

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**NO SPİROHALKALI SİKLOTRİFOSFAZENLERİN SENTEZLERİ,
SPEKTROSKOPİK ve STEREOJENİK ÖZELLİKLERİ,
KRİSTAL YAPILARI ve BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ**

Özlem İŞCAN

KİMYA ANABİLİM DALI

**ANKARA
2018**

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Özlem İşcan tarafından hazırlanan “NO Spirohalkalı Trimerik Fosfazen Türevlerinin Sentezleri, Spektroskopik ve Stereojenik Özellikleri, Kristal Yapıları ve Biyolojik Aktiviteleri” adlı tez çalışması 05/07/2018 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
Eş Danışman : (Varsa)

Jüri Üyeleri :

Başkan : Doç. Dr. Didem KAHYA
Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı

Üye : Doç. Dr. Ertuğrul Gazi SAĞLAM
Bozok 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.

05.07.2018



Özlem IŞCAN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

NO SİROHALKALI SİKLOTRİFOSFAZENLERİN SENTEZLERİ, SPEKTROSKOPİK VE STEREOJENİK ÖZELLİKLERİ, KRİSTAL YAPILARI VE BİYOLOJİK AKTİVİTELER

Özlem İŞCAN

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Nuran GÜRÜN ASMAFİLİZ

Bu çalışmada, heksaklorosiklotrifosfazen ($N_3P_3Cl_6$, trimer) N/O donör atomlu benzilaminlerle monospiro- ve dispiro-trimerik fosfazen türevlerinin ve kısmen süstitüe tetrakloro fosfazenlerin sekonder aminlerle reaksiyonlarından elde edilen tamamen süstitüe fosfazen bileşiklerinin spektroskopik özellikleri, moleküler ve kristal yapılarının aydınlatılmasıyla beraber, DNA ile etkileşimlerinin, antibakteriyel etkileri araştırılmıştır. Çalışmamızda ilk olarak benzaldehit ile uygun alifatik aminlerin etkileştirilmelerinden iki dişli benzilamin bileşikleri ve bunların trimer ile reaksiyonlarından mono- ve di- süstitüe fosfazenleri sentezlenmiştir. Daha sonra kısmen süstitüe tetrakloro fosfazen bileşikler ve bazı sekonder aminler (pirolidin, morfolin, piperidin, DASD) vasıtasıyla tamamen süstitüe türevlerin elde edilmesi amaçlanmıştır. Bu tepkimeler sonucunda oluşan bileşikler kolon kromatografisi yöntemi ile ayrılıp saflaştırılmıştır. Reaksiyon ürünlerinde bazıları kristallendirilip X ışınları kırınımına uygun kristaller analiz edilmiştir. Ayrıca sentezlenen tüm bileşiklerin antimikrobiyel etkileri, sitotoksik aktiviteleri, DNA üzerine etkileri ve hangi bazlarla etkileşim gösterip göstermediği incelenmiştir.

Temmuz 2018, 136 sayfa

Anahtar Kelimeler: Benzilspirosiklofosfazenler, Spektroskopi, Kristal yapı, Antimikrobiyal aktivite, DNA ile etkileşimler

ABSTRACT

Master Thesis

THE SYNTHESIS, SPECTROSCOPIC AND STEREOGENIC PROPERTIES, CRYSTAL STRUCTURES, AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF THE CYCLOTRIPHOSPHAZENE CONTAINING THE NO SPIRO RINGS

Özlem İŞCAN

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

Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Nuran GÜRÜN ASMAFİLİZ

In this work, the spectroscopic properties, molecular and crystal structures, DNA-interactions and antimicrobial activities of the mono- and dispiro- trimeric phosphazenes formed from the reactions of the hexachlorocyclotriphosphazene ($N_3P_3Cl_6$, trimer) with benzylamines containing N/O donor atoms and the fully substituted phosphazenes obtained by the reactions of partially substituted tetrachlorophosphazenes with secondary amines. Therefore, firstly, bidentate benzylamines have been obtained from the reactions of benzaldehyde with the appropriate aliphatic amines. The reactions of the benzylamines and trimer gave the mono- and di-substituted phosphazenes depending on stoichiometric ratios. Then, the fully substituted derivatives have been synthesized using partly substituted tetrachloro compounds and secondary amines (pyrrolidine, morpholine, piperidine, DASD). The phosphazenes formed as a result of these reactions have been separated and purified using column chromatography. The solid state structures of the one phosphazene derivative, from which the appropriate single crystal can be obtained, were determined the conformations of the rings, bond lengths and bond angles. On the other hand, the antimicrobial effects and the DNA-interactions of the compounds have been investigated.

July 2018, 136 pages

Key Words: Benzylspirocyclophosphazenes, Spectroscopy, Crystal structure, Antimicrobial activity, DNA-interaction

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı Yüksek Lisans tezi olarak öneren, çalışmalarımı yaparken en başından sonuna kadar destek ve ilgisini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerini aktarmaktan hiç çekinmeyen ve bana yol gösteren danışman hocam, Sayın Doç. Dr. Nuran GÜRÜN ASMAFİLİZ 'e (Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı) teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvarı ve laboratuvar dışında benden yardımını esirgemeyen Neşe UZUNALIOĞLU ve Nur GÜVEN KUZHEY'e teşekkür ederim.

Yüksek lisansa başladığım günden beri yanımda olan, sevgili kızım İrem Beril 'in babası sevgili eşim Uğur İŞCAN 'a teşekkür ederim.

Bu çalışma 116Z400 TUBİTAK projesiyle desteklenmiştir.

Özlem İŞCAN
Ankara, Temmuz 2018

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI

ETİK.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
KISALTMALAR DİZİN	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. FOSFAZENLER	7
2.1 Geçmişten Bugüne Fosfazenler	7
2.2 Fosfazen Bileşiklerini İnceleyelim	7
2.3 Hekzaklorosiklotrifosfazatrien (Trimer)' in özellikleri.....	8
2.4 Fosfazenlerde Adlandırma	9
2.5 Düz Zincirli Fosfazenler	12
2.5.1 Halkalı fosfazenler	13
2.6 Fosfazenlerin Sentez Yöntemleri	19
2.6.1 Fosfazenlerin elde edilişleri	19
2.7 Fosfazen Bileşiklerinin Yapı Aydınlatma Çalışmaları	24
2.7.1 Infrared (IR) spektrumu	24
2.7.2 Nükleer manyetik rezonans (NMR)	24
2.7.3 X-ışını kırınım tekniği.....	25
2.8 Kiral Fosfazen Bileşikleri	25
2.9 NMR ve Kiral Reaktifler	27
2.10 Trimer Halkasında Fosfor Atomundan Kaynaklanan Kiralite.....	27
2.11 İki Sterejenik Merkez İçeren Trimerik Bileşiklerde Oluşması Beklenen Stereoizomerler	28
2.12 İki Substitüentli	31
2.12.1 4X:2Y şeklinde dalları olanlar	31
2.13 Üç Subsüentli.....	32
2.13.1 3X:Y:2A şeklinde dalları olanlar	32
2.13.2 2X:2A:2Y şeklinde dalları olan.....	33

2.13.3 4X:Y:A şeklinde dalları olanlar	33
2.13.4 3X:Y:2A şeklinde dalları olan	34
2.14 Dört Sübstitüentli	35
2.14.1 X:Y:2A:2B şeklinde dalları olan	35
2.14.2 3X:Y:A:B şeklinde dalları olanlar	35
2.14.3 2X:2Y:A:B şeklinde dalları olan bileşikler	36
2.15 Üç Stereojenik Merkez İçeren Fosfazen Türevlerinde Oluşması Beklenen Stereoizomerler	36
2.15.1 2X:2Y:2A şeklinde dalları olan	38
2.15.2 2X:Y:2A:B şeklinde dalları olan bileşikler	38
2.15.3 X:Y:A:B:C şeklinde dalları olanlar	39
2.15.4 X:Y:2A:B:C şeklinde dalları olan bileşikler	39
2.16 Trimerik Fosfazenler ile Gerçekleştirilen Kiralite	39
2.17 Üç Stereojenik Merkeze Sahip Siklofosfazenler	43
2.18 CSA ve CSR'nin Karşılaştırılması	44
2.19 HPLC Yöntemi ile Kiralitenin Belirlenmesi	44
3. MATERYAL VE YÖNTEM	48
3.1 Materyal	48
3.1.1 Kimyasal maddeler	48
3.1.2 Çözücüler	48
3.1.3 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücülerin saflaştırılması	48
3.1.4 Kullanılan cihazlar	48
3.1.5 Kullanılan mikroorganizmalar ve gelişme ortamları	49
3.1.6 Kullanılan kimyasal maddeler	50
3.1.7 Kullanılan sarf malzemeler, aletler ve cihazlar	50
3.1.8 Çalışmada kullanılan çözeltilerin hazırlanması	50
3.2. Yöntem	51
3.2.1 N/O Donör Atomlu İki Dişli Ligandların Sentezleri	51
3.2.2 Bileşik 1	52
3.2.3 Bileşik 2	52
3.2.4 Mono- ve di-spiro trimerik fosfazenler	52
3.2.5 Bileşik 3	53
3.2.6 Bileşik 4	53
3.2.7 Tamamen sübstitüe fosfazen bileşikleri sentezi	53

3.2.8 Bileşik 5	54
3.2.8 Bileşik 6	54
3.2.9 Bileşik 7	55
3.2.10 Bileşik 8	55
3.2.11 Bileşik 9	55
3.2.12 bileşik 10.....	56
3.2.13 Bileşik 11	56
3.2.14 Bileşik 12	56
3.2.15 Dispiro bileşiklerin sentezi	57
3.2.16 Bileşik 13 a-b.....	57
3.2.17 Bileşik 14 a-b.....	58
3.2.18 Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivitesinin Belirlenmesi	58
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	60
4.1 Sentezlenen Bileşiklerin IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi	62
4.2 Kütle Spektrumlarının Değerlendirilmesi	63
4.3 NMR Spektrumu ile İlgili Yorumlar	64
4.3.1 ¹³ C-NMR spektrumları değerlendirilmesi	64
4.3.2 ¹ H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	67
4.3.3 ³¹ P NMR spektrumları ile ilgili yorumlar	71
4.4 X-Işınları Yapı Analizi.....	74
4.4.1 Bileşik 5'in yapısı	74
4.5 Antimikrobiyal Aktivite.....	77
4.6 Bileşiklerin Dna İle Etkileşimi	80
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	81
KAYNAKLAR	83
EKLER.....	87
EK 1 IR Spektrumları	88
EK 2 31P-NMR Spektrumları	95
EK 3 Kütle Spektrumları	102
EK 4 13C-NMR Spektrumları	109
EK 5 1H-NMR Spektrumları.....	122
ÖZGEÇMİŞ.....	135

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 Halkalı fosfazenlerin sentezi.....	7
Şekil 2.2 Fosfazenlerin sınıflandırılması	8
Şekil 2.3 Fosfazenin tek kristal X ışını kırınımı yöntemiyle kanıtlanmış yapısı	9
Şekil 2.4 Fosfazan ve fosfazen bileşiklerinin yapısının genel gösterimi	9
Şekil 2.5 Fosfazen bileşiklerinde numaralandırma gösterimi	10
Şekil 2.6 Geminal ve non-geminal bileşiklere örnekler.....	11
Şekil 2.7 Genel gösterim	12
Şekil 2.8 d_{π} ve P_{π} modeli gösterimi.....	12
Şekil 2.9 Düz zincirli fosfazen $Cl_3P=NSiMe_3$ bileşiğinin sentezi	13
Şekil 2.10 Fosfazenlerin genel sentezi	14
Şekil 2.11 Benzen halkasındaki p_{π} p_{π} örtüşmesi	14
Şekil 2.12 Fosfazen halkalarındaki d_{π} ve p_{π} örtüşmesi	14
Şekil 2.13 Üç merkezli ada modeli	15
Şekil 2.14 d_{π} ve P_{π} Makrosiklik veya düz polimerde ada modeli	15
Şekil 2.15 Trimerin yapısı.....	16
Şekil 2.16 Trimer halkasına ait rezonans yapıları.....	17
Şekil 2.17 Tetramerin K ve T konformasyonları	18
Şekil 2.19 Halkalı fosfazenler ve fosfazen polimerlerinin sentezi.....	20
Şekil 2.18 Trimerin tek dişli ligandlar ile olan reaksiyonları sonucunda oluşabilecek ürünler.....	19
Şekil 2.20 Trimer ve tetramerin reaksiyon mekanizması.....	22
Şekil 2.21 KSO_2F ile klorofosfazenlerden florofosfazenlerin sentezi	23
Şekil 2.22 Trimer ve NaF ile florofosfazen sentezi	23
Şekil 2.23 Örnek bir halofosfazenin IR spektrumu.....	24
Şekil 2.24 Bir adet proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR Spektrumu	25
Şekil 2.25 a. Hekzaklorosiglotrifosfazenin kimyasal yapısı (1) çubuk gösterimi, b. Üç substitüentli (tip I bir kiral merkezli) ve iki substientli (tip II iki kiral merkezli) çubuk gösterimi ve c. Olabilecek trimer gösterimleri	26
Şekil 2.26 Sıkça kullanılan NMR kaydırma reaktifleri.....	27
Şekil 2.27 Stereojenik merkez içeren bileşik örnekleri.....	28
Şekil 2.28 Tip II(8) formlarında sentezlenmiş siklotrifosfazenler	30
Şekil 2.29 Siklotrifosfazen türevlerinde oluşabilecek stereoizomer diyagramı.....	31

Şekil 2.30 4X:2Y şeklinde dalları olan fosfazen bileşiklerine örnek yapılar.....	31
Şekil 2.31 3X:Y:2A Şeklinde dalları olan fosfazen örnek yapıları.....	32
Şekil 2.32 Psödosimetrik merkezlerinin genel gösterimine örnek yapılar.....	32
Şekil 2.33 2X:2A:2YŞeklinde dalları olan fosfazen örnek yapıları.....	33
Şekil 2.34 4X:Y:A şeklinde dalları olan fosfazen örnek yapıları	34
Şekil 2.35 3X:Y:2AŞeklinde dalları olan fosfazen örnek yapıları.....	34
Şekil 2.36 X:Y:2A:2B şeklinde dalları olan fosfazen örnek yapıları	35
Şekil 2.37 3X:Y:A:B Şeklinde dalları olan fosfazen örnek yapıları.....	36
Şekil 2.38 2X:2Y:A:B şeklinde dalları olan fosfazen örnek yapıları	36
Şekil 2.39 2X:2Y:2AŞeklinde dalları olan fosfazen örnek yapıları.....	38
Şekil 2.40 2X:Y:2A:B şeklinde dalları olan fosfazen örnek yapı.....	38
Şekil 2.41 X:Y:A:B:C şeklinde dalları olan fosfazen örnek yapıları.....	39
Şekil 2.42 X:Y:2A:B:C şeklinde dalları olan fosfazen örnek yapıları.....	39
Şekil 2.44 8i nin açık yapısı	40
Şekil 2.43 4j ve 10j açık yapıları.....	40
Şekil 2.45 İki stereojenik fosfor atomu bulunduran cis veya trans bileşik örnekleri	41
Şekil 2.47 Mezo ve rasemik izomerlerin CSA eklenmiş ³¹ P NMR spektrumları ile belirlenmesi	42
Şekil 2.46 Dispiro bileşiğinin CSA ilaveli ³¹ P-NMR spektrumu.....	41
Şekil 2.48 İki stereojenik fosfor atomu içeren fosfazen bileşiklerinin cis ve trans izomerleri.....	42
Şekil 2.49 Spiran-köprülü siklofosfazen bileşikleri	43
Şekil 2.50 Üç stereojenik merkeze sahip fosfazen örnekleri	43
Şekil 2.51 İki stereojenik merkez içeren ve tek stereojenik merkez içeren bileşikler ...	44
Şekil 2.52 HPLC yöntemi ile enantiyomerleri saf olarak belirlemiş siklofosfazenler..	45
Şekil 2.53 Kiral bir bileşiğin hplc gösterimi	45
Şekil 2.54 Mono_DASD_süstitüe bisferrosenilfosfazen	46
Şekil 2.55 Mono spiro bifenoksi substitüentın metalle yaptığı bileşiklerin.....	46
Şekil 2.56 İki ve üç spiro halkalı fosfazen bileşikleri	47
Şekil 3.1 NO donör atomlu iki dişli ansimetrik ligandlar	51
Şekil 3.2 Mono fosfazen bileşiklerin sentezinin genel gösterim.....	52
Şekil 3.3 Tamamen süstitüe ürünlerin sentezinin genel gösterimi.....	54
Şekil 3.4 Dispiro fosfazen türevlerinin sentezinin genel gösterimi	57
Şekil 4.1 Dispiro_cis(mezo).....	72

Şekil 4.2 Dispiro_trans(rasemik)	73
Şekil 4.3 Monosubstitüefosfazen	73
Şekil 4.4 C ₂₅ H ₄₃ N ₈ P ₃ O (bileşik 5) kristalinin ORTEP çizimi.....	76
Şekil 4.5 C ₂₅ H ₄₃ N ₈ P ₃ O (bileşik 5) kristalinin a.fosfazen b.spirohalkalarının konformasyonları c.paketlenme diyagramı	76
Şekil 4.6 Özütlerin mikroorganizmalar üzerinde oluşturdukları inhibisyon zonları.....	79
Şekil 4.7 pBR322 plazmid DNA ile inkübe edilen farklı konsantrasyonlardaki benzilaminofosfazenlerin elektroforetik sonuçları	80



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1.....	3
Çizelge 2.1 Adlandırma örnekleri	10
Çizelge 2.2 Bazı fosfazenlerin adlandırılması	11
Çizelge 2.3 Bazı fosfazen türevlerinin bağ uzunlukları ve bağ açıları	13
Çizelge 2.4 N ₄ P ₄ Cl ₈ 'in kristallografik verileri	18
Çizelge 2.5 Halkalı ve düz zincirli fosfazen oluşumuna çözücü etkisi.....	21
Çizelge 2.6 Tüm muhtemel Tip II izomerleri	29
Çizelge 2.7 Üç stereojenik merkez içeren fosfazenlerde oluşması beklenen izomerler .	37
Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan mikroorganizmalar ve inkübasyon koşulları	49
Çizelge 4.1 Sentezlenen bileşiklerin kapalı formülleri ve mol kütleleri.....	61
Çizelge 4.2 Element analiz sonuçları	62
Çizelge 4.3 Fosfazen türevlerinin IR spektrumu verileri	63
Çizelge 4.4 Kütle Analiz Sonuçları.....	63
Çizelge 4.5 Sentezlenen bileşiklerin ¹³ C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz).....	65
Çizelge 4.6 Sentezlenen bileşiklerin ¹³ C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz) (devam)	66
Çizelge 4.7 Sentezlenen bileşiklerin ¹ H-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz).....	68
Çizelge 4.8 Sentezlenen bileşiklerin ¹ H-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz).....	70
Çizelge 4.9 Bileşiklerin ³¹ P-NMR spektrum verileri, Kimyasal kayma değerleri ppm, eşleşme sabitleri Hz olarak verilmiştir	74
Çizelge 4.10 Bileşik 5 in kristal verileri ve yapının çözülmesine ait parametreler.....	75
Çizelge 4.11 C ₂₅ H ₄₃ N ₈ P ₃ O (bileşik 5) kristaline ait atomlar arası bağ uzunlukları ve bağ açıları.....	75
Çizelge 4.12 Bileşiklerin bakteriler üzerine gösterdiği antimikrobiyal aktivite inhibisyon zon çapları (mm)	77
Çizelge 4. 13 MIC (minimal inhibitör konsantrasyon)	78
Çizelge 4.15 MBC ve MFC (minimal bakterisidalkonsantrasyon ve minimal fungisidal konsantrasyon)	79

1. GİRİŞ

Fosfazenler, fosfor-azot atomları arasında tekli ve ikili bağ ($-P=N-$) bulunduran, düz zincirli, halkalı veya polimerik yapılarda olabilen bileşiklerdir (Shaw vd. 1962). Bu tip moleküller, tekrarlanma sayılarına bağlı olarak, düşük mol kütleli bileşiklerden yüksek mol kütleli polimerlere kadar pek çok bileşiği içerir. Halkasal fosfazenlerin en tanınan üyeleri heksaklorosiklotrifosfazen ($N_3P_3Cl_6$, trimer) ve oktaklorosiklotetrafosfazen ($N_4P_4Cl_8$, tetramer) bileşiklerdir. Beş, altı, yedi ve daha fazla sayıda $-P=N-$ birimleri içeren halkasal fosfazen bileşikleri de kastedilmiştir fakat bu fosfazen bileşikleriyle daha az karşımıza çıkmaktadır (Jaeger ve Gleria 1998).

Fosfazen bileşikleri hakkında yapılan çalışmalar 1890'lı yıllardan itibaren başlamıştır. Reaksiyon mekanizmaları ve kristal yapılarla alakalı araştırmalar 1950 yılından sonra geniş bir sahada çalışılmıştır ve hala çalışılmaktadır (Allcock 1972). Halkasal yapıda bulunan bazı bileşiklerin, kiral özelliklerinin keşfedilmesi (Davies vd. 2000) ve düşük sıcaklıklarda poli(diklorofosfazen) bileşiklerinin sentezlenmesi (Allcock vd. 1999) fosfazen bileşiklerine olan ilginin artmasını neden olmuştur.

Fosfazenlerin hem nükleofilik yer değiştirme reaksiyonları vermesi hem de organometalik veya anorganik gruplara bağlanabilmesinin kolay olması sebebiyle fosfazen bileşikleri anorganik ve organik kimya arasında köprü vazifesi oluşturur. Sonuç olarak, fosfazenler hem organik çözücülerde çözünebildikleri için organik kabul edilmekte hemde kimyasal yapılarında bulunan $P=N$ ikili bağında karbondan farklı atomlar içermesi sayesinde de anorganik bileşikler sınıfında kabul edilmektedir (Allcock vd. 1972).

Allcock ve ekibinin 1964-1965 yılları arasında trimerin halka açılma polimerizasyon yöntemi kullanılarak poli(organofosfazen)leri sentezlenmesi ve ardından fosfazen bileşiklerinde fosfor atomuna bağlı bulunan klor atomlarının, farklı gruplarla yer değiştirme reaksiyonlarının başarıyla sonuçlanmasıyla bilimde ve teknolojiye fosfazen kimyasına ilgi duyanlara oldukça büyük bir çalışma sahası sağlamıştır (Jaeger ve Gleria 1998). Fosfazen türevlerine bağlanan gruplar değiştikçe, birbirinden çok farklı

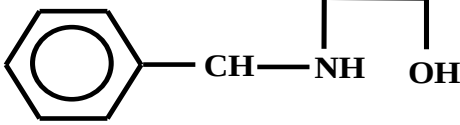
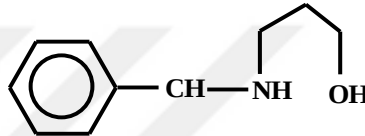
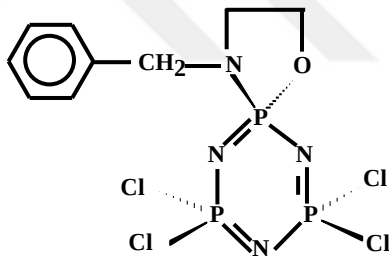
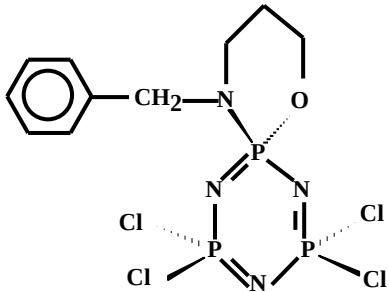
kimyasal özellikler gösteren bileşikler elde edilmiştir. Bu kimyasal özellikler biyokimya, tıpta bulunan kemoterapi gibi çeşitli sahalarda uygulama alanları bulmuştur. Örneğin bazı aminofosfazenlerin biyolojik aktivite çalışmalarında anti-karsinojenik (Labarre vd. 1979), antibakteriyel (Konar vd. 2000), HIV virüsüne karşı (Brandt vd. 2001) aktiviteye sahip oldukları ve bazı aziridin süstitüe fosfazenlerin DNA'yı parçalayarak kanser hücrelerinin büyümesini engellediği (Brandt vd. 2001) belirlenmiştir. Ayrıca, bu bileşiklerin düşük toksiditeye sahip olması, kemoterapik uygulamalarda önemli avantajlar sağladığı görülmüştür (Beak vd. 2000).

Bu tez çalışmasında, benzaldehit ve alifatik aminoalkollerin (2-aminoetanol ve 3-aminopropanol) reaksiyonunda Schiff bazları sentezlenmiştir. Sentezlenen Schiff bazları NaBH_4 eklenerek indirgenmiştir. Bu reaksiyonlarda benzilamin ürünleri elde edilmiştir. Schiff bazları trimerle 2:1 oranındaki reaksiyonundan *cis*- ve *trans*- dispiro ürünler (Bileşik **13 a-b** ve **14 a-b**) elde edilmiştir.

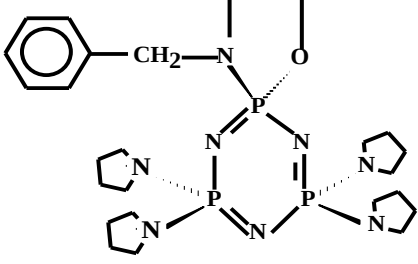
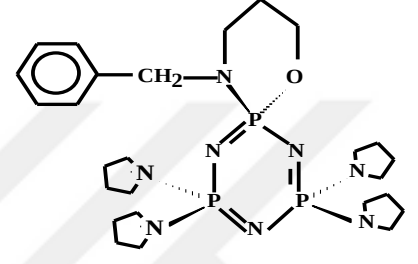
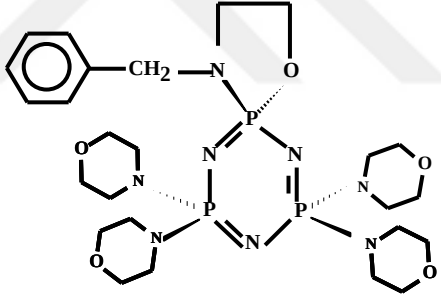
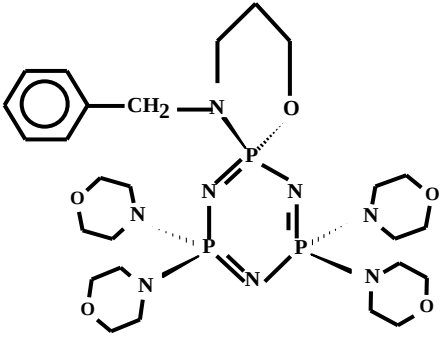
Bileşik **3** ve **4'** ün morfolin, pirolidin, piperidin ve 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) ile reaksiyonundan tamamen süstitüe türevleri (**4-12**) sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin (**3-14**) yapıları, kütle spektrometresi (ESI-MS), element analizi, FTIR, ^1H -, ^{13}C -, ^{31}P -NMR, spektroskopisi yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Bileşik **5**'in yapısı X-ışını kırınım metre yöntemi ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin bazı Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilere [*Bacillus subtilis*(G+), *Bacillus cereus*(G+), ve *Staphylococcus aureus*(G+)] ve mayalara (*Candida albicans* ve *Candida tropicalis*) karşı antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmış ve DNA ile etkileşimleri, incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin DNA'nın hareketliliğini etkilediği saptanmıştır.

Çizelge 1.1'de verilen bileşiklerden **1**, **2**, **3**, **4**, **5** ve **6** literatürde mevcuttur (Coşkun 2011). Sentezlenen diğer bileşiklerin hepsi ilk defa bu tez kapsamında elde edilmiştir.

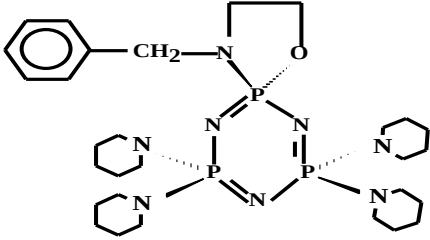
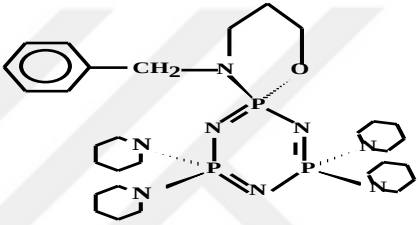
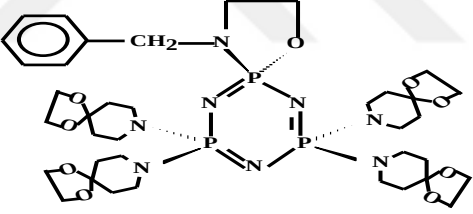
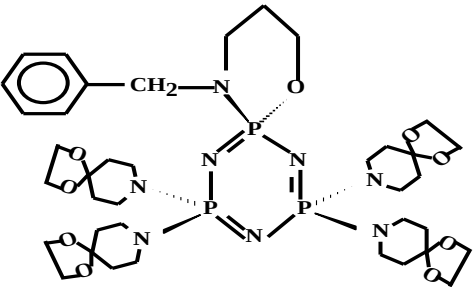
Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapıları ve adları

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

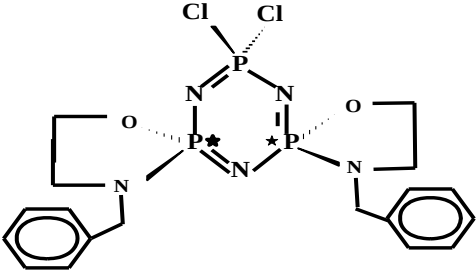
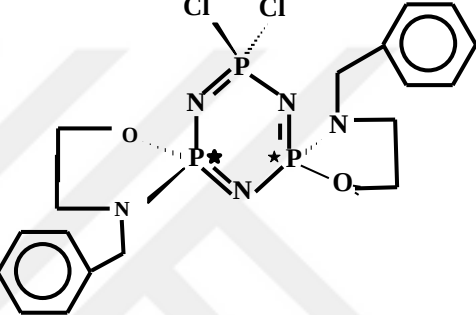
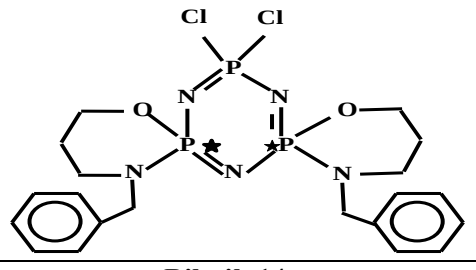
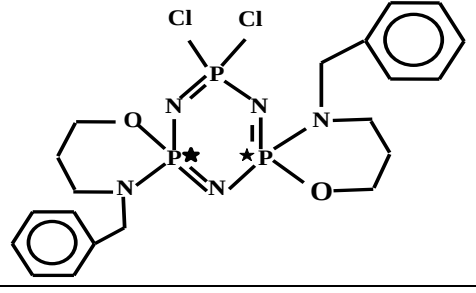
Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapıları ve adları (devam)

(5)	 Bileşik 5
(6)	 Bileşik 6
(7)	 Bileşik 7
(8)	 Bileşik 8

Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapıları ve adları (devam)

(9)	 Bileşik 9
(10)	 Bileşik 10
(11)	 Bileşik 11
(12)	 Bileşik 12

Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapıları ve adları (devam)

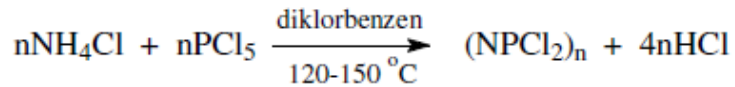
(13-a)	
	Bileşik 13 a
(13-b)	
	Bileşik 13-b
(14-a)	
	Bileşik 14-a
(14-b)	
	Bileşik 14-b

2. FOSFAZENLER

2.1 Geçmişten Bugüne Fosfazenler

İlk sentezlenen halkalı fosfazen bileşiği, fosforpentaklorür (PCl_5) ile amonyumklorürün (NH_4Cl) reaksiyonundan Liebig ve Wöhler tarafından 1834 yılında elde edilen heksaklorosiklotrifosfazendir (trimer). Fakat, sentezledikleri bileşiğin yapısını belirleyememişlerdir (Liebig 1834). 19. yüzyılın son zamanlarında Gerhardt, Laurent, Holmes, Gladstone ve Wichelhaus heksaklorosiklotrifosfazen (NPCl_2)₃ saf olarak izole etmeyi başarmışlardır. Bu sayede trimerin yapısı aydınlatılmış ve mol kütlesi hesaplanabilmiştir. Stokes, 1895-1898 yılları arasında yaptığı araştırmalarda, (NPCl_2)_n yapısındaki bu bileşiklerden n= 4, 5, 6 ve 7 bileşiklerini ayırmıştır. Bu bileşiklerin halkalı yapıda olduklarını ve ısıtıldıkları zaman elastomerik polimerlere dönüşmek üzere tepkimeye girdiklerini bulmuşlardır (Allcock 1972).

1924 yılında Schenck ve Römer, amonyumklorür ile fosforpentaklorürden yola çıkarak trimer (NPCl_2)₃ ve tetramer (NPCl_2)₄ yapılarını yüksek verimle sentezlemişlerdir (Schenk ve Romer 1924) (Şekil 2.1).

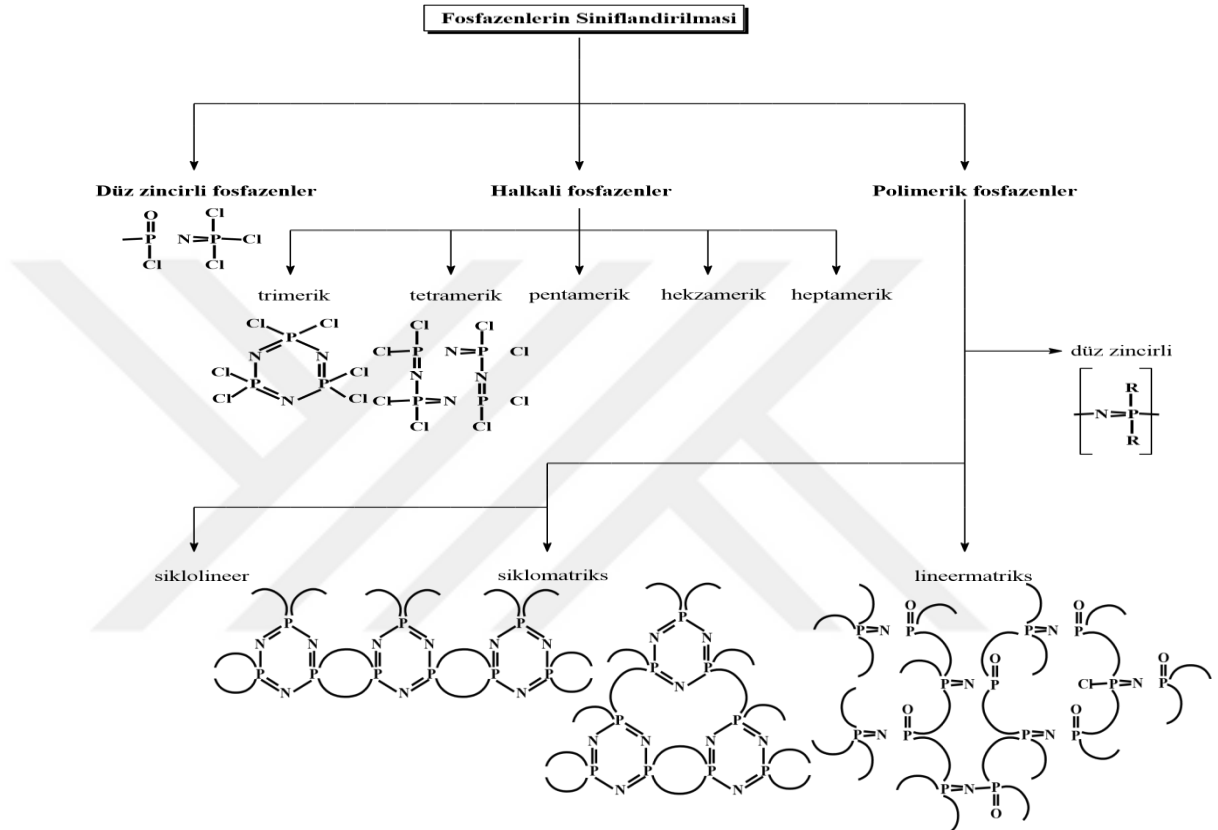


Şekil 2.1 Halkalı fosfazenlerin sentezi

2.2 Fosfazen Bileşiklerini İnceleyelim

Fosfazenler, (N=PX_2)_n yapılarında bulunan fosfor (P) ve azot (N) atomlarının birbirlerine peş peşe olarak bağlanmasından oluşan düz zincirli, halkalı ya da polimerik yapılu bileşiklerdir. Fosfazenlerdeki her bir fosfor atomuna bağlı olarak halojenürler (F, Cl ve Br), organik, anorganik ya da organometalik gruplar bulunabilmektedir. Fosfazenler hem organik çözücülerde çözünebilmeleri sayesinde organik kabul edilir hemde kimyasal yapılarında bulunan P=N ikili bağında karbondan farklı atomlar

içermesi nedeniyle de anorganik bileşikler sınıfında kabul edildiğinden giriş bölümünde bahsedilmiştir. Ayrıca, tepkimeler mekanizma yönündende organik bileşiklere çok benzemektedir. Fosfazenlerdeki fosfor atomlarının her birine halojenürlerin (F, Cl ve Br) bağlanmasıyla, organik, anorganik veya organometalik bileşik bulunabilmektedir.

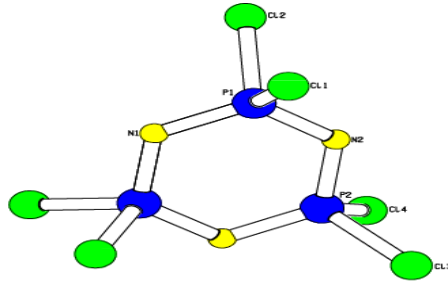


Şekil 2.2 Fosfazenlerin sınıflandırılması

2.3 Hekzaklorosiklotrifosfazatrien (Trimer)' in özellikleri

Trimer beyaz ve kristal yapılı katı bir bileşiktir (Leibig, 1834). Trimerin erime noktası 114,6 °C ve kaynama noktası 256 °C'dir. Yoğunluğu 1,98 g/cm³ dür. Rombik kristal yapısına sahiptirler. Petrol eteri ya da hekzanda kristallendirilir. Açık havada oldukça kararlı yapıdadır ve çözelti ortamında bulunmadığı sürece hidrolize uğramaz. Trimerin yapısı tek kristal X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatılmıştır (Şekil 2.3).

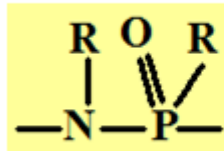
X ışınından elde edilen verilere göre fosfor atomlarının tetrahedral geometride olduğu belirlenmiştir. Trimerde bulunan fosfor atomu dört bağ, azot atomu ise iki bağ yapmaktadır. Halkada tüm P-N bağ uzunlukları birbiriyle aynıdır ve uzunluğu 1.581 Å dur. Cl-P-Cl arasındaki bağ açısı 118,4° ve P-N-P arasındaki bağ açısı 121,4°, dış bağ açısı ise, 101,4° dir. Trimer D_{3h} nokta grubuyla gösterilir ve genellikle trimer halkasının düzlemi σ_h ayna düzlemi olarak alınır (Breza, 2000).



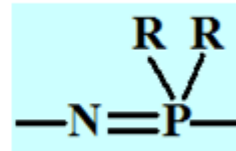
Şekil 2.3 Fosfazenin tek kristal X ışını kırınımı yöntemiyle kanıtlanmış yapısı

2.4 Fosfazenlerde adlandırma

Fosfor ve azota sahip bileşikler adlandırmak için dört çeşit adlandırma sistemi kullanılmaktadır: 1) Fosfazen, 2) Fosfonitril, 3) Hidroazafosforin, 4) Fosfinimin veya Fosfaza sistemleridir (Allcock 1972). Ancak, bunlardan en çok tercih edileni fosfazendir. Fosfor azot bileşiklerinin adlandırılmasında organik bileşikler referans alınmıştır. Tek bağ içeren N-P bileşiklerinde alkanlardaki gibi sonuna -an getirilir ve fosfazan olarak adlandırılır, çift bağlı olanlar ise alkenlerdeki gibi sonuna -en getirilir ve fosfazen olarak adlandırılırlar (Şekil 2.4).



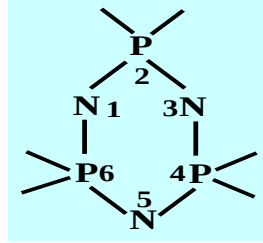
Fosfazan



Fosfazen

Şekil 2.4 Fosfazan ve fosfazen bileşiklerinin yapısının genel gösterimi

P-N bileşiklerinden halkalı yapıları olanlar adlandırılırken benzendekine benzer numaralandırma yapılır. Numaralandırmaya azot atomundan başlanır (Allcock 1972) (Şekil 2.5).

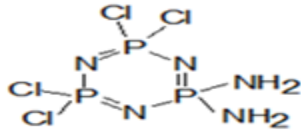


Şekil 2.5 Fosfazen bileşiklerinde numaralandırma gösterimi

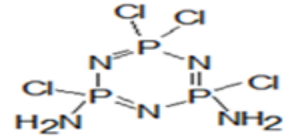
Fosfazen halkasına bağlı bulunan grupların sayısı ve yerleri yazılır. Kaç tane çift bağa sahipse sayısı Latince olarak belirtilir ve sonuna -en eki getirilir. Halkada bulunan fosfor atomuna aynı gruplar bağlı ise *geminal*- ön eki, farklı fosfor atomlarına bağlı ise *non-geminal*- ön ekini ile izomerin türü belirtilmektedir. *Non-geminal*- bileşik türlerinde ayrıca *cis*-, *trans*- izomerliği de mevcuttur. İzomer türleri ismin başında ve *non-geminal*- de olduğu gibi italik olarak yazılır (Şekil 2.6). Sübtitüentlerden sonra siklo- ön eki getirilir (Allcock 1972). Çizelge 2.1’de fosfazen örnekleri verilmiştir.

Çizelge 2.1 Adlandırma örnekleri

	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)



Diamino-tetraklorosiklotrifosfazen



Diamino-tetraklorosiklotrifosfazen

Şekil 2.6 Geminal ve non-geminal bileşiklere örnekler

Fosfazen halkasında bulunan aynı fosfor atomuna iki dişli ligantların bağlanması ile *spiro*-, farklı fosfora bağlanması ile *ansa*- izomerler oluşur. Ayrıca, fosfazen bileşiklerinde fosforların kaç bağ yaptığını belirtmek için süstituentlerin yerleri ve türlerini belirttikten sonra $n\lambda^m$ ifadesi yazılır ve sonuna fosfaza sözcüğü yazılır ve çift bağ sayısı Latince olarak belirtilir. En son olarak -en eki ilave edilir. Bu gösterimde ($n\lambda^m$)

n : Fosforun numarasını belirtmek için kullanılır (Çizelge 2.2).

λ : Fosfor atomlarının yerini ve kaç bağ yaptığını belirtmek için kullanılan ana simge

m : Fosforun yaptığı bağ sayısını belirtmek için kullanılır.

Çizelge 2.2 Bazı fosfazenlerin adlandırılması

	<i>geminal</i>-Dimetilamino-4,4,6,6,8,8-hekzaklorosiklo-2λ⁵, 4λ⁵, 6λ⁵, 8λ⁵-tetrafosfazatetraen
	2<i>cis</i>-4,<i>trans</i>-6,<i>trans</i>-8-Tetrakis(dimetilamino)-2,4,6,8-tetraklorosiklotetrafosfazatetraen

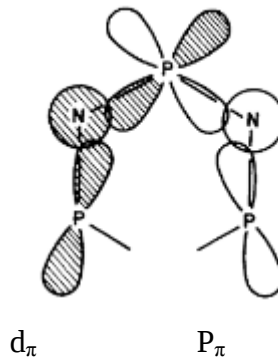
2.5 Düz zincirli fosfazenler

Düz zincirli fosfazen moleküllerinde fosfor ve azot atomları ardışık bir sıra ile dizilmişlerdir (Şekil 2.7). Fosfor atomları, sp^3 hibritleşmesi yapar ve hibrit orbitallerindeki elektronlardan dördünü diğer atomlar ile σ bağı oluşturmak için kullanırlar. Geride kalan bir elektron ise 3d atom orbitallerinde bulunur. Azot atomları ise sp^2 hibritleşmesi yapar, hibrit orbitalleri üzerindeki elektronlardan ikisini fosfor atomları ile σ bağı oluşturmak için kullanır, diğer sp^2 hibrit orbitali üzerinde bir ortaklanmamış elektron çifti bulundurur ve diğer bağ yapmamış tek elektronunu da P_x veya P_y atomik orbitali üzerinde bulundurur (Allen 1994) (Şekil 2.8).



Şekil 2.7 Genel gösterim

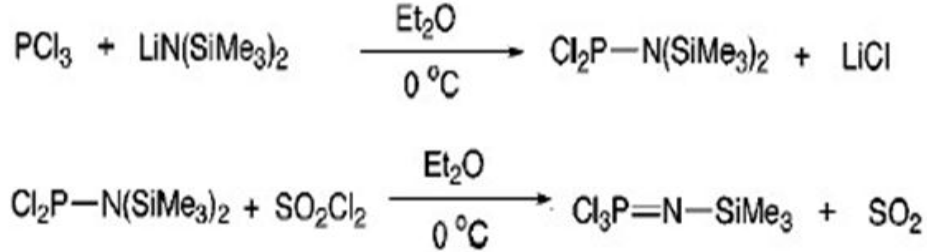
sp^2 hibritleşmesi yapan azot atomunun p-orbitali ile fosfor atomunun $d\pi_{(dxz, dxy)}$ orbitalinin üst üste örtüşmesi sonucunda çift bağ (pi bağı) oluşur (Allen 1994).



Şekil 2.8 d_π ve P_π modeli gösterimi

1973 yılında, Niecke ve Bitter tarafından PCl_5 bileşiği kullanılarak, düz zincirli bir fosfazen türevi olan $\text{Cl}_3\text{P}=\text{NSiMe}_3$ bileşiği sentezlenmiştir (Niecke ve Bitter 1973). 2002 yılında ise bu bileşiğin verimi PCl_3 bileşiği kullanılarak ve sentez yöntemi değiştirilerek artırılmıştır (Wang vd. 2002), (Şekil 2.9). Ayrıca $\text{Cl}_3\text{P}=\text{NSiMe}_3$ bileşiği,

yüksek mol kütleli fosfazen polimerlerinin sentezinde kullanılmaktadır. Bazı fosfazen türevlerinin bağ uzunlukları ve bağ açıları çizelge 2.3'te verilmiştir.



Şekil 2.9 Düz zincirli fosfazen $\text{Cl}_3\text{P}=\text{NSiMe}_3$ bileşiğinin sentezi

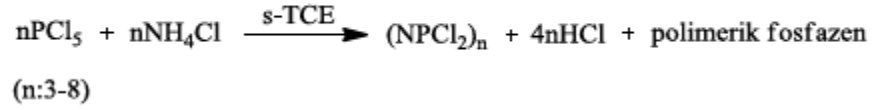
Çizelge 2.3 Bazı fosfazen türevlerinin bağ uzunlukları ve bağ açıları

Bileşik	PN (pm)	PNX (°)
$\text{Ph}_3\text{P}=\text{NMe}$	164,1	119.1 (X=C)
$\text{Ph}_3\text{P}=\text{NPh}$	160,2	130.4 (X=C)
$\text{Cl}_3\text{P}=\text{NC}(\text{CF}_3)_2$	150,5	142.9 (X=C)
$(\text{Cl}_3\text{PNPCl}_3)^-\text{MoCl}_6^-$	154,3	139.0 (X=P)

Atomik orbitallerin paralel örtüşmesiyle oluşan π sisteminin elektron yoğunluğu, azot ve fosfor arasındaki elektronegatiflik farkına sahip olmasından azot atomuna doğru kutuplanma olmuştur. Oluşan bağ önemli derecede polar özellik kazanmıştır. Fosforun yükü +0.73, azotun yükü ise -1.02 olarak bulunmuştur (Allen 1994).

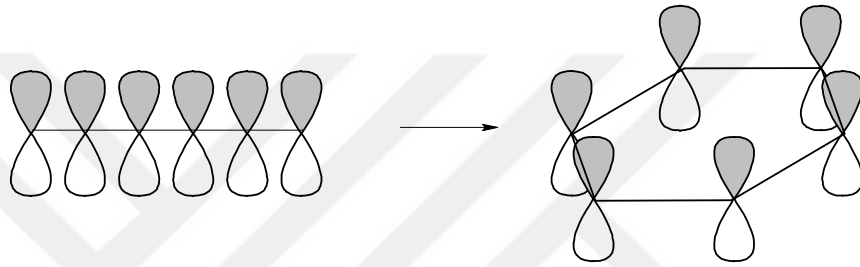
2.5.1 Halkalı fosfazenler

Fosfor pentaklorür ile amonyum halojenürlerin tepkimesinden düz zincirli fosfazenlerin yanında halkalı fosfazenler de sentezlenir (Emsley vd.1971). Tepkime sonunda % 95 oranında halkalı fosfazenler oluşur % 5'lik kısım ise düz zincirli bileşiklerdir. Halkalı bileşiklerde ise yaklaşık % 40 trimer ve % 20 tetramer oluşmaktadır. Halkalı bileşiklerin birbirinden ayrılması için ayrımsal kristallendirme, destilasyon ve sülfürik asit ile ekstraksiyon gibi yöntemler kullanılmaktadır (Şekil 2.10).



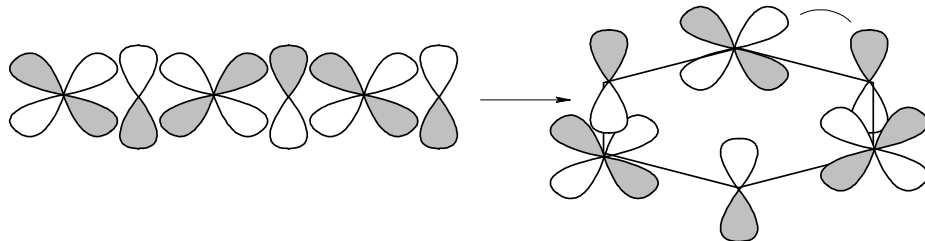
Şekil 2.10 Fosfazenlerin genel sentezi

Aromatik bileşikler için verilebilecek en çok bilinen örnek olan benzende p_π - p_π etkileşimi vardır ve bu etkileşim atomik orbitallerinin uygun simetride örtüşmesi ile (Şekil 2.11) elektron delokalizasyonu sağlamıştır.



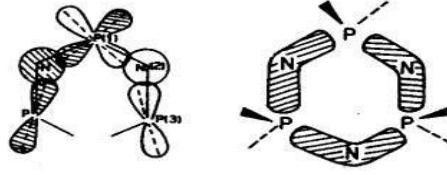
Şekil 2.11 Benzen halkasındaki p_π p_π örtüşmesi

En küçük molekül kütleli halkalı fosfazen olan heksaklorosiklotrifosfazen altı üyeli halkalı yapıdadır ve altı tane π elektronu vardır. Hückel kuralına uyar ve aromatik yapıda olması beklenir. Ama, benzendeki gibi bir aromatikliğe de sahip değildir. Çünkü fosfazenlerde d_π - p_π etkileşimi vardır ve altı üyeli trimer halkasında d ve p atomik orbitalleri uygun simetride örtüşmediği için elektron delokalizasyonu yeterince sağlanamaz (Şekil 2.12). Diğer bir deyişle, elektron delekalizasyonu kesintiye uğramıştır (Alcock 1972).

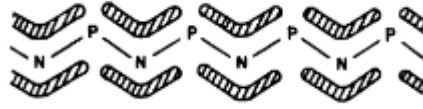


Şekil 2.12 Fosfazen halkalarındaki d_π ve p_π örtüşmesi

Dewar tarafından önerilen bir modele göre, fosforun d_{xz} veya d_{yz} atomik orbitallerinin lineer örtüşmesiyle ikisi birden azotun p_z orbitalleri ile örtüşerek, üç merkezli P-N-P sistemini oluştururlar (Dewar 1960). Bu modele “ada modeli” denilmiştir (Şekil 2.13-2.14). π bağları azot atomuna doğru kuvvetli bir şekilde polarize olmuş ve fosfor üzerindeki elektron yoğunluğu düşmüştür. Bu model deneysel ve teorik çalışmalar ile desteklenmiştir (Cameron vd. 1994, Breza 2000).



Şekil 2.13 Üç merkezli ada modeli

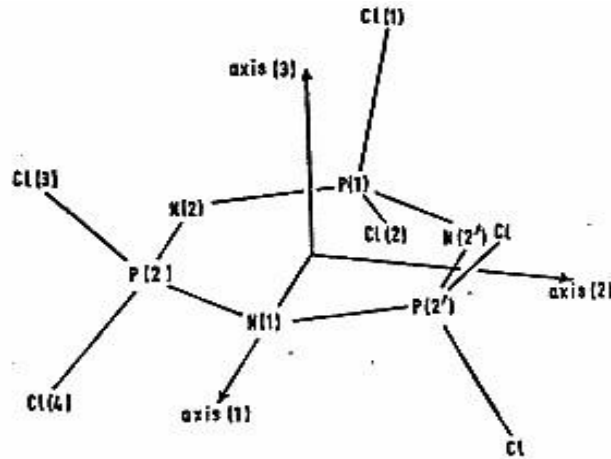


Şekil 2.14 d_π ve P_π Makrosiklik veya düz polimerde ada modeli

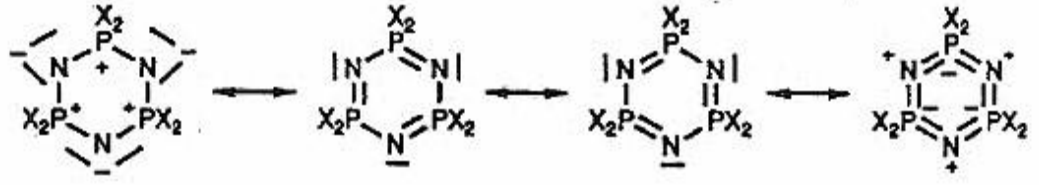
Yüksek valanslı (hypervalent) moleküllerdeki çoklu bağ karakterine negatif hiperkonjugasyonun katkı sağladığı düşünülmektedir. İlk araştırmaları, Reed ve Schleyer (1990) bu tür bağlar yapmıştır ve çalışmalarda genel formülleri X_3AY (F_3CF , F_3NO , O_3ClF , $O_3PS_3^-$, F_3SN , vb.) olan bileşikler kullanılmıştır. Bu moleküllerdeki sigma ve pi bağlarının, güçlü polarizlenmiş σ^*_{AX} orbitalleri ile π_Y orbitallerindeki eşleşmemiş elektronların etkileşmesinden meydana geldiğini bulunmuştur ve buna negatif hiperkonjugasyon adı verilmiştir (Chaplin vd. 2005). Bu yapı, çeşitli moleküllerle gerçekleştirilen hesap yöntemleri ile desteklenmiştir ve Dewar’ın ada modeline alternatif en mantıklı yaklaşımdır. Krishnamurthy ve çalışma arkadaşları (1994a), birçok fosfazen ve fosfazan bileşiklerinin elektronik yapılarını açıklarken negatif hiperkonjugasyon modelini kullanmıştır. Sun (1997), $HNPH_3$ bileşiğindeki P-N σ bağının d_P orbitalinin katkısıyla polarizlendiğini ve π_N orbitalinden σ^*_{PH} orbitaline elektron verilmesiyle σ bağının meydana geldiğini belirtmiştir (Chaplin vd. 2005). 2001 yılındaki bir çalışmada ise yapılan topolojik analizler ile siklotrifosfazenlerdeki P-

N bağlarının büyük ölçüde iyonik karakterde olduğu ve bu elektrostatik etkileşimlerle σ -bağlarının polarizlendiği bulunmuştur (Luana vd. 2001). Bu iki bağ türü ile ilgili yapılan araştırmaların yetersizliği sebebiyle, Chaplin ve çalışma arkadaşları, fosfazen bileşikleri için ilk defa sistematik molekül-orbital yaklaşımını gerçekleştirmiştir. Hatta bu çalışma, siklotrifosfazenler üzerinde sadece hesapsal analizleri yanı sıra kimyasal araştırmaları da dikkate almaktadır. Bu incelemeler sonucunda, bağ yapıcı orbitallerin analizi ile bağ tanımında negatif hiperkonjugasyonun önemli rol oynadığı bulunmuştur. Bu moleküllerdeki negatif hiperkonjugasyon, azot atomunun düzlem içi ve düzlem dışı örtüşmemiş orbitalleri ile σ^*_{PN} ve σ^*_{PX} orbitalleri arasındaki etkileşimden meydana gelmiştir. Ancak, bu bağ modeli fosfazenlerdeki pi bağı tanımının açıklanabilmesi için vazgeçilmezken, iyonik bağ modeli baskın bağ özelliğindedir.

Trimerin yapısı: Altı üyeli fosfazen halkası (trimer) genellikle fosfor atomlarının düzgün dörtyüzlü geometride olduğu düzlemsel bir yapıdadır. Halkada P-N bağ uzunlukları birbirine eşittir (1,581 Å). N-P-N ve P-N-P bağ açıları sırası ile 118,40 ve 121,40, dış bağ açısı (Cl-P-Cl), 101,40 dir. Trimerin yapısı şekil 2.15’de verilmiştir. σ bağının polarlığı, bu bağın azot atomu tarafından güçlü polarizlenmesinden kaynaklanmaktadır. Bütün halka içi etkileşimler hesaba katıldığında dört adet rezonans yapı ortaya çıkmaktadır (Şekil 2.16) (Steiner vd. 2002).



Şekil 2.15 Trimerin yapısı

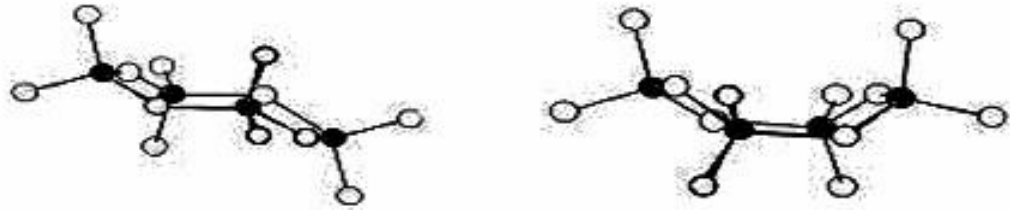


Şekil 2.16 Trimer halkasına ait rezonans yapıları

Eğer süstitüe gruplar halka etrafında simetrik ise bütün fosfor-azot bağ uzunlukları eşittir. Halkada asimetrik ligandlar bulunması halinde ise bağ uzunlukları farklıdır (Allen 1994).

a) Fosfazen halkalarındaki atomik orbitallerin örtüşmesi: Fosforlara bağlı grupların elektronegatiflikleri arttıkça bu bağ uzunlukları azalır. Fosforlar üzerinde farklı atomlar ya da gruplar varsa halkada farklı uzunlukta P-N bağlarına ve düzlemsellikten sapmış halka yapısına rastlamak mümkündür. 2,2-N₃P₃X₄Y₂ yapısındaki bir bileşikte süstitüentin (Y) σ veya π elektron salma özelliği X den büyük ise PY₂ ye yakın olan P-N bağı büyük, diğeri küçük ve X₂PNPNX₂ kısmı ise trimerin bağ uzunluğuna yakındır. Süstitüent reaksiyonlarında, özellikle aminofosfazenlerde, azot atomunun geometrisi düzlemsel ise dış PN bağ uzunluğu kabul edilen tek bağdan oldukça kısadır. Eğer dış azot atomu pirazol, imidazol gibi delokalize bir sistemin parçası ise fosfora π elektronu verilmesi mümkün olmaz. Benzer şekilde aziridin türevlerinde azot atomunun geometrisi düzlemsellikten piramidal geometriye kaydığı için eşleşmiş elektronları fosfora oldukça uzak konumdadır, bunun sonucunda elektron delokalizasyonu olmaz ve dış P-N bağı uzar (Allen 1991).

b) Tetramerin yapısı: Tetramer bileşikler fosfor atomlarına bağlı süstitüentlerin yapılarına göre yapısal farklılıklar gösterir. Tetramerin iki konformasyonu mevcuttur. Bunlar, sandalye konformasyonu (T formu) ve kayık konformasyonlarıdır (K formu) (Şekil 2.17) (Wagner ve Vos 1968).



Şekil 2.17 Tetramerin K ve T konformasyonları

Sekiz üyeli oktaklorosiklotetrafosfazen halkasında atomik orbitaller uygun simetride örtüştüğü halde benzendeki gibi bir aromatiklik söz konusu değildir. Fosfazenlerin elektronik yapılarını açıklamak için π bağı oluşumunda fosforun hangi d orbitalini ya da orbitallerini kullandığı konusunda birçok teorik çalışma yapılmıştır. Craig ve Paddock, fosforların d_{xz} orbitalleri ile azot atomlarının p_z orbitallerinin fosfazenin halka düzleminde örtüştüklerini ve bu örtüşme sonucu $d_{\pi-p_{\pi}}$ sistemi oluşarak halkanın kararlılık kazandığını belirtmişlerdir. Dewar tarafından önerilen diğer bir teoriye göre ise (Dewar vd.1960), fosforun d_{xz} ve d_{yz} atomik orbitallerinin lineer örtüşmesi ile ikisi birden azotun p_z orbitalleri ile örtüşerek, üç merkezli P-N-P sistemini oluştururlar. Tetramer halkası için kristallografik verileri çizelge 2.4'te sunulmuştur.

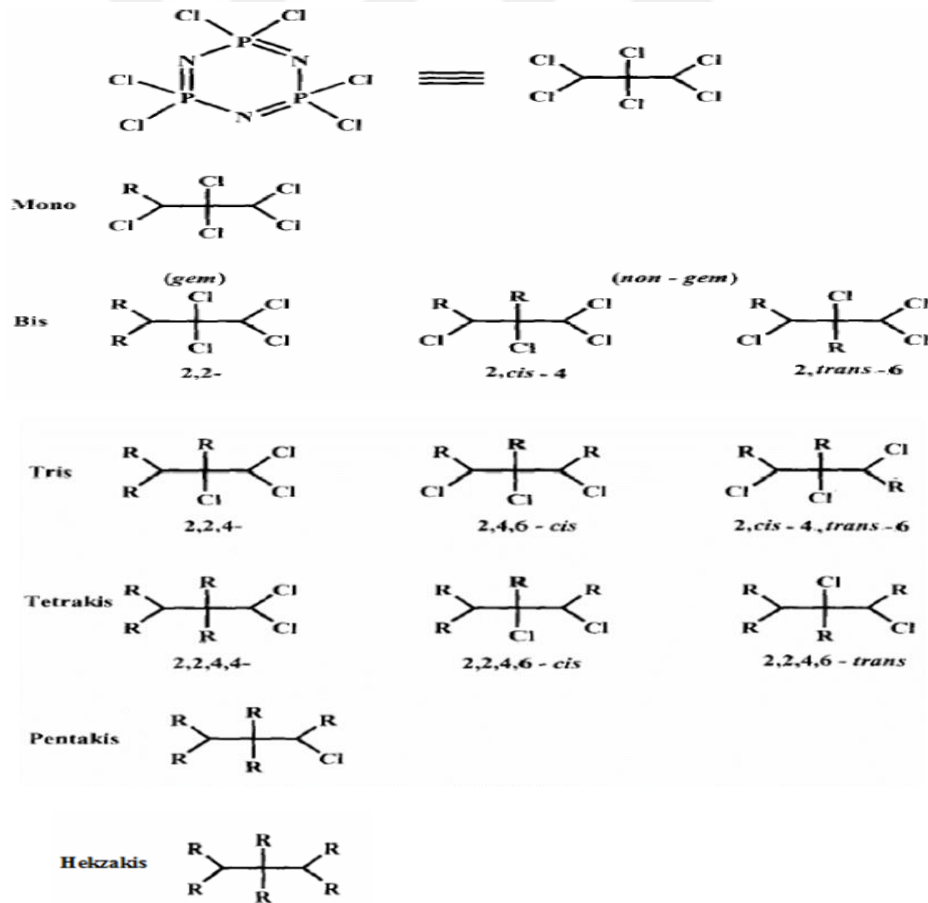
Çizelge 2. 4 $N_4P_4Cl_8$ 'in kristallografik verileri

	T FORMU	K FORMU
Kristal sistemi	Tetragonal	Tetragonal
Uzay grubu	P42/n	P42/n
Z	4	2
P-N bağ uzunluğu (Å)	1,56	1,57
N-P-N bağ açıları (°)	120,5	121,2
P-N-P bağ açıları (°)	133,6	131,3
Cl-P-Cl bağ açıları (°)	103,1	102,8

2.6 Fosfazenlerin Sentez Yöntemleri

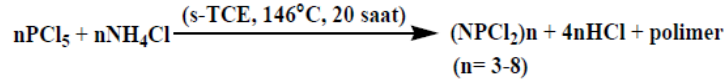
2.6.1 Fosfazenlerin elde edilişleri

P=N- birimlerinden oluşan ve fosfor atomlarının her birinde iki süstitüent bulunduran halkalı yapılar fosfazenler olarak adlandırılır. Halkalı fosfazenlerin özelliklerini fosfora bağlı olan süstitüentler belirlemektedir. Halofosfazenlerin tek dişli ligandlar ile reaksiyonları çok çalışılmasına rağmen, iki veya daha çok dişli ligandlar ile (dioller, diaminler, poliaminler, polioksiaminler, vd.) daha az çalışılmıştır. Hekzaklorosiklotrifosfazenin iki dişli ligandlarla olan reaksiyonları sonucunda optik izomerler hariç toplam 12 farklı (Şekil 2.18) ürün oluşabilmektedir (Jaeger ve Gleria 1998).



Şekil 2.18 Trimerin tek dişli ligandlar ile olan reaksiyonları sonucunda oluşabilecek ürünler

Fosfazenler, PX_3 , PX_5 gibi fosfor halojenürleri ile amonyum halojenürlerin kaynama noktası yüksek organik çözücülerdeki (simetrik tetrakloroetan (s-TCE), klorbenzen) reaksiyonuyla sentezlenir (Şekil 2.19).



Şekil 2.19 Halkalı fosfazenler ve fosfazen polimerlerinin sentezi

Fosforpentaklorür ile amonyumklorürün reaksiyonu karmaşıktır. Genel olarak reaksiyon sonucunda yaklaşık % 95 civarında halkalı bileşikler oluşurken, % 5 civarında ise düz zincirli bileşikler oluşmaktadır. Halkalı bileşikler 2/3 oranında (trimer ve tetramer), 1/3 oranında diğer oligomerlerden oluşur.

Halkalı ve düz zincirli polimerik bileşikler, petrol eterindeki çözünürlük farklarından yararlanılarak ayrılır. Halkalı bileşiklerin, $(NPCl_2)_{(3-8)}$ birbirinden ayrılması, ayrımsal kristallendirme, ayrımsal damıtma ve sülfirik asit ekstraksiyonu ile yapılabilir. Halkalı bileşiklerin veya istenilen türün oluşum oranını artırmak için birçok çalışma yapılmış fakat oldukça iyi bir sonuç elde edilememiştir. Reaksiyon mekanizması net olarak bilinmemektedir. Aynı reaksiyon şartları kullanılsa dahi farklı deneylerde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Literatürde bu bileşiklerin sentezi ile ilgili ayrıntılı çalışmalar mevcuttur ve bunların büyük bir kısmı patentlidir. Genel olarak reaksiyon ürünlerinin verimi reaktiflere, çözücüye, sıcaklığa ve kullanılan katalizörlere bağlıdır (Emsley ve Udy 1971).

Reaktif etkisi: NH_4Cl genellikle ortamda çözünmeden kalır ve reaksiyon NH_4Cl 'ün yüzeyinde gerçekleşir. Bu nedenle yüzey alanı oldukça önemlidir. Yüzey alanı ne kadar büyük olursa reaksiyon o kadar hızlı olur. Ayrıca PCl_5 'ün kuru ve saf olması gerekir. PCl_5 'ün nem alması durumunda $POCl_3$ oluşarak trimer oranı artar.

Çözücü etkisi: Reaksiyonda kullanılan çözücünün cinsi ve miktarı reaksiyon ürünlerinin bileşimini değiştirir. Reaksiyon, seyreltik ortamda yapıldığında halkalı

bileşiklerin oranının arttığı belirtilmiştir (Emsley ve Udy 1971). Bu reaksiyonlarda kullanılan çözücü PCl_5 ile reaksiyon vermemeli, PCl_5 'ü çok çözmeli ve kaynama noktası $120\text{ }^\circ\text{C}$ 'ın üzerinde olmalıdır. Bu sıcaklığın altında reaksiyon çok yavaş yürür ve yalnızca düz zincirli bileşikler oluşur. Bu şartlar klorlanmış hidrokarbonlar, klorbenzen, simetrik tetrakloroetan (s-TCE), o-diklorobenzen ve 1,2,4-triklorobenzen gibi çözücülerde sağlanır. Bazı çözücülerin reaksiyona etkisi çizelge 2.5'te verilmiştir.

Çizelge 2.5 Halkalı ve düz zincirli fosfazen oluşumuna çözücü etkisi

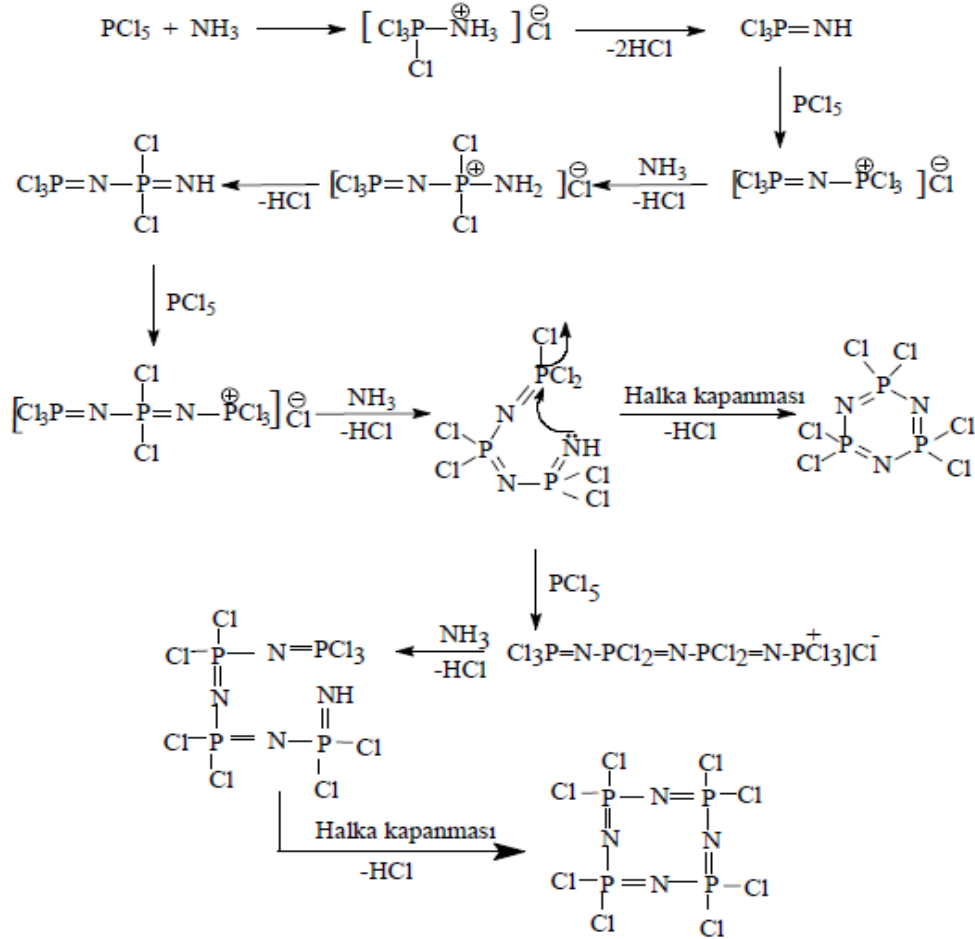
Çözücü	Kaynama noktası($^\circ\text{C}$)	% Reaksiyon	Lineer/halkalı bileşik oranı(%)	Reaksiyon süresi(dak.)
Klorbenzen	132	95	5/95	1800
s-TCE	146	90	4/96	210
o-Diklorobenzen	179	82	3/97	80
1,2,4 Triklorobenzen	213	74	4/96	27

Halkalı fosfazenlerin sentezi için en uygun çözücü s-TCE olduğu bulunmuştur. Bu çözücünün sahip olduğu dezavantajlardan biri parçalanarak HCl oluşturması ve bunun sonucunda bir miktar çözücünün kaybolmasıdır. s-TCE'nin diğer bir sakıncasıda, çözücü saflaştırılıp ikinci defa kullanıldığında tetramer $(\text{NPCl}_2)_4$ ve daha büyük halkalı bileşiklerin veriminin azalmasıdır.

Katalizör etkisi: Al, Zn, Fe, Ge gibi metaller ve AlCl_3 , ZnCl_2 , TiCl_4 ve MgCl_2 gibi metal klorürlerinin katalizör olarak kullanıldığı tepkimelerde M-N bağı oluşarak halkalaşmayı engellediği, bunun yanında ortama POCl_3 ilave edilmesi ile trimer oranının arttığı belirtilmiştir (Emsley ve Udy 1971).

Reaksiyon mekanizması: Reaksiyonun iki basamakta gerçekleştiği önerilmektedir. Reaksiyonun ilk basamağında $\text{Cl}_3\text{PNPCl}_3^+\text{PCl}_6^-$ oluşur (Şekil 2.20). Simetrik tetrakloroetan ortamında bu bileşik düşük çözünürlüğe sahiptir ve bu sayede kolayca izole edilebilmektedir. Çözeltinin ısıtılınca PCl_5 çözünerek $\text{PCl}_4^+\text{PCl}_6^-$ iyonik formu oluşturur ve bu basamakta en aktif bulunan tür PCl_4^+ dır. Reaksiyonun aşağıdaki gibi bir mekanizma izlediği kabul edilir (Şekil 2.20). Bu basamakta oluşan $\text{P}_3\text{NCl}_{12}$ iyonik

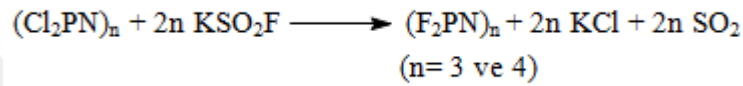
bileşiğinin (-) yüklü iyonu olan PCl_6^- ile NH_4Cl 'ün reaksiyona girmesi sonucu $\text{Cl}_3\text{PNH}_2^+$ ve $\text{Cl}_3\text{P}=\text{NH}$ ara ürünlerinin oluştuğu kabul edilir. İkinci basamakta $\text{Cl}_3\text{P}=\text{NH}$ 'ün $\text{Cl}_3\text{PNPCl}_3^+$ katyonu ile etkileşmesi trimerik katyon, trimerik katyona yine aynı türün etki etmesi ile tetramerik katyon oluşur. Benzer reaksiyonlarla daha büyük zincirli türler oluşur. PCl_6^- tamamen bittiğinde ortamda büyük olasılıkla $\text{Cl}_3\text{PNPCl}_3^+$, $\text{Cl}_3\text{PNPCl}_2\text{NPCl}_3^+$ ve $\text{Cl}_3\text{P}(\text{NPCl}_2)_2\text{PCl}_3^+$ katyonları bulunur. Bu türlerin zincir uçlarında imin grubu oluşarak birbirine bağlanması ile zincir uzaması gerçekleşir. Zincir uzaması basamağında çok uzun zincirler oluşarak polimerleşme ya da zincir uçlarındaki NPCl_3^+ gruplarının zincirin diğer ucundaki azot atomlarına bağlanması ile PCl_4^+ çıkması sonucu halkalaşma olur (Şekil 2.20). Lineer türlerden halkalı türlerin oluşması için, lineer türün zincir uzunluğunun oluşacak halkalı türden en az bir fosfor daha fazla olması gerekir.



Şekil 2.20 Trimer ve tetramerin reaksiyon mekanizması

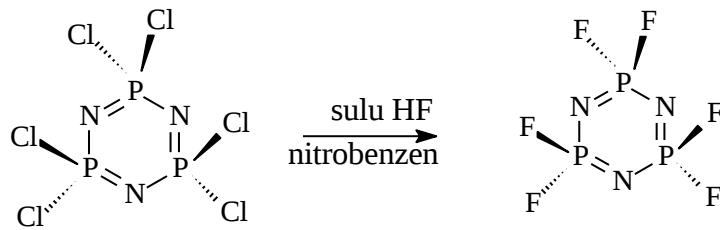
Bromosiklofosfazenler, PBr_5 ile NH_4Br 'ün reaksiyonundan elde edilmiştir. PBr_3 'ün ortama ilave edilmesi trimer ve tetramer $(\text{NPBr}_2)_{3,4}$ türlerinin verimini arttırmaktadır. Çözücü olarak 1,2-Dibromoetan kullanılması daha fazla avantajlıdır. s-TCE kullanılması durumunda az miktarda klorobromosiklofosfazen türevleri oluşabilmektedir (Haudic 1970).

Florosiklofosfazenler fosforpentahalojenürler ile amonyumflorürün reaksiyonundan elde edilememişlerdir. İlk olarak, 1955 yılında Sheel ve arkadaşları, potasyumflorosülfat (KSO_2F) ile klorofosfazenleri etkileştirerek florofosfazenleri başarılı bir şekilde sentezlemiştir (Şekil 2.21). Ancak, bu metodun verimi verimi çok yüksek değildir (Sheel 1956).



Şekil 2.21 KSO_2F ile klorofosfazenlerden florofosfazenlerin sentezi

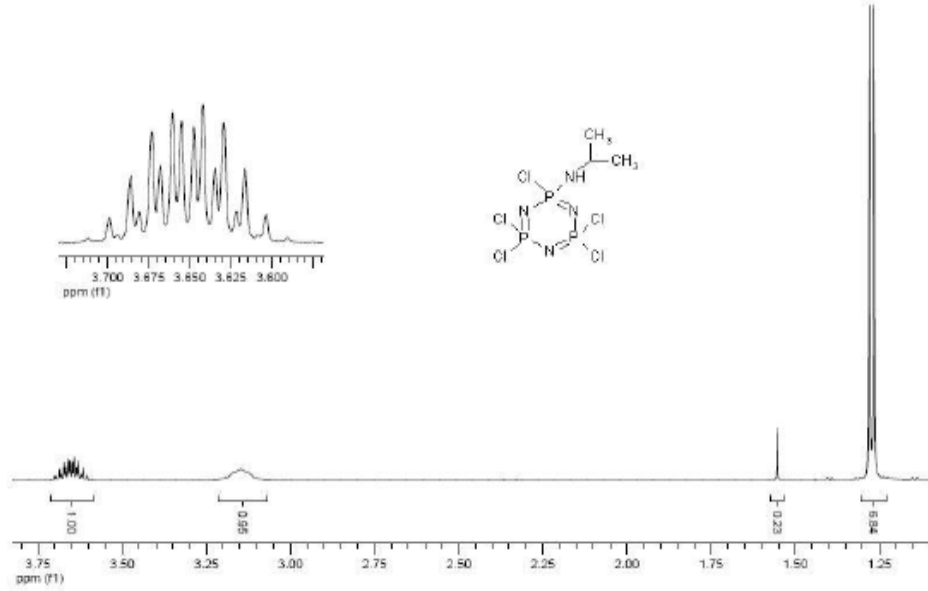
1961 yılında Moeller ve arkadaşları florofosfazen sentezlerinin verimini artırmıştır. Günümüzde de kullanılan bu metod (Şekil 2.22), kolay, ekonomik ve oldukça yüksek verimlidir (Moeller 1961). Reaksiyon verimi florotrimer için % 80'i bulmakta iken florotetramer için % 70'i geçmemektedir. Florofosfazenlerin P_3N_5 , CF_3SF_5 ve NF_3 gibi reaktifler ile kullanılarak da sentezi yapılmıştır. Ancak, oldukça özel şartlar gerektirmeleri ve verimlerinin düşük olması nedeniyle pek tercih edilmezler (Mao 1959).



Şekil 2.22 Trimer ve NaF ile florofosfazen sentezi

İyodosiklofosfazenlerin sentezi henüz gerçekleştirilememiştir.

Mono dimetilamino_sübstitüe fosfazen bileşiğine ait ^{31}P -NMR (decoupled) spektrumu örnek olarak şekil 2.24'te verilmiştir.



Şekil 2.24 Bir adet proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR Spektrumu

2.7.3 X-ışını kırınım tekniği

Yapı tayinlerinde bileşiğin yapısının, kimyasal formülünün, kristaldeki bağ uzunluklarının ve bağ açılarının belirlenmesinde X-ışını kırınımı tekniği kullanılır. Kristal yapıya nüfuz eden X-ışını sonucu, bir difraksiyon kalıbı çıkartılır. Bu kalıp, moleküldeki elektron yoğunluğu haritasını çıkarmada kullanılır. Bu yöntemle çeşitli parametre ve hesaplamalarla uygun yapı önerilir (Kılıç 2011).

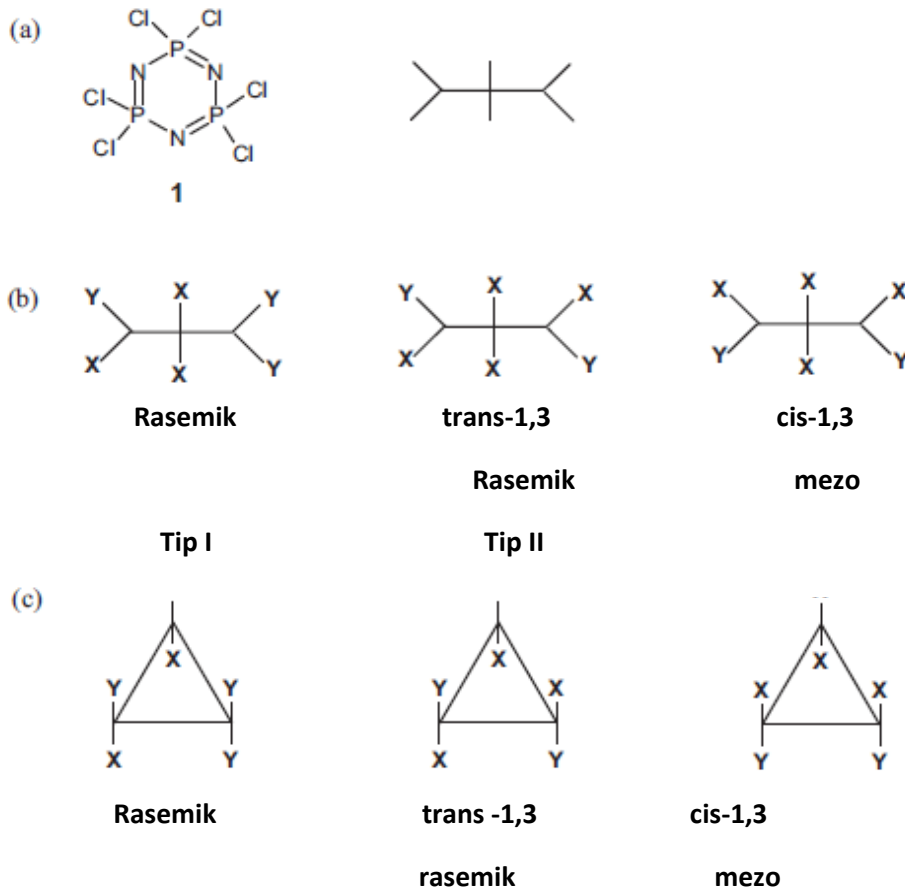
2.8 Kiral Fosfazen Bileşikleri

Siklotrifosfazenlerin stereokimyasını daha iyi anlamak için çubuk diyagramları veya üçgen modeli kullanılır. Ancak çubuk diyagramla gösterim fosfor atomunun stereoizomerisini belirlemede yetersiz kaldığı için üçgen gösterim daha çok tercih edilmektedir. Şekil 2,25'te X ve Y iki farklı sübstitüent grubunu temsil edilmektedir. Bu gruplar *geminal*- ve *non-geminal* [*cis*(mezo) ve *trans* (rasemik)] formda bulunabilir.

Stereojenizm, merkez atomuna bağlı dört farklı atom veya gruba bağlı olduğu durumda halkalı fosfazenlerde (NPXY)_n bulunan fosfor atomları dört koordinasyon sahiptir, böylece P atomları potansiyel stereojenik merkezlerdir. Daha önce Shaw, halkalı fosfazenlerin optik izomere sahip olabileceğini bir çalışmada bahsetmiştir (Shaw vd. 1962).

Halkalı fosfazenlerde stereojenizmin gözlemlendiği durumları;

- Fosfazen halkasında bulunan fosfor atomundan (Asmafiliz vd. 2009, Işıklan vd. 2010),
- Fosfora bağlı grupların içerdiği kiral merkezlerden (Vicente vd. 2003),
- Düzlemsel yapıya optikçe aktif özellik gösteren bileşiğin, halkalı bileşiğe dönüştürülmesi şeklinde (Schmulbach vd. 1971).



Şekil 2.25 a. Hekzaklorosiglotrifosfazenin kimyasal yapısı (1) çubuk gösterimi, b. Üç substitüentli (tip I bir kiral merkezli) ve iki substitüentli (tip II iki kiral merkezli) çubuk gösterimi ve c. Olabilecek trimer gösterimleri

2.9 NMR ve kiral reaktifler

Kiral kaydırma reaktifi (CSR) ve kiral çözücü (CSA) kiral moleküllere eklenmedikçe NMR spektroskopisi ile kiraliteyi belirleyemeyiz (Sullivan vd 1978, Fraser vd 1983, Pirkle vd 1982, Weissman vd 1983) CSR/CSA ile ^{31}P NMR spektrumu ile fosfazen bileşikleri hakkında bilgi edinilebilir.



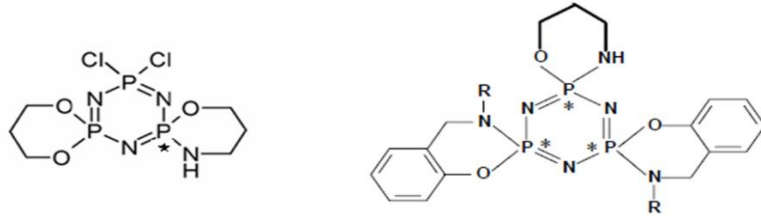
Şekil 2.26 Sıkça kullanılan NMR kaydırma reaktifleri

Uygun çözücülerde CSR/CSA (Şekil 2.26) örneğe eklenir. Sonuç olarak rasemik karışımların her bir NMR sinyali ikiye ayrılır. Yapılan bazı çalışmalarda, CSA ile gösterilen kiral çözücülerin (kiral çözücü ajan), bazı bileşikler için kiral kaydırma reaktiflerinden daha iyi sonuç verdiği gözlenmiştir (Porwolik-Czomperlik 2002).

2.10 Trimer Halkasında Fosfor Atomundan Kaynaklanan Kiralite

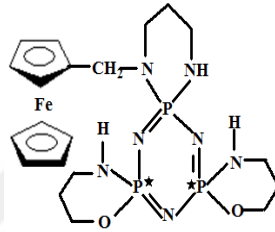
Bir (Bešli vd. 2004), iki (Davies vd. 2000, Coles vd. 2004a, İlter vd. 2007, Işıklan vd. 2010), üç (Asmafiliz vd. 2009, Işıklan vd. 2010) veya dört (Coles vd. 2004b) stereojenik fosfor atomuna sahip bileşiklerin (Şekil 2.27) optikçe aktif özellikleri, bileşiğin eğer uygun kristalleri elde edilebiliyorsa, X-ışınları kristallografi yöntemi ile uygun kristalleri yoksa kiral kaydırma reaktifi (chiral shift reagent; CSR) ya da kiral çözücü (chiral solvating agent; CSA) ilaveli ^{31}P -NMR spektrumları yardımıyla veya günümüzde sıkça kullanılan yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile (Bešli vd. 2003, 2006a) belirlenebilmektedir. Bazı halkalı fosfazen türevlerindeki kiral fosfor atomlarının stereojenik özelliklerinin kaydırma reaktifleri kullanılarak belirlenmesi çalışmalarından oldukça iyi sonuçlar alınmıştır. Bu yüzden son zamanlarda

bu konu anorganik kimya alanında oldukça ilgi çekmiştir (Wenzel ve Zaia 1987, Dez vd. 1999, Brandt vd. 1999, Quici vd. 2000, Davies vd. 2000, Coles vd. 2002).



Bir stereojenik merkez içeren

Üç stereojenik merkez içeren



İki stereojenik merkez içeren

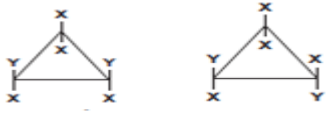
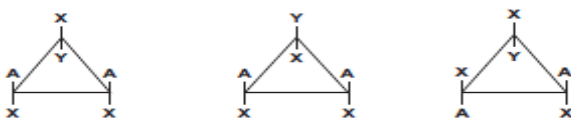
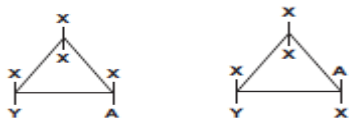
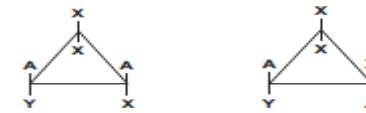
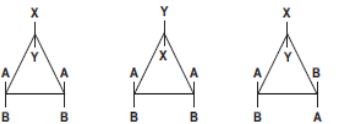
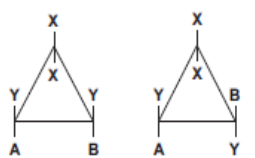
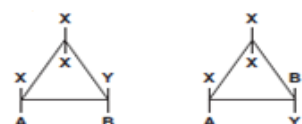
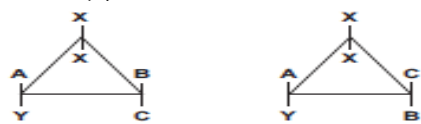
Şekil 2. 27 Stereojenik merkez içeren bileşik örnekleri

2.11 İki Sterejenik Merkez İçeren Trimerik Bileşiklerde Oluşması Beklenen Stereoizomerler

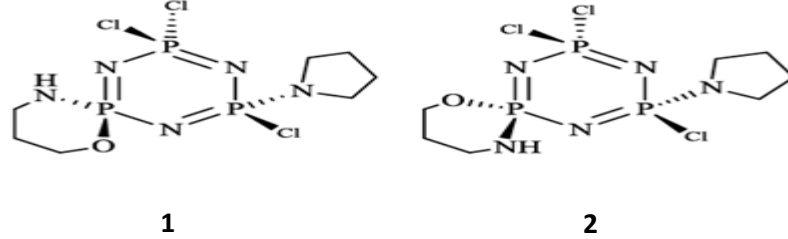
Substitüe sayısı artıkça mümkün olan stereojenik izomer sayısı artmaktadır. Her bir P atomunun Chan-Ingold-Prelog (CIP) R veya S olup olmadığı kontrol edilir (Cahn vd 1966, Prelog vd 1990) Halkalı oligomerlerde *cis-ansa* süstitüenti kiral, akiral veya rasemik olduğunda, farklı konfigürasyonel düzenlemeler (*sin-* veya *anti-*) oluşturmak mümkündür. Tetramer, pentamer ve heksamerlerde hem *sin-* hem *anti-* izomerler oluşabildiği görülür. Genellikle *sin-* izomerler simetri düzlemine, *anti-* izomerlerse simetri merkezine sahiptir (Uslu vd 2015).

İki veya daha fazla sayıda farklı substitüentler bulunduran iki stereojenik merkez içeren trimerik fosfazenler oluşması beklenen stereoizomerler çizelge 2.6'da verilmiştir.

Çizelge 2.6 Tüm muhtemel Tip II izomerleri

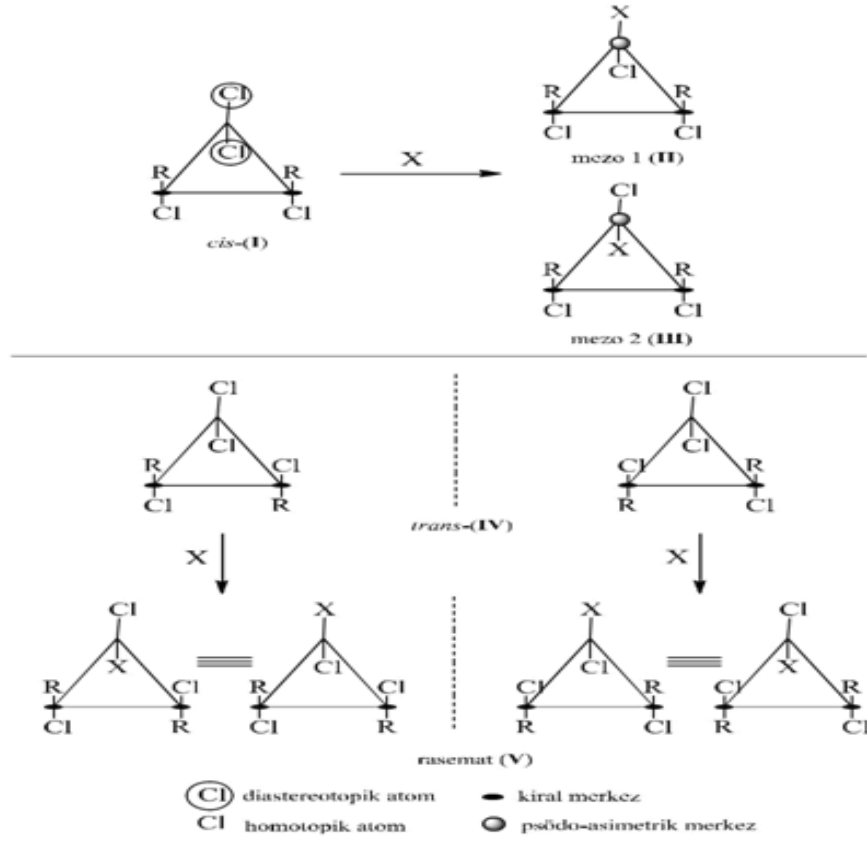
İki Sübstitüentli (X,Y)		
TİP I (1)		
 Mezo-cis rac-trans RS veya SR RR/SS		
Üç Sübstitüentli (X,Y,A)		
TİP II (2)		TİP II(3)
 Mezo-cis-trans* mezo-cis-cis* rasemik-trans R,r,S R,s,S veya S,s,R RR/SS		 Mezo-cis rasemik-trans RS veya SR RR/SS
TİP II(4)		TİP II (5)
 Rasemik-cis rasemik-trans RS'/SR' veya RR'/SS'		 Rasemik-cis rasemik-trans RS'/SR veya RR'/SS'
Dört sübstitüentli (X,Y,A,B)		
TİP II(6)	TİP II(7)	TİP II(8)
 Mezo1-cis* mezo2-cis* rasemik-trans R,r,S R,s,S veya S,r,R RR/SS	 Rasemik-cis rasemik-trans RS'/SR' veya RR'/SS'	 Rasemik 1 rasemik2 RS'/SR' veya RR'/SS'
Beş substitüentli (X,Y,A,B,C)		
TİP II (9)		
 Rasemik 1 rasemik 2 RS'/SR' veya RR'/SS'		

Şekil 2.28'deki **1** ve **2** bileşikler (Beşli vd. 2011) Tip II(8) rasemik1 ve rasemik2 formlarına örnek olarak gösterilebilir.



Şekil 2.28 Tip II(8) formlarında sentezlenmiş siklotrifosfazenler

Tip II(2) ve Tip II(6) için dört stereoizomerden oluşan özel bir "psödo-asimetri" durumu bulunmaktadır. Bunlar *cis*- için iki farklı *mezo* izomer ve *trans*- için enantiyomerlerdir. İki farklı ligand ve iki enantiyomorfik grubun bağlı olduğu *CabI+I-* tipindeki karbon atomları, psödo-asimetrik merkez adını almaktadır. Aynı durum fosfor atomları için de geçerlidir. Eğer bir fosfor atomuna dört farklı grup ya da atom bağlıysa psödo-asimetrik merkezden bahsedilir. Bu durumda ya iki farklı akiral tip bileşik veya karşıt kiralite gösteren enantiyomerler oluşur (Uslu vd. 2015). Şekil 2.29'da gösterilen *cis*-(**I**) bileşiğinde PCl_2 birimindeki bir Cl atomu yerine monofonksiyonlu bir X süstitüenti bağlanırsa mezo 1 (**II**) ve mezo 2 (**III**) şeklinde adlandırılan iki diastereomer elde edilir. Bu diastereomerler düzlem simetrisi (veya düzlemsel psödo-asimetri) sebebiyle akiraldir. Psödo-asimetrik olan fosfor atomları Cahn-Ingold-Prelog kurallarına göre "r" veya "s" ile ifade edilir (Cahn vd. 1976). Bu PCl_2 grubundaki Cl atomları diastereotopik atomlardır, *cis*-(**I**) bileşiği ise prokiral olarak belirtilir. Fakat *trans*-(**IV**) içeren rasemat incelenirse PCl_2 birimindeki bir Cl atomu yerine mono-fonksiyonlu bir X süstitüenti bağlandığında sadece bir diastereomer (**V**) elde edilir. Bu durumda PCl_2 grubundaki Cl atomları homotopik atomlardır, prokiralite ve psödo-asimetriden söz edilmez (Beşli vd. 2017).



Şekil 2.29 Siklotrifosfazen türevlerinde oluşabilecek stereoizomer diyagramı

2.12 İki Substitüentli

2.12.1 4X:2Y şeklinde dalları olanlar

Trimer üzerinde gruplar 4X:2Y şeklinde olduğu zaman iki tip geometrik izomer beklenir. Bunlardan birincisi *mezo* ikincisi *trans* yapısıdır. TipII cis için örnekler aşağıda verilmiştir (Ahmed vd 1980, Fincham vd 1988). Şekil 2.30'da örnek bileşikler gösterilmiştir.

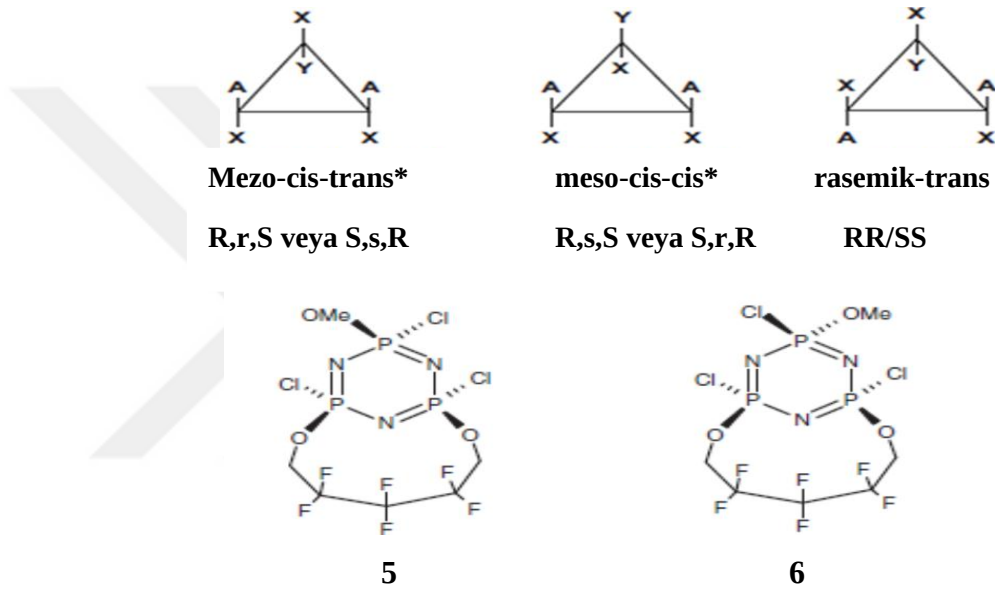


Şekil 2.30 4X:2Y şeklinde dalları olan fosfazen bileşiklerine örnek yapılar

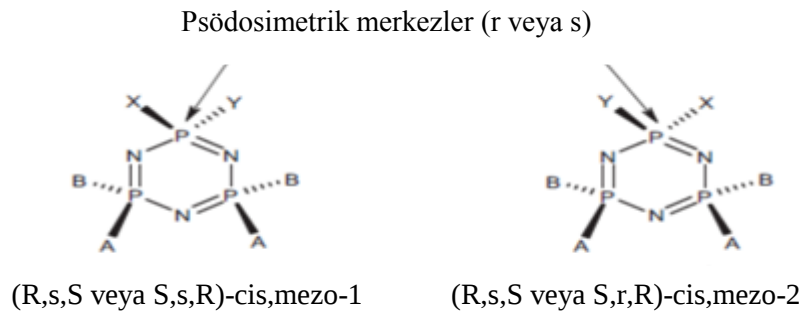
2.13 Üç Substituentli

2.13.1 3X:Y:2A şeklinde dalları olanlar

Trimer 3X:Y:2A şeklinde substituentlere sahip olduğu zaman üç geometrik izomer mevcuttur. Psödo_asimetrik merkezler dahil siklotrifosfazen türevlerinin diastereoizomerik kristal örnekleri (Ahmed vd 1980, Chandrasekaran vd. 1993, S. Beşli vd 2013). Şekil 2.31’de örnek bileşikler gösterilmiştir.



Şekil 2.31 3X:Y:2A Şeklinde dalları olan fosfazen örnek yapıları

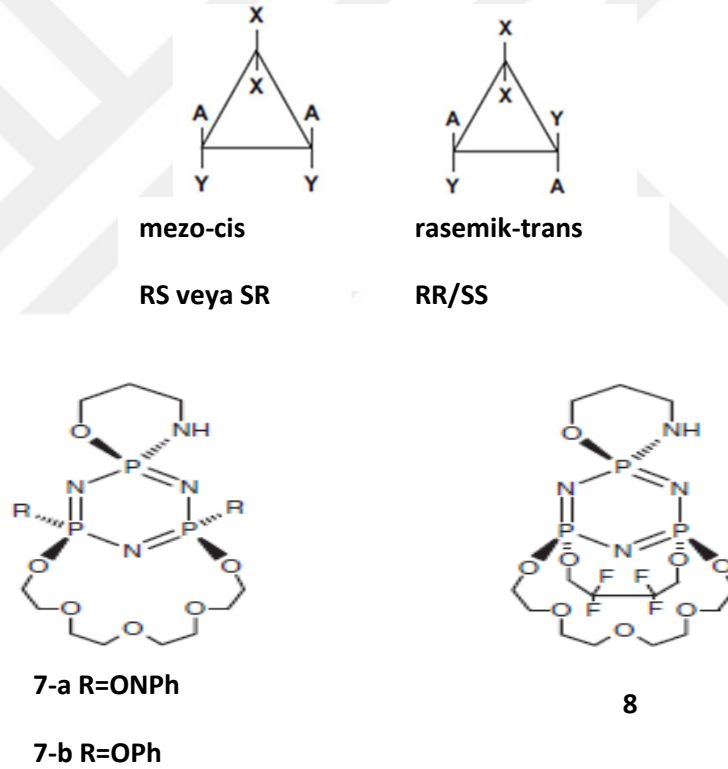


Şekil 2.32 Psödosimetrik merkezlerinin genel gösterimine örnek yapılar

Eğer trimer fosfazen halkasında 3 üç tane kiral fosfor atomu varsa ve bunlardan iki tanesinin üzerinde aynı gruplar varsa ve birbirine *cis* konumundaysa üçünsüne psödometrik merkez denir (Şekil 2.32).

2.13.2 2X:2A:2Y şeklinde dalları olan

Trimer halkasında 2X:2A:2Y şeklinde subsituentleri olduğu zaman iki farklı geometrik izomer görülmüştür. Siklotrifosfazen türevlerinin diğer kristal örnekleri sadece bir tip II için psödo-simetrik merkezler de dahil olmak üzere (6)cis-meso-1 or cis-meso-2, 7a–b and 8 (Beşli vd 2005). Şekil 2.33'te örnek bileşikler gösterilmiştir.

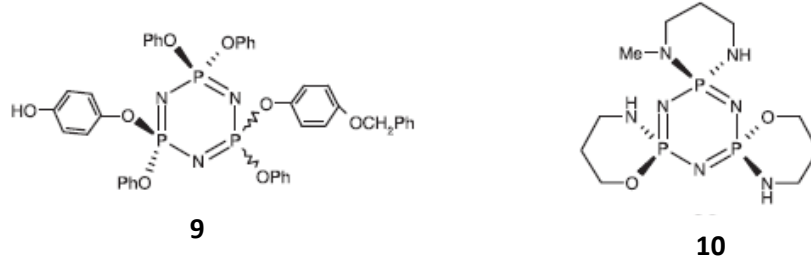


Şekil 2.33 2X:2A:2YŞeklinde dalları olan fosfazen örnek yapıları

2.13.3 4X:Y:A şeklinde dalları olanlar

4X:Y:A şeklinde olduğu zaman rac-cis rac-trans iki izomer olduğu görülmüştür. Tip II (4) (9) (Coşut M. vd 2011) ve Tip II (6) rac-trans (10) türü bileşiklerin

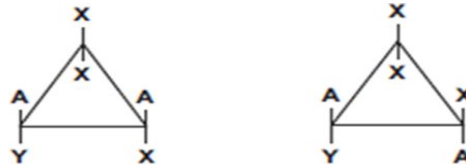
konfigürasyonları NMR spektroskopisi ile tahmin edilmiştir (Şahin 2014). Şekil 2.34'te örnek bileşikler gösterilmiştir.



Şekil 2.34 4X:Y:A şeklinde dalları olan fosfazen örnek yapıları

2.13.4 3X:Y:2A şeklinde dalları olan

Trimer halkasında 3X:Y:2A şeklinde substitüentleri olduğu zaman rasemik-*cis* ve rasemik-*trans* geometrik izomer gözlenmiştir. TipII (2) rac-trans için kristalografik bir örnek yoktur (Muralidharan vd 2000, Enjalbert vd 1988, Beşli vd 2011). Şekil 2.35'te örnek bileşikler gösterilmiştir.



Rasemik-cis

rasemik-cis

RS'/SR' veya RR'/SS'



11



12



13

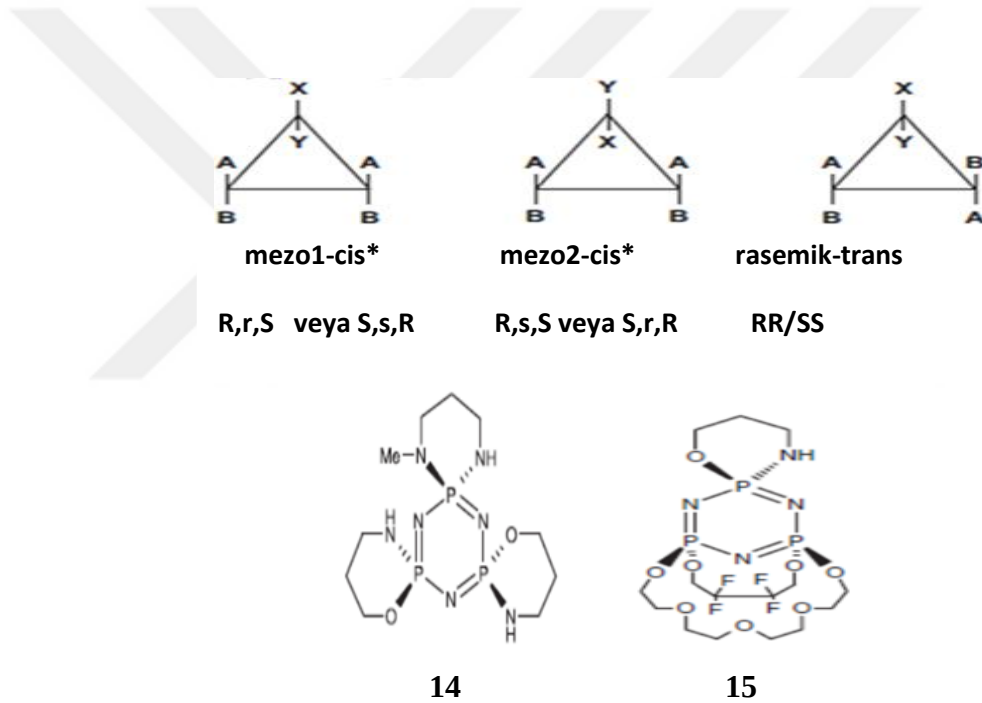
Şekil 2.35 3X:Y:2A şeklinde dalları olan fosfazen örnek yapıları

2.14 Dört Sübstitüentli

Trimer halkasında dört farklı grup olması halinde farklı sitokiyometrik oranlarına bağlı olarak beklenen izomerler aşağıda verilmiştir.

2.14.1 X:Y:2A:2B şeklinde dalları olan

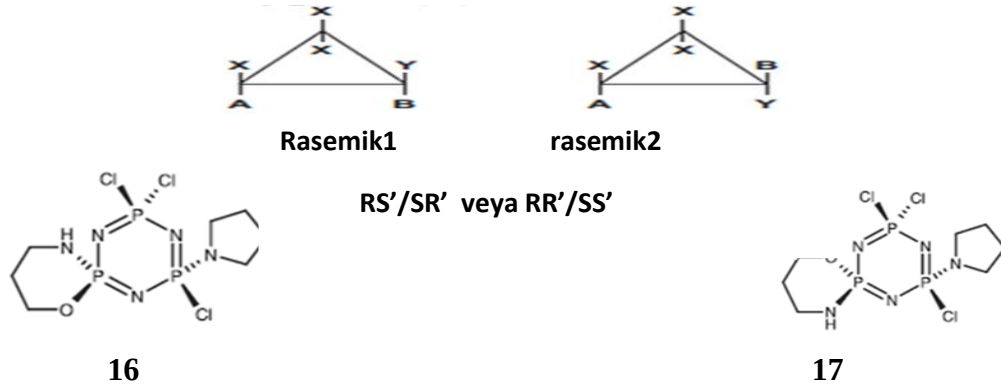
Trimer halkasında X:Y:2A:2B şeklinde sübstitüeler olduğu zaman üç farklı izomer (Şekil 2.36) gözlenir. 14 (Muralidharan vd 2000) ve 15 (Enjalbert vd 1988) örnek verilebilir.



Şekil 2.36 X:Y:2A:2B şeklinde dalları olan fosfazen örnek yapıları

2.14.2 3X:Y:A:B şeklinde dalları olanlar

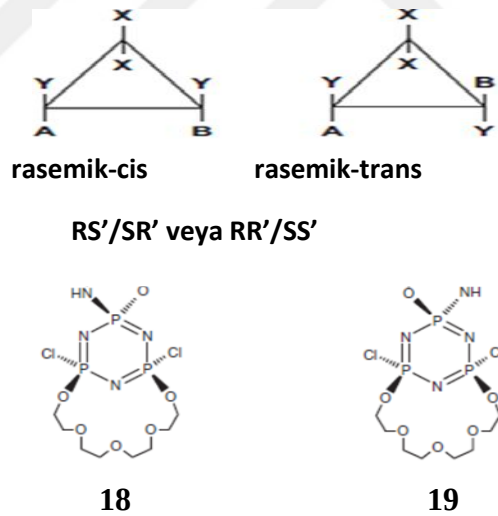
Trimer halkasında 3X:Y:A:B şeklinde sübstitüeler bağlı olduğu zaman iki çeşit izomer gözlenir. Yapılandırma izomerleri olarak bileşik 16 ve 17 (Beşli vd 2011) TipII (8) rac1 ve rac2 (RR ve RS veya tam tersi) için iki farklı rasemik form gösteren en iyi örneklerdir. Şekil 2.37’de örnek bileşikler gösterilmiştir.



Şekil 2.37 3X:Y:A:B Şeklinde dalları olan fosfazen örnek yapıları

2.14.3 2X:2Y:A:B şeklinde dalları olan bileşikler

Trimer halkasında 2X:2Y:A:B şeklinde süstitüleri olduğu zaman iki çeşit izomer gözlenir.18 (Labarre vd 1985) ve 19 (Allen vd 1991) örnek verilebilir. Şekil 2.38'de örnek bileşikler gösterilmiştir.

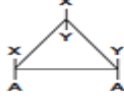
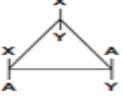
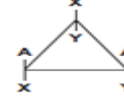
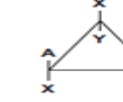
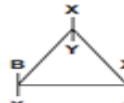
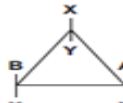
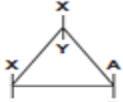
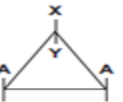
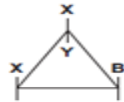
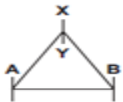
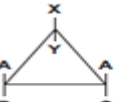
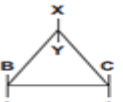
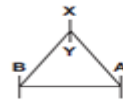
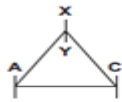
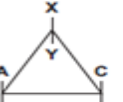
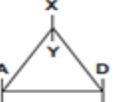
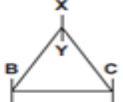


Şekil 2.38 2X:2Y:A:B şeklinde dalları olan fosfazen örnek yapıları

2.15 Üç Stereojenik Merkez İçeren Fosfazen Türevlerinde Oluşması Beklenen Stereoizomerler

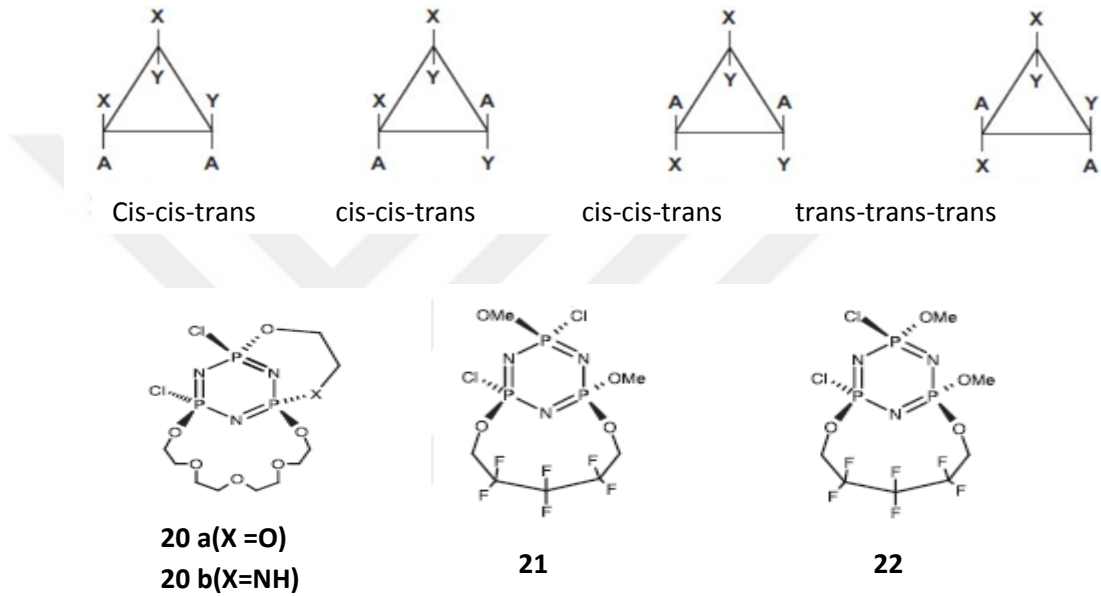
Üç adet stereojenik fosfor merkezi içeren trimerik fosfazenlerde oluşması beklenen izomerler çizelge 2.7'de verilmiştir.

Çizelge 2.7 Üç stereojenik merkez içeren fosfazenlerde oluşması beklenen izomerler

Üç süstitüeli X,Y,A				
TİP III(1)				
				
cis-cis-trans a	cis-cis-trans b	cis-cis-trans c	trans-trans-trans d	
Dört Süstitüentli X,Y,A,B				
TİP III(2)				
				
cis-cis a	cis-trans b	cis-trans c	cis-trans d	
TİP III (3)				
				
Cis-trans a	cis-trans b	cis-cis c	trans-trans d	
Beş Süstitüentli X,Y,A,B,C				
TİP III(4)				
				
Cis(a)	cis (b)	trans (c)	trans(d)	
TİP III(5)				
				
a	b	c	d	

2.15.1 2X:2Y:2A şeklinde dalları olan

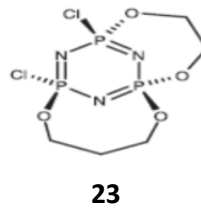
Trimer halkasındaki grupların 2X:2Y:2A olduğu durumda oluşacak izomerler aşağıda gösterilmiştir. Şekil 2.39'daki 20 a-b (Bešli vd 2007) numaralı bileşiğin konfigürasyonu 21 ve 22 (Bešli 2013) numaralı bileşikte gösterilmiştir. 21 numaralı bileşik SRS/RSR şeklinde trans formlarında veya 22 numaralı bileşik için SSR/RRS şeklinde cis formlarında bulunabilir.



Şekil 2.39 2X:2Y:2A şeklinde dalları olan fosfazen örnek yapıları

2.15.2 2X:Y:2A:B şeklinde dalları olan bileşikler

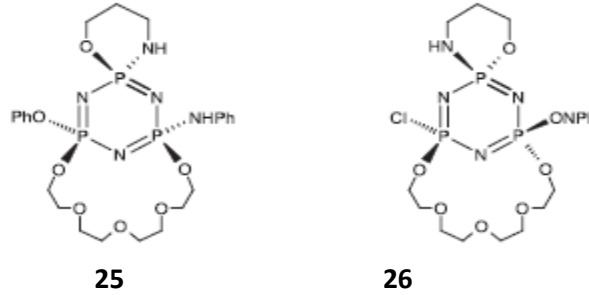
Trimerde grupların 2X:Y:2A:B olması durumunda aşağıdaki stereoizomerler gözlenir. Şekil 2.40'da örnek bileşik gösterilmiştir (Bešli 2012).



Şekil 2.40 2X:Y:2A:B şeklinde dalları olan fosfazen örnek yapı

2.15.3 X:Y:A:B:C şeklinde dalları olanlar

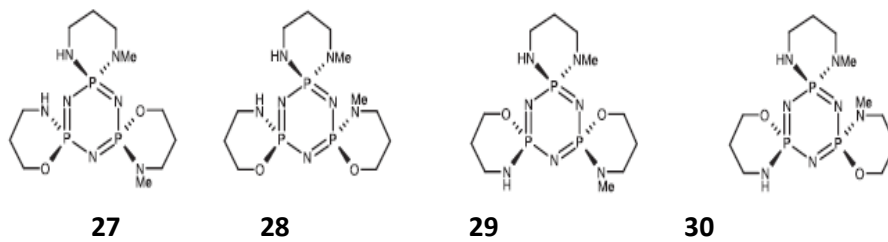
Bileşik 25 ve 26 (Bešli vd 2005) sırasıyla bir (veya b) ve c (veya d) Tip(III) (4) için örneklerdir. Şekil 2.41’de örnek bileşikler gösterilmiştir.



Şekil 2. 41 X:Y:A:B:C şeklinde dalları olan fosfazen örnek yapıları

2.15.4 X:Y:2A:B:C şeklinde dalları olan bileşikler

Bu çalışmada üç kiral fosfor merkeze sahip bileşiklerin dört farklı rasemik izomeri olduğu bulunmuştur (Şahin 2013). Tip III (5) olarak adlandırılan kiralite (27, 28, 29 ve 30) X-ışını kristallografisi ve/veya CSA ilaveli ³¹P NMR spektrumları ile belirlenmiştir. Şekil 2.42’de örnek bileşikler gösterilmiştir.



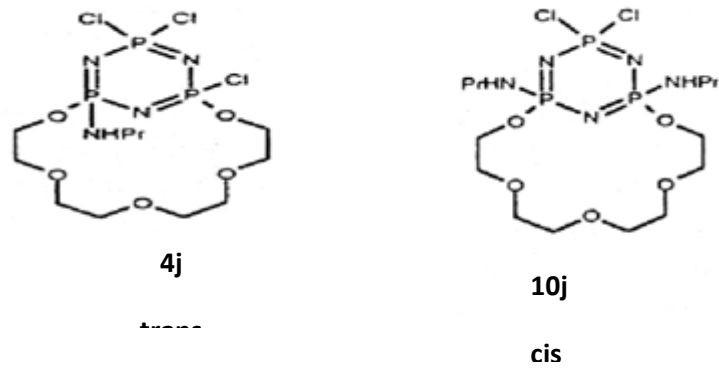
Şekil 2.42 X:Y:2A:B:C şeklinde dalları olan fosfazen örnek yapıları

2.16 Trimerik Fosfazenler ile Gerçekleştirilen Kiralite

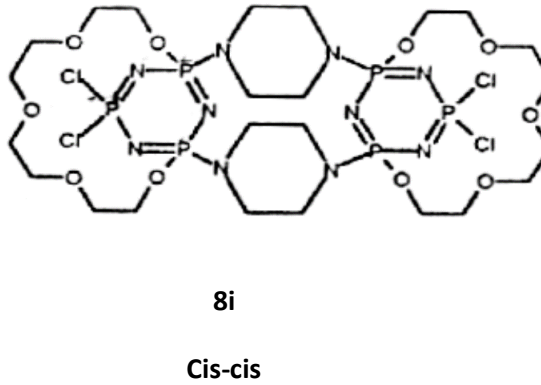
Çift köprülü disiklofosfazen bileşiği (8i) için ise iki tür mezo izomeri gözlenmiştir. Mezo formların birinde simetri eksen, diğerinde ise simetri düzlemi bulunmaktadır. Rasemik 4j bileşiğinde kiral kaydırma reaktifi ile enantiyomerlerin ayrıştırılması:

Bilesik (4i)'in n-propilamin ile reaksiyonundan trans-rasemik 4j ve cis-mezo 10j bilesikleri oluşmuştur.

1. Kiral kaydırma reaktifi $[Eu(hfc)_3]$ eklendiğinde, 4j'nin (Şekil 2.43) pikleri büyük kaymalar göstermiş ve P(OR)Cl piki eşit şiddette iki pike yarılr. (RR ve SS), 10j (Şekil 2.43) piklerinde ise mezo formundan dolayı ayrılma gözlenmez (sadece paramagnetik kaydırma reaktifi ile kompleksleşme sonucu yayvanlaşma görülür):



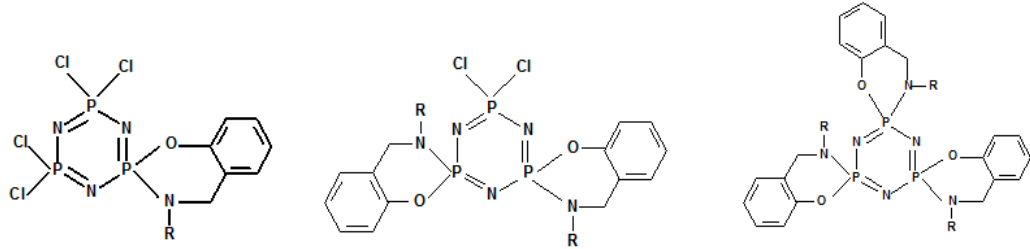
Şekil 2 43 4j ve 10j açık yapıları



Şekil 2.44 8i nin açık yapısı

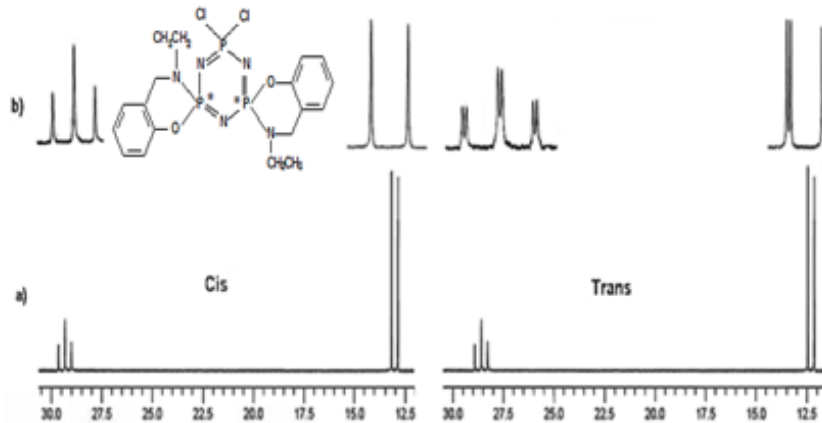
Çift köprülü disiklofosfazen bilesiği, 8i (Şekil 2.44) için ise iki tür mezo izomer gözlenmiştir.

Şekil 2.45’deki bir trimerin, bir seri N-alkil(veya aril)-o-hidroksibenzilamin bileşikleri ile olan tepkimelerinden iki veya üç stereojenik merkeze sahip fosfazen türevlerinin elde edildiği 2007 yılında yayımlanan çalışmalarda mevcuttur.

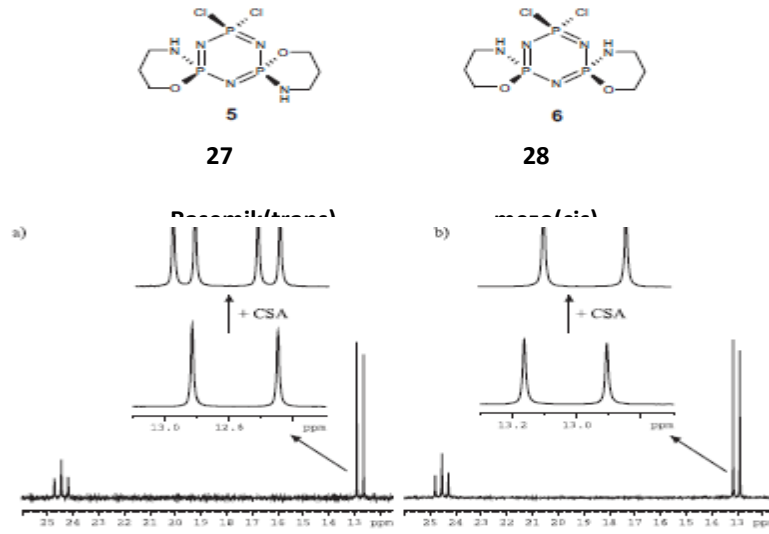


Şekil 2.45 İki stereojenik fosfor atomu bulunduran cis veya trans bileşik örnekleri

Daha sonra 2010 yılına ait bir makalede de trimerik fosfazen bileşiklerinin stereojenik özellikleri incelenmiştir. Bu bileşiklerin *cis* (mezo) veya *trans* (rasem) izomerlerinden hangisi veya hangilerinin oluştuğu X-ışınları kırınım metre yöntemi ve/veya kiral çözücünün [(S)-(+)-2,2,2-trifloro-1-(9'-antril)etanol]; CSA] ilave edilmesinden sonra kaydedilen NMR spektrumları ile araştırılmıştır (Şekil 2.46). Bulunan sonuçlara göre *cis* izomerlerin mezo formunda, *trans* izomerlerin ise rasemik karışım halinde oldukları belirlenmiştir. Yine bu çalışmada elde edilen trans-trispiro türevler rasemik karışım halindedir ve propeller yapısındadır. Trimerin N-alkil(veya aril)-o-hidroksibenzilamin bileşikleri ile reaksiyonundan oluşan mono, di ve trispiro halkalı fosfazen bileşiklerinin açık yapıları ve bir adet dispiro bileşiğinin CSA ilaveli ^{31}P -NMR spektrumu (Şekil 2.47) aşağıda verilmiştir.

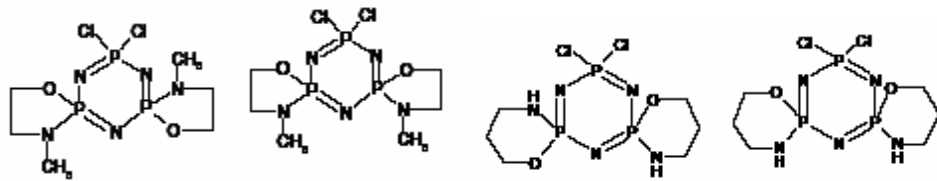


Şekil 2.46 Dispiro bileşiğinin CSA ilaveli ^{31}P -NMR spektrumu



Şekil 2.47 Mezo ve rasemik izomerlerin CSA eklenmiş ³¹P NMR spektrumları ile belirlenmesi

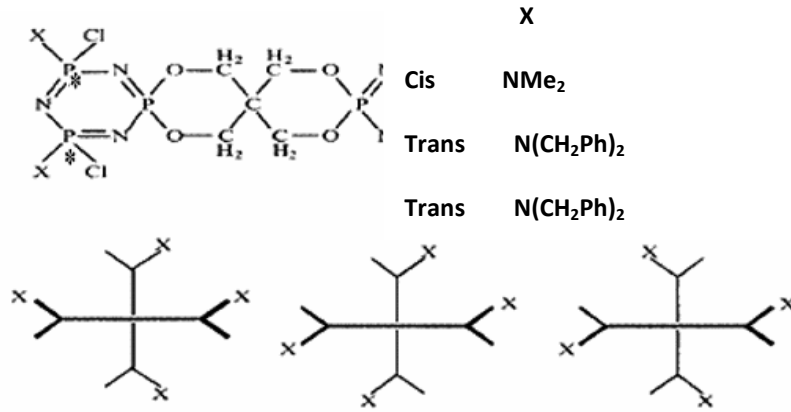
Başka bir çalışmada, N-metiletanolamin ve 3-amino-1-propanol ile olan etkileşimleri sonucunda iki tane stereojenik merkez içeren türevler elde edilmiştir. Şekil 2.48’de örnek bileşikler gösterilmiştir. Bu bileşiklerin *cis*(mezo) ve *trans*(rasem) izomerlerinden hangisi veya hangilerinin oluştuğu X-ışınları kristallografi yöntemi ve/veya kiral kaydırma reaktifi (CSR) veya kiral çözücünün (CSA) ilave edilmesinden sonra kaydedilen NMR spektrumları ile belirlenmiştir. CSR/CSA ilavesi küçük kimyasal kaymalar hariç NMR spektrumunda değişikliğe neden olmaz



Şekil 2.48 İki stereojenik fosfor atomu içeren fosfazen bileşiklerinin cis ve trans izomerleri

Birbirlerine bağlı iki halkadan oluşan karbosiklik spiranların kiral bileşikler oldukları bilinmektedir. Spiran bileşiklerinin süstitüe grup olarak bulundukları siklofosfazen türevlerin de iç taraftaki iki halka karbondan oluşmuştur ve simetrik, dışarıda ise iki

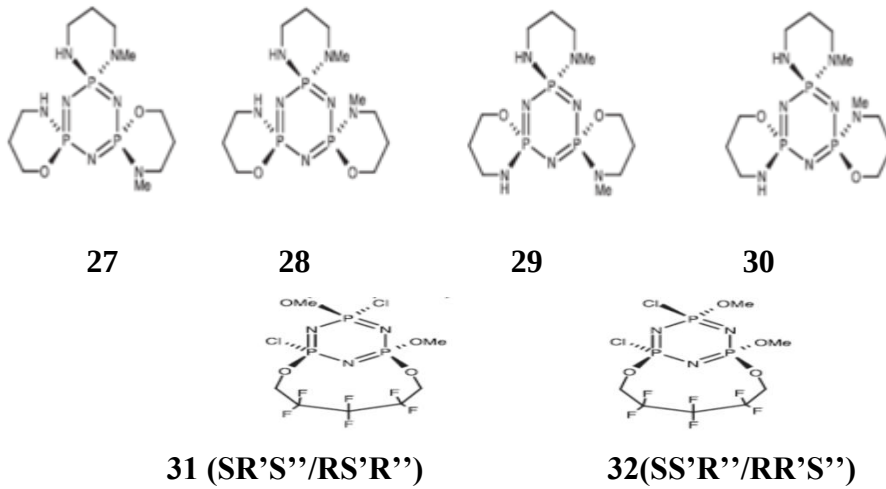
tane fosfazen halkası vardır. Spiran köprülü fosfazen halkasında meydana gelen süstitüsyon reaksiyonları ile kiral bileşikler elde edilmiştir (Şekil 2.49). Bu bileşikler de dört adet stereojenik fosfor atomu vardır ve rasemik karışım halinde oldukları X-ışınları kristallografi yöntemi ile belirlenmiş katı hal yapılarından ve CSA ilave edilmiş ^{31}P -NMR spektrumlarından bulunmuştur (Coles vd. 2004b).



Şekil 2.49 Spiran-köprülü siklofosfazen bileşikler

2.17 Üç Stereojenik Merkeze Sahip Siklofosfazenler

Üç stereojenik fosfor atomuna sahip olan siklotrifosfazenin dört tanesi rasemik olmak üzere sekiz tane izomere sahiptir. Şekil 2.50’de örnekler verilmiştir. ($\text{RR}'\text{R}''/\text{SS}'\text{S}''$, $\text{RR}'\text{S}''/\text{SS}'\text{R}''$, $\text{RS}'\text{R}''/\text{SR}'\text{S}''$, $\text{RS}'\text{S}''/\text{SR}'\text{R}''$).

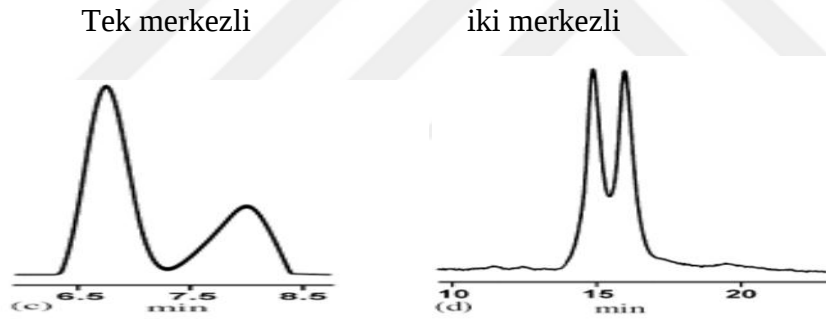


Şekil 2.50 Üç stereojenik merkeze sahip fosfazen örnekleri

2.18 CSA ve CSR nin Karşılaştırılması

Düşük konsantrasyonlar da genellikle organik bileşiklerde daha etkili sonuçlar verir. Siklofosfazenler 0.3:1 mol oranında CSR de daha etkilidir. CSA kullanıldığı durumda fosfazen oranı 10:1 ve daha fazla olması gerekir. Fakat CSR ve CSA'nın siklofosfazenlerdeki kullanımı CSR 'nin mol miktarı daha fazla kullanılması gerektiği belirlenmiştir (Bartlett vd 2006, Allen vd 1968) .

CSR de paramanyetik lantanit iyonları 100:1 oranında kullanılarak aralık genişletilir. CSA aralık genişletilmeden enantiyomer sinyalleri ayırt edilebilir. Sonuç olarak genellikle siklofosfazenler için CSA, CSR yerine tercih edilir. İki stereojenik merkez içerenlerin tek stereojenik merkez (Şekil 2.51) içerene göre daha iyi enantiyomerlerine ayrıldığı ortaya koydu (S.W. Bartlett vd 2006, C.W. Allen vd 1968) .

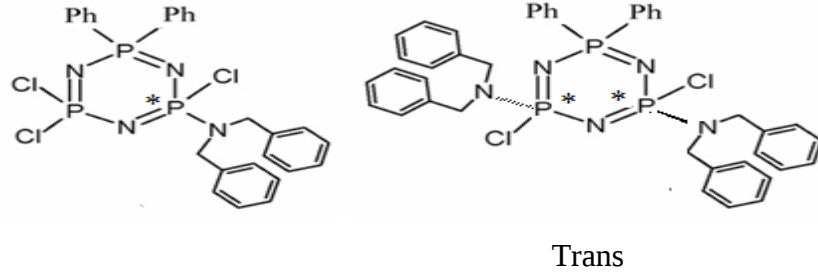


Şekil 2.51 İki stereojenik merkez içeren ve tek stereojenik merkez içeren bileşikler

2.19 HPLC Yöntemi ile Kiralitenin Belirlenmesi

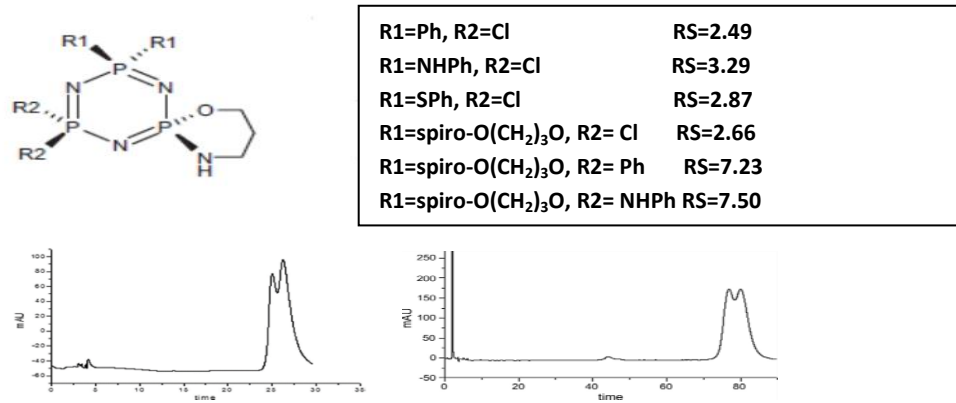
Stereojenik merkezlere sahip siklofosfazen türevlerinin optik izomerlerinin birbirlerinden ayrılması kolay değildir. Bu izomerlerin saf olarak elde edilmelerinde son zamanlarda HPLC tekniği kullanılmıştır. ³¹P-NMR spektroskopisi ile yeterli değerlendirmelerin yapılamadığı ve tek kristal elde edilmediği durumlarda HPLC yöntemi uygun bir alternatif metottur.

HPLC yöntemi ile ve kiral kolonlar yardımıyla bir ve iki stereojenik merkeze sahip siklotrifosfazen türevlerinin enantiyomerleri belirlenmiştir. İki stereojenik merkeze sahip moleküllerin ayırma (α) ve ayrışma (RS) faktörlerinin bir stereojenik merkezli moleküllerin değerlerinden büyük olduğu belirlenmiştir (Şekil 2.52) (Beşli vd. 2006a).



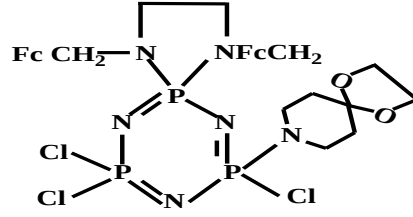
Şekil 2. 52 HPLC yöntemi ile enantiyomerleri saf olarak belirlenmiş siklofosfazenler

Difenil substitüe siklotrifosfazen bileşiklerinin piperazin köprüsü ile birbirlerine bağlanmasıyla oluşmuş bino türevin mezo ve rasem yapıları vardır. Bu bileşiğin proton ile eşleşmesinden ^{31}P NMR spektrumunda benzer şekilde 1:1 oranında ABX piklerinin olması diastereoizomerlerin olduğunu işaret etmiştir (Beşli vd. 2003). HPLC yöntemi ile bu bileşiğin rasemik formunun enantiyomerleri birbirlerinden ayrılmıştır. Bu enantiyomerlerin karakterizasyonu CD (circular dichroism, dairesel çift kırınım) spektroskopisi ile yapılmıştır. Bu ayırma yöntemi siklofosfazen kimyasında bir ilktir (Tam vd. 2005). Kiral HPLC tekniği aynı zamanda 3-amino-1-propoksi içeren tek kiral merkezli (Şekil 2.53) siklofosfazen bileşiklerinin kiral özelliklerinin belirlenmesinde kullanılmıştır (J.G.Hartsuiker vd 1978).



Şekil 2. 53 Kiral bir bileşiğin hplc gösterimi

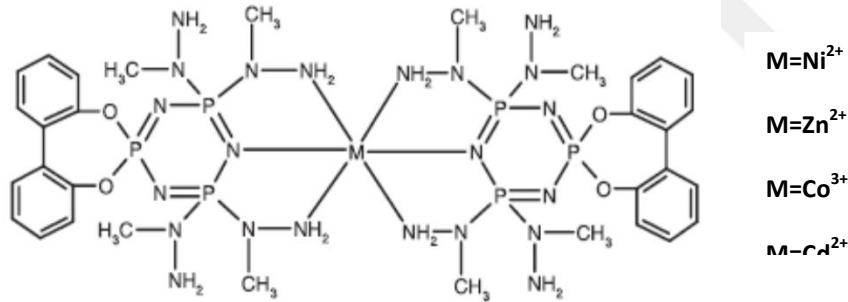
(250–4.6 mm) ve çözücü yüzdesi 88% n₂ heksan 12% THF deki akışkanlığı 1.0 mL/min.



Şekil 2.54 Mono_DASD_süstitüe bisferrosenilfosfazen

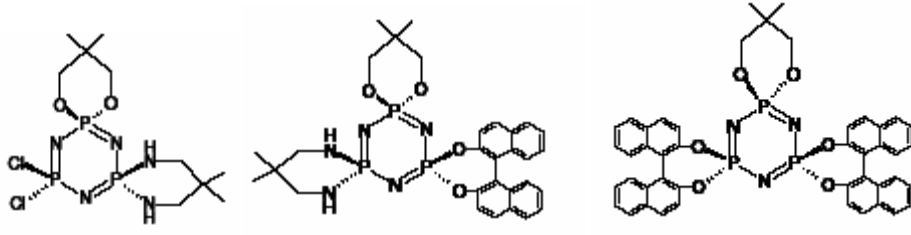
Mono_DASD_süstitüe bisferrosenilfosfazen bileşiği (Şekil 2.54) bir adet stereojenik fosfor atomuna sahiptir. Bu bileşiğin kiralitesi HPLC yöntemi ile incelenmiştir ve beklenildiği gibi R ve S enantiyomerleri belirlenmiştir. R izomerin %34.5, S izomerin ise %65.5 pik alanına sahip olduğu bulunmuştur (C.W. Allen vd 1968).

Mono spiro bifenoksi substitüentın metalle yaptığı bileşiklerin rasemik formları mevcuttur (J.L. Schmutz vd 1975, D. Dell, B.W. Fitzsimmons vd 1965, A.P. Carroll vd 1965).



Şekil 2.55 Mono spiro bifenoksi substitüentın metalle yaptığı bileşiklerin

İki siklofosfazen halkalı ve her birine bifenoksi spiro olacak şekilde bağlanmıştır. Bunların metalle yaptığı komplekslerde mezo ve rasemik diastereoizomerleri mevcuttur. Kiral fosfazenler, 2,2'-binaftoksi süstitüe fosfazen bileşiklerinin bir baz varlığında amin ve aminoalkol ile veya diollerin sodyum tuzu ile olan reaksiyonlarından elde edilmiştir. Bileşikler kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırılmıştır ve dolgu maddesi olarak nötral alüminanın, silika jelden daha iyi sonuç verdiği gözlenilmiştir.



Şekil 2.56 İki ve üç spiro halkalı fosfazen bileşikler

Şekil 2.56’da iki ve üç spiro halkalı fosfazen bileşikler gösterilmiştir. Kimyada moleküllerin stereojenik özellikleri katalizlerde biyokimya ve ilaç uygulamalarında etkili olduğu için çok önemlidir. Kiral fosfazen bileşikler kiral çözücü, çözeltilerde kiral ligandlar ve enzim inhibitörleri olarak kullanıldığı için çok önemlidir.

3. MATERİYAL ve YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kimyasal maddeler

Tez çalışmasında kullanılan heksaklorosiklotrifosfazen (trimer), benzaldehit, 2-aminoetanol, 3-aminopropanol, trietilamin, pirolidin, DASD, morfolin, piperidin, sodyumborhidrür ve silikajel ise Merck firmasından temin edilmiştir.

3.1.2 Çözücüler

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

3.1.3 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücülerin saflaştırılması

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

Tetrahidrofuran: CaH₂ üzerinden destillendikten sonra içerisine sodyum teli çekilerek kurutulmuştur.

Kloroform: İçerisinde bulunan suyun uzaklaştırılabilmesi için su ile üç kere ekstrakte edilerek CaCl₂ üzerinden destillenmiştir.

3.1.4 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, ¹H-, ¹³C-, ³¹P-NMR,

kütle spektrumları (ESI-MS) Ankara üniversitesi eczacılık fakültesi analiz 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.

M. tüberküloz H37Rv (ATCC 27294) susuna karşı aktivite testleri BACTEC MGIT960 (Becton Dickinson, Sparks, MD) cihazı kullanılarak belirlenmiştir.

3.1.5 Kullanılan mikroorganizmalar ve gelişme ortamları

Bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini belirlemede kullanılan 9 adet bakteri ve 3 adet maya suşu Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji Laboratuvarı kültür koleksiyonundan temin edilmiştir (Çizelge 3.1). Bakteriler için nutrient agar, mayalar için ise sabouraud dekstroz agar besi yerinde çoğaltılmıştır

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan mikroorganizmalar ve inkübasyon koşulları

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

3.1.6 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), süktroz (Sigma), bromfenol mavisi (Merck), ksilen siyanol (Merck).

3.1.7 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) (Sartorius), 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 mikrolaka, 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,

3.1.8 Çalışmada kullanılan çözeltilerin hazırlanması

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 katılaştıktan 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.

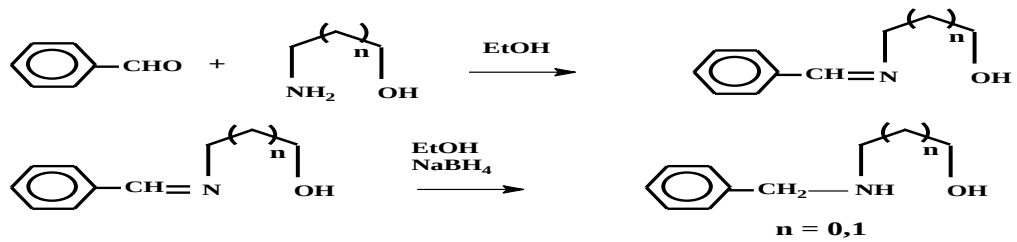
Jel yükleme tamponu: % 40 sukroz, % 0,025 bromfenol mavisi, % 0,25 ksilen siyanol ile hazırlanmıştır.

Etidyum bromür: 10 mg/ml derişimde hazırlanmıştır. Koyu renkli şişelerde muhafaza edilmiştir.

3.2 Yöntem

3.2.1 N/O Donör Atomlu İki Dişli Ligandların Sentezleri

Bu tezde ilk olarak benzaldehit ve alifatik aminler (etanolamin, 3-amino-1-propanol) ile metil alkol ortamındaki kondenzasyon reaksiyonları sonucunda yeni Schiff bazları, bu Schiff bazlarının NaBH_4 ile indirgenmesinden yeni NO donör atomlu iki dişli ansimetrik ligandlar literatür yöntemine göre sentezlenmiştir (Coşkun 2011). Elde edilen schiff bazlar şekil 3.1’de gösterilmiştir.



Şekil 3.1 NO donör atomlu iki dişli ansimetrik ligandlar

3.2.2 Bileşik 1

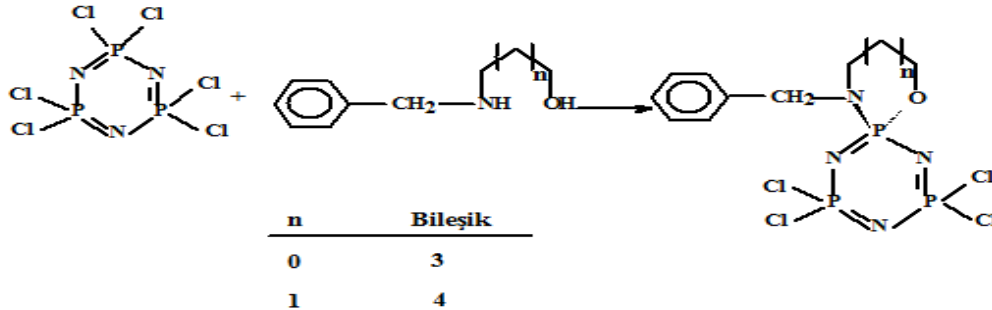
250 mL'lik bir balonda 4.00 mL (40mmol) benzaldehit ve 2.41 mL (40mmol) etanolamin etanol ortamında 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra geri soğutucu altında 24 saat kaynatıldı. Çözelti oda sıcaklığına geldikten sonra ortama azar azar NaBH_4 ilave edilerek indirgenme reaksiyonu sonunda gerçekleştirildi. Kloroform yardımıyla ekstraksiyon işlemi yapıldı. Sarı yağimsı bir sıvı elde edilmiştir.

3.2.3 Bileşik 2

250 mL'lik bir balonda 4.00 mL (40mmol) benzaldehit ve 2.41 mL (40mmol) etanolamin 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 işlemi gerçekleştirildi. Vakumlu döner buharlaştırıcı yardımıyla çözücü uzaklaştırıldı. Sarı yağimsı bir sıvı elde edilmiştir.

3.2.4 Mono- ve di-spiro trimerik fosfazenler

Bölüm 3.2.1 ve 3.2.2'de elde edilen ligandlar ile bir trimerin toluen veya tetrahidrofuran (THF) ortamında trietilamin (Et_3N) varlığında etkileştirilmesiyle mono- ve di- trimerik fosfazenler (Şekil 7.2) sentezlendi (Coşkun 2011). Oluşan ürünler kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırılmıştır.



Şekil 3.2 Mono fosfazen bileşiklerin sentezinin genel gösterimi

3.2.5 Bileşik 3

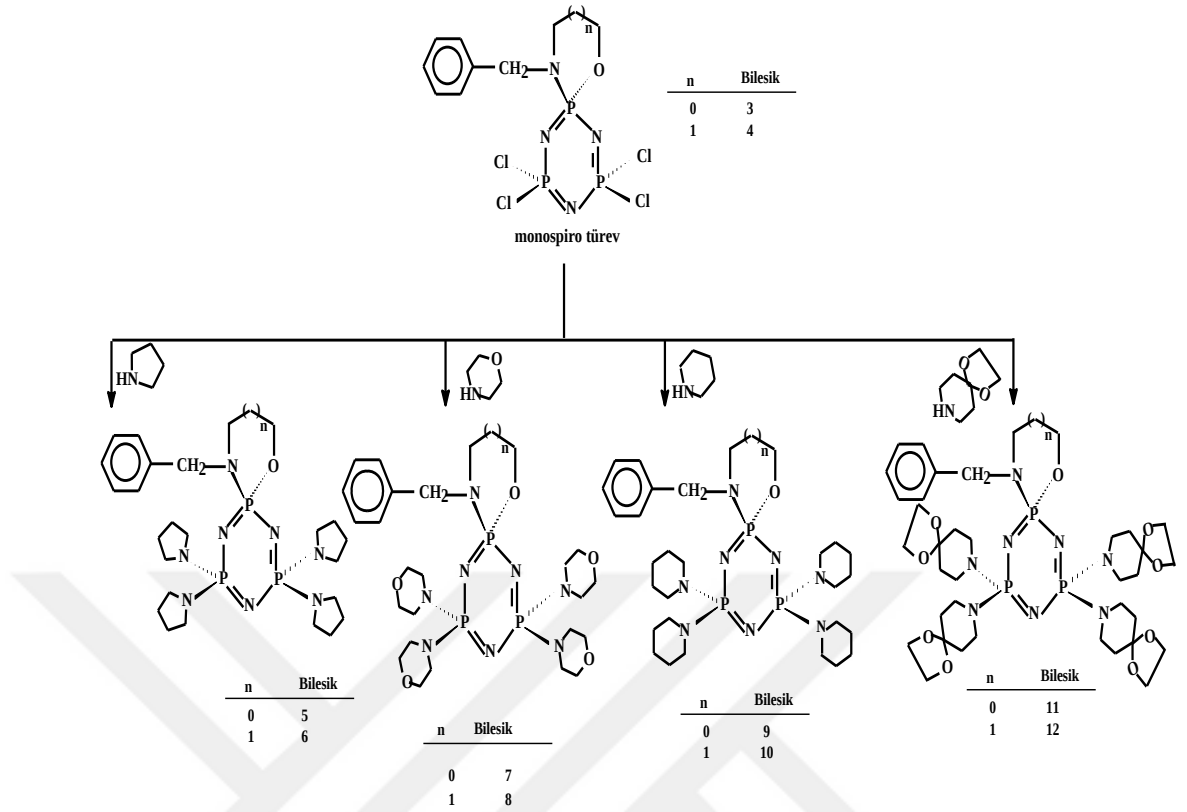
250 ml'lik balonda 3.93 g (26 mmol) N-benziletanolamin (1) bulunmaktaydı üzerine 25 ml THF eklendi. Çözeltiye 7.30 mL (52mmol) trietilamin ve 1.12 g (47mmol) NaH ilave edildi. Daha sonra 9.5 g (26mmol) trimer 100 mL THF da çözüldü ve balona eklendi. 48 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çözücü vakum altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Balonun dibinde kalan yağimsı kısım silika dolgulu kolona uygulandı. Mono-spiro ürün 3:1 tolue-THF karışımı ile saflaştırıldı. Kolondan alınan kısım çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ürün asetonitrilde kristallendirildi. Verim: 4,04 g (% 51,4), e.n. : 93°C.

3.2.6 Bileşik 4

250 mL'lik balonda 6.01 g (36.7mmol) N-benziletanolamin (2) bulunmaktaydı üzerine 25 ml THF eklendi. Çözeltiye 7.30 mL (52mmol) trietilamin ve 1.5 g (66mmol) NaH ilave edildi. En son 12.75 g (36.7mmol) trimer 100 mL THF da çözüldü ve balona eklendi. 48 saat geri soğutucu altında karıştırıldı. Çözücü vakum altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Balonun dibinde kalan yağimsı kısım silika dolgulu kolona uygulandı. Safsızlık alındıktan sonra 3:1 tolue -THF kullanıldı. Kolondan alınan kısım çözücüsü uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ürün asetonitrilde kristallendirildi. Verim: 7,2 g (% 45), e.n. : 110°C.

3.2.7 Tamamen süstitüe fosfazen bileşikleri sentezi

Şekil 3.3'te tamamen süstitüe ürünlerin sentezinin genel gösterimi verilmiştir.



Şekil 3.3 Tamamen süstitüe ürünlerin sentezinin genel gösterimi

3.2.8 Bileşik 5

250 mL'lik balonda 0,8 g (1,88mmol) bileşik (3) 10 mL THF' de çözündükten sonra üzerine 5,00 mL (3.58mmol) trietilamin ve 1,70 g (21,4mmol) pirolidin eklendi. Çözelti geri soğutucu altında 72 saat kaynatıldı. Daha sonra trietilaminhidroklorür tuzu süzüldü. Çözücü vakum altında döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Balonun dibinde kalan renksiz yağimsı kısım 3:1 tolüen-THF çözücü karışımı kullanılarak saflaştırıldı. Elde edilen ürün asetonitrilde kristallendirildi. Verim: 0,72g (% 66), e.n. : 188°C.Literatüre göre sentezlendi (Coşkun 2011).

3.2.8 Bileşik 6

250 mL'lik balonda 0.8 g (1.80 mmol) bileşik (4) 10 mL THF 1,70, g (21.4mmol) pirolidin THF'de çözündükten sonra üzerine 5.00 mL (3.58 mmol) trietilamin eklendi.

Çözelti geri soğutucu altında 72 saat kaynatıldı. Daha sonra trietilaminhidroklorür tuzu süzöldü. Çözöcö vakum altında döner buharlaştırcıda uzaklaştırcıldı. Balonun dibinde kalan renksiz yağımsı kısım 3:1 toluen-THF çözöcö karışımı kullanılarak saflaştırıldı. Elde edilen ürcün asetonitrilde kristallendirildi. Verim: 2.5 g (% 51), e.n. : 139 °C. Literatüre göre sentez yapıldı (Coşkun 2011).

3.2.9 Bileşik 7

250 mL'lik balonda 0.8 g (1.88mmol) bileşik (3) 10 mL THF' de çözöndü. 1,96 ml (22.0mmol) morfolin THF de çözöndükten sonra üzerine 5.00 mL (3.58mmol) trietilamin eklendi. Çözelti geri soğutucu altında 72 saat kaynatıldı. Daha sonra trietilaminhidroklorür tuzu süzöldü. Çözöcö vakum altında döner buharlaştırcıda uzaklaştırcıldı. Balonun dibinde kalan renksiz yağımsı kısım 3:1 toluen-THF çözöcö karışımı kullanılarak saflaştırıldı. Elde edilen ürcün asetonitrilde kristallendirildi. Verim: 3.59 g (% 34) e.n. : 158°C.

3.2.10 Bileşik 8

250 mL'lik balonda 0.8 g (1.80mmol) bileşik (4) 10 mL THF'de çözöndü. 2,13 g (25.0 mmol) morfolin THF'de çözöndükten sonra üzerine 5.00 mL (3.58mmol) trietilamin eklendi. Çözelti geri soğutucu altında 72 saat kaynatıldı. Daha sonra trietilaminhidroklorür tuzu süzöldü. Çözöcö vakum altında döner buharlaştırcıda uzaklaştırcıldı. Balonun dibinde kalan renksiz yağımsı kısım 3:1 toluen-THF çözöcö karışımı kullanılarak saflaştırıldı. Elde edilen ürcün asetonitrilde kristallendirildi. Verim: 4.0 g (%34) e.n. : 139 °C.

3.2.11 Bileşik 9

250 mL'lik balonda 0.8 g (1.88mmol) bileşik (3) 10 mL THF'de çözöndü. 3,85 ml (34,1 mmol) piperidin THF'de çözöndükten sonra üzerine 5.00 mL (3.58mmol) trietilamin eklendi. Çözelti geri soğutucu altında 72 saat kaynatıldı. Daha sonra

trietilaminhidroklorür tuzu süzöldü. Çözöcö vakum altında döner buharlaştıricıda uzaklaştırdı. Balonun dibinde kalan renksiz yağmsı kısım 3:1 tolüen-THF çözöcö karışımı kullanılarak saflaştırdı. Elde edilen ürün asetonitrilde kristallendirildi. Verim: 3.85 g (% 23) e.n. : 130 °C.

3.2.12 Bileşik 10

250 mL'lik balonda 0.6 g (18.1mmol) bileşik (4) 10 mL THF' de çözöndü. 2.21 g (33.1 mmol) piperidin THF de çözöndükten sonra üzerine 5.00 mL (3.58 mmol) trietilamin eklendi. Çözelti geri soğutucu altında 72 saat kaynatıldı. Daha sonra trietilaminhidroklorür tuzu süzöldü. Çözöcö vakum altında döner buharlaştıricıda uzaklaştırdı. Balonun dibinde kalan renksiz yağmsı kısım 3:1 tolüen-THF çözöcö karışımı kullanılarak saflaştırdı. Elde edilen ürün asetonitrilde kristallendirildi. Verim: 4,64 g (% 40) e.n. : 121 °C.

3.2.13 Bileşik 11

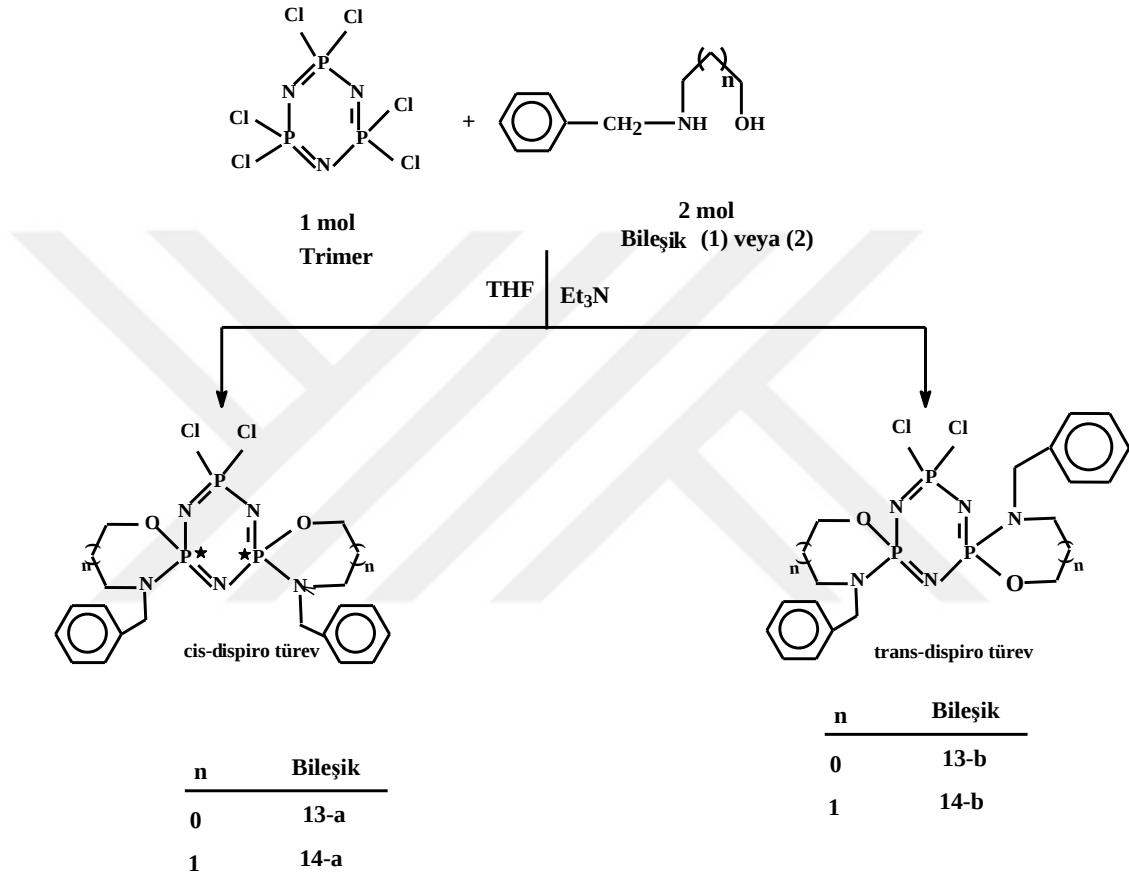
250 mL'lik balonda 0.8 g (18.7mmol) bileşik (3) 10 mL THF' de çözöndü. 3,17 ml (22.5mmol) DASD THF'de çözöndükten sonra üzerine 5.00 mL (3.58mmol) trietilamin eklendi. Çözelti geri soğutucu altında 72 saat kaynatıldı. Daha sonra trietilaminhidroklorür tuzu süzöldü. Çözöcö vakum altında döner buharlaştıricıda uzaklaştırdı. Balonun dibinde kalan renksiz yağmsı kısım 3:1 tolüen-THF çözöcö karışımı kullanılarak saflaştırdı. Elde edilen ürün asetonitrilde kristallendirildi. Verim: 5,68 g (% 50) e.n. : 140 °C.

3.2.14 Bileşik 12

250 mL'lik balonda 0.6 g (18.1mmol) bileşik (4) 10 mL THF'de çözöndü. 2.67 ml (21.0mmol) DASD THF'de çözöndükten sonra üzerine 5.00 mL (3.58mmol) trietilamin eklendi. Çözelti geri soğutucu altında 72 saat kaynatıldı. Daha sonra trietilaminhidroklorür tuzu süzöldü. Çözöcö vakum altında döner buharlaştıricıda

uzaklaştırıldı. Balonun dibinde kalan renksiz yağmsı kısım 3:1 tolue-THF çözücü karışımı kullanılarak saflaştırıldı. Elde edilen ürün asetonitrilde kristallendirildi. Verim: 3,80 g (% 33) e.n. : 129 °C

3.2.15 Dispiro bileşiklerin sentezi



Şekil 3. 4 Dispiro fosfazen türevlerinin sentezinin genel gösterimi

3.2.16 Bileşik 13 a-b

100 mL THF içerisinde çözülmüş amin bileşiğine (1) (3,93g, 26,0mmol) 4.55 g trimer (13mmol), 7,62 mL trietilamin ve 1,12 g NaH oda sıcaklığında ilave edildi. Reaksiyon geri soğutucu altında 24 saat devam etti. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra, tolue-THF (15:1) ile yapılan kolon kromatografisi sonucunda üç ürün elde edildi. Bunlardan

ilki monospiro ürün 2,36 g (%30), ikincisi *trans*-izomer 4,58 g(%35)ve üçüncü ise *cis*-izomer 3,67 g (% 28) izomerdir. 13-b için e.n. : 114 °C

3.2.17 Bileşik 14 a-b

100 mL THF içerisinde çözünmüş amin bileşiğine (2) (6.01g, 28mmol) 5,06 g trimer (14mmol), 4,09 g trietilamin ve 1,25 g NaH 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 2,76 g (%37) ve üçüncü ise *cis* izomer 1,86g (% 25)dir. 14-a için e.n. : 118°C, 14-b için e.n. :124 °C

3.2.18 Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivitesinin Belirlenmesi

Kuyu difüzyon yöntemi: Bileşiklerin çeşitli patojen mikroorganizmalar karşı göstermiş oldukları antimikrobiyal aktiviteleri kuyu difüzyon yöntemiyle incelenmiştir. Bunun için uygun besi ortamında aktifleştirilmiş olan mikroorganizmalar steril serum fizyolojik içerisinde MacFarland 0,5 bulanıklılığına ayarlanmıştır. İçerisinde 20 ml besiyeri bulunan (bakteriler için Mueller Hinton agar, mayalar için sabouraud dekstroz agar) petrilere 100 µl mikroorganizma eklenmiş ve yayma ekim yapılmıştır. Steril delgeç yardımıyla besiyerinde 6 mm çapında kuyular açılmış ve 5000 µM konsantrasyondaki bileşiklerden 50 µl eklenmiştir. Petriler bakteriler için 37 °C’de 24 saat; mayalar için 30 °C’de 48 saat inkübasyona bırakılmıştır. Inkübasyon sonrasında kuyular etrafında ölçülen inhibisyon zonları ölçülerek kaydedilmiştir.

Mikrodilüsyon yöntemi: Antimikrobiyal aktivite gösteren bileşiklerin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK), minimum bakterisidal (MBK) ve minimum fungusidal konsantrasyon (MFK) değerleri mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Bunun için bileşikler 96 kuyulu mikrolakalarda bakteriler için mueller hinton broth, mayalar için sabouraud dekstroz broth kullanılmıştır. Her bir kuyucuğa ilk olarak 100 µl besi yeri ilave edilir. İlk kuyucuğa 100 µL bileşik çözeltisi ilave edilip diğer kuyucuklara doğru 8

seyreltme yapılmıştır. Daha sonra, MacFarland 0,5 bulanıklılığına ayarlanan mikroorganizmalar serum fizyolojik ile 1/10 oranında seyreltildikten sonra kuyucuklara inolüke edilerek mikropalakalar inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda mikroorganizmalarının üremenin yavaşladığı ilk konsantrasyon MİK değeri olarak değerlendirilmiştir.

Bileşiklerinin DNA etkileşimleri agaroz jel elektroforez yöntemi ile araştırılmıştır. Bileşikler plazmit DNA ile 37 °C’de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda karışım agaroz jele yüklenmiş ve elektroforez işlemi TAE içerisinde 70 V akım ile 3 saat gerçekleştirilmiştir. Elektroforez sonrasında jel etidyum bromür ile boyanarak BioDoc Analyze jel görüntüleme cihazı ile ultraviyole ışık altında görüntülenmiş ve görüntüler JPEG formatında kaydedilmiştir.

BamHI ve HindIII Enzimleri ile Restriksiyon Endonükleaz Reaksiyonu: *BamHI* enzimi DNA üzerindeki 5’-G/GATCC-3’ bölgesini tanıırken; *HindIII* enzimi 5’-A/AGCTT-3’ bölgesini tanımaktadır. Bileşiklerin DNA üzerindeki bu nükleotitlere bağlanma durumunu belirlemek amacıyla bileşik-DNA karışımı 24 saat inkübe edildikten sonra *BamHI* veya *HindIII* enzimleri ile kesim için 2 saat 37 °C’de bekletilmiştir. İnkübasyon sonunda kesilmiş DNA’lar %1’lik agaroz jele yüklenmiş ve elektroforez işlemi TAE içerisinde 70 V akım ile 3 saat gerçekleştirilmiştir. Elektroforez sonrasında jel etidyum bromür ile boyanarak BioDoc Analyze jel görüntüleme cihazı ile ultraviyole ışık altında görüntülenmiş ve görüntüler JPEG formatında kaydedilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu araştırmada etanol ortamında benzaldehit ile uygun alifatik aminlerin (2-aminopropanol, 3-aminopropanol) reaksiyonlarından Schiff bazları ve bu Schiff bazlarının aynı ortamda NaBH_4 ile indirgenmesinden mono ve benzilaminler sentezlenmiştir.

Mono ve N/O aminlerin heksaklorosiklotrifosfazen (trimer, $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$) (1:1) ile kuru THF ortamında ve oda sıcaklığında etkileştirilmesinden tetrakloro monobenzil fosfazenler (Bileşik **3** ve **4**) elde edilmiştir. Mono N/O aminler ile trimerin reaksiyonlarından sadece spiro ürünler oluşması reaksiyonların rejioselektif olduğunu göstermektedir. Ayrıca, trimerin 1:2 sitokiyometrik oranlarda N/O donör atomlu aminlerle etkileştirilmesinden *cis* ve *trans* dispirofosfazenler (Bileşik **13a-b** ve **14a-b**) sentezlenmiştir. Tepkimeler ince tabaka kromatografisi yöntemi ile takip edilmiş ve oluşan ürünlerin tamamını saflaştırmak için kolon kromatografisi kullanılmıştır. Tez kapsamında sentezlenen bu bileşikler, fosfazen halkası üzerinde N/O benzilamin gruplarının bulunduğu ilk spiro-fosfazen türevleridir (Bileşik **1**, **2**, **3**, **4**, **5** ve **6** hariç).

Elde edilen tetraklorofosfazenlerin pirolidin, morfolin, piperidin ve DASD ile THF ortamında ve geri soğutucu altında gerçekleştirilen reaksiyonlarından ise tamamen-süstitüe fosfazenler (**5-12**) sentezlenmiştir.

Çizelge 4.1 Sentezlenen bileşiklerin kapalı formülleri ve mol kütleleri

Bileşik	Kapalı Formülü	Mol Kütlesi
3	$C_9H_{11}N_4OP_3Cl_4$	425,93
4	$C_{10}H_{13}N_4OP_3Cl_4$	439,95
5	$C_{25}H_{43}N_8OP_3$	564,58
6	$C_{26}H_{45}N_8OP_3$	578,62
7	$C_{25}H_{43}N_8O_5P_3$	628,58
8	$C_{26}H_{45}N_8O_5P_3$	642,61
9	$C_{29}H_{51}N_8OP_3$	620,69
10	$C_{30}H_{53}N_8OP_3$	634,71
11	$C_{37}H_{59}N_8O_9P_3$	852,83
12	$C_{38}H_{61}N_8O_9P_3$	866,86
13-a	$C_{18}H_{22}N_5P_3O_2Cl_2$	504,69
13-b	$C_{18}H_{22}N_5P_3O_2Cl_2$	504,69
14-a	$C_{20}H_{26}N_5P_3O_2Cl_2$	532,74
14-b	$C_{20}H_{26}N_5P_3O_2Cl_2$	532,74

Çizelge 4.1’de hesaplanan mol kütleleri verilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin element analizi sonuçlarının hesaplanan değerler ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Sonuçlar, sentezlenen bileşikler için düşünülen yapıları doğrulamıştır. Bileşiklerin element analizi sonuçları çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.2 Element analiz sonuçları

Bileşik No	Kapalı Formülü	Hesaplanan (Bulunan) (%)		
		C	H	N
3	C ₉ H ₁₁ N ₄ OP ₃ Cl ₄	25,38(25,41)	2,60(2,23)	13,15(13,21)
4	C ₁₀ H ₁₃ N ₄ OP ₃ Cl ₄	27,39(27,78)	2,97(3,04)	12,79(12,73)
5	C ₂₅ H ₄₃ N ₈ OP ₃	53,19(52,90)	7,62(7,96)	19,86(19,61)
6	C ₂₆ H ₄₅ N ₈ OP ₃	53,79(53,93)	7,76(7,53)	19,31(19,14)
7	C ₂₅ H ₄₃ N ₈ O ₅ P ₃	47,70(47,74)	7,03 (7,07)	17,83(17,45)
8	C ₂₆ H ₄₅ N ₈ O ₅ P ₃	48,60(47,29)	7,00(6,56)	17,44(17,13)
9	C ₂₉ H ₅₁ N ₈ OP ₃	56,12(56,42)	8,28(8,23)	18,05(17,76)
10	C ₃₀ H ₅₃ N ₈ OP ₃	56,78(56,51)	8,35(7,95)	17,66(17,36)
11	C ₃₇ H ₅₉ N ₈ O ₉ P ₃	52,11 (52,05)	6,92(7,02)	13,10(12,90)
12	C ₃₈ H ₆₁ N ₈ O ₉ P ₃	52,66(52,51)	7,04(7,16)	12,93(12,83)
13-b	C ₁₈ H ₂₂ N ₅ P ₃ O ₂ Cl ₂	42,88(42,77)	4,40(4,67)	13,89(13,80)
14-a	C ₂₀ H ₂₆ N ₅ P ₃ O ₂ Cl ₂	45,31(45,22)	4,57(4,40)	13,21(13,43)
14-b	C ₂₀ H ₂₆ N ₅ P ₃ O ₂ Cl ₂	45,31(45,53)	4,57(4,33)	13,21(13,01)

Mono ve dispiro fosfazen türevlerinin yapılarının aydınlatılmasında element analizi dışında FTIR, kütle spektroskopisi (MS), ¹H-, ¹³C-, ve ³¹P-NMR teknikleri de kullanılmıştır.

4.1 Sentezlenen Bileşiklerin IR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen tüm bileşiklerde (**3-14-b**) aromatik halka bulunmaktadır. Bu nedenle bileşiklerde aromatik C-H bağlarının 3040-3106 cm⁻¹ aralığında karakteristik pikleri gözlenmiştir. Aynı şekilde tüm fosfazenlerin P=N bağlarına ait gerilme titreşimleri 1212-1172 cm⁻¹de gözlenmektedir. Mono-spiro (**3-4**) ve di-spiro (**13a-b**, **14a-b**) türevleri için P-Cl bağının gerilme titreşimleri 510-537 cm⁻¹de pik vermiştir. Beklenildiği gibi tamamen süstitüe (**5-12**) türevlerde $\nu_{\text{P-Cl}}$ bandı görülmemektedir.

Bileşiklere ait IR spektrumları EK 1’de ve gözlenen karakteristik pikler çizelge 4.3’te verilmiştir.

Çizelge 4.3 Fosfazen türevlerinin IR spektrumu verileri

Bileşik no	ν C-H(arom.)	ν C-H(alif.)	ν P=N	ν P-Cl
3	3092	2976,2908	1182	510
4	3102	2976,2908	1176	534,520
5	3102	2970,2904	1188	--
6	3106	2970,2910	1188	--
7	3102	2974,2902	1196	--
8	3100	2976,2804	1212-1188	--
9	3040	2928,2830	1186	--
10	3080	2972,2924	1190	--
11	3102	2972,2902	1200	--
12	3100	2974,2902	1200	--
13-b	3062	2968,2892	1176	532
14-a	3088	2968,2852	1172	537
14-b	3098	2928,2906	1242	542

Değerler cm^{-1} cinsinden verilmiştir.

4.2 Kütle Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Kütle spektrumundan alınan değerler tahmin edilen molekül kütlesiyle uyumlu olduğu gözlenmiştir. Sonuçlar, sentezlenen bileşikler için düşünülen mol kütlelerini doğrulamıştır. Bileşiklerin kütle analizi sonuçlarını verilmiştir.

Çizelge 4.4 Kütle Analiz Sonuçları

Bileşik Numarası	$[M]^+$	$[MH]^+$
3	424	425
4	438	439
5		565
6	579	
7		630
8		644
9		622
10		636
11		854
12		868
13-b	504	
14-a	532	
14-b	532	

4.3 NMR Spektrumu ile İlgili Yorumlar

4.3.1 ^{13}C -NMR spektrumları değerlendirilmesi

Sentezlenen tüm mono ve dibenzilfosfazen bileşiklerine ait ^{13}C -NMR kimyasal kayma değerleri sırası ile çizelge 4.5'te ve ^{13}C NMR spektrumları EK 4'te verilmiştir. Kaydedilen ^{13}C -NMR spektrumları proton ile eşleşmemiş spektrumlardır. Bu nedenle fosfor ile etkileşmeye girmeyen bütün karbonlar tek pik vermiştir. Spektrumlar CDCl_3 içerisinde alınmıştır. Bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde beklenilene uygun piklerin ve eşleşmelerin olduğu gözlenmiştir. Sentezlenen dibenzilaminofosfazen bileşiklerinin ^{13}C -NMR spektrumlarında yapılarıdaki fosfor atomlarına spiro bağlı benzilamino gruplarının ansimetrik olmasından dolayı karbonlar farklılaşmıştır, bu yüzden simetrik yapılarda olduğu gibi tek pik gözlenmemiştir. Ayrıca, ^{13}C -NMR spektrumlarının PHCH_2N de bulunan C atomu NCH_2 karbonuna göre fenil grubunun elektron yoğunluğu arttırmasından dolayı daha yüksek alanda çıkmıştır.

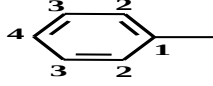
Monospiro ve dispiro fosfazen bileşiklerinin aromatik karbonlarının kimyasal kayma değerlerinin 138,91-125,27 ppm aralığında olduğu bulunmuştur. Benzil halkasının ipso karbonu (C1) üç bağ ötedeki fosfor tarafından ikiye yarılmıştır (bileşik 5 hariç) ve ortalama $^3J_{\text{PC1}} = 7,3$ Hz olarak hesaplanmıştır. Altı üyeli spiro_halkalı bileşiklerin kimyasal kayma değerlerinin beş üyeli halkaya sahip bileşiklerden daha büyük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, $\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ spiro karbonu da iki bağ öteden fosfor tarafından yarılmış ve ortalama eşleşme sabitinin 7,0 Hz olduğu belirlenmiştir.

Beş üyeli spiro halkaya sahip trimerik fosfazenlerin (3, 5, 7, 9, 11) iki bağ öteden fosforla eşleşme sabitleri ($^2J_{\text{PNC}}$) altı üyeli spiro halkaya sahip olanlara (4, 6, 8, 10, 12) göre daha büyüktür. Bunun nedeninin beş üyeli spiro halkanın konformasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tamamen süstitüe türevlerde bileşik (5-12) aynı fosfor atomuna bağlı sekonder amin gruplarındaki NCH_2 , NCH_2CH_2 , OCO , OCH_2 karbonlarının kimyasal çevreleri aynı

olmadığından (benzilamin ansimetrikliği nedeniyle) farklıdır ve bu karbonlar iki ayrı pik olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çizelge 4.5 Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz)



Bileşik No	C1	C2	C3	C4
3	136,14 (i) $^3J_{\text{PC}} = 6,1$	128,78	128,20	127,98
4	136,20 $^3J_{\text{PC}} = 9,1$	128,61	128,54	127,79
5	137,49	132,74	129,45	128,37
6	138,97 $^3J_{\text{PC}} = 10,6$	128,71	128,04	126,80
7	137,99 (i) $^3J_{\text{PC}} = 7,6$	128,49	127,77	125,27
8	137,99 $^3J_{\text{PC}} = 10,6$	128,37	128,33	127,23
9	138,84 $^3J_{\text{PC}} = 8,4$	128,25	128,11	127,02
10	138,91 $^3J_{\text{PC}} = 9,6$	128,67	128,06	126,80
11	138,34 $^3J_{\text{PC}} = 7,7$	128,30	128,10	127,06
12	138,36 $^3J_{\text{PC}} = 10,7$	128,64	128,11	126,87
13-b	136,89 $^3J_{\text{PC}} = 6,9$	128,57	127,98	127,60
14-a	137,24 $^3J_{\text{PC}} = 5,1$ 137,11	128,64	128,37 128,34	127,33
14-b	137,28 $^3J_{\text{PC}} = 9,9$ (i) 137,11	128,65	128,37	127,34

Çizelge 4.6 Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz)

Bileşik	O-CH ₂	N-CH ₂ - CH ₂	NCH ₂	PhCH ₂ N	NCH ₂ CH ₂ CH ₂
3	65,582	-	45,90 $^2J_{\text{PC}} = 17,5$	48,01 $^2J_{\text{PC}} = 6,1$	-
4	68,23 (spiro) $^2J_{\text{PC}} = 7,6$	25,88 $^3J_{\text{PC}} = 4,6$ (spiro)	45,46	51,03 $^2J_{\text{PC}} = 3,1$ (spiro)	-
5	63,00 (spiro)	26,30 $^3J_{\text{PC}} = 9,9$ 26,35 $^3J_{\text{PC}} = 9,9$	46,52 $^3J_{\text{PC}} = 15,2$ (spiro)(i) 46,15 (pyrr) 46,07 (pyrr)	48,62 $^3J_{\text{PC}} = 6,8$	-
6	65,87 $^2J_{\text{PC}} = 6,9$ (spiro)	26,62 $^3J_{\text{PC}} = 3,0$ (spiro) 26,35 $^3J_{\text{PC}} = 8,4$ 26,30 $^3J_{\text{PC}} = 7,6$ (pyrr)	45,98 (spiro) 46,23 $^2J_{\text{PC}} = 4,6$ 46,04 $^2J_{\text{PC}} = 4,6$ (pyrr)	52,05 $^3J_{\text{PC}} = 1,5$	-
7	63,40 $^2J_{\text{PC}} = 6,8$ (spiro) 67,15 $^2J_{\text{PC}} = 7,6$ (mor)	21,44 $^3J_{\text{PC}} = 7,6$	46,65 $^2J_{\text{PC}} = 15,2$ (spiro) 44,64 44,56 (mor)	49,21 $^2J_{\text{PC}} = 6,1$	-
8	66,30 $^2J_{\text{PC}} = 6,8$ (spiro) 67,24 $^2J_{\text{PC}} = 8,4$ (mor)	26,54 26,51 (mor)	45,98 (spiro) 44,75 (mor) 44,63 (mor)	51,93	-
9	63,09	26,36 $^3J_{\text{PC}} = 6,1$ 26,29 $^3J_{\text{PC}} = 7,6$ (pip)	46,50 $^2J_{\text{PC}} = 14,5$ (spiro) 45,32 45,17 (pip)	49,51 $^2J_{\text{PC}} = 6,1$	25,08 25,00 (pip)

Çizelge 4.6 Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz) (devam)

10	65,89 $^2J_{\text{PC}} = 6,9$	26,65 $^3J_{\text{PC}}=3,8$ (spiro) 26,39 $^3J_{\text{PC}}=7,6$ 26,35 $^3J_{\text{PC}}=8,4$ (pip)	46,09 (spiro) 45,43(pip) 45,24(pip)	52,11	25,16 25,04
11	63,17 (spiro) 64,16 (dasd)	35,60(dasd) $^3J_{\text{PC}}=6,8$ 35,45(dasd) $^3J_{\text{PC}}=6,8$	46,15 $^2J_{\text{PC}} = 14,5$ (spiro) 42,59 (dasd) 42,53 (dasd)	49,24 $^2J_{\text{PC}} = 6,1$	107,64 (O-C-O) 107,46 (O-C-O)
12	66,06 $^2J_{\text{PC}} = 6,8$ (spiro) 64,16 (dasd)	35,60 (dasd) $^3J_{\text{PC}}=6,1$ 35,49 (dasd) $^3J_{\text{PC}}=6,8$ 26,61 (spiro)	45,96 (spiro) 42,68 (dasd) 42,61 (dasd)	51,86	107,78 (O-C-O) 107,57 (O-C-O)
13-b	64,82 (spiro)		46,49 $^2J_{\text{PC}}=8,3$ 46,13 $^2J_{\text{PC}}=8,3$	48,28 $^2J_{\text{PC}} = 2,6$ 48,25 $^2J_{\text{PC}} = 3,2$	-
14-a	67,47 67,44 (spiro)	26,17 $^3J_{\text{PC}}= 7,0$	45,69 45,47	51,30 51,10	-
14-b	67,46	26,20	45,47	26,20 (spiro)	-

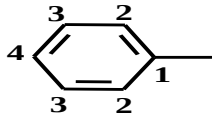
4.3.2 ^1H -NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Tez kapsamında sentezlenen mono ve dispirofosfazen bileşiklerine ait ^1H NMR kimyasal kayma değerleri sırası ile çizelge 4.6'de ve ^1H -NMR spektrumları EK 5'te verilmiştir. Spektrumlar CDCl_3 içerisinde alınmıştır. PHCH_2N protonları $\delta=3,90\text{-}4,10$

ppm aralığında ikili pik şeklinde gözlenmiştir. Aromatik halkaya ait protonlar (H₃, H₅) ve (H₂, H₆) ortalama 7,21 ve 7,42ppm değerlerinde iki farklı grup olarak gözlenmiştir. Mono ve benzilfosfazen türevlerinin ¹H-NMR spektrumlarının birbirlerine benzemesi spektrumların yorumlanmasını büyük ölçüde kolaylaştırmış ve yapılan yorumların doğruluğunu desteklemiştir.

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde benzil protonunun (Ph-CH₂) tüm bileşiklerde üç bağ öteden ikiye yarıldığı belirlenmiştir. Ortalama ³J_{PH} değeri 7,7 Hz olarak hesaplanmıştır ve Ph-CH₂ protonu 3,90-4,10 ppm aralığında gözlemlenmiştir. Fosfazen türevlerindeki O-CH₂ protonlarının fosfor atomları ile üç bağ öteden eşleşme sabitlerinin 13,6-7,6 Hz aralığında değiştiği belirlenmiştir. Tetrapirolidino ve tetra_DASD fosfazenlerdeki aynı fosfor atomuna bağlı pirolidino ve DASD gruplarının NCH₂CH₂ protonları, kimyasal çevreleri farklı olduğu için, iki farklı pik grubu olarak karşımıza çıkmıştır.

Çizelge 4.7 Sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz)



Bileşik No	δ (ppm), J (Hz)			
	H2	H3	H4	PhCH ₂ N
3	7,29-7,42	7,29-7,42	7,29-7,42	4,10 J=10,0 (i, 2H)
4	7,30-7,42	7,30-7,42	7,30-7,42	7,30-7,42
5	7,40 ³ J _{HH} =8,4 (i,2H)	7,25 ³ J _{HH} =8,4	7,27	4,01 ³ J _{PH} =8,4
6	7,41 ³ J _{HH} =7,6 (i,2H)	7,28 (ii, 2H) ³ J _{HH} =7,6 ³ J _{HH} =7,6	7,21 ³ J _{HH} =7,6 (i, 1H)	3,94 ³ J _{PH} =6,8

Çizelge 4.7 Sentezlenen bileşiklerin ^1H -NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz) (devam)

7	7,40 $^3J_{\text{HH}}=7,6$	7,24 (çp) $^3J_{\text{HH}}=7,6$ $^3J_{\text{HH}}=7,2$	7,31 $^3J_{\text{HH}}=7,2(\ddot{\text{u}})$	4,04 $^3J_{\text{PH}}=7,2$
8	7,38 $^3J_{\text{HH}}=7,4$ (i,H)	7,30 $^3J_{\text{HH}}=7,4$ $^3J_{\text{HH}}=5,6$ (iü,2H)	7,25 $^3J_{\text{HH}}=5,6$ (ü)	3,90 $^3J_{\text{PH}}=6,8$
9	7,42 $^3J_{\text{HH}}=7,4$ (i,2H)	7,29 $^3J_{\text{HH}}=6,8$ $^3J_{\text{HH}}=7,4$ (ü,2H)	7,22 $^3J_{\text{HH}}=6,8$ (ü,1H)	3,92 $^3J_{\text{PH}}=7,2$ (i,2H)
10	7,41(i,2H) $^3J_{\text{HH}}=7,6$	7,30 (ü,2H) $^3J_{\text{HH}}=7,6$ $^3J_{\text{HH}}=7,6$	7,23 (çp,H) $^3J_{\text{HH}}=7,6$	4,00(i,2H) $^3J_{\text{PH}}=6,8$
13-b	7,43-7,24 (çp,4H)	7,43-7,24 (çp,4H)	7,32-7,24 (çp,2H)	4,00 (2H) $^3J_{\text{PH}}=8,4$ 3,99 (2H)
14-a	7,42-7,21 (çp,4H)	7,42-7,21 (çp,4H)	7,42-7,21 (çp,2H)	4,13 (çp,2H) $^3J_{\text{PH}}=10,0$ $^2J_{\text{HH}}=14,4$ 4,04 (çp,2H) $^3J_{\text{PH}}=9,6$ $^2J_{\text{HH}}=14,4$ 3,87 (çp,2H) $^3J_{\text{PH}}=9,2$ $^{12}J_{\text{HH}}=12,8$ 3,86(çp,2H) $^2J_{\text{HH}}=12,8$
14-b	7,41 $^3J_{\text{HH}}=7,2$	7,35 $^3J_{\text{HH}}=7,6$ $^3J_{\text{HH}}=7,2$	7,28 $^3J_{\text{HH}}=7,6$	4,15 (ii,H) $^3J_{\text{PH}}=10,0$ $^2J_{\text{HH}}=14,4$ 4,11 $^3J_{\text{PH}}=10,0$ $^2J_{\text{HH}}=14,4$ (ii,H) 3,89(ii,,H) $^3J_{\text{PH}}=7,2$ $^{12}J_{\text{HH}}=14,4$

Çizelge 4.8 Sentezlenen bileşiklerin ^1H -NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz)

Bileşik No	δ (ppm), J (Hz)			
	NCH_2	OCH_2	NCH_2CH_2	$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
3	3,26 $^3J_{\text{PH}}=10,8$ $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ (iü, 2H)	4,36 $^3J_{\text{PH}}=10,8$ $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ (iü, 2H)	-	-
4	3,38 $^3J_{\text{PH}}=15$ $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ (iü, 2H)	4,44 $^3J_{\text{PH}}=13,5$ $^3J_{\text{HH}} = 7,1$ (iü, 2H)	1,96(çp,2H)	
5	3,03-3,15 $^3J_{\text{HH}}=6,0$ (çp, 2H) (spiro) 3,03-3,15 (çp, 16H) (pyrr)	4,21 $^3J_{\text{HH}}=6,0$ $^3J_{\text{PH}}=10,0$ (iü, 2H)	1,77 (çp,8H) 1,72 (çp, 8H) (pyrr)	-
6	2,91 $^3J_{\text{HH}}=5,6$ $^3J_{\text{PH}}=12,0$ (spiro) 3-07-3.18 (çp, 16H) (pyrr)	4,27 (iü, 2H) $^3J_{\text{HH}}=6,0$ $^3J_{\text{PH}}=10,8$ (spiro)	1,67-1,79 $^3J_{\text{HH}}=5,6$ $^3J_{\text{HH}}=6,0$ (çp, 2H) (spiro) 1,67-1,79 (çp, 16H)	-
7	3,08-3,07 $^3J_{\text{HH}}=4,4$ $^3J_{\text{HH}}=4,4$ (çp, 16H) (mor) 3,17 $^3J_{\text{HH}}=6,4$ $^3J_{\text{PH}}=16,8$ (spiro)	4,22 $^3J_{\text{HH}}=6,4$ $^3J_{\text{PH}}=9,6$ (iü, 2H) 3,64 (ü, 8H) $^3J_{\text{HH}}=4,4$ 3,57(ü, 8H) $^3J_{\text{HH}}=4,4$ (mor)	-	4,04 $^3J_{\text{PH}}=7,2$
8	2,95 $^3J_{\text{HH}}=6,2$ $^3J_{\text{PH}}=13,6$ (iü,2H) 3,15-3,03 $^3J_{\text{HH}}=4,8$ $^3J_{\text{HH}}=6,8$ (çp,16H, mor)	4,28 $^3J_{\text{HH}}=6,0$ $^3J_{\text{PH}}=12,8$ (iü,2H) (spiro) 3,64 $^3J_{\text{HH}}=4,8(\text{mor},\text{ü},8\text{H})$ 3,55 (mor,ü,8H) $^3J_{\text{HH}}=6,8$	1,82 $^3J_{\text{HH}}=6,0$ $^3J_{\text{HH}}=6,2$ (çp, 2H)	3,90 $^3J_{\text{PH}}=6,8$

Çizelge 4.8 Sentezlenen bileşiklerin ^1H -NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz) (devam)

9	2,92 (iü,2H,spiro) $^3J_{\text{HH}}=5,6$ $^3J_{\text{PH}}=13,6$ 3,07-3,01 (gp,16H,pip)	4,28 (iü,2h, spiro) $^3J_{\text{HH}}=5,2$ $^3J_{\text{PH}}=7,6$	1,79 $^3J_{\text{HH}}=5,2$ 1,50 (pip,8H) 1,44 (pip,8H) J=4,4	3,92 $^3J_{\text{PH}}=7,2$ (i,2H)
10	3,11-3,20 (çp,16H) (dasd) $^3J_{\text{HH}}=5,2$ $^3J_{\text{HH}}=6,0$ 3,11-3,20 $^3J_{\text{HH}}=6,8$ (çp,2H,spiro)	4,22 (iü,2H,spiro) $^3J_{\text{HH}}=6,8$ $^3J_{\text{PH}}=9,2$ 3,94 (t, 8H,das) 3,91 (t, 8H,das)	1,68 $^3J_{\text{HH}}=5,2$ (dasd,çp,8H) 1,61 $^3J_{\text{HH}}=6,0$ (dasd,çp, 8H)	-
13-b	3,37 (çp,4H) $^3J_{\text{PH}}=10,8$ $^3J_{\text{HH}}=6,0$ (spiro)	4,33 (çp,4H) $^3J_{\text{PH}}=7,6$ $^3J_{\text{HH}}=6,0$ (spiro)		-
14-a	3,03 çp,4H $^3J_{\text{PH}}=9,6$ $^3J_{\text{HH}}=4,8$ (spiro)	4,28-4,43 (çp,4H) $^3J_{\text{HH}}=4,4$ (spiro)	1,96 $^3J_{\text{HH}}=4,8$ $^3J_{\text{HH}}=4,4$ (çp, 2H) 1,80 $^3J_{\text{HH}}=4,8$ $^3J_{\text{HH}}=4,4$ (çp, 2H)	
14-b	3,03 çp,4H	4,43 (çp,4H) $^3J_{\text{HH}}=6,0$ (spiro)	1,95 $^3J_{\text{HH}}=5,5$ $^3J_{\text{HH}}=6,0$ (çp, 2H) 1,80 $^3J_{\text{HH}}=5,2$ $^3J_{\text{HH}}=6,0$ (çp, 2H)	

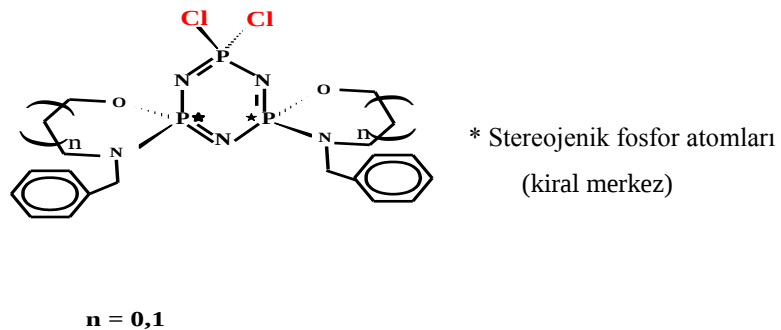
4.3.3 ^{31}P NMR spektrumları ile ilgili yorumlar

Sentezlenen bileşiklerin ^{31}P -NMR spektrumları EK 2’de verilmiştir. Yapılardaki fosforlara karşılık gelen kimyasal kayma değerleri ve eşleşme sabitleri Çizelge 4.6’da verilmiştir. Alınan spektrumlar protonla eşleşmemiş ^{31}P -NMR spektrumlarıdır ve

CDCl₃ içerisinde alınmıştır. Tüm bileşiklerin ³¹P-NMR spektrumlarındaki spin sistemleri de çizelgede 4.8’de verilmiştir.

Tüm bileşiklerin eşleşme sabitleri (²J_{PP}) 43,7- 52,6 Hz aralığında değişmektedir, ortalama değer ise 48,2 Hz’dir. Bileşik **3-12**’nin ³¹P-NMR spektrumlarında, spiro yapıdan beklendiği gibi, PCl₂ fosforuna ait bir ikili ve P (spiro) fosforuna ait bir üçlü pikler görülmüştür. Etanol amin ve propanol amin türevlerinden sentezlenen bileşiklerde PNO kimyasal kayma değerinin P(NR)₂ değerinden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Tetrakloro benzilamin süstitüe bileşiklerin ³¹P spektrumlarından benzilamino ligandının trimer bileşiğine spiro yapıda bağlandığı anlaşılmaktadır. Bu durum tepkimelerin rejioselektif olduğunu göstermektedir. Bileşik **3-12**’nin ³¹P spektrumlarından beklenildiği gibi P(NO) fosforuna ait bir üçlü pik diğer fosforlara ait bir ikili pik gözlenilmiştir.

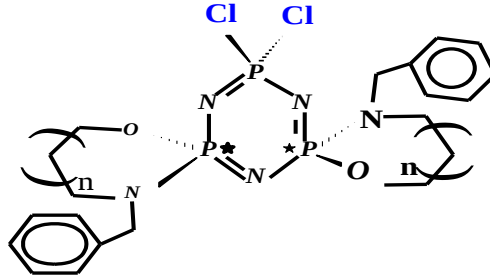
Dispiro fosfazenlerin bileşik **13 a-b** ve bileşik **14 a-b** ye ait ³¹P NMR spektrumlarında ise P(NO) fosforlarına ait bir ikili pik diğer fosfor atomuna ait bir üçlü pik belirlenmiştir. Tüm bileşiklerin eşleşme sabitleri (²J_{PP}) 43,7-52,6 Hz aralığında değişmektedir ve ortalama değer 48,2 Hz olarak hesaplanmıştır. Beş üyeli spiro halkalı fosfazenlerin ²J_{PP} eşleşme sabitlerinin altı üyeli spiro halkaya sahip olan bileşiklerden daha büyük olduğu belirlenmiştir. Trans dispiro bileşiklerde (Bileşik **13b**, **14b**) de iki adet stereojenik fosfor atomu vardır. Bunlardan cis izomer mezo formda (RS/SR), trans izomer ise (RR/SS) rasemik karışım halindedir.



Şekil 4.1 Dispiro_cis(mezo)

(RS/SR) Cl : Diastereotopik atom

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

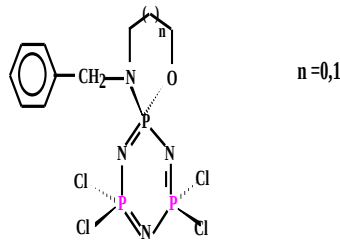


$$n = 0,1$$

şekil 4.2 Dispiro_trans(rasemik)

(RR/SS) Cl: Homotopik atom

Dispiro_trans türevlerde (şekil 4.2) fosfor atomlarına bağlı klor atomlarından birinin farklı bir süstitüentle yer değiştirmesi bileşikte öncekinden farklı bir kiralliğe neden olmamaktadır. Bu nedenle bu klorlar homotopik klor atomlarıdır.



$$n = 0,1$$

şekil 4.3 Monosüstitüefosfazen

P : Prokiral fosfor atomu

şekil 4.3'deki monosüstitüefosfazenlerdeki pembe renkli fosfor atomlarına bağlı herhangi bir klor atomunun bir süstitüent ile yer değiştirmesi durumunda bileşikte kirallik meydana gelecek olmasından dolayı bu fosforlar prokiral fosforlar olarak adlandırılır.

Çizelge 4.9 Bileşiklerin ^{31}P -NMR spektrum verileri, Kimyasal kayma değerleri ppm, eşleşme sabitleri Hz olarak verilmiştir

Bileşik	Spin sistem	PCl_2	$\text{P}(\text{NR})_2$	$\text{P}(\text{NO})(\text{spiro})$	$^2J_{\text{PP}}$
3	AX_2	P_X : 24,88 (i)	-	P_A : 21,03 (ü)	$^2J_{\text{AX}}$: 52,6
4	AX_2	P_X : 23,25(i)	-	P_A : 9,18(ü)	$^2J_{\text{AX}}$: 51,0
5	AX_2	-	P_X : 19,54(i)	P_A : 31,94(ü)	$^2J_{\text{AX}}$: 47,0
6	AX_2	-	P_X : 19.03(i)	P_A :21.28(ü)	$^2J_{\text{AX}}$: 45,3
7	AX_2	-	P_X : 22.59(i)	P_A : 31.49(ü)	$^2J_{\text{AX}}$: 47,0
8	AX_2	-	P_X : 21.46(i)	P_A : 19.97(ü)	$^2J_{\text{AX}}$: 44,7
9	AX_2	-	P_X : 23.32(i)	P_A : 31.80(ü)	$^2J_{\text{AX}}$: 47,0
10	AX_2	-	P_X : 22.23(i)	P_A : 20.30(ü)	$^2J_{\text{AX}}$: 46,2
11	AX_2	-	P_X : 22.39(i)	P_A : 31.19(ü)	$^2J_{\text{AX}}$: 48,6
12	AX_2	-	P_X : 21.21(i)	P_A : 19,79(ü)	$^2J_{\text{AX}}$: 43,7
13-a	AB_2	P_A :29,70 (ü)	-	P_B :27,95 (i)	$^2J_{\text{AX}}$:69,6
13-b	AB_2	P_A : 30,19(ü)	-	P_B :27.71 (i)	$^2J_{\text{AX}}$:64,8
14-a	AX_2	P_A : 26,73(ü)	-	P_X :15,46 (i)	$^2J_{\text{AX}}$:75,30
14-b	AX_2	P_A : 25.93(ü)	-	P_X :15.57 (i)	$^2J_{\text{AX}}$:51.01

4.4 X-Işınları Yapı Analizi

4.4.1 Bileşik 5'in yapısı

Bileşiğin kristal verileri çizelge 4.8'de, atomlar arası bağ uzunlukları ve bağ açıları çizelge 4.12'de verilmiştir.

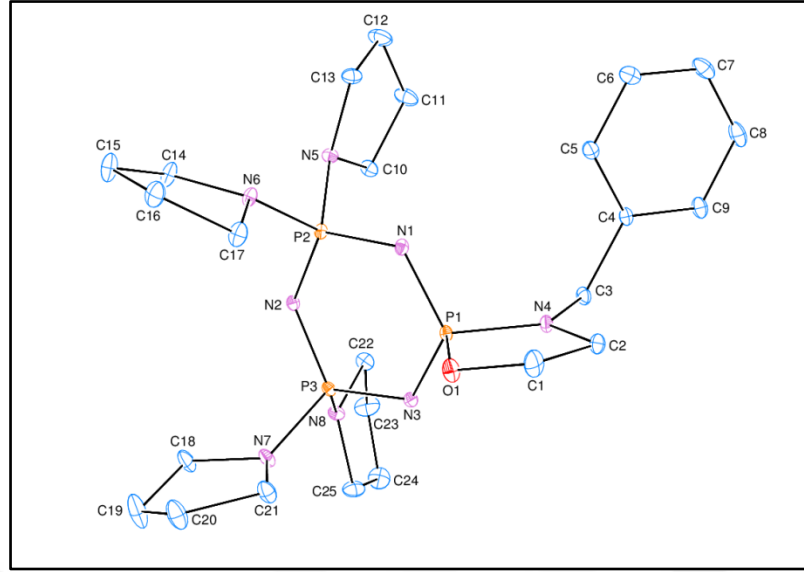
Çizelge 4. 10 Bileşik 5 in kristal verileri ve yapının çözülmesine ait parametreler

Kapalı Formülü	C ₂₅ H ₄₃ N ₈ P ₃ O
Mol Kütlesi	564,60
Kristal Sistemi	Triklinik
Uzay Grubu	P-1
<i>a</i> (Å)	10.0618(3)
<i>b</i> (Å)	10.1133(3)
<i>c</i> (Å)	14.3780(4)
α (°)	91.355(2)
β (°)	96.254(3)
γ (°)	92.965(2)
Birim hücre sayısı (<i>Z</i>)	2
μ (cm ⁻¹)	0,239 (Mo K α)
ρ (calcd) (g cm ⁻³)	1,292
Toplam yansıma sayısı	21354
Çözüm için gerekli data sayısı	5111
<i>R</i> _{int}	0,0281
2 θ _{max} (°)	50,06
<i>T</i> _{min} / <i>T</i> _{max}	0,675 / 0,765
Parametre sayısı	334
<i>R</i> [<i>F</i> ₂ > 2 σ (<i>F</i> ₂)]	0,0522
<i>wR</i>	0,1469

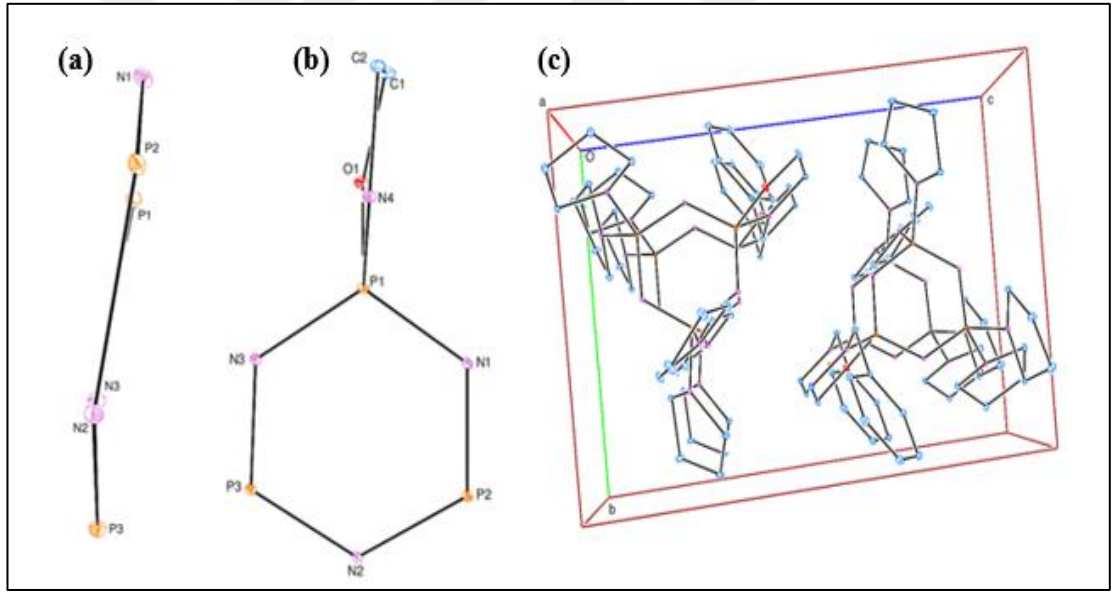
Çizelge 4.11 C₂₅H₄₃N₈P₃O (bileşik 5) kristaline ait atomlar arası bağ uzunlukları ve bağ açıları

Bağ Uzunlukları	
P1– N1	1,574(2)
P1– N3	1,584(2)
P2– N1	1,600(2)
P2– N2	1,594(2)
P3– N2	1,588(2)
P3– N3	1,603(2)
P1– N4	1,641(2)
P1– O1	1,607(2)

Bağ Açıları	
N2– P2– N1	115,81(11)
N2– P3– N3	115,85(11)
N1– P1– N3	116,27(12)
P1– N3– P3	123,03(14)
P1– N1– P2	123,98(14)
P2– N2– P2	123,03(13)
O1– P1– N4	93,93(11)



Şekil 4.4 $C_{25}H_{43}N_8P_3O$ (bileşik 5) kristalinin ORTEP çizimi



Şekil 4.5 $C_{25}H_{43}N_8P_3O$ (bileşik 5) kristalinin: a. fosfazen, b. spiro halkalarının konformasyonları, c. paketlenme diyagramı

Uygun tek kristali elde edilen bileşik 5'in X-ışınları kırınım metre yöntemiyle kristal yapısı belirlenmiş, fosfazen halkasının ve beş-üyel *spiro*-halkanın konformasyonları, bağ açıları ve bağ uzunlukları incelenmiştir. Tamamen süstitüefosfazen bileşiğinin ORTEP diyagramı, halka konformasyonları ve paketlenme diyagramı Şekil 4.4 ve 4.5'de verilmiştir. İncelemelere göre fosfazen halkasının, P1/N1/P2/N2/P3/N3,

burkulmuş yapıda [$Q_T = 0,120(2)$] ve beş üyeli *spiro*- halkanın (P1/N4/C2/C1/O1) zarf konformasyonunda olduğu bulunmuştur. Fosfazen halkasının ortalama P-N (endocyclic) bağ uzunluğu 1,591(2) Å olarak hesaplanmıştır ve bu değer halka dışı (exocyclic) ortalama P-N bağ uzunluğundan [1,641(2) Å] küçüktür. Fosfazen halkasında halka içi P-N bağ uzunluğu 1,574(2)-1,603(2) Å aralığındadır. Ayrıca, kristalin bağ açıları incelendiğinde N1– P1– N3 açısının standart bileşik olan trimerdeki bağ açısına göre daraldığı belirlenmiştir.

4.5 Antimikrobiyal Aktivite

2500 µM derişimdeki **3-12**, **13-b**, **14-a** ve **14-b** bileşikleri ve pozitif kontrol olarak kullanılan antibakteriyel (ampisilin ve kloramfenikol) ve antifungal (ketakonazol) ilaçların antimikrobiyal aktivitesi kuyu difüzyon yöntemi ile incelenmiş ve inhibisyon zon çapları mm cinsinden ölçülmüştür. Bileşiklerin bazı mikroorganizmalara karşı oluşturdukları inhibisyon zonları çizelge 4.13’de; MIC, MBC ve MFC değerleri sırasıyla çizelge 4.14 -4.15’de verilmiştir.

Çizelge 4.12 Bileşiklerin bakteriler üzerine gösterdiği antimikrobiyal aktivite inhibisyon zon çapları (mm)

Test Mikroorganizma	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<i>E. Coli</i> ATCC 25922	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. Coli</i> ATCC 35218	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. Hirae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	20,3±0,5	-
<i>E. Faecalis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>K. Pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>P. Aeruginosa</i>	-	-	-	21,7 ± 0,9	16,7±0,9	15,0±1,0	-	-	16,0±0,8	-
<i>P. Vulgaris</i>	15,0 ±0,0	-	-	-	-	-	-	16,0±1,0	15,7±0,5	-
<i>S. Typhimurium</i>	16,7 ± 0,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. Aureus</i>	-	-	-	15,5 ± 0,5	-	-	13,0 ± 0,8	12,7±0,5	-	-
<i>B. Subtilis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>B. Cereus</i>	-	-	-	-	-	-	15,0±0,0	-	-	-
<i>C. Tropicalis</i>	-	-	-	-	-	-	-	20,0±0,0	-	-
<i>C. Albicans</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. Krusei</i>	-	14,7±0,9	-	-	15,7±0,5	16,3±0,5	16,3 ± 0,5	15,0±1,0	-	14,5±0,5

Çizelge 4.12 Bileşiklerin bakteriler üzerine gösterdiği antimikrobiyal aktivite inhibisyon zon çapları (mm) (devam)

Test Mikroorganizma	13b	Amp	C	Keto
<i>E. coli</i> ATCC 35218	-	-	8 ± 0	NS
<i>E. coli</i> ATCC 25922	13 ± 1	18 ± 0	25 ± 0	NS
<i>B. cereus</i> NRRL B-3711	-	-	-	NS
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	11 ± 1	23 ± 1	21 ± 0	NS
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	11 ± 0	44 ± 1	24 ± 1	NS
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	-	27 ± 0	20 ± 0	NS
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	12 ± 1	60 ± 0	34 ± 0	NS
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	13 ± 1	-	31 ± 1	NS
<i>S. typhimurium</i> ATCC 14028	-	-	13,0 ± 0,8	12,7±0,5
<i>E. hirae</i> ATCC 9790	-	-	-	-
<i>P. vulgaris</i> RSKK 96029	12 ± 1	-	15,0±0,0	-
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	-	-	-	20,0±0,0
<i>C. krusei</i> ATCC 6258	-	-	-	-
<i>C. tropicalis</i> Y-12968	-	16,3±0,5	16,3 ± 0,5	15,0±1,0

Çizelge 4.13 MIC (minimal inhibitör konsantrasyon)

	3	4	6	7	8	9	10	11	12
<i>E. hirae</i>								500 µM	
<i>S. aureus</i>			250 µM						
<i>P. aeruginosa</i>			125 µM	125 µM	125 µM			125 µM	
<i>P. vulgaris</i>	250 µM				250 µM			250 µM	
<i>S. typhimurium</i>	250 µM								
<i>B. cereus</i>						125 µM			
<i>C. tropicalis</i>							250 µM		
<i>C. krusei</i>		250 µM		125 µM	125 µM	125 µM	125 µM		250 µM

Çizelge 4.15 MBC ve MFC (minimal bakterisidalkonsantrasyon ve minimal fungisidal konsantrasyon)

	3	4	6	7	8	9	10	11	12
<i>E. hirae</i>								1000 µM	
<i>S. aureus</i>			500 µM						
<i>P. aeruginosa</i>			250µM	125 µM	250 µM			125 µM	
<i>P. vulgaris</i>	250µM				250 µM			250 µM	
<i>S. typhimurium</i>	500 µM								
<i>B. cereus</i>						125 µM			
<i>C. tropicalis</i>							500 µM		
<i>C. krusei</i>		500 µM		250 µM	250 µM	250 µM	250 µM		500 µM

<i>Candida krusei</i> (12)	<i>Candida tropicalis</i> (10)	<i>Candida krusei</i> (9)	<i>Candida krusei</i> (7)
<i>Candida krusei</i> (4)	<i>Candida krusei</i> (8)	<i>Candida krusei</i> (12)	<i>Salmonellatyphimurium</i> (3)
<i>Proteus vulgaris</i> (11)	<i>Staphylococcus aureus</i> (6)	<i>Proteus vulgaris</i> (3)	<i>Proteus vulgaris</i> (8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (6)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (8)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (7)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (11)
	<i>Enterococcus hirae</i> (11)	Pozitif kontrol	

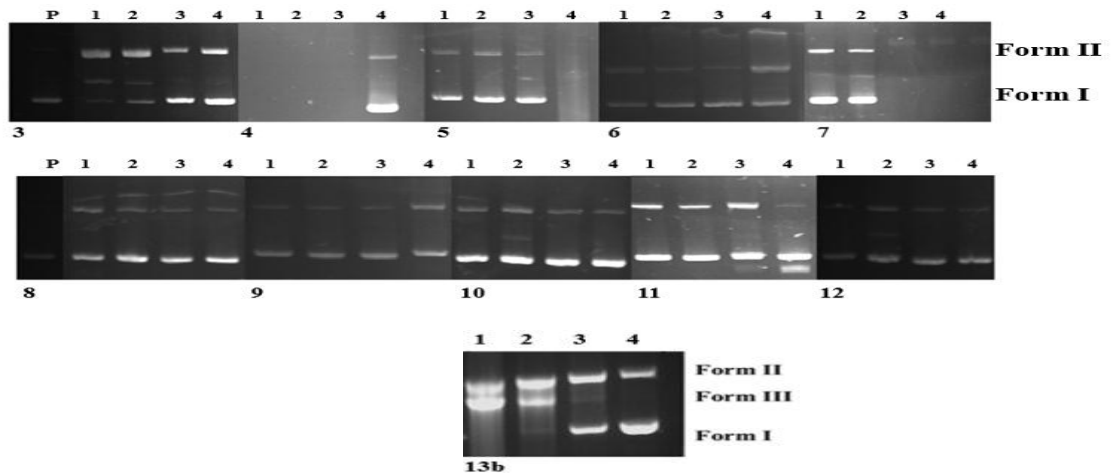
Şekil 4.6 Özütlerin mikroorganizmalar üzerinde oluşturdıkları inhibisyon zonları

Çalışmada kullanılan bakterilere karşı oluşan inhibisyon zon çapları Çizelge 8.8; mayalara karşı oluşan inhibisyon zon çapları ise Çizelge 8.11’de gösterilmiştir..Bileşik 3 *P. vulgaris* ve *S. Typhimurium* bakterisinin büyümesini inhibe ederken bileşik 11 *E. hirae*, *P. aeruginosa* ve *P.vulgaris* büyümesini inhibe ettiği gözlenmiştir. Bununla birlikte bileşik 7 ise *P. aeruginosa* bakterisi ve *C. Kruseimayasına* karşı etkili olmuştur. Bileşik 9 ise *S. aureus*, *B. Cereus* bakterileri ve *C. kruseimayasına* karşı etkili olmuştur. Bileşik 8 ise *P. aeruginosa* bakterisine, bileşik 10 *P. vulgaris* ve *S. Aureus* bakterileri ve *C. tropikalis* mayasına, madde 6 ise *P. aeruginosa* ve *S. aureus* bakterilerine etkili olmuştur.

4.6 Bileşiklerin DNA ile Etkileşimi

Çalışmada kullanılan bileşiklerinin plazmit DNA ile etkileşimleri agaroz jel elektroforezi yöntemi ile araştırılmıştır.

Bileşik 5, 6, 8, 9 ve 10 DNA’nın hareketliliğini çok az azaltmıştır. Bileşik4 yüksek konsantrasyonlarda DNA üzerine çok etkili olmuştur ve DNA parçalanmıştır. Bileşik 3’ün de çok etkili olduğu bulunmuş. Hem form I hemde form II DNA parçalanmış, konsantrasyon azaldığında ise form I in yoğunluğu azalırken form II ‘nin yoğunluğu artmış ayrıca form III DNA ya da rastlanmıştır.



Şekil 4.7 pBR322 plazmid DNA ile inkübe edilen farklı konsantrasyonlardaki benzilaminofosfazenlerin elektroforetik sonuçları

P: Plazmit DNA; 1: 2500 µM; 2: 1250 µM; 3: 625 µM; 4: 312 µM; 5: 156 µM.

5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Yüksek lisans tezi kapsamında yapılan çalışmalardan çıkan sonuçlar aşağıda verilmiştir:

1. Tez çalışmasında sentezlenen NO donör atomlu mono ve dispirofosfazen bileşiklerinin (1, 2, 3, 4, 5 ve 6 hariç) tamamı yeni bileşiklerdir. Oluşması muhtemel ürünlerden (ansa-, bino-vb.) sadece spirofosfazenlerin elde edilmiş olması nedeniyle bu reaksiyonlar yer seçimli (regioselektif)'dir.

2. Dispirofosfazen bileşiklerinin (13 ve 14) cis ve trans geometrik izomerleri kolon kromatografisi yöntemi ile ayrılabilmiştir.

3. Tetrakloro monospirofosfazenlerin pirolidin, piperidin, morfolin ve DASD ile reaksiyonlarından tamamen süstitüefosfazen bileşikleri (5-12) elde edilmiştir.

4. Elde edilen tüm bileşiklerin yapılarının belirlenmesinde element analizi, kütle spektrometresi, FTIR, ^1H , ^{13}C , ^{31}P NMR tekniklerinden faydalanılmıştır. Bu bulguların spektroskopi bilimine katkılarının olacağı düşünülmektedir.

5. Cis ve trans dispirofosfazen türevlerinde iki adet fosfor merkezi vardır. Cis izomerin mezo formunda, trans izomerin ise rasemik karışım halinde olması beklenmektedir. Bu bileşiklerin kiral özelliklerinin tam olarak incelenmesinin “fosfazen kimyasında optikçe aktiflik” konusuna önemli katkıları olacağı açıktır.

6. Uygun kristalleri elde edilen bir adet tamamen-süstitüefosfazen bileşiğinin moleküler ve katı hal yapısı X-ışını kırınım tekniği ile aydınlatılmıştır. Bu bileşiklerin fosfazen ve spiro-halkalarının halka konformasyonları belirlenmiştir.

7. Sentezlenen tüm fosfazen bileşiklerinin antimikrobiyal aktiviteleri bazı bakterilere ve bazı mayalara karşı araştırılmıştır. Bazı fosfazen bileşiklerinin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin olduğu belirlenmiştir.

8. Sentezlenen bileşiklerin plasmid DNA (pBR322) ile etkileşimleri de araştırılmıştır. İncelenen bileşiklerin DNA'nın hareketliliği üzerine az veya çok etki ettikleri bulunmuştur.



KAYNAKLAR

- Ahmed F.R. and Fortier, S. 1980. *Acta Crystallogr. B* 36 1456–1460.
- 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, $\text{Cl}_3\text{P}:\text{NSiMe}_3$ and $(\text{NPCl}_2)_3$. *Inorg. Chem.*, Vol. 38; pp.280-283.
- Allen, C.W. and Moeller, T.W. 1968. *Inorg. Chem.* 7 2177–2183.
- Allen, C.W. 1991. Regio and stereochemical control in substitution reactions of cyclophosphazenes, *Chem. Rev.*, 91; 119-135.
- Allen, C.W. 1994. Linear, cyclic and polymeric phosphazenes. *Coord. Chem. Rev.* 130; 137-173.
- 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. Synthesis, Stereogenic Properties, Structural and Elektrochemical Investigations, Biological Activities, And DNA Interactions of New spirocyclic Mono- and bisferrcenylphosphazene Derivatives., *Inorg.Chem.*, 48, 10102-10116
- Beak, H. Cho, Y., Lee, C. and Shon, Y. 2000. Synthesis and Antitumor Activity of Cyclotriphosphazene-(diamine) Platinum(II) Conjugates. *Anti Cancer Drugs*, 11; 715-725.
- Beşli, S., Coles, J., Davies, D.B., Eaton, R.J., Hursthouse, M.B., Kılıç, A., Shaw, R.A., Ciftci, G.Y. and Yesilot, S. 2003. Anomalous NMR behavior of mesocompounds with remote stereogenic centers on addition of chiral shift reagent or chiral solvating agent. *J. Am. Chem. Soc.*, vol.125; pp.4943-4950.
- Beşli, S., Coles, S.J., Davies, D.B., Eaton, R.J., Hursthouse, M.B., Kılıç, A., Shaw, R.A. and Eur. J. 2005. *Inorg. Chem.* 959–966. Derivatives Of Cyclotriphosphazatriene Cis (Mezo) and Trans (Racemic) Isomers. *Inorganic Chemistry Communications*, 7; 657-661, 2004.
- Beşli, S., Davies, D.B., Kılıç, A., Shaw, R.A., Sahin S., Uslu A. and Yesilot S. 2006a. Comparison of high-performance liquid chromatography of cyclotriphosphazene derivatives with one or two equivalent stereogenic centres. *Journal of Chromatography A*, 1132; 201-205.
- 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: A comparison 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.

- Beşli, S. Allen, C.W., Mutlu-Balcı, C., Kara, G., Yeşilot, S. and Uslu, A. 2017. Stereochemical aspects of cyclotriphosphazenes: Prochiral and pseudoasymmetricphosphorus atoms. *Polyhedron*, 135; 49-59.
- 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.
- Brandt, K., Kruszynski, R., Bartzak, T.J. and Czomperlik, I.P. 2001. AIDS - related lymphoma screen results and molecular structure determination of a newcrown ether bearing aziridinylcyclophosphazene, potentially capable of ionregulated DNA cleavage action. *Inorg. Chim. Acta*. 322; 138-144.
- Breza M., The Electronic Structure Of Planar Phosphazene Rings, *Polyhedron*, 19, 389-397, 2000
- Cahn, R. S., Ingold, C. K. and Prelog, V. 1976. IUPAC rules for the nomenclature of organic cemistry E. Stereochemistry. *Pure Appl. Chem.*, 45;10-30.
- Carroll, A.P., Shaw, R.A., *J. Chem. Soc. A* 1965 914–921.
- Cameron, Borecka, T.S.,Kwiatkowski B. and Observed, W. 1994. Theoretical Deformation Density Studies of the Aziridinyl, Benzene and PhosphazeneRings in the Crystal Structure of the Benzene Solvate of Hexa aziri dinylcy clotrip hosp hazene. *J. Am. Chem. Soc.*, 116: 1211-1219,
- Chandrasekaran, Krishnamurthy A. and M. Nethaji, S.S. 1993. *Inorg. Chem.* 32 6102–6106.
- Coles, S.J., Davies D.B., Eaton, R.J., Hursthouse, M.B., Kılıç, A., Mayer, T.A., Shaw, R.A., Yenilmez G., Chiral Configurations of Spermine-bridgedcyclotriphosphazatrienes., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 365-370, 2002.
- Coles Davies, S.J., Eaton, D. B., R. J., Hursthouse, M. B., Kılıç, A., Shaw, R. A., Şahin, Ş., Uslu, A., and Yeşilot, S. Stereogenic Properties Of 1,3-Disubstitue
- Beşli, S. Coles, S.J. Davies, D.B. Hursthouse, M.B. Kılıc, A. and Shaw, R.A. 2007. *DaltonTrans.* 2792–2801.
- Beşli, S., S.J. Coles, D.B. Davies, A. Kilic, E. Okutan, R.A. Shaw, E. Tanrıverdi Eşik, G.Yenilmez 2011. Çiftçi, *Dalton Trans.* 40 4959–4969.
- Beşli, S., S.J. Coles, L.S. Coles, D.B. Davies, A. Kılıç, 2012. *Polyhedron* 43 176–184.
- Beşli S., C. Mutlu, F. Yuksel, *Dalton Trans.* 42 (2013) 16709–16722.
- Coles, S.J., Davies, D.B., Eaton, R.J., Hursthouse, M.B., Kılıç, A., Shaw, R.A. and Uslu, A. 2004. Chiral configurations of spirane-bridgedcyclotriphosphazenes. *Eur. J. Org. Chem.*; 1881-1886.
- Coşkun S. ve Işıklan M. 2011 N/O Donörlü spiro halkalı fosfazen bileşiklerinin sentezi, stereojenik, spektroskopikve kristallografiközelliklerinin incelenmesi
- Coşut, B., Durmus, M., Kılıc, A., Yeşilot, S. *Inorg. Chim. Acta* 366 (2011) 161–172.

- Davies, D.B., Clayton, A.T., Eaton, E.R., Shaw, R.A., Egan, A., Hursthouse, M.B., Sykara, D.G., Czomperlik, I.P., Siwy, M. and Brandt, K. 2000. Chiral configurations of cyclophosphazenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 122;12447-12457.
- 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 cycloliner polymers. *Eur. J. Chem.*, 1673-1684.
- 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 Inorganic Ring Systems*, Wiley Interscience, London, 1970.
- Hartsuiker, J.G., A.J. Wagner, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1978) 1425–1430.
- Işıklan, M., Asmafiliz, N., Özalp, E. E., İlter, E. E., Kılıç, Z., Çoşut, B., Yeşilot, S., Kılıç, A., Öztürk, A., Hökelek, T., Koç Bilir, L.Y., Açık, L., Akyüz, E., Phosphorus-Nitrogen Compounds. 21. Synthesis, Structural Investigations, Biological Activities, and DNA Interactions of New N/O Spirocyclic Phosphazene Derivatives. The NMR Behaviors of Chiral Phosphazenes with Stereogenic Centers upon the Addition of Chiral Solvating Agents., *Inorg. Chem.*, 49 (15): 7057-7071, 2010.
- İlter, E.E., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Işıklan, M., Hökelek, T., Çaylak, N. Ve Şahin, E., “Phosphorus-Nitrogen Compounds. 14. Synthesis, Stereogenism, and Structural Investigations of Novel N/O Spirocyclic Phosphazene Derivatives”, *Inorganic Chemistry*, 46, 9931-9944, 2007.
- Jaeger, R. and Gleria, M. 1998. Poly(Organophosphazene)s and related compounds: Synthesis, properties and applications. *Prog. Poly. Sci.*, 23; 179-276.
- K. Fincham, H.G. Parkes, L.S. Shaw, R.A. Shaw, M.B. Hursthouse, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1988) 1169–1178.
- K. Muralidharan, N.D. Reddy, A.J. Elias, *Inorg. Chem.* 39 (2000) 3988–3994.
- Konar, V. Yılmaz, Ö., Öztürk, A.Ğ., Kirbağ, S. and Arslan, M. 2000. Antimicrobial and Biological Effects of Bomphos and Phomphos and Bacterial and Yeast Cells. *Bioorg. Chem.*, 28; 214-225.
- Labarre, J.F., *Top. Curr. Chem.* 129 (1985) 173–230.
- Laberre, C.F., Bovin, O. J. and Goly, J. 1979. *Acta Cryst.*, B35; 1182-1186.
- Liebig, J., *Ann. Chem.*, 11, 139, 1834.
- Niecke, E. and Bitter, W. 1973. N-trimethylsilyl-trichlorophosphinimin. *Inorganic and Nuclear Chemistry Letters*, Vol. 9; 127-129.
- Porwollik-Czomperlik, I., Brandt, K., Clayton, A. T., Davies, D. B., Eaton, R. J., Shaw, R. A., Diastereoisomeric Singlycyclophosphazene-Macrocyclic Compounds, *Inorg. Chem.*, 41; 4944-4951, 2002. P. Clare, D.B. Sowerby, B. Green, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 21 (1972) 2374–2377.

- Quici, S., Manfredi, A., Maestri, M., Manet, I., Passaniti, P., and Balzani, V. 2000. Synthesis and photophysical properties of polyazacrown ethers with appended naphthyl or anthracenyl units. *Eur. J. Org. Chem.*, 2041-2046.
- Enjalbert, R., J. Galy, P. Castera, J.F. Labarre, *Acta Crystallogr. C* 44 (1988) 1813–1815.
- Cahn, R.S. Ingold, C., Prelog, V., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 5 (1966) 385–415.
- Schmutz, J.L. R.H. Allcock, *Inorg. Chem.* 14 (1975) 2433–2438.
- Schenk, R. and Römer, G. 1924. *Ber.*, 57B; 1343-1345.
- Şahin S., Ün, E. Özcan, A. Uslu, F. Yuksel, A. Kılıç, *Polyhedron* 62 (2013) 250–259
- Şahin S., Ün, *Polyhedron* 70 (2014) 148–154.
- Shaw, R.A., Fitzsimmon, B.W. and Smith, B.C. 1962. The phosphazenes (phosphonitrilic compounds). *Chem. Revs.*, Vol. 62; pp. 242-281.
- Steiner, T. 2002. The whole palette of hydrogen bonds. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41; 48-76.
- Tam, T.T, Coles, S.J., Davies, D.B., Drake, A.F., Eaton R.J., Hursthouse, M.B., Kılıç, A., Shaw R.A. and Yesilot S. 2005. Chiral separation and CD characterisation of enantiomeric cyclotriphosphazene derivatives. *Chirality*, 17; 438–443.
- Vicente, V., Fruchier, A. and Cristau, H.J. 2003. Determination of ^{31}P , ^{31}P coupling constants in cyclotriphosphazenes and their influence on ^1H and ^{13}C NMR spectra of phosphorus substituents. *Magn. Reson. Chem.*, 41; 183–192.
- V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 567–583.
- Wang, B. Rivard, E. and Manners, I. 2002. A new high-yield synthesis of $\text{Cl}(3)\text{P}=\text{NSiMe}(3)$, a monomeric precursor for the controlled preparation of high molecular weight polyphosphazenes. *Inorg. Chem.*, Vol. 41; pp. 1690-1691.
- Wagner, A.J. and Vos, A. 1968. The crystal structure of compounds with $(\text{N-P})_n$ rings IV. The stable modification (T Form) of tetrameric phosphonitrilic chloride, $\text{N}_4\text{P}_4\text{Cl}_8$. *Acta Cryst.*, B24; 707-713.
- Wenzel, T. J. and Zaia, J. 1987. Organic soluble lanthanide NMR shift reagents for sulfonium and isothiouranium salts. *Anal. Chem.*, 59; 562-567

EKLER

EK 1 IR Spektrumları

EK 2 ^{31}P Spektrumları

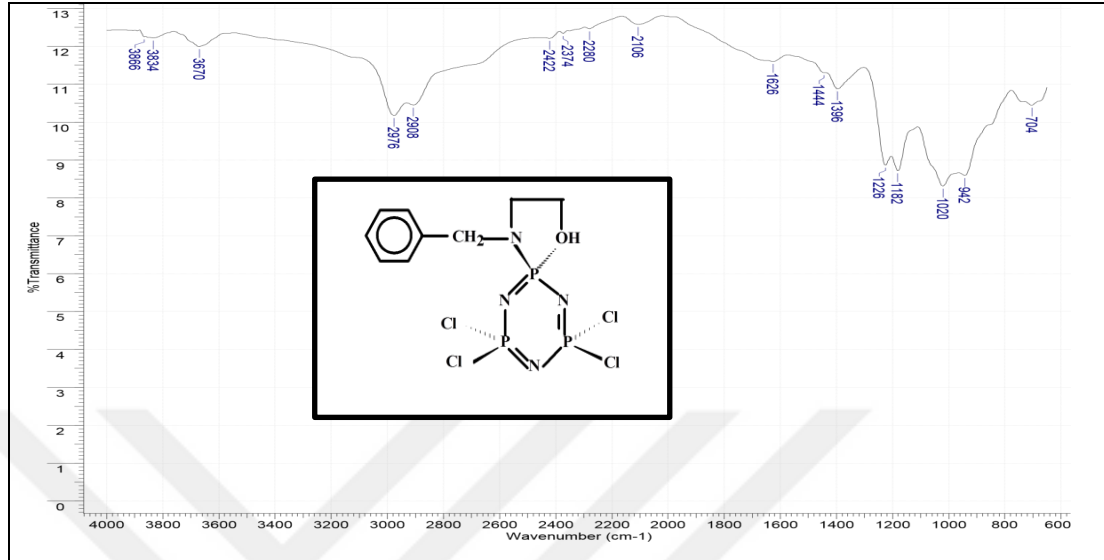
EK 3 K tle Spektrumları

EK 4 ^{13}C -NMR Spektrumları

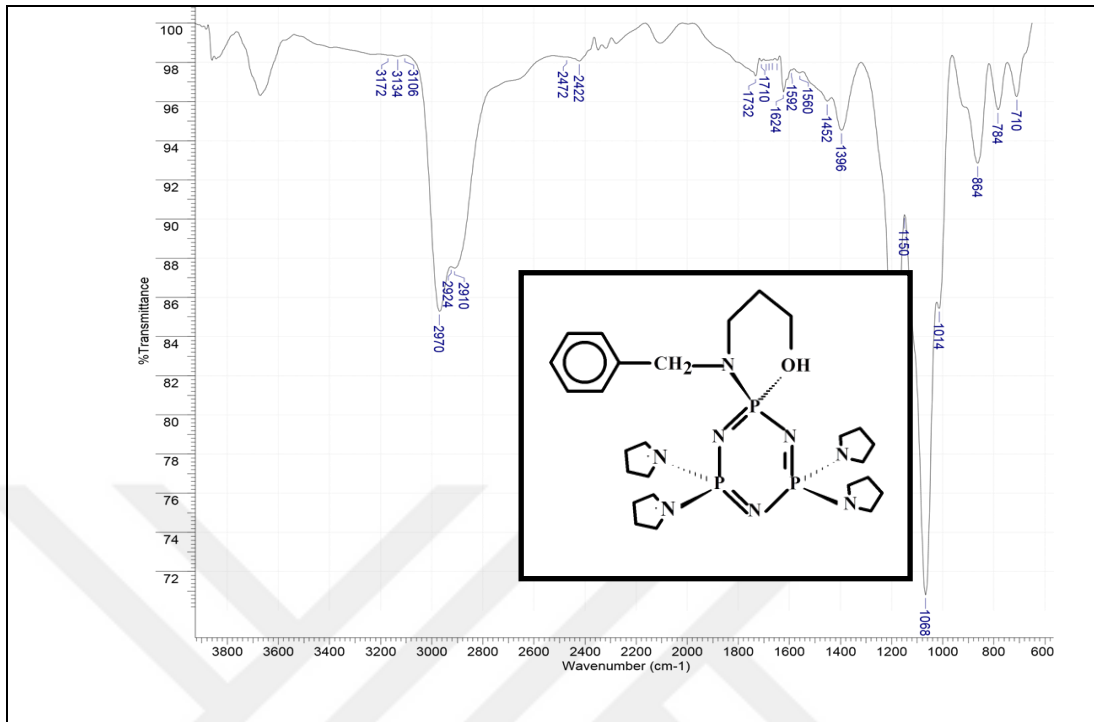
EK 5 ^1H -NMR Spektrumları

EK 1 IR SPEKTRUMLARI

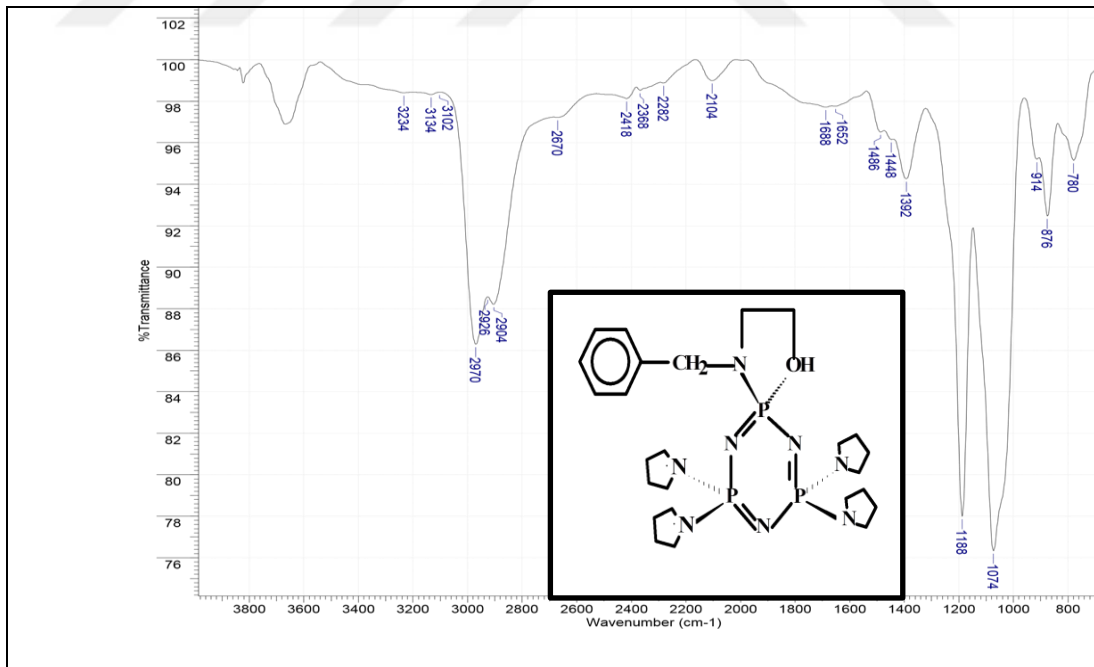
1.1 Bileşik 3'ün IR spektrumu



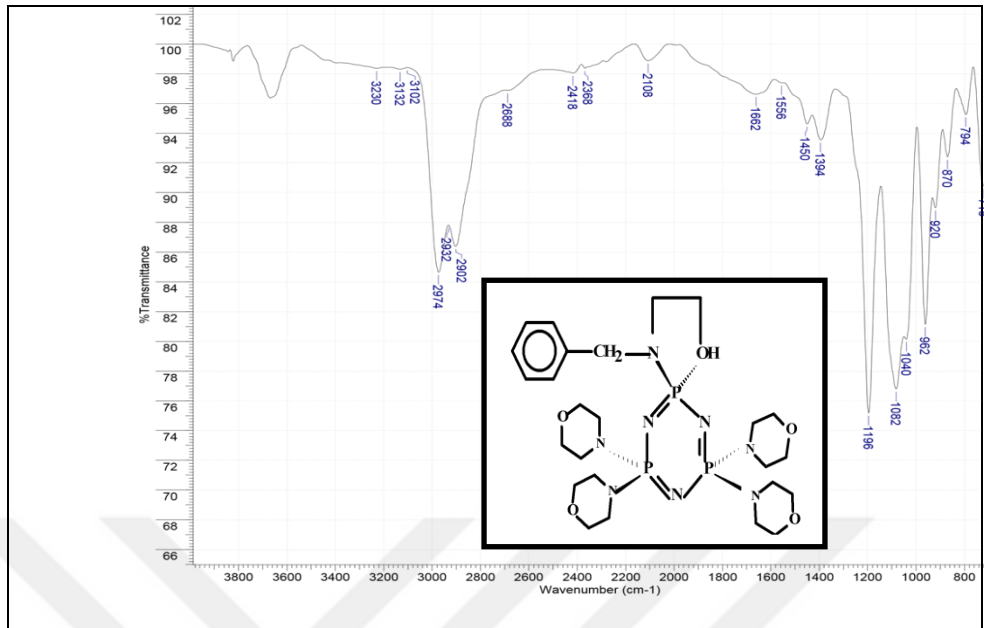
1.3 Bileşik 5'ün IR spektrumu



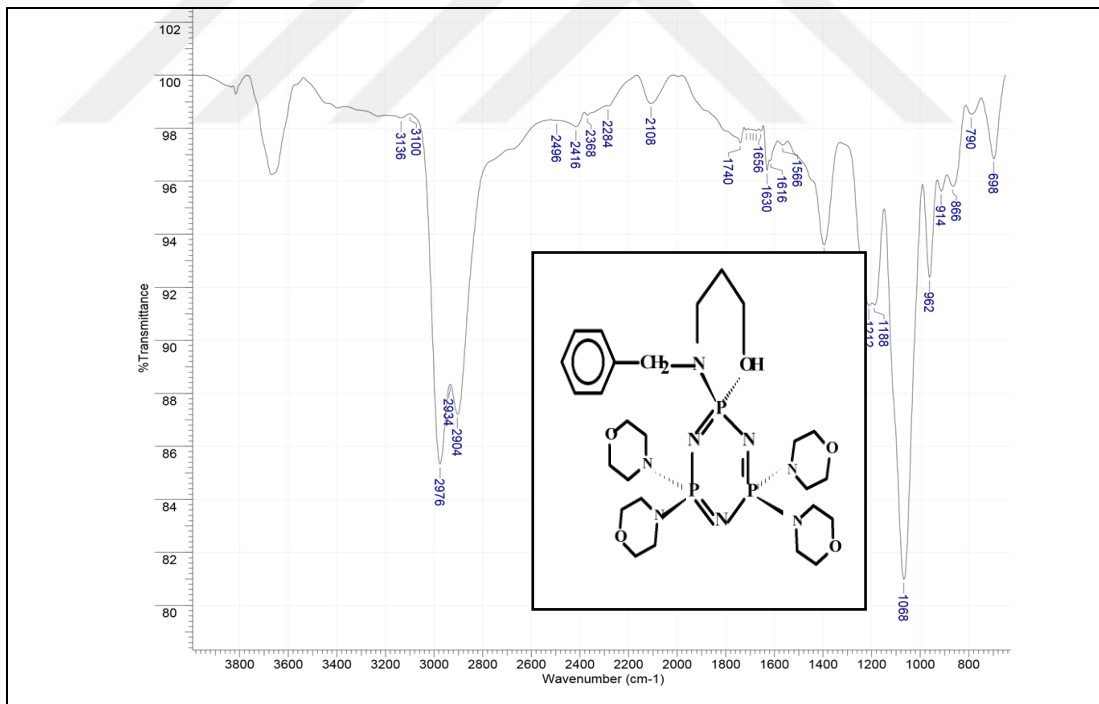
1.4 Bileşik 6'nın IR spektrumu



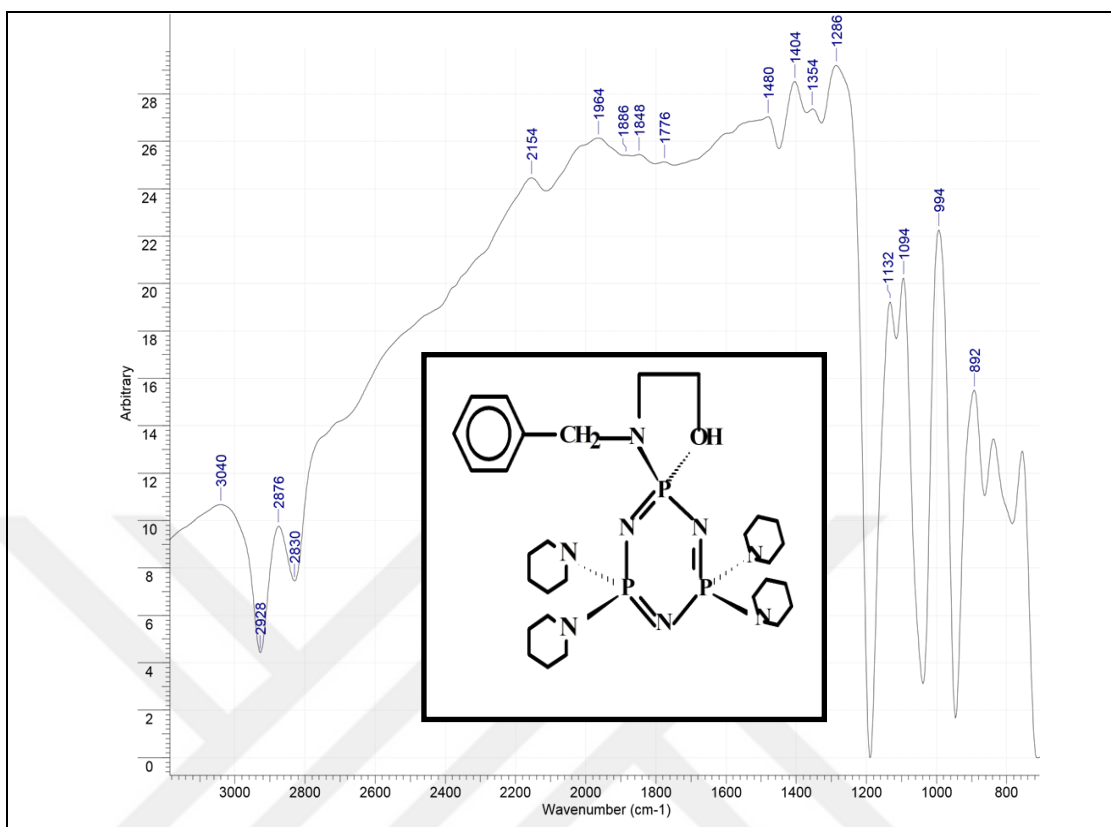
1.5 Bileşik 7'nin IR spektrumu



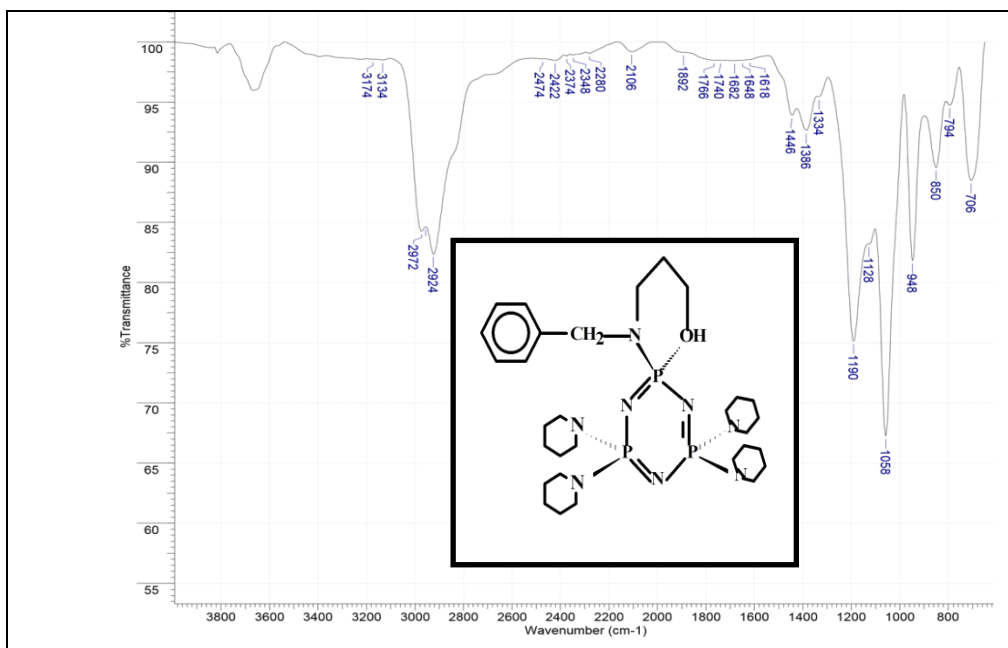
1.6 Bileşik 8'nin IR spektrumu



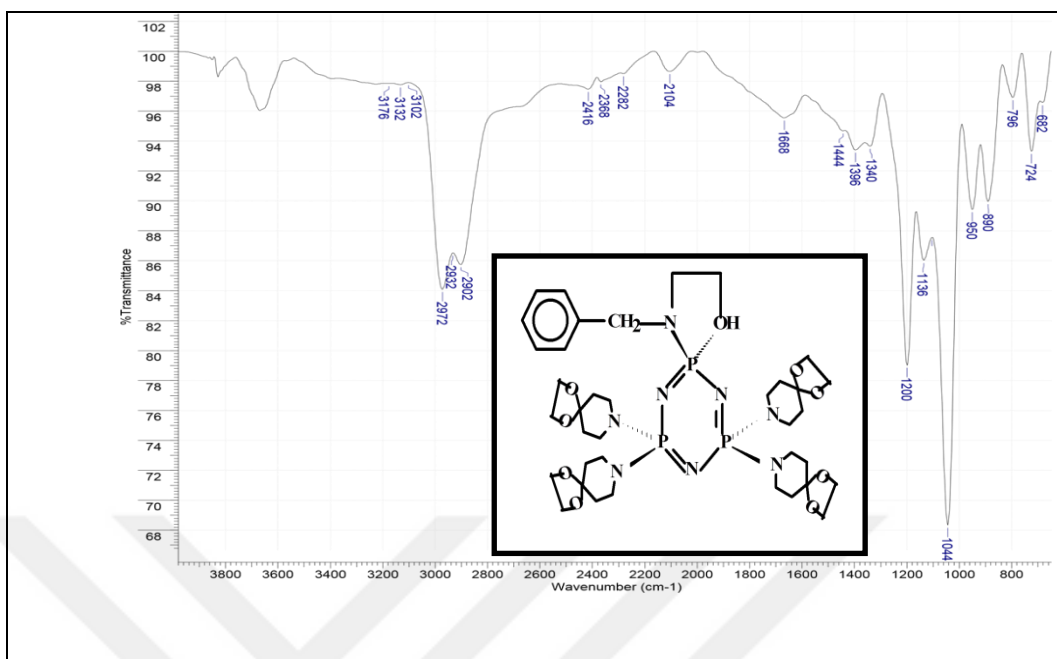
1.7 Bileşik 9'un IR spektrumu



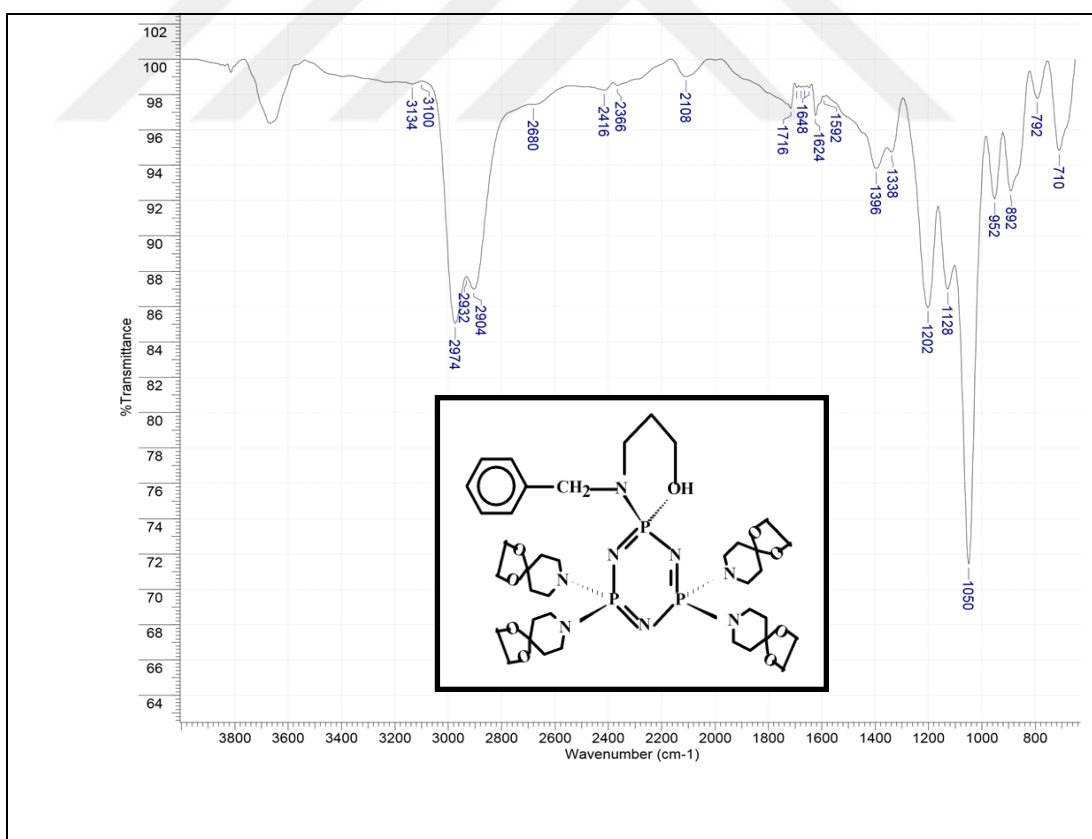
1.8 Bileşik 10'un IR spektrumu



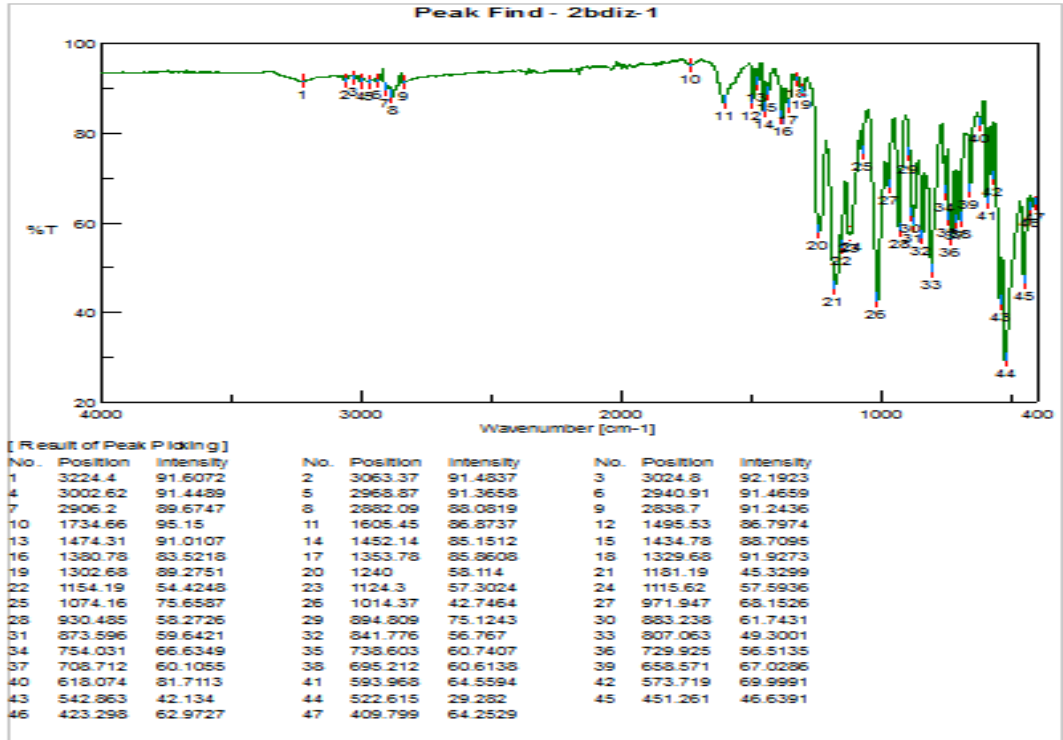
1.9 Bileşik 11'in IR spektrumu



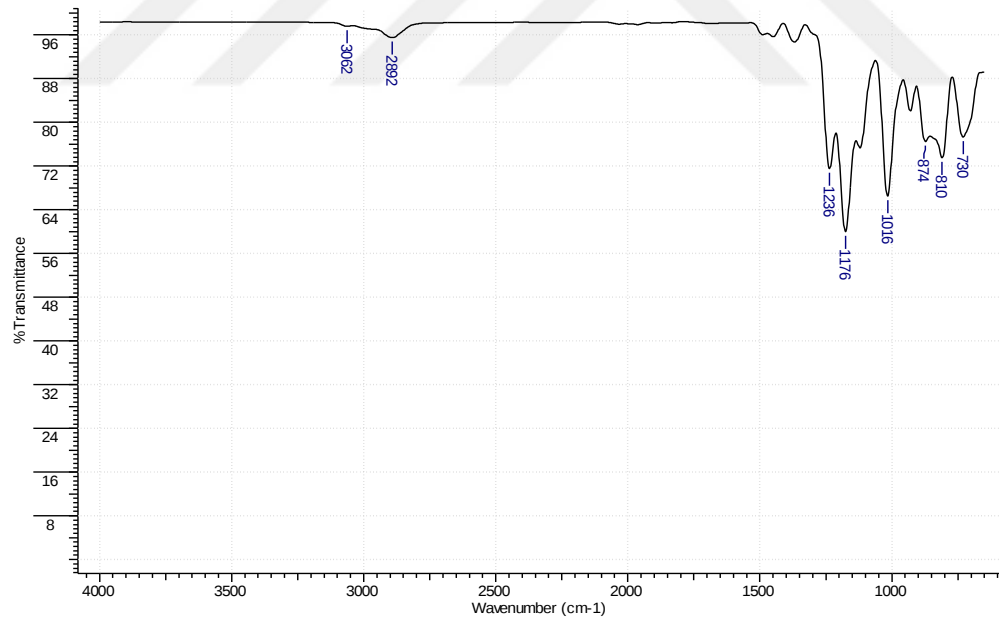
1.10 Bileşik 12'in IR spektrumu



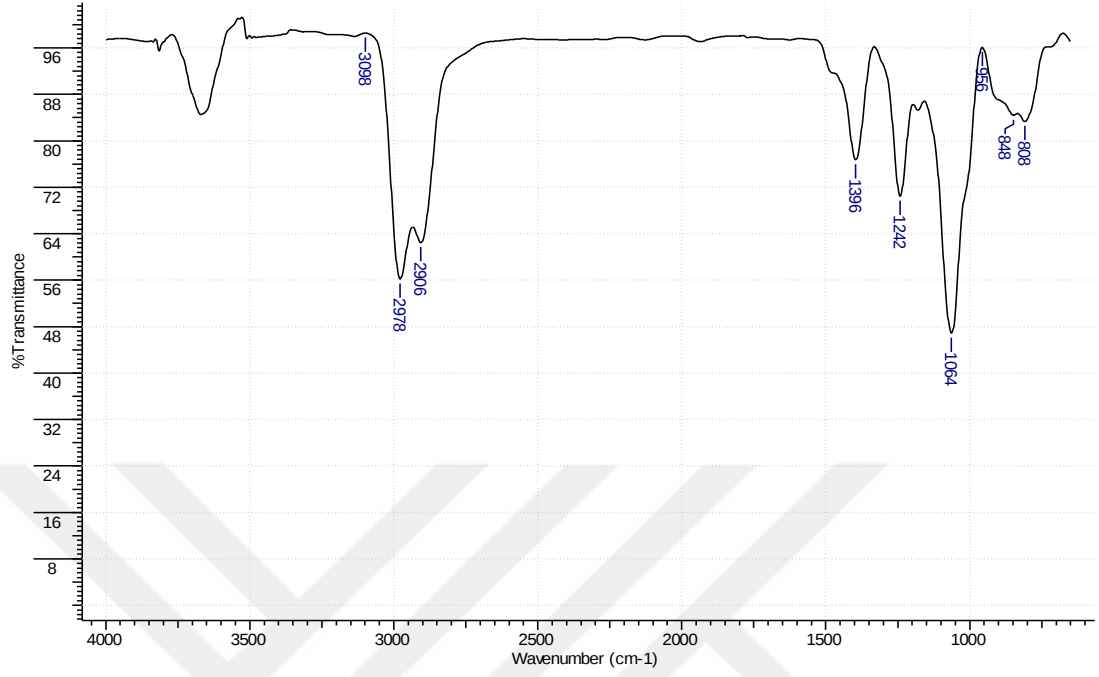
1.11 Bileşik 13-b'nin IR spektrumu



1.12 Bileşik 14-a'nin IR spektrumu

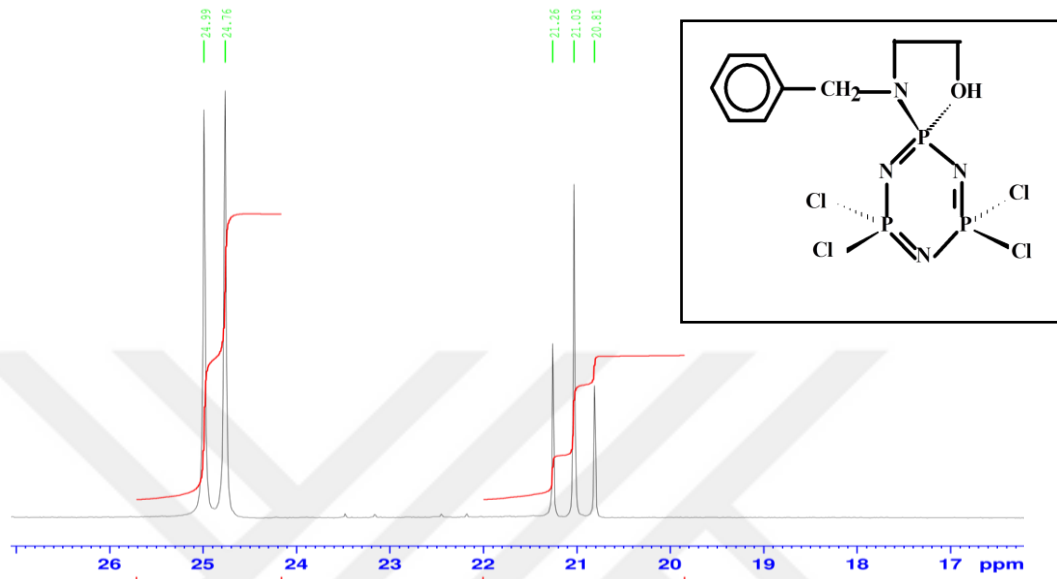


1.14 Bileşik 14-b'nin IR spektrumu



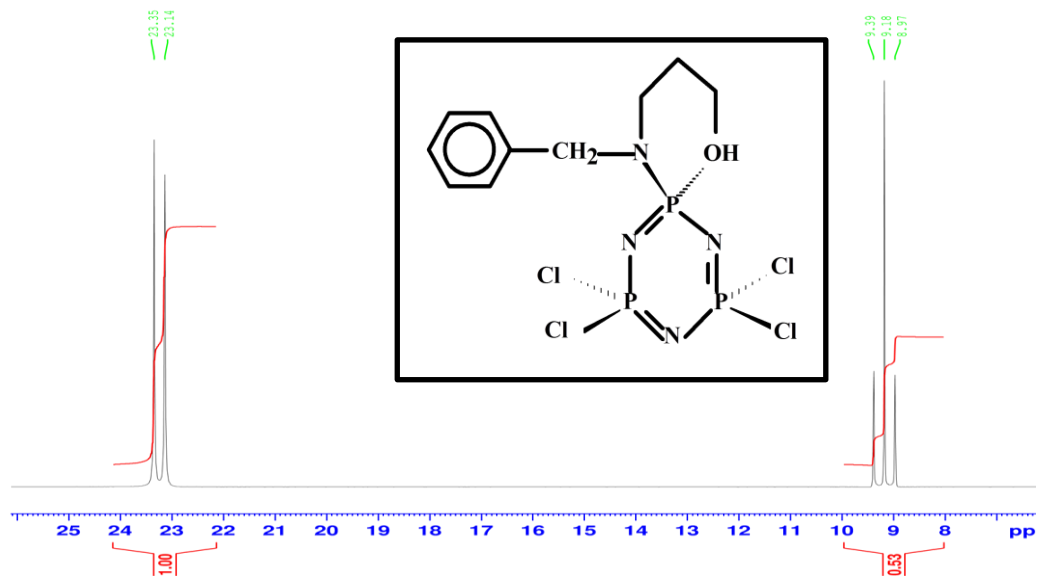
EK 2 ^{31}P -NMR Spektrumları

2.1 Bileşik 3'ün ^{31}P spektrumu



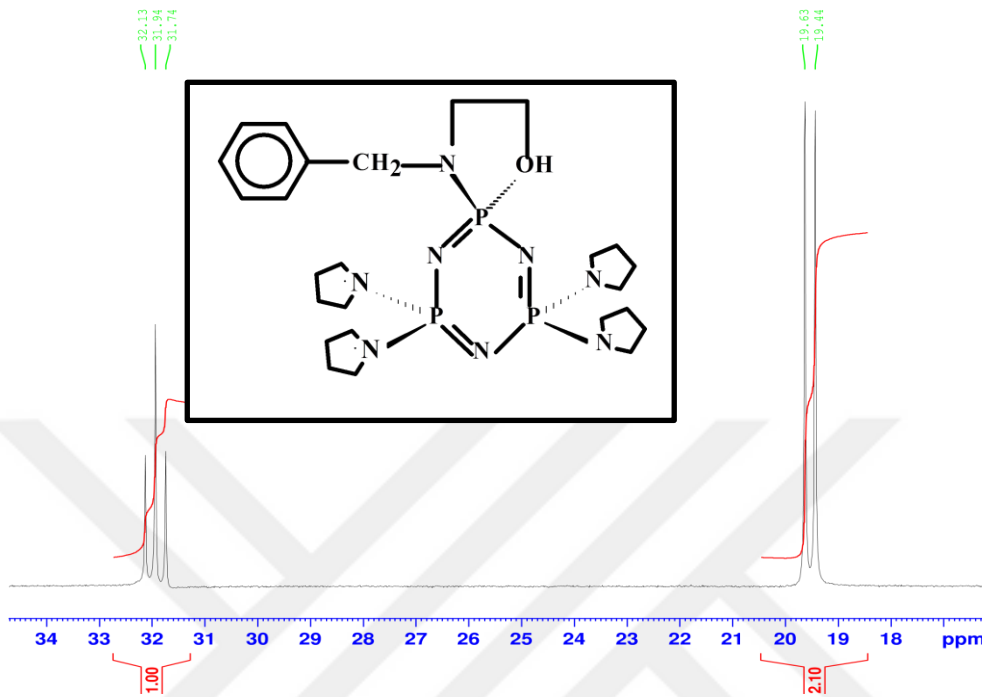
2.2 Bileşik 4'ün ^{31}P spektrumu

3OHB_31P_Decoupled



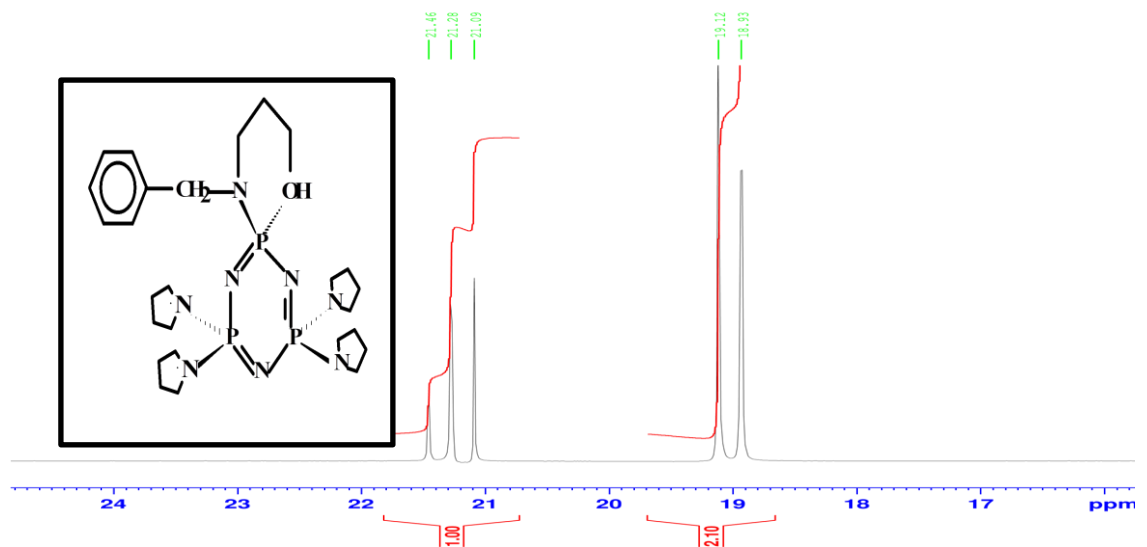
2.3 Bileşik 5'ün ^{31}P spektrumu

2OHBP_31P_Decoupled



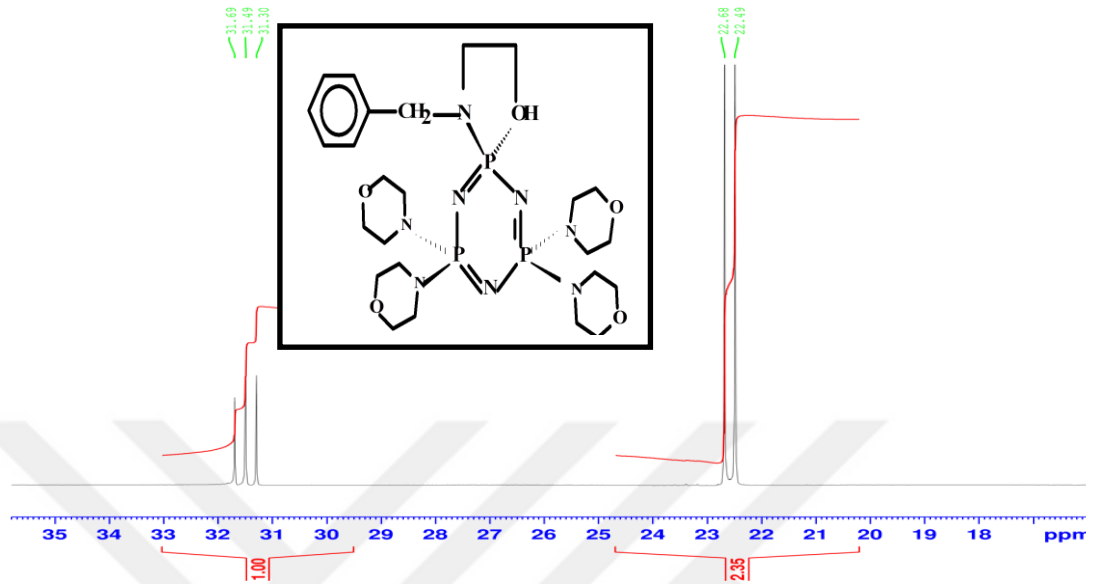
2.4 Bileşik 6'nın ^{31}P spektrumu

3OHBP_31P_Decoupled



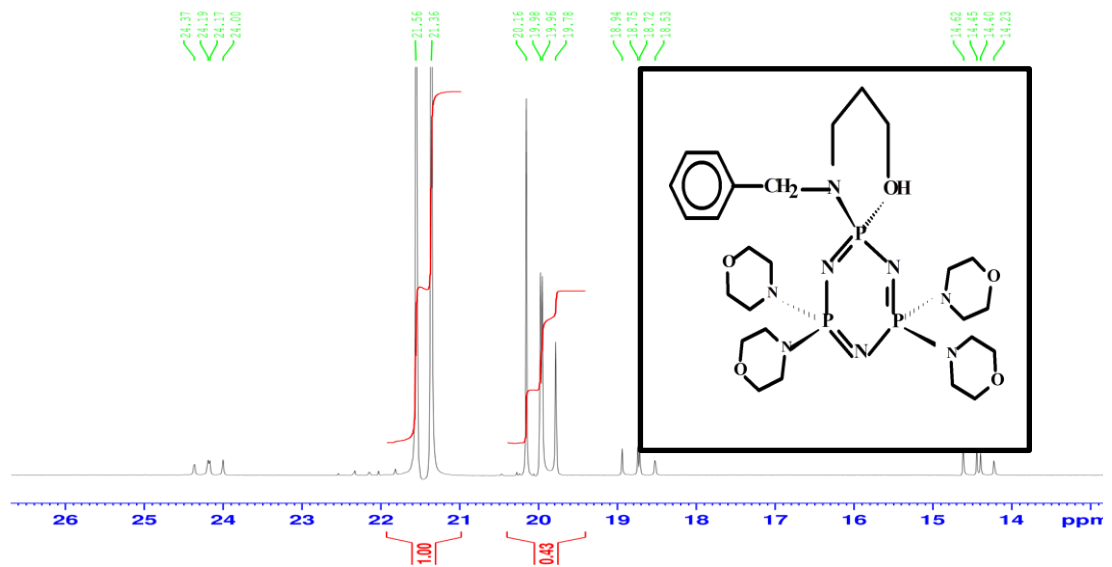
2.5 Bileşik 7'nin ^{31}P spektrumu

20HBm_31P_Decoupled



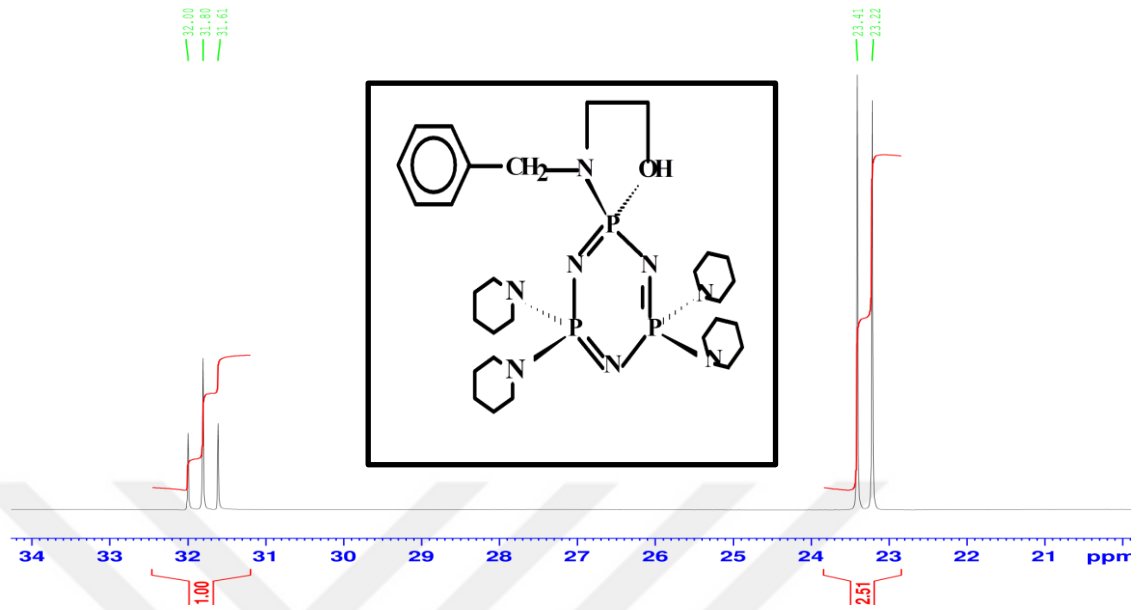
2.6 Bileşik 8'nin ^{31}P spektrumu

30HBm_31P_Decoupled



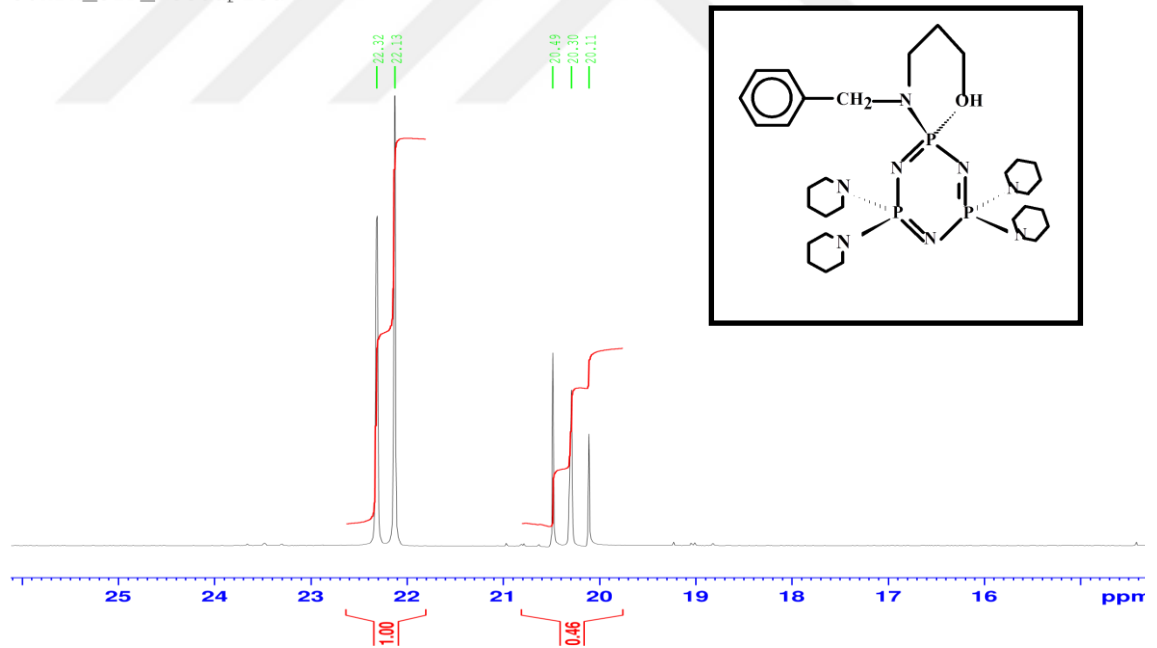
2.7 Bileşik 9'nin ^{31}P spektrumu

20HBn_31P_Decoupled



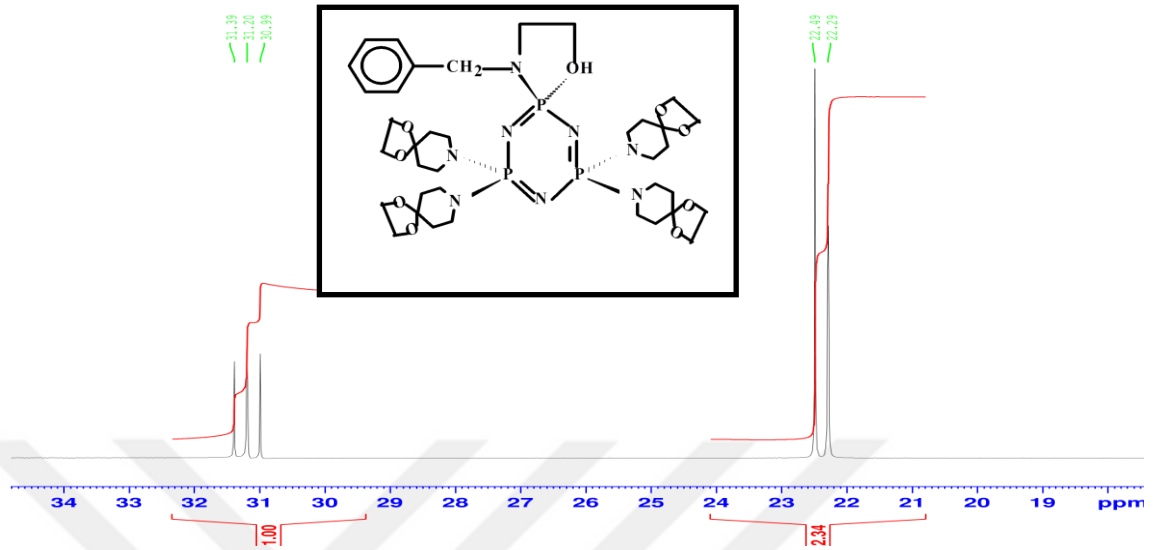
2.8 Bileşik 10'un ^{31}P spektrumu

30HBn_31P_Decoupled



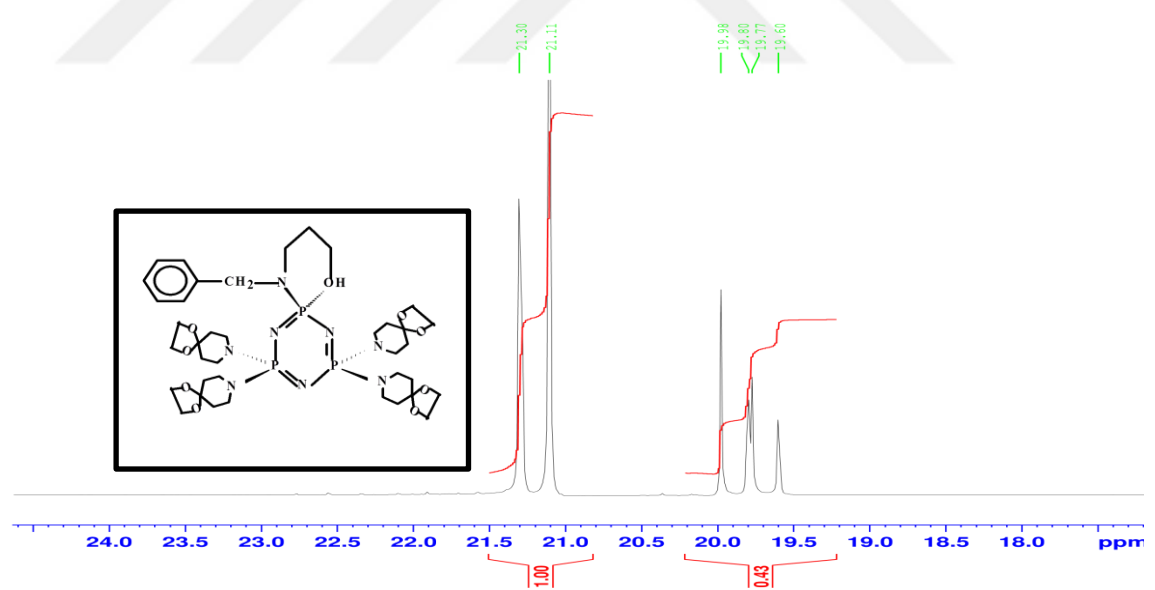
2.9 Bileşik 11'in ^{31}P spektrumu

20HBd_31P_Decoupled



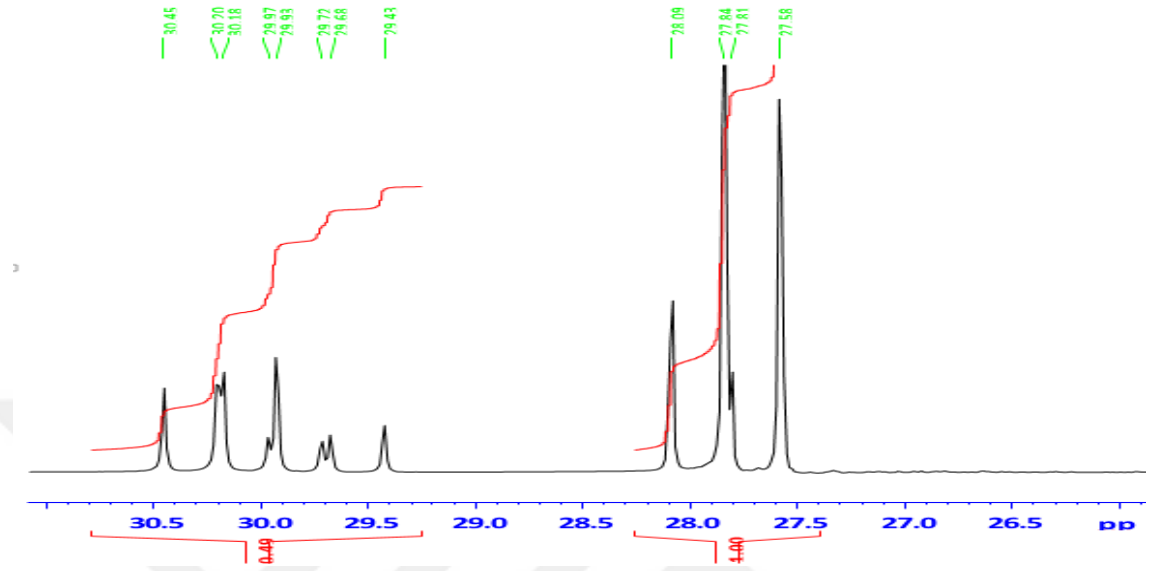
2.10 Bileşik 12'in ^{31}P spektrumu

30HBd_31P_Decoupled

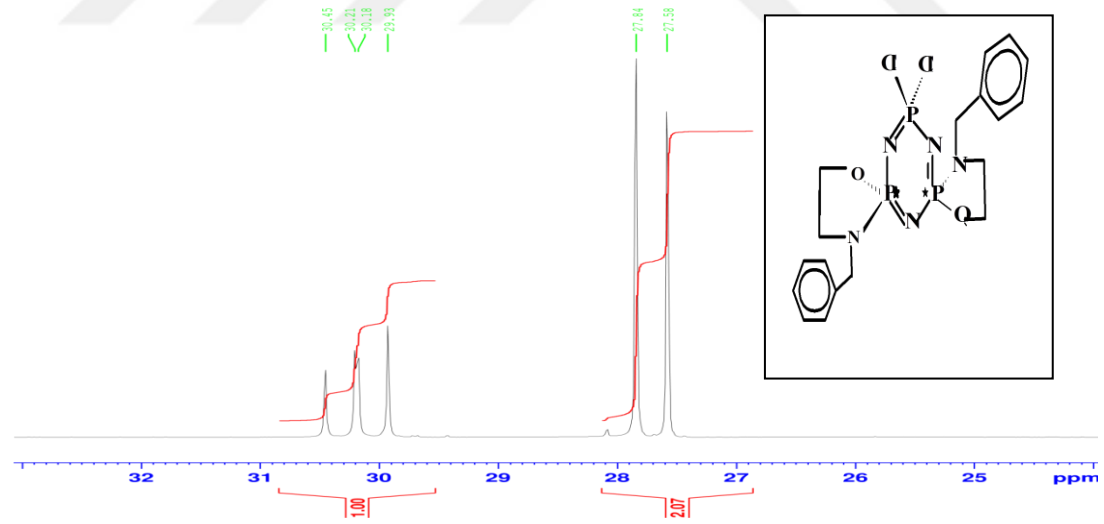


2.11 Bileşik 13'ün ^{31}P spektrumu

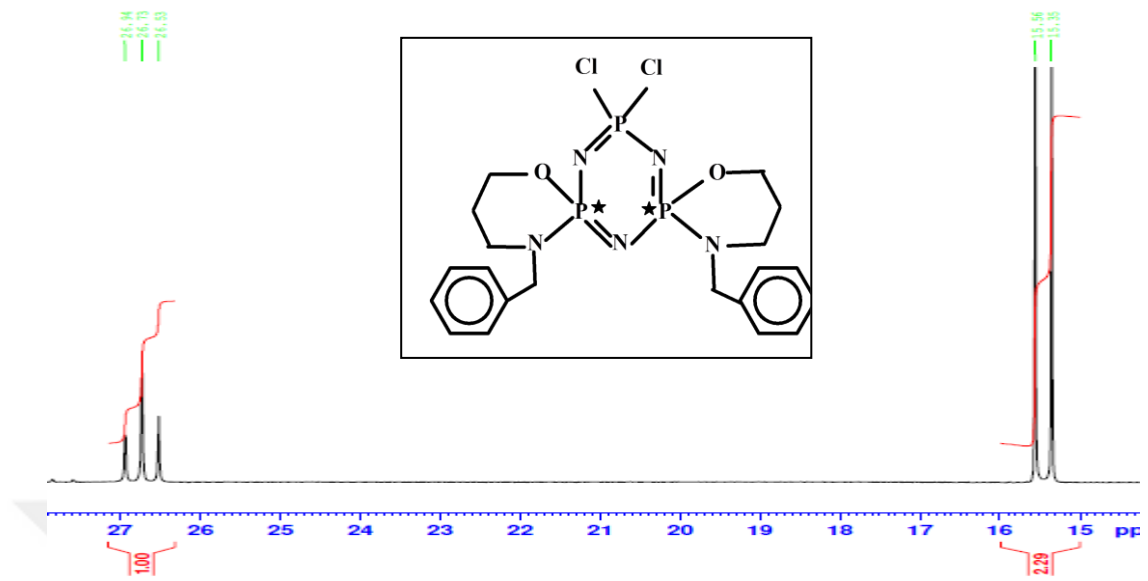
Cis trans karışımının spektrumu



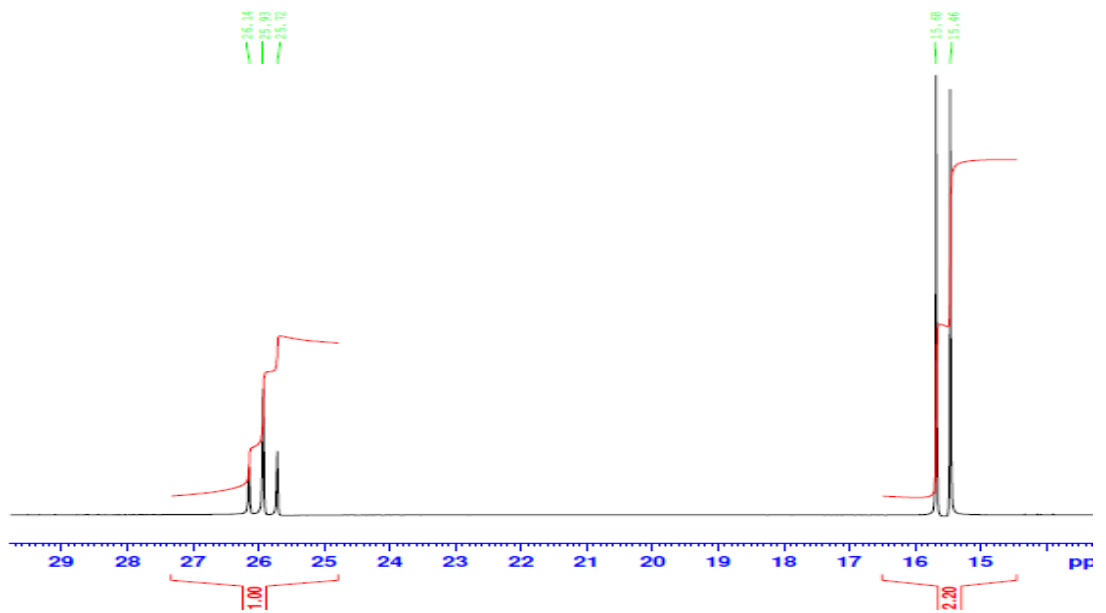
Bileşik 13 karışımından elde edilen trans olan madde (Kolon kromatografisinden ilk elde edilen saf madde)



2.12 Bileşik 14-a'nın ^{31}P spektrumu

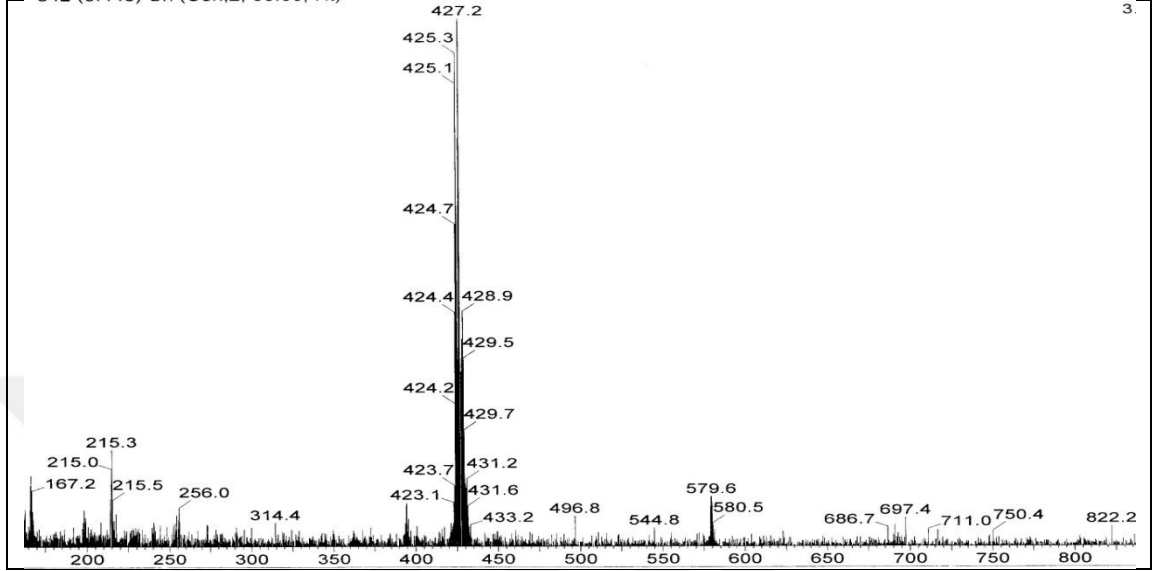


2.13 Bileşik 14-b'ün ^{31}P spektrumu

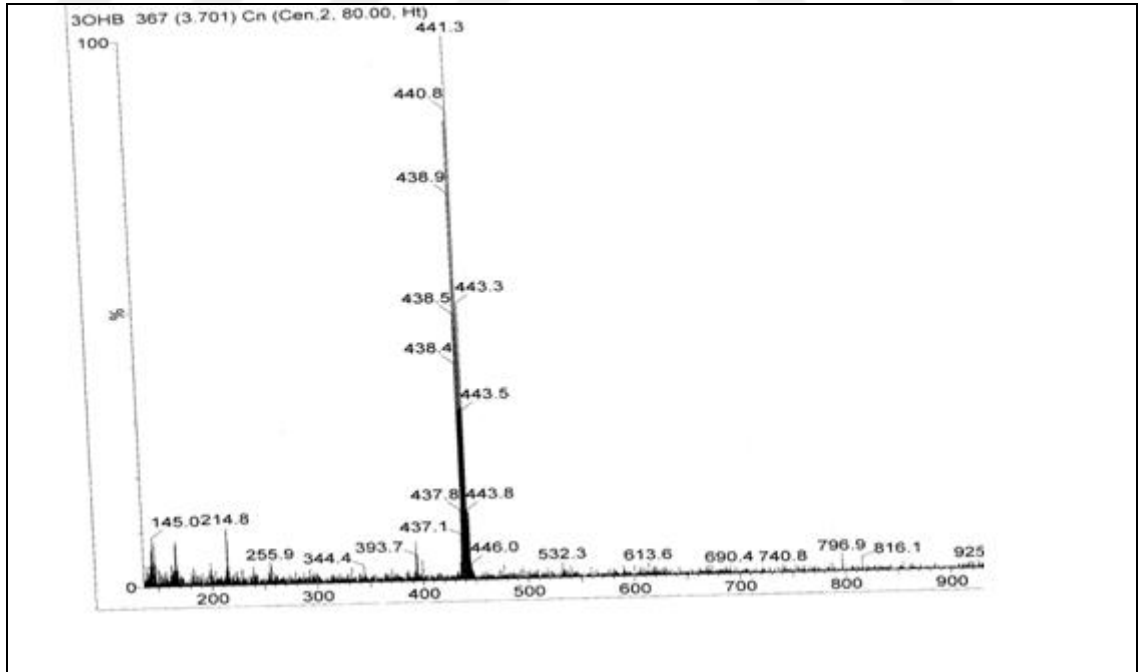


EK 3 KÜTLE SPEKTRUMLARI

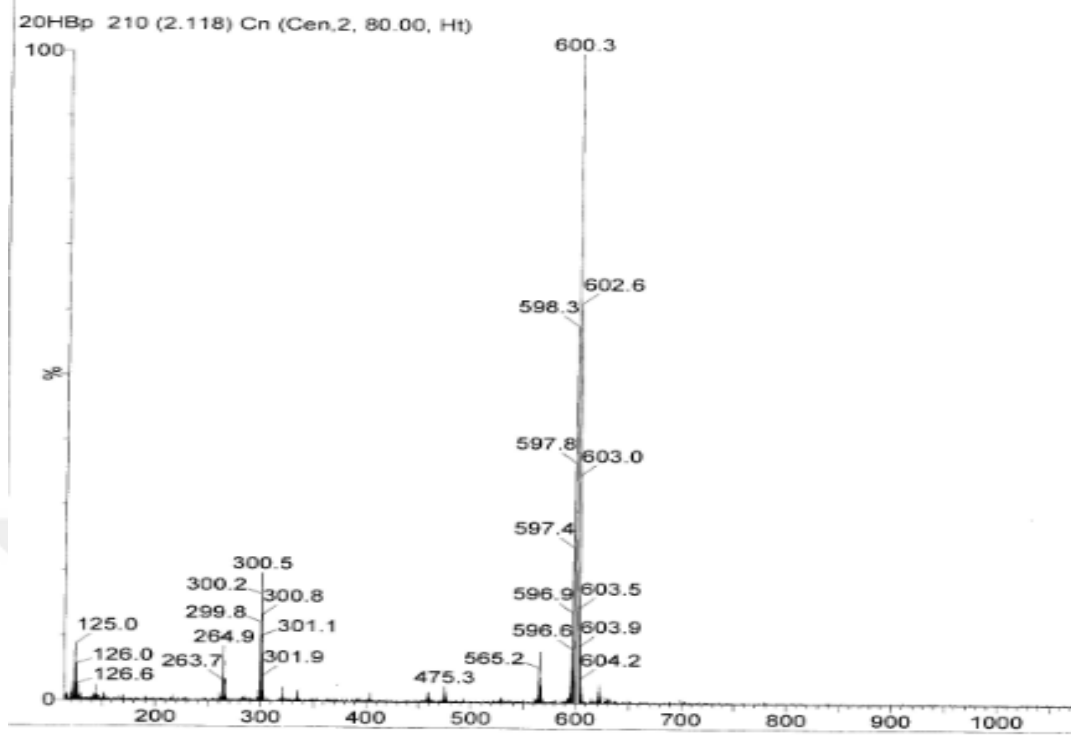
3.1 Bileşik 3'ün kütle spektrumu



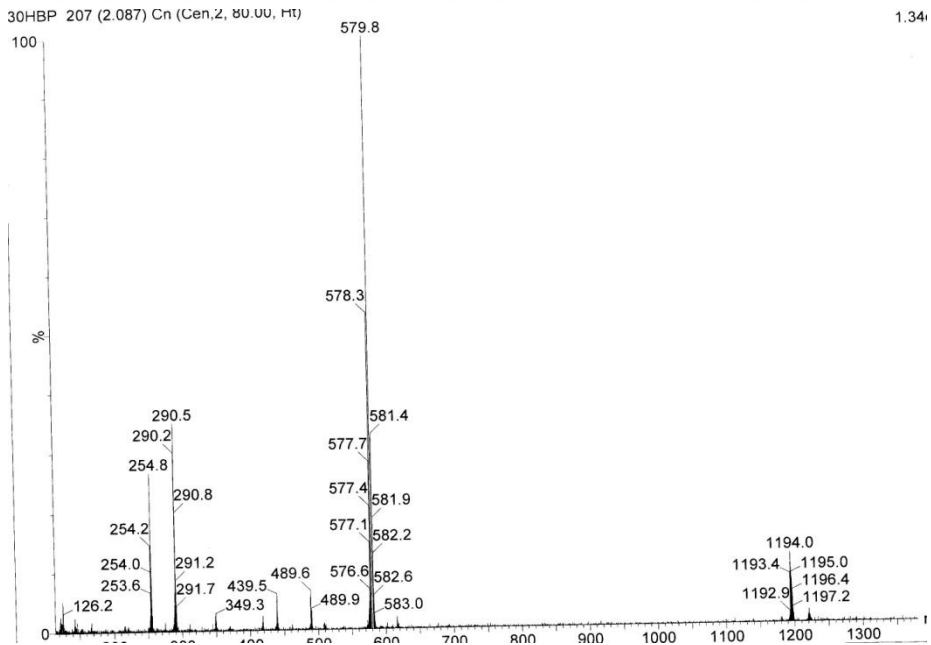
3.2 Bileşik4'ün kütle spektrumu



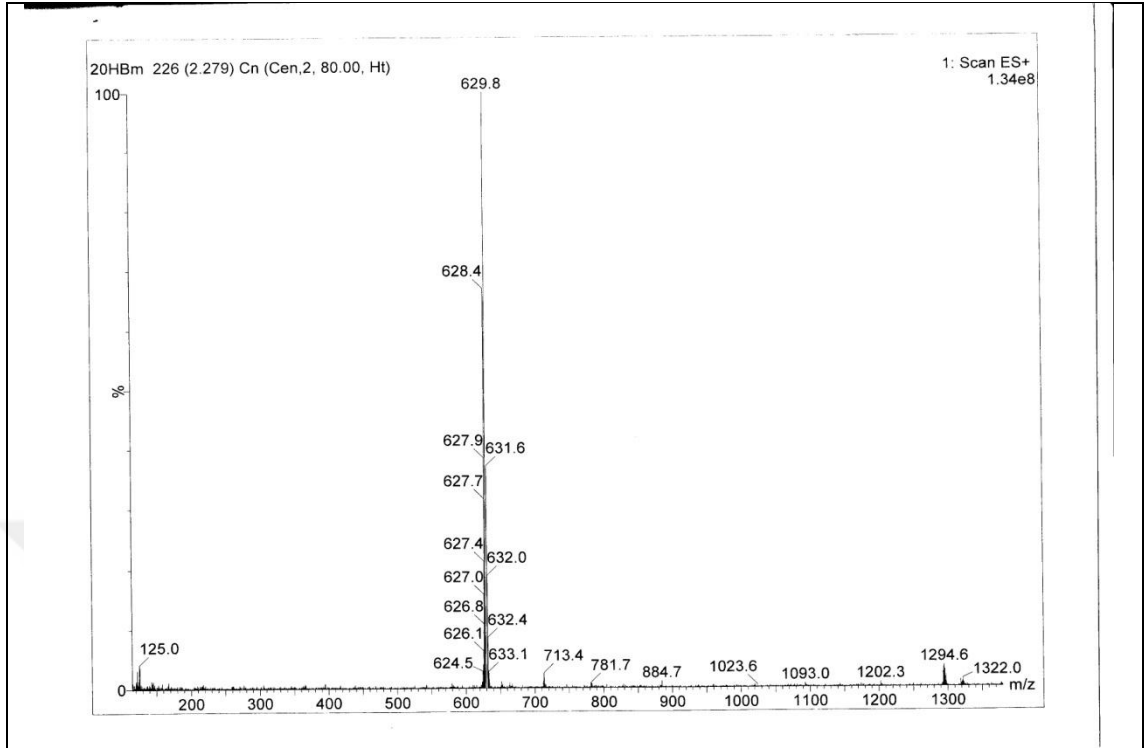
3.3 Bileşik 5'in kütle spektrumu



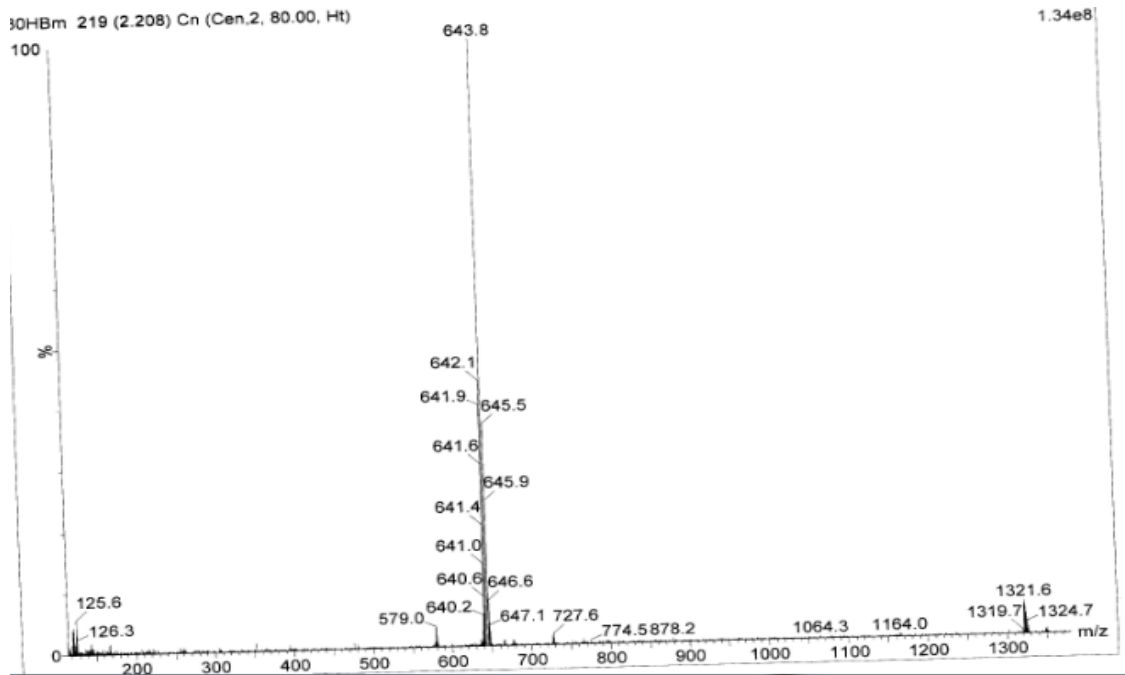
3.4 Bileşik 6'nın kütle spektrumu



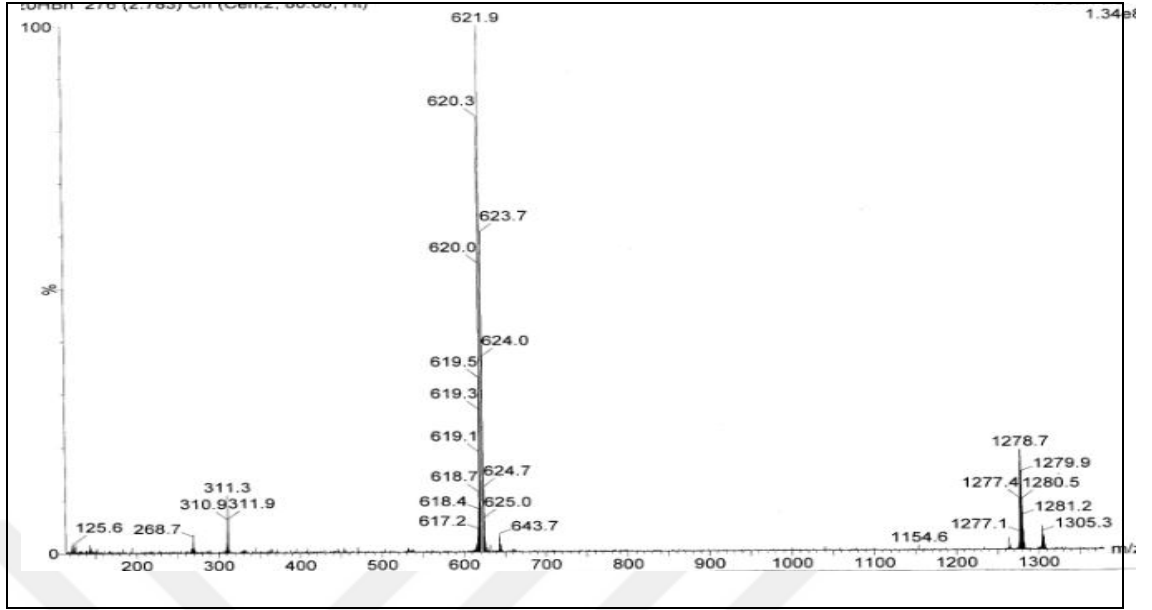
3.5 Bileşik 7'nin kütle spektrumu



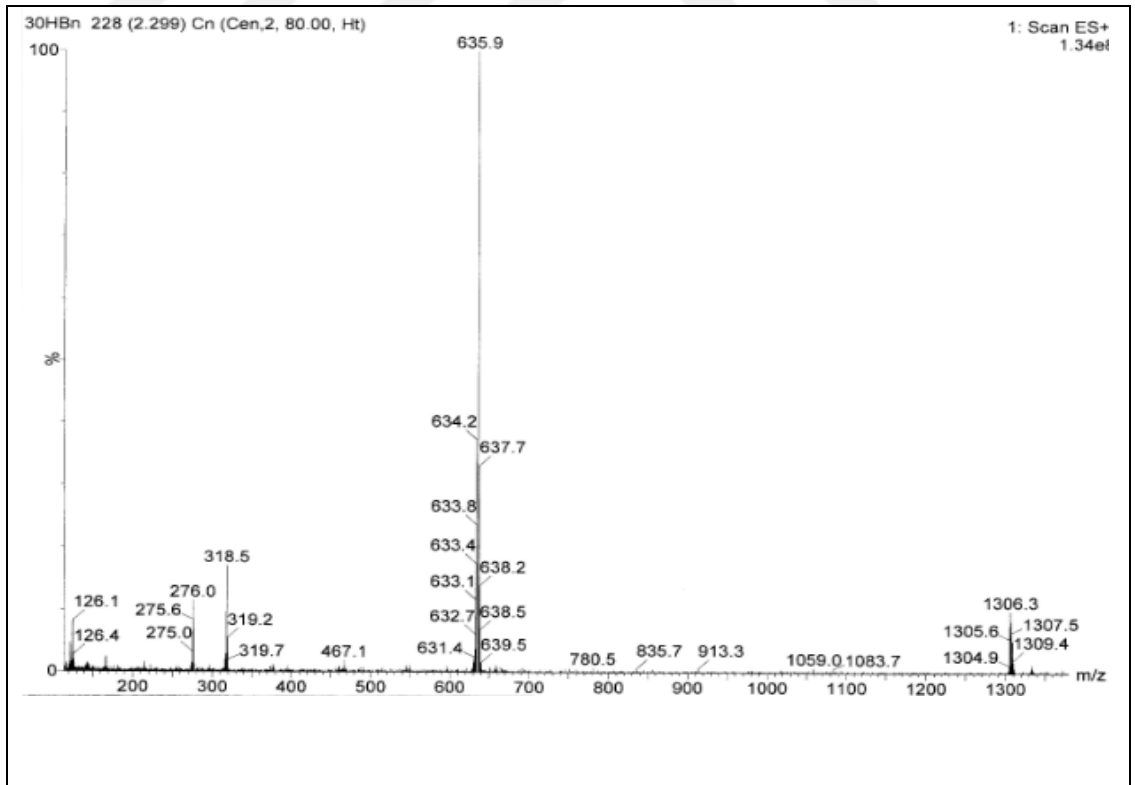
3.6 Bileşik 8'nin kütle spektrumu



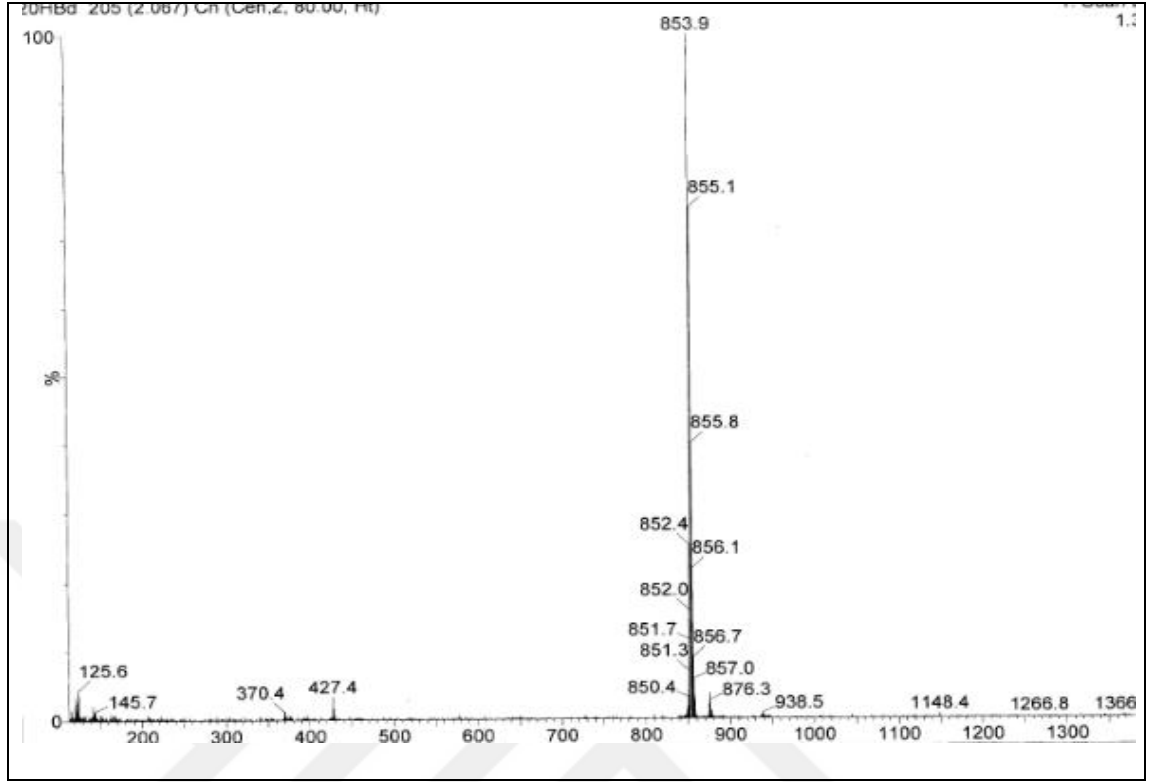
3.7 Bileşik 9'in kütle spektrumu



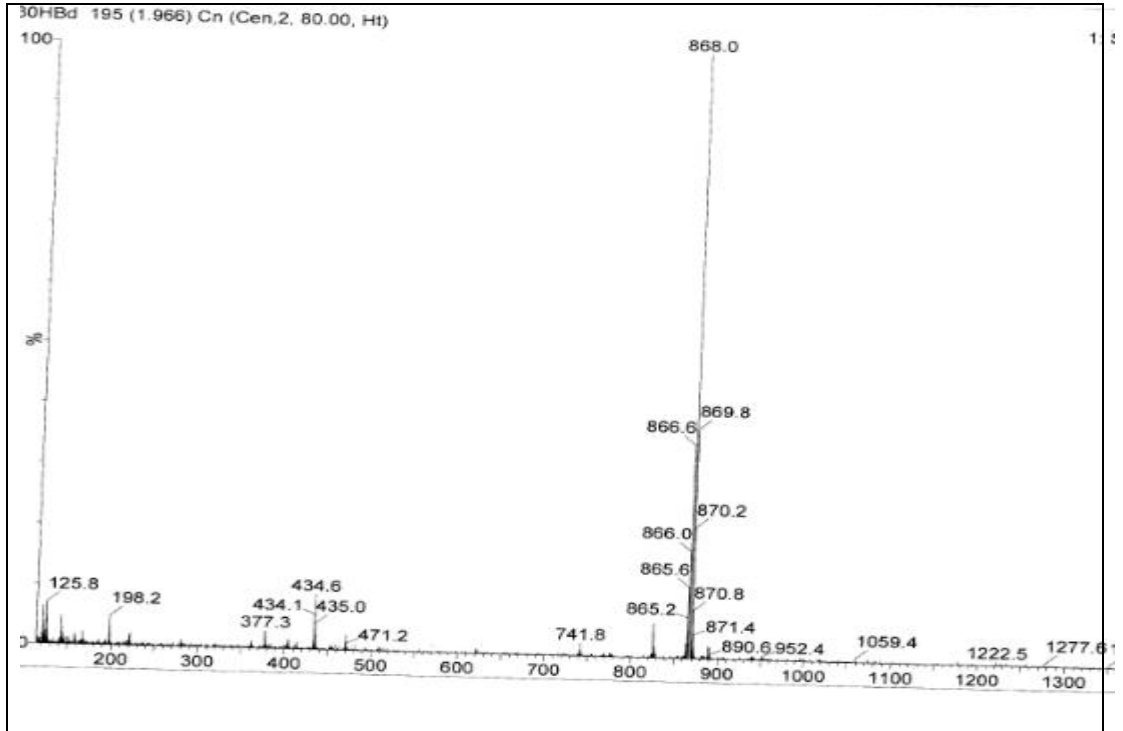
3.8 Bileşik 10'un kütle spektrumu



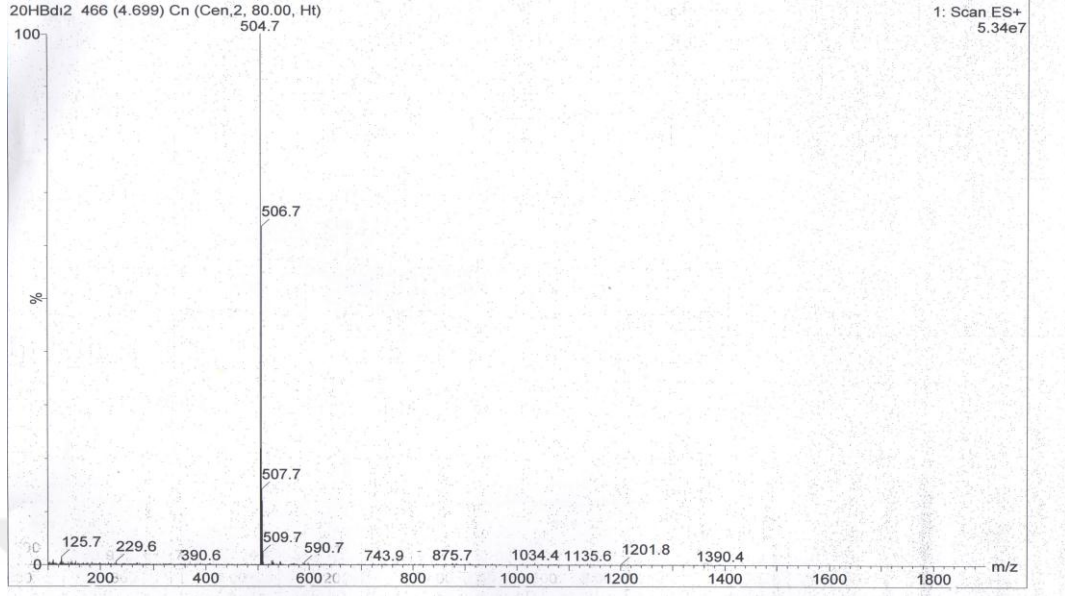
3.9 Bileşik 11'un kütle spektrumu



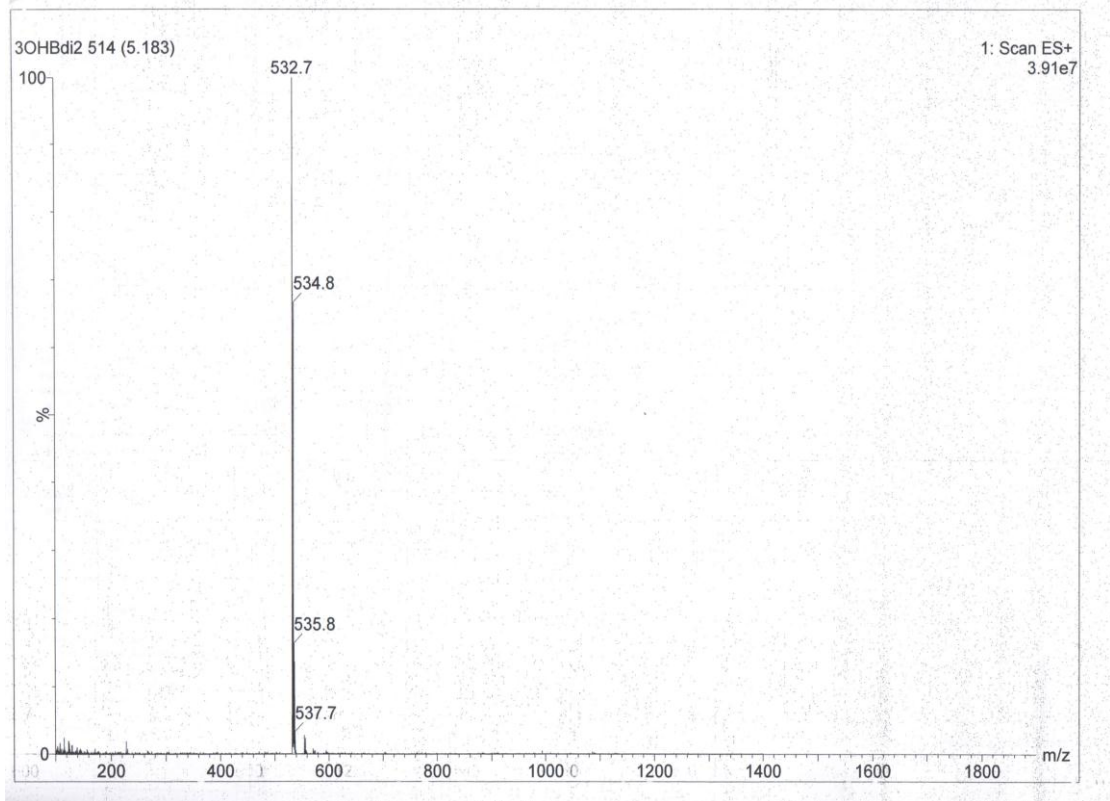
3.10 Bileşik 12'nin kütle spektrumu



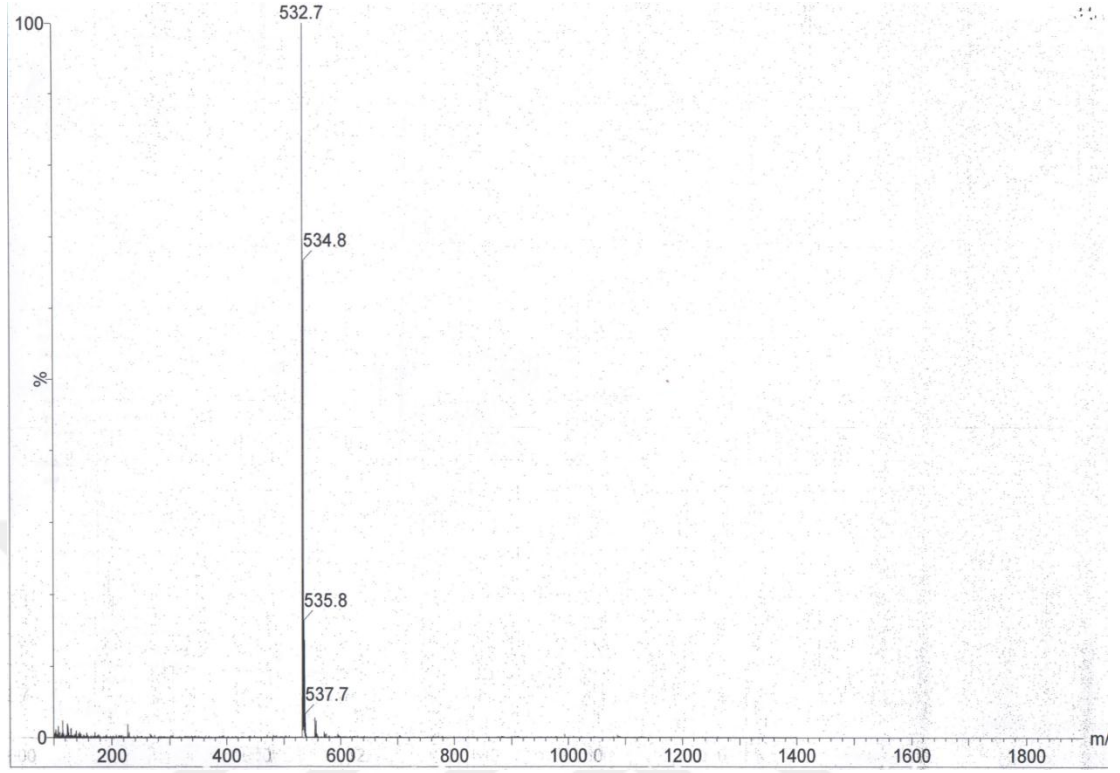
3.11 Bileşik 13-b nin kütle spektrumu



3.12 Bileşik 14-a nın kütle spektrumu

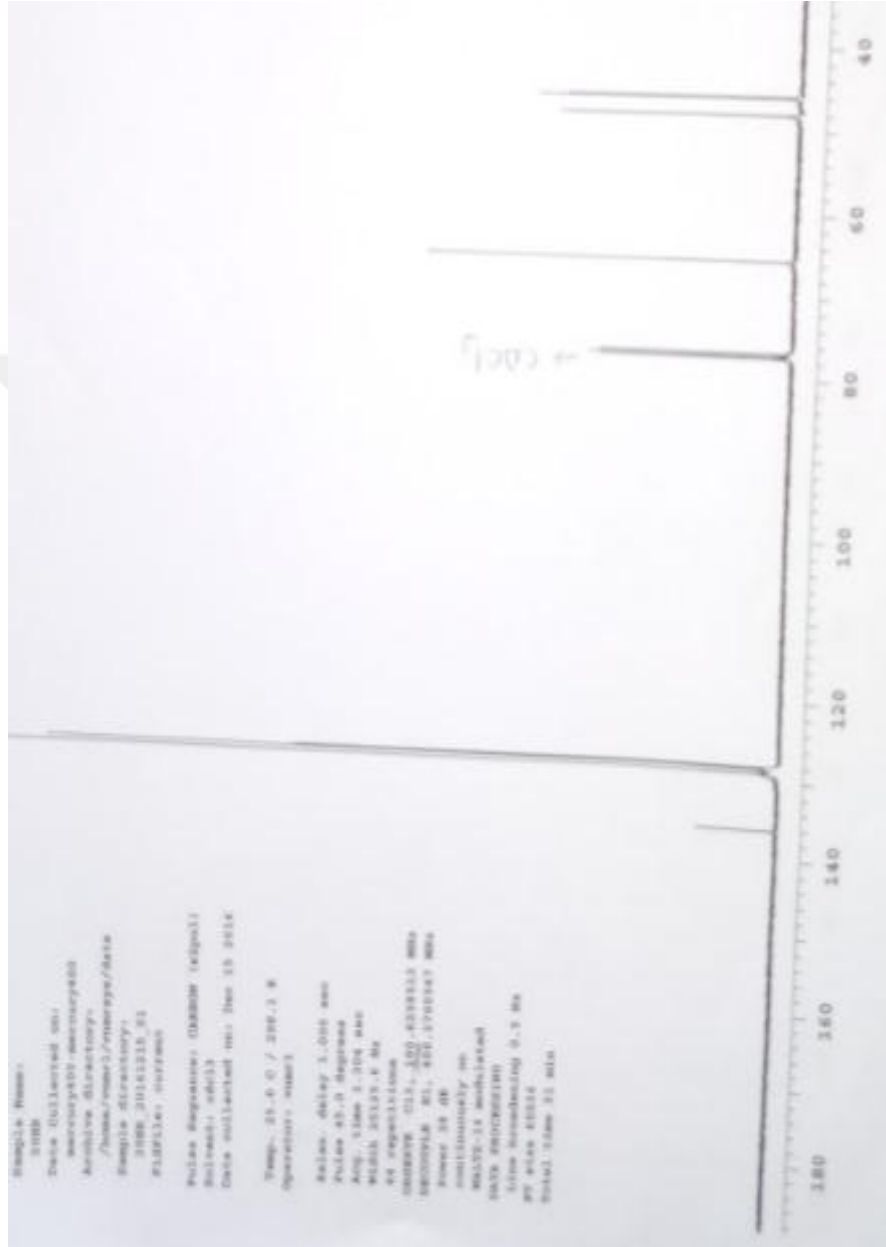


3.14 Bileşik 14-b nin kütle spektrumu

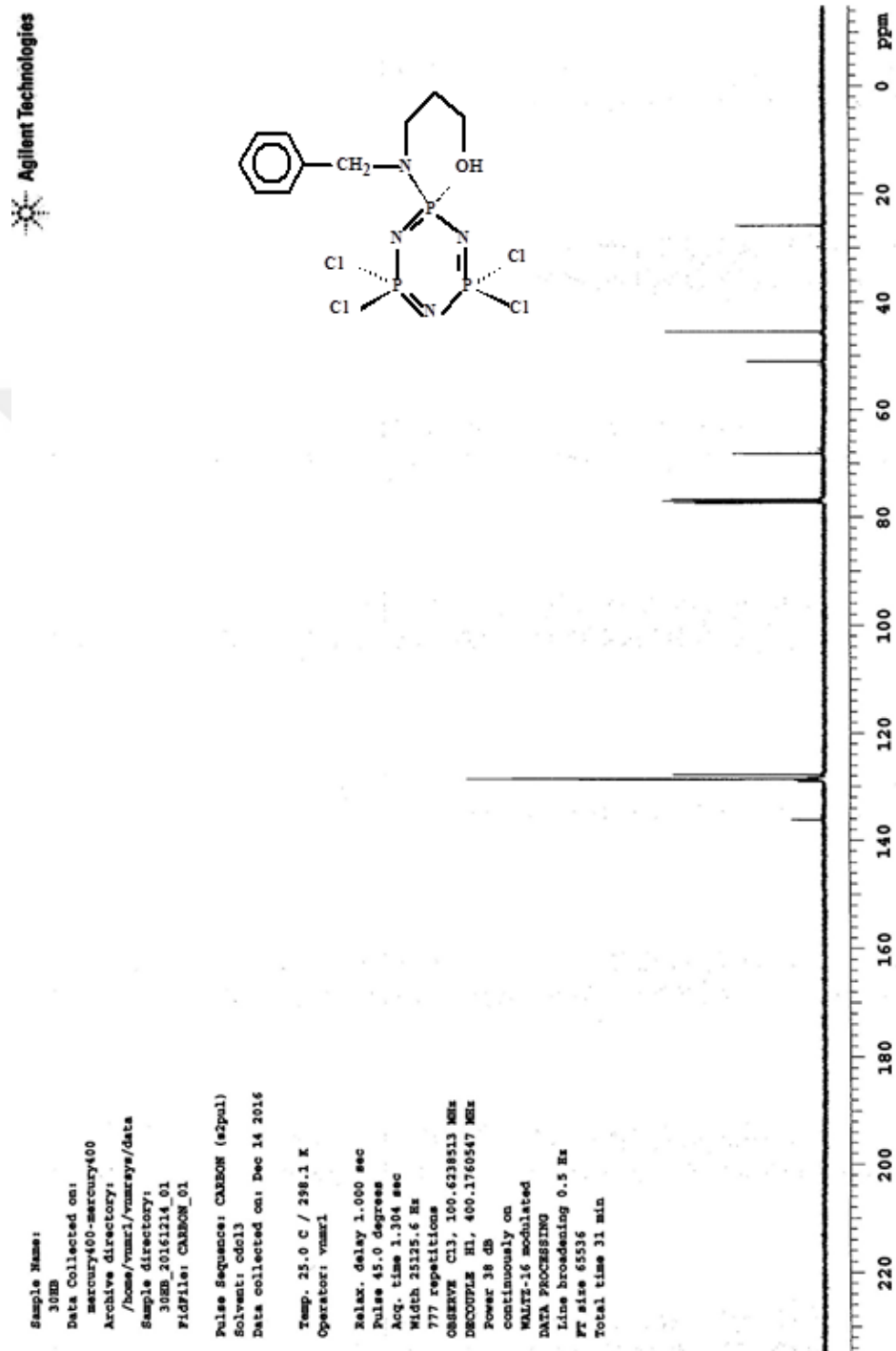


EK 4 ^{13}C -NMR Spektrumları

4.1 Bileşik 3 ün ^{13}C spektrumu



4.2 Bileşik 4'ün ^{13}C spektrumu



4.3 Bileşik 5'ün ^{13}C spektrumu

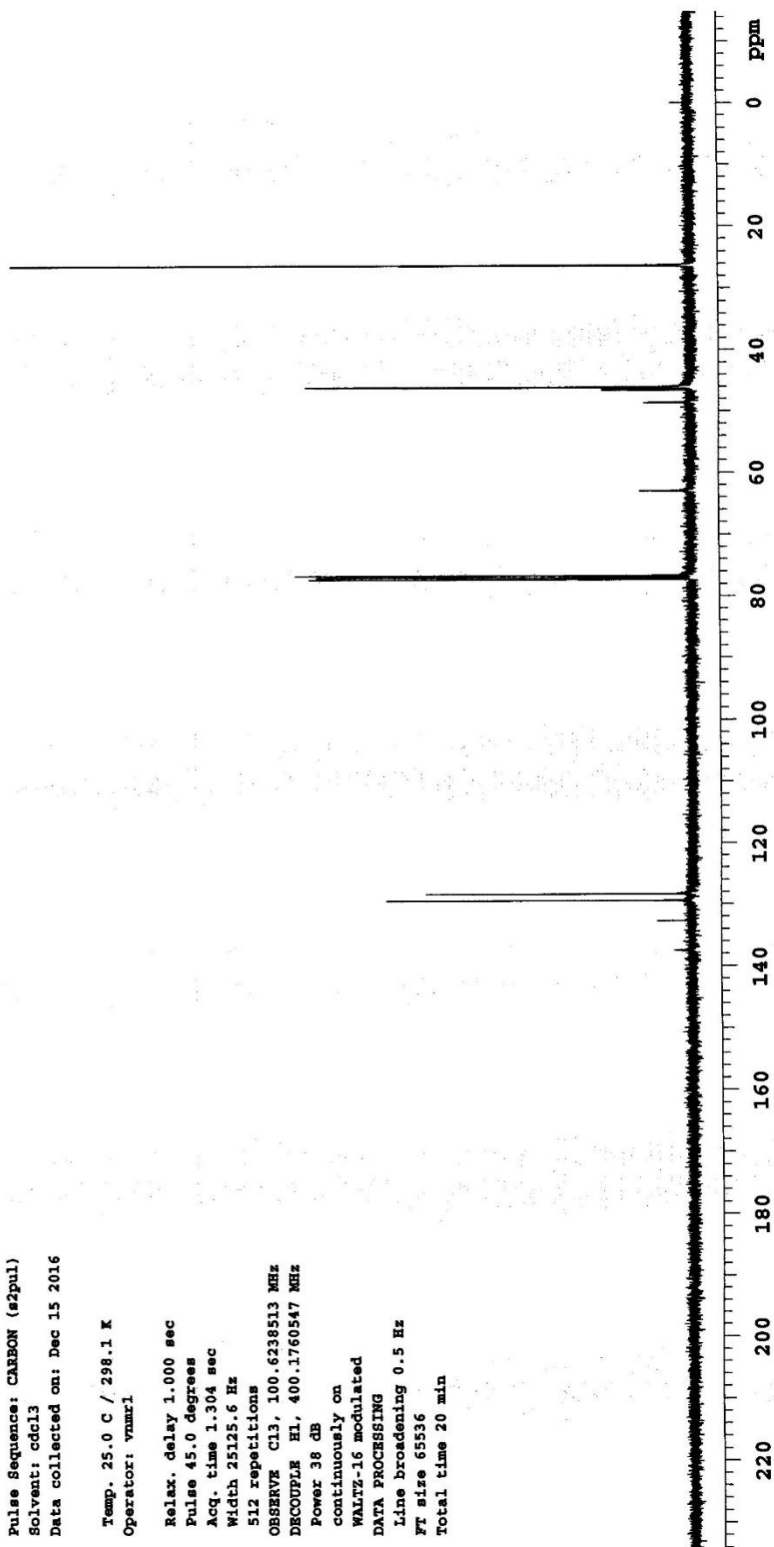


Sample Name:
20HBP
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrSYS/data
Sample directory:
20HBP_20161215_01
FIDFile: CARBON_01

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: cdcl3
Data collected on: Dec 15 2016

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
512 repetitions
OBSERVE C13, 100.6238513 MHz
DECOUPLE H1, 400.1760547 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 20 min



4.4 Bileşik 6'nın ^{13}C spektrumu



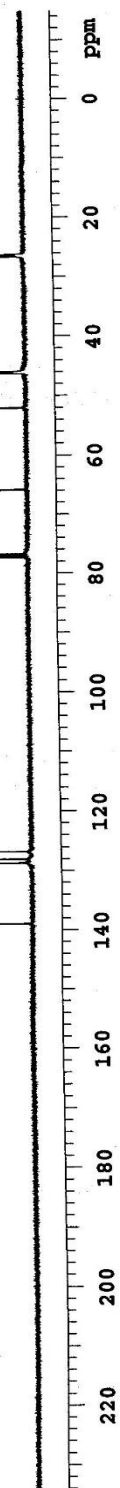
Sample Name:
30EBp
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmr5a/data
Sample directory:
30EBp_20161214_01
FidFile: CARBON_01

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: cdcl3
Data collected on: Dec 14 2016

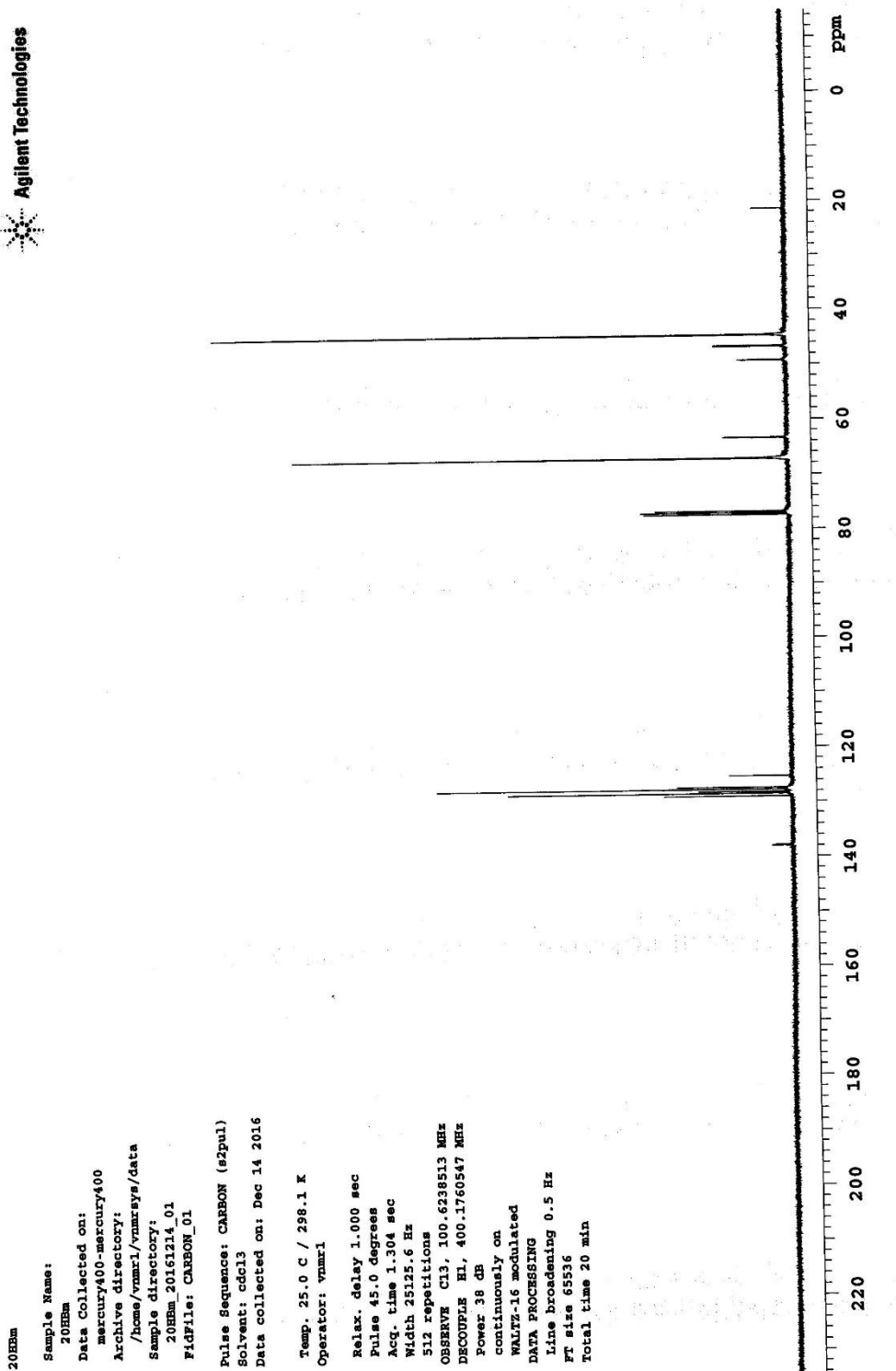
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
777 repetitions

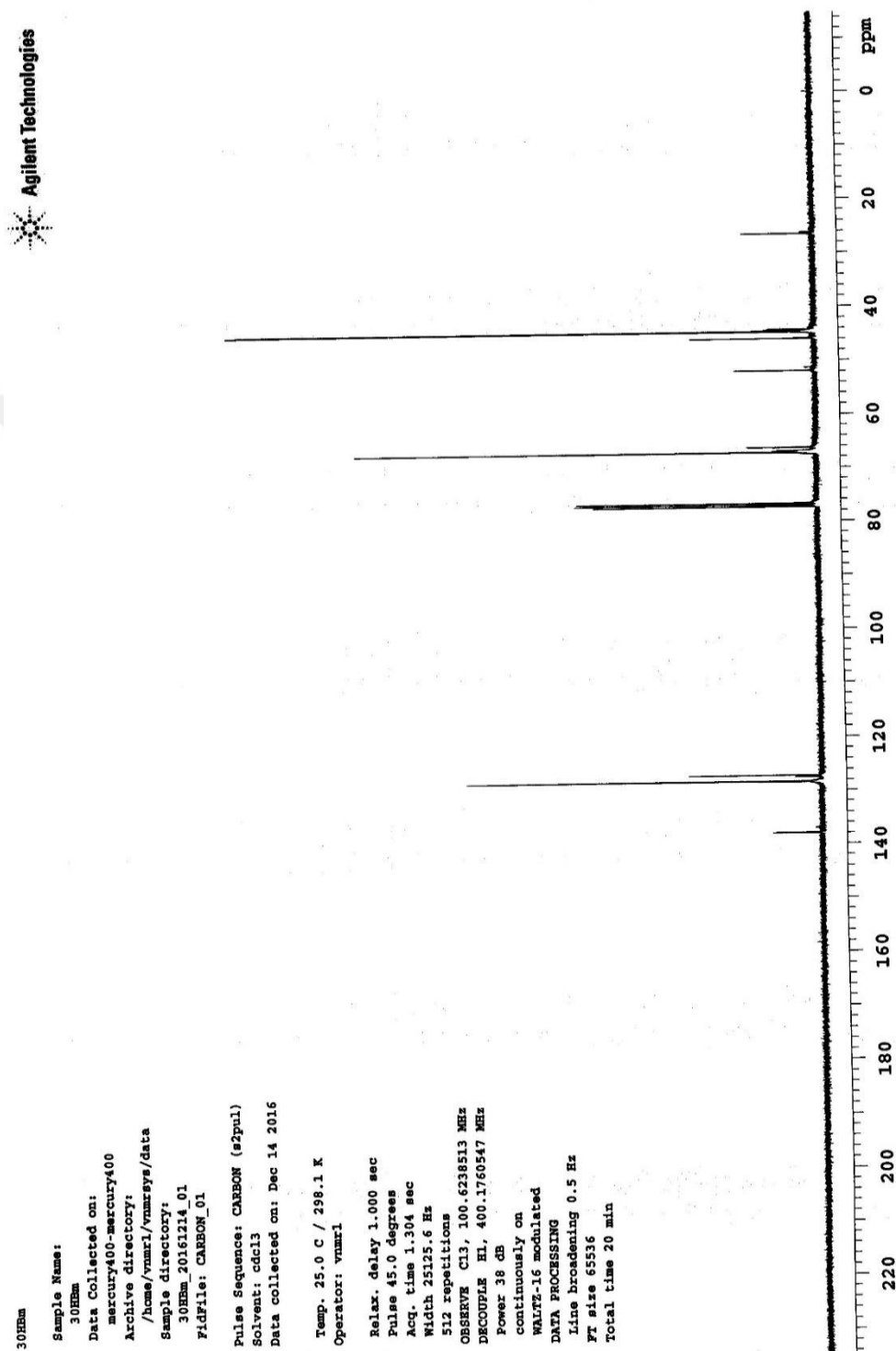
OBSERVE C13, 100.6238513 MHz
DECOUPLE H1, 400.1760547 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 31 min



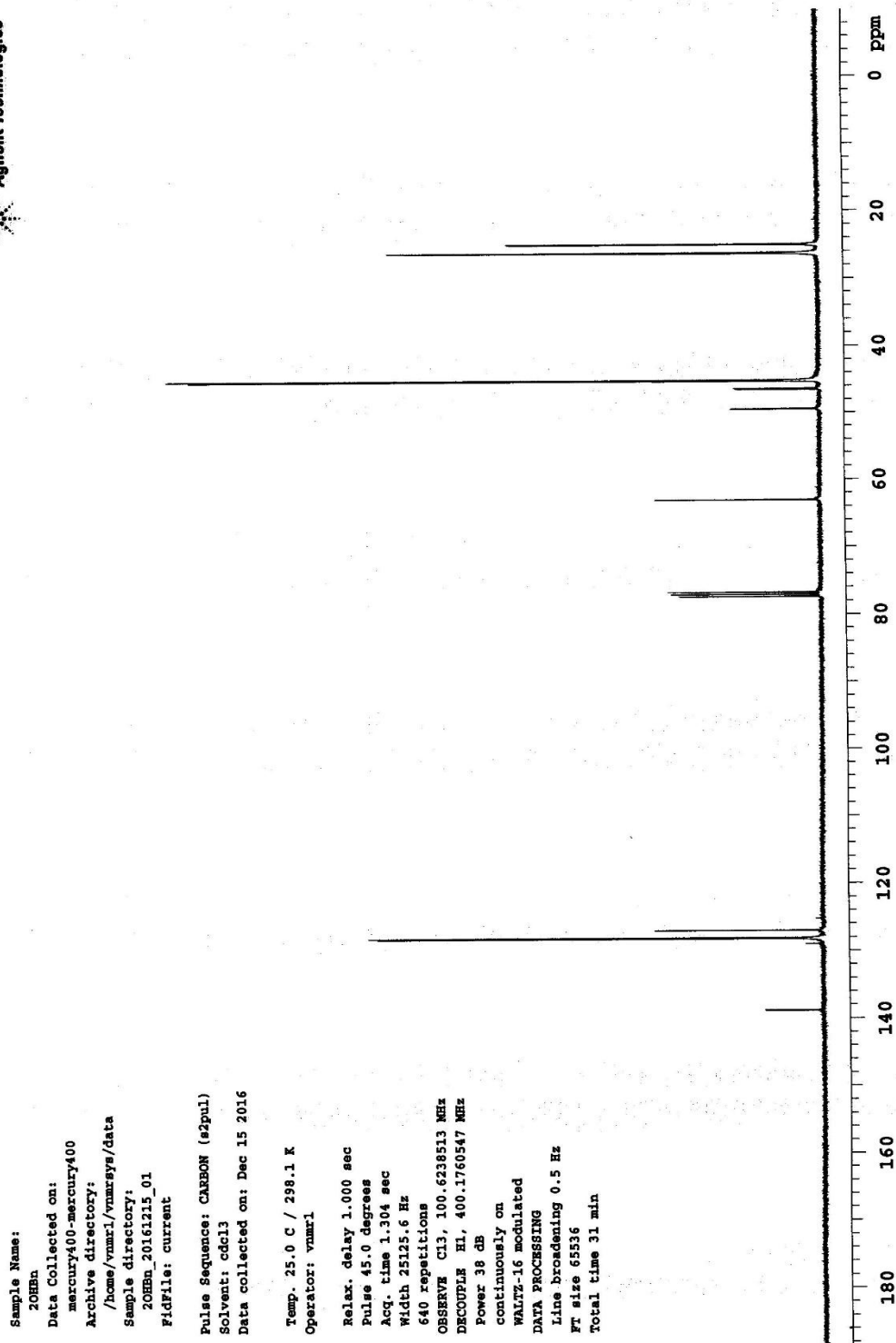
4.5 Bileşik 7'nin ^{13}C spektrumu



4.6 Bileşik 8'in ^{13}C spektrumu



4.7 Bileşik 9'un ^{13}C spektrumu



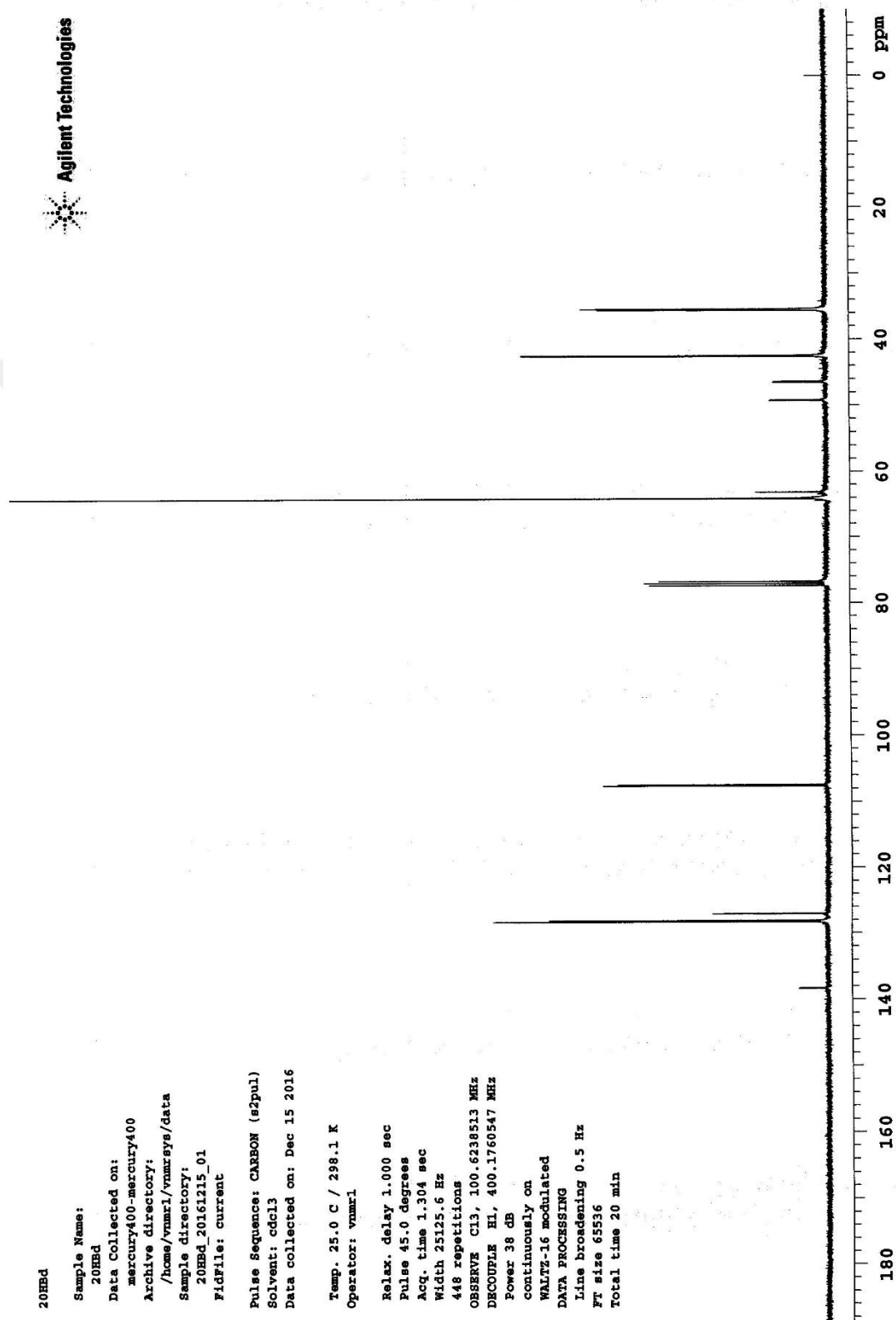
4.8 Bileşik 10'un ^{13}C spektrumu



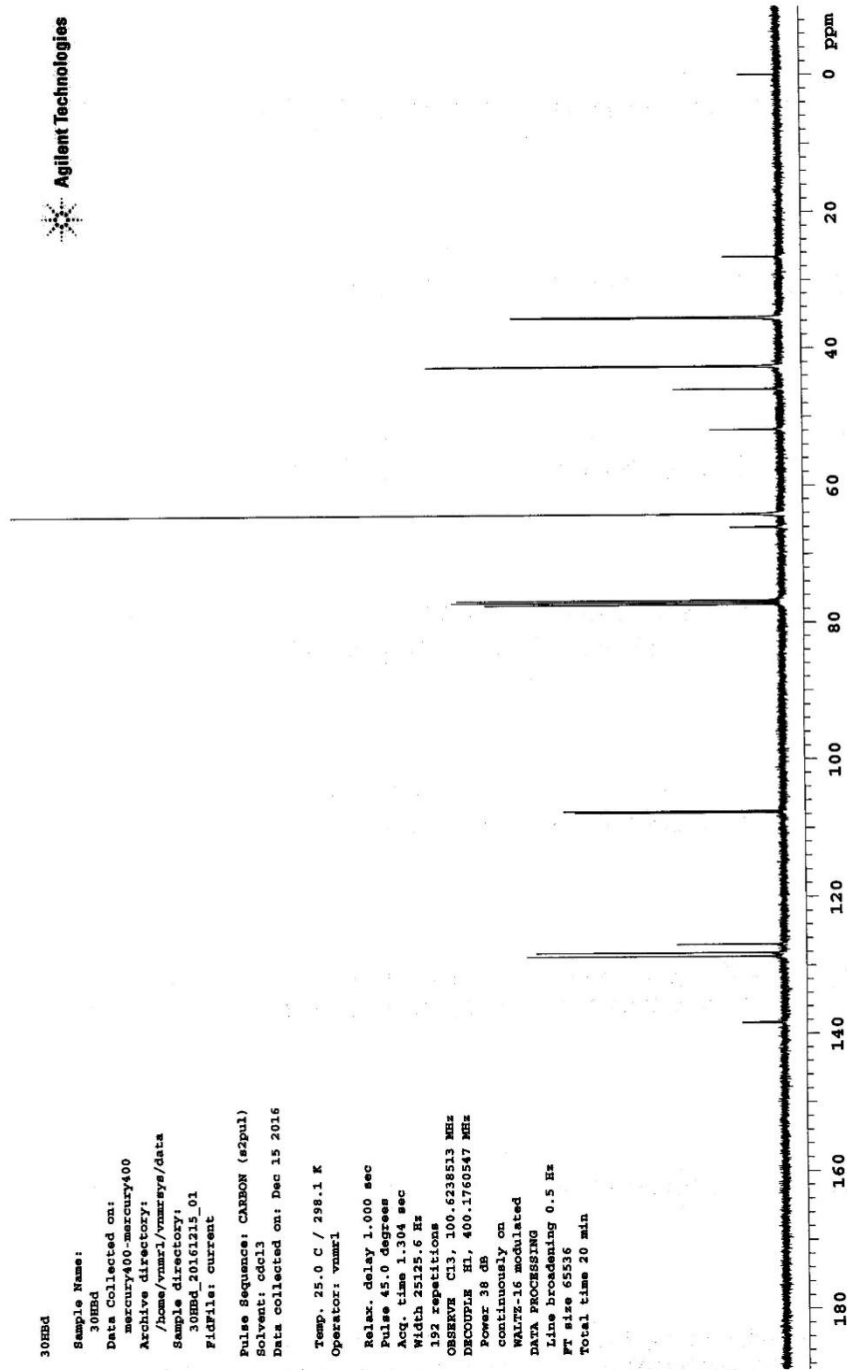
Sample Name:
30Bn
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrSYS/data
Sample directory:
30Bn_20161214_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: cdcl3
Data collected on: Dec 14 2016
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
512 repetitions
OBSERVE C13, 100.6238513 MHz
DECOUPLE H1, 400.1760547 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 20 min

220 200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 0 ppm

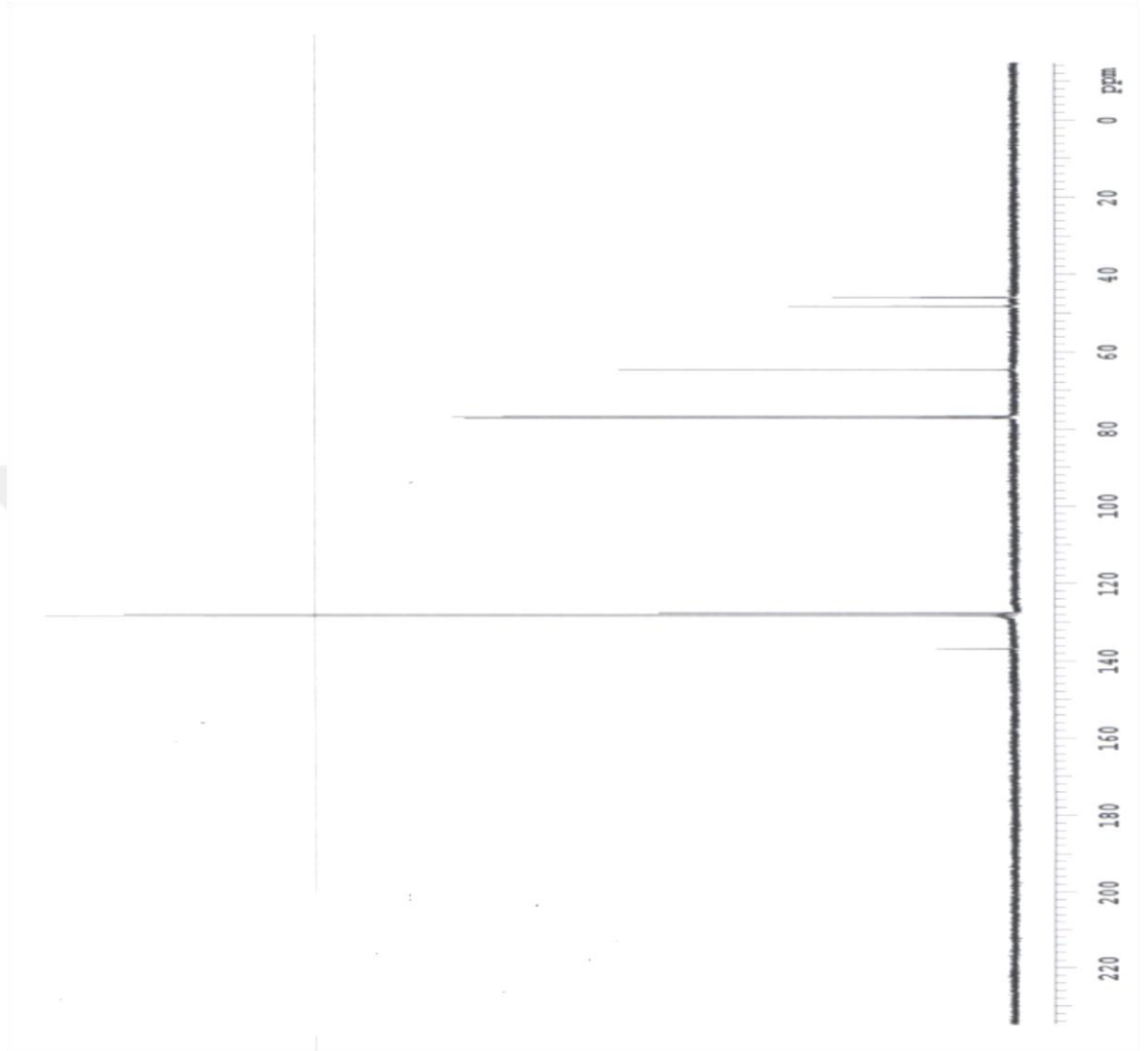
4.9 Bileşik 11'in ^{13}C spektrumu



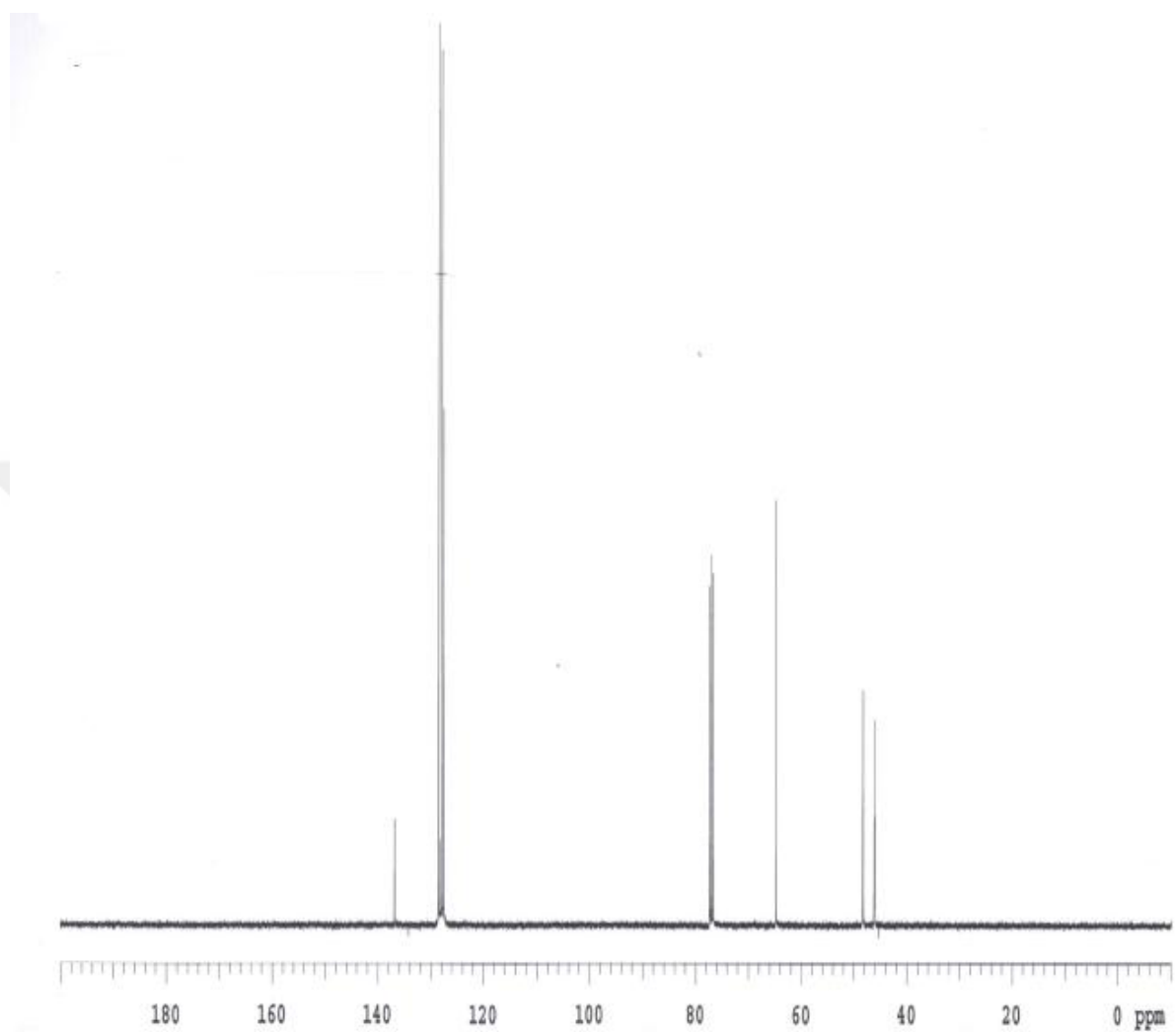
4.10 Bileşik 12'nin ^{13}C spektrumu



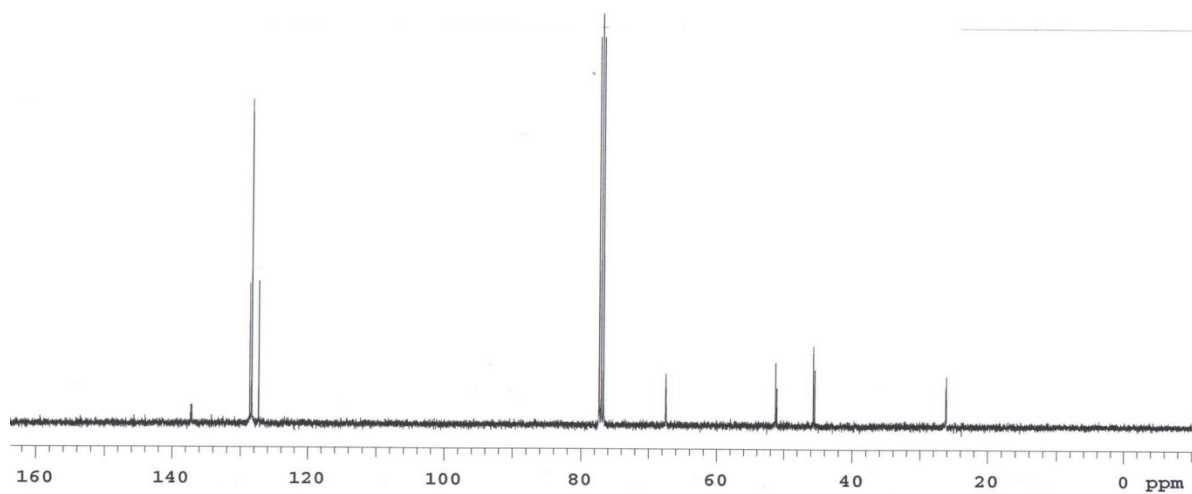
4.11 Bileşik 13-a'nin ^{13}C spektrumu



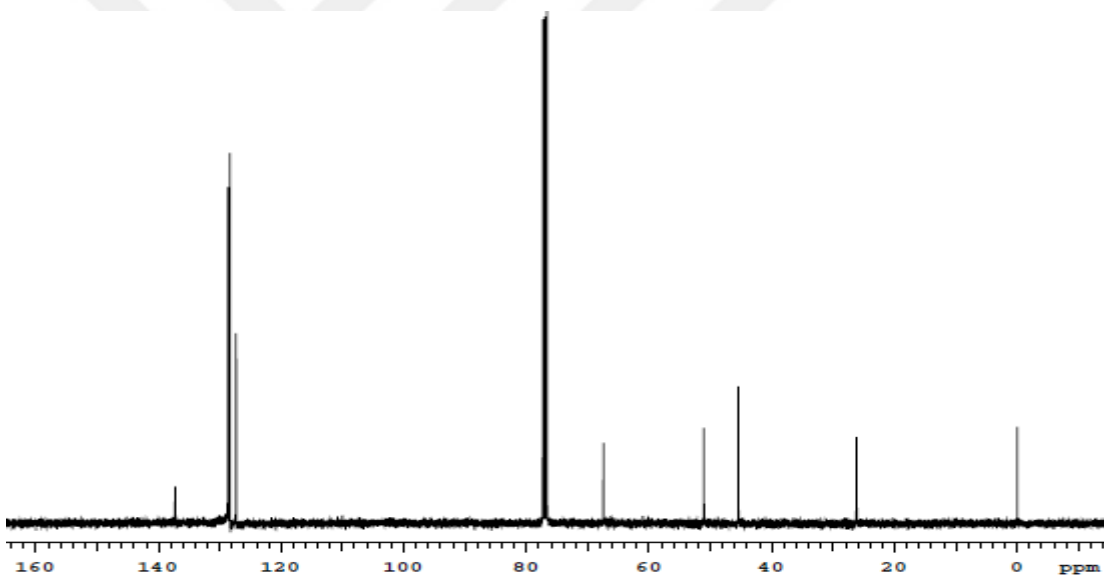
4.12 Bileşik 13-b'nin ^{13}C spektrumu



4.13 Bileşik 14-a'nin ^{13}C spektrumu

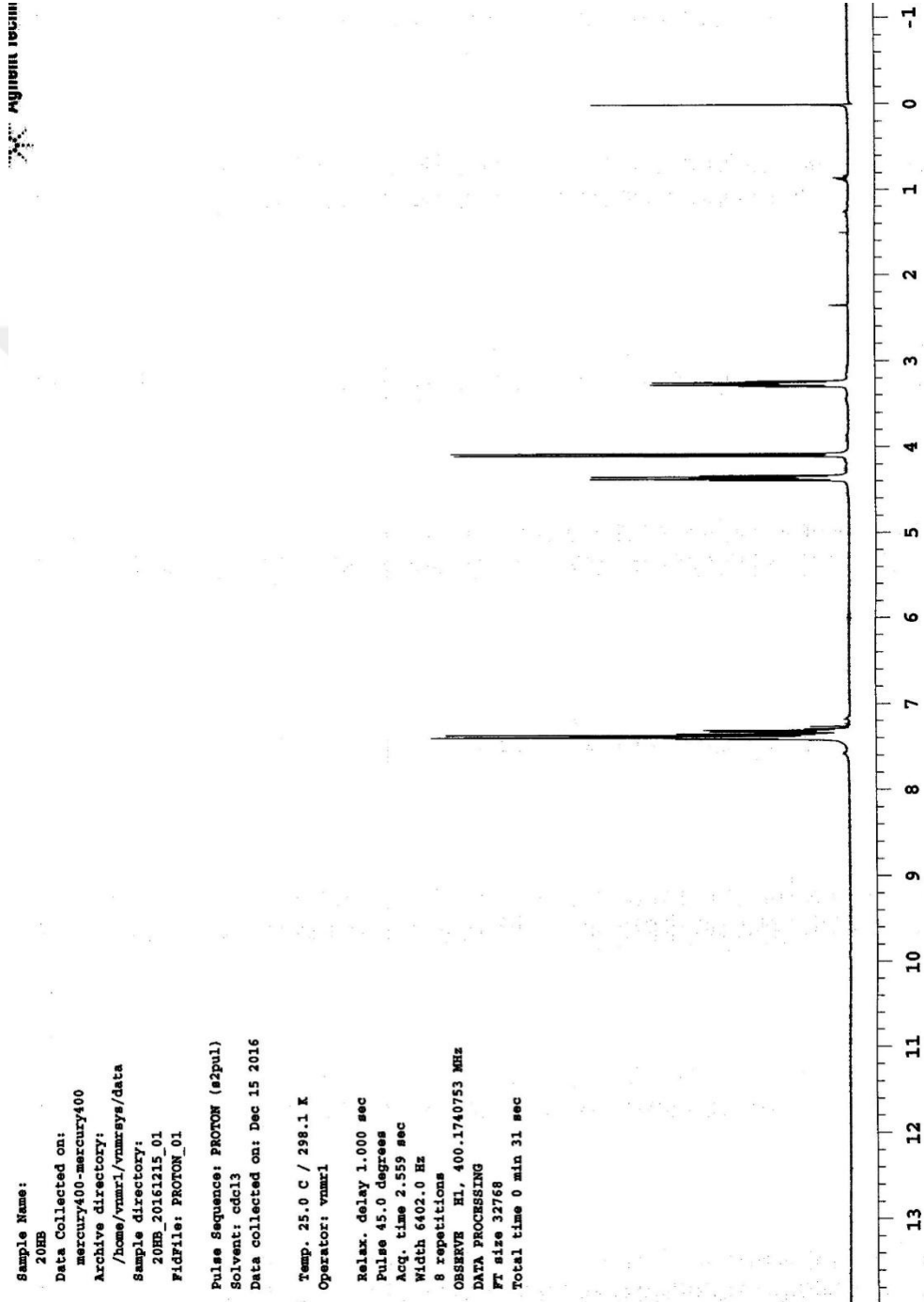


4.14 Bileşik 14-b nin ^{13}C spektrumu

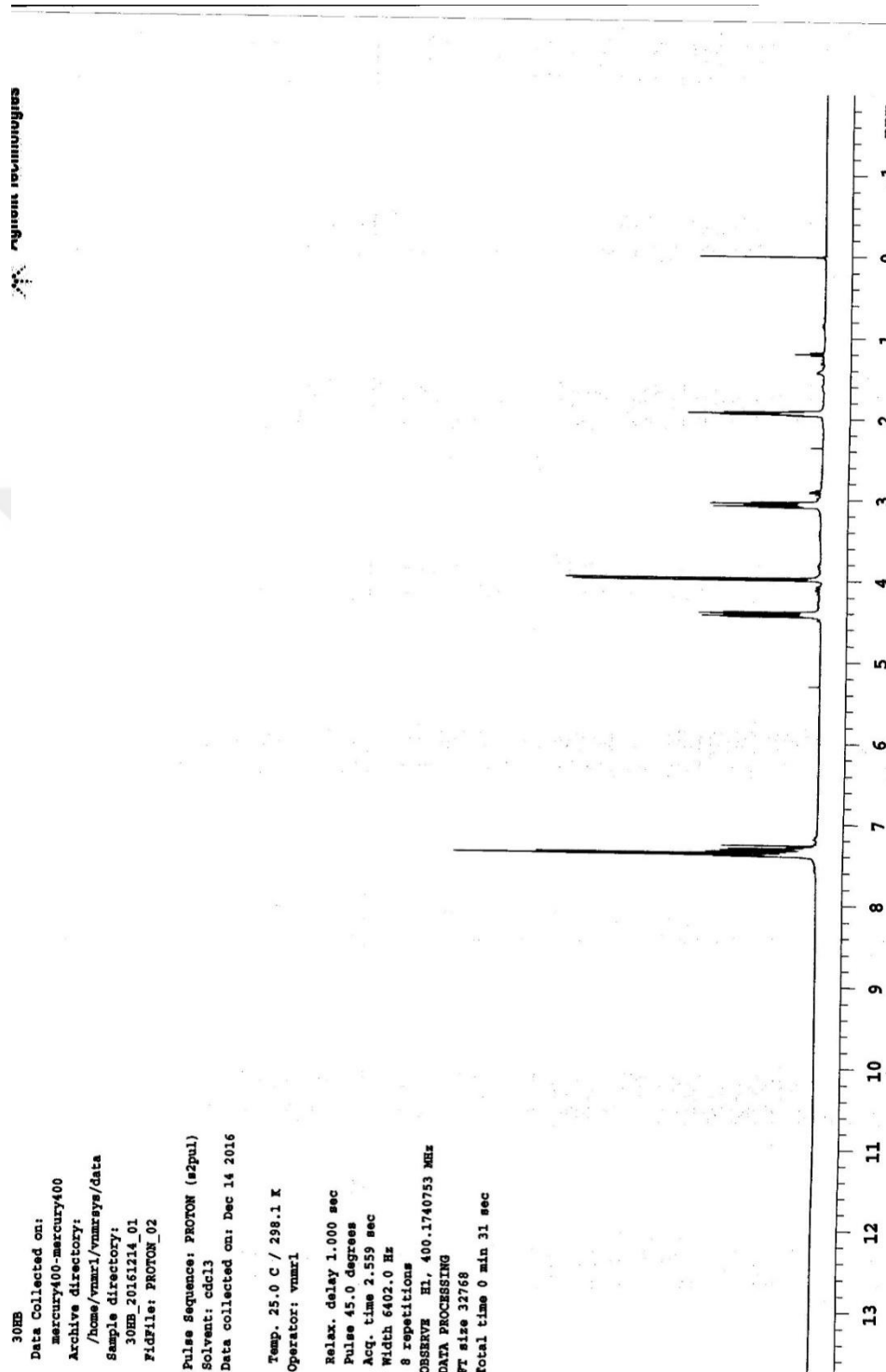


EK 5 ^1H -NMR Spektrumları

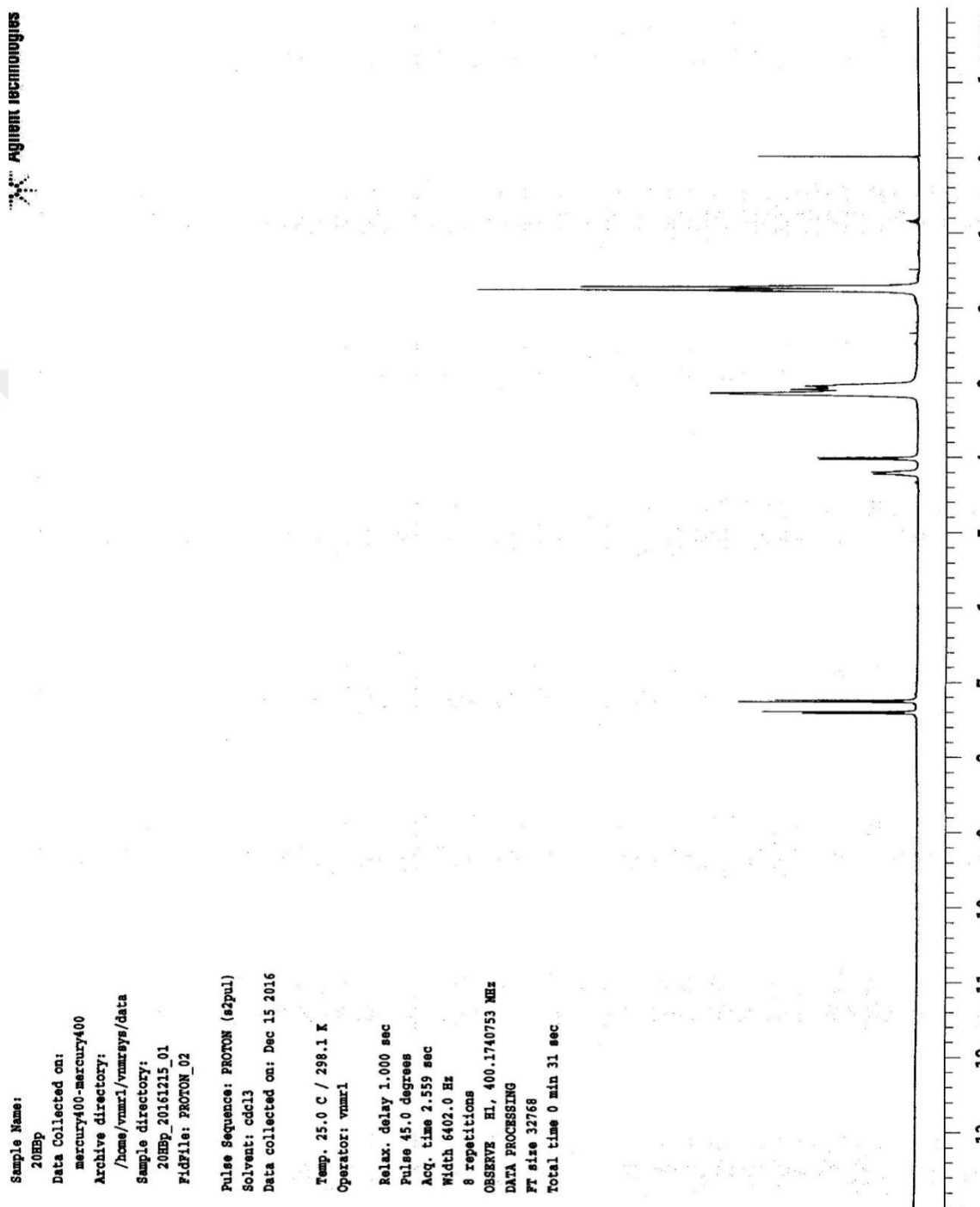
5.1 Bileşik 3'ün ^1H spektrumu



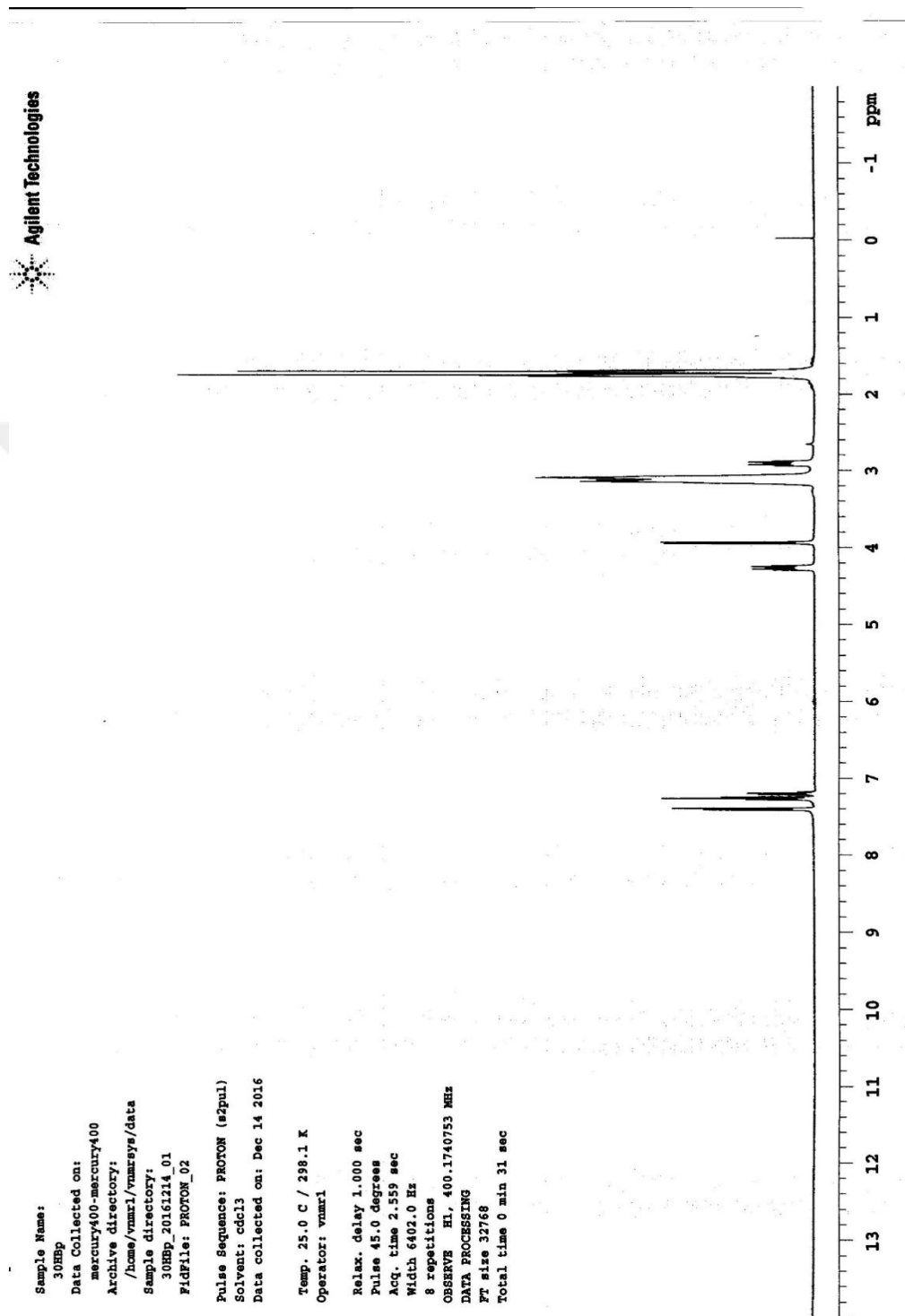
5.2 Bileşik 4'ün ^1H spektrumu



5.3 Bileşik 5'in ^{13}C spektrumu



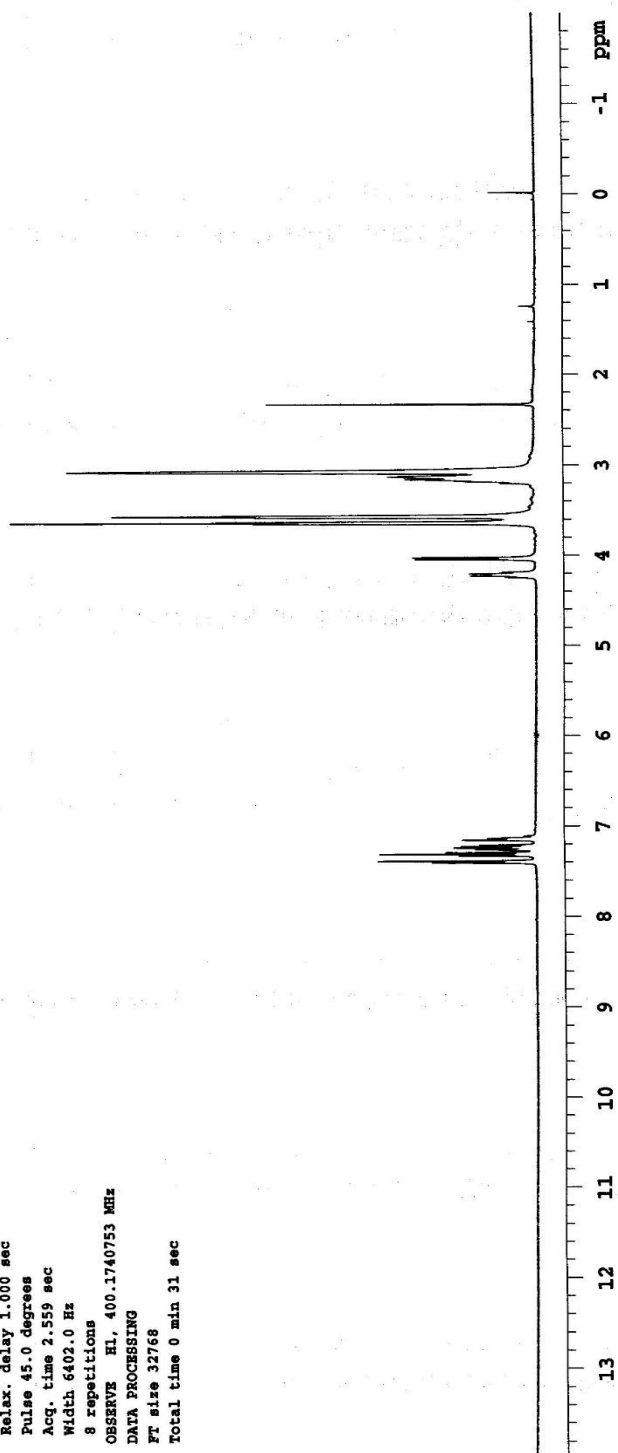
5.4 Bileşik 6'nin ^{13}H spektrumu



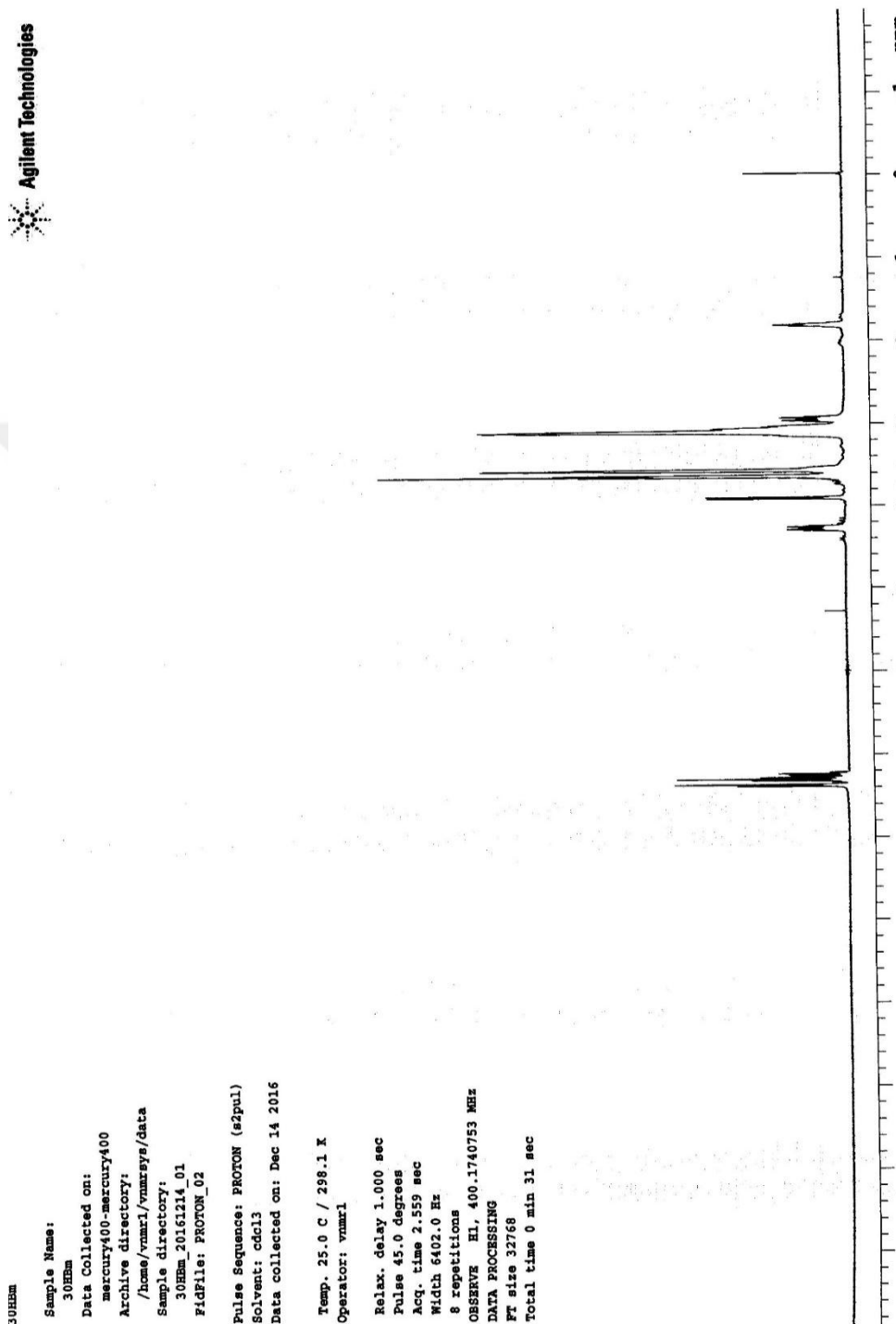
5.5 Bileşik 7'nin ^{13}H spektrumu

Agilent technologies

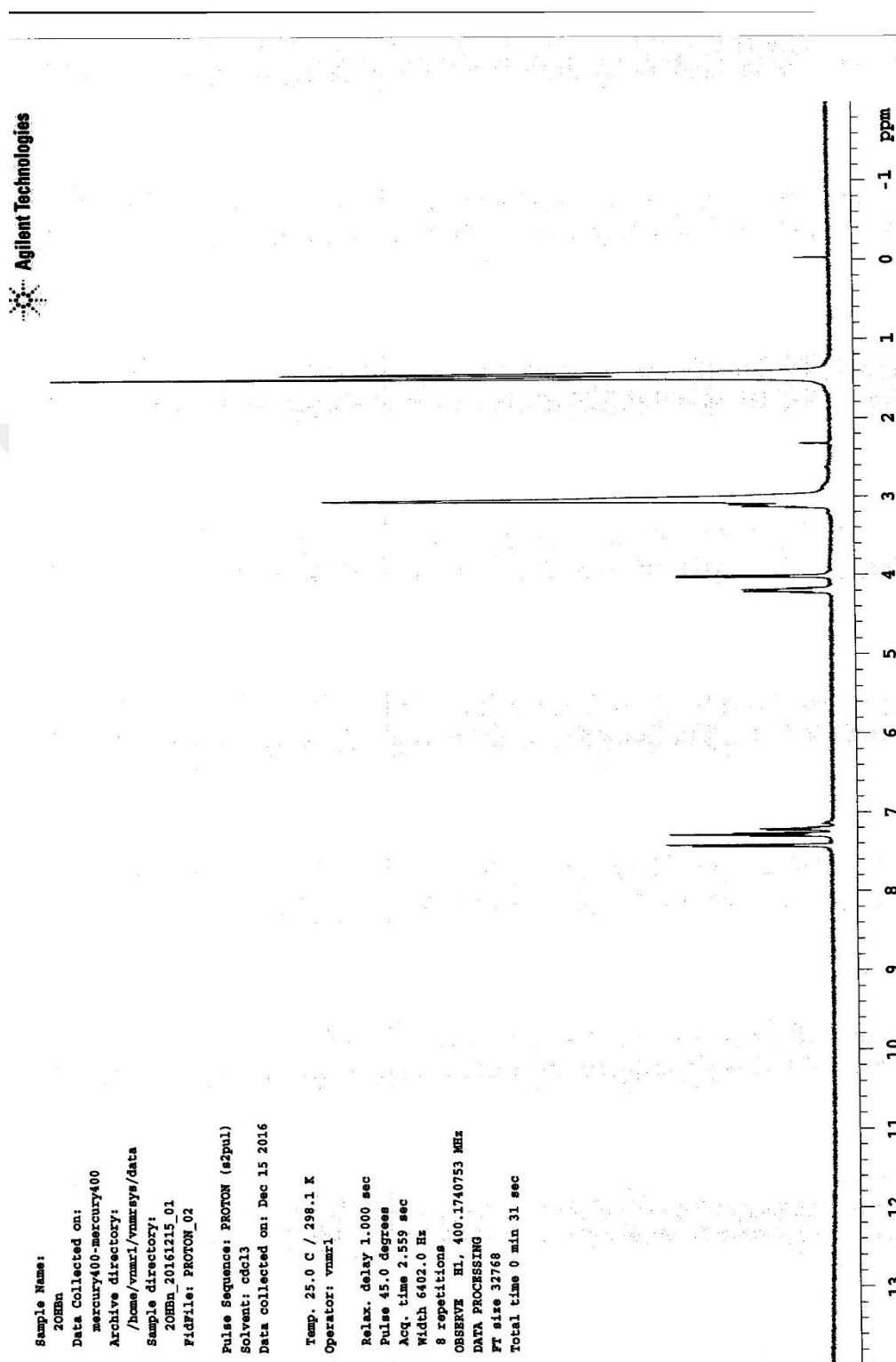
Sample Name:
20Hsm
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrSYS/data
Sample directory:
20Hsm_20161214_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: cdcl3
Data collected on: Dec 14 2016
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE HL, 400.1740753 MHz
DATA PROCESSING
Ft size 32768
Total time 0 min 31 sec



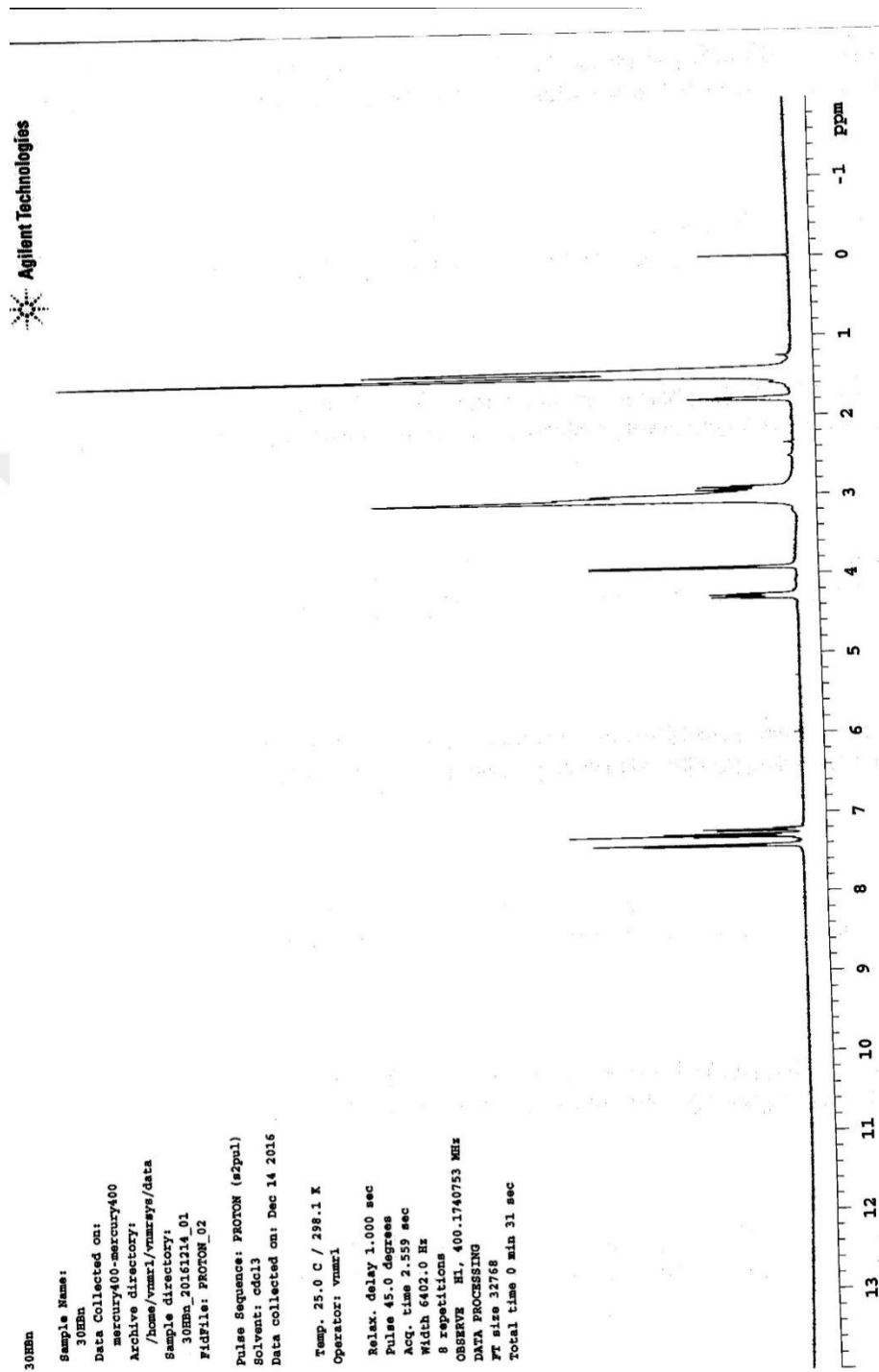
5.6 Bileşik 8'in ^{13}H spektrumu



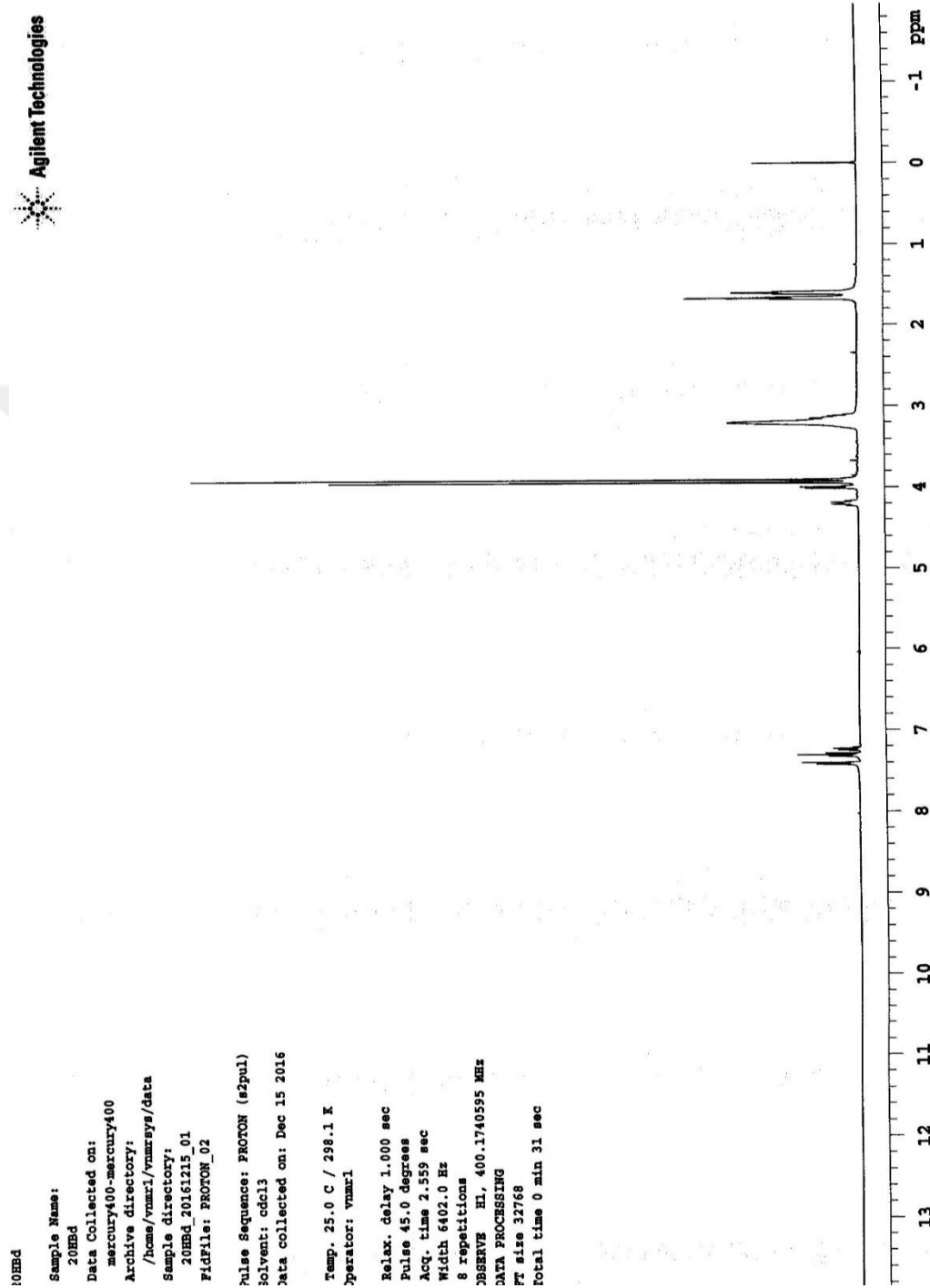
5.7 Bileşik 9'in ^{13}C spektrumu



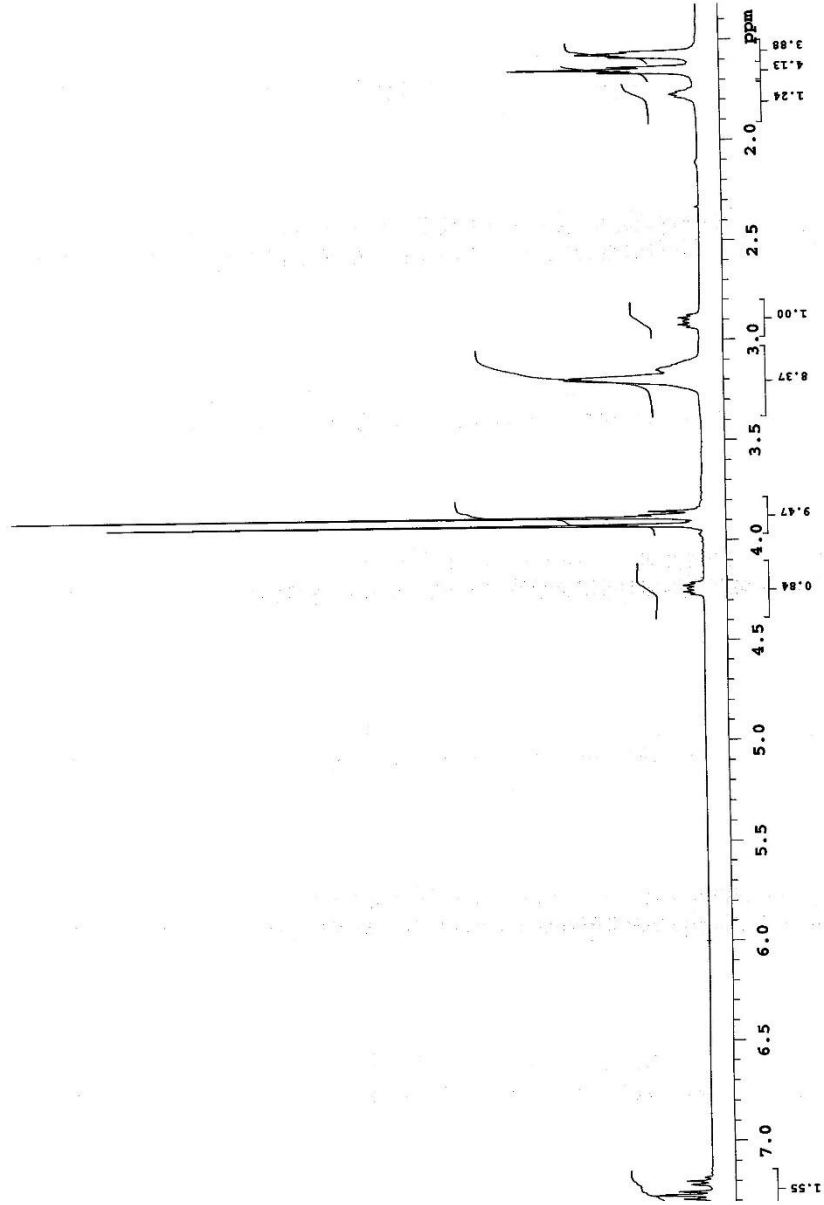
5.8 Bileşik 10'un ^{13}H spektrumu



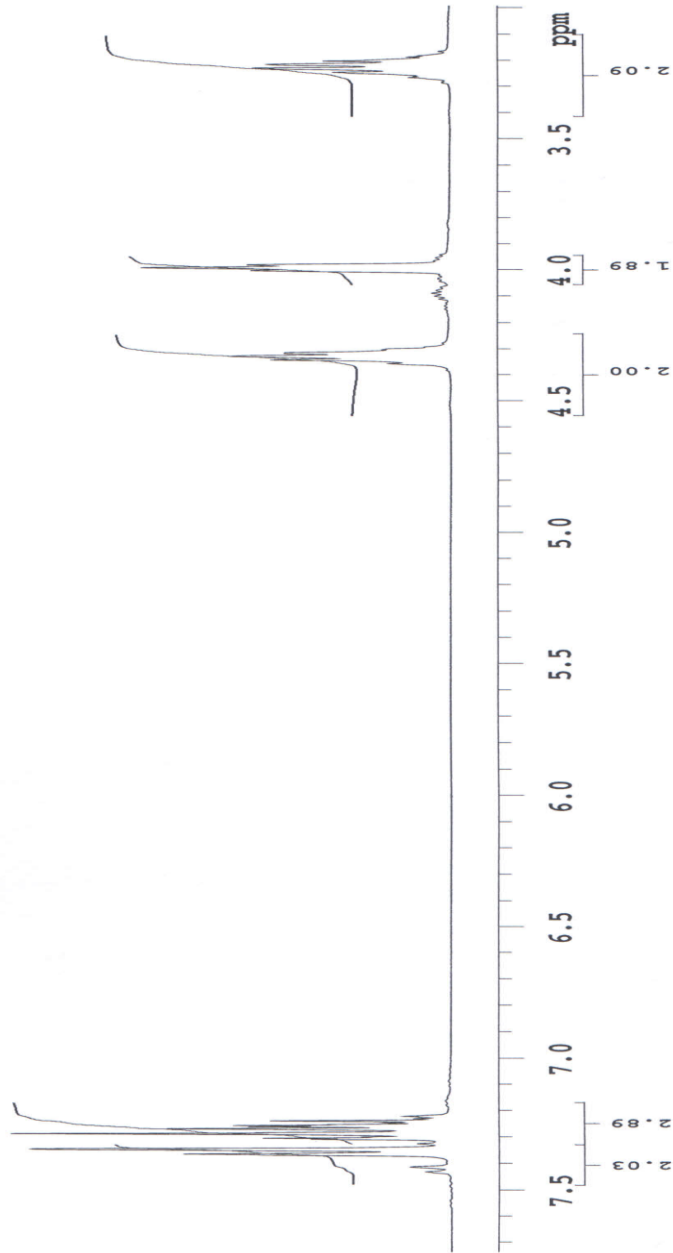
5.9 Bileşik 11'in ^{13}H spektrumu



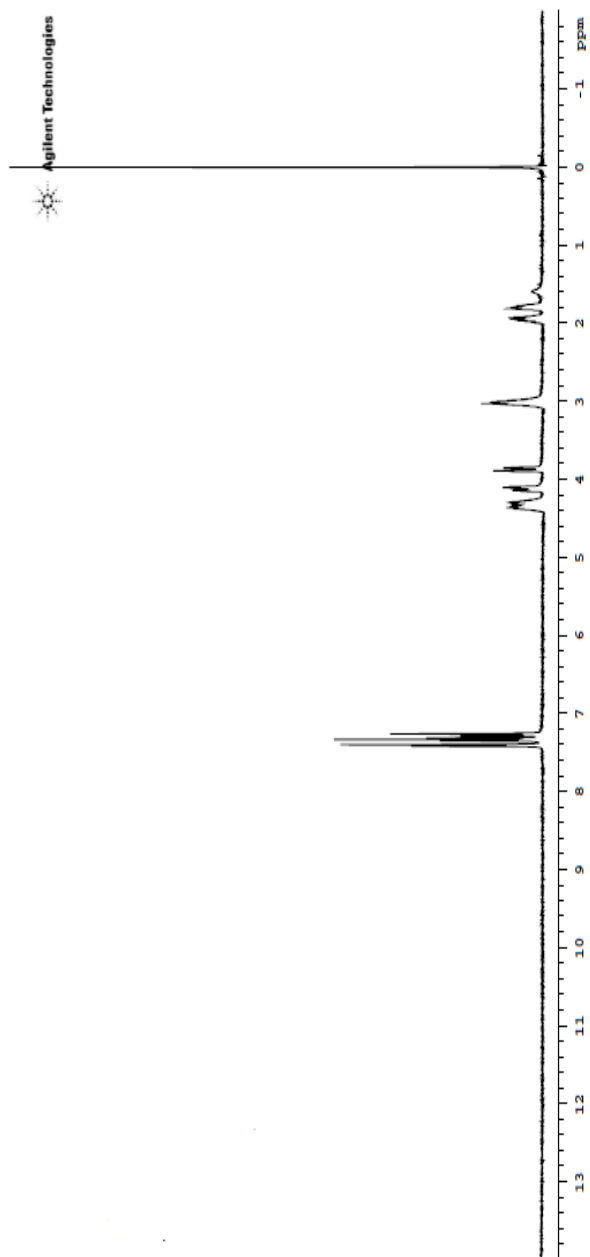
5.10 Bileşik 12'nin ^1H spektrumu



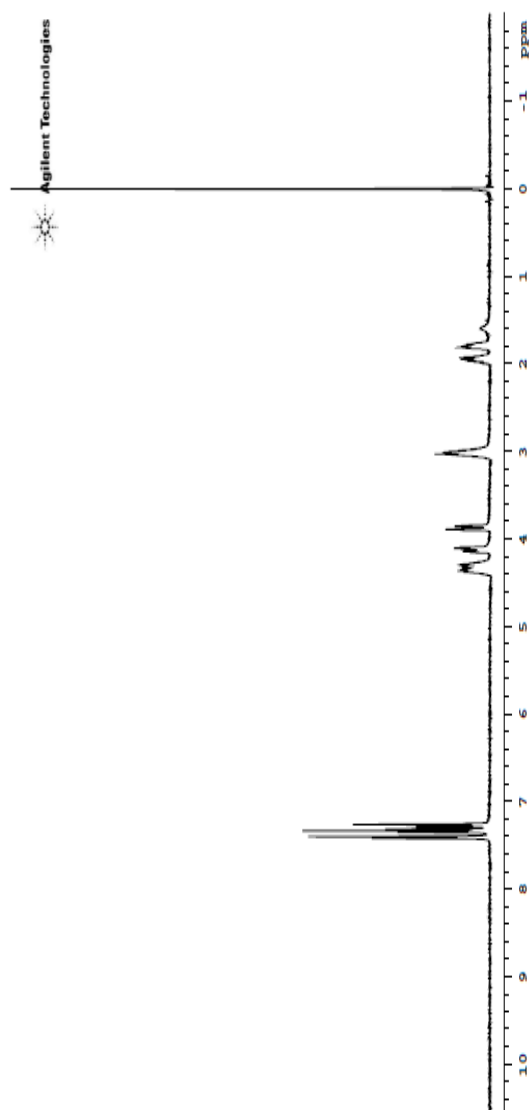
5.11 Bileşik 13-b'nin ^1H spektrumu



5. 12 Bileşik 14-a'nin ^{13}H spektrumu



5.13 Bileşik **14-b**'nin ^1H spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Özlem İŞCAN

Doğum Yeri : Kadıköy

Doğum Tarihi : 27.07.1989

Medeni Hali : Evli

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Görele Lisesi (2006)

Lisans : Karabük Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü (2012)

Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı
(şubat, 2015–temmuz, 2018)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl

Etlik Final Temel lisesi (eylül,2015-eylül,2016)

Kızılay Final Temel Lisesi (eylül,2016-mart,2017)

MEB’de Kimya Öğretmenliği (Eylül, 2017-devam)

Ulusal Kongre

İşcan Ö., Asmafiliz, G.N., Açık L., N/O Spirohalkalı Trimerik Fosfazen Türevlerinin Sentezleri, Kristal Yapıları, Spektroskopik Özellikleri Ve Biyolojik Aktiviteler29. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi, 10 Eylül-14 Eylül 2017, ODTÜ

Uluslararası kongre

Asmafiliz G. N.,**İşcan Ö.**, Açık L. Synthesis, spectroscopic and crystallographic properties, and biological activities of partly- and fully-substituted monospiro-4-chlorobenzylaminophosphazenes,international eurasian conference on biological and chemical sciences ,26-27 Nisan 2018, Ankara.

Proje alışmaları

Proje konusu	Destekleyen	Başlangıç/bitiş yılı
Mono-, Di-, ve Tri- NN veya NO Spirohalkalı Trimerik Fosfazen Türevlerinin Sentezleri, Kristal Yapıları, Spektroskopik ve Stereojenik Özellikleri, Antimikrobiyal ve Sitotoksik Aktiviteleri.	TUBİTAK	2017-2018