gözlemlenebilmektedir (Uslu 2016).

Sentezlenen moleküllerin biyoaktiviteleri ise GPRC ligandının aktivite ölçütü, proteaz inhibitör ve enzim inhibitör üzerinden belirlenmiştir. Şekil 2.25 8 ve 10 numaralı bileşiklerinin GPCR ligand etkisinin-diğer bileşiklere kıyasla en düşük toksik etkiye sahip olması nedeniyle-daha yüksek olduğu tabloda gözlemlenebilmektedir.

Çizelge 2.2 Bileşiklerin (4-6 ve 8-10) osiris toksisite ve ilaç sonuçlarının hesaplanması

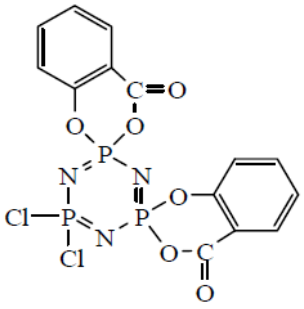
Cpd	Toxicity risks				Bioavailability and drug score			
	MUT	TUMO	IRRI	REP	cLogP	S	DL	D-S
4	+++	++	+	++	−2.07	−10.93	−6.73	0.06
5	+++	++	+	++	2.24	−14.4	−3.52	0.05
6	+++	++	+	++	−1.31	−5.73	−4.71	0.08
8	+++	++	+	++	−2.36	−9.59	−11.89	0.08
9	+++	++	+	++	3.4	−15.18	−11.68	0.05
10	+	++	+	++	−1.6	−4.4	−9.75	0.21

+ Toksik olmayan
++ Az toksisiteye sahip
+++ Tamamen toksik

Osiris hesaplamalaına göre ise 10 numaralı bileşiğin en yüksek ilaç aktivitesine sahip olduğu aşağıdaki tabloda belirtilmiştir Yapılan çalışmalar doğrultusunda biyolojik aktiviteye sahip yeni fosfazen bileşiklerin sentezleri ve yapılarının bu hesaplama metodu kullanılarak belirlenebileceğini ortaya çıkarılmıştır (Uslu A., 2016).

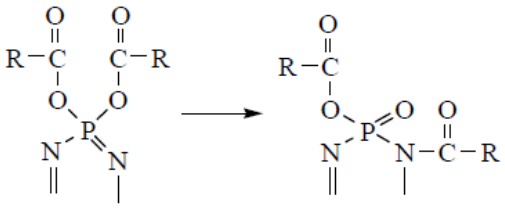
Bir başka çalışmada trimerin susuz THF içerisinde ve oda sıcaklığında N-alkil-N'-mono(4-florobenzil)diaminler, FPhCH2NH(CH2)nNHR1 (R1=CH3/C2H5) ile trimerin reaksiyonları sonucunda mono(4-flurobenzil)spirosiklotrifosfazenlerin oluştuğu gözlemlenmiştir. Bu bileşiklerin sekonder aminlerle tepkimesinden tamamen sübstitüe fosfazenler sentezlenmiştir (Akbaş H., 2013).

Hekzaklorosiklotrifosfazenle salisik asit tuzlarının reaksiyonları sonucunda fosfazen halkası açılmadığı veya molekülün yeniden düzenlenmediği belirlenmiş ve Şekil 2.27'de bulunan spirosiklik yapılarla bu durum kanıtlanmıştır (Chistyakov vd. 2017)



Şekil 2.27 Karboksilli bileşik yapısı (2)

Allcok'un karboksil gruplarının halojenfosfazenlerle reaksiyonu sonucu oluşan asido türevlerinin yapılarının değiştiği açıklanmıştır.

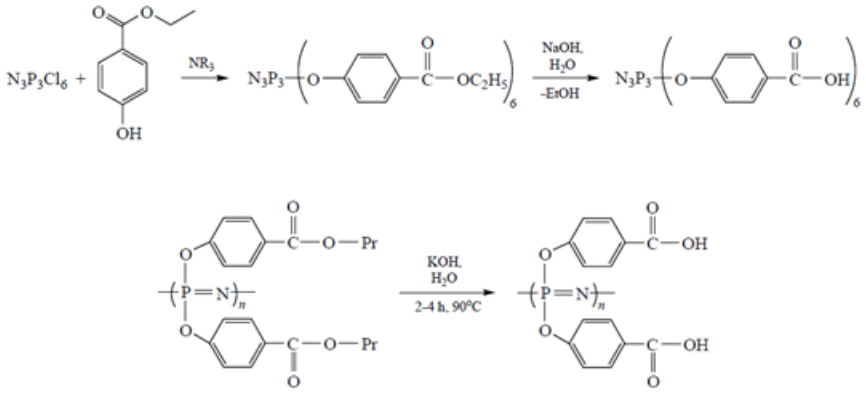


Şekil 2.28 Karboksilli bileşik türevleri

Karboksi-fosfazenler oligomer ve polimerleri de içine alan geniş kullanım alanına sahip bileşiklerin sentezinde başlangıç materyali olarak dikkat çekmektedir.

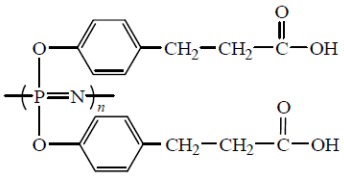
Fofazenlerin karboksilli türevleri serbest karboksil grubu içermeleri sebebiyle yan reaksiyonlara sebep olan fonksiyonel bileşiklerin (alkoller, alkolatlar, fenolatlar ve amitler), halofosfazenlerle direkt reaksiyonu sonucu elde edilemezler.

Gerçekleştirilen çalışmalarda asidoliziz yan reaksiyonlarından kaçınmak için ilgili asitleri kullanmak yerine ester kullanılmış ve ester gruplarının hidrolizlenmesi ile reaksiyon takibi yapılmıştır. Şekil 2.29'da ester gruplarının hidroliz basamağı tahmini olarak verilmektedir.



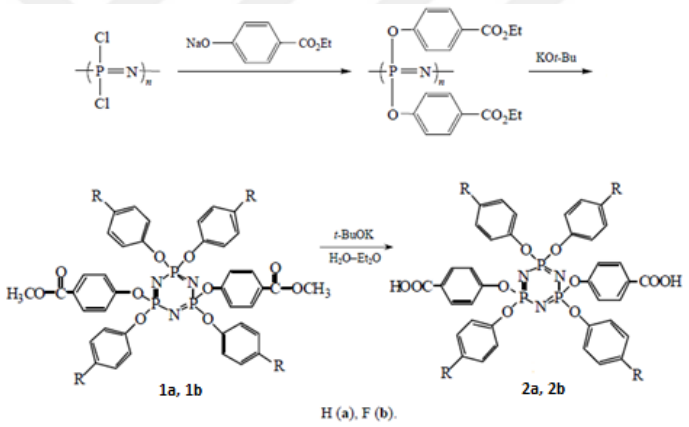
Şekil 2.29 Karboksilli bileşiklerin oluşum şeması

Bu prosedür poli[bis(4-karboksilatoetilfenoksi)fosfazen]'in (Şekil 2.30) sentezi için uygulanmıştır.



Şekil 2.30 Poli[bis(4-karboksilatoetilfenoksi)fosfazen] sentezi

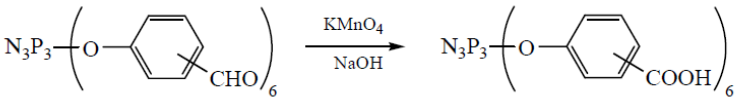
Şekil 2.31'deki 1 numaralı bileşiğin reaksiyonları *cis*- ve *trans*-(2,4-dikarboksifenoksi-2,4,6,6,-tetrafenoksi) siklofosfazenleri meydana getirmektedir.



Şekil 2.31 *cis*- ve *trans*-(2,4-dikarboksifenoksi-2,4,6,6,-tetrafenoksi)-fosfazen

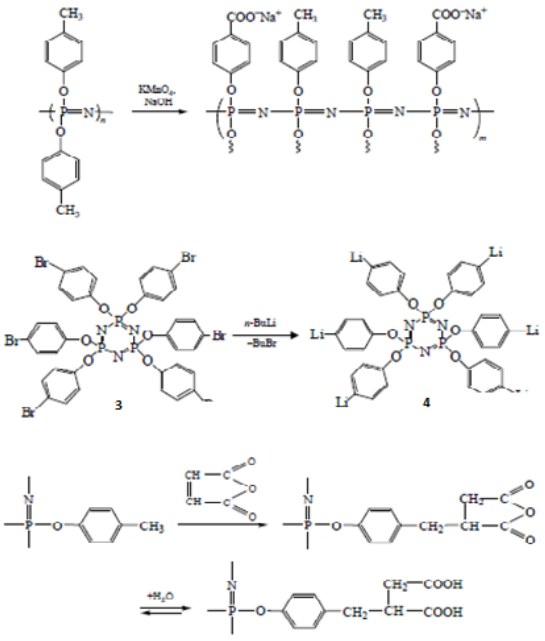
İki izomer de bisfenol A ile reaksiyona girerek 390 ^{0}C'da kararlılığını koruyan polimer meydana getirmektedir. Karboksifosfazenlerin eldesine diğer bir örnek de fosfazen türlerinin içindeki aldehit gruplarının oksidasyonudur. Örnek olarak aşağıdaki $KMnO_4$ kullanılarak yapılan tetrabütilamonyumun sulu çözeltisi ve tetrabutilamonyum bromürün yükseltgen olarak kullandığı piridin reaksiyonu verilebilir.

Bir diğer reaksiyonda ise alkali çözeltideki potasyum permanganat yükseltgen olarak kullanılmıştır.



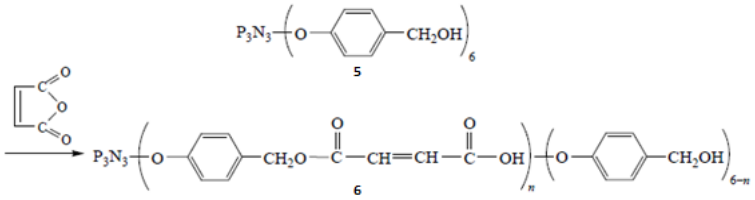
Şekil 2.32 $KMnO_4$'ün yükseltgen olarak kullanılması

Karboksilli ariloksifosfazenler ayrıca aşağıda verilen fosfazenlerin polimerlerleşme reaksiyonlarına ek olarak, poli(met)akrilik asit gibi poliasitler veya ariloksifosfazenlerin metil gruplarındaki asitanhidritlerin serbest-radikal girişimini takiben anhidritin hidrolizi işlemi ile hazırlanabilmektedirler.



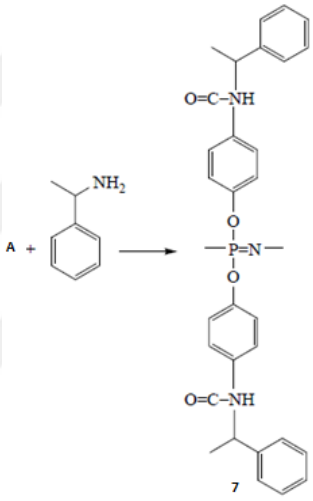
Şekil 2.33 n-butillityum ile hekzakis(4-bromofenoksi)siklotrifosfazenin (3) verdiği reaksiyonlar

Fosfazenlerin karboksilli çeşitlerinin eldesinde yöntem hekzakis(4-hidroksimetilfenoksi)siklotrifosfazen (Şekil 2.34, 5) ile maleik anhidridin reaksiyonudur. reaksiyon kopolimerizasyon yeteneği olan çift bağları ve karboksil gruplarını içeren oligofosfazenlerin Şekil (2.34, 6) oluşumunu sağlamaktadır.



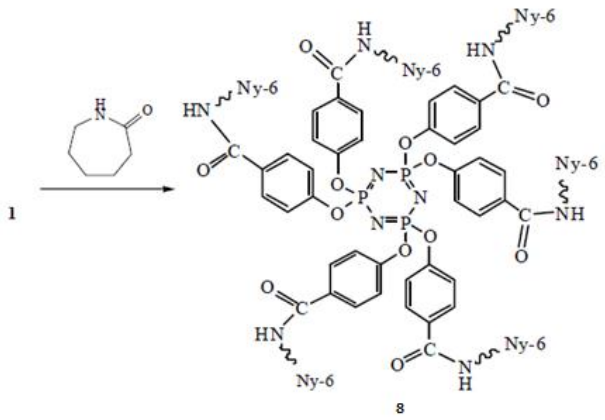
Şekil 2.34 Maleik anhidridin(5) verdiği reaksiyon

Fosfazenlerin karboksilli çeşitlerine en ilginç örneklerden biri ise çubuk şeklinde dairesel polimerlerin sentezidir. Geçmiş çalışmalarda dairesel polimerlerin optikçe aktif olmayan çeşitlerden sentezlendiği belirlenmiştir.



Şekil 2.35 Dairesel polimerler

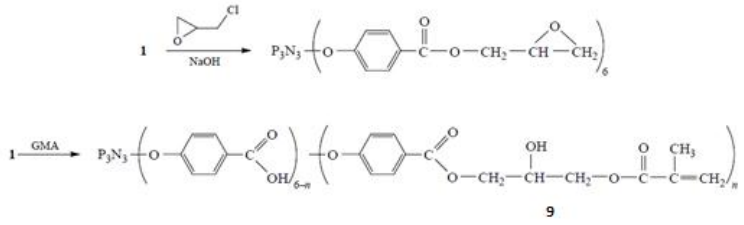
Karboksil içeren siklofosfazenler dallanmış polimerlerin eldesinde kullanılmaktadırlar. Şekildeki gibi yıldız polimer (Şekil 2.36; 8), fosfazenin £-kaprolaktam ile reaksiyonu sonucu elde edilmiştir (Chistyakov 2017).



Şekil 2.36 1 numaralı fosfazenin üç molekül glisidil metakrilat ile muamelesi

Fosfazenler düşük parlama noktası ve yeterli oranda termal kararlılığa sahip olduklarından epoksi reçineleri gibi polimer köprüleri oluşturmaktadırlar (Chistyakov 2017).

Bu maddeler üzerine yapılan çalışmaların çıkış noktası diş hekimliğinde dolgu kompozitleri olarak diş dokusuna tutunabilmeleri bakımından önem teşkil etmeleridir.



Şekil 2.37 Dolgu kompozitleri

Karboksil grubu içeren fosfazenlerin; poliamit sentezlerinde, epoksi reçinelerinde, yıldız yapısındaki polimerlerin sentezinde hidrojel yapımında ve metal komplekslerinde yaygın kullanım alanları olduğu bilinmektedir. Karboksil içeren fosfazenlerin ve türevlerinin tıpta, elektronikte, fotoniklerde ve yüksek teknolojiye sahip kompozit malzemelerinde çok amaçlı kullanım ve üretim kapasiteleri vardır (Chistyakov 2017).

2.7 Siklofosfazen Kimyasında Kiralite

Moleküllerin stereojenik özellikleri kimyada oldukça önemli bir alandır ve biyokimya farmakoloji gibi alanlarda oldukça geniş bir etki alanına sahiptir. Kiral fosfor bileşikleri(P-kiral); kiral çözücüler, çözeltilerdeki kiral ligand ve enzim inhibitörleri olarak geniş kullanım alanına sahip olduklarından büyük ilgi çekmektedirler.

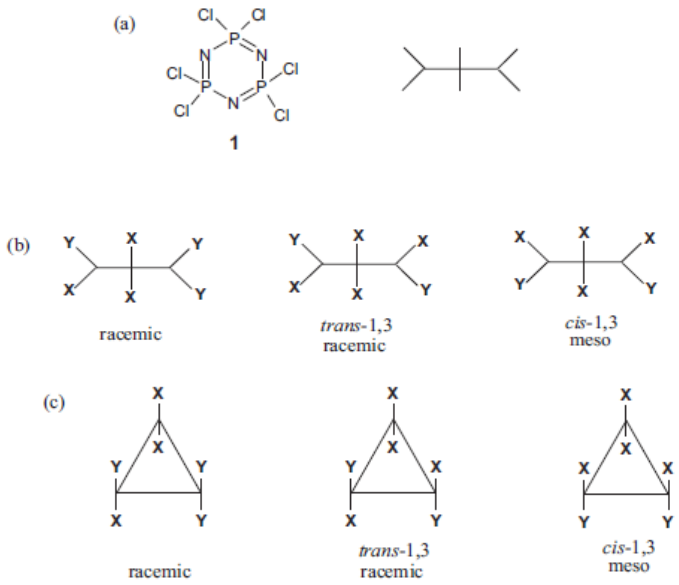
İlk olarak siklotrifosfazen bileşiklerindeki optik izomerlik 1962 yılında asimetrik (NPXY) sübstütüe fosfazen bileşikleri ile ortaya çıkarılmıştır. Siklotrifosfazenlerdeki tetra-koordine pentavalent fosfor atomu (NPXY) tetrahedral karbon atomuna benzerdir (Cabcd).

En basit siklotrifosfazen bileşiği hekzaklorosiklotrifosfazendir (Şekil 2.38-1) $(NPXY)_3$ (X=Y=Cl). Geçmiş çalışmalar göz önünde bulundurulup trimerik kiral fosfazenler incelendiğinde, siklotrifosfazenlerin kiral özellikleri; X-Ray kristallografi yöntemi, CSA ilaveli NMR spektroskopisi ve/veya kiral HPLC yöntemleri ile incelenmiştir.

Hekzaklorsiklotrifosfazenin tetra-koordinasyonlu pentavalent fosfor atomları tetrahedral karbon atomlarına sahip organik bileşiklere benzer şekilde potansiyel kiral merkezlere sahiptir.

Hekzaklorosiklotrifosfazen bileşiğinin X-Ray kristalolgrafik çalışmaları molekül halkasının düzlemsel olduğunu göstermektedir – açık formülü Şekil 2.38'deki gibidir ve siklofosfazen halkasını dik olarak kesecek şekilde çubuk diyagramı ile gösterilmiştir.

Trimerde bulunan Cl atomlarının sıralı yer değiştirmeleri ile geometrik ve optik izomerlerin oluştuğu bilinmektedir. Cl atomunun tekdişli ligandla yer değiştirmesi ile tek izormer $N_3P_3Cl_5R$ oluşmaktadır. Elde edilen mono-sübstitüe bileşiğin aynı ligandla etkileştirilmesi sonucu *geminal*, *non-geminal* (*cis* ve/veya *trans*) geometrik izomerler ($N_3P_3Cl_4R_2$) oluştuğu gözlemlenmiştir (Uslu ve Yeşilot 2015)



Şekil 2.38.a.hekzaklorosiklotrifosfazenlerin açık ve çubuk yapıları (1) çubuk diyagramı b. trisübstitüe(bir merkezli kiral yapı) ve disübstitüe (iki merkezli kiral yapı) çeşitleri, c. aynı çeşitlerin siklopropan gösterimleri

Kiral siklofosfazen türevlerinin iki farklı sübstitüenti X ve Y olarak gösterilmiş ve muhtemel izomerler şekil 2.38 b ve c'de gösterilmiştir.

Şekil 2.3 c-1'deki türevlerin tek bir kiral merkeze sahip olması ve şekil 2.38 c-2'deki bileşiklerin iki kiral merkeze sahip olduğu açıkça görülmektedir.

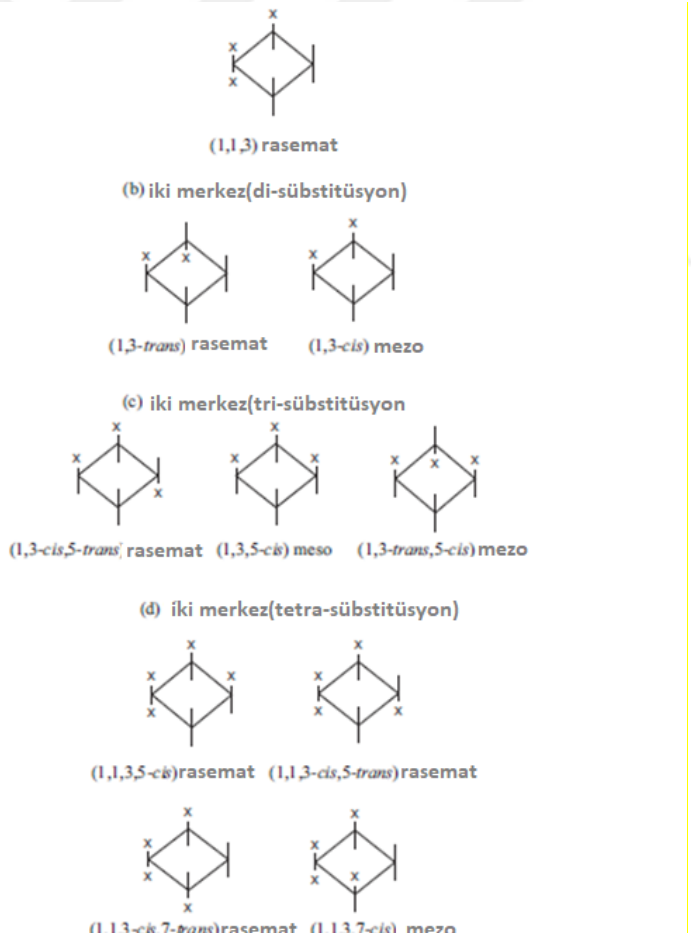
Trans 1,3-disübstitüe siklotrifosfazen bileşikleri şekil 2.38 b-2 ve c-2'deki konfigürasyonlarda görüldüğü gibi iki kiral merkezine sahiptir ve rasemik karışım (*RR/SS*) halinde bulunmaktadırlar. *Cis* 1,3-disübstitüe siklotrifosfazen bileşikleri iki eşit kiral merkez içermektedir ancak moleküller simetrik düzlemde kiral olmayan mezo yapıda (*RS/SR*) bulunmaktadırlar.

2.7.1 Kiral merkezlerin yapısı

Siklotrifosfazenlerdeki her bir fosfor atomunun konfigürasyonu (*R* veya *S*) Cahn-Ingold-Prelog (CIP) sistemine göre belirlenir. *R* ve *S* konfigürasyon sembollerinin kullanımında (ayrıca bu sembollerin ikincil *R'* ve *S'* sembollerinde) ve R'nin genel

alfabetik sübstitüent belirmedeki kullanımında karışıklıktan sakınmak için verilecek örnekler italik olarak *R* ve *S* ile *cis* ve *trans* şeklinde belirtilmiştir (Uslu A., Yeşilot S., 2015).

Siklofosfazen halkasının büyüklüğüne bağlı olarak izomer yapılarında da *geminal* ve *non-geminal* sübstitüsyon davranışları ile hızlı bir artış gözlemlenir. Oktaklorosiklotetrafosfazen'in bir çeşit sübstitüent ile altı farklı kiral çeşit oluşturan sübstitüsyonu bu duruma örnek gösterilebilir. Buna benzer bir diğer örnek de sübstitüent olarak X kullanıldığı durumlarda siklobutan gösterimi olup; bir kiral merkez, iki kiral merkez (Şekil 2.39; 3b), üç kiral merkez (Şekil 2.39; 3c), ve dört kiral merkez (Şekil 2.39; 3d) yapılarında aşağıdaki gibi gözlemlenebilir (Uslu A., Yeşilot S., 2015).

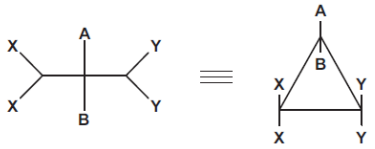


Şekil 2.39 Siklotetrafosfazenlerin stereojenik yapıları

Kiral merkeze sahip moleküller ayrıca mezo yapıları içermektedir. Bu örneklere bakılarak; X,Y veya daha fazla sayıda farklı sübstitüent varlığı ile muhtemel stereojenik izomerlerin sayısının artış göstereceği açıkça anlaşılabilmektedir.

2.7.2 Bir kiral merkeze sahip siklotrifosfazenler

Bir kiral merkeze sahip siklotrifosfazen çeşitleri *R*- ve *S*-enantiyomerlerinin rasemik karışımını vermektedir. İki farklı X ve Y sübstitüenti içeren tek stereojenik merkeze sahip siklotrifosfazenlere ait örnek Şekil 2.43'te 2. form olarak verilmiştir. Daha sonraları 1. türe ait kiralite örneği X≠Y ve A≠B fakat A veya B'nin X veya Y 'ye eşit olduğu durumlarda molekül formülü (NPAB)(NPX_2)(NPY_2) olan genel türlerin özel bir çeşididir. (Uslu ve Yeşilot 2015)

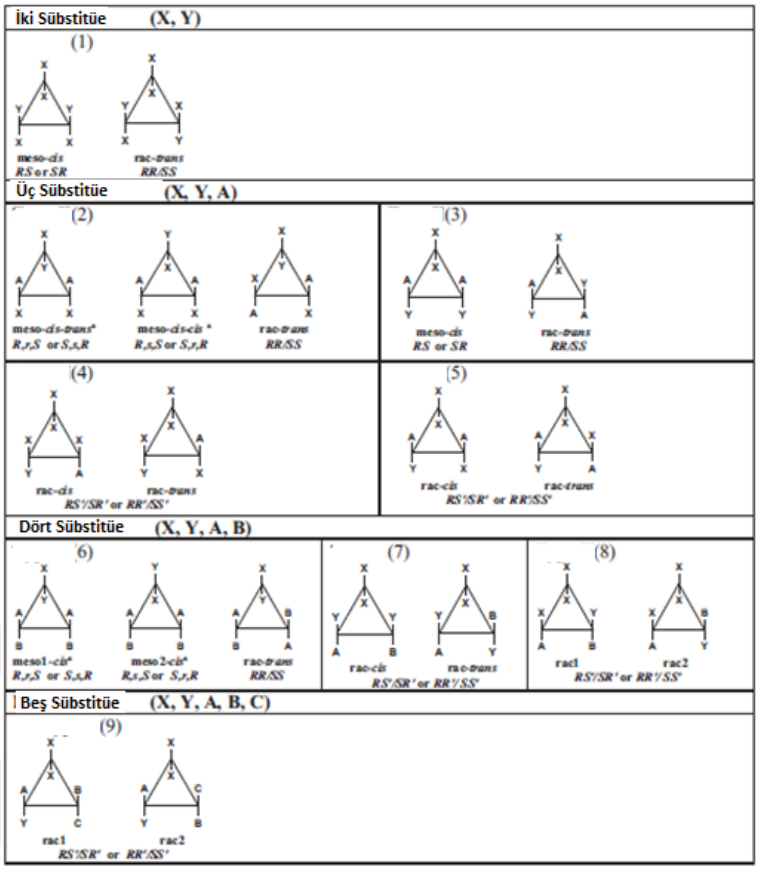


Şekil 2.40 Bir kiral merkezli siklotrifosfazenlerin genel gösterimi

2.7.3 İki kiral merkeze sahip siklotrifosfazenler

Teorik olarak, eşdeğer olmayan iki kiral merkez (*R/S ve R'/S'*) için, 1:1 oranında iki rasemat (*RR'/SS', RS'/SR'*) olarak gözlemlenen optikçe aktif dört (2^2) izomer vardır. İki kiral merkezli siklotrifosfazenlerin kiralitesine ilk yaklaşım olarak birinci şekilde görüldüğü gibi iki farklı sübstitüent - X ve Y - kullanmıştır. Bu siklotrifosfazenler için ise iki kiral merkez eşdeğerdir ve rasemat yapı aynı Y sübstitüentine sahip *trans*-1,3-disübstitüe-tetraklorosiklotrifosfazen çeşitlerine karşılık gelmektedir.

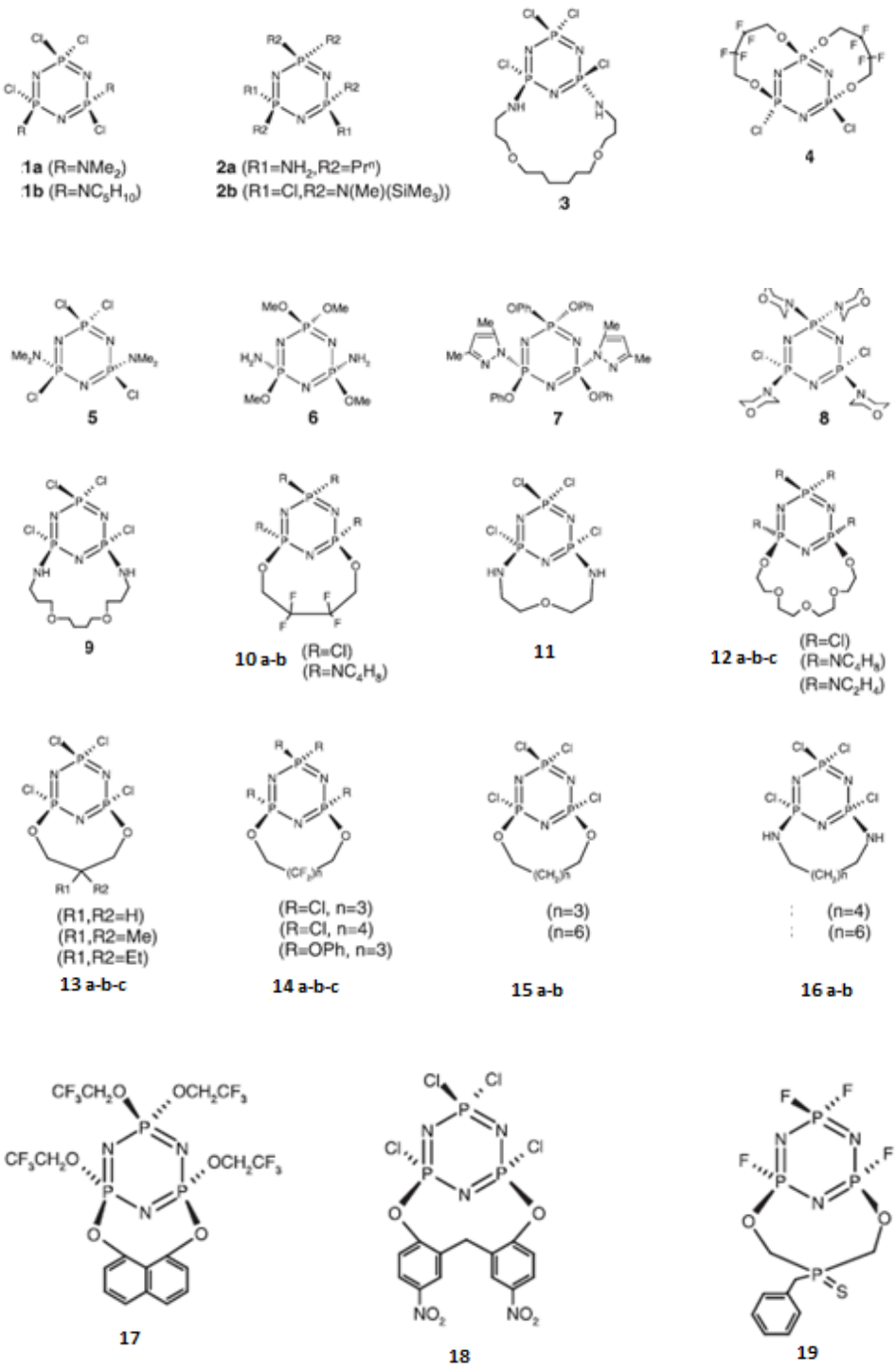
İki kiral merkeze sahip siklofosfazenlere ait iki, üç, dört, beş ve altı farklı sübstitüentleri içeren tüm sübstitüsyon davranışlarına ait, muhtemel formlar aşağıdaki diyagramda özetlenmiştir (Uslu ve Yeşilot 2015)



Şekil 2.41 İki kiral merkezli tüm muhtemel izmorler için diyagram gösterimi

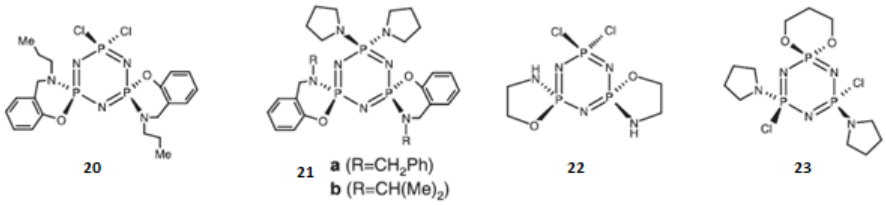
İki, üç, dört, beş olduğu durumlar için şekil 2.42; (1), (2-5), (6-8) ve (9)'a örnek gösterilebilir.

Şekil 2.42; (1) *rac-trans*'ın elde edildiği birkaç çalışma vardır (1-4). Ancak (1) *cis* yapısı için daha fazla örnek mevcuttur (5-19).



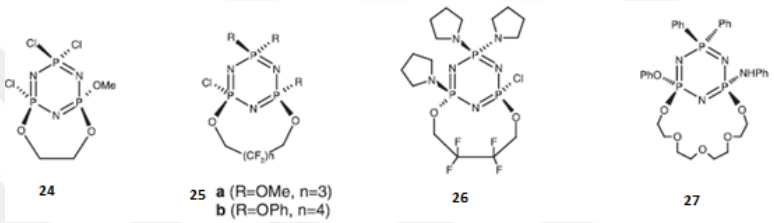
Şekil 2.42 Muhtemel yapılar (1a-19)

Mezo formlar için; şekil 2.43; 3 *mezo-trans*(20-23) olarak verilmiştir.



Şekil 2.43 *Mezo-trans* yapılar (20-23)

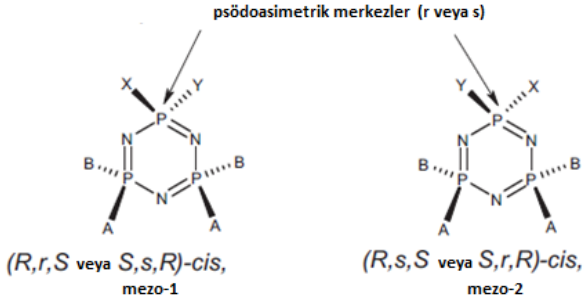
2.7.4 Prokiral ve psödo-asimetrik fosfor atomları



Şekil 2.44 *cis* ve *trans* yapılar (24-27)

Şekil 2.44; 24 ve şekil 2.44; 27 yapılarına dört stereoizomeri kapsayan ve *cis* yapısının iki farklı mezo konumu ve *trans* yapısının iki enantiyomerik formu olan 'psödoasimetrik merkez' ile özel bir yaklaşım söz konusudur. Psödoasimetrik merkez fosfor atomuna dört farklı grup veya atom bağlandığı durumlar da gözlemlenebilir. Psödoasimetrik merkez organik kimyada stereojenik merkez olarak tanınmaktadır. Stereojenik merkezdeki iki ligandın birbirine dönüşümü stereoizomeriye sebep olmaktadır. Bu nedenle stereojenik merkezler kiral ya da kiral olmayan özellik gösterebilmektedirler. Bir kiral merkez; molekülün yansıması aynı merkeze ait ayna görüntüsüne eşdeğer olmayan stereojenik merkezin özel formudur.

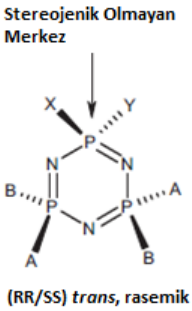
Şekil 2.44; 24 ve şekil 2.44;27'ye ait her bir mezo form uygun biçimde *r* ve *s* tanımlayıcısı ile tarif edilebilen pseudoasimetrik fosfor atomuna sahiptir. Bu özelliğe sahip kiral olmayan yapılar simetri düzlemine sahiptir, bu durum aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi kiral olmayan diastereomerik formu (mezo-1ve -2) göstermektedir.



Şekil 2.25 *cis*- ve *trans*- sübstitüe siklotrifosfazenlerin stereokimyası

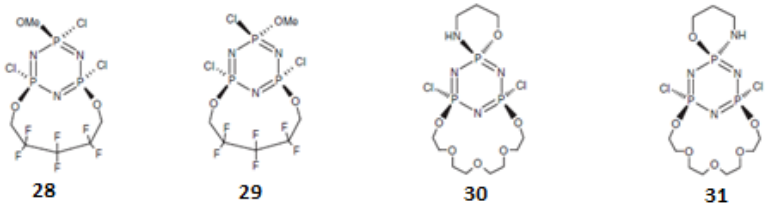
Mezo izomerde bulunan herhangi bir Cl sübstitüenti iki diastereomerik yapıyı meydana getirmektedir. Bu yapılar mezo forma sahiptirler. Optikçe aktiflik göstermeyen söz konusu iki yapı psödo-asimetrik(psödo-kiral) izomerler olarak adlandırılabilir. İki mezo diastereomerik yapı, *R,s,S* ve *R,r,S* veya *S,s,R* ve *S,r,R* izomer karışımı halindedir. Rasemik yapıya sahip bileşik ise bir reaksiyonda yalnızca bir diastereomer meydana getirmektedir.

Psödoasimetrik merkezlerin gösterimi (*r, s*) *trans*-sübstitüe türevlerin iki enentiyomerik formundan dolayı kiral yapılara uyarlanamazlar; bu durum aşağıdaki örnekte belirtilmektedir.



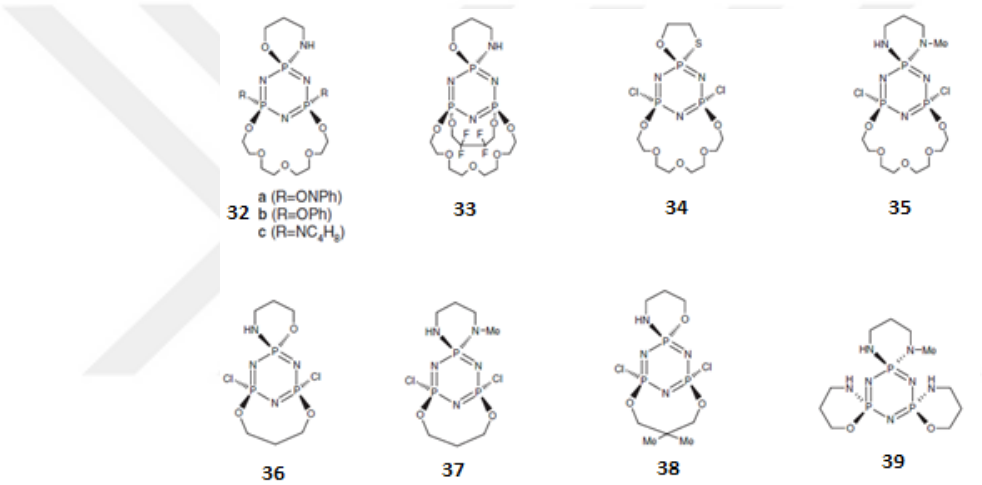
Şekil 2.46 (*RR/SS*) *trans*-, rasemik yapılar

Psödoasimetrik merkez içeren siklotrifosfazen çeşitlerinin kristal yapılarına örnek olarak aşağıdaki yapılar gösterilebilmektedir (Şekil 2.47, 28-31).



Şekil 2.47 Diastereomerik kristal yapıları (28-31)

Bu bileşiklerin streokimyası *R,r,S/S,s,R* (*cis*-mezo-1) ya da *R,s,S/S,r,R*(*cis*-mezo-2)olarak belirlenebilir (Şekil 2.48; 32-39) (Uslu A., Yeşilot S., 2015).



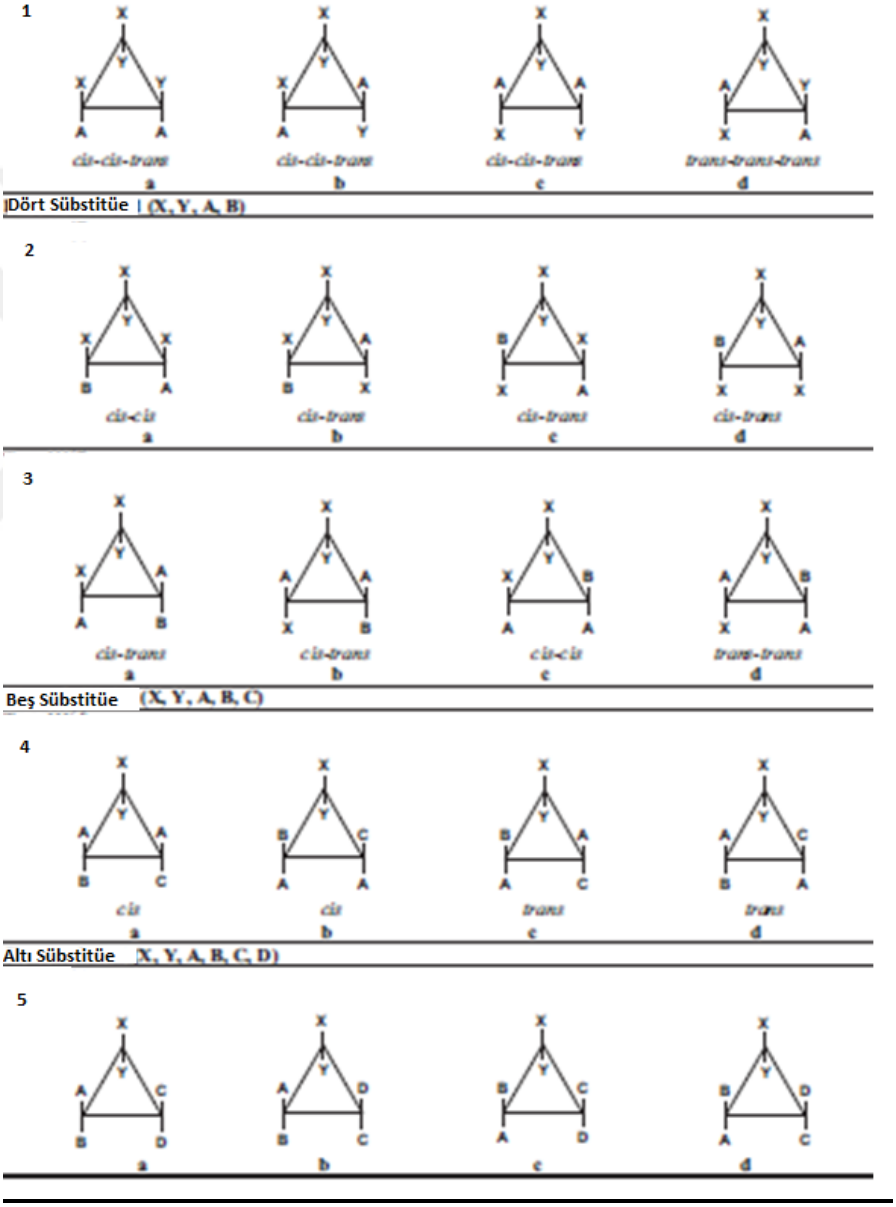
Şekil 2.48 NMR spektroskopisi ile belirlenen konfigürasyonlar

Psödo-asimetri, 3-amino-1-propanol ya da fenol ile reaksiyonları sonucu iki eşdeğer kiral gruplarını içeren mezo form ile gözlemlenmektedir. Elde edilen ürünlerin streojenik özellikleri (*R*)-(+)-2,2,2-trifuloro-1-(9'-antril)etanol (CSA) kiral çözücünün eklenmesi sonucu ^{31}P NMR spektroskopisi ile belirlenmiştir.

Hekzaklorosiklotrifosfazenin, 3-aminobenzilalkol ile reaksiyonlarından mono-, di- ve tri-spiro türevlerinde; prokiral, psödoasimetri, homo-, enantiyo-, ve diatereotopik atomları veya grupları stereokimyasal terimler kullanılmıştır.

2.7.4.1 Üç Kiral Merkeze Sahip Siklotrifosfazenler

Üç kiral merkeze sahip olan siklotrifosfazenler 1:1:1:1 oranında dört farklı rasemat (*RR'R''/SS'S'', RR' S''/SS'R'',RS'R''/SR'S'', RS'S''/SR'R''*) olarak varlık gösteren optikçe aktif sekiz izomer (2^3) meydana getirmektedirler. Üç kiral merkeze sahip siklotrifosfazenler için tüm muhtemel yapılar üç (X,Y,A), dört (X,Y,A,B), beş (X,Y,A,B,C), altı (X,Y,A,B,C,D) farklı sübstitüent grupları için aşağıdaki diyagramda özetlenmiştir (Şekil 2.49) (Uslu ve Yeşilot 2015).



Şekil 2.49 Muhtemel üç merkezli tüm kiral yapıların diyagram gösterimi

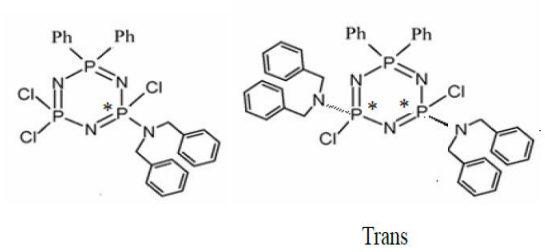
Siklofosfazenlerin kiral konfigürasyonlarının incelenmesi ve çalışmalara yenilerinin eklenmesi, fosfazen kimyasında büyük bir boşluğun doldurulmasını sağlayacaktır (Uslu ve Yeşilot 2015).

2.7.5 Siklofosfazen Yapılarındaki Kiral Konfigürasyonların Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler

2.7.5.1 Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile kiralitenin belirlenmesi

Stereojenik merkezlere sahip olan siklofosfazen türevlerinin optik izomerlerini birbirinden ayırmak oldukça zor bir işlemdir. Son dönemlerde bu izomerlerin saf olarak elde edilmelerinde ve belirlenmelerinde HPLC tekniğinden yararlandığı bilinmektedir. ^{31}P-NMR spektroskopisi sonuçlarının yapı değerlendirmeleri için yeterli olmadığı ve tek kristalin elde edilmediği durumlarda HPLC uygun bir belirleme yöntemi olarak kullanılmaktadır.

Bu yöntemle yapılan çalışmalarda kiral kolonlar kullanılarak bir ve iki stereojenik merkeze sahip siklotrifosfazen türevlerinin enantiyomerleri belirlenebiliştir. İki stereojenik merkez bulunduran moleküllerin ayırma (α) ve ayrışma (*RS*) faktörlerinin bir stereojenik merkezli moleküllerin büyük olduğu bilinmektedir (Beşli vd. 2006).



Şekil 2.50 HPLC yöntemi ile enantiyomerleri saf olarak belirlenmiş siklofosfazenler

Difenil substitüe siklotrifosfazen yapılarının piperazin köprüsü ile birbirlerine bağlanmasıyla meydana gelen bino türevi mezo ve rasem yapılarına sahip olduğu

bilinmekte olup, siklofosfazen kimyasında bir ilk olarak (Tam vd. 2005) gerçekleştirilen ayırmada yukarıda bahsedilen iki yöntem kullanılmıştır.

Bu yapının ^{31}P NMR spektrumunda 1:1 oranında ABX piklerini bulundurması ile diastereoizomerlerinin varlığı anlaşılmıştır (Beşli vd. 2003). HPLC yöntemi ile bu yapıya ait rasemik formunun enantiyomerleri ayrılmış, enantiyomerlerin karakter tayini ise CD (circular dichroism, dairesel çift kırınım) spektroskopi yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

Genel olarak kiral fosfazen bileşikleri kiral çözücü, çözeltilerde kiral ligandlar ve enzim inhibitörleri olarak kullanıldığı için çok önemlidir.

Siklofosfazen bileşiklerindeki enantiyomerlerin kiral HPLC yöntemi ile ayrılmasına ait az sayıda çalışma mevcuttur. Bununla birlikte kiral HPLC yönteminin rutin olarak uygulanabilmesi ve geliştirilebilmesi için çalışmalara devam edilmektedir.

2.7.5.2 X-Ray kristallografi yöntemi

Siklofosfazen bileşiklerindeki enantiyomerlerin CD spektroskoposi ile yapısal özellikleri ve kesin stereokimyasal yapılarının belirlenmesinde X-Ray kristallografi yönteminin en güvenilir yöntem olduğu düşünülmektedir.

Bu yöntem ile siklofosfazenlerin bileşiklerinde atomlararası bağ uzunlukları ve açıları ile ilgili net sonuçlar elde edilebilmekte, 2000 yılından bu yana kiral konfigürasyonların belirlemesinde siklofosfazenlerin stereojenik özelliklerini açıklığa kavuşturabilmek için X-ray kristallografisi sıkça yararlanılmaktadır.

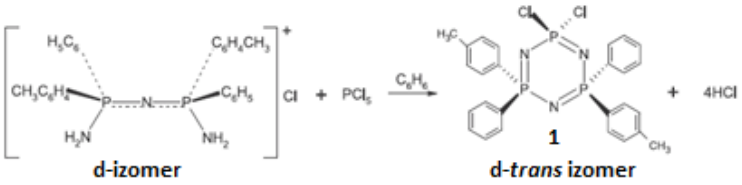
2.7.5.3 NMR ve kiral ajanlar

NMR yöntemi CSR (kiral kaydırma reaktifi) ve CSA (kiral çözücü) kullanılmadığı sürece kiral molekülleri belirlemede yetersizdir. bununla birlikte CSR/CSA lar ile

birlikte NMR yöntemi, optik izormerlerin kalitatif olarak, enantiyomerik yapıların ise kantitatif olarak belirlenmesine refakat etmekte ve analitik olarak enentiyomerlerin kesin konfigürasyonlarını aydınlatmada kullanılmaktadır. Genellikle uygun çözücü içinde çözünen CSR/CSA çözeltisi, aynı çözücüde çözünen test bileşiği ile karıştırılmakta ve ^{31}P NMR tekniği ile her ilave sonrası ölçüm yapılmaktadır. Sonuç olarak eşit yoğunlukta farklı enantiyomerler içeren rasemik karışımların NMR pikleri ikiye ayrılmakta, bu işlemden smezo bileşiklerin NMR pikleri genellikle etkilenmemektedir. Siklotrifosfazen ve siklotetrafosfazen bileşiklerinde kiralite ilk olarak 1962 yılında yapılan araştırmalarda açıklanmıştır (Uslu ve Yeşilot 2015).

Kiral çözücü veya kiral kaydırma reaktifi eklenerek kaydedilen ^{31}P NMR spektrumları, *trans*- ve *cis*-1,3-disübstitüe siklofosfazen bileşiklerine örnek verilebilmektedir.

Kırkyedi yıl önce optikçe aktif siklotrifosfazen çeşitleri ilk defa sentezlenmiş olup bu bileşikler aşağıdaki şekilde görüldüğü gibidir;



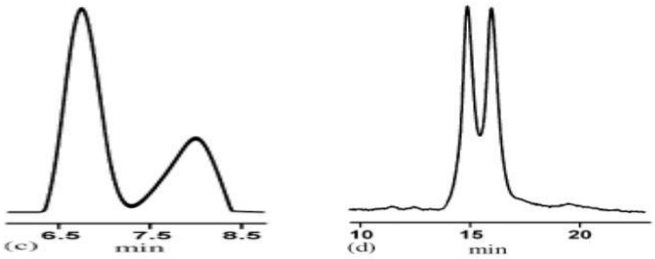
Şekil 2.51 İlk optikçe aktif siklofosfazenlerin sentezleri

CSA ve CSR Karşılaştırılması

Siklofosfazenler: CSR mol oranı 0,3:1 olduğu durumda istenilen sonuçlar elde edilmiştir. CSA (kiral çözücü) kullanıldığı durumlarda ise CSA : fosfazen oranının 10:1 ve/veya daha fazla olması gerekmektedir (Bartlett vd. 2006, Allen vd. 1968).

Genel olarak CSA, siklofosfazenler için tercih edilir. 1968 yılında Allen tarafından gerçekleştirilen bir çalışmaya göre iki stereojenik merkez bulunduran yapıların, tek

stereojenik merkez bulunduran yapılara göre enantiyomerlerin daha iyi ayrıldığı belirlenmiştir.



Tek merkezli İki merkezli

Şekil 2.52 Tek ve iki merkezli stereojenik yapılar

Tek kristali elde edilen bileşikler için NMR spektroskopisi ve/veya kiral HPLC yöntemi kullanılmaktadır (Uslu ve Yeşilot 2015).

2.7.6 Metallosiklofosfazen bileşikleri

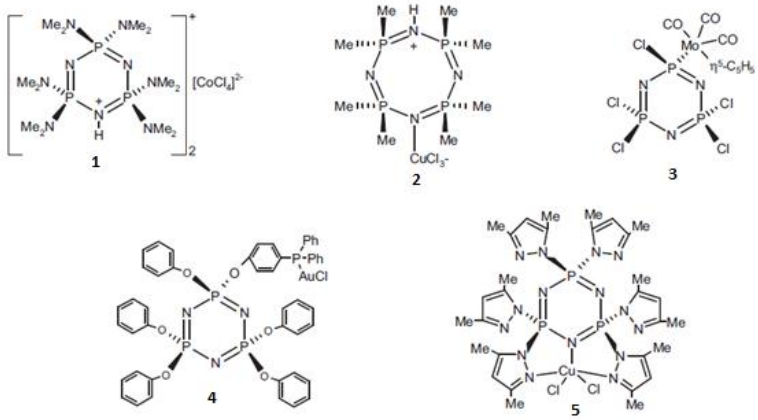
Siklofosfazen halkalarını, geçiş metal katyonları için yapı iskelesi olarak kullanmak mümkündür. Geçiş metal iyonları ve siklofosfazen ligandlarının etkileşimi ile oluşan yapılar, katalitik ve manyetik özellikleri bakımından ilgi çekici bir yapıya sahiptir. Günümüzde polimerik metallo-fosfazen malzemeleri uygulama alanlarının zenginliği bakımından sıklıkla araştırma konusu olmaktadır.

Metal iyonları siklofosfazenlerle dört farklı şekilde etkileşebilir;

1. Metal kompleksleri bazı durumlarda fosfazen halkası azotunun yükünü dengeleyen (nötralleştiren) bir karşı anyon görevi görürler (Şekil 2. 53; 1).
2. Eğer fosfor atomlarında elektron alıcı sübstitüent olması durumunda, fosfazen halkası azotlarının geçiş metal iyonları ile koordinasyonu meydana gelebilir (Şekil 2. 53; 2)

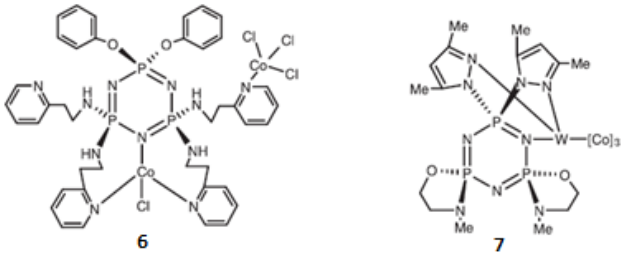
3. Kovalent M-P bağı ile organometallik anyon içeren nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları, halkadaki fosfor atomu pentavalent değilse, metaller doğrudan fosfazen halkasının fosforuna bağlanabilir (Şekil 2. 53; 3)

4. Fosfazen halkasının fosforuna bağlı pendant grup ile koordinasyon mümkün olabilmektedir (Şekil 2. 53; 4,5)



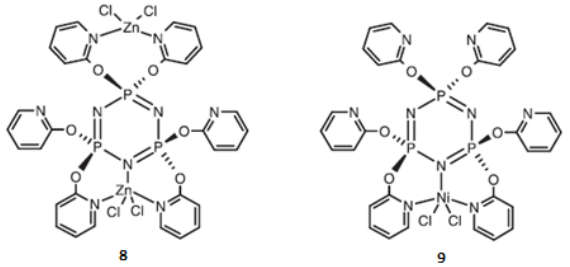
Şekil 2.52 Metallosiklofosfazen yapılarına örnekler

Kiral merkeze sahip metallo-fosfazenlerin X-ışınları kristallografi yöntemi ile yapı çözümlemeleri metal içermeyen bileşiklere benzer şekilde yapılmaktadır. Bir kiral merkezli bileşiklerin rasemat yapısında olmaları beklenir ve bu durum X-Ray kristallografi metodu ile kanıtlanmıştır. İki kiral merkeze sahip bileşikler diastereomerlerdir ve eşdeğer olmayan kiral merkezlerin iki rasemat olarak gözlemlenmesi beklenir. X-ışınlar kristallogtrafi yöntemi ile Şekil 2.54'de gösterilen 6 ve 7 numaralı her bir rasemik karışımın *RR'/SS'* konfigürasyonunda olduğu belirlenmiştir.



Şekil 2.53 *RR'/SS'* konfigürasyonundaki rasemik karışımlar

Aynı zamanda iki eşdeğer kiral merkeze sahip olan bileşikler de mezo ve rasemik yapıda gözlemlenen diastereomerlerdir. Şekil 2.55'deki 8 ve 9 numaralı bileşiklerin yapılarında metal içermeyen 1,3-trans-disübstitüe siklofosfazen çeşitlerine benzer olduğu anlaşılmaktadır.



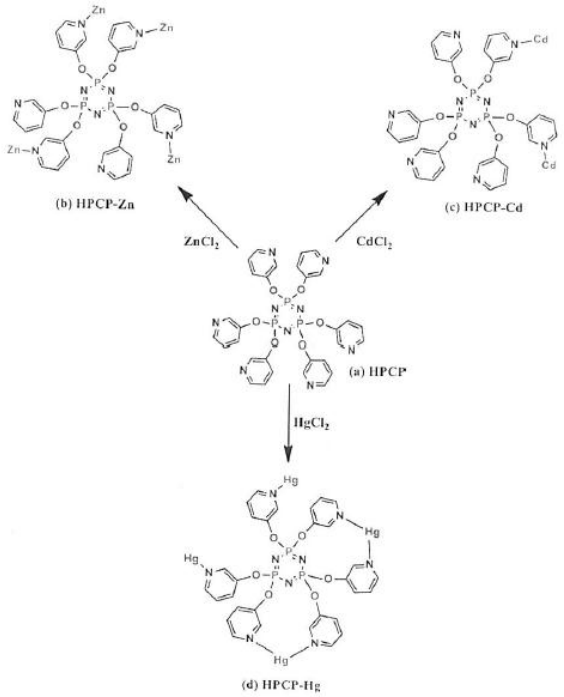
Şekil 2.54 Metal iyonları ve siklotrifosfazenler

Her ne kadar kiral merkeze sahip metallosiklotrifosfazenlerin rasemik ya da mezo formları ilgi çekici olsa da, özellikle kiral yapı göstermeyen moleküllerin kompleksleşme reaksiyonları sonrası kiral yapıya dönüşmesi sentez kimyası için çok daha önemli bir rol oynamaktadır (Uslu ve Yeşilot 2015).

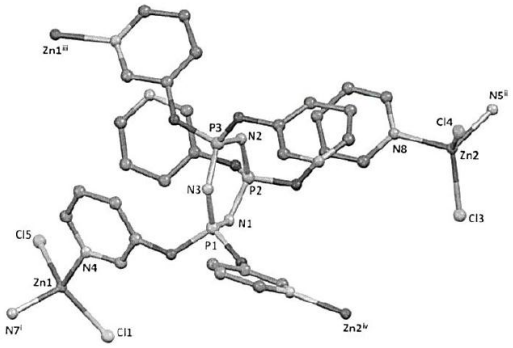
2.7.7 Fosfazen temelli koordinasyon polimerleri

$[Zn_2(HPCP)Cl_4]_n$, $[Cd(HPCP)_2Cl_2]_n.2H_2O$ ve $[Hg_2(HPCP)Cl_4]_n$ (Şekil 2.59); hekzakis-(3-pridiloksi)siklotrifosfazen (HPCP) ile çeşitli metal tuzlarının ($ZnCl_2$, $CdCl_2$, $HgCl_2$) reaksiyonu sonucunda, koordinasyon polimerlerinin yapıları üzerinde merkezi metal iyonlarının etkisini araştırmak amacı ile sentezlenmişlerdir. Her ne kadar koordinasyon bileşiklerinin teorik yaklaşımları açısından yapısal tahmin yürütmek mümkün olsa da koordinasyon polimer sentezinde en son elde edilecek yapıyı tahmin etmek oldukça zordur.

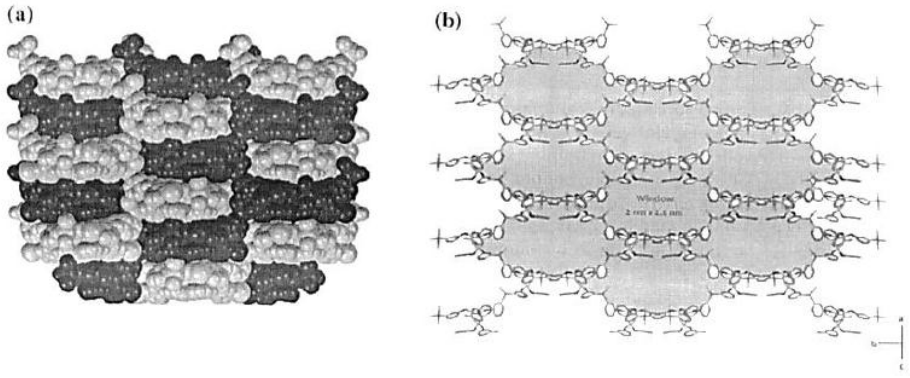
Zn, Cd ve Hg periyodik tabloda aynı grupta olsalar da metal katyonları HPCP ligandına bağlandıklarında farklı koordinasyon şekilleri meydana getirmektedirler (Davarcı D., 2017) ve Zn(II) koordinasyon bileşiği 3D kordinasyon polimeridir.



Şekil 2.55 HPCP'nin koordinasyonları

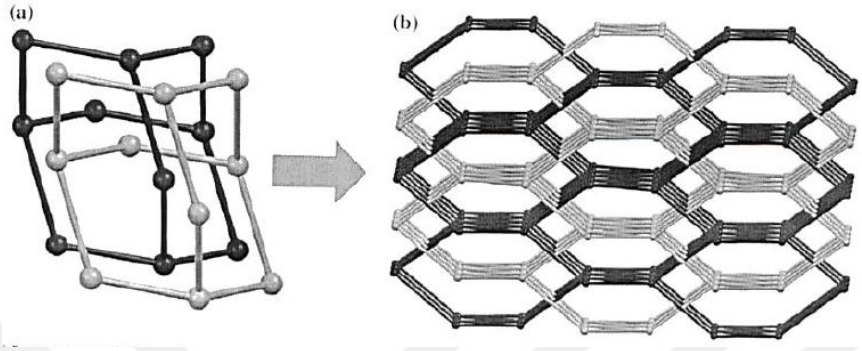


Şekil 2.56 1 numaralı bileşiğin kristal yapısı



Şekil 2.57 a. 1 numaralı bileşiğin iki ve üç boyutlu yapısı b. Üç boyutlu genel bakış

Daha da ilgi çekici olarak iki kıvrımlı iç içe geçiş yapısı sergilemektedirler (4-bağıntılı-tek düğümlü; dia 6^6 topolojisi). Cd(II) ve Hg(II) kompleksleri 4-bağıntılı, tek düğümlü aynı 2D tabaka yapısına sahiptirler (tetragonal düzlem topolojisi $4^4.6^2$) (Davarcı D., 2017).

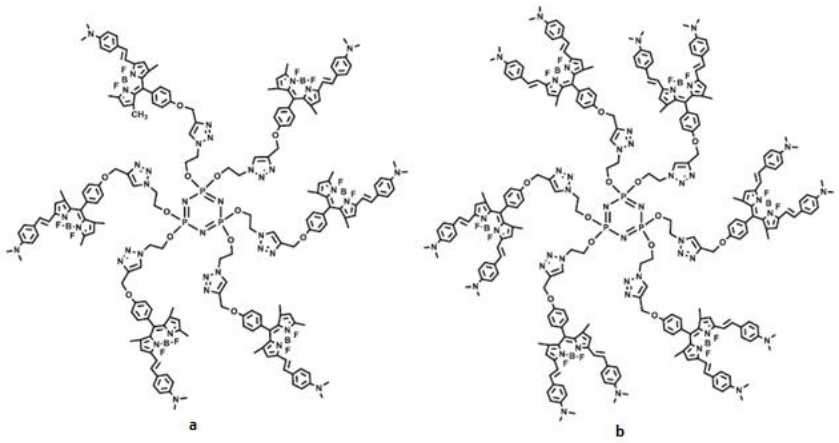


Şekil 2.58.a. İki katlı adamantoid kafes b)İki katlı diamandoid birleşiminin topolojik yapısı

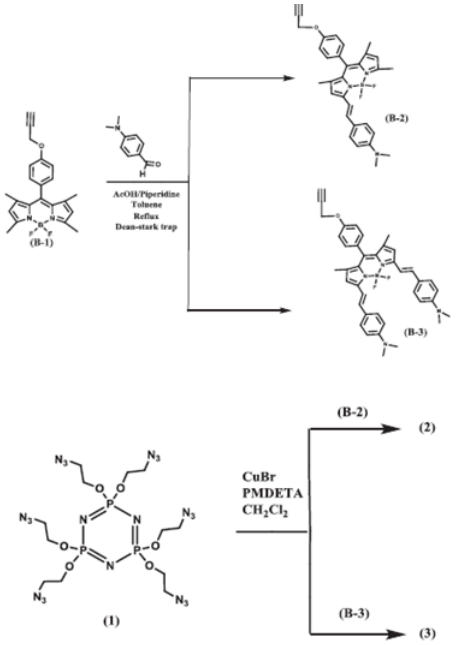
Sonuç olarak özellikle şekil 2.58'deki ilk bileşiğe ait üç boyutlu yapısal çözümlemesi verilerine göre gaz depolama malzemesi olarak değerlendirilebilirler.

2.7.8 Siklotrifosfazen-BODIPY bileşiklerinin sentezi ve fizikokimyasal özellikleri

Uzun dalga boyu uyarıcı, iyi çözünme ve anti toksisite gibi özellikleri ve yüksek singlet oksijen oluşturma kapasitelerinden dolayı BODIPY boyar maddeleri yüksek sensör özellik göstermektedirler. BODIPY boyar maddeleri floresent organik boyar maddelerin arasında güncel öneme sahiptir. Mono ve distiril BODIPY (boradiazaindekan) bileşikleri (B-2 ve B-3) ve bunkarın siklotrifosfazen türevleri (Şekil 2.60 a,b) sentezlenmiş ve diğer çalışmalarda gerçekleştirildiği gibi standard spektroskopi teknikleri ile yapıları incelenmiştir.



Şekil 2.59 BODIPY sübstitüe siklotrifosfazenlerin kimyasal yapıları



Şekil 2.60 BODIPY sübstitüe siklotrifosfazen çeşitlerinin sentetik reaksiyonları

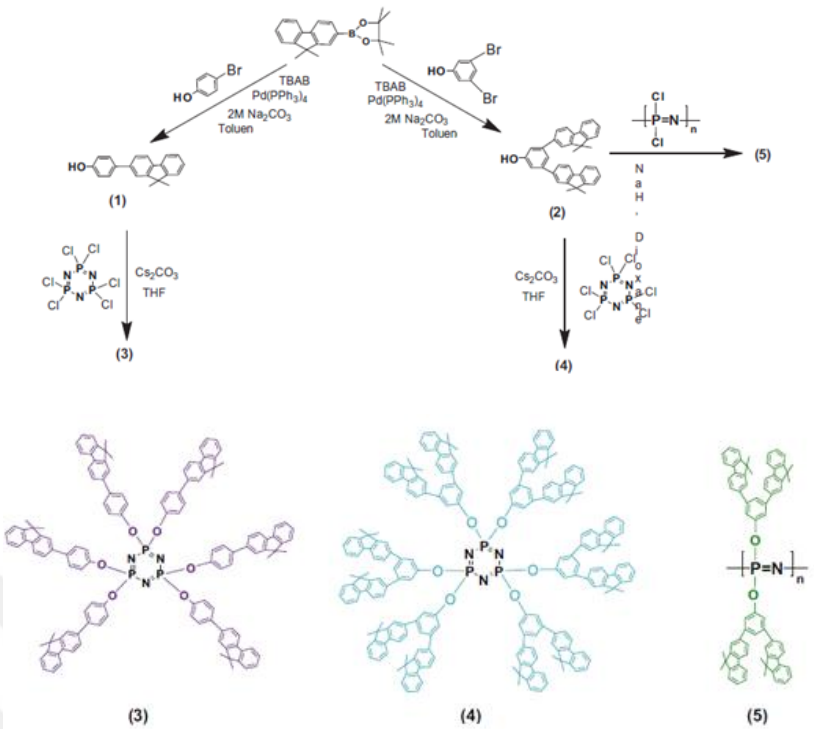
Bu çalışmalara ek olarak sentezlenen bileşiklerin fotofiziksel özellikleri UV-Vis ve floresans spektrofotometreleri ile incelenmiştir.

Ayrıca singlet oksijen üretme kapasitesi asit solüsyonlarına bağlı olarak gözlemlenmiş, hem floresans hem de siglet oksijen üretme kapasitelerinin bu araştırma sırasında normal basamaklara oranla asidik çözeltilerde oksijen üretme kapasitesinin önemli ölçüde yükseldiği anlaşılmıştır. bunun nedeni ise dimetilamin gruplarındaki + yüklü

(protonlanmış) azot atomlarının iç yük transferini (ICT) bloke etmesidir. BODIPY ve dimetilaminobenzil grupları arasında gerçekleşen iç yük transferi(ICT) nedeniyle sınırlı floresans özellik ve singlet oksijen üretimi sergileyerek THF içerisinde üretilmiş singlet oksijenin belirlenmesinde söndürücü olarak kullanılmıştır. Bu çalışmakar göstermektedir ki, siklotrifosfazen-BODİPY türevleri potansiyel fotosensitizer olarak kullanılabilir ve siglet oksijen üretimini sağlayabilirler (Çetindere S., vd 2017).

2.7.9 Floren sübstitüe halkalı ve polimerik fosfazenlerin sentezi

9,9-dimetilfloren-2-boronik asit pinakol esteri'nin bromofenol ya da 3,5-dibromofenol ile Suzuki çapraz-bağlanma reaksiyonu sonucunda iki yeni fuloren kromoforu (Şekil 2.62; 1,2) elde edilmiştir. kromoforların hekzaklorosiklotrifosfazen ile reaksiyonu sonucunda ise halkalı fosfazen bileşikleri meydana gelmiştir(Şekil 2.62; 3,4). Ayrıca halkalı bileşiklerin spekral özelliklerini incelemede karşılaştırma olarak kullanmak üzere polidiklorofosfazen ile 2 numaralı bileşiğin reaksiyonu sonucunda poli(bis-florinil)fosfazen (Şekil 3.11; 5) elde edilmiştir. Sentezlenmiş kromoforların yapısı NMR ve MALDI-TOF kütle spektrumu ile belirlenmiştir. Spektral özellikler UV-VIS ve floresans spektroskopisi, termogravimetrik analiz, diferansiyel görüntüleme kalorimetresi ve dönüşümlü voltametri ile analiz edilmiştir (Alidağı vd. 2017)



Şekil 2.61 Siklik ve polimerik fosfazenlerin moleküler yapıları

Kullanım alanları incelendiğinde; sentezlenen yeni moleküllerin özellikle floren ve benzerleri için görünür bölgedeki mavi ışınları yayımlama kapasiteleri, yüksek saflıkta sentezlenebilmeleri, kimyasal ve fotokimyasal kararlılıkları bakımından pek çok avantaja sahip oldukları anlaşılmaktadır.

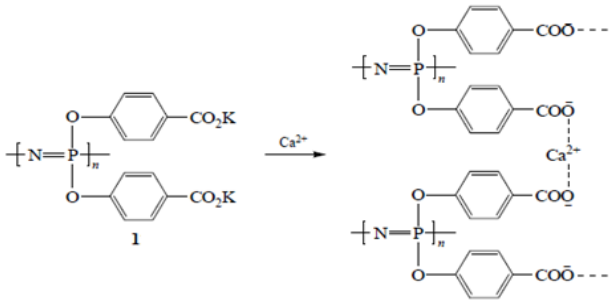
Özet olarak diğer polifosfazen bileşiklerine benzer şekilde, bu çalışmada elde edilen iki polimer bileşiği basit ve hızlı bir reaksiyon metodu ile elde edilebilmişlerdir. yapılan incelemeler sonucunda halkalı bileşiklerin yüksek termal kararlılığa, yaygın organik çözücüler içinde yüksek çözünürlüğe sahip olduğu gözlemlenmiştir. sikofosfazen platformunda floren kromoforlarının moleküllerarası etkileşmesi, katı fazda floren grupları arasındaki π-π istifi ile gerçekleşmektedir. Literatürde bulunan daha önceki çok adımlı ve uzun süreç alan fuloren-fosfazen sistemlerine kıyasla, yeni sentez çalışması gerçekleştirilmiş, iki basamakta daha hızlı bir şekilde, daha fazla çeşitlilik sağlandığı ortaya çıkmıştır. Küçük π konjugasyonu ve hızlı sentez basamağı dolayısıyla bu çalışma mavi-soğurma malzemelerinin geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır.

3. FOSFAZEN BİLEŞİKLERİNİN KULLANIM ALANLARI

Fosfazenler uygulamalı bilimlerde en çok dikkat çeken inorganik bileşiklerden biridir. İnorganik ve organik fonksiyonel grupların fosfazen bileşiğindeki fosfor atomları ile bağlanarak gerçekleştirdikleri sübstitüsyon reaksiyonları sonucu meydana gelen fosfazen çeşitlerinin; sentetik kemik malzemeleri ve likit kristaller olarak tıpta, alev geciktirici organik polimerler olarak sanayide, elektrolitler olarak lityum-iyon pillerinin üretiminde, dielektrik özellik göstermeleri ile floresans kemosensörlerin meydana getirilmesinde ve benzeri pek çok alanda yararlanılmaktadır. Ayrıca organosiklofosfazenler; poliorganofosfazenler, membranlar, yanıcı özellik göstermeyen tekstil fiberleri, floresans kemosensörler, elastomerler, dendrimerler, yağlayıcı maddeler, hidrolik akışkanlar, sıvı kristal malzemeler ve iyonik sıvıların hazırlanması bakımından kimyasal ve teknolojik öneme sahiptirler.

Organofosfazenler organik ve inorganik moleküllerin kimyasal üretkenliklerinin sonucu olduğu kadar kombinasyon malzemeleri olarak da teknoloji ve bilimin pek çok alanında kullanılmaktadır. Alev yönetici etkileri ve yüksek ısıl kararlılıkları ile fosfazen tabanlı hibrit poliüretanlar, poliesterler ve polimetakrilatlar; fenol-formaldehit reaktif plastiklerinin organik-inorganik benzerleri, suda çözünebilen fuloresan özellik gösterebilen kompleksler, siloksan-fosfazen blok kopolimerleri, yapısal-sıralı poliamidler ve su saflaştırma membranları olarak sentezlenmektedirler.

Seçici geçirgen membranlar, poli[bis(4-karboksifenoksi)]fosfazenin (Şekil 3.1, 1) bakır, kurşun veya mangan tuzları ile sodyum veya potasyumun reaksiyonundan elde edilmektedir. Ayrıca, hidroksiapatit veya diğer kalsiyum tuzları ile reaksiyonları sonucunda ise kemik yapılandırması amacıyla kullanılabilen biyo-bozunur memranlar elde edilmektedir (Chistyakov vd. 2017)



Şekil 3.1 poli[bis(4-karboksifenoksi)]fosfazen (1)'in tuzları ile etkileşimi

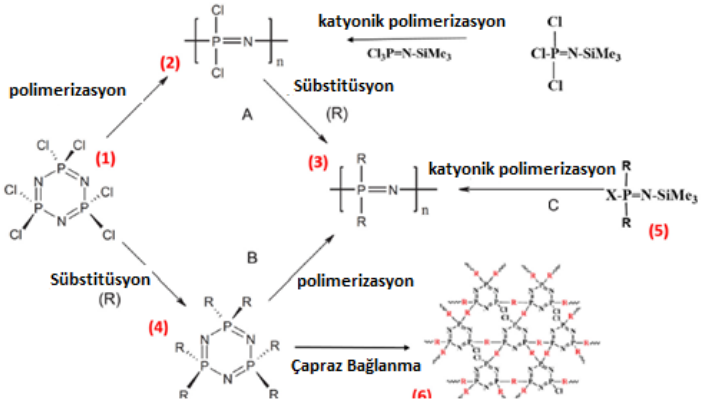
Bunlarla birlikte mono ve poliamino sübstitüe siklotrifosfazenlerin kanser tedavileri üzerindeki potansiyel etkileri bilinmektedir. Ayrıca siklotrifozfazenlerin büyük bir kısmının patojen bakteri ve mantarlara etki ederek tedavi edici amaçla kullanıldıkları literatürlerde kanıtlanmış, enfeksiyon hastalıklarını tedavisinde antibiyotiklerin hayati önem taşıdığı ve fosfazen bileşiklerinden bu alanda yararlanılabileceği anlaşılmıştır.

3.1 Siklomatriks Polifosfazen Çalışmaları (Cyclo-POPs) ve İlgili Nanomalzemelerin Sentezleri, Biraraya Getirilmesi ve Kullanım Alanları

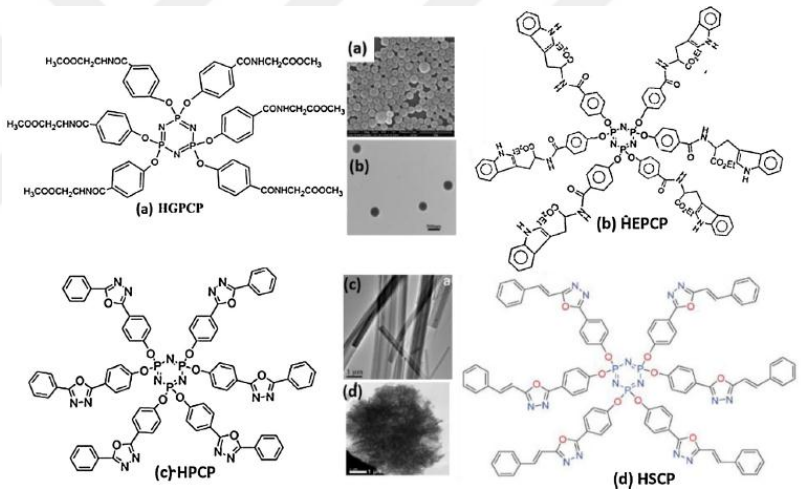
Poli(organofosfazen) (POP) en önemli inorganik polimerlerden biridir. Geliştirilebilir fosfazen kimyası, -P=N yapıları ile organik-inorganik hibrit polimerlerden kovalent çapraz bağlanma ile düzlemsel POP kopolimerleri meydana getiren zengin bir yapıya sahiptir.

Siklomatriks polifosfazen malzemeleri (siklo-POPs) ortam koşulları altında tek basamaklı-hızlı ve eş zamanlı olarak iç yapılanma süreci geçirerek meydana gelen moleküler kompozitlerdir. Reaksiyon koşullarına ve kompozitlerin yapısına bağlı olarak 0 boyutludan (0D) üç boyutluya (3D) kadar değişmektedirler. Önemli siklo-POP'lar bor içeren kovalent organik (COF) yapılar kolay sentezlenmeleri ve taşıdıkları özellikler bakımından büyük bir avantaj sağlamaktadırlar. Üstelik, yüksek çaprazlanma yetisine sahip -P=N iskeleti yapısına bağlı olarak; P, N, S, O, B gibi heteroatomlar içerebilen ve katalizör, sensör, ve enerji depolama araçları olarak kullanılabilen boşuklu karbon-nanomalzemeler oluşturmada önemli etkinliğe sahiptirler. Bir çalışma da siklo-POP

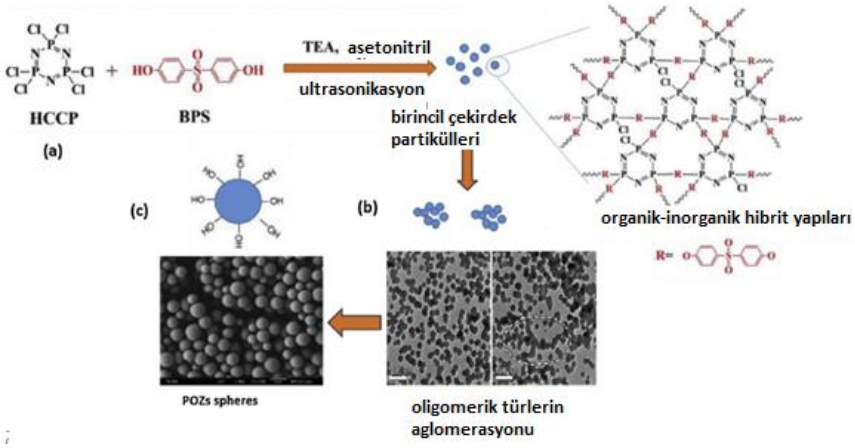
malzemelerinin optoelektronik, kataliz, adsorpsiyon ve enerji depolama tekniği ve bu tekniklerin geliştirilebildiğini ortaya koymuştur (Wan vd. 2017)



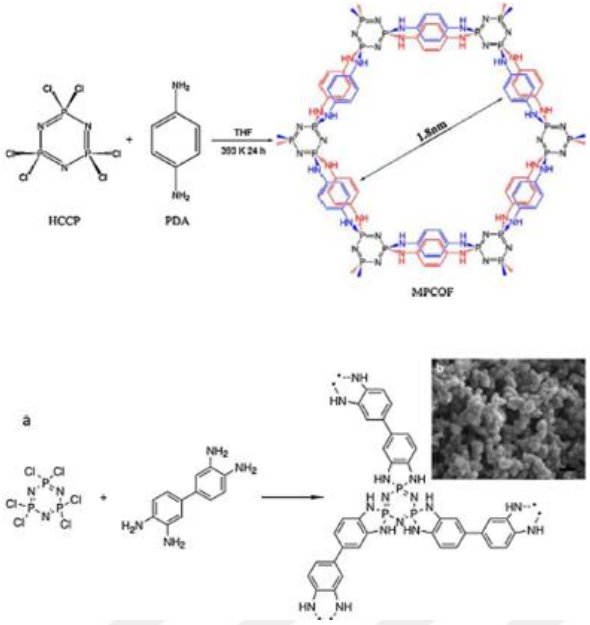
Şekil 3.2 Trimer ile POPs reaksiyonları ve moleküler yapıları



Şekil 3.3 Siklotrifosfazenlerin morfolojisi ve moleküler yapıları



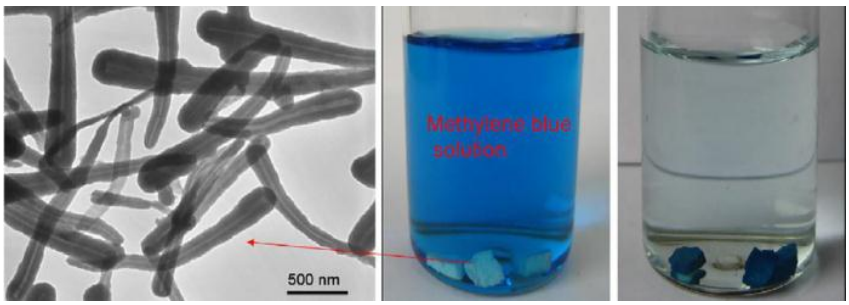
Şekil 3.4 Birincil oligomerik kolloid reaksiyonları



Şekil 3.5 PECONFs reaksiyonları ve SEM gösterimleri

Aşağıda siklo-POP'lara ait SEM ve TEM görüntülerinden örnekler incelenebilmektedir.

Siklo-POP'lar için yapılan bir diğer çalışmada, siklotrifosfazen-co-4,4'-sülfonildifenol (PZS) nanoparçacıklarının pozitif yüklü RhB ve Mb için adsorbsiyon etki ve kapasiteleri incelenmiş, sıcaklığa, boya konsantrasyonuna ve adsorbent dozuna bağlı olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda, PZS nanoparçacıkları için etkili adsorbsiyonun elektron bakımından zengin N, P ve S atomlarına bağlı olduğu ve atomlar arası elektrosatatik etkileşime bağlı olduğu anlaşılmaktadır (Wan C., vd, 2017).

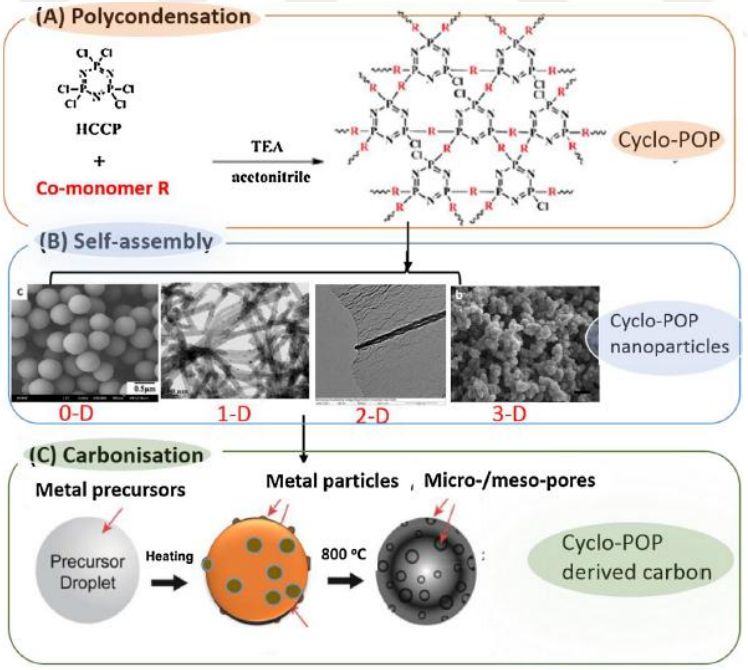


Adsorpsiyondan önce Adsorpsiyondan sonra

Şekil 3.6 PZS nanotüpleri ve adsorpsiyon testleri

Çalışmalara genel bir bakış açısıyla yaklaşıldığında; fosfor içeren kovalent organik yapılı siklo-POP'ların (COFs) ve metal organik yapıların (MOFs) boşluklu hibrit yapıları meydana getirdiği görülmektedir. bu yapılar aşağıdaki şekilde özetlendiği gibi boşuklu ve pürüzlü moleküler kompozitler olarak aşağıdaki özellikleri sergilemektedir;

- ✓ İki veya üç fonksiyonlu grup içeren bileşiklerin trimer ile reaksiyona girebilen ko-monomerler olarak uygulama alanına sahip olması,
- ✓ Siklo-POP'lar; COF'lar ve MOF'lar için uygun ortam koşullarında tek basamaklı kondenzasyon reaksiyonlarında meydana gelmeleri
- ✓ Siklo-POP'ların fonksiyonlarının fulorin ve radikal içeren çeşitler gibi fonksiyonel kopolimerler tarafından yapılandırılabilmesi,
- ✓ Fazla sayıda çapraz bağ içeren siklo-POP'ların oluşturduğu karbon nanoparçaların pürüzlü yapılarına, fiziksel dayanıklılıkları ve elektrokimyasal aktifliklerine bağlı olarak enerji depolama özellikleri gösterilebilmektedir.

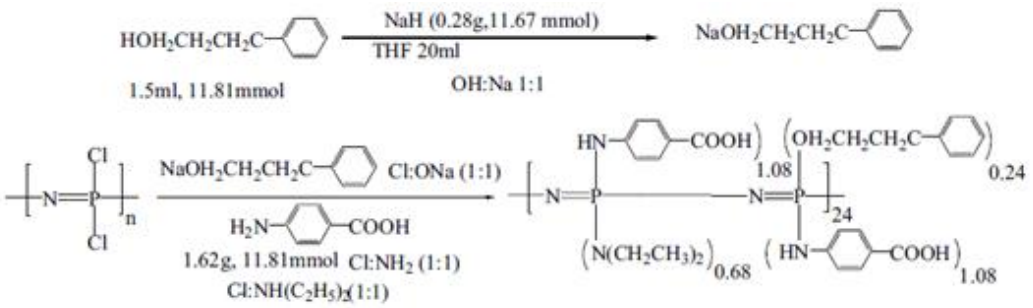


Şekil 3.7 SikloPOPların sentezleri ve üç basamaklı fonksiyonları

3.1.1 Biyomedikal uygulamalar için potansiyel malzeme olarak Poli[bis(3-fenil-1-propoksit amino benzoik asit dietilamino)fosfazen] sentezi, yapısal çözümlemeleri ve hidrolitik ayrıştırma çalışmaları

Polimerlerin sentezlenmesi ve geliştirilmesi, ilaç üretimi, doku mühendisliği, ve medikal implant gibi biyomedikal alanlarda başı çeken biyo-ayrışma ve biyo-uyumluluk için gelecek vaat etmektedir.

Yapılan bir çalışmada fosfazenlerin polimer sentezlerine örnek olarak, halka açılma polimerizasyonu ve iki aşamalı makromoleküler sübstitüsyon aracılığı ile poli[bis(3-fenil-1-propoksit amino benzoik asit dietilamino) fosfazen](PBDP) sentezini içermektedir. ilk basamakta; $AlCl_3$'ün katalizör olarak varlığında heksaklorosiklofosfazenlerin(HCCP) halka açılma polimerizasyonu ile polidikolorofosfazenler (PDCP) sentezlenmiştir. İkinci basamakta ise PDCP yapısında bulunan klor atomlarının, 3-fenil-1-propanol, aminobenzoik asit ve dietilamin ile yer değiştirme reaksiyonları gerçekleşmiştir. PBDP'nin yapısı ^{1}H NMR, ^{31}P NMR ve GPC analizleri ile aydınlatılmıştır. PBDP'nin hidrolitik ayrıştırılma işlemi üzerine çalışmalar yapılmış, asidik ve bazik kültürlerin içersinde nötral ortamlara oranla çok daha hızlı ayrışma gözlendiği tespit edilmiştir (Amin A., vd 2017).

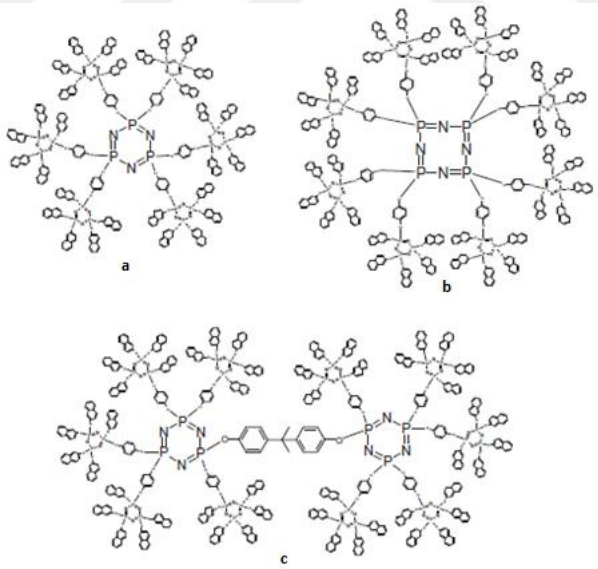


Şekil 3.8 BPDP reaksiyonlarının şematik gösterimi

3.2 Optik, Termal ve Fotofiziksel Özellikleri

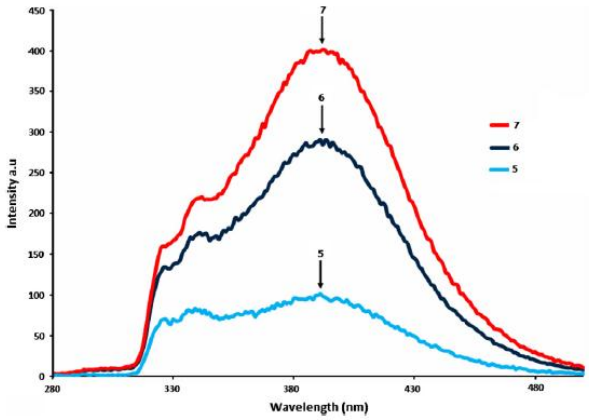
3.2.1 Naftoksisklotrifosfazenil-sübstitüe dendrimerik siklik fosfazenlerin sentezleri, termal ve fotofiziksel özellikleri

Halkalı ve polimerik fosfazenler yalnızca termal kararlılıklarından dolayı değil ayrıca katalitik özellikleri, elektriksel iletkenlikleri, likit kristal yapıları ve biyomedikal aktifliklerinden dolayı oldukça önemlidirler. Hekzaklorosiklotrifosfazenin 2-naftol ve 4-benziloksifenol çeşitleri ile sıralı sübstitüsyon rekaksiyonları sonucunda [$N_3P_3(ONP)_5OPhOH$] bileşiği meydana gelmiştir. Elde edilen bu bileşiğin hekzaklorosiklotrifosfazen ($N_3P_3Cl_6$), oktaklorosiklotertafosfazen ($N_4P_4Cl_8$) ve bisfenol köprülü siklofosfazen ($N_6P_6Cl_{10}$) ile reaksiyonundan şekil 3.9'da gösterilen a, b,c bileşikleri elde edilmiştir. Sentezlenen yeni fosfazen bileşiklerinin karakterizasyonu elementel analiz, ESI, MALDI-TOF kütle spektrometresi, FTIR, ^{1}H, ^{13}C ve ^{31}P NMR spektroskopileri ile belirlenmiştir. söz konusu bileşiklerin termal kararlıkları ve floresans spektral özellikleri araştırılmıştır (Çoşut 2012).



Şekil 3.9 Dendrimerik siklik fosfazenlerin yapıları

Fosfazenler termal kararlılığa ve alev geciktirici özelliğe sahiptirler. Bu çalışma, mükemmel termal kararlılıklarından dolayı ariloksit sübstitüe polifosfazenlerin alev geciktirici olarak potansiyel kullanım alanına sahip oldukları belirlenmiştir.



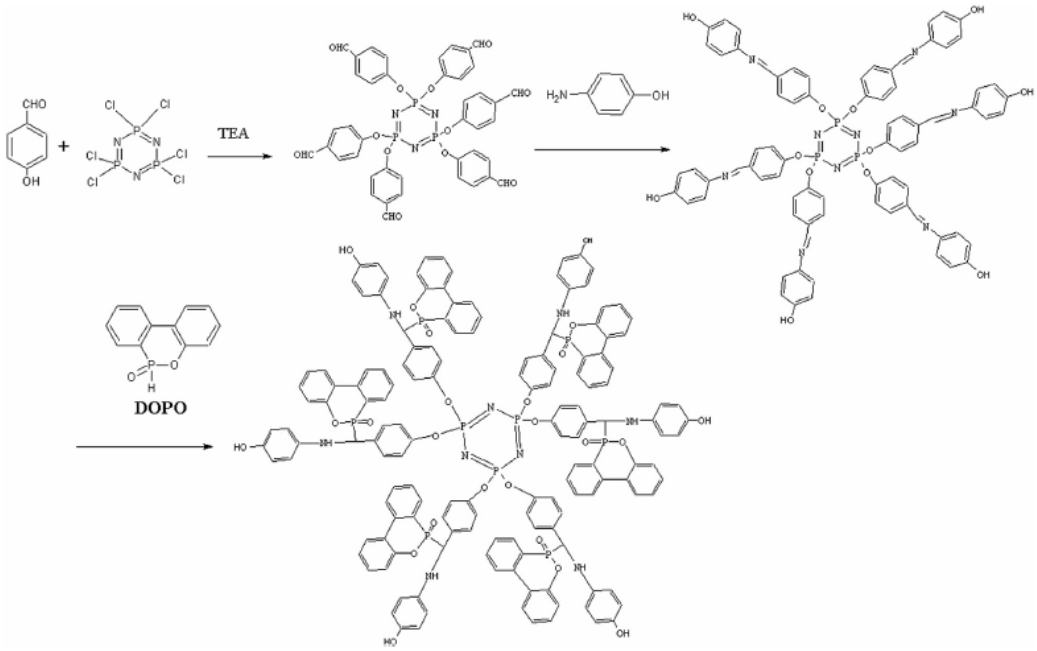
Şekil 3.10 Floresans emisyon spektrumları

Yan grupların uzunluklarının artması ile floresans emisyonlarının arttığı gözlemlenmiş, bu durum sonucunda sentezlenen maddelerin sanayide alev geciktirici ve elektroluminesans uygulama alanları için uygun olduğu anlaşılmıştır (Çoşut 2012).

3.2.2 Siklotrifosfazen ile DOPO grupları ve bunların epoksi reçine uygulamaları ile alev geciktirici özellikleri

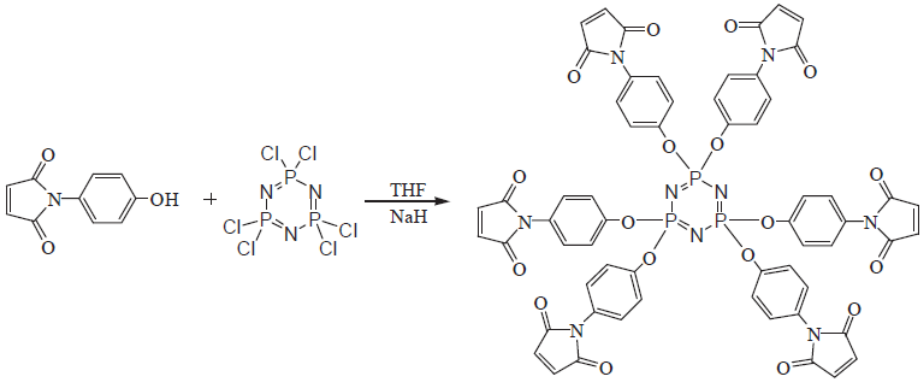
Epoksi reçineleri son yıllarda özellikle modern endüstride iyi mekanik özellikleri, kimyasal kararlılıkları, yüksek yoğunlukları, mükemmel elektrik yalıtkanlıkları ve düşük maliyetleri sebebiyle çeşitli alanlarda kompozit malzemeleri olarak yaygın kullanım alanlarına sahiptirler. Bununla birlikte epoksi reçinelerinin alev alma özellikleri nediyle yangın felaketleri kaçınılmaz hale gelir ve bu nedenle fonksiyonel uygulamaları sınırlanmaktadır. Brom içeren reaktif bileşikler epoksi reçinelerinde alev geciktirici olarak yardımcı polimer olarak kullanılmaktadır. Ancak alev geciktirici özellikteki bromlu epoksi reçineler insan ve çevre sağlığı üzerinde, halojenlenmiş dibenzodioksinler ve dibenzofuranlar içermesi sebebiyle toksik etkiye sahiptir. Organo-fosfor molekülleri etkili radikal tutucular ve alev söndürücü malzemelerdir. yanma reaksiyonları ısı salıcı olup radikal düzenleyicilerin varlığında geciktirici özellikeri sayesinde alev söndürme-tutuşmama görevi görürler. Azot içeren bileşikler inert gaz salıcı etkileri ile kıvılcım sıçramasını engellerler (Xu 2016).

Son zamanlarda pek çok araştırmacı tarafından, yalnıca termal ve kimyasal kararlılıkları sebebiyle değil, aynı zamanda polimerler ve kompozitler için alev geciktirici ve termal özellikleri desteklemeleri bakımından çok sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir. Siklotrifosfazenler termoset polimerlerle birleştiğinde, fosfor ve azotun alev geciktirici sinerjik etkisinden dolayı alev geciktirici ve kendi kendini imha edici özellik göstermektedirler. Fosfazen içeren polimerler diğer mazlemelere kıyasla daha etkin alev geciktirici özellik göstermekte ve yoğun ilgi çekmektedirler. Bu nedenle DGEBA (diglisil eter bisfenol A) termosetlerini hazırlayabilmek amacıyla amino, fosfazen ve DOPO {hexa-[4-(p-hidroksianilin-fosfafenatren-metil)-fenoksil]siklotrifosfazen} grupları içeren çok fonksiyonlu yeni moleküller inşa edilmiştir. Sonuç olarak hazırlanmış CTP-DOPO alev geciktiriciler DGEBA termosetlerine eklenmiş ve yüksek sıcaklıkta daha yüksek alev geciktirici etki ile birlikte termal kararlılık sağlanmıştır.



Şekil 3.11CIP-DOPO reaksiyonları şematik gösterimleri

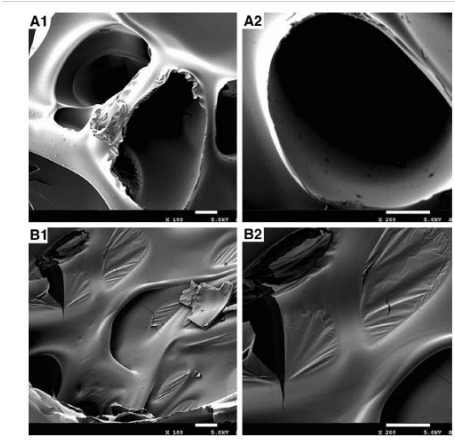
Epoksi reçineleri üzerinde alev geciktirici bileşiklere bir örnek olarak N-(4-hidroksifenil)-maleimid ve hekzaklorosiklotrifosfazen arasındaki nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu ile oluşan hekza(4-maleimido-fenoksil)-siklotrifosfazen (HMCP) verilebilir (Xu 2016).



Şekil 3.12 HMCP rotasyon sentezi

HMCP alev geciktirici epoksi reçineleri hazırlamak üzere DGEBA ile muamele edilmiş ve bu özelliğin kayda değer biçimde geliştiği gözlemlenmiştir. HMCP'ye ait eş zamanlı olarak gaz fazında kondense olmuş grubun alev geciktirici özellikleri geliştirdiği anlaşılmıştır.

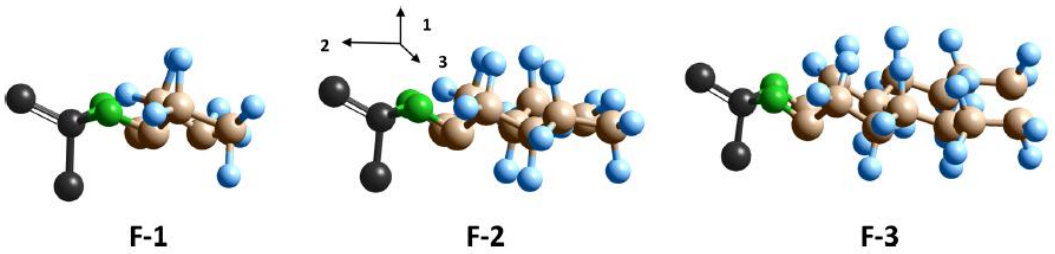
Alev geciktiricilere daha farklı bir örnek olarak; hekzaklorosiklotrifosfazen ve polikarbonatın etkileştirilmesinden meydana gelen tris(fenoksi) triflorosiklotrifosfazenler (TCTP) verilebilir. HCCP ile sentezlenen TCTP yalnızca alev geciktirici özelliği arttırmakla kalmamış, optik ve mekanik özellikleri de arttırdığı belirlenmiştir (Yang Vd. 2015)



Şekil 3.13 HCCP ile sentezlenen TCTP SEM görüntüleri

3.2.3 Disübstitüe alifatik fosfazenlerin mezo yapıları ve moleküllerinin anizotropik-optik özellikleri

Disübstitüe ve kısmen florlanmış alifatik fosfazenlerin çözeltideki özellikleri ve faz davranışları arasındaki bağıntının yan substitüent uzunluklarına bağlı olarak değiştiği gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalar doğrultusunda her iki çeşit polifosfazen için, seyreltik çözeltideki dinamo-optik Maxwell ve elektro-optik Kerr etkilerinin alifatik zincir uzunluklarına (yaklaşık 5-6 karbon atomu) göre değişim gösterdiği anlaşılmıştır. Bu durum polifosfazenlerin, monomer yapılarındaki optik-polarizasyonun birincil düzlemindeki değişimine ve yan sübstitüentlerin kritik uzunluk özelliklerine göre değişiklik göstermektedir. Ana zincirdeki düzlemsel açılarındaki artışın elektriksel akım ve kalıcı dipol etkileşime göre farklanması, bu polarizasyon değişimlerine örnek olarak verilebilmektedir. Ayrıca deneyler; 5-6 karbon atomundan oluşan yan sübstitüent içeren, polimerlere ait monomer yapıların polarizasyonuna bağlı optik anizotropi özelliğinin sıfıra yakın bir değer gösterdiği kanıtlanmıştır. Polarizasyon durumlarında varlık sergilemeyen ya da oldukça küçük anizotropi gösteren kalıcı veya indüklenmiş dipol etkileşimlerine sahip makromoleküller için disübstitüe polifosfazenlerin eriyik ve mezofaz formları genel bir uyarıcı etkiye sahiptir (Yevlampieva N., 2015).



Şekil 3.14 F-PDAOP model monomer gösterimleri

Polidialkoksifosfazenlerin eriyik haldeki mezofaz yapısı, bu moleküllerin monomer yapıları sıfıra yakın olduğunda deformasyona uğrayan polarizasyonlarına ait anizotropi ile gözlemlenebilmektedir.

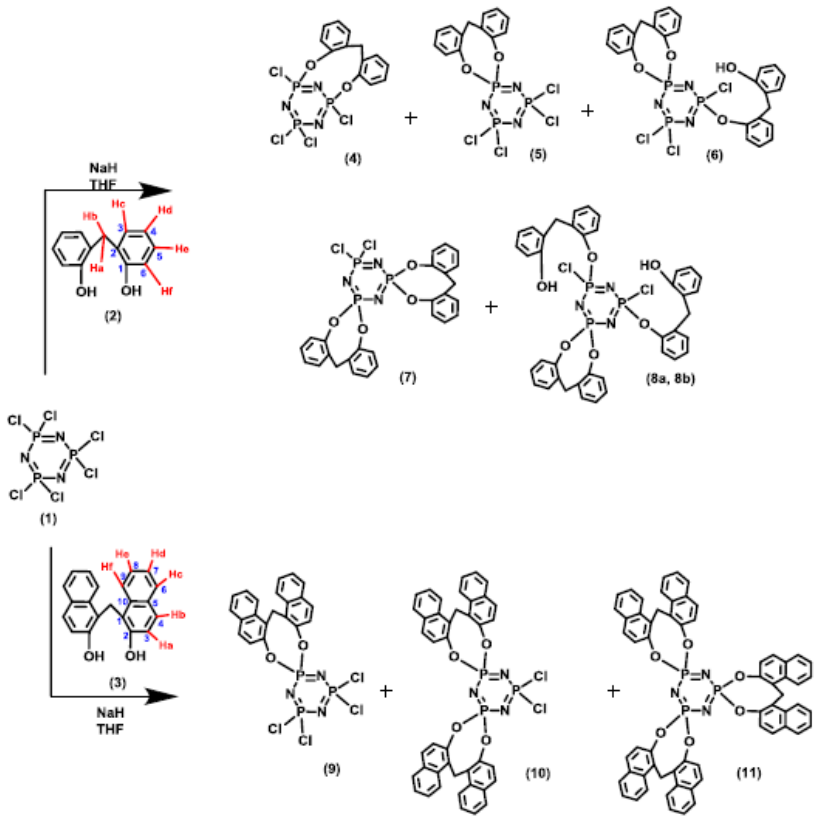
Yan sübsitüentlerin uzunluklarına bağlı olarak B maddesi (karbon atomlarının sayısı=3-5) ve A maddesi çeşitlerinin (karbon atomlarının sayısı=2-7) bağıl olarak değiştiği anlaşılmıştır. B/A tarafından, mezofaz formunun mekanizmasının polimerlere ait eriyik

hal yapılarında bulunan moleküllerarası dipol dipol etkileşimine bağlı olarak değiştiği ve polioksifosfazenlerin iskelet yapılarının makromoleküllerin mezoform sıralanmasında etki ettiği gözlenmiştir.

3.3 Floresans Özellikleri

3.3.1 2-2'-metilendifenoksi ve 1-1'metilendi-2-naftoksi siklotrifosfazen türevlerinin yapısal ve floresans özellikleri

Hekzasiklotrifosfazenin (Şekil 3.15, 1), 2-2'-metilendifenol (Şekil 3.15, 2) ve 1-1'-metilendi-2-naftol ile THF ortamındaki reaksiyonu ile yeni siklotrifosfazen bileikleri elde edilmiştir (Şekil 3.15, 4-11). Elde edilen bu bileşiklerin yapıları elementel analiz, MALDI-TOF ve NMR spektrumları ile aydınlatılmıştır. Şekil 3.15' de 4, 5, 7, 9 ve 10 numaralı bileşiklerin X-ışınları kristallografisi ile yapı çözümlemeleri yapılmış ve monoklinik sistemde oldukları anlaşılmıştır. 9-11 numaralı bileşiklerin floresan özellikleri THF çözeltisi içerisinde çalışılmış ve tüm bileşikler içinde 11 numaralı bileşiğin en yüksek floresans ışıma özelliği taşıdığı tespit edilmiştir (Çiftçi G., 2016).



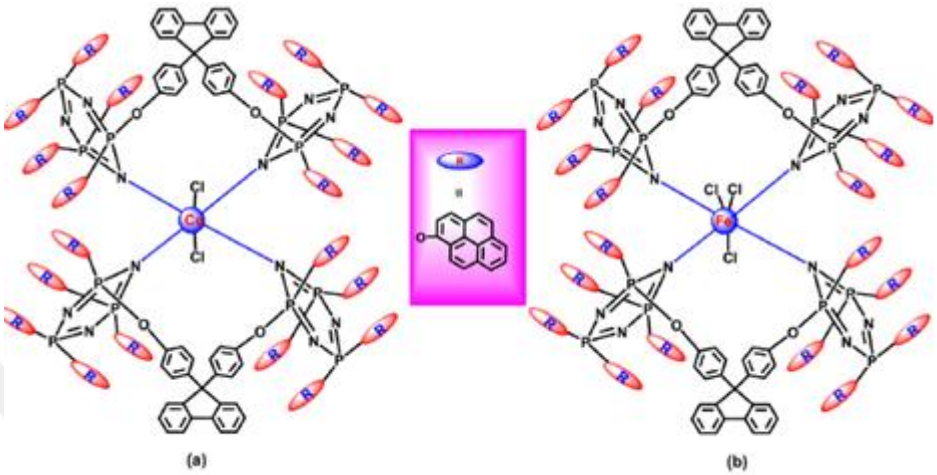
Şekil 3.16 Metilendifenoksi ve naftoksi trifosfazenlerin sentezi

Hekzasiklotrifosfazen (Şekil 3.15, 1) ile 2-2'-metilendifenol (Şekil 3.15, 2) bileşiklerinin reaksiyonu sonucu; Şekil 3.15; 5-7 numaralı spiro, Şekil 3.15, 4 numaralı ansa, Şekil 3.15, 6, 8a, 8b numaralı spiro-açık zincirli ürünler elde edilmiştir. fakat farklı şekilde Şekil 3.15; 1 ve 3 numaralı bileşiklerin reaksiyonu yalnızca Şekil 3.15, 9-11 numaralı spiro ürünleri meydana getirmiştir (Çiftçi 2016).

3.3.2 Ariloksi grupları taşıyan siklotrifosfazenlerin floresans özellikleri

Ariloksi tamamen-sübstitüe floreniliden açık zincirli ve köprülü siklotrifosfazen çeşitleri sentezlenmiştir. Penta-sübstitüe siklotrifosfazenlerin, 4-4'-(9-floreniliden)difenol(FDP) ve 4-4'-(9-floreniliden)dianilin (FDA) ile reaksiyonları sonucunda köprülü bileşikleri ve açık zincirli bileşikler elde edilmiştir.

Siklotrifosfazen türevlerinin floresans özellikleri THF çözeltisi içinde çalışılmıştır. Metal-köprülü özellik gösteren sentezlenmiş FDP-köprülü siklotrifosfazen bileşiklerinin floresans spektroskopisi çalışılmıştır. Bu bileşikler aynı zamanda bakır (Cu^{2+}) ve demir (Fe^{2+}/Fe^{3+}) iyonları içinde en yüksek seçimliliğe sahiptir (Çiftçi G., 2015).



Şekil 3.19 Bakır ve demir iyonları ile reaksiyonlar(sulu çözeltide)

Bu nedenle FDP-köprülü siklotrifosfazen bileşiklerinin kemosensör olma potansiyeline sahip olduğu belirlenmiştir.

3.4 Lityum-İyon Piller

3.4.1 Florinli fosfazen trimerlerinde lityum bağlama

Lityum iyon piller özellikle mobil güç ihtiyacı olan durumlarda oldukça geniş kullanım alanına sahiptirler. Ancak elektrikli ulaşım aracı ve onlara ait enerji istasyonlarında hala büyük ölçüde gelişim ve çalışmaya gereksinim duyulmaktadır. Bununla ilgili en büyük sorun ise elektrolit için güvenilirlik endişeleridir. Pek çok ticari elektrot için organik karbonat ve/veya ester karışımında çözünen lityum tuzları kullanılmaktadır ve bu durum bunların yol açtığı çeşitli problemleri beraberinde getirmektedir. Bu çözücülerin oldukça uçucu ve yanıcı özellikte olması pillerin basınç altında veya çeşitli fiziksel darbeye maruz kaldıkları durumlarda problem yaratan sebeplerin başlıcaları olarak

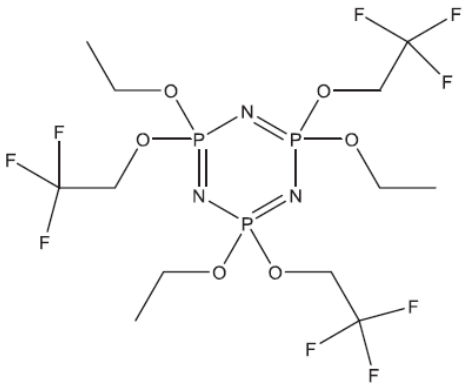
sıralanabilir ve pil boyutu büyüdükçe problemlerin etki alanları da aynı ölçüde büyümeye devam etmektedir. Bu nedenle farklı bileşik sentezleri lityum iyon pillerinin geliştirilebilmesi için büyük önem arz etmektedir.

Pillerde kullanılan çözücülere ait problemleri gidermek amacıyla bu çözücülerin yerine sülfonlar ve iyonik sıvıların kullanılması çalışmalarına yer verilmiştir. Bununla birlikte gelecekte karbonat ve esterlerin tamamen değişmesi işlemi biraz zaman gerektirmektedir. Pratikte, elektrolit çözücülerin geliştirilme işlemi bazı eklemelerle mümkün olabilmektedir. Bu eklemeler üzerine çalışmalar 90'lı yıllardan günümüze dek devam etmiştir. Bazı ilaveler katı elektrot evresini (SEI) geliştirmek üzere, yeniden şarj edilebilirlik süresinin korunması amacıyla ve parlayıcı etkinin kontrol altında tutulabilmesi amacıyla kullanıma alınmaktadır. Bazıları ise yardımcı çözücü olarak kullanılmakla birlikte termal kararlılığı sağlamaktadırlar. Pendant yapıları içeren fosfazen çekirdeğini yeniden yapılandırarak Li^+ bağlarını düzenlemek; hem elektronik etkilerin sterikliğini indirgemek hem de trifulorometil grubuna çekirdek düzenleme adayı olarak yaklaşımda bulunmaktır. Bir çalışmada, trifloro gruplarının sayısı ve türleri ile ilgili olarak Li^+-siklotrifosfazen bağlarının minimize edilmesi ve hedef moleküllerin belirlenmesi amacıyla düzenlenmiştir (Benson 2013).

Literaturde pillerle ilgili çok sayıda hesaplamalı çalışmaya rastlamak mümkündür. Aşağıdaki örnekler bu çalışmalar için hesaplamalı metodların ne kadar önemli olduğunu vurgulamak amacıyla verilmiştir. Pillere ait anot malzemesi, katot malzemesi, SEI gibi her bir bileşen hesaplamalı olarak araştırılmaktadır. Ancak en çok üzerinde durulan bileşen, parçalarıyla birlikte elektrolittir. Lityum bağlama çalışmaları ise diğer uygulamalar bakımından önemli olup örneğin hidrojen depolanması için malzemelere lityum eklemenin önemi üzerinde durulmaktadır. Ayrıca lityum bi-polar gibi mental hastalıkların tedavisinde özel enzimleri inhibe etmeleri bakımından tıp alanında da oldukça geniş bir öneme sahiptir. Herhangi bir biyolojik sistemde lityum ile bağ yapmak üzere, aminler, amitler, imitler, karboksilik asitler, fosfatlar, alkoller ve tiyoller gibi pek çok fonksiyonel grup bulunmaktadır. Bu nedenle bağlanma çalışmaları lityum-bağlanma pozisyonları belirlemede etkilidir.

Yapısal olarak ve enerjileri bakımından nötral fosfazenler birbirlerine benzerdir. Trifloro grupları, halkanın yapısına ve enerjisine etki etmeyecek biçimde, halkadan ve birbirlerinden yeteri kadar uzaktadırlar. Lityum bağlı yapılarda koordinasyon ortamı iki komşu eter oksijeni ve bir halka azotu içerirken, herhangi bir flor bağa yeteri kadar uzak olduğunda lityum üç koordinatlıdır. Flor lityuma yeteri kadar uzaklıkta iken; ya bir flor, bir halka azotu, iki komşu eter oksijeni ya da iki flor, halka azotu ve bir eter oksijeni içerdiği durumlarda dört-koordinasyon tercih edilir. Li-O ve Li-N bağ uzunluklarında çok az çeşitlenme mevcuttur. Li-F bağlarında ise lityuma bağlı olan flor yerleşkesinin sterik engeline göre çeşitlilik gözlemlenmektedir. Örneğin lityum orto, ve flor *cis* pozisyonundayken bağ idealdir ancak flor, lityuma para ve *cis* konumunda iken değildir. Halkalı fosfazen-lityum bağı, pendant kollardaki trifuloro kolları olsa bile, asiklik-polimerik fosfazenlerden gözlemlenebilir şekilde zayıftır. Bu karşılaştırma ile halkalı fosfazen elektotlarının seçilmesi mümkündür (Benson vd. 2013).

Bu araştırmalar geliştirilmiş ve fosfazenler alkil karbonat elektrolit karışımlarını içeren lityum pillerde yardımcı malzeme ve yardımcı çözücü olarak çalışılmışlardır. Karışımların fosfazen içerdikleri durumda; vizkoziteyi yavaşça yükselterek iletkenliği yavaşça azalttıkları, aynı zamanda buhar basıncını düşürerek parlama noktasını yükselttikleri anlaşılmıştır. Ancak fosfazenin elektrolit özelliklerde gösterdiği en önemli gelişme termal ve elektrokimyasal kararlılığı arttırmış olmasıdır. Termal kararlılık testlerinde yalnızca mevcut oldukları konumun termal kararlılığını artırmakla kalmamış, aynı zamanda alkil karbonatların dekompozisyonunu engellemişlerdir.



Şekil 3.20 Florin-fosfazen (FM2) yapısı

Yeni tasarlanmış hücrelerde gerçekleştirilen pil performans testlerinde % 30'dan fazla oranda fosfazen içeren elektrotlarda; fosfazen konsantrasyonun yükseldikçe, daha yüksek vizkozite ve daha düşük iletkenlik sebebiyle de şarj kapasitesinin düştüğü görülmüştür (Benson. vd. 2013).

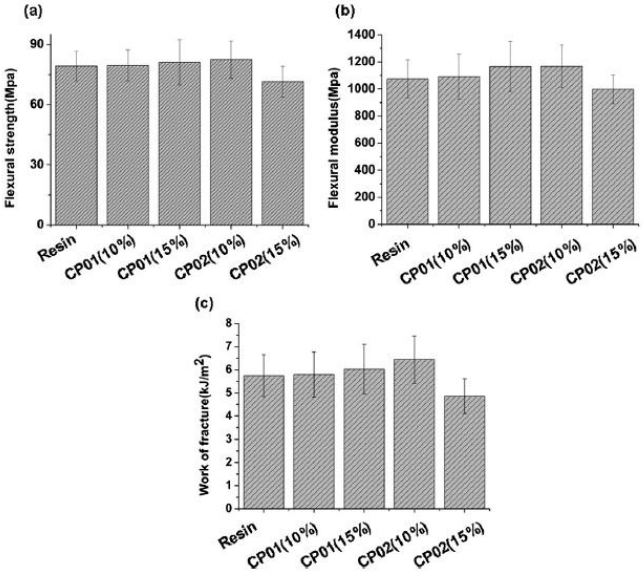
3.5 Diş Hekimliğinde Kullanım Alanları

3.5.1 Diş hekimliği kompozit reçinelerinde ve radyoloji alanında kullanılan iyot içeren siklofosfazenlerin sentezi

Kompozit reçineleri, diş hekimliği klinik tedavilerinde restorasyon, macun ajanları, gibi alanlarda oldukça yaygın kullanıma sahiptirler. Son zamanlarda gerçekleştirilien yaygın gelişmeler mekanik özelliklerin geliştirilmesini, su çekiliciğinin azaltılmasını polimerizasyon çekilme payının indirgenmesini ve monomer dönüşümününün azaltılmasını içermektedir. Ayrıca diş hekimliğinde kullanılan malzemeler diş minesinin arka kısmını belirleyebilecek ve diş ile diş eti hastalıklarını teshis edebilecek kadar radyopak olmalıdır. Bu nedenlerle iyot içeren siklotrifosfazen monomerlerinin, kompozit reçinelerine az miktarda ilavesi ile yeterli miktarda radyopatik etki oluşturabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bunların organik yapıları ve çapraz etkileşim geleneksel radyoloji amaçlı maddelerin iyileştirilmesi bakımından oldukça büyük gelişim göstermektedir. Hidroksietilmetakrilat (HEMA) ve 4-iyodoanilin ko-sübstitüe siklotrifosfazenler HCCP'nin nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları aracılığı ile oluşturulmuştur. Ardından, sentezlenmiş olan siklotrifozfazenler bis-GMA reçineleri ile etkileştirilmiş ve kopolimerizasyonları gerçekleştirilmiştir (Zhao vd. 2014).

Bu çalışma siklofosfazenlere bağlı iyot ve akrilat grupları, mekanik özelliklerinden taviz vermeden diş hekimliği radyolojisinde kullanılabilen kompozit reçineler sağladıkları hipotezine dayanılarak gerçekleştirilmiştir. Hekzaklorosiklotrifosfazenlerin, hidroksietilmetakrilat (HEMA) ve 4-iyodoanilin ile etkileştirilmesinden sübstitüe-siklotrifosfazenler sentezlenmiştir.

İyodin içeren siklofosfazenler bisfenol A glisidil metakrilat (Bis-GMA) trietilenglikoldimetakrilat (TEGDMA) reçineleri içerisinde yüksek oranda çözünmüş ve iki farklı şekilde (10 veya 15 % ağırlık reçine) ilave edilmişlerdir. HEMA-ko-iyodoanilin substitüe siklotrifosfazenlerin ilavesi ile siklotrifosfazenlerin reçinelerle verimli şekilde karışması ve reaksiyona girmesi sonucu mekanik özelliklerinde küçük yan etkiler gözlemlenmiştir. Reçine omurgaları arasında gözlemlenen sert fosfazen halkaları polimerizasyon daralmasına yol açtığı belirlenmiştir. Çözünebilen ve reaktif iyot içeren siklotrifosfazenler diş hekimliği radyolojisinde kullanılan geleneksel ağır metaller veya metal oksitler karşısında avantaj oluşturmaktadırlar (Zhao vd. 2014).



Şekil 3.21 Bis-GMA/TEGDMA reçinelerin iyodür içeren siklofosfazenlerle karışımı ve mekanik yapıları

3.6 Fosfazen Bileşiklerinin Antimikrobiyal ve Sitotoksik Aktiviteleri ile DNA Etkileşimleri;

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2014 yılında yayınlanan uluslararası raporda, enfeksiyon hastlıklarına ve bu hastalıkların yayılmasına neden olan mekanizmaların hastalık yapıcı mikroorganizmalar ile bu mikroorganizmaların kullanılmakta olan antibiyotiklere karşı gösterdikleri direnç vurgulanmaktadır. Söz konusu raporda, mikroorganizmaların önümüzdeki yıllarda insan sağlığı açısından tehlikeli salgınlara yol açma ihtimalleri üzerinde durulmuştur. Bu durum antibiyotiklere karşı direnç

gösteren ve enfeksiyon hastalıklarına sebep olan mikroorganizmalara karşı etkili ve yeni antimikrobiyal maddelerin geliştirilmesi ihtiyacını desteklemektedir.

İnsan sağlığını tehdit eden ve dünya çapında her geçen gün etkisini arttıran bir diğer unsur da kanserdir. Günümüzde bilinen bazı kanser türleri tedavi edilebilmekle birlikte, bu tedaviler; kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve cerrahi dallarının disiplinlerarası çalışmalarını gerektirmektedir. Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizması vücut içerisinde yeterli seçimlilik göstermemekte ve bu nedenle de bir takım ağır yan etkiler oluşturabilmektedir (kilo kaybı, saç dökülmesi, bağışıklık sisteminin zayıflaması gibi). Bu durum, tedavi amaçlı kullanılan ilaç aktif maddelerin daha az yan etki ile birlikte kanserli hücrelere yönelik daha yüksek seçimlilik göstermelerini sağlamak amacıyla, hedefe yönelik tedavi edici mikro ve makromoleküllerin sentez çalışmalarının hızlanmasını sağlamıştır.

Canlıların genetik yapı taşı olan DNA, insan sağlığı üzerinde yapıcı ve yıkıcı etkilere sahiptir. Bu nedenle kanser ya da enfeksiyon hastalıkları gibi insan ve dünya sağlığına etki eden hastalıklar için geliştirilen yeni ilaç-aktif moleküllerin DNA üzerindeki etki mekanizmaları kilit rol oynamaktadır.

Kanser oldukça kötü bir hastalık olup düzensiz hücre bölünmesi ile çoğalmasına ve bu hücrelerin vücudun çeşitli kısımlarına sıçramasına sebebiyet vermektedir. Pek çok ilaç ve aşı kanserin gelişmesini önlemek için tedavi amacı ile geliştirilmiş ve bunların pek çoğu hücre ölümü üzerinden aktivite göstermektedir. Bu araştırmaların devam etmesi uzun vadede büyük bir önem arz etmektedir.

Son yirmi yıl içerisinde sitotoksik ilaçların büyük bölümü apoptosise duyarlı kanser hücreleri üzerinde tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Bununla birlikte inorganik ve organik bileşiklerin büyük bir bölümünün anti kanser aktiviteye sahip olduğu belirlenmiş ve bunlardan çok azı kanser tedavileri için kullanıma alınmıştır. Son yıllarda bu doğrultuda yapılan deneyler kötü huylu hücre modelleri üzerindeki tedavi edici potansiyelleri büyük önem arz etmektedir.

Fosfazenler, anti-kanser, anti-bakteriyel, anti-HIV gibi biyolojik özelliklere ve çeşitli fiziksel etkilere sahip olan bir sınıf olarak inorganik bileşiklerin en dikkat çeken kısmını oluşturmaktadırlar. Yapılan çalışmalarda; aziridin, spermin ve spermidin gibi mono- ve poli-amino sübstitüe siklotrifosfazenlerin çok sayıda tümor hücresi üzerinde aktivite gösterdiği, özellikle spermin bağlantılı siklotrifosfazen çeşitlerinin HT-29 (Human Colon Adeno-Carcinoma), Hep-2(Human Epidermoid Larynx Carcinoma) ile Vero (African Green Monkey Kidney) hücreleri üzerinde sitotoksik aktivite sergiledikleri ve apopotosisi (anormal hücre ölümü) üzerinde uyarıcı özelliğe sahip oldukları anlaşılmıştır. Hastanelerde antibiyotiklere direnç gösteren patojenlere karşı alternatif tedavi aracı olarak tıpta kullanım alanları genişletilebilir.

Biyoaktif siklotrifosfazenlerin elde edilmesi, özellikle kanser üzerinde ve çeşitli hastalıkların tedavilerinde kullanılabilecek töropatik amaçlı yeni ilaç aktif maddelerin üretilmesi bakımından oldukça büyük bir gelişmedir. Örneğin özellikle aziridin-taç eter sübstitüe siklotrifosfazenler DNA zincirinde fraksiyonlar oluşturarak kanser hücrelerinin büyümesi ve çoğalmasında inhibisyon etkisi göstermektedirler. Ek olarak bileşiklerin MTT analizi ile HeLA kanser hücreleri üzerindeki etkinlikleri test edilmiştir. Çalışmalardan elde edilen maddelerin pBR322 plasmid DNA ile etkileşmeleri araştırılmıştır.

Çalışmalara ait sentez bileşikleri, elektrostatik özellikleri ve biyolojik aktiviteleri için aşağıdaki örnekler verilebilir;

3.6.1 Hücre uygulama çalışmaları

Vanillinato sübstitüe siklofosfazen bileşiklerinin memeli hücrelerdeki HeLa kanser hücreleri üzerindeki çalışmaları araştırılmış, Paklitaksel ve *cis*-platin pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Bazı maddelerin HeLA hücre kültürleri üzerinde sitotoksik etkileri olduğu ve zamana bağlı gerçekleştirilen enjeksiyonlar ile hücre ölümü gerçekleştirdikleri gözlemlenmiştir (Asmafiliz N., 2013).

3.6.2 Antimikrobiyal aktivite

Bazı fosfazen türlerinin altı patojen bakteri ve iki maya türüne karşı etkinlik gösterdiği anlaşılmış, özellikle tamamen pirolidin sübstitüe türevin ise *C. tropicalis* maya türüne karşı oldukça etkin olduğu belirlenmiştir.

Bazı bileşiklerin test edilen patojen bakterilere karşı antimikrobiyal etkiye sahip oldukları belirlenmiştir. Ayrıca bir bileşiğin 4,88 μM konsantrasyonda *S.aureus'a* karşı MIC değerlerine göre oldukça yüksek bir aktiviteye sahip olduğu anlaşılmıştır.

Literatürde pirolidino ve vanillinato sibstitüe ferrosenilfosfazenlerin *E.coli* ve *S.aureus, B. cereus ve B. subtilis* bakterileri ile *C.albicans ve C. tropicalis* mantarlarına karşı aktif oldukları, buna karşın tetra-morfolino-sübstitüe ferrosenilfosfazenlerin bakterilere karşı hiç bir aktivite göstermediği bilgileri elde edilmiştir (Asmafiliz N., 2013).

3.6.3 Hekzaprolidinosiklotrifosfazen potojenik erimiş tuzların sentezi ve HT29, HeLa ve C6 kanser hücrelerinin büyümesini durdurma etkileri

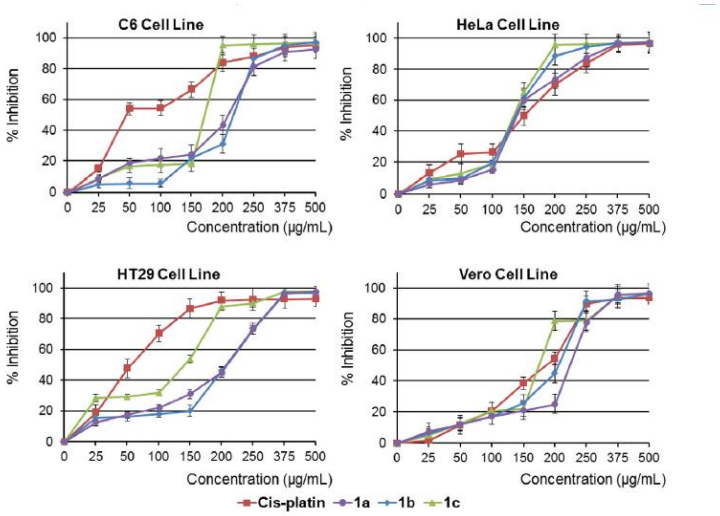
Yeni üç adet protik iyonik likitler ve protik eriyen tuzlar(PILs), heksapirolidinosiklotrifosfazenler $[N_3P_3(NC_4H_8)_6]$ PYR ve gentisik (2-5 dihidroksi benzoik) dekanoik ve borik asitlerin reaksiyonu ile oluşmuşlardır.

Bir başka çalışmada tamamen sübstitüe fenoksisiklotrifosfazenlerin sübstitüe Cu^{+2} kompleksleri DNA zincirinde oksidatif bölünme aktivitesi göstermişlerdir. Özellikle siklotrifosfazenlerin PILs yapılarının farmakolojik aktiviteleri üzerine çalışmalar mevcuttur. Oldukça fazla çeşitlilik gösteren bu yapılar farmakolojik uygulamalar üzerindeki etkileri ile oldukça cazip hale gelmektedir. Bununla birlikte PILs yapılarının özellikleri daha geniş alanda incelenmiş ve geliştirilmiş olup Lipsinki kuralının beşinci kısmına göre klinik araştırmalar için yeterli bulunmuştur. Bu çalışmada siklotrifosfazenyum tuzları HeLA, HT29, C6 ve Vero kanser hücreleri üzerinde araştırılmıştır (Akbaş vd. 2017)

Diğer taraftan PILS yapıları etanolamonyumnitrat ile başlayan iyonik likitlerin en eski gruplarından biri olup ilk kez 1888 yılında Gabriel tarafından ortaya çıkarılmış ve 1914 yılında Walden tarafından etilamonyumnitrat olarak devam edilmiştir.

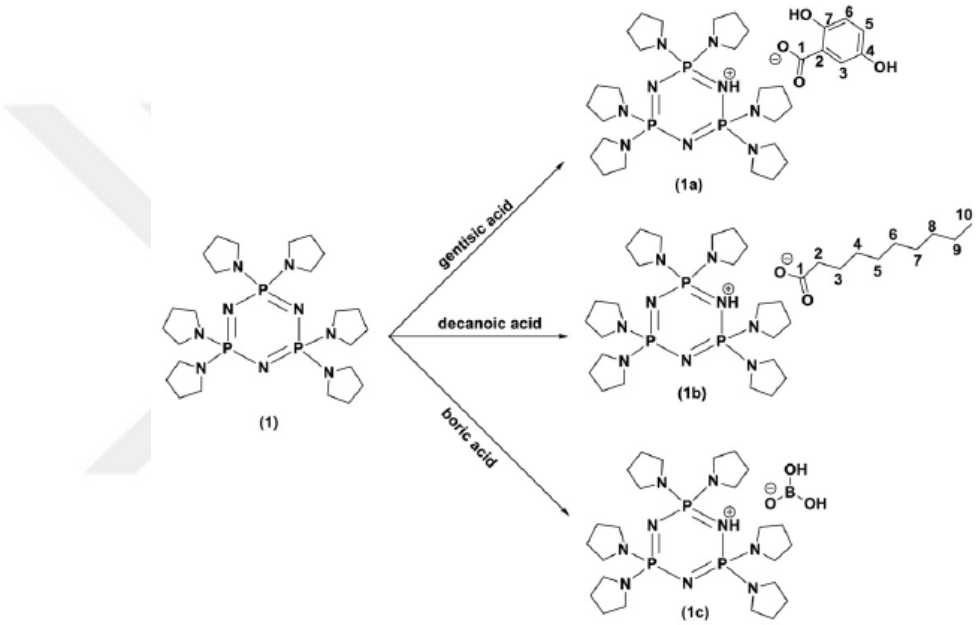
Bu çalışmalara ait antiproliferativ (hücre bölünmesine karşı etki) etkiler;

- ✓ Hücre kültürü
- ✓ Hücre üreme çalışması(CPA)
- ✓ IC_{50} ve % inhibisyon hesaplaması
- ✓ Sitotoksik aktivite çalışması
- ✓ Terminal deoksiribonükleotidil transferaz dUTP nick etiketleme çalışması(TUNEL) (3′- hydroxyl etiklemesi yaparak DNA parçalanması belirleme metodu) (In-vitro)
- ✓ DNA topoizomeraz I inhibisyon çalışması
- ✓ Hücre görüntüleme
- ✓ İmunohistokimya(antibadilerin özel olarak biyolojik dokulardaki antijenlere bağlanması çalışması)
- ✓ DNA/BSA bağlanması ve jel elektroforez çalışmaları ile incelenmiştir.



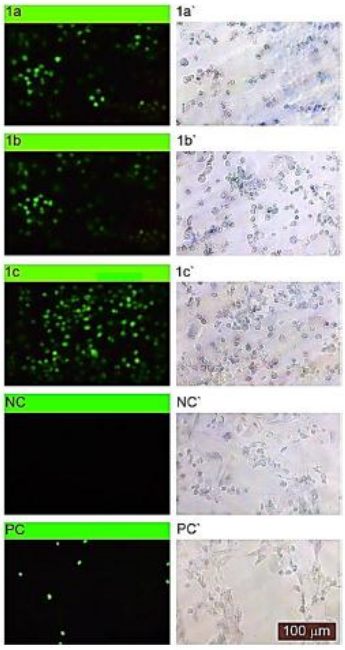
Şekil 3.22 1a, 1b ve 1c (Şekil 3.20) maddelerinin kanser hücre hattı üzerinde aktivite çalışmaları

Bu çalışmalar ile PYR'nin gentisik dekanoik ve borik asit ile THF ortamında oluşturulduktan sonra biyolojik ve kimyasal etkileri araştırılmış, bunun soncunda PILsin sıcaklık miktarına bağlı değişken hal yapılarının bazı uygulamalarda çözücü olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Tüm fosfazenyum PILs türevleri yaygın diklorometan, klorofom, dimetilformamid ve DMSO gibi organik çözücüler içerinde çözünebilmekte buna ek olarak suda da az miktarda çözündüğü gözlemlenmektedir. Spektroskopik veriler sentezlenen tüm bileşiklerin azot ve fosfor halkasının protonlanmış olduğunu olduğunu ortaya koymuştur.



Şekil 3.23 PILs yapılarının sentezi

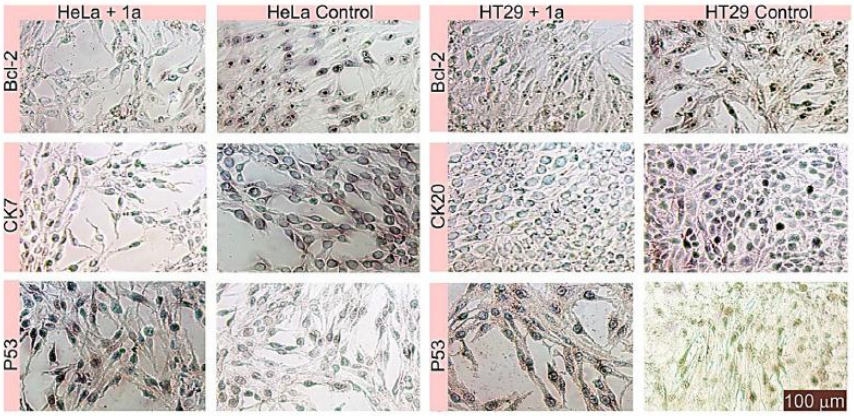
PILs maddelerinin in-vitro antipiroliferatif çalışmalarında ticari, anti kanser ilacı olan cis platin referans bileşik olarak kullanılmıştır. Sonuçlar % inhibisyon bilgi olarak ilgili görsellerde belirtilmiştir. Bazı bileşiklerin kanser hücreleri için *cis*-platine benzer şekilde oldukça büyük seçimlilik gösterdiği gözlemlenmiştir. PILs bileşiklerinin sitotoksik aktiviteleri HT29, HeLa, C6 kanser hücrelerine ve kanserli özellik göstermeyen Vero hücrelerinde çeşitli konsantrasyonlarda LDH örnekleme kiti kullanılarak çalışılmıştır.



Şekil 3.24 Sitotoksik aktivite TUNEL görüntüleri

PILs molekülleri için diğer fosfazen bileşiklerinden farklı olarak; basit hücre seviyesinde apoptopik TUNEL örnekleme yöntemi kullanılarak hücre ölümünü tetikleyici potansiyel özellik gösterip göstermediği araştırılmıştır. Aşağıdaki şekilde sentezlenen PILs bileşiğinin TUNEL-pozitif apoptotik hücre çekirdekleri işaretlenmiş DNA'lar üzerinde gösterilmektedir .DPBS kontrol TUNEL-negatif hücre çekirdeğidir.

İmmunokimyasal boyama yöntemi ile belirlenen fonksiyonel ve işaretleyici protein grupların bulunduğu hücre görüntüleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 3.25 HeLA çalışmaları ve immunohistokimyasal görüntüleri

Bu çalışmalar ışığında sonuç olarak PILs bileşiklerinin düşük toksisite, kanserli hücreler üzerinde yüksek apoptotik özellik ve DNA topoizomeraz I üzerinde engelleyici karaktere sahip antikanser ilaç potansiyeline sahip fosfazen bileşikleri olduğu söylenebilmektedir. Bu sebeple, yapılan çalışmalar doğrultusunda, PILs bileşiklerinin metallerle ve uygun ilaç üretim yöntemleri ile optimize edilerek gelecek farmakolojik çalışmalar için yüksek tedavi oranı ve düşük toksisite sağlayan antikanser ilaçlarına büyük bir aday olduğu düşünülmektedir (Akbaş vd. 2017).

3.6.4 İn-vitro DNA I topoizomeraz inhibisyon analizleri;

DNA topoizomeraz I hücre mekanizmalarını düzenleyen ve anti-kanser ajanı olarak kullanılan bir nükleer enzimdir. İki PILs bileşiği pozitif kontrol olarak kullanılan rekombinant İnsan DNA Topoizomeraz I'in aktivitesini inhibe etmektedir. Bu sonuç aynı zamanda replikasyon sırasında, PILs bileşiklerinin DNA topoizomeraz I'i baskılayarak hücre üremesini durduğunu göstermektedir. Bu çalışmalara ek olarak PILs bileşiklerinin faz-kontrast mikroskopisi yöntemi ile hücre morfolojisi üzerindeki etkileri belirlenmiştir.

Kontrol hücreleri ve konsantrasyona bağlı olarak muamele edilmiş hücreler üzerindeki morfolojik değişimler gözlemlenmiş, sonuç olarak bileşiklerle muamele edilen hücrelerin inhibisyona uğradığı, morfolojik olarak fibroblast yapılarının ve görünüşlerinin bozulmuş olduğu gözlemlenmiştir.

Heterosiklik Amin Sübstitüe spiro-ansa-spiro ve spiro-bino-spiro Fosfazenlerin antimikrobiyal aktivite ve DNA etkileşimleri incelenmiş ve sonuçlara varılmıştır.

4. MATERYAL ve YÖNTEM

4.1 Materyal

4.1.1 Kimyasal maddeler

Tez çalışmasında kullanılan hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer), 4-bromobenzaldehit, trietilamin, pirolidin, DASD, piperidin, sodyumborhidrür ve silikajel ise Merck firmasından temin edilmiştir.

4.1.2 Çözücüler

Tetrahidrofuran (THF), benzen, toluen, kloroform, diklormetan, n-heptan, metanol, asetonitril Merck firmasından temin edilmistir.

4.1.3 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücülerin saflaştırılması

Trimer: n-Hekzanda (40-60°C) kristallendirileme yapılarak saflaştırılmıştır.

Tetrahidrofuran: CaH_2 üzerinden destillendikten sonra içerisine sodyum teli çekilerek kurutulmuştur.

Kloroform: İçerisinde bulunan suyun uzaklaştırılabilmesi için su ile üç kere eksrakte edilerek $CaCl_2$ üzerinden distile edilmiştir.

4.1.4 Kullanılan cihazlar

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, kapiler tüpler yardımıyla Gallenkamp erime noktası cihazıyla belirlenmiştir. IR spektrumları KBr tabletleri üzerinden 4000-400 cm^{-1} aralığında kaydedilmiştir. Bileşiklerin element analiz sonuçları, ^{1}H-, ^{13}C-, ^{31}P-NMR,

kütle spektrumları (ESI-MS) Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuardan alınmıştır.

X-Işınları yapıları Enraf-Nonius CAD4 ve Stoe IPDS II difraktometreleri ve özel yazılımı (CAD4 soft ware, version 1.1,1997) ile belirlenmiştir.

4.1.5 Kullanılan mikroorganizmalar ve gelişme ortamları

Bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini belirlemede dokuz tür bakteri ve maya için üç tür suş kullanılmış, bu materyaller Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji Laboratuvarı kültür koleksiyonundan temin edilmiştir (Çizelge 4.1). Bakteriler nutrient agar, mayalar ise sabouraud dekstroz agar besi yerinde çoğaltılmıştır.

Çizelge 4.1 Çalışmada kullanılan mikroorganizmalar ve inkübasyon koşulları

Mikroorganizma Adı	İnkübasyon Sıcaklığı	İnkübasyon Süresi	Geliştiği Besi Ortamı
Escherichia coli ATCC 35218	37 °C	24 saat	Nutrient agar
Escherichia coli ATCC 25922	37 °C	24 saat	Nutrient agar
Bacillus cereus NRRL B-3711	37 °C	24 saat	Nutrient agar
Bacillus subtilis ATCC 6633	37 °C	24 saat	Nutrient agar
Staphylococcus aureus ATCC 25923	37 °C	24 saat	Nutrient agar
Enterococcus faecalis ATCC 29212	37 °C	24 saat	Nutrient agar
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	37 °C	24 saat	Nutrient agar
Klebsiella pneumoniae ATCC 13883	37 °C	24 saat	Nutrient agar
Salmonella typhimurium ATCC 14028	37 °C	24 saat	Nutrient agar
Candida albicans ATCC 10231	30 °C	48 saat	Sabouraud dekstroz agar
Candida krusei ATCC 6258	30 °C	48 saat	Sabouraud dekstroz agar
Candida tropicalis NRRL Y-12968	30 °C	48 saat	Sabouraud dekstroz agar
Mycobacterium tuberculosis H37Rv	37 °C	4-5 gün	Middlebrook 7H10

4.1.6 Kullanılan kimyasal maddeler

Nutrient agar (Merck), Sabouraud dekstroz agar (Merck), Mueller hinton agar (Merck), Mueller hinton broth (Merck), Sabouraud dekstroz broth (Merck), NaCl (Merck), 1,4-dioksan (Sigma), Middlebrook 7H10 agar (Sigma), Tris (Merck), asetik asit (Merck), etilendiamintetraasetik asit (EDTA) (Merck), agaroz (Applichem), etidyum bromür (Sigma), etanol (Merck), sükroz (Sigma), bromfenol mavisi (Merck), ksilen siyanol(Merck).

4.1.7 Kullanılan sarf malzemeler, aletler ve cihazlar

Petri kapları (90x15 mm) (LP Italiana), mikropipet uçları (LP Italiana), mikrosantrifüj tüpleri (LP Italiana), Şırınga ucu filtre (0,45 µm) (Sartoirus), spektrofotometre küveti (LP Italiana), hücre kültür kapları (Corning), erlen, beher, mezür gibi çeşitli cam malzemeler, drigalski spatülü, halka uçlu öze, pamuk, 10 cc şırınga, 96 kuyucuklu mikroplaka, çeşitli hacimlerde mikropipetler, otoklav, etüv, kit saklama dolabı (+4°C) (Sanyo), derin dondurucu (-30 ve 80°C) (Sanyo), jel görüntüleme cihazı (Biometra), güç kaynağı, spektrofotometre (Shimadzu), hassas terazi, steril kabin, yatay elektroforez sistemi, vorteks.

4.1.8 Çalışmada kullanılan çözeltilerin hazırlanışı

Serum fizyolojik: %0,9 oranında NaCl distile su içerisinde çözülerek hazırlanmış ve 121 °C‟de 1,5 atm basınçta 15 dakika otoklav kullanılarak steril edilmiştir.

Tüm besiyerleri: Üretici firmanın önerdiği miktarda distile su içerisinde çözülmüş ve

121 °C‟de 1,5 atm basınçta 15 dakika otoklav kullanılarak steril edilmiştir. Otoklavdan çıkan katı besiyerleri 45°C‟ye kadar soğutulduktan sonra aseptik koşullarda steril petri kaplarına 15-20 ml dökülmüştür. Besi yeri katılaĢtıktan sonra 1 gece etüvde bekletilip sterilite kontrolü yapıldıktan sonra kullanılmıştır.

TAE (Tris asetik asit EDTA) tamponu (50X): 242 g Tris base, 57,1 ml glasiyal asetik asit, 100 ml 0,5 M EDTA (pH 8,0) bir miktar distile suda çözüldükten sonra son hacim distile su ile 1 litreye tamamlanmıştır.

TAE tamponu (1X): 50X TAE tamponundan 20 ml alınıp distile su ile 1 litreye tamamlanmıştır.

Agaroz jel: %1 oranında agaroz 1X TAE içerisine alınarak ve mikrodalga fırında agaroz tamamen eriyene kadar kaynatılmıştır. Jel soğuması için bir süre bekletildikten sonra jel tabağına dökülmüş ve polimerleşmesi beklenmiştir.

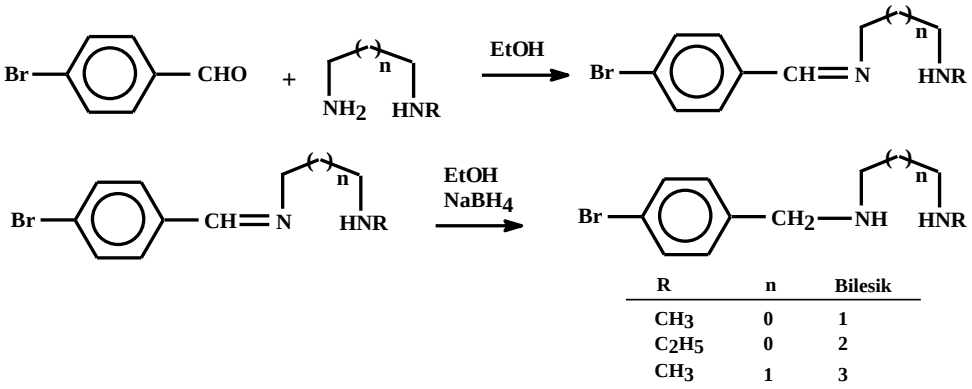
Jel yükleme tamponu: % 40 sukroz, % 0,025 bromfenol mavisi, % 0,25 ksilen siyanol ile hazırlanmıştır.

Etidyum bromür: 10 mg/ml derişimde hazırlanmıştır. Amber özellikteki şişelerde muhafaza edilmiştir.

4.2 Yöntem

4.2.1 N/N Donör atomlu iki dişli ligandların sentezleri

Bu çalışmada ilk olarak 4-bromobenzaldehit ile alifatik aminlerin (N-metiletilendiamin, N-etiletilendiamin ve N-metil-1,3-diaminopropan) etil alkol ortamındaki kondenzasyon reaksiyonları sonucunda oluşan Schiff bazlarının $NaBH_4$ ile indirgenmesinden NN donör atomlu iki dişli benzilamin bileşikleri (**1**, **2** ve **3**) elde edilmiştir. Elde edilen Schiff bazlarının açık yapıları şekil 4.1'de verilmiştir.



R	n	Bilesik
CH_3	0	1
C_2H_5	0	2
CH_3	1	3

Şekil 4.1 N/N Donör Atomlu İki Dişli Ligandların Sentezleri

Bileşik 1

250 mL'lik bir balonda 5.55 g (30 mmol) 4-bromobenzaldehit ve 2.62 mL (30 mmol) N-metil-etilendiamin etanol ortamında 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra geri soğutucu altında 24 saat kaynatıldı. Çözelti oda sıcaklığına geldikten sonra ortama azar azar $NaBH_4$ ilave edilerek indirgenme reaksiyonu sonunda gerçekleştirildi. Kloroform yardımıyla ekstraksiyon işlemi yapıldı. Şeffaf yağımsı bir sıvı elde edildi (Endüstride hazır olarak satışı gerçekleşmektedir).

Bileşik 2

250 mL'lik bir balonda 5,55 g (30 mmol) 4-bromobenzaldehit ve 3,13 mL (30 mmol) N-etil-etilendiamin etanol ortamında 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra geri soğutucu altında 24 saat kaynatıldı. Çözelti oda sıcaklığına geldikten sonra ortama azar azar $NaBH_4$ ilave edilerek indirgenme reaksiyonu sonunda gerçekleştirildi. Kloroform yardımıyla ekstraksiyon işlemi yapıldı. Şeffaf yağımsı bir sıvı elde edildi (Endüstride hazır olarak satışı gerçekleşmektedir).

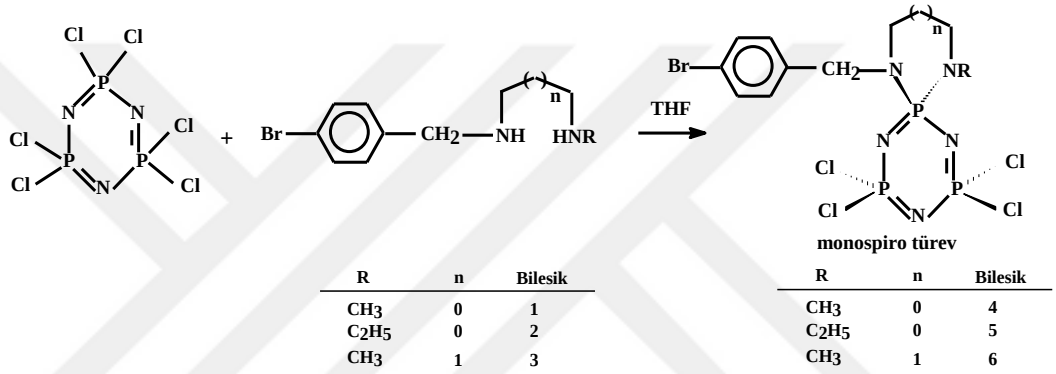
Bileşik 3

250 mL'lik bir balonda 5,55 g (30 mmol) 4-bromobenzaldehit ve 2.62 mL (30 mmol) N-metil-1,3-propandiamin etanol ortamında 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra geri soğutucu altında 24 saat kaynatıldı. Çözelti oda sıcaklığına geldikten sonra ortama azar azar $NaBH_4$ ilave edilerek indirgenme reaksiyonu sonunda gerçekleştirildi.

Kloroform yardımıyla ekstraksiyon işlemi yapıldı. Şeffaf yağımsı bir sıvı elde edildi (Endüstride hazır olarak satışı gerçekleşmektedir).

4.2.2 Monospiro trimerik fosfazenlerin sentezi

Elde edilen diaminler ile trimerin (1:1) tetrahidrofuran (THF) ortamında trietilamin (Et_3N) varlığında etkileştirilmesiyle mono-spiro fosfazenler (Şekil 4.2) sentezlendi. Oluşan ürünler kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırılmıştır.



R	n	Bilesik
CH_3	0	1
C_2H_5	0	2
CH_3	1	3

R	n	Bilesik
CH_3	0	4
C_2H_5	0	5
CH_3	1	6

Şekil 4.2 Mono fosfazen bileşiklerin genel gösterimi

Bileşik 4

250 mL'lik balonda 7,02 g (29 mmol) 4-bromobenzilamin (**1**) bulunmaktaydı üzerine 25 mL THF eklendi. Çözeltiye 8,17 mL (58 mmol) trietilamin ilave edildi. Daha sonra 10,1 g (29 mmol) trimer 100 mL THF de çözüldü ve balona eklenerek 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü vakumlu evaporatörde uzaklaştırıldı. Balonda kalan yağımsı kısım silika dolgulu kolona uygulandı. Mono-spiro ürün 3:1 toluen-THF karışımı ile saflaştırıldı. Kolondan saflaştırılarak toplanan kısım vakum etüvünde çözücüsünden uzaklaştırıldıktan sonra asetonitrilde kristallendirildi. Verim: 12,0 g (%79,3), e.n.:122°C.

Bileşik 5

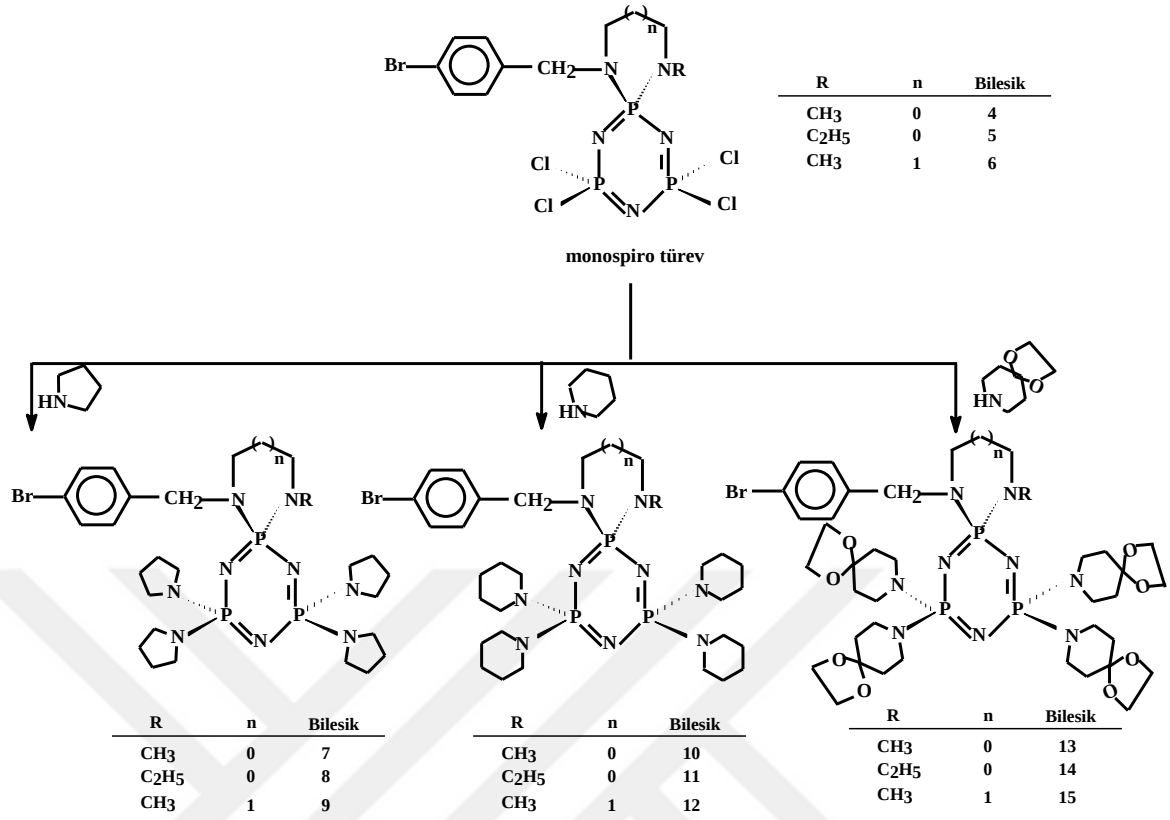
250 mL'ik balonda 6,01 g (23 mmol) 4-bromobenzilamin (**2**) bulunmaktaydı üzerine 25 mL THF eklendi. Çözeltiye 6,46 mL (46 mmol) trietilamin ilave edildi. En son 7,99 g (23 mmol) trimer 100 mL THF da çözüldü ve balona eklendi. 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü vakum altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Balonun dibinde kalan yağımsı kısım silika dolgulu kolona uygulandı. Ürün 3:1 toluen -THF çözücü karışımı uygulanarak saflaştırıldı. Kolondan alınan kısım çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ürün asetonitrilde kristallendirildi. Verim: 11,2 g (% 89), e.n.: 112°C.

Bileşik 6

250 mL'lik balonda 6,70 g (26 mmol) 4-bromobenzilamin (**3**) üzerine 25 ml THF eklendi. Çözeltiye 7,30 mL (52 mmol) trietilamin ilave edildi. Daha sonra 9,04 g (26 mmol) trimer 100 mL THF da çözülerek balona eklendi ve 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü vakumlu evaporatörde uzaklaştırıldı. Balonda kalan yağımsı kısım silika dolgulu kolona uygulandı. Mono-spiro ürün 3:1 toluen-THF karışımı ile saflaştırıldı. Kolondan saflaştırılarak toplanan kısım vakum etüvünde çözücüsünden uzaklaştırıldıktan sonra asetonitrilde kristallendirildi. Verim: 10,6 g (%76,6), e.n.:122°C.

4.2.3 Tamamen sübstitüe trimerik fosfazen türevlerinin sentezi

Kısmen sübstitüe tetrakloro fosfazen bileşiklerinin (**4**, **5** ve **6**) sekonder aminlerle (pirolidin, piperidin ve DASD) gerçekleşen reaksiyonlarından tamamen sübstitüe fosfazenler (**7-15**) sentezlenmiştir. Sentez reaksiyonları Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3 Tamamen sübstitüe fosfazenlerin şeması

Bileşik 7

250 mL'lik balonda 0,85 g (1,64 mmol) bileşik (4) 10 mL THF' de çözündükten sonra üzerine 2,00 mL (1,43 mmol) trietilamin ve 0,909 g (13,0 mmol) pirolidin eklendi. Çözelti geri soğutucu altında 72 saat kaynatıldıktan sonra trietilaminhidroklorür tuzu süzüldü. Çözücü vakumlu evaporatörde uzaklaştırılarak balonda kalan renksiz yağımsı kısım 3:1 toluen-THF çözücü karışımı yardımı ile saflaştırıldı. Verim: 9,55g (% 88,6), e.n.: 158°C.

Bileşik 8

250 mL'lik balonda 0,75 g (1,41mmol) bileşik (5) 10 mL THF' de çözündükten sonra üzerine 2,00 mL (1,43mmol) trietilamin ve 0,80 g (11,0 mmol) pirolidin eklendi. Çözelti geri soğutucu altında 72 saat kaynatıldıktan sonra trietilaminhidroklorür tuzu süzüldü. Çözücü vakumlu evaporatörde uzaklaştırılarak balonda kalan renksiz yağımsı

kısım 3:1 toluen-THF çözücü karışımı yardımı ile saflaştırıldı. Verim: 7,78g (% 82,2), e.n. : 156°C.

Bileşik 9

250 mL'lik balonda 0,75 g (1,41mmol) bileşik (6) 10 mL THF' de çözündükten sonra üzerine 2,00 mL (1,43mmol) trietilamin ve 0,909 g (13,0 mmol) pirolidin eklendi. Çözelti geri soğutucu altında 72 saat kaynatıldıktan sonra trietilaminhidroklorür tuzu süzüldü. Çözücü vakumlu evaporatörde uzaklaştırılarak balonda kalan renksiz yağımsı kısım 3:1 toluen-THF çözücü karışımı yardımı ile saflaştırıldı. Verim: 6,71g (% 65), e.n.: 128°C.

Bileşik 10

250 mL'lik balonda 0,9 g (1,74mmol) bileşik (**4**) 10 mL THF'de çözündü. 2,76 ml (28 mmol) piperidin THF'de çözündükten sonra üzerine 3,00 mL (13,9 mmol) trietilamin eklendi. Çözelti geri soğutucu altında 72 saat kaynatıldıktan sonra trietilaminhidroklorür tuzu süzüldü. Çözücü vakumlu evaporatör yardımı ile uzaklaştırılarak balonun dibinde kalan renksiz yağımsı kısım 3:1 toluen-THF çözücü karışımı kullanılarak saflaştırıldı. Verim: 9,10 g (% 73,4) e.n.:157 °C.

Bileşik 11

250 mL'lik balonda 0,81 g (1,52mmol) bileşik (**5**) 10 mL THF'de çözündü. 2,40 ml (24,3mmol) piperidin THF'de çözündükten sonra üzerine 2,50 mL (116mmol) trietilamin eklendi. Çözelti geri soğutucu altında 72 saat kaynatıldıktan sonra trietilaminhidroklorür tuzu süzüldü. Çözücü vakumlu evaporatör yardımı ile uzaklaştırılarak balonun dibinde kalan renksiz yağımsı kısım 3:1 toluen-THF çözücü karışımı kullanılarak saflaştırıldı. Verim: 9,66 g (% 87,4) e.n.: 175 °C.

Bileşik 12

250 mL'lik balonda 0,74 g (1,40 mmol) bileşik (**6**) 10 mL THF'de çözündü. 2,21 ml (22 mmol) piperidin THF'de çözündükten sonra üzerine 2,50 mL (116 mmol) trietilamin eklendi. Çözelti geri soğutucu altında 72 saat kaynatıldıktan sonra

trietilaminhidroklorür tuzu süzüldü. Çözücü vakumlu evaporatör yardımı ile uzaklaştırılarak balonun dibinde kalan renksiz yağımsı kısım 3:1 toluen-THF çözücü karışımı kullanılarak saflaştırıldı. Verim: 8,30 g (% 81,6) e.n.:129 °C.

Bileşik 13

250 mL'lik balonda 0,75 g (1,45 mmol) bileşik (**4**) 10 mL THF' de çözündü. 1,49 ml (11,6 mmol) DASD THF'de çözündükten sonra üzerine 5,00 mL (3,58 mmol) trietilamin eklendi. Çözelti geri soğutucu altında 72 saat kaynatıldıktan sonra trietilaminhidroklorür tuzu süzülerek çözücü vakumlu evaporatörde uzaklaştırıldı. Balonun dibinde kalan renksiz yağımsı kısım 3:1 toluen-THF çözücü karışımı kullanılarak saflaştırıldı. Verim: 9,58 g (% 69,8), e.n.: 216 °C.

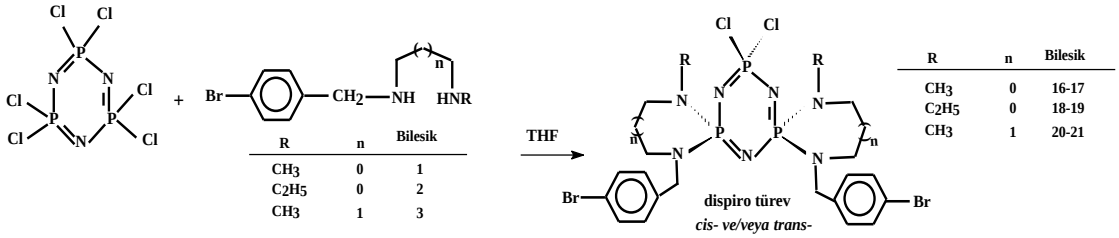
Bileşik 14

250 mL'lik balonda 0,75 g (1,41 mmol) bileşik (**5**) 10 mL THF' de çözündü. 1,46 ml (11,3 mmol) DASD THF'de çözündükten sonra üzerine 5,00 mL (3,58 mmol) trietilamin eklendi. Çözelti geri soğutucu altında 72 saat kaynatıldıktan sonra trietilaminhidroklorür tuzu süzülerek çözücü vakumlu evaporatörde uzaklaştırıldı. Balonun dibinde kalan renksiz yağımsı kısım 3:1 toluen-THF çözücü karışımı kullanılarak saflaştırıldı. Verim: 9,12 g (% 67,9) e.n.: 218 °C.

Bileşik 15

250 mL'lik balonda 0,75 g (1,41mmol) bileşik (**6**) 10 mL THF' de çözündü. 1,46 ml (11,3mmol) DASD THF'de çözündükten sonra üzerine 5,00 mL (3,58mmol) trietilamin eklendi. Çözelti geri soğutucu altında 72 saat kaynatıldıktan sonra trietilaminhidroklorür tuzu süzülerek çözücü vakumlu evaporatörde uzaklaştırıldı. Balonun dibinde kalan renksiz yağımsı kısım 3:1 toluen-THF çözücü karışımı kullanılarak saflaştırıldı. Verim: 8,98 g (% 66,7) e.n.: 195 °C.

4.2.4 Dispiro fosfazen bileşiklerin sentezi



Şekil 4.4 Dispiro fosfazen türevlerinin sentezinin genel gösterimi

Bileşik 16 ve 17

100 mL THF içerisinde çözünmüş amin bileşiğine (1) (6,08 g; 11,4 mmol) 1,90 g trimer (5,3 mmol), 6,52 mL trietilamin oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon geri soğutucu altında 24 saat devam etti. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra, toluen-THF (15:1) ile yapılan kolon kromatografisi sonucunda üç ürün elde edildi. Bunlardan ilki monospiro ürün 2,36 g (% 30), ikincisi *trans*-izomer (17) (%93) ve üçüncü ise *cis*-izomer (16) (% 7) izomerdir. 17 için e.n.: 143 °C

Bileşik 18 ve 19

100 mL THF içerisinde çözünmüş amin bileşiğine (2) (7,11 g; 13,4 mmol) 2,10 g trimer (5,8 mmol) ve 6,14 g trietilamin oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon geri soğutucu altında 24 saat devam etti. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra, toluen-THF (15:1) ile yapılan kolon kromatografisi sonucunda üç ürün elde edildi. Bunlardan ilki monospiro ürün 3,93 g (%32), ikincisi *trans*-izomer (19) (%66) ve üçüncü ise *cis*-izomer (20) (% 34)'dir. 18 için e.n.:132 °C. *Cis*-izomer asetonitrilde kristallendirildi.

Bileşik 20 ve 21

100 mL THF içerisinde çözünmüş amin bileşiğine (3) (6,52 g; 12,3 mmol) 1,92 g trimer (5,6 mmol), 6,79 g trietilamin oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon geri soğutucu altında 24 saat devam etti. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra, toluen-THF (15:1) ile yapılan kolon kromatografisi sonucunda üç ürün elde edildi. Bunlardan ilki *trans*-izomer (21) (%82) ve ikincisi *cis*-izomer (20) (% 18)'dir. 21 için e.n.:139 °C

4.2.5 Maddelelerin antimikrobiyal etkilerinin belirlenmesi yöntemi

Antimikrobiyal aktivite çalışmalrı Gazi Üniversitesi Moleküler Biyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Araştırmada Bacillus subtilis (ATCC 6633), Bacillus cereus (NRLL B-3711), Escherichia coli (ATCC 35218), Escherichia coli (ATCC 25922), Staphylococcus aureus(ATCC 25923), Enterococcus faecalis (ATCC 29212), Klebsiella pneumaniae (ATCC 13883), Proteus vulgaris (RSKK 96029), Salmonella thyphium (ATCC 14028), Enterococcus Hirae (ATCC 9790), ve Pseudomonas aureginosa (ATCC 27853) olmak üzere sekiz adet patojen mikroorganizma ve Candida tropicalis (Y-12968), Candida albicans (ATCC 10231) ve Candida krusei (ATCC 6258) olmak üzere üç adet maya kullanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin bazı bakteri ve mayalara karşı antmikrobiyel aktivitelerinin incelenmesinde kullanılan metodlar aşağıda verilmiştir:

4.2.5.1 Besiyerlerinin hazırlanması

Bakterilerin gelişmesi için Nutrient agar ve Nutrient broth kullanılır. Nutrient agar 28 g alınır ve 1000 mL saf su içinde karıştırarak çözülür. Nutrient broth 8 g alınıp 1000 mL saf su içinde karıştırarak çözülür ve bunlar kapaklı tüplere 5 mL konularak steril edilir, buzdolabında saklanır. Ardından besiyerleri 121°C'de, 1.5 atm basınçta, 15 dakika otoklavlanarak steril edilir. Besiyerleri steril petri kaplarına yaklaşık 25 mL olacak şekilde dökülür, oda sıcaklığında katılaştıktan sonra buzdolabında saklanır.

4.2.5.2 Agar kuyucuk difüzyon yöntemi

Kullanılan bakteri ve mayalar stok kültürlerin aktifleştirilmesiyle elde edilmiştir. Aktifleştirmede bakteriler için Nutrient agar, mayalar için Saboroud dekstroz agar kullanılmıştır. Hazırlanan besiyerlerine bakteri ve mayalar ekilerek, bakteriler 37 °C'de 24 saat, mayalar 30 °C'de 48 saat etüvde beklemeye bırakılır. % 0,9'luk NaCl (serumfizyolojik) çözeltisi hazırlanarak, besiyerlerinde tek koloni düşen mikroorganizmalar öze yardımıyla çözeltiye alınmıştır. Mikroorganizma süspansiyonu

0,5'lik Mc Farland standardına göre ayarlanmıştır.

Agar kuyucuk yönteminde, 0,5 Mc Farland standardına göre ayarlanan mikroorganizma süspansiyonlarından 100 µl alınmış ve besiyeri petrilere yayılmıştır. 6 mm çapındaki delgeç aracılığıyla besiyerlerinde kuyucuklar açılmıştır. Bu kuyucuklara farklı konsantrasyondaki bumunelerden konulmuş ve iki saat boyunca buzdolabında bekletilmiştir. Bakteriler 37 °C'lik, mayalar 30 °C'lik etüvlere konulmuş ve inkübasyondan sonra oluşan zonların çapları mm olarak ölçülmüştür. Bu çalışma her bir numune için üç kere tekrarlanmış ve elde edilen sonuçların ortalaması ve standart sapmaları hesaplanmıştır. Çözücü olarak DMF kullanılmıştır. Antimikrobiyal aktivite için Kloramfenikol ve ampisilin kullanılmıştır.

4.2.5.3 Mikrodilüsyon

Bakteriler için Mueller Hinton Broth ve mayalar için Sabouraud Dekstroz Broth sıvı besiyerleri kullanılarak +4 ^{o}C'da 96 kuyulu mikroplakalara sahip ve her kuyucuğa 50 µl olacak şekilde dağıtılmıştır. Konsantrasyonları 2500 µM olan bileşiklerden 50 µl alınarak ilk kuyucuğa eklenmiş ve bu kuyudan aynı miktarda alınıp sonraki kuyucağua eklenmiştir. MİK değerleri 78 -312 µM arasındadır. Ampicillin, chloramphenicol (antibakteriyel) ve ketoconazole (antifungal) standart antibiyotik olarak kullanılmışlardır. Test plakaları nutrient agar besiyerleri bakteriler için 37 ^{o}C'da 24 saat ve mantarlar için ise saboraoud dextrose agar ortamında 30 ^{o}C'da 48 saat inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra, bakterisidal süspansiyonlar 0,5 McFarland akışkanlığına göre ölçülmüşlerdir. Mueller Hinton agar (bakteriler için) ve sabouraud dextrose agar (mantarlar için) 1% kültür süspansiyonu ile karıştırılmış ve plakara eklenmiştir. Mikroorganizma üremesinin gözlemlenmediği en düşük konsantrasyon değerleri bakteriler için minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK), mantarlar için minimum fungisidal konsantrasyon (MFK) olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca inkübasyon sonunda ise mikroorganizma üremesinin yavaşladığı ilk konsantrasyon değeri minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) olarak belirlenmiştir.

4.2.6 Maddelerin DNA etkileşiminin belirlenmesi

Maddeler DMF'de çözülerek 2500 μM konsantrasyonda hazırlanarak pBR322 plazmid DNA üzerinde etkisi araştırılmıştır. Seyreltilerek pBR322 plazmid DNA ile 37 °C'de inkübasyona bırakılmıştır. 24 saat sonunda agaroz jel elektroforezi ile bantlar gözlenmiştir.

4.2.6.1 Agaroz jel elektroforezi

Maddeler agaroz jelde yürütülmüştür. Tampon çözelti olarak %1'lik TAE (Tris asetat) kullanılmıştır. Jel, 0,5 μg/ mL olacak şekilde etidyum bromür ile boyanmıştır. Erimiş agaroz 55 °C'ye kadar soğutulduktan sonra DNA yükleme kuyucukları oluşturmak için tarak yerleştirilmiş elektroforez jel tabağına dökülmüştür. Jelin polimerizasyon için oda sıcaklığında 45 dakika beklenmiştir ardından jel tabağı elektroforez tankına yerleştirilmiştir. Elektroforez tankı TAE 1X tamponu ile jelin üstü kapanacak şekilde doldurulmuş ve jele örnekler yüklenmiş, 70 V'ta 60 dakika yürütülmüştür. İşlemin sonunda DNA, görüntüleme cihazında (Biometra BioDoc Analyze, Goettingen, Germany), UV ışık altında görüntülenmiştir. Jellerin fotoğrafları dijital olarak bilgisayar ortamında çekilmiştir.

4.2.6.2 *Bam*HI ve *Hind*III enzimleri ile restriksiyon endonükleaz reaksiyonu

*Bam*HI enzimi, DNA üzerinde 5′-G/GATCC-3′ bölgesini, *Hind*IIIenzimi ise 5′-A/AGCTT-3′ bölgesini tanımaktadır. Bileşiklerin DNA üzerindeki bu nükleotitlere bağlanma durumunu belirlemek amacıyla bileşik-DNA karışımı 24 saat inkübe edilmiş ardından *Bam*HI veya *Hind*III enzimleri ile kesim için 2 saat 37 °C'de bekletilmiştir. İnkübasyon sonunda kesilmiş DNA'lar %1'lik agaroz jele yüklenerek TAE içerisinde 70 V akım ile 3 saat elektroforez işlemi gerçekleştirilmiştir. Elektroforez işlemi sonrasında jel etidyum bromür ile boyama yapılarak BioDoc Analyze jel görüntüleme cihazı ile ultraviyole ışık altında görüntüleme gerçekleştirilmiş ve görüntüler JPEG formatında kaydedilmiştir.

4.2.6.3 Sitotoksik aktivite

L929Fibroblast ve MDA-MB-231 hücreleri için hücre kültürlerinin hazırlanması: Normal L929 fibroblast hücreleri ve A549 hücreleri, DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's medium) besiyeri ile L-glutamin, %1 0 FCS (fetal calf serum) ve %1 antibiyotik içeren flasklara konularak %5'lik CO_2 içeren karbondioksit inkübatöründe 24 saat inkübasyona bırakılarak hücrelerin toplanabilmesi için hücre kültürü ortamdan çıkarılır. Daha sonra hücreler tripsin-EDTA ile muamele edilmiştir. Sonra hücreler 15 mL'lik ependorf tüplerine konularak 2.500 rpm'de 2 dakika santrifüj edilir. Santrifüj edildikten sonra tüpten süpernatant kısmı uzaklaştırılarak hücreler çalışmada kullanıldı. Sitotoksik aktivitenin belirlenmesi için WST testi yöntemi L929 fibroblast (kuyucuk başına 5 × 103 hücre) ve MDA-MB-231 hücreleri (kuyucuk başına 5 × 103 hücre) L-glutamin ve %1 antibiyotik içeren DMEM besiyeri ile süspanse edilerek 96 kuyucuklu mikroplaklara konuldu. Sonrasında bileşiklerin 200 ve 125 µg/mL arasında değişen konsantrasyonları sağlıklı ve kanserli hücrelere uygulandı. Bu şekilde mikroplaklara %5 CO_2 içeren karbondioksit etüvünde 24 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra her bir kuyucuğa WST-1 (suda çözünür tetrazolyum tuzu) reaktifi (5 ul) ilave edildi. Bu şekilde 4 saat inkübe edildikten sonra microplate Elisa Microplate Reader'da (BioTek, ABD) 440 nm (nanometre) dalga boyunda okunmuştur.

5. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu tez çalışmasında ilk olarak, 4-bromobenzaldehit ile alifatik diaminlerin (N-metil-etilendiamin, N-etil-etilendiamin, N-metil-1,3-propandiamin) etkileştirilmesinden Schiff bazları, Schiff bazlarının $NaBH_4$ ile indirgenmesinden de NN donör atomlu iki dişli benzilaminler elde edilmiştir (**1, 2, 3**). Daha sonra diaminler ile hekzaklorosiklotrifosfazen ($N_3P_3Cl_6$;trimer) (1:1) sitokiyometrik oranda arasındaki reaksiyonlardan mono-spiro trimerik fosfazen bileşikleri sentezlenmiştir(**4, 5, 6**). Bunun yanısıra, trimerin 1:2 sitokiyometrik oranlarda N/N donör atomlu aminlerle etkileştirilmesinden *cis* ve *trans* dispirofosfazenler (**16-21**) sentezlenmiştir. Dispirofosfazen bileiklerinin *trans*-izomeri saf olarak ayrılabilmiştir. Ancak *cis*-izomerler saf olarak elde edilememiştir. *Cis*-izomerlerin eldesi preperatif ince tabaka kromatografisi kullanıldığı durumda da mümkün olmamıştır. *Cis*-izomerlerin oluştuğu ^{31}P NMR spektroskopisi ile belirlenmiştir. Kolon kromatografisi sonucunda ayrılan iki kısma ait ^{31}P NMR spektrumlarından biri *trans*-izomer diğerinin ise *cis*- ve *trans*-izomer karışımına ait olduğu bulunmuştur. *Cis*- ve *trans*-dispiro türevlerin verimleri ^{31}P NMR spektrumlarından faydalanılarak hesaplanmıştır.

Spirofosfazen bileşiklerinin sırasıyla pirolidin, piperidin ve DASD ile etkileştirilmesinden tetrapirolidino- (**7-9**), tetrapiperidino- (**10-12**) ve tetra-DASD-sübstitüe fosfazen türevleri (**13-15**) sentezlenmiştir. Aminler ile tetramerin reaksiyonlarında tuz tutucu olarak ortama kuvvetli bir baz olan trietilamin eklenmiştir. Tepkimeler, ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiş ve elde edilen ürünler kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

Çizelge 5.1 Sentezlenen Bileşiklerin Kapalı Formülleri ve Mol Kütleleri

Bileşik	**Kapalı Formülü**	**Mol Kütles**
4	$C_{10}H_{15}N_2Br$	518 g/mol
5	$C_{11}H_{17}N_2Br$	532 g/mol
6	$C_{11}H_{17}N_2Br$	532 g/mol
7	$C_{26}H_{45}N_9P_3Br$	657 g/mol
8	$C_{27}H_{47}N_9P_3Br$	671 g/mol
9	$C_{27}H_{47}N_9P_3Br$	671 g/mol
10	$C_{30}H_{53}N_9P_3Br$	713 g/mol
11	$C_{31}H_{55}N_9P_3Br$	727 g/mol
12	$C_{31}H_{55}N_9P_3Br$	727 g/mol
13	$C_{37}H_{53}N_9P_3BrO_8$	946 g/mol
14	$C_{38}H_{55}N_9P_3BrO_8$	955 g/mol
15	$C_{38}H_{55}N_9P_3BrO_8$	955 g/mol
16	$C_{20}H_{26}N_7P_3Cl_2Br_2$	688,2 g/mol
17	$C_{20}H_{26}N_7P_3Cl_2Br_2$	688,2 g/mol
18	$C_{22}H_{30}N_7P_3Cl_2Br_2$	716,2 g/mol
19	$C_{22}H_{30}N_7P_3Cl_2Br_2$	716,2 g/mol
20	$C_{22}H_{30}N_7P_3Cl_2Br_2$	716,2 g/mol
21	$C_{22}H_{30}N_7P_3Cl_2Br_2$	716,2 g/mol

Çizelge 5.2 Element Analiz Tablosu

Bileşik	Element Analizi		
	Hesaplanan (Bulunan)		
	C	H	N
4	23,17 (22,98)	2,51 (2,44)	13,51 (13,76)
5	24,81 (24,62)	2,82 (2,91)	13,16 (13,40)
6	24,81 (24,50)	2,82 (2,92)	13,16 (13,40)
7	47,49 (47,84)	6,85 (6,88)	19,18 (19,50)
8	48,29 (48,06)	7,00 (6,79)	18,78 (18,53)
9	48,29 (48,43)	7,00 (6,73)	18,78 (18,44)
10	50,56 (50,67)	7,44 (7,55)	17,70 (17,32)
11	51,17 (51,27)	7,57 (7,66)	17,33 (17,08)
12	51,17 (51,06)	7,57 (7,96)	17,33 (17,20)
13	48,31 (48,61)	6,46 (6,46)	13,35 (13,04)
14	48,85 (49,07)	6,58 (6,62)	13,15 (12,87)
15	48,85 (48,72)	6,58 (6,66)	13,15 (12,91)
16	34,91 (34,84)	3,82 (4,13)	14,20 (13,98)
17	34,91 (34,84)	3,82 (4,13)	14,20 (13,98)
20	36,90 (36,50)	4,22 (4,39)	13, 69 (13,57)
21	36,90 (36,50)	4,22 (4,39)	13, 69 (13,57)

5.1 Kütle Spektrumu ile İlgili Yorumlar

Bileşiklerin kütle spektrumları ESI-MS yöntemine göre alınmıştır ve bileşiklerin mol kütleleri yapılarındaki atomların en bol bulunan izotoplarının kütlesi esas alınarak hesaplanmıştır. Sentezlenen **4**, **5**, **6**, **8**, **9**, **14** ve **15** bileşiklerinin kütle spektrumlarında $[M+H]^+$, **7**, **10**, **11**, **12**, **13, 16**, **17, 20** ve **21**'de ise M^+ moleküler iyon pikleri gözlenmiştir.

5.2 Bileşiklerin IR Değerlendirmesi

Bileşiklerin IR spektrumlarında tespit edilen karakteristik pikler çizelge 5.3'te verilmiştir. IR spektrumları ATR tekniği kullanılarak kaydedilmiştir. Fosfazen türevlerinden beklenen bantlar IR spektrumlarında gözlenmiştir.

Tamamen ve kısmen sübstitüe 4-bromo benzil aminofosfazen bileşiklerinin fenil halkasına ait asimetrik aromatik C-H 3061-3024 cm^{-1} aralığında bulunmuştur. Bununla birlikte simetrik ve asimetrik alifatik C-H pikleri 2840-2974 cm^{-1} aralığında karşımıza çıkmıştır. Benzil diamin ligandlarının HCCP'ye bağlandığını gösteren en önemli kanıtlardan biri fosfazen trevlerinin IR spektrumlarında P=N ve P-Cl bağlarına ait gerilme titreşimlerinin gözlenmesidir. Buna istinaden, özellikle monospiro bileşiklerde (**4-6**) $\upsilon_{P=N}$ ve υ_{P-Cl} bantlarının bulunması diaminlerin trimer halkasına bağlandığını göstermektedir. Kısmen sübstitüe fosfazenlerde P=N bandı (en büyük-en küçük) aralığında, P-Cl pikleri ise (asimetrik ve simetrik ayrı ayrı aralık yaz) aralığında olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, tamamen sübstitüe trimerik fosfazen bileşiklerinde (**7-15**) υ_{P-Cl} bantlarının bulunmaması tetrakloro türevlerdeki klorların hepsnin sekonder aminler ile yer değiştirdiğini işaret etmektedir.

Çizelge 5.3 Bileşiklerin IR Tablosu

Bileşik Numarası	**υC-H(arom.)**	**υC-H(alif.)**	**υP=N**	**υP-Cl**
4	3063	2965;2869	1170	565;506
5	3066	2973;2873	1161	568;507
6	3061	2958,2850	1162	566;504
7	3070	2966;2864	1176	-
8	3068	2950,2840	1180	--
9	3065	2972,2856	1176	--
10	3063	2974,2916	1180	--
11	3068	2976,2914	1182	--
12	3065	2924,2816	1176	--
13	3074	2974,2906	1186	--
14	3078	2962,2878	1180	--
15	3080	2974,2886	1180	--
17	3078	2936,2865	1149	589;517
21	3080	2950;2847	1167	561;542

5.3 ^{31}P-NMR Spektrumu ile İlgili Yorumlar

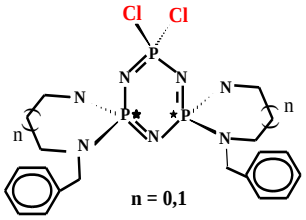
Sentezlenen bileşiklerin yapılarındaki fosfor atomlarının kimyasal kayma değerleri, eşleşme sabitleri ve spin sistemleri Çizelge 5.3'te verilmiştir. Spektrumlar protonla eşleşmemiş ^{31}P-NMR spektrumları olup çözücü olarak $CDCl_3$ kullanılmıştır. Spektrumlar incelendiğinde (4-bromo) benzildiamin ligandlarının trimer halkasına spiro yapıda bağlandığı belirlenmiştir.

Tetrakloro fosfazenlerin (**4**, **5** ve **6**) ^{31}P NMR spektrumlarında bir adet P(spiro) atomuna ait üçlü ve diğer iki P atomuna ait bir adet ikili pik vardır ve spin sistemleri AX_2 'dir. Tamamen-sübstitüe türevlerin spektrumlarında ise bir adet P(spiro) atomuna ait bir adet ikili ve diğer iki P atomuna ait üçlü pik vardır ve spin sistemleri AX_2 'dir.

Beşli halkanın bağlı olduğu fosfazen bileşiklerinin (**4**, **5**, **7**, **8**, **10**, **11**, **13**, **14**) hem kimyasal kayma değerleri [δP(spiro)] hem de eşleşme sabiti ($^2J_{PP}$) değeri altılı halkanın bulunduğu bileşiklerden (**6**, **9**, **12**, **15**) daha büyüktür. Elde edilen tüm bileşiklerin eşleşme sabitleri ($^2J_{PP}$) 36,5-55,9 Hz aralığında değişmektedir ve ortalama değer 45,0 Hz olarak hesaplanmıştır.

Cis ve *trans* dispiro fosfazenlerin (**16-21**) ^{31}P NMR spektrumlarında P(spiro) fosforlarına ait bir ikili pik ve PCl_2 fosforuna ait bir üçlü pik olduğu bulunmuştur. Beş üyeli spiro halkaya sahip bileşiklerin $^2J_{PP}$ eşleşme sabitlerinin altı üyeli spiro halkalı fosfazenlerden daha büyük olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, beş üyeli spiro halkaya sahip *cis* izomerleri (**16 ve 18**) $^2J_{PP}$ değerlerinin trans türevlerden (**17 ve 19**) daha küçüktür. Dispiro fosfazenlerde (**16-21**) iki adet stereojenik P-atomu vardır. Cis izomer mezo formda (*RS/SR*) bulunurken, trans izomer ise (*RR/SS*) rasemik karışım halindedir. Bileşik 18'in moleküler ve katı hal yapısı X-ışınları kırınımmetre yöntemi ile aydınlatılmış ve cis formda olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada sentezlenen hiçbir *cis*-fosfazen ürünü (16, 18, 20) kolon kromatografisi ile ayrılamamış olup preperatif ayırma (TLC) yöntemi uygulanmıştır. Ancak

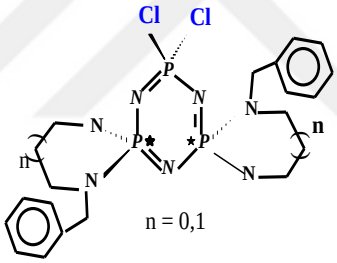
preparatif TLC yöntemi ile de *cis*- formların ayrılma işlemi başarılı sonuç vermemiştir.



* Stereojenik fosfor atomları (kiral merkez)

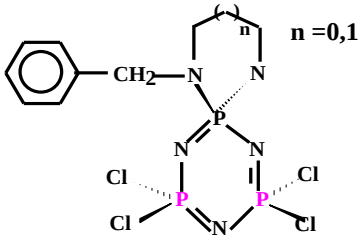
Şekil 5.1 Dispiro-*cis*(mezo) (*RS/SR*) **Cl** : Diastereotopik atom

Cis-dispirofosfazen türevlerde fosfor atomlarına bağlı klor atomlarında biri herhangi bir sübstitüentle yer değiştirdiğinde iki diastereomerik form oluşacağı için bu klorlar diastereotopik klor atomlarıdır.



Şekil 5.2 Dispiro-*trans* (rasemik) (*RR/SS*) Cl: Homotopik atom

Dispiro-*trans* türevlerde (Şekil 4.6) fosfor atomlarına bağlı klor atomlarından birinin farklı bir sübstitüentle yer değiştirmesi bileşikte öncekinden farklı bir kiralliğe neden olmamaktadır. Bu nedenle bu klorlar homotopik klor atomlarıdır.



Şekil 5.3 Monosübstitüefosfazen P : Prokiral fosfor atomu

Şekil 4.7'deki monosübstitüefosfazenlerdeki fosfor atomlarına bağlı herhangi bir klor atomunun bir sübstitüent ile yer değiştirmesi durumunda bileşikte kirallik meydana gelecek olmasından dolayı bu fosforlar prokiral fosforlar olarak adlandırılır.

Çizelge 5.4 Sentezlenen bileşiklerin ^{31}P NMR verileri

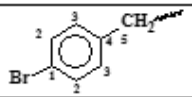
Bileşik	**Spin Sistemi**	**δ(ppm)**		**P(NR)$_2$**	**$^2J_{PP}$**
		PCl$_2$	**P(spiro)**		
4	**AX$_2$**	24,21 (i)	19,26 (ü)	-	41,3
5	**AX$_2$**	23,82 (i)	17,74 (ü)	-	41,3
6	**AX$_2$**	22,78 (i)	14,53 (ü)	-	36,5
7	**AX$_2$**	-	27,26 (ü)	18,54 (i)	43,7
8	**AX$_2$**	-	27,17 (ü)	18,34 (i)	43,7
9	**AX$_2$**	-	23,96 (ü)	17,51 (i)	36,5
10	**AX$_2$**	-	27,73 (ü)	22,91 (i)	41,7
11	**AX$_2$**	-	27,77 (ü)	22,91 (i)	40,5
12	**AX$_2$**	-	23,46 (ü)	21,03 (i)	37,3
13	**AX$_2$**	-	27,49 (ü)	22,04 (i)	42,9
14	**AX$_2$**	-	27,37 (ü)	21,95 (i)	43,7
15	**AX$_2$**	-	23,23(ü)	20,19(i)	38,9
16	**AX$_2$**	-	29,46(ü)	24,48(i)	53,5
17	**AX$_2$**	-	29,51(ü)	24,41(i)	55,9
18	**AX$_2$**	-	28,82(ü)	23,50(i)	53,5
19	**AX$_2$**	-	28,89(ü)	23,42(i)	53,5
20	**AX$_2$**	-	25,70(ü)	20,03(i)	38,9
21	**AX$_2$**	-	25,83(ü)	19,99(i)	36,4

5.4 ^{13}C NMR Spektrumu ile İlgili Yorumlar

Bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumlarından elde edilen veriler çizelge 5.5.'te verilmiştir. Kaydedilen ^{13}C NMR spektrumları proton ile eşleşmemiş spektrumlar oldukları için fosfor ile etkileşmeye girmeyen bütün karbonlar tek pik vermiştir. Spektrumlar alınırken çözücü olarak $CDCl_3$ kullanılmıştır.

Sentezlenen fosfazen bileşiklerinin N-*C*H_2 karbonlarıın kimyasal kayma değerleri 50,35-44,36 ppm aralığında, Ph-*C*H_2 karbonları (C5) 50,99-47,84 ppm aralığında, aromatik karbonlar (C1, C2, C3, C4) ise 139,21-120,21 ppm aralığında gözlenmiştir. Pirolidin (**7-9**), piperidin (**10-12**) ve DASD-sübstitüe bileşiklerinin (**13-15**) ^{13}C NMR spektrumlarında beklenen N-CH_2-*C*H_2(pyrr) ve N-*C*H_2(pyrr) karbon pikleri sırası ile δ=35,69-25,04 ppm ve 46,26-42,57 ppm değerleri arasında iki ayrı pik grubu olarak gözlenmiştir. Beş üyeli halka konformasyonun bu duruma sebep olduğu düşünülmektedir. N-CH_2-*C*H_2(pyrr) karbonları için üç bağ öteden eşleşmeler ortalama ($^3J_{PC}$) 7,0 Hz civarında gözlenmektedir. Tüm bileşiklerin aromatik halkaya ait ipso karbonunda (C4) ($^3J_{PC}$) fosfor ile eşleşme gözlenmiştir ve bu eşleşme sabitleri 5.3-11.5 Hz arasında değişmektedir. Ayrıca, altılı üyeli spiro halkaya sahip $^3J_{PC}$ eşleşme sabiti beş üyeli spiro halkalı fosfazen bileşiklerinden daha büyüktür. Spiro halkaların asimetrikliğinden dolayı tamamen-sübstitüe fosfazenlerde (**7-15**) ayrı fosfor atomuna bağlı sekonder amin ligandlarındaki OCO, NCH_2, NCH_2CH_2 ve OCH_2 karbonları birbirlerinden farklanmışlardır ve bu karbonlara ait pikler iki farklı pik grubu olarak karşımıza çıkmıştır.

Çizelge 5.5. Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz).



Bileşik	$NCH_2CH_2\underline{C}H_2$	$NCH_2\underline{C}H_2$	$NCH_2\underline{C}H_3$	N-$\underline{C}H_3$	$N\underline{C}H_2CH_3$	$CH_3N\underline{C}H_2$	$C_2H_5N\underline{C}H_2$	$N\underline{C}H_2$	C5	$O\underline{C}H_2$	$O\underline{C}O$	C4	C3	C2	C1
4	-	-	-	30.83 $^2J_{PC}$=4,6	-	44.39 $^2J_{PC}$=14,5	-	47.12 $^2J_{PC}$=13,7	47.93 $^2J_{PC}$=6,1	-	-	135.75 $^3J_{PC}$=5,3	129.92	131.74	121.62
5	-	-	13.42 $^3J_{PC}$=4,6	-	39.27 $^2J_{PC}$=4,5	-	44.12 $^2J_{PC}$=1,7	44.36 $^2J_{PC}$=14,5	47.84 $^2J_{PC}$=5,3	-	-	135.81 $^3J_{PC}$=5,3	129.95	131.73	121.59
6	-	25.19 $^3J_{PC}$=3,0	-	35.03	-	45.94	-	49.96 $^2J_{PC}$=3,8	50.17	-	-	136.02 $^3J_{PC}$=8,4	130.05	131.65	121.54
7	-	26,36 (pyr) $^3J_{PC}$=6,8 26,26 (pyr) $^3J_{PC}$=7,6	-	31.91 $^2J_{PC}$=3,8	-	44.38 $^2J_{PC}$=11,4	-	47,96 (spiro) $^2J_{PC}$=10,6 46,14 (pyr) $^2J_{PC}$=4,6 46,17 (pyr) $^2J_{PC}$=4,6	48.83 $^2J_{PC}$=6,1	-	-	138.53 $^3J_{PC}$=6,9	129.71	131.2	120.49

Çizelge 5.5. Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz). (devamı)

8	-	26,35 (pyrr) $^3J_{PC}$=6,1 26,26 (pyrr) $^3J_{PC}$=6,8	14.2 $^3J_{PC}$=6,9	-	39.4 $^2J_{PC}$=4,6	-	43.5 $^2J_{PC}$=11,5	44,47 (spiro) $^2J_{PC}$=11,4 46,16 (pyrr)	48.91 $^2J_{PC}$=5,3	-	-	138.56 $^3J_{PC}$=8,4	129.75	131.2	120.48
9	-	24,32 (spiro) $^3J_{PC}$=2,3 26,35 (pyrr) $^3J_{PC}$=7,6 26,31 (pyrr) $^3J_{PC}$=7,7	-	36.37	-	45.97	-	49,88 (spiro) $^2J_{PC}$=2,3 46,26 (pyrr)	50.99	-	-	139.21 $^3J_{PC}$=10,7	129.58	131.11	120.21
10	25.04 24.97	26,40 (pip) $^3J_{PC}$=7,6 26,32 (pip) $^3J_{PC}$=7,6	-	32.13 $^2J_{PC}$=3,8	-	44.4 $^2J_{PC}$=11,5	-	47,00 (spiro) $^2J_{PC}$=11.4 45,36 (pip) 45,28(pip)	49.33 $^2J_{PC}$=5,3	-	-	138.31 $^3J_{PC}$=8,4	129.57	131.18	120.46
11	25.07 24.99	26,42 (pip) $^3J_{PC}$=7,6 26,35 (pip) $^3J_{PC}$=6,9	14.17 $^3J_{PC}$=6,9	-	39.7 $^2J_{PC}$=4,6	-	43.53 $^2J_{PC}$=11,4	44,54 (spiro) $^2J_{PC}$=11,4 45,38 (pip) 45,34 (pip)	49.42 $^2J_{PC}$=5,3	-	-	138.4 $^3J_{PC}$=8,4	129.65	131.22	120.46

Çizelge 5.5. Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz). (devamı)

12	25.1 25.04	25,04 (spiro) 26,45 (pip) $^{3}J_{PC}$=7,7 26,38 (pyrr) $^{3}J_{PC}$=6,4	-	36.51	-	46.39	-	50,35 (spiro) $^{2}J_{PC}$=2,5 45,54 (pip) 45,48 (pip)	50.98	-	-	138.99 $^{3}J_{PC}$=11,5	129.72	131.09	120.26
13	-	35,67 (DASD) 35,54 (DASD)	-	32.08 $^{2}J_{PC}$=3,8	-	44.55 $^{2}J_{PC}$=11,5	-	47,61 (spiro) $^{2}J_{PC}$=11,4 42,67 (DASD) 42,57 (DASD)	49.27 $^{2}J_{PC}$=5,4	64.2 64.15	107.6 107.4	137.89 $^{3}J_{PC}$=8,4	129.42	131.33	120.55
14	-	35,68 (DASD) $^{3}J_{PC}$=7,1 35,56 (DASD) $^{3}J_{PC}$=7,1	14.14 $^{3}J_{PC}$=7,1	-	39.64 $^{2}J_{PC}$=4,5	-	43.57 $^{2}J_{PC}$=11,6	44,63 (spiro) $^{2}J_{PC}$=10,9 42,65 (DASD) 42,60 (DASD)	49.33 $^{2}J_{PC}$=5,2	64.21 64.15	107.6 107.5	137.96 $^{3}J_{PC}$=8,3	129.46	131.32	120.53

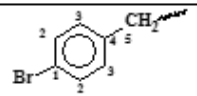
Çizelge 5.5. Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz). (devamı)

15	-	25,00 (spiro) 35,69 (DASD) $^{3}J_{PC}$=7,1 35,58 (DASD) $^{3}J_{PC}$=7,1	-	36.29	-	46.47	-	50,10 (spiro) 42,78 (DASD) 42,68 (DASD)	50.83	64.18 64.13	107.7 107.5	138.38 $^{3}J_{PC}$=10,9	129.6	131.21	120.39
20	-	23,85 (spiro)	-	35.85	-	45.94	-	50.16	50.25	-	-	137.41 $^{2}J_{PC}$=9,9	129.95	131.46	121.02
21	-	23,85 (spiro)	-	35.85	-	45.94	-	50.16	50.25	-	-	137.41 $^{2}J_{PC}$=9,9	129.95	131.46	121.02

5.5 ^{1}H-NMR Spektrumları ile İlgili Yorumlar

Bileşiklerin ^{1}H NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerleri ve eşleşme sabitleri çizelge 5.6'da verilmiştir. Spektrumlar alınırken çözücü olarak $CDCl_3$ kullanılmıştır. Sentezlenen fosfazen bileşiklerinin spiro N-C*H*$_2$ protonları 3,20-2,93 ppm aralığında, Ph-C*H*$_2$ protonları (H5) 3,98-3,85 ppm aralığında, aromatik bölge protonları (H2 ve H3) ise 7,39-6,79 ppm aralığında gözlenmiştir. Pirolidin ve DASD gruplarının bağlı olduğu bileşiklerde (**7-9** ve **13-15**) N-CH_2-C*H*$_2$(pyrr) hidrojenleri iki ayrı pik grubu olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca üç bağ öteden fosforun H5 protonunu yarma sabitinin ortalama değeri 3,94 Hz olarak hesaplanmıştır. Tüm bileşiklerde (**13** ve **14** hariç) H5 protonu üç bağ öteden fosfor tarafından ikiye yarılmıştır ve ortalama $^{3}J_{PH}$ değeri 8,2 Hz olarak hesaplanmıştır. Fenil halkasındaki aromatik protonlar ise birbirlerini ikiye yarmışlardır. Bileşik **4, 6, 9, 10, 12, 13** ve **15**'te metil protonlarının fosfor tarafından üç bağ öteden, beklendiği gibi, ikiye yarıldığıu belirlenmiştir ve $^{3}J_{PH}$ değerinin 11,2-14,0 Hz aralığında olduğu bulunmuştur.

Çizelge 5.6. Sentezlenen bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz)



Bileşik	$NCH_2CH_2C\underline{H}_2$	$N\text{-}CH_2\text{-}C\underline{H}_2$	$N\text{-}CH_2\text{-}C\underline{H}_3$	$N\text{-}C\underline{H}_3$	$N\text{-}C\underline{H}_2\text{-}CH_3$	$CH_3N\text{-}C\underline{H}_2$	$C_2H_5N\text{-}C\underline{H}_2$	$N\text{-}C\underline{H}_2$	$O\text{-}CH_2$	H5	H3	H2
4	-	-	-	2.6 $^{3}J_{PH}$=12,8 (i)	-	3.08 $^{3}J_{HH}$=6,4 (çp) $^{3}J_{PH}$=9,6 (çp)	-	3.18 $^{3}J_{HH}$=6,4 $^{3}J_{PH}$=11,6 (çp)	-	3.98 $^{3}J_{PH}$=10,0 (i)	7.3 $^{3}J_{HH}$=8,4 (i)	6.87 $^{3}J_{HH}$=8,4 (i)
5	-	-	1.22 $^{3}J_{HH}$=7,2	-	2.98 $^{3}J_{HH}$=7,2 $^{3}J_{PH}$=11,6 (çp)	-	3.08 $^{3}J_{HH}$=6,6 (çp) $^{3}J_{PH}$=10,8	3.2 $^{3}J_{HH}$=6,6 (çp) $^{3}J_{PH}$=10,8	-	3.96 $^{3}J_{PH}$=10,0 (i)	7.3 $^{3}J_{HH}$=8,4 (i)	6.87 $^{3}J_{HH}$=8,4 (i)
6	-	1,83 (spiro) $^{3}J_{HH}$=6,0 (çp)	-	2.62 $^{3}J_{PH}$=14,0	-	3.01 $^{3}J_{PH}$=14.8 $^{3}J_{HH}$=6,0 (çp)	-	3.11 $^{3}J_{PH}$=14,8 $^{3}J_{HH}$=6,0 (çp)	-	3.93 $^{3}J_{PH}$=8,8 (i)	7.29 $^{3}J_{PH}$=9,0 (i)	6.87 $^{3}J_{PH}$=9,0 (i)
7	-	1,77 (pyr) $^{3}J_{HH}$=6,4 (çp) (8H) 1,67 (pyr) $^{3}J_{HH}$=6,4 (çp) (8H)	-	2,56 $^{3}J_{PH}$=11,6 (i) (3H)	-	2,94 (pyr) $^{3}J_{PH}$=8,8 (çp) (2H) $^{3}J_{HH}$=6,6	-	3,03-3,18(pyr) (çp) (16H) 3,03-3,18(spiro) (çp) (2H)	-	3,94 $^{3}J_{PH}$=7,2 (i)	7,31	7,39

Çizelge 5.6. Sentezlenen bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz) (devamı)

8	-	- 1,77 (pyrr) $^{3}J_{HH}$=6,6 (çp) 1,69 (pyrr) $^{3}J_{HH}$=6,4 (çp)	1.13 $^{3}J_{HH}$=7,0 (çp) -	-	2.92 $^{3}J_{HH}$=7,0 (çp) $^{3}J_{PH}$=10,0 -	-	3,10 (spiro) -	3,10 (spiro) 3,10 (pyrr)	-	3.93 $^{3}J_{PH}$=6,4 (i) -	7.32 $^{3}J_{HH}$=8,6	6.82 $^{3}J_{HH}$=8,6
9	-	1,68 (spiro) (çp) $^{3}J_{HH}$=6,4 $^{3}J_{HH}$=6,0 1.75 (pyrr) $^{3}J_{HH}$=6,4 (çp) 1.64 (pyrr) $^{3}J_{HH}$=6,4 (çp)	-	2.55 $^{3}J_{PH}$=12,8 (i) - -	-	2.94 $^{3}J_{PH}$=14.4 $^{3}J_{HH}$=6,0 (çp) -	-	3.01 (spiro) $^{3}J_{PH}$=14,4 $^{3}J_{HH}$=6,4 3.12 (pyrr) (i)	-	3.96 $^{3}J_{PH}$=6,4(i)	7.25 $^{3}J_{HH}$=8,8 (i)	6.79 $^{3}J_{HH}$=8,8 (i)
10	1,37 (pip) (çp) 1,36 (pip) (çp)	1,46 (pip) (çp)	-	2.51 $^{3}J_{PH}$=11,2 (i)	-	2.9 $^{3}J_{PH}$=9,8 $^{3}J_{HH}$=6,4 (çp)	-	3.07 $^{3}J_{PH}$=10.8 $^{3}J_{HH}$=6,4 (çp) 3,01 (pip) (çp) 2,96 (pip) (çp)	-	3.89 $^{3}J_{PH}$=6,8 (i)	7,35 $^{3}J_{HH}$=8,2 (i)	7,25 $^{3}J_{HH}$=8,2 (i)

Çizelge 5.6. Sentezlenen bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz) (devamı)

11	1,39-1,49 (pip) (çp)	1,39-1,49 (pip) (çp)	1.12 $^{3}J_{HH}$=7,2 (ü)	-	2.88 $^{3}J_{PH}$=12,8 $^{3}J_{HH}$=7,2 (çp)	-	2.94 $^{3}J_{PH}$=11.2 $^{3}J_{HH}$=6,8 (çp)	3.05 $^{3}J_{PH}$=12,8 $^{3}J_{HH}$=6,8 (çp) 3,03 (pip) (çp) 2,99 (pip) (çp)	-	3.92 $^{3}J_{PH}$=6,4 (i)	7,39 $^{3}J_{HH}$=8,4 (i)	7,28 $^{3}J_{HH}$=8,4 (i)
12	1,35-1,49 (pip) (çp)	1.75 $^{3}J_{HH}$=5,6 $^{3}J_{HH}$=5,6 (spiro) (çp) 1,39-1,49 (pip) (çp)	-	2.55 $^{3}J_{PH}$=13,2 (i)	-	2.89 $^{3}J_{PH}$=11,2 $^{3}J_{HH}$=5,6 (çp)	-	2.93 $^{3}J_{PH}$=11,2 $^{3}J_{HH}$=5,6 (çp) 3,05 (pip) (çp) 2,99 (pip) (çp)	-	3,92 $^{3}J_{PH}$=6,8 (i)	7,39 $^{3}J_{HH}$=8,2 (i)	7.27 $^{3}J_{HH}$=8,2 (i)
13	-	1.66 $^{3}J_{HH}$=5,6 (DASD) (çp) 1.56 $^{3}J_{HH}$=5,6 (DASD) (çp)	-	2.54 $^{3}J_{PH}$=11,2 (i)	-	2.99 $^{3}J_{PH}$=9,5 (çp)	-	3.12 (spiro) (çp) 3,22 (DASD) (çp) 3,14 (DASD) (çp)	3.91 3.95	3.93	7,42 $^{3}J_{HH}$=8,4 (i)	7,29 $^{3}J_{HH}$=8,4 (i)

Çizelge 5.6. Sentezlenen bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz) (devamı)

14	-	1.65 $^{3}J_{HH}$=5,6 (DASD) (çp) 1.56 $^{3}J_{HH}$=5,2 (DASD) (çp)	1.15 $^{3}J_{HH}$=7,2 (ü)	-	2.88 $^{3}J_{HH}$=7,2 (çp)	-	3 $^{3}J_{PH}$=10,6 $^{3}J_{HH}$=8,4 (çp)	3.1 (çp) 3,20 (DASD) (çp) 3,14 (DASD) (çp)	3.95 3.91	3.92	7,39 $^{3}J_{HH}$=8,2 (i)	7,27 $^{3}J_{HH}$=8,2 (i)
15	-	1.73 (spiro) (çp) 1.61 $^{3}J_{HH}$=5,8 (DASD) (ü) 1.5 (DASD) (çp)	-	2.51 $^{3}J_{PH}$=13,2 (i)	-	2.89 $^{3}J_{PH}$=10,8 $^{3}J_{HH}$=5,4 (çp)	-	2.99 $^{3}J_{PH}$=11.8 $^{3}J_{HH}$=6,0 (çp) 3,19 (DASD) (çp) 3,12 (DASD) (çp)	-	3,85 $^{3}J_{PH}$=6,8 (i)	7,38 $^{3}J_{HH}$=8,8 (i)	7.24 $^{3}J_{HH}$=8,8 (i)

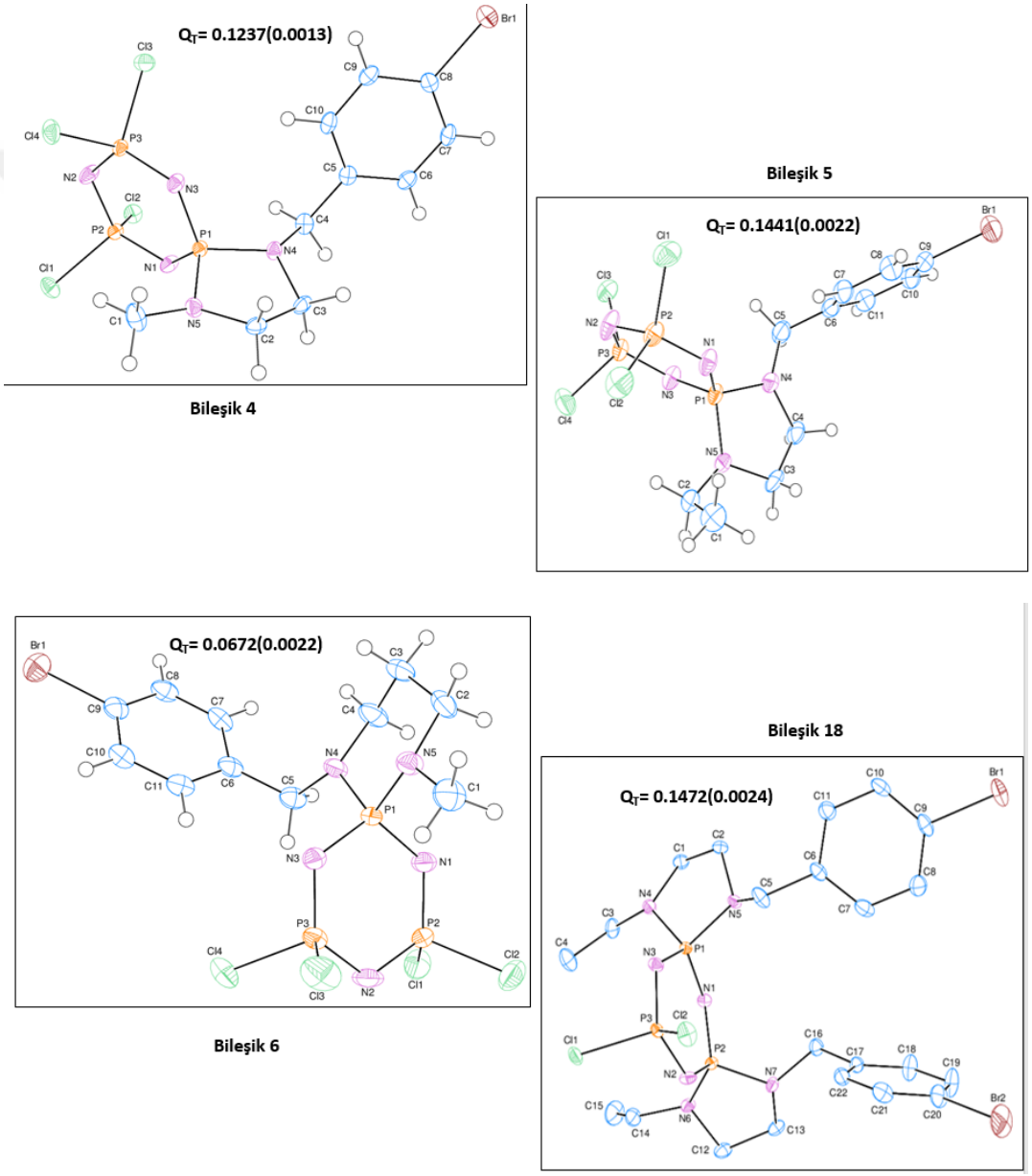
Çizelge 5.6. Sentezlenen bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz) (devamı)

20	-	1,74 (ç.p.) $^{3}J_{HH}$=7,6 $^{3}J_{HH}$=6,4 $^{3}Jp_{H}$=11,2	-	2.6 $^{3}J_{PH}$=12,8 (i)	-	2.98	-	3.98	-		7.44 $^{3}J_{HH}$=8,4 (i)	7.27 $^{3}J_{HH}$=8,4 (i)
21	-	-	-	2.6 $^{3}J_{PH}$=12,8 (i)	-	3.08 $^{3}J_{HH}$=6,4 (çp) $^{3}J_{PH}$=9,6 (çp)	-	3.18 $^{3}J_{HH}$=6,4 $^{3}J_{PH}$=11,6 (çp)	-		7.44 3J_{HH}=8,4 (i)	7.27 $^{3}J_{HH}$=8,4 (i)

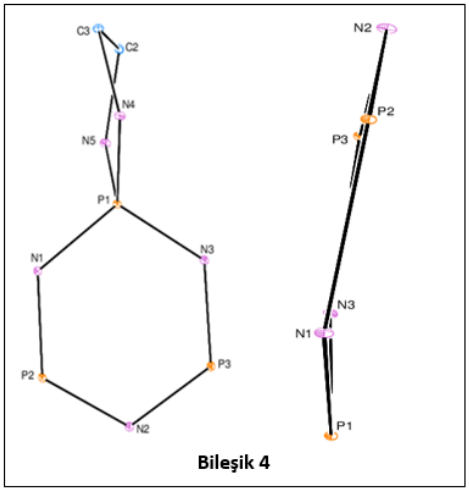
5.6 X-Işınları Yapı Çözümlemeleri

5.6.1 Bileşik 4, 5, 6 ve 18'in yapıları

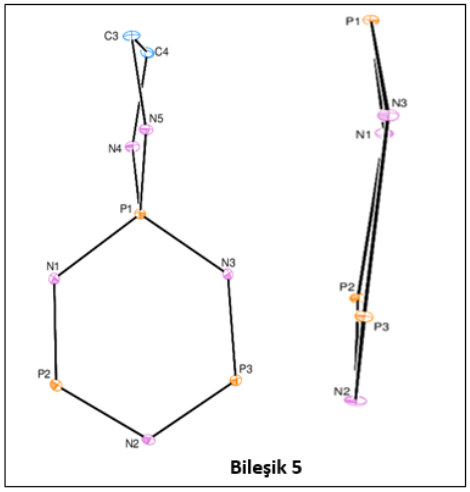
Uygun tek kristali elde edilen bileşik 4, 5, 6 ve 18'in X-ışınları kırınımmetre yöntemiyle molekül ve katı hal yapıları belirlenmiş bağ açıları, bağ uzunlukları ve N_3-P_3 halkası ve spirohalkaların konformasyonları incelenmiştir.



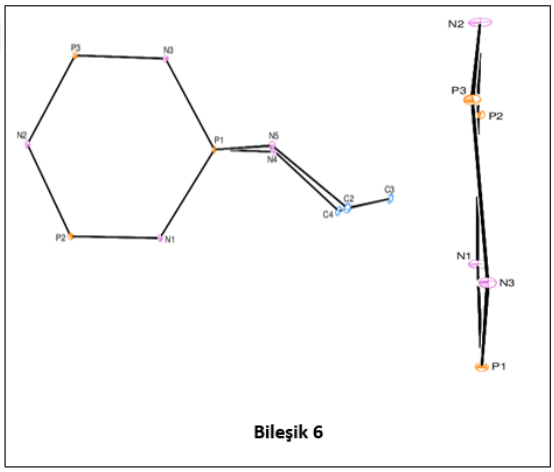
Şekil 4.1. Bileşik 4, 5, 6 ve 18'in ORTEP diyagramları



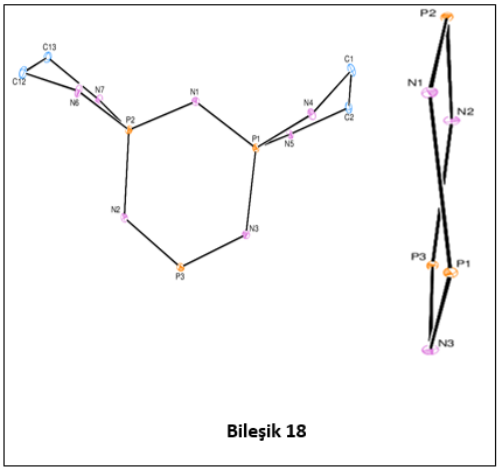
Bileşik 4



Bileşik 5



Bileşik 6



Bileşik 18

Şekil 5.4 Bileşik 4, 5, 6 ve 18 için spiro ve fosfazen halkalarının konformasyonları

Çizelge 5.7 Sentezlenen bileşiklerin kristallografik verileri

Kapalı Formülü	**$C_{10}H_{13}BrCl_4N_5P_3$ (4)**	**$C_{11}H_{15}BrCl_4N_5P_3$ (5)**	**$C_{11}H_{15}BrCl_4N_5P_3$ (6)**	**$C_{22}H_{30}Br_2Cl_2N_7P_3$ (18)**
Mol Kütlesi	517,89	531,90	531,90	716,17
Kristal Sistemi	Triklinik	Monoklinik	Monoklinik	Triklinik
Uzay Grubu	P-1	P 2_1/n	P 2_1/n	P-1
***a* (Å)**	8.0934(2)	15,0587(3)	14,9647(3)	9,7081(3)
***b* (Å)**	10.0908(3)	7,9528(3)	8,2570(2)	12,9603(4)
***c* (Å)**	11.8598(3)	16,5486(3)	16,1925(3)	13,0384(4)
α (°)	94.991(2)	90,00	90,00	63,575(2)
β (°)	97.715(3)	95,146(3)	99,762(3)	84,596(3)
γ (°)	103.529(3)	90,00	90	78,323(3)
V	926.10(4)	1972,54(9)	1971,83(7)	1438,67(8)
Birim hücre sayısı (Z)	2	4	4	2
μ (cm^{-1})	3,059 (Mo K□)	2,875(Mo K□)	2,876	3,197
ρ (calcd) (g cm^{-1})	1,857	1,791	1,792	1,653
Toplam yansıma sayısı	14811	16572	13328	20070
Çözüm için gerekli data sayısı	3778	3491	3486	4986
***R*int**	0,0411	0,0632	0,0505	0,0403
2θmax (°)	52,74	50,06	50,06	50,06
***T*min / *T*max**	0,5441 / 0,7456	0,4878/0,7455	0,3476/0,7456	0,3523/0,7456
Parametre sayısı	209	218	218	327
R [F2 >2σ(F2)]	0,0208	0,0403	0,0359	0,0357
wR	0,0547	0,1009	0,0859	0,0855

Çizelge 5.8 Sentezlenen bileşiklerin bağ uzunlukları ve bağ açıları

Bağ Uzunlukları	4	5	6	18	Bağ Açıları	4	5	6	18
P1– N1	1,6134(14)	1,614(3)	1,617(3)	1,597(3)	**N2– P2– N1**	120,56(8)	119,99(16)	119,65(17)	112,63(13)
P1– N3	1,6164(15)	1,608(3)	1,605(3)	1,612(2)	**N2– P3– N3**	119,97(8)	119,41(16)	120,43(16)	121,79(13)
P2– N1	1,5647(15)	1,560(3)	1,552(3)	1,587(2)	**N1– P1– N3**	111,56(8)	111,50(16)	112,84(15)	113,74(12)
P2– N2	1,5800(15)	1,579(3)	1,579(3)	1,627(2)	**P1– N3– P3**	124,65(9)	124,53(18)	123,42(19)	120,49(16)
P3– N2	1,5824(15)	1,578(3)	1,575(3)	1,559(3)	**P1– N1– P2**	123,94(9)	123,50(19)	124,59(19)	127,72(15)
P3– N3	1,5640(15)	1,563(3)	1,563(3)	1,567(2)	**P2– N2– P3**	117,96(9)	118,53(18)	118,58(19)	121,77(15)
P1– N4	1,6337(15)	1,623(3)	1,635(3)	1,650(2)	**N4– P1– N5**	95,52(7)	95,04(16)	103,28(15)	95,99(12)
P1– N5	1,6328(15)	1,629(3)	1,641(3)	1,665(2)					

Bileşiklerin ORTEP diyagramları ve halka konformasyonları Çizelge 5.8'de verilmiştir. Bileşik 4 ve 5 in fosfazen halkası [4 numaralı bileşik için; Q_T=0,1237(0,0013); 5 numaralı bileşik için; Q_T=0,1441(0,0022)] düzlemsel-kayık konformasyonunda, bileşik 6 ve **18**'in ise burkulmuş yapıda olduğu bulunmuştur [6 numaralı bileşik için; Q_T=0,0672(0,0022); **18** numaralı bileşik için; Q_T=0,1472(0,0024)]. Ayrıca, bileşik 4, 5 ve 18'e ait 5 üyeli spirohalkaların zarf konformasyonunda, bileşik **6**'nın altı üyeli spirohalkasının ise sandalye konformasyonunda olduğu belirlenmiştir.

Katı hal yapıları belirlenen tüm fosfazen bileşiklerinin ortalama P-N(endocyclic) bağ uzunluğunun (1,587 Å) halka dışı P-N (exocyclic) bağ uzunluğundan (1,66 Å) küçük olduğu görülmüştür.

5.7 Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri onbir farklı bakteri ve üç farklı mayaya [*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumaniae* ATCC 13883, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Bacillus cereus* (NRLL B-3711), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Proteus vulgaris* (RSKK 96029), *Enterococcus. hirae* ATCC 9790, *Salmonella thyphium* (ATCC14028), *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida tropicalis* (ATCC13803) ve *Candida Krause* (ATCC14243)] karşı incelenmiştir. Kontrol olarak bakteriler için Kloroamfenikol ve

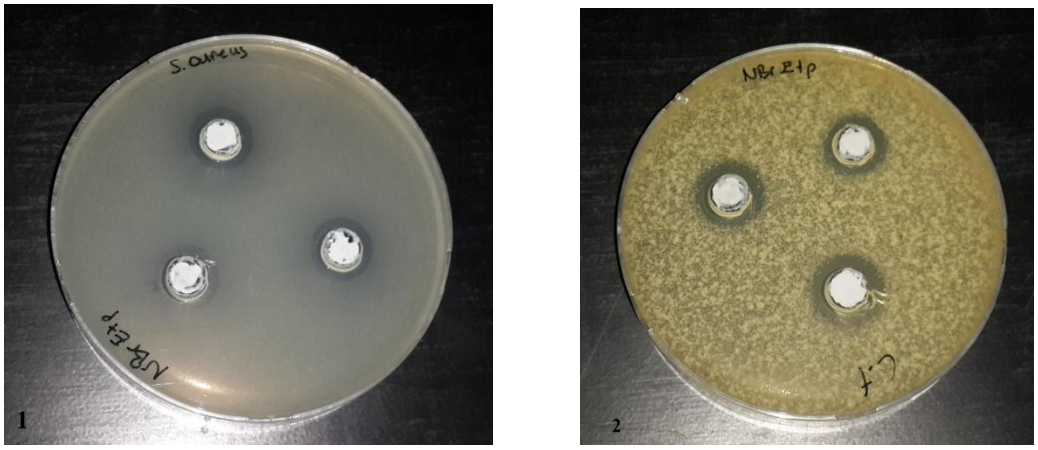
Amfisilin, mayalar için Ketokonazol kullanılmıştır ve bileşiklerin konsantrasyonları 2500 μM olacak şekilde hazırlanmışlardır. Bileşikler DMF'de çözülmüştür ve üç kez tekrarlanmıştır. C. Albicans mayasına karşı bileşikler **6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13** ve **15**'in en az ketakonazol kadar etkili oldukları belirlenmiştir.

Çizelge 5.9 Bileşiklerin patojen mikroorganizmalar üzerinde oluşturdukları inhibisyon zon çapların(mm)

Test Mikroorganizmaları	Pozitif kontrol																
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	18	19	Amp	C	Keto
E. coli ATCC 35218	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 0	-	14 ± 1	11 ± 1	11 ± 1	12 ± 1	14 ± 1	11 ± 1	15 ± 1	16 ± 1	-	-	-	8 ± 0	NS
E. coli ATCC 25922	11 ± 0	12 ± 2	13 ± 1	11 ± 1	11 ± 0	14 ± 1	-	-	11 ± 0	16 ± 2	13 ± 0	13 ± 1	-	-	18 ± 0	25 ± 0	NS
B. cereus NRRL B-3711	-	-	-	22 ± 1	20 ± 0	-	-	11 ± 1	12 ± 1	12 ± 1	12 ± 0	13 ± 1	11 ± 0	11 ± 0	-	-	NS
B. subtilis ATCC 6633	11 ± 0	12 ± 1	13 ± 1	22 ± 1	20 ± 1	11 ± 0	-	11 ± 1	13 ± 1	12 ± 1	11 ± 0	16 ± 1	14 ± 0	14 ± 0	23 ± 1	21 ± 0	NS
S. aureus ATCC 25923	-	10 ± 0	-	14 ± 1	14 ± 0	-	-	-	-	-	-	-	16 ± 1	16 ± 1	44 ± 1	24 ± 1	NS
E. faecalis ATCC 29212	-	-	-	14 ± 0	16 ± 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	27 ± 0	20 ± 0	NS
P. aeruginosa ATCC 27853	11 ± 1	11 ± 0		-	-	12 ± 1	-	11 ± 0	11 ± 0	13 ± 1	11 ± 1	11 ± 0	-	-	60 ± 0	34 ± 0	NS
K. pneumaniae ATCC 13883	12 ± 0	14 ± 1	12 ± 1	11 ± 1	11 ± 0	11 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31 ± 1	NS
S. typhimurium ATCC 14028	12 ± 1	11 ± 1	-	11 ± 1	11 ± 0	-		11 ± 0	12 ± 1	12 ± 1	-	14 ± 1	-	-	19 ± 1	38 ± 1	NS
E. hirae ATCC 9790	-	-	-	13 ± 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9 ± 1	22 ± 1	NS
P. vulgaris RSKK 96029	11 ± 1	12 ± 1	11 ± 0	11 ± 0	11 ± 0	11 ± 0	17 ± 1	12 ± 0	-	14 ± 1	18 ± 1	22 ± 2	-	-	-	32 ± 1	NS
C. albicans ATCC 10231	-	-	11 ± 1	11 ± 1	12 ± 1	11 ± 0	14 ± 2	14 ± 1	21 ± 0	12 ± 1	-	11 ± 0	-	-	NS	NS	11 ± 1
C. krusei ATCC 6258	15 ± 1	16 ± 1	15 ± 1	13 ± 0	15 ± 1	-	11 ± 2	-	15 ± 1	-	-	-	-	-	NS	NS	18 ± 1
C. tropicalis Y-12968	11 ± 0	12 ± 1	11 ± 0	16 ± 1	14 ± 1	12 ± 1	22 ± 1	22 ± 1	22 ± 0	20 ± 1	22 ± 2	19 ± 1	-	-	NS	NS	34 ± 2

Çizelge 5.9 incelendiğinde 4-bromobenzildiaminofosfazenlerin hemen hemen hepsinin bakteri ve mayalara karşı etkili olduğu görülmektedir. Test esilen fosfazen türevlerinin neredeyse hepsi (Bileşik **7**, **10**, **18** ve **19** hariç) *E. coli ATCC* 35218'ye karşı etkili olduğu anlaşılmıştır. Kontrol antibiyotiklerinin bile etkili olmadığı *B. cereus* bakterisine karşı bileşik 7 ve 8'in yüksek derecede aktivite gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca aynı bileşikerin (**7** ve **8**) *B. subtilis*'e karşı da etkinliğe sahip olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak çizelge 5.9'un verilerine göre en yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip bileşiklerin tetrapirolidino ve tetrapiperidino türevler olduğu söylenebilir.



Şekil 5.5 8 numaralı bileşiğinin *Staphylococcus aureus* bakterisi (1) ve *Candida tropicalis* mayası (2) üzerinde oluşturduğu inhibisyon zonları



Şekil 5.6 12 numaralı bileşiğinin *Bacillus cereus* mayası üzerinde oluşturduğu inhibisyon zon çapı



Şekil 5.7 15 numaralı bileşiğinin *Bacillus cereus* mayası üzerinde oluşturduğu inhibisyon zon çapı

5.8 Mikrodilüsyon

Antimikrobiyal aktivite gösteren bileşiklerin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK), minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK) ve minimum fungisidal komsantrasyon (MFK) değerleri mikrodilüsyonçalışması ile ortaya çıkarılmıştır.

Çizelge 5.10 Bileşiklerin minimal inhibisyon (MİK) değerleri (μM)

Test Mikroorganizmaları	Bileşikler							Pozitif Kontrol			
	10	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**18**	**19**	**Amp**	**C**	**Keto**
E. coli ATCC 35218 **G(-)**	312.5	312.5	312.5	156.3	312.5	312.5	-	-	2500	625	NS
E. coli ATCC 25922 **G(-)**	156.3	-	-	156.3	156.3	156.3	-	-	<19.5	78.1	NS
B. cereus NRRL B-3711 **G(+)**	312.5	156.3	-	312.5	312.5	312.5	156.3	156.3	156.3	156.3	NS
B. subtilis ATCC 6633 **G(+)**	312.5	156.3	-	312.5	312.5	312.5	156.3	156.3	<19.5	78.1	NS
S. aureus ATCC 25923 **G(+)**	-	-	-	-	-	-	312.5	312.5	<19.5	156.3	NS
E. faecalis ATCC 29212 **G(+)**	-	-	-	-	-	-	-	-	<19.5	312.5	NS
P. aeruginosa ATCC 27853 **G(-)**	312.5	312.5	-	312.5	312.5	312.5	-	-	>2500	>2500	NS
K. pneumaniae ATCC 13883 **G(-)**	-	-	-	-	-	-	-	-	1250	625	NS
S. typhimurium ATCC 14028 **G(-)**	156.3	156.3		156.3	-	156.3	-	-	<19.5	156.3	NS
E. hirae ATCC 9790 **G(+)**	-	-	-	-	-	-	-	-	19,5	156.3	NS
P. vulgaris RSKK 96029 **G(-)**	-	156.3	156.3	156.3	156.3	156.3	-	-	1250	1250	NS
C. albicans ATCC 10231	<9.8	78.1	78.1	78.1	-	78.1	-	-	NS	NS	312.5
C. krusei ATCC 6258	156.3	-	156.3	-	-	-	-	-	NS	NS	<19.5
C. tropicalis Y-12968 **G(+)**	<9.8	78.1	156.3	78.1	156.3	156.3	-	-	NS	NS	78.1

MİK değerlerine göre kontrol antibiyotikleri ile kıyaslandığında bileşik 10-15'in düşük konsantrasyonlarda E. coli ATCC 35218 bakterisine karşı etkili olduğu belirlenmiştir.

Benzer şekilde bileşik **10**, **11**, **13**, **14** ve **15**'in P. aeruginosa'ya karşı düşük konsantrasyonda aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca, bileşik **11-15**'in P. vulgaris bakterisine karşı düşük konsantrasyonda etkili olduğu bulunmuştur. Özellikle C. albicans ve C. Tropicalis mayalarına karşı bileşik **10**'un <9.8 μM konsantrasyonda etkili olması ilgi çekici bir sonuçtur.

Çizelge 5.11 Bileşiklerin Minimal Bakterisidal Konsantrasyonları (MBK) ve Minimal Fungisidal Konsantrasyon (MFK) değerleri (μM)

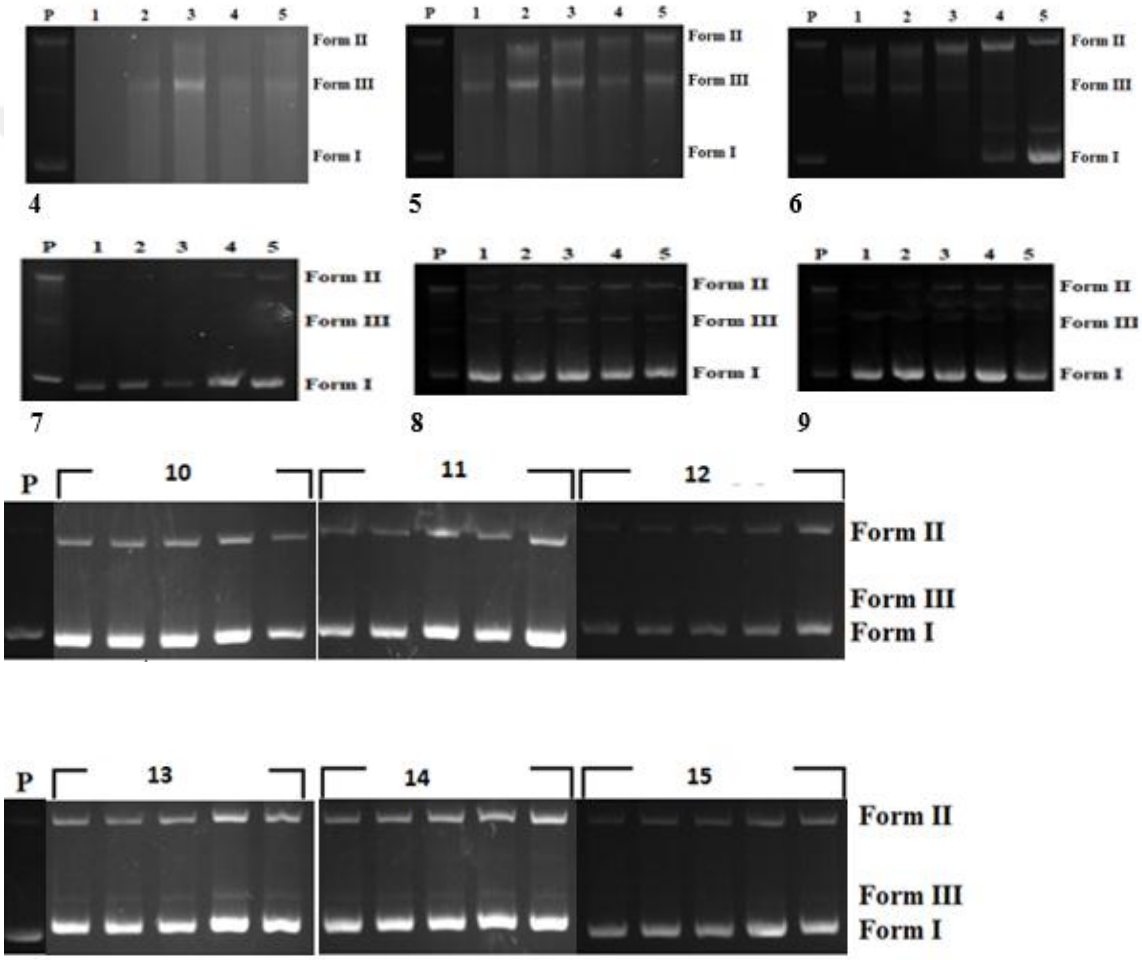
Test Mikroorganizmaları	Bileşikler								Pozitif Kontrol		
	10	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**18**	**19**	**Amp**	**C**	**Keto**
E. coli ATCC 35218	1250	625	1250	1250	1250	625	-	-	2500	>2500	NS
E. coli ATCC 25922	-	-	625	625	625	312.5	-	-	<19.5	1250	NS
B. cereus NRRL B-3711	-	156.3	312.5	312.5	312.5	312.5	>1250	>1250	2500	1250	NS
B. subtilis ATCC 6633	-	156.3	625	625	625	625	>1250	>1250	19,5	78.1	NS
S. aureus ATCC 25923	-	-	-	-	-	-	1250	1250	<19.5	2500	NS
E. faecalis ATCC 29212	-	-	-	-	-	-	-	-	312.5	625	NS
P. aeruginosa ATCC 27853	-	312.5	312.5	312.5	312.5	312.5	-	-	2500	2500	NS
K. pneumaniae ATCC 13883	-	-	-	-	-	-	-	-	1250	2500	NS
S. typhimurium ATCC 14028		625	625	625	-	625	-	-	<19.5	1250	NS
E. hirae ATCC 9790	-	-	-	-	-	-	-	-	39.1	2500	NS
P. vulgaris RSKK 96029	312.5	312.5	-	312.5	312.5	312.5	-	-	>2500	2500	NS
C. albicans ATCC 10231	78.1	312.5	<9.8	625	-	625	-	-	NS	NS	1250
C. krusei ATCC 6258	312.5	-	625	-	-	-	-	-	NS	NS	156.3
C. tropicalis Y-12968	625	625	<9.8	625	625	625	-	-	NS	NS	1250

MBK ve MFK tablolarına göre, **10**-**15**'in *E. coli* ATCC 35218, *B. cereus, P. aeruginosa* ve *P. vulgaris* bakterilerine karşı düşük konsantrasyonlarda etkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, bileşik **12** *C. tropicalis* mayasına karşı <9.8 μM konsantrasyonda etkili olmasının önemli olduğu düşünülmektedir.

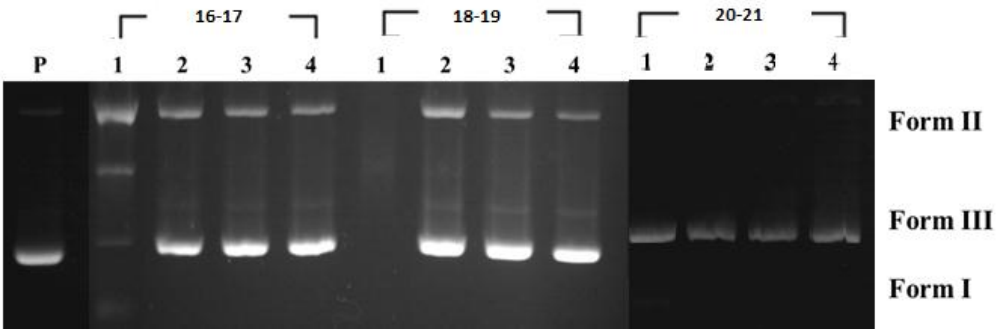
5.9 DNA-Madde Etkileşimi

Bileşiklerin pBR322 plazmit DNA ile etkileşimleri agaroz jel elektroforez yöntemi ile incelenmiştir. Fosfazen bileşiklerinin 156-2500 μM aralığında farklı konsantrasyonlarındaki çözeltileri hazırlandıktan sonra plazmit DNA ile 24 saat boyunca inkübasyona bırakılmış ve agaroz elektroforezde yürütülerek fosfazen bileşiği ile plazmit DNA arasındaki ilişki belirlenmiştir. Şekillerdeki P hattı kontrol olarak kullanılan pBR322 DNA plazmitidir. Plasmit DNA'ya ait üç farklı yapı vardır; süper sarmal form (form I), çentik oluşmuş açık halkasal form (form II) ve doğrusal form (form III) DNA. Birden beşe doğru numaralandırılan hatlar pBR322 plazmit DNA ile fosfazen bileşiklerinin sırası ile 2500 μM, 1250 μM, 625 μM, 312 μM ve 156 μM

konsantrasyonlarında inkübasyona bırakılmış halleridir. Bileşik 4-9'un beş farklı konsantrasyonu plazmit DNA ile muamele edilmiş ve sonrasında agaroz jel elektroforezinde yürütülmüştür. Tetrakloro sübstitüe bileşiklerin (**4**-**6**) DNA üzerinde daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Bileşikler DNA'nın hızını azaltarak etkilerini göstermişlerdir. Bileşiklerin özellikle yüksek konsantrasyonlarının daha etkili olduğu görülmekle beraber **4** ve **5** bileşiklerinin tüm konsantrasyonlarının DNA üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir.



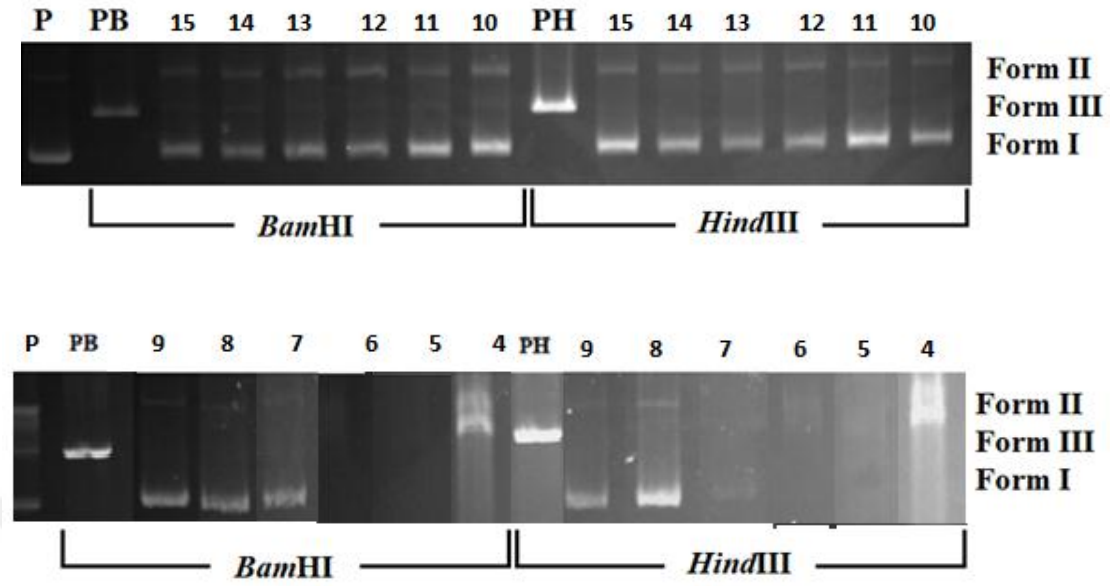
Şekil 5.8 (4-13) numaralı maddelerin DNA etkileşimi



Şekil 5.9 (16-21) numaralı maddelerin DNA etkileşimi

5.10 *Bam*HI ve *Hind*III Enzimleri ile Restriksiyon Endonükleaz Reaksiyonu ile ilgili Yorumlar

Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen 4-bromo-benzilaminofosfazen bileşiklerinin (4-15) DNA ile etkileşimleri sonucunda, DNA'ya bağlanıp bağlanmadığını ve eğer bağlandıysa hangi nükleotidlere bağlandığını belirlemek üzere BamHI ve HindIII enzimleri ile enzim kesme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. BamHI enziminin kesim dizisi 5'-G/GATCC-3', HindIII enzim kesimi ise 5'-A/AGCTT-3 dizisidir. Bu enzimler ile kesim sonucu her iki form DNA da form III DNA (lineer DNA) yapısına dönüşmektedir. Eğer DNA, BamHI ile kesilmiş ise madde G-C nükleotid çiftine, HindIII ile kesilmişise A-T nükleotid çiftine bağlanmamıştır. Form I ve Form II'nin yanında DNA hatlarında üçüncü bir bant olan form III lineer bandı oluşmuşsa DNA uygulanan enzim ile kısmen kesilmiştir ve sentezlenen madde DNA'ya kısmen bağlanmıştır.



Şekil 5.10 (4-15) numaralı maddelerin *Bam*HI ve *Hind*III enzim kesimleri

Bileşik **7-15** inkubasyona bırakılmış plazmit DNA *Bam*HI ve *Hind*III restriksiyon enzimi ile kesilmiş ve agoroz jelde yürütülmüştür. Madde **7-15** *Bam*HI ile kesilmezken **5** ve **6** kesilmiştir. Bu, enzim kesim yerindeki G/G nükleotitlerine **7-15** bileşiklerinin bağlandığının göstergesidir. *Hind*III ile yapılan enzim kesim sonucu da bileşiklerle inkübe edilmiş plazmitlerin hiç biri *Hind*III ile kesilmemiş bu da fosfazen türevlerinin A/A nükleotitlerine bağlandığını göstermektedir.

5.11 Sitotoksik Aktivite Çalışmaları

Bu çalışmada, sitotoksik aktivitenin belirlenmesi için MTT testi kullanılmıştır. MTT [3-(4,5-Dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazolyumbromür], bileşiklerin sitotoksik aktivitelerinin belirlenmesinde en sık kullanılan indirgenme tayinidir. Her bir grubun hücre yaşayabilirliği yüzdesi, kontrol hücresi yaşayabilirliğinin tanımına göre %100 olarak hesaplandı.

Çizelge 5.12 L929 Sitotoksik Aktivite

L929	% Canlılık
Konsantrasyonlar	**6**
1/2	18,25±8,27
1/8	18,75±6,43
1/16	21,16±4,22
1/32	79,82±1,66

Çizelge 5.13 A549 Sitotoksik Aktivite

A549	% Canlılık
Konsantrasyonlar	**6**
1/2	16,25±6,74
1/8	45,77±6,51
1/16	57,85±4,51
1/32	86,48±2,08

Kontrol %canlılık: %100 olarak değerlendirme yapılmıştır.

Bileşik **6**'nın sitotoksisite çalışmaları TS EN ISO 10993-5 standardına göre yapılmıştır. Çalışılan konsantrasyonlardan elde edilden % canlılık değerlendirmeleri sonucunda L929 fibroblast hücreleri ile A549 küçük hücreli akciğer kanseri hücreleri arasında % canlılık açısından büyük bir fark gözlenmemiştir. Sonuç olarak maddelerin sitotoksik potansiyelleri çeşitli uygulamalar ile (nanopartikül, maddeler arası sinerji vb.) ön plana çıkarılabilir olup elde edilen % canlılık değerleri Çizelge 5.12 ve Çizelge 5.13'te göaterilmiştir.

Bileşik **6**'nın düşük konsantrasyonlarda A549 hücre hattına karşı aktivite gösterdği bulunmuştur. L929 Fibroblast hücrelerine karşı ise yine düşük konsantrasyonlarda etkilidir.

6 TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Bu yüksek lisans tez çalışmasında elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibidir;

1. 4-Bromobenzaldehit ile alifatik diaminlerin (N-metiletilendiamin, N-etiletilendiamin, N-metil-1,3-diaminopropan) alkol ortamındaki reaksiyonları sonucunda Schiff bazları sentezlenmiş ve bu Schiff bazlarının alkol ortamında $NaBH_4$ ile indirgenmesi ile iki dişli amin bileşikleri elde edilmiştir (**1-3**). 4-bromo-benzildiaminlerin THF ortamında trimer ile reaksiyonu sonucu tetrakloromonospirofosfazen türevleri (**4-6**) sentezlenmiş, elde edilen fosfazen türevlerinin pirolidin, piperidin ve DASD ile etkileştirilmesinden tamamen sübstitüe bileşikler (**7** ve **15**) elde edilmiştir. Elde edilen bileşikler 4-bromo-benzildiamin içeren ilk trimerik fosfazen türevleridir.

2. Trimer ile 4-bromo-benzildiaminin 1:2 stokiyometrik oranlarda etkileştirilmesinden *cis(mezo)* ve *trans(rasemik)* dispirofosfazenler sentezlenmiştir. Dispirofosfazen bileşiklerinin (**16 - 21**) *cis* ve *trans* geometrik izomerleri kolon kromatografisi yöntemi ile ayrılamamış, preperatif ince tabaka kromatografisi ile ayırma denenmiş ancak bu ayırma yöntemi de başarılı olamamışır.

3. Elde edilen *cis* ve *trans*-dispiro fosfazenlerin verimleri ^{31}P NMR spektrumlarından yararlanılarak hesaplanmıştır. *Cis* izomerlerinin verimlerinin *trans* ürünlerinkine göre çok düşük olduğu belirlenmiştir. Bunun nedeninin, *cis*-izomer oluşurken brom ve pendant 4-bromobenzil gruplarının sterik engellilik oluşturması olduğu düşünülmektedir.

4. Sentezlenen tüm fosfazen bileşiklerinin yapıları IR, MS, ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P NMR spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Bu spektroskopik bulguların spektroskopi bilimine katkılarının olacağı düşünülmektedir.

5. Uygun kristalleri elde edilebilen **4, 5**, **6** ve **18** numaralı bileşiklerin katı hal yapıları, halka konformasyonları, bağ açıları ve bağ uzunlukları X-ışınları

kırınımmetre yöntemi ile belirlenmiştir. Bu belirlemelere göre bileşik **18**'in cis formda olduğu bulunmuştur.

6. Sentezlenen bileşiklerin bazı bakteri [G(+) ve G(-)] ve mayalara karşı antimikrobiyel aktiviteleri incelenmiştir. Test edilen bileşiklerin hemen hemen hepsinin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin olduğu belirlenmiştir. Özellikle tetrapirolidino türevlerin (7 ve 8) yüksek antimikrobiyel etki gösterdikleri anlaşılmaktadır.

7. Antimikrobiyal aktiviteleri incelenen fosfazen bileşiklerinin MİK, MBK ve MFK değerleri belirlenmiştir. Bazı bileşiklerin kontrol antibiyotiklerin etkili olduğu konsantrasyon değerlerinden daha düşük konsantrasyonda etkili oldukları bulunmuştur.

8. Sentezlenen bileşiklerin plazmit DNA (pBR322) ile olan etkileşimleri incelenmiş ve en etkili bileşiğin **6** numaralı türev olduğu belirlenmiştir.

9. Ayrıca bileşik **6**'nın L929 fibroblast ve A549 akciğer kanseri hücrelerine karşı sitotoksik aktivitelerinin olup olmadığı araştırılmıştır. İncelemeler sonucunda, bileşik **6**'nın yüksek konsantrasyonlarda kanser hücresine karşı etkili olduğu bulunmuştur.

KAYNAKLAR

Akerman, B. and Cole, K. D. 2002, Electrophoretic capture of circular DNA in gels. Electrophoresis, 23;2549-2561.

Allcock, H.R. 1972. Recent advances in phosphazene (phosphonitrilic) chemistry. Chem. Rev. 315-356.

Allcock, H.R., Crane, A.C., Morissey, T.C. and Olshavsky, A. 1999. A New Route to the Phosphazene Polymerization Precursors, Cl3P:NSiMe3 and $(NPCl_2)_3$. Inorg. Chem., Vol. 38; pp.280-283.

Allcock, Chwmiatry and Applications of polyphosphazenes, Wiley Interscience, New York , 2013

Alkubaisi A.H. Parkes H.G. and Shaw R.A. 1965. J. Chem. Society(4070-4073.

Amin, M. Shahid, S., Li, W., Haojie Y. Ali, Z., Rehman, H., Ghaffar, A., Sarfraz, Ö. and Waqas, M. 2017. J Inorg Organomet Polym 27:1117-1121

Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Öztürk, A., Hökelek, T., Koç, L. Y.,Açık, L., Kısa, Ö., Albay, A., Üstündağ, Z. and Solak, A.O. 2009. Phosphorus-Nitrogen Compounds. 18. Sythesis, Stereogenic Properties, Structural and Elektrochemical Investigations, Biological Activities, And DNA Interactions of New spirocyclic Mono- and bisferrcenylphosphazene Derivatives., Inorg.Chem., 48, 10102-10116,

Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Öztürk, A., Hökelek, T., Koç, L.Y. and Açık, L. 201. Phosphorus-Nitrogen Compounds. 39. Sythesis and Langmiur-Blodget Thin Films and Antimicrobial Activities of N/N an N/O spirocyclotriphosphazenes with monoferrocenyl pendant arm, Wiley;32;e4233

Asmafiliz, N., Civan, M., Özben, A., Kılıç, Z., Öztürk, Ramazanoğlu N., Açık, L. and Hökelek, T. 2003. Phosphorus-Nitrogen Compounds. 26. Sythesis, Stereogenic Properties, Structural and Elektrochemical Investigations, Biological Activities, And DNA Interactions of New spirocyclic Mono- and bisferrcenylphosphazenes., Inorg.Chem., 400, 250-261,

Asmafiliz N. 2014. Heteroatom Chem. 25:83–94.

Beşli, S., S.J. Coles, D.B. Davies, R.J. Eaton, M.B. Hursthouse, A. Kılıc¸ , R.A. and Shaw, Eur. J. 2005. Inorg. Chem. 959–966. Derivatives Of Cyclotriphosphazatriene Cis (Mezo) and Trans (Racemic) İsomers. Inorganic Chemistry Communications, 7; 657-661, 2004.

Beşli, S. Coles, S.J. Davies, D.B., Eaton, R.J., Hursthouse, M.B., Kılıç, A. and Shaw, R.A. 2006b. Competitive formation of spiro and ansa derivatives in the reactions of tetrafluorobutane-1,4-diol with hexachlorocyclotriphosphazene: Acomparison with butane-1,4-diol. Polyhedron, 25; 963-974.

Beşli, S. Coles, S.J., Davarcı, D., Davies, D.B. and Yüksel, F. 2011. Effect of chainlength on the formation of intramolecular and intermolecular products: Reaction of diols with cyclotriphosphazene. Polyhedron, 30; 329-339.

Brandt, K., Czomperlik, I.P., Siwy, M., Kupka, T., Shaw, R.A., Ture, S., Clayton, A., Davies, D.B., Hursthouse, M.B. and Sykara, D.G. 1999. Regioselective route to new polytopic receptors by diaminolysis of chlorocyclotriphosphazatriene-containing crown ethers. J. Org. Chem., 64; 7299.

Breza M., The Electronic Structure Of Planar Phosphazene Rings, Polyhedron, 19, 389-397, 2000

Carroll, A.P., Shaw, R.A., J. Chem. Soc. A 1965 914–921.

Cameron, Borecka, T.S.,, and Kwiatkowski B., Observed, W., and Theoretical Deformation Density Studies of the Aziridinyl, Benzene and PhosphazeneRings in the Crystal Structure of the Benzene Solvate of Hexaaziridinylcyclotriphosphazene. J. Am. Chem. Soc., 116: 1211-1219, 1994.

Chandrasekaran, Krishnamurthy A.,, M. Nethaji S.S., Inorg. Chem. 32 (1993)6102–6106.

Coles Davies, S. J.,, D. B., Eaton, R. J., Hursthouse, M. B., Kılıç, A., Shaw, R. A., Şahin, Ş., Uslu, A. and Yeşilot, S. Stereogenic Properties Of 1,3-Disubstıtue

Beşli, S. S.J. Coles, D.B. Davies, M.B. Hursthouse, A. Kılıc¸ , R.A. Shaw, DaltonTrans. (2007) 2792–2801.

Beşli, S., Mutlu,C., Yuksel, F. and Kılıç, A. 2014. Reactions of ansa fluorodioxy cyclotriphosphazene derivatives, Polyhedron, 777-787.

Coşkun S. ve Işıklan M. 2011 N/O Donörlü spiro halkalı fosfazen bileşiklerinin sentezi, stereojenik, spektroskopikve kristallografik özelliklerinin incelenmesi

Coşut, B., Durmus¸ M., Kılıc¸ A., Yeşilot, S. Inorg. Chim. Acta 366 (2011) 161–172.

Dell, D., Fitzsimmons, B.W., R.A. Shaw, J. Chem. Soc. (1965) 4070–4073.

Dewar, M.J.S., Lucken, E.A.C. and Whitehead, M.A. 1960. The structure of the phosphonitrilic halides. J. Chem. Soc., 2423-2429.

Dez, I., Levalois-Mitjaville, J., Grützmacher, H., Gramlich, V. and Jaeger, R. 1999.Syntheses of chiral cyclotriphosphazenes and their use in cyclolinear polymers. Eur. J. Chem., 1673-1684.

Elmas (Egemen) G., Okumuş, A., Kılıç, Z., Hökelek, T., Açık, L., Dal, H., Ramazanoğlu N. and Koç L.Y. 2012. Inorg. Chem., 51; 12841−12856.

Emsley, J., Moore, J. and Udy, P.B. 1971. A New and Simple Method of Preparing Dichlorophosphinylphosphorimidic Trichloride. J. Chem. Soc., (A); 2863-2864.

Haiduc, I., The Chemistry of İnorganic Ring Systems, Wiley İnterscience, London, 1970.

Jaeger, R. and Gleria, M.1998. Poly(Organophosphazene)s and related compounds:Synthesis, properties and applications. Prog. Poly. Sci., 23; 179-276.

Koçak, Skoçoğlu, S., Okumuş, A., Kılıç, Z., Öztürk, A., Hökelek, T., Öner, Y., Açık, L. Inorganica Chimica Acta (2013) 160-170.

K. Muralidharan, N.D. Reddy, A.J. Elias, Inorg. Chem. 39 (2000) 3988–3994.

Konar, V.Yılmaz., Ö., Öztürk, A.Ġ., Kirbağ, S. and Arslan, M. 2000. Antimicrobial and Biological Effects of Bomphos and Phomphos and Bacterial and Yeast Cells. Bioorg. Chem., 28; 214-225.

Rao, M.R., Gayatri, G., Kumar, A., Sastry, G.N. and Ravikanth, M. 2009. Chem. Eur. J., 15; 3488-3496.

Schmutz, J.L. R.H. Allcock, Inorg. Chem. 14 (1975) 2433–2438.

Şenkuytu, E. İnorganica Chimica Acta (2016) 45-50.

Shaw, R.A., Fitzsimmon, B.W. and Smith, B.C. 1962. The phosphazenes (phosphonitrilic compounds). Chem. Rews., Vol. 62; pp. 242-281.

Tümer, Y., Kılıç, Z., Öztürk, A.,Asmafiliz N. Hökelek, T., Koç, L. Y.,Açık, L., Yola M., Solak A. and Soltanzade, H. 2015 Phosphorus-Nitrogen Compounds. 30. Sythesis, Stereogenic Properties, Structural and Elektrochemical Investigations, Biological Activities, And DNA Interactions of NN or NO spirocyclic Mono-ferrcenylcyclotriphosphazene, Inorg.Chem., 48, 165-168,

Uslu, A., Özcan, E. Dural, S.and Yuksel, F. 2016. synthesis and characterization of cyclotriphosphazene derivatives bearing azole groups, Polyhedron, 394-403,

Vicente, V., Fruchier, A. and Cristau, H.J. 2003. Determination of 31P,31P couplingconstants in cyclotriphosphazenes and their influence on ^{1}H and ^{13}C NMRspectra of phosphorus substituents. Magn. Reson. Chem., 41; 183–192.

Yeşilot, S. and Coşut, B. 2012. Synthesis, thermal and photophysical properties of napthoxtcyclotriphosphazeyl-substitued dendrimeric cyclic phosphazenes, Polyhedron 35 101-107

Yevlampiema, N., Papkov, V. and Ryumtsev, E. 2015. Mesomorphism of disubstituted aliphatic polyphosphazenes and anisotropic-optical properties of their molecules, Jınorg Organomet Polym 25:787-795

Wang, B. Rivard, E. and Manners, I. 2002. A new high-yield synthesis of Cl(3)P=NSiMe(3), a monomeric precursor for the controlled preparation of highmolecular weight polyphosphazenes. Inorg. Chem., Vol. 41; pp. 1690-1691.

Wagner, A.J. and Vos, A. 1968. The crystal structure of compounds with (N-P)n ringsIV. The stable modification (T Form) of tetrameric phosphonitrilic cloride,N4P4Cl8. Acta Cryst., B24; 707-

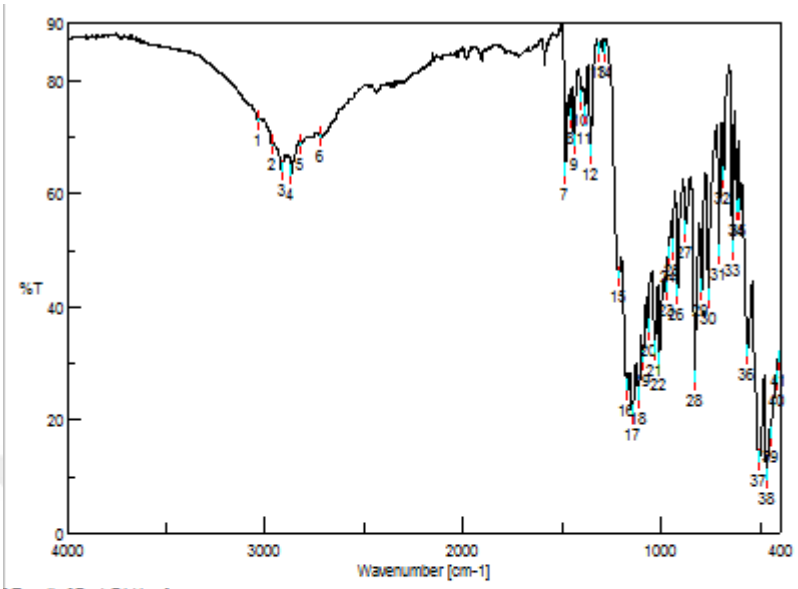
Zorlu, Y. and Davarcı, D. 2017. Metal coordination polymers built on a flexible hexakis(3-pridyloxi)cyclotriphosphazene liganf-d: Effect of the central metal ions on the construction of coordination polymers, Polyhedron, 1-8

EKLER

EK 1 IR SPEKTRUMLARI
EK 2 ^{31}P SPEKTRUMLARI
EK 3 KÜTLE SPEKTRUMLARI
EK 4 ^{13}C-NMR SPEKTRUMLARI
EK 5 ^{1}H SPEKTRUMLARI

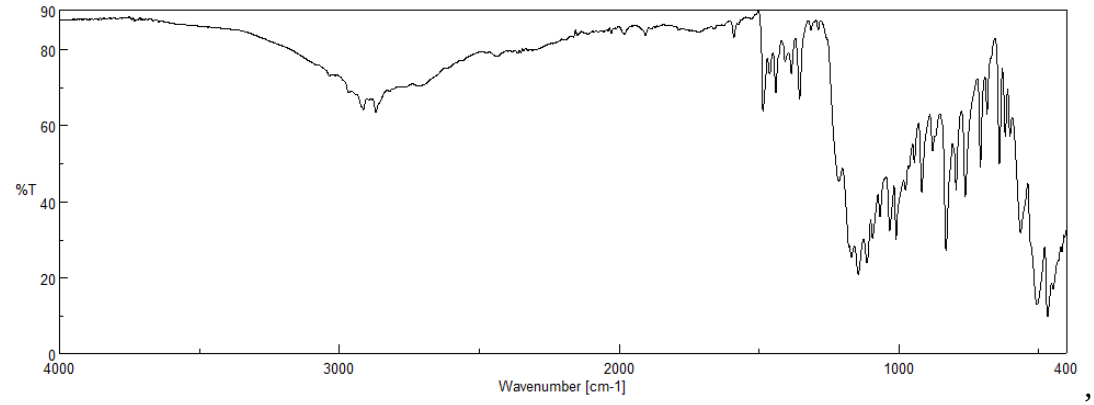
EK 1 IR Spektrumları

Bileşik 4



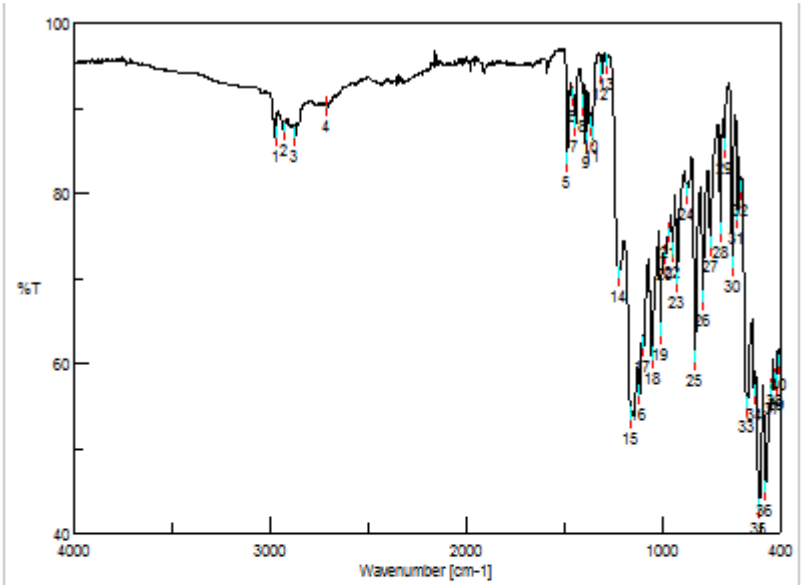
[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3036.37	72.7518	2	2965.02	68.411	3	2913.91	63.9247
4	2869.56	63.248	5	2821.35	68.6518	6	2716.25	70.0426
7	1486.85	63.408	8	1461.78	73.2228	9	1440.56	68.5001
10	1406.82	76.4214	11	1384.64	73.3109	12	1355.71	66.8215
13	1314.25	84.7862	14	1289.18	84.71	15	1214.93	45.2763
16	1170.58	25.2769	17	1145.51	20.8039	18	1114.65	23.7909
19	1094.4	30.2208	20	1067.41	35.8326	21	1033.66	32.1244
22	1010.52	29.858	23	976.769	42.8629	24	963.269	48.6364
25	944.949	49.9749	26	918.914	42.1314	27	879.381	53.1518
28	831.169	26.9451	29	796.457	42.8936	30	762.709	41.2051
31	708.712	48.9471	32	685.57	62.7022	33	641.215	49.6966
34	620.002	56.8957	35	603.61	57.006	36	565.041	31.574
37	506.223	12.8567	38	468.617	9.65522	39	449.333	16.8251
40	417.513	26.7603	41	406.907	30.4612			



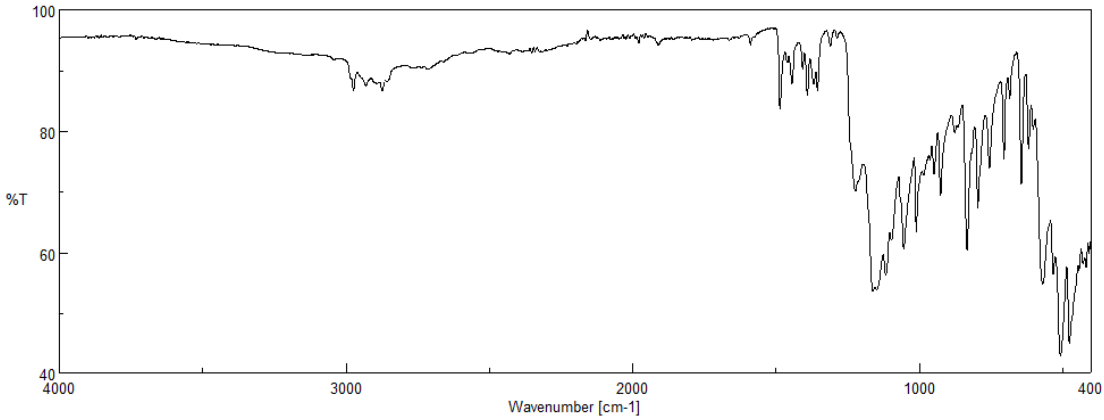
,

Bileşik 5

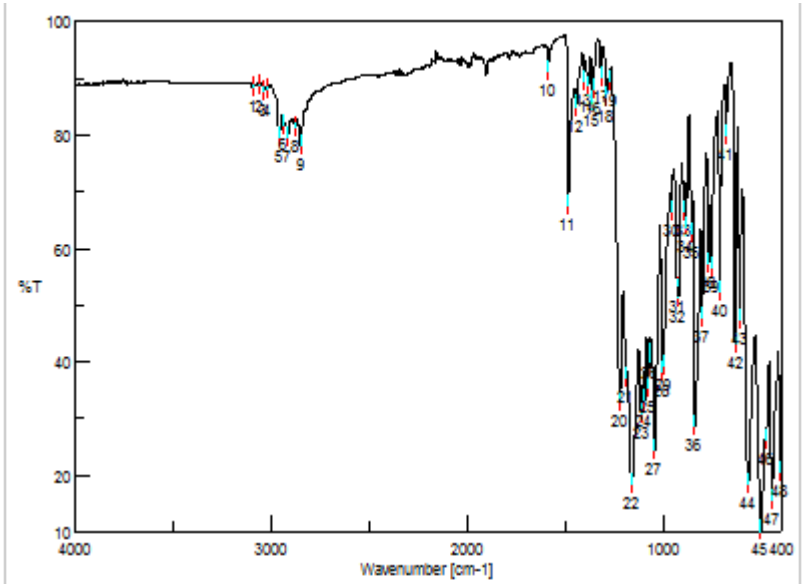


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2973.7	86.6269	2	2930.31	87.4032	3	2873.42	86.6867
4	2714.32	90.1517	5	1485.88	83.5477	6	1460.81	91.2572
7	1444.42	87.7967	8	1406.82	90.283	9	1390.42	85.9249
10	1368.25	87.7443	11	1354.75	86.5561	12	1310.39	94.0214
13	1286.29	95.2066	14	1223.61	70.0438	15	1161.9	53.5399
16	1117.55	56.1686	17	1097.3	61.9846	18	1053.91	60.589
19	1010.52	63.4119	20	985.447	72.6761	21	963.269	75.2369
22	947.842	72.9817	23	925.664	69.3676	24	876.488	79.7498
25	833.098	60.284	26	795.493	67.352	27	754.995	73.7639
28	704.855	75.2964	29	684.606	85.2626	30	644.108	71.2756
31	618.074	77.0198	32	602.646	80.2001	33	568.898	54.7546
34	533.221	56.3027	35	507.187	42.817	36	475.367	44.9683
37	442.583	56.9933	38	428.12	58.0128	39	417.513	57.4824
40	406.907	59.7173						

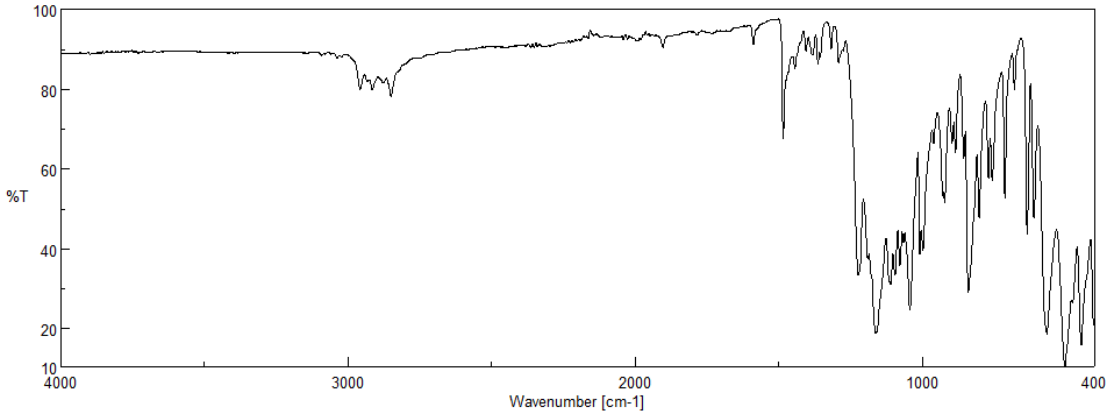


Bileşik 6



[Result of Peak Picking]

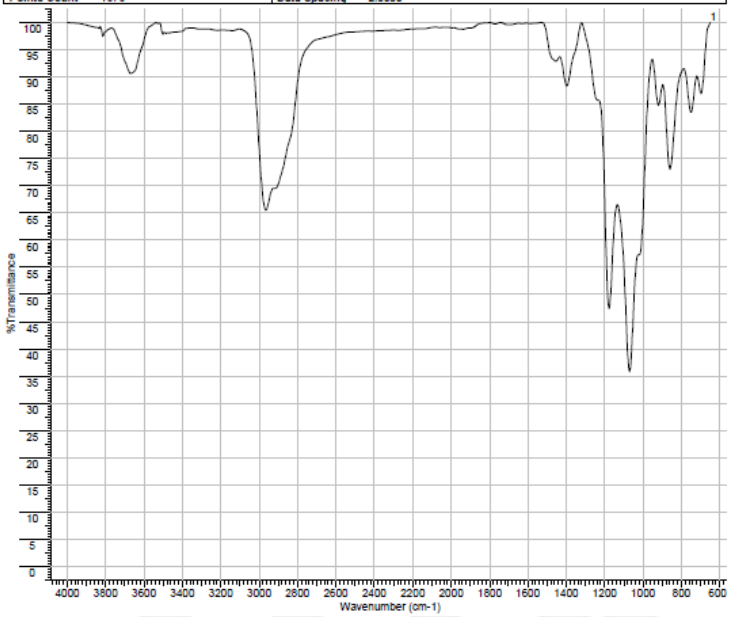
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3093.26	88.3952	2	3061.44	88.6317	3	3039.26	87.6981
4	3022.87	87.9185	5	2958.27	79.7078	6	2933.2	81.7802
7	2914.88	79.6846	8	2877.27	81.4724	9	2850.27	78.1215
10	1589.06	91.12	11	1484.92	67.4684	12	1444.42	85.0329
13	1405.85	89.5532	14	1383.68	88.4381	15	1363.43	86.091
16	1354.75	88.0751	17	1318.11	90.0903	18	1292.07	86.651
19	1275.68	89.4582	20	1223.61	33.0396	21	1190.83	37.1621
22	1162.87	18.5039	23	1110.8	30.8104	24	1096.33	33.1086
25	1078.98	35.4962	26	1066.44	41.354	27	1044.26	24.3643
28	1009.55	38.2902	29	997.982	39.3338	30	960.377	66.389
31	929.521	53.0684	32	922.771	51.3635	33	896.737	66.4077
34	885.166	63.8019	35	856.239	62.6166	36	840.812	28.7372
37	802.242	47.6479	38	770.423	57.4241	39	756.923	56.763
40	713.533	52.4646	41	679.785	79.9004	42	635.43	43.3158
43	612.288	47.378	44	566.969	18.3198	45	504.294	10.2935
46	477.296	26.1892	47	447.404	15.6504	48	404.978	20.6179



Bileşik 7

4 Jun 2018

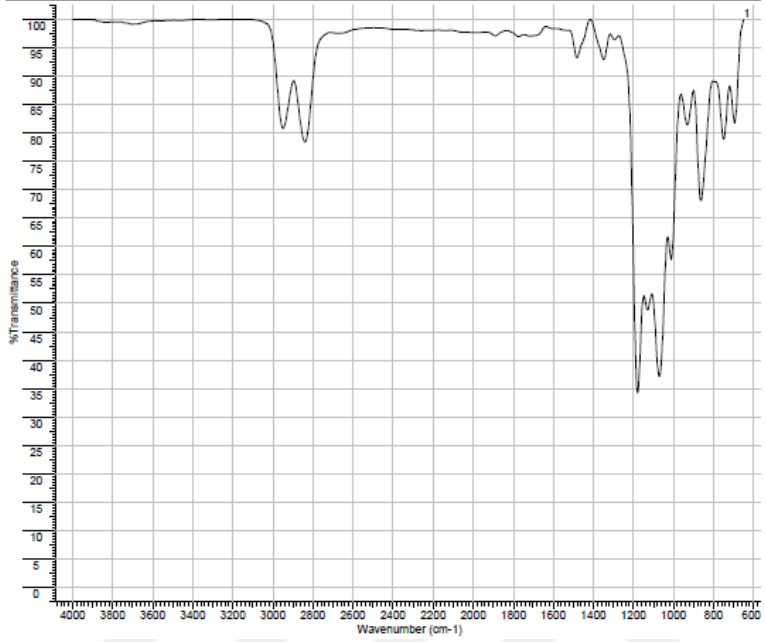
Title	Saati (GMT+3:00)	*Origin*	Saati (GMT+3:00)
File Name	C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\KIMYAGÜLBIN\DESKTOP\FT-IR ANALİZ DOSYALARI\NURAN ASMAFİLİZ-18\NA-NBRMETP.SP		
Date Stamp	mon jun 04 17:00:24 2018 GTB Yaz Saati (GMT+3:00)		
Date	mon jun 04 17:00:24 2018 GTB Yaz Saati (GMT+3:00)		
Technique	Infrared	*Instrument*	Spectrum 100
Spectral Region	IR	*X Axis*	Wavenumber (cm-1)
Y Axis	%Transmittance	*Spectrum Range*	650.0000 - 4000.0000
Points Count	1676	*Data Spacing*	2.0000



No	cm-1	%T	FWHH	Asym	Intensity
1	1070.00	35.911	-	-	VS
2	1176.00	47.446	-	-	S
3	1020.00	57.333	-	-	S
4	2966.00	65.543	-	-	M
5	860.00	73.094	-1.00	0.00	M
6	750.00	83.539	-	-	W
7	920.00	84.833	-	-	W
8	698.00	86.986	-	-	W
9	1398.00	88.390	-	-	W
10	3668.00	90.657	-1.00	0.00	W
11	3814.00	97.532	-	-	VW
12	3502.00	97.872	-	-	VW
13	3140.00	98.543	-	-	VW
14	3218.00	98.615	-	-	VW
15	1938.00	98.803	-	-	VW
16	1704.00	99.612	-	-	VW

Bileşik 8

Title	Saati (GMT+3:00)	Origin	Saati (GMT+3:00)
File Name	C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\KIMYAGÜLBİN\DESKTOP\FT-IR ANALİZ DOSYALARI\NURAN ASMAFİLİZ-18\NA-NBRETP.SP		
Date Stamp	mon jun 04 16:19:46 2018 GTB Yaz Saati (GMT+3:00)		
Date	mon jun 04 16:19:46 2018 GTB Yaz Saati (GMT+3:00)		
Technique	Infrared	Instrument	Spectrum 100
Spectral Region	IR	X Axis	Wavenumber (cm-1)
Y Axis	%Transmittance	Spectrum Range	650.0000 - 4000.0000
Points Count	1676	Data Spacing	2.0000

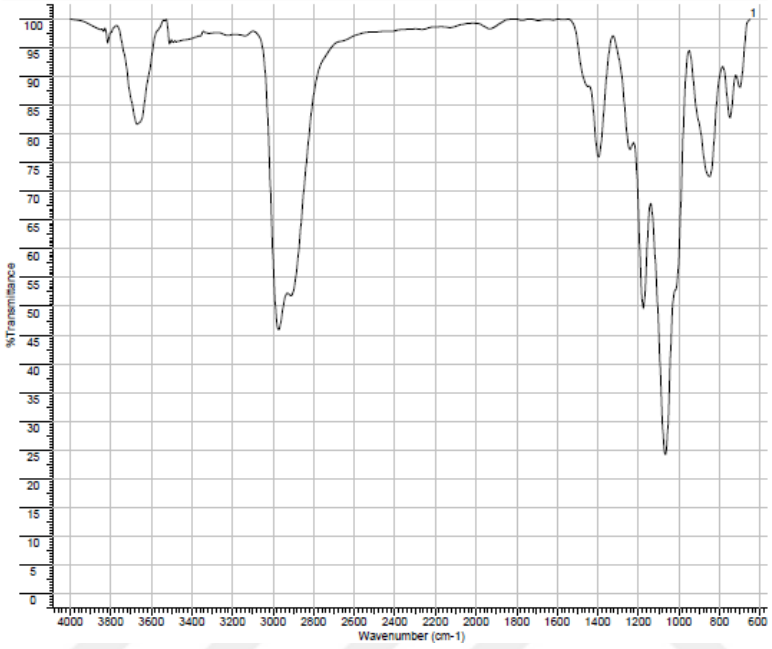


No	cm-1	%T	FWHH	Asym	Intensity
1	1180.00	34.320	-	-	VS
2	1070.00	37.146	-	-	VS
3	1130.00	48.864	-	-	S
4	1012.00	57.780	-	-	S
5	864.00	68.100	-1.00	0.00	M
6	2840.00	78.401	-1.00	0.00	M
7	750.00	78.968	-	-	M
8	2950.00	80.865	-	-	W
9	932.00	81.459	-	-	W
10	694.00	81.837	-	-	W
11	1348.00	92.956	-1.00	0.00	W
12	1482.00	93.277	-1.00	0.00	W
13	1772.00	96.987	-	-	VW
14	1890.00	97.143	-	-	VW
15	2670.00	97.542	-	-	VW
16	3702.00	99.167	-1.00	0.00	VW
17	3832.00	99.490	-	-	VW

Bileşik 9

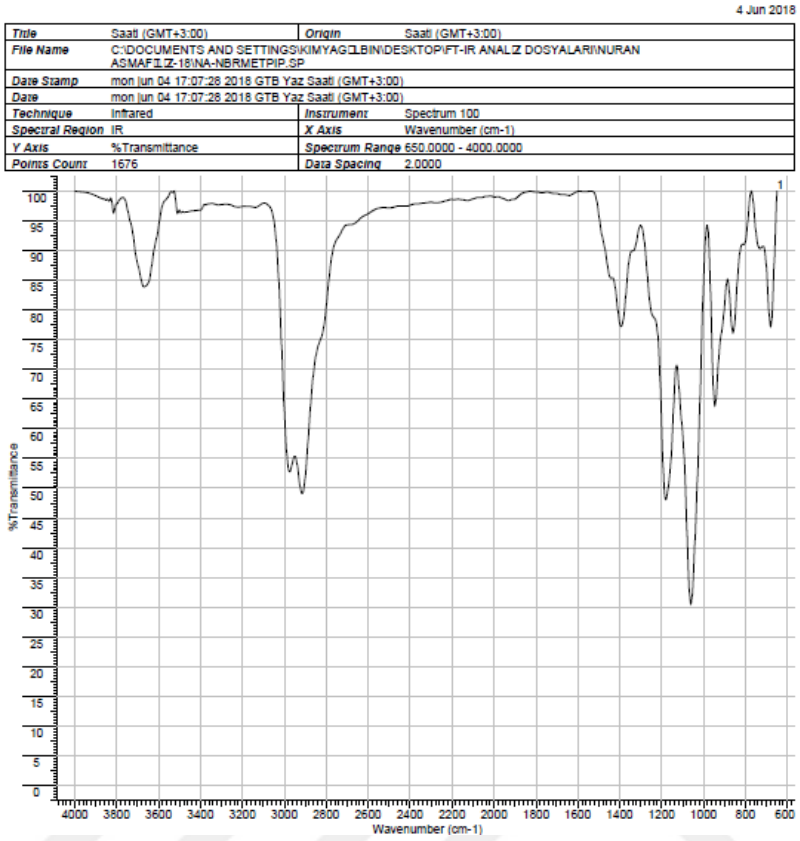
4 Jun 2018

Title	Saati (GMT+3:00)	*Origin*	Saati (GMT+3:00)
File Name	C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\KIMYAGÜLBIN\DESKTOP\FT-IR ANALİZ DOSYALARI\NURAN AS\MAFİLİZ-18\NA-NBR13P.SP		
Date Stamp	mon jun 04 17:14:02 2018 GTB Yaz Saati (GMT+3:00)		
Date	mon jun 04 17:14:02 2018 GTB Yaz Saati (GMT+3:00)		
Technique	Infrared	*Instrument*	Spectrum 100
Spectral Region	IR	*X Axis*	Wavenumber (cm-1)
Y Axis	%Transmittance	*Spectrum Range*	650.0000 - 4000.0000
Points Count	1676	*Data Spacing*	2.0000



No	cm-1	%T	FWHH	Asym	Intensity
1	1066.00	24.297	-1.00	0.00	VS
2	2972.00	45.927	-	-	S
3	1176.00	49.815	-	-	S
4	850.00	72.618	-1.00	0.00	M
5	1396.00	76.042	-1.00	0.00	M
6	1242.00	77.347	-	-	W
7	3668.00	81.725	-1.00	0.00	W
8	748.00	82.895	-	-	W
9	3510.00	95.718	-	-	VW
10	3814.00	95.927	-	-	VW
11	3138.00	97.096	-	-	VW
12	3224.00	97.183	-	-	VW
13	2266.00	98.199	-	-	VW
14	1932.00	98.339	1849.97	0.23	VW
15	2128.00	98.539	-	-	VW

Bileşik 10

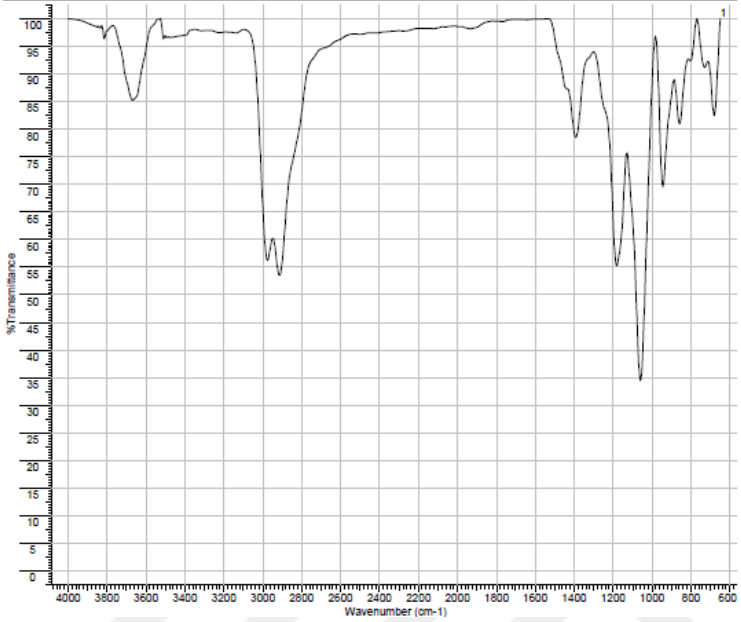


No	cm-1	%T	FWHH	Asym	Intensity
1	1060.00	30.613	-1.00	0.00	VS
2	1180.00	48.132	-1.00	0.00	S
3	2916.00	49.153	-	-	S
4	2974.00	52.825	-	-	S
5	946.00	63.947	-	-	M
6	860.00	76.190	-	-	M
7	680.00	77.270	-1.00	0.00	M
8	1392.00	77.279	-1.00	0.00	M
9	3668.00	83.914	-1.00	0.00	W
10	3510.00	96.261	-	-	VW
11	3814.00	96.357	-	-	VW
12	3140.00	97.284	-	-	VW
13	3222.00	97.341	-	-	VW
14	3314.00	97.703	-	-	VW
15	2126.00	98.450	-	-	VW
16	1932.00	98.468	-	-	VW
17	1642.00	99.296	-	-	VW

Bileşik 11

4 Jun 2018

Title	Saati (GMT+3:00)	*Origin*	Saati (GMT+3:00)
File Name	C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\KIMYAG□LBIN\DESKTOP\FT-IR ANALİZ DOSYALARI\NURAN ASMAF□LİZ-16\NA-NBRETPIP.SP		
Date Stamp	mon jun 04 17:05:54 2018 GTB Yaz Saati (GMT+3:00)		
Date	mon jun 04 17:05:54 2018 GTB Yaz Saati (GMT+3:00)		
Technique	Infrared	*Instrument*	Spectrum 100
Spectral Region	IR	*X Axis*	Wavenumber (cm-1)
Y Axis	%Transmittance	*Spectrum Range*	650.0000 - 4000.0000
Points Count	1676	*Data Spacing*	2.0000



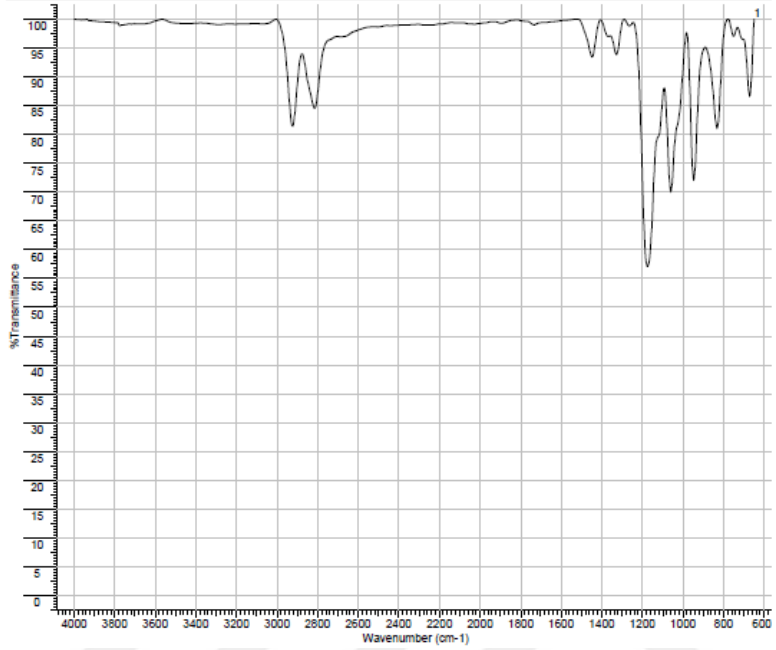
No	cm-1	%T	FWHH	Asym	Intensity
1	1060.00	34.535	-1.00	0.00	VS
2	2914.00	53.543	-	-	S
3	1182.00	55.340	-1.00	0.00	S
4	2976.00	56.320	-	-	S
5	944.00	69.668	-1.00	0.00	M
6	1392.00	78.565	-1.00	0.00	M
7	858.00	80.998	-	-	W
8	680.00	82.498	-1.00	0.00	W
9	3668.00	85.281	-1.00	0.00	W
10	802.00	92.360	-	-	W

No	cm-1	%T	FWHH	Asym	Intensity
11	3814.00	96.412	-	-	VW
12	3510.00	96.413	-	-	VW
13	2500.00	97.190	-	-	VW
14	3140.00	97.418	-	-	VW
15	3222.00	97.501	-	-	VW
16	3314.00	97.828	-	-	VW
17	1934.00	98.194	-	-	VW
18	2124.00	98.194	-	-	VW
19	1770.00	99.504	-	-	VW

Bileşik 12

4 Jun 2018

Title	Saati (GMT+3:00)	*Origin*	Saati (GMT+3:00)
File Name	C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\KIMYAGÜLBIN\DESKTOP\FT-IR ANALİZ DOSYALARI\NURAN ASMAFİLİZ-18\NA-NBR13PIP.SP		
Date Stamp	mon jun 04 16:56:18 2018 GTB Yaz Saati (GMT+3:00)		
Date	mon jun 04 16:56:18 2018 GTB Yaz Saati (GMT+3:00)		
Technique	Infrared	*Instrument*	Spectrum 100
Spectral Region	IR	*X Axis*	Wavenumber (cm-1)
Y Axis	%Transmittance	*Spectrum Range*	650.0000 - 4000.0000
Points Count	1676	*Data Spacing*	2.0000



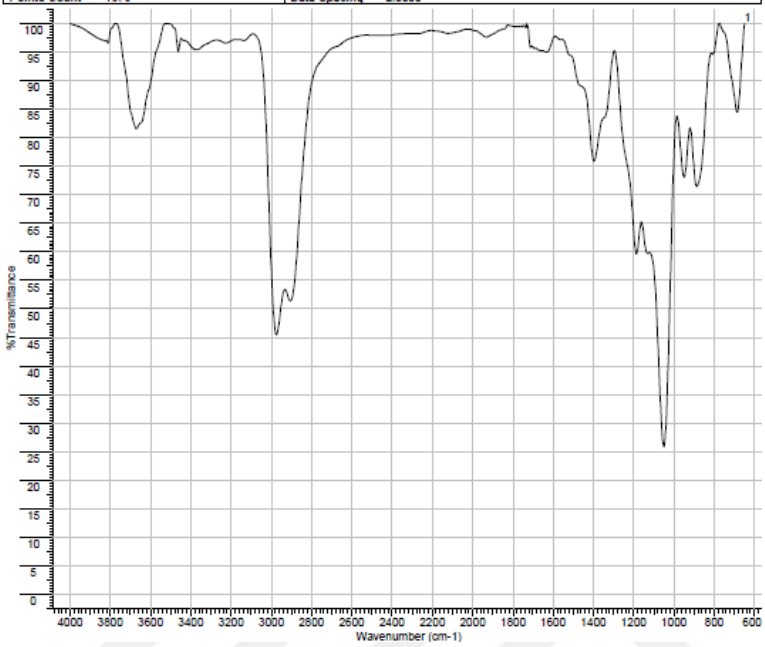
No	cm-1	%T	FWHH	Asym	Intensity
1	1176.00	57.123	-1.00	0.00	VS
2	1060.00	70.126	-1.00	0.00	S
3	948.00	72.168	-1.00	0.00	S
4	832.00	81.119	-1.00	0.00	M
5	2924.00	81.472	-1.00	0.00	M
6	2816.00	84.566	-1.00	0.00	M
7	672.00	86.746	-1.00	0.00	M
8	1448.00	93.490	-1.00	0.00	W
9	1328.00	93.918	-1.00	0.00	W

No	cm-1	%T	FWHH	Asym	Intensity
10	750.00	97.093	-1.00	0.00	VW
11	3774.00	98.891	-	-	VW
12	2248.00	99.025	-	-	VW
13	1734.00	99.041	-	-	VW
14	3294.00	99.104	-	-	VW
15	2028.00	99.148	-	-	VW
16	3076.00	99.214	-	-	VW
17	3460.00	99.255	-	-	VW
18	1896.00	99.302	-	-	VW

Bileşik 13

4 Jun 2018

Title	Saati (GMT+3:00)	*Origin*	Saati (GMT+3:00)
File Name	C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\KIMYAGÜLBIN\DESKTOP\FT-IR ANALİZ DOSYALARI\NURAN ASMAFİLİZ-18\NA-NBRMETD.SP		
Date Stamp	mon jun 04 17:09:15 2018 GTB Yaz Saati (GMT+3:00)		
Date	mon jun 04 17:09:15 2018 GTB Yaz Saati (GMT+3:00)		
Technique	Infrared	*Instrument*	Spectrum 100
Spectral Region	IR	*X Axis*	Wavenumber (cm-1)
Y Axis	%Transmittance	*Spectrum Range*	650.0000 - 4000.0000
Points Count	1676	*Data Spacing*	2.0000



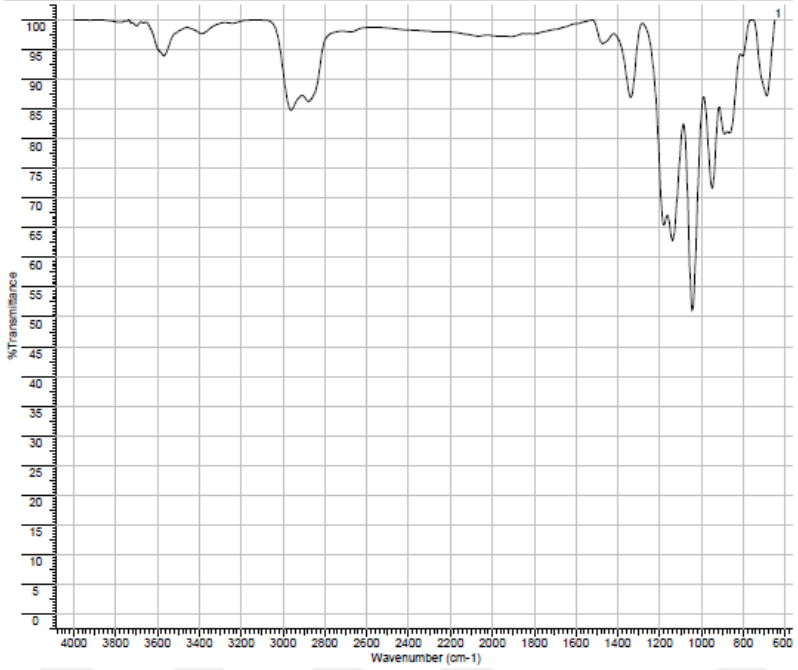
No	cm-1	%T	FWHH	Asym	Intensity
1	1050.00	25.875	-1.00	0.00	VS
2	2974.00	45.528	-	-	S
3	2906.00	51.422	-	-	S
4	1186.00	59.662	-	-	M
5	886.00	71.479	-	-	M
6	950.00	73.138	-	-	M
7	1396.00	75.907	-1.00	0.00	M
8	3670.00	81.600	-1.00	0.00	W
9	686.00	84.500	-1.00	0.00	W
10	1632.00	94.982	-	-	VW

No	cm-1	%T	FWHH	Asym	Intensity
11	3462.00	95.102	-	-	VW
12	3372.00	95.441	-	-	VW
13	1712.00	95.882	-	-	VW
14	3228.00	96.614	-	-	VW
15	3812.00	96.620	-	-	VW
16	3136.00	97.041	-	-	VW
17	1932.00	97.631	1872.27	0.21	VW
18	2124.00	98.312	-	-	VW
19	1738.00	99.335	1868.28	0.87	VW

Bileşik 14

4 Jun 2018

Title	Saati (GMT+3:00)	*Origin*	Saati (GMT+3:00)
File Name	C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\KIMYAGÜLBIN\DESKTOP\FT-IR ANALİZ DOSYALARI\NURAN ASMAFİLİZ-18\NA-NBRETD.SP		
Date Stamp	mon jun 04 16:26:39 2018 GTB Yaz Saati (GMT+3:00)		
Date	mon jun 04 16:26:39 2018 GTB Yaz Saati (GMT+3:00)		
Technique	Infrared	*Instrument*	Spectrum 100
Spectral Region	IR	*X Axis*	Wavenumber (cm-1)
Y Axis	%Transmittance	*Spectrum Range*	650.0000 - 4000.0000
Points Count	1676	*Data Spacing*	2.0000



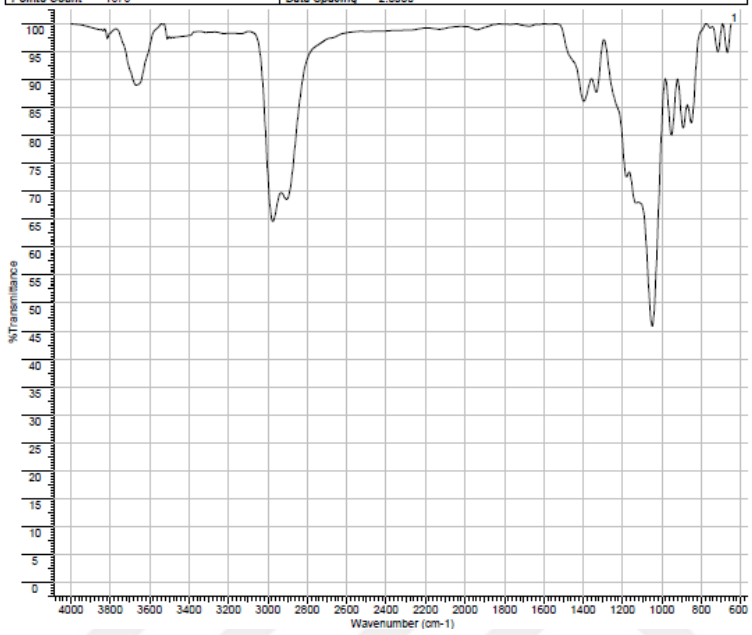
No	cm-1	%T	FWHH	Asym	Intensity
1	1044.00	51.152	-1.00	0.00	VS
2	1138.00	62.891	-	-	S
3	1180.00	65.495	-	-	S
4	948.00	71.705	-1.00	0.00	M
5	890.00	80.818	-	-	M
6	2962.00	84.833	-	-	M
7	2878.00	86.318	-	-	W
8	1338.00	86.972	-1.00	0.00	W
9	688.00	87.275	-1.00	0.00	W
10	804.00	93.931	-	-	W
11	3568.00	93.968	-1.00	0.00	W

No	cm-1	%T	FWHH	Asym	Intensity
12	1472.00	96.056	-	-	VW
13	1910.00	97.212	-	-	VW
14	2066.00	97.272	-	-	VW
15	1806.00	97.645	-	-	VW
16	3388.00	97.687	-	-	VW
17	2252.00	97.968	-	-	VW
18	2676.00	97.989	-	-	VW
19	3700.00	99.035	-1.00	0.00	VW
20	3242.00	99.464	-	-	VW
21	3780.00	99.618	-1.00	0.00	VW

Bileşik 15

4 Jun 2018

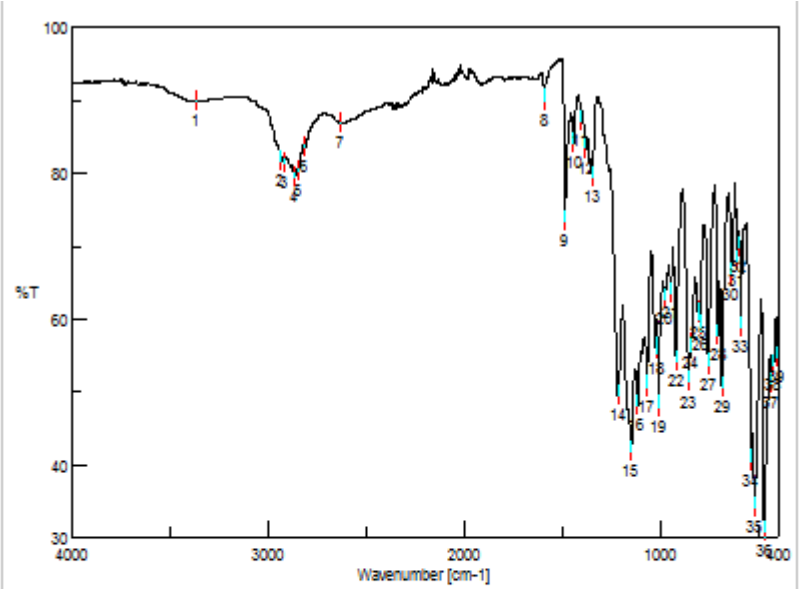
Title	Saati (GMT+3:00)	*Origin*	Saati (GMT+3:00)
File Name	C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\KIMYAGÜLBIN\DESKTOP\FT-IR ANALİZ DOSYALARI\NURAN ASMAFİLİZ-18\NA-NBR13D.SP		
Date Stamp	mon jun 04 17:02:11 2018 GTB Yaz Saati (GMT+3:00)		
Date	mon jun 04 17:02:11 2018 GTB Yaz Saati (GMT+3:00)		
Technique	Infrared	*Instrument*	Spectrum 100
Spectral Region	IR	*X Axis*	Wavenumber (cm-1)
Y Axis	%Transmittance	*Spectrum Range*	650.0000 - 4000.0000
Points Count	1676	*Data Spacing*	2.0000



No	cm-1	%T	FWHH	Asym	Intensity
1	1050.00	45.866	-1.00	0.00	VS
2	2974.00	64.637	-	-	S
3	1180.00	72.611	-	-	M
4	952.00	80.130	-1.00	0.00	M
5	892.00	81.401	-	-	M
6	850.00	82.347	-	-	M
7	1396.00	86.165	-	-	W
8	1334.00	87.793	-	-	W
9	3668.00	89.023	-1.00	0.00	W
10	668.00	94.853	-1.00	0.00	VW

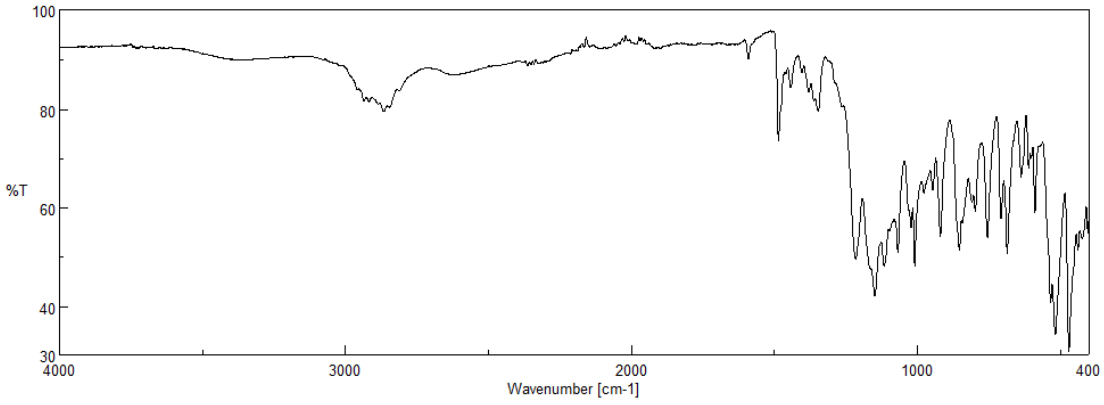
No	cm-1	%T	FWHH	Asym	Intensity
11	716.00	95.002	-1.00	0.00	VW
12	3510.00	97.300	-	-	VW
13	3814.00	97.408	-	-	VW
14	3138.00	98.217	-	-	VW
15	3222.00	98.303	-	-	VW
16	3314.00	98.493	-	-	VW
17	1938.00	98.970	-1.00	0.00	VW
18	2130.00	99.051	-	-	VW
19	1676.00	99.591	-1.00	0.00	VW

Bileşik 16-17

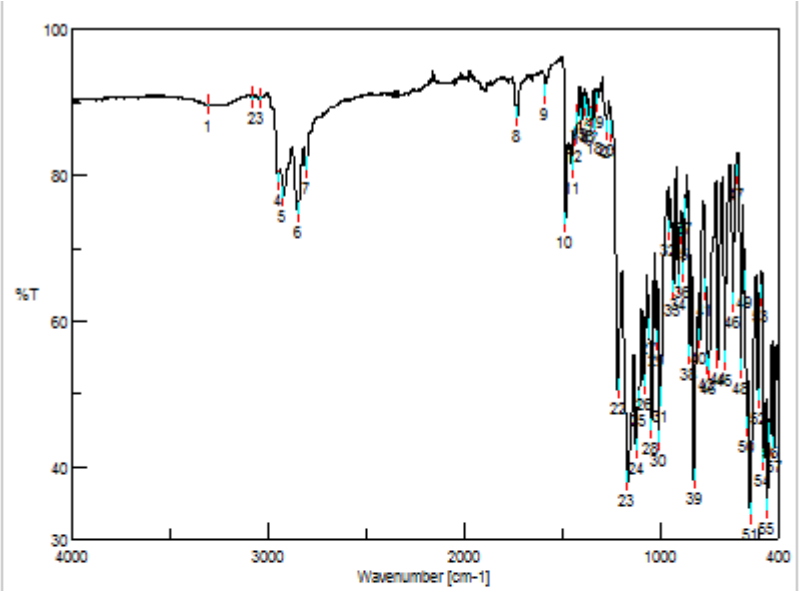


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3364.21	89.7979	2	2936.09	81.5845	3	2918.73	81.3516
4	2865.7	79.3486	5	2845.45	80.1938	6	2812.67	83.494
7	2627.54	86.8693	8	1590.99	90.0164	9	1486.85	73.3169
10	1442.49	84.185	11	1403.92	87.2047	12	1380.78	83.3251
13	1347.03	79.3651	14	1215.9	49.412	15	1149.37	41.9102
16	1117.55	48.0495	17	1068.37	50.7184	18	1023.05	55.9488
19	1009.55	47.9536	20	977.733	62.7527	21	947.842	63.5996
22	920.843	54.0722	23	854.311	51.3126	24	842.74	56.7326
25	808.992	60.9154	26	798.385	59.1217	27	755.959	53.7477
28	707.747	57.6932	29	686.534	50.6534	30	638.323	66.1429
31	611.324	67.9482	32	602.646	69.8544	33	589.147	58.8096
34	535.15	40.5557	35	517.793	34.0635	36	471.51	30.7865
37	439.69	51.2797	38	424.263	53.5284	39	404.978	54.7445

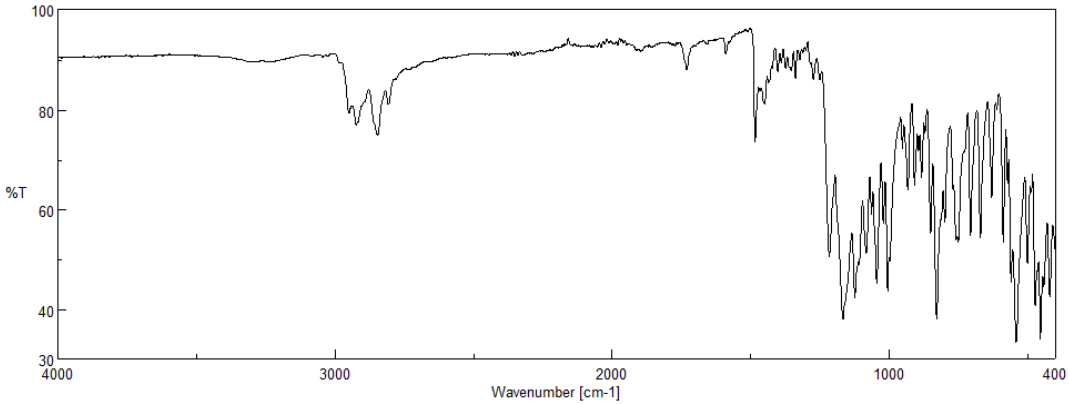


Bileşik 20-21



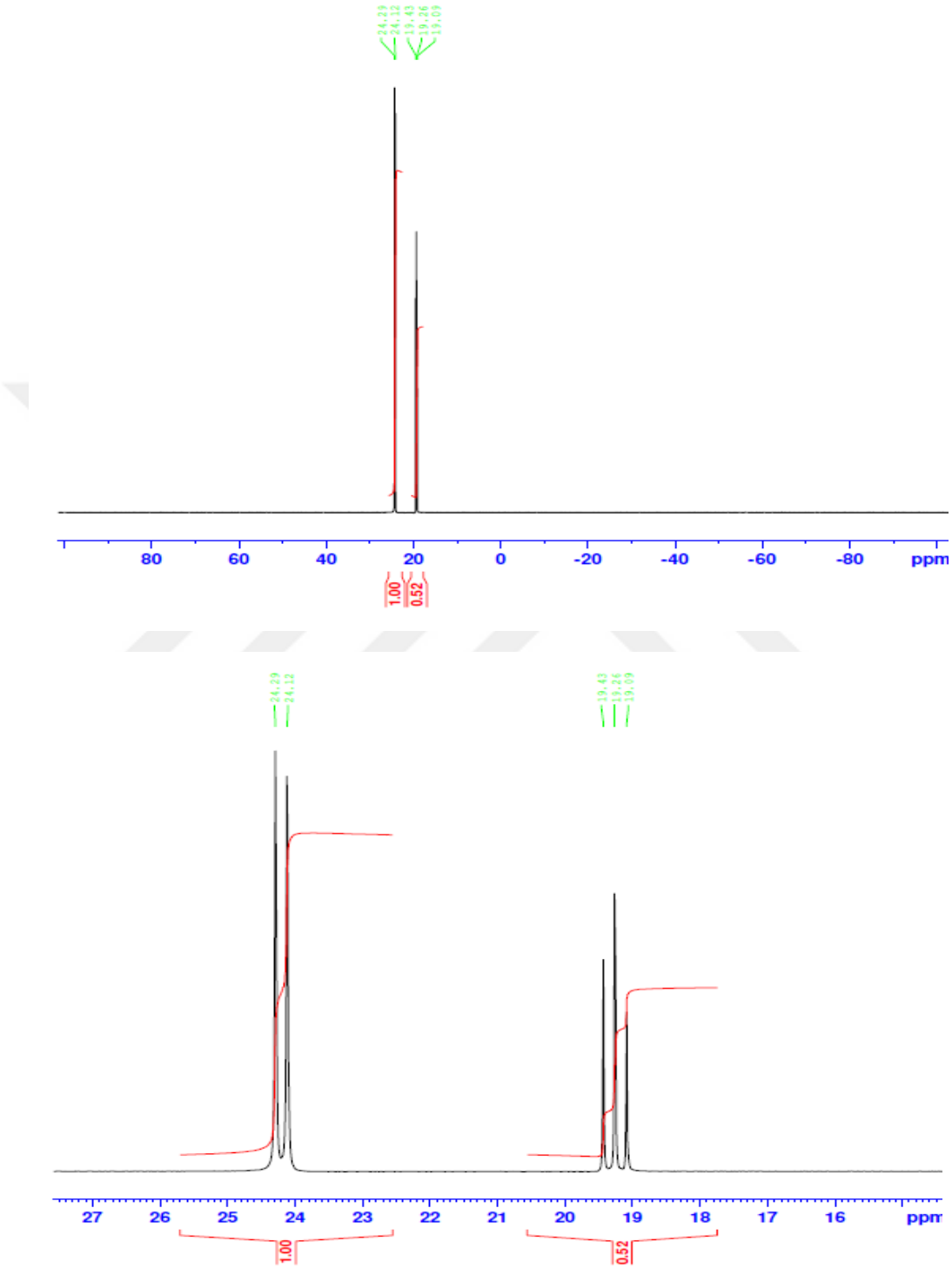
[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3306.36	89.4861	2	3080.73	90.5626	3	3043.12	90.4697
4	2950.55	79.2071	5	2923.56	76.8764	6	2847.38	74.8512
7	2806.88	80.9485	8	1730.8	87.8703	9	1590.02	90.9991
10	1484.92	73.4768	11	1449.24	80.9492	12	1435.74	85.3092
13	1422.24	88.2539	14	1402.96	87.5903	15	1389.46	89.3619
16	1374.03	88.0897	17	1353.78	87.7982	18	1338.36	86.2375
19	1322.93	89.9497	20	1274.72	85.9523	21	1251.58	85.8909
22	1216.86	50.5113	23	1167.69	37.9302	24	1124.3	42.3539
25	1108.87	48.85	26	1082.83	51.1629	27	1064.51	58.8778
28	1045.23	45.1766	29	1021.12	57.265	30	1006.66	43.5337
31	997.982	49.5622	32	952.663	72.2416	33	933.378	63.9745
34	909.272	64.8659	35	893.844	71.6974	36	884.202	66.4464
37	870.703	75.2769	38	851.418	55.2025	39	829.241	38.1332
40	800.314	57.3603	41	770.423	64.1868	42	758.852	53.8418
43	751.138	53.447	44	706.783	54.7697	45	671.106	54.3666
46	630.609	62.3578	47	612.288	79.887	48	589.147	53.3778
49	573.719	65.3233	50	561.184	45.4049	51	542.863	33.429
52	501.401	49.1544	53	487.902	63.3842	54	473.439	40.8113
55	455.118	33.9935	56	442.583	44.5538	57	421.37	42.5741

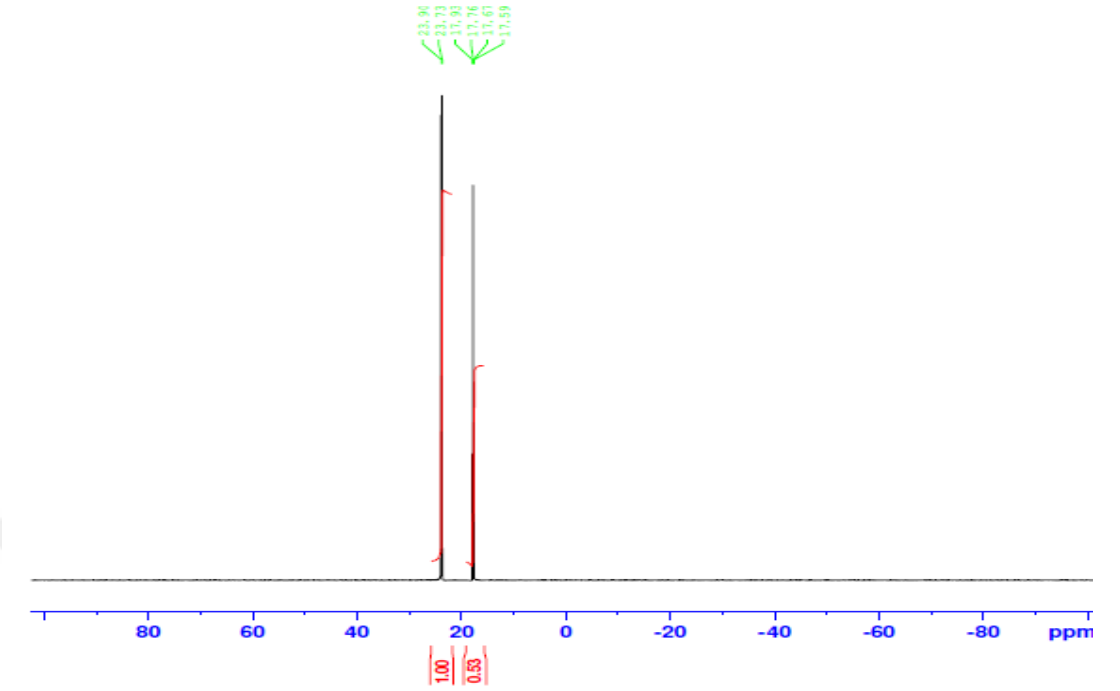


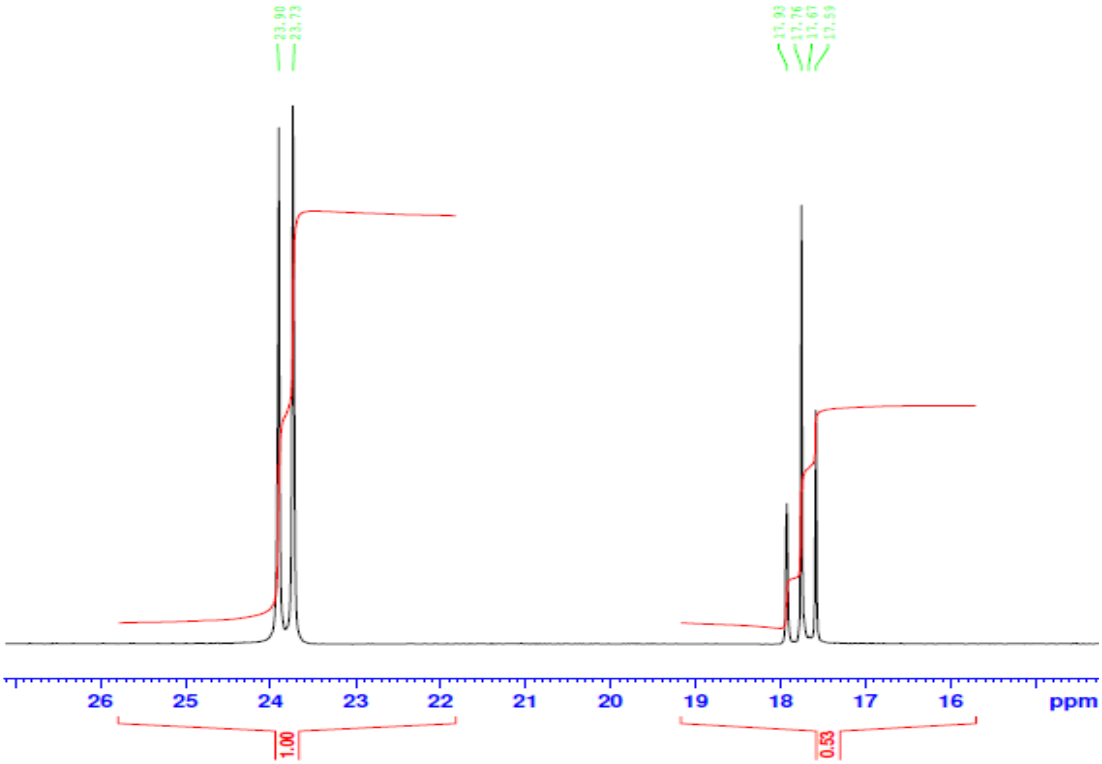
EK 2 ^{31}P Spektrumları

Bileşik 4

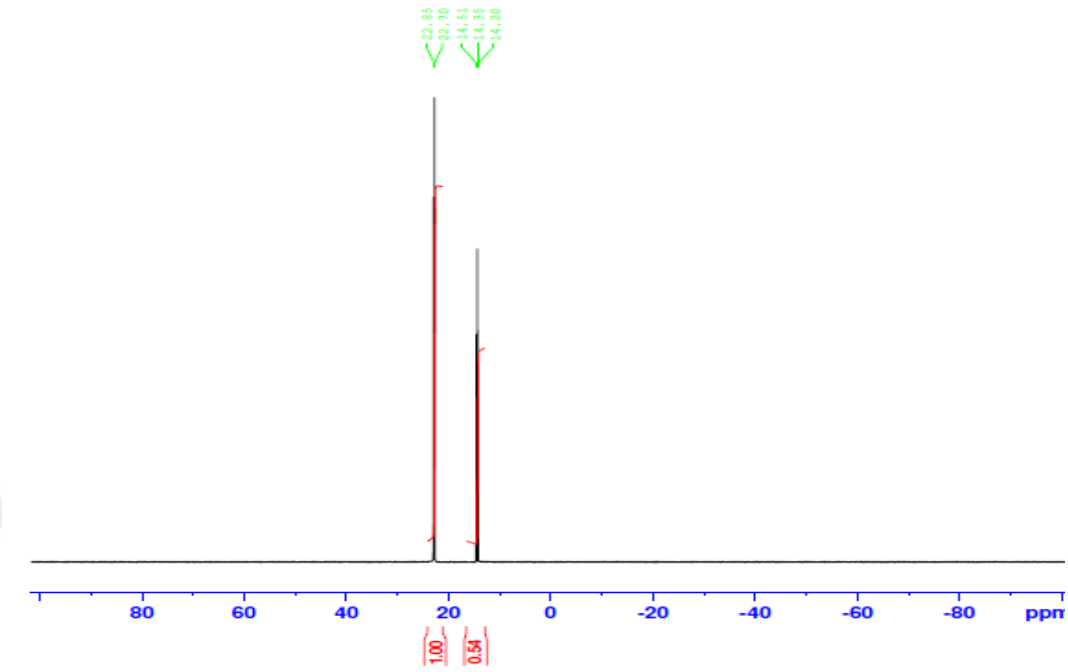


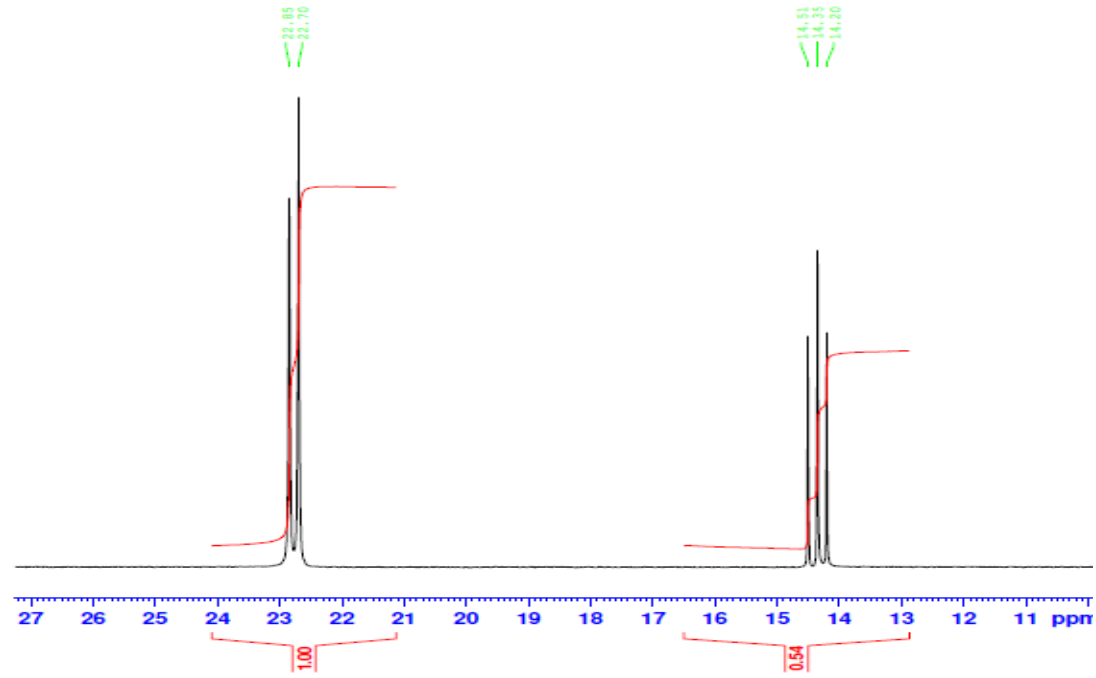
Bileşik 5


23.90
23.73
17.93
17.76
17.67
17.59
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
ppm
1.00
0.53

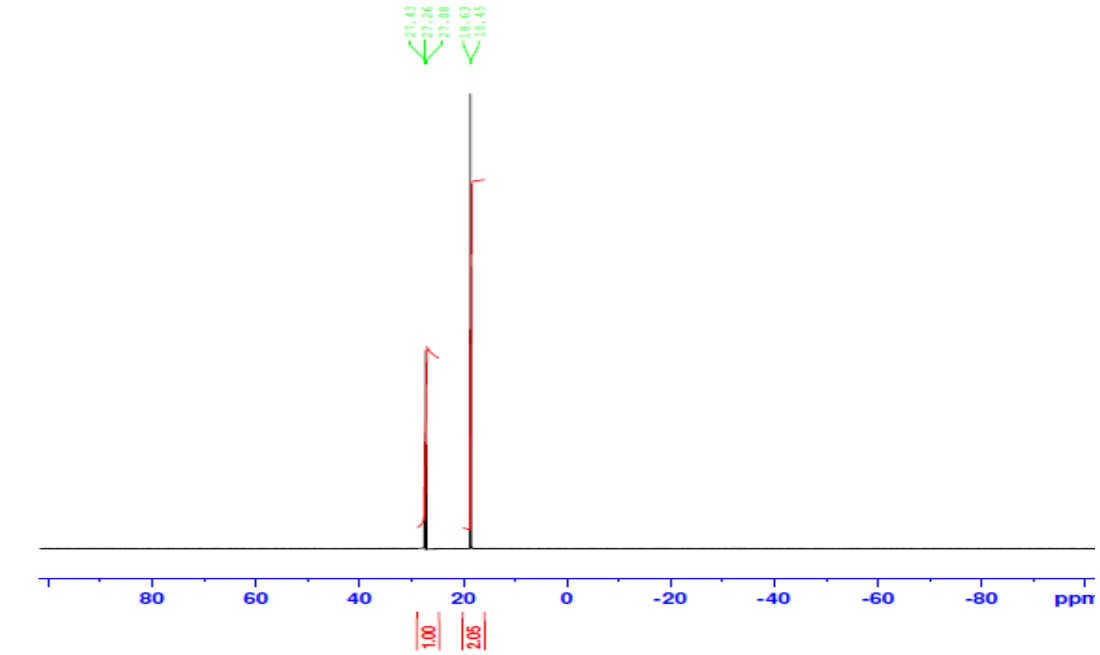

23.90
23.73
17.93
17.76
17.67
17.59
26
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
ppm
1.00
0.53

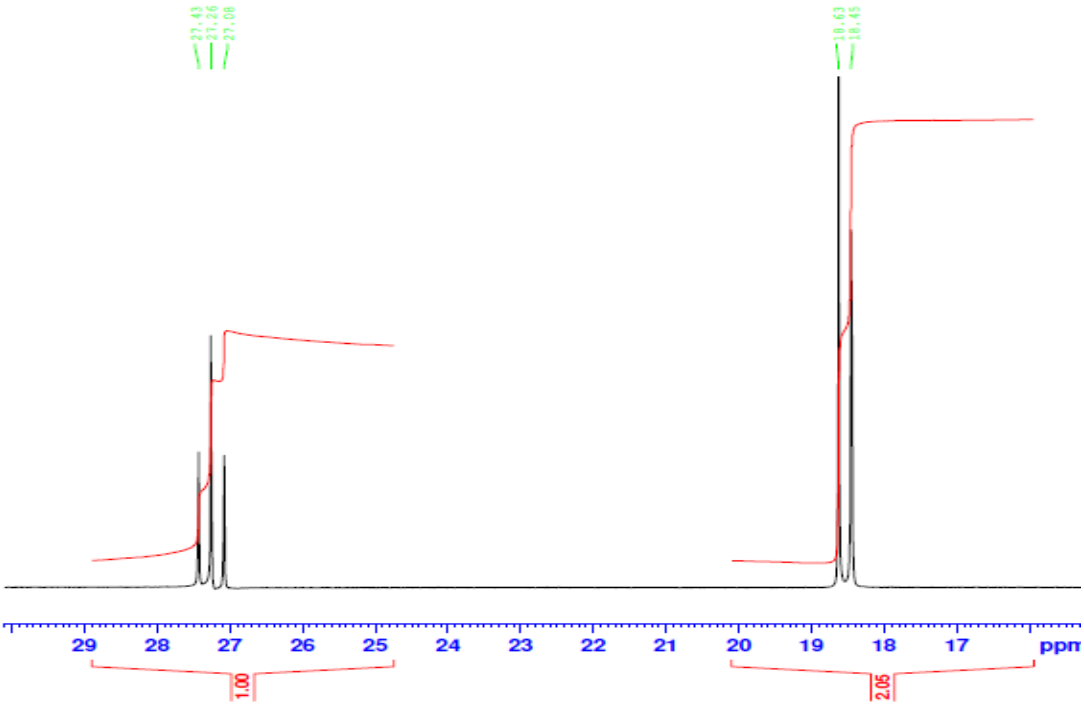
Bileşik 6


22.85
22.70
14.51
14.35
14.20
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
ppm
1.00
0.54

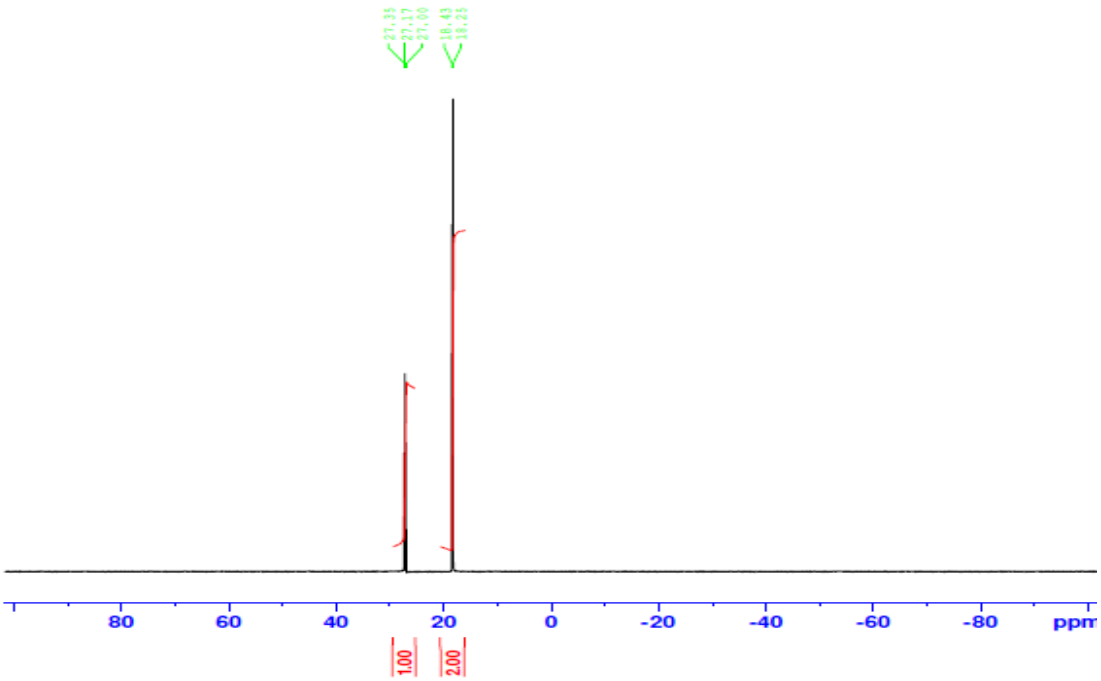

22.85
22.70
14.51
14.35
14.20
27
26
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
14
13
12
11
ppm
1.00
0.54

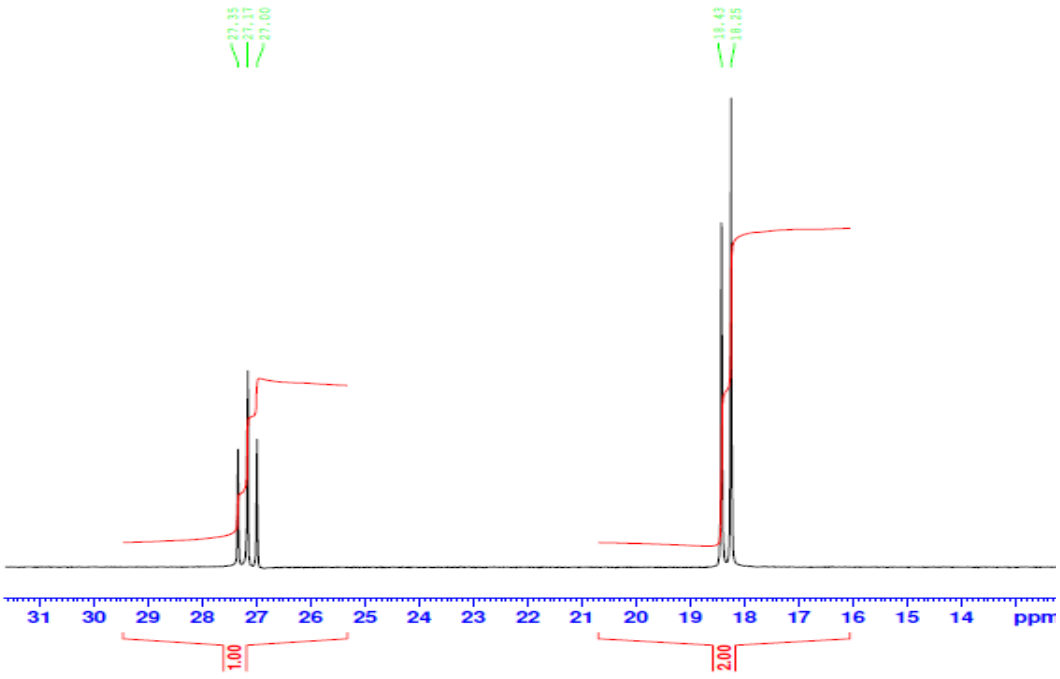
Bileşik 7


27.43
27.26
27.08
18.63
18.45
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
ppm
1.00
2.05

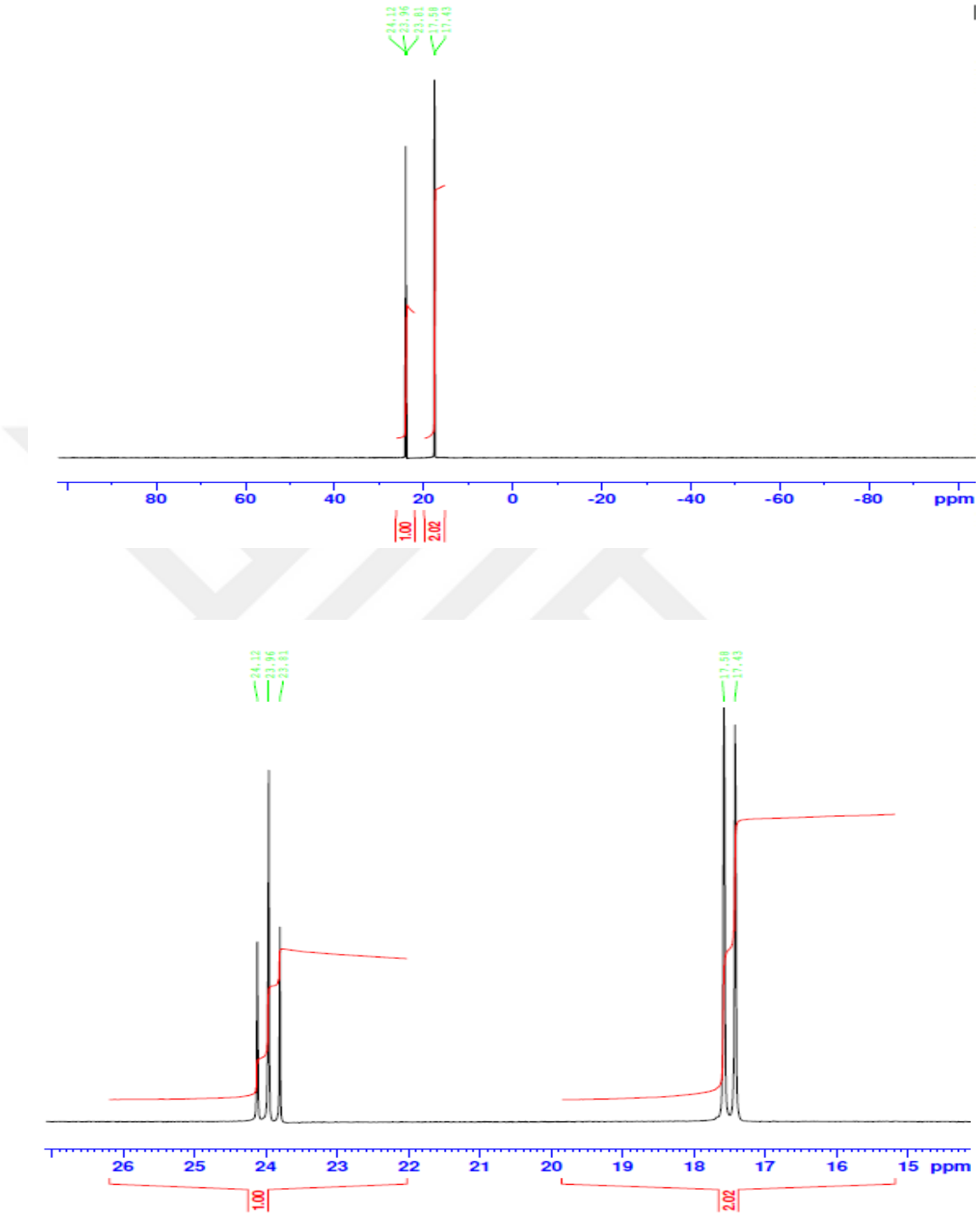

27.43
27.26
27.08
18.63
18.45
29
28
27
26
25
24
23
22
21
20
19
18
17
ppm
1.00
2.05

Bileşik 8

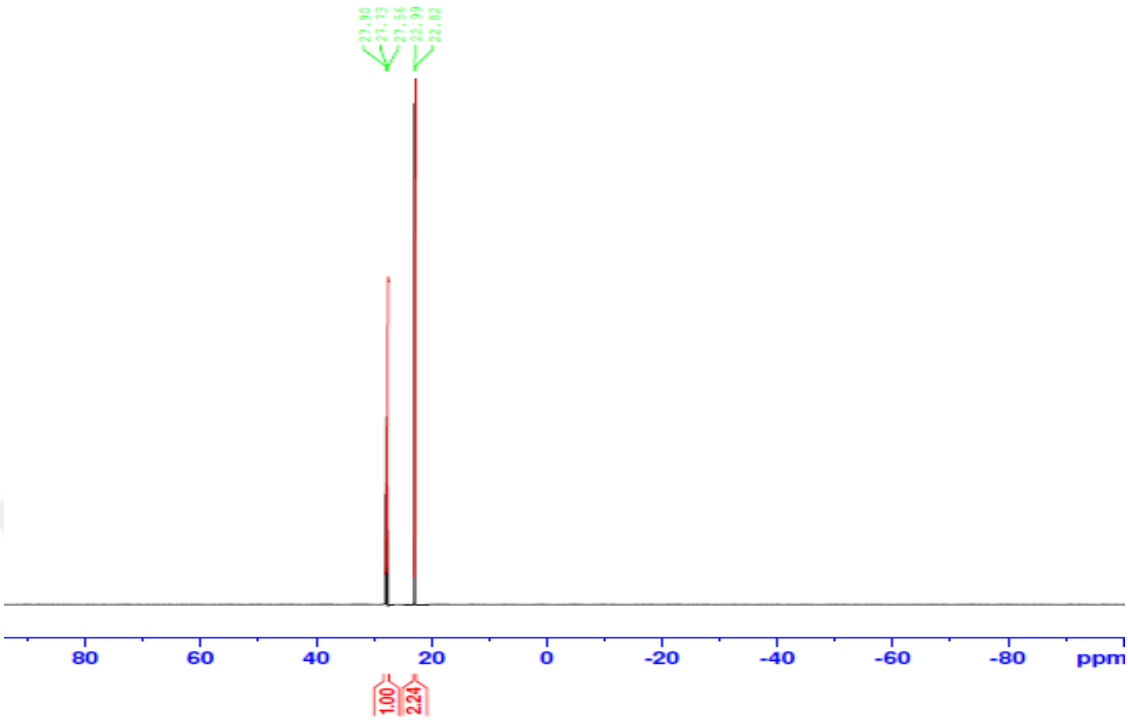

27.35
27.17
27.00
18.43
18.25
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
ppm
1.00
2.00

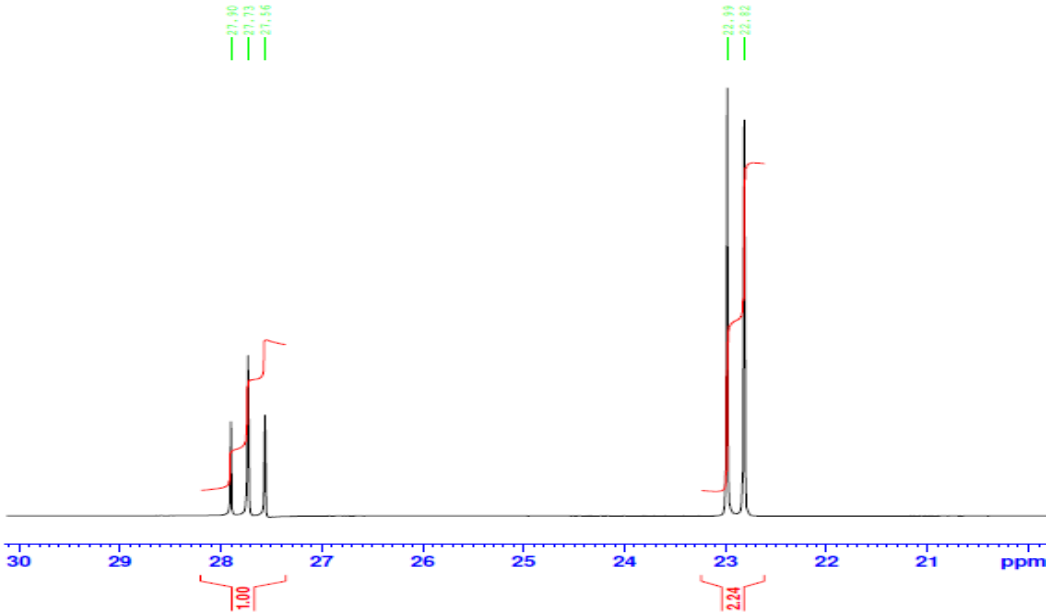

27.35
27.17
27.00
18.43
18.25
31
30
29
28
27
26
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
14
ppm
1.00
2.00

Bileşik 9

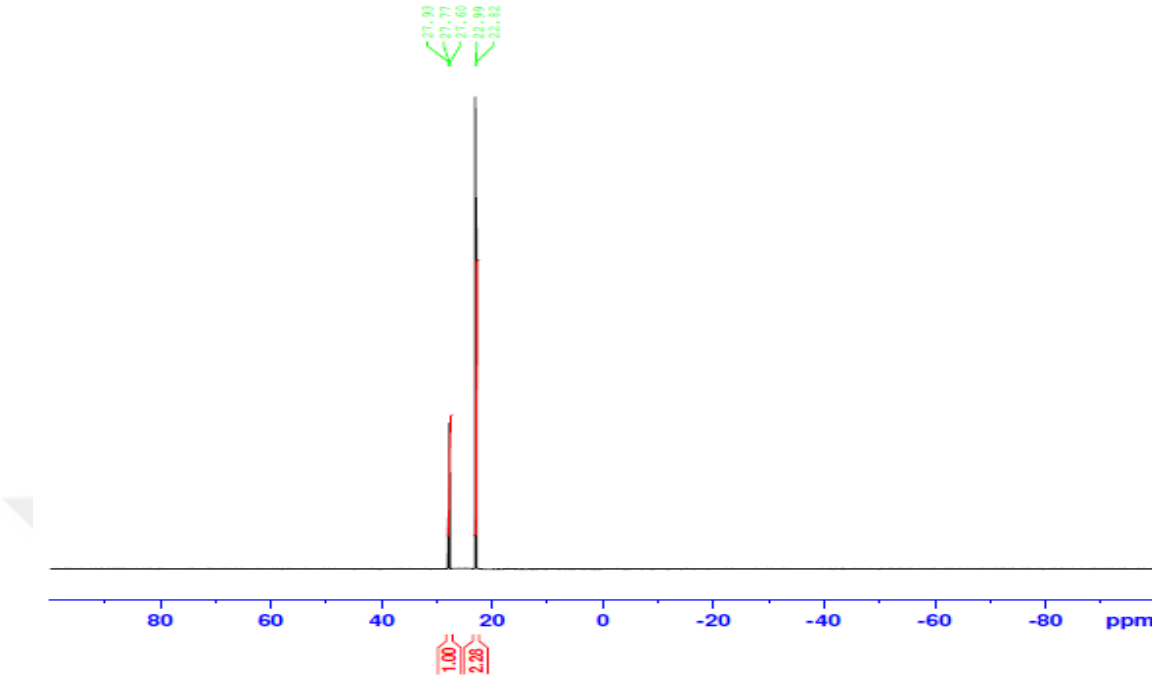

24.12
23.96
23.81
17.58
17.43
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
ppm
1.00
2.02
26
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
ppm
1.00
2.02

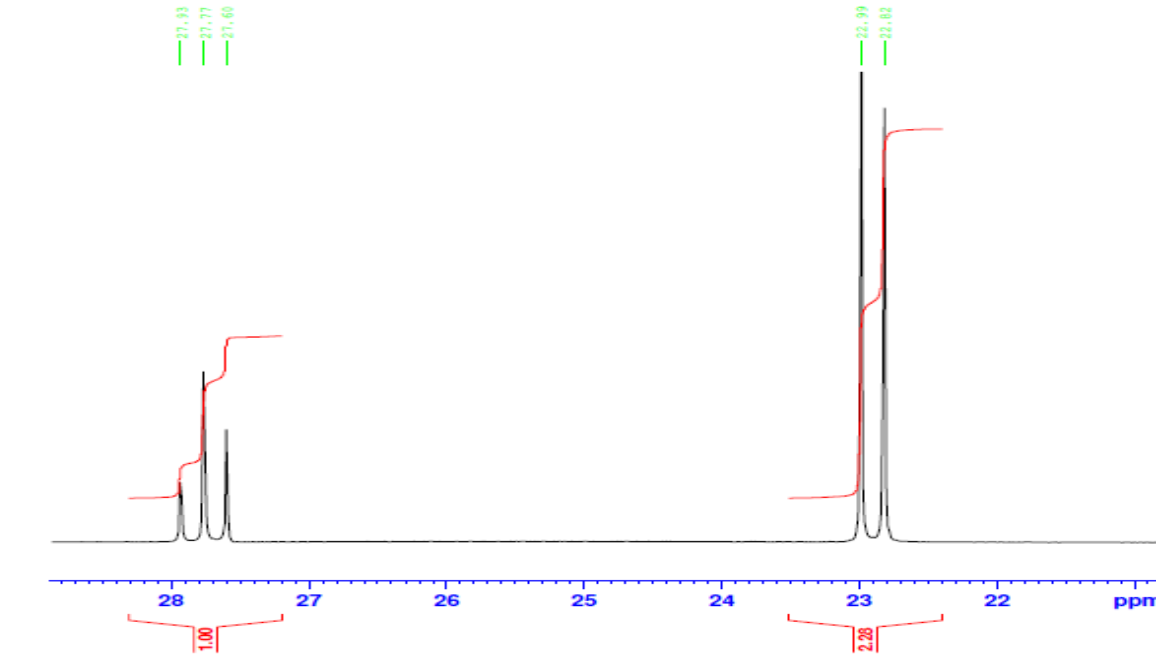
Bileşik 10


27.90
27.73
27.56
22.99
22.82
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
ppm
1.00
2.24

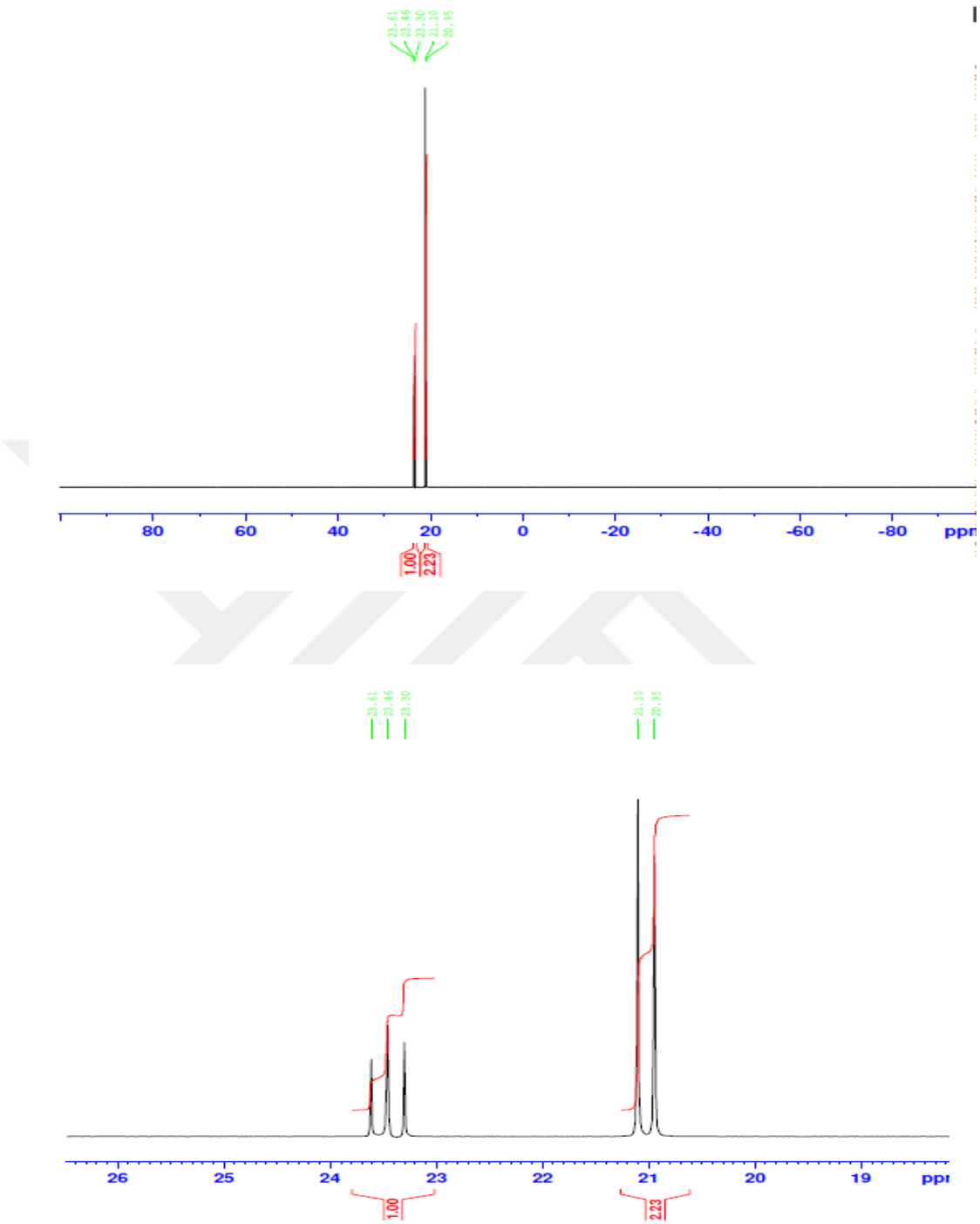

27.90
27.73
27.56
22.99
22.82
30
29
28
27
26
25
24
23
22
21
ppm
1.00
2.24

Bileşik 11

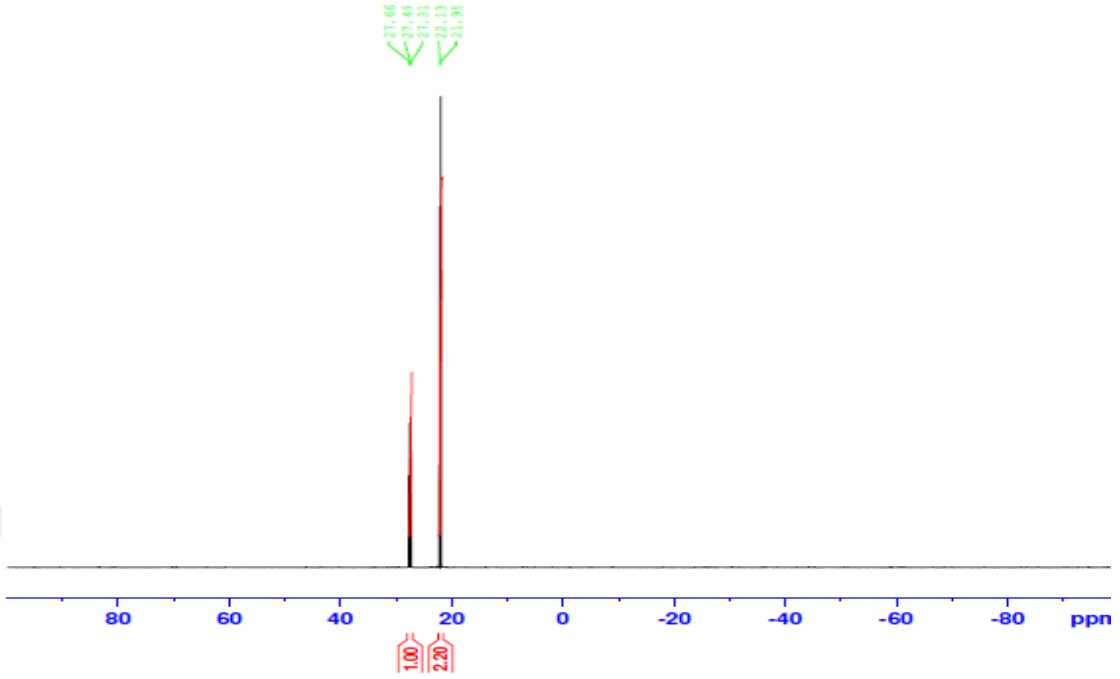

27.93
27.77
27.60
22.99
22.82
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
ppm
1.00
2.28

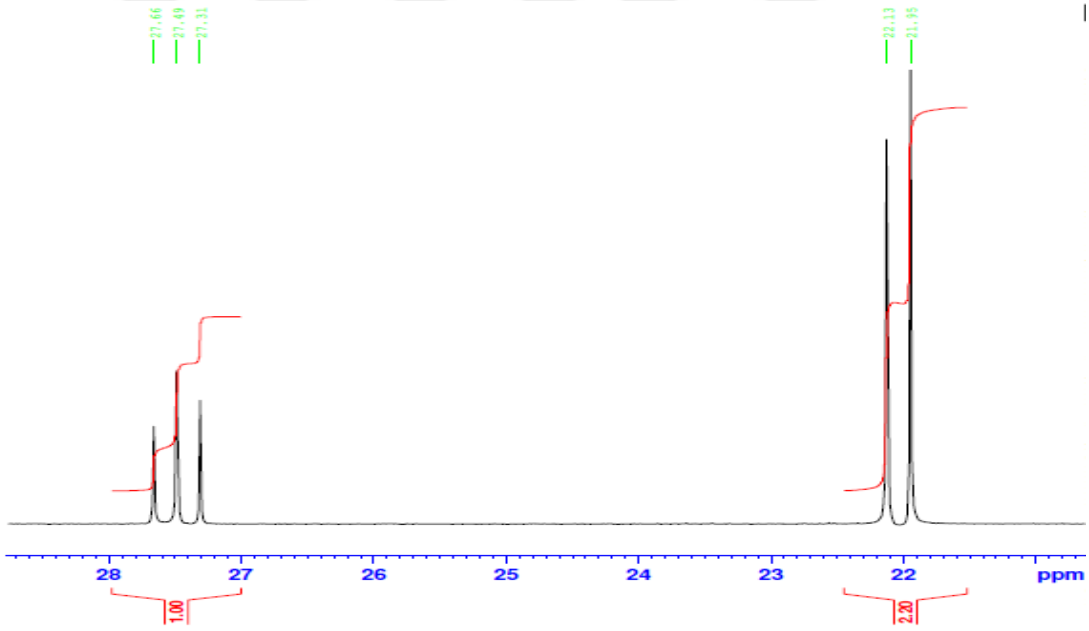

27.93
27.77
27.60
22.99
22.82
28
27
26
25
24
23
22
ppm
1.00
2.28

Bileşik 12

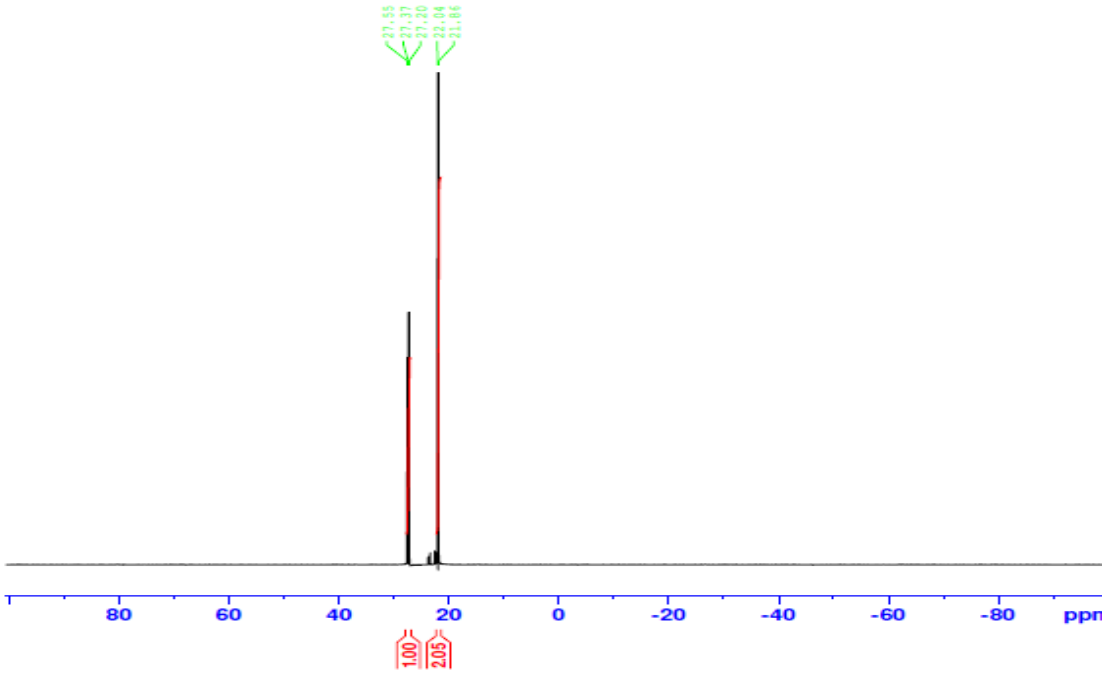

23.61
23.46
23.30
21.10
20.95
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
ppm
1.00
2.23
26
25
24
23
22
21
20
19
ppm

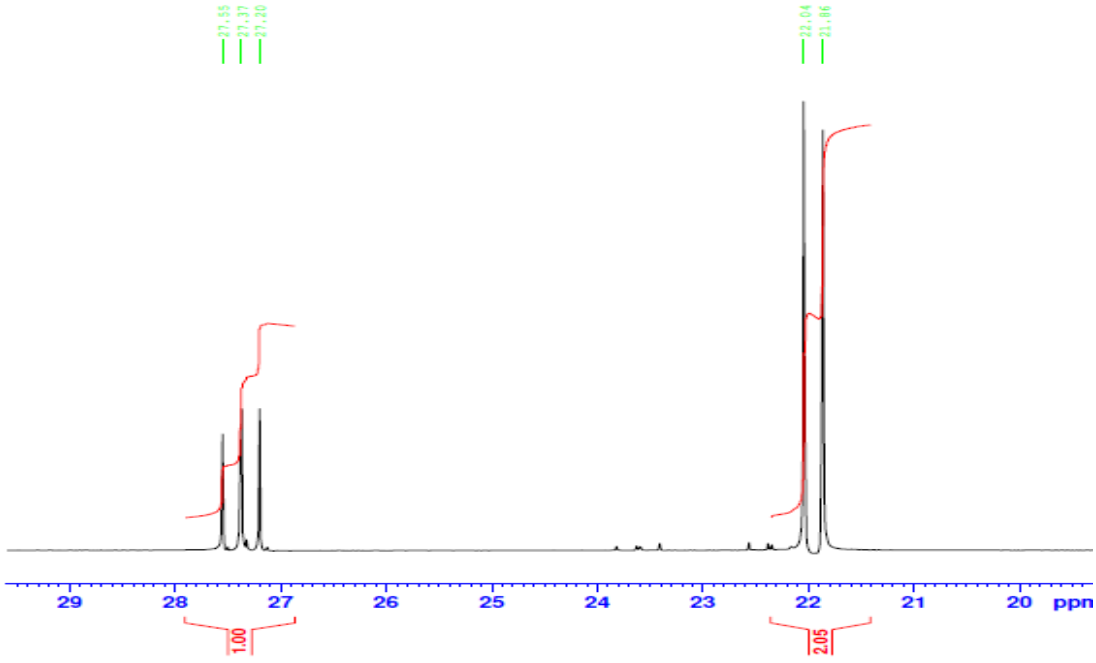
Bileşik 13


27.66
27.49
27.31
22.13
21.95
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
ppm
1.00
2.20

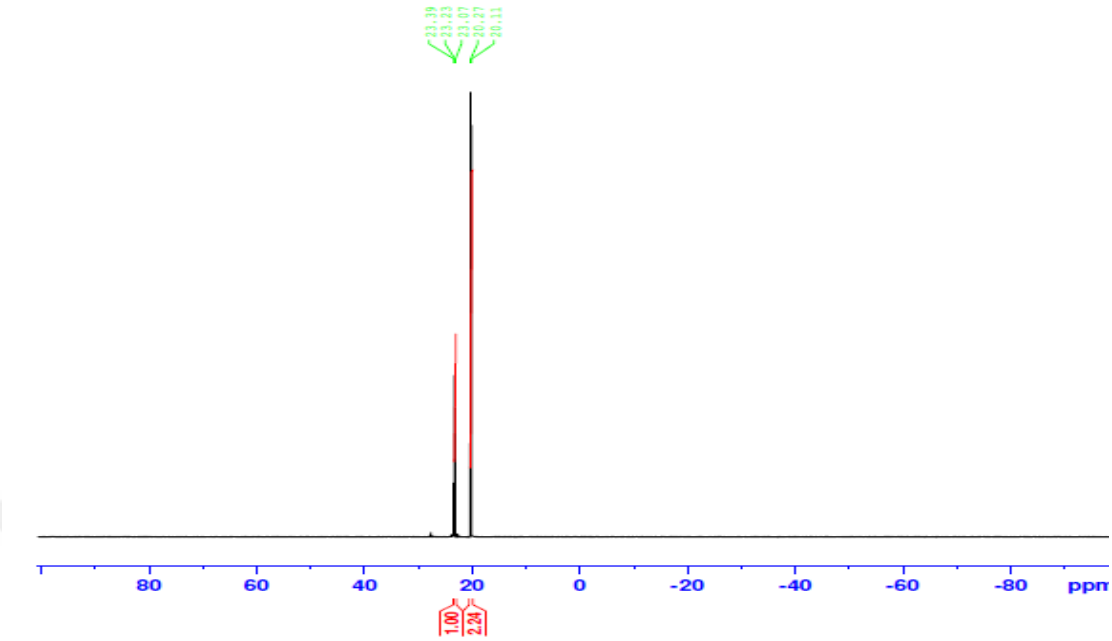

27.66
27.49
27.31
22.13
21.95
28
27
26
25
24
23
22
ppm
1.00
2.20

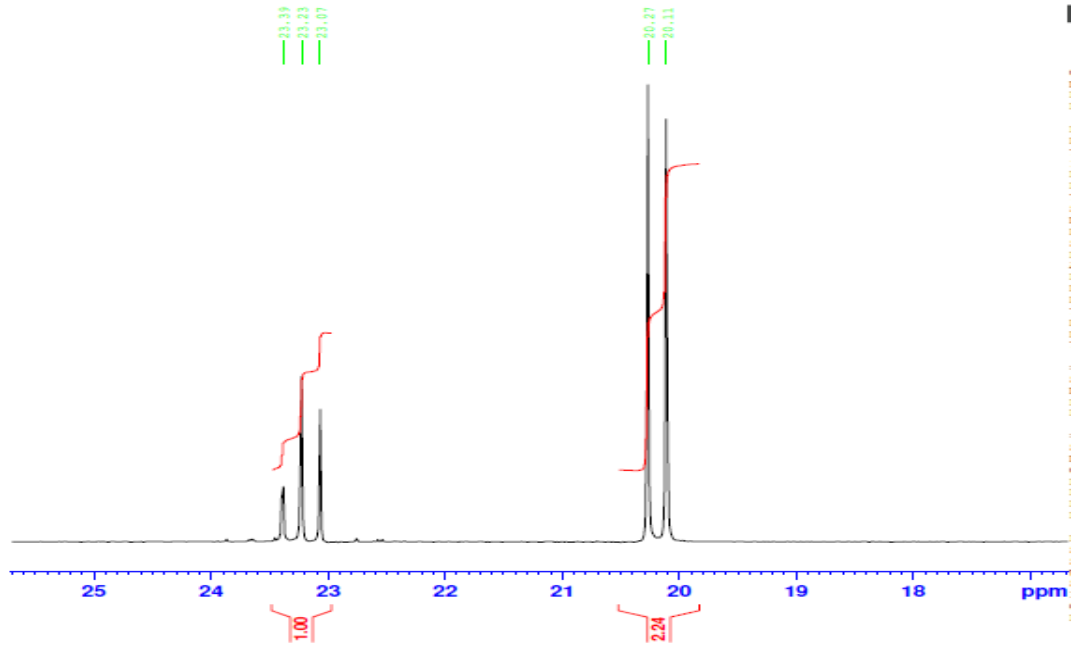
Bileşik 14


27.55
27.37
27.20
22.04
21.86
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
ppm
1.00
2.05

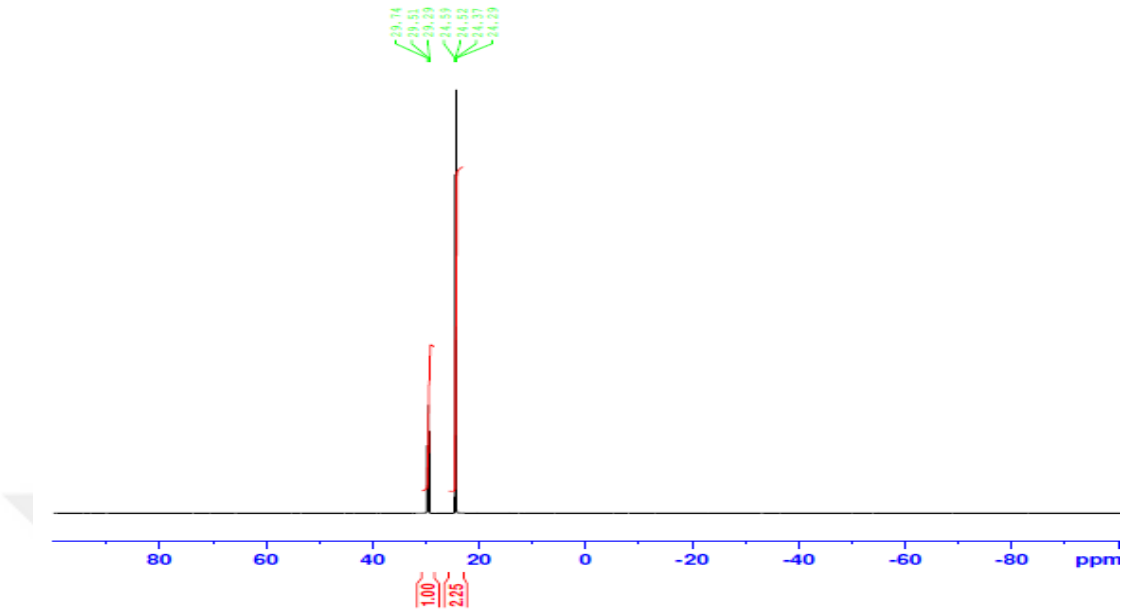

27.55
27.37
27.20
22.04
21.86
29
28
27
26
25
24
23
22
21
20
ppm
1.00
2.05

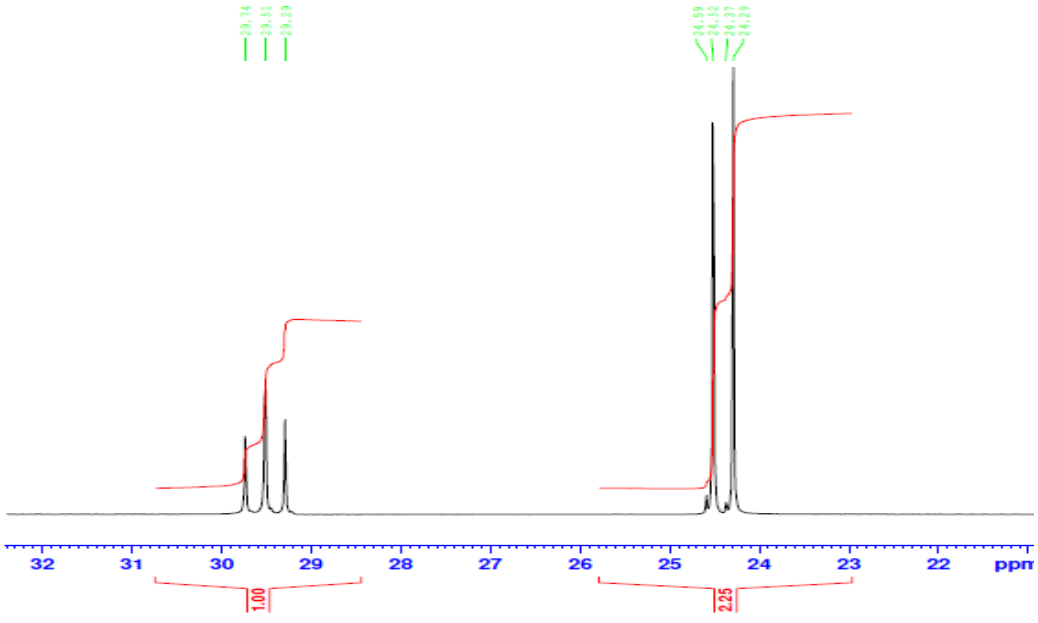
Bileşik 15


23.39
23.23
23.07
20.27
20.11
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
ppm
1.00
2.24

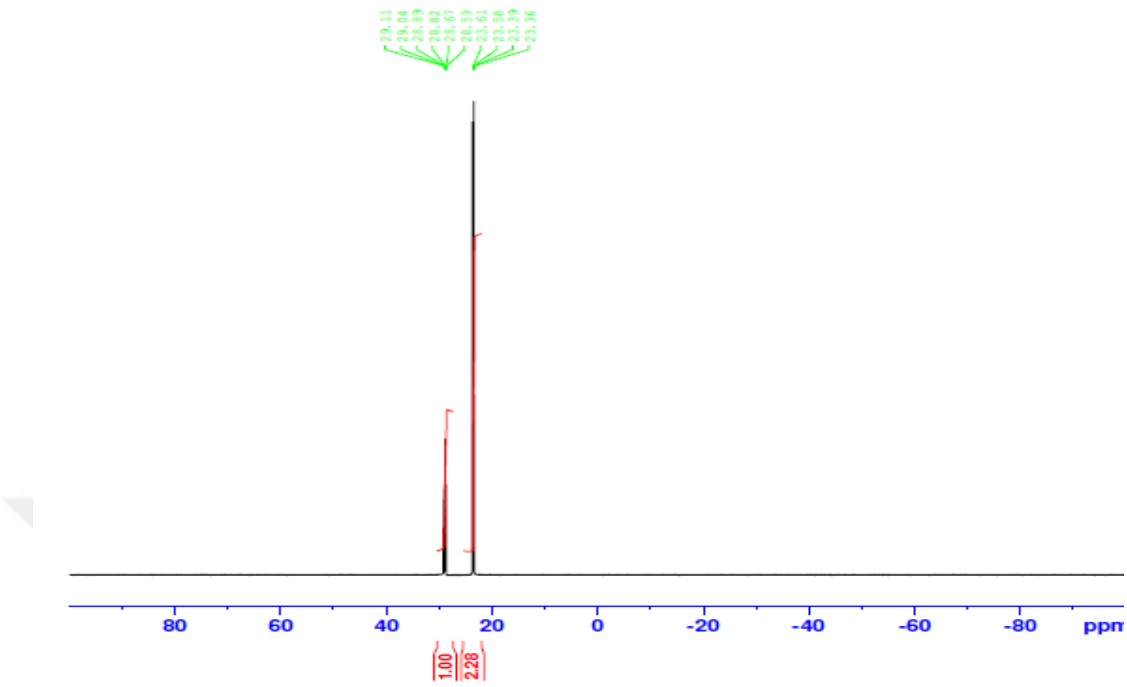

23.39
23.23
23.07
20.27
20.11
25
24
23
22
21
20
19
18
ppm
1.00
2.24

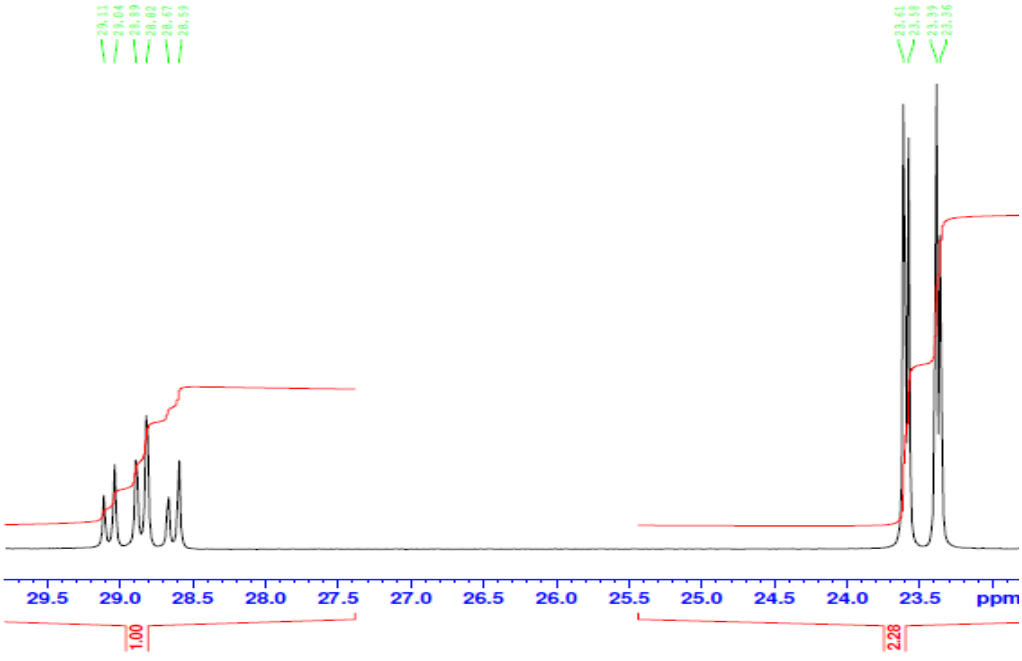
Bileşik 16-17



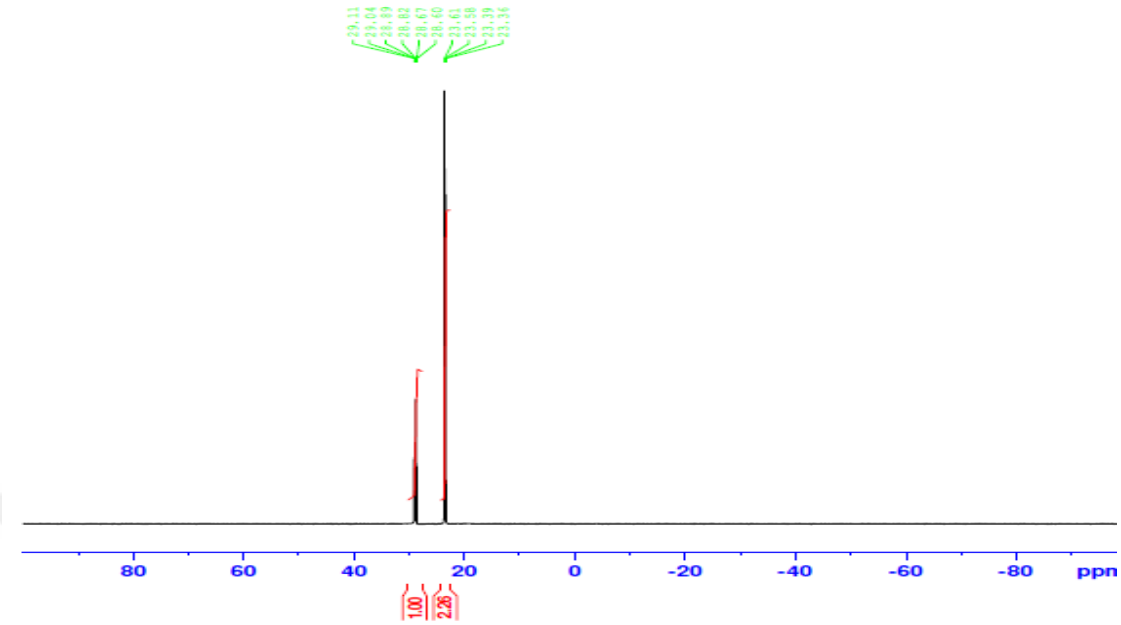


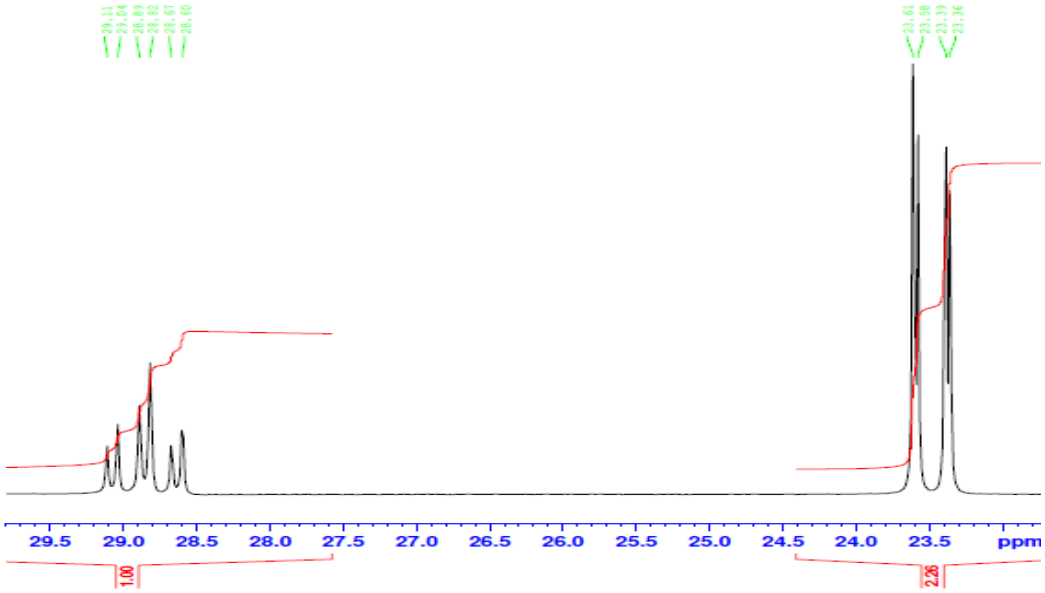
Bileşik 18-19

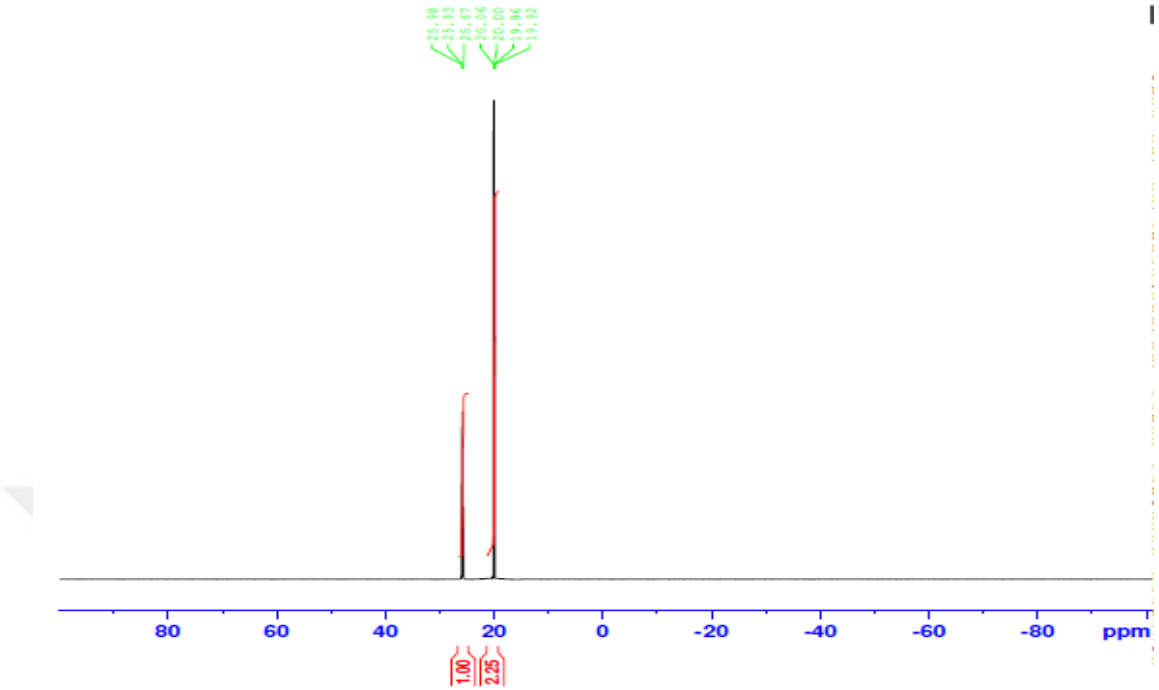


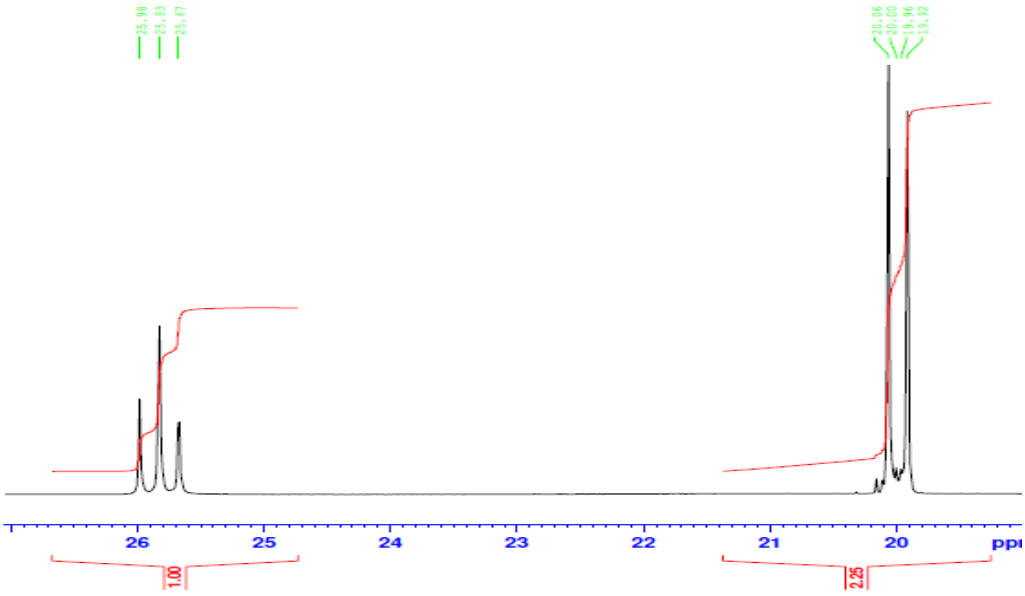


Bileşik 20-21



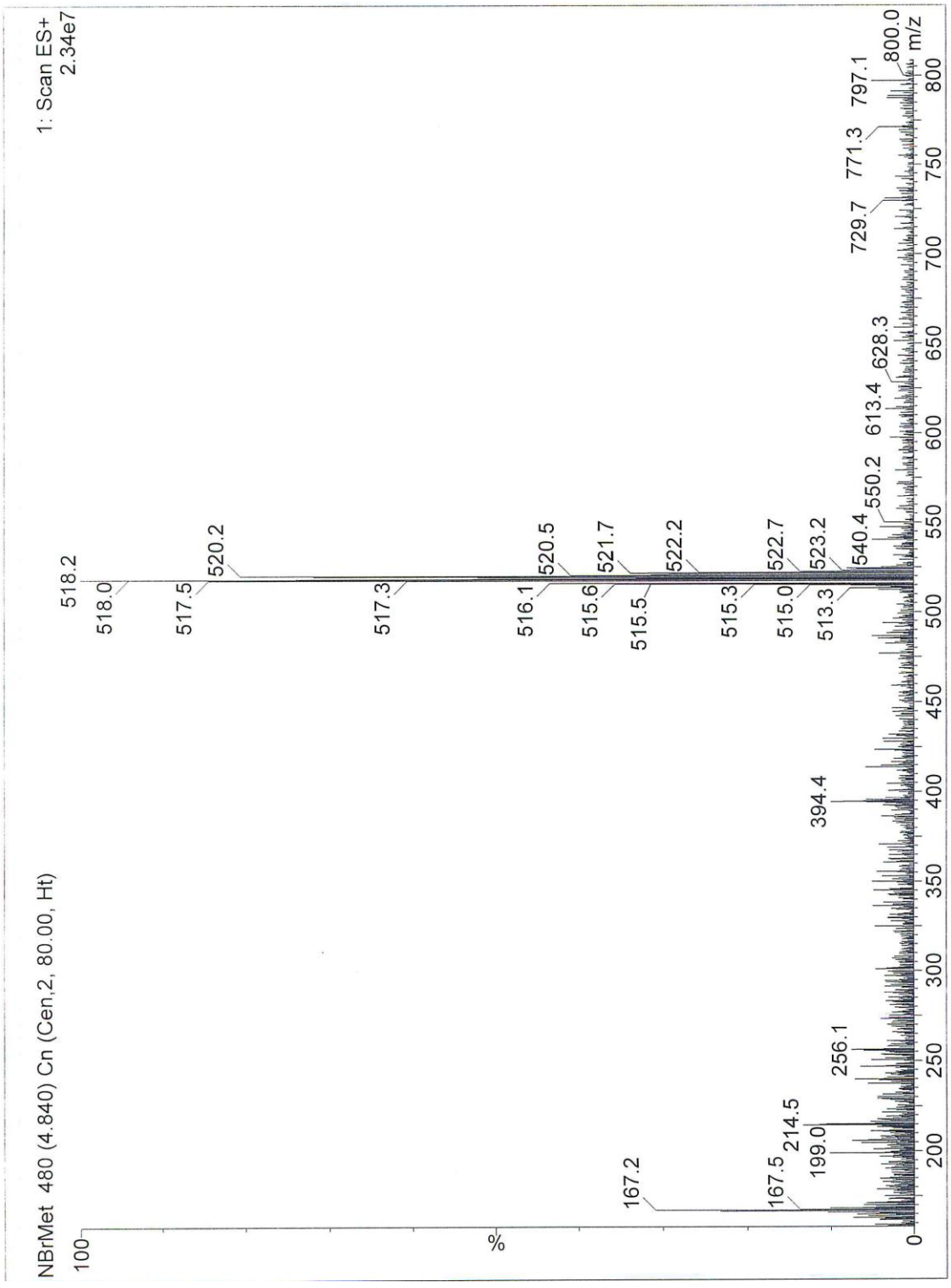



25.98
25.83
25.67
20.06
20.00
19.96
19.92
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
ppm
1.00
2.25

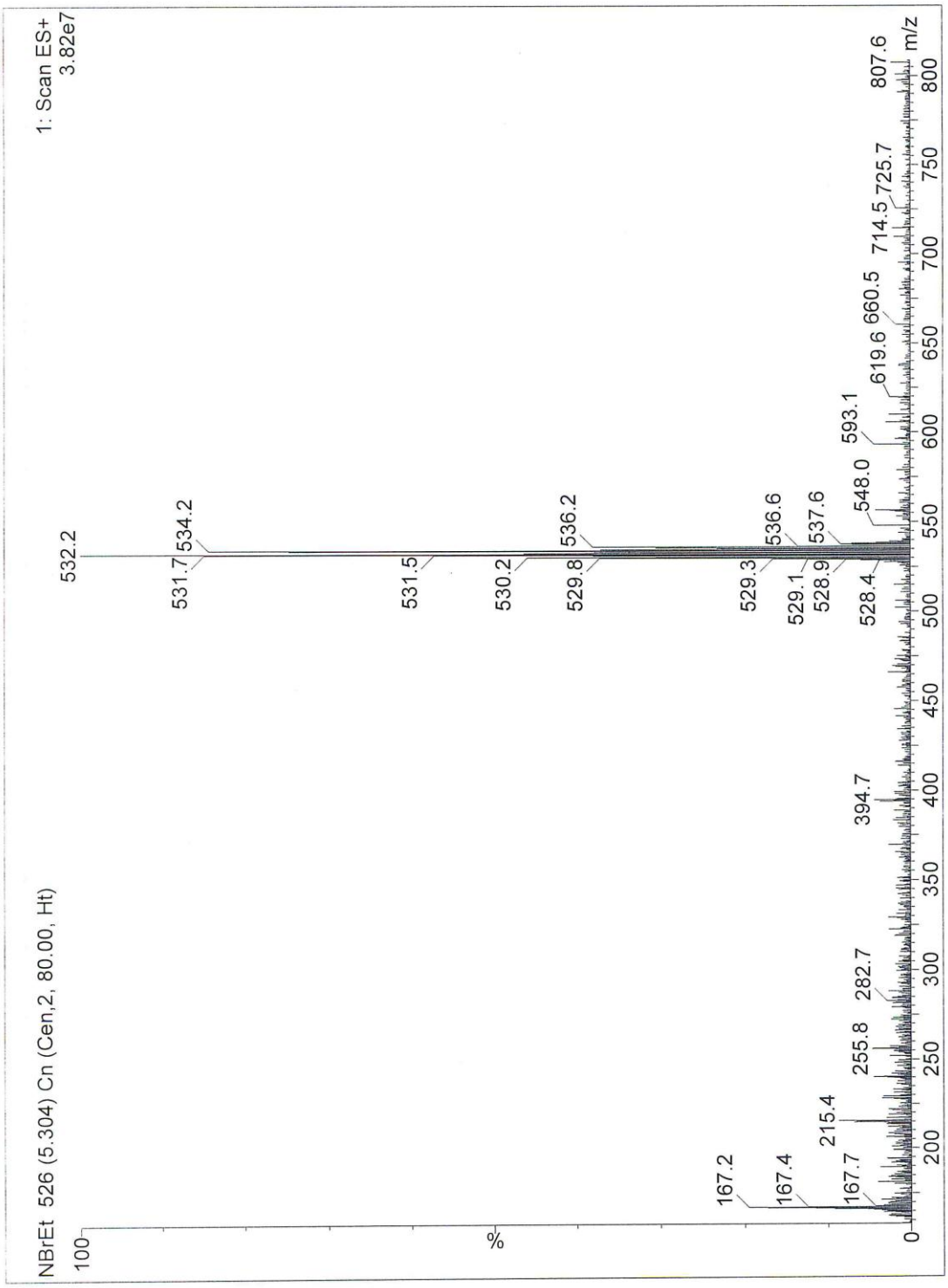

25.98
25.83
25.67
20.06
20.00
19.96
19.92
26
25
24
23
22
21
20
1.00
2.25

EK 3 Kütle Spektrumları

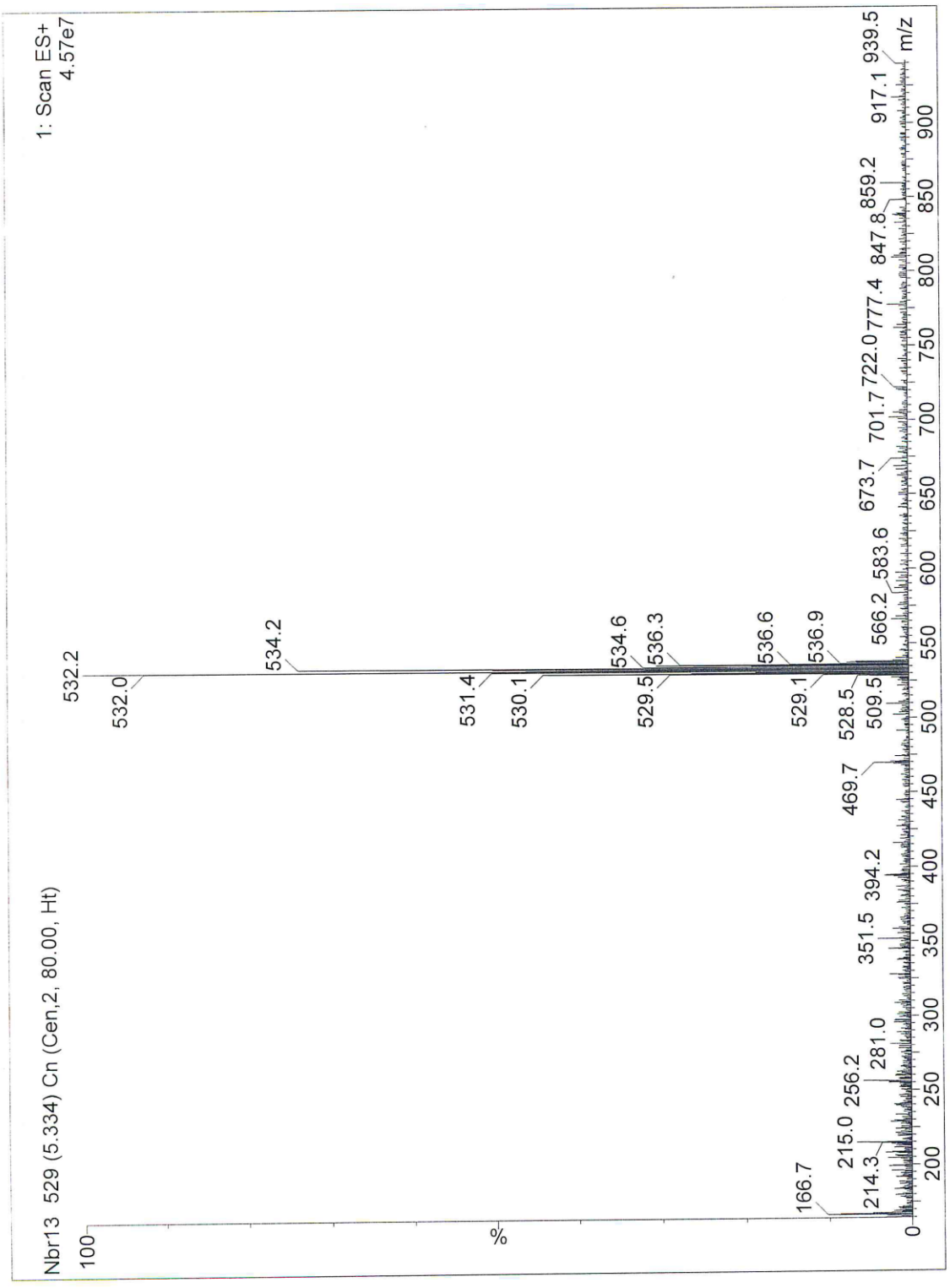
Bileşik 4



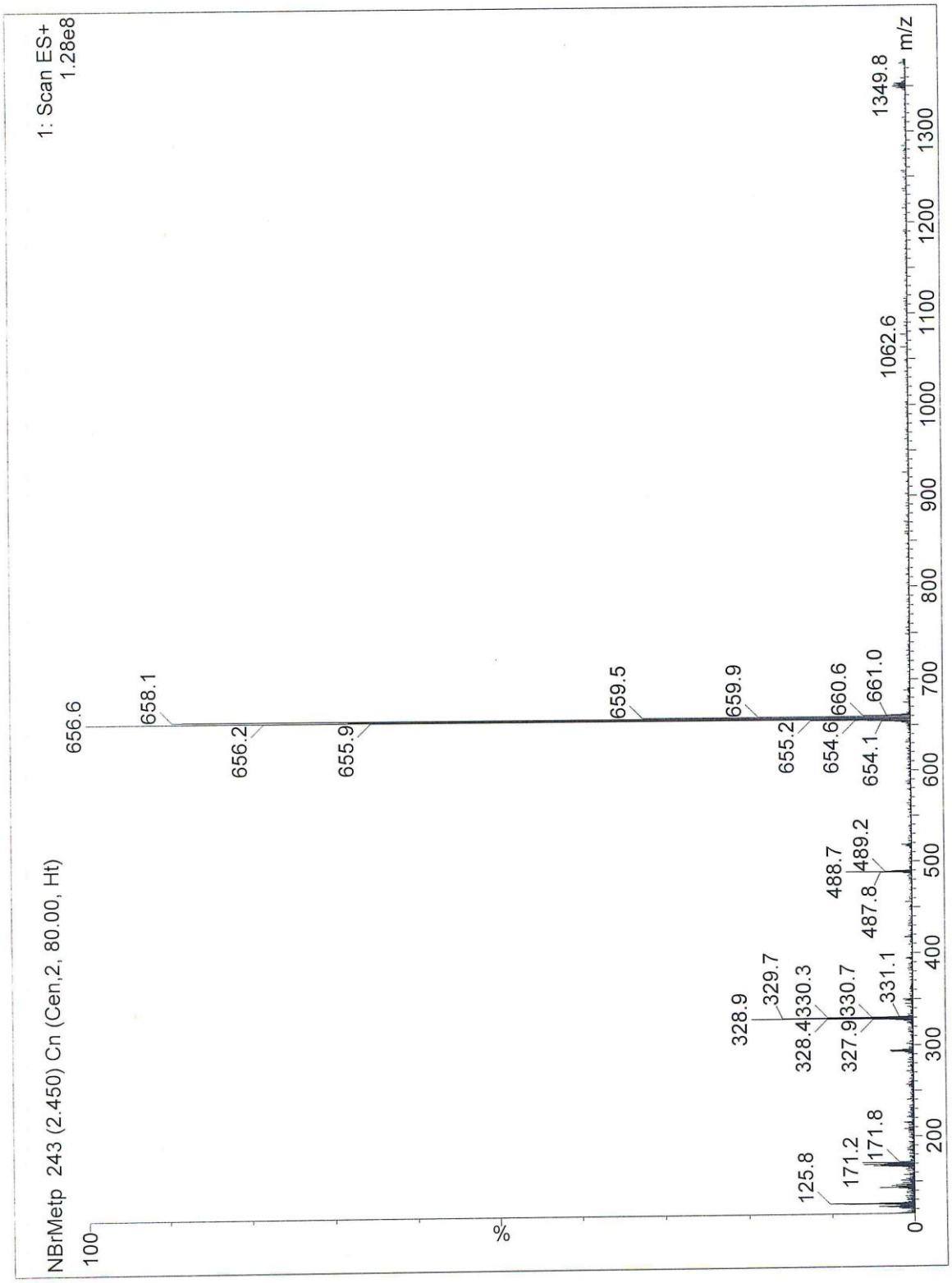
Bileşik 5


NBrEt 526 (5.304) Cn (Cen,2, 80.00, Ht)
1: Scan ES+
3.82e7
100
%
0
m/z
167.2
167.4
167.7
215.4
255.8
282.7
394.7
528.4
528.9
529.1
529.3
530.2
531.5
529.8
531.7
532.2
534.2
536.2
536.6
537.6
548.0
593.1
619.6
660.5
714.5
725.7
807.6

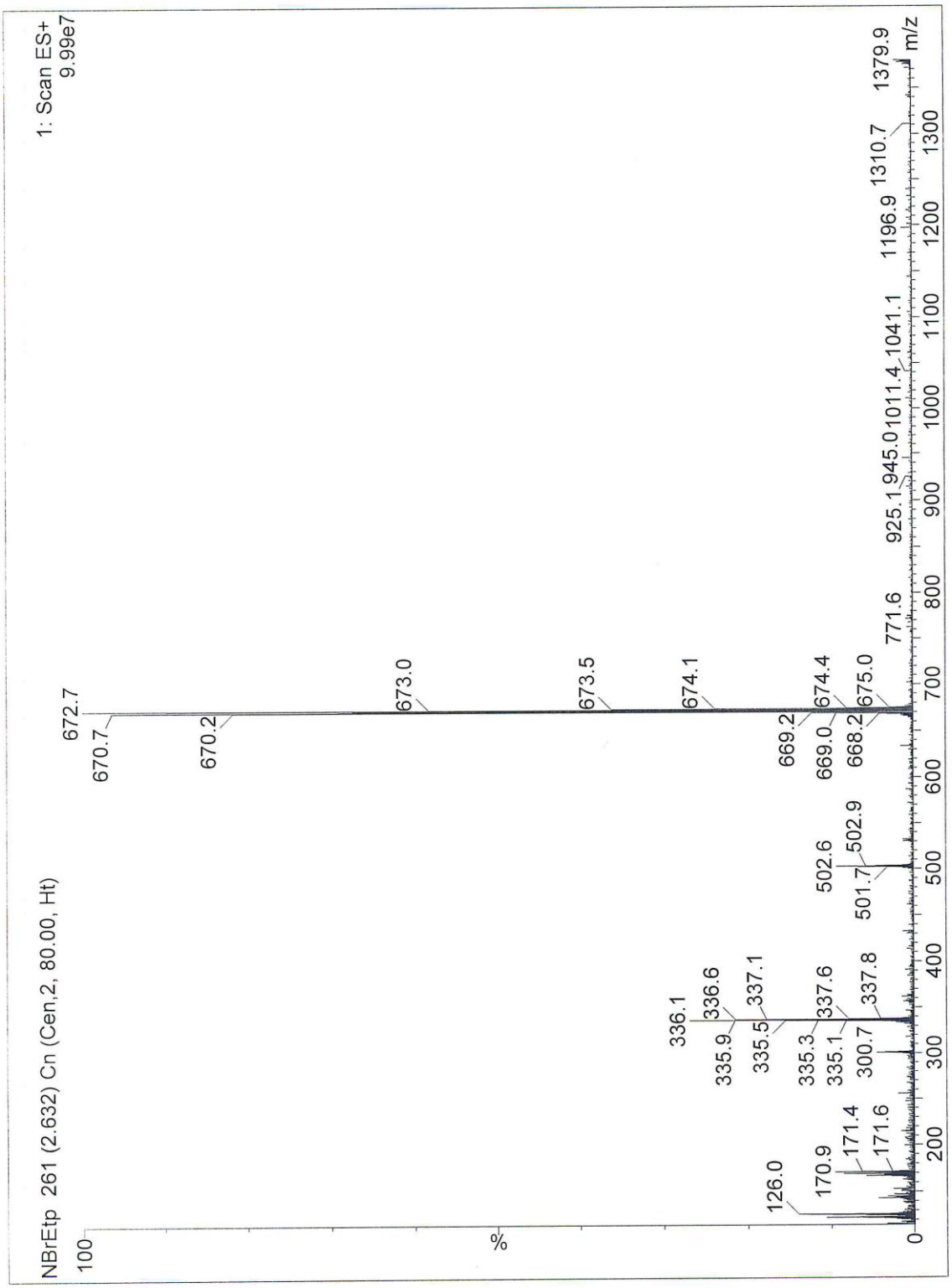
Bileşik 6


Nbr13 529 (5.334) Cn (Cen,2, 80.00, Ht)
1: Scan ES+
4.57e7
100
%
0
m/z
166.7
214.3
215.0
256.2
281.0
351.5
394.2
469.7
509.5
528.5
529.1
529.5
530.1
531.4
532.0
532.2
534.2
534.6
536.3
536.6
536.9
566.2
583.6
673.7
701.7
722.0
777.4
847.8
859.2
917.1
939.5

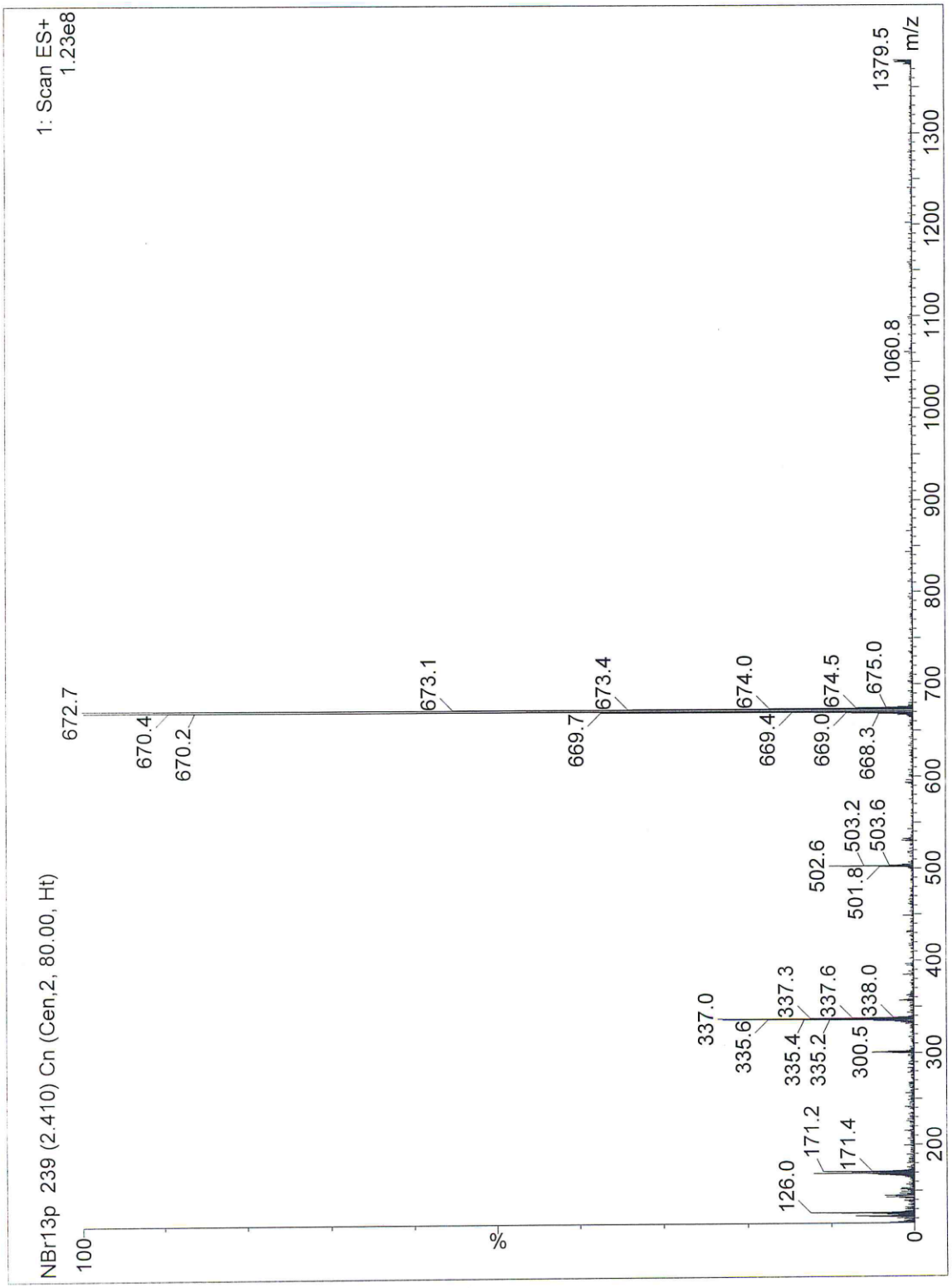
Bileşik 7


1: Scan ES+
1.28e8
NBrMetp 243 (2.450) Cn (Cen,2, 80.00, Ht)
100
%
0
m/z
656.6
658.1
656.2
655.9
659.5
659.9
655.2
654.6
660.6
654.1
661.0
1062.6
1349.8
328.9
329.7
328.4
330.3
327.9
330.7
331.1
488.7
489.2
487.8
125.8
171.2
171.8
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300

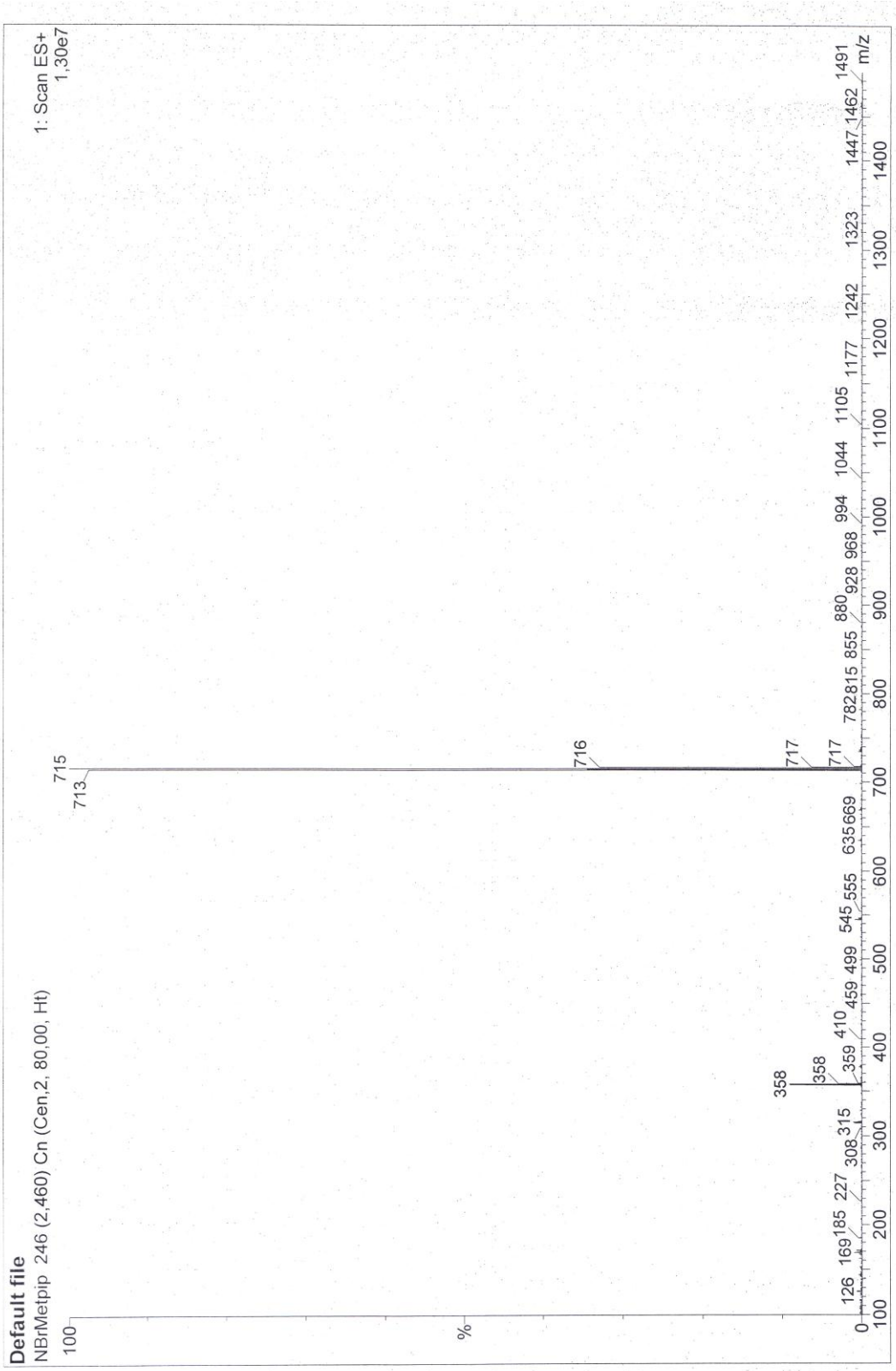
Bileşik 8


NBrEtp 261 (2.632) Cn (Cen,2, 80.00, Ht)
1: Scan ES+
9.99e7
100
%
0
m/z
672.7
670.7
670.2
673.0
673.5
674.1
669.2
674.4
669.0
675.0
668.2
771.6
925.1
945.0
1011.4
1041.1
1196.9
1310.7
1379.9
502.6
502.9
501.7
336.1
336.6
335.9
337.1
335.5
335.3
337.6
335.1
337.8
300.7
126.0
170.9
171.4
171.6
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300

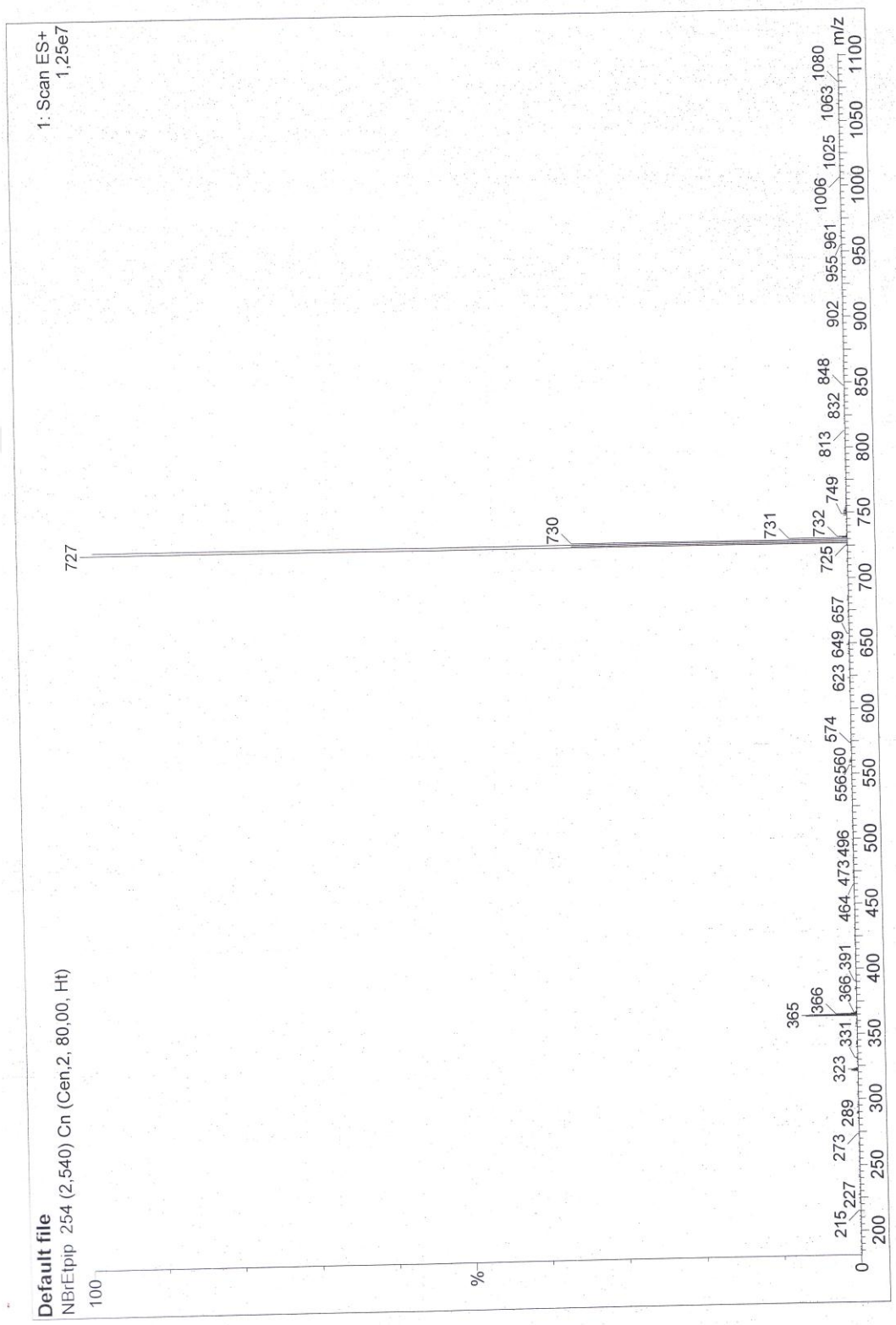
Bileşik 9


NBr13p 239 (2.410) Cn (Cen,2, 80.00, Ht)
1: Scan ES+
1.23e8
100
%
0
m/z
126.0
171.2
171.4
300.5
335.2
335.4
335.6
337.0
337.3
337.6
338.0
501.8
502.6
503.2
503.6
668.3
669.0
669.4
669.7
670.2
670.4
672.7
673.1
673.4
674.0
674.5
675.0
1060.8
1379.5

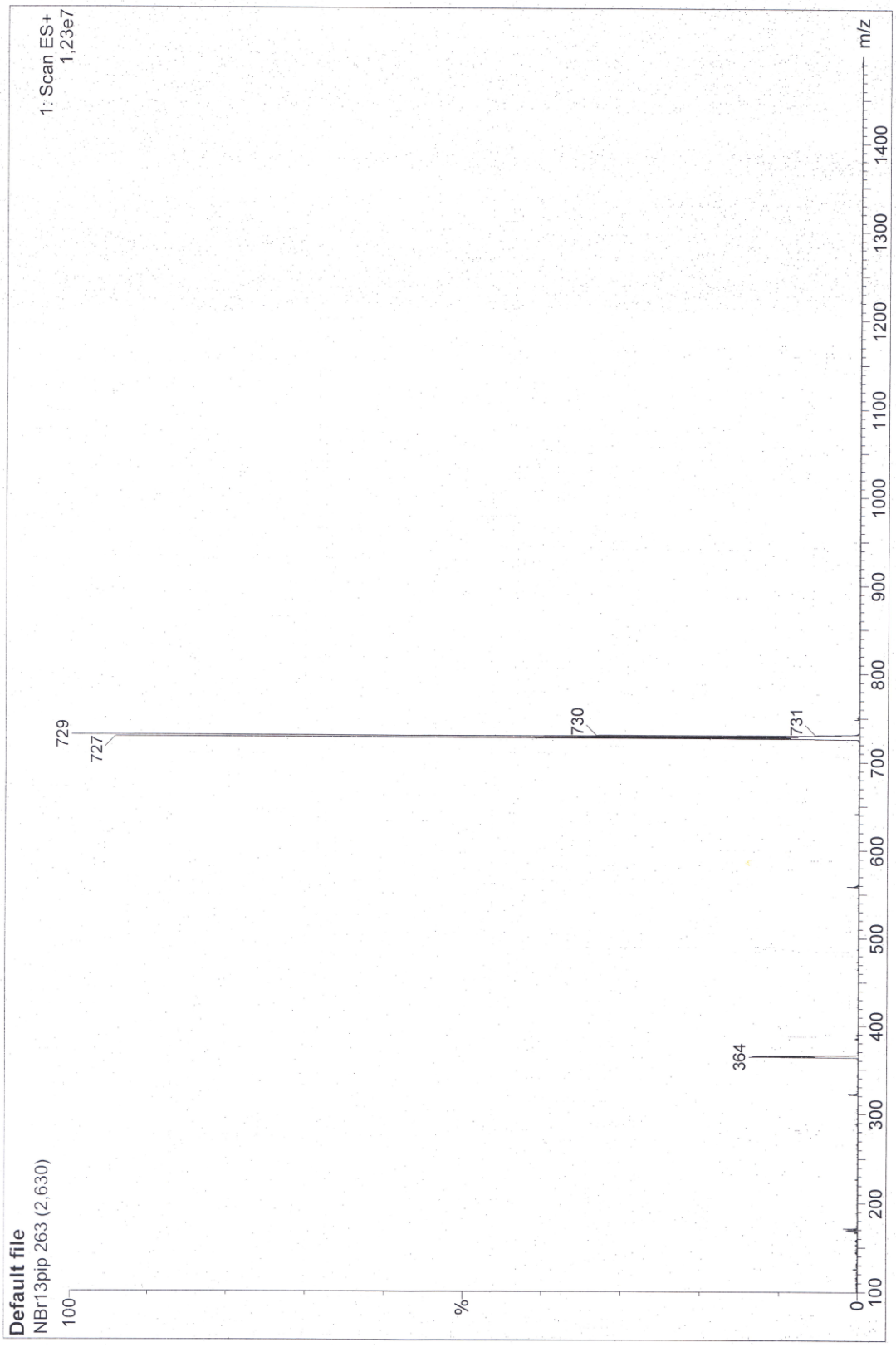
Bileşik 10


Default file
NBrMetpip 246 (2,460) Cn (Cen,2, 80,00, Ht)
1: Scan ES+
1,30e7
100
%
0
m/z
126 169 185 227 308 315 358 359 410 459 499 545 555 635 669 713 715 716 717 717 782 815 855 880 928 968 994 1044 1105 1177 1242 1323 1447 1462 1491
100 200 300 400 500 600 700 800 900 1000 1100 1200 1300 1400

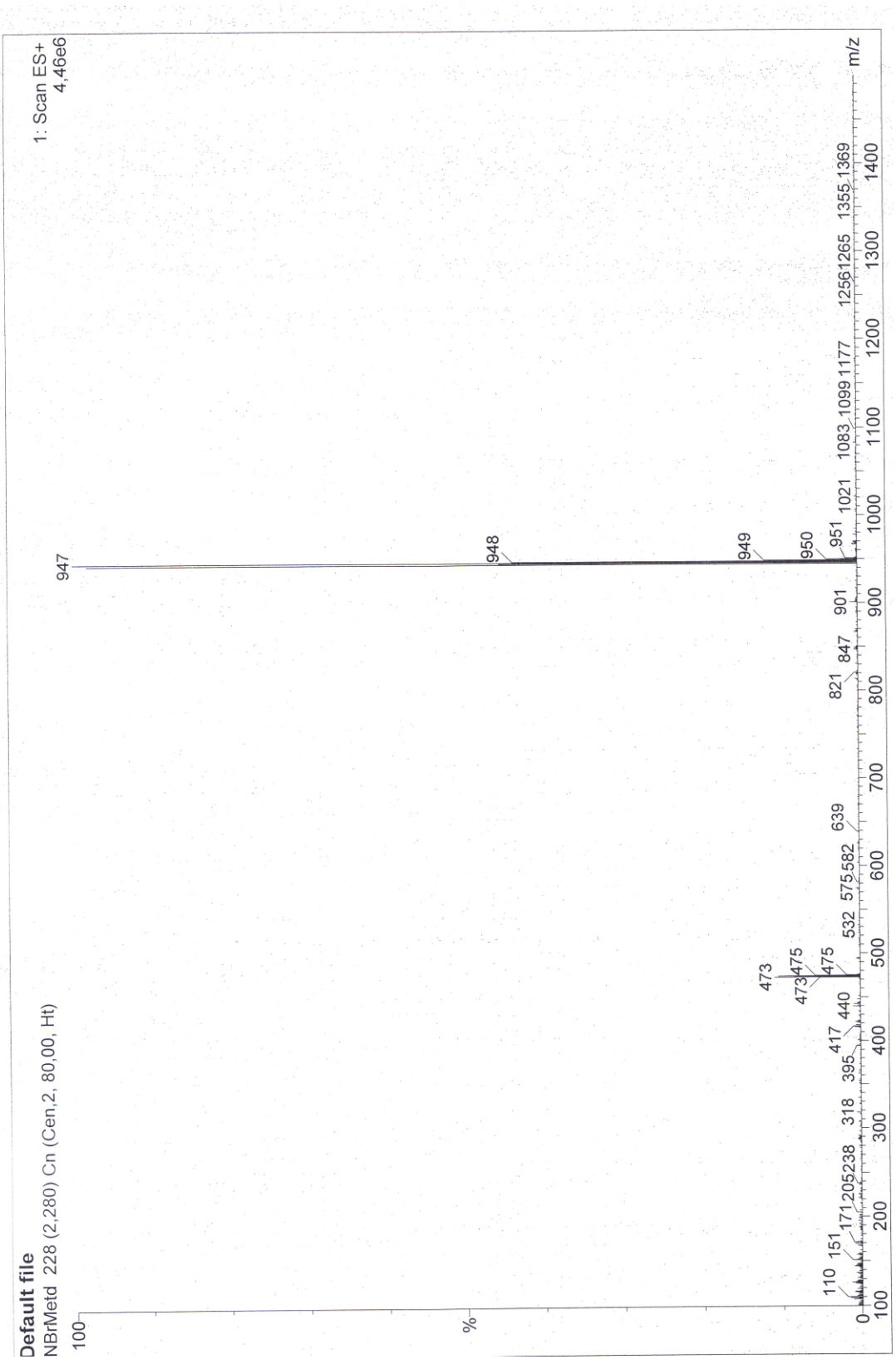
Bileşik 11


Default file
NBrEtpip 254 (2,540) Cn (Cen,2, 80,00, Ht)
1: Scan ES+
1,25e7
100
%
0
m/z
727
730
731
732
725
749
813
832
848
902
955
961
1006
1025
1063
1080
365
366
366
391
464
473
496
556
560
574
623
649
657
215
227
273
289
323
331
200
250
300
350
400
450
500
550
600
650
700
750
800
850
900
950
1000
1050
1100

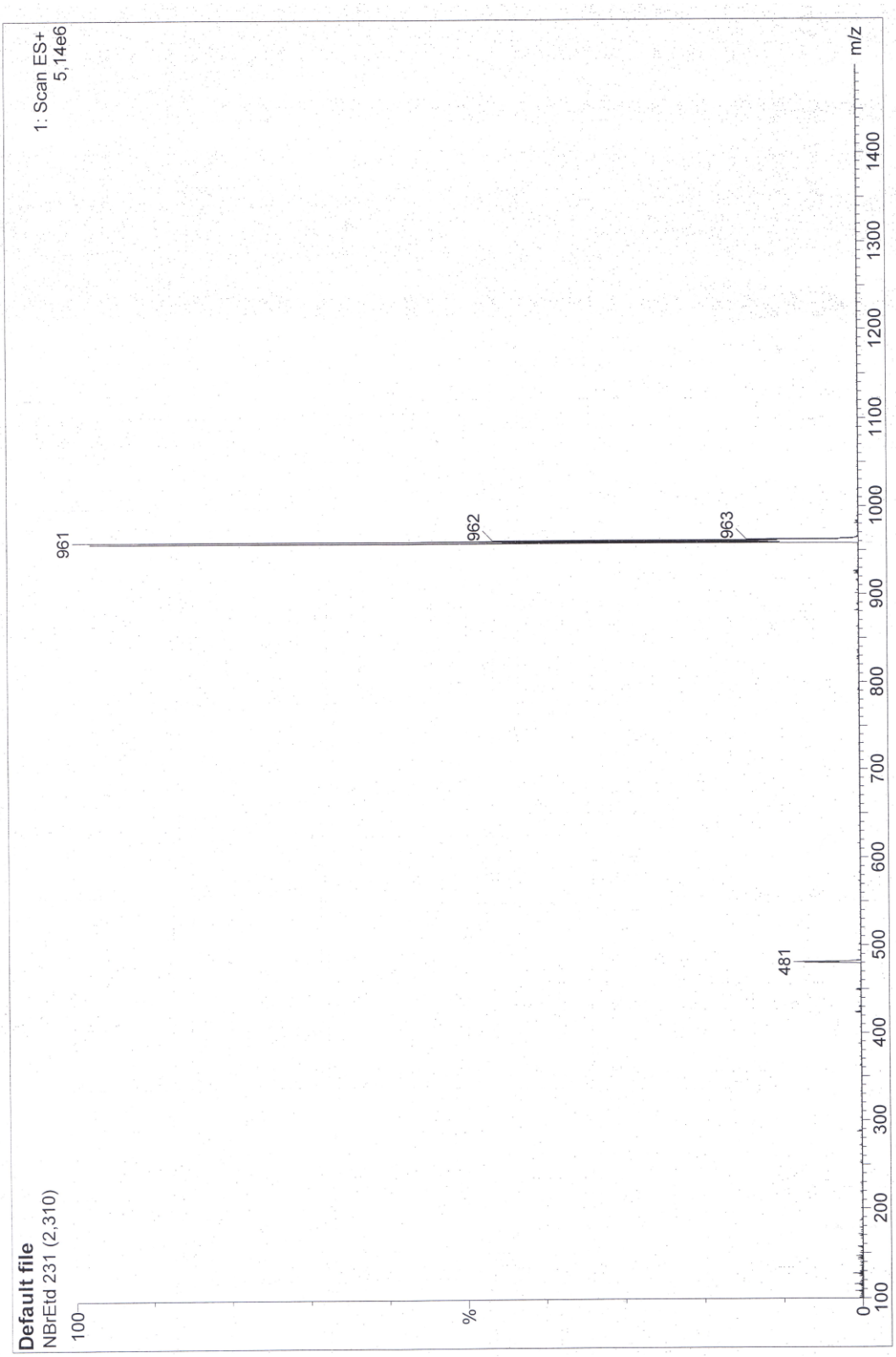
Bileşik 12


Default file
NBr13pip 263 (2,630)
1: Scan ES+
1,23e7
100
%
0
729
727
730
731
364
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300
1400
m/z

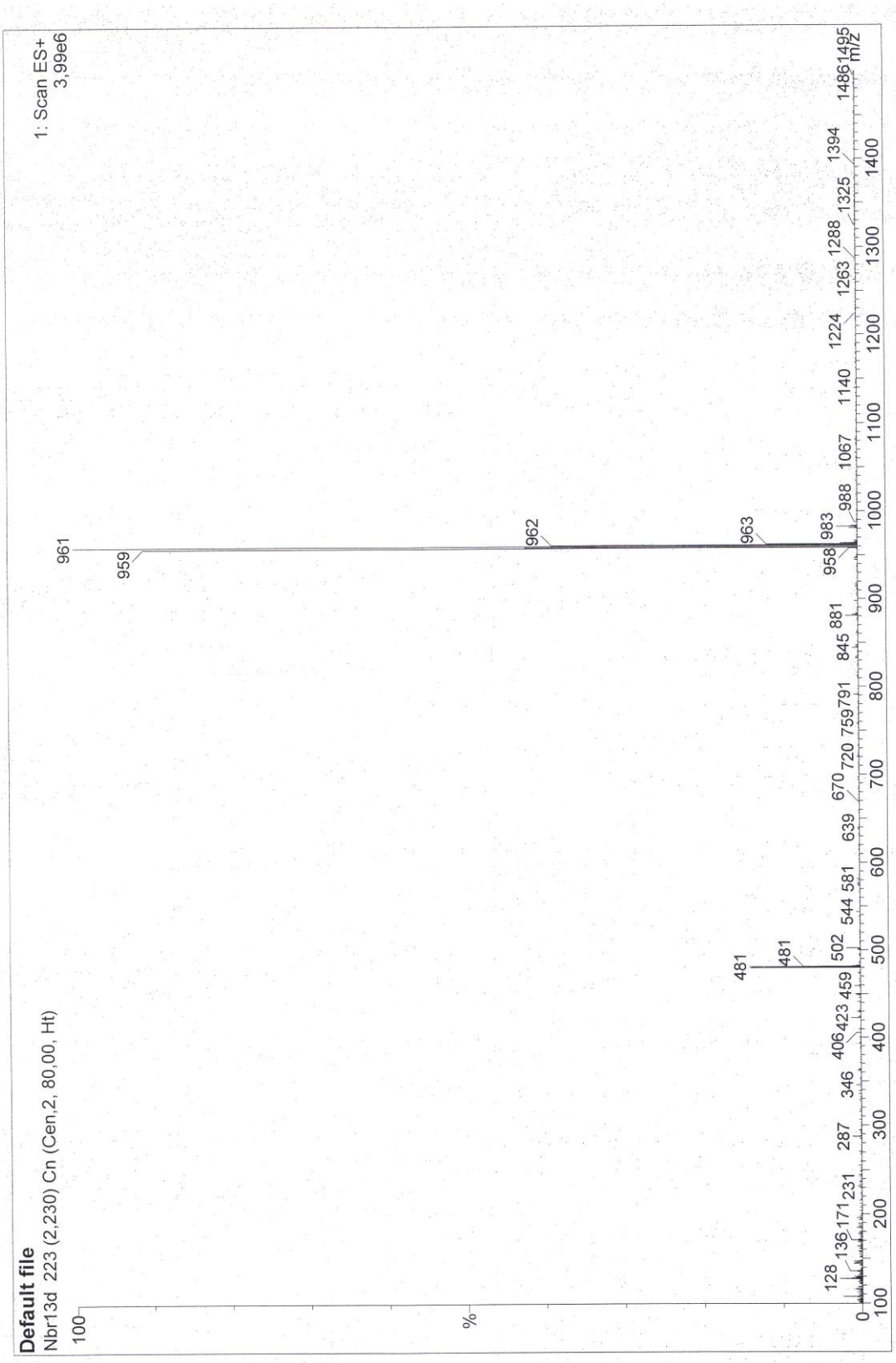
Bileşik 13


Default file
NBrMetd 228 (2,280) Cn (Cen,2, 80,00, Ht)
1: Scan ES+
4,46e6
100
%
0
m/z
947
948
949
950
951
473
475
110
151
171
205
238
318
395
417
440
532
575
582
639
821
847
901
1021
1083
1099
1177
1256
1265
1355
1369
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300
1400

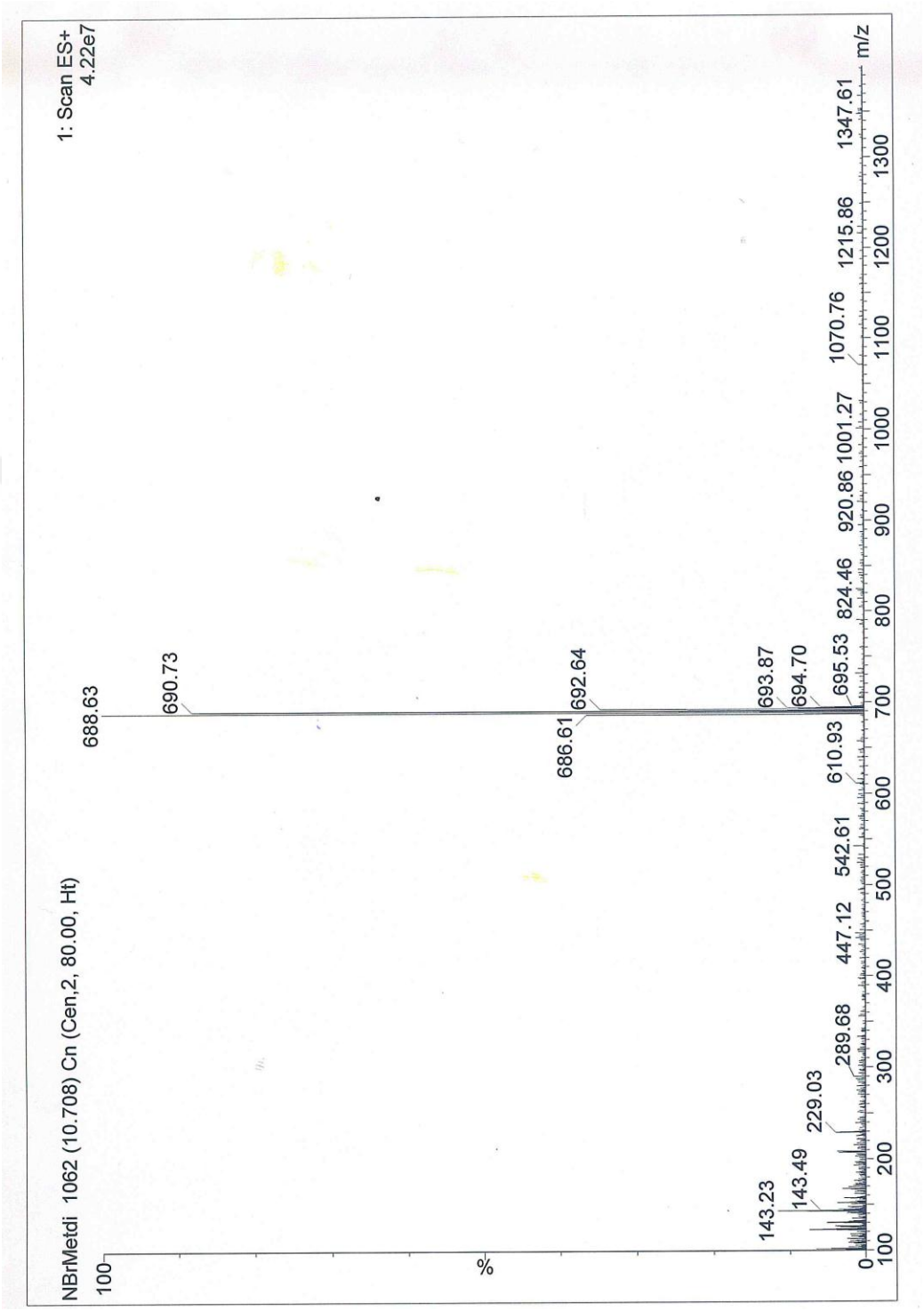
Bileşik 14


Default file
NBrEtd 231 (2,310)
1: Scan ES+
5,14e6
100
%
0
961
962
963
481
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300
1400
m/z

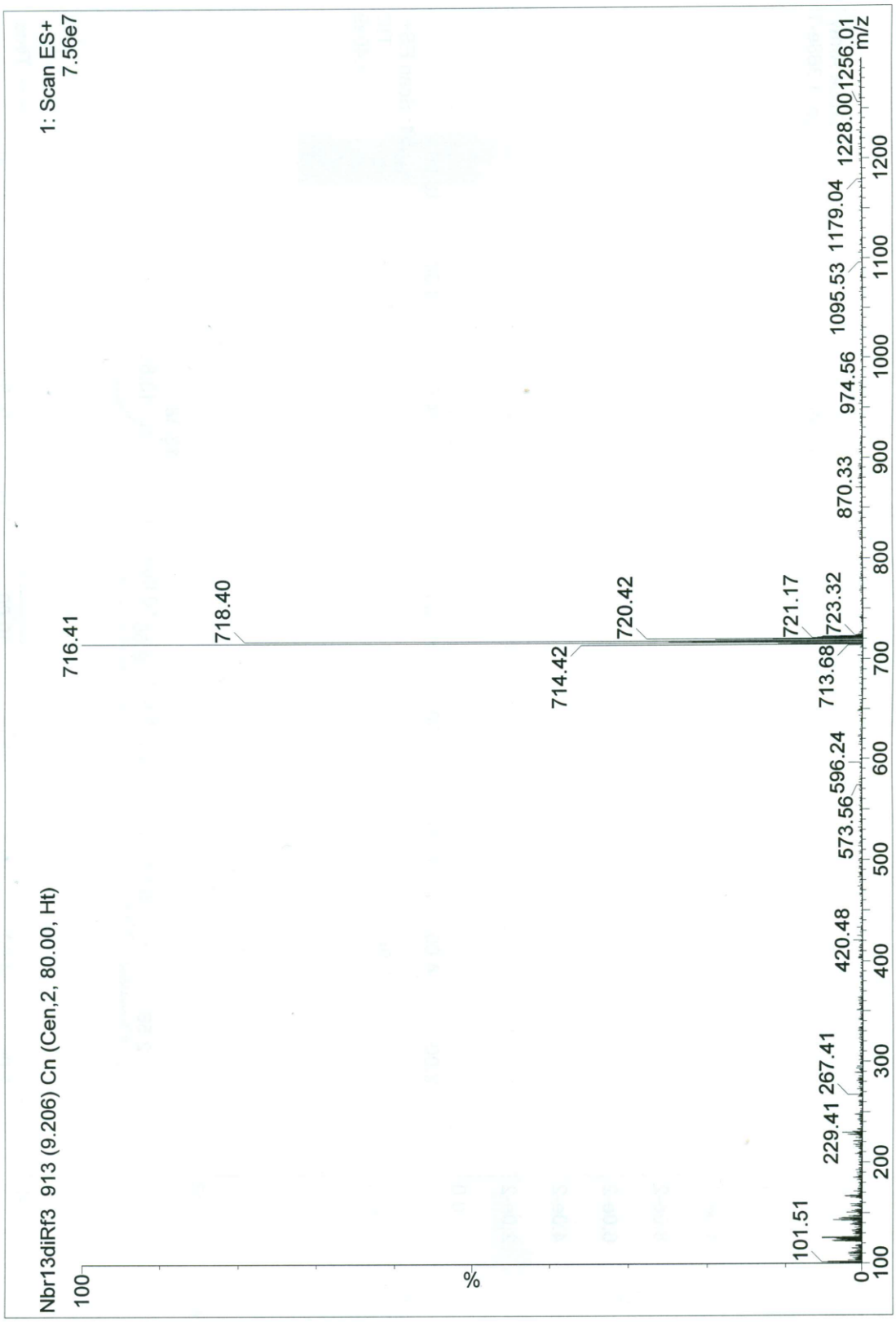
Bileşik 15


Default file
Nbr13d 223 (2,230) Cn (Cen,2, 80,00, Ht)
1: Scan ES+
3,99e6
100
%
0
m/z
128
136
171
231
287
346
406
423
459
481
481
502
544
581
639
670
720
759
791
845
881
958
959
961
962
963
983
988
1067
1140
1224
1263
1288
1325
1394
1486
1495

Bileşik 16-17

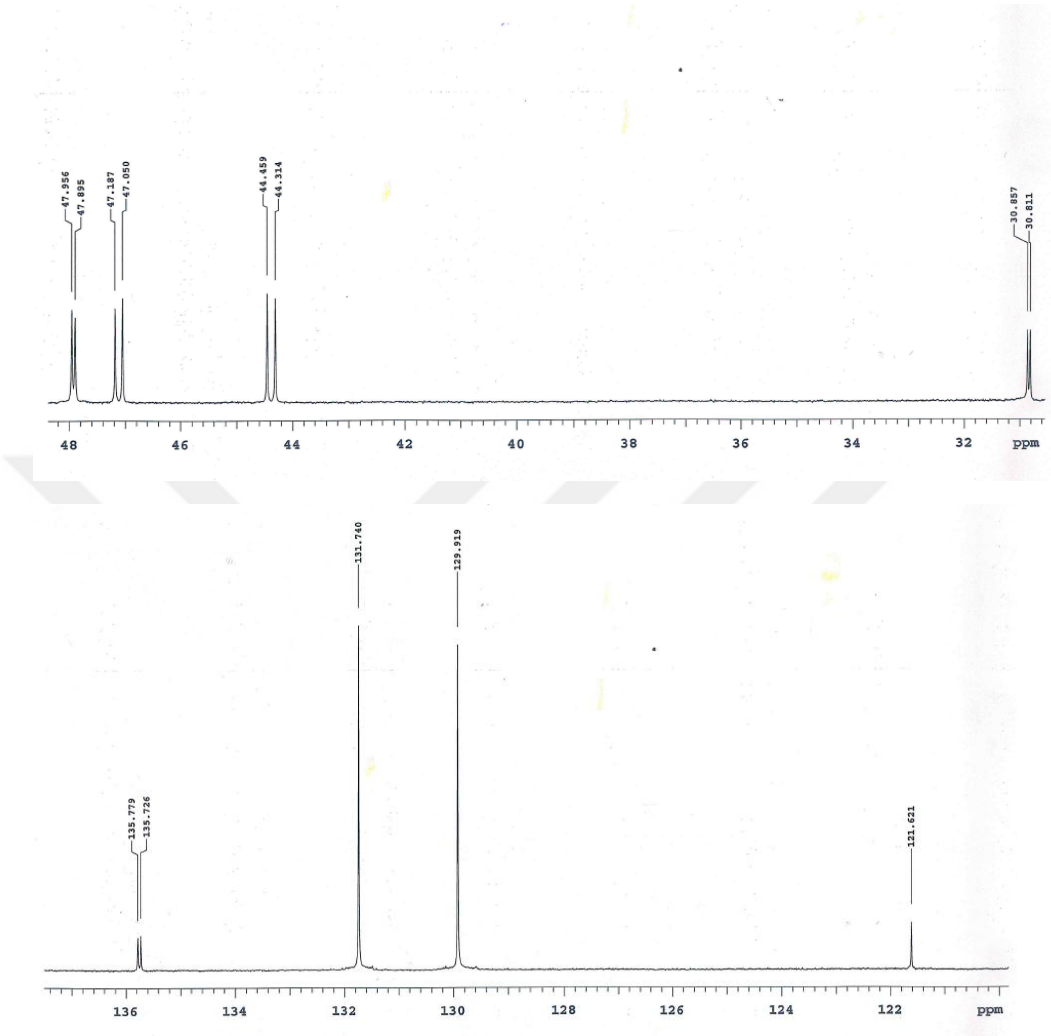


Bileşik 20-21

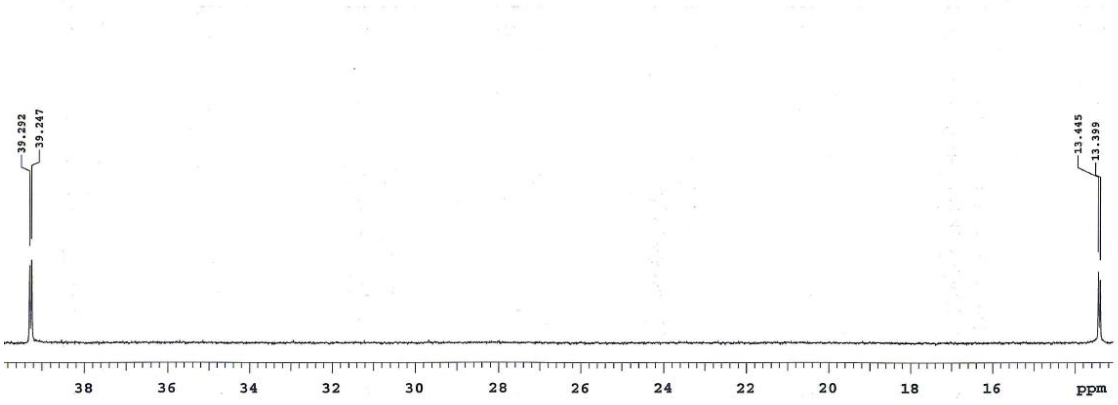


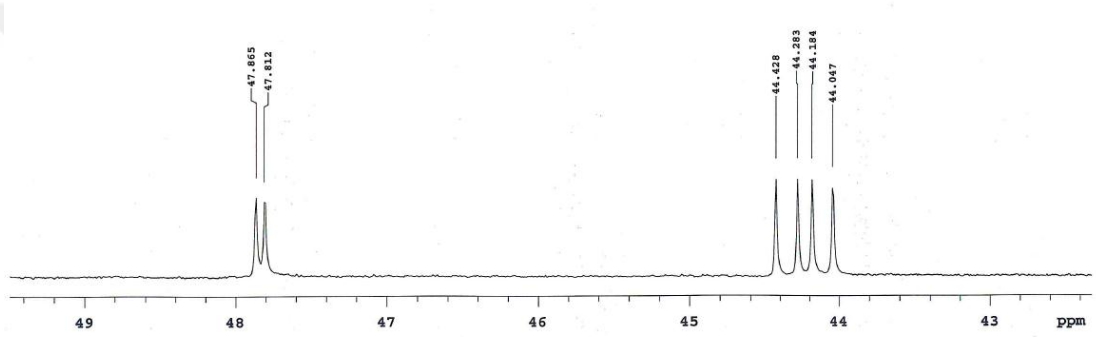
EK 4 ^{13}C-NMR Spektrumları

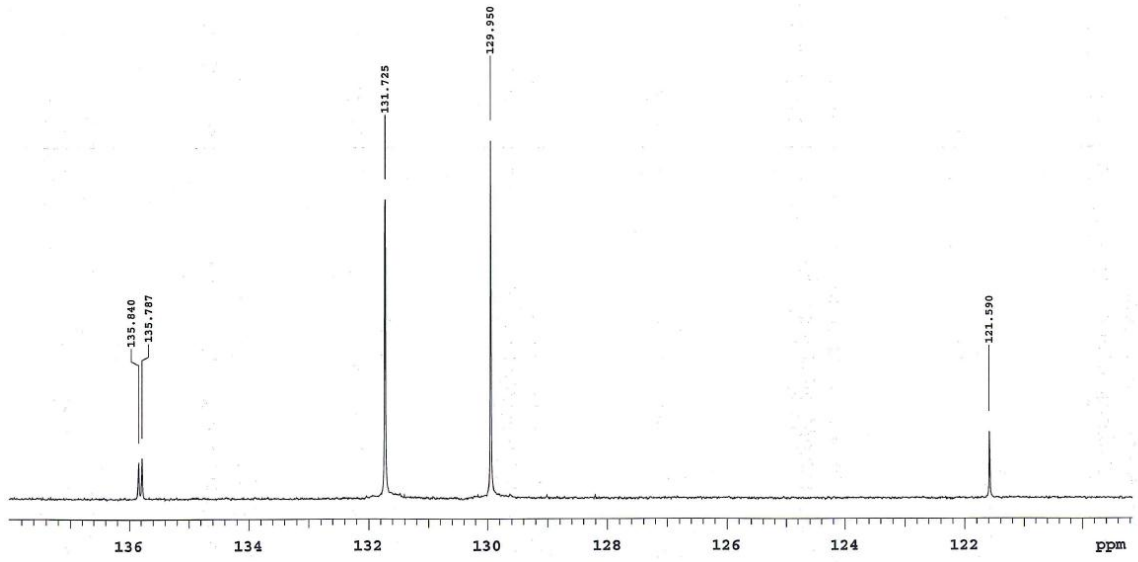
Bileşik 4



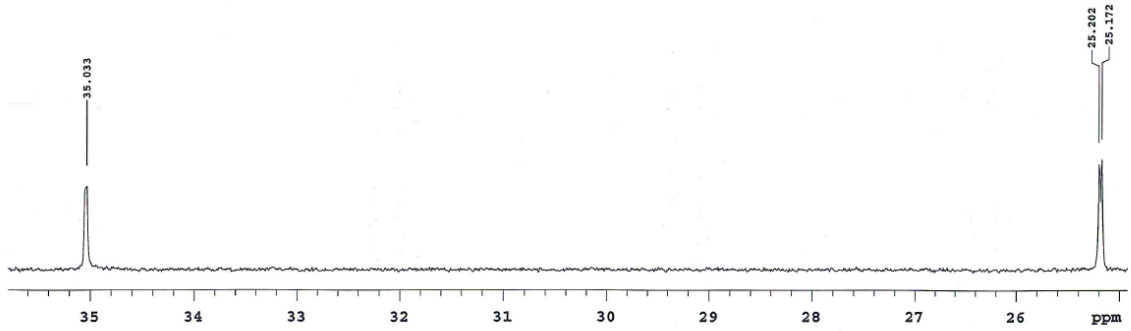
Bileşik 5

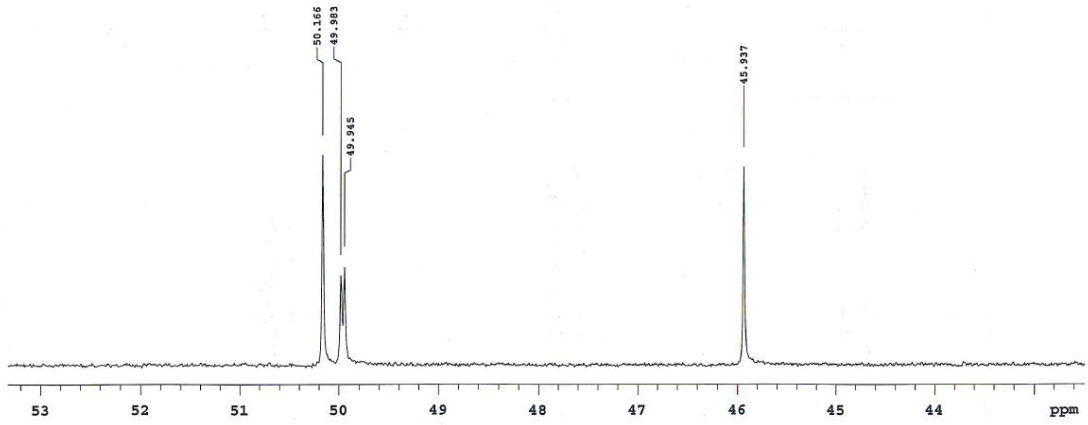

39.292
39.247
13.445
13.399
38
36
34
32
30
28
26
24
22
20
18
16
ppm

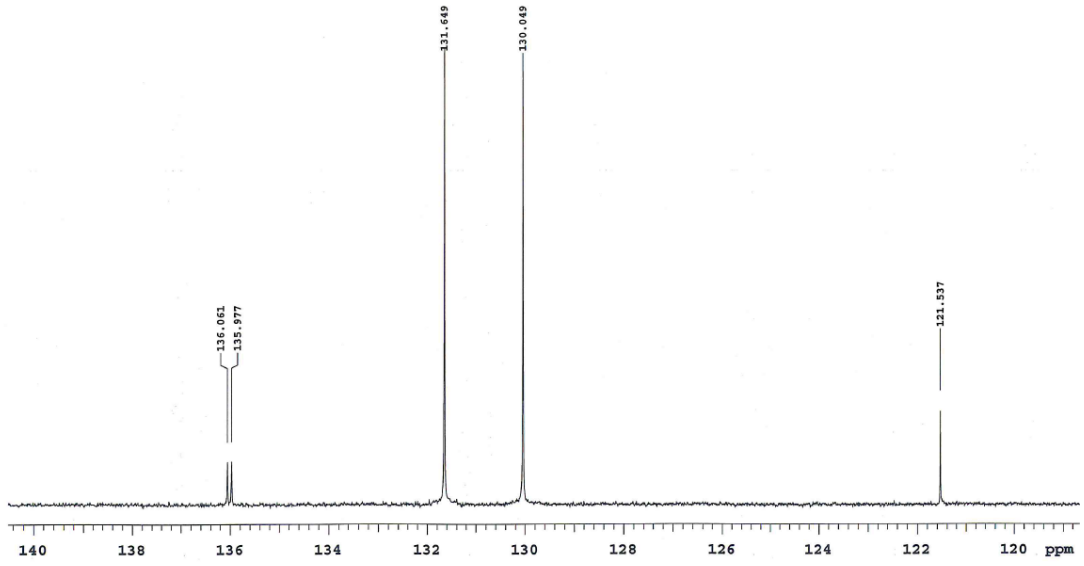

47.865
47.812
44.428
44.283
44.184
44.047
49
48
47
46
45
44
43
ppm


135.840
135.787
131.725
129.950
121.590
136
134
132
130
128
126
124
122
ppm

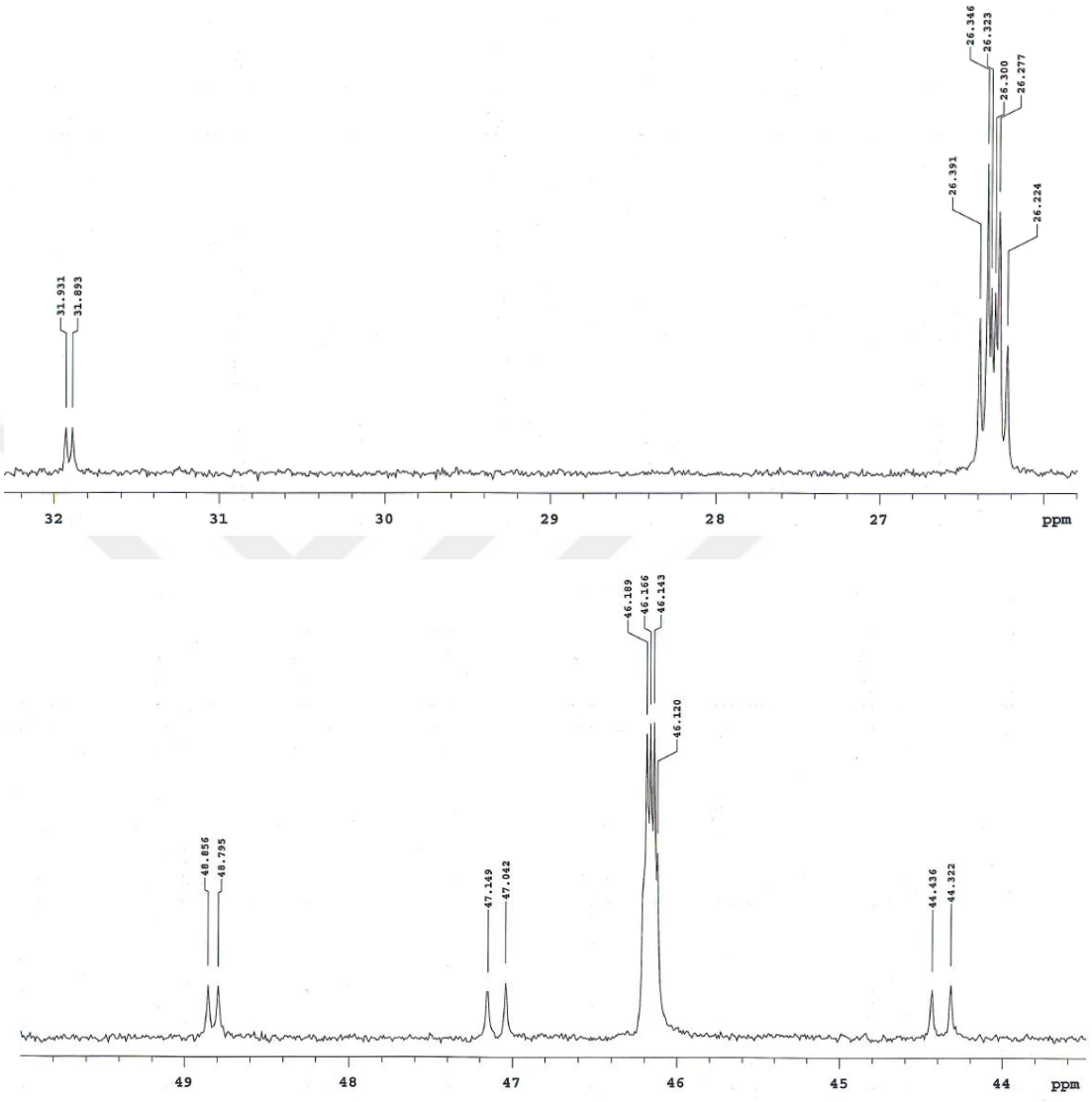
Bileşik 6

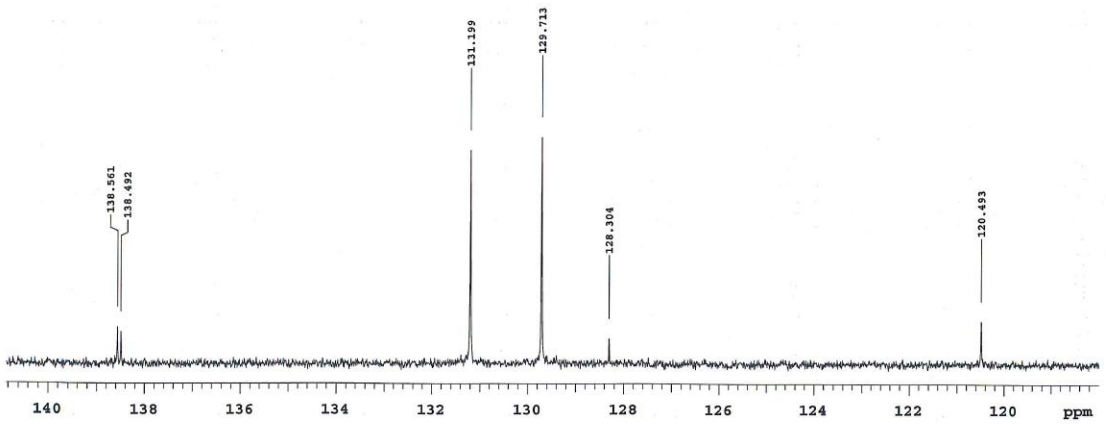

35.033
25.202
25.172
35
34
33
32
31
30
29
28
27
26
ppm


50.166
49.983
49.945
45.937
53
52
51
50
49
48
47
46
45
44
ppm

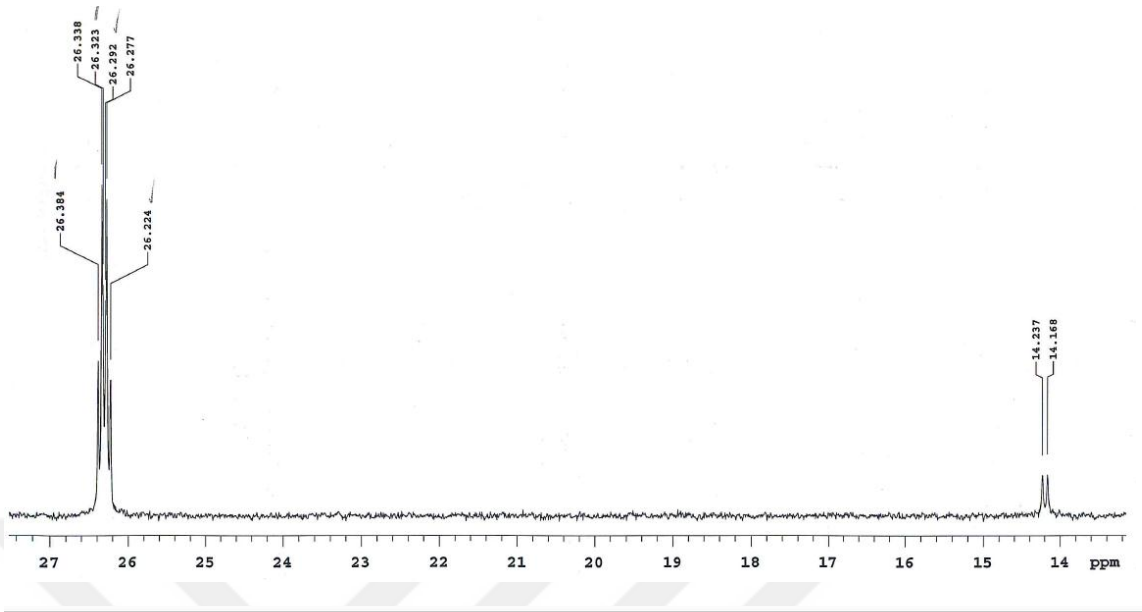

131.649
130.049
136.061
135.977
121.537
140
138
136
134
132
130
128
126
124
122
120
ppm

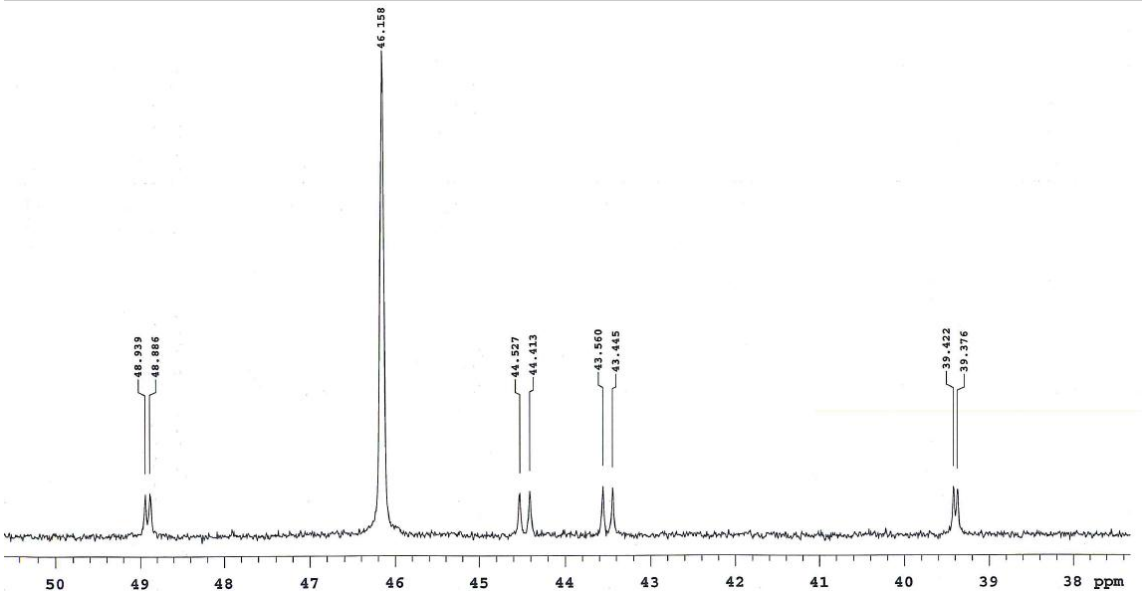
Bileşik 7

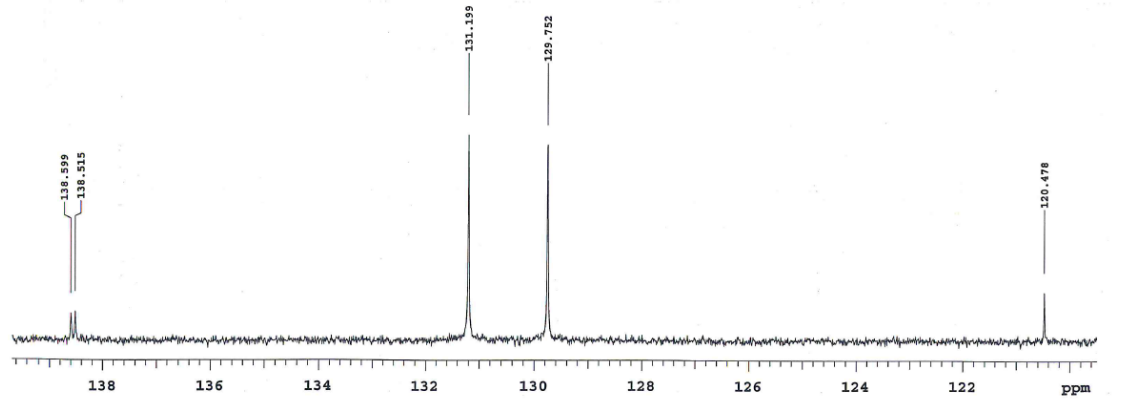

26.346
26.323
26.300
26.277
26.391
26.224
31.931
31.893
32
31
30
29
28
27
ppm
46.189
46.166
46.143
46.120
48.856
48.795
47.149
47.042
44.436
44.322
49
48
47
46
45
44
ppm


138.561
138.492
131.199
129.713
128.304
120.493
140
138
136
134
132
130
128
126
124
122
120
ppm

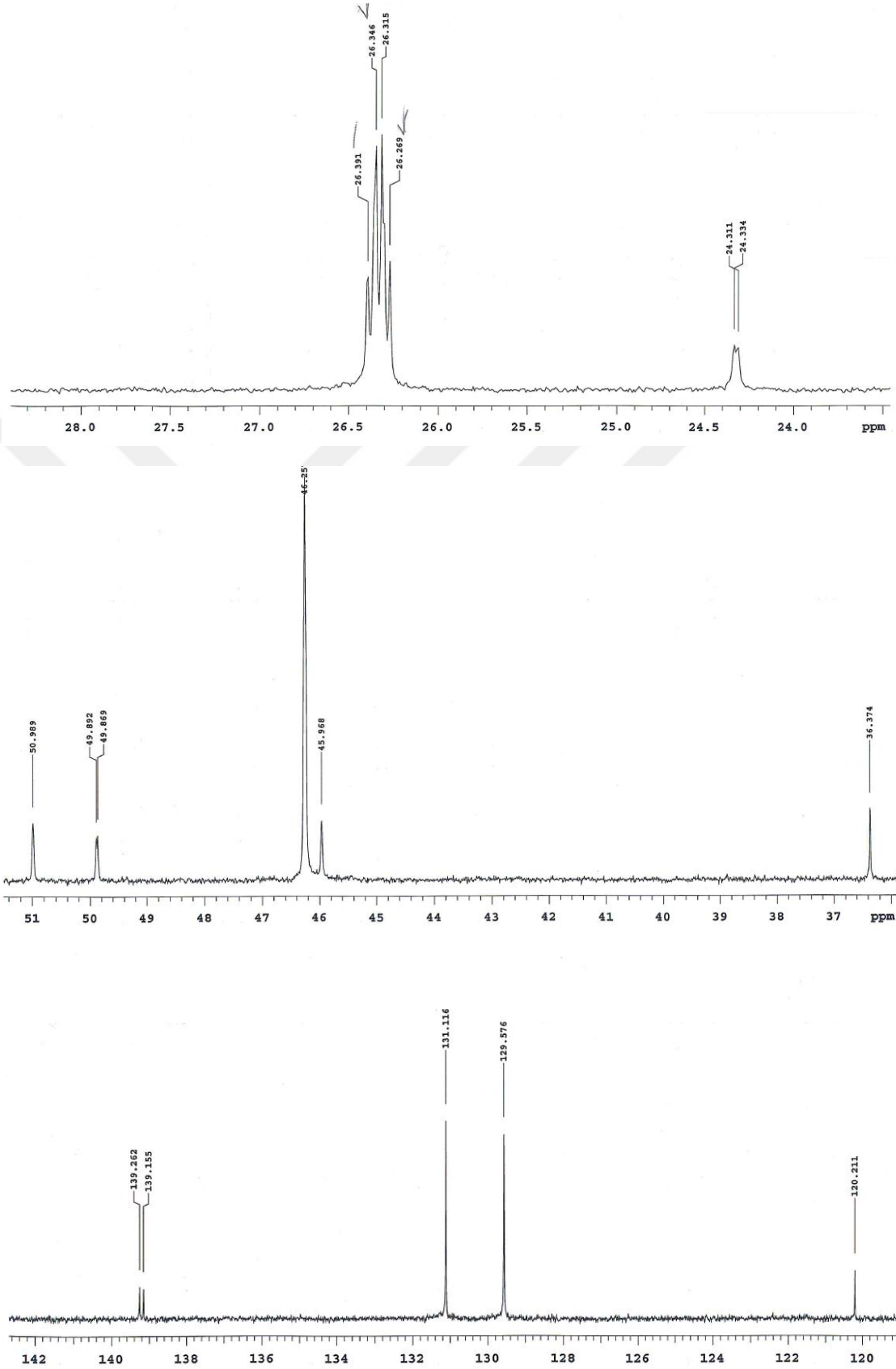
Bileşik 8


26.338
26.323
26.292
26.277
26.384
26.224
14.237
14.168
27
26
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
14
ppm

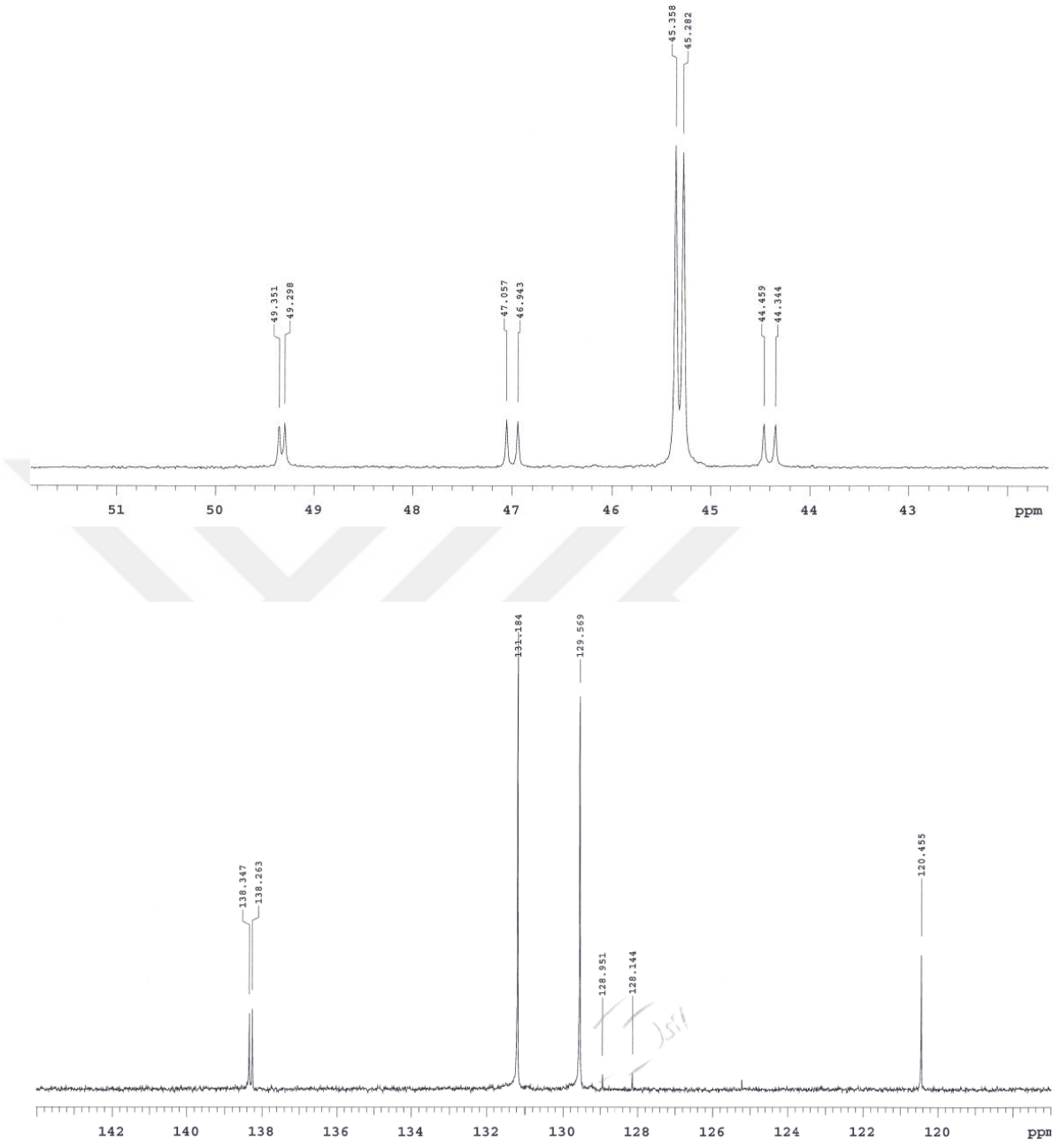

46.158
48.939
48.886
44.527
44.413
43.560
43.445
39.422
39.376
50
49
48
47
46
45
44
43
42
41
40
39
38
ppm


131.199
129.752
138.599
138.515
120.478
138
136
134
132
130
128
126
124
122
ppm

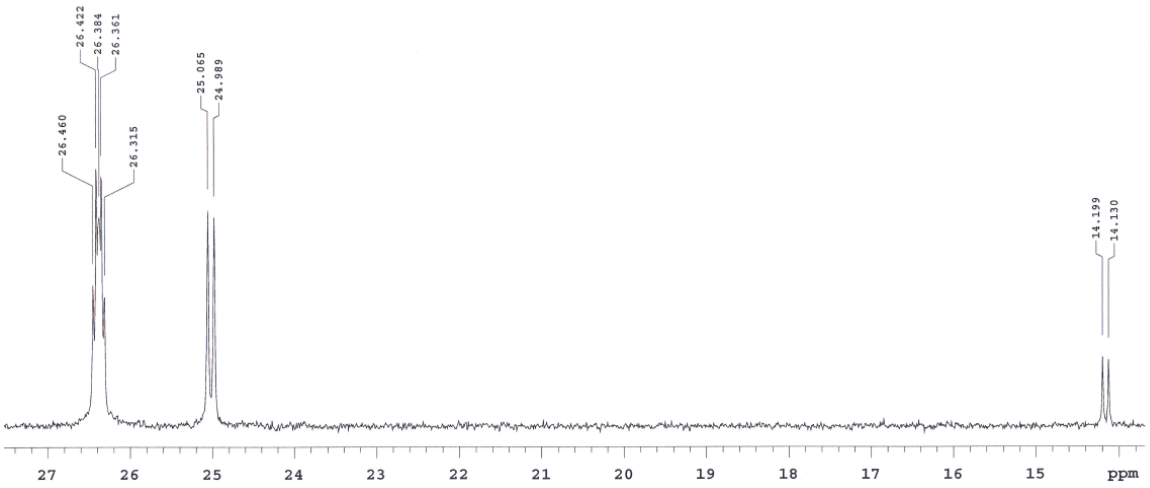
Bileşik 9

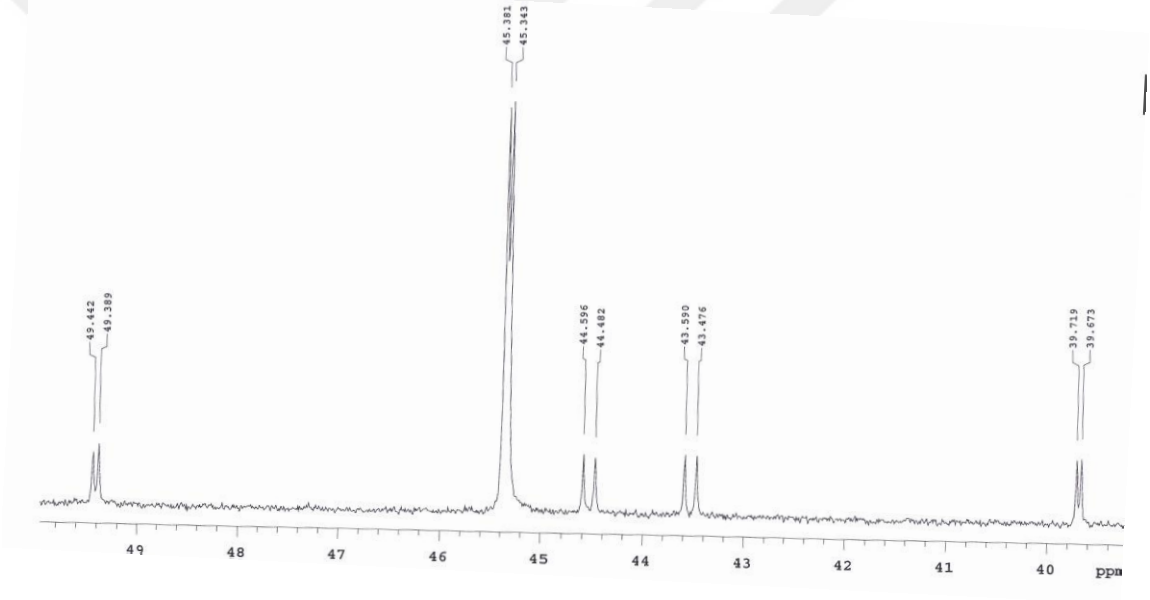

26.346
26.315
26.391
26.269
24.311
24.334
28.0
27.5
27.0
26.5
26.0
25.5
25.0
24.5
24.0
ppm
46.25
50.989
49.892
49.869
45.968
36.374
51
50
49
48
47
46
45
44
43
42
41
40
39
38
37
ppm
131.116
129.576
139.262
139.155
120.211
142
140
138
136
134
132
130
128
126
124
122
120
ppm

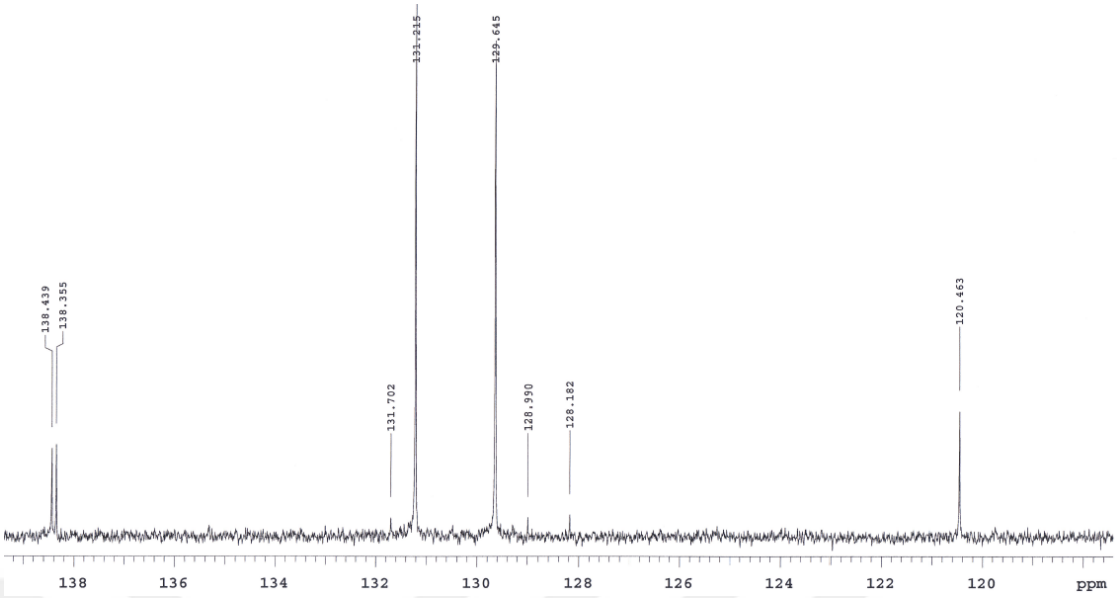
Bileşik 10


45.358
45.282
49.351
49.298
47.057
46.943
44.459
44.344
51
50
49
48
47
46
45
44
43
ppm
138.347
138.263
131.184
129.569
128.951
128.144
120.455
142
140
138
136
134
132
130
128
126
124
122
120
ppm

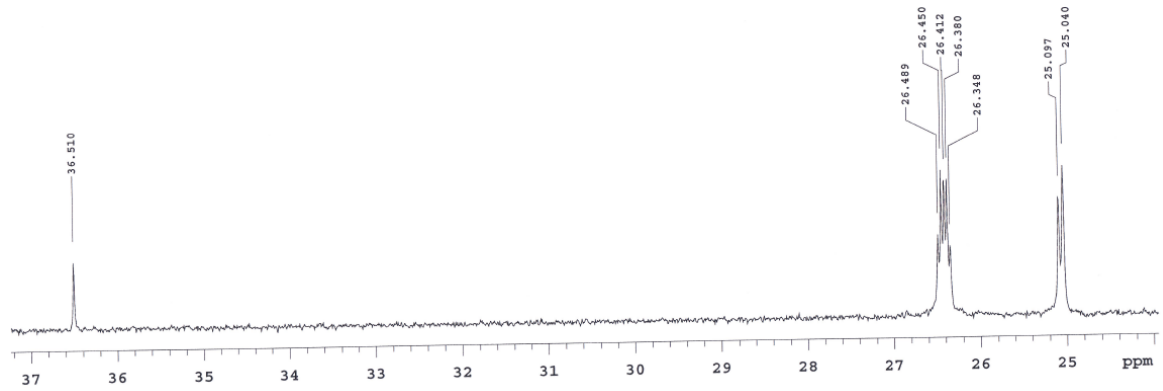
Bileşik 11

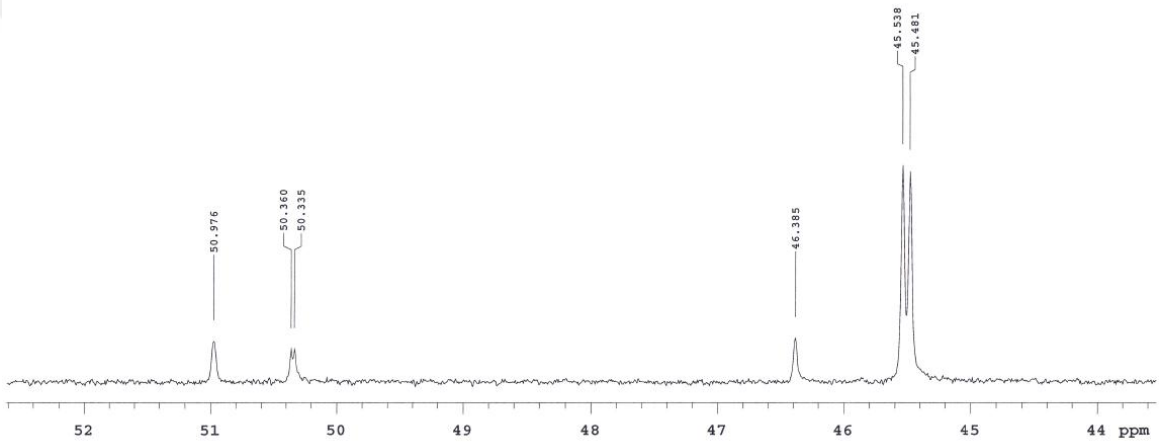

26.422
26.384
26.361
26.460
26.315
25.065
24.989
14.199
14.130
27
26
25
24
23
22
21
20
19
18
17
16
15
ppm

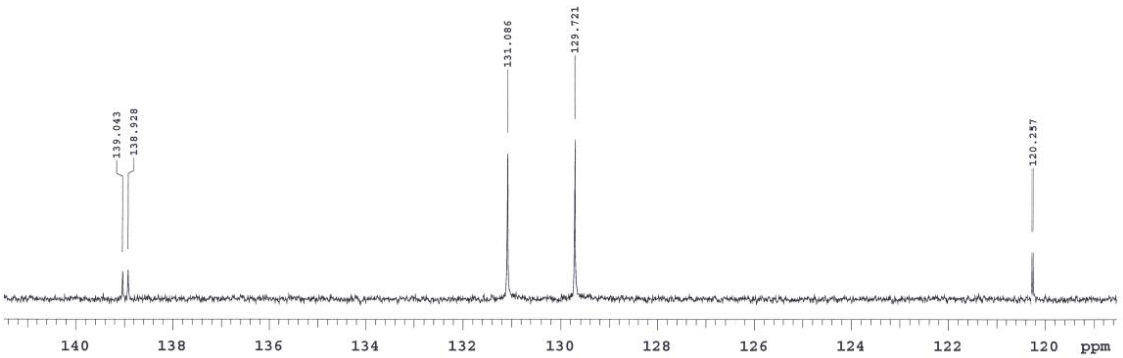

45.381
45.343
49.442
49.389
44.596
44.482
43.590
43.476
39.719
39.673
49
48
47
46
45
44
43
42
41
40
ppm


138.439
138.355
131.702
131.215
129.645
128.990
128.182
120.463
138
136
134
132
130
128
126
124
122
120
ppm

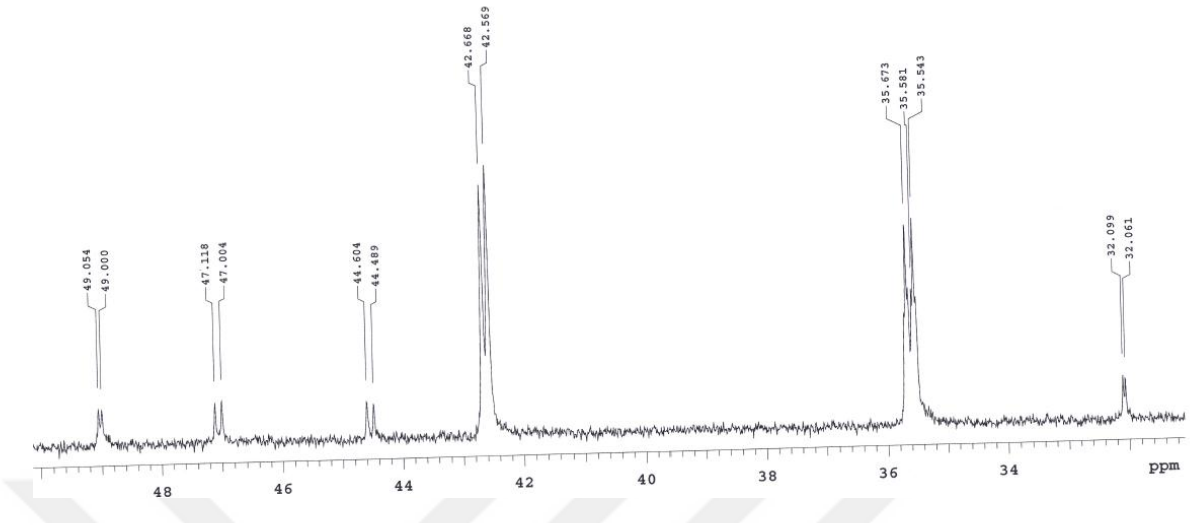
Bileşik 12

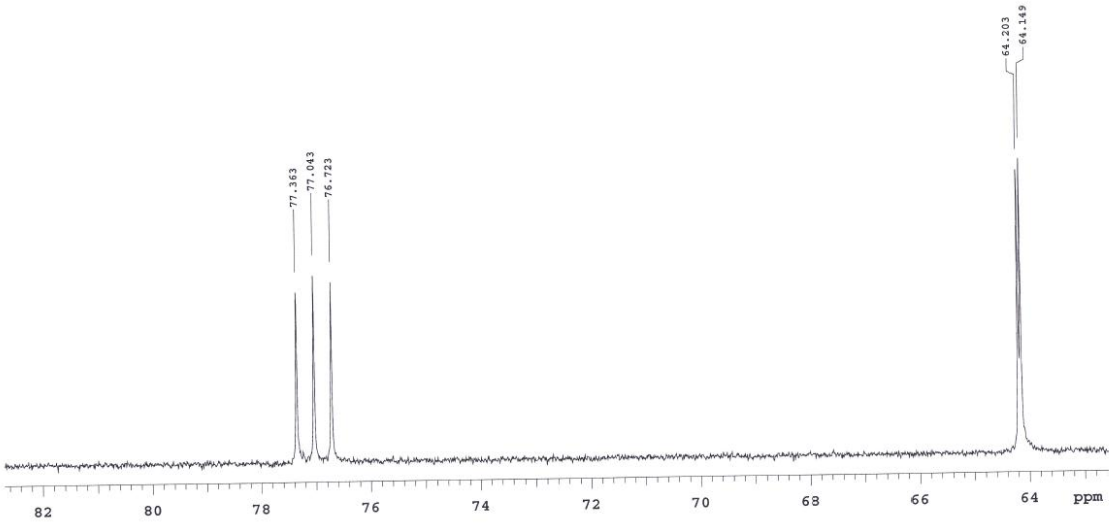

36.510
26.489
26.450
26.412
26.380
26.348
25.097
25.040
37
36
35
34
33
32
31
30
29
28
27
26
25
ppm

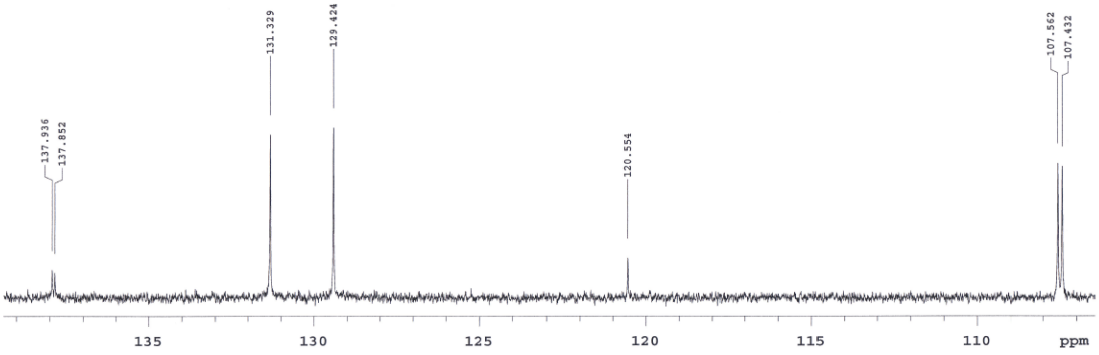

50.976
50.360
50.335
46.385
45.538
45.481
52
51
50
49
48
47
46
45
44
ppm


139.043
138.928
131.086
129.721
120.257
140
138
136
134
132
130
128
126
124
122
120
ppm

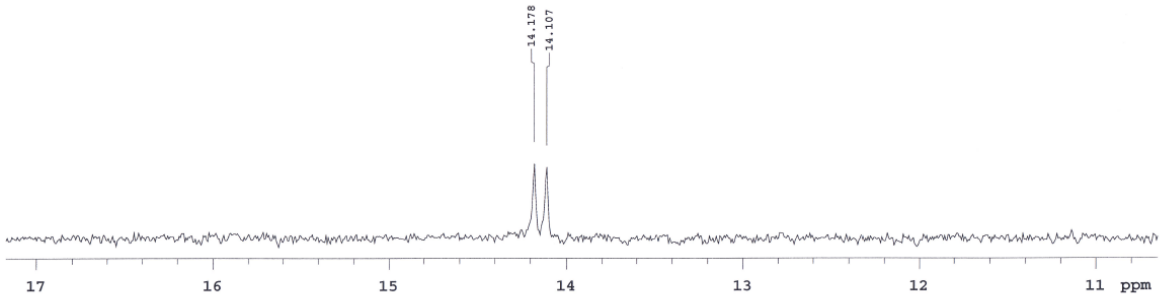
Bileşik 13

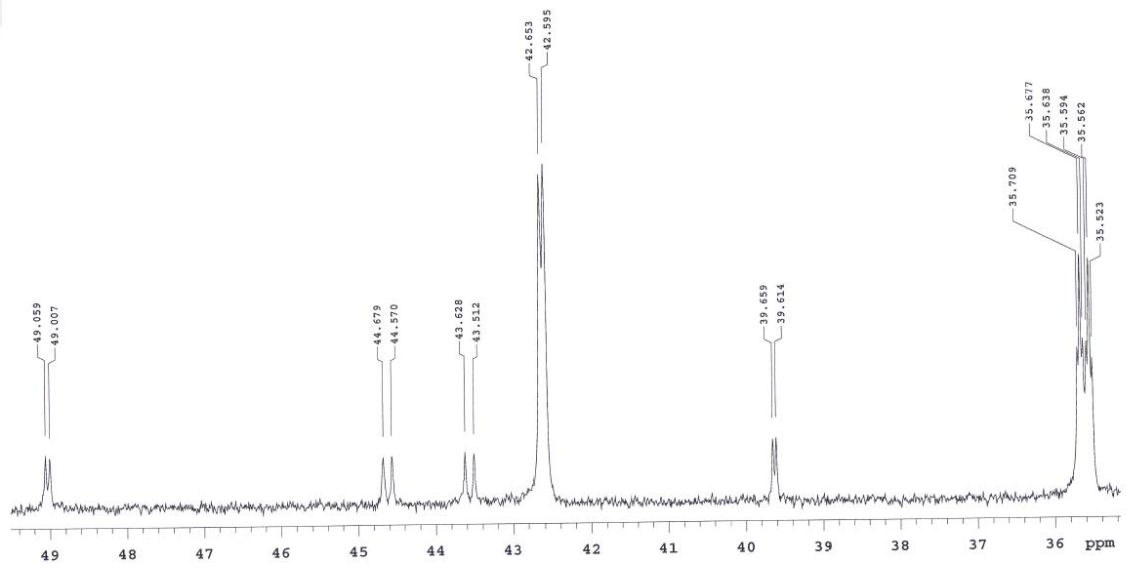

49.054
49.000
47.118
47.004
44.604
44.489
42.668
42.569
35.673
35.581
35.543
32.099
32.061
48
46
44
42
40
38
36
34
ppm

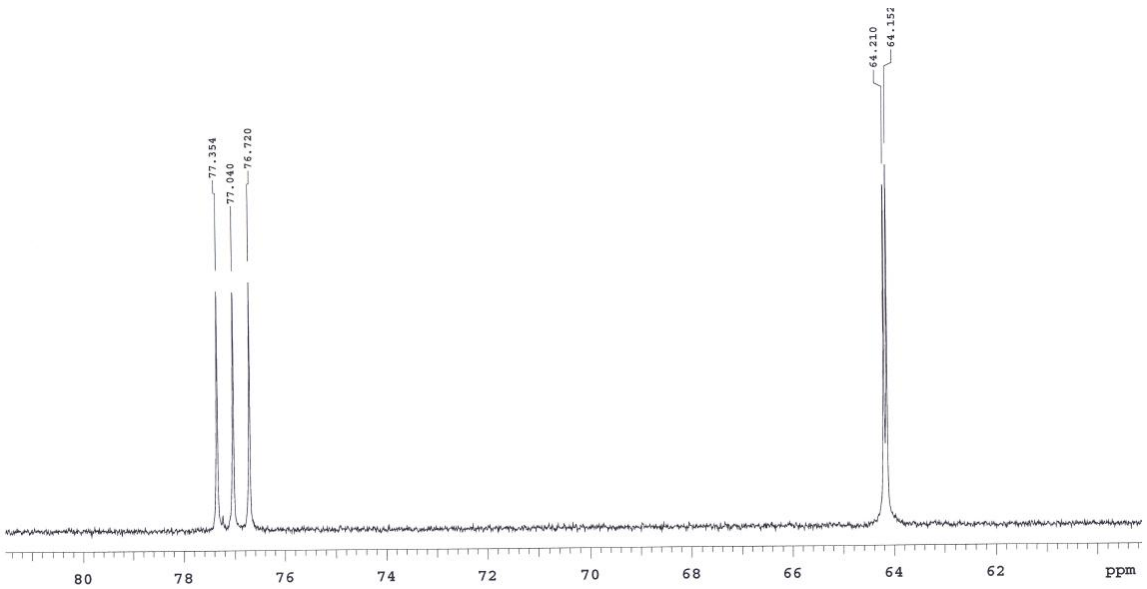

64.203
64.149
77.363
77.043
76.723
82
80
78
76
74
72
70
68
66
64
ppm

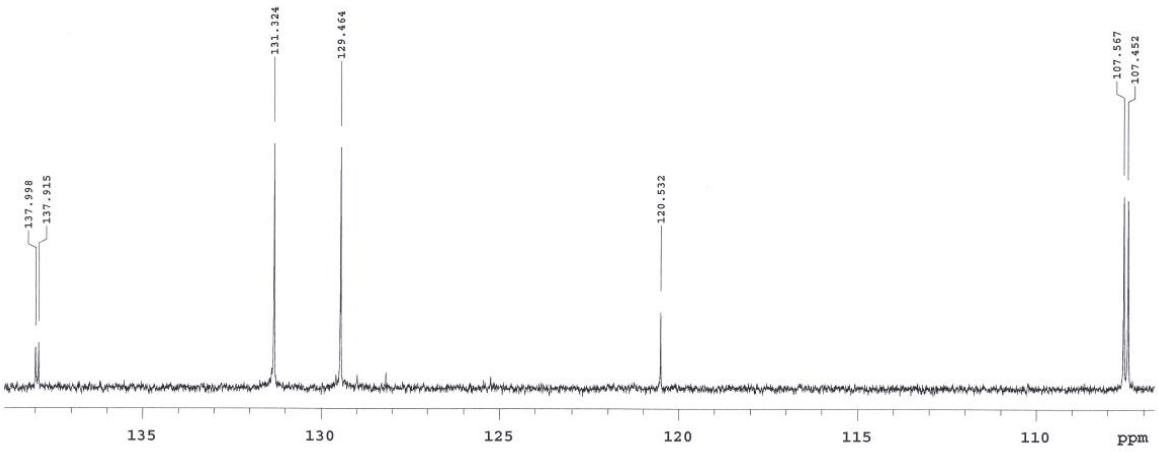

137.936
137.852
131.329
129.424
120.554
107.562
107.432
135
130
125
120
115
110
ppm

Bileşik 14

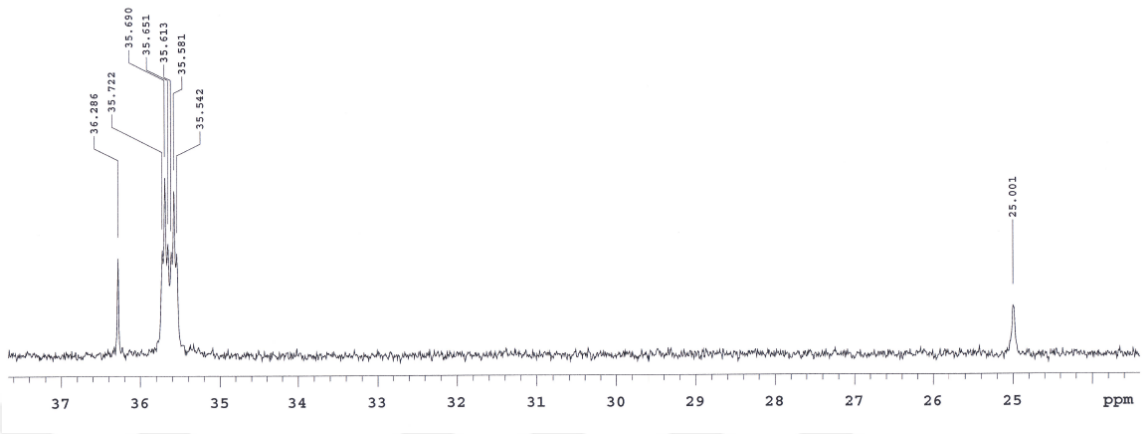

14.178
14.107
17
16
15
14
13
12
11
ppm

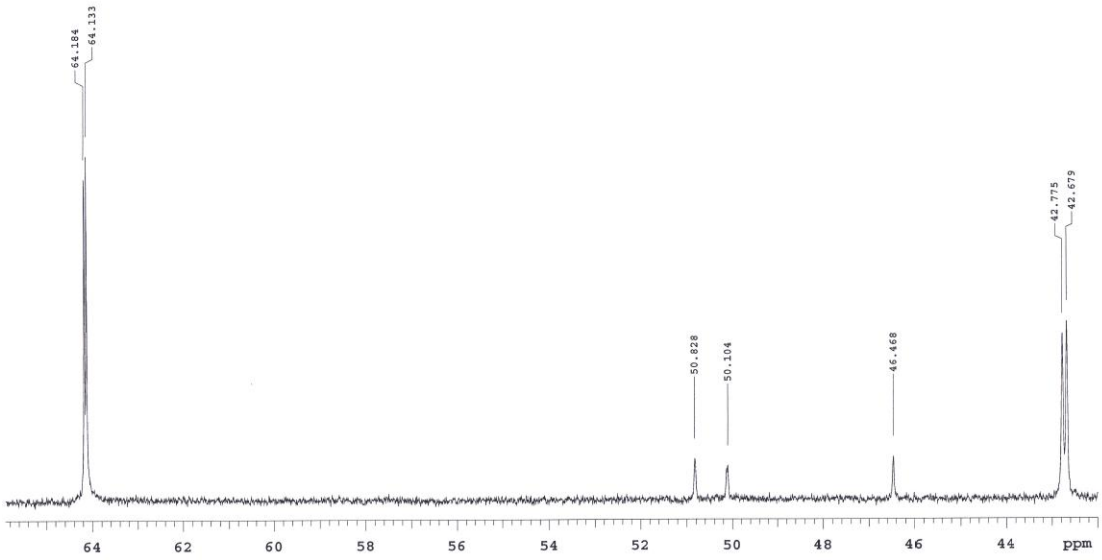

42.653
42.595
35.677
35.638
35.594
35.562
35.709
35.523
49.059
49.007
44.679
44.570
43.628
43.512
39.659
39.614
49
48
47
46
45
44
43
42
41
40
39
38
37
36
ppm

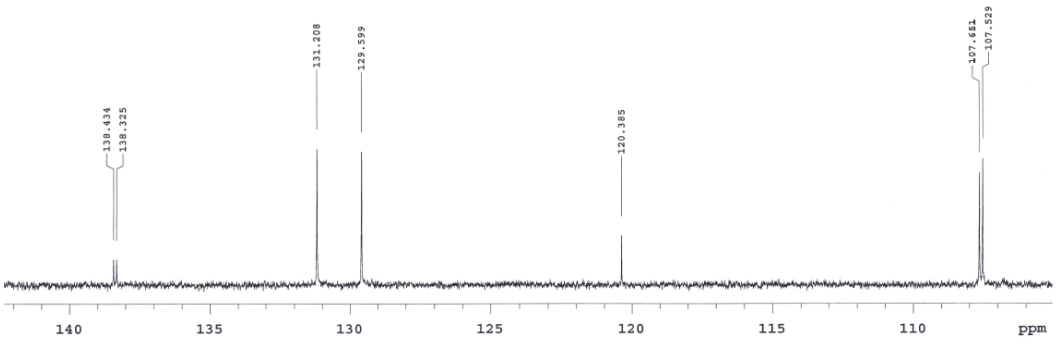

64.210
64.152
77.354
77.040
76.720
80
78
76
74
72
70
68
66
64
62
ppm


137.998
137.915
131.324
129.464
120.532
107.567
107.452
135
130
125
120
115
110
ppm

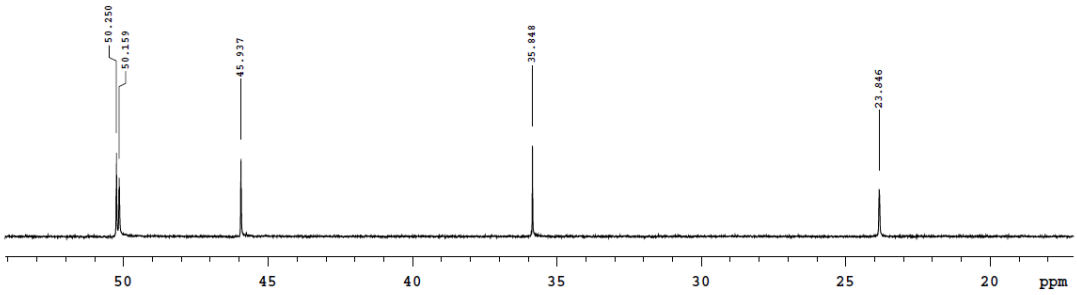
Bileşik 15

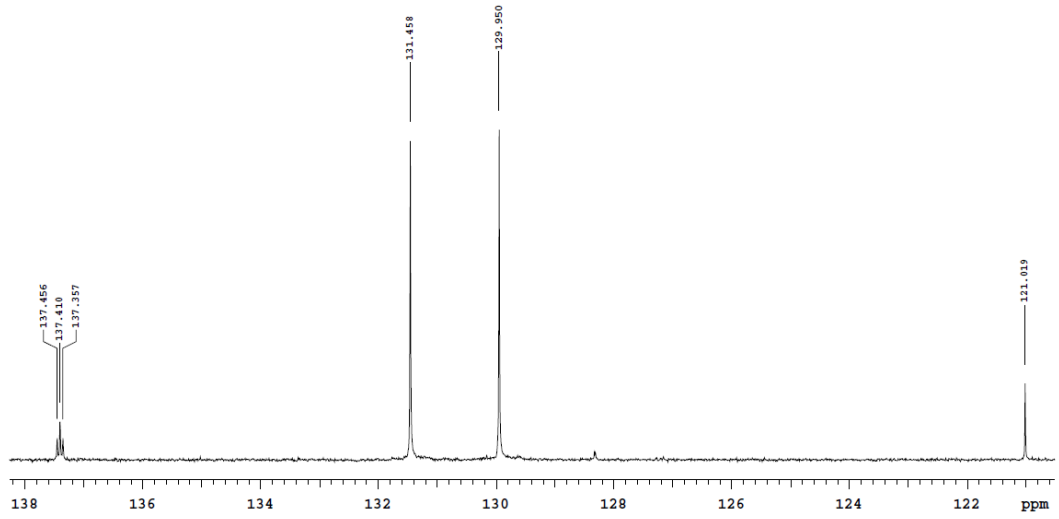

36.286
35.722
35.690
35.651
35.613
35.581
35.542
25.001
37
36
35
34
33
32
31
30
29
28
27
26
25
ppm


64.184
64.133
50.828
50.104
46.468
42.775
42.679
64
62
60
58
56
54
52
50
48
46
44
ppm


138.434
138.325
131.208
129.599
120.385
107.681
107.529
140
135
130
125
120
115
110
ppm

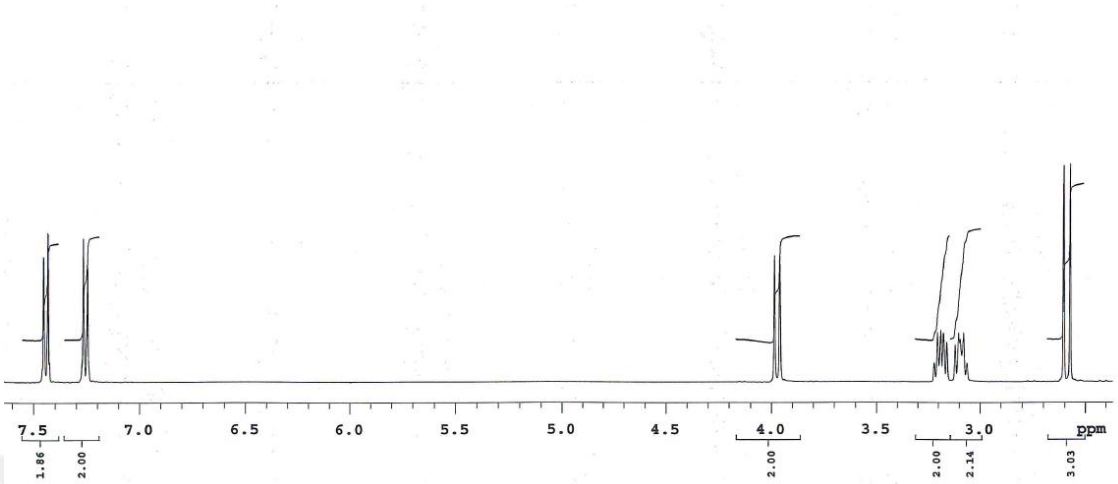
Bileşik 20-21

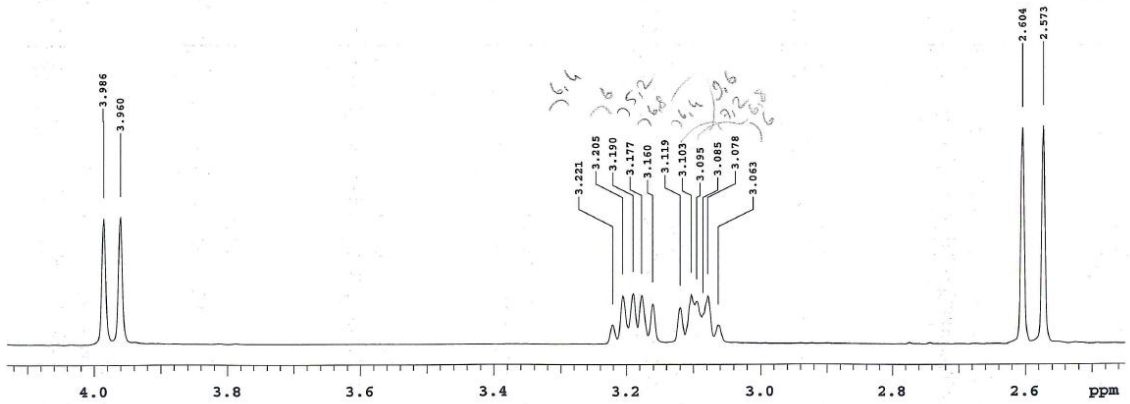


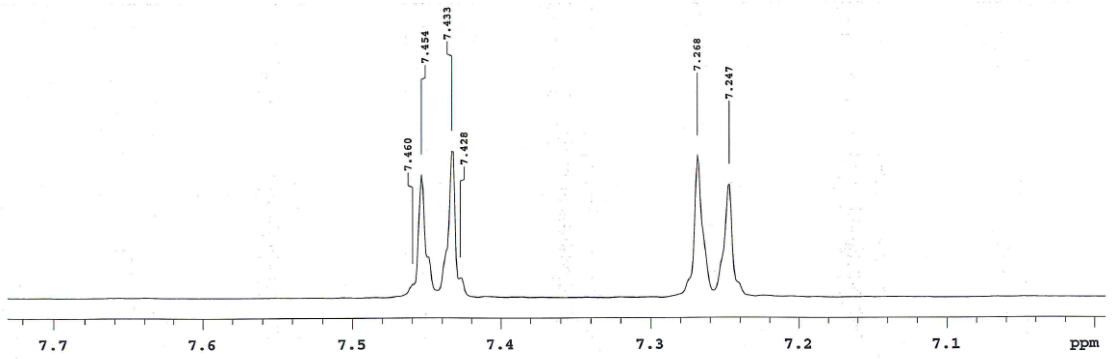


EK 5 ^{1}H Spektrumları

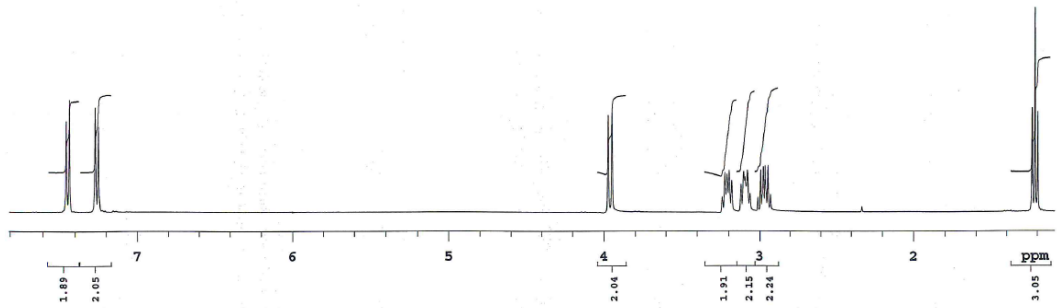
Bileşik 4

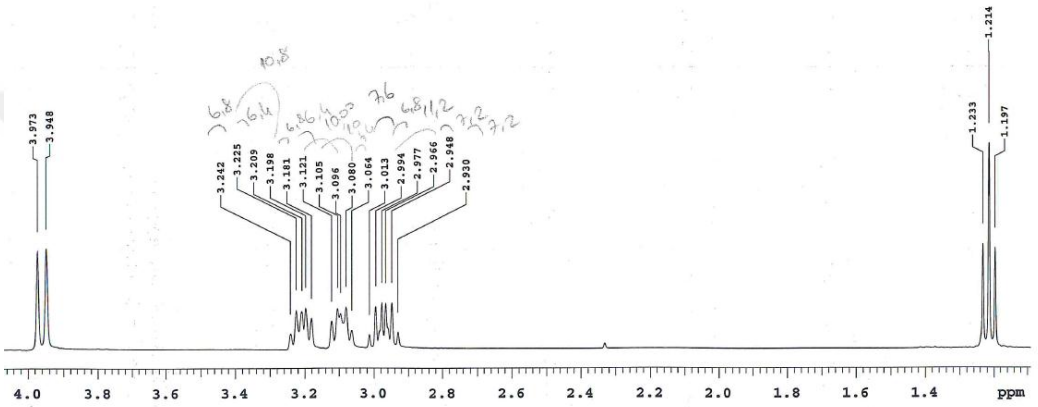


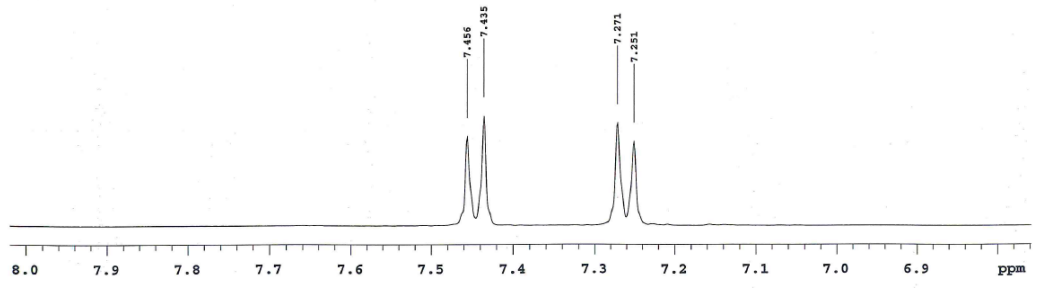




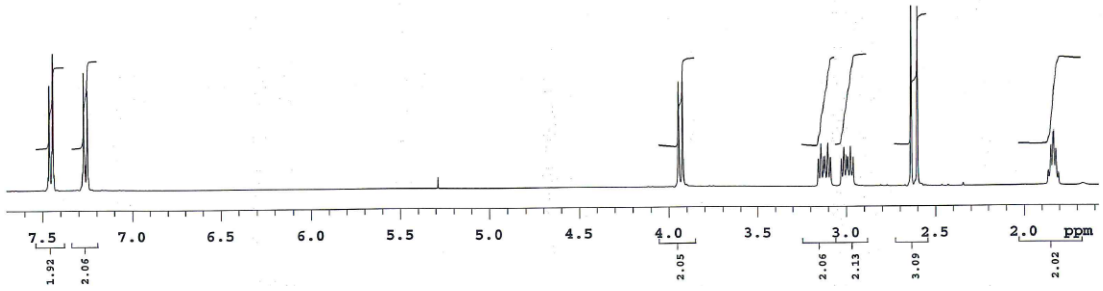
Bileşik 5

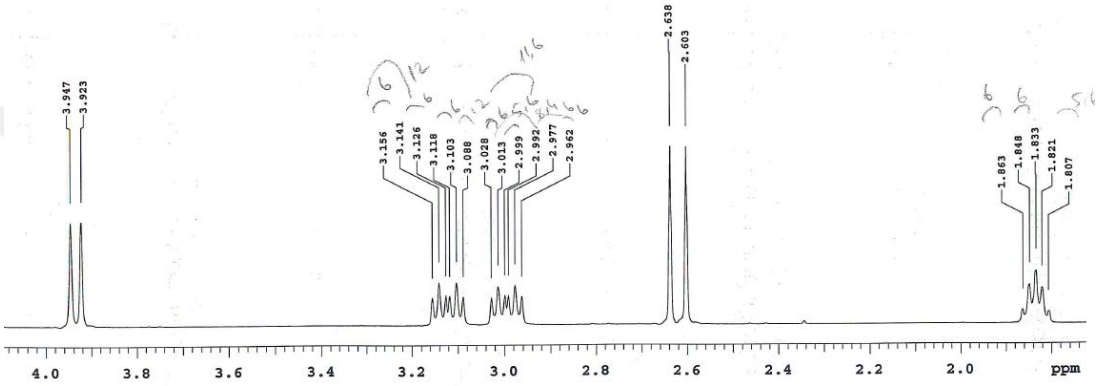

7
6
5
4
3
2
ppm
1.89
2.05
2.04
1.91
2.15
2.24
3.05

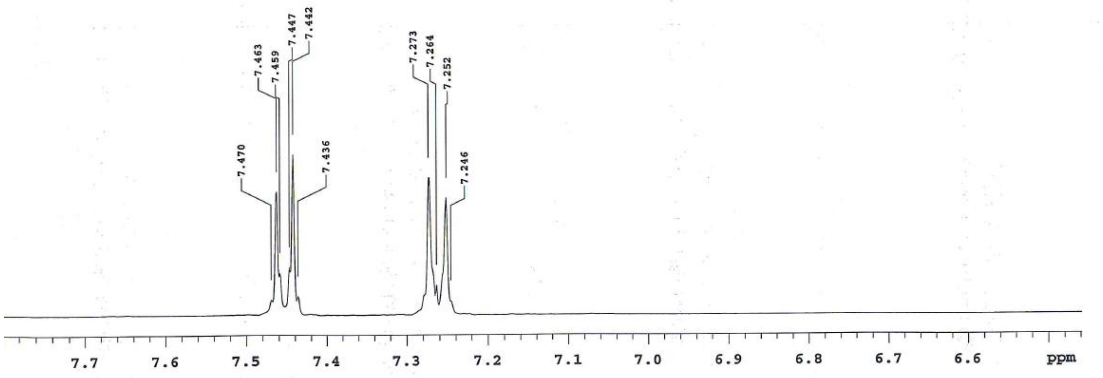

3.973
3.948
3.242
3.225
3.209
3.198
3.181
3.121
3.105
3.096
3.080
3.064
3.013
2.994
2.977
2.966
2.948
2.930
1.214
1.233
1.197
4.0
3.8
3.6
3.4
3.2
3.0
2.8
2.6
2.4
2.2
2.0
1.8
1.6
1.4
ppm


7.456
7.435
7.271
7.251
8.0
7.9
7.8
7.7
7.6
7.5
7.4
7.3
7.2
7.1
7.0
6.9
ppm

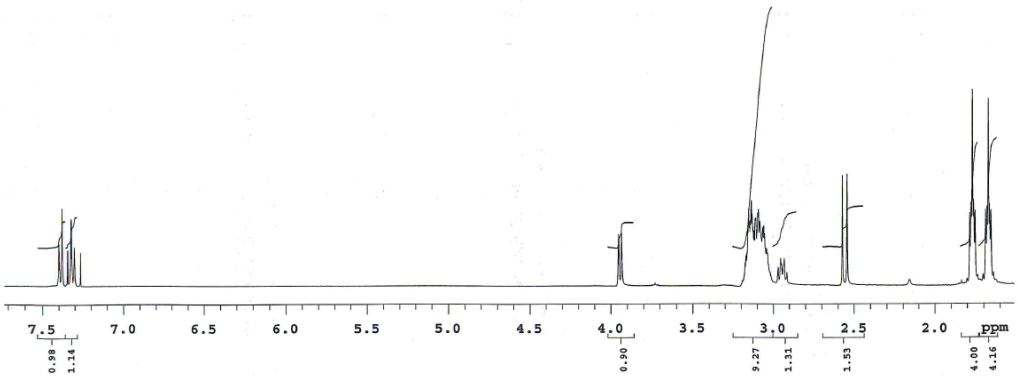
Bileşik 6

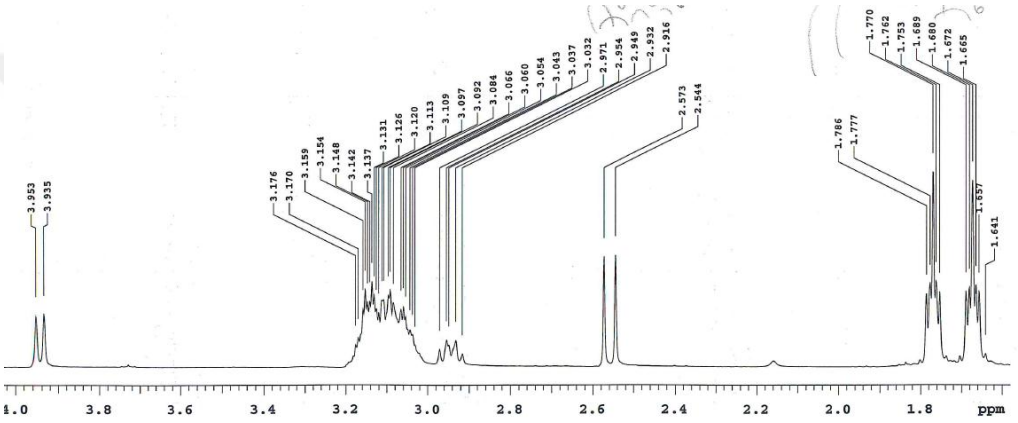

7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
ppm
1.92
2.06
2.05
2.06
2.13
3.09
2.02

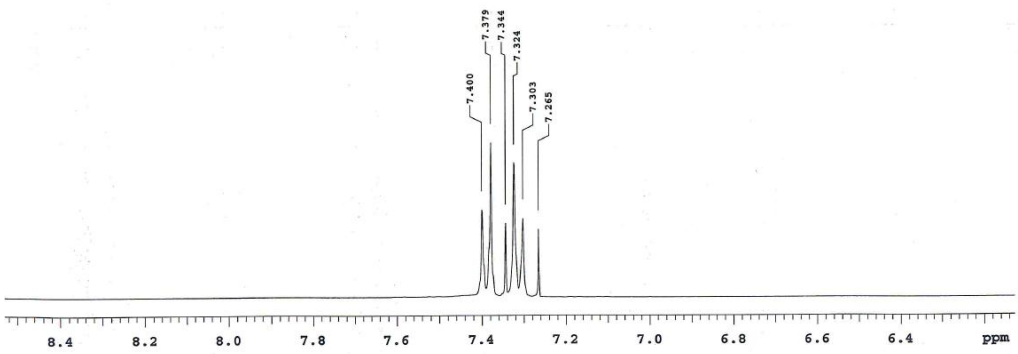

3.947
3.923
3.156
3.141
3.126
3.118
3.103
3.088
3.028
3.013
2.999
2.992
2.977
2.962
2.638
2.603
1.863
1.848
1.833
1.821
1.807
4.0
3.8
3.6
3.4
3.2
3.0
2.8
2.6
2.4
2.2
2.0
ppm


7.470
7.463
7.459
7.447
7.442
7.436
7.273
7.264
7.252
7.246
7.7
7.6
7.5
7.4
7.3
7.2
7.1
7.0
6.9
6.8
6.7
6.6
ppm

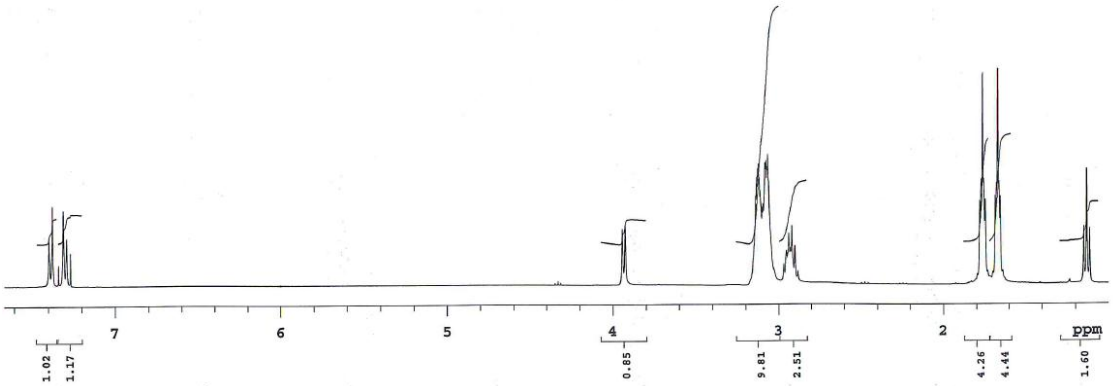
Bileşik 7

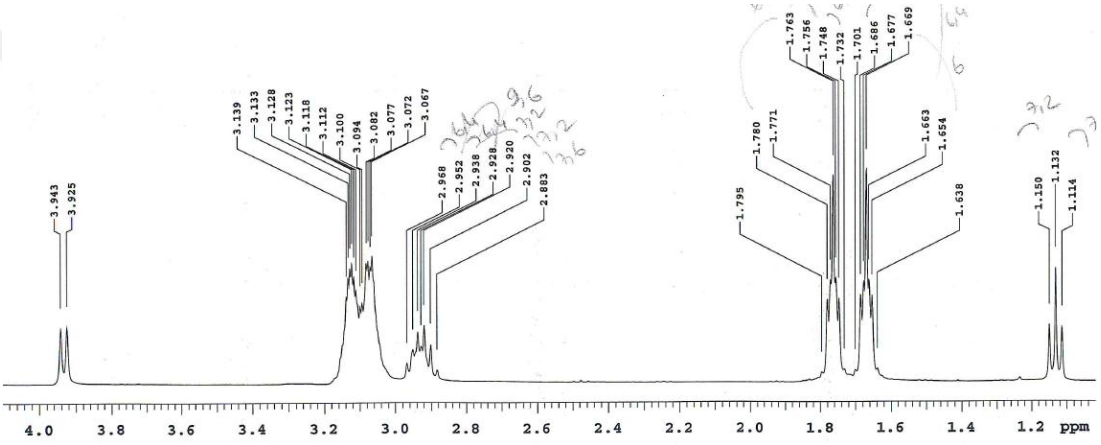

7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
ppm
0.98
1.14
0.90
9.27
1.31
1.53
4.00
4.16

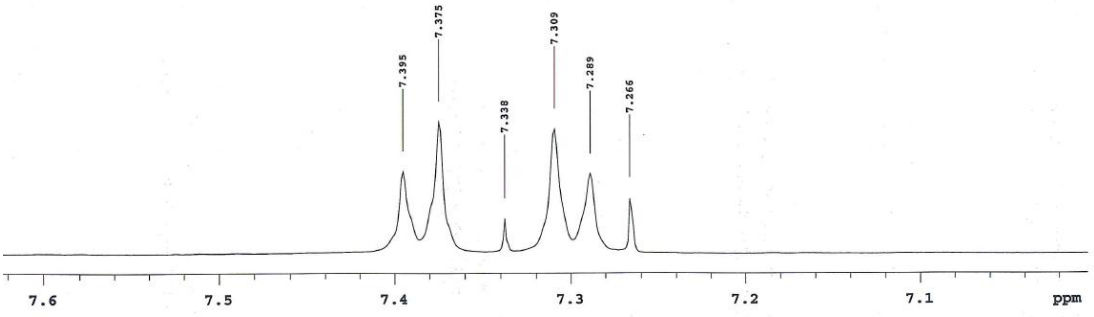

3.953
3.935
3.176
3.170
3.159
3.154
3.148
3.142
3.137
3.131
3.126
3.120
3.113
3.109
3.097
3.092
3.084
3.066
3.060
3.054
3.043
3.037
3.032
2.971
2.954
2.949
2.932
2.916
2.573
2.544
1.786
1.777
1.770
1.762
1.753
1.689
1.680
1.672
1.665
1.657
1.641
4.0
3.8
3.6
3.4
3.2
3.0
2.8
2.6
2.4
2.2
2.0
1.8
ppm


7.400
7.379
7.364
7.324
7.303
7.265
8.4
8.2
8.0
7.8
7.6
7.4
7.2
7.0
6.8
6.6
6.4
ppm

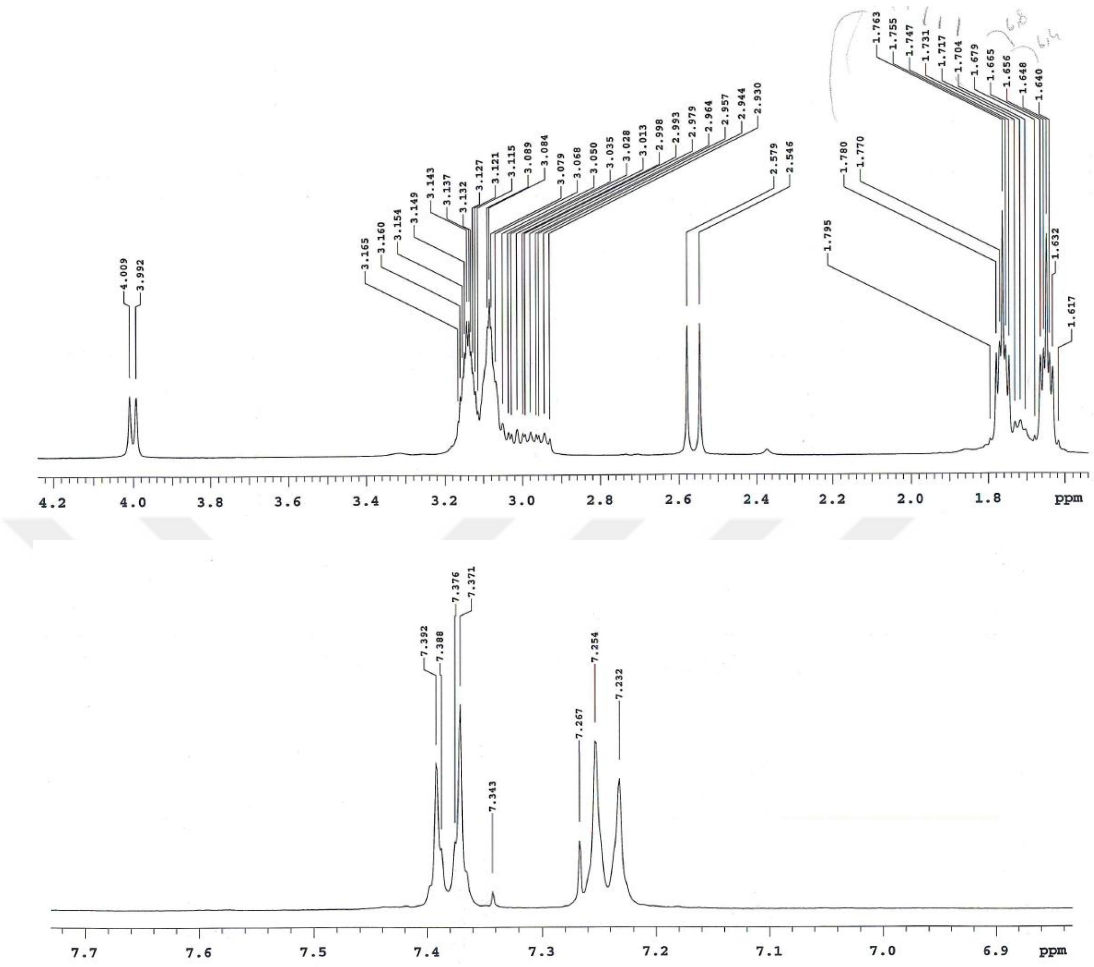
Bileşik 8


7
6
5
4
3
2
ppm
1.02
1.17
0.85
9.81
2.51
4.26
4.44
1.60

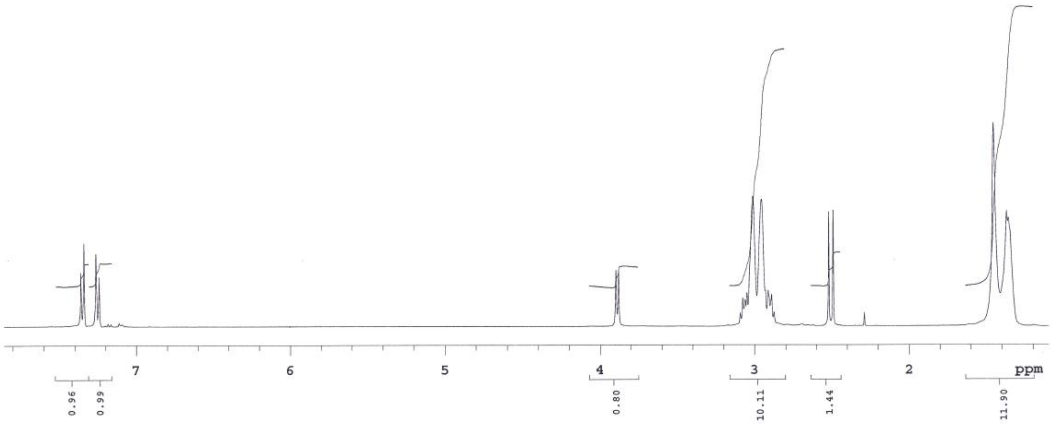

3.943
3.925
3.139
3.133
3.128
3.123
3.118
3.112
3.100
3.094
3.082
3.077
3.072
3.067
2.968
2.952
2.938
2.928
2.920
2.902
2.883
1.795
1.780
1.771
1.763
1.756
1.748
1.732
1.701
1.696
1.677
1.669
1.663
1.654
1.638
1.150
1.132
1.114
4.0
3.8
3.6
3.4
3.2
3.0
2.8
2.6
2.4
2.2
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
ppm

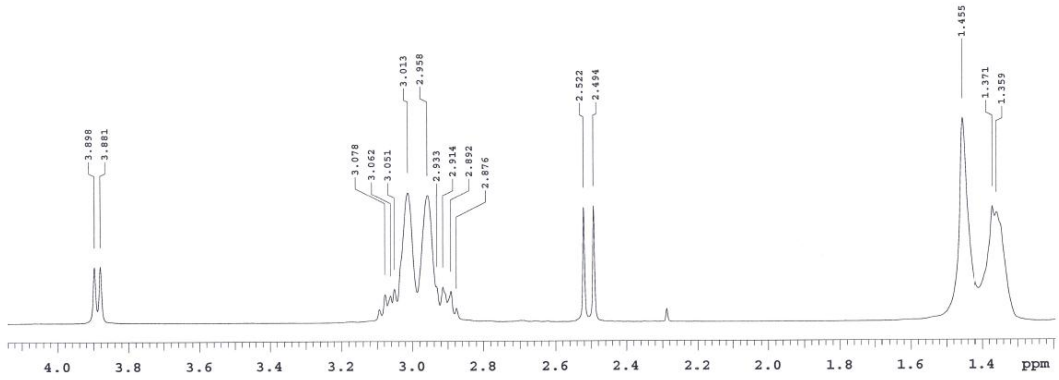

7.395
7.375
7.338
7.309
7.289
7.266
7.6
7.5
7.4
7.3
7.2
7.1
ppm

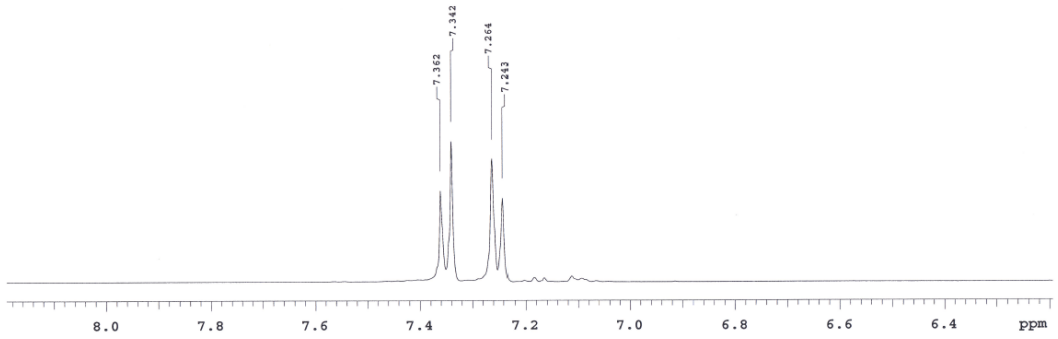
Bileşik 9


4.009
3.992
3.165
3.160
3.154
3.149
3.143
3.137
3.132
3.127
3.121
3.115
3.089
3.084
3.079
3.068
3.050
3.035
3.028
3.013
2.998
2.993
2.979
2.964
2.957
2.944
2.930
2.579
2.546
1.795
1.780
1.770
1.763
1.755
1.747
1.731
1.717
1.704
1.679
1.665
1.656
1.648
1.640
1.632
1.617
4.2
4.0
3.8
3.6
3.4
3.2
3.0
2.8
2.6
2.4
2.2
2.0
1.8
ppm
7.392
7.388
7.376
7.371
7.343
7.267
7.254
7.232
7.7
7.6
7.5
7.4
7.3
7.2
7.1
7.0
6.9
ppm

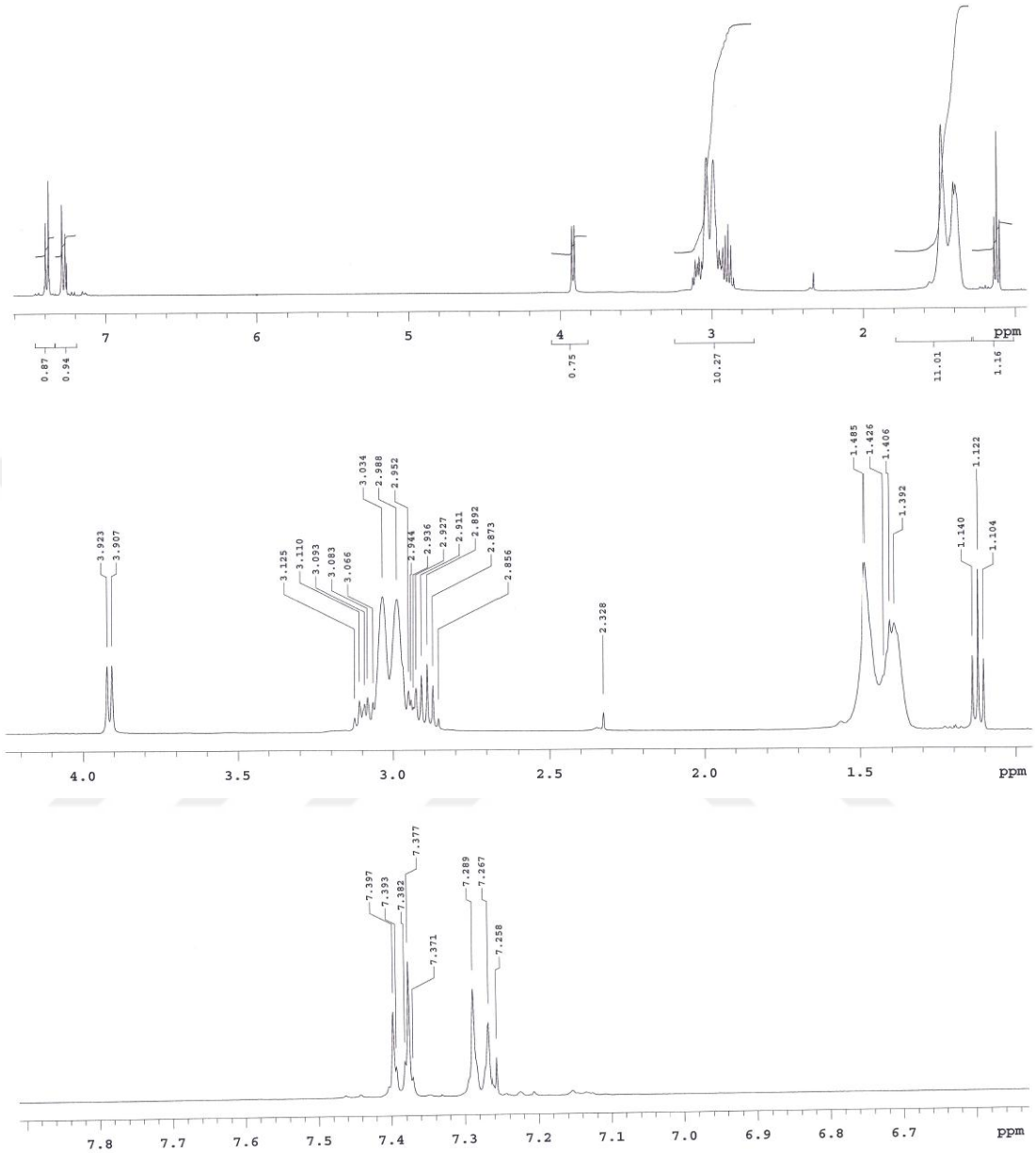
Bileşik 10


7
6
5
4
3
2
ppm
0.96
0.99
0.80
10.11
1.44
11.90

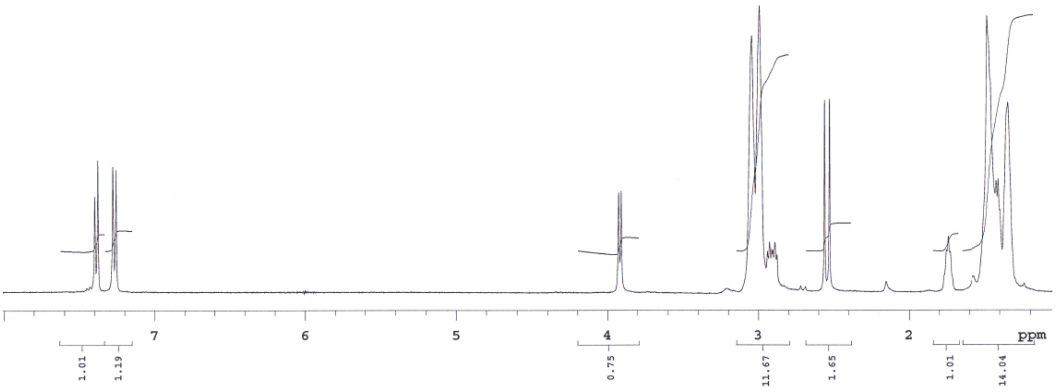

3.898
3.881
3.078
3.062
3.051
3.013
2.958
2.933
2.914
2.892
2.876
2.522
2.494
1.455
1.371
1.359
4.0
3.8
3.6
3.4
3.2
3.0
2.8
2.6
2.4
2.2
2.0
1.8
1.6
1.4
ppm

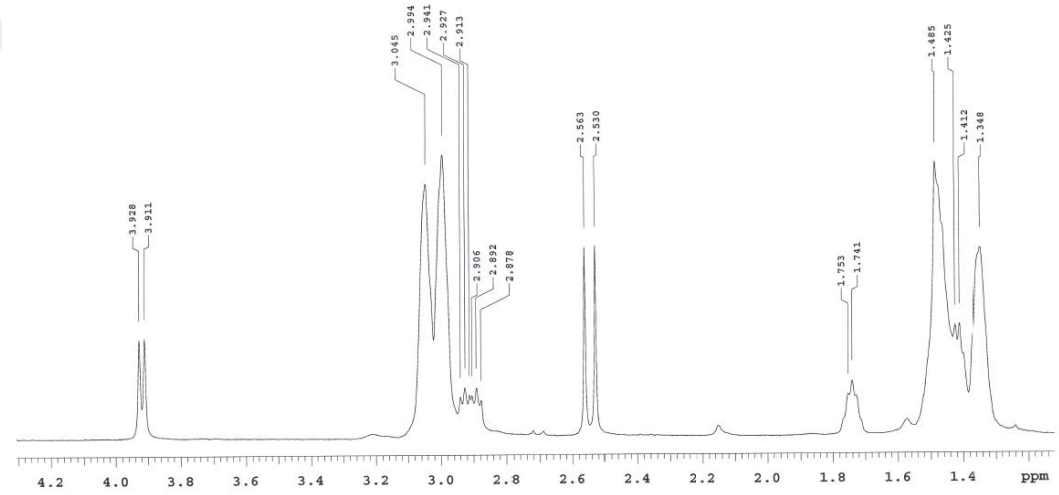

7.362
7.342
7.264
7.243
8.0
7.8
7.6
7.4
7.2
7.0
6.8
6.6
6.4
ppm

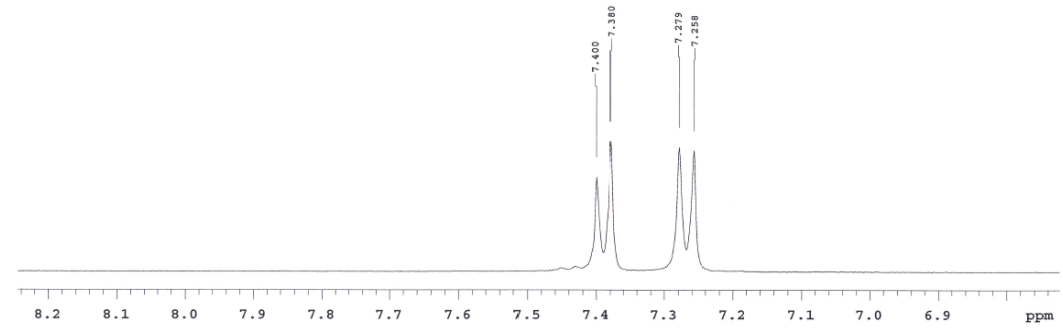
Bileşik 11


7
6
5
4
3
2
ppm
0.87
0.94
0.75
10.27
11.01
1.16
3.923
3.907
3.125
3.110
3.093
3.083
3.066
3.034
2.988
2.952
2.944
2.936
2.927
2.911
2.892
2.873
2.856
2.328
1.485
1.426
1.406
1.392
1.140
1.122
1.104
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
ppm
7.397
7.393
7.382
7.377
7.371
7.289
7.267
7.258
7.8
7.7
7.6
7.5
7.4
7.3
7.2
7.1
7.0
6.9
6.8
6.7
ppm

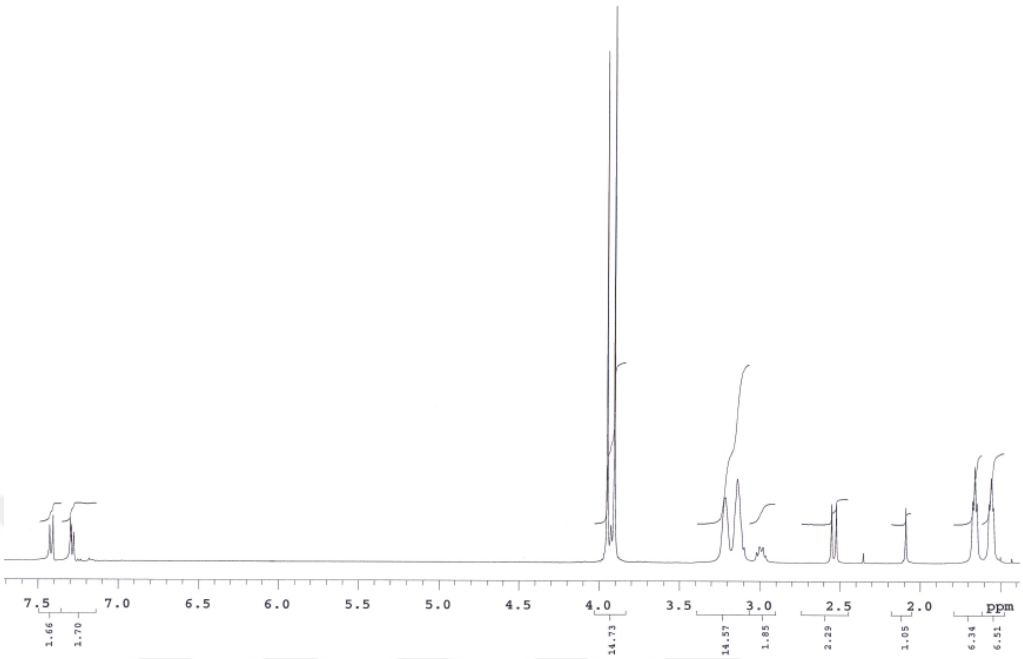
Bileşik 12

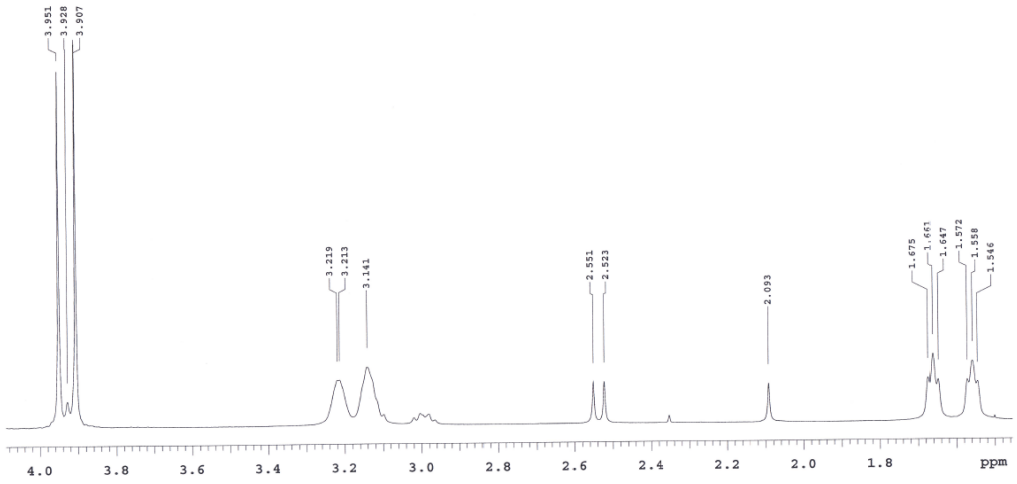

7
6
5
4
3
2
ppm
1.01
1.19
0.75
11.67
1.65
1.01
14.04

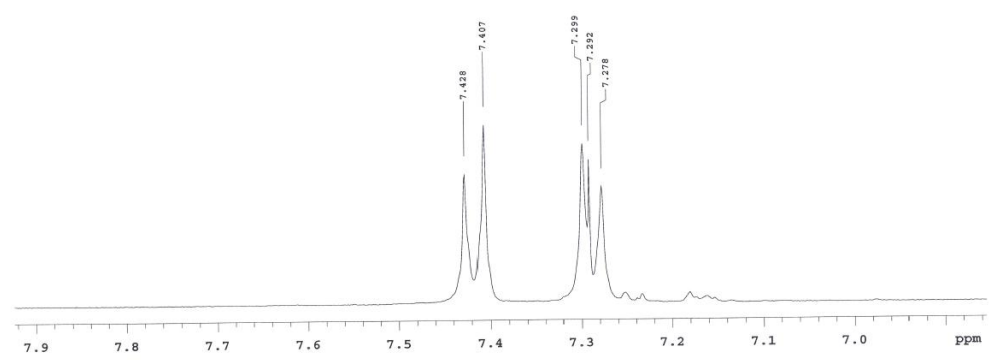

3.928
3.911
3.045
2.994
2.941
2.927
2.913
2.906
2.892
2.878
2.563
2.530
1.753
1.741
1.485
1.425
1.412
1.348
4.2
4.0
3.8
3.6
3.4
3.2
3.0
2.8
2.6
2.4
2.2
2.0
1.8
1.6
1.4
ppm


7.400
7.380
7.279
7.258
8.2
8.1
8.0
7.9
7.8
7.7
7.6
7.5
7.4
7.3
7.2
7.1
7.0
6.9
ppm

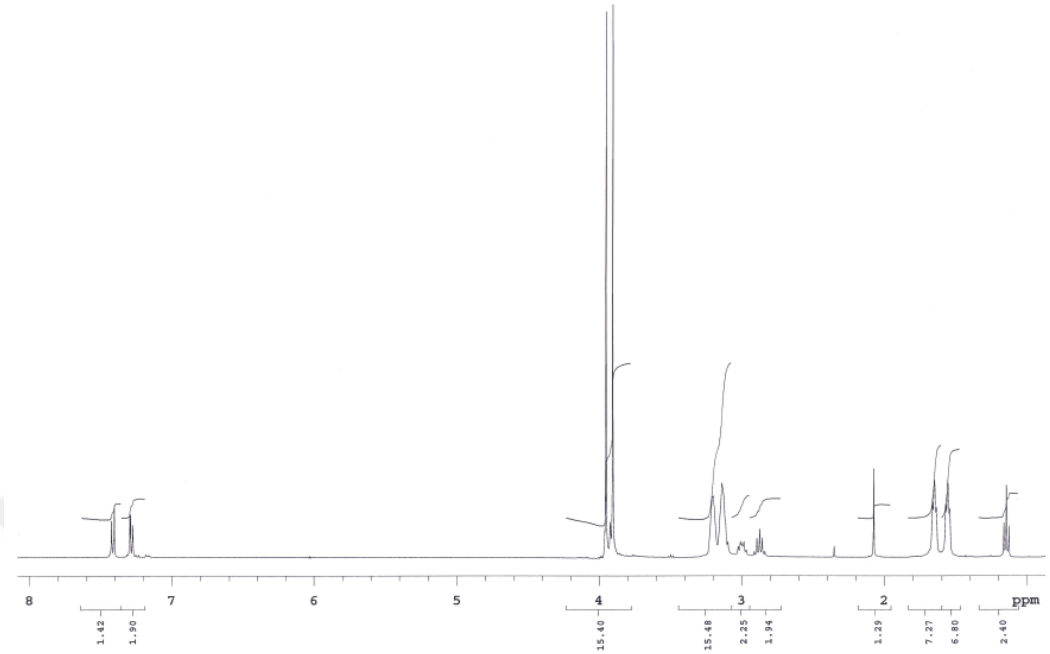
Bileşik 13

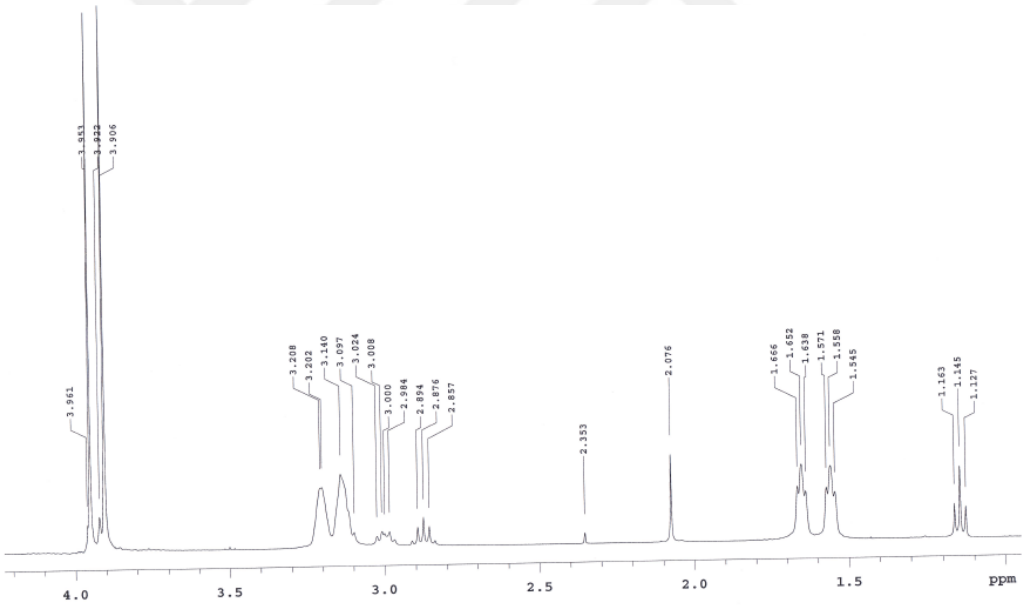

7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
ppm
1.66
1.70
14.73
14.57
1.85
2.29
1.05
6.34
6.51

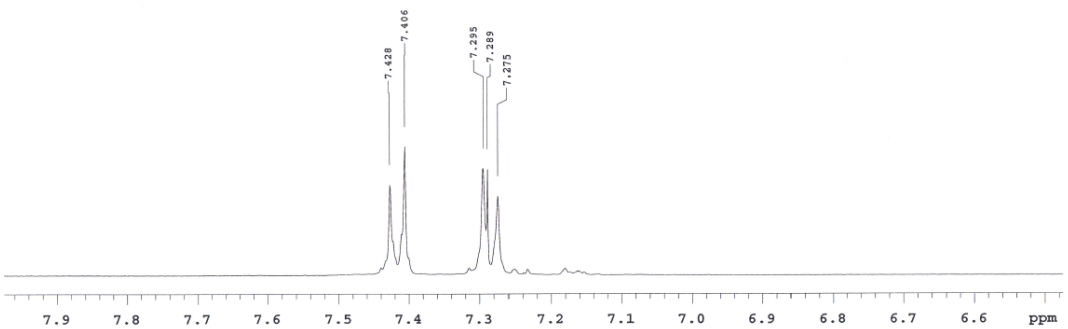

3.951
3.928
3.907
3.219
3.213
3.142
2.551
2.523
2.093
1.675
1.661
1.647
1.572
1.558
1.546
4.0
3.8
3.6
3.4
3.2
3.0
2.8
2.6
2.4
2.2
2.0
1.8
ppm


7.428
7.407
7.299
7.292
7.278
7.9
7.8
7.7
7.6
7.5
7.4
7.3
7.2
7.1
7.0
ppm

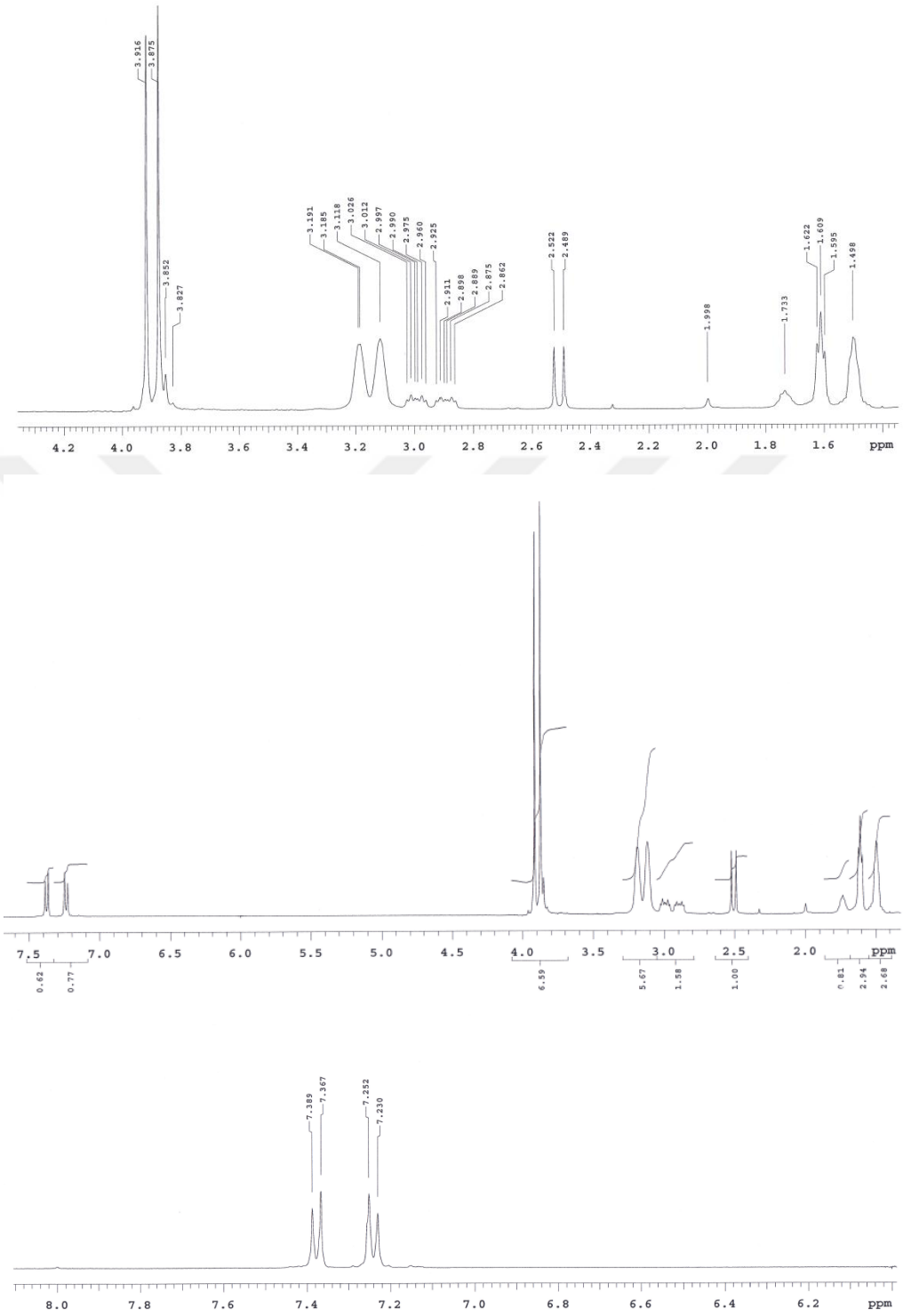
Bileşik 14


8
7
6
5
4
3
2
ppm
1.42
1.90
15.40
15.48
2.25
1.94
1.29
7.27
6.80
2.40

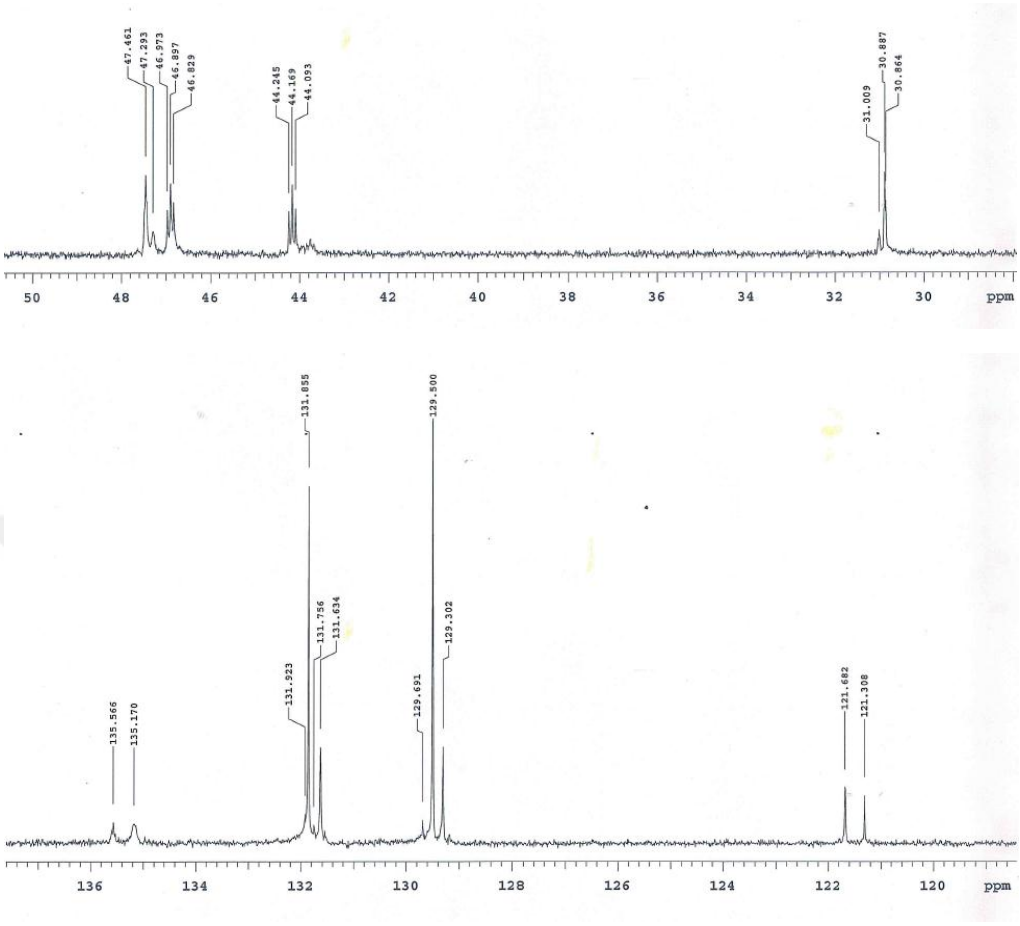

3.961
3.951
3.922
3.906
3.208
3.202
3.140
3.097
3.024
3.008
3.000
2.984
2.894
2.876
2.857
2.353
2.076
1.666
1.652
1.638
1.571
1.558
1.545
1.163
1.145
1.127
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
ppm


7.428
7.406
7.295
7.289
7.275
7.9
7.8
7.7
7.6
7.5
7.4
7.3
7.2
7.1
7.0
6.9
6.8
6.7
6.6
ppm

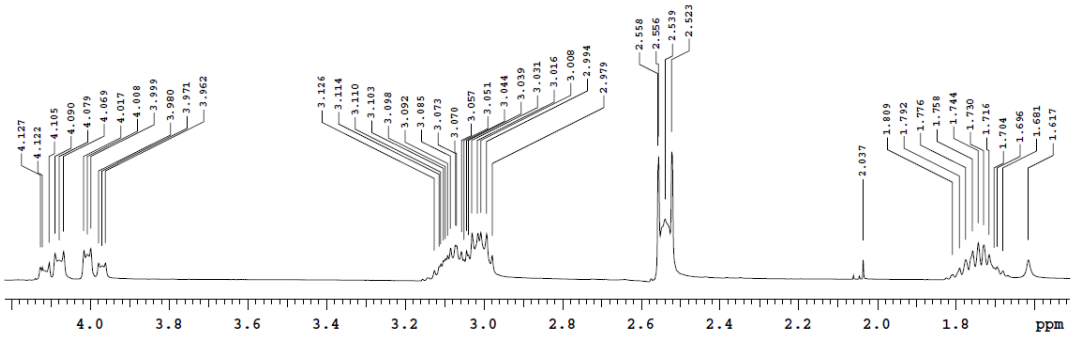
Bileşik 15

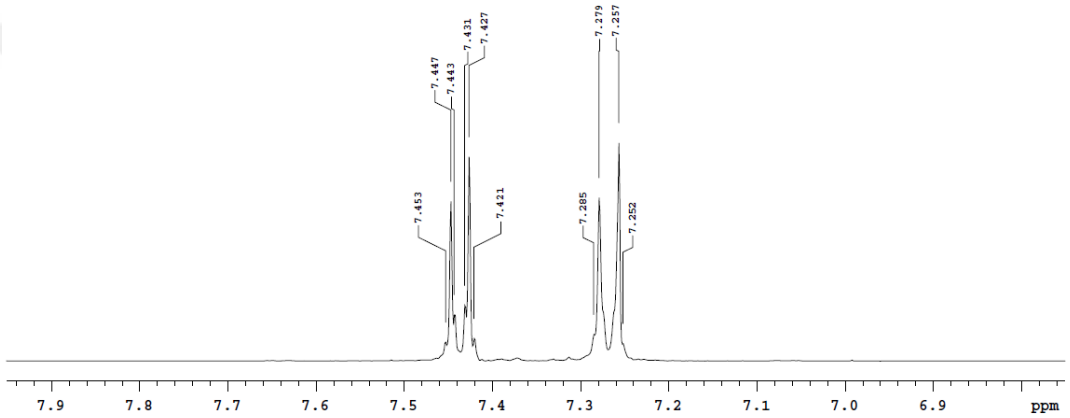

3.916
3.875
3.852
3.827
3.191
3.185
3.118
3.036
3.012
2.997
2.990
2.975
2.960
2.925
2.911
2.898
2.889
2.875
2.862
2.522
2.489
1.998
1.733
1.622
1.609
1.595
1.498
4.2 4.0 3.8 3.6 3.4 3.2 3.0 2.8 2.6 2.4 2.2 2.0 1.8 1.6 ppm
7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 ppm
0.62
0.77
6.59
5.67
1.58
1.00
0.81
2.94
2.68
7.389
7.367
7.252
7.230
8.0 7.8 7.6 7.4 7.2 7.0 6.8 6.6 6.4 6.2 ppm

Bileşik 16-17



Bileşik 20-21





ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Nur GÜVEN

Doğum Yeri : Sivas

Doğum Tarihi : 04.11.1985

Medeni Hali : Evli

Yabancı Dili : İngilizce-İspanyolca

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Manisa Fatih Anadolu Lisesi (2003)

Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü (2008)

Yüksek Lisans : Ankara Üniversitei Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı (Şubat, 2016–Aralık, 2018)

Çalıştığı Kurumlar ve Yıl

Manisa Organize Sanayi Bölgesi Müdürlüğü(Ekim 2010-Temmuz 2011)

Düzen Norwest Laboratuvarları(Ekim 2011-Ocak 2012)

Drogsan ilaçları (Ocak 2012-Haziran 2017)

ICCON Bilgisayarlı Sistem Validasyon ve Data Integrity (Temmuz 2017-Mart 2018)

Ulusal Kongreler

GÜVENKUZEY N., Asmafiliz, G. N. , Açık L., Hökelek T., Monospiro-4-bromobenzilaminofosfazenlerin Sentezi, Kristal Yapıları ve Biyolojik Aktiviteleri 29. Ulusal Kimya Kongresi Ankara 10 Eylül-14 Eylül 2017, ODTÜ

Uluslararası Kongreler

GÜVENKUZEY N., Asmafiliz G. N., Açık L., Synthesis, Spectroscopic Properties and Biological Activities of Spiro-4-methoxybenzylaminophosphazenes ANCON-Ankara Congress Chemistry and Materials Science, 5-7 Ekim 2017, Ankara

GÜVENKUZEY N., Asmafiliz G. N., Açık L., Hökelek T., Synthesis, Spectroscopic Properties and Biological Activities of Spiro-4-bromobenzylaminophosphazenes, American Chemical Society 255th National Meeting&Exposition, 18-22 Mart 2018, New Orleans/LA

GÜVENKUZEY N., Asmafiliz G. N., Synthesis, spectroscopic and crystallographic properties, and biological activities of partly- and fully-substituted monospiro-4-nromobenzylaminophosphazenes, International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences, 26-27 Nisan 2018, Ankara.

GÜVENKUZEY N., Asmafiliz G. N., Açık L., Aydın B., Türk M., Çerçi A., Synthesis, cytotoxic and biological activities of new partly and fully mono- and dispiro-4-methoxybenzylaminophosphazenes, American Society of Cell Biology, ASCB-EMBO 2018 Meeting, December 8-12, 2018, San Diego/CA

Proje Çalışmaları

Proje Konusu	**Destekleyen**	**Başlangıç/Bitiş Yılı**
Mono- ve Dispiro 4-bromobenzilaminofosfazenlerin Sentezi, kristal yapıları, spektroskopik özellikleri, antimikrobiyal aktiviteleri ve DNA Etkileşimleri	BAP	2016-2017