

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

PENDANT KOLLU DİSPİRO(N/N)SİKLOTRİFOSFAZEN TÜREVLERİNİN
SENTEZİ, SPEKTRAL, KRİSTALLOGRAFİK, STEREOJENİK
ÖZELLİKLERİNİN VE BİYOLOJİK AKTİFLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Reşit CEMALOĞLU

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA
2024

Her hakkı saklıdır

ÖZET

DOKTORA TEZİ

PENDANT KOLLU DİSPIRO(N/N)SİKLOTRİFOSFAZEN TÜREVLERİNİN SENTEZİ, SPEKTRAL, KRİSTALLOGRAFİK, STEREOJENİK ÖZELLİKLERİNİN VE BİYOLOJİK AKTİFLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Reşit CEMALOĞLU

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Nuran ASMAFİLİZ

Tez kapsamında, trimerik fosfazen bileşiği temelli orijinal hibrit bileşikler sentezlenmiştir. Moleküler hibritleşme stratejisi uyarınca yapılan sentez çalışmalarında, biyolojik etkinliği kanıtlanmış olan karbazolildiaminler ile benzil/klorobenzildiamin bileşikleriyouyumlu bir materyal olan trimerik fosfazen temelinde bir araya getirilmiştir. Bu çalışmada, benzaldehit ve 4-klorobenzaldehitin, N-metil-1,2-diaminoetan, N-etil-1,2-diaminoetan ve N-metil-1,3-diaminopropan ile tepkimelerinden (N/N)benzil/4- klorobenzildiaminler (**1-6**) sentezlenmiştir. Diğer yandan, 9-etil-3-karbazolkarboksaldehit ile N-metil-1,2-diaminoetan, N-etil-1,2-diaminoetan ve N-metil-1,3-diaminopropan tepkimesinden N/N donör atomlu karbazolildiaminler (**7-9**) elde edilmiştir. Trimerin benzildiamin ve 4-klorobenzildiamin ile reaksiyonundan monospirosiklotrifosfazenler (**10-15**) sentezlenmiştir. Monospirofosfazenlerin, karbazolildiaminlerle (1:1) stokiyometrik oranda tepkimeleri sonucu cis/trans dispirofosfazenler (**16a-29b**) elde edilmiştir. Dispirofosfazenlerin yapıları; element analizi, FT-IR, MS, NMR spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmıştır. UV-Vis ve Floresans spektroskopisi yöntemleri kullanılarak bileşiklerin fotofiziksel özellikleri incelenmiştir. Bileşik **16b**, **22a/22b**, **24b**, **25b**, **27a/27b**, **28a/28b**' nin kristal yapıları, X-ışını kristallografi tekniği ile aydınlatılmıştır. Ayrıca, spiro grupları simetrik olmayan cis/trans-dispirofosfazenler kiral fosfor merkezleri içermektedir. Bileşiklerin kiral özellikleri, X-ışını kristallografi yöntemi, kiral çözücü (chiral solvating agent; CSA) ilaveli ³¹P NMR spektroskopisi yöntemi ve dairesel çift kırınım (Circular Dichroism; CD) tekniğinden faydalanılarak detaylı bir şekilde değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, bileşiklerin bazı bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyal aktiviteleri, DNA ile etkileşimleri ve antioksidan özellikleri araştırılmıştır.

Ocak 2024, 235 sayfa

Anahtar Kelimeler: Simetrik olmayan dispirofosfazenler, spektroskopi, kristallografi, biyolojik aktivite, fotofiziksel özellik.

ABSTRACT

PhD Thesis

SYNTHESES OF DISPIRO(N/N)CYCLOTRIPHOSPHAZENES WITH PENDANT ARMS, INVESTIGATION OF SPECTRAL, CRYSTALLOGRAPHIC, STEREOGENIC PROPERTIES AND BIOLOGICAL ACTIVITIES

Reşit CEMALOĞLU

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

Supervisor: Prof. Dr. Nuran ASMAFİLİZ

Within the scope of this thesis, trimeric phosphazene-based original hybrid compounds were synthesized. In the syntheses studies carried out according to the molecular hybridization strategy, diamines containing carbazole unit with proven biological activity and benzyl/chlorobenzyl diamine compounds were combined on the basis of trimeric phosphazene, a biocompatible material. In this study, (N/N)benzyl and (N/N)4-chlorobenzyl diamines (**1-6**) were synthesized from the reactions of benzaldehyde and 4-chlorobenzaldehyde with N-methyl-ethylenediamine, N-ethyl-ethylenediamine and N-methyl-1,3-propanediamine. On the other hand, carbazolyldiamines (**7-9**) with N/N donor atoms were obtained from the reaction of 9-ethyl-3-carbazolecarboxaldehyde with N-methyl-ethylenediamine, N-ethyl-ethylenediamine and N-methyl-1,3-propanediamine. Monospirocyclotriphosphazenes (**10-15**) were synthesized from the reaction of trimer with benzyl diamines or 4-chlorobenzyl diamines. As a result of the reaction of tetrachlorocyclotriphosphazenes with carbazolyldiamines in a 1:1 stoichiometric ratio, cis/trans dispirophosphazenes (**16a-29b**) were obtained. Structures of phosphazenes have been illuminated by elemental analysis, FT-IR, MS, NMR spectroscopy methods. Photophysical properties were investigated by UV-Vis and Fluorescence spectroscopy methods. Crystal structures of **16b**, **22a/22b**, **24b**, **25b**, **27a/27b**, **28a/28b** were enlightened using X-ray crystallography technique. On the other hand, novel cis/trans-dispirophosphazenes have chiral P centers. The chiral properties of the compounds were investigated in detail using X-ray crystallography method, the CSA added ^{31}P NMR spectroscopy method and the circular dichroism (dairesele çift kırınım; CD) technique. However, antimicrobial activities of the compounds against some bacteria and yeasts, their interactions with DNA and antioxidant properties were investigated.

January 2024, 235 pages

Key Words: Unsymmetrically substituted dispirophosphazenes, spectroscopy, crystallography, biological activity, photophysical property.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

2018-Yılında doktora tez çalışmalarına başladığım günden, tez çalışmalarını tamamladığım güne kadar yalnızca akademik anlamda değil, insani ve ahlaki değerler anlamında da gelişmemi sağlayarak danışmanlığımı hoşgörü ve sabırla yürüten Prof. Dr. Sayın Nuran ASMAFİLİZ'e müteşekkir olduğumu bildirmek isterim.

2011-Yılında lisansüstü eğitime başladığım andan itibaren maddi ve manevi olarak desteğini sürdüren, ilmini ve her anlamdakiengin tecrübelerini benimle paylaşan ve akademik hayata başlama konusunda beni her zaman teşvik eden Tez İzleme Komitesi üyesi, Prof. Dr. Sayın Zeynel KILIÇ'a şükranlarımı sunarım. Akademik hayatın başlangıç noktası olan yüksek lisans eğitimim süresince birebir çalışma fırsatı bulduğum ve doktora tez çalışmaları süresince de bilgisi ve tecrübesi ile çalışmalarına destek sunmayı sürdüren Tez İzleme Komitesi üyesi, Prof. Dr. Sayın Aytuğ OKUMUŞ'a teşekkürlerimi sunarım. Prof. Dr. Sayın Nurşen SARI'ya tezimin gelişimi için sunduğu katkılardan dolayı, Prof. Dr. Sayın Leyla AÇIK'a tez kapsamında gerçekleştirilen biyolojik aktivite çalışmalarında sunduğu destekten ötürü teşekkürlerimi sunarım. Sentezlenen bileşiklerin yapısal karakterizasyonu hususunda, X-ışınları kristallografi çalışmaları ile tez çalışmalarına destek sağlayan Prof. Dr. Sayın Tuncer HÖKELEK'e teşekkürlerimi sunarım. Bileşiklerin fotofiziksel özelliklerini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen çalışmalar ile tez çalışmalarına katkı sağlayan Prof. Dr. Sayın Bünyemin ÇOŞUT'a teşekkürlerimi sunarım. Laboratuvarda beraber çalıştığım ve bu durumdan oldukça mutluluk duyduğum arkadaşlarıma desteklerinden ötürü teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitiminin son dönemlerinde hayatıma giren ve o andan itibaren her koşulda elimi tutmayı sürdüren, hayatımın her anında olduğu gibi bu zorlu süreçte de büyük bir sabırla yanımda olan, huzur kaynağım, yol arkadaşım Öznur Şener CEMALOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim. Hayatım boyunca, desteklerini ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen aile üyelerim; anneme, babama, halama ve kız kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmasını, 122Z180 numaralı proje ile maddi olarak destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TUBİTAK) teşekkürlerimi sunarım.

Reşit CEMALOĞLU
Ankara, Ocak 2024

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	
ETİK.....	i
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ.....	8
2.1 Fosfazenler.....	8
2.2 Fosfazen Bileşiklerinin Sentezi.....	10
2.2.1 Trimerik fosfazen bileşiklerinin sentezi.....	11
2.3 Fosfazen Bileşiklerinin Uygulama Alanları.....	23
2.3.1 Floresans sensor uygulamaları.....	25
2.3.2 Biyo-görüntüleme uygulamaları.....	28
2.3.3 İlaç ve diğer biyoaktif moleküllerin taşınması.....	29
2.3.4 Antimikrobiyal aktivite uygulamaları.....	30
2.4 Fosfazen Bileşiklerinde Kiralite.....	34
2.4.1 Kiral ligandların etki mekanizması.....	36
2.5 Karbazol.....	41
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	44
3.1 Materyal.....	44
3.2 Yöntem.....	45
3.2.1 Benzildiamin ve karbazolildiaminlerin sentezi.....	45
3.2.2 Tetrakloro monospirosiklotrifosfazenler.....	46
3.2.3 Dispirosiklotrifosfazenler.....	47
3.2.4 Dispirofosfazenlerin fotofiziksel özelliklerinin belirlenmesi.....	48
3.2.5 Bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin belirlenmesi.....	49
3.2.6 DNA–spirofosfazen etkileşimlerinin incelenmesi.....	50
3.2.7 Enzim DNA-kesim çalışmaları.....	51
4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	52
4.1 16a ve 16b Bileşiklerinin Sentezi.....	52
4.2 17a ve 17b Bileşiklerinin Sentezi.....	52
4.3 18a ve 18b Bileşiklerinin Sentezi.....	53
4.4 19a ve 19b Bileşiklerinin Sentezi.....	53
4.5 20a ve 20b Bileşiklerinin Sentezi.....	54
4.6 21a ve 21b Bileşiklerinin Sentezi.....	54
4.7 22a ve 22b Bileşiklerinin Sentezi.....	54
4.8 23a ve 23b Bileşiklerinin Sentezi.....	55

4.9 24a ve 24b Bileşiklerinin Sentezi.....	55
4.10 25a ve 25b Bileşiklerinin Sentezi.....	56
4.11 26a ve 26b Bileşiklerinin Sentezi.....	56
4.12 27a ve 27b Bileşiklerinin Sentezi.....	57
4.13 28a ve 28b Bileşiklerinin Sentezi.....	57
4.14 29a ve 29b Bileşiklerinin Sentezi.....	58
5. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	59
5.1 Yapısal Karakterizasyon Çalışmaları.....	61
5.1.1 Bileşiklerin ³¹ P NMR spektrumları ile ilgili veriler ve yorumlar.....	61
5.1.2 Bileşiklerin ¹³ C NMR spektrumları ile ilgili veriler ve yorumlar.....	71
5.1.3 Bileşiklerin ¹ H NMR spektrumları ile ilgili veriler ve yorumlar.....	78
5.1.4 Bileşiklerin kütle spektrumları ile ilgili veriler ve yorumlar.....	91
5.1.5 Bileşiklerin element analizleri ile ilgili veriler ve yorumlar.....	92
5.1.6 Bileşiklerin IR analizleri ile ilgili veriler ve yorumlar.....	93
5.1.7 Bileşiklerin X-ışınları kristallografi analiz sonuçları ve yorumlar.....	94
5.2 Bileşiklerin Fotofiziksel Özelliklerini Belirlemeye Yönelik Çalışmalar.....	107
5.3 Bileşiklerin Biyolojik Aktivitelerini Belirlemeye Yönelik Çalışmalar.....	112
5.3.1 Antimikrobiyal aktivite çalışmaları.....	112
5.3.2 Dispirofosfazenlerin pBR322 plasmid DNA ile etkileşimleri.....	117
5.3.3 Dispirofosfazenlerin enzim kesim deneyleri.....	118
5.3.4 Dispirofosfazenlerin antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi.....	120
5.3.5 Dispirofosfazenlerin sitotoksik aktivitelerinin belirlenmesi.....	122
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	124
KAYNAKLAR.....	128
EKLER.....	140
EK1 ³¹ P NMR Spektrumları.....	141
EK 2 ¹³ C-NMR Spektrumları.....	155
EK 3 ¹ H-NMR Spektrumları.....	169
EK 4 HSQC Spektrumu.....	183
EK 5 Kütle Spektrumları.....	186
EK 6 IR Spektrumları.....	200

SİMGELER DİZİNİ

<u>nm</u>	nanometre
Å	Angström
Hz	Hertz
ml	mililitre
C°	santigrat
<u>mmol</u>	<u>milimol</u>

Kısaltmalar

ESI-MS	Electrospray Ionization Mass Spectrometry
HR-MS	High Resolution Mass Spectrometry
[MH] ⁺	Protonlanmış Molekül İyonu
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
CD	Circular Dichroism
CSA	[(S)-(+)-2,2,2-trifluoro-1-(9'-anthryl)ethanol]
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
HPLC	High Pressure-Liquid Chromatography
TCSPC	Time Correlated Single Photon Counting
UV-Vis	Ultraviyole-Visible
MİK	Minumum İnhibitör Konsantrasyon
MBK	Minumum Bakterisidal Konsantrasyon
MFK	Minumum Fungisidal Konsantrasyon
Trimer	2,2,4,4,6,6-hekzaklorosiklotrifosfazen
DCM	Diklorometan
THF	Tetrahidrofuran
Et ₃ N	Trietilamin
R _f	Retention Factor
OLED	Organic Light Emitting Diode

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Moleküler hibritleşme stratejisi.....	2
Şekil 1.2 Karbazol bileşiği.....	3
Şekil 1.3 Karbazolildiamin sübstitüe trimerik fosfazen.....	3
Şekil 2.1 Fosfazen bileşikleri.....	8
Şekil 2.2 a) Üç merkezli “Ada Modeli” b) Transannuler etkileşimler.....	9
Şekil 2.3 a) Trimerde tek-çift bağlar b) Trimerde konjugasyon c) Trimerde iyonik yük dağılımı.....	9
Şekil 2.4 Halka açılma polimerizasyonu.....	10
Şekil 2.5 Halkalı ve polimerik fosfazenlerde ürün dağılımı.....	11
Şekil 2.6 Mono ve di-sübstitüe ürünlerin sentez şeması.....	13
Şekil 2.7 Trimerik fosfazen bileşiği ile aminoalkol arasında yürüyen spiro-ürün oluşumunu destekleyen mekanizma.....	14
Şekil 2.8 Geminal sübstitüe bileşiklerin 1,3-propandiol ile reaksiyonu.....	15
Şekil 2.9 Dibenzilamin sübstitüe geminal sübstitüe bileşikler.....	16
Şekil 2.10 Monospirofosfazen bileşikleri.....	16
Şekil 2.11 Yapısında N/O donör atomlu nükleofiller bulunan trimerik fosfazenler.....	17
Şekil 2.12 Kısmen ve tamamen sübstitüe ansa trimerik fosfazenler.....	17
Şekil 2.13 Mono/bis vanillinato-sübstitüe dispirotrimerik fosfazenler.....	18
Şekil 2.14 Monospiro/dispiro fosfazen bileşikleri.....	19
Şekil 2.15 Simetrik olmayan dispiro/trispirofosfazenler.....	20
Şekil 2.16 İki farklı stereojenik merkez içeren cis/trans dispirofosfazenler.....	21
Şekil 2.17 Monospirofosfazen bileşiğinin mono/di-fonksiyonel alkolle ile reaksiyonu.....	22
Şekil 2.18 Dispirofosfazenlerin hafıza özelliği (memory function).....	23
Şekil 2.19 Floresans sensor olarak kullanılan bazı trimerik fosfazenler.....	25
Şekil 2.20 Rodamin sübstitüe bileşiğin Fe ³⁺ duyarlılığı için önerilen mekanizma.....	26
Şekil 2.21 Sübstitüe trimerik fosfazen bileşiğinin Fe ³⁺ duyarlılığı için önerilen mekanizma.....	27
Şekil 2.22 Cu ²⁺ /Ag ⁺ iyonlarına karşı duyarlılık gösteren kumarin sübstitüe bileşik.....	27
Şekil 2.23 Nano-parçacıkların sentezi.....	30
Şekil 2.24 Trimer temelli antibakteriyel bileşiklerin sentezi.....	30
Şekil 2.25 Paraben-sübstitüe trimerik fosfazenler.....	33
Şekil 2.26 a) Antrakinon-sübstitüe trimerik fosfazenler.....	33
Şekil 2.26 b) Spermin-sübstitüe trimerik fosfazenlerin sentezi.....	34
Şekil 2.27 BODIPY ve hekza-BODIPY sübstitüe trimerik fosfazen bileşiği.....	34
Şekil 2.28 a-c Kiral spirofosfazen bileşikleri.....	36
Şekil 2.29 Dispirofosfazen bileşiklerinin ³¹ P NMR spektrumları üzerine CSA ilavesinin etkisi.....	37
Şekil 2.30 a-c Rasemik bileşiklerin CSA ilaveli ³¹ P NMR spektrumları.....	38
Şekil 2.31 Mezo bileşiğin CSA ilaveli ³¹ P NMR spektrumu.....	38

Şekil 2.32 a, b Mono-sübstitüe ve tri-sübstitüe monospirofosfazen bileşiklerinin HPLC kromatogramı.....	39
Şekil 2.33 a, b Tetramerik fosfazen bileşiklerine ait HPLC kromatogramları.....	39
Şekil 2.34 a, b Trimerik fosfazen bileşiklerine ait CD spektrumları.....	40
Şekil 2.35 Sübstitüe fosfazen bileşiklerinde olası yapılar ve stereokimyasal terimler....	41
Şekil 2.36 Karbazol sübstitüe dendrimerik yapılar.....	43
Şekil 2.37 Karbazol sübstitüe trimerik fosfazen bileşiği.....	43
Şekil 3.1 Tez kapsamında sentezlenen ligantlar (1-9).....	46
Şekil 3.2 Monospirofosfazen bileşiklerinin sentezi.....	46
Şekil 3.3 Tez kapsamında sentezlenen monospirofosfazenler (10-15).....	47
Şekil 3.4 Tez kapsamında sentezlenen cis/trans dispirofosfazenler (16a-29b).....	48
Şekil 3.5 Geometrik ve optik izomerler.....	48
Şekil 5.1 a) Reaksiyon karışımına (10; 17a/17b) ait ³¹ P NMR spektrumu b) Monospirofosfazen bileşiğine (10) ait ³¹ P NMR spektrumu c) Dispirofosfazenlere (17a/17b) ait ³¹ P NMR spektrumları.....	60
Şekil 5.2 16a/16b, 19b, 22a/22b, 25b ve 27a bileşiklerinin CSA ilaveli ³¹ P NMR spektrumları.....	67
Şekil 5.3 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin UV ve CD spektrumları.....	71
Şekil 5.4 21a bileşiğinin HSQC spektrumu.....	90
Şekil 5.5 16b, 22a/22b, 24b, 25b, 27a/27b ve 28a/28b bileşiklerinin ORTEP diyagramları.....	102
Şekil 5.6 16b bileşiği a) Trimer halkasının konformasyonu b) Spiro halkaların konformasyonu c) Paketlenme diyagramı.....	103
Şekil 5.7 22a bileşiği a) Trimer halkasının konformasyonu b) Spiro halkaların konformasyonu.....	103
Şekil 5.8 22b bileşiği a) Trimer halkasının konformasyonu b) Spiro halkaların konformasyonu.....	104
Şekil 5.9 24b bileşiği a) Trimer halkasının konformasyonu b) Spiro halkaların konformasyonu.....	104
Şekil 5.10 25b bileşiği a) Trimer halkasının konformasyonu b) Spiro halkaların konformasyonu.....	105
Şekil 5.11 27a bileşiği a) Trimer halkasının konformasyonu b) Spiro halkaların konformasyonu.....	105
Şekil 5.12 27b bileşiği a) Trimer halkasının konformasyonu b) Spiro halkaların konformasyonu.....	106
Şekil 5.13 28a bileşiği a) Trimer halkasının konformasyonu b) Spiro halkaların konformasyonu.....	106
Şekil 5.14 28b bileşiği a) Trimer halkasının konformasyonu b) Spiro halkaların konformasyonu.....	107
Şekil 5.15 Dispirofosfazenlerin absorpsiyon ve emisyon spektrumları.....	109
Şekil 5.16 Bileşiklerin floresans ışıma profilleri.....	111

Şekil 5.17 Dispirofosfazenlere (16a-29b) ait elektroforetogramlar (1: 2500 μ M; 2: 1250 μ M; 3: 625 μ M; 4: 312.5 μ M; 5: 156.25 μ M).....	118
Şekil 5.18 Enzim kesme deneylerine ait elektroforetogramlar (16a-23b).....	119
Şekil 5.19 16a, 16b, 18b ve 19a bileşiklerinin sitotoksik aktiviteleri.....	123
Şekil 5.20 7, 9, 20a, 20b, 22b ve 23a bileşiklerinin sitotoksik aktiviteleri.....	123



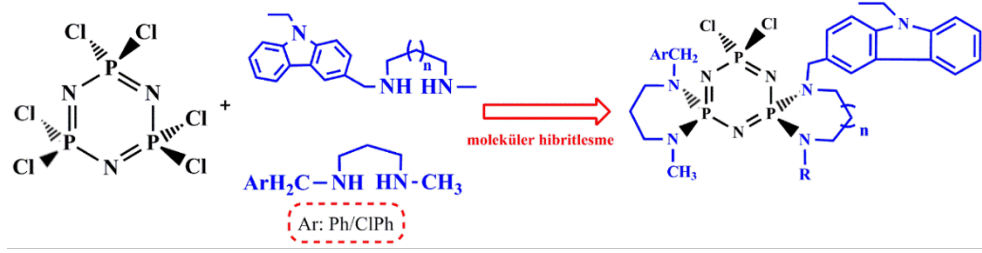
ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1 a) Tez kapsamında sentezlenen karbazolildiaminlerin (7-9) ve dispirofosfazenlerin (16a-19b) açık yapısı.....	5
Çizelge 1.1 b) Tez kapsamında sentezlenen dispirofosfazenlerin (20a-23b) açık yapısı ..	6
Çizelge 1.1 c) Tez kapsamında sentezlenen dispirofosfazenlerin (24a-29b) açık yapısı..	7
Çizelge 2.1 Trimerik fosfazen bileşiklerinin uygulama alanları.....	24
Çizelge 2.2 Antimikrobiyal aktivite çalışmaları gerçekleştirilen trimerik fosfazenler ...	31
Çizelge 3.1 Tez çalışmalarında kullanılan cihazlar.....	44
Çizelge 3.2 Tez çalışmalarında kullanılan sarf malzemeler.....	45
Çizelge 5.1 Sentezlenen bileşiklerin ³¹ P NMR spektroskopi analiz verileri.....	62
Çizelge 5.2 Bileşiklerin ³¹ P NMR spektrumları üzerine CSA ilavesinin etkisi ^a	67
Çizelge 5.3 Bileşiklerin yapısında bulunan alifatik karbon atomlarına ait ¹³ C NMR analiz verileri	73
Çizelge 5.4 Bileşiklerin yapısında bulunan aromatik karbon atomlarına ait ¹³ C NMR analiz verileri.....	76
Çizelge 5.5 Bileşiklerin yapısında bulunan alifatik hidrojen atomlarına ait ¹ H NMR analiz verileri	80
Çizelge 5.6 Bileşiklerin yapısında bulunan aromatik hidrojen atomlarına ait ¹ H NMR analiz verileri.....	87
Çizelge 5.7 Sentezlenen bileşiklerin kütle analiz verileri	91
Çizelge 5.8 Sentezlenen bileşiklerin element analiz sonuçları	92
Çizelge 5.9 Sentezlenen bileşiklerin IR analiz verileri	93
Çizelge 5.10 Dispirofosfazen bileşiklerinin X-ışını kristallografi verileri.....	96
Çizelge 5.11 Dispirofosfazenlerin bağ uzunlukları ve bağ açıları	97
Çizelge 5.12 16a/16b-29a/29b bileşiklerinin fotofiziksel özellikleri	111
Çizelge 5.13 Karbazolildiaminlerin (7-9) ve dispirofosfazenlerin (16a-23b) MBK/MFK değerleri (μM)	114
Çizelge 5.14 Karbazolildiaminlerin (7-9) ve dispirofosfazenlerin (16a-19b) MİK değerleri (μM)	115
Çizelge 5.15 Bileşiklerin radikal süpürme aktivitesi	121

1. GİRİŞ

Fosfazenler; düz zincirli, halkalı ve polimerik $[(N=PX_2)_n]$ olmak üzere üç ana sınıfa ayrılan inorganik bileşiklerdir. Halkalı fosfazen sınıfında yer alan heksaklorosiklotrifosfazen (trimer, $P_3N_3Cl_6$), Cl atomlarının reaktifliğinden dolayı nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları üzerinden yeni bileşikler elde etmeye uygun bir maddedir. Halkada, fosfor ve azot atomları ve her bir fosfor atomuna bağlı olarak halojenler (F, Cl ve Br), organik, anorganik ya da organometalik gruplar bulunabilmektedir. Halka fosforuna bağlı bu süstitüentlerin fosfazen türevlerinin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerini önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir (Çizelge 1.1). Tez kapsamında trimerik fosfazen bileşiğinin bu avantajlı özelliği dikkate alınarak orijinal hibrit bileşikler sentezlenmiştir.

Biyolojik olarak etkin maddelerin tasarımında moleküler hibritleşme (melezleşme) önemli bir yere sahiptir (Viegas-Junior vd. 2007, Arya vd. 2022). Moleküler hibritleşme farklı biyoaktif maddelerin farmakolojik yönden aktif iskeletlerinin biraraya getirilmesi ve biyolojik açıdan daha etkin hibrit bileşiklerin tasarlanmasına dayalı bir stratejik kavramdır. Tez kapsamında farmakolojik yönden aktif olan benzildiamino grubu ile farmakolojik etkinliği olan karbazolildiamin grupları, biyoyumlu bir madde olan trimerik fosfazen bileşiği temelinde birleştirilmiştir. Bu reaksiyonlar neticesinde simetrik olmayan dispirofosfazen bileşikler elde edilmiştir. Farklı süstitüentler içeren simetrik olmayan dispirofosfazen bileşiklerinin sayısı literatürde oldukça azdır (Ün vd. 2011, Kumar ve Swamy 2004, Beşli vd. 2012, Eçik vd. 2012). Bu açıdan ele alındığında tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin özgün olduğu açıktır. Ayrıca, bu bileşiklerin spiro halkadaki metil ve/veya etil gruplarının uzaysal oryantasyonu uyarınca cis ve trans geometrik izomerler halinde oluştuğu belirlenmiştir. Dolayısıyla cis izomerlerin RS'/SR', trans izomerlerin ise RR'/SS' optik izomerler karışımı halinde olduğu tespit edilmiştir.



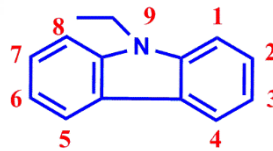
Şekil 1.1 Moleküler hibritleşme stratejisi

Son yıllarda canlı hayatını tehdit eden komplikasyonları tedavi etmek amacıyla önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Ancak bu önemli gelişmelere rağmen yaygın enfeksiyonları tedavi edebilmek için etkili ve düşük riskli tedaviler geliştirme ihtiyacı devam etmektedir. Bu ihtiyaç neticesinde ilaç kimyası alanında ve medikal uygulamalarda kullanılmak üzere farmakolojik yönden aktif yapıların geliştirilmesi araştırmaların başlıca amaçlarından. Optikçe aktif bileşikler ve kiralite konusu; biyoloji, farmakoloji, tıp, tarım gibi birçok alanda kritik öneme sahiptir. Dolayısıyla gün geçtikçe artan biyolojik direnç sorunları sebebiyle farmakoloji ve toksikoloji alanlarında kiral ilaç tasarımı ve enantiyomerlerin önemi her geçen gün artmaktadır. Fosfazen bileşikleri sınıfında yer alan trimerik fosfazen, kolay fonksiyonlandırılabilme, kararlılık ve özellikle biyoyoumluluk özelliklerine sahip olmasından ötürü biyolojik olarak etkin kiral bileşiklerin sentezinde öncü bileşik olarak kullanılmaktadır. Kiral fosfazen bileşikleriyle ilgili literatürde çalışma sayısı sınırlıdır. Tez kapsamında sentezlenen kristallerin kiralitesi, X-ışını kristallografi yöntemi ile değerlendirilmiştir. Buna ilaveten, bileşiklerin kiralitesi, CSA ilaveli ^{31}P NMR spektroskopisi yöntemi CD tekniğiyle de araştırılmıştır. Bu optik izomerlerin incelenmiş olmasının, fosfazen bileşiklerindeki kiralite araştırmalarına önemli katkılar sunacağı düşünülmektedir.

Karbazol ve karbazol türevleri azot içeren aromatik, heterohalkalı bileşikler sınıfının önemli üyelerindendir. Bu bileşikler, π -konjuge sisteminin yanı sıra etkin elektronik özelliklere ve yük taşıma kapasitesine sahiptir. Çeşitli fonksiyonel gruplar yapısal olarak rijit olan karbazol halkasına bağlanabilmektedir. Bu bağlanma sonucunda elde edilen moleküller, karbazol halkasının sahip olduğu özellikler sayesinde kimya alanında (boyalar, supramoleküler tanıma, fotoelektrik materyaller vb.) ve ilaç kimyası alanında (antitümör, antimikrobiyal, antioksidatif, antihistaminik vb.) çok geniş yelpazede

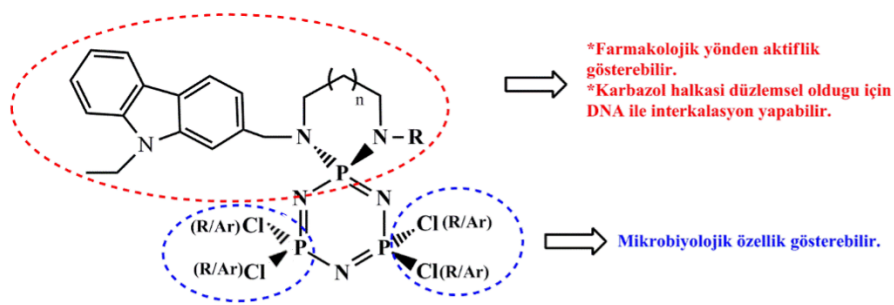
uygulama alanlarına sahip olabilmektedir. Ayrıca, karbazol halkası içeren bileşikler DNA'ya kovalent olmayan etkileşimler (interkalasyon) veya elektrostatik etkileşimler ile bağlanabilmektedir (Addla vd. 2016). Medikal yönden aktif bileşikler olan doğal Carbazomycin ve Murrayafoline A bileşikleri karbazol halkası ihtiva etmektedir. Carbazomycin' in fitopatojenik mantar gelişimini inhibe ettiği ve antibakteriyel etkiye sahip olduğu, Murrayafoline A' nın ise güçlü antifungal aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir (Zhang vd. 2010, Tsutsumi vd. 2016).

Ayrıca, karbazol molekülünün 3- veya 6- numaralı karbon atomlarına farklı gruplar bağlanması, bu moleküllere yeni kimyasal ve biyolojik özellikler kazandırmaktadır (Zhang vd. 2010). Bu bilgiler ışığında tez çalışmasında, 9-numaralı azot atomu ve 3-numaralı karbon atomu üzerinden süstitüe olmuş, elektron verici özelliğe sahip rijit karbazol molekülü ile elektron akseptörü ve biyoyumlu bir platform olan trimerik fosfazen halkası bir araya getirilerek farmakolojik ve fotofiziksel yönden etkin bileşiklerin sentezi planlanmıştır (Şekil 1.2).



Şekil 1.2 Karbazol bileşiği

Ayrıca, karbazolildiaminin ve trimer halkasının bir araya getirilmesi fosfazen bileşiklerinin fotofiziksel özelliklerinin incelenmesine imkân sağlamıştır (Şekil 1.3).

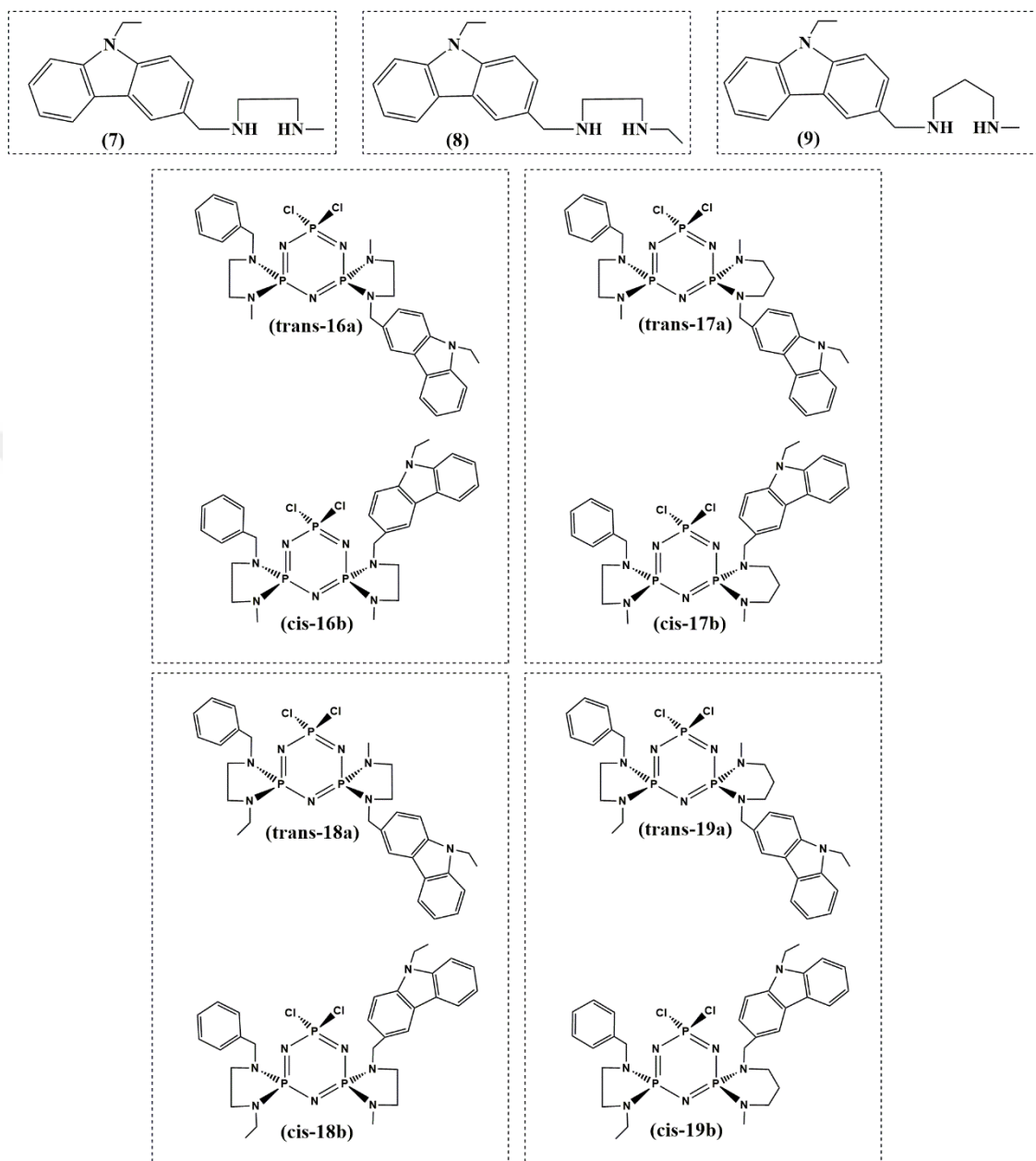


Şekil 1.3 Karbazolildiamin süstitüe trimerik fosfazen

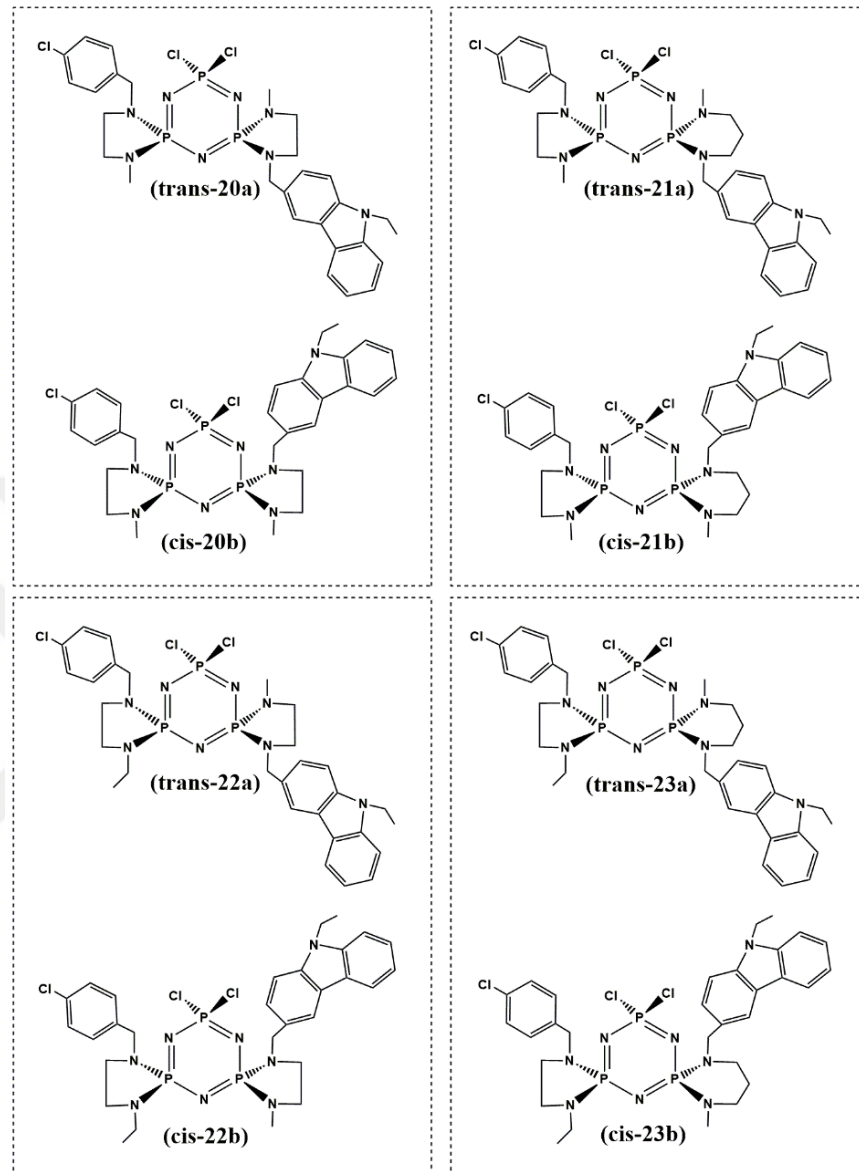
Çalışmaların ilk aşamasında, ligant olarak kullanılmak üzere benzildiamin (**1-3**) ve 4-klorobenzildiamin bileşikleri (**4-6**) sentezlenmiştir. Ardından bu diaminlerin trimerik fosfazen ile regioselektif olarak etkileşmesinden monospirofosfazenler (**10-15**) ve oluşan bu bileşiklerin (**10-15**) karbazolildiaminler (**7-9**) ile tepkimelerinden 28 adet cis/trans dispirofosfazen (**16a/16b-29a/29b**) hazırlanmıştır. Bu orijinal bileşiklerin; **spektroskopik, stereojenik özellikleri, kristal yapıları, fotofiziksel özellikleri ve biyolojik aktiviteleri** araştırılmıştır. Yapısal karakterizasyon çalışmaları, tek boyutlu NMR teknikleri ve X-ışını kırınım metre yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Biyolojik aktivite çalışmaları kapsamında, bileşiklerin antibakteriyel, antifungal, antioksidan ve sitotoksik aktiviteleri belirlenmiştir. Bileşiklerin fotofiziksel özellikleri, UV-VIS ve Floresans spektroskopisi yöntemleri ile araştırılmıştır. Diğer yandan, bileşiklerin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimleri ve enzim kesme deneyleri ile DNA'ya bağlanmanın olup olmadığı araştırılmıştır.

Bu tez çalışması, simetrik olmayan spiro grupları içeren dispirofosfazen bileşiklerinin sentezlenmesini, elde edilen bileşiklerin fotofiziksel özelliklerinin incelenmesini, bazı bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyal etkilerinin belirlenmesini, MİK/MBK/MFK değerlerinin bulunmasını, plazmid DNA ile etkileşimlerinin araştırılmasını, enzim kesme deneyleri ile bileşiklerin DNA'nın hangi nükleotidleri için spesifik olduğunu bulunmasını, antioksidatif ve sitotoksik etkilerinin tespit edilmesini kapsamaktadır. Bu çalışmaların oldukça ilgi çekeceği ve literatüre önemli katkılar yapacağı düşünülmektedir.

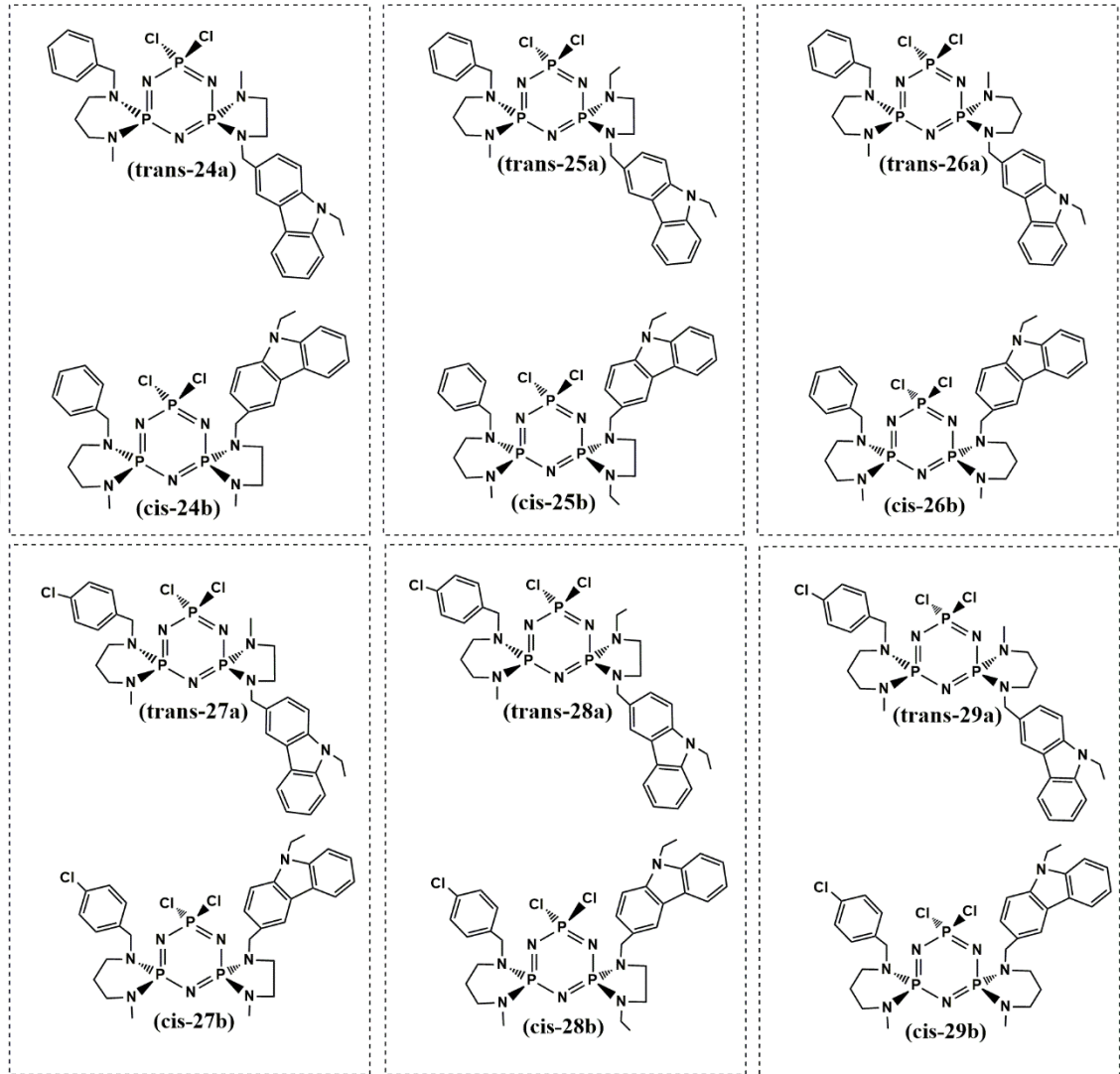
Çizelge 1.1 a) Tez kapsamında sentezlenen karbazolildiaminlerin (7-9) ve dispirofosfazenlerin (16a-19b) açık yapısı



Çizelge 1.1 b) Tez kapsamında sentezlenen dispirofosfazenlerin (**20a-23b**) açık yapısı



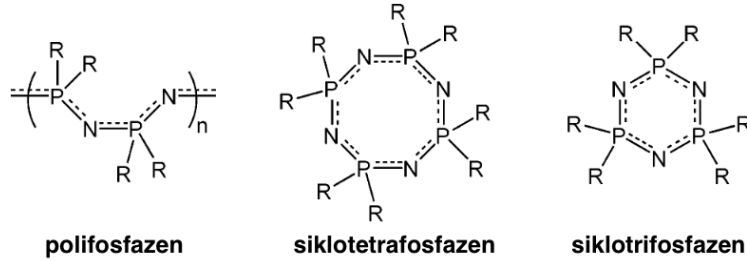
Çizelge 1.1 c) Tez kapsamında sentezlenen dispirofosfazenlerin (24a-29b) açık yapısı



2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Fosfazenler

Anorganik bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturan fosfazenler, yapılarında tekrar eden $-(P=N)-$ birimleri bulunduran çok yönlü substratlar olarak bilinmektedir. P-N bağı, kimyada en ilgi çekici bağlardan birisidir ve bu bağ, P-N temelli bileşiklerin yapı taşı oluşturmaktadır. İskeleti oluşturan fosfor merkezinin yüksek süstitüsyon kapasitesi sayesinde bu bileşikler, çok çeşitli etken malzemelerin sentezlenmesine olanak sağlamaktadır. Fosfazen kimyası alanında ürün dağılımı oldukça geniştir. Ürün yelpazesi, yapılarında az sayıda $-(P=N)-$ birimi içeren halkalı fosfazenlerden, dendrimerlere ve yapılarında çok sayıda $-(P=N)-$ birimi içeren polimerik fosfazenlere kadar uzanmaktadır (Şekil 2.1). Halkalı fosfazenler bilinen en eski halkalı sistemlerden birisidir. Halka, fosfor ve azot atomlarından oluşmakta ve her bir fosfor atomuna bağlı olarak halojenler (F, Cl ve Br), organik, anorganik ya da organometalik gruplar bulunabilmektedir. Halka fosforuna bağlı bu süstitüentler fosfazenlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerini önemli ölçüde etkilemektedir. Altı üyeli bir halkaya sahip olan trimerik fosfazen çekirdeği, çeşitli mekanizmalar üzerinden koordinasyon polimerleri ve supramoleküler yapılar gibi işlevsel malzemelerin sentezinde öncü platform olarak karşımıza çıkmaktadır.

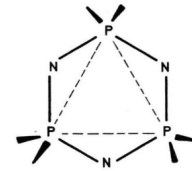
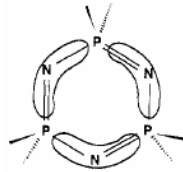


Şekil 2.1 Fosfazen bileşikleri

Fosfazen bileşiklerinde fosfor-azot bağlarının oluşumu, ilk olarak Dewar tarafından ileri sürülen “Ada Modeli” ile incelenmiştir. Dewar, bu modele göre $d\pi_p$ orbitalinin $p\pi_N$ orbitali ile örtüşmesi sonucunda üzerinde elektron yoğunluğu bulunan üç merkezli adaların (P-N-P birimleri) oluştuğunu ileri sürmüştür (Dewar vd. 1960) (Şekil 2.2a). Halkalı fosfazen bileşikleri, benzen molekülünde mevcut delokalize sisteme benzer bir

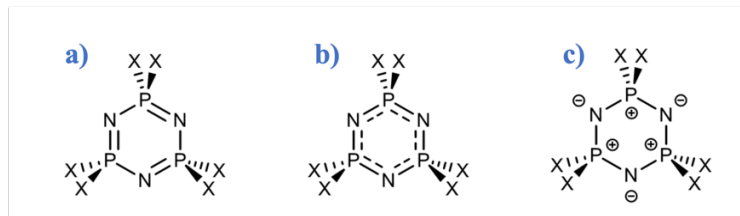
sisteme sahip olmalarından dolayı düz zincirli fosfazen bileşiklerine kıyasla daha kararlıdır. Ayrıca halkalı fosfazen bileşiklerinin bu kararlılığı, Faucher ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen kuantum mekaniksel hesaplamalar ile desteklenmiştir (Faucher vd. 1976). Bu hesaplamalara göre trimerik fosfazen bileşiğinde fosfor atomları arasında güçlü transannuler etkileşimler (Şekil 2.2b) olmakta ve bu etkileşimler, trimerik fosfazen bileşiğine kararlılık kazandırmaktadır. Modern hesaplamalar, fosfazen bileşiklerinde bağ oluşumunda valans d orbitalinin katkısının oldukça düşük olduğunu öne sürmektedir.

Hesaplamalara dayalı daha güncel çalışmalarda, fosfazen bileşiklerinde bağ oluşumunda iyonik etkileşimlerin daha baskın olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca, bağ oluşumunda “negatif hiperkonjugasyon” etkileşiminin de etkin olduğu düşünülmüştür. Çalışmalar neticesinde negatif hiperkonjugasyon etkileşiminin, azot atomu üzerinde sp^2 hibrit orbitallerinde ya da p orbitallerinde bulunan örtüşmeye katılmayan elektron çiftleri ile fosforun antibağ orbitalleri (σ^*_{PN} ve σ^*_{PX} orbitalleri) arasındaki etkileşimlerden oluştuğu tespit edilmiştir. Bu etkileşimler, P-X bağlarının uzamasına ve P-N bağlarının kısılmasına sebep olmaktadır. Ayrıca, fosfor atomuna bağlanan sübstitüentin elektronegatifliğinin artması ile örtüşme etkinliğinin arttığı ve bu durumun P-N bağının kısılmasına neden olduğu açıklanmıştır.



Şekil 2.2 a) Üç merkezli ‘Ada Modeli’

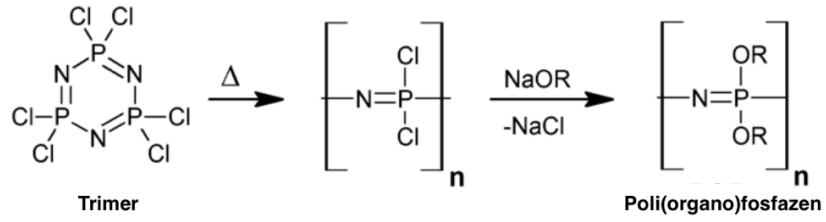
b) Transannuler etkileşimler



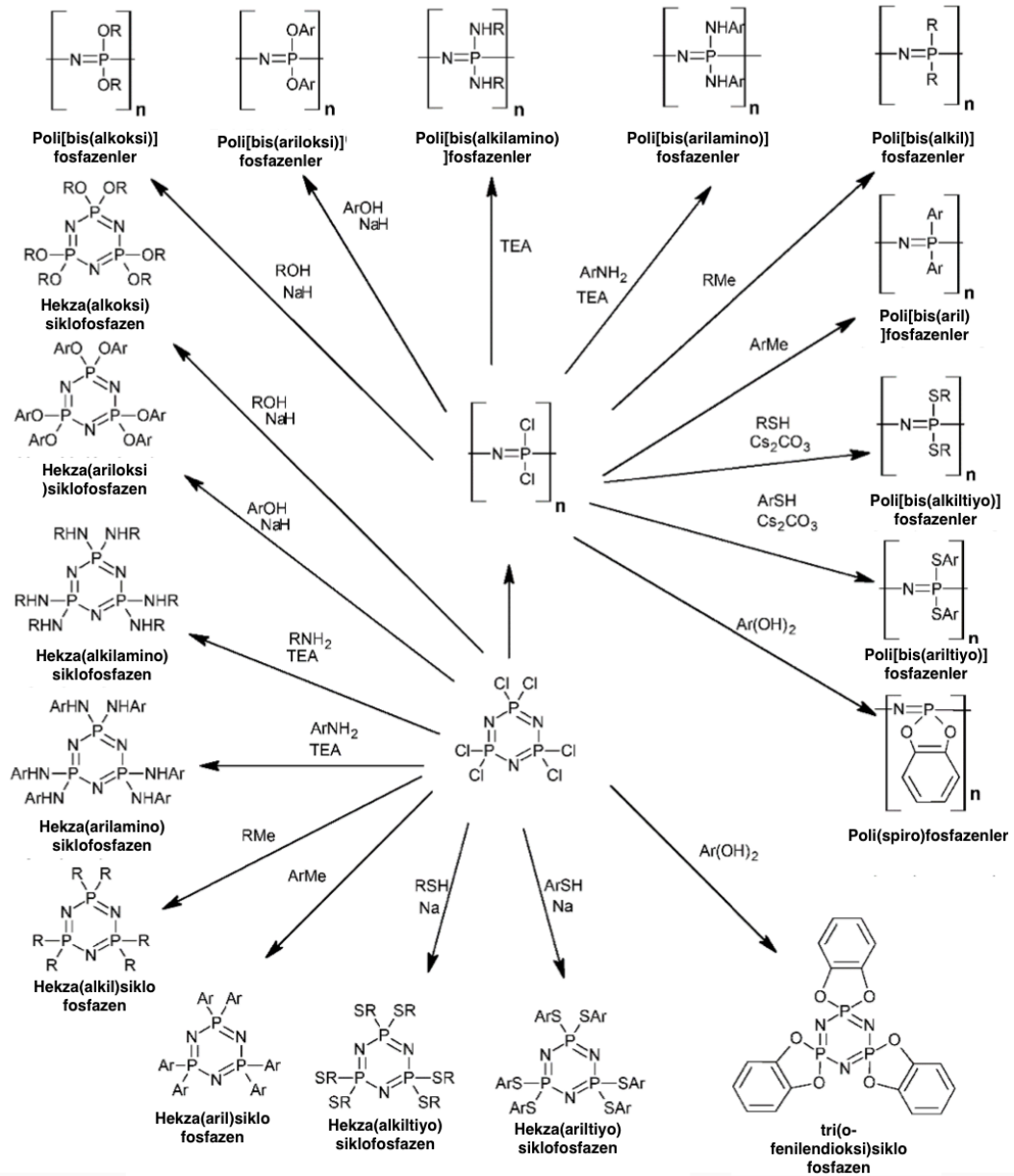
Şekil 2.3 a) Trimerde tek-çift bağlar b) Trimerde konjugasyon c) Trimerde iyonik yük dağılımı

2.2 Fosfazen Bileşiklerinin Sentezi

Siklofosfazenler ilk olarak 1834-Yılında Liebig ve Wöhler tarafından keşfedilmiştir. Liebig ve Wöhler, amonyumklorür ve fosforpentaklorür arasındaki reaksiyon sonucunda heksaklorosiklotrifosfazen bileşiğini elde etmiştir. Stokes, 1895-1898 yılları arasında yaptığı çalışmalarda, $(\text{NPCl}_2)_n$ yapısındaki bu bileşiklerden $n=4, 5, 6$ ve 7 olan bileşikleri sentezlemiş ve bunların halkalı yapıda olduklarını tespit etmiştir. Daha sonra Schenck ve Römer, 1924-Yılında heksaklorosiklotrifosfazen $(\text{NPCl}_2)_3$ ve oktaklorosiklotetrafosfazen $(\text{NPCl}_2)_4$ bileşiklerini yüksek verimle elde etmeyi başarmıştır. Allcock ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen halka açılma polimerizasyon reaksiyonu (Şekil 2.4) ve bir seri süstitüsyon reaksiyonu neticesinde ilk kez elde edilen lineer poli(organo)fosfazenler ve süstitüe halkalı fosfazenlerin öncülüğü ile birlikte bu bileşiklerin endüstriyel uygulamalar açısından önemini vurgulayan çalışmalar hız kazanmaya başlamıştır (Allcock ve Kugel 1965, Allcock vd. 1966) (Şekil 2.5).



Şekil 2.4 Halka açılma polimerizasyonu



Şekil 2.5 Halkalı ve polimerik fosfazenlerde ürün dağılımı

2.2.1 Trimerik fosfazen bileşiklerinin sentezi

Trimerik fosfazen bileşiklerinin, iki dişli ligantlar ile yürüyen süstitüsyon reaksiyonları sonucunda dört ana ürün oluşmaktadır.

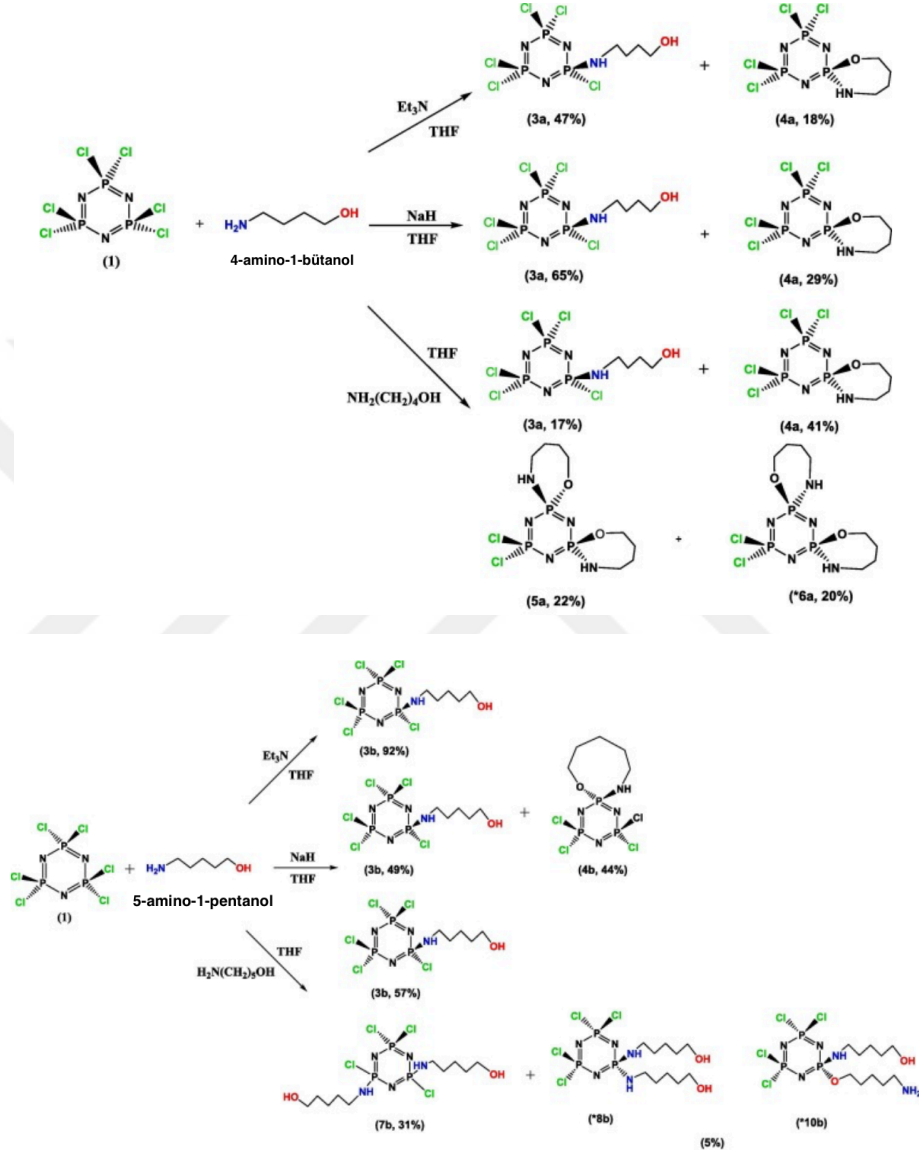
- Halkadaki herhangi bir fosfor atomuna bağlı klor atomlarının yer değiştirmesi sonucunda **spiro** ürünler;

- ii. İki farklı fosfor atomuna bağlı non-geminal klor atomlarının yer değiştirmesi sonucunda **ansa** ürünler;
- iii. Moleküller arası mekanizmalar üzerinden yürüyen reaksiyonlar neticesinde farklı trimer halkalarındaki iki klor atomunun yer değiştirmesi sonucunda **bino** ürünler;
- iv. Moleküller arası kondenzasyon reaksiyonları sonucunda oluşan **siklolineer** ve **siklomatriks** polimerler.

Ürün dağılımı, trimerik fosfazen halkası ile süstitüsyon reaksiyonu veren iki fonksiyonlu ligandın zincir uzunluğu, çözücü türü, kullanılan baz, sıcaklık, fonksiyonel grubun doğası gibi faktörlere bağlıdır. Nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları, ifade edilen faktörlere bağlı olarak moleküller arası mekanizmalar üzerinden ya da molekül içi mekanizmalar üzerinden ilerlemektedir. Buna bağlı olarak ürün dağılımı değişmektedir.

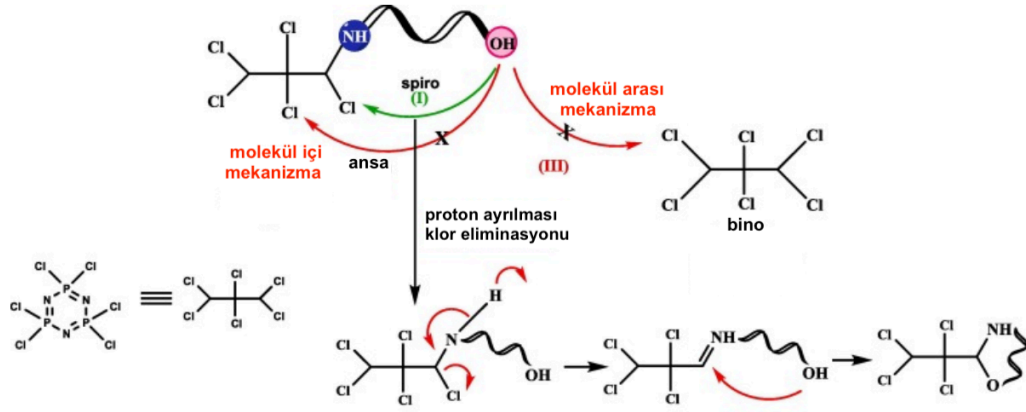
2021-Yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, trimerik fosfazen bileşiğinin farklı zincir uzunluğuna sahip nükleofiller (4-amino-1-bütanol, 5-amino-1-pentanol) ile farklı bazların (Et_3N , NaH , nükleofilin kendisi) varlığında reaksiyonları irdelenmiştir. Reaksiyonlar ve ürün dağılımı üzerine kullanılan nükleofilin zincir uzunluğunun ve kullanılan bazın etkisi detaylı bir şekilde araştırılmıştır. Trimerin, 4-amino-1-bütanol ile farklı bazlar varlığında reaksiyonları neticesinde açık zincirli bileşiklerin ve monospiro fosfazen bileşiğinin farklı verimlerde oluştuğu belirlenmiştir. Nükleofilin kendisi baz olarak kullanıldığı reaksiyonlarda ise 1:3 (trimer:nükleofil) stokiyometrik oranda, cis/trans dispiro fosfazenlerin oluştuğu gözlenmiştir. Trimerin daha uzun zincirli nükleofil (5-amino-1-pentanol) ile farklı bazların varlığında reaksiyonları sonucunda ana ürün olarak açık zincirli bileşiğin oluştuğu belirlenmiştir. Trietilamin (Et_3N) varlığında yürüyen reaksiyonda sadece açık zincirli (**dangling**) bileşiğin oluştuğu gözlenmiştir. Buradan hareketle zayıf bazın açık zincir oluşumunu desteklediği sonucuna varılmıştır. Baz olarak NaH kullanıldığında ise uzun zincirli bir nükleofil kullanılmasına rağmen açık zincirli ana ürün yanında spiro ürün oluşumu gözlenmiştir. Bu ürün dağılımının, sodyum katyonunun makrosiklik etkisinden dolayı iyon-dipol etkileşimleri desteğiyle yürüyen halkalaşma reaksiyonundan kaynaklandığı dūřünölmüřtür. Nükleofilin kendisi baz olarak kullanıldığında ise di-süstitüe ürün oluşumu gözlenmiştir. Bu durum, nükleofilin kendisinin baz olarak kullanıldığı ortamda zincir uzunluğu arttıkça halka kapanma mekanizmasının oldukça zor hale geldiğini dūřündürmüřtür. Ayrıca, tüm reaksiyonlarda

açık zincirli yapıların oluşumunda nükleofillerin amin ucundan trimer halkasına süstitüe olduğu gözlenmiştir. Dolayısıyla belirtilen şartlarda amin grubunun hidroksil grubundan daha aktif olduğu sonucuna varılmıştır (Balcı vd. 2021).



Şekil 2.6 Mono ve di-süstitüe ürünlerin sentez şeması

Nükleofilin primer amin kısmından trimer halkasına bağlanması ile primer amin grubunun, diğer fonksiyonel grubu (OH) aynı fosfor atomuna yönlendirdiği düşünülmüştür (Şekil 2.7). Dolayısıyla, bu durum, ifade edilen şartlarda ansa ve bino ürün oluşumunu neredeyse imkânsız hale getirmektedir.



Şekil 2.7 Trimerik fosfazen bileşiği ile aminoalkol arasında yürüyen spiro-ürün oluşumunu destekleyen mekanizma

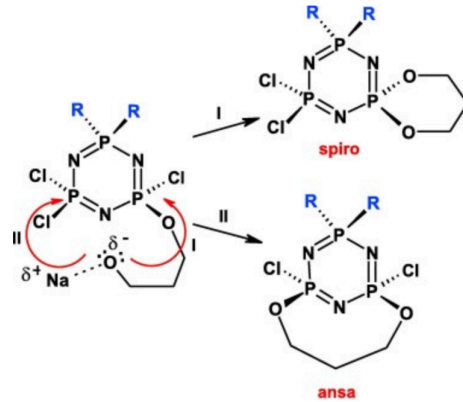
Siklotrifosfazenin dioller ve diaminler ile reaksiyonları da sistematik olarak incelenmiştir. Aynı zincir uzunluğuna sahip dioller ve diaminler ile trimerin reaksiyonları incelenerek ürün dağılımları kıyaslanmıştır. Bu çalışmalardan hareketle diol zincirinin uzunluğunun artması ile birlikte molekül içi mekanizmalar üzerinden spiro ve ansa ürün oluşumunun azaldığı, köprülü bileşiklerin oluşumunun arttığı sonucuna varılmıştır. Kısa zincirli diaminler kullanıldığında ise spiro ürünlerin oluştuğu belirlenmiştir (Guerch vd. 1983). Köprülü ürün oluşum eğiliminin ancak zincir uzunluğunun artması ile mümkün olabileceği belirtilmiştir.

Trimerin, kısa zincirli amino-alkoller (2-amino-1-etanol, 3-amino-1-propanol) ve daha uzun zincirli amino-alkoller (5-amino-1-pentanol) ile tepkimeleri de incelenmiştir. Çalışmalar neticesinde, trimerin, kısa zincirli amino-alkoller ile tepkimeleri sonucunda spiro yapıların oluştuğu, daha uzun zincirli amino-alkoller ile tepkimeleri neticesinde ise açık zincirli yapıların oluştuğu tespit edilmiştir (Sournies vd. 1997).

Trimerik fosfazen bileşiğinde, ana iskeleti oluşturan (P-Cl) bağları, yüksek derecede reaktifliğe sahiptir. Bu yönüyle trimerik fosfazen bileşiği, nükleofilik yer değiştirme tepkimeleri üzerinden özgün bileşiklerin elde edilmesi için uygun bir platform olarak karşımıza çıkmaktadır.

2019-Yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, farklı elektronik etkinliğe sahip nükleofillerle süstitüe trimerik fosfazenlerin hem spiro- hem de ansa-ürün oluşturabilme

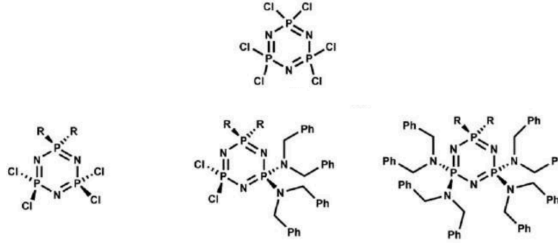
kapasitesine sahip olan 1,3-propandiol ile farklı bazlar (Et_3N , NaH) varlığında reaksiyonları irdelenmiştir (Şekil 2.8). Çalışma neticesinde, ansa ve spiro ürün dağılımının trimerik fosfazen halkasına bağlı olan sübstitüentin doğasına ve kullanılan bazın etkinliğine bağlı olduğu belirlenmiştir. Elektron verme özelliği yüksek nükleofiller (anilin, aminoalkoksi, tersiyer-butilamin) ile geminal-sübstitüe olmuş trimerik fosfazen bileşiklerinin nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu gerçekleştirme etkinliklerinin, elektron çekme karakteri yüksek nükleofiller (klor, florodioksi, dioksi) ile geminal-sübstitüe olmuş bileşiklere kıyasla daha düşük olduğu düşünülmüştür. Dolayısıyla, böyle bir ortamda spiro-ürün oluşumu desteklenmektedir. Ayrıca, 1,3-propandiol ligandının reaksiyon etkinliği açısından NaH bazının, Et_3N bazına kıyasla daha uygun olduğu tespit edilmiştir. Çünkü, Et_3N varlığında yürütülen reaksiyonlarda ansa ürün oluşumu gözlenmemiştir. Spiro-ürünlerin verimi ise oldukça düşük kalmıştır (Palabıyık vd. 2019).



Şekil 2.8 Geminal sübstitüe bileşiklerin 1,3-propandiol ile reaksiyonu

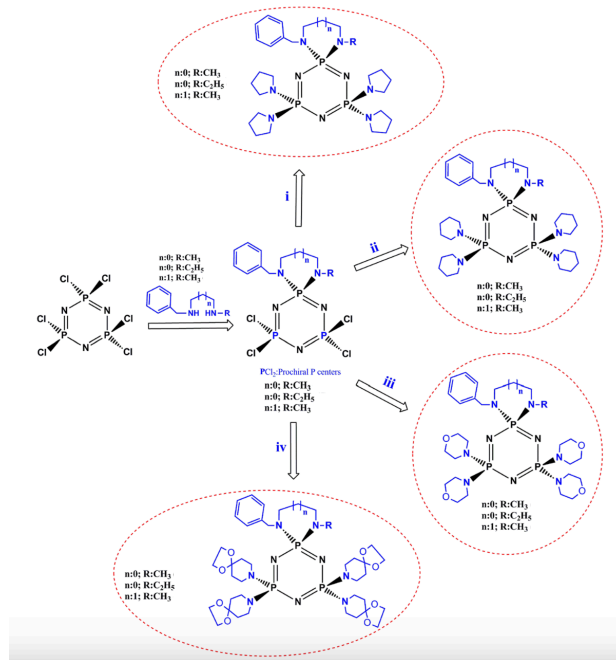
Trimerik fosfazen bileşiğinin sekonder aminler ile non-geminal mekanizma (farklı fosfor atomlarına klor atomlarının sübstitüsyona uğraması) üzerinden yürüten aminoliz tepkimeleri sonucunda genellikle non-geminal sübstitüe ürünler oluşmaktadır. Ancak, geminal sübstitüe trimerik fosfazen [$\text{N}_3\text{P}_3\text{R}_2$; R: NHPh , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, NH^tBu) bileşiklerinin dibenzilamin ile yürüten aminoliz tepkimeleri sonucunda yine geminal ürünlerin oluştuğu belirlenmiştir. Sterik engelliği yüksek bir nükleofil (dibenzilamin) ile çalışılmasına rağmen çıkış bileşiklerinin yapısındaki nükleofillerin bazik karaktere sahip olmalarından ötürü dibenzilamin nükleofili geminal bir mekanizma üzerinden yapıya bağlanmıştır. Anilin ile geminal sübstitüe bileşiğin dibenzilamin ile reaksiyonu

neticesinde tamamen süstitüe bileşğin oluştğı belirlenmiştir (Şekil 2.9). Bu durum, geminal süstitüe ürünlerde nükleofilin elektron sunma karakterinin artması ile ilişkilendirilmiştir (Beşli vd. 2019).



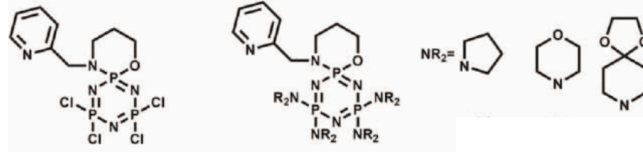
Şekil 2.9 Dibenzilamin süstitüe geminal süstitüe bileşikler

Trimerik fosfazen bileşğinin, pendant kollu di-fonksiyonel ligantlar ile geminal mekanizma üzerinden yürüyen tepkimeleri literatürde geniş bir yer kapsamaktadır. 2022-Yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, benzildiamin nükleofilleri ile trimerin tepkimeleri sonucunda monospirofosfazen bileşikleri elde edilmiştir (Şekil 2.10). Ardından, sentezlenen monospirofosfazen bileşiklerinin sekonder aminler (prolidin, piperidin, morfolin, DASD) ile tepkimeleri neticesinde tetrasekonderamino-süstitüe monospirofosfazen bileşikleri elde edilmiştir. Bileşiklerin biyolojik etkinlikleri deneysel ve teorik olarak irdelenmiştir (Berberoğlu vd. 2022).



Şekil 2.10 Monospirofosfazen bileşikleri

2019-Yılında gerçekleştirilen bir çalışmada (N/O) donör atomlu nükleofiller ile trimerin tepkimeleri incelenmiştir (Şekil 2.11). İlk olarak monospirofosfazen bileşikler elde edilmiştir. Ardından kısmen ve tamamen sekonder amin süstitüe monospirofosfazen bileşikler yüksek verimle sentezlenmiştir (Elmas 2019).

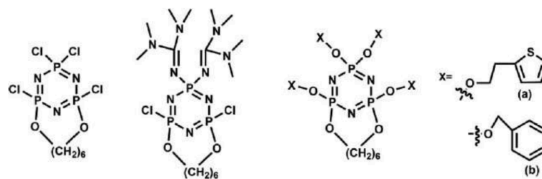


Şekil 2.11 Yapısında N/O donör atomlu nükleofiller bulunan trimerik fosfazenler

Di-fonksiyonel nükleofillerin trimer ile non-geminal süstitüsyon mekanizması üzerinden yürüyen reaksiyonları sonucunda ansa izomerler elde edilebilmektedir (Koçak vd. 2013, Başterzi vd. 2015, Türe vd. 2019).

2015-Yılında yürütülen çalışmada, N_2O_2 donör atomlu ligantlar ile trimerin tepkimesi sonucunda spiro-ansa-spiro (sas) trimerik fosfazen bileşiği ve bu bileşiğin, sekonder aminler ile tepkimeleri neticesinde süstitüe spiro-ansa-spiro trimerik fosfazen bileşikler sentezlenmiştir. Biyolojik aktivite çalışmaları kapsamında bu bileşiklerin kanser hücrelerine karşı sitotoksik, apoptotik ve nekrotik etkileri araştırılmıştır (Başterzi vd. 2015).

2019-Yılında yapılan çalışmada, 1,6-hekzandiol ile süstitüe ansa bileşiğinin, 2-(2-hidroksietil)tiyofen, benzilalkol, 1,1,3,3-tetrametilguanidin ile reaksiyonları sonucunda süstitüe ansa bileşikler sentezlenmiştir (Türe vd. 2019). Ansa bileşiğindeki yapısal farklılıklardan $[P(Cl)(O), PCl_2]$ dolayı süstitüsyon reaksiyonları sonucunda kısmen ve tamamen süstitüe bileşikler elde edilmiştir. Guanidin nükleofili ile yürüyen tepkime sonucunda kısmen süstitüe bileşik elde edilmiştir. Guanidin nükleofilinin, PCl_2 fosforuna bağlanması ile kısmen süstitüe, diğer nükleofillerin ise $[P(Cl)(O), PCl_2]$ fosfor atomlarına bağlanması ile tamamen süstitüe bileşikler elde edilmiştir (Şekil 2.12).



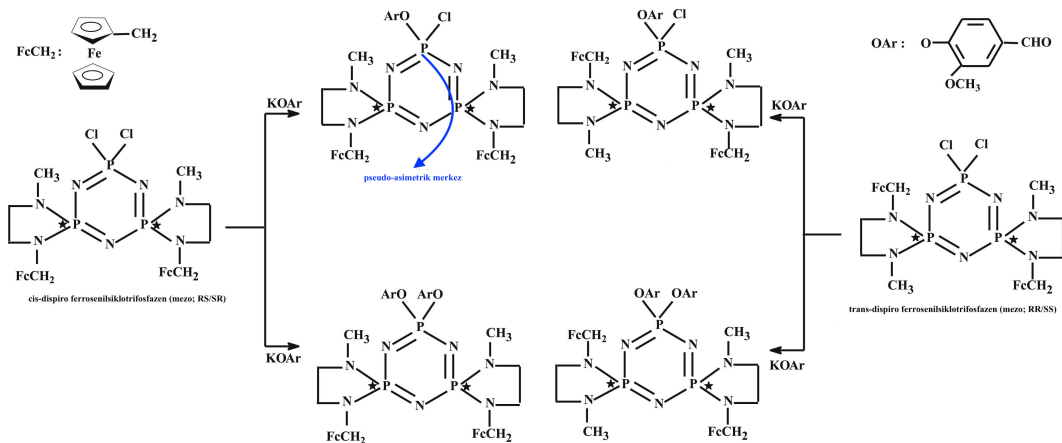
Şekil 2.12 Kısmen ve tamamen süstitüe ansa trimerik fosfazenler

Dispiro-Trimerik fosfazenler

Simetrik dispirofosfazenler

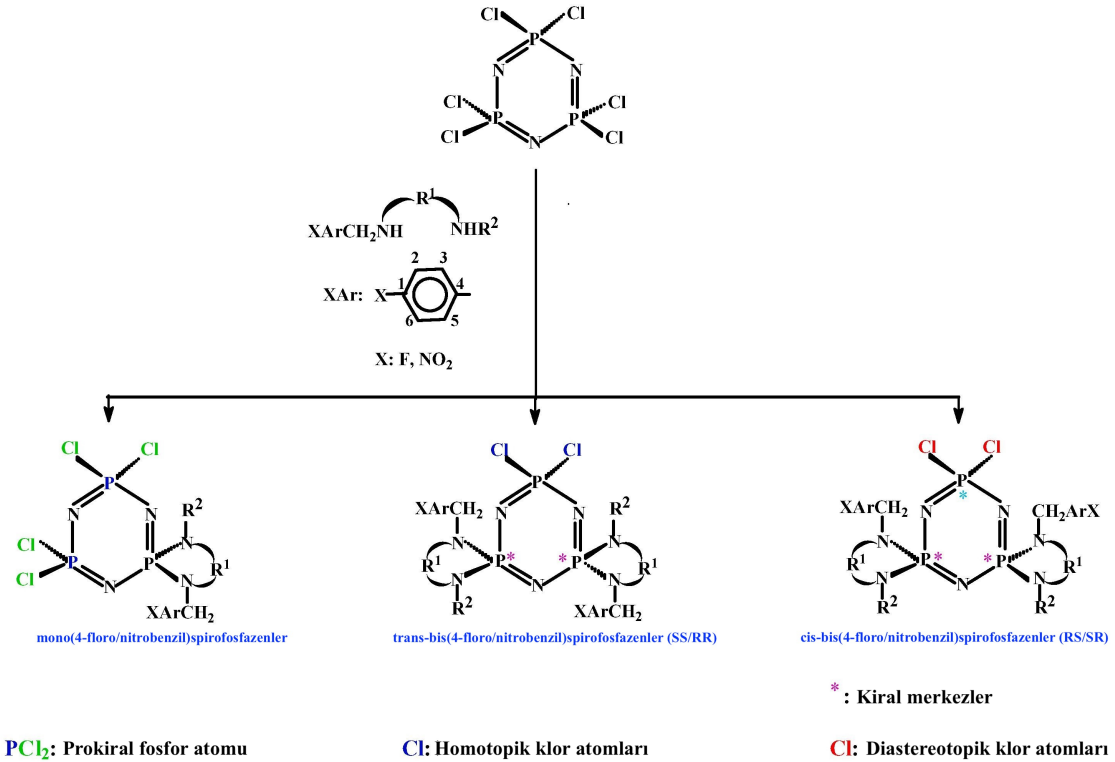
Yapısında pendant kollu nükleofiller bulunduran dispirofosfazen bileşikler, kararlı yapılarına rağmen literatürde analoglarına kıyasla daha az çalışılan bileşikler olarak göze çarpmaktadır. Dispirofosfazen bileşikler; farklı fosfor atomlarına aynı tür nükleofillerin bağlanması sonucunda elde edilen simetrik dispirofosfazen bileşikler ve farklı fosfor atomlarına farklı nükleofillerin süstitüe olması sonucunda sentezlenen simetrik olmayan dispirofosfazen bileşikler olmak üzere iki temel gruba ayrılabilir.

2019-Yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, cis/trans dispirofosfazen bileşiklerinin vanilin ile süstitüsyon reaksiyonları incelenmiştir. Çalışmalar sonucunda, mono/bis-vanillinato süstitüe cis/trans dispirofosfazen bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin spektroskopik, stereojenik, kristallografik karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen tüm orijinal bileşiklerin, katı hal yapıları X-ışını kristallografi tekniği ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin yapısında bulunan stereojenik fosfor atomlarının mutlak konfigürasyonları belirlenmiştir. Stereojenik karakterizasyon işlemleri kapsamında bileşiklerin CSA ilaveli ^{31}P NMR spektrumları kaydedilmiştir. Ayrıca, sentezlenen monovanillinato-süstitüe cis-dispirofosfazen bileşiğinde vanilin ile süstitüe olan fosfor, pseudo asimetric merkez olarak nitelendirilmiştir (Şekil 2.13) (Tümer vd. 2019).



Şekil 2.13 Mono/bis vanillinato-süstitüe dispirotrimerik fosfazenler

2019-Yılında gerçekleştirilen başka bir çalışmada, trimerik fosfazen bileşiğinin, pendant kollu iki farklı diamin bileşiği (4-florobenzildiamin/4-nitrobenzildiamin) ile (1:2) stokiyometrik orandaki tepkimeleri sonucunda ana ürünler olarak cis/trans dispiro fosfazen bileşiklerinin oluştuğu tespit edilmiştir (Şekil 2.14) (Tanrikulu vd. 2019).



Şekil 2.14 Monospiro/dispiro fosfazen bileşikleri

2022-Yılında gerçekleştirilen diğer bir çalışmada, cis/trans bis(benzilspiroN/N) siklotrifosfazen bileşikleri hazırlanmıştır. Bileşiklerin yapısal ve kiral özellikleri irdelenmiştir. Bileşiklerin kiral özellikleri, X-ışını kristallografi ve CSA ilaveli ^{31}P NMR spektroskopisi teknikleri ile araştırılmıştır. Ayrıca, kristallografik karakterizasyonu yapılan dispiro ve süstitüe-dispiro bileşiğin, Hirshfeld yüzey analizleri (Hirshfeld Surface Analysis) gerçekleştirilmiştir. Analizler sonucunda, kristal örgüsü içerisinde mevcut moleküller arası etkileşimlerde van der Waals etkileşimlerinin, baskın etkileşimler olduğu belirlenmiştir (Cemaloğlu vd. 2022).

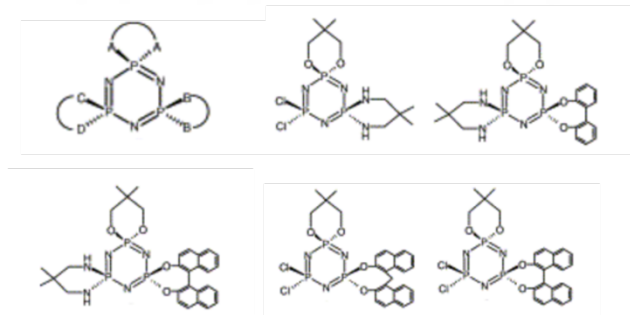
Yukarıda ifade edilen çalışmalar dışında literatürde simetrik dispirofosfazenler ile ilgili farklı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda dispirofosfazen bileşikleri; spektroskopik,

kristallografik ve biyolojik özelliklerini belirlemeye yönelik olarak sentezlenmiştir (Kuzey vd. 2020, 2021, İşcan vd. 2020, 2022).

Simetrik olmayan dispirofosfazenler

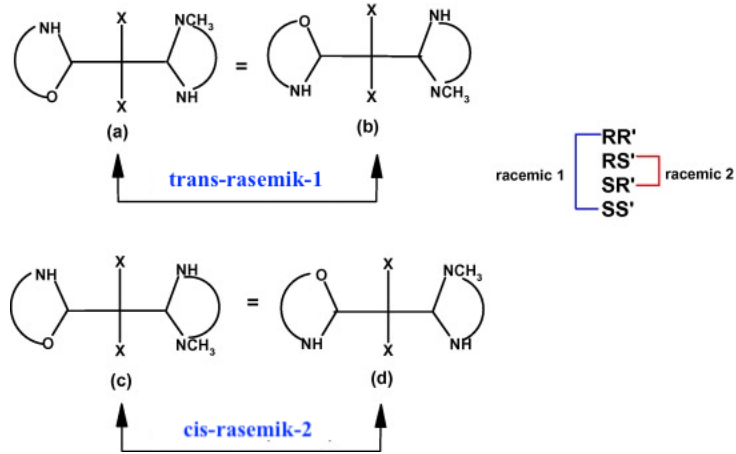
Literatürde, simetrik olmayan dispirofosfazen bileşikleri ile yapılan çalışmaların sayısı, simetrik dispirofosfazen bileşikleri ile yapılan çalışmalara kıyasla daha azdır (Kumar ve Swamy 2004, Ün vd. 2011, Beşli vd. 2012, Eçik vd. 2012). Pendant kollu nükleofiller ile yürütülen çalışmaların sayısı ise oldukça sınırlıdır (Cemaloğlu vd. 2023a-c). Bu durum tez çalışmalarının özgünlüğünü artırmaktadır.

2004-Yılında yürütülen çalışma kapsamında simetrik olmayan dispirofosfazenler ve bu bileşiklerden ise yapısında üç farklı nükleofil bulunduran simetrik olmayan trispirofosfazenler ilk kez sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin, spektroskopik ve kristallografik özellikleri araştırılmıştır. Trispirofosfazen bileşiklerinin, asimetrik sentez çalışmalarında baz olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (Kumar ve Swamy 2004) (Şekil 2.15).



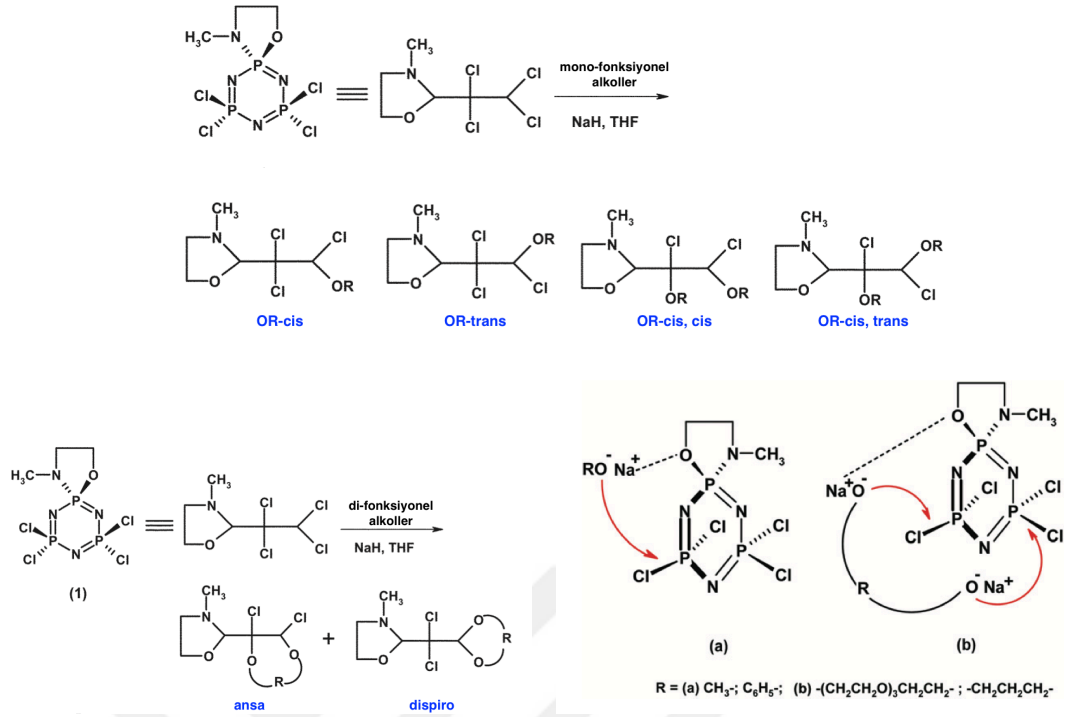
Şekil 2.15 Simetrik olmayan dispiro/trispirofosfazenler

2011-Yılında yayımlanan bir çalışmada iki farklı stereojenik fosfor atomu içeren trimerik cis/trans dispirofosfazen bileşikleri sentezlenmiştir. Simetrik olmayan süstitüsyon nedeniyle iki geometrik izomerin de çözeltide rasemik karışımlar halinde bulunduğu ifade edilmiştir. Bu çalışma iki farklı stereojenik merkez içeren fosfazen bileşiklerinin kiral özelliklerinin araştırıldığı ilk çalışma olarak karşımıza çıkmıştır (Ün vd. 2011) (Şekil 2.16).



Şekil 2.16 İki farklı stereojenik merkez içeren cis/trans dispirofosfazenler

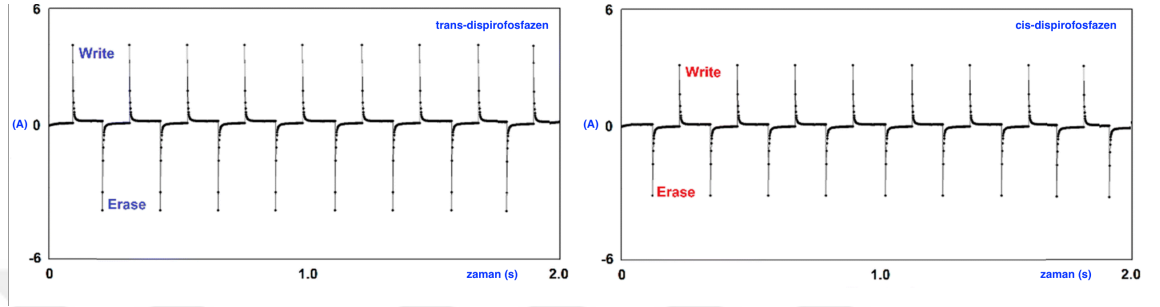
2012-Yılında gerçekleştirilen başka bir çalışmada; monospirofosfazen bileşiğinin, farklı (metanol, fenol, tetraetilenglikol, 1,3-propandiol) ile nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları incelenmiştir. Nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları üzerinde monospirofosfazen bileşiğinin yapısında bulunan halka dışı P-O iskeletinin (sübstitüe grup yapısında bulunan ekzosiklik P-O bağı) yönlendirme etkisi tartışılmıştır. Çalışma sonucunda, tüm reaksiyonlarda P-O iskeletinin, sodyum katyonu desteği ile birlikte P-O bağına göre cis-ürünlerin oluşumunu desteklediği tespit edilmiştir. Ayrıca, monospirofosfazen bileşiğinin, hem ansa ürün hem de spiro ürün oluşturma potansiyeli yüksek olan 1,3-propandiol nükleofilinin sodyum tuzu ile reaksiyonunda, uzaysal oryantasyon dikkate alındığında iki farklı ansa ürün (P-O bağına göre cis ve trans konformasyona sahip ürünler) ve dispiro ürün beklenmesine karşın reaksiyon neticesinde bir ansa ürün dışında kararlı dispiro ürünün oluştuğu tespit edilmiştir (Eçik vd. 2012) (Şekil 2. 17).



Şekil 2.17 Monospirofosfazen bileşiğinin mono/di-fonksiyonel alkoller ile reaksiyonu

2023-Yılındaki bir çalışma kapsamında, yapısında farklı pendant kollu nükleofiller bulunduran cis/trans dispiro-trimerik fosfazenler sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin spektroskopik, stereojenik, kristallografik özellikleri irdelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapısındaki redoks aktif ferrosen halkası varlığından ötürü bu bileşiklerin elektrokimyasal özellikleri araştırılarak trans ve cis konformasyona sahip bileşiklerin elektrokimyasal davranışları değerlendirilmiştir. Yapısında ferrosen halkası bulunduran organometalik bileşikler, etkin elektrokimyasal özelliğe sahip olmalarından dolayı bilgi depolama (information storage) araçlarında kullanılabilmektedir. Çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin, UV-ışınması aracılığıyla uygun yükseltgenme ve indirgenme potansiyeline maruz kaldıklarında sergiledikleri davranışlar tartışılmıştır. Bileşiklerin uygun potansiyel altında üç basamaklı bir mekanizmaya sahip olduğu tespit edilmiştir. Başlangıçta trans konformasyona (state 1) sahip olan dispirofosfazen bileşiğinin, uygun UV ışınması ve potansiyel altında cis konformasyona (state 2) sahip bileşiğe dönüştüğü tespit edilmiştir. Ardından, yükseltgenme potansiyeline maruz bırakılan cis konformasyona sahip bileşikte ferrosen yapısının (Fe^{2+}) ferrisinyum (Fe^{3+}) yapısına (state 3, writing) yükseltgendiği belirlenmiştir. Son aşamada ise ferrisinyum iyonunun uygun indirgenme potansiyeli altında ferrosen yapısına indirgendiği (erasing) tespit edilmiştir.

Bu redoks mekanizması ile birlikte elektriksel iletkenliğin önemli ölçüde değiştiği ve bu sayede bileşiklerin hafıza (bilgi depolama, information storage) özelliği sergileyebileceği düşünülmüştür. Bu dönüşümlerin tersinir ve oldukça kararlı dönüşümler olduğu tespitinden hareketle bileşiklerin, istenilen formatta çip tasarlanmasında kullanılabileceği düşünülmüştür (Cemaloğlu vd. 2023) (Şekil 2.18).



Şekil 2.18 Dispirofosfazenlerin hafıza özelliği (memory function)

2.3 Fosfazen Bileşiklerinin Uygulama Alanları

Trimerik fosfazen bileşiğinin, kolay modifiye edilebilme özelliği ve çok yönlü doğası sebebiyle yapısal ve fonksiyonel anlamda farklı yapıların sentezlenebilmesi için uygun bir platform olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla, trimerik fosfazen bileşiği farklı karakteristiklere sahip özgün bileşiklerin sentezlenmesinde öncü bileşik olarak kullanılmaktadır (Çizelge 2.1) (Wang vd. 2022).

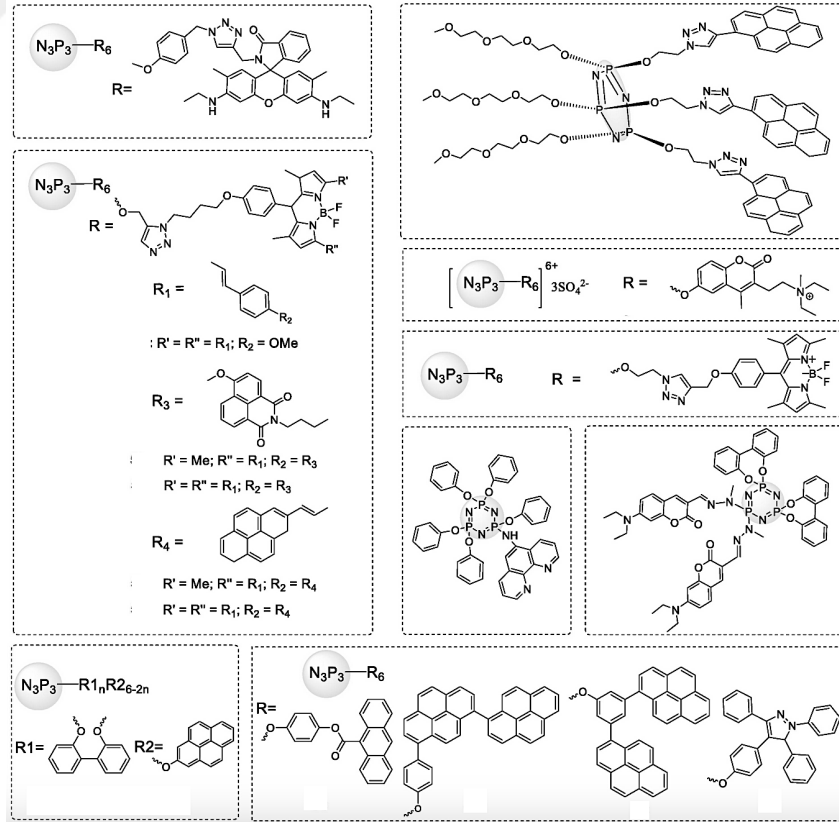
Son yıllarda, organosiklofosfazenler, poli(organo)fosfazenler ve fosfazen dendrimerleri teknolojik ve endüstriyel alanda yapılan çalışmalarda önemi yadsınamaz bir yer edinmiştir. Fosfazen bileşikler; lubrikantlar (Wang vd. 2015), yanmaz tekstil fiberleri (Easson vd. 2020), membranlar (You vd. 2019) ve metal-bataryalarda elektrolitler (Zhou vd. 2022) olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bu bileşikler, konak-konuk kompleksleri, sıvı kristaller, koordinasyon polimerleri ve nano-yapılar gibi çeşitli supramoleküler sistemlerde ana platform olarak kullanılmaktadır (Uslu ve Yeşilot 2021).

Çizelge 2.1 Trimerik fosfazen bileşiklerinin uygulama alanları

Uygulama	Kategori	Analiz	Referans
Floresans sensör	Metal iyonlarının belirlenmesi	Fe ³⁺ Co ²⁺ Al ³⁺ Cu ²⁺ /Ag ⁺	Kağıt vd. 2014 Şenkuytu ve Eçik 2017 Özcan vd. 2019 Chandresekhar vd. 2011, Tümay vd. 2018
	Spesifik moleküllerin belirlenmesi	Nitro-aromatik bileşikler 2,4,6-trinitrotoluen Pikrik asit	Alidağı vd. 2019 Özcan vd. 2019 Mukundam vd. 2016
Biyogörüntüleme	Moleküler mekanizmaların algılanması	İnsan monosit aktivasyonu DNA ile etkileşim Fotofiziksel ve elektrokimyasal çalışmalar	Rolland vd. 2008 Kazmierczak vd. 2010 Chelike vd. 2020
Mikro/nano taşıyıcılar	Metal sensörü	Cu ²⁺ , Zn ²⁺ , Cd ²⁺ Zn ²⁺ , Cd ²⁺ , Hg ²⁺ Hg ²⁺	Narayanan vd. 2016 Ainscough vd. 2012 Cabacı vd. 2019
	Nötral moleküller	Pikrik asit	Wei vd. 2015
	İlaç ve diğer biyoaktif moleküllerin taşınması	Tümör görüntüleme Hücre görüntüleme İlaç taşıma	Wang vd. 2018 Meng vd. 2015 Sun vd. 2015
Diğer uygulamalar	Sensör ve tanıma	Tehlikeli kimyasalların absorpsiyonu	Abbas vd. 2019
	Kataliz	Hidroliz, oksidasyon	Wang vd. 2017, Chandrasekhar vd. 2002
	Antimikrobiyal Antikanser Antitüberküloz	Gram (+)/Gram(-) bakteriler ve mayalar M. tuberculosis H37Rv (ATCC 27294)	İbişoğlu vd. 2020, Berberoğlu vd. 2022, İşcan vd. 2022, Kuzey vd. 2021, Asmafiliz vd. 2019, Okumuş vd. 2023, Su vd. 2021, Kwon vd. 2022, Cemaloglu vd. 2023

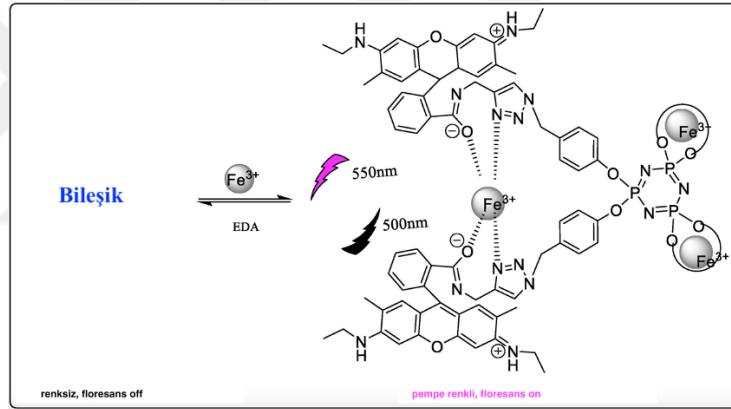
2.3.1 Floresans sensor uygulamaları

Floresans özellik sergileyebilen moleküllerin birçoğu yüksek duyarlılık, seçicilik, gerçek zamanlı görüntüleme gibi önemli özelliklere sahip olmalarından ötürü birçok farklı alanda kullanılabilme imkanına sahiptir. Ancak, bazı durumlarda geliştirilen sensörler yeterince duyarlılık sergileyemediklerinden dolayı ileri spesifik uygulamalarda kullanabilmek adına daha duyarlı materyallerin gelişimine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noktada trimer tabanlı floresans moleküller bu ihtiyacı karşılayabilmektedir. Geliştirilen bu yüksek duyarlılıklı trimerik fosfazen tabanlı materyaller, metal iyonlarının, anyonların, nötral moleküllerin, biyolojik ve tıbbi hedeflerin tanınmasında ve spesifik olarak belirlenmesinde etkin olarak kullanılmaktadır. Geçiş metal iyonları ($\text{Fe}^{2+/3+}$, Co^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} gibi) insan vücudunda gerçekleşen önemli biyolojik proseslerde etkin rol almaktadır. Bu geçiş metallerinin düzensizliği bazı patolojik rahatsızlıklara sebep olabilmektedir. Bu açıdan düşünüldüğünde geçiş metallerine karşı duyarlı ve seçici davranabilen kararlı sensörlerin geliştirilmesi büyük önem arz etmektedir (Wang vd. 2022) (Şekil 2.19).



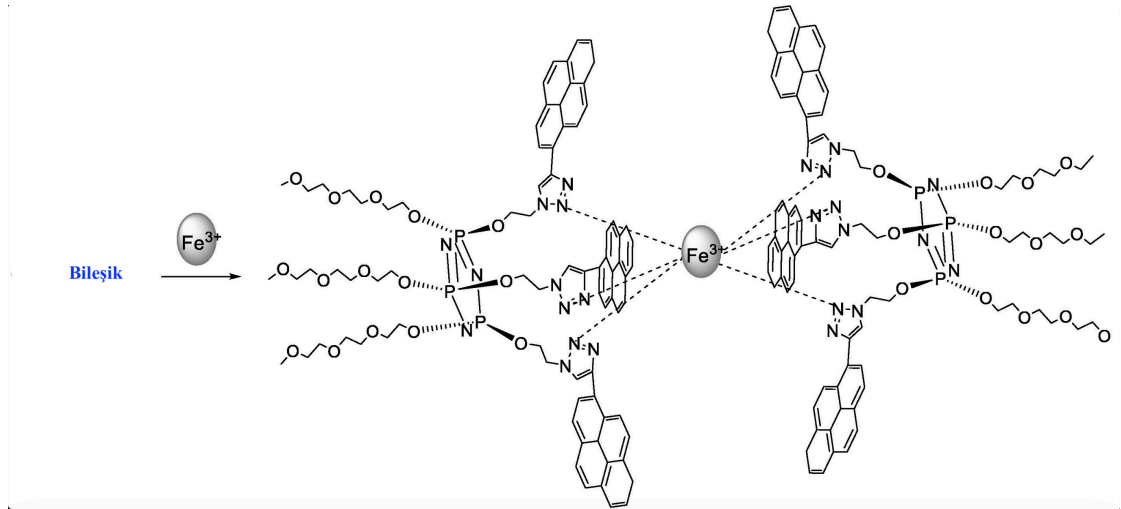
Metal iyonlarının belirlenmesi

2014-Yılında sentezlenen rodamin ile modifiye edilmiş trimerik fosfazen bileşiğinin, Fe^{3+} iyonuna karşı duyarlılık gösterdiği tespit edilmiştir. Diğer metal iyonlarına (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Mg^{2+} , Ag^+ , Mn^{2+} , Hg^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Pb^{2+} , Cd^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , and Cr^{3+}) karşı ise herhangi bir duyarlılık gözlenmemiştir. Rodamin ile süstitüe trimerik fosfazen bileşiğinin, THF içerisindeki çözeltisi üzerine Fe^{3+} iyonu eklendiğinde 532 nm dalga boyundaki ışığı absorpladığı ve 550 nm dalga boyunda bir emisyon davranışı sergilediği tespit edilmiştir. Bu durum, genellikle renksiz olan rodamin molekülünün yapısında bulunan trisiklik laktam birimlerinin yapıya entegre olan Fe^{3+} iyonu varlığında halka açılma mekanizmasına maruz kalması önerisi ile açıklanabilmektedir (Kağıt vd. 2014) (Şekil 2.20).



Şekil 2.20 Rodamin süstitüe bileşiğin Fe^{3+} duyarlılığı için önerilen mekanizma

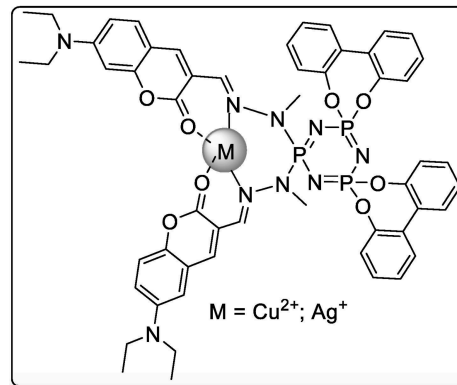
2018-Yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, trimerik fosfazen bileşiği, metal bağlama ve spesifik tanıma özelliği kazandırabilmek adına piren/triazol birimleri, çözünürlüğünü artırabilmek amacıyla ise trietilenglikol monometil eter birimleri ile modifiye edilmiştir. Sentezlenen bileşiğin çözeltisi üzerine Fe^{3+} iyonları ilavesi ile birlikte 489 nm dalga boyundaki floresansın sönmüldüğü tespit edilmiştir. Farklı metal iyonlarının ve anyonların varlığında ise önemli bir değişiklik izlenmemiştir. Düşük deteksiyon limiti ve sudaki çözünürlüğün yüksek olmasından ötürü sentezlenen bileşiğin, deniz suyu, musluk suyu, endüstriyel atık su ve ilaçlar içerisindeki az miktarda Fe^{3+} varlığını tespit amacıyla kullanılabileceği önerisinde bulunulmuştur (Tümay vd. 2018) (Şekil 2.21).



Şekil 2.21 Süstitüe trimerik fosfazen bileşiğinin Fe^{3+} duyarlılığı için önerilen mekanizma

Kobalt metali, DNA sentezinde kofaktör rolünü üstlenen, kırmızı kan hücrelerinin oluşumunda ve sinir sisteminin korunmasında görev alan B12 vitamininin anahtar bileşenidir. Dolayısıyla bu metalin spesifik olarak tanınması oldukça önemlidir. 2017-Yılında Co^{2+} metale karşı duyarlı BODIPY birimleri içeren trimerik fosfazenler sentezlenmiştir (Şenkuytu ve Eçik 2017).

Kumarin ile süstitüe trimerik fosfazen bileşiğinin Cu^{2+} ve Ag^{+} iyonlarının belirlenmesinde floresans sensor olarak davrandığı tespit edilmiştir (Chandrasekhar vd. 2011) (Şekil 2.22). Test edilen metal iyonlarının (Ag^{+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , Li^{+} , Mg^{2+} , Na^{+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , and Zn^{2+}) arasında yalnızca Ag^{+} ve Cu^{2+} iyonları ortamda bulunduğunda 428 nm dalga boyunda floresansta sönümlenme izlenmiştir. Ancak, sensör bu iki metali birbirinden farklılandırmak hususunda başarısız olmuştur.



Şekil 2.22 $\text{Cu}^{2+}/\text{Ag}^{+}$ iyonlarına karşı duyarlılık gösteren kumarin süstitüe bileşik

Spesifik moleküllerin belirlenmesi

Aromatik nitro bileşikleri, en önemli patlayıcılar ve çevreye zararlı kirleticiler sınıfında yer almaktadır. Dolayısıyla bu zararlı bileşiklerin tespiti son derece önemlidir. 2018-Yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, piren birimleri ile fonksiyonlandırılan trimerik fosfazen bileşiğinin emisyon davranışında trinitrotoluen (TNT), nitrobenzene ve nitrofenol varlığında önemli ölçüde değişiklik gözlenmiştir. Bu moleküllerin varlığında 455 nm dalga boyundaki floresansın sönümlendiği belirlenmiştir. Sönümlenme mekanizması olarak elektronca fakir olan aromatic nitro bileşiklerinin, elektronca zengin piren birimleri ile etkileşerek floresansın sönümlenmesine neden olduğu yönünde bir öneride bulunulmuştur (Alidağı vd. 2019).

Antrasen ile modifiye edilen trimerik fosfazenin bazı metal iyonları ve nitroaromatik bileşikler arasında TNT molekülüne karşı seçici bir duyarlılığa sahip olduğu belirlenmiştir. TNT molekülü ile antrasen süstitüe bileşik arasındaki π - π etkileşimleri sonucunda floresansın sönümlendiği ileri sürülmüştür (Özcan vd. 2019).

2.3.2 Biyo-görüntüleme uygulamaları

Floresein, julolidin ve bu bileşiklerin türevleri biyolojik ve tıbbi görüntüleme çalışmalarında kullanılmaktadır. Ayrıca, bu bileşikler, biyolojik pH sensörü olarak kullanılabilmekte ve klinik uygulamalarda kullanım açısından yüksek potansiyele sahiptir. Bu tür grupları içeren siklofosfazen temelli bileşikler, biyogörüntüleme çalışmaları için kusursuz bir kararlılığa sahiptir. Dolayısıyla bu bileşikler, biyo-görüntüleme uygulamalarında sıklıkla kullanılabilir. Siklotrifosfazen temelli dendrimerler, sahip oldukları kollar vasıtasıyla modifiye edilebilen kimyaları dolayısıyla metal iyonlarını, anyonları, nötral molekülleri ve hücrel bileşenleri tanıma kapasitesine sahip olabilmektedir.

Monositler, bağışıklık sisteminin önemli bileşenleridir. 2006-Yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, fosfonik asit terminallerine (uç grup) sahip, monositleri aktive edebilen siklotrifosfazen temelli dendrimerik yapılar hazırlanmıştır. Floresein izotiyosiyanat

(FITC) molekülü, fizyolojik şartlar altında, 520-530 nm dalga boyunda güçlü emisyon davranışı sergilemektedir. Ayrıca, bu fotofiziksel özelliğinde bir değişiklik olmadan proteinlere bağlanabilmektedir. Bu özelliğinden ötürü biyolojik mekanizmaların araştırılmasında kullanılabilir. Monosit aktivasyon mekanizmasını gözlemlemek üzere FITC süstitüe dendrimerler sentezlenmiştir (Poupot vd. 2006). Literatürde, monosit aktivasyonu üzerine yürütülen çalışmalarda, siklotrifosfazen temelli dendrimerik yapıların öncülük ettiği birçok çalışma mevcuttur (Zibarov vd. 2021).

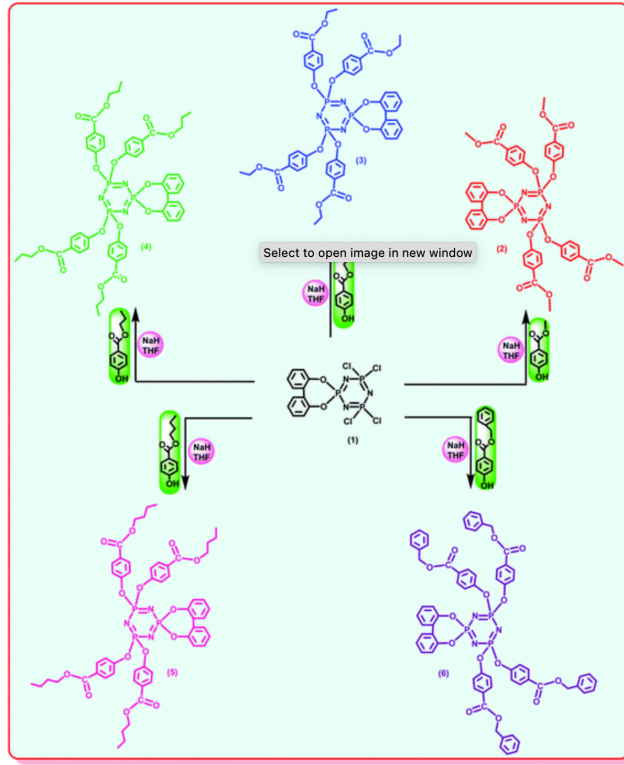
2.3.3 İlaç ve diğer biyoaktif moleküllerin taşınması

Siklotrifosfazen temelli nano-parçacıklar farmakolojik yönden aktif moleküllerin taşınmasında kullanılabilir. Floresans nano-multifonksiyonel görüntüleme platformları, biyo-görüntüleme ve ilaç taşıma özelliklerinin birarada bulunduğu yapılar olarak öne çıkmaktadır. Dolayısıyla bu sistemler, kanser gibi rahatsızlıkların, eş zamanlı bir şekilde teşhisi ve tedavisinde kullanılabilir (Wang vd. 2022). 2018-Yılındaki bir çalışmada, trimer tabanlı, metilen mavisi ve diklorofloresein süstitüe, çapraz bağlı polimerik fosfazen bileşiği hazırlanmıştır. Metilen mavisi singlet oksijen oluşturabilme özelliğinden dolayı fotodinamik terapi çalışmalarında tercih edilmiştir. Diklorofloresein molekülü ise düşük toksisiteye sahip ve floresans etkin bir yapı olduğundan tercih edilmiştir. Ayrıca, bu çalışmada suda çözünebilen poliglikol-NH₂ ve folik asit molekülleri nano-parçacıkların yüzeyini modifiye etmek amacıyla yapıya entegre edilmiştir. Dolayısıyla multi-basamaklı tepkimeler neticesinde elde edilebilen bu ve benzeri bileşikler, kanser gibi hastalıkların, hem teşhisi hem de tedavisinde kullanılabilir (Wang vd. 2018) (Şekil 2.23).

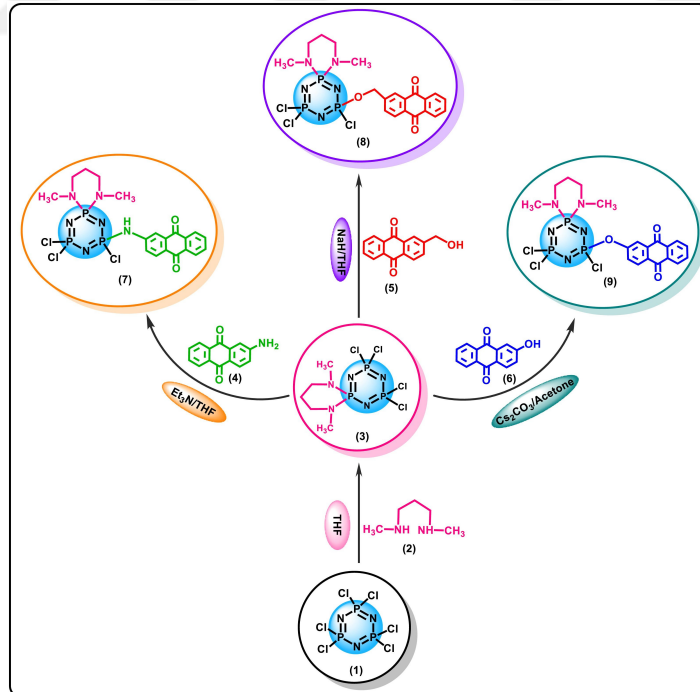
Çizelge 2.2 Antimikrobiyal aktivite çalışmaları gerçekleştirilen trimerik fosfazenler

Yaklaşım	Trimer temelli bileşikler	Çalışılan bakteri suşları	Referans
Trimer temelli antibakteriyel bileşikler (i)	Oksim-fosfazenler	<i>S. aureus</i> ; <i>E. faecalis</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>K. pneumoniae</i> ; <i>A. niger</i> ; <i>C. albicans</i>	Koran vd. 2012
	Aromatik halka içeren imin-fosfazenler	<i>S. aureus</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>P. aeruginosa</i> ; <i>K. pneumoniae</i>	Cil vd. 2012
	Fenol bağlı imin-fosfazenler	<i>B. subtilis</i> ; <i>P. aeruginosa</i>	Lakshmikandhan vd. 2017
	Naftalimit-Bodipy-fosfazenler	<i>S. aureus</i>	Şenkuytu vd. 2020
	Spirosiklotrifosfazenler	<i>B. Subtilis</i> ; <i>C. tropicalis</i> and <i>C. albicans</i> ; <i>K. pneumoniae</i> ; <i>B. cereus</i>	Akbaş vd. 2013; İbişoğlu vd. 2020, Berberoğlu vd. 2022, İşcan vd. 2022, Kuzey vd. 2021, Asmafiliz vd. 2019, Okumuş vd. 2023, Su vd. 2021
	Spiro-bino-spiro siklotrifosfazenler	<i>B. Cereus</i> ; <i>B. subtilis</i> ; <i>E. faecalis</i> ; <i>P. vulgaris</i>	Asmafiliz vd. 2016
Trimer temelli metal kompleksleri (i)	<u>Cr(III)</u> /Fe(III)/Cu(II)/Mn(II) kompleksleri	<i>S. aureus</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>P. aeruginosa</i>	Manzu vd. 2009
	Ferrosenil dispirofosfazen	<i>B. Cereus</i> ; <i>M. tuberculosis H37Rv</i>	Asmafiliz vd. 2009
	ferrosenil dispirosiklofosfazen	<i>Vulgaris</i> ; <i>K. pneumoniae</i> ; <i>E. coli</i>	Tümer vd. 2018
	<u>Ru(II)</u> kompleksi	<i>S. aureus</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>K. pneumoniae</i> ; <i>C. albicans</i> ; <i>R. rubra</i>	Çıralı vd. 2015
	Gümüş(I) metallofosfazen kompleksleri	<i>S. aureus</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>P. aeruginosa</i> ; <i>M. tuberculosis H37Rv</i> <i>M. bovis BCG Pasteur</i>	Gascon vd. 2020
Trimer temelli polimerik antibakteriyel bileşikler (ii)	Polimer CP/BZ/Bmi kompozit	<i>S. aureus</i> ; <i>E. coli</i>	Krishnadevi vd. 2015
	Polimer ATCP/FTiO ₂ /Bc-Ze kompozit	<i>S. aureus</i> ; <i>E. coli</i>	Krishnadevi vd. 2016
	Polimer POSS/PZI kompozit	<i>S. aureus</i> ; <i>E. coli</i>	Revathi vd. 2018
	Polimer PEI/HCCP kompozit	<i>S. aureus</i> ; <i>E. coli</i>	You vd. 2019
	AMX-yüklenmiş polifosfazen	<i>S. aureus</i> ; <i>B. subtilis</i>	Ozay vd. 2019
	CPFX(NFX)-yüklenmiş polifosfazen	<i>E. coli</i>	Tian vd. 2013

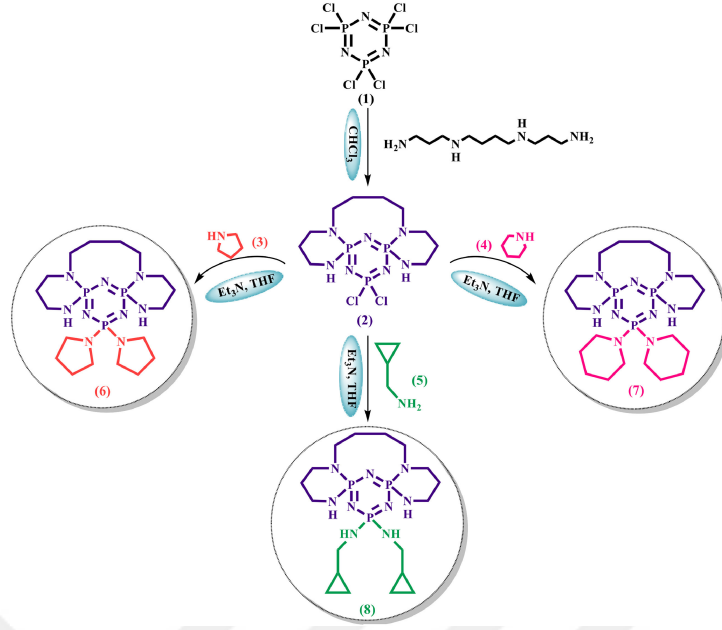
Son yıllarda, dirençli patojenlerin gelişimi ile birlikte biyolojik açıdan etkin, özgün fosfazen bileşiklerinin tasarımı önem kazanmıştır. Bu bağlamda halkalı fosfazen bileşikleri özellikle antikanser ve antibakteriyel etkinlik çalışmaları açısından önemli bir öncü haline gelmiştir. Bazı halkalı fosfazen bileşiklerinin, gümüş iyonu (Ag^+) ile oluşturduğu komplekslerin meme kanseri hücrelerine (MCF7) ve karaciğer kanseri hücrelerine (HepG2) karşı antitümör özellik gösterdiği belirlenmiştir (Gascon vd. 2020). Spermin-süstitüe halkalı fosfazen bileşiklerinin, kolon kanseri hücrelerine (HT-29), gırtlak kanseri hücrelerine (Hep-2) karşı etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir (Yıldırım vd. 2012). Ayrıca, paraben süstitüe monospiro-siklotrifosfazenlerin meme kanseri hücrelerine (MCF-7) ve kolon kanseri hücrelerine (DLD-1) karşı sitotoksik aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerin kanser hatlarına karşı önemli ölçüde sitotoksik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Şenkuytu vd. 2022) (Şekil 2.25). Antrakınon süstitüe trimerik fosfazen bileşiklerinin ve spermin süstitüe trimerik fosfazenlerin farklı kanser hatlarına [A549, H1299 (akciğer kanseri hücre hatları); MCF7 ve DLD-1] karşı antikarsinojenik özellikleri irdelenmiştir (Çiftçi vd. 2022, Yazgan vd. 2022, Çiftçi vd. 2022) (Şekil 2.26 a,b). 2022-Yılındaki bir çalışmada, BODIPY birimleri içeren teranostik karaktere sahip siklotrifosfazen dendrimeri, in-vivo ortamda kanser teşhisi ve tedavisi çalışmalarında ilk kez kullanılmıştır. Bu çalışmada, altı adet BODIPY birimi içeren trimerik fosfazen bileşiği, amfifilik bir polimer ile kapsüllenerek nano-parçacık sentezlenmiştir. Hekza-BODIPY-süstitüe bileşik (polymer-free) ile nanoparçacığın (with polymer) hücresel geçirgenliği, in vitro ortamda kıyaslanmıştır. Polimer enkapsülasyonu ile birlikte nanoparçacığın hücresel geçirgenliğinin önemli ölçüde yükseldiği tespit edilmiştir. İn vivo ortamda gerçekleştirilen çalışmalar, nanoparçacığın tümörlü hücrelerde seçici olarak biriktiğini ve yakın-IR floresans görüntüleme ile fotoakustik görüntüleme proseslerinin eş zamanlı olarak yürüyebileceğini göstermiştir (Kwon vd. 2022) (Şekil 2.27).



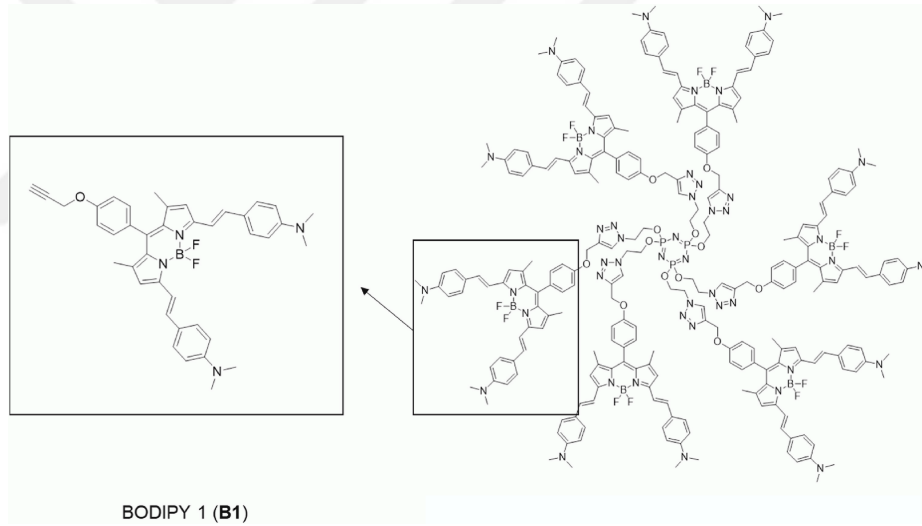
Şekil 2.25 Paraben-süstitüe trimerik fosfazenler



Şekil 2.26 a) Antrakinon-süstitüe trimerik fosfazenler



Şekil 2.26 b) Spermin-sübstitüe trimerik fosfazenlerin sentezi



Şekil 2.27 BODIPY ve hekza-BODIPY sübstitüe trimerik fosfazen bileşiği

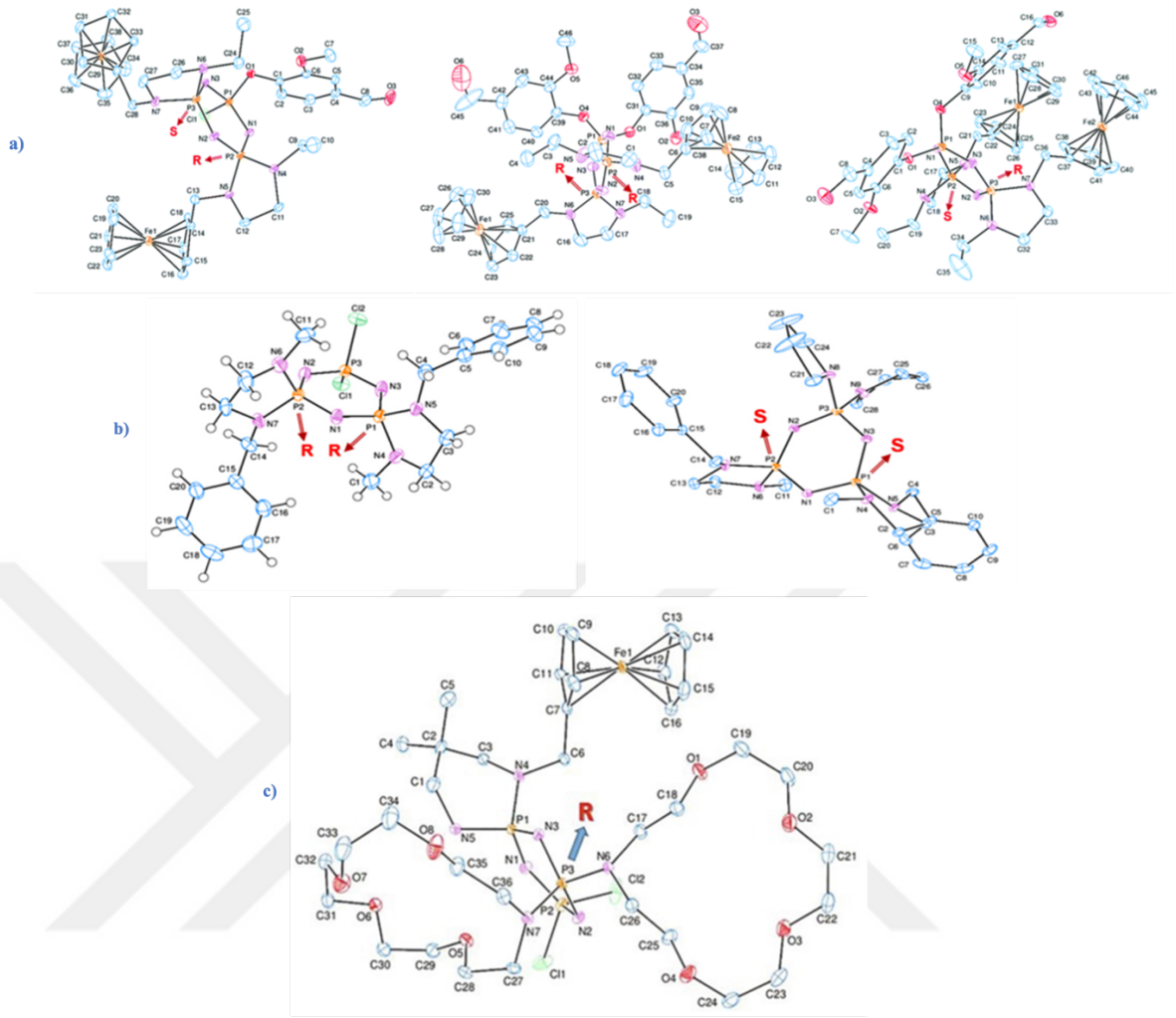
Tüm bu çalışmalar dikkate alındığında siklofosfazen bileşiklerinin fosfor-azot kimyası alanında yapılacak olan çalışmalara öncülük etmeye devam edeceği düşünülmektedir.

2.4 Fosfazen Bileşiklerinde Kiralite

Moleküllerin kiral özellikleri kimya alanında ilgi çeken bir konudur ve biyokimya, farmakoloji gibi alanlarda oldukça yaygın bir etki alanına sahiptir. Halkalı fosfazen bileşiklerinde optik izomeri 1962 yılında Shaw ve arkadaşları tarafından farkedilmiştir

(Shaw vd. 1962). Bu tarihten itibaren fosfazenlerde kiral konfigürasyonlar ve stereojenizm hakkında araştırmalar yapılmıştır (Shaw vd. 1962, Allcock, 1972b, Labarre, 1985, Allen, 1991, Elias ve Shreeve, 2001, Beşli vd. 2003). Fosfazen halkasındaki optikçe aktiflik, dört farklı kimyasal çevreye sahip fosfor atomu üzerinde oluşabildiği gibi fosfor atomuna bağlı süstitüentlerin kiral özellik göstermesi ile de oluşabilmektedir. Fosfazen halkasındaki fosfor atomları dört koordinasyonludur. Bu merkezlerin kiralite potansiyeli, tetrahedral karbon atomları ile benzerdir. Bir, iki, üç ve dört kiral (Asmafiliz vd. 2018, Çiftçi vd. 2022, Cemaloğlu vd. 2023, Elmas vd. 2022, Mutlu vd. 2022) merkez içeren halkalı fosfazen bileşikleri, uygun fonksiyonel ligandlar ile süstitüsyon reaksiyonları neticesinde elde edilmektedir.

Fosfazen türevlerinin kiral karakterizasyon çalışmalarında belirli yöntemler kullanılmaktadır. Stereojenik fosfor atomlarının mutlak konfigürasyonlarının belirlenmesinde X-ışını kırınım metre yönteminin en güvenilir yöntem olduğu bilinmektedir (Şekil 2.28b, c) (Cemaloğlu vd. 2022, Beşli vd. 2022, Uzunalioglu vd. 2022). Tümer ve arkadaşları tarafından sentezlenen mono-vanillinato cis ve bis-vanillinato trans/cis dispirofosfazen bileşiklerinin yapısında bulunan stereojenik fosfor atomlarının mutlak konfigürasyonlarının, X-ışını kristallografi yöntemi ile sırasıyla RS, RR/SR olarak tespit edildiği çalışma, örnek bir çalışma olarak verilebilir (Şekil 2.28a) (Tümer vd. 2022).



Şekil 2.28 a-c Kiral spirofosfazene bileşikler

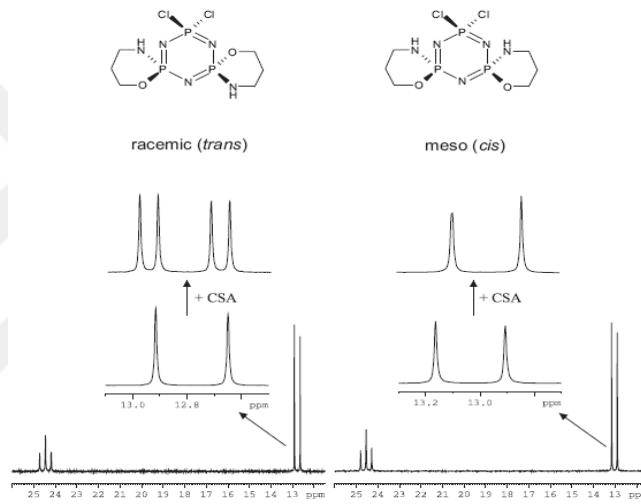
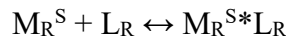
2.4.1 Kiral ligandların etki mekanizması

Kiral moleküller ile kiral ligand (kiral çözme ajanı, CSA) arasında yürüten kompleksleşme reaksiyonları neticesinde, çözeltide farklı diastereoizomerik kompleks oluşumuna bağlı olarak enantiyomerler için farklı NMR sinyalleri gözlenir.

Kiral çözücünün R- konfigürasyonunda (L_R) olduğu kabul edildiğinde $[M_R + M_S]$ şeklinde gösterilen kiral karışımın rasemik formu ile kiral çözücü arasındaki denge reaksiyonu aşağıda gösterildiği gibi yürümektedir.

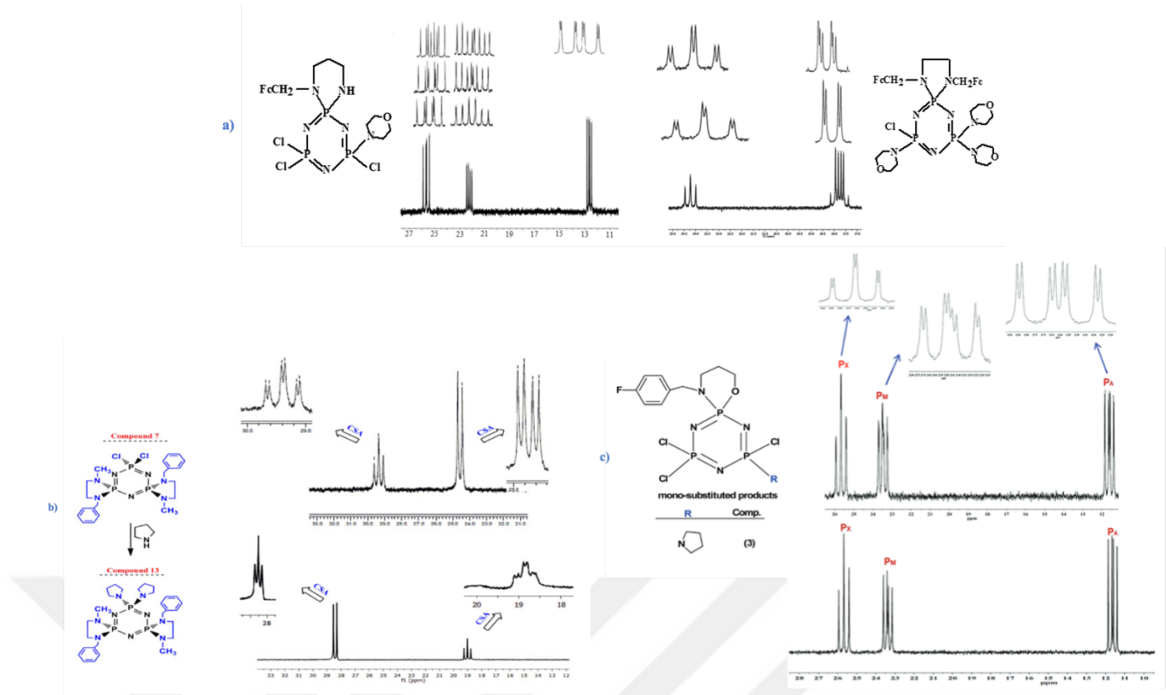


Reaksiyon sonucunda oluşan $M_R^*L_R$ ve $M_S^*L_R$ kompleksleri diastereomerleri temsil etmektedir. Bu diastereomerler beklenildiği gibi farklı kimyasal kayma değerlerine rezonansa gelmektedir. Rasemik karışımın çözeltisi üzerine kiral çözücü (L_R) ilave edildiğinde kiral moleküle ait sinyallerin, iki farklı diastereomer oluşumuna bağlı olarak ikiye ayrıldığı gözlenir. Diğer yandan M_R^S şeklinde sembolize edilen molekülün mezo formunun, L_R ligandı ile titre edildiği düşünüldüğünde tek tür kompleks oluşur ve denge reaksiyonu aşağıda belirtildiği gibi yürümektedir. Tek tür kompleks oluştuğunda NMR sinyalleri küçük değişiklikler dışında aynı kalır (Uslu ve Yeşilot 2015) (Şekil 2.29).

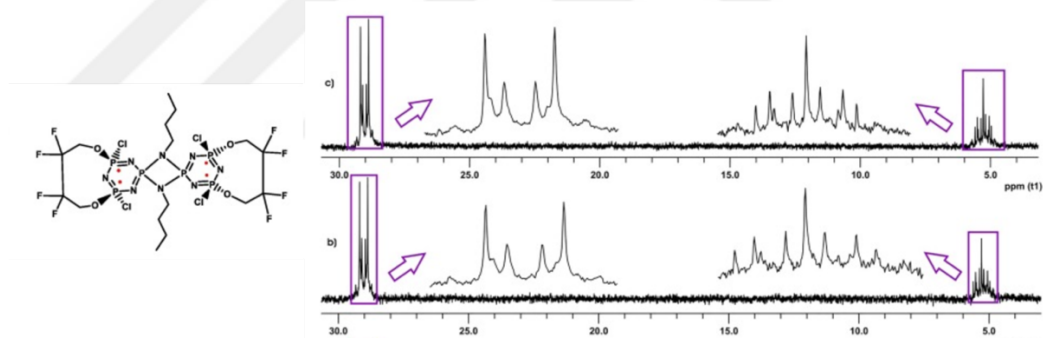


Şekil 2.29 Dispirofosfazen bileşiklerinin ^{31}P NMR spektrumları üzerine CSA ilavesinin etkisi

Kiral çözme ajanı (CSA) ilaveli ^{31}P NMR yöntemi, optik izomerlerin ve enantiyomerlerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Genellikle uygun bir çözücü içinde çözünen CSA, aynı çözücüde çözünen test bileşiği ile karıştırılmakta ve her ilave sonrası ^{31}P NMR tekniği ile ölçüm yapılmaktadır. Sonuç olarak farklı enantiyomerler içeren rasemik karışımların NMR sinyalleri ikiye ayrılmaktadır (Şekil 2.30a-c) (Asmafiliz, 2014, Cemaloğlu vd. 2022, Mutlu vd. 2021). Mezo bileşiklerin NMR sinyalleri genellikle etkilanmemektedir (Şekil 2.31) (Balcı ve Beşli 2019).



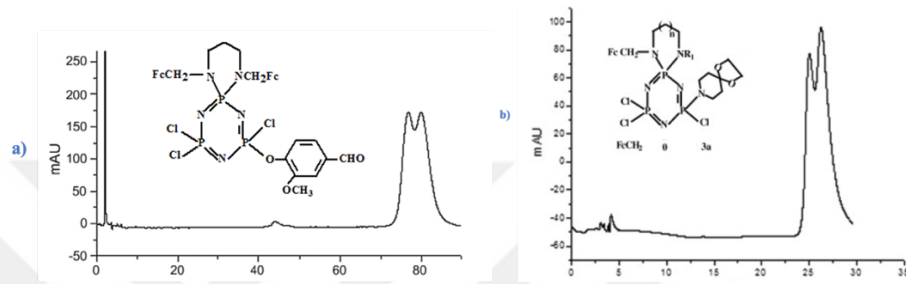
Şekil 2.30 a-c Rasemik bileşiklerin CSA ilaveli ^{31}P NMR spektrumları



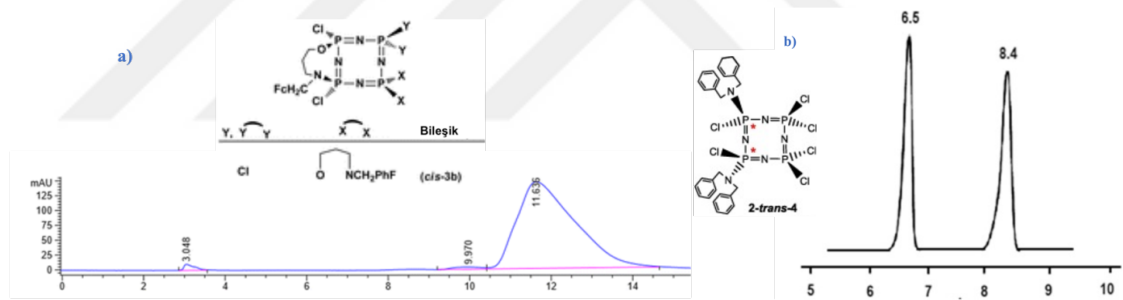
Şekil 2.31 Mezo bileşiğin CSA ilaveli ^{31}P NMR spektrumu

X-ışını kırınım metre yöntemi ile kristalografik karakterizasyonun mümkün olmadığı ve CSA ilaveli ^{31}P NMR sonuçlarının yapısal değerlendirmeler için yeterli olmadığı durumlarda yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) optik izomeri belirleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. 2013-Yılında yapılan çalışmalarda, mono-süstitüe ve tri-süstitüe monospirofosfazen bileşiklerinin enantiyomerleri, HPLC yöntemi ile belirlenmiştir. Çalışmalar neticesinde, HPLC kromatogramlarında enantiyomerik ayırım net bir şekilde tespit edilmiştir. Buradan yola çıkılarak bileşiklerin rasemik karışımlar halinde bulunduğu sonucuna varılmıştır (Asmafiliz vd. 2013, Tümer vd. 2013) (Şekil 2.32a, b). Literatürde HPLC yöntemi ile kiral karakterizasyonu gerçekleştirilen tetramerik

fosfazen bileşikleri de mevcuttur (Doğan vd. 2018, Elmas vd. 2022). 2022-Yılında gerçekleştirilen çalışmada X-ışını kristallografi yöntemi ile kristal örgüsü içerisinde her iki enantiyomerin varlığı da tespit edilmiştir. Ancak enantiyomerik ayırım gözlenmemiştir (Elmas vd. 2022) (Şekil 2.33a). 2018-Yılında gerçekleştirilen çalışmada HPLC kromatogramı değerlendirildiğinde enantiyomerik ayırım net bir şekilde belirlenmiştir. Böylece bileşiğin çözeltide rasemik karışım halinde bulunduğu kanıtlanmıştır (Doğan vd. 2018) (Şekil 2.33b).



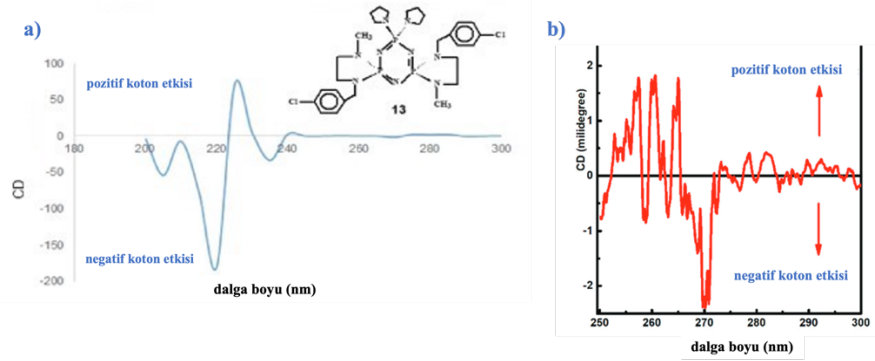
Şekil 2.32 a, b Mono-süstitüe ve tri-süstitüe monospirofosfazen bileşiklerinin HPLC kromatogramı



Şekil 2.33 a, b Tetramerik fosfazen bileşiklerine ait HPLC kromatogramları

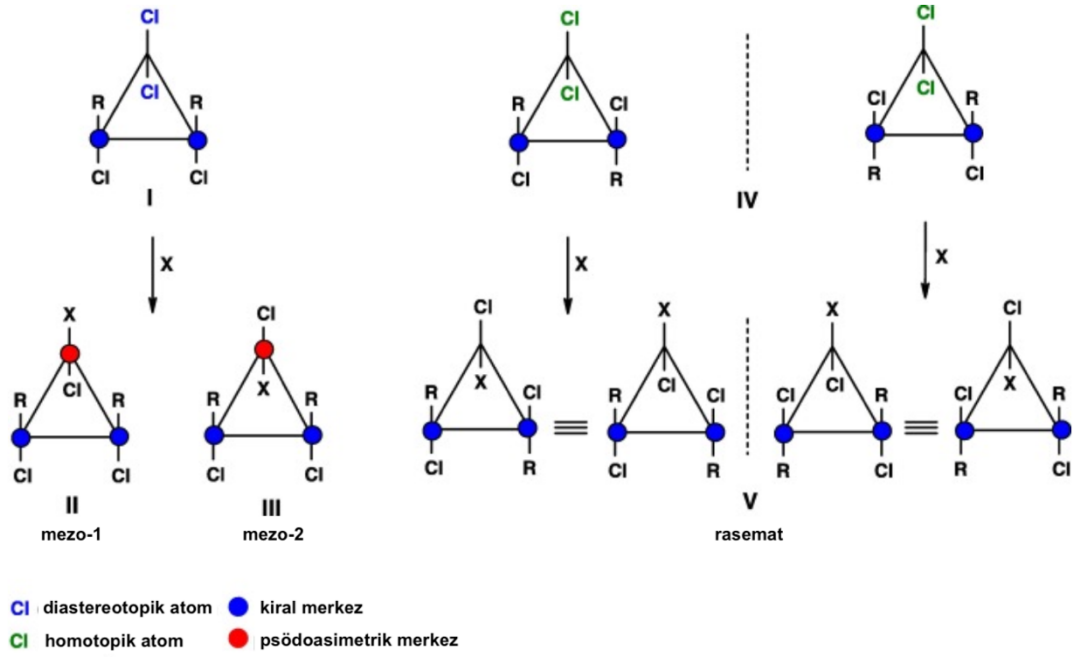
Fosfazen bileşiklerinde kiralite çalışmalarında, ileri bir karakterizasyon yöntemi olan dairesel çift kırınım (CD, circular dichroism) tekniği de kullanılabilmektedir (Asmafiliz vd. 2019, Mutlu vd. 2021). 2019-Yılında yürütülen çalışma kapsamında sentezlenen bileşiğin katı halde tek enantiyomeri halinde kristallendiği belirlenmiştir. Bileşiğin çözelti fazındaki davranışını belirlemek amacıyla CD spektrumu kaydedilmiştir. Kaydedilen spektrumda farklı dalga boylarında pozitif ve negatif Coton etkilerinin gözlenmesi ile beraber trans konformasyona sahip bileşiğin çözeltide tek bir enantiyomeri halinde bulunduğu kanıtlanmıştır (Asmafiliz vd. 2019) (Şekil 2.34a). 2021-Yılında gerçekleştirilen diğer çalışmada ise kiral karakterizasyon çalışmaları kapsamında bileşiklerin CD spektrumları kaydedilmiştir. Kaydedilen spektrumlardan yola çıkılarak

bileşiklerin çözelti içerisinde rasemik karışımlar halinde bulunduğu sonucuna varılmıştır (Mutlu vd. 2021) (Şekil 2.34b).



Şekil 2.34 a, b Trimerik fosfazen bileşiklerine ait CD spektrumları

Organik Kimya’da kullanılan “psödoasimetri” terimi, ilk kez 2017-Yılındaki bir makalede fosfazen bileşikleri için kullanılmıştır (Beşli vd. 2017). Psödoasimetrik merkez, iki adet stereojenik fosfor merkezi içeren trimerik fosfazen türevlerinde üçüncü fosfor atomuna bağlı klor atomlarından birisinin farklı bir substituent ile yer değiştirdiği durumlarda ortaya çıkmaktadır. Yani, trimer halkasında üç farklı fosfor atomundan ikisine aynı grup/grupların bağlı olduğu cis-izomerde üçüncü fosfor atomu psödoasimetrik merkezdir (Şekil 2.35). Şekil-2.35’te açık formülleri verilen cis izomere ait mezo-1 ve mezo-2 formlarında psödoasimetrik merkez mevcut iken trans izomerde bu merkezden söz edilemez. Yani, trans-süstitüe türevlerde asimetrik merkezden dolayı oluşan r ve s enantiyomerleri yoktur. Ancak, tez kapsamında sentezlenen cis ve trans trimerik fosfazen bileşiklerinde, süstitüsyona uğrayan fosfor atomlarına bağlanan gruplar farklı olduğundan her iki izomerin de psödoasimetrik merkez oluşturma potansiyeline sahip olduğu söylenebilir. Bu açıdan ele alındığında tez çalışmasının, kiralite konusunda yapılacak daha ileri çalışmalara öncü olabileceği söylenebilir.



Şekil 2.35 Sübstitüe fosfazene bileşiklerinde olası yapılar ve stereokimyasal terimler

Tez kapsamında sentezlenen simetrik olmayan dispiro gruplar içeren trimerik fosfazene bileşiklerinin yapıları dikkate alındığında bu bileşiklerin sübstitüsyona uğrayan fosfor atomları üzerinden optikçe aktiflik gösterdiği aşikârdır. Dolayısıyla, tez kapsamında sentezlenen optikçe aktif bileşiklerin, kiral özelliklerini belirlemek amacıyla bu bölümde bahsedilen yöntemler (X-ışınları kristallografi, CSA ilaveli ^{31}P NMR spektroskopisi, CD spektroskopisi) kullanılmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler tez kapsamında ayrıntılı bir şekilde tartışılmıştır.

2.5 Karbazol

Karbazol bileşiği, azot içeren heterohalkalı bileşikler sınıfında yer almaktadır. Karbazol, rijit bir halka yapısına ve lipofilik bir karaktere sahiptir. Aynı zamanda, bu bileşik ve türevleri, eşsiz fotoelektrik özelliklere ve biyolojik aktiviteye sahiptir. Karbazol türevi bileşikler aşağıda belirtilen karakteristiklere sahip olabilmektedir:

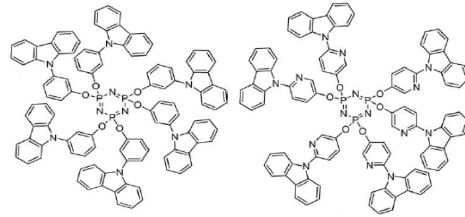
- Karbazol halkası kararlı pozitif iyonların oluşabilmesi için uygun bir platformdur.
- Molekül konjüge bir yapıya sahiptir. Güçlü bir elektron donörü olarak davranır.
- Genelde yüksek termal ve fotokimyasal kararlılığa sahiptir.
- Farklı fonksiyonel gruplar ile yapısal modifikasyon için uygun bir bileşiktir.

Karbazol iskeleti, sahip olduğu bu özel yapı sayesinde kendine birçok uygulama alanı bulmaktadır. Karbazol ve türevi bileşikler, optoelektronik materyallerin geliştirilmesinde, farmakoloji alanında ve supramoleküler tanıma mekanizmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Optoelektronik materyallerin hızlı bir şekilde gelişimi ile birlikte ışığa duyarlı organik malzemelerin geliştirilmesine olan ilgi artmıştır (Ledwon 2019, Konidena vd. 2022). Karbazol bileşikleri yüksek band boşluğuna sahip olmalarından ötürü bu alanda sıklıkla kullanılmaktadır. Karbazol bileşikleri tıp ve eczacılık alanında etkin biyolojik özellikleri sebebi ile tercih edilmektedir. Geniş yelpazede biyolojik etkinliğe sahip karbazol analoglarının sentezlenmesi ile birlikte bu bileşikler üzerine gerçekleştirilen çalışmalar daha aktif bir hale gelmiştir (Patil vd. 2022, Wang vd. 2022). Supramoleküler kimyanın hızlı bir şekilde gelişimi, karbazol temelli sentetik supramoleküler materyaller ve sentetik supramoleküler ilaçların gelişimine yansımıştır (Xu vd. 2023).

Karbazol halkası, üç numaralı ve altı numaralı pozisyonda bulunan karbon atomu üzerinden ve dokuz numaralı pozisyonda bulunan azot atomu üzerinden fonksiyonlaştırılarak farmakolojik aktiviteye sahip bileşikler sentezlenebilmektedir. Karbazol türevi yapıların, antioksidan (Ashok vd. 2023, Çapan vd. 2023), antiinflamatuvar (Bandgar vd. 2012), antimikrobiyal (Patil vd. 2022), antikanser (Wang vd. 2022, Song vd. 2022), antidiyabetik (Grande vd. 2022) özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Tez kapsamında, fonksiyonel ligantları sentezlemek üzere 9-etil-3-karbazolkarboksaldehit bileşiğı kullanılmıştır.

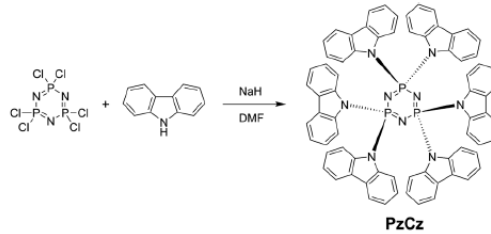
İki dişli karbazolildiamin nükleofillerinin trimer halkası ile reaksiyonlarından elde edilen monospirosiklotrifosfazen bileşiklerinin sentezi, kristallografik, spektroskopik ve termal özellikleri incelenmiştir. Yüksek termal kararlılığa sahip olduğu belirlenen bu bileşiklerin termal açıdan kararlı yeni bileşiklerin sentezinde çıkış bileşiğı olarak kullanılabileceğı önerilmiştir. Ayrıca bu türevlerin, OLED materyali olarak geliştirilebileceğı düşünülmüştür (Akbaş 2020). Karbazol bileşikleri, fotofiziksel özellikleri sayesinde non-linear optik materyaller ve ışık yayan materyallerin geliştirilmesi gibi elektronik uygulamalarda önemli yere sahiptir (Chang vd. 2004, Qian vd. 2006, Konidena vd. 2022). 2011-Yılında karbazolün fotofiziksel özelliğı ve trimerik fosfazen bileşiğinin kolay fonksiyonlandırılabilme özelliğinden faydalanılarak yüksek bant boşluğuna, yüksek

camsı geçiş sıcaklığına, yüksek çözünürlüğe ve termal özelliklere sahip dendrimerik yapıdaki fosfazen bileşikler OLED materyali olarak geliştirilmiştir (Şekil 2.36) (Soh vd. 2011).



Şekil 2.36 Karbazol süstitüe dendrimerik yapılar

2014-Yılında yürütülen farklı bir çalışmada ise karbazolün fotofiziksel özelliklerinden yararlanılarak altı karbazol birimi ile süstitüe trimerik fosfazen bileşiği, OLED materyali olarak geliştirilmiştir (Şekil 2.37). Bu araştırmalardan elde edilen sonuçlar, organik karbazol birimi ile inorganik halkalı fosfazenin biraraya getirilmesiyle yüksek triplet enerjisine sahip, kuantum verimleri yüksek ve termal açıdan kararlı materyallerin elde edilebildiğini göstermiştir (Nishimoto vd. 2014).



Şekil 2.37 Karbazol süstitüe trimerik fosfazen bileşiği

Tez kapsamında, karbazolildiamin bileşikler, karbazol bileşiğinin ve süstitüe karbazol bileşiklerinin hem biyolojik hem de fotofiziksel yönden karakteristik özelliklere sahip olması dolayısıyla tercih edilmiş ve karbazolildiamin ligantlarının, monospirofosfazen bileşikler ile tepkimeleri incelenmiştir. Bu tepkimeler, karbazolildiamin bileşiklerinin trimerik fosfazen bileşiklerine, fotofiziksel yönden bir etkinlik kazandıracağı ve biyolojik yönden bileşiklerin etkinliklerini değiştireceği düşüncesi ile gerçekleştirilmiştir.

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapısal karakterizasyonunu sağlamak amacıyla kullanılan cihazların listesi Çizelge 3.1’ de sunulmuştur.

Çizelge 3.1 Tez çalışmalarında kullanılan cihazlar

Cihazın adı	Cihazın modeli	Kayıtlı olduğu envanter
³¹ P NMR Spektrofotometresi	Bruker, 600 MHz	A.Ü. Eczacılık Fakültesi
¹ H NMR Spektrofotometresi	Agilent Technologies, Varian Mercury-400BB, 400 MHz, SiMe ₄ , iç standart	A.Ü. Eczacılık Fakültesi
¹³ C NMR Spektrofotometresi	Agilent Technologies, Varian Mercury-400BB, 100 MHz, SiMe ₄ , iç standart	A.Ü. Eczacılık Fakültesi
X-ışınları kristallografi cihazı	Enraf-Nonius CAD4 ve Stoe IPDS II kırınım metre cihazı ile (CAD4 software, version 1.1.1997)	Gebze Teknik Üniversitesi, Temel Bilimler Fakültesi, Kimya Bölümü
Kütle Spektrometresi	Waters 2695 Alliance Micro Mass ZQ (LC-MS)	A.Ü. Eczacılık Fakültesi
Element Analizi Cihazı	LECO CHNS-932	A.Ü. Eczacılık Fakültesi
UV-Vis/Floresans Spektrofotometresi	Jasco J720 Spectropolarimeter	Gebze Teknik Üniversitesi Temel Bilimler Fakültesi Kimya Bölümü
FTIR spektrofotometresi	Jasco FT/IR-430 Spektrometresi (ATR, 4000-400 cm ⁻¹ , Jascow32	G.O.P.Ü., F.E.F, Anorganik Kimya Araştırma Laboratuvarı
Erime Noktası Tayin Cihazı	Gallenkamp	A Ü. F. F. Anorganik Kimya Araştırma Laboratuvarı

Tez kapsamında, sentez çalışmalarında kullanılan sarf malzemelerin listesi Çizelge 3.2’ de sunulmuştur.

Çizelge 3.2 Tez çalışmalarında kullanılan sarf malzemeler

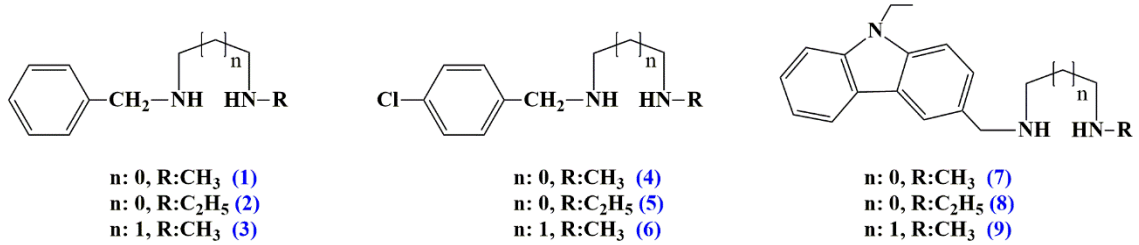
Sarf Malzeme	Marka
Hekzaklorosiktotрифазен, trimer, $P_3N_3Cl_6$	TCI
9-etil-3-karbazolkarboksaldehit	Across
Benzaldehit	Merck
4-kloro benzaldehit	Merck
N-metil-etilendiamin	Sigma
N-etil-etilendiamin	TCI
N-metil-1,3-propandiamin	Across
Trietilamin, Et_3N	Merck
Sodyum Sülfat, Na_2SO_4	Merck
Sodyum Borhidrür, $NaBH_4$	TCI
Silikajel (230-400 mesh)	Merck
Tetrahidrofuran, THF	Merck
Toluen	Isolab
Kloroform, $CHCl_3$	Isolab
Asetonitril	Merck

3.2 Yöntem

3.2.1 Benzildiamin ve karbazolildiaminlerin sentezi

Ligandları sentezlemek üzere üç farklı aldehit (benzalaldehit, 4-klorobenzaldehit ve 9-etil-3-karbazolkarboksaldehit) kullanılmıştır. Benzaldehit ve 4-klorobenzaldehitin, N-metil-1,2-diaminoetan, N-etil-1,2-diaminoetan ve N-metil-1,3-diaminopropan ile etanol ortamında kondenzasyon reaksiyonları neticesinde altı farklı Schiff bazı elde edilmiştir. 9-etil-3-karbazolkarboksaldehitin aynı yöntem uyarınca üç farklı diamin bileşiği ile reaksiyonundan üç farklı Schiff bazı sentezlenmiştir. Sentezlenen Schiff bazlarının aynı

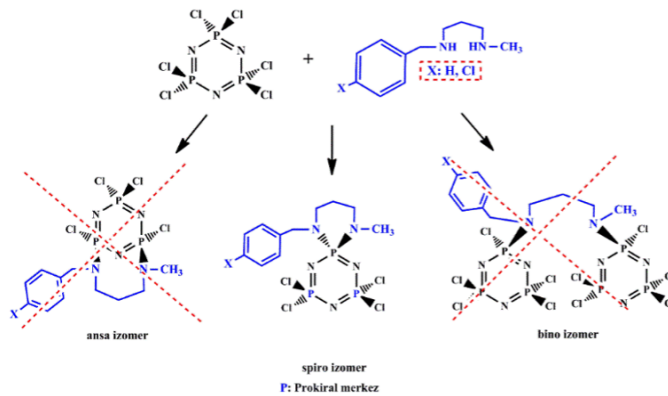
ortamda NaBH_4 kullanılarak indirgenmesi ile altı farklı benzildiamin bileşiği [benzildiamin (**1-3**), 4-klorobenzildiamin (**4-6**)] trimer ile, üç farklı karbazolildiamin (**7-9**) ise monospirofosfazen bileşikleri ile nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu vermek üzere sentezlenmiştir (Şekil 3.1).



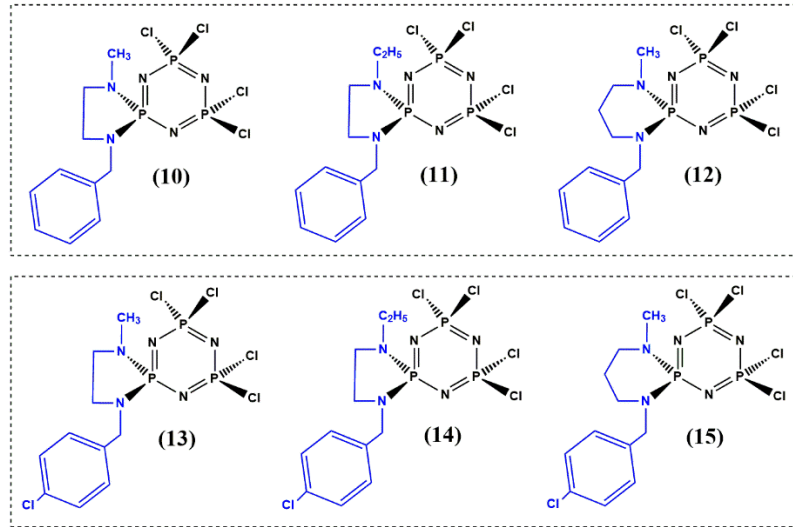
Şekil 3.1 Tez kapsamında sentezlenen ligantlar (**1-9**)

3.2.2 Tetrakloro monospirosiklotrifosfazenler

N/N donör atomlu benzildiaminler (**1-6**) ile trimerik fosfazen bileşiğinin tepkimesi sonucunda monospirosiklotrifosfazen bileşikler (**10-15**) literatürdeki yöntem uyarınca sentezlenmiştir (Berberoğlu vd. 2022, Asmafiliz vd. 2019) (Şekil 3.2, Şekil 3.3). Tepkime sonucunda diamin ligantlarının yapısında bulunan alkil zincirinin uzunluğuna bağlı olarak oluşabilecek olası izomerlerden sadece spiro izomerlerin meydana geldiği belirlenmiştir. Çalışmalar, bu diaminler ile tepkimelerinden ansa ve bino izomerlerin oluşmadığını göstermektedir. Monospiro bileşiklerinin açık yapısından görüldüğü gibi süstitüsyona uğramamış olan fosfor atomları prokiral merkezlerdir (Asmafiliz vd. 2019, Öztürk vd. 2019). Bileşiklerin yapısında bulunan bu prokiral merkezler, kiral fosfazen bileşiği sentezlenmesine imkân sağlamaktadır.



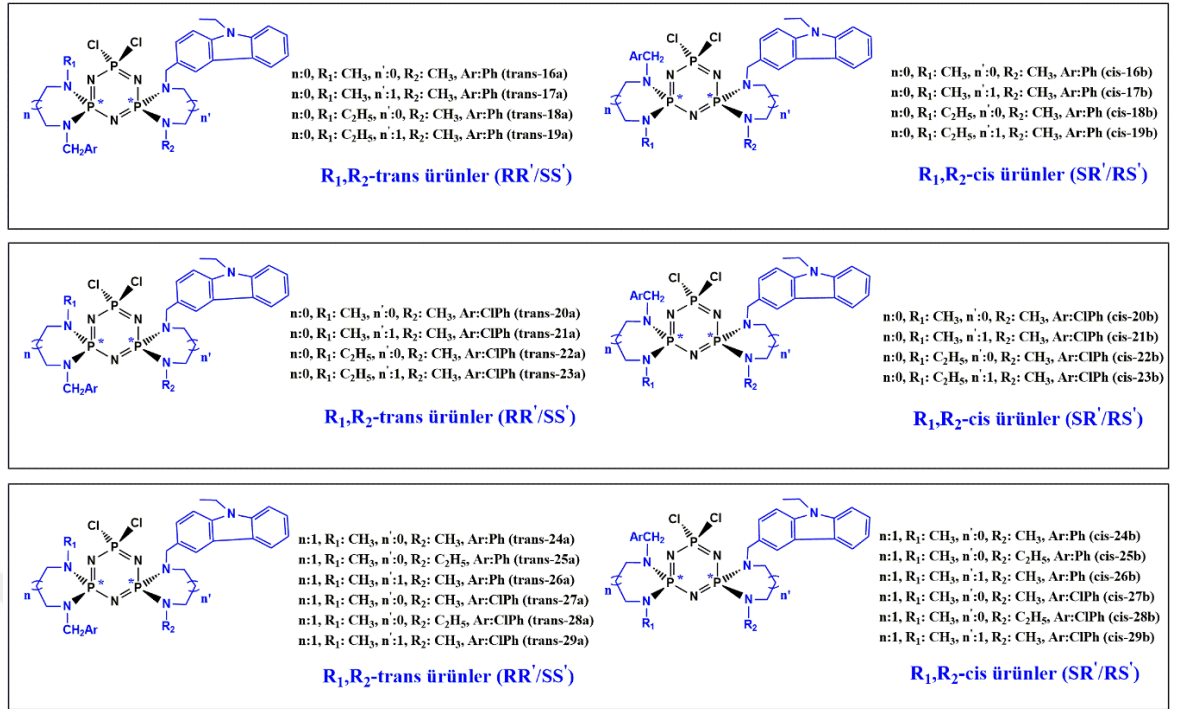
Şekil 3.2 Monospirofosfazen bileşiklerinin sentezi



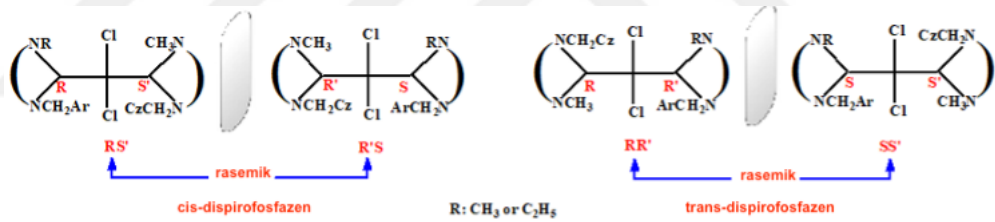
Şekil 3.3 Tez kapsamında sentezlenen monospirofosfazenler (10-15)

3.2.3 Dispirosiklotrifosfazenler

Monospirofosfazen türevlerinin (10-15) karbazolildiaminlerle (7-9) 1:1 stokiyometrik oranda, tetrahidrofuran (THF) ortamında ve trietilamin (Et₃N) varlığında etkileştirilmesinden cis- ve trans-diklorodispirosiklotrifosfazen bileşikleri (16a/16b-29a/29b) sentezlenmiştir (Şekil 3.4). Diklorodispirofosfazen bileşiklerinde görüldüğü üzere iki farklı spiro grup mevcuttur. Ayrıca, bu bileşiklerde iki adet stereojenik-P atomu vardır. Sentezlenen bileşiklerden, cis izomerlerin RS'/SR', trans izomerlerin ise RR'/SS' optik izomerleri halinde oluşması beklenmektedir (Şekil 3.5). Bileşiklerin kiral karakterizasyon çalışmaları bunu doğrulamıştır (Cemaloğlu vd. 2023a, b).



Şekil 3.4 Tez kapsamında sentezlenen cis/trans dispirofosfazenler (16a-29b)



Şekil 3.5 Geometrik ve optik izomerler

3.2.4 Dispirofosfazenlerin fotofiziksel özelliklerinin belirlenmesi

Karbazolildiamin-sübstütüe dispirofosfazenlerin fotofiziksel özelliklerinin belirlenmesi amacıyla absorpsiyon ve emisyon spektrumları kaydedilmiştir. Bileşiklerin kuantum verimleri hesaplanmıştır.

(a) Uygun çözücünün belirlenmesi

Sentezlenen dispirofosfazenlerin apolar (toluen, ksilen, dioksan) ve polar (tetrahidrofur, diklorometan, asetonitril, dimetil formamit) çözücüler içerisinde, farklı konsantrasyonlarda absorpsiyon ve floresans spektrumları kaydedilmiştir. Değerlendirmeler sonucunda, uygun çözücüye ve bileşik konsantrasyonlarına karar

verilmiştir. Ardından, absorpsiyon (UV-Vis) ölçümlerinden alınan verilere göre floresans ölçümlerinde bileşiklerin hangi dalga boyunda uyarılacağı belirlenmiştir.

(b) Emisyon ölçümleri

Absorpsiyon ölçümlerinden alınan verilere göre karar verilen çözücü ve dalga boyunda uyarmalar yapılarak floresans grafikleri elde edilmiştir. Emisyon ölçümlerinden elde edilen sonuçlardan emisyon dalga boyu (λ_{em}), Stokes kayması (Δ_{Stokes}) gibi fotofiziksel parametreler belirlenmiştir.

(c) Kuantum verimlerinin hesaplanması

Fotofiziksel ölçümlerin tamamlanmasından sonra bazı dispirofosfazen bileşiklerine ait floresans kuantum verimleri hesaplanmıştır. Bileşiklerin kuantum verimleri, emisyon bandına bağlı olarak uygun standartlar (Rodamin, çinkoftalosiyanin, antrasen vb.) kullanılarak aşağıda verilen formül ile hesaplanmıştır.

$$\Phi F(X) = \Phi F(S) (A_S F_X / A_X F_S) (n_X / n_S)^2$$

3.2.5 Bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin belirlenmesi

Tez kapsamında sentezlenen dispirofosfazen bileşiklerinin, biyolojik etkinliklerini belirlemeye yönelik çalışmalar kapsamında antimikrobiyal ve antioksidan aktivite çalışmaları, DNA ile etkileşim ve enzim kesim deneyleri gerçekleştirilmiştir.

(a) Antimikrobiyal aktivite çalışmaları

Bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesinin belirlenmesinde agar kuyucuk yöntemi kullanılmıştır. Steril Petri kaplarına steril besiyeri dökülerek bu kaplar düz bir zemin üzerinde donmaya bırakılmıştır. Besiyeri katılaştıktan sonra bakteri kültürü (önceden hazırlanmış ve 0.5 McFarlanda ayarlanmış) bu besiyerinin yüzeyine yayılmıştır. Yüzeyi kuruyan besiyerinde açılan kuyucuklara test edilecek fosfazen bileşiklerinden belli konsantrasyonlarda ilave edilmiştir. Dispirofosfazenlerin Gram-pozitif [G(+)] bakterilerden *Bacillus cereus* NRRL B-3711, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus hirae* ATCC 10541 ve Gram-negatif [G(-)] bakterilerden *Escherichia coli* ATCC 35218,

Escherichia coli ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, *Proteus vulgaris* ATCC 8427, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) ve maya olarak *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida krusei* ATCC 6258a, *Candida tropicalis* Y-12968 suşlarına karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Amfisilin ve kloramfenikol antimikrobiyal, ketokonazol ise antifungal referans olarak kullanılmıştır.

(b) Minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK; MIC) değerinin belirlenmesi

Fosfazenlerin antibakteriyel ve antifungal etkinlikleri CLSI standartlarına göre mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Kuyu difüzyon yöntemiyle yapılan çalışma sonucunda bir petrideki her üç kuyuda da antimikrobiyal aktivite gösteren bileşiklerin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK), minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK) ve minimum fungisidal konsantrasyon (MFK) değerleri mikrodilüsyon yöntemi ile tespit edilmiştir. Bunun için bileşiklerin 2500 µM – 156,25 µM aralığındaki konsantrasyonları kullanılmıştır. Mikroplaklar CLSI'nın kriterlerine göre hazırlandıktan ve ekimleri yapıldıktan sonra bakteriler için 37 °C'de 24 saat, mayalar için 30 °C'de 48 saat inkübe edilmiştir ve üremenin olmadığı son kuyucuk tespit edilerek MİK değerleri saptanmıştır. MBK ve MFK değerleri, bileşiklerin, mikroorganizmaları öldürdüğü en düşük konsantrasyon değerleri, MİK değeri ise bileşiklerin mikroorganizma üremesini engellediği (inhibe ettiği) ilk konsantrasyon değeri olarak bilinmektedir. Mikrodilüsyon testleri iki defa tekrar edilmiştir.

3.2.6 DNA–spirofosfazen etkileşimlerinin incelenmesi

Dispirofosfazenlerin plazmid DNA (pBR322) ile etkileşimleri agaroz jel elektroforez yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Fosfazenler pozitif ve negatif kontrol olarak kullanılmıştır. Bileşikler uygun çözücünde çözündükten sonra 2500 µM – 156,25 µM konsantrasyon aralığındaki bileşik plazmid DNA ile etkileştirilerek 37°C de 24 saat inkübe edilmiştir. 10 µl'lik madde-DNA karışımına yükleme tamponu ilave edilerek (%0,1 bromofenol mavisi, %0,1 ksilen siyanol) %1'lik agaroz jelde, TAE tamponu içinde 3 saat 40 V da yürütülmüştür. Daha sonra jel etidyum bromür boyası ile boyanarak UV transilluminator de incelenerek video-kamera ile görüntülenmiştir.

3.2.7 Enzim DNA-kesim çalışmaları

pBR322 plazmitinde tek (unik) *Bam*HI ve tek (unik) *Hind*III enzim kesim yeri bulunmaktadır. *Bam*HI enzimi G/GATCC dizisini keserek doğrusal hale getirir. Agaroz jel elektroforezde kesilmemiş DNA yürütüldüğü zaman güçlü süpersarmal (Form I) ve zayıf açık halkasal (Form II) DNA gözlenir. Enzim kesimi sonucu ise sadece Form III' ten oluşan doğrusal DNA (tek bant) gözlenir. Enzimin tanıma dizilerine ya da enzime bileşik bağlandığında DNA kesimi gerçekleşmez. DNA'ya bileşik bağlandığı zaman hangi diziye bağlandığı farklı iki tip enzim ile kesilerek belirlenir. Bunun için inkübe edilen DNA-madde karışımına enzim ve tampon çözelti ilave edilerek etüvde 37°C' de 1 saat daha inkübe edilmiştir ve sonuçlar agaroz jel elektroforezde yukarıda anlatıldığı şekilde yürütülerek kesim sonucu tespit edilmiştir.

3.2.8 Sitotoksik aktivite çalışmaları

Sentezlenen dispirofosfazenlerin farklı konsantrasyonlardaki çözeltileri ile muamele edilen kanserli hücre hatlarının (MDA-MB-231/MCF-7-meme kanseri hücre hatları, L929-fibroblast hücre hattı) canlılığını belirlemek amacıyla MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyumbromid) analizi gerçekleştirilmiştir. Kanserli hücre hatları için hücre kültürleri, RPMI-1640 ve DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's medium) besiyerlerinde hazırlanmıştır. Tüm hücre hatları, 37°C'de ve %5 CO₂ içeren karbondioksit inkübatöründe 24 s inkübe edilmiştir. Ardından, sitotoksik aktivitenin belirlenmesi için L929 fibroblast hücre hattı (kuyucuk başına 1×10^4 hücre) ve MDA-MB-231/MCF-7 hücre hatları (kuyucuk başına 1×10^4 hücre) DMEM besiyeri ile süspanse edilerek 96 kuyucuklu mikropklara yerleştirilmiştir. Daha sonra sentezlenen bileşikler, farklı konsantrasyonlarda sağlıklı ve kanserli hücrelere uygulanmıştır. Ardından bu ortam 24 s inkübasyona bırakılmıştır. Kontrol grubu olarak RPMI-1640/DMEM besiyerleri, pozitif kontrol olarak ise DMSO kullanılmıştır. İnkübasyondan sonra hücre ortamı kuyucuklardan uzaklaştırılmıştır ve her birine 50 µL MTT solüsyonu (1 mg/mL) eklenmiştir. İnkübasyonun ardından kuyucuklardan MTT solüsyonu uzaklaştırılmıştır. Kuyucuklara 100 µL izopropanol eklenmiştir ve mikropklara okuyucuda 570 nm dalga boyunda absorbans okunmuştur. Hücre canlılığı belirtilen formül uyarınca hesaplanmıştır (% Canlılık: Uygulama yapılan hücre absorbansı/Kontrol absorbansı).

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Monospirofosfazen bileşikleri (**10-15**) ve bu bileşiklerin sentezinde ligant olarak kullanılan benzildiamin bileşikleri (**1-3**), 4-klorobenzildiamin bileşikleri (**4-6**) literatürdeki yöntem uyarınca sentezlenmiştir (Asmafiliz vd. 2019, Berberoğlu vd. 2022). Ayrıca karbazolildiamin bileşikleri de (**7-9**) literatürde mevcut olan yöntem takip edilerek elde edilmiştir (Akbaş 2020).

4.1 16a ve 16b Bileşiklerinin Sentezi

Tetrakloromonospirofosfazen (**10**) (3,24 g, 7,38 mmol) bileşiğinin THF'deki çözeltisi, karbazolildiamin (**7**) (2,08 g, 7,38 mmol) ve trietilamin (Et_3N ; 2,06 mL, 14,76 mmol) bileşiklerini içeren çözelti üzerine ilave edilmiştir. Tepkime oda sıcaklığında 72 s devam etmiştir. Bu süre zarfında reaksiyon ortamı ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. Reaksiyon ortamı, süzülerek trietilamonyumklorür tuzundan izole edilmiştir. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra simetrik olmayan dispirofosfazen bileşikleri ve tepkimeye girmeyen monospirofosfazen bileşiği kolon kromatografisi (5Toluen:1THF) ile saf halde ayrılmıştır. İlk olarak reaksiyona girmeyen monospirofosfazen bileşiği ayrılmıştır [1,96 g, (%30)]. Ardından, **trans-16a** bileşiği elde edilmiştir. Verim: 1,73 g, 2,67 mmol (36%), e.n.: 115 °C, R_f : 0,46 (5Toluen: 1THF). Daha sonra, **cis-16b** bileşiği saf bir şekilde izole edilmiştir. Verim: 1,47 g, 2,27 mmol (31%), e.n.: 143 °C, R_f : 0,34 (5Toluen: 1THF).

4.2 17a ve 17b Bileşiklerinin Sentezi

Tetrakloromonospirofosfazen (**10**) (3,27 g, 7,45 mmol) bileşiğinin THF'deki çözeltisi, karbazolildiamin (**9**) (2,20 g, 7,45 mmol) ve trietilamin (Et_3N ; 2,08 mL, 14,90 mmol) bileşiklerini içeren çözelti üzerine ilave edilmiştir. Tepkime oda sıcaklığında 72 s devam etmiştir. Bu süre zarfında reaksiyon ortamı ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. Reaksiyon ortamı, süzülerek trietilamonyumklorür tuzundan izole edilmiştir. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra simetrik olmayan dispirofosfazen bileşikleri ve tepkimeye girmeyen monospirofosfazen bileşiği kolon kromatografisi (5Toluen:1THF) ile saf halde ayrılmıştır. İlk olarak reaksiyona girmeyen monospirofosfazen bileşiği ayrılmıştır [1,05 g, (%32)]. Ardından, **trans-17a** bileşiği elde edilmiştir. Verim: 1,74 g, 2,63 mmol (35%),

e.n.: 126 °C, R_f: 0,57 (5Toluen: 1THF). Daha sonra, **cis-17b** bileşiği saf bir şekilde izole edilmiştir. Verim: 1,49 g, 2,25 mmol (30%), e.n.: 148 °C, R_f: 0,43 (5Toluen: 1THF).

4.3 18a ve 18b Bileşiklerinin Sentezi

Tetrakloromonospirofosfazen (**11**) (2,64 g, 5,82 mmol) bileşiğinin THF'deki çözeltisi, karbazolildiamin (**7**) (1,64 g, 5,82 mmol) ve trietilamin (Et₃N; 1,62 mL, 11,64 mmmol) bileşiklerini içeren çözelti üzerine ilave edilmiştir. Tepkime oda sıcaklığında 72 s devam etmiştir. Bu süre zarfında reaksiyon ortamı ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. Reaksiyon ortamı, süzülerek trietilamonyumklorür tuzundan izole edilmiştir. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra simetrik olmayan dispirofosfazen bileşikleri ve tepkimeye girmeyen monospirofosfazen bileşiği kolon kromatografisi (5Toluen:1THF) ile saf halde ayrılmıştır. İlk olarak reaksiyona girmeyen monospirofosfazen bileşiği ayrılmıştır [0,74 g, (%28)]. Ardından, **trans-18a** bileşiği elde edilmiştir. Verim: 1,39 g, 2,10 mmol (36%), e.n.: 114 °C, R_f: 0,50 (5Toluen: 1THF). Daha sonra, **cis-18b** bileşiği saf bir şekilde izole edilmiştir. Verim: 1,20 g, 1,81 mmol (31%), e.n.: 127 °C, R_f: 0,42 (5Toluen: 1THF).

4.4 19a ve 19b Bileşiklerinin Sentezi

Tetrakloromonospirofosfazen (**11**) (3,04 g, 6,71 mmol) bileşiğinin THF'deki çözeltisi, karbazolildiamin (**9**) (1,98 g, 6,71 mmol) ve trietilamin (Et₃N; 1,87 mL, 13,42 mmmol) bileşiklerini içeren çözelti üzerine ilave edilmiştir. Tepkime oda sıcaklığında 72 s devam etmiştir. Bu süre zarfında reaksiyon ortamı ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. Reaksiyon ortamı, süzülerek trietilamonyumklorür tuzundan izole edilmiştir. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra simetrik olmayan dispirofosfazen bileşikleri ve tepkimeye girmeyen monospirofosfazen bileşiği kolon kromatografisi (5Toluen:1THF) ile saf halde ayrılmıştır. İlk olarak reaksiyona girmeyen monospirofosfazen bileşiği ayrılmıştır [0,88 g, (%29)]. Ardından, **trans-19a** bileşiği elde edilmiştir. Verim: 1,54 g, 2,28 mmol (34%), e.n.: 95 °C, R_f: 0,61 (5Toluen: 1THF). Daha sonra, **cis-19b** bileşiği saf bir şekilde izole edilmiştir. Verim: 1,46 g, 2,16 mmol (32%), e.n.: 112 °C, R_f: 0,55 (5Toluen: 1THF).

4.5 20a ve 20b Bileşiklerinin Sentezi

Tetrakloromonospirofosfazen (**13**) (3,36 g, 7,11 mmol) bileşiğinin THF'deki çözeltisi, karbazolildiamin (**7**) (2,00 g, 7,11 mmol) ve trietilamin (Et_3N ; 1,98 mL, 14,22 mmmol) bileşiklerini içeren çözelti üzerine ilave edilmiştir. Tepkime oda sıcaklığında 72 s devam etmiştir. Bu süre zarfında reaksiyon ortamı ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. Reaksiyon ortamı, süzülerek trietilamonyumklorür tuzundan izole edilmiştir. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra simetrik olmayan dispirofosfazen bileşikleri ve tepkimeye girmeyen monospirofosfazen bileşiği kolon kromatografisi (5Toluen:1THF) ile saf halde ayrılmıştır. İlk olarak reaksiyona girmeyen monospirofosfazen bileşiği ayrılmıştır [1,11 g, (%33)]. Daha sonra, **trans-20a** bileşiği elde edilmiştir. Verim: 1,72 g, 2,53 mmol (36%), e.n.: 121 °C, R_f : 0,41 (5Toluen: 1THF). Ardından, **cis-20b** bileşiği saf bir şekilde izole edilmiştir. Verim: 0,39 g, 0,57 mmol (8%), e.n.: 102 °C, R_f : 0,31 (5Toluen: 1THF).

4.6 21a ve 21b Bileşiklerinin Sentezi

Tetrakloromonospirofosfazen (**13**) (3,04 g, 6,43 mmol) bileşiğinin THF'deki çözeltisi, karbazolildiamin (**9**) (1,89 g, 6,43 mmol) ve trietilamin (Et_3N ; 1,79 mL, 12,86 mmmol) bileşiklerini içeren çözelti üzerine ilave edilmiştir. Tepkime oda sıcaklığında 72 s devam etmiştir. Bu süre zarfında reaksiyon ortamı ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. Reaksiyon ortamı, süzülerek trietilamonyumklorür tuzundan izole edilmiştir. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra simetrik olmayan dispirofosfazen bileşikleri ve tepkimeye girmeyen monospirofosfazen bileşiği kolon kromatografisi (5Toluen:1THF) ile saf halde ayrılmıştır. İlk olarak reaksiyona girmeyen monospirofosfazen bileşiği ayrılmıştır [0,93 g, (%31)]. Ardından, **trans-21a** bileşiği elde edilmiştir. Verim: 1,52 g, 2,19 mmol (34%), e.n.: 144 °C, R_f : 0,54 (5Toluen: 1THF). Daha sonra, **cis-21b** bileşiği saf bir şekilde izole edilmiştir. Verim: 1,38 g, 1,99 mmol (31%), e.n.: 160 °C, R_f : 0,42 (5Toluen: 1THF).

4.7 22a ve 22b Bileşiklerinin Sentezi

Tetrakloromonospirofosfazen (**14**) (2,87 g, 5,89 mmol) bileşiğinin THF'deki çözeltisi, karbazolildiamin (**7**) (1,66 g, 5,89 mmol) ve trietilamin (Et_3N ; 1,64 mL, 11,78 mmmol) bileşiklerini içeren çözelti üzerine ilave edilmiştir. Tepkime oda sıcaklığında 72 s devam

etmiştir. Bu süre zarfında reaksiyon ortamı ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. Reaksiyon ortamı, süzülerek trietilamonyumklorür tuzundan izole edilmiştir. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra simetrik olmayan dispirofosfazen bileşikler ve tepkimeye girmeyen monospirofosfazen bileşiği kolon kromatografisi (5Toluen:1THF) ile saf halde ayrılmıştır. İlk olarak reaksiyona girmeyen monospirofosfazen bileşiği ayrılmıştır [0,79 g, (%28)]. Daha sonra, **trans-22a** bileşiği elde edilmiştir. Verim: 1,46 g, 2,10 mmol (36%), e.n.: 153 °C, R_f: 0,47 (5Toluen: 1THF). Ardından, **cis-22b** bileşiği saf bir şekilde izole edilmiştir. Verim: 1,36 g, 1,96 mmol (33%), e.n.: 144 °C, R_f: 0,39 (5Toluen: 1THF).

4.8 23a ve 23b Bileşiklerinin Sentezi

Tetrakloromonospirofosfazen (**14**) (3,04 g, 6,25 mmol) bileşiğinin THF'deki çözeltisi, karbazolildiamin (**9**) (1,84 g, 6,25 mmol) ve trietilamin (Et₃N; 1,74 mL, 12,50 mmmol) bileşiklerini içeren çözelti üzerine ilave edilmiştir. Tepkime oda sıcaklığında 72 s devam etmiştir. Bu süre zarfında reaksiyon ortamı ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. Reaksiyon ortamı, süzülerek trietilamonyumklorür tuzundan izole edilmiştir. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra simetrik olmayan dispirofosfazen bileşikler ve tepkimeye girmeyen monospirofosfazen bileşiği kolon kromatografisi (5Toluen:1THF) ile saf halde ayrılmıştır. İlk olarak reaksiyona girmeyen monospirofosfazen bileşiği ayrılmıştır [0,92 g, (%30)]. Ardından, **trans-23a** bileşiği elde edilmiştir. Verim: 1,54 g, 2,17 mmol (35%), e.n.: 133 °C, R_f: 0,58 (5Toluen: 1THF). Daha sonra, **cis-23b** bileşiği saf bir şekilde izole edilmiştir. Verim: 1,38 g, 1,95 mmol (31%), e.n.: 104 °C, R_f: 0,50 (5Toluen: 1THF).

4.9 24a ve 24b Bileşiklerinin Sentezi

Tetrakloromonospirofosfazen (**12**) (2,85 g, 6,30 mmol) bileşiğinin THF' deki çözeltisi, karbazolildiamin (**7**) (1,77 g, 6,30 mmol) ve trietilamin (Et₃N; 1,75 mL, 12,60 mmmol) bileşiklerini içeren çözelti üzerine ilave edilmiştir. Tepkime oda sıcaklığında 72 s devam etmiştir. Bu süre zarfında reaksiyon ortamı ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. Reaksiyon ortamı, süzülerek trietilamonyumklorür tuzundan izole edilmiştir. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra simetrik olmayan dispirofosfazen bileşikler ve tepkimeye girmeyen monospirofosfazen bileşiği kolon kromatografisi (5Toluen:1THF) ile saf halde ayrılmıştır. İlk olarak reaksiyona girmeyen monospirofosfazen bileşiği ayrılmıştır [0,79

g, (%28)]. Ardından, **trans-24a** bileşiği elde edilmiştir. Verim: 1,32 g, 2.00 mmol (32%), e.n.: 124 °C, R_f: 0,38 (5Toluen: 1THF). Daha sonra, **cis-24b** bileşiği saf bir şekilde izole edilmiştir. Verim: 1,18 g, 1,78 mmol (28%), e.n.: 141 °C, R_f: 0,27 (5Toluen: 1THF).

4.10 25a ve 25b Bileşiklerinin Sentezi

Karbazolildiamin bileşiği (**8**) (1,96 g, 6,64 mmol) ve trietilamin (Et₃N; 1,85 mL, 13,28 mmmol) içeren çözelti üzerine **12** numaralı monospirofosfazen bileşiğinin (3,00 g, 6,64 mmol) THF içerisindeki çözeltisi ilave edilmiştir. Tepkime oda sıcaklığında 77 s devam etmiştir. Bu süre zarfında reaksiyon ortamı ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. Reaksiyon ortamı, süzülerek trietilamonyumklorür tuzundan izole edilmiştir. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra simetrik olmayan dispirofosfazen bileşikler ve tepkimeye girmeyen monospirofosfazen bileşiği kolon kromatografisi (5Toluen:1THF) ile saf halde ayrılmıştır. İlk olarak reaksiyona girmeyen monospirofosfazen bileşiği ayrılmıştır [0,42 g, (%14)]. Ardından, **trans-25a** bileşiği elde edilmiştir. Verim: 2.10 g, 3.12 mmol (47%), e.n.: 107 °C, R_f: 0,31 (5 Toluen: 1THF). Daha sonra, **cis-25b** bileşiği saf bir şekilde izole edilmiştir. Verim: 1.64 g, 2.44 mmol (37%), e.n.: 118 °C, R_f: 0,24 (5 Toluen: 1THF).

4.11 26a ve 26b Bileşiklerinin Sentezi

Karbazolildiamin (**9**) (1,96 g, 6,64 mmol) bileşiğinin THF içerisinde çözünmesi ile hazırlanan çözelti üzerine trietilamin (Et₃N; 1,85 mL, 13,28 mmmol) ilave edilmiştir. Ardından bu çözelti üzerine **12** numaralı monospifosfazen bileşiğinin (3,00 g, 6,64 mmol) THF içerisinde çözünmesi ile hazırlanan çözelti eklenmiştir. Tepkime oda sıcaklığında 72 s devam etmiştir. Bu süre zarfında reaksiyon ortamı ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. Reaksiyon ortamı, süzülerek trietilamonyumklorür tuzundan izole edilmiştir. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra simetrik olmayan dispirofosfazen bileşikler ve tepkimeye girmeyen monospirofosfazen bileşiği kolon kromatografisi (5Toluen:1THF) ile saf halde ayrılmıştır. İlk olarak reaksiyona girmeyen monospirofosfazen bileşiği ayrılmıştır [0,54 g, (%18)]. Daha sonra, **trans-26a** bileşiği elde edilmiştir. Verim: 2.08 g, 3.08 mmol (46%), e.n.: 126 °C, R_f: 0,42 (5 Toluen: 1THF).

Ardından, **cis-26b** bileşiği saf bir şekilde elde edilmiştir. Verim: 1.58 g, 2.34 mmol (35%), e.n.: 111 °C, R_f: 0,32 (5 Toluen: 1THF).

4.12 27a ve 27b Bileşiklerinin Sentezi

Tetrakloromonospirofosfazen (**15**) (3,20 g, 6,58 mmol) bileşiğinin THF' deki çözeltisi, karbazolildiamin bileşiği (**7**) (1,85 g, 6,58 mmol) ve trietilamin (Et₃N; 1,83 mL, 13,16 mmmol) bileşiklerini içeren çözelti üzerine ilave edilmiştir. Tepkime oda sıcaklığında 72 s devam etmiştir. Bu süre zarfında reaksiyon ortamı ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. Reaksiyon ortamı, süzülerek trietilamonyumklorür tuzundan izole edilmiştir. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra simetrik olmayan dispirofosfazen bileşikleri ve tepkimeye girmeyen monospirofosfazen bileşiği kolon kromatografisi (5Toluen:1THF) ile saf halde ayrılmıştır. İlk olarak reaksiyona girmeyen monospirofosfazen bileşiği ayrılmıştır [0,35 g, (%11)]. Ardından, **trans-27a** bileşiği saf halde elde edilmiştir. Verim: 2.36 g, 3.40 mmol (52%), e.n.: 132 °C, R_f: 0,29 (5 Toluen: 1THF). Daha sonra, **cis-27b** bileşiği saf bir şekilde izole edilmiştir. Verim: 1.58 g, 2.28 mmol (35%), EN: 102 °C, R_f: 0,21 (5 Toluen: 1THF).

4.13 28a ve 28b Bileşiklerinin Sentezi

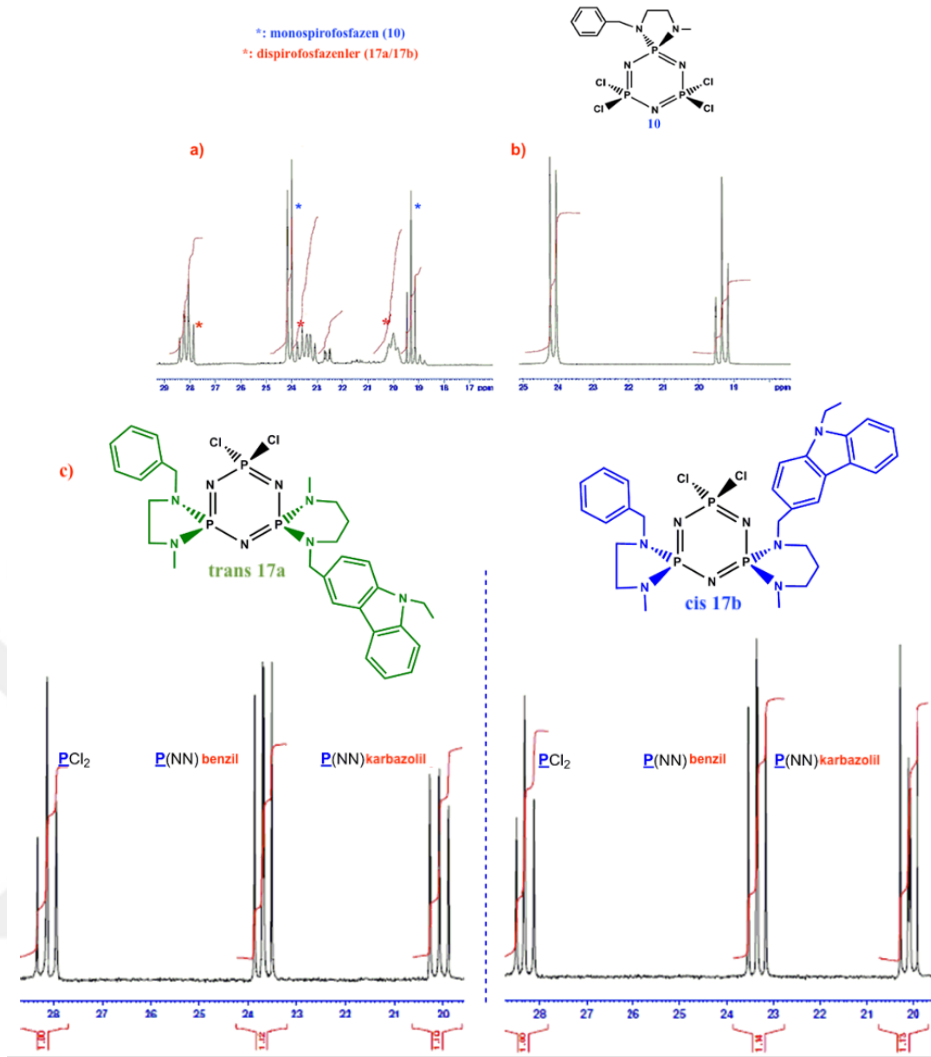
Karbazolildiamin bileşiği (**8**) (1,75 g 5,93 mmol) ve trietilamin (Et₃N; 1,65 mL, 11,86 mmmol) içeren çözelti üzerine **15** numaralı monospirofosfazen bileşiğinin (2,88 g, 5, 93 mmol) THF içerisindeki çözeltisi ilave edilmiştir. Tepkime oda sıcaklığında 72 s devam etmiştir. Bu süre zarfında reaksiyon ortamı ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. Reaksiyon ortamı, süzülerek trietilamonyumklorür tuzundan izole edilmiştir. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra simetrik olmayan dispirofosfazen bileşikleri ve tepkimeye girmeyen monospirofosfazen bileşiği kolon kromatografisi (5Toluen:1THF) ile saf halde ayrılmıştır. İlk olarak reaksiyona girmeyen monospirofosfazen bileşiği ayrılmıştır [0,77 g, (%27)]. Daha sonra, **trans-28a** bileşiği saf olarak elde edilmiştir. Verim: 1.74 g, 2.46 mmol (41%), e.n.: 99 °C, R_f: 0,33 (5 Toluen: 1THF). Ardından **cis-28b** bileşiği saf bir şekilde izole edilmiştir. Verim: 1.42 g, 2.00 mmol (34%), e.n.: 127 °C, R_f: 0,23 (5 Toluen: 1THF).

4.14 29a ve 29b Bileşiklerinin Sentezi

Karbazolildiamin (**9**) (1,87 g, 6,34 mmol) bileşiğinin THF içerisinde çözünmesi ile hazırlanan çözelti üzerine trietilamin (Et_3N ; 1,76 mL, 12,68 mmmol) ilave edilmiştir. Ardından bu çözelti üzerine **15** numaralı monospirofosfazen bileşiğinin (3,08 g, 6,34 mmol) THF içerisinde çözünmesi ile hazırlanan çözelti eklenmiştir. Tepkime oda sıcaklığında 72 s devam etmiştir. Bu süre zarfında reaksiyon ortamı ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiştir. Reaksiyon ortamı, süzülerek trietilamonyumklorür tuzundan izole edilmiştir. Çözücünün uzaklaştırılmasından sonra simetrik olmayan dispirofosfazen bileşikleri ve tepkimeye girmeyen monospirofosfazen bileşiği kolon kromatografisi (5Toluen:1THF) ile saf halde ayrılmıştır. İlk olarak reaksiyona girmeyen monospirofosfazen bileşiği ayrılmıştır [0,31 g, (%10)]. Daha sonra, **trans-29a** bileşiği saf halde izole edilmiştir. Verim: 2.46 g, 3.48 mmol (55%), e.n.: 135 °C, R_f : 0,39 (5 Toluen: 1THF). Ardından, **cis-29b** bileşiği saf bir şekilde elde edilmiştir. Verim: 1.52 g, 2.14 mmol (34%), e.n.: 147 °C, R_f : 0,31 (5 Toluen: 1THF).

5. BULGULAR VE TARTIŞMA

Tez kapsamında gerçekleştirilen sentez çalışmaları neticesinde hibrit (inorganik temel bileşik, organik yan gruplar) bileşikler elde edilmiştir. Simetrik olmayan dispirofosfazen bileşikleri, birkaç basamaklı sentez çalışmaları sonucunda elde edilmiştir. İlk basamakta, monospirosiklotrifosfazen bileşikleri (**10-15**), literatürdeki prosedürler takip edilerek sentezlenmiştir. Ardından, 9-etil-3-karbazolkarboksaldehit ile alifatik diaminlerin kondenzasyon reaksiyonları neticesinde karbazolildiamin bileşikleri (**7-9**) elde edilmiştir. Son aşamada, monospirofosfazen bileşikleri ile karbazolildiamin bileşiklerinin (1:1) stokiyometrik orandaki regioselektif tepkimeleri sonucunda simetrik olmayan cis/trans-dispirofosfazen bileşikleri (**16a/16b-29a/29b**) sentezlenmiştir. Bileşiklerdeki geometrik izomeri, spiro halkalarda bulunan N-CH₃ ve N-C₂H₅ gruplarının uzaysal olarak farklı yönelimlerinden dolayı ortaya çıkmıştır. Birbirine oldukça yakın alıkonma sürelerine (R_f, alıkonma süresi) rağmen dispirofosfazen bileşiklerinin geometrik izomerleri (cis- ve trans-) kolon kromatografisi (sabit faz, silikajel) ile saf olarak elde edilebilmiştir (Şekil 5.1). Örnek olarak **10**, **17a/17b** numaralı bileşiklerin bulunduğu reaksiyon karışımının ve saf dispirofosfazen bileşiklerinin ³¹P NMR spektrumu Şekil 5.1’de sunulmuştur. Reaksiyon karışımlarına uygulanan tüm kromatografik işlemlerde, cis dispirofosfazen bileşiklerinde sabit faz olarak kullanılan silikajel yapısında bulunan silanol grupları ile etkileşim trans izomerlere göre daha etkin olduğundan cis izomerlerin alıkonma süresi, trans izomerlere kıyasla daha uzun olmuştur. Ayrıca, tüm cis izomerlerin veriminin, trans izomerlere göre daha düşük olduğu izlenmiştir. Bu durumun, cis izomerlerde sterik engelliğin trans izomerlere kıyasla daha etkin olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.



Şekil 5.1 a) Reaksiyon karışımına (10; 17a/17b) ait ^{31}P NMR spektrumu b) Monospirofosfazen bileşiğine (10) ait ^{31}P NMR spektrumu c) Dispirofosfazenlere (17a/17b) ait ^{31}P NMR spektrumları

5.1 Yapısal Karakterizasyon Çalışmaları

Karakterizasyon çalışmaları kapsamında sentezlenen orijinal bileşiklerin beklenen yapılarını doğrulamak amacıyla tek boyutlu NMR (^{31}P , ^{13}C , ^1H NMR), iki boyutlu NMR (HSQC), element analizi, kütle analizi (ESI-MS/HRMS) ve FTIR tekniklerinden faydalanılmıştır. Elde edilen spektroskopik verilerin irdelenmesi ve detaylı bir şekilde değerlendirilmesi ile ulaşılan sonuçlar tezin bu kısmında ayrıntılı bir şekilde sunulmuştur.

5.1.1 Bileşiklerin ^{31}P NMR spektrumları ile ilgili veriler ve yorumlar

Tez kapsamında tasarlanan dispirofosfazen bileşiklerinin oluştuğuna dair en önemli bilgiyi sunan spektroskopik analiz, ^{31}P NMR analizidir. Protonla eşleşmemiş (decoupled) ^{31}P NMR spektrumlarının incelenmesi sonucunda elde edilen veriler Çizelge 5.1’de, spektrumlar ise EK’de sunulmuştur. Diklorodispirofosfazen bileşiklerinin ^{31}P NMR spektrumlarından elde edilen veriler, reaksiyonlar sonucunda spiro yapıların oluştuğunu kanıtlar niteliktedir. Dispirofosfazen bileşiklerinin ^{31}P NMR spektrumları incelendiğinde, beklendiği gibi, (**16b**, **20a**, **26a/26b** ve **29a/29b**) bileşikleri dışında tüm bileşiklerin yapısında bulunan üç farklı fosfor atomunun üç farklı kimyasal kayma değerinde rezonansa geldiği ve “*spiro P*” atomlarına ait sinyallerin ikilinin ikilisi (ii) şeklinde olduğu belirlenmiştir. Sübstitüsyona uğramamış fosfor atomlarına (PCl_2) ait pikler, benzer şekilde spin-spin etkileşimleri sonucunda ikilinin ikilisi pik olarak karşımıza çıkmıştır. **16b**, **20a**, **26a/26b** ve **29a/29b** bileşiklerinin ^{31}P NMR spektrumlarında ise “*spiro P*” atomlarına ait sinyaller ikili pik şeklinde, sübstitüsyona uğramamış fosfor atomlarına (PCl_2) ait sinyaller ise spin-spin etkileşimleri sonucunda üçlü pik olarak karşımıza çıkmıştır. **17a/17b**, **21a/21b**, **24a/24b**, **25a/25b**, **27a/27b** ve **28a/28b** numaralı dispiro bileşiklerinin spin sistemleri AMX, **16a**, **18a/18b**, **19a/19b**, **20b**, **22a/22b**, **23a/23b** numaralı dispiro bileşiklerinin spin sistemleri ABX, **16b**, **20a**, **26a/26b**, **29a/29b** numaralı bileşiklerin spin sistemi ise AX_2 olarak tespit edilmiştir. Sübstitüsyon reaksiyonlarının ardından her iki spiro halkanın da 5-üyeli ya da 6-üyeli olduğu bileşiklerde (**16a/16b**, **18a/18b**, **20a/20b**, **22a/22b**, **26a/26b**, **29a/29b**) farklı fosfor atomlarının aynı ya da birbirine oldukça yakın kimyasal kayma değerlerinde rezonansa gelmesi, dikkat çekici bir durum olarak karşımıza çıkmıştır. Bazı dispirofosfazen türevleri için belirlenen AX_2 spin sistemi, bileşiklerin yapısında bulunan $\text{P}(\text{NN}/\text{Bz})$ ve $\text{P}(\text{NN}/\text{Cz})$

fosfor atomlarının aynı kimyasal kayma değerinde rezonansa geldiğini ortaya koymaktadır.

Çizelge 5.1 irdelendiğinde 5-üyelı spiro halkalar içeren dispirofosfazen bileşiklerinin yapısında bulunan P(NN/Bz) ve PCl₂ fosfor atomlarının, her iki spiro halkanın da 6-üyelı analoglarına (**26a/26b** ve **29a/29b**) kıyasla daha düşük manyetik alanda (daha yüksek kimyasal kayma değerinde) rezonansa geldiği belirlenmiştir. Ayrıca, 5-üyelı spiro halka içeren bileşiklerin yapısında bulunan farklı fosfor atomları arasındaki spin-spin eşleşme sabiti değerlerinin (ortalama ³J_{PP}=47,8 Hz), altı üyelı spiro halkalar içeren diğer bileşiklerdeki (**26a/26b** ve **29a/29b**) farklı fosfor atomları arasındaki spin-spin eşleşme sabiti değerlerinden (ortalama ³J_{PP}=37,4 Hz) daha büyük olduğu belirlenmiştir [Cemaloğlu vd. 2023a, b]. Tez kapsamında sentezlenen dispirofosfazen bileşiklerinde iki adet stereojenik fosfor atomu mevcuttur. Dispirofosfazen bileşiklerinin spiro halkalarındaki N-R (R: CH₃, C₂H₅) gruplarına bağlı olarak oluşması beklenen cis ve trans geometrik izomerler saf olarak ayrılabilmiştir. Dispirofosfazenlerde spiro-grupların farklı olması nedeniyle tüm bu bileşiklerin rasemik formda (RS'/SR' ve RR'/SS') olduğu açıktır. CSA ilaveli ³¹P NMR spektrumları ve CD spektrumları bu durumu kanıtlar nitelikte olmuştur.

Çizelge 5.1 Sentezlenen bileşiklerin ³¹P NMR spektroskopi analiz verileri

Bileşik	Spin sistemi	PCl ₂	P(NN) _{benzil}	P(NN) _{karbazolil}	² J _{PP}
16a	ABX	29,30(ii)	24,77(ii)	24,35(ii)	² J _{AB} = 55,7 ² J _{AX} = 52,6 ² J _{BX} = 43,5
16b	AX ₂	29,40(ii)	24,37(i)	24,37(i)	² J _{AX} = 54,7
17a	AMX	28,14(ii)	23,69(ii)	20,08(ii)	² J _{AM} = 48,6 ² J _{AX} = 46,2 ² J _{MX} = 41,3
17b	AMX	28,31(ii)	23,35(ii)	20,10(ii)	² J _{AM} = 48,6 ² J _{AX} = 46,2 ² J _{MX} = 41,3
18a	ABX	28,99(ii)	24,44(ii)	23,57(ii)	² J _{AB} = 55,8 ² J _{AX} = 53,4 ² J _{BX} = 53,4
18b	ABX	29,10(ii)	24,36(ii)	23,39(ii)	² J _{AB} = 48,6 ² J _{AX} = 46,2 ² J _{BX} = 41,3

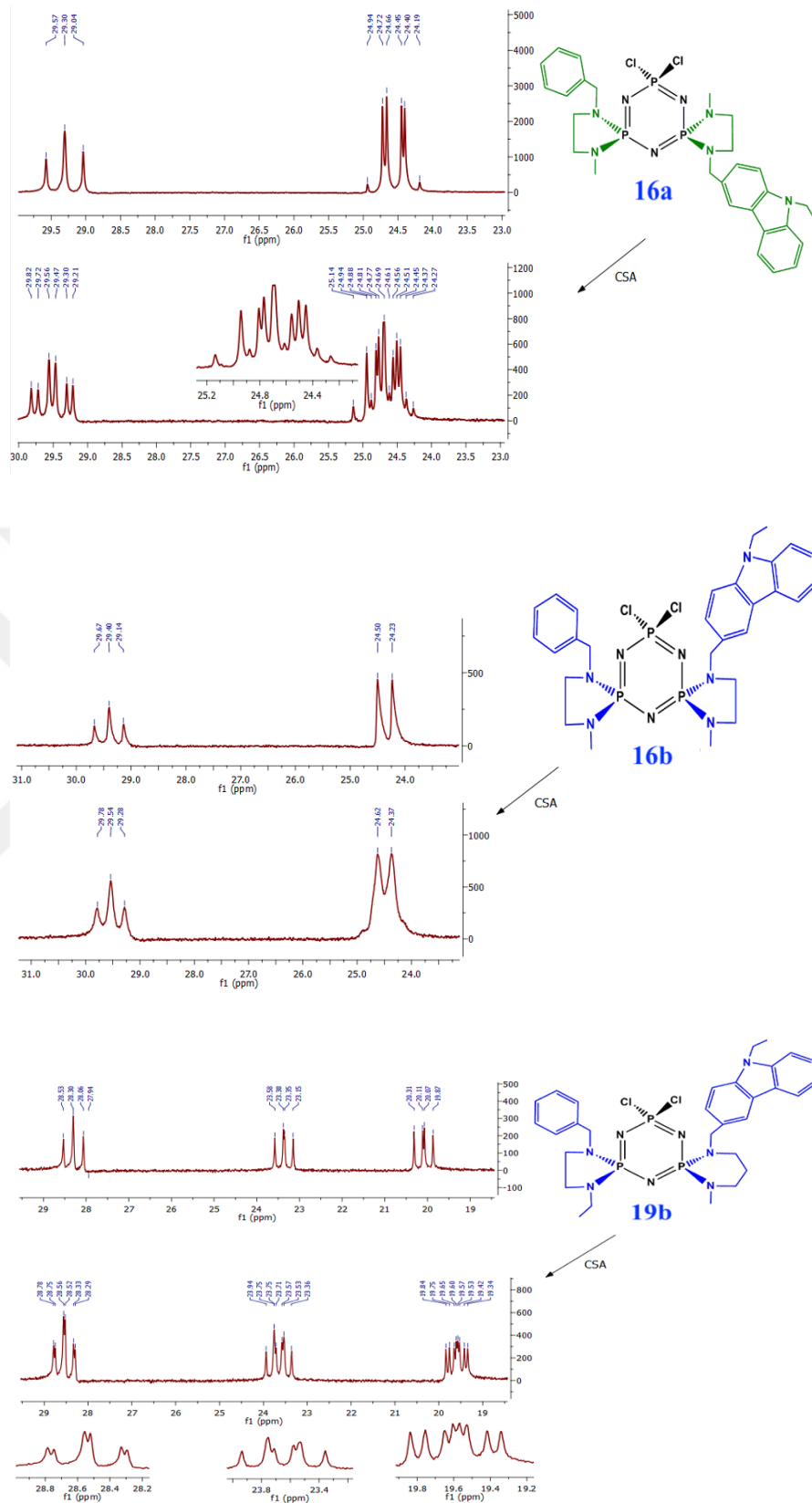
Çizelge 5.1 Sentezlenen bileşiklerin ^{31}P NMR spektroskopi analiz verileri (devam)

19a	ABX	27,93(ii)	22,83(ii)	20,33(ii)	$^2J_{AB} = 47,4$ $^2J_{AX} = 41,3$ $^2J_{BX} = 41,3$
19b	ABX	28,21(ii)	22,61(ii)	20,09(ii)	$^2J_{AB} = 48,6$ $^2J_{AX} = 46,6$ $^2J_{BX} = 40,5$
20a	AX ₂	29,34(ii)	24,50(i)	24,50(i)	$^2J_{AX} = 55,8$
20b	ABX	29,42(ii)	24,56(ii)	24,28(ii)	$^2J_{AB} = 58,3$ $^2J_{AX} = 58,3$ $^2J_{BX} = 53,4$
21a	AMX	28,31(ii)	23,67(ii)	20,14(ii)	$^2J_{AM} = 48,6$ $^2J_{AX} = 47,4$ $^2J_{MX} = 47,4$
21b	AMX	28,25(ii)	23,60(ii)	20,22(ii)	$^2J_{AM} = 47,4$ $^2J_{AX} = 46,2$ $^2J_{MX} = 46,2$
22a	ABX	28,94(ii)	24,45(ii)	23,47(ii)	$^2J_{AB} = 43,5$ $^2J_{AX} = 54,7$ $^2J_{BX} = 54,7$
22b	ABX	29,12(ii)	24,49(ii)	23,34(ii)	$^2J_{AB} = 44,5$ $^2J_{AX} = 52,6$ $^2J_{BX} = 52,6$
23a	ABX	27,98(ii)	22,69(ii)	20,27(ii)	$^2J_{AB} = 48,6$ $^2J_{AX} = 47,4$ $^2J_{BX} = 46,2$
23b	ABX	27,94(ii)	22,74(ii)	20,28(ii)	$^2J_{AB} = 47,4$ $^2J_{AX} = 46,2$ $^2J_{BX} = 44,9$
24a	AMX	27,98(ii)	23,60(ii)	20,04(ii)	$^2J_{AM} = 48,6$ $^2J_{AX} = 46,2$ $^2J_{MX} = 43,7$
24b	AMX	28,08(ii)	23,43(ii)	20,04(ii)	$^2J_{AM} = 48,6$ $^2J_{AX} = 46,2$ $^2J_{MX} = 43,7$
25a	AMX	27,60(ii)	22,69(ii)	20,18(ii)	$^2J_{AM} = 51,0$ $^2J_{AX} = 48,6$ $^2J_{MX} = 48,6$
25b	AMX	27,76(ii)	22,62(ii)	20,09(ii)	$^2J_{AM} = 48,6$ $^2J_{AX} = 48,6$ $^2J_{MX} = 46,2$
26a	AX ₂	26,02(ii)	20,28(i)	20,28(i)	$^2J_{AX} = 37,7$

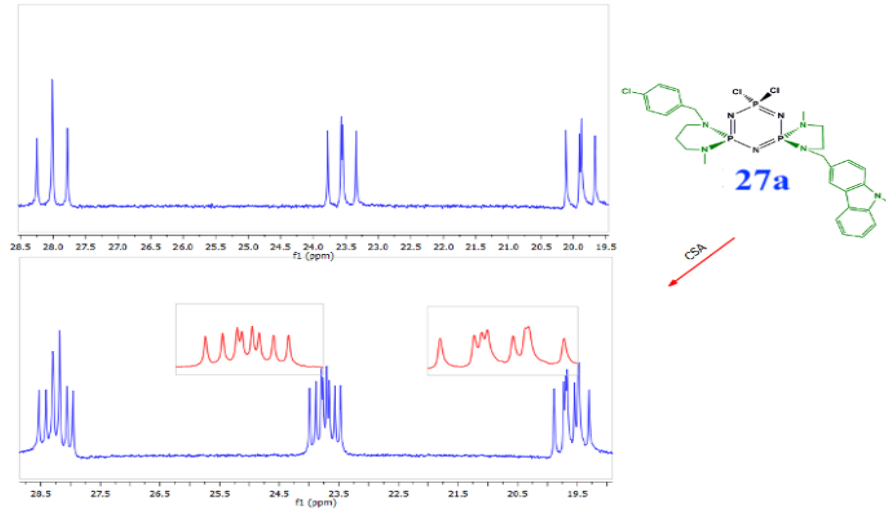
Çizelge 5.1 Sentezlenen bileşiklerin ^{31}P NMR spektroskopisi analiz verileri (devam)

26b	AX_2	25,99(ü)	20,24(i)	20,24(i)	$^2J_{\text{AX}} = 37,7$
27a	AMX	28,01(ii)	23,56(ii)	19,90(ii)	$^2J_{\text{AM}} = 48,6$ $^2J_{\text{AX}} = 46,2$ $^2J_{\text{MX}} = 43,7$
27b	AMX	27,95(ii)	23,65(ii)	20,10(ii)	$^2J_{\text{AM}} = 48,6$ $^2J_{\text{AX}} = 43,7$ $^2J_{\text{MX}} = 43,7$
28a	AMX	27,62(ii)	22,68(ii)	20,07(ii)	$^2J_{\text{AM}} = 48,6$ $^2J_{\text{AX}} = 46,2$ $^2J_{\text{MX}} = 46,2$
28b	AMX	27,64(ii)	22,83(ii)	20,14(ii)	$^2J_{\text{AM}} = 46,2$ $^2J_{\text{AX}} = 43,7$ $^2J_{\text{MX}} = 43,7$
29a	AX_2	26,01(ü)	20,24(i)	20,24(i)	$^2J_{\text{AX}} = 37,7$
29b	AX_2	25,84(ü)	20,17(i)	20,17(i)	$^2J_{\text{AX}} = 36,4$
^a ^{31}P NMR ölçümleri, CDCl_3 içerisinde gerçekleştirilmiştir. i: ikili pik; ii: ikilinin ikilisi pik; ü: üçlü pik					

Cis/trans dispirofosfazenlerin (**16a/16b**, **19b**, **22a/22b**, **25b** ve **27a**) kiral karakteri, CSA ilaveli ^{31}P NMR spektroskopisi yöntemi ile incelenmiştir. Kiral molekül ile kiral ligand arasında yürüyen solvasyon tepkimesi sonucunda çözeltide oluşan iki farklı diastereomerik kompleks oluşumuna bağlı olarak enantiyomerler için farklı NMR sinyalleri gözlenmiştir. Rasemik karışıma ait piklerin CSA ilavesinden sonra iki farklı enantiyomere ait olmak üzere ikiye ayrıldığı belirlenmiştir (Şekil 5.2). X-ışını kristallografi verilerinden elde edilen sonuçlarla beraber bu tespitler dikkate alındığında bileşiklerin rasemik karışımlar halinde bulunduğu açıktır. CSA ilaveli ^{31}P NMR spektrum verileri çizelgede verilmiştir. CSA ilavesi ile birlikte kimyasal kayma değerlerinde değişiklikler gözlenmiştir. Ayrıca enantiyomerik ayrımlar net bir şekilde belirlenmiştir (Çizelge 5.2).



Şekil 5.2 16a/16b, 19b, 22a/22b, 25b ve 27a bileşiklerinin CSA ilaveli ^{31}P NMR spektrumları



Şekil 5.2 16a/16b, 19b, 22a/22b, 25b ve 27a bileşiklerinin CSA ilaveli ^{31}P NMR spektrumları (devam)

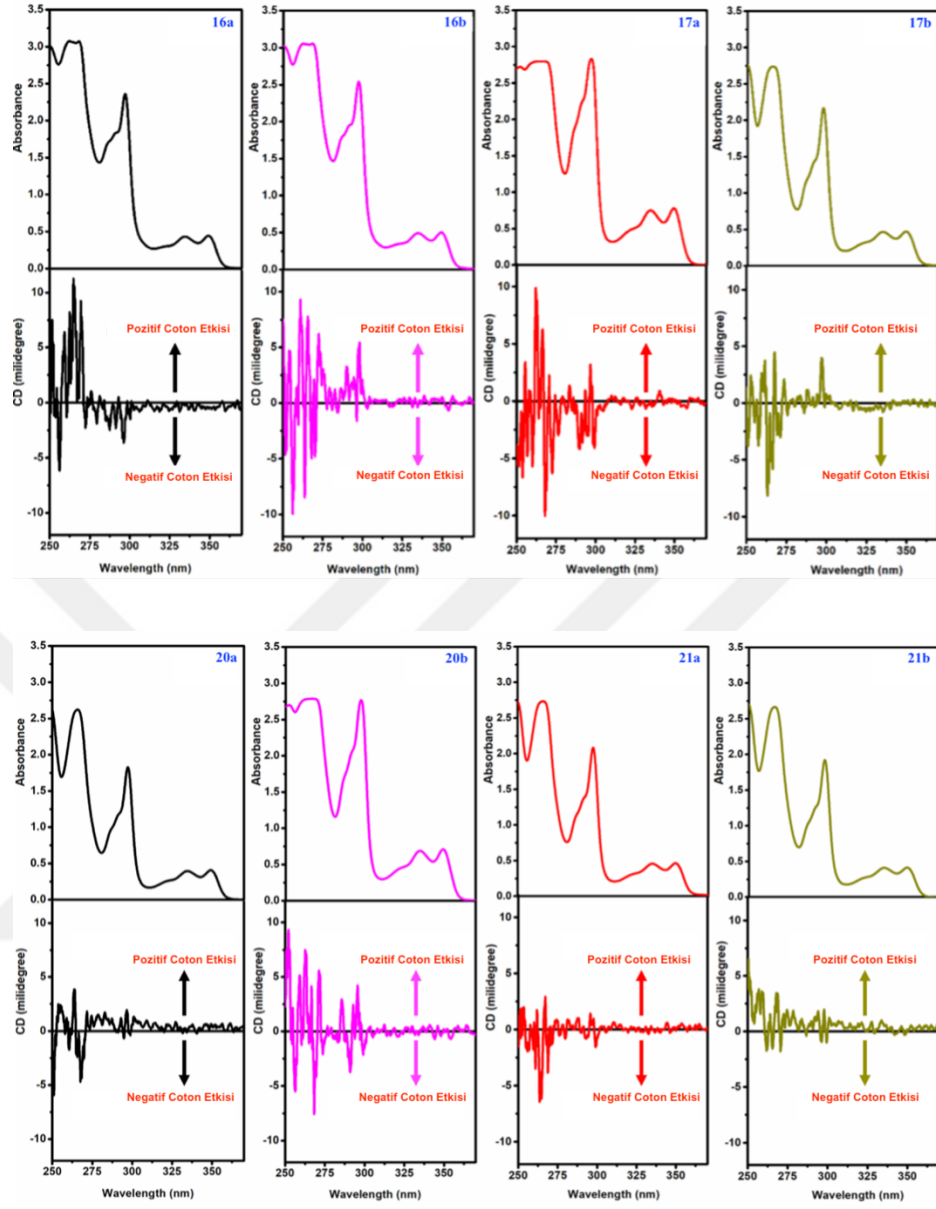
Çizelge 5.2 Bileşiklerin ^{31}P NMR spektrumları üzerine CSA ilavesinin etkisi^a

Kimyasal Kayma Değerleri / ppm				
Bileşik	PCl ₂	P(NN/benzil)	P(NN/karbazolil)	² J _{PP} /Hz
i) ³¹ P NMR spektral verileri				
16a	29,30	24,77	24,35	55,7 52,6 43,5
16b	29,40	24,37	24,37	54,7
19b	28,21	23,37	20,09	48,6 46,6 40,5
22a	28,94	24,45	23,47	43,5 54,7 54,7
22b	29,12	24,49	23,34	44,5 52,6 52,6
25b	27,76	22,62	20,09	48,6 48,6 46,2
27a	28,01	23,56	19,90	48,6 46,2 43,7
ii) CSA ilavesinin ³¹ P NMR spektrumları üzerine etkisi (ppb)				
16a	+210	+100	+110	52,6 50,6 38,5
16b	+130	+130	+130	50,6
19b	+330	+290	-500	46,6 44,5 38,5
22a	+240	+70	+40	42,5 52,6 53,7
22b	+90	+130	+70	40,5

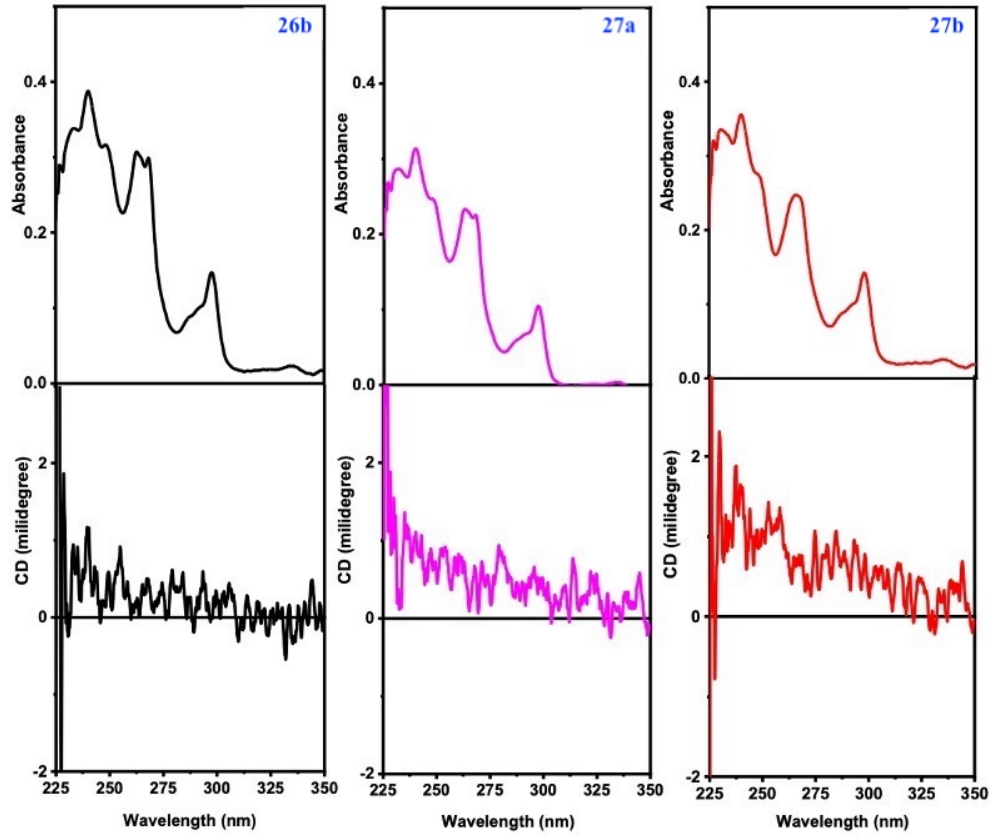
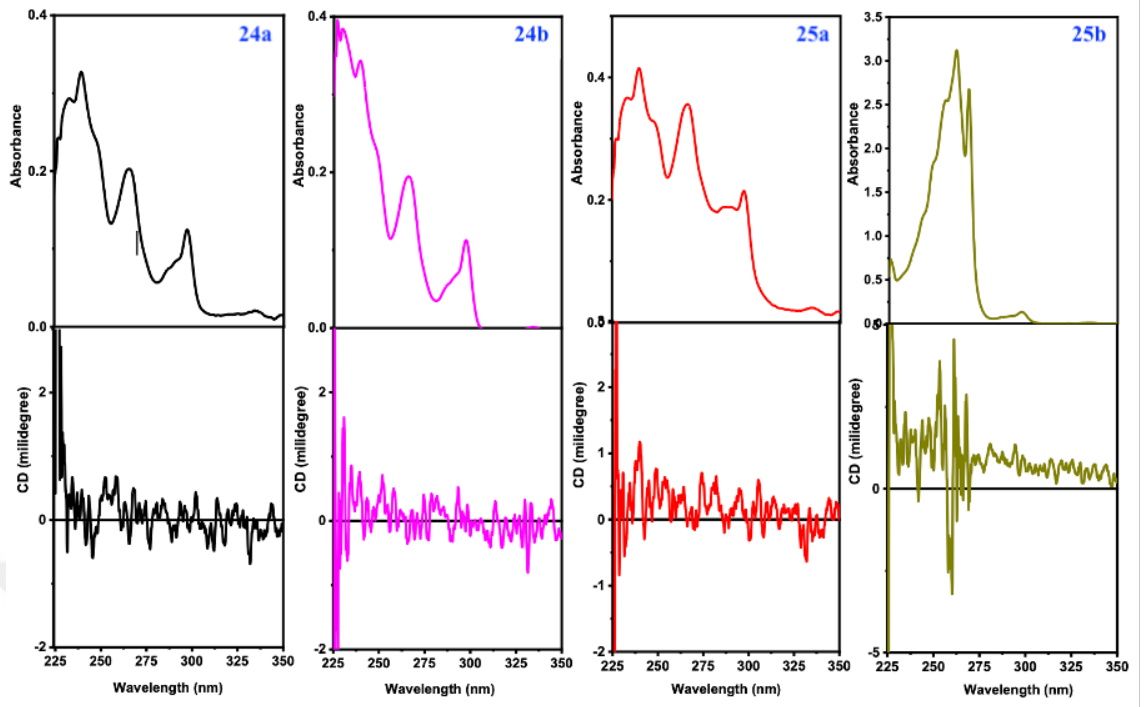
Çizelge 5.2 Bileşiklerin ^{31}P NMR spektrumları üzerine CSA ilavesinin etkisi^a (devam)

26b	AX ₂	25,99(ü)	20,24(i)	20,24(i)	$^2J_{\text{AX}} = 37,7$
27a	AMX	28,01(ii)	23,56(ii)	19,90(ii)	$^2J_{\text{AM}} = 48,6$ $^2J_{\text{AX}} = 46,2$ $^2J_{\text{MX}} = 43,7$
27b	AMX	27,95(ii)	23,65(ii)	20,10(ii)	$^2J_{\text{AM}} = 48,6$ $^2J_{\text{AX}} = 43,7$ $^2J_{\text{MX}} = 43,7$
28a	AMX	27,62(ii)	22,68(ii)	20,07(ii)	$^2J_{\text{AM}} = 48,6$ $^2J_{\text{AX}} = 46,2$ $^2J_{\text{MX}} = 46,2$
28b	AMX	27,64(ii)	22,83(ii)	20,14(ii)	$^2J_{\text{AM}} = 46,2$ $^2J_{\text{AX}} = 43,7$ $^2J_{\text{MX}} = 43,7$
29a	AX ₂	26,01(ü)	20,24(i)	20,24(i)	$^2J_{\text{AX}} = 37,7$
29b	AX ₂	25,84(ü)	20,17(i)	20,17(i)	$^2J_{\text{AX}} = 36,4$
^a ^{31}P NMR ölçümleri, CDCl ₃ içerisinde gerçekleştirilmiştir. i: ikili pik; ii: ikilinin ikilisi pik; ü: üçlü pik					

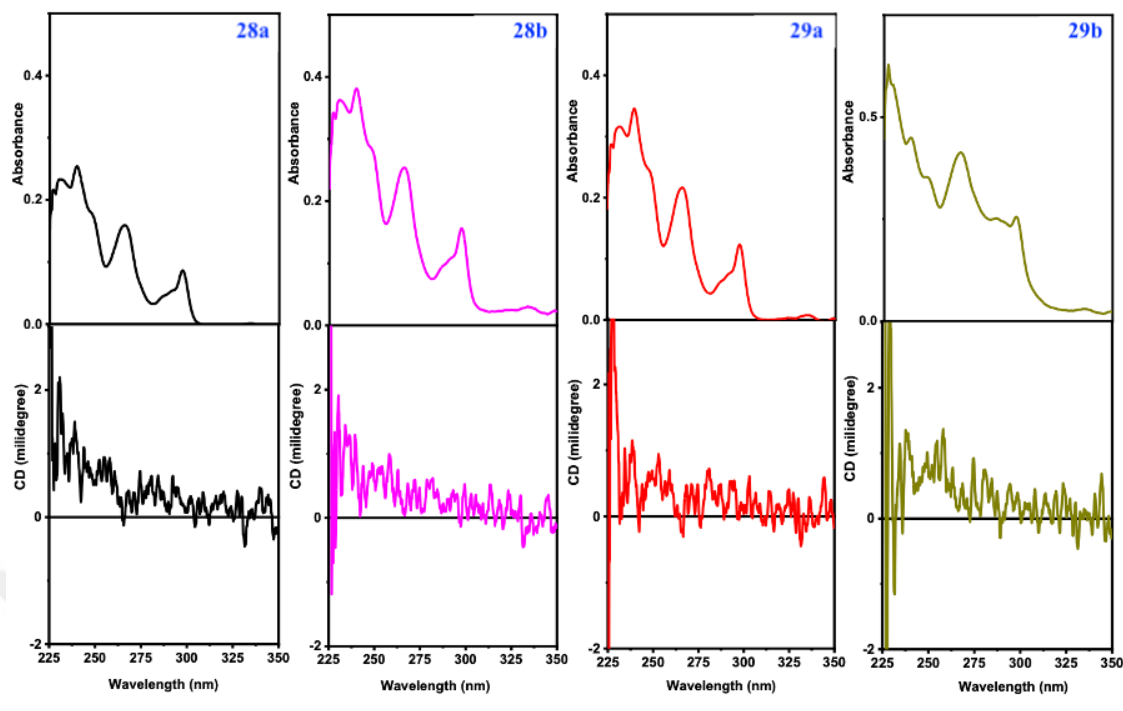
Simetrik olmayan dispirofosfazen bileşiklerinin (**16a/16b**, **17a/17b**, **20a/20b**, **21a/21b**, **24a/24b**, **25a/25b**, **26b**, **27a/27b**, **28a/28b**, **29a/29b**) kiral karakterini incelemek amacıyla kaydedilen CD spektrumları incelendiğinde tüm spektrumlarda pozitif ve negatif Coton etkileri gözlenmiştir. Tüm spektrumlarda hem pozitif Coton hem de negatif Coton efektlerinin gözlenmiş olması, cis ve trans bileşiklerin çözeltide rasemik karışım halinde bulunduğunu kanıtlar nitelikte olmuştur (Şekil 5.3). Dolayısıyla bileşiklerin kiral karakterlerini irdlemek amacıyla yapılan çalışmalardan (CSA ilaveli ^{31}P NMR spektroskopisi, X-ışınları kristallografi, CD tekniği) elde edilen sonuçların, birbiri ile uyum içerisinde olduğu söylenebilir.



Şekil 5.3 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin UV ve CD spektrumları



Şekil 5.3 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin UV ve CD spektrumları (devam)



Şekil 5.3 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin UV ve CD spektrumları (devam)

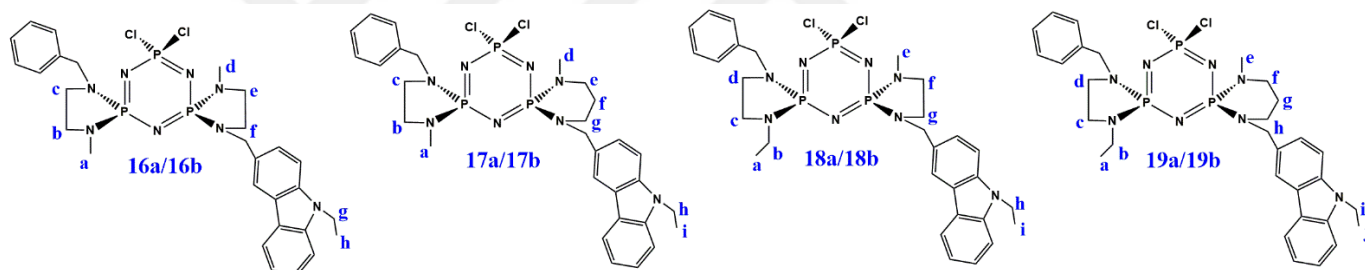
5.1.2 Bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları ile ilgili veriler ve yorumlar

Dispirofosfazenlere ait ^{13}C NMR spektrum verileri (kimyasal kayma, eşleşme sabiti değerleri) Çizelge 5.3'te ve Çizelge 5.4'te spektrumlar ise EK'de sunulmuştur. Sübstitüsyon reaksiyonlarının gerçekleştiğine dair önemli bilgiler veren karakteristik sinyaller, ^{13}C NMR spektrumlarından tespit edilmiştir. Karbazolil (CzCH_2) ve benzil (PhCH_2) karbonlarına ait sinyaller sırasıyla, 48,65-50,95 ppm ve 47,56-50,74 ppm aralığında belirlenmiştir. Bileşiklerin yapısında mevcut olan benzen ve karbazol halkalarındaki ipso- karbonlarına ait sinyaller ise sırasıyla 136,20-138,38 ppm ve 127,15-128,39 ppm aralığında ve üç bağ öteden fosfor-karbon spin-spin etkileşimleri nedeniyle ikili pik şeklinde karşımıza çıkmıştır. Dispiro türevlerde, spiro halkalardaki NCH_2 , NCH_2CH_2 , CH_3NCH_2 karbonlarının, beklenen kimyasal kayma değerlerinde rezonansa geldiği belirlenmiştir. Bileşiklerin yapısındaki (benzil/klorobenzil)diamin ligantlarının yapısında mevcut olan (NCH_2Ar) karbonlarının kimyasal kayma değerleri 44,22-50,44 ppm aralığında tespit edilmiştir. Bileşik 16a, 26a/26b ve 29a/29b' de bu sinyaller, ikili pik şeklinde gözlenmiştir. Beş üyeli spiro halka içeren bileşiklerde bu ikili sinyaller için ortalama eşleşme sabiti değeri ($^2J_{\text{PC}}$) 12,9 Hz, altı üyeli spiro halkayı oluşturan

bileşiklerde ise 4,7 Hz olarak hesaplanmıştır. Bileşik **17a/17b** ve **21a/21b** dışında tüm bileşiklerin yapısındaki beş üyeli ve altı üyeli spiro halkayı oluşturan (benzil/klorobenzil)diamin ligantlarında bulunan NCH_3 karbonlarına ait sinyaller 31,08-36,06 ppm aralığında tek pik şeklinde karşımıza çıkmıştır. **17a/17b**, **21a/21b** bileşiklerinde NCH_3 karbonlarına ait sinyaller 31,76-31,82 ppm aralığında ikili pik şeklinde gözlenmiştir ($^2J_{\text{PC}}=4,6$ Hz). Beş üyeli spiro halkayı oluşturan karbazolildiamin ligandının yapısındaki NCH_3 karbonuna ait sinyaller **16b**, **20b** ve **27a** numaralı bileşiklerde 31,08-31,63 ppm aralığında tek pik olarak ortaya çıkmıştır. **16a**, **18a/18b**, **20a**, **22a/22b**, **24a/24b** ve **27b** numaralı bileşiklerde ise bu sinyaller 31,26-31,80 ppm aralığında ikili pik olarak gözlenmiştir. Karbazolildiamin ligandının yapıya bağlanması ile altı üyeli spiro halka oluşturan bileşiklerde (**17a/17b**, **19a/19b**, **21a/21b**, **23a/23b**, **26a/26b** ve **29a/29b**) bu ligandin yapısında bulunan NCH_3 karbonuna ait sinyaller, 35,59-36,12 ppm aralığında tek pik şeklinde gözlenmiştir. **25a/25b**, **28a/28b** numaralı bileşiklerin yapısında yan grup olarak bulunan ve beş üyeli spiro halkayı oluşturan karbazolildiamin ligandının yapısındaki NCH_2CH_3 karbonuna ait sinyaller 13,69-13,79 ppm aralığında gözlenmiştir. Tüm bileşiklerin yapısında bulunan karbazol halkasındaki NCH_2CH_3 ve NCH_2CH_3 karbonlarına ait sinyaller sırasıyla 13,78-13,86 ppm ve 35,77-37,60 ppm aralığında tek pik şeklinde karşımıza çıkmıştır. Bileşiklerin yapısındaki aromatik karbon atomlarına ait sinyaller 108,21-140,24 ppm aralığında gözlenmiştir (Çizelge 5.4).

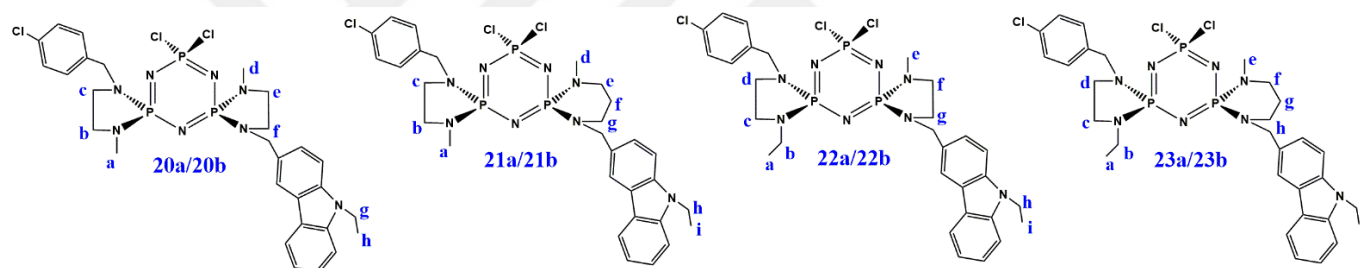
Bileşiklerin yapısında bulunan diğer aromatik ve alifatik karbon atomlarına ait karakteristik sinyaller, beklenen kimyasal kayma değerlerinde belirlenmiştir. Bu karakteristik sinyallerin varlığı, süstitüsyon reaksiyonlarını kanıtlar nitelikte olmuştur.

Çizelge 5.3 Bileşiklerin yapısında bulunan alifatik karbon atomlarına ait ^{13}C NMR analiz verileri



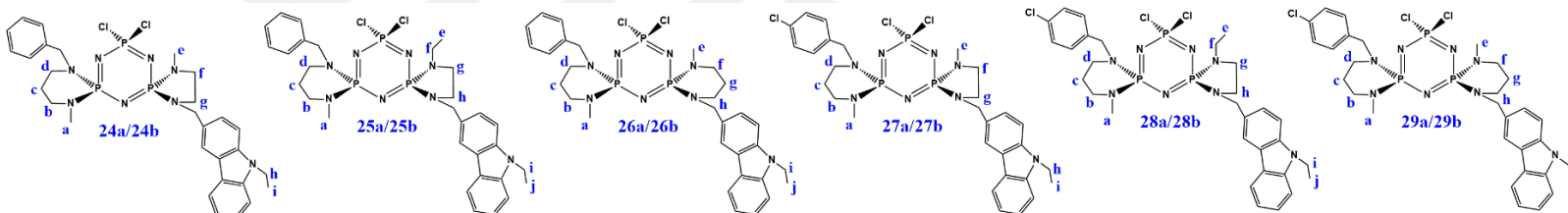
	<u>PhCH₂</u>	<u>CzCH₂</u>	<u>Ca</u>	<u>Cb</u>	<u>Cc</u>	<u>Cd</u>	<u>Ce</u>	<u>Cf</u>	<u>Cg</u>	<u>Ch</u>	<u> Ci</u>	<u>Cj</u>
<u>16a</u>	48,80	49,14	31,45	44,77	47,25	31,33	43,92	47,28	37,59	13,83	-	-
	$^2J_{\text{PC}}=4,5$	$^2J_{\text{PC}}=4,5$		$^2J_{\text{PC}}=13,6$		$^2J_{\text{PC}}=3,2$	$^2J_{\text{PC}}=13,5$	$^2J_{\text{PC}}=12,3$				
<u>16b</u>	48,58	49,94	31,36	44,17	47,24	31,36	44,12	47,29	37,54	13,80	-	-
				$^2J_{\text{PC}}=14,2$	$^2J_{\text{PC}}=11,0$		$^2J_{\text{PC}}=12,3$	$^2J_{\text{PC}}=12,3$				
<u>17a</u>	49,06	50,93	31,79	44,28	47,43	35,63	45,46	24,95	50,48	37,59	13,84	-
	$^2J_{\text{PC}}=6,1$	$^2J_{\text{PC}}=2,3$	$^2J_{\text{PC}}=3,8$	$^2J_{\text{PC}}=13,0$	$^2J_{\text{PC}}=12,3$			$^3J_{\text{PC}}=2,3$				
<u>17b</u>	48,69	50,66	31,82	44,33	47,42	35,76	45,22	24,91	50,58	37,52	13,80	-
	$^2J_{\text{PC}}=5,3$		$^2J_{\text{PC}}=6,9$	$^2J_{\text{PC}}=11,5$	$^2J_{\text{PC}}=13,0$				$^2J_{\text{PC}}=2,5$			
<u>18a</u>	48,76	49,12	13,75	39,19	43,96	44,23	31,32	43,69	47,27	37,58	13,82	-
	$^2J_{\text{PC}}=5,7$	$^2J_{\text{PC}}=5,1$	$^3J_{\text{PC}}=5,1$	$^2J_{\text{PC}}=4,5$	$^2J_{\text{PC}}=12,9$	$^2J_{\text{PC}}=13,5$	$^2J_{\text{PC}}=4,4$	$^2J_{\text{PC}}=12,9$	$^2J_{\text{PC}}=12,9$			
<u>18b</u>	48,54	48,98	13,79	39,19	44,07	44,22	31,26(d)	43,74	47,31	37,54	13,84	-
	$^2J_{\text{PC}}=5,7$	$^2J_{\text{PC}}=5,2$		$^2J_{\text{PC}}=4,5$	$^2J_{\text{PC}}=13,5$	$^2J_{\text{PC}}=13,5$	$^2J_{\text{PC}}=4,5$	$^2J_{\text{PC}}=12,9$	$^2J_{\text{PC}}=12,3$			
<u>19a</u>	49,05	50,83	13,69	39,36	43,75	44,32	35,70	45,37	24,79	50,49	37,59	13,83
	$^2J_{\text{PC}}=5,4$	$^2J_{\text{PC}}=2,2$	$^3J_{\text{PC}}=6,0$	$^2J_{\text{PC}}=4,6$	$^2J_{\text{PC}}=13,1$	$^2J_{\text{PC}}=13,1$			$^3J_{\text{PC}}=2,3$			
<u>19b</u>	48,67	50,63	13,74	39,46	43,80	44,37	35,69	45,22	24,79	50,63	37,52	13,80
	$^2J_{\text{PC}}=5,4$			$^2J_{\text{PC}}=4,6$	$^2J_{\text{PC}}=12,3$	$^2J_{\text{PC}}=13,8$			$^3J_{\text{PC}}=2,3$			

Çizelge 5.3 Bileşiklerin yapısında bulunan alifatik karbon atomlarına ait ^{13}C NMR analiz verileri (devam)



	PhCH₂	CzCH₂	C_a	C_b	C_c	C_d	C_e	C_f	C_g	C_h	C_i	C_j
20a	48,14	49,12	31,31	44,18	47,21	31,43	43,91	47,28	37,59	13,83	-	-
				$^2J_{\text{PC}}=13,0$	$^2J_{\text{PC}}=13,0$	$^2J_{\text{PC}}=1,5$	$^2J_{\text{PC}}=14,0$	$^2J_{\text{PC}}=12,3$				
20b	47,56	48,65	31,08	44,15	47,06	31,08	44,10	47,12	37,54	13,78	-	-
				$^2J_{\text{PC}}=11,0$	$^2J_{\text{PC}}=11,0$		$^2J_{\text{PC}}=14,2$	$^2J_{\text{PC}}=11,0$				
21a	48,40	50,93	35,59	44,26	47,37	31,76	45,45	24,91	50,47	37,59	13,84	
	$^2J_{\text{PC}}=6,1$	$^2J_{\text{PC}}=2,3$		$^2J_{\text{PC}}=13,0$	$^2J_{\text{PC}}=12,3$	$^2J_{\text{PC}}=3,8$		$^3J_{\text{PC}}=1,6$				
21b	48,05	50,71	35,59	44,41	47,35	31,76	45,39	24,84	50,58	35,77	13,81	
	$^2J_{\text{PC}}=6,1$			$^2J_{\text{PC}}=13,9$	$^2J_{\text{PC}}=12,3$	$^2J_{\text{PC}}=3,8$		$^3J_{\text{PC}}=1,6$	$^2J_{\text{PC}}=3,1$			
22a	48,11	49,11	13,74	39,18	43,96	44,23	31,31	43,65	47,12	37,59	13,83	
	$^2J_{\text{PC}}=5,7$	$^2J_{\text{PC}}=5,8$	$^3J_{\text{PC}}=5,1$	$^2J_{\text{PC}}=4,5$	$^2J_{\text{PC}}=13,5$	$^2J_{\text{PC}}=13,6$	$^2J_{\text{PC}}=4,5$	$^2J_{\text{PC}}=12,9$	$^2J_{\text{PC}}=12,3$			
22b	47,83	49,02	13,78	39,17	44,24	44,28	31,26	43,67	47,31	37,54	13,83	
	$^2J_{\text{PC}}=6,4$	$^2J_{\text{PC}}=5,7$	$^3J_{\text{PC}}=2,5$	$^2J_{\text{PC}}=4,5$	$^2J_{\text{PC}}=14,2$	$^2J_{\text{PC}}=13,5$	$^2J_{\text{PC}}=3,9$	$^2J_{\text{PC}}=13,0$	$^2J_{\text{PC}}=12,3$			
23a	48,40	50,83	13,68	39,40	43,70	44,31	35,68	45,36	24,74	50,50	37,60	13,84
	$^2J_{\text{PC}}=6,1$		$^3J_{\text{PC}}=5,3$	$^2J_{\text{PC}}=4,6$	$^2J_{\text{PC}}=13,1$	$^2J_{\text{PC}}=13,9$						
23b	47,99	50,67	13,73	39,41	43,75	44,47	35,70	45,37	24,66	50,51	37,53	13,80
	$^2J_{\text{PC}}=6,1$			$^2J_{\text{PC}}=4,6$	$^2J_{\text{PC}}=13,1$	$^2J_{\text{PC}}=13,8$						

Çizelge 5.3 Bileşiklerin yapısında bulunan alifatik karbon atomlarına ait ^{13}C NMR analiz verileri (devam)



	PhCH ₂	CzCH ₂	Ca	Cb	Cc	Cd	Ce	Cf	Cg	Ch	Ci	Cj
24a	50,44	50,72 (i)	35,77	45,85	24,87	49,39	31,67	44,03	47,46	37,59	13,84	-
		$^2J_{\text{PC}}=3,2$			$^3J_{\text{PC}}=2,6$	$^2J_{\text{PC}}=5,8$	$^2J_{\text{PC}}=3,9$	$^2J_{\text{PC}}=12,8$	$^2J_{\text{PC}}=12,8$			
24b	50,42	50,59	35,78	45,65	24,83	48,99	31,80	44,13	47,47	37,54	13,81	-
	$^2J_{\text{PC}}=3,2$				$^3J_{\text{PC}}=2,3$	$^2J_{\text{PC}}=5,8$	$^2J_{\text{PC}}=3,8$	$^2J_{\text{PC}}=13,5$	$^2J_{\text{PC}}=12,3$			
25a	50,47	50,66	35,88	45,78	24,68	49,40	13,69	39,30	43,80	44,09	37,60	13,84
						$^2J_{\text{PC}}=3,6$	$^3J_{\text{PC}}=3,7$		$^2J_{\text{PC}}=8,8$	$^2J_{\text{PC}}=8,9$		
25b	50,47	50,55	35,72	45,65	24,69	49,00	13,78	39,45	43,88	44,18	37,55	13,80
						$^2J_{\text{PC}}=3,6$		$^2J_{\text{PC}}=3,1$	$^2J_{\text{PC}}=8,8$			
26a	50,74	50,95	35,94	45,47	23,84	50,41	36,07	45,78	24,07	50,51	37,60	13,86
26b	50,67	50,79	36,06	45,20	24,09	50,44	36,12	45,48	24,79	50,65	37,54	13,82
	$^2J_{\text{PC}}=6,5$											
27a	50,12	50,35	35,72	45,98	24,88	49,33	31,63	43,99	47,44	37,59	13,84	-
	$^2J_{\text{PC}}=3,2$				$^3J_{\text{PC}}=1,9$	$^2J_{\text{PC}}=5,2$		$^2J_{\text{PC}}=13,6$	$^2J_{\text{PC}}=12,3$			
27b	49,78	50,58	35,75	45,78	24,85	48,97	31,78	44,37	47,49	37,54	13,81	-
	$^2J_{\text{PC}}=2,6$				$^3J_{\text{PC}}=2,6$	$^2J_{\text{PC}}=5,8$	$^2J_{\text{PC}}=3,8$	$^2J_{\text{PC}}=13,6$	$^2J_{\text{PC}}=12,8$			
28a	50,07	50,38	35,83	45,88	24,69	49,35	13,68	39,27	43,80	44,05	37,59	13,82
						$^2J_{\text{PC}}=3,8$	$^2J_{\text{PC}}=3,7$		$^2J_{\text{PC}}=8,8$	$^2J_{\text{PC}}=8,8$		
28b	49,86	50,54	35,69	45,79	24,71	48,97	13,79	39,44	43,89	44,43	37,55	13,81
	$^2J_{\text{PC}}=2,4$					$^2J_{\text{PC}}=3,7$		$^2J_{\text{PC}}=3,1$	$^2J_{\text{PC}}=8,8$	$^2J_{\text{PC}}=9,3$		
29a	50,48	50,94	35,92	45,46	23,91	50,17	36,02	45,94	23,99	50,32	37,59	13,85
29b	50,59	50,80	36,05	45,26	23,86	49,84	36,05	45,97	23,93	49,85	37,54	13,82

Çizelge 5.4 Bileşiklerin yapısında bulunan aromatik karbon atomlarına ait ^{13}C NMR analiz verileri

	C1	C2	C3	C4	C1'	C2'	C3'	C4'	C5'	C6'	C7'	C8'	C9'	C10'	C11'	C12'
16a	137,75 $^3J_{\text{PC}}=7,1$	128,50	128,18	125,66	127,86 $^3J_{\text{PC}}=7,5$	126,24	120,58	139,46	122,93	108,46	140,21	122,34	108,46	118,79	127,36	120,34
16b	137,58 $^3J_{\text{PC}}=7,1$	128,34	128,03	134,23	127,80 $^3J_{\text{PC}}=7,5$	126,08	120,56	139,37	122,72	108,36	140,16	122,83	108,40	118,72	125,58	120,08
17a	137,82 $^3J_{\text{PC}}=6,9$	128,48	127,31	125,64	128,02 $^3J_{\text{PC}}=9,2$	128,11	120,56	139,47	122,72	108,35	140,21	122,89	108,44	118,79	128,11	120,46
17b	137,70 $^3J_{\text{PC}}=6,1$	127,79	126,20	125,51	127,95 $^3J_{\text{PC}}=10,0$	127,02	120,53	139,34	122,72	108,22	140,14	122,77	108,35	118,68	128,29	120,16
18a	137,79 $^3J_{\text{PC}}=7,0$	128,49	128,20	125,64	127,89 $^3J_{\text{PC}}=7,0$	126,25	120,58	139,45	122,72	108,45	140,22	122,92	108,45	118,79	127,34	120,32
18b	137,62 $^3J_{\text{PC}}=7,0$	128,33	128,05	125,57	127,81 $^3J_{\text{PC}}=7,0$	126,09	120,56	139,36	122,72	108,35	140,16	122,83	108,39	118,71	127,15	120,08
19a	137,88 $^3J_{\text{PC}}=7,7$	128,45	128,15	125,61	128,14 $^3J_{\text{PC}}=10,0$	127,29	120,56	139,45	122,73	108,33	140,21	122,89	108,44	118,78	126,39	120,37
19b	137,76 $^3J_{\text{PC}}=6,8$	128,28	127,82	125,50	127,98 $^3J_{\text{PC}}=10,0$	127,00	120,54	139,33	122,72	108,22	140,13	122,76	108,34	118,68	126,19	120,15
20a	136,32 $^3J_{\text{PC}}=6,9$	129,48	128,66	133,14	127,72 $^3J_{\text{PC}}=7,6$	126,21	120,56	139,46	122,92	108,47	140,21	122,70	108,47	118,80	125,68	120,32
20b	136,48 $^3J_{\text{PC}}=7,3$	129,24	128,63	133,18	128,27 $^3J_{\text{PC}}=7,5$	125,73	120,68	139,43	122,95	108,44	140,16	122,60	108,57	118,89	125,28	119,98
21a	136,39 $^3J_{\text{PC}}=6,1$	129,43	128,65	133,09	127,98 $^3J_{\text{PC}}=10,0$	126,39	120,60	139,48	122,90	108,37	140,21	122,70	108,45	118,81	125,64	120,46
21b	136,23 $^3J_{\text{PC}}=6,1$	128,92	128,34	132,67	127,87 $^3J_{\text{PC}}=10,0$	125,89	120,51	139,32	122,80	108,22	140,15	122,66	108,38	118,73	125,57	119,84
22a	136,37	129,52	128,65	133,12	127,76	126,24	120,57	139,46	122,93	108,47	140,22	122,72	108,47	118,81	125,68	120,32

Çizelge 5.4 Bileşiklerin yapısında bulunan aromatik karbon atomlarına ait ^{13}C NMR analiz verileri (devam)

[illegible]

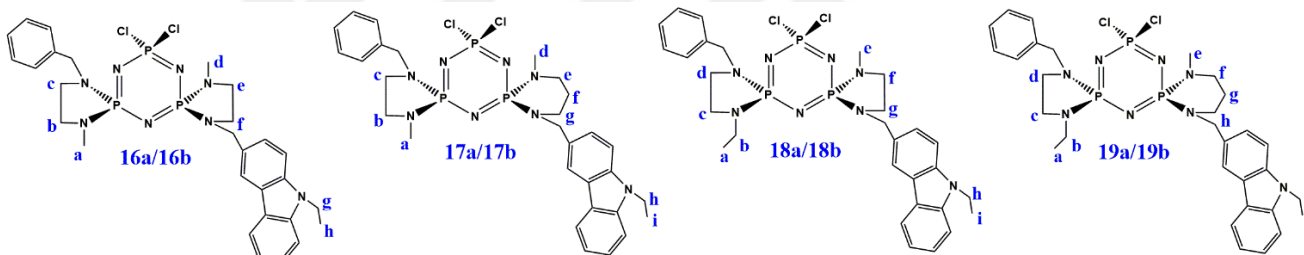
5.1.3 Bileşiklerin ^1H NMR spektrumları ile ilgili veriler ve yorumlar

Dispirofosfazen bileşiklerine ait ^1H NMR spektrum verileri (kimyasal kayma, eşleşme sabiti değerleri ve çoklukları) Çizelge 5.5'te ve Çizelge 5.6'da, ^1H NMR spektrumları ise EK'de sunulmuştur. ^1H NMR spektrumları incelendiğinde sentezlenen bileşiklerin yapısında bulunan alifatik ve aromatik protonlara ait sinyallerin tamamı tespit edilmiştir.

Spektrum verilerine göre benzilik protonların (PhCH_2) 3,92-4,38 ppm aralığında rezonansa geldiği belirlenmiştir. **17b**, **19a**, **21a/21b**, **23a/23b**, **24a**, **25a**, **26a**, **27a/27b**, **28a** ve **29a** bileşiklerinde bu sinyaller, üç bağ öteden fosfor-proton spin-spin etkileşimi sonucunda ikili pik olarak karşımıza çıkmıştır (ortalama $^3J_{\text{PH}} = 7,6$ Hz). **16a/16b**, **17a**, **18a/18b**, **19b**, **20a/20b**, **22a/22b**, **24b**, **25b**, **26b**, **28b** ve **29b** numaralı bileşiklerde, PhCH_2 protonlarının elektronik çevrelerinin farklı olmasından ötürü diastereotopik protonlar (elektronik çevre açısından eşdeğer olmayan protonlar) oldukları belirlenmiştir. Bu protonlara ait pikler, üç bağ öteden fosfor-proton spin-spin etkileşimi ($^3J_{\text{PH}}$, visinal eşleşme) ve iki bağ öteden proton-proton (diastereotopik protonlar) spin-spin etkileşimi ($^2J_{\text{HH}}$, geminal eşleşme) sonucunda ikilinin ikilisi (ii) şeklinde karşımıza çıkmıştır (ortalama $^3J_{\text{PH}} = 7,2$ Hz; ortalama $^2J_{\text{HH}} = 14,4$ Hz). Ayrıca, tüm bileşiklerin yapısında bulunan karbazolil (CzCH_2) protonlarına ait piklerin 3,90-4,32 ppm aralığında olduğu belirlenmiştir. **16a/16b**, **20b** ve **22a/22b** bileşiklerinde bu sinyaller, üç bağ öteden fosfor-proton eşleşmeleri neticesinde ikili pik olarak (ortalama visinal eşleşme, $^3J_{\text{PH}} = 8,3$ Hz). diğer dispirofosfazen bileşiklerinde ise ikilinin ikilisi (ortalama visinal eşleşme, $^3J_{\text{PH}} = 7,4$ Hz; ortalama geminal eşleşme $^2J_{\text{HH}} = 14,4$ Hz) olarak ortaya çıkmıştır. Benzildiamin ligandının yapısında bulunan NCH_3 protonlarına ait pikler, 2,57-2,72 ppm aralığında ve üç bağ öteden fosfor atomu tarafından yarılmaları (ortalama $^3J_{\text{PH}} = 12,8$ Hz) sonucunda ikili pik olarak karşımıza çıkmıştır. **16a/16b**, **18a/18b**, **20a/20b**, **22a/22b**, **24a/24b** ve **27a/27b** numaralı bileşiklerde beş üyeli spiro halkayı oluşturan karbazolildiamin ligandının yapısındaki NCH_3 protonlarına ait sinyaller, 2,50-2,71 ppm aralığında ikili pik şeklinde gözlenmiştir (ortalama $^3J_{\text{PH}} = 11,8$ Hz). **17a/17b**, **19a/19b**, **21a/21b**, **23a/23b**, **26a/26b** ve **29a/29b** numaralı bileşiklerde altı üyeli spiro halkayı oluşturan karbazolildiamin ligandının yapısındaki NCH_3 protonlarının ise 2,56-2,71 ppm aralığında rezonansa geldiği belirlenmiştir (ortalama $^3J_{\text{PH}} = 13,2$ Hz). Bununla birlikte, **18a/18b**, **19a/19b**, **22a/22b** ve **23a/23b** numaralı bileşiklerin yapısındaki benzildiamin ligandında bulunan

NCH₂H₃ protonları 1,06-1,26 ppm aralığında üçlü pik olarak karşımıza çıkmıştır (ortalama $^3J_{HH} = 7,2$ Hz). **25a/25b**, **28a/28b** numaralı bileşiklerin yapısındaki beş üyeli spiro halkayı oluşturan karbazolildiamin ligandının yapısındaki NCH₂H₃ karbonuna ait sinyaller 1,04-1,24 ppm aralığında üçlü pik olarak gözlenmiştir (ortalama $^3J_{HH} = 7,4$ Hz). Tüm bileşiklerin yapısında bulunan karbazol halkasına bağlı NCH₂H₃ protonuna ait sinyaller, 1.39-1.46 ppm aralığında üçlü pik şeklinde (ortalama $^3J_{HH} = 7,2$ Hz), NH₂CH₃ protonuna ait sinyaller ise 4,31-4,39 ppm aralığında dörtlü pik şeklinde karşımıza çıkmıştır (ortalama $^3J_{HH} = 7,2$). Ayrıca, benzen halkasına ait aromatik protonların 7,02-7,47 ppm, karbazol halkasındaki aromatik protonların ise 7,02-8,15 ppm aralığında rezonansa geldiği belirlenmiştir. **16a-19b** ve **24a-26b** numaralı bileşiklerde, benzen halkasında bulunan H₄ protonlarına ait sinyaller üçlü pik, H₂ protonlarına ait sinyaller ikili pik şeklinde gözlenmiştir. H₃ protonuna ait sinyaller ise beklendiği gibi ikilinin ikilisi şeklinde ortaya çıkmıştır. Spektroskopik analizler neticesinde gözlenen tüm bu karakteristik sinyaller trimerik fosfazen halkasının süstitüsyona uğradığını kanıtlamıştır.

Çizelge 5.5 Bileşiklerin yapısında bulunan alifatik hidrojen atomlarına ait ^1H NMR analiz verileri

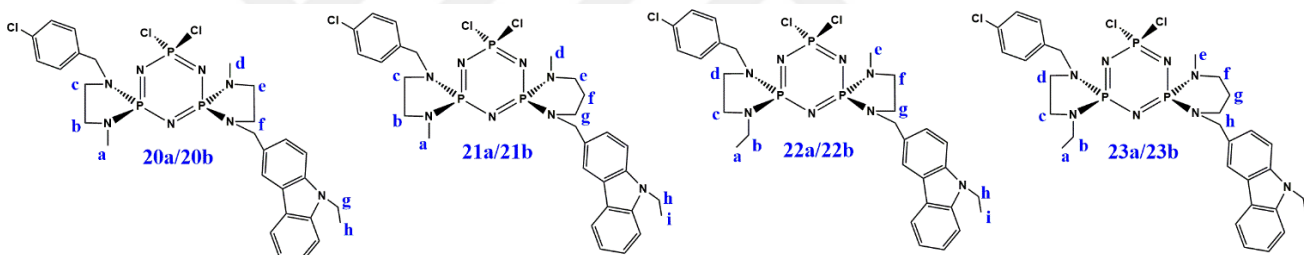


	PhCH₂	CzCH₂	H_a	H_b	H_c	H_d	H_e	H_f	H_g	H_h	H_i	H_j
16a	4,28 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=12,4$ $^3J_{\text{PH}}=7,6$	4,11, 2H $^3J_{\text{PH}}=7,8$	2,59, 3H $^3J_{\text{PH}}=12,4$	3,04-3,24 2H, cp	3,04-3,24 2H, cp	2,54, 3H $^3J_{\text{PH}}=12,0$	3,04-3,24 2H, cp	3,04-3,24 2H, cp	4,37, 2H $^3J_{\text{HH}}=7,0$	1,44, 3H $^3J_{\text{HH}}=7,0$	-	-
16b	4,26 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=12,4$ $^3J_{\text{PH}}=7,6$	3,98, 2H $^3J_{\text{PH}}=8,0$	2,68, 3H $^3J_{\text{PH}}=12,4$	3,01-3,25 2H, cp	3,01-3,25 2H, cp	2,66, 3H $^3J_{\text{PH}}=12,4$	3,01-3,25 2H, cp	3,01-3,25 2H, cp	4,33, 2H $^3J_{\text{HH}}=7,6$	1,41, 3H $^3J_{\text{HH}}=7,6$	-	-
17a	4,15 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,8$ $^3J_{\text{PH}}=8,2$	4,15 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,0$ $^3J_{\text{PH}}=6,8$	2,59, 3H $^3J_{\text{PH}}=11,6$	3,06-3,24 2H, cp	3,06-3,24 2H, cp	2,58, 3H $^3J_{\text{PH}}=12,4$	2,99-3,05 2H, cp	1,74-1,86 2H, cp	2,99-3,05 2H, cp	4,37, 2H $^3J_{\text{HH}}=7,6$	1,44, 3H $^3J_{\text{HH}}=7,2$	-
17b	4,09 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,8$ $^3J_{\text{PH}}=8,2$	4,22 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,4$ $^3J_{\text{PH}}=7,2$	2,70, 3H $^3J_{\text{PH}}=12,0$	3,14-3,26 2H, cp	3,14-3,26 2H, cp	2,70, 3H $^3J_{\text{PH}}=12,0$	2,98-3,08 2H, cp	1,77-1,82 2H, cp	2,98-3,08 2H, cp	4,32, 2H $^3J_{\text{HH}}=6,8$	1,40, 3H $^3J_{\text{HH}}=6,8$	-

Çizelge 5.5 Bileşiklerin yapısında bulunan alifatik hidrojen atomlarına ait ^1H NMR analiz verileri (devam)

18a	4,29 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,8$ $^3J_{\text{PH}}=7,0$ 4,22 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,8$ $^3J_{\text{PH}}=7,0$	4,09 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=15,2$ $^3J_{\text{PH}}=7,2$ 4,08 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=15,2$ $^3J_{\text{PH}}=7,2$	1,14, 3H $^3J_{\text{HH}}=7,6$	2,94-3,02 2H, çp	3,04-3,27 2H, çp	3,04-3,27 2H, çp	2,54, 3H $^3J_{\text{PH}}=11,6$	3,04-3,27 2H, çp	3,04-3,27 2H, çp	4,38, 2H $^3J_{\text{HH}}=7,2$	1,44, 3H $^3J_{\text{HH}}=7,2$	-
18b	4,16 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,6$ $^3J_{\text{PH}}=7,0$ 4,05 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,6$ $^3J_{\text{PH}}=7,0$	3,98 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=11,2$ $^3J_{\text{PH}}=7,6$ 3,96 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=11,2$ $^3J_{\text{PH}}=7,6$	1,26, 3H $^3J_{\text{HH}}=7,2$	3,01-3,09 2H, çp	3,12-3,28 2H, çp	3,12-3,28 2H, çp	2,67, 3H $^3J_{\text{PH}}=11,2$	3,12-3,28 2H, çp	3,12-3,28 2H, çp	4,33, 2H $^3J_{\text{HH}}=7,6$	1,41, 3H $^3J_{\text{HH}}=7,6$	
19a	4,22, 2H $^3J_{\text{PH}}=7,6$	4,16 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=15,6$ $^3J_{\text{PH}}=7,4$ 4,09 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=15,6$ $^3J_{\text{PH}}=7,4$	1,07, 3H $^3J_{\text{HH}}=7,2$	3,22-3,26 2H, çp	3,04-3,16 2H, çp	3,04-3,16 2H, çp	2,59, 3H $^3J_{\text{PH}}=13,6$	2,92-3,02 2H, çp	1,73-1,85 2H, çp	2,92-3,02 2H, çp	4,38, 2H $^3J_{\text{HH}}=7,2$	1,44, 3H $^3J_{\text{HH}}=7,2$
19b	4,23 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,8$ $^3J_{\text{PH}}=7,0$ 4,02 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,8$ $^3J_{\text{PH}}=7,0$	4,00 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=10,8$ $^3J_{\text{PH}}=6,2$ 3,98 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=10,8$ $^3J_{\text{PH}}=6,2$	1,24, 3H $^3J_{\text{HH}}=7,2$	3,22-3,31 2H, çp	3,06-3,19 2H, çp	3,06-3,19 2H, çp	2,70, 3H $^3J_{\text{PH}}=13,2$	2,97-3,05 2H, çp	1,74-1,82 2H, çp	2,97-3,05 2H, çp	4,31, 2H $^3J_{\text{HH}}=7,2$	1,39, 3H $^3J_{\text{HH}}=7,2$

Çizelge 5.5 Bileşiklerin yapısında bulunan alifatik hidrojen atomlarına ait ^1H NMR analiz verileri (devam)

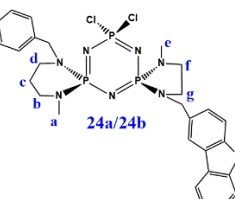
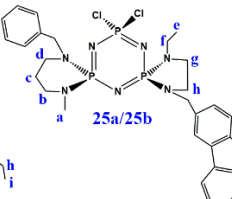
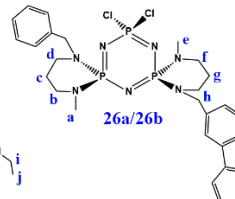
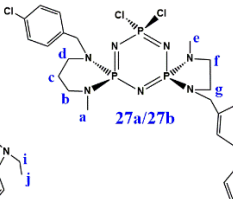
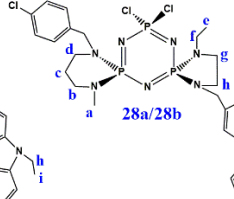
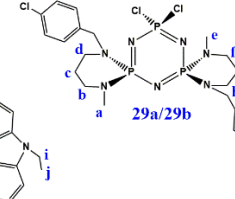


	PhCH ₂	CzCH ₂	H _a	H _b	H _c	H _d	H _e	H _f	H _g	H _h	H _i	H _j
20a	4,27 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,8$ $^3J_{\text{PH}}=7,6$ 4,24 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,8$ $^3J_{\text{PH}}=7,6$	4,07 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=13,2$ $^3J_{\text{PH}}=8,4$ 4,06 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=13,2$ $^3J_{\text{PH}}=8,4$	2,58, 3H $^3J_{\text{PH}}=12,4$ k	3,02-3,26 2H, çp	3,02-3,26 2H, çp	2,52, 3H $^3J_{\text{PH}}=12,8$ k	3,02-3,26 2H, çp	3,02-3,26 2H, çp	4,36, 2H $^3J_{\text{HH}}=7,2$ d	1,43, 3H $^3J_{\text{HH}}=7,2$ ü	-	-
20b	4,17 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,8$ $^3J_{\text{PH}}=6,0$ 4,13 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,8$ $^3J_{\text{PH}}=6,0$	3,93, 2H $^3J_{\text{PH}}=9,2$ k	2,72, 3H $^3J_{\text{PH}}=11,6$ k	3,01-3,24 2H, çp	3,01-3,24 2H, çp	2,71, 3H $^3J_{\text{PH}}=11,6$ k	3,01-3,24 2H, çp	3,01-3,24 2H, çp	4,32, 2H $^3J_{\text{HH}}=7,2$ d	1,39, 3H $^3J_{\text{HH}}=7,2$ ü	-	-
21a	4,10, 2H $^3J_{\text{PH}}=8,0$ k	4,32 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,2$ $^3J_{\text{PH}}=6,6$ 4,22 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,2$ $^3J_{\text{PH}}=6,6$	2,57, 3H $^3J_{\text{PH}}=12,4$ k	2,98-3,24 2H, çp	2,98-3,24 2H, çp	2,56, 3H $^3J_{\text{PH}}=13,2$ k	2,98-3,24 2H, çp	1,76-1,86 2H, çp	2,98-3,24 2H, çp	4,37, 2H $^3J_{\text{PH}}=7,2$ d	1,44, 3H $^3J_{\text{PH}}=7,2$ ü	-
21b	3,92, 2H $^3J_{\text{PH}}=8,8$ k	4,17 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,5$ $^3J_{\text{PH}}=6,6$ 4,02 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,5$ $^3J_{\text{PH}}=6,6$	2,69, 3H $^3J_{\text{PH}}=12,8$ k	2,96-3,27 2H, çp	2,96-3,27 2H, çp	2,69, 3H $^3J_{\text{PH}}=12,8$ k	2,96-3,27 2H, çp	1,72-1,86 2H, çp	2,96-3,27 2H, çp	4,32, 2H $^3J_{\text{HH}}=7,2$ d	1,40, 3H $^3J_{\text{HH}}=7,2$ ü	-

Çizelge 5.5 Bileşiklerin yapısında bulunan alifatik hidrojen atomlarına ait ^1H NMR analiz verileri (devam)

22a	4,28 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,4$ $^3J_{\text{PH}}=6,6$ 4,21 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,4$ $^3J_{\text{PH}}=6,6$	4,06, 2H $^3J_{\text{PH}}=8,4$	1,14, 3H $^3J_{\text{HH}}=7,2$	2,94-3,04 2H, çp	3,07-3,27 2H, çp	3,07-3,27 2H, çp	2,51,3H $^3J_{\text{PH}}=11,6$	3,01-3,26 2H, çp	3,01-3,26 2H, çp	4,36, 2H $^3J_{\text{HH}}=7,6$	1,44, 3H $^3J_{\text{HH}}=7,6$	-
22b	4,13 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,8$ $^3J_{\text{PH}}=6,8$ 4,04 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,8$ $^3J_{\text{PH}}=6,8$	3,90, 2H $^3J_{\text{PH}}=8,0$	1,26, 3H $^3J_{\text{HH}}=7,2$	3,22-3,28 2H, çp	3,14-3,19 2H, çp	3,14-3,19 2H, çp	2,67,3H $^3J_{\text{PH}}=11,6$	2,99-3,12 2H, çp	2,99-3,12 2H, çp	4,33, 2H $^3J_{\text{HH}}=6,8$	1,40, 3H $^3J_{\text{HH}}=6,8$	-
23a	4,32, 2H $^3J_{\text{PH}}=8,0$	4,19 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,4$ $^3J_{\text{PH}}=6,4$ 4,08 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,4$ $^3J_{\text{PH}}=6,4$	1,06, 3H $^3J_{\text{HH}}=7,2$	3,22-3,26 2H, çp	3,06-3,16 2H, çp	3,06-3,16 2H, çp	2,56, 3H $^3J_{\text{PH}}=13,2$	2,90-3,02 2H, çp	1,73-1,83 2H, çp	2,90-3,02 2H, çp	4,37, 2H $^3J_{\text{HH}}=7,2$	1,44, 3H $^3J_{\text{HH}}=7,2$
23b	3,92, 2H $^3J_{\text{PH}}=8,4$	4,19 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,6$ $^3J_{\text{PH}}=6,6$ 4,03 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,6$ $^3J_{\text{PH}}=6,6$	1,24, 3H $^3J_{\text{HH}}=6,8$	3,24-3,28 2H, çp	2,97-3,18 2H, çp	2,97-3,18 2H, çp	2,69, 3H $^3J_{\text{PH}}=13,2$	2,97-3,18 2H, çp	1,76-1,85 2H, çp	2,97-3,18 2H, çp	4,32, 2H $^3J_{\text{HH}}=6,8$	1,41, 3H $^3J_{\text{HH}}=6,8$

Çizelge 5.5 Bileşiklerin yapısında bulunan alifatik hidrojen atomlarına ait ^1H NMR analiz verileri (devam)

												
	PhCH ₂	CzCH ₂	H _a	H _b	H _c	H _d	H _e	H _f	H _g	H _h	H _i	H _j
<u>24a</u>	4,29 2H, i ³ J _{PH} =7,6	4,20 1H, ii ² J _{HH} =14,8 ³ J _{PH} =7,6 4,09 1H, dd ² J _{HH} =14,8 ³ J _{PH} =8,0	2,65 3H, i ³ J _{PH} =13,6	2,99-3,14 2H, cp	1,76-1,89 2H, cp	2,99-3,14 2H, cp	2,52 3H, i ³ J _{PH} =12,4	3,16-3,22 2H, cp	3,16-3,22 2H, cp	4,37 2H, d ³ J _{HH} =7,2	1,44 3H, ü ³ J _{HH} =7,2	-
24b	4,17 1H, ii ² J _{HH} =14,8 ³ J _{PH} =7,6 4,09 1H, ii ² J _{HH} =14,8 ³ J _{PH} =7,2	4,08 1H, ii ² J _{HH} =15,0 ³ J _{PH} =7,6 3,97 1H, ii ² J _{HH} =15,0 ³ J _{PH} =8,0	2,71 3H, i ³ J _{PH} =12,8	2,99-3,06 2H, cp	1,73-1,90 2H, cp	2,99-3,06 2H, cp	2,68 3H, i ³ J _{PH} =10,8	3,09-3,28 2H, cp	3,09-3,28 2H, cp	4,34 2H, d ³ J _{HH} =7,2	1,41 3H, ü ³ J _{HH} =7,2	-
<u>25a</u>	4,27 2H, i ³ J _{PH} =7,2	4,22 1H, ii ² J _{HH} =15,0 ³ J _{PH} =7,8 4,09 1H, ii ² J _{HH} =15,0 ³ J _{PH} =7,8	2,64 3H, i ³ J _{PH} =13,2	2,98-3,10 2H, cp	1,77-1,87 2H, cp	2,98-3,10 2H, cp	1,04 3H, ü ³ J _{HH} =7,2	2,88 2H, cp ² J _{HH} =7,8 ³ J _{PH} =15,6	3,11-3,22 2H, cp	3,11-3,22 2H, cp	4,35 2H, d ³ J _{HH} =7,2	1,42 3H, ü ³ J _{HH} =7,2
25b	4,15 1H, ii ² J _{HH} =14,4 ³ J _{PH} =7,2 4,09 1H, ii ² J _{HH} =14,4 ³ J _{PH} =7,2	4,06 1H, ii ² J _{HH} =15,0 ³ J _{PH} =8,4 3,97 1H, ii ² J _{HH} =15,0 ³ J _{PH} =8,4	2,69 3H, i ³ J _{PH} =13,2	3,08-3,15 2H, cp	1,74-1,87 2H, cp	3,08-3,15 2H, cp	1,24 3H, ü ³ J _{HH} =7,8	3,03 2H, i ² J _{HH} =7,8	3,16-3,27 2H, cp	3,16-3,27 2H, cp	4,34 2H, d ³ J _{HH} =7,2	1,41 3H, ü ³ J _{HH} =7,2

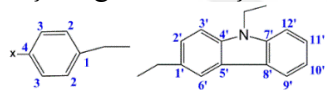
Çizelge 5.5 Bileşiklerin yapısında bulunan alifatik hidrojen atomlarına ait ^1H NMR analiz verileri (devam)

26a	4,38 2H, i $^3J_{\text{PH}}=7,2$	4,24 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,6$ 4,12 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,6$ $^3J_{\text{PH}}=9,4$	2,66 3H, i $^3J_{\text{PH}}=13,2$	3,08-3,15 2H, çp	1,77-1,81 2H, çp	3,08-3,15 2H, çp	2,63 3H, i $^3J_{\text{PH}}=14,8$	3,08-3,15 2H, çp	1,77-1,81 2H, çp	3,08-3,15 2H, çp	4,39 2H, d $^3J_{\text{HH}}=7,2$	1,46 3H, ü $^3J_{\text{HH}}=7,2$
26b	4,29 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=12,6$ $^3J_{\text{PH}}=6,0$ 4,21 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=12,6$ $^3J_{\text{PH}}=9,2$	4,11 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,8$ $^3J_{\text{PH}}=5,6$ 4,02 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,8$ $^3J_{\text{PH}}=5,6$	2,72 3H, i $^3J_{\text{PH}}=13,6$	2,99-3,08 2H, çp	1,73-1,84 2H, çp	2,99-3,08 2H, çp	2,71 3H, i $^3J_{\text{PH}}=13,6$	3,12-3,24 2H, çp	1,73-1,84 2H, çp	3,12-3,24 2H, çp	4,34 2H, d $^3J_{\text{HH}}=7,2$	1,42 3H, ü $^3J_{\text{HH}}=7,2$
27a	4,28 2H, i $^3J_{\text{PH}}=7,6$	4,16 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,8$ $^3J_{\text{PH}}=8,4$ 4,03 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,8$ $^3J_{\text{PH}}=8,4$	2,64 3H, i $^3J_{\text{PH}}=13,6$	2,99-3,11 2H, çp	1,76-1,89 2H, çp	2,99-3,11 2H, çp	2,50 3H, i $^3J_{\text{PH}}=11,6$	3,11-3,18 2H, çp	3,11-3,18 2H, çp	4,37 2H, d $^3J_{\text{HH}}=7,2$	1,43 3H, ü $^3J_{\text{HH}}=7,2$	-
27b	4,11 2H, i $^3J_{\text{PH}}=8,0$	3,97 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=15,4$ $^3J_{\text{PH}}=7,6$ 3,91 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=15,4$ $^3J_{\text{PH}}=8,4$	2,71 3H, i $^3J_{\text{PH}}=13,6$	2,94-3,07 2H, çp	1,72-1,87 2H, çp	2,94-3,07 2H, çp	2,68 3H, i $^3J_{\text{PH}}=11,6$	3,07-3,29 2H, çp	3,07-3,29 2H, çp	4,34 2H, d $^3J_{\text{HH}}=7,2$	1,41 3H, ü $^3J_{\text{HH}}=7,2$	-
28a	4,26 2H, i $^3J_{\text{PH}}=7,2$	4,17 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=15,0$ $^3J_{\text{PH}}=7,8$ 4,03 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=15,0$ $^3J_{\text{PH}}=8,4$	2,63 3H, i $^3J_{\text{PH}}=13,8$	2,99-3,09 2H, çp	1,74-1,90 2H, çp	2,99-3,09 2H, çp	1,04 3H, ü $^3J_{\text{HH}}=7,2$	2,86 2H, çp $^2J_{\text{HH}}=7,2$ $^3J_{\text{PH}}=15,0$	3,11-3,22 2H, çp	3,11-3,22 2H, çp	4,37 2H, d $^3J_{\text{HH}}=7,2$	1,43 3H, ü $^3J_{\text{HH}}=7,2$
28b	4,11 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=15,0$ $^3J_{\text{PH}}=7,8$ 4,07 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=15,0$ $^3J_{\text{PH}}=7,2$	3,99 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=15,0$ $^3J_{\text{PH}}=7,8$ 3,91 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=15,0$ $^3J_{\text{PH}}=9,0$	2,69 3H, i $^3J_{\text{PH}}=13,8$	2,93-3,10 2H, çp	1,71-1,88 2H, çp	2,93-3,10 2H, çp	1,24 3H, ü $^3J_{\text{HH}}=7,2$	2,95 2H, çp $^2J_{\text{HH}}=7,2$	3,12-3,30 2H, çp	3,12-3,30 2H, çp	4,33 2H, d $^3J_{\text{HH}}=7,2$	1,41 3H, ü $^3J_{\text{HH}}=7,2$

Çizelge 5.5 Bileşiklerin yapısında bulunan alifatik hidrojen atomlarına ait ^1H NMR analiz verileri (devam)

29a	4,22 2H, i $^3J_{\text{PH}}=5,6$	4,18 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,8$ $^3J_{\text{PH}}=8,8$ 4,07 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,8$ $^3J_{\text{PH}}=8,8$	2,64 3H, i $^3J_{\text{PH}}=13,6$	3,03-3,19 2H, çp	1,71-1,83 2H, çp	3,03-3,19 2H, çp	2,59 3H, i $^3J_{\text{PH}}=14,0$	3,03-3,19 2H, çp	1,71-1,83 2H, çp	3,03-3,19 2H, çp	4,37 2H, d $^3J_{\text{HH}}=7,6$	1,44 3H, ü $^3J_{\text{HH}}=7,6$
29b	4,29 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,8$ $^3J_{\text{PH}}=6,0$ 4,11 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,8$ $^3J_{\text{PH}}=9,2$	4,08 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,4$ $^3J_{\text{PH}}=5,2$ 3,93 1H, ii $^2J_{\text{HH}}=14,4$ $^3J_{\text{PH}}=6,0$	2,70 3H, i $^3J_{\text{PH}}=11,2$	2,97-3,17 2H, çp	1,71-1,84 2H, çp	2,97-3,17 2H, çp	2,70 3H, i $^3J_{\text{PH}}=12,8$	2,97-3,17 2H, çp	1,71-1,84 2H, çp	2,97-3,17 2H, çp	4,34 2H, d $^3J_{\text{HH}}=7,2$	1,42 3H, ü $^3J_{\text{HH}}=7,2$

Çizelge 5.6 Bileşiklerin yapısında bulunan aromatik hidrojen atomlarına ait ^1H NMR analiz verileri



	$\underline{\text{H}}_2$	$\underline{\text{H}}_3$	$\underline{\text{H}}_4$	$\underline{\text{H}}_2'$	$\underline{\text{H}}_3'$	$\underline{\text{H}}_6'$	$\underline{\text{H}}_7'$	$\underline{\text{H}}_{10}'$	$\underline{\text{H}}_{11}'$	$\underline{\text{H}}_{12}'$
16a	7,38, 2H $\text{J}_{\text{HH}}=7,8$	7,35 2H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=7,8$ $\text{J}_{\text{HH}}=7,2$	7,23 1H, ü $\text{J}_{\text{HH}}=7,2$	7,58 1H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=7,8$ $\text{J}_{\text{HH}}=1,6$	8,12, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=7,8$	7,45, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=1,6$	7,40, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=8,4$	7,28 1H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,4$ $\text{J}_{\text{HH}}=7,2$	7,47, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=7,2$	8,15 1H, t
16b	7,31, 2H $\text{J}_{\text{HH}}=8,4$	7,27 2H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,4$ $\text{J}_{\text{HH}}=8,4$	7,22 1H, ü $\text{J}_{\text{HH}}=8,4$	7,46 1H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,0$ $\text{J}_{\text{HH}}=1,2$	8,02, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=8,0$	7,45, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=1,2$	7,38, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=8,0$	7,20 1H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,0$ $\text{J}_{\text{HH}}=8,4$	7,45 1H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,4$ $\text{J}_{\text{HH}}=8,2$	8,08, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=8,2$
17a	7,40, 2H $\text{J}_{\text{HH}}=8,4$	7,38 2H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,4$ $\text{J}_{\text{HH}}=8,4$	7,23 1H, ü $\text{J}_{\text{HH}}=8,4$	7,56 1H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,0$ $\text{J}_{\text{HH}}=1,2$	8,13, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=8,0$	7,45, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=1,2$	7,36, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=7,2$	7,26 1H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,0$ $\text{J}_{\text{HH}}=7,2$	7,46 1H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,0$ $\text{J}_{\text{HH}}=7,4$	8,13, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=7,4$
17b	7,29, 2H $\text{J}_{\text{HH}}=6,8$	7,20 2H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=6,8$ $\text{J}_{\text{HH}}=7,2$	7,14 1H, ü $\text{J}_{\text{HH}}=7,2$	7,46 1H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,4$ $\text{J}_{\text{HH}}=1,2$	7,91, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=8,4$	7,43, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=1,2$	7,35, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=8,4$	7,22 1H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,4$ $\text{J}_{\text{HH}}=8,0$	7,36 1H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,0$ $\text{J}_{\text{HH}}=7,8$	8,03, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=7,8$
18a	7,46, 2H $\text{J}_{\text{HH}}=7,2$	7,31 2H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=7,2$ $\text{J}_{\text{HH}}=7,2$	7,23 1H, ü $\text{J}_{\text{HH}}=7,2$	7,58 1H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,4$ $\text{J}_{\text{HH}}=1,2$	8,12, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=8,4$	7,45, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=1,2$	7,38, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=7,7$	7,28 1H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=7,7$ $\text{J}_{\text{HH}}=7,0$	7,48 1H, i $\text{J}_{\text{HH}}=7,0$	8,14 1H, t
18b	7,46, 2H $\text{J}_{\text{HH}}=7,0$	7,28 2H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,2$ $\text{J}_{\text{HH}}=7,0$	7,22 1H, ü $\text{J}_{\text{HH}}=8,2$	7,46 1H, t	8,01 1H, t	7,43 1H, t	7,38, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=8,0$	7,24 1H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,0$ $\text{J}_{\text{HH}}=6,6$	7,29 1H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,2$ $\text{J}_{\text{HH}}=6,6$	8,08, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=8,2$
19a	7,47, 2H $\text{J}_{\text{HH}}=7,4$	7,31 2H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=7,4$ $\text{J}_{\text{HH}}=7,4$	7,23 1H, ü $\text{J}_{\text{HH}}=7,4$	7,55 1H, t	8,12 1H, t	7,45 1H, t	7,38, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=8,0$	7,27 1H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,0$ $\text{J}_{\text{HH}}=8,6$	7,39, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=8,6$	8,14 1H, t
19b	7,45, 2H $\text{J}_{\text{HH}}=7,6$	7,35 2H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=7,6$ $\text{J}_{\text{HH}}=8,2$	7,17 1H, ü $\text{J}_{\text{HH}}=8,2$	7,44 1H, t	7,89 1H, t	7,38 1H, t	7,43, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=8,6$	7,33 1H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,5$ $\text{J}_{\text{HH}}=8,6$	7,19 1H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,0$ $\text{J}_{\text{HH}}=8,5$	8,02, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=8,0$
20a	7,42, 2H $\text{J}_{\text{HH}}=8,4$	7,38, 2H $\text{J}_{\text{HH}}=8,4$	-	7,58 1H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,2$ $\text{J}_{\text{HH}}=1,4$	8,12, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=8,2$	7,46 1H, i $\text{J}_{\text{HH}}=1,4$	7,43, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=7,8$	7,24 1H, ii $\text{J}_{\text{HH}}=8,2$ $\text{J}_{\text{HH}}=7,8$	7,48, 1H $\text{J}_{\text{HH}}=8,2$	8,14 1H, t

Çizelge 5.6 Bileşiklerin yapısında bulunan aromatik hidrojen atomlarına ait ^1H NMR analiz verileri (devam)

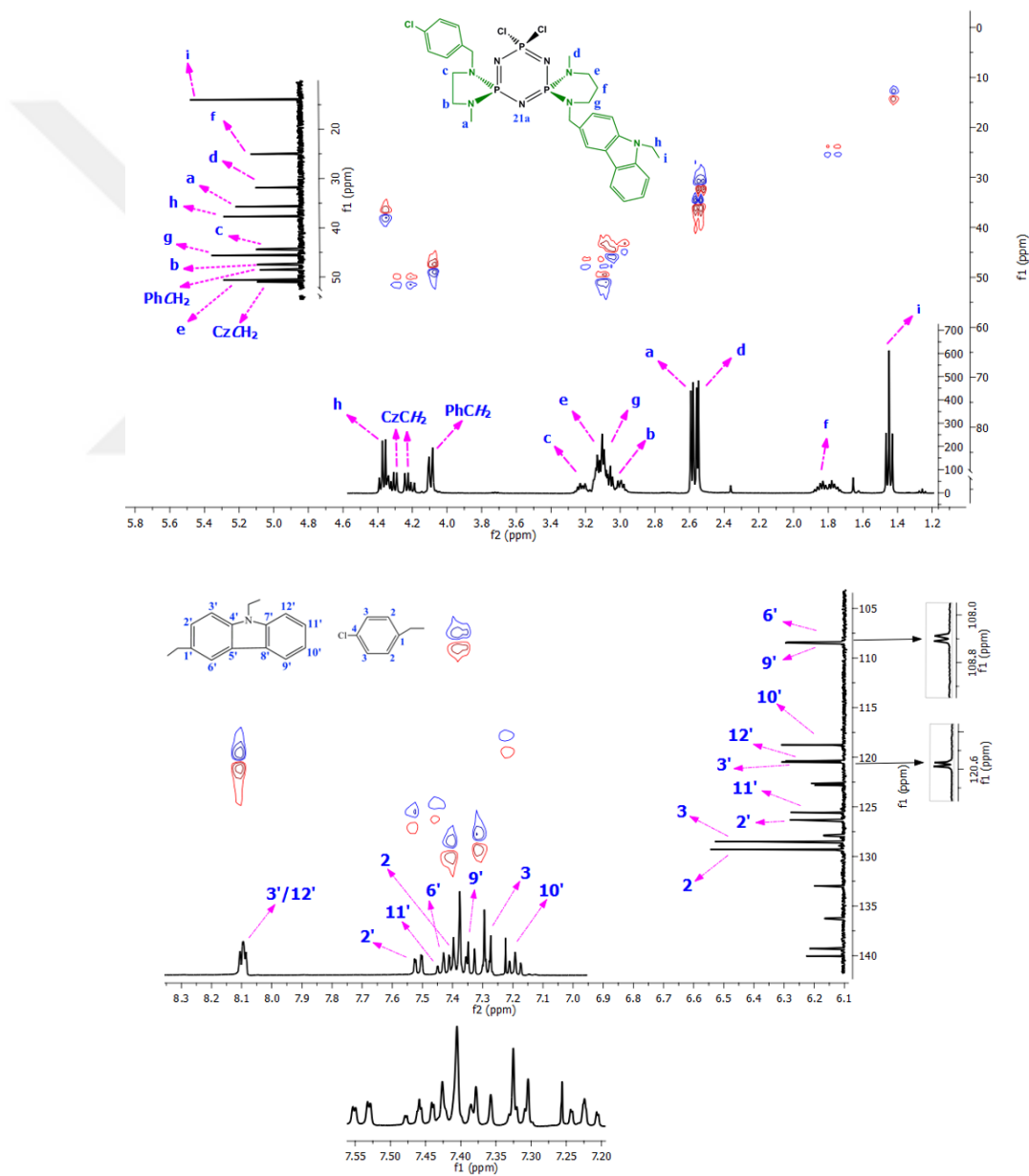
20b	7,38, 2H i $^3J_{\text{HH}}=8,2$	7,30, 2H i $^3J_{\text{HH}}=8,0$	-	7,47, 1H i $^3J_{\text{HH}}=8,0$	7,95, 1H i $^3J_{\text{HH}}=8,0$	7,44 1H, t	7,43, 1H i $^3J_{\text{HH}}=8,0$	7,24 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=8,0$ $^3J_{\text{HH}}=7,8$	7,45 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=7,8$ $^3J_{\text{HH}}=8,0$	8,12, 1H i $^3J_{\text{HH}}=8,0$
21a	7,42, 2H i $^3J_{\text{HH}}=8,2$	7,32, 2H i $^3J_{\text{HH}}=8,2$	-	7,55 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=8,0$ $^4J_{\text{HH}}=1,4$	8,12, 1H i $^3J_{\text{HH}}=8,0$	7,45 1H, i $^4J_{\text{HH}}=1,4$	7,38, 1H i $^3J_{\text{HH}}=8,2$	7,23 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=8,2$ $^3J_{\text{HH}}=7,8$	7,48, 1H i $^3J_{\text{HH}}=7,8$	8,12 1H, t
21b	7,38, 2H i $^3J_{\text{HH}}=8,4$	7,15, 2H i $^3J_{\text{HH}}=8,4$	-	7,45 1H, t	7,90 1H, t	7,43 1H, t	7,29, 1H i $^3J_{\text{HH}}=8,4$	7,17 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=8,4$ $^3J_{\text{HH}}=6,8$	7,20 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=6,8$ $^3J_{\text{HH}}=7,8$	8,03, 1H i $^3J_{\text{HH}}=7,8$
22a	7,40, 2H i $^3J_{\text{HH}}=6,8$	7,32, 2H i $^3J_{\text{HH}}=6,8$	-	7,57 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=7,7$ $^4J_{\text{HH}}=1,2$	8,11, 1H i $^3J_{\text{HH}}=7,7$	7,40 1H, i $^4J_{\text{HH}}=1,2$	7,38, 1H i $^3J_{\text{HH}}=8,0$	7,24 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=8,0$ $^3J_{\text{HH}}=7,4$	7,46, 1H i $^3J_{\text{HH}}=7,4$	8,13 1H, t
22b	7,27, 2H i $^3J_{\text{HH}}=8,2$	7,21, 2H i $^3J_{\text{HH}}=8,2$	-	7,46 1H, t	8,00 1H, t	7,39 1H, t	7,38, 1H i $^3J_{\text{HH}}=8,0$	7,15 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=8,8$ $^3J_{\text{HH}}=8,0$	7,42 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=8,8$ $^3J_{\text{HH}}=8,2$	8,08, 1H i $^3J_{\text{HH}}=8,2$
23a	7,41, 2H i $^3J_{\text{HH}}=8,4$	7,31, 2H i $^3J_{\text{HH}}=8,4$	-	7,53, 1H i $^3J_{\text{HH}}=8,2$	8,11, 1H i $^3J_{\text{HH}}=8,2$	7,40 1H, t	7,40, 1H i $^3J_{\text{HH}}=8,0$	7,23 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=8,0$ $^3J_{\text{HH}}=7,2$	7,46, 1H i $^3J_{\text{HH}}=7,2$	8,12 1H, t
23b	7,38, 2H i $^3J_{\text{HH}}=8,2$	7,08, 2H i $^3J_{\text{HH}}=8,2$	-	7,47 1H, t	7,89 1H, s	7,43 1H, t	7,44, 1H i $^3J_{\text{HH}}=8,4$	7,17 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=8,4$ $^3J_{\text{HH}}=8,4$	7,19 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=7,6$ $^3J_{\text{HH}}=8,4$	8,03, 1H i $^3J_{\text{HH}}=7,6$
24a	7,38, 2H i $^3J_{\text{HH}}=8,0$	7,36 2H, ii $^3J_{\text{HH}}=8,0$ $^3J_{\text{HH}}=7,2$	7,28 1H, ü $^3J_{\text{HH}}=7,2$	7,59 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=8,4$ $^4J_{\text{HH}}=1,6$	8,13, 1H i $^3J_{\text{HH}}=7,6$	7,37 1H, i $^4J_{\text{HH}}=1,6$	7,41, 1H i $^3J_{\text{HH}}=8,0$	7,37 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=8,4$ $^3J_{\text{HH}}=8,0$	7,48 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=8,0$ $^3J_{\text{HH}}=8,4$	8,15, 1H i $^3J_{\text{HH}}=8,0$
24b	7,38, 2H i $^3J_{\text{HH}}=8,2$	7,23 2H, ii $^3J_{\text{HH}}=8,0$ $^3J_{\text{HH}}=8,2$	7,22 1H, ü $^3J_{\text{HH}}=8,0$	7,47 1H, t	7,97 1H, t	7,38 1H, t	7,44 1H, i $^3J_{\text{HH}}=6,8$	7,12 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=7,6$ $^3J_{\text{HH}}=6,8$	7,45 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=7,8$ $^3J_{\text{HH}}=7,6$	8,05, 1H i $^3J_{\text{HH}}=7,8$
25a	7,37, 2H i $^3J_{\text{HH}}=7,8$	7,34 2H, ii $^3J_{\text{HH}}=7,8$ $^3J_{\text{HH}}=7,8$	7,22 1H, ü $^3J_{\text{HH}}=7,8$	7,58 1H, i $^3J_{\text{HH}}=9,0$	8,12, 1H i $^3J_{\text{HH}}=9,0$	7,39 1H, t	7,43, 1H i $^3J_{\text{HH}}=7,5$	7,26 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=7,5$ $^3J_{\text{HH}}=8,2$	7,46 1H, i $^3J_{\text{HH}}=8,2$	8,12 1H, t
25b	7,38, 2H i $^3J_{\text{HH}}=8,1$	7,21 2H, ii $^3J_{\text{HH}}=6,6$ $^3J_{\text{HH}}=8,1$	7,22 1H, ü $^3J_{\text{HH}}=6,6$	7,46 1H, t	7,96 1H, t	7,25 1H, t	7,44, 1H i $^3J_{\text{HH}}=7,5$	7,12 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=7,5$ $^3J_{\text{HH}}=7,5$	7,39 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=8,1$ $^3J_{\text{HH}}=7,5$	8,05, 1H i $^3J_{\text{HH}}=8,1$
26a	7,41, 2H i $^3J_{\text{HH}}=7,5$	7,40 2H, ii $^3J_{\text{HH}}=7,5$ $^3J_{\text{HH}}=7,9$	7,29 1H, ü $^3J_{\text{HH}}=7,9$	7,55 1H, i $^3J_{\text{HH}}=8,0$	8,13, 1H i $^3J_{\text{HH}}=8,0$	7,44 1H, t	7,36 1H, i $^3J_{\text{HH}}=7,3$	7,25 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=7,4$ $^3J_{\text{HH}}=7,3$	7,48 1H, ii $^3J_{\text{HH}}=7,8$ $^3J_{\text{HH}}=7,4$	8,13, 1H i $^3J_{\text{HH}}=7,8$

Çizelge 5.6 Bileşiklerin yapısında bulunan aromatik hidrojen atomlarına ait ^1H NMR analiz verileri (devam)

26b	7,38, 2H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=8,2$	7,34 2H, ii $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=8,6$ $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=8,2$	7,22 1H, ü $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=8,6$	7,46 1H, ii $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=6,8$ $\text{i}^4\text{J}_{\text{HH}}=1,2$	7,92 1H, t	7,43, 1H $\text{i}^4\text{J}_{\text{HH}}=1,2$	7,18, 1H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=6,2$	7,12 1H, ii $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=6,8$ $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=6,2$	7,44 1H, ii $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,4$ $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=6,8$	8,01, 1H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,4$
27a	7,39, 2H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=8,3$	7,32 2H, i $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=8,3$	-	7,58 1H, ii $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=9,2$ $\text{i}^4\text{J}_{\text{HH}}=1,4$	8,12, 1H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=9,2$	7,47, 1H $\text{i}^4\text{J}_{\text{HH}}=1,4$	7,40, 1H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,9$	7,25 1H, ii $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=6,8$ $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,9$	7,46 1H, ii $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,2$ $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=6,8$	8,14, 1H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,2$
27b	7,25, 2H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=8,4$	7,21 2H, i $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=8,4$	-	7,48 1H, t	7,97 1H, t	7,44 1H, t	7,39, 1H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,2$	7,02 1H, ii $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,4$ $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,2$	7,45 1H, ii $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,4$ $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,4$	8,05, 1H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,4$
28a	7,38, 2H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,8$	7,31 2H, i $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,8$	-	7,57 1H, i $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,8$	8,12, 1H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,8$	7,45 1H, t	7,41, 1H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,8$	7,22 1H, i $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,8$	7,47 1H, t	8,12 1H, t
28b	7,08, 2H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,8$	7,02 2H, i $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,8$	-	7,39 1H, t	7,95 1H, t	7,38 1H, t	7,35, 1H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,6$	7,21 1H, ii $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,6$ $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,8$	7,45 1H, i $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,8$	8,12 1H, t
29a	7,40, 2H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=8,2$	7,37 2H, i $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=8,2$	-	7,52 1H, ii $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=8,0$ $\text{i}^4\text{J}_{\text{HH}}=1,2$	8,11, 1H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=8,0$	7,45 1H, i $\text{i}^4\text{J}_{\text{HH}}=1,2$	7,31, 1H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=8,2$	7,24 1H, ii $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,6$ $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=8,2$	7,45 1H, ii $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=8,0$ $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=7,6$	8,12, 1H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=8,0$
29b	7,39, 2H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=8,2$	7,28 2H, i $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=8,2$	-	7,48 1H, t	7,92 1H, t	7,44 1H, t	7,22, 1H $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=8,4$	7,03 1H, ii $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=6,8$ $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=8,4$	7,45 1H, i $\text{i}^3\text{J}_{\text{HH}}=6,8$	8,12 1H, t

t: tek pik; i: ikili pik; ü: üçlü pik; d: dördlü pik; ii: ikilinin ikilisi pik; çp: çoklu pik

2D-HSQC tekniğinin, birbirine doğrudan bağlı C ve H atomları arasındaki eşleşme sabiti ($^1J_{CH}$) değerlerini kullanarak bileşiklerin yapısında bulunan C ve H çekirdeklerinin kimyasal kayma değerlerinin belirlenmesinde oldukça faydalı bir spektroskopik teknik olduğu bilinmektedir. Tez kapsamında, **21a** bileşiğinin HSQC spektrumu kaydedilmiştir (Şekil 5.4). Bu spektrum, simetrik olmayan dispirofosfazen bileşiklerinde bulunan benzildiamin ve karbazolildiamin ligantlarının yapısında bulunan alifatik ve aromatik karbon ve protonların kimyasal kayma değerlerinin tespit edilmesinde oldukça yararlı olmuştur.



Şekil 5.4 **21a** bileşiğinin HSQC spektrumu

5.1.4 Bileşiklerin kütle spektrumları ile ilgili veriler ve yorumlar

Sentezlenen orijinal fosfazen türevlerinin, kütle spektrumları ESI-MS (electrospray ionization-mass spectrometry) veya HRMS (high resolution mass spectrometry) yöntemi ile kaydedilmiştir. Bileşiklerin kütleleri ^{35}Cl izotopu esas alınarak hesaplanmıştır. Kaydedilen kütle spektrumlarında, tüm dispirofosfazen bileşikleri için protonlanmış molekül iyon $[\text{MH}]^+$ pikleri gözlenmiştir (Çizelge 5.7). Maddelerin kütle spektrumları EK’de sunulmuştur. Beklenen iyon piklerinin gözlenmesi tasarlanan bileşiklerin oluştuğuna dair önemli bilgiler sunmuştur.

Çizelge 5.7 Sentezlenen bileşiklerin kütle analiz verileri

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan (M/Z)	Deneyisel
16a	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_2\text{C}_{28}\text{H}_{35}$	646,16	647,94 $[\text{MH}]^+$
16b	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_2\text{C}_{28}\text{H}_{35}$	646,16	647,94 $[\text{MH}]^+$
17a	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_2\text{C}_{29}\text{H}_{37}$	660,17	661,65 $[\text{MH}]^+$
17b	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_2\text{C}_{29}\text{H}_{37}$	660,17	661,67 $[\text{MH}]^+$
18a	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_2\text{C}_{29}\text{H}_{37}$	660,17	661,96 $[\text{MH}]^+$
18b	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_2\text{C}_{29}\text{H}_{37}$	660,17	661,90 $[\text{MH}]^+$
19a	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_2\text{C}_{30}\text{H}_{39}$	674,19	675,21 $[\text{MH}]^+$
19b	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_2\text{C}_{30}\text{H}_{39}$	674,19	675,21 $[\text{MH}]^+$
20a	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_3\text{C}_{28}\text{H}_{34}$	680,12	681,84 $[\text{MH}]^+$
20b	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_3\text{C}_{28}\text{H}_{34}$	680,12	681,87 $[\text{MH}]^+$
21a	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_3\text{C}_{29}\text{H}_{36}$	694,13	695,14 $[\text{MH}]^+$
21b	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_3\text{C}_{29}\text{H}_{36}$	694,13	695,15 $[\text{MH}]^+$
22a	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_3\text{C}_{29}\text{H}_{36}$	694,13	695,91 $[\text{MH}]^+$
22b	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_3\text{C}_{29}\text{H}_{36}$	694,13	695,84 $[\text{MH}]^+$
23a	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_3\text{C}_{30}\text{H}_{38}$	708,15	709,65 $[\text{MH}]^+$
23b	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_3\text{C}_{30}\text{H}_{38}$	708,15	709,72 $[\text{MH}]^+$
24a	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_2\text{C}_{29}\text{H}_{37}$	660,17	661,65 $[\text{MH}]^+$
24b	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_2\text{C}_{29}\text{H}_{37}$	660,17	661,67 $[\text{MH}]^+$
25a	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_2\text{C}_{30}\text{H}_{39}$	674,19	675,19 $[\text{MH}]^+$
25b	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_2\text{C}_{30}\text{H}_{39}$	674,19	675,19 $[\text{MH}]^+$
26a	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_2\text{C}_{30}\text{H}_{39}$	674,19	675,21 $[\text{MH}]^+$
26b	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_2\text{C}_{30}\text{H}_{39}$	674,19	675,20 $[\text{MH}]^+$
27a	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_3\text{C}_{29}\text{H}_{36}$	694,13	695,15 $[\text{MH}]^+$
27b	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_3\text{C}_{29}\text{H}_{36}$	694,13	695,15 $[\text{MH}]^+$
28a	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_3\text{C}_{30}\text{H}_{38}$	708,15	709,15 $[\text{MH}]^+$
28b	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_3\text{C}_{30}\text{H}_{38}$	708,15	709,16 $[\text{MH}]^+$
29a	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_3\text{C}_{30}\text{H}_{38}$	708,15	709,72 $[\text{MH}]^+$
29b	$\text{P}_3\text{N}_8\text{Cl}_3\text{C}_{30}\text{H}_{38}$	708,15	709,63 $[\text{MH}]^+$

5.1.5 Bileşiklerin element analizleri ile ilgili veriler ve yorumlar

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin element analiz sonuçları değerlendirildiğinde hesaplanan değerlerin deneysel değerler ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen veriler, sentezlenen bileşikler için önerilen yapıları doğrular niteliktedir. Elementel analiz sonuçları Çizelge 5.8’de sunulmuştur.

Çizelge 5.8 Sentezlenen bileşiklerin element analiz sonuçları

Bileşik	Kapalı Formülü	Hesaplanan değerler (Deneysel değerler)		
		C	H	N
16a	$C_{28}H_{35}Cl_2N_8P_3 \cdot 1/2H_2O$	51,23 (51,62)	5,53 (5,59)	17,31 (17,07)
16b	$C_{28}H_{35}Cl_2N_8P_3 \cdot 1/2H_2O$	51,23 (51,15)	5,53 (5,37)	17,31 (16,84)
17a	$C_{29}H_{37}Cl_2N_8P_3$	52,66 (52,42)	5,64 (5,60)	16,94 (16,80)
17b	$C_{29}H_{37}Cl_2N_8P_3$	52,66 (52,31)	5,64 (5,66)	16,94 (16,92)
18a	$C_{29}H_{37}Cl_2N_8P_3 \cdot 1/2H_2O$	51,95 (52,06)	5,71 (5,72)	16,71 (16,73)
18b	$C_{29}H_{37}Cl_2N_8P_3$	52,66 (52,84)	5,64 (5,93)	16,94 (16,71)
19a	$C_{30}H_{39}Cl_2N_8P_3$	53,34 (53,14)	5,82 (5,99)	16,59 (16,38)
19b	$C_{30}H_{39}Cl_2N_8P_3$	53,34 (53,08)	5,82 (5,72)	16,59 (16,46)
20a	$C_{28}H_{34}Cl_3N_8P_3 \cdot 1/2C_4H_8O$	50,19 (49,95)	5,33 (5,30)	15,61 (15,82)
20b	$C_{28}H_{34}Cl_3N_8P_3 \cdot 1/2C_4H_8O$	50,19 (49,81)	5,33 (5,21)	15,61 (15,87)
21a	$C_{29}H_{36}Cl_3N_8P_3$	50,05 (49,79)	5,21 (5,18)	16,10 (15,88)
21b	$C_{29}H_{36}Cl_3N_8P_3 \cdot 1/2H_2O$	49,41 (49,78)	5,29 (5,25)	15,90 (15,68)
22a	$C_{29}H_{36}Cl_3N_8P_3 \cdot 1/2C_4H_8O$	50,87 (50,65)	5,51 (5,45)	15,31 (15,74)
22b	$C_{29}H_{36}Cl_3N_8P_3$	50,05 (50,17)	5,21 (5,34)	16,10 (15,95)
23a	$C_{30}H_{38}Cl_3N_8P_3$	50,75 (50,57)	5,39 (5,53)	15,78 (15,52)
23b	$C_{30}H_{38}Cl_3N_8P_3$	50,75 (50,53)	5,39 (5,59)	15,78 (15,61)
24a	$C_{29}H_{37}Cl_2N_8P_3$	52,66 (52,45)	5,64 (5,81)	16,94 (16,79)
24b	$C_{29}H_{37}Cl_2N_8P_3$	52,66 (52,37)	5,64 (5,81)	16,94 (16,52)
25a	$C_{30}H_{39}Cl_2N_8P_3$	53,34 (53,05)	5,82 (5,71)	16,59 (16,38)
25b	$C_{30}H_{39}Cl_2N_8P_3$	53,34 (53,01)	5,82 (5,88)	16,59 (15,93)
26a	$C_{30}H_{39}Cl_2N_8P_3 \cdot 1/2C_4H_8O$	54,01 (53,80)	6,09 (6,13)	15,75 (16,07)
26b	$C_{30}H_{39}Cl_2N_8P_3$	53,34 (53,74)	5,82 (5,90)	16,59 (16,18)
27a	$C_{29}H_{36}Cl_3N_8P_3 \cdot 1/2H_2O$	49,41 (49,40)	5,29 (5,24)	15,90 (15,48)
27b	$C_{29}H_{36}Cl_3N_8P_3$	50,05 (50,63)	5,21 (5,10)	16,10 (16,10)
28a	$C_{30}H_{38}Cl_3N_8P_3$	50,75 (50,92)	5,39 (5,57)	15,78 (15,56)
28b	$C_{30}H_{38}Cl_3N_8P_3$	50,75 (50,46)	5,39 (5,54)	15,78 (15,65)
29a	$C_{30}H_{38}Cl_3N_8P_3$	50,75 (50,56)	5,39 (5,67)	15,78 (15,52)
29b	$C_{30}H_{38}Cl_3N_8P_3$	50,75 (50,90)	5,39 (5,69)	15,78 (15,42)

Element analiz sonuçları irdelendiğinde **16a/16b**, **18a**, **21b**, **27a** numaralı bileşiklerin yapısında 0,5 mol H_2O , **20a/20b**, **22a**, **26a** numaralı bileşiklerin yapısında ise 0,5 mol THF bulunduğu tespit edilmiştir. Bu moleküllerin, sentez sürecinde kullanılan çözücünden ve ortamdaki nemden dolayı bileşiklerin yapısında var olduklarını düşündürmektedir.

5.1.6 Bileşiklerin IR analizleri ile ilgili veriler ve yorumlar

Dispirofosfazen bileşiklerinin yapısında bulunan fonksiyonel grupların IR bölgesinde absorpsiyon yapması sonucunda gözlenen karakteristik sinyaller, trimerik fosfazen bileşiğinin süstitüsyona uğradığını işaret etmiştir. Bileşiklerin IR analiz verileri Çizelge 5.9’ da, IR spektrumları ise EK’de sunulmuştur.

Çizelge 5.9 Sentezlenen bileşiklerin IR analiz verileri

Bileşik	ν (P=N)	ν (P-Cl)	ν (C-H) _{alif.}	ν (C-H) _{arom.}
16a	1170	576; 517	2976; 2860	3057
16b	1157	572; 513	2971; 2871	3057
17a	1167	575; 516	2973; 2859	3057
17b	1167	577; 517	2973; 2859	3060
18a	1169	575; 520	2970; 2849	3054
18b	1160	575; 517	2972; 2871	3057
19a	1170	575; 517	2934; 2859	3060
19b	1165	539; 518	2926; 2853	3060
20a	1143	544; 527	2973; 2847	3063
20b	1177	585; 521	2971; 2876	3051
21a	1149	584; 528	2937; 2860	3057
21b	1170	579; 532	2927; 2857	3051
22a	1158	587; 528	2972; 2855	3047
22b	1159	588; 522	2975; 2869	3047
23a	1165	580; 521	2929; 2860	3060
23b	1152	570; 530	2934; 2851	3063
24a	1131	572; 534	2922; 2845	3028
24b	1162	569; 539	2937; 2846	3054
25a	1123	573; 531	2966; 2842	3057
25b	1123	567; 538	2969; 2844	3057
26a	1115	562; 537	2973; 2845	3031
26b	1115	562; 535	2974; 2845	3031
27a	1123	563; 529	2973; 2850	3054
27b	1159	567; 535	2969; 2866	3053
28a	1149	571; 536	2971; 2867	3052
28b	1156	570; 535	2973; 2856	3051
29a	1130	589; 535	2940; 2838	3051
29b	1122	575; 533	2936; 2845	3051

Trimerik fosfazen halkasını oluşturan P=N bağına ait titreşim frekansları sırasıyla 1115-1177 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir. P-Cl bağlarına ait bandlar, 539-589 cm⁻¹ (asimetrik) ve 513-539 cm⁻¹ (simetrik) aralığında tespit edilmiştir. Gözlenen bu titreşim frekansları, trimerik fosfazen halkasının varlığını kanıtlamıştır. Ayrıca, P-Cl bağlarına ait bandların olması, monospirofosfazen bileşiğinin kısmen sübstitüsyona uğradığının kanıtı olmuştur. Ayrıca, ligantların yapısında bulunan aromatik C-H bağlarına ait titreşim frekansları, 3028-3063 cm⁻¹ aralığında belirlenmiştir. Alifatik C-H bağlarına ait asimetrik ve simetrik titreşimler sırasıyla 2922-2976 cm⁻¹ ve 2838-2876 cm⁻¹ aralığında gözlenmiştir. Bu bandların varlığı, trimerik fosfazen halkasına bağlı diamin gruplarının kanıtı niteliğindedir.

5.1.7 Bileşiklerin X-ışınları kristallografi analiz sonuçları ve yorumlar

Sentezlenen bileşiklerden dokuz tanesinin (**16b**, **22a/22b**, **24b**, **25b**, **27a/27b** ve **28a/28b**) kristallografik analizleri için uygun tek kristalleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin moleküler ve kristal yapıları, X-ışını kristallografi tekniği ile incelenmiştir. Bileşiklerin ORTEP diyagramları, Şekil 5.5'te sunulmuştur. ORTEP diyagramlarının incelenmesi sonucunda **16b**, **22b**, **24b**, **25b**, **27b** ve **28b** bileşiklerinin, spiro halkalardaki N-**R** (R:CH₃, C₂H₅) gruplarının uzaysal yönelimleri dikkate alındığında cis-konfigürasyonuna sahip oldukları, **22a**, **27a** ve **28a** bileşiklerinin ise trans-konfigürasyonunda oldukları belirlenmiştir. Kristallografik veriler Çizelge 5.10'da sunulmuştur. Bileşiklerin ana iskeletini oluşturan trimerik fosfazen halkalarının konformasyonları; **16b** [$\varphi_2 = 97.8(5)^\circ$, $\theta_2 = 62.1(4)^\circ$, $Q_T = 0.200(1) \text{ \AA}$] ve **22a** [$\varphi_2 = 256.3(7)^\circ$, $\theta_2 = 115.0(6)^\circ$, $Q_T = 0.149(2) \text{ \AA}$] bileşikleri için burkulmuş kayık (twisted-boat), **22b** [$\varphi_2 = 65.6(6)^\circ$, $\theta_2 = 72.3(5)^\circ$, $Q_T = 0.127(1) \text{ \AA}$], **24b** [$\varphi_2 = 70.8(2.6)^\circ$, $\theta_2 = 75.0(2.4)^\circ$, $Q_T = 0.027(2) \text{ \AA}$], **25b** [$\varphi_2 = 23.0(2.6)^\circ$, $\theta_2 = 114.4(2.2)^\circ$, $Q_T = 0.052(2) \text{ \AA}$], **27a** [$\varphi_2 = 52.7(4)^\circ$, $\theta_2 = 75.9(4)^\circ$, $Q_T = 0.144(1) \text{ \AA}$], **28a** [$\varphi_2 = -49.8(8)^\circ$, $\theta_2 = 110.6(6)^\circ$, $Q_T = 0.175(2) \text{ \AA}$], **28b** [$\varphi_2 = 45.3(7)^\circ$, $\theta_2 = 86.2(7)^\circ$, $Q_T = 0.107(1) \text{ \AA}$] numaralı bileşikler için düzleşmiş kayık (flattened-boat), bileşik **27b** [$\varphi_2 = 85.3(5)^\circ$, $\theta_2 = 67.8(5)^\circ$, $Q_T = 0.129(1) \text{ \AA}$] bileşiği için vida-tipi burkulmuş kayık (screw-boat) olarak belirlenmiştir. **16b**, **24b**, **27b** ve **28a** bileşiklerinin yapısında bulunan 5-üyelili spiro halkaların konformasyonları yarım sandalye, **22a/22b**, **25b**, **27a** ve **28b** bileşiklerindeki ise zarf olarak tespit edilmiştir (Şekil 5.6-5.14).

Bileşiklerin kristal sistemleri ve uzay grupları, triklinik; *P-1* (bileşik cis-**16b**, cis-**24b**, trans-**27a**, cis-**27b** ve cis-**28b** için), monoklinik; *C2/c* (bileşik trans-**22a** için), ortorombik; *Pbca* (cis-**22b**), ortorombik; *P2₁2₁2₁* (cis-**25b**), ve monoklinik; *P2₁/c* (trans-**28a**) olarak saptanmıştır (Çizelge 5.10). *C2/c*, *Pbca*, *P-1* ve *P2₁/c* uzay grupları sentrosimetrik ve Sohncke uzay grubuna dahil değildir. Bu uzay gruplarına sahip olan bileşikler (**16b**, **22a/22b**, **24b**, **27a/27b**, **28a/28b**) kristal örgülerinin birim hücrelerinde her iki enantiyomeri de bulundurmak zorundadır. **Cis-25b** bileşiğinin sentrosimetrik olmayan *P2₁2₁2₁* uzay grubunda kristallendiği saptanmıştır. *P2₁2₁2₁* uzay grubu, Sohncke uzay gruplarından birisidir. Sohncke uzay grubunda yer alan bileşiklerin asimetric birimlerinde genellikle tek enantiyomer beklenmektedir. **25b** bileşiği için Flack parametresi $X=0,08(5)$ olarak belirlenmiştir. Flack parametresi değerinin “0”a yakın olması, **25b** bileşiği için belirlenen mutlak konfigürasyonun (SR') doğru olduğunu göstermektedir. Bu bileşik için belirlenen Flack parametresi, bileşiğin asimetric biriminde tek enantiyomer bulunduğuna işaret etmektedir. X-ışını kristallografi yöntemi, yapısında stereojenik merkezler içeren bileşiklerin kiral özellikleri hakkında yorum yapabilmek amacıyla kullanılabilen bir yöntemdir. Fosfazen bileşiklerindeki stereojenik fosfor atomlarının mutlak konfigürasyonları bu yöntem ile tespit edilebilmektedir. Bileşiklerin kristallografik verileri incelendiğinde, stereojenik fosfor atomlarının mutlak konfigürasyonları, rasemik karışımlardan beklendiği gibi, **16b**, **22a**, **22b**, **24b**, **25b**, **27a**, **27b**, **28a** ve **28b** bileşikleri için sırasıyla SR', RR', RS', RS', SR', SS', SR', SS' ve SR' olarak bulunmuştur.

Çizelge 5.10 Dispirofosfazen bileşiklerinin X-ışını kristallografi verileri

Bileşik	16b	22a	22b	24b	25b	27a	27b	28a	28b
Ampirik Formül	$C_{28}H_{35}Cl_2N_8P_3$	$C_{29}H_{36}Cl_3N_8P_3$	$C_{29}H_{36}Cl_3N_8P_3$	$C_{29}H_{37}Cl_2N_8P_3$	$C_{30}H_{39}Cl_2N_8P_3$	$C_{29}H_{36}Cl_3N_8P_3$	$C_{29}H_{36}Cl_3N_8P_3$	$C_{30}H_{38}Cl_3N_8P_3$	$C_{30}H_{38}Cl_3N_8P_3$
Fw	647.45	695.92	695.92	661.48	675.50	695.92	695.92	709.94	709.94
Kristal Sistemi	Triklinik	Monoklinik	Ortorombik	triklinik	ortorombik	triklinik	triklinik	monoklinik	triklinik
Uzay Grubu	<i>P</i> -1	<i>C</i> 2/ <i>c</i>	<i>Pbca</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> -1
<i>a</i> (Å)	9.0355(3)	33.9988(6)	22.1066(5)	7.8979(3)	7.7939(3)	9.7987 (3)	9.1476 (3)	13.2316 (3)	9.9621 (3)
<i>b</i> (Å)	12.6247(5)	8.9587(3)	9.3979(4)	14.9798 (4)	20.1813 (5)	13.6922 (4)	13.2788 (4)	14.0810 (4)	11.8739 (4)
<i>c</i> (Å)	14.6643(5)	21.5431(5)	30.6163(6)	15.3863 (4)	21.3583 (5)	14.5007 (5)	14.6342 (4)	18.6012 (5)	15.4860 (5)
α (°)	68.434(2)	90	90	68.285(2)	90	114.892 (4)	68.520 (2)	90	70.073 (2)
β (°)	75.880(3)	97.125(2)	90	88.169(3)	90	91.245 (3)	78.546 (3)	102.869 (3)	76.669 (3)
γ (°)	84.133(3)	90	90	84.001(3)	90	109.151 (4)	79.435 (3)	90	84.400 (3)
<i>V</i> (Å ³)	1508.51(10)	6511.0(3)	6360.7(3)	1681.85(9)	3359.47 (17)	1637.85 (9)	1609.23 (8)	3378.61 (15)	1675.38 (9)
<i>Z</i>	2	8	8	2	4	2	2	4	2
ρ (Cal.) (g cm ⁻³)	1.425	1.420	1.453	1.306	1.336	1.411	1.436	1.396	1.407
Toplam yansıma sayısı	18862	27267	57800	25547	17657	19620	24447	37988	19104
Yansıma Sayısı	6921	7459	7292	7700	7706	7506	7369	7733	7654
<i>R</i> _{int}	0.031	0.048	0.0374	0.032	0.052	0.027	0.020	0.078	0.031
2 θ _{max} (°)	54.97	54.96	54.96	54.96	54.98	54.96	54.96	54.96	54.96
Parametre sayısı	373	391	391	382	391	391	7369	400	400
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2 σ (<i>F</i> ²)]	0.038	0.049	0.035	0.042	0.050	0.036	0.033	0.058	0.038
w <i>R</i>	0.099	0.130	0.091	0.118	0.102	0.100	0.090	0.185	0.095
<i>S</i>	1.05	1.02	1.07	1.04	1.01	1.03	1.03	1.07	1.04

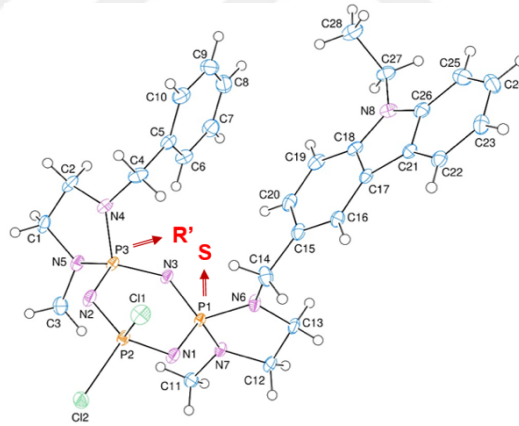
Çizelge 5.11 Dispirofosfazenlerin bağ uzunlukları ve bağ açıları

	16b	22a	22b	24b	25b	27a	27b	28a	28b
P1– N1	1.6241(16)	1.613(2)	1.6166(15)	1.6106 (17)	1.552 (3)	1.6222 (14)	1.6187 (14)	1.614 (3)	1.6200 (15)
P1– N3	1.5969(15)	1.590(2)	1.5891(15)	1.5829 (14)	1.557 (3)	1.5843 (13)	1.5924 (13)	1.595 (3)	1.5952 (15)
P1– N4	-	-	-	-	-	-	-	1.646 (3)	1.6504 (16)
P1– N5	-	-	-	-	-	-	-	1.652 (3)	1.6429 (16)
P2– N1	1.5675(16)	1.561(2)	1.5576(15)	1.5569 (17)	1.609 (3)	1.5626 (14)	1.5633 (13)	1.563 (3)	1.5614 (16)
P2– N2	1.5653(16)	1.560(2)	1.5632(15)	1.5620 (15)	1.596 (2)	1.5645 (13)	1.5635 (13)	1.558 (3)	1.5591 (16)
P2– N4	-	-		-	1.651 (3)	-	-	-	-
P2– N5	-	-		-	1.658 (2)	-	-	-	-
P3– N2	1.6246(17)	1.618(2)	1.6171(15)	1.6033 (15)	1.583 (2)	1.6095 (14)	1.6263 (13)	1.627 (3)	1.6311 (15)
P3– N3	1.5907(15)	1.581(2)	1.5997(15)	1.5940 (14)	1.623 (3)	1.6027 (13)	1.5877 (13)	1.582 (3)	1.5885 (15)
P1– N6	1.6391(17)	1.633(2)	1.6557(14)	1.6388 (16)	-	1.6572 (13)	1.6607 (13)	-	-
P1– N7	1.6434(16)	1.645(2)	1.6427(15)	1.6344 (16)	-	1.6485 (14)	1.6318 (14)	-	-
P3– N4	1.6443(16)	1.639(2)	1.6400(15)	1.6517 (16)	-	1.6584 (13)	1.6460 (13)	-	-
P3– N5	1.6526(17)	1.645(2)	1.6444(15)	1.6526 (16)	-	1.6511 (13)	1.6557 (14)	-	-
P3– N6	-			-	1.635 (3)	-	-	-	-
P3– N7	-			-	1.637 (3)	-	-	1.646 (3)	1.6631 (16)
P3– N8	-			-	-	-	-	1.663 (3)	1.6437 (15)
P1– Cl1	-			-	2.0037 (12)	-	-	-	-
P1– Cl2	-			-	2.0301 (12)	-	-	-	-
P2– Cl1	2.0473 (7)	2.0349(10)	2.0334(6)	2.0102 (7)	-	2.0320 (6)	2.0308 (6)	2.0030 (12)	2.0207 (7)
P2– Cl2	2.0125 (7)	1.9998(10)	2.0152(6)	2.0188 (8)	-	2.0001 (6)	2.0219 (5)	2.0477 (13)	2.0248 (7)

Çizelge 5.11 Dispirofosfazenlerin bağ uzunlukları ve bağ açıları (devam)

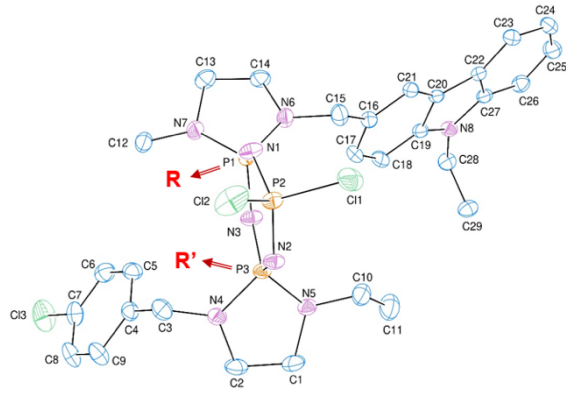
	16b	22a	22b	24b	25b	27a	27b	28a	28b
N1– P1– N3 (γ) 25b bileşiği için (α)	112.74(8)	113.02(11)	113.29(8)	112.57 (8)	122.27 (14)	113.00 (7)	113.08 (7)	112.95 (14)	112.45 (8)
N1– P2– N2 (α) 25b bileşiği için (γ)	121.18(9)	121.66(11)	121.40(8)	121.91 (8)	114.07 (13)	121.85 (7)	121.60 (7)	120.85 (15)	121.28 (8)
N2– P3– N3 (γ)	113.27(8)	113.19(11)	113.25(8)	114.22 (8)	112.48 (13)	114.33 (7)	113.75 (7)	114.27 (14)	114.46 (8)
P1– N1– P2 (β)	119.86(10)	120.34(13)	121.24(9)	122.26 (10)	120.73 (16)	121.10 (8)	121.11 (8)	121.59 (17)	122.73 (9)
P2– N2– P3 (β) 25b bileşiği için (δ)	120.24(10)	120.93(12)	121.45(9)	120.55 (9)	128.30 (16)	120.44 (9)	120.61 (8)	119.79 (17)	120.43 (10)
P1– N3– P3 (δ) 25b bileşiği için (β)	128.69(10)	128.74(14)	128.00(9)	128.42 (9)	121.90 (16)	127.61 (8)	128.29 (8)	127.65 (17)	127.78 (9)
N6– P1– N7 (γ')	93.92(8)	93.76(11)	94.49(7)	93.26 (8)	-	94.60 (7)	93.84 (7)	-	-
N4– P1– N5 (γ')	-			-	-	-	-	94.61 (13)	93.46 (8)
N4– P3– N5 (γ')	93.95(8)	93.93(11)	93.67(8)	101.95 (9)	-	102.67 (7)	101.93 (7)	-	-
N6– P3– N7 (γ')	-			-	93.43 (13)	-	-	-	-
N7– P3– N8 (γ')	-			-	-	-	-	102.16 (13)	101.75 (8)
Cl1– P2– Cl2 (α')	98.85(3)	99.53(5)	99.11(3)	99.26 (4)	-	99.36 (3)	99.20 (2)	99.56 (6)	98.79 (4)
Cl1– P1– Cl2 (α')	-			-	98.91 (5)	-	-	-	-

Moleküler ve katı hal yapıları belirlenen dispirofosfazen türevlerinin halka içi bağ açılarının pendant kollar olan benzil ve karbazolildiamin ligandlarının etkisiyle $N_3P_3Cl_6$ bileşiğinin [α , α' , β and δ : 118.3(2)°, 101.2(1)°, 121.4(1)° and 121.4(1)°] sahip olduğu bağ açısına göre genellikle daraldığı tespit edilmiştir. Benzildiamin ligandının etkisiyle halka içi bağ açısının [(N1-P2-N2); **25b** bileşiği için, (N2-P3-N3); **16b**, **22a/22b**, **24b**, **27a/27b** ve **28a/28b** bileşikleri için] 113.19°-114.46° aralığında değiştiği, karbazolildiamin ligandının etkisiyle ise halka içi bağ açısının [(N2-P3-N3); **25b** bileşiği için, (N3-P1-N1); **16b**, **22a/22b**, **24b**, **27a/27b** ve **28a/28b** bileşikleri için] 112.45°-113.29° aralığında değiştiği saptanmıştır. Ayrıca, bileşiklerin halka içi ve halka dışı P-N bağ uzunluklarının sırasıyla 1.552-1.6311 Å ve 1.6318-1.6631 Å aralığında değiştiği belirlenmiştir. Halka içi P-N bağ uzunluğunun, beklendiği gibi, halka dışı P-N bağlarından önemli ölçüde kısa olduğu açıktır (Çizelge 5.11). Sonuç olarak bağ uzunlukları ve bağ açılarındaki değişikliklerin nedeni olarak cis ve trans dispirofosfazenlerin yapısındaki trimerik fosfazen halkalarının ve spiro halkaların konformasyonlarındaki farklılıklar ve negatif hiperkonjugasyon düşünülebilir.

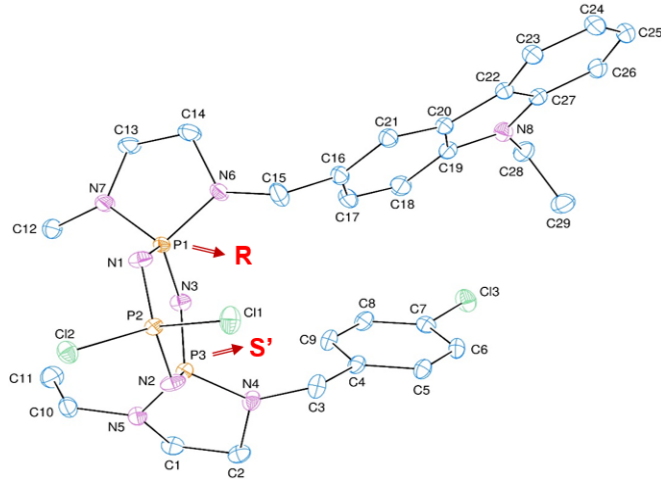


cis-16b bileşiğinin ORTEP diyagramı

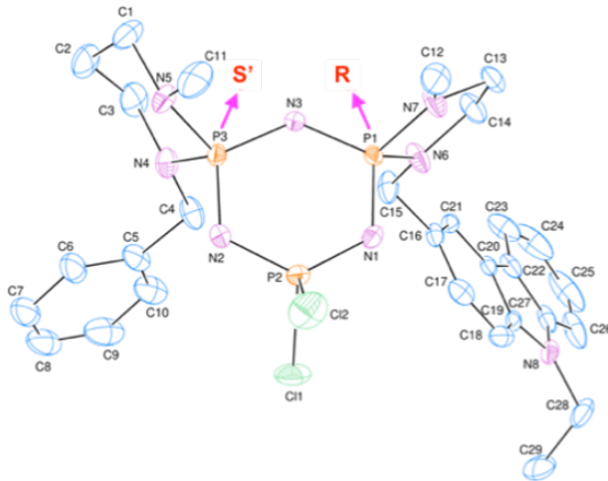
Şekil 5.5 **16b**, **22a/22b**, **24b**, **25b**, **27a/27b** ve **28a/28b** bileşiklerinin ORTEP diyagramları



trans-22a bileşığının ORTEP diyagramı

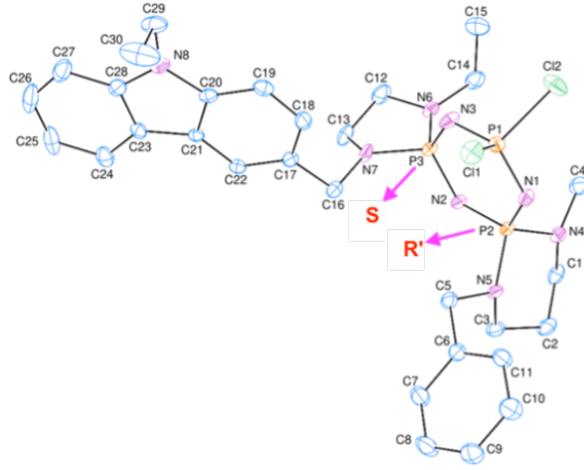


cis-22b bileşığının ORTEP diyagramı

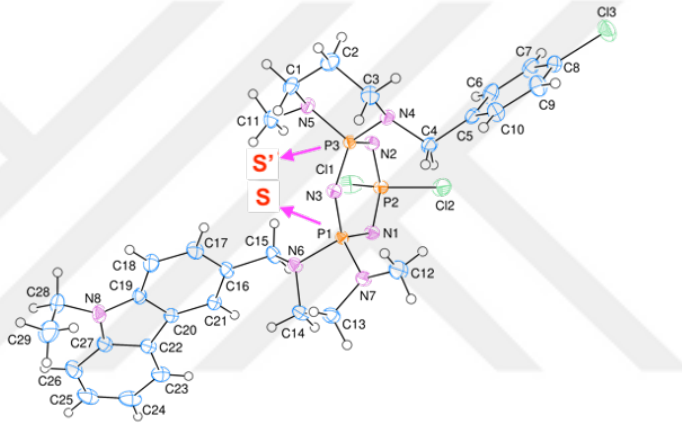


cis-24b bileşığının ORTEP diyagramı

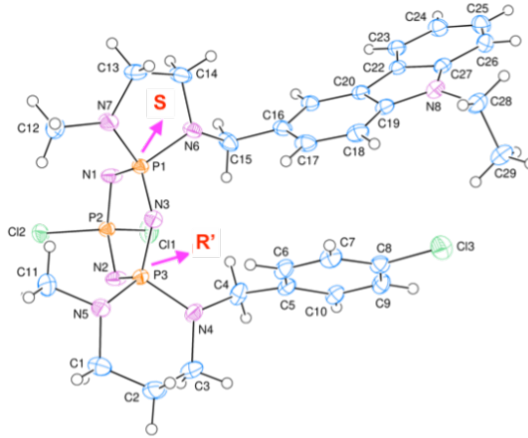
Şekil 5.5 **16b**, **22a/22b**, **24b**, **25b**, **27a/27b** ve **28a/28b** bileşiklerinin ORTEP diyagramları (devam)



cis-25b bileşiğinin ORTEP diyagramı

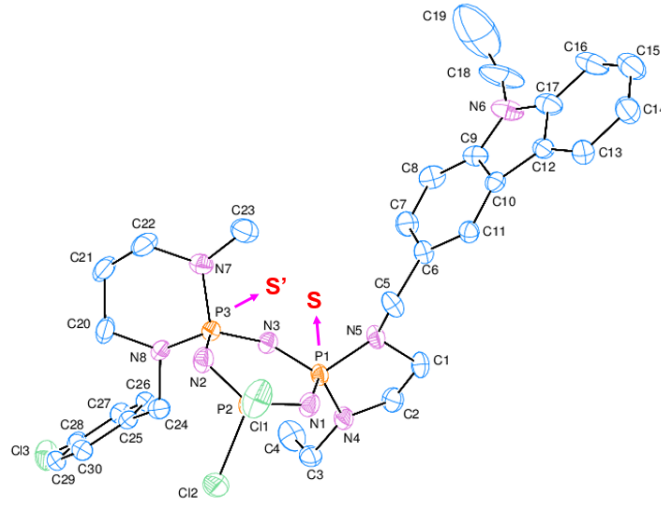


trans-27a bileşiğinin ORTEP diyagramı

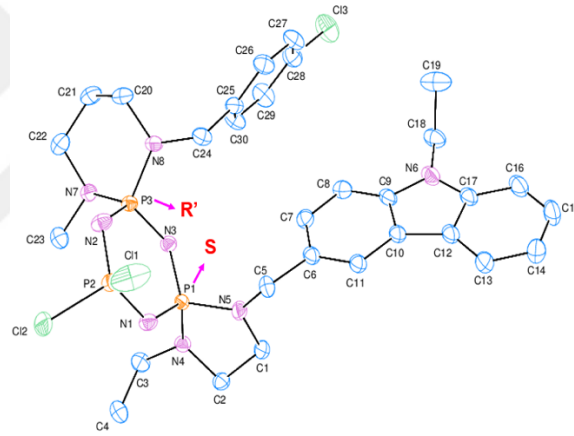


cis-27b bileşiğinin ORTEP diyagramı

Şekil 5.5 **16b**, **22a/22b**, **24b**, **25b**, **27a/27b** ve **28a/28b** bileşiklerinin ORTEP diyagramları(devam)

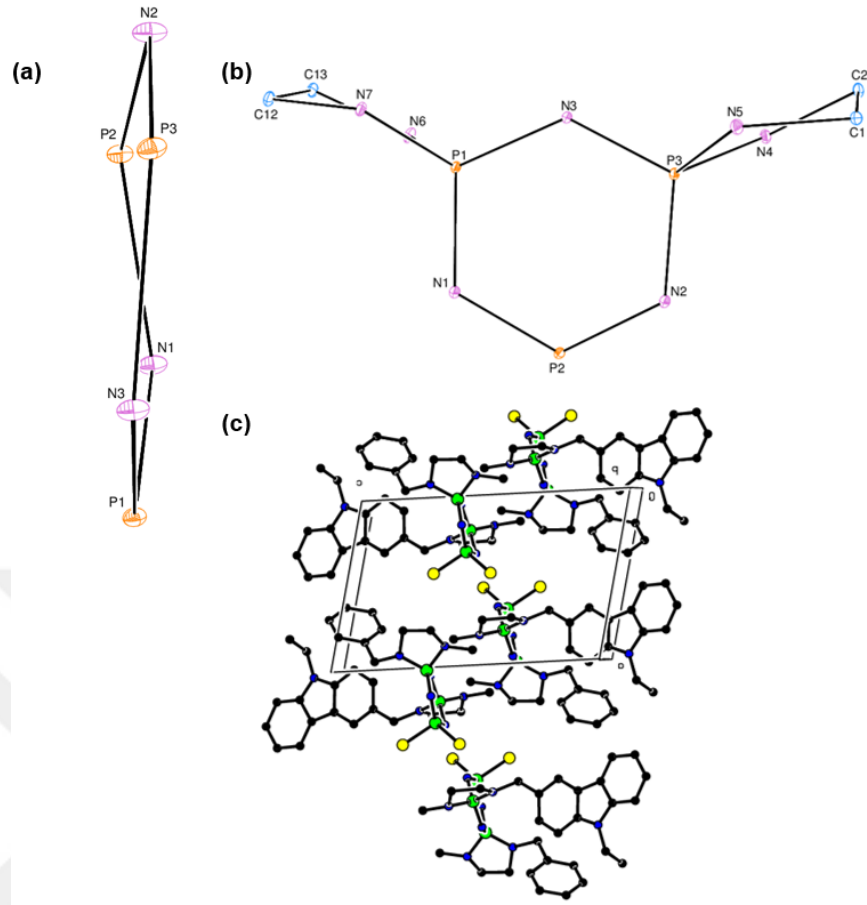


trans-28a bileşiğinin ORTEP diyagramı

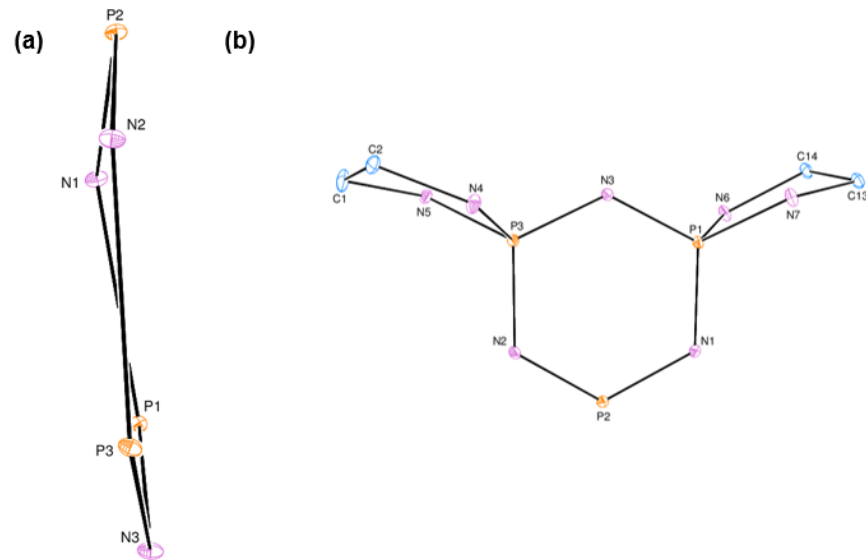


cis-28b bileşiğinin ORTEP diyagramı

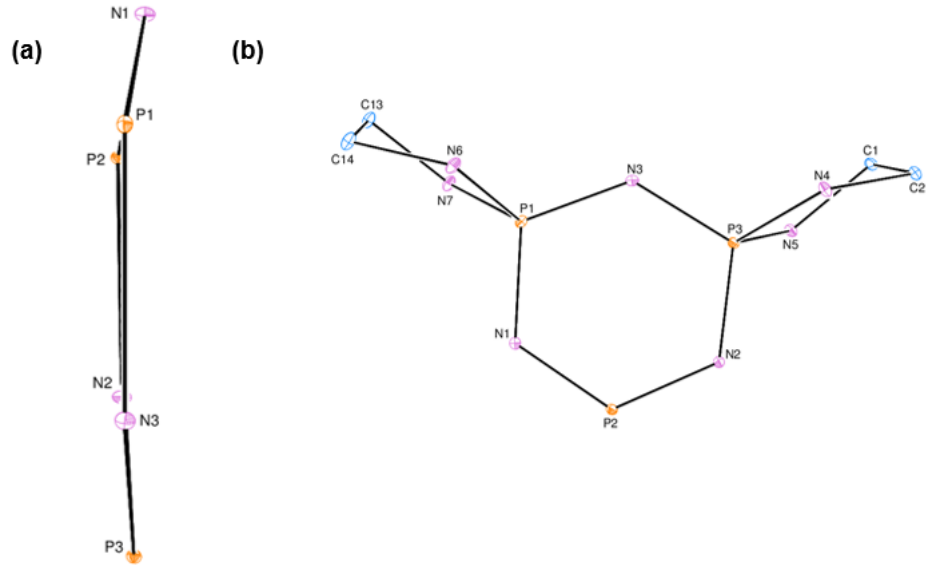
Şekil 5.5 **16b**, **22a/22b**, **24b**, **25b**, **27a/27b** ve **28a/28b** bileşiklerinin ORTEP diyagramları (devam)



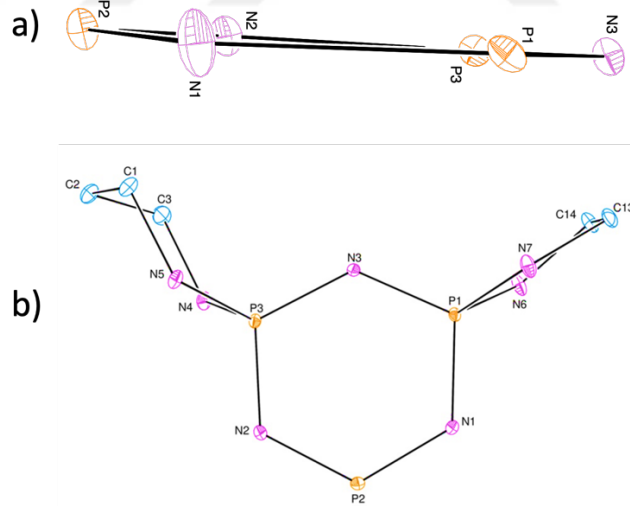
Şekil 5.6 **16b** bileşiği a) Trimer halkasının konformasyonu b) Spiro halkaların konformasyonu c) Paketlenme diyagramı



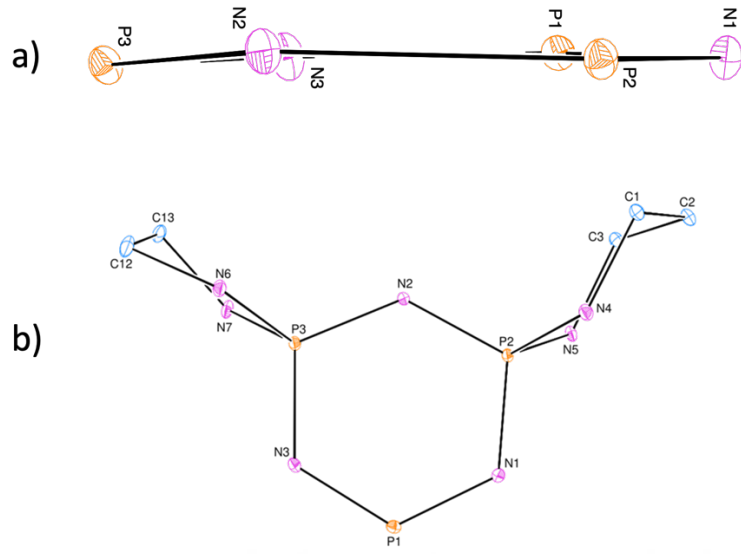
Şekil 5.7 **22a** bileşiği a) Trimer halkasının konformasyonu b) Spiro halkaların konformasyonu



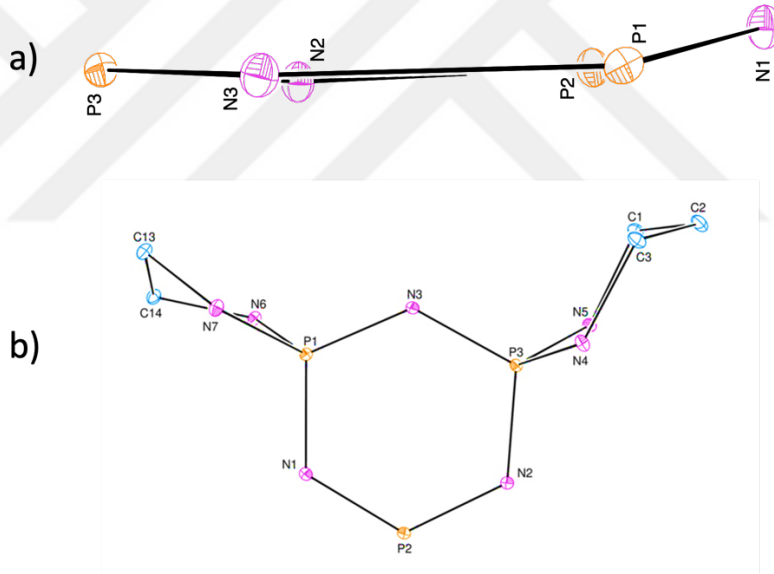
Şekil 5.8 **22b** bileşiği a) Trimer halkasının konformasyonu b) Spiro halkaların konformasyonu



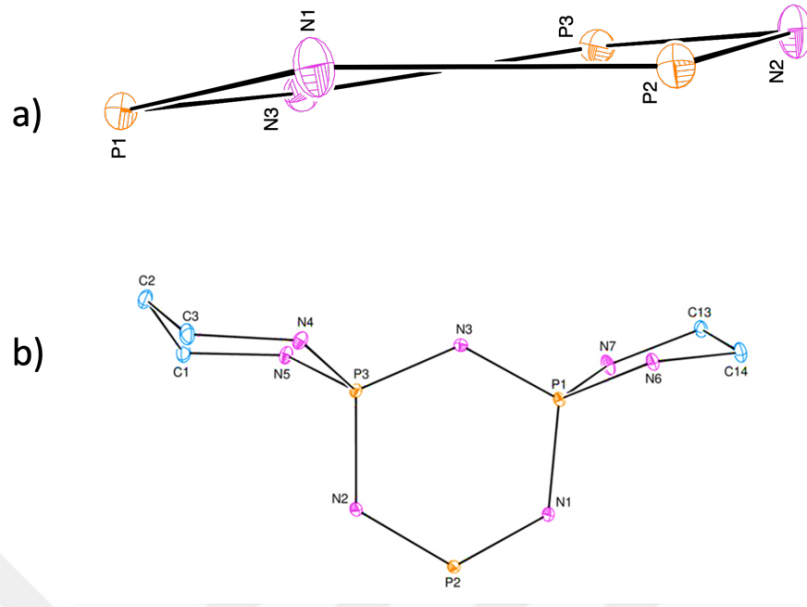
Şekil 5.9 **24b** bileşiği a) Trimer halkasının konformasyonu b) Spiro halkaların konformasyonu



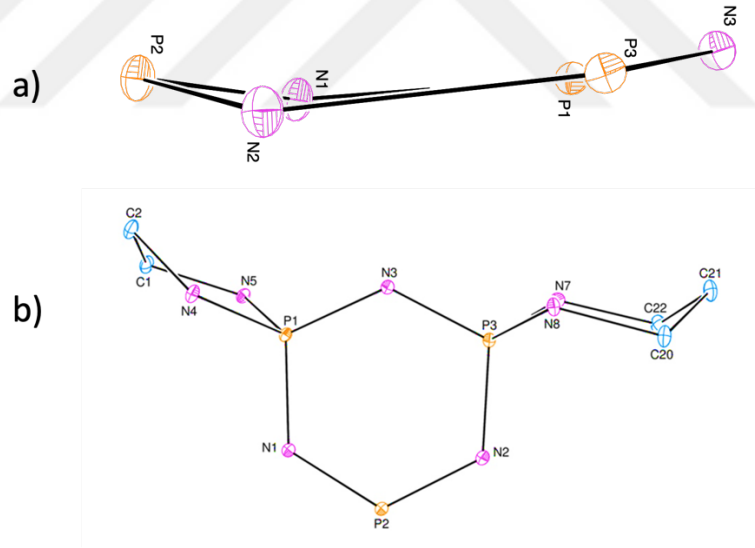
Şekil 5.10 **25b** bileşiği a) Trimer halkasının konformasyonu b) Spiro halkaların konformasyonu



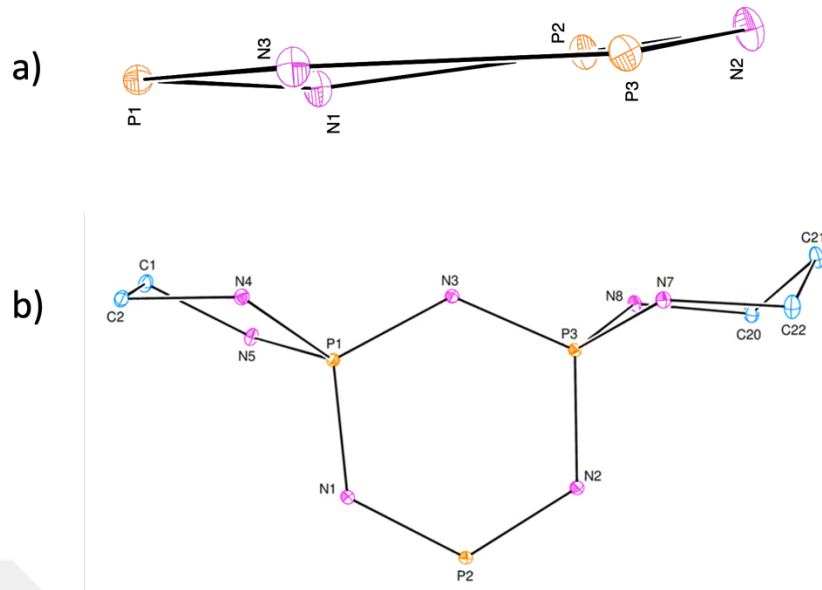
Şekil 5.11 **27a** bileşiği a) Trimer halkasının konformasyonu b) Spiro halkaların konformasyonu



Şekil 5.12 **27b** bileşiği a) Trimer halkasının konformasyonu b) Spiro halkaların konformasyonu



Şekil 5.13 **28a** bileşiği a) Trimer halkasının konformasyonu b) Spiro halkaların konformasyonu



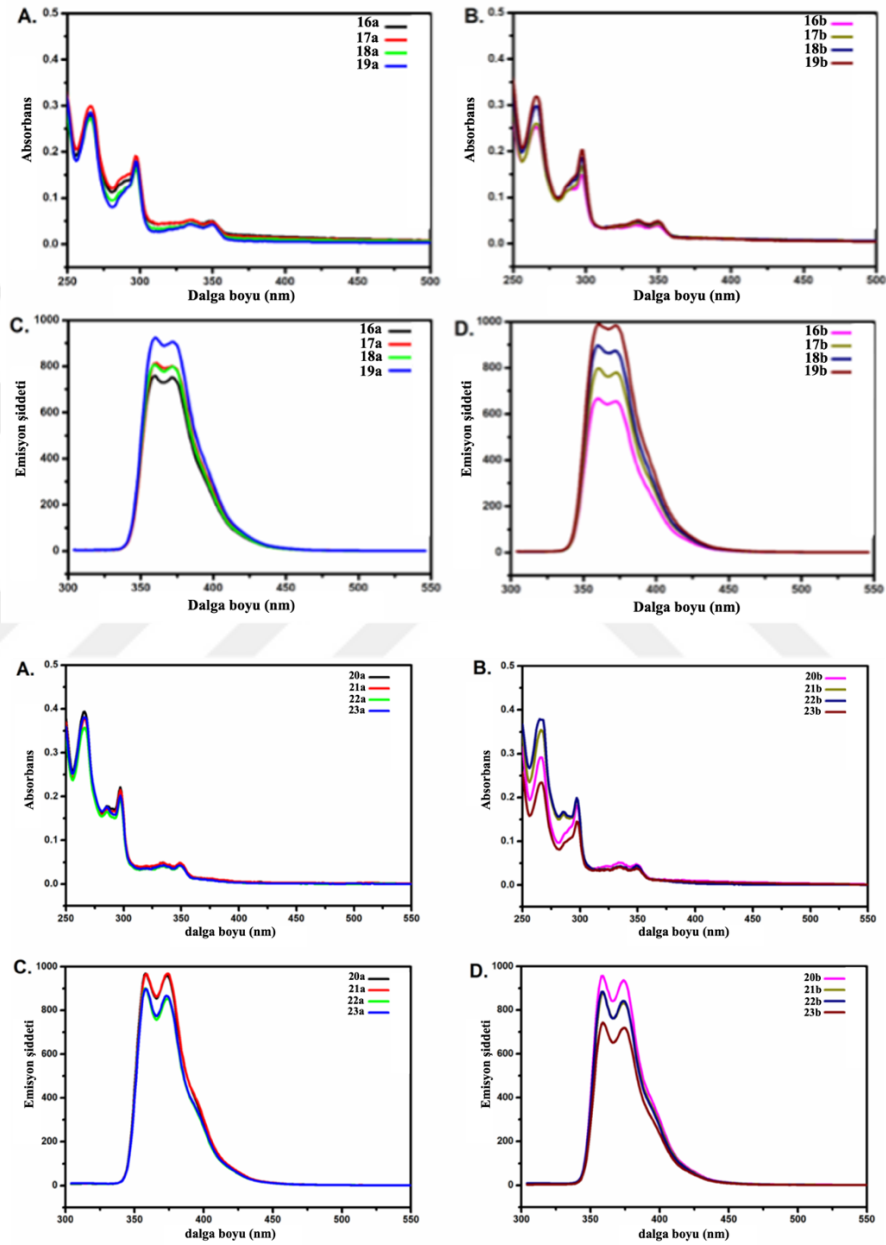
Şekil 5.14 **28b** bileşiği a) Trimer halkasının konformasyonu b) Spiro halkaların konformasyonu

5.2 Bileşiklerin Fotofiziksel Özelliklerini Belirlemeye Yönelik Çalışmalar

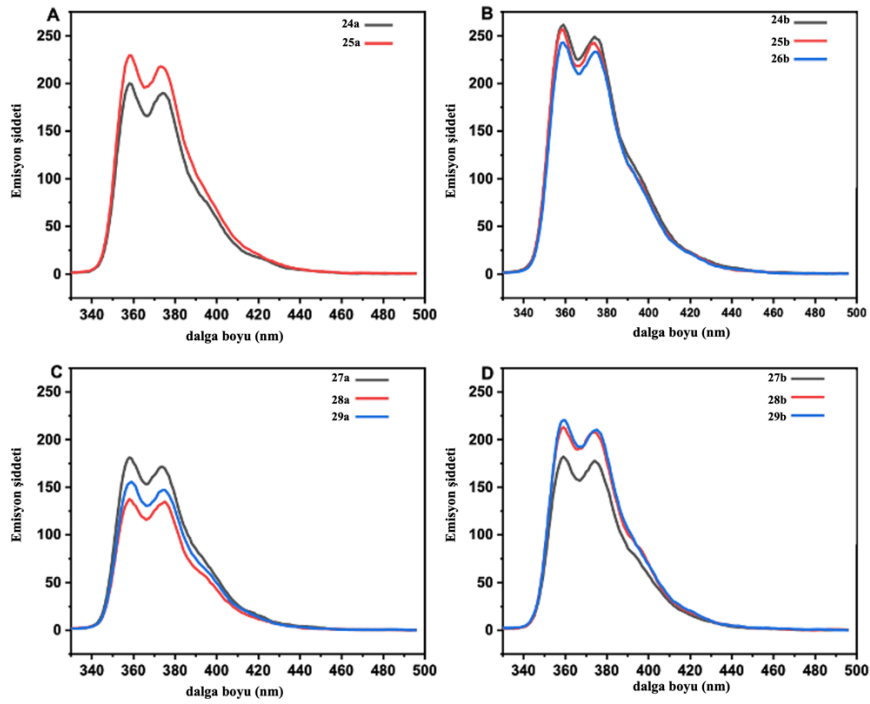
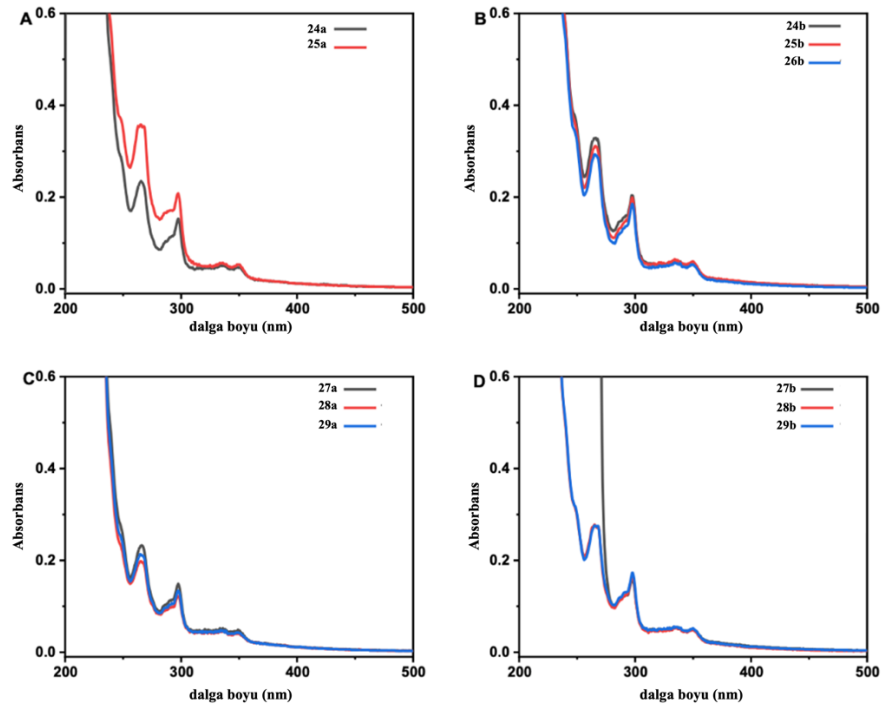
Sentezlenen tüm cis ve trans dispirofosfazenlerin (bileşik **26a** dışında) optik özellikleri UV-Vis/Floresans spektrofotometri teknikleri uygulanarak irdelenmiştir. Dispirofosfazen bileşiklerinin elektronik absorpsiyon ve emisyon davranışları, farklı polar ve apolar çözücüler içerisinde araştırılmıştır. Çözünürlük ve fotofiziksel özellikler için en uygun çözücü olarak diklorometan (DCM) belirlenmiş ve çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

Bileşiklerin absorpsiyon spektrumlarında; 265 nm, 295 nm, 335 nm ve 350 nm dalga boylarına karşılık gelen absorpsiyonlar, bileşiklerin yapısındaki UV-aktif karbazol iskeletindeki $\pi-\pi^*$ ve $n-\pi^*$ geçişleri ile bağdaştırılmıştır (Şekil 5.15). Tüm dispirofosfazen bileşikleri, 290 nm dalga boyunda uyarıldığında 360 nm ve 370 nm dalga boyuna karşılık gelen emisyon davranışı sergilemiştir (Şekil 5.6). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde siklotrifosfazen halkasının optik açıdan inert olması [Alidağı vd., 2017; Nishimoto vd., 2014; Soh vd., 2014] sebebiyle bileşiklerin absorpsiyon ve emisyon davranışlarının, karbazol halkası ile çok benzer olduğu sonucuna varılmıştır [Kato vd. 2012]. Bu sonuç, karbazol halkalarının etkili bir temel hal etkileşimine sahip olmadığını göstermektedir.

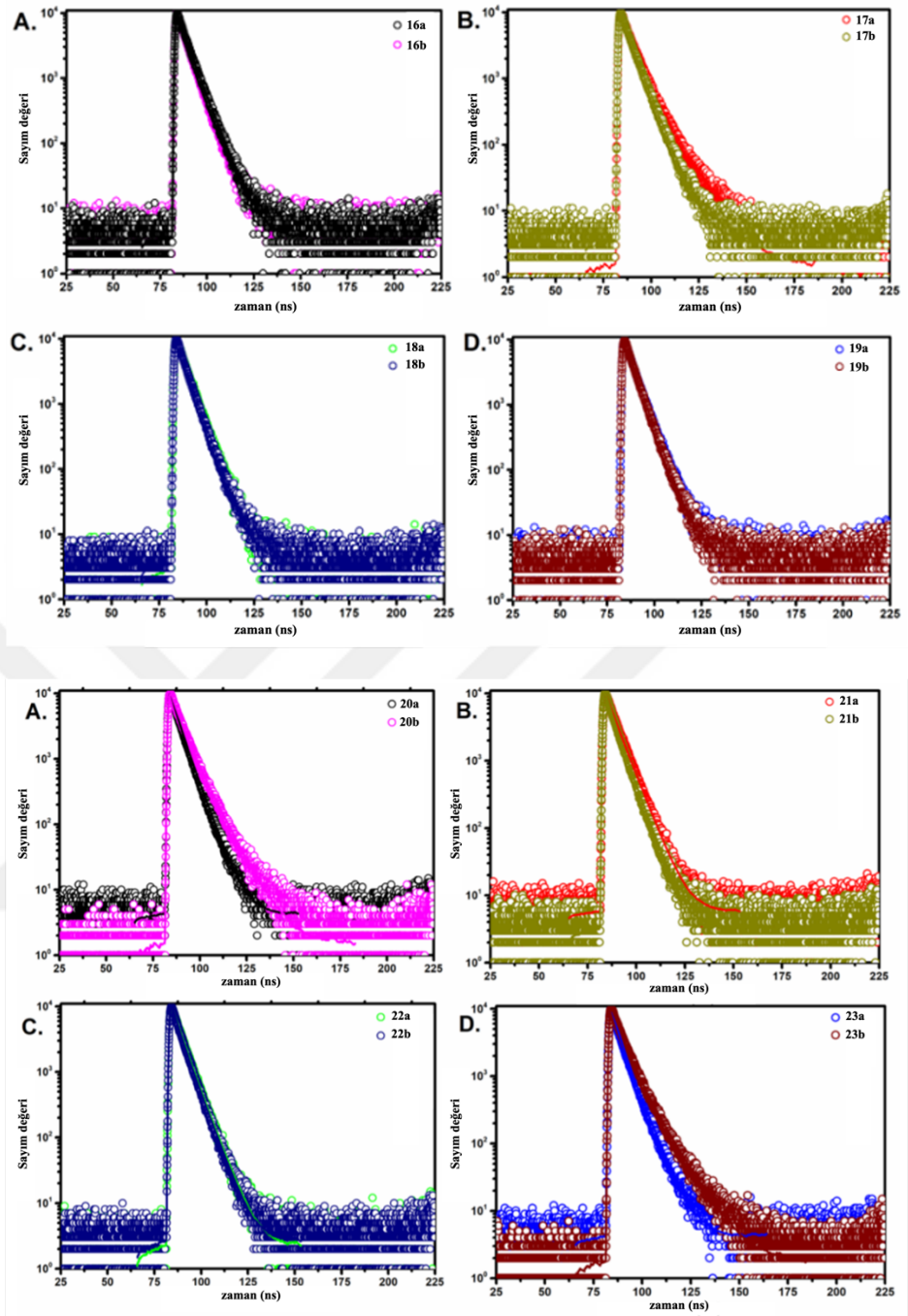
Bileşiklerin floresans yarı ömürleri, zamanla ilişkili tek foton sayımı (time-correlated single photon counting; TCSPC) tekniği ile incelenmiştir. Bu yöntem ile elde edilen veriler incelendiğinde bileşiklerin 4.9 ns-6.6 ns aralığında değişen emisyon profillerinin olduğu uzun floresans yarı ömre sahip olduğu söylenebilir (Şekil 5.16) (Çizelge 5.12).



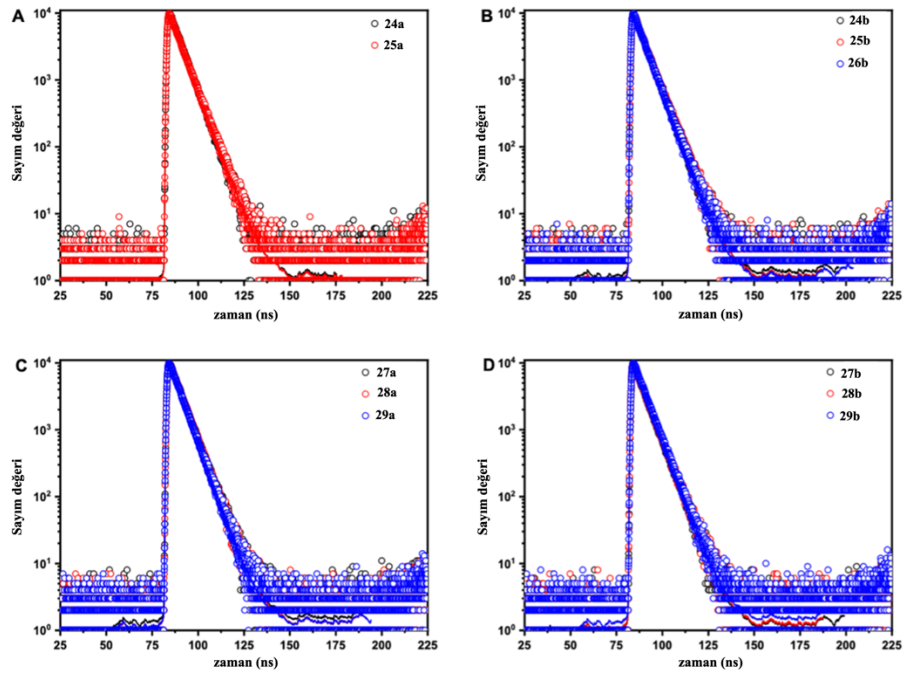
Şekil 5.15 Dispirofosfazenlerin absorpsiyon ve emisyon spektrumları



Şekil 5.15 Dispirofosfazenlerin absorpsiyon ve emisyon spektrumları (devam)



Şekil 5.16 Bileşiklerin floresans ışıma profilleri



Şekil 5.16 Bileşiklerin floresans ışıma profilleri (devam)

Çizelge 5.12 16a/16b-29a/29b bileşiklerinin fotofiziksel özellikleri

Bileşik	16a	16b	17a	17b	18a	18b	19a	19b
τ_F (ns) ^a	5.282	4.890	6.451	5.342	5.090	4.891	5.121	4.941
Φ_F ^b	0.164	0.110	0.197	0.186	0.189	0.124	0.192	0.160

Bileşik	20a	20b	21a	21b	22a	22b	23a	23b
τ_F (ns) ^a	4.866	6.254	5.549	4.883	5.182	5.003	5.040	6.604
Φ_F ^b	0.104	0.141	0.128	0.102	0.105	0.100	0.100	0.116

Bileşik	24a	24b	25a	25b	26b	27a	27b	28a	28b	29a	29b
τ_F (ns) ^a	5.69	5.78	5.76	5.87	5.74	5.77	5.77	5.77	5.87	5.65	5.88

^aYarıömür, ^bFloresans kuantum verimi.

5.3 Bileşiklerin Biyolojik Aktivitelerini Belirlemeye Yönelik Çalışmalar

5.3.1 Antimikrobiyal aktivite çalışmaları

Sentezlenen dispirofosfazenlerin (**16a-29b**) ve bu bileşiklerin sentezinde ligant olarak kullanılan karbazolildiamin bileşiklerinin (**7-9**) bazı bakteri ve mayalara karşı biyolojik aktiviteleri kuyu difüzyon yöntemi ile incelenmiştir. Bileşiklerin, Gram-pozitif [G(+)] bakterilerden *Bacillus cereus* NRRL B-3711, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus hirae* ATCC 9790 ve Gram-negatif [G(-)] bakterilerden *Escherichia coli* ATCC 35218, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, *Proteus vulgaris* ATCC 96029, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) ve maya olarak *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida krusei* ATCC 6258a, *Candida tropicalis* Y-12968 suşlarına karşı antimikrobiyal etkinlikleri referanslar (amfisilin, kloramfenikol, ketokonazol) ile kıyaslanarak irdelenmiştir. Bu bağlamda, yapılan çalışmalar neticesinde bileşiklerin, minimum inhibitör konsantrasyon (**MİK**), minimum bakterisidal konsantrasyon (**MBK**) ve minimum fungusidal konsantrasyon (**MFK**) değerleri belirlenmiştir.

Simetrik olmayan pendant gruplar içeren dispirofosfazenlerin ve karbazolildiaminlerin bakteri ve mayaları öldürdüğü en düşük konsantrasyon (MBK/MFK) değerleri (Çizelge 5.13) incelendiğinde birçok bileşiğin test edilen bakteri ve mayalara karşı aktivitelerinin olduğu görülmektedir. Test edilen tüm dispirofosfazenlerin, *E. coli* ATCC 35218 bakteri suşuna karşı amfisilinden daha etkili, *K. pneumoniae* suşuna karşı ise amfisilin kadar aktif oldukları belirlenmiştir. Tüm dispirofosfazen bileşiklerinin, *P. aeruginosa* bakterisine karşı referanslardan daha etkili olduğu, özellikle **16b** numaralı bileşiğin bu bakteri türüne karşı etkinliğinin oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. **19b**, **25a/25b**, **26b**; **28a/28b**; **29a/29b** numaralı bileşiklerin *P. vulgaris* bakterisine karşı her iki antibiyotikten (1250 µM) daha etkili olduğu bulunmuştur. Bu bileşiklerin MBK değerleri 625 µM olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte **26a** numaralı bileşiğin (156,3 µM), *B. cereus* bakterisine karşı referans antibiyotikler (156,3 µM) kadar etkin olduğu belirlenmiştir. Bileşiklerin antifungal aktiviteleri incelendiğinde ise en önemli bulguların **24b** ve **27b** numaralı

bileşiklere ait olduğu görülmüştür. Bu bileşiklerin özellikle, *C. albicans* mayasına karşı önemli antifungal etkiye sahip olduğu anlaşılmaktadır. Bu bileşiklerin referans antifungal ilaç ketokonazol kadar etkin olduğu tespit edilmiştir.

Diğer taraftan, bileşiklerin mikroorganizmaların üremesini engelleyen en düşük konsantrasyon değeri (MİK) tayini, 96 kuyucuklu mikrolaka içerisinde seri dilüsyon yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Dispirofosfazen türevlerinin MİK değerlerinin 78.1 ve 1250 µM konsantrasyon aralığında olduğu belirlenmiştir (Çizelge 5.14). Dispirofosfazenlerin MİK değerleri incelendiğinde tüm bileşiklerin *E. coli* 35218 bakterisine karşı amfisilinden daha etkin olduğu bulunmuştur. Tüm bileşiklerin, *P. aeruginosa* bakterisine karşı her iki antibiyotikten daha etkin olduğu belirlenmiştir. Ayrıca tüm bileşiklerin (**16b** hariç), *P. vulgaris* bakterisine karşı her iki antibiyotikten daha etkin olduğu belirlenmiştir. Özellikle **16b**, **18a**, **19b**, **20a**, **23a**, **24a**, **25b** bileşiklerinin (156,3 µM) *P. aeruginosa* bakterisine karşı oldukça etkin olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, *K. pneumoniae* suşu dikkate alındığında, tüm bileşiklerin MİK değerlerinin referans antibiyotik amfisilinden daha düşük olduğu ve kloramfenikol ile aynı olduğu saptanmıştır. *B. cereus* bakterisine karşı **26a** bileşiğinin oldukça etkin olduğu ve MİK değerinin 78,1 µM olduğu belirlenmiştir. **19a/19b**, **20b**, **22a/22b**, **23b**, **24b**, **27a/27b** bileşiklerinin, *C. albicans* mayasına karşı referans antifungal ajan ketokonazolden daha etkin olduğu belirlenmiştir.

Karbazolildiamin bileşiklerinin MİK, MBK ve MFK değerleri irdelendiğinde bu bileşiklerin bakteri ve mayalara karşı oldukça etkin olduğu söylenebilir. Özellikle **7** numaralı bileşiğin tüm mayalara (*C. albicans*, *C. Krusei*, *C. Tropicalis*) karşı referans ilaç ketokonazolden daha etkin olduğu görülmektedir. **9** numaralı bileşiğin ise *C. albicans* mayasına karşı spesifik bir etkinliğe sahip olduğu görülmektedir. Bu sonuçlardan hareketle MİK değerleri incelendiğinde **19a/19b**, **20b**, **22a/22b**, **23b**, **24b**, **27a/27b** numaralı bileşiklerin *C. albicans* mantarına karşı ketokonazolden daha yüksek etkinlik göstermelerinin kaynağı olarak **7** ve **9** numaralı karbazolildiamin bileşiklerinin dispirofosfazen bileşiklerinin yapısında yer alması gösterilebilir. Diğer yandan, MİK değerleri kıyaslandığında, **26a** bileşiğinin *B. cereus* bakterisine karşı karbazolildiamin bileşiklerinden daha etkin olduğu görülmektedir. Bu aktifliğin, sinerjik bir etki varlığından kaynaklandığı düşünülebilir. Monospirofosfazen bileşiklerine

karbazolildiamin bileşiklerinin sübstitüe olması ile elde edilen **26a** bileşiğinin sinerjik etki varlığından kaynaklı daha yüksek biyolojik etkinliğe sahip olduğu düşünülebilir.

Çizelge 5.13 Karbazolildiaminlerin (7-9) ve dispirofosfazenlerin (16a-23b) MBK/MFK değerleri (µM)

Organizmalar	7	8	9	16a	16b	17a	17b	18a	18b	19a	19b	Amfisilin	Klormafenikol	Ketokonazol
<i>E. coli</i> ATCC 35218	156,3	1250	312,5	1250	>1250	1250	>1250	1250	1250	1250	1250	2500	625	-
<i>E. coli</i> ATCC 25922	78,1	625	312,5	625	625	1250	1250	625	625	625	625	<19,5	78,1	-
<i>B. cereus</i> NRRL B-3711	156,3	312,5	312,5	625	625	>1250	>1250	625	625	>1250	>1250	156,3	156,3	-
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	156,3	>2500	156,3	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	<19,5	78,1	-
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	78,1	625	156,3	1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	1250	625	<19,5	156,3	-
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	78,1	1250	156,3	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	1250	1250	<19,5	312,5	-
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	312,5	312,5	312,5	1250	156,3	1250	1250	312,5	1250	625	312,5	>2500	>2500	-
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	312,5	625	312,5	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	625	-
<i>S. typhimurium</i> ATCC 14028	156,3	1250	312,5	1250	1250	1250	>1250	1250	1250	625	625	<19,5	156,3	-
<i>E. hirae</i> ATCC 9790	78,1	1250	312,5	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	1250	1250	19,5	156,3	-
<i>P. vulgaris</i> RSKK 96029	312,5	1250	312,5	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	625	1250	1250	-
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	78,1	156,3	156,3	1250	1250	1250	1250	1250	1250	312,5	312,5	-	-	312,5
<i>C. krusei</i> ATCC 6258	19,5	312,5	156,3	312,5	312,5	1250	1250	312,5	312,5	312,5	156,3	-	-	<19,5
<i>C. tropicalis</i> Y-12968	39,1	156,5	78,1	312,5	1250	1250	1250	1250	312,5	625	312,5	-	-	78,1

Organizmalar	7	8	9	20a	20b	21a	21b	22a	22b	23a	23b	Amfisilin	Klormafenikol	Ketokonazol
<i>E. coli</i> ATCC 35218	156,3	1250	312,5	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	>1250	2500	625	-
<i>E. coli</i> ATCC 25922	78,1	625	312,5	625	625	1250	1250	625	625	1250	1250	<19,5	78,1	-
<i>B. cereus</i> NRRL B-3711	156,3	312,5	312,5	625	312,5	>1250	>1250	625	625	625	625	156,3	156,3	-
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	156,3	>2500	156,3	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	625	625	<19,5	78,1	-
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	78,1	625	156,3	1250	1250	>1250	>1250	1250	>1250	1250	1250	<19,5	156,3	-
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	78,1	1250	156,3	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	1250	625	<19,5	312,5	-
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	312,5	312,5	312,5	312,5	1250	1250	1250	1250	312,5	312,5	1250	>2500	>2500	-
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	312,5	625	312,5	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	625	-
<i>S. typhimurium</i> ATCC 14028	156,3	1250	312,5	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	2500	<19,5	156,3	-
<i>E. hirae</i> ATCC 9790	78,1	1250	312,5	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	>1250	1250	1250	19,5	156,3	-
<i>P. vulgaris</i> RSKK 96029	312,5	1250	312,5	1250	1250	1250	1250	1250	1250	>1250	>1250	1250	1250	-
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	78,1	156,3	156,3	625	312,5	>1250	1250	312,5	312,5	625	312,5	-	-	312,5
<i>C. krusei</i> ATCC 6258	19,5	312,5	156,3	312,5	312,5	1250	1250	>1250	312,5	312,5	312,5	-	-	<19,5
<i>C. tropicalis</i> Y-12968	39,1	156,5	78,1	312,5	312,5	1250	1250	312,5	312,5	312,5	312,5	-	-	78,1

Çizelge 5.13 Dispirofosfazenlerin (24a-29b) MBK/MFK değerleri (µM) (devam)

Organizmalar	24a	24b	25a	25b	26a	26b	27a	27b	28a	28b	29a	29b	Amfisin	Kloramfenikol	Ketokonazol
<i>E. coli</i> ATCC 35218	1250	>1250	1250	1250	1250	1250	>1250	1250	1250	1250	1250	1250	2500	625	-
<i>E. coli</i> ATCC 25922	625	625	312,5	312,5	312,5	312,5	625	625	312,5	312,5	312,5	312,5	<19,5	78,1	-
<i>B. cereus</i> NRRL B-3711	625	625	>1250	>1250	156,3	>1250	625	312,5	>1250	1250	>1250	>1250	156,3	156,3	-
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	>1250	>1250	>1250	>1250	312,5	1250	>1250	>1250	1250	>1250	>1250	1250	<19,5	78,1	-
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	>1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	<19,5	156,3	-
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	>1250	>1250	1250	1250	1250	1250	>1250	>1250	1250	1250	>1250	1250	<19,5	312,5	-
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	312,5	1250	625	312,5	625	625	1250	312,5	625	625	625	625	>2500	>2500	-
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	625	-
<i>S. typhimurium</i> ATCC 14028	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	<19,5	156,3	-
<i>E. hirae</i> ATCC 9790	>1250	>1250	1250	1250	1250	1250	>1250	>1250	1250	1250	>1250	1250	19,5	156,3	-
<i>P. vulgaris</i> RSKK 96029	1250	1250	625	625	1250	625	1250	1250	625	625	625	625	1250	1250	-
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	1250	312,5	1250	1250	1250	1250	312,5	312,5	1250	1250	1250	1250	-	-	312,5
<i>C. krusei</i> ATCC 6258	312,5	312,5	1250	1250	1250	1250	312,5	312,5	1250	1250	1250	1250	-	-	<19,5
<i>C. tropicalis</i> Y-12968	312,5	312,5	1250	1250	1250	1250	>1250	312,5	1250	1250	1250	1250	-	-	78,1

Çizelge 5.14 Karbazolidiaminlerin (7-9) ve dispirofosfazenlerin (16a-19b) MİK değerleri (µM)

Organizmalar	7	8	9	16a	16b	17a	17b	18a	18b	19a	19b	Amfisin	Kloramfenikol	Ketokonazol
<i>E. coli</i> ATCC 35218	156,3	625	312,5	625	1250	625	1250	625	625	625	625	2500	625	-
<i>E. coli</i> ATCC 25922	78,1	312,5	312,5	312,5	312,5	625	625	312,5	312,5	312,5	312,5	<19,5	78,1	-
<i>B. cereus</i> NRRL B-3711	156,3	312,5	156,3	312,5	312,5	1250	1250	312,5	312,5	1250	1250	156,3	156,3	-
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	156,3	312,5	156,3	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	<19,5	78,1	-
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	39,1	312,5	156,3	625	1250	1250	1250	1250	1250	625	625	<19,5	156,3	-
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	78,1	312,5	156,3	1250	1250	1250	1250	1250	1250	625	625	<19,5	312,5	-
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	312,5	312,5	312,5	625	156,3	625	625	156,3	625	312,5	156,3	>2500	>2500	-
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	312,5	312,5	312,5	625	625	625	625	625	625	625	625	1250	625	-
<i>S. typhimurium</i> ATCC 14028	156,3	625	312,5	625	625	625	1250	625	625	625	312,5	<19,5	156,3	-
<i>E. hirae</i> ATCC 9790	78,1	312,5	156,3	1250	1250	1250	1250	1250	1250	625	625	19,5	156,3	-
<i>P. vulgaris</i> RSKK 96029	312,5	625	312,5	625	1250	625	625	625	625	625	312,5	1250	1250	-
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	39,1	156,3	78,1	625	625	625	625	625	625	156,3	156,3	-	-	312,5
<i>C. krusei</i> ATCC 6258	19,5	156,3	78,1	156,3	156,3	625	625	156,3	156,3	156,3	78,1	-	-	<19,5
<i>C. tropicalis</i> Y-12968	19,5	156,3	39,1	156,3	625	625	625	625	156,3	312,5	156,3	-	-	78,1

Çizelge 5.14 Karbazolildiaminlerin (7-9) ve dispirofosfazenlerin (20a-29b) MİK değerleri (µM) (devam)

Organizmalar	7	8	9	20a	20b	21a	21b	22a	22b	23a	23b	Amfisilin	Klormafenikol	Ketokonazol
<i>E. coli</i> ATCC 35218	156,3	625	312,5	625	625	625	625	625	1250	1250	1250	2500	625	-
<i>E. coli</i> ATCC 25922	78,1	312,5	312,5	312,5	312,5	625	625	312,5	312,5	625	312,5	<19,5	78,1	-
<i>B. cereus</i> NRRL B-3711	156,3	312,5	156,3	312,5	312,5	1250	1250	312,5	312,5	312,5	625	156,3	156,3	-
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	156,3	312,5	156,3	1250	1250	1250	1250	1250	1250	625	625	<19,5	78,1	-
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	39,1	312,5	156,3	625	625	1250	1250	625	1250	1250	625	<19,5	156,3	-
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	78,1	312,5	156,3	1250	625	1250	1250	1250	1250	2500	1250	<19,5	312,5	-
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	312,5	312,5	312,5	156,3	625	625	625	625	312,5	156,3	625	>2500	>2500	-
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	312,5	312,5	312,5	625	625	625	625	625	625	625	625	1250	625	-
<i>S. typhimurium</i> ATCC 14028	156,3	625	312,5	625	625	625	625	625	625	1250	1250	<19,5	156,3	-
<i>E. hirae</i> ATCC 9790	78,1	312,5	156,3	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	1250	19,5	156,3	-
<i>P. vulgaris</i> RSKK 96029	312,5	625	312,5	625	625	625	625	625	625	625	625	1250	1250	-
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	39,1	156,3	78,1	312,5	156,3	1250	625	156,3	156,3	625	156,3	-	-	312,5
<i>C. krusei</i> ATCC 6258	19,5	156,3	78,1	156,3	156,3	625	625	1250	156,3	156,3	156,3	-	-	<19,5
<i>C. tropicalis</i> Y-12968	19,5	156,3	39,1	156,3	156,3	625	625	156,3	156,3	156,3	156,3	-	-	78,1

Organizmalar	24a	24b	25a	25b	26a	26b	27a	27b	28a	28b	29a	29b	Amfisilin	Klormafenikol	Ketokonazol
<i>E. coli</i> ATCC 35218	625	1250	625	625	625	625	1250	625	625	625	625	625	2500	625	-
<i>E. coli</i> ATCC 25922	312,5	312,5	312,5	312,5	312,5	312,5	312,5	312,5	312,5	312,5	312,5	312,5	<19,5	78,1	-
<i>B. cereus</i> NRRL B-3711	312,5	312,5	>1250	>1250	78,1	>1250	312,5	156,3	>1250	625	>1250	>1250	156,3	156,3	-
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	1250	1250	>1250	>1250	156,3	625	1250	1250	625	>1250	>1250	625	<19,5	78,1	-
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	1250	625	625	625	625	625	625	625	625	625	625	625	<19,5	156,3	-
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	1250	1250	625	625	625	625	1250	1250	625	625	>1250	625	<19,5	312,5	-
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	156,3	625	312,5	156,3	312,5	312,5	625	312,5	312,5	312,5	312,5	312,5	>2500	>2500	-
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883	625	625	625	625	625	625	625	625	625	625	625	625	1250	625	-
<i>S. typhimurium</i> ATCC 14028	625	625	625	625	625	625	625	625	625	625	625	625	<19,5	156,3	-
<i>E. hirae</i> ATCC 9790	1250	1250	625	625	625	625	1250	1250	625	625	>1250	625	19,5	156,3	-
<i>P. vulgaris</i> RSKK 96029	625	625	312,5	312,5	625	312,5	625	625	312,5	312,5	312,5	312,5	1250	1250	-
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	625	156,3	625	625	625	625	156,3	156,3	625	625	625	625	-	-	312,5
<i>C. krusei</i> ATCC 6258	156,3	156,3	625	625	625	625	156,3	156,3	625	625	625	625	-	-	<19,5
<i>C. tropicalis</i> Y-12968	156,3	156,3	625	625	625	625	1250	156,3	625	625	625	625	-	-	78,1

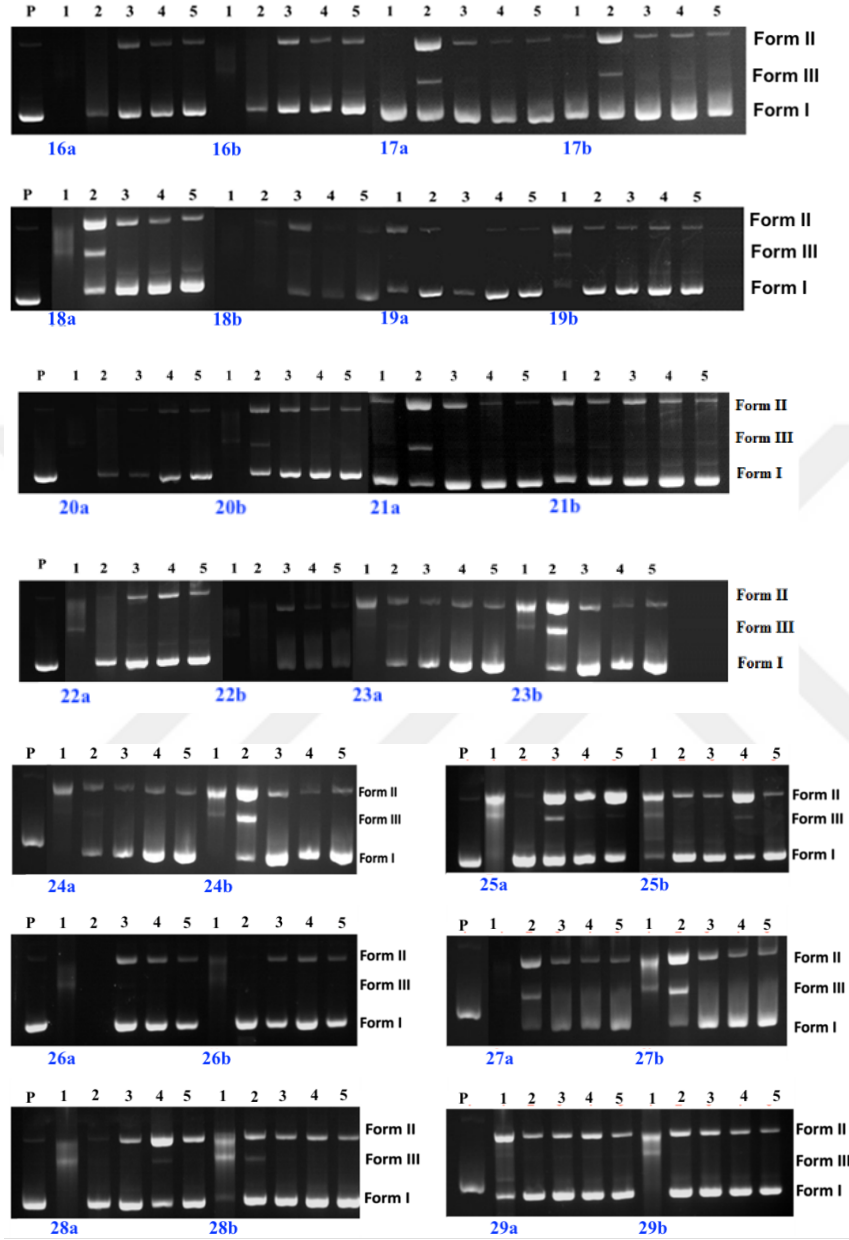
5.3.2 Dispirofosfazenlerin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimleri

Sentezlenen dispirofosfazenlerin plazmit DNA (pBR322) ile etkileşimlerinin belirlenmesi için agaroz jel elektroforez yöntemi kullanılmıştır. Plazmid DNA temel anlamda üç ana forma sahiptir: Form I, dairesel süper sarmal DNA, Form II, tek taraflı çentikli DNA ve Form III, doğrusal DNA olarak bilinmektedir. Maddenin plazmid DNA ile etkileştiği, elektroforetogram üzerinde Form I bandının yoğunluğunun azalmasından veya bu bandın tamamen kaybolmasından, Form II ve Form III bandlarının belirmesinden anlaşılabilmektedir. Bu etkileşimler neticesinde, bileşikler plazmid DNA'nın hareketlilik ve yoğunluğunda değişikliklere sebep olmaktadır.

Bileşiklerin farklı konsantrasyonlardaki çözeltileri (DMSO içinde) hazırlanmıştır (2500 μ M, 1250 μ M, 625 μ M, 312.5 μ M, 156.25 μ M). Ardından bileşikler, plazmit DNA ile inkübasyona bırakılmıştır ve agaroz jel elektroforezde yürütülerek etkileşimler tespit edilmiştir (Şekil 5.17). Elektroforetogramda görülen P hattı kontrol olarak kullanılan pBR322 plazmit DNA, 1-5 ile numaralandırılmış hatlar ise sırasıyla 2500 μ M, 1250 μ M, 625 μ M, 312 μ M ve 156 μ M konsantrasyonlardaki bileşiklerin plazmit DNA ile muamele edilmiş halleridir. Bantlardan hareketliliği en düşük seviyede olan form, süpersarmal DNA (Form I), hareketliliği en yüksek seviyede olan form, çentik oluşmuş DNA (Form II), hareketliliği orta seviyede olan form ise doğrusal DNA (Form III) olarak bilinmektedir.

Elektroforetogramlar incelendiğinde **16a/16b, 18a/18b, 20a/20b, 22a/22b, 26a/26b, 27a** numaralı bileşiklerinin, 2500 μ M konsantrasyonda, pBR322 plazmid DNA ile etkileşmesi sonucunda herhangi bir band oluşumu gözlenmemiştir. Bu sonuçtan yola çıkarak bu bileşiklerin, DNA zincirinde önemli derecede hasara sebep olmadığı söylenebilir. **19a/19b, 23a, 24a, 25a, 27b, 28a, 29a/29b** bileşiklerinin, 2500 μ M'lık çözeltilerinin, DNA ile etkileşmesi neticesinde, Form I band yoğunluğunda azalma, Form II band yoğunluğunda ise artış tespit edilmiştir. **17a/17b, 18a, 23b, 24b, 27a/27b** bileşiklerinin, 1250 μ M konsantrasyonda, DNA'nın süper sarmal yapısında kısmen bir kırılmaya neden olarak Form III bandı oluşumuna sebep olduğu belirlenmiştir. **25a** bileşiği, 625 μ M konsantrasyonda Form III DNA oluşumuna sebep olan tek bileşik olarak dikkat

çekmektedir. **18b**, **20a**, **22b** bileşikleri dışındaki tüm bileşiklerin düşük konsantrasyon değerlerinde (156.25-312.5 μ M) Form II bandı oluşumuna sebep olduğu belirlenmiştir.

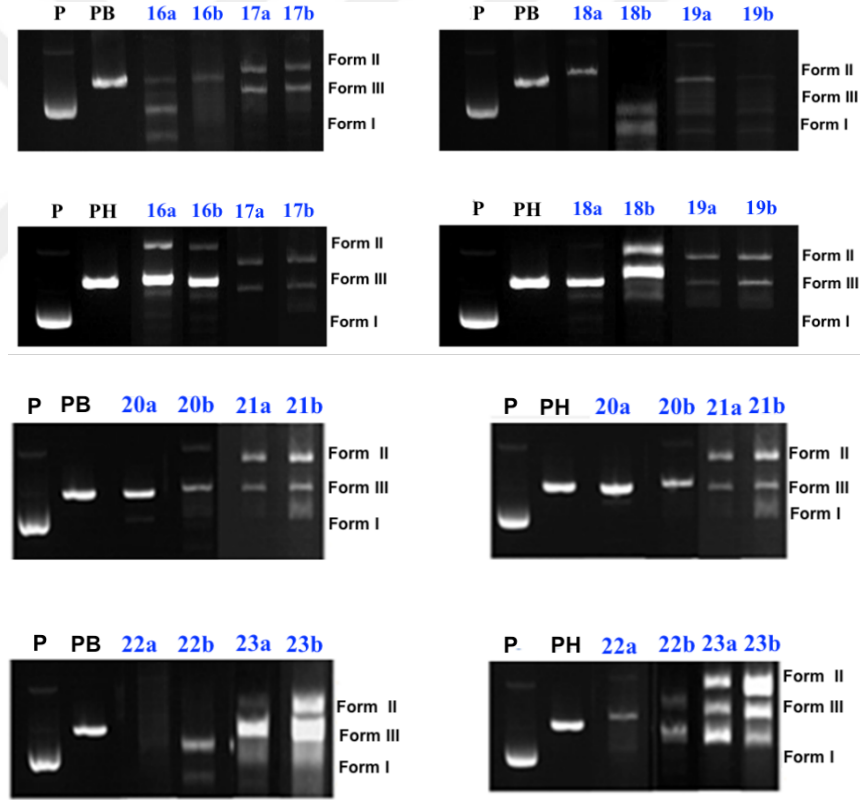


Şekil 5.17 Dispirofosfazenlere (**16a-29b**) ait elektroforetogramlar (1: 2500 μ M; 2: 1250 μ M; 3: 625 μ M; 4: 312.5 μ M; 5: 156.25 μ M)

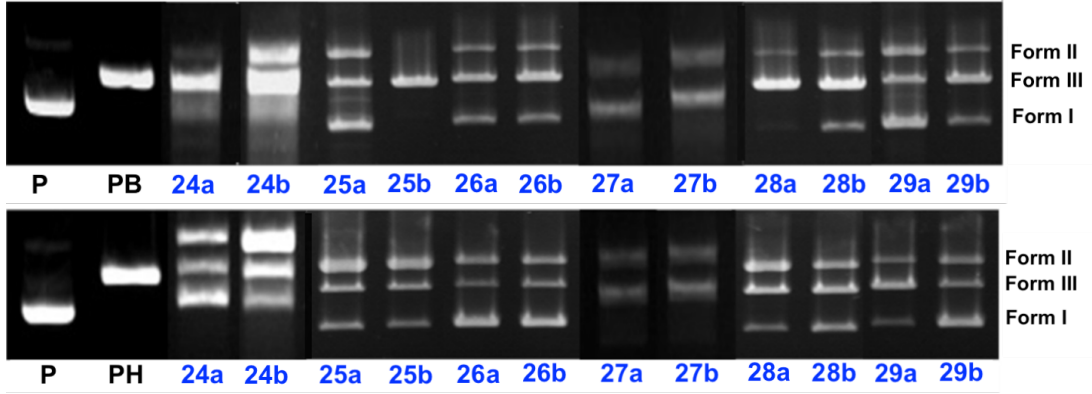
5.3.3 Dispirofosfazenlerin enzim kesim deneyleri

Tez kapsamında sentezlenen dispirofosfazenlerin DNA'ya bağlanıp bağlanmadığını ve eğer bağlandıysa hangi nükleotidlere bağlandığını belirlemek üzere *Bam*HI ve *Hind*III

enzimleri ile enzim kesme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Tüm bileşiklerin elektroforetogramları Şekil 5.18'de verilmiştir. *Bam*HI G/GATCC dizisini, *Hind*III A/AGCTT dizisini tanıyan ve sırasıyla bitişik GG ve A/A bölgeleri arasındaki fosfodiester bağımlı hidrolize eden restriksiyon endonükleazlardır. pBR322 plazmid DNA, bu enzimler için kıvrımlı Form I' i ve ayrıca tek çentikli dairesel Form II' yi doğrusal Form III DNA'ya dönüştüren tek bir kesim yeri içerir. Bu nedenle, pBR322 plazmid DNA, bu enzimlerle kesildiğinde yalnızca Form III'e karşılık gelen bir bant gözlenirken, kesilmemiş pBR322 plazmit DNA'da, genellikle Form I ve II'ye karşılık gelen iki bant gözlenir. Test edilen tüm dispirofosfazen bileşiklerinin restriksiyon enzim kesimini inhibe ettiği belirlenmiştir. Bu sonuç dispirofosfazenlerin, DNA'nın G/G ve A/A nükleotitlerine bağlandığını göstermektedir (Şekil 5.18).



Şekil 5.18 Enzim kesme deneylerine ait elektroforetogramlar (16a-23b)



Şekil 5.18 Enzim kesme deneylerine ait elektroforetogramlar (24a-29b) (devam)

5.3.4 Dispirofosfazenlerin antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi

Serbest radikaller, hücrelerde yürüyen metabolik reaksiyonlar esnasında oluşan reaktif moleküllerdir. Reaktif serbest radikaller, pro-karsinojenleri aktive ederek hücresel yapılarda hasara neden olmaktadır. Sonucunda kronik hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Bazı sentetik ve doğal bileşikler antioksidatif etkinlik sergileyerek oksidasyon mekanizmasını sınırlandırabilmektedir. Bu bileşikler, elektronlarını, serbest radikal türlere transfer ederek ve ardından bu türleri süpürerek radikallerin hücrelerde yol açtığı hasarı azaltabilmektedir. Vücutta yeterince antioksidan bulunmadığında pro-oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki denge bozulmakta ve bunun sonucunda oksidatif stres ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stres, kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, eklem romatizması, böbrek rahatsızlıkları gibi birçok hastalığın başlıca sebebi olarak bilinmektedir. Dolayısıyla, antioksidanların koruyucu rolü üzerine ve oksidatif stres kaynaklı prosesler üzerine yapılan çalışmalar son yıllarda önem arz etmektedir. DPPH tekniği, doğal ve sentetik maddelerin, antioksidan etkilerinin belirlenmesi amacıyla yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Karbazol ve türevlerinin antioksidatif açıdan etkin türler olduğu bilinmektedir (Ashok vd. 2023, Çapan vd. 2023). Dolayısıyla, karbazolildiamin bileşiklerini dispirofosfazen türevlerinin ve butilhidroksitoluen (BHT) bileşiğinin antioksidan özellikleri belirlenmiştir. Bileşiklerin antioksidatif etkinlikleri, DPPH (2,2-difenil-1-pikril-hydrazil-hidrat) serbest radikal süpürme metodu kullanılarak değerlendirilmiştir. Bileşiklerin

antioksidan aktivitelerinin çeşitli yöntemler ile hesaplanması, bu bileşiklerin medikal uygulamalardaki potansiyeli konusunda bilgi sunmaktadır.

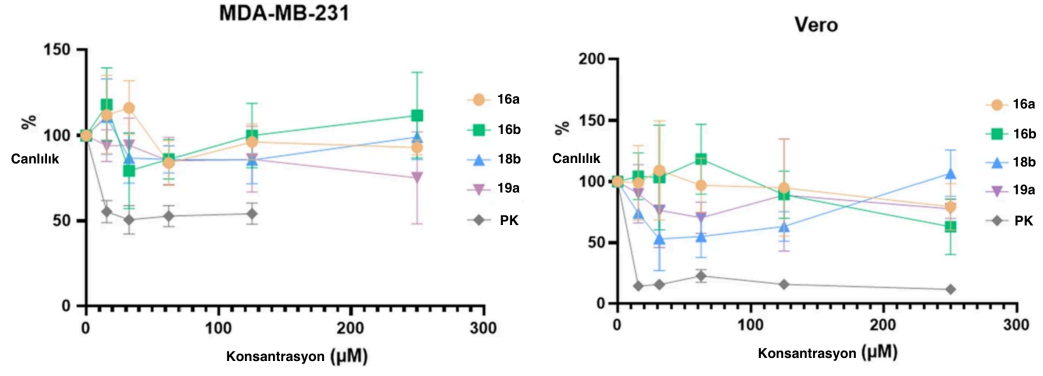
Çalışmalar sonucunda elde edilen veriler Çizelge 5.15’ te sunulmuştur. Çizelge irdelendiğinde **16b** numaralı bileşiğin, %68,34 süpürme etkinliği ile en yüksek antioksidan etkinliğe sahip olduğu görülmektedir. Bileşiklerin antioksidan etkinliklerinin oldukça farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Bu çizelgeden hareketle bileşiklerin konfigürasyonları arasındaki farklılık, spiro halkaların beş ya da altı üyeye sahip olması, spiro halka azotlarına bağlı farklı alkil gruplarının (CH_3 , C_2H_5) bulunması gibi parametrelerin, bileşiklerin antioksidan aktivitelerini önemli ölçüde etkilediği açıktır. Cis konformasyona sahip **16b** bileşiğinin, trans konformasyona sahip **16a** bileşiğinden daha aktif olduğu ve spiro halka azotlarına CH_3 grubunun bağlı olduğu **cis-16b** bileşiğinin, spiro halka azotlarından birisine C_2H_5 grubunun bağlı olduğu **cis-18b** bileşiğine göre daha aktif olduğu tespit edilmiştir. Diğer yandan, yapılarında altı üyeli spiro halkalar bulunduran dispirofosfazenlerin diğer bileşiklere kıyasla daha düşük aktivite sergilediği saptanmıştır.

Çizelge 5.15 Bileşiklerin radikal süpürme aktivitesi

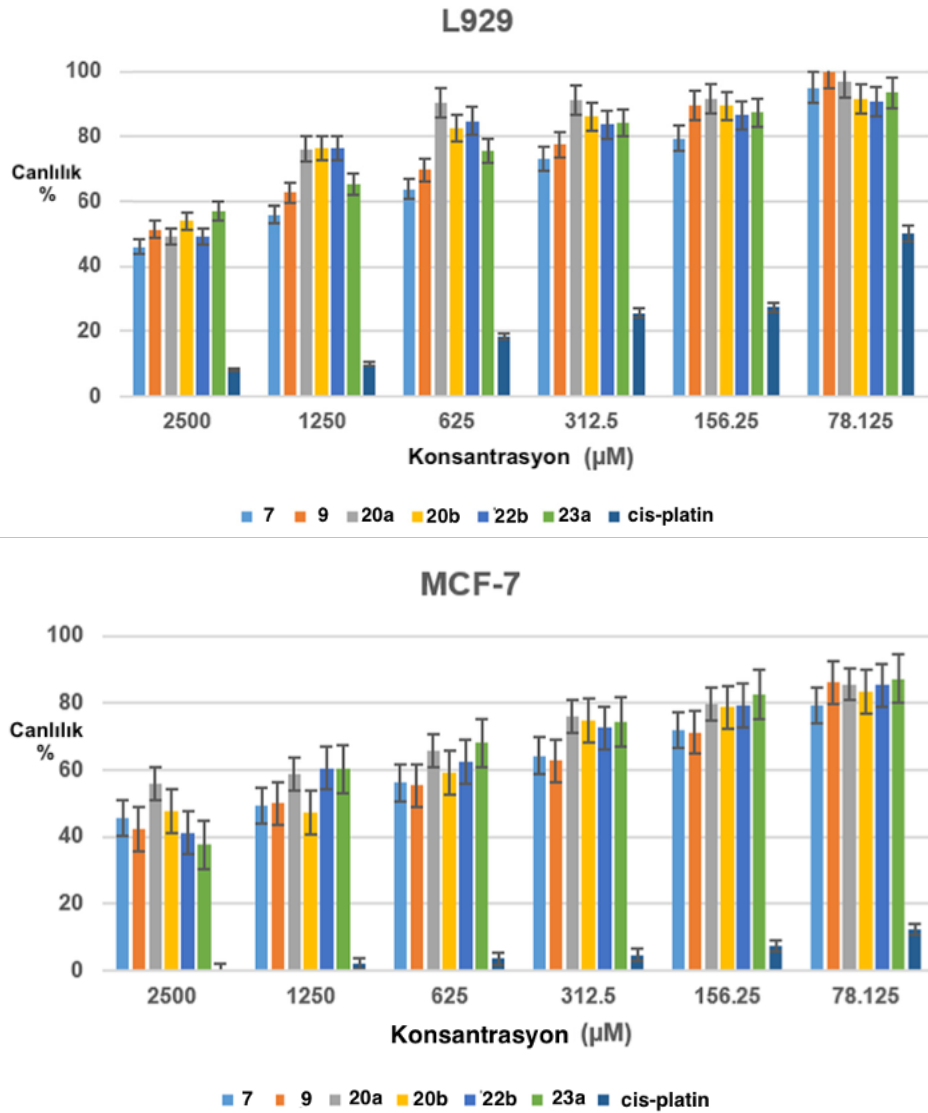
Bileşikler	Radikal süpürme aktivitesi (%)
16a	55.09 ± 2.36
16b	68.34 ± 1.56
17a	1.46 ± 0.65
17b	18.61 ± 5.80
18a	26.22 ± 7.03
18b	29.40 ± 3.47
19a	2.18 ± 0.59
19b	24.18 ± 4.25
20a	17.18 ± 1.90
20b	35.20 ± 1.17
21a	2.96 ± 1.21
21b	12.08 ± 0.62
22a	11.59 ± 0.31
22b	18.28 ± 0.95
23a	4.35 ± 0.65
23b	1.98 ± 2.33
BHT	83.31 ± 2.05

5.3.5 Dispirofosfazenlerin sitotoksik aktivitelerinin belirlenmesi

16a, 16b, 18b ve **19a** bileşiklerinin meme kanseri hücre hatlarına (MDA-MB-231) ve sağlıklı epitel hücrelere (Vero) karşı; **20a, 20b, 22b, 23a** bileşiklerinin ise meme kanseri hücre hatlarına (MCF-7) ve fibroblast hücre hatlarına (L929) karşı sitotoksik aktiviteleri, MTT analizi yöntemi kullanılarak belirlenmiştir (Şekil 5.19) (Şekil 5.20). MTT analizi, hücre canlılığının, üremesinin ve sitotoksitenin bir göstergesi olarak hücre metabolik aktiviteyi ölçmek için kullanılır. Bu kolorimetrik analiz, sarı bir tetrazolyum tuzunun (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür veya MTT) metabolik olarak aktif hücreler tarafından mor formazan kristallerine indirgenmesine dayanmaktadır (Vistica vd. 1991, Maehara vd. 1987, Slater vd. 1963). Canlı hücreler, MTT'yi formazana indirgeyen oksidoredüktaz enzimleri içerir. Formazan kristalleri, bir çözücü yardımıyla çözülür ve elde edilen renkli çözeltinin absorbansı ölçülür. Bu noktada elde edilen çözeltinin renginin koyuluğu metabolik olarak aktif, canlı hücrelerin sayısı ile ilişkilidir. **16b** bileşiğinin 250 µM konsantrasyonda, sağlıklı hücrelerin canlılığını %50 oranında azalttığı ancak meme kanseri hücre hatlarına karşı aynı şekilde inhibisyon etkinliği göstermediği değerlendirilmiştir. **23a** bileşiğinin 2500 µM konsantrasyonda, meme kanseri hücrelerine (MCF-7, %37±3,06) karşı fibroblast hücrelerine (L929, %54±4,34) göre daha etkin olduğu belirlenmiştir. **20a, 20b** ve **22b** bileşiklerinin, 1250 µM konsantrasyonda MCF-7 hücrelerine karşı L929 hücrelerine kıyasla daha yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği saptanmıştır. Buna ilaveten, **7** ve **9** numaralı karbazolildiamin bileşiklerinin de sitotoksik aktiviteleri de araştırılmıştır. Karbazolildiamin bileşiklerinin 1250 µM ve 2500 µM konsantrasyonda MCF-7 ve L929 kanser hatlarına karşı benzer aktivite gösterdiği ve bu bileşiklerin daha düşük konsantrasyonlarda MCF-7 hücrelerine karşı daha yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Sitotoksik aktivite çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, bileşiklerin kanserli hücre hatlarına karşı pozitif kontrol cis-platin kadar etkin olmadığı belirlenmiştir.



Şekil 5.19 16a, 16b, 18b ve 19a bileşiklerinin sitotoksik aktiviteleri



Şekil 5.20 7, 9, 20a, 20b, 22b ve 23a bileşiklerinin sitotoksik aktiviteleri

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Doktora tez çalışmaları kapsamında elde edilen sonuçlar maddeler halinde belirtilmiştir. Ayrıca sonuçların detaylı bir şekilde değerlendirilmesi ile birlikte öneriler sunulmuştur.

1. Sentez çalışmalarında ilk olarak benzaldehit ve 4-klorobenzaldehitin alifatik diaminler (N-metil-1,2-diaminoetan, N-etil-1,2-diaminoetan ve N-metil-1,3-diaminopropan) ile etil alkol ortamındaki kondenzasyon reaksiyonları sonucunda Schiff bazları sentezlenmiştir. Schiff bazlarının alkol ortamında NaBH_4 ile indirgenmesi ile N/N donör atomlu iki dişli amin bileşikler (1-6) ligant olarak kullanılmak üzere elde edilmiştir. Ayrıca 9-etil-3-karbazolkarboksialdehitin alifatik diaminler (N-metil-1,2-diaminoetan, N-etil-1,2-diaminoetan, N-metil-1,3-diaminopropan) ile aynı işlemlere tabi tutulması sonucunda karbazolildiaminler (7-9) elde edilmiştir.

2. N/N donör atomlu (benzil/4-kloro)diaminlerin THF ortamında trimer ile 1:1 stokiyometrik orandaki reaksiyonları sonucu tetrakloromonospirofosfazen türevleri (10-15) sentezlenmiştir. Bu reaksiyonlar sonucunda sadece spiro ürünlerin oluşması reaksiyonların rejioselektif bir mekanizma üzerinden yürüdüğünü göstermektedir. Sentezlenen tetrakloromonospiro trimerik fosfazenler, taşıdıkları prokiral PCl_2 merkezleri nedeniyle yeni kiral fosfazen türevlerinin elde edilmesinde çok yönlü başlangıç reaktifleri olabilmektedir. Bu durum, tez önerisinin oluşturulmasında önemli bir unsur olmuştur.

3. Tetrakloromonospirosiklotrifosfazen türevlerinin karbazolildiaminler ile 1:1 stokiyometrik oranda etkileştirilmesinden cis- ve trans-dispirofosfazenler (16a-29b) elde edilmiştir. Bu süstitüsyon reaksiyonları bileşiklerin geometrik ve optik izomerlerinin incelenmesine imkân sağlamıştır. Bu bileşikler kolon kromatografisi ile saf olarak elde edilmiştir.

4. Cis- ve trans-dispirofosfazenler iki adet stereojenik fosfor atomuna sahiptir. Bu bileşiklerde süstitüsyona uğrayan iki fosfor atomuna bağlı ligantlar farklı olduğundan bileşikler simetrik değildir. Dolayısıyla her iki izomer de rasemik karışım (RR'/SS' veya

RS'/SR') halinde bulunmaktadır. Sentezlenen bu bileşiklerin kiral özellikleri, CSA ilaveli ^{31}P NMR spektroskopisi, X-ışını kırınım metre ve CD yöntemleri ile irdelenmiştir.

5. Sentezlenen tüm fosfazenlerin yapıları FTIR, MS, ^1H , ^{13}C , ^{31}P NMR ve element analizi spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Ayrıca, yapısal karakterizasyon çalışmaları kapsamında **21a** bileşiğinin **2D-HSQC** spektrumu kaydedilmiştir. Bu spektroskopik değerlendirmeden elde edilen veriler, diğer bileşiklerin spektroskopik analiz çalışmalarına destek sağlamıştır. Elde edilen bulguların spektroskopi bilimine önemli katkılarının olacağı düşünülmektedir.

6. Uygun kristalleri elde edilebilen dokuz adet dispirofosfazenin moleküler ve katı hal yapısı, bağ açısı ve bağ uzunluğu X-ışını kırınım metre yöntemi ile belirlenmiş ve süstitüe-fosfor atomlarının mutlak konfigürasyonları saptanmıştır.

7. Bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları kapsamında, MİK, MBK, MFK değerleri tespit edilmiştir. Tüm bileşiklerin, *P. aeruginosa* bakterisine karşı her iki antibiyotikten daha etkin olduğu belirlenmiştir. *K. pneumoniae* suşu dikkate alındığında, tüm bileşiklerin MİK değerlerinin, referans antibiyotik amfisilinden daha düşük olduğu ve kloramfenikol ile aynı olduğu saptanmıştır. *B. cereus* bakterisine karşı **26a** bileşiğinin oldukça etkin olduğu belirlenmiştir. **26a** bileşiğinin *B. cereus* bakterisine karşı MİK değeri 78,1 μM olarak bulunmuştur. Ayrıca, **19a/19b**, **20b**, **22a/22b**, **23b**, **24b**, **27a/27b** bileşiklerinin, *C. albicans* mantarına karşı ketokonazolden daha etkin olduğu belirlenmiştir.

Karbazolildiamin bileşiklerinin MİK, MBK ve MFK değerleri irdelendiğinde bu bileşiklerin bakteri ve mayalara karşı oldukça etkin olduğu söylenebilir. Özellikle **7** numaralı bileşiğin tüm mayalara karşı ketokonazolden daha etkin olduğu görülmektedir. **9** numaralı bileşiğin ise *C. albicans* mayasına karşı spesifik bir etkinliğe sahip olduğu görülmektedir. Bu sonuçlardan hareketle MİK değerleri incelendiğinde **19a/19b**, **20b**, **22a/22b**, **23b**, **24b**, **27a/27b** numaralı bileşiklerin *C. albicans* mantarına karşı ketokonazolden daha yüksek etkinlik göstermelerinin kaynağı olarak **7** ve **9** numaralı karbazolildiamin bileşiklerinin yapıya katılması gösterilebilir. Diğer yandan, MİK

değerleri kıyaslandığında, **26a** bileşiğinin *B. cereus* bakterisine karşı karbazolildiamin bileşiklerinden daha etkin olduğu görülmektedir. Bu etkinliğin, sinerjik bir etki varlığından kaynaklandığı düşünülebilir.

8. Sitotoksik aktivite çalışmaları, test edilen bileşiklerin kanserli hücrelerin canlılığında azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Ancak, bu bileşiklerin kanserli hücrelere karşı pozitif kontrol cis-platin kadar etkin olmadığı belirlenmiştir.

9. Dispiro bileşiklerde pendant kol olarak seçilen benzil/klorobenzil/karbazolil gruplarının farklılığının ve spiro grup üye sayısının bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri üzerinde değişkenliğe neden olduğu anlaşılmaktadır.

10. Biyolojik aktivite sonuçları dikkate alındığında, bu bileşikler ile ilgili daha ileri çalışmaların yapılması ve bu bileşiklerin *in vivo* ortamdaki çalışmalarda denenmesi düşünülebilecektir.

11. Bileşiklerin plazmid DNA üzerinde önemli etkilerinin olduğu belirlenmiştir. **19a/19b**, **23a**, **24a**, **25a**, **27b**, **28a** ve **29a/29b** bileşiklerinin, 2500 µM'lık çözeltilerinin, DNA ile etkileşmesi neticesinde, Form I band yoğunluğunda azalma, Form II band yoğunluğunda ise artış tespit edilmiştir. **17a/17b**, **18a**, **23b**, **24b** ve **27a/27b** bileşiklerinin, 1250 µM konsantrasyonda, DNA' nın süper sarmal yapısında kısmen bir kırılmaya neden olarak Form III bandı oluşumuna sebep olduğu belirlenmiştir. **25a** bileşiği, 625 µM konsantrasyonda Form III DNA oluşumuna sebep olan tek bileşik olarak dikkat çekmektedir.

12. Dispirofosfazenlerin restriksiyon enzim kesimini inhibe ettiği belirlenmiştir. Dolayısıyla, bu türevlerin DNA'nın G/G ve A/A nükleotitlerine bağlandığı ifade edilebilir.

13. Bileşiklerin fotofiziksel özellikleri, UV-Vis/Floresans spektrofotometrisi teknikleri aracılığıyla incelenmiştir. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar dikkate alındığında bileşiklerin absorpsiyon ve emisyon davranışlarının, karbazol halkası ile çok benzer

olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca, bileşiklerin floresans yarı ömürleri, zamanla ilişkili tek foton sayımı (TCSPC) tekniği ile incelenmiştir. Bu yöntem ile elde edilen veriler incelendiğinde bileşiklerin 4,9 ns-6,6 ns aralığında değişen emisyon profillerinin olduğu ve literatür ile kıyaslandığında uzun floresans yarı ömre sahip olduğu söylenebilir.

14. Dispirofosfazenlerin kiral özelliklerinin incelenmesinin, az sayıda detaylı çalışma yapılmış olan “fosfazen kimyasında optikçe aktiflik” konusundaki araştırmalara önemli katkıları olacaktır.

15. Multidisipliner çalışmaların ürünü olarak ortaya çıkan tez çalışmasının, özellikle inorganik kimya, biyokimya, ilaç tasarımı, materyal geliştirilmesi, spektroskopi ve kristallografi alanındaki çalışmalara önemli katkıların olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak bir bütün olarak değerlendirildiğinde bu tez çalışmasının, Ar-Ge projelerinin ve farklı çalışmaların oluşturulmasında indükleyici etki yapabileceği düşünülmektedir. Tez çalışmasından elde edilen sonuçların değerlendirilmesi ile spektral ve kristallografik analizler, fotofiziksel ölçümler ve biyolojik aktivite çalışmaları konularında bilgi düzeyinin artacağı açıktır.

KAYNAKLAR

- Abbas, Y., Zuhra, Z., Basharat, M., Qiu, M., Wu, Z., Wu, D., Ali, S. 2019. Morphology control of novel cross-linked ferrocenedimethanol derivative cyclophosphazenes: From microspheres to nanotubes and their enhanced physicochemical performances. *J. Phys. Chem. B*, 123(18), 4148-4156.
- Addla, D., Wen, S. Q., Gao, W. W., Maddili, S. K., Zhang, L., Zhou, C. H. 2016. Design, synthesis, and biological evaluation of novel carbazole aminothiazoles as potential DNA-targeting antimicrobial agents. *MedChemComm*, 7, 1988-1994.
- Ainscough, E. W., Brodie, A. M., Edwards, P. J., Jameson, G. B., Otter, C. A., Kirk, S. 2012. Zinc, cadmium, and mercury complexes of a pyridyloxy-substituted cyclotriphosphazene: syntheses, structures, and fluxional behavior. *Inorg. Chem.*, 51(20), 10884-10892.
- Akbaş, H. (2020). Spectroscopic, crystallographic and thermal characterizations of monospiro (N/N) cyclotriphosphazenes with 9-ethyl-3-carbazolyl pendant arm. *J. Mol. Struct.*, 1200, 127079.
- Akbaş, H., Okumuş, A., Kılıç, Z., Hökelek, T., Süzen, Y., Koç, L. Y., Açık, L., Çelik, Z. B. 2013. Phosphorus–nitrogen compounds part 27. Syntheses, structural characterizations, antimicrobial and cytotoxic activities, and DNA interactions of new phosphazenes bearing secondary amino and pendant (4-fluorobenzyl) spiro groups. *Eur. J. Med. Chem.*, 70, 294-307.
- Alidagi, H. A., Tümay, S. O., Şenocak, A., Çiftbudak, Ö. F., Çoşut, B., Yeşilot, S. 2019. Constitutional isomers of dendrimer-like pyrene substituted cyclotriphosphazenes: synthesis, theoretical calculations, and use as fluorescence receptors for the detection of explosive nitroaromatics. *New J. Chem.*, 43(42), 16738-16747.
- Allcock, H.R. 1972. Recent advances in phosphazene (phosphonitrilic) chemistry. *Chem. Rev.*, 315-356.
- Allcock, H.R. Kugel, R.L. 1965. Synthesis of polymeric alkoxy and aryloxy phosphonitriles. *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 4216-4217.
- Allcock, H.R., Kugel, R.L., Valan, K.J. 1966. Phosphonitrilic compounds. VI. High molecular weight poly(alkoxy- and aryloxyphosphazenes). *Inorg. Chem.*, 5, 1709-1715.
- Allen, C.W. 1991. Regio and stereochemical control in substitution reactions of cyclophosphazenes. *Chem. Rev.*, 91, 119-135.
- Ardıç Alidağı, H., Hacıvelioğlu, F., Tümay, S. O., Çoşut, B. and Yeşilot, S. 2017. Synthesis and spectral properties of fluorene substituted cyclic and polymeric phosphazenes. *Inorg. Chim. Acta*, 457, 95–102.
- Arya C. G., Ramesh, G., Yupeng, L., Janardhan, B. 2022. Coumarine-benzimidazole hybrids: A review of developments in medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.*, 227, 113921.

- Ashok, D., Thara, G., Kumar, B. K., Srinivas, G., Ravinder, D., Vishnu, T., Sarasija, M., Sushmitha, B. 2023. Microwave-assisted synthesis, molecular docking studies of 1, 2, 3-triazole-based carbazole derivatives as antimicrobial, antioxidant and anticancer agents. *RSC Adv.*, 13(1), 25-40.
- Asmafiliz, N. 2014. Syntheses of chiral phosphazenes with stereogenic centers: NMR behavior in the presence of a chiral solvating agent. *Heteroat. Chem.*, 25(2), 83-94.
- Asmafiliz, N., Berberoğlu, İ., Özgür, M., Kılıç, Z., Kayalak, H., Açık, L., Türk, M., Hökelek, T. 2019. Phosphorus-nitrogen compounds: Part 46. The reactions of $N_3P_3Cl_6$ with bidentate and monodentate ligands: The syntheses, structural characterizations, antimicrobial and cytotoxic activities, and DNA interactions of (N/N) spirocyclotriposphazenes with 4-chlorobenzyl pendant arm. *Inorg. Chim. Acta*, 495, 118949.
- Asmafiliz, N., Civan, M., Özben, A., Kılıç, Z., Ramazanoğlu, N., Açık, L., Hökelek, T. 2018. Phosphorus-nitrogen compounds. Part 39. Syntheses and Langmuir-Blodgett thin films and antimicrobial activities of N/N and N/O spirocyclotriposphazenes with monoferrocenyl pendant arm. *Appl. Organomet. Chem.*, 32(4), e4223.
- Asmafiliz, N., Civan, M., Özben, A., Kılıç, Z., Ramazanoğlu, N., Açık, L., Hökelek, T. 2018. Phosphorus-nitrogen compounds. Part 39. Syntheses and Langmuir-Blodgett thin films and antimicrobial activities of N/N and N/O spirocyclotriposphazenes with monoferrocenyl pendant arm. *Appl. Organomet. Chem.*, 32(4), e4223.
- Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Civan, M., Avcı, O., Gönder, L. Y., Açık, L., Aydın, B., Türk, M., Hökelek, T. 2016. Phosphorus–nitrogen compounds. Part 36. Syntheses, Langmuir–Blodgett thin films and biological activities of spiro-bino-spiro trimeric phosphazenes. *New J. Chem.*, 40(11), 9609-9626.
- Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Hökelek, T., Koç, L. Y., Açık, L., Süzen, Y., Öner, Y. 2013. Phosphorus–nitrogen compounds: Part 26. Syntheses, spectroscopic and structural investigations, biological and cytotoxic activities, and DNA interactions of mono and bisferrocenylspirocyclotriposphazenes. *Inorg. Chim. Acta*, 400, 250-261.
- Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Öztürk, A., Hökelek, T., Koc, L. Y., Açık, L., Kısa, Ö., Albay, A., Üstündağ, Z., Solak, A. O. 2009. Phosphorus– Nitrogen Compounds. 18. Syntheses, stereogenic properties, structural and electrochemical investigations, biological activities, and DNA interactions of new spirocyclic Mono-and bisferrocenylphosphazene derivatives. *Inorg. Chem.*, 48(21), 10102-10116.
- Balcı, C. M., Palabıyık, D., Beşli, S. 2021. Amino alcohol based cyclotriposphazenes: Effects of chain length and base factor on product diversity. *Inorg. Chim. Acta*, 527, 120577.
- Bandgar, B. P., Adsul, L. K., Chavan, H. V., Jalde, S. S., Shringare, S. N., Shaikh, R., Meshram, R. J., Gacche, R. N., Masand, V. 2012. Synthesis, biological evaluation, and docking studies of 3-(substituted)- aryl-5-(9- methyl-3-

- carbazole)-1H-2-pyrazolines as potent anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 5839–5844.
- Başterzi, N. S., Koçak, S. B., Okumuş, A., Kılıç, Z., Hökelek, T., Çelik, Ö., Türk, M., Koç, L. Y., Açıık, L., Aydın, B. 2015. Syntheses, structural characterization and biological activities of spiro-ansa-spiro-cyclotriphosphazenes. *New J. Chem.*, 39, 8825-8839.
- Berberoğlu, İ., Cemaloğlu, R., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Zeyrek, C. T., Açıık, L., Koyunoğlu, D., Türk, M., Hökelek, T. 2022. Phosphorus-nitrogen compounds: part 57—Syntheses of tetrachloro- and tetraaminobenzylspiro(N/N)cyclotriphosphazenes: chemical, structural characterizations, bioactivity and molecular docking studies. *Res. Chem. Intermed.*, 48, 3189-3219.
- Beşli, S., Coles, S. J., Coles, L. S., Davies, D. B., Kılıç A. 2012. Investigation of a spiro to ansa rearrangement with di-functional alcohols in cyclotriphosphazene derivatives. *Polyhedron*, 43, 176-184.
- Beşli, S., Coles, S.J., Davies, D.B., Eaton, R.J., Hursthouse, M.B., Kılıç, A., Shaw, R.A., Çiftçi, G.Y. and Yeşilot, S. 2003. Anomalous NMR behaviour of meso compounds with remote stereogenic centers on addition of chiral shift reagent or chiral solvating agent. *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 4943-4950.
- Beşli, S., Allen, C. W., Balcı, C. M., Kara, G., Yeşilot, S., Uslu, A. 2017. Stereochemical aspects of cyclotriphosphazenes: Prochiral and pseudo-asymmetric phosphorus atoms. *Polyhedron*, 135, 49-59.
- Beşli, S., Balcı, C. M., Köseoğlu, C., Palabıyık, D., Allen, C. W. 2019. Synthesis and characterization of the first geminal dibenzylaminocyclotriphosphazene derivatives. *Inorg. Chim. Acta*, 492, 23-31.
- Beşli, S., Palabıyık, D., Balcı, C. M., Ün, Ş. Ş., İbişoğlu, H. 2022. Nucleophilic substitution pathways in the reactions of 3-amino-1-propanol with mono substituted cyclotriphosphazene derivatives. *Inorg. Chim. Acta*, 542, 121144.
- Cabacı, İ., Davarcı, D., Zorlu, Y. 2020. Ligand effects on the dimensionality of cyclophosphazene-based mercury (II) coordination polymers: Structures, UV–Visible absorption and thermal properties. *Polyhedron*, 192, 114823.
- Cemaloğlu, R., Asmafiliz, N., Çoşut, B., Kılıç, Z., Sabah, B. N., Açıık, L., Mergen, H., Hökelek, T. 2023. Phosphorus-nitrogen compounds: Part 69—Unsymmetrical dispiro(N/N)cyclotriphosphazenes containing different pendant arms: syntheses, characterization, stereogenism, photophysical and bioactivity studies. *Res. Chem. Intermed.*, 49, 2071-2098.
- Cemaloğlu, R., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Çoşut, B., Sabah, B. N., Açıık, L., Çerçi, N. A., Hökelek, T. 2023. Phosphorus–nitrogen compounds: part 68. Synthesis, characterization, stereogenism, photophysical and bioactivity studies of novel unsymmetrical dispiro(N/N)cyclotriphosphazenes with carbazoyl and 4-chlorobenzyl pendant arms. *New J. Chem.*, 47, 1900-1915.
- Cemaloğlu, R., Berberoğlu, İ., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Hökelek, T. 2022. Phosphorus-nitrogen compounds: Part 66. Syntheses, structural and chiral properties of

- multiheterocyclic cis and trans bis (benzylspiro-N/N) cyclotriphosphazenes. *J. Mol. Struct.*, 1269, 133866.
- Cemaloğlu, R., Berberoğlu, İ., Yakut, M., Binici, A., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Güzel, R., Erdal, G., Şimşek, H., Hökelek, T. 2023. Phosphorus–nitrogen compounds: part 71. Novel unsymmetrically-substituted dispiro-cyclotriphosphazenes: synthesis, characterization, antituberculosis activity, and phototunable charge storage studies. *New J. Chem.*, 47, 19788- 19800.
- Chandrasekhar, V., Athimoolam, A., Srivatsan, S. G., Sundaram, P. S., Verma, S., Steiner, A., Zacchini, S., Butcher, R. 2002. Pyrazolylcyclotriphosphazene containing pendant polymers: Synthesis, characterization, and phosphate ester hydrolysis using a Cu (II)-metalated cross-linked polymeric catalyst. *Inorg. Chem.*, 41(20), 5162-5173.
- Chang, C. C., Kuo, I. C., Lin, J. J., Lu, Y. C., Chen, C. T., Back, H. T., Lou, P. J. Chang, T. C. 2004. A novel carbazole derivative, BMVC: a potential antitumor agent and fluorescence marker of cancer cells. *Chem. Biodivers.*, 1, 1377–1384.
- Chelike, D. K., Alagumalai, A., Muthukumar, V. R., Thangavelu, S. A. G., Krishnamoorthy, A. 2020. Tunable yellow–green emitting cyclotriphosphazene appended phenothiazine hydrazone hybrid material: Synthesis, characterisation, photophysical and electrochemical studies. *New J. Chem.*, 44(31), 13401-13414.
- Chen, J., Wang, L., Fan, Y., Yang, Y., Xu, M., Shi, X. 2019. Synthesis and anticancer activity of cyclotriphosphazenes functionalized with 4-methyl-7-hydroxycoumarin. *New J. Chem.*, 43(46), 18316-18321.
- Cil, E., Tanyildizi, M. A., Özen, F., Boybay, M., Arslan, M.,Görgülü, A. O. 2012. Synthesis, characterization, and biological–pharmacological evaluation of new phosphazenes bearing dioxybiphenyl and Schiff base groups. *Arch. Pharm.* 345, 476-485.
- Çapan, İ., Hawash, M., Jaradat, N., Sert, Y., Servi, R., Koca, İ. 2023. Design, synthesis, molecular docking and biological evaluation of new carbazole derivatives as anticancer, and antioxidant agents. *BMC Chemistry*, 17(1), 1-17.
- Çıralı, D. E., Dayan, O., Özdemir, N., Hacıoğlu, N. 2015. A new phosphazene derivative, spiro-N₃P₃ [(O₂C₁₂H₈)₂ (OC₆H₆N-3)₂], and its Ru (II) complex: Syntheses, crystal structure, catalytic activity and antimicrobial activity studies. *Polyhedron*, 88, 170-175.
- Çiftçi, G. Y., Bayık, N., Turhal, G., Baslılar, İ. N., Demiroglu-Zergeroglu, A. 2022. The first mono anthraquinone substituted monospiro cyclotriphosphazene derivatives and their effects on non-small cell lung cancer cells. *Inorg. Chim. Acta*, 539, 121002.
- Çiftçi, G. Y., Kılıç, S. Y., Yuksel, F., Turhal, G., Demiroglu-Zergeroglu, A. 2022. Novel tetracyclic spermine derivatives of cyclotriphosphazene: Design, synthesis and biological activity. *J. Mol. Struct.*, 1254, 132371.
- Dewar, M. J. S., Lucken, E. A. C. Whitehead, M.A. 1960. The structure of the phosphonitrilic halides. *J. Chem. Soc.*, 2423-2429.

- Doğan, S., Balcı, C. M., Beşli, S. 2018. Dibenzylamine substituted cyclotetraphosphazenes: Synthesis, characterization and their stereogenic properties. *Inorg. Chim. Acta*, 482, 144-153.
- Eçik, Tanrıverdi, E., Beşli, S., Çiftçi, Yenilmez, G., Davies, D. B., Kılıç, A., Yüksel, F. 2012. Stereo-selectivity in a cyclotriphosphazene derivative bearing an exocyclic P-O moiety. *Dalton Trans.*, 41, 22, 6715-6725.
- Elias, A. J., Shreeve, J.M. 2001. Perfluorinated cyclic phosphazenes. *Adv. Inorg. Chem.*, 52, 335-358.
- Elmas, G. 2019. Syntheses and structural characterizations of 2-pyridyl(N/O)spirocyclotriphosphazene derivatives. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.*, 194, 13-24.
- Elmas, G., Binici, A., Yakut, M., Okumuş, A., Kılıç, Z., Çoşut, B., Hökelek, T., Çerçi, N. A., Açıık, L. 2022. Phosphorus–nitrogen compounds. Part 64. Comparative reactions of spiro and ansa (N/O) cyclotetraphosphazenes with bulky (4-fluorobenzyl) N/N and N/O donor type bidentate reagents: structure, stereogenic properties and cytotoxic activity studies. *New J. Chem.*, 46(33), 16096-16113.
- Faucher, J. P., Labarre, J. F., Shaw, R. A. 1976. Bonding in Cyclophosphazenes: Quantum and Experimental Support for DEWAR's Island Model. *Zeitschrift für Naturforschung B*, 31, 677-679.
- Forman, H. J., Zhang, H. 2021. Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 20(9), 689-709.
- Gascón, E., Maisanaba, S., Otal, I., Valero, E., Repetto, G., Jones, P. G., Jiménez, J. 2020. (Amino) cyclophosphazenes as multisite ligands for the synthesis of antitumoral and antibacterial silver (I) complexes. *Inorg. Chem.*, 59(4), 2464-2483.
- Grande, F., Ioele, G., Caruso, A., Occhiuzzi, M. A., El-Kashef, H., Saturnino, C., Sinicropi, M. S. 2022. Carbazoles: Role and Functions in Fighting Diabetes. *Appl. Sci.*, 13(1), 349.
- Guerch, G., Graffeuil, M., Labarre, J. F., Enjalbert, R., Lahana, R., & Sournies, F. 1983. An answer to the spiro versus ansa dilemma in cyclophosphazenes: Part I. $N_3P_3Cl_4 [NH(CH_2)_3NH]$. *J. of Mol. Struct.*, 95, 237-244.
- Huang, Y., Du, Z., Wei, P., Chen, F., Guan, B., Zhao, Z., ... & Yang, X. 2020. Biodegradable microspheres made of conductive polyorganophosphazene showing antioxidant capacity for improved bone regeneration. *Chem. Eng. J.*, 397, 125352.
- İbişoğlu, H., Erdemir, E., Atilla, D., Ün, Ş. Ş., Topcu, S., Şeker, M. G. 2020. Synthesis, characterization and antimicrobial properties of cyclotriphosphazenes bearing benzimidazolyl rings. *Inorg. Chim. Acta*, 509, 119679.
- İşcan, Ö., Cemaloğlu, R., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Açıık, L., Özbeden, P., Hökelek, T. 2020. Synthesis and spectroscopic properties of (N/O) mono-anddispirocyclotriphosphazene derivatives with benzyl pendant arms: study of biological activity. *Turk J. Chem.*, 44, 15-30.
- İşcan, Ö., Cemaloğlu, R., Asmafiliz, N., Zeyrek, C. T., Kılıç, Z., Açıık, L., Aydın, B., Türk, M., Hökelek, T. 2022. Phosphorus–nitrogen compounds: part 53—

- synthesis, characterization, cytotoxic and antimicrobial activity, DNA interaction and molecular docking studies of new mono- and dispirocyclotriphosphazenes with pendant arm(s). *Mol. Divers.*, 26, 1077-1100.
- Kağit, R., Yildirim, M., Ozay, O., Yesilot, S., Ozay, H. 2014. Phosphazene based multicentered naked-eye fluorescent sensor with high selectivity for Fe³⁺ ions. *Inorg. Chem.*, 53(4), 2144-2151.
- Kato, S. I., Noguchi, H., Kobayashi, A., Yoshihara, T., Tobita, S. Nakamura, Y. 2012. Bicarbazoles: Systematic Structure–Property Investigations on a Series of Conjugated Carbazole Dimers. *J. Org. Chem.*, 77(20), 9120–9133.
- Kazmierczak-Baranska, J., Pietkiewicz, A., Janicka, M., Wei, Y., Turrin, C. O., Majoral, J. P., Nawrot, B., Caminade, A. M. 2010. Synthesis of a fluorescent cationic phosphorus dendrimer and preliminary biological studies of its interaction with DNA. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 29(3), 155-167.
- Koçak, S. B., Koçoğlu, S., Okumuş, A., Kılıç, Z., Öztürk, A., Hökelek, T., Öner, Y., Açıık, L. 2013. Syntheses, spectroscopic properties, crystal structures, biological activities, and DNA interactions of heterocyclic amine substituted *spiro-ansa-spiro-* and *spiro-bino-spiro-*phosphazenes. *Inorg. Chim. Acta*, 406, 160-170.
- Konidena, R. K., Thomas, K. J., Park, J. W. 2022. Recent Advances in the Design of Multi-Substituted Carbazoles for Optoelectronics: Synthesis and Structure-Property Outlook. *ChemPhotoChem*, 6(10), e202200059.
- Koran, K., Özkaya, A., Özen, F., Cil, E., Arslan, M. 2012. Synthesis, characterization, and biological evaluation of new oxime-phosphazenes. *Res. Chem. Intermed.*, 41, 1243-1245.
- Krishnadevi, K., Selvaraj, V. 2016. Cyclotriphosphazene and TiO₂ reinforced nanocomposite coated on mild steel plates for antibacterial and corrosion resistance applications. *Appl. Surf. Sci.*, 366, 148-157.
- Krishnadevi, K., Selvaraj, V., Prasanna, D. 2015. Thermal, mechanical and antibacterial properties of cyclophosphazene incorporated benzoxazine blended bismaleimide composites. *RSC Adv.*, 5(2), 913-921.
- Kumar, N. S., Swamy, K. C. K. 2004. Synthesis and structures of unsymmetrical bis- and tris- cyclotriphosphazenes. *Polyhedron*, 23, 979-985.
- Kuzey, N. G., Cemaloğlu, R., Yakut, M., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Aydın, B., Açıık, L., Hökelek, T. 2021. Phosphorus–nitrogen compounds Part 55. Syntheses of 4-methoxybenzylspiro(N/N)cyclotriphosphazenes: chemical, structural and biological properties. *Res. Chem. Intermed.*, 47, 3933-3962.
- Kuzey, N. G., Özgür, M., Cemaloğlu, R., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Açıık, L., Aydın, B., Hökelek, T. 2020. Mono- and dispirocyclotriphosphazenes containing 4-bromobenzyl pendant arm(s): Synthesis, spectroscopy, crystallography and biological activity studies. *J. Mol. Struct.*, 1220, 128658.
- Kwon, N., Kim, K. H., Park, S., Cho, Y., Park, E. Y., Lim, J., ... & Yoon, J. 2022. Hexa-BODIPY-cyclotriphosphazene based nanoparticle for NIR fluorescence/photoacoustic dual-modal imaging and photothermal cancer therapy. *Biosens. Bioelectron.*, 216, 114612.

- Labarre, J. F. 1985. Natural polyamines-linked cyclophosphazenes. Attempts at the production of more selective antitumorals. *Topics in Current Chemistry*, 129, 173-260.
- Lakshmikandhan, T., Sethuraman, K., Chandramohan, A., Alagar, M. 2017. Development of phosphazene imine-modified epoxy composites for low dielectric, antibacterial activity, and UV shielding applications. *Polym. Compos.*, 38, E24-E33.
- Ledwon, P. 2019. Recent advances of donor-acceptor type carbazole-based molecules for light emitting applications. *Org. Electron.*, 75, 105422.
- Maehara, Y., Anai, H., Tamada, R., & Sugimachi, K. (1987). The ATP assay is more sensitive than the succinate dehydrogenase inhibition test for predicting cell viability. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 23(3), 273-276.
- Mânzu, D., Negreanu-Pîrjol, T., Dumitru, F., Alexie, M., Guran, C. 2009. Synthesis, characterisation and biological activity of some Cr (III), Fe (III), Cu (II), Mn (II)-complexes of N, O-aminoethanol tetrachlorocyclotriphosphazene. *UPB Sci. Bull. Series B*, 71, 2.
- Meng, L., Xu, C., Liu, T., Li, H., Lu, Q., Long, J. 2015. One-pot synthesis of highly cross-linked fluorescent polyphosphazene nanoparticles for cell imaging. *Polym. Chem.*, 6(16), 3155-3163.
- Mermer, A., Alyar, S. 2022. Synthesis, characterization, DFT calculation, antioxidant activity, ADMET and molecular docking of thiosemicarbazide derivatives and their Cu (II) complexes. *Chem. Biol. Interact.*, 351, 109742.
- Mukundam, V., Dhanunjayarao, K., Mamidala, R., Venkatasubbaiah, K. 2016. Synthesis, characterization and aggregation induced enhanced emission properties of tetraaryl pyrazole decorated cyclophosphazenes. *J. Mater. Chem. C*, 4(16), 3523-3530.
- Munteanu, I. G., Apetrei, C. 2021. Analytical methods used in determining antioxidant activity: A review. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(7), 3380.
- Mutlu, G., Okumuş, A., Elmas, G., Kılıç, Z., Güzel, R., Sabah, B. N., Açık, L., Mergen, H., Hökelek, T. 2022. Phosphorus–nitrogen compounds. Part 65. Novel diansa-spiro-cyclotetraphosphazenes: synthesis, characterization, bioactivity and electrochemical properties, and dye-sensitized solar cell fabrication studies. *New J. Chem.*, 46(38), 18384-18401.
- Mutlu, Ö. F., Binici, A., Okumuş, A., Elmas, G., Çoşut, B., Kılıç, Z., Hökelek, T. 2021. Phosphorus–nitrogen compounds. Part 54. syntheses of chiral amino-4-fluorobenzyl-spiro (N/O) cyclotriphosphazenes: structural and stereogenic properties. *New J. Chem.*, 45(27), 12178-12192.
- Narayanan, R. S., Chandrasekhar, V. 2016. Molecular, 1D and 2D assemblies from hexakis (3-pyridyloxy) cyclophosphazene containing 20-membered metallamacrocyclic motifs. *Dalton Trans.*, 45(5), 2273-2283.
- Nishimoto, T., Yasuda, T., Lee, S. Y., Kondo, R., Adachi, C. 2014. A six-carbazole-decorated cyclophosphazene as a host with high triplet energy to realize efficient delayed-fluorescence OLEDs. *Mater. Horizons*, 1, 264–269.

- Okumuş, A., Elmas, G., Kılıç, Z., Gönder, L. Y., Açık, L. 2023. Phosphorus-nitrogen compounds. Part 67. The reactions of Mono/bis (4-fluorobenzyl) spiro (N/N) cyclotriphosphazenes with sodium (3-amino-1-propanoxide): investigation of spectral properties, DNA-cleavage and antimicrobial activities. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.*, 198(3), 272-282.
- Ozay, H., Ilgin, P., Ozay, O. 2021. Novel hydrogels based on crosslinked chitosan with formyl-phosphazene using Schiff-base reaction. *Int. J. Polym. Mater.*, 70(4), 246-255.
- Özcan, E., Tümay, S. O., Alidağı, H. A., Çoşut, B., Yeşilot, S. 2016. A new cyclotriphosphazene appended phenanthroline derivative as a highly selective and sensitive OFF–ON fluorescent chemosensor for Al^{3+} ions. *Dyes and Pigm.*, 132, 230-236.
- Özcan, E., Tümay, S. O., Keşan, G., Yeşilot, S., Çoşut, B. 2019. The novel anthracene decorated dendrimeric cyclophosphazenes for highly selective sensing of 2, 4, 6-trinitrotoluene (TNT). *Spectrochim. Acta A Mol. and Biomol. Spectrosc.*, 220, 117115.
- Palabıyık, D., Balcı, C. M., Beşli, S. 2019. The role of the substituted group on competitive formation of ansa and spiro isomers. *Inorg. Chim. Acta*, 487, 15-23.
- Patil, S. A., Patil, S. A., Ble-González, E. A., Isabel, S. R., Hampton, S. M., Bugarin, A. 2022. Carbazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Molecules*, 27(19), 6575.
- Pisoschi, A. M., Pop, A., Iordache, F., Stanca, L., Predoi, G., Serban, A. I. 2021. Oxidative stress mitigation by antioxidants-an overview on their chemistry and influences on health status. *Eur. J. Med. Chem.*, 209, 112891.
- Poupot, M., Griffe, L., Marchand, P., Maraval, A., Rolland, O., Martinet, L., Olive, F. H. L., Caminade, A. M., Fournie, J. J., Majoral, J. P., Poupot, R. 2006. Design of phosphorylated dendritic architectures to promote human monocyte activation. *The FASEB journal*, 20(13), 2339-2351.
- Qian, Y., Xiao, G., Wang, G., Sun, Y., Cui, Y., Yuan, C. 2006. Synthesis and thirdorder optical nonlinearity in two-dimensional A-D-A carbazole-cored chromophores. *Dyes and Pigments*, 71, 109–117.
- Revathi, R., Prabunathan, P., Alagar, M. (2019). Synthesis and studies on phosphazene core-based POSS-reinforced polyimide nanocomposites. *Polym. Bull.*, 76(1), 387-407.
- Rolland, O., Griffe, L., Poupot, M., Maraval, A., Ouali, A., Coppel, Y., ... & Poupot, R. 2008. Tailored control and optimisation of the number of phosphonic acid termini on phosphorus-containing dendrimers for the ex-vivo activation of human monocytes. *Chem. Eur. J.*, 14(16), 4836-4850.
- Sadi, G., Bora, H., Çiçek, M., Koran, K., Görgülü, A. O., Yılmaz, İ. 2022. Evaluation of biological activities and enzyme inhibitory potential of 7, 8-dihydroxy-3-(4-methylphenyl) coumarin. *Rev. Bras. Farmacogn.*, 32(5), 749-758.
- Sarmiento-Salinas, F. L., Perez-Gonzalez, A., Acosta-Casique, A., Ix-Ballote, A., Diaz, A., Treviño, S., ... & Maycotte, P. 2021. Reactive oxygen species: Role in

- carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression. *Life Sciences*, 284, 119942.
- Shaw, R.A., Fitzsimmon, B.W. and Smith, B.C. 1962. The Phosphazenes (Phosphonitrilic Compounds). *Chem. Rews.*, 62, 242-281.
- Slater, T. F., Sawyer, B., & Sträuli, U. (1963). Studies on succinate-tetrazolium reductase systems: III. Points of coupling of four different tetrazolium salts III. Points of coupling of four different tetrazolium salts. *Biochimica et biophysica acta*, 77, 383-393.
- Soh, M. S., Santamaria, S. A. G., Williams, E. L., Morales, M. P., Bolink, H. J., Sellinger, A. 2011. Solution processable high band gap hosts based on carbazole functionalized cyclic phosphazene cores for application in organic light-emitting diodes. *J. Polym. Sci. B*, 49, 531–539.
- Song, F., Liu, D., Huo, X., Qiu, D. 2022. The anticancer activity of carbazole alkaloids. *Archiv der Pharmazie*, 355(1), 2100277.
- Sournies, F., Zai, K., Vercruysse, K., Labarre, M. C., Labarre, J. F. 1997. On the scent of asymmetrical dandelion dendrimers: Part I. Starting materials from the regiospecific aminolysis of $N_3P_3Cl_6$ by amino-alcohols. *J. Mol. Struct.*, 412(1-2), 19-26.
- Su, X., Wang, L., Xie, J., Liu, X., Tomas, H. 2020. Cyclotriphosphazene-based Derivatives for Antibacterial Applications: An Update on Recent Advances. *Curr. Org. Chem.*, 24, 1-14.
- Sun, L., Liu, T., Li, H., Yang, L., Meng, L., Lu, Q., Long, J. 2015. Fluorescent and cross-linked organic–inorganic hybrid nanoshells for monitoring drug delivery. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 7(8), 4990-4997.
- Şenkuytu, E., Akbaş, N., Yıldırım, T., & Çiftçi, G. Y. 2022. Synthesis, characterization and cytotoxic activity studies on cancer cell lines of new paraben-decorated monospiro-cyclotriphosphazenes. *New J. Chem.*, 46(5), 2453-2464.
- Şenkuytu, E., Eçik, E. T. 2017. Octa-BODIPY derivative dendrimeric cyclotetraphosphazenes; photophysical properties and fluorescent chemosensor for Co^{2+} ions. *Spectrochim. Acta A Mol. and Biomol. Spectrosc.*, 173, 863-870.
- Şenkuytu, E., Öztürk, E., Aydınoglu, F., Eçik, E. T., Okutan, E. 2020. Cyclotriphosphazene cored naphthalimide-BODIPY dendrimeric systems: synthesis, photophysical and antimicrobial properties. *Inorganica Chimica Acta*, 502, 119386.
- Tanrikulu, G. İ., Özgür, M. Y., Okumuş, A., Kılıç, Z., Hökelek, T., Aydın, B., Açıık, L. 2019. Phosphorus-Nitrogen compounds part 47: The conventional and microwave-assisted syntheses of dispirocyclotriphosphazene derivatives with (4-fluoro/4-nitrobenzyl) pendant arms: Structural and stereogenic properties and DNA interactions. *Inorg. Chim. Acta*, 490, 179-189.
- Tian, Z., Zhang, Y., Liu, X., Chen, C., Guiltinan, M. J., Allcock, H. R. 2013. Biodegradable polyphosphazenes containing antibiotics: synthesis, characterization, and hydrolytic release behavior. *Polym. Chem.*, 4(6), 1826-1835.

- Tsutsumi, S. L., Gündisch, D., Dianqing, S. 2016. Carbazole Scaffold in Medicinal Chemistry and Natural Products: A Review from 2010-2015. *Curr. Top. Med. Chem.*, 16, 1290-1313.
- Tümay, S. O., Sarıkaya, S. Y., Yeşilot, S. 2018. Novel iron (III) selective fluorescent probe based on synergistic effect of pyrene-triazole units on a cyclotriphosphazene scaffold and its utility in real samples. *J. Lumin.*, 196, 126-135.
- Tümer, Y., Asmafiliz, N., Arslan, G., Kılıç, Z., Hökelek, T. 2019. Phosphorus-nitrogen compounds: Part 45. Vanillinato-substituted cis- and trans-bisferrocenyldispirocyclotriphosphazenes: Syntheses, spectroscopic and crystallographic characterizations. *J. Mol. Struct.*, 1181, 235-243.
- Tümer, Y., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Hökelek, T. 2022. Phosphorus–nitrogen compounds: part 63. Mono-and bis-vanillinatobisferrocenyldispiro (N/N) cyclotriphosphazenes and their macrocyclic Schiff-bases: synthesis, structural characterization and isomerism. *New J. of Chem.*, 46(21), 10368-10378.
- Tümer, Y., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Hökelek, T., Koç, L. Y., Açık, L., Yola, M. L., Solak, A. O., Öner, Y., Dündar, D., Yavuz, M. 2013. Phosphorus–nitrogen compounds: Part 28. Syntheses, structural characterizations, antimicrobial and cytotoxic activities, and DNA interactions of new phosphazenes bearing vanillinato and pendant ferrocenyl groups. *J. Mol. Struct.*, 1049, 112-124.
- Tümer, Y., Asmafiliz, N., Zeyrek, C. T., Kılıç, Z., Açık, L., Çelik, S. P., Türk, M., Tunali, B. Ç., Ünver, H., Hökelek, T. 2018. Syntheses, spectroscopic and crystallographic characterizations of cis-and trans-dispirocyclic ferrocenylphosphazenes: molecular dockings, cytotoxic and antimicrobial activities. *New J. Chem.*, 42(3), 1740-1756.
- Türe, S., Küçük, Ö. 2019. The reactions of non-gem-hexanedioxytetrachlorocyclotriphosphazene with 2-(2-hydroxyethyl)thiophene, benzyl alcohol and 1,1,3,3-tetramethylguanidine. *Spectroscopic studies of the derived products. Phosphorus Sulfur Relat. Elem.*, 194, 895-902.
- Ün, Ş. Ş., Uslu, A., Yeşilot, S., Ün, İ., Coşut, B., Yüksel, F., Kılıç, A. 2011. The investigation of stereogenic properties of cyclotriphosphazene derivatives with two different chiral centres. *Polyhedron*, 30, 1587-1594.
- Uslu, A., Yeşilot, S. 2015. Chiral configurations in cyclophosphazene chemistry. *Coord. Chem. Rev.*, 291, 28-67.
- Uslu, A., Yeşilot, S. 2021. Recent advances in the supramolecular assembly of cyclophosphazene derivatives. *Dalton Trans.*, 50(7), 2324-2341.
- Uzunalioglu, N., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Hökelek, T. 2022. Phosphorus-nitrogen compounds: Part 61. The novel sodium complexes of monoferrocenyldispirocyclotriphosphazene-crown ethers. *Inorg. Chim. Acta*, 539, 121035.
- Viegas-Junior, C., Danuello, A., da Silva Bolzani, V., Barreiro, E. J., Fraga, C. A. M. 2007. Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. *Curr. Med. Chem.*, 14, 1829-1852.

- Vistica, D. T., Skehan, P., Scudiero, D., Monks, A., Pittman, A., & Boyd, M. R. (1991). Tetrazolium-based assays for cellular viability: a critical examination of selected parameters affecting formazan production. *Cancer Res.*, 51(10), 2515-2520.
- Wang, G., Sun, S., Guo, H. 2022. Current status of carbazole hybrids as anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 229, 113999.
- Wang, L., Su, X., Xie, J., Ming, L. 2022. Specific recognitions of multivalent cyclotriphosphazene derivatives in sensing, imaging, theranostics, and biomimetic catalysis. *Coord. Chem. Rev.*, 454, 214326.
- Wang, L., Ye, Y., Lykourinou, V., Yang, J., Angerhofer, A., Zhao, Y., Ming, L. J. 2017. Catalytic Cooperativity, Nuclearity, and O₂/H₂O₂ Specificity of Multi-Copper (II) Complexes of Cyclen-Tethered Cyclotriphosphazene Ligands in Aqueous Media. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2017(42), 4899-4908.
- Wang, X., Tan, A.Y.X., Cho, C. M., Ye, Q., He, C., Ji, R., Xie H. Q., Tsai, J. W. H. 2015. Highly thermally stable cyclotriphosphazene based perfluoropolyether lubricant oil. *Tribol. Int.*, 90, 257–262.
- Wang, Z., Hu, M., Hu, S., Han, J., Wang, Z., Chen, Y., Huang, C., Fu, L., Zhang, Z. 2018. Facile one-pot synthesis of multifunctional polyphosphazene nanoparticles as multifunctional platform for tumor imaging. *Anal. Bioanal. Chem.*, 410, 3723-3730.
- Wei, W., Lu, R., Tang, S., Liu, X. 2015. Highly cross-linked fluorescent poly (cyclotriphosphazene-co-curcumin) microspheres for the selective detection of picric acid in solution phase. *J. Mater. Chem. A*, 3(8), 4604-4611.
- Xu, Z., Wu, D., Fang, C., Li, Y. 2023. Mini-review on the novel synthesis and potential applications of carbazole and its derivatives. *Designed Monomers and Polymers*, 26(1), 90-105.
- Yazgan, B., Mesci, S., Bayık, N., Yıldırım, T. 2022. Explorations of ATP-Binding Cassette Transporters and Apoptosis Signal Pathways of 2-Hydroxyanthraquinone Substituted Cyclotriphosphazenes in MCF-7 and DLD-1 Cell Lines. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 22(6), 1124-1138.
- Yıldırım, T., Bilgin, K., Yenilmez Çiftçi, G., Tanrıverdi Eçik, E., Şenkuytu, E., Uludağ, Y., Tomak, L., Kılıç, A. 2012. Synthesis, cytotoxicity and apoptosis of cyclotriphosphazene compounds as anti-cancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 52, 213-220.
- You, M., Li, W., Pan, Y., Fei, P., Wang, H., Zhang, W., Zhi, L., Meng, J. (2019). Preparation and characterization of antibacterial polyamine-based cyclophosphazene nanofiltration membranes. *J. Membr. Sci.*, 592, 117371.
- Zhang, F. F., Gan, L. L., Zhou, C. H. 2010. Synthesis, antibacterial and antifungal activities of some carbazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 1881-1884.
- Zhang, F.F., Zhou, C.H., Yan, J.P. 2010. New progress of researches in carbazole compounds. *Chinese J. Org. Chem.*, 30, 783-796.

- Zhou, B., Yang, C., Wu, F., Deng, T., Guo, S., Zhu, G., Jiang, Y., Wang, Z. 2022. Cyclotriphosphazene-based flame-retardant polymer electrolytes for high performance sodium metal batteries. *Chem. Eng. J.*, 450, 138385.
- Zibarov, A., Oukhrib, A., Aujard Catot, J., Turrin, C. O. and Caminade, A. M. 2021. AB5 Derivatives of Cyclotriphosphazene for the Synthesis of Dendrons and Their Applications. *Molecules*, 26(13), 4017.



EKLER

EK 1 ^{31}P -NMR Spektrumları

EK 2 ^{13}C -NMR Spektrumları

EK 3 ^1H -NMR Spektrumları

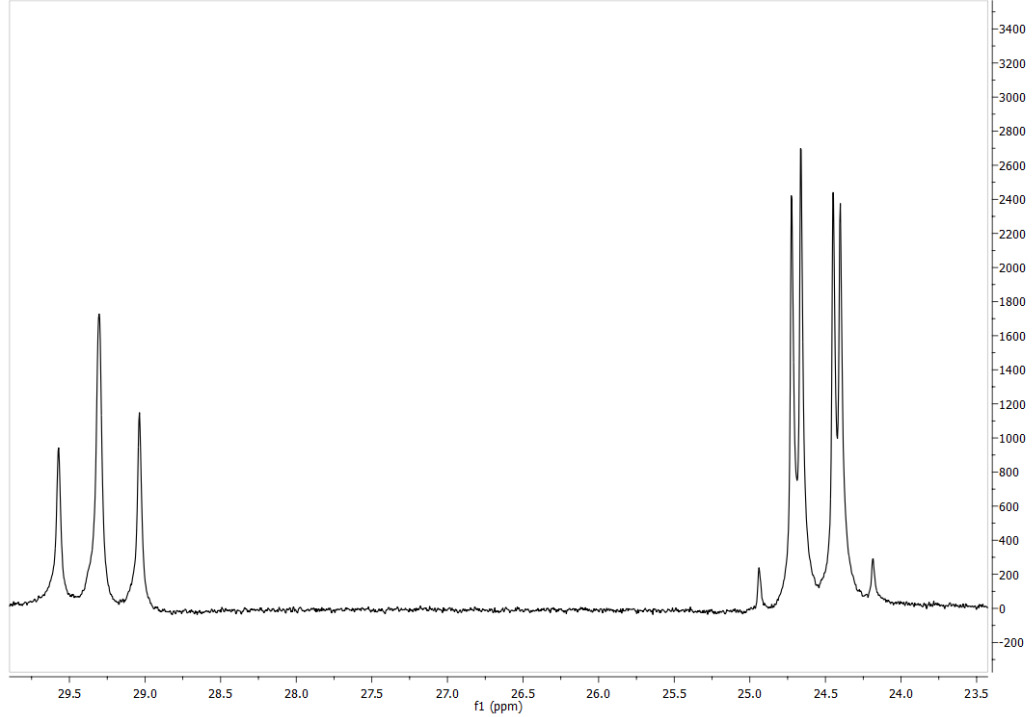
EK 4 21a bileşığının HSQC Spektrumu

EK 5 Kütle Spektrumları

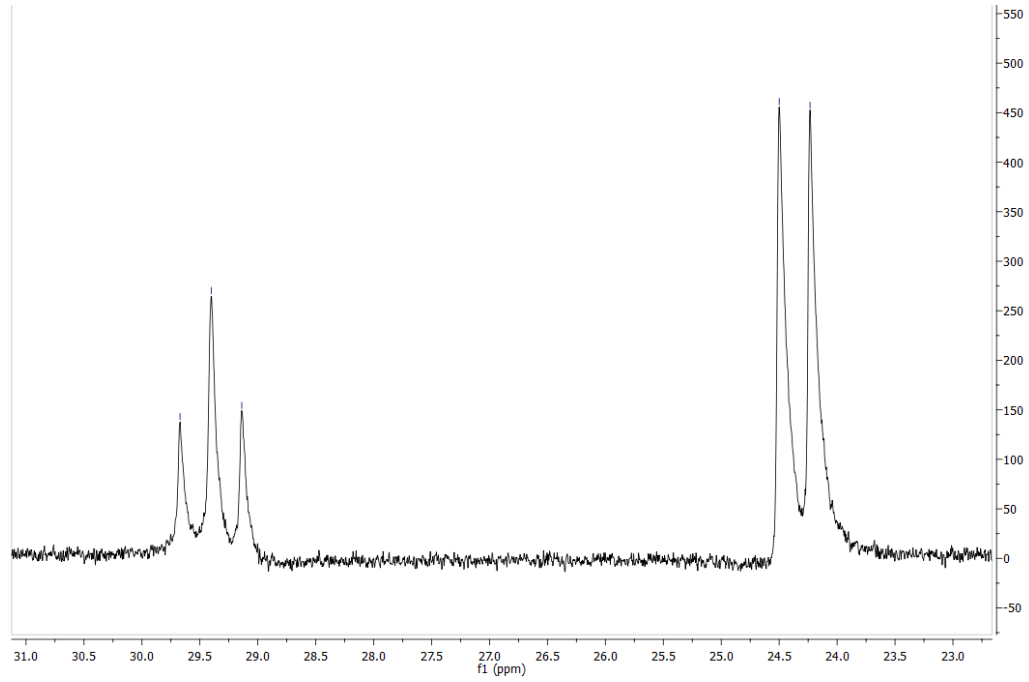
EK 6 IR Spektrumları

EK1 ^{31}P NMR Spektrumları

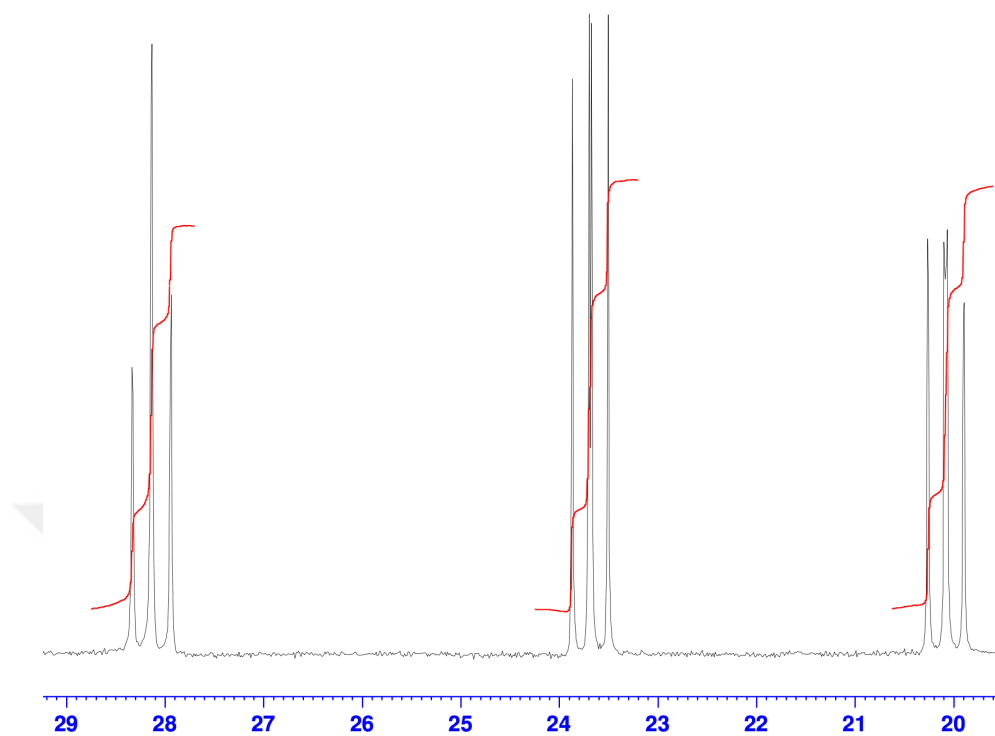
16a bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



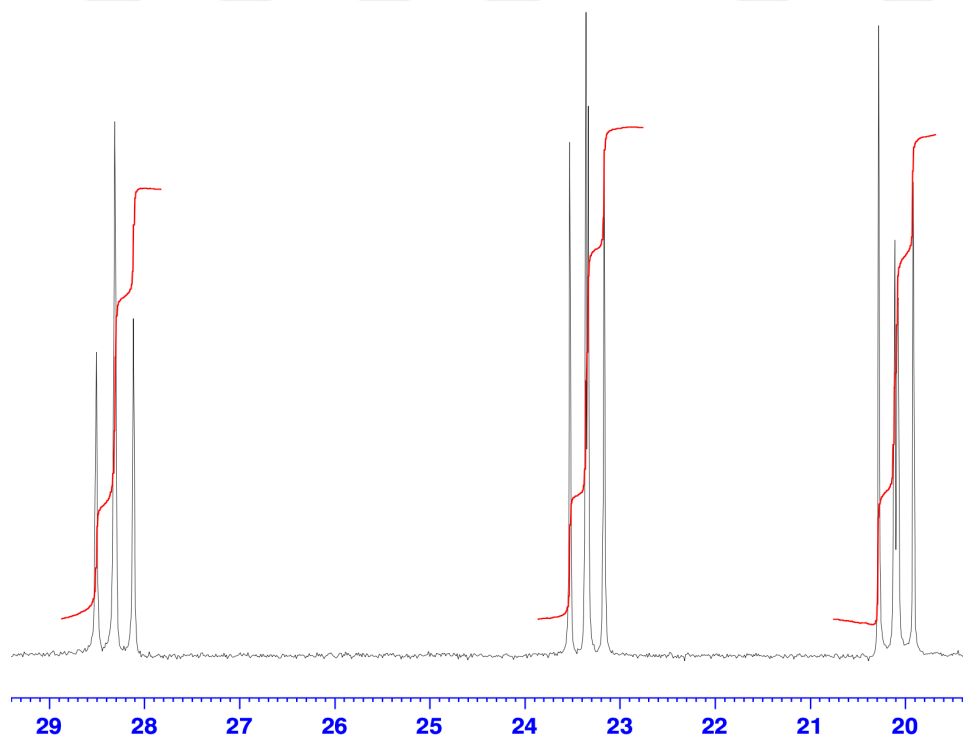
16b bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



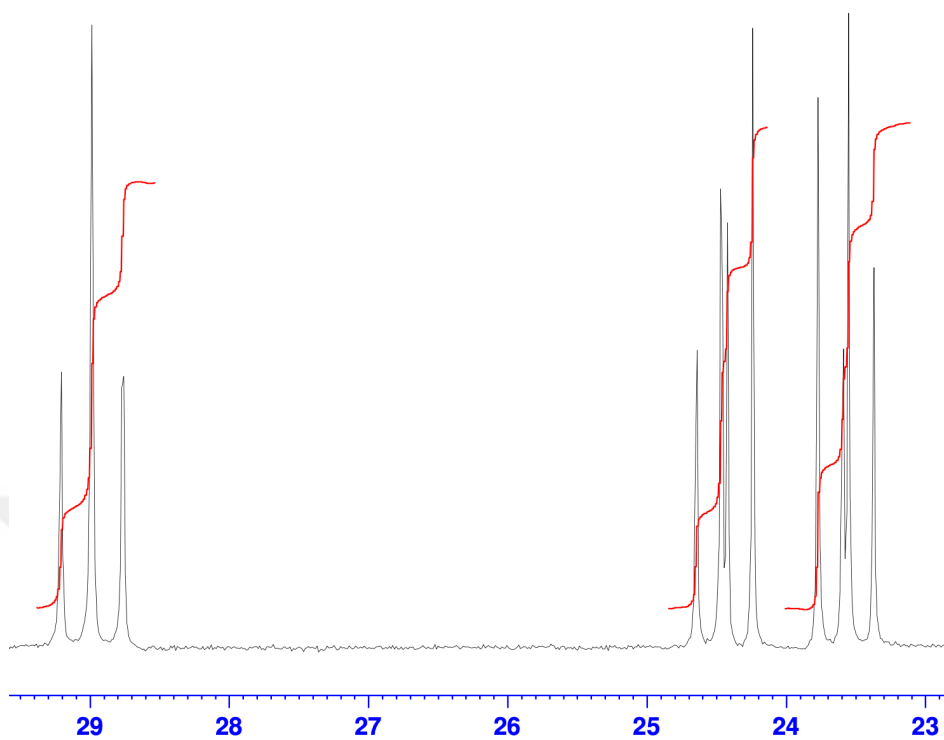
17a bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



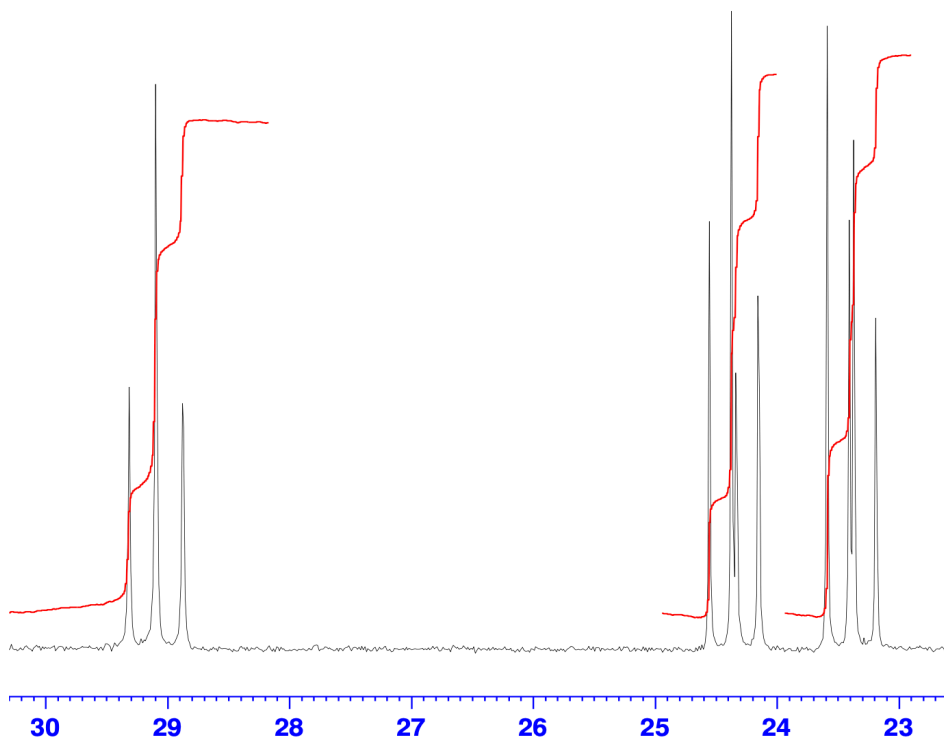
17b bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



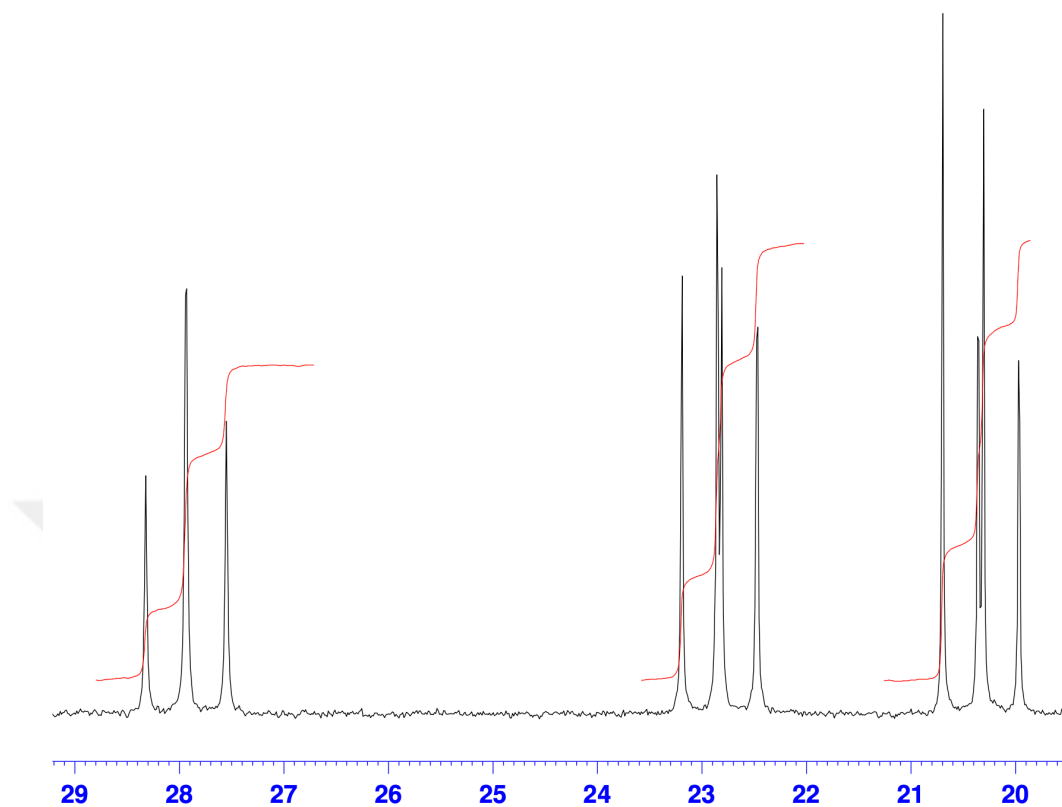
18a bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



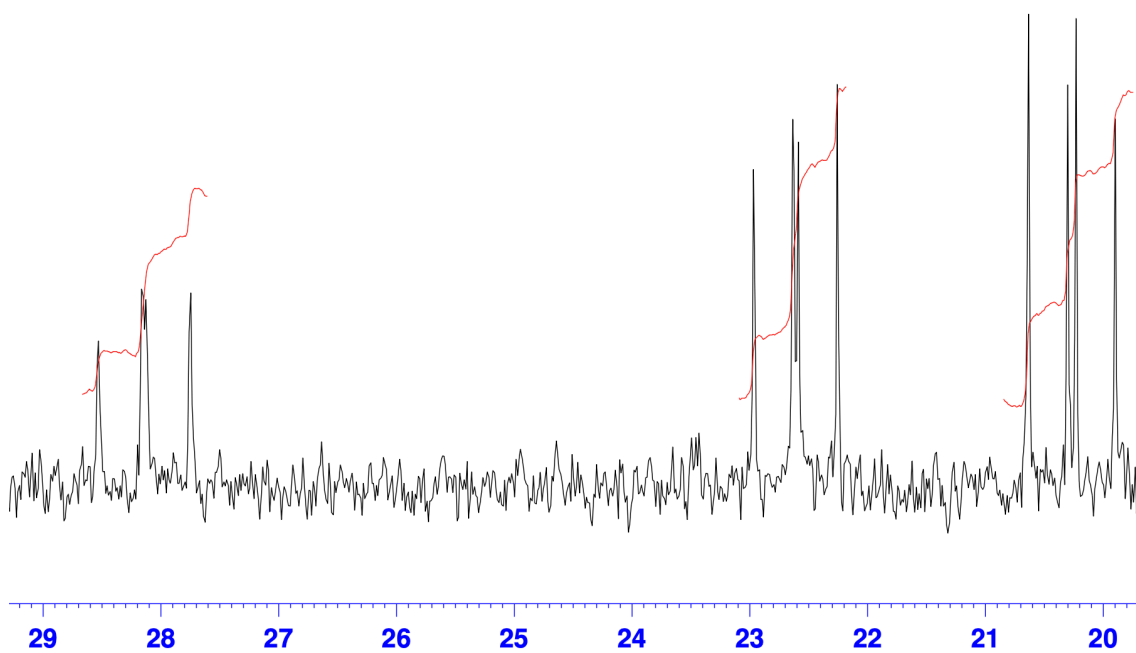
18b bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



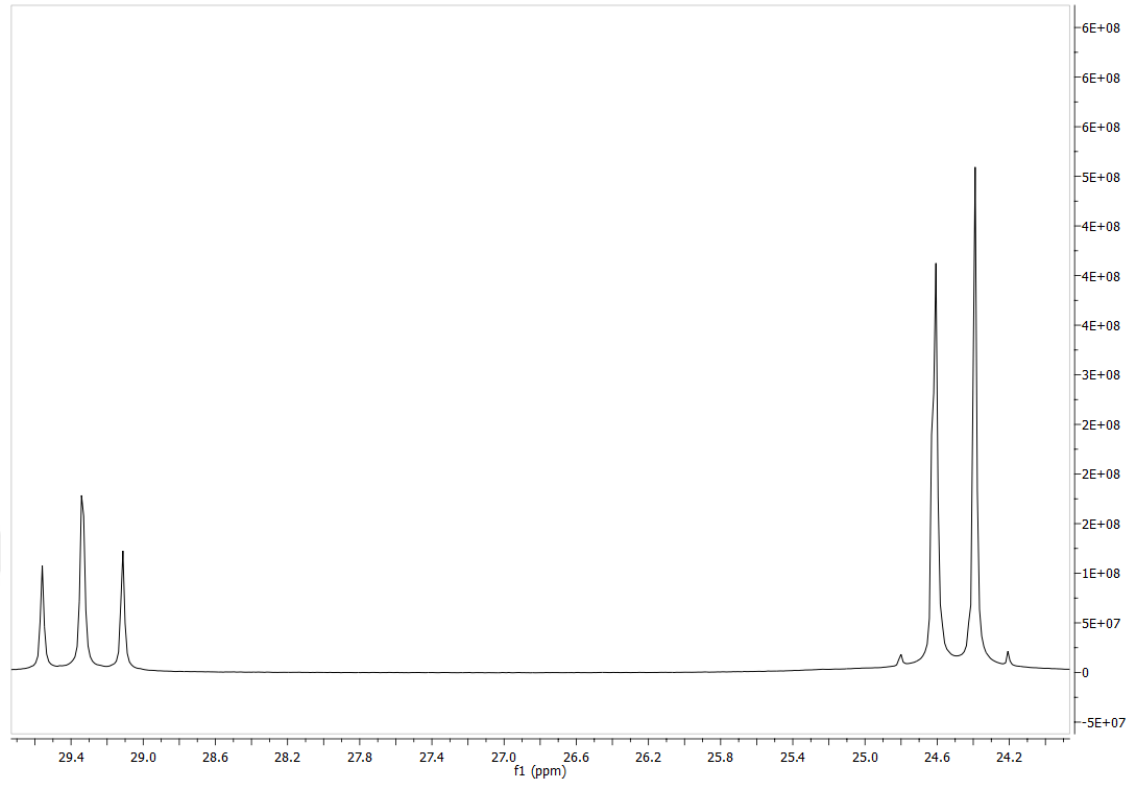
19a bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



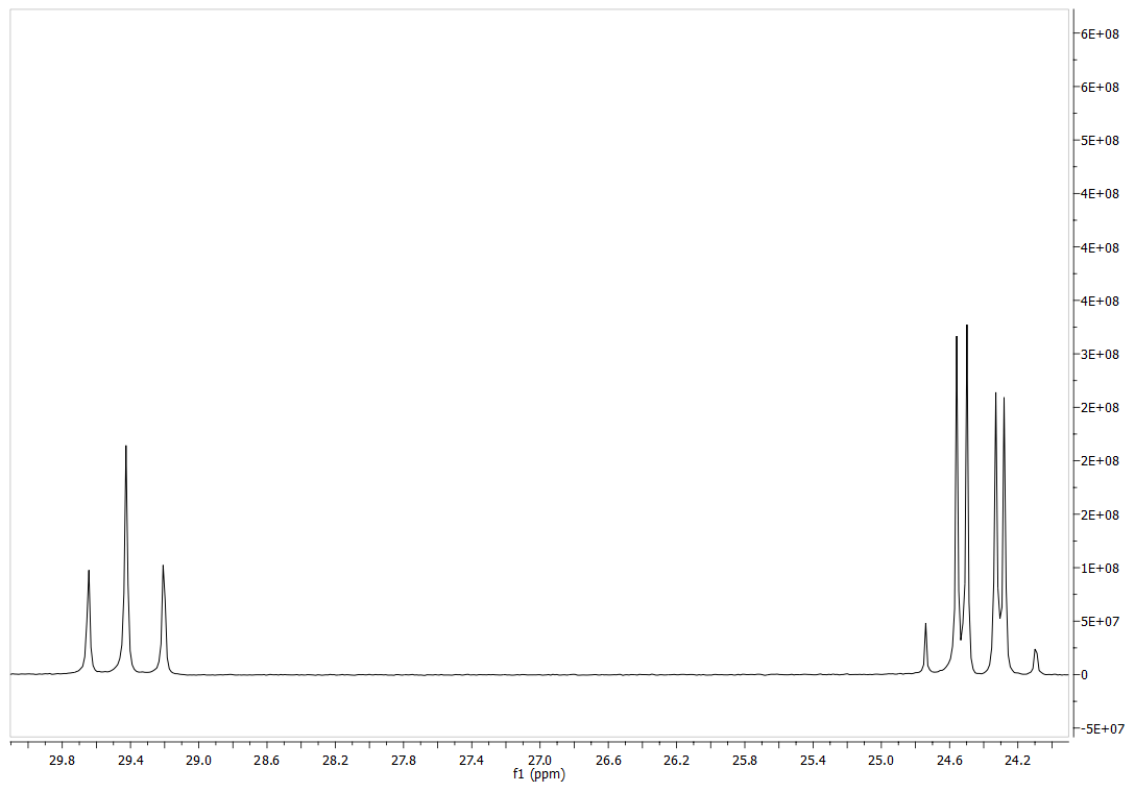
19b bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



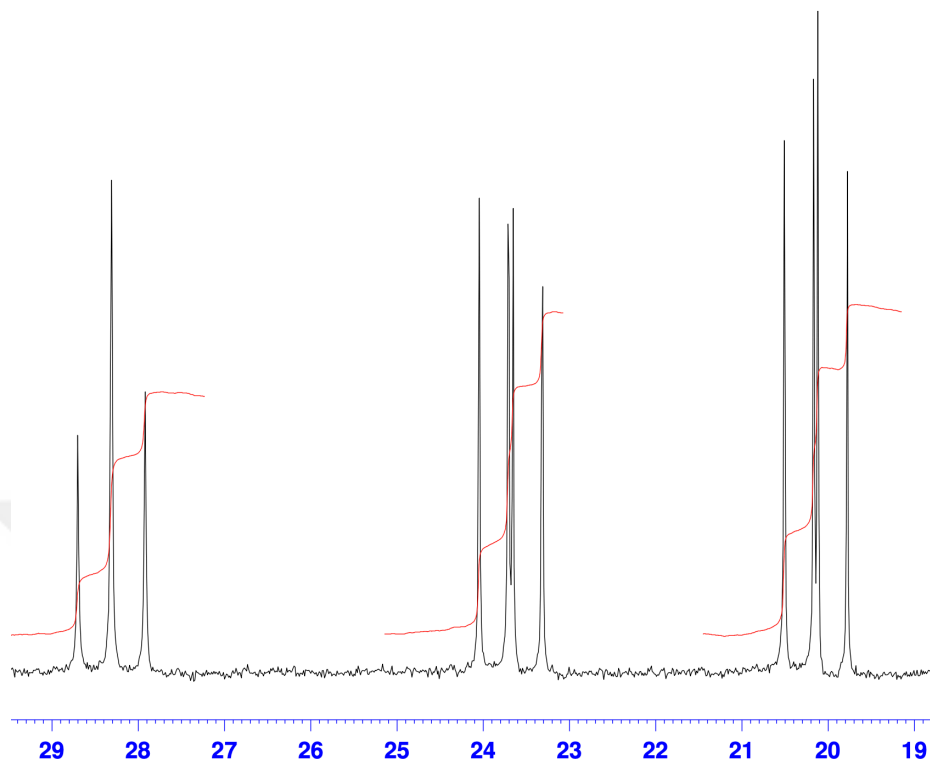
20a bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



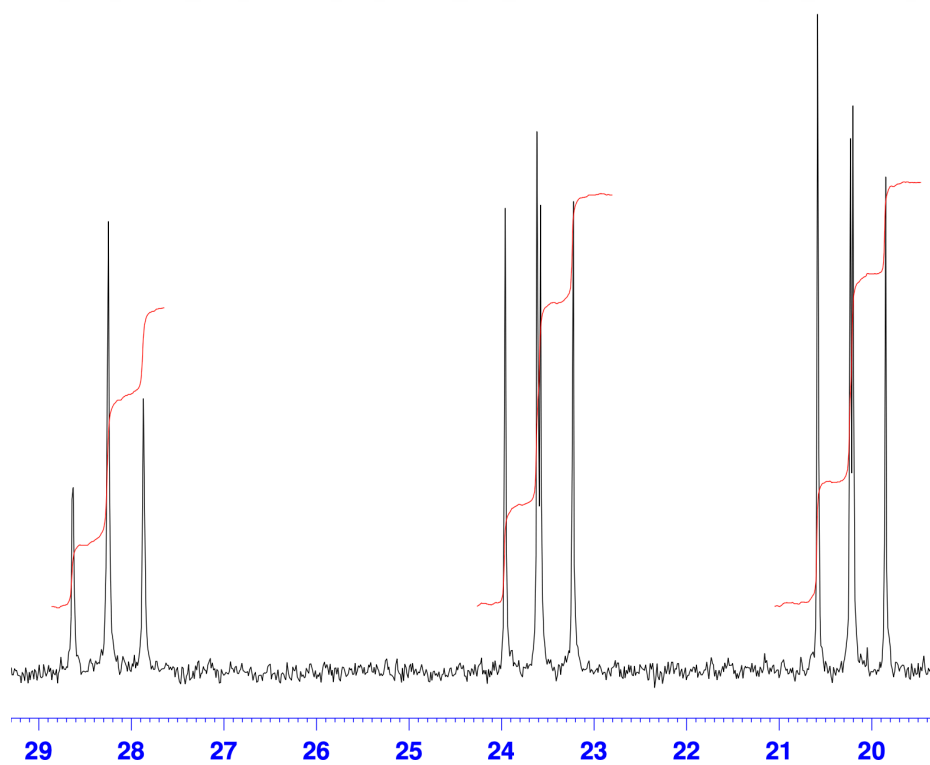
20b bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



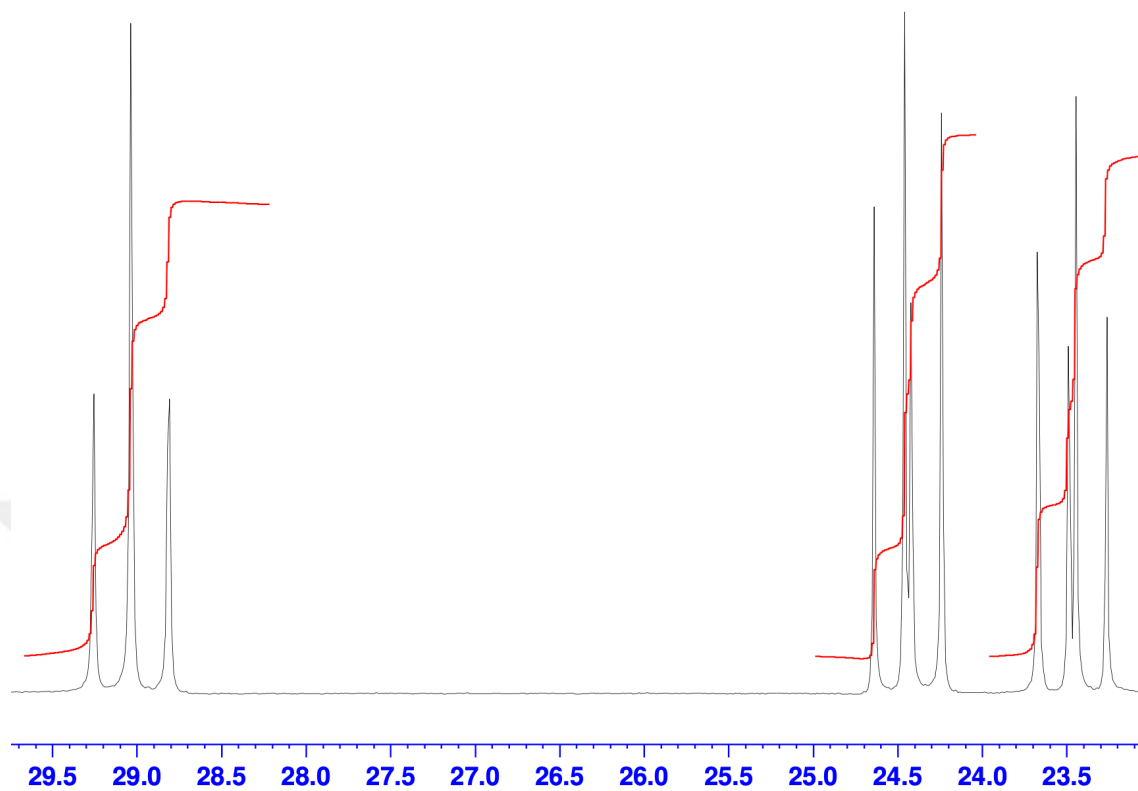
21a bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



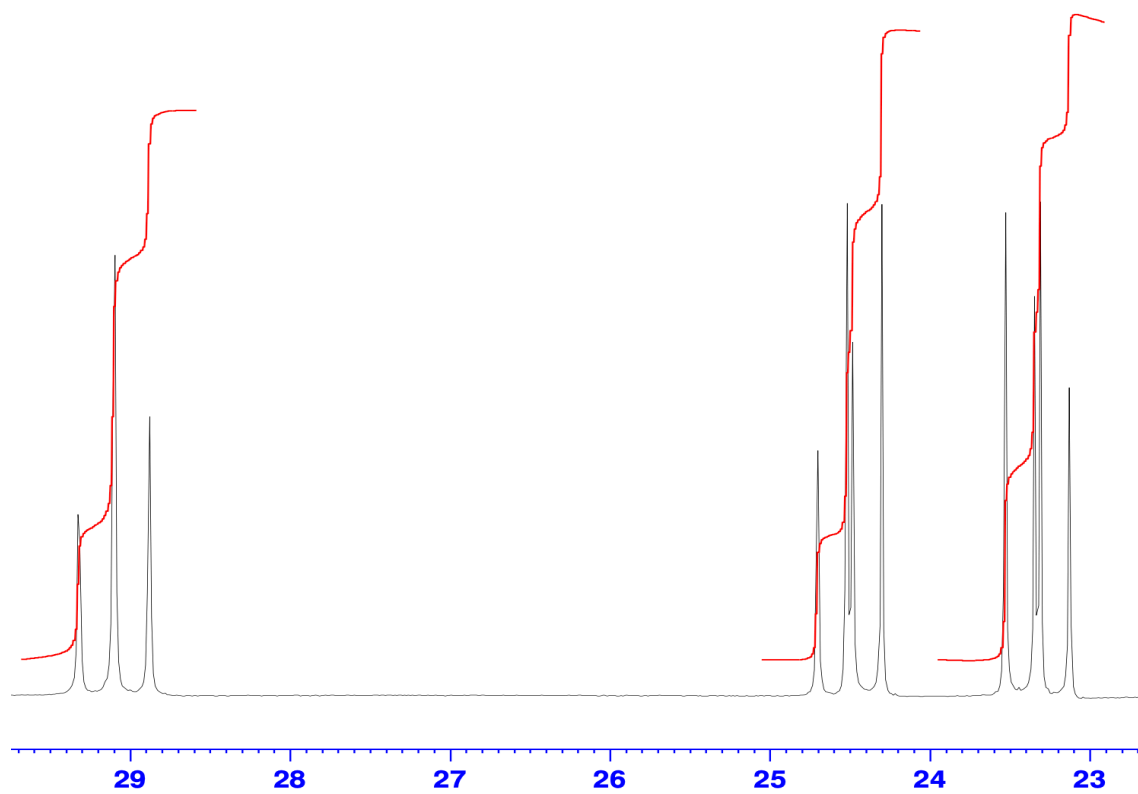
21b bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



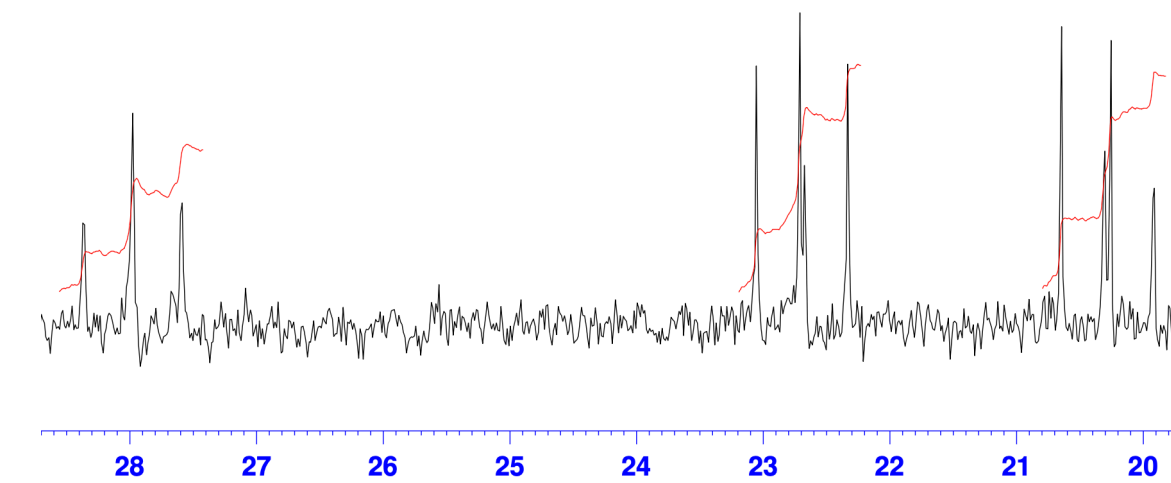
22a bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



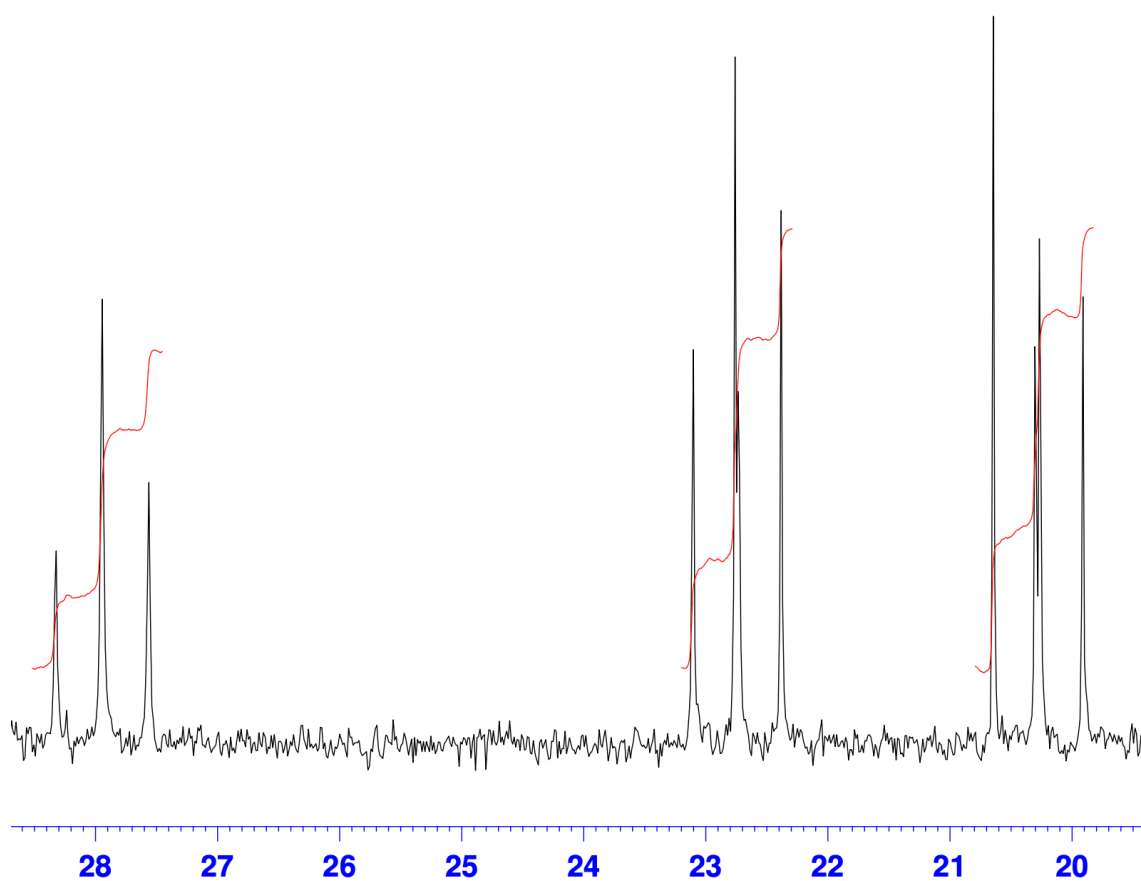
22b bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



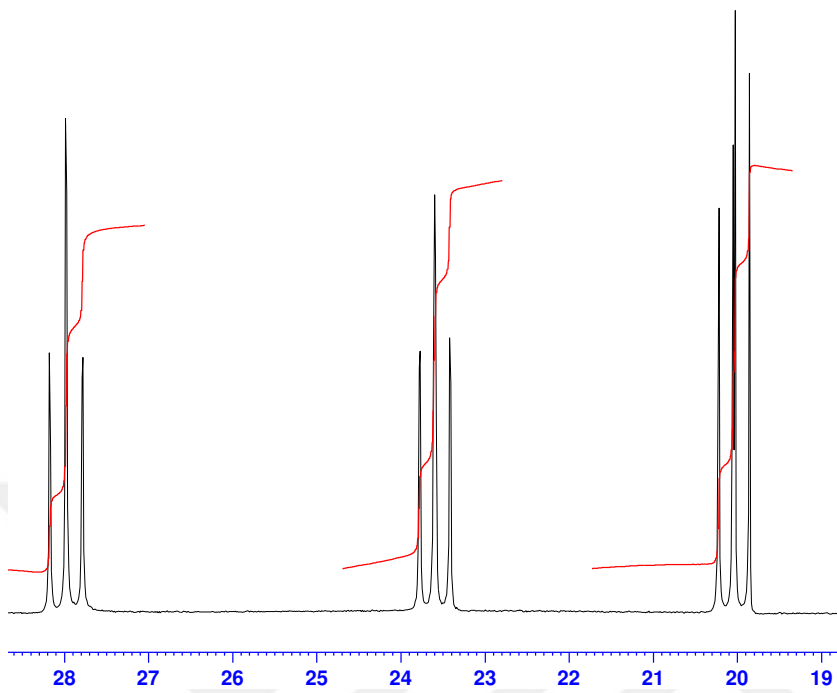
23a bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



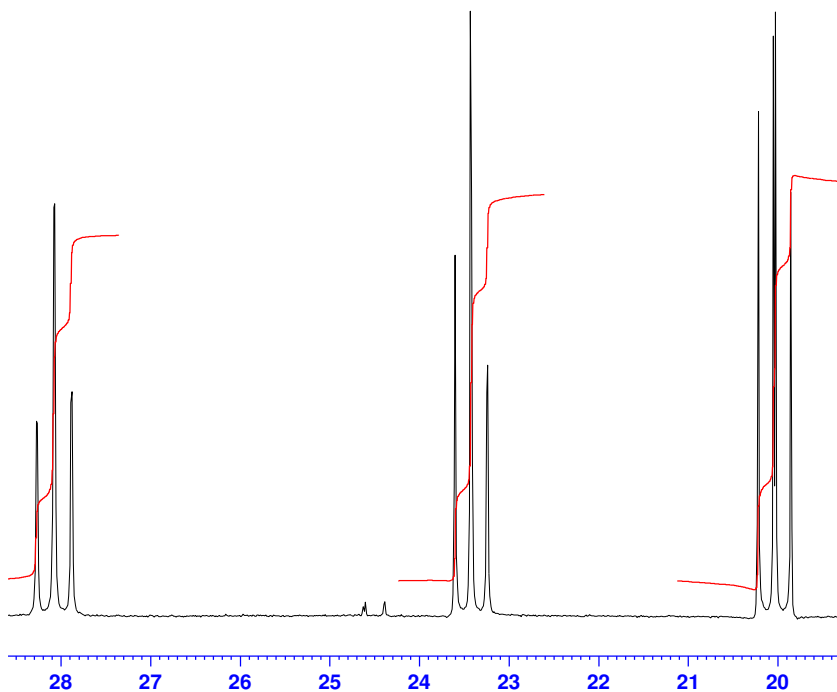
23b bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



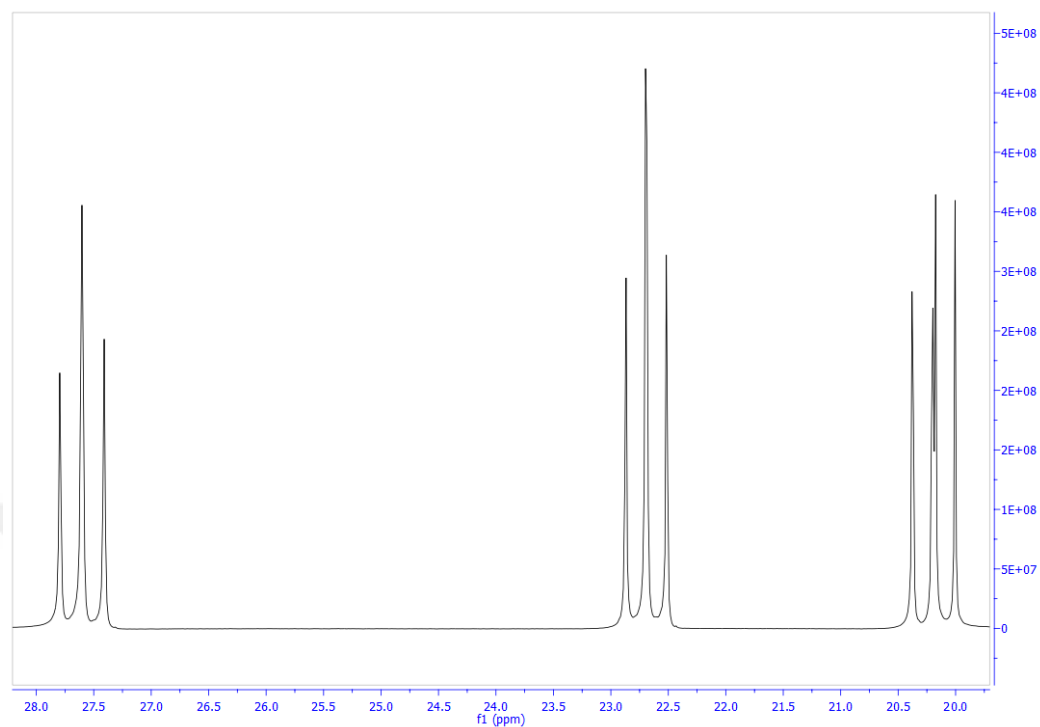
24a bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



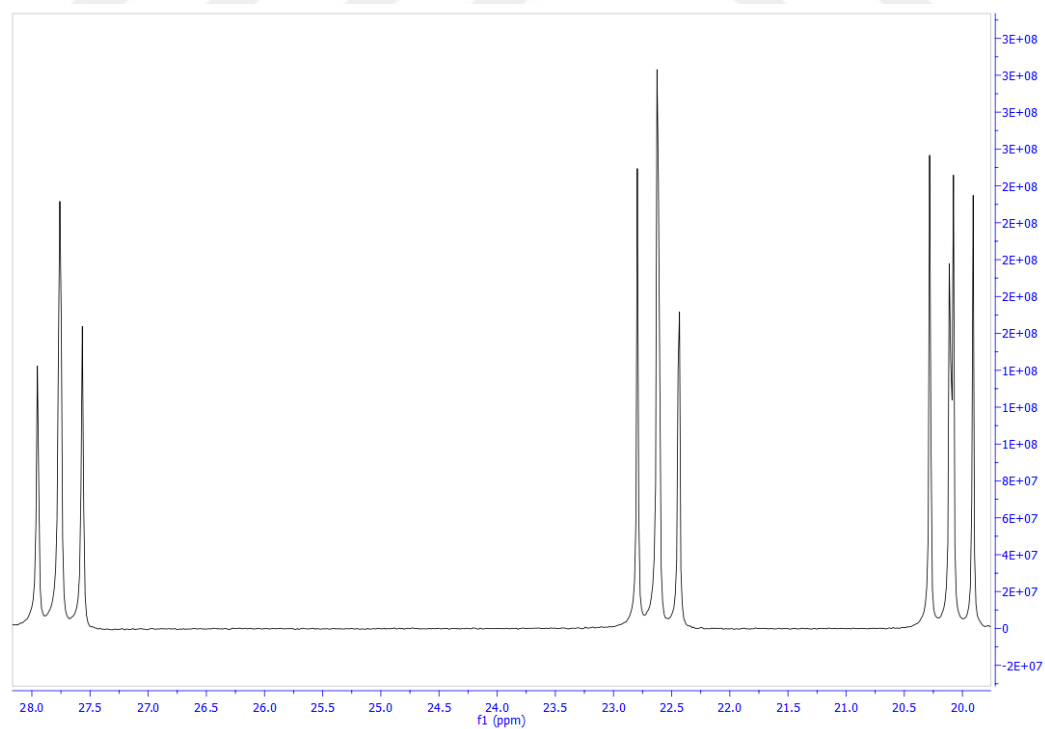
24b bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



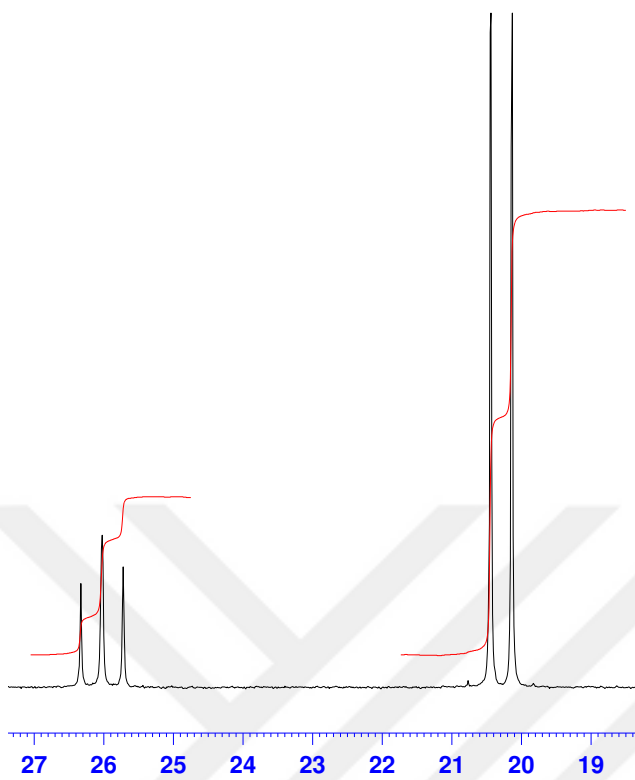
25a bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



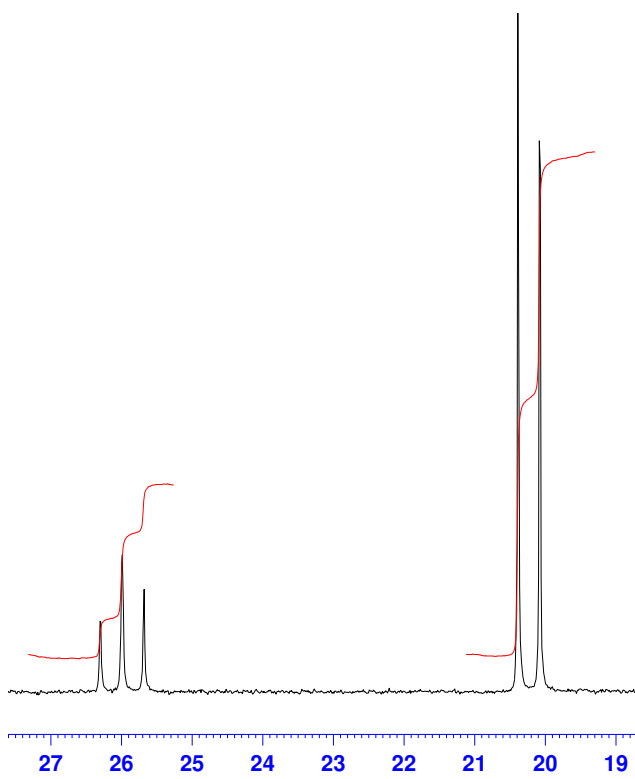
25b bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



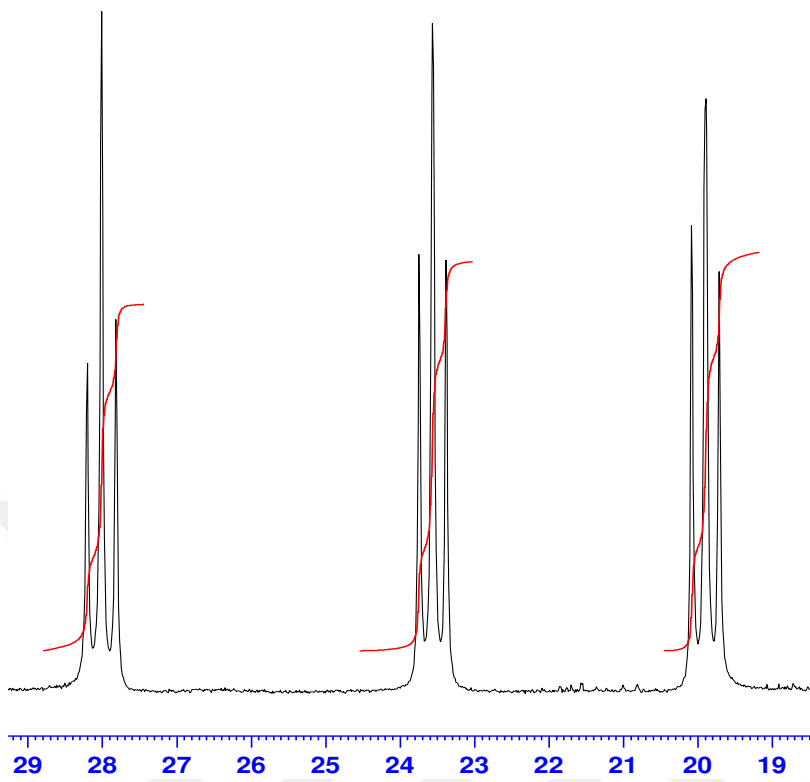
26a bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



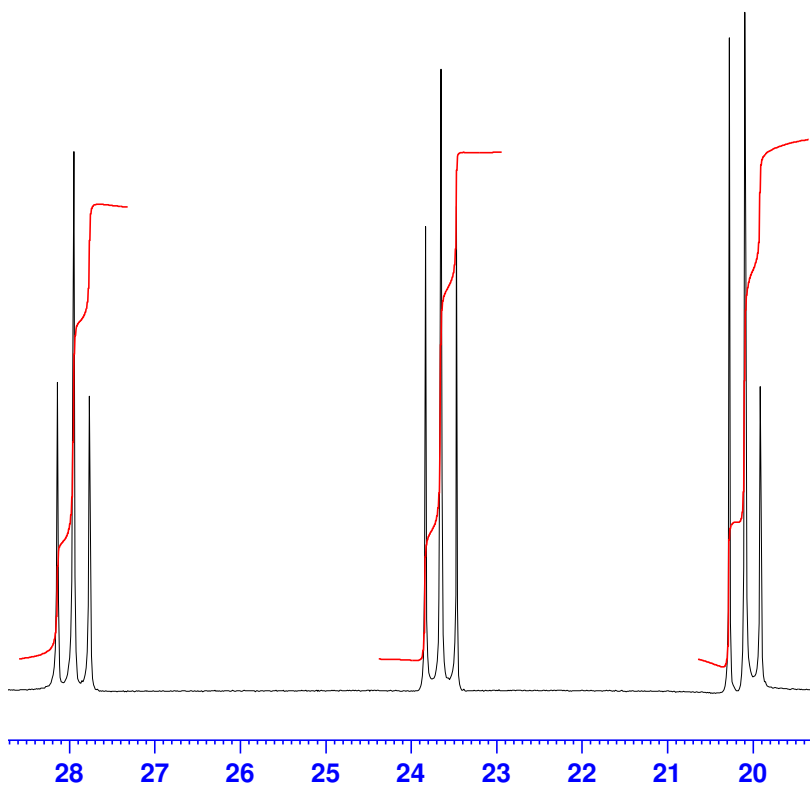
26b bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



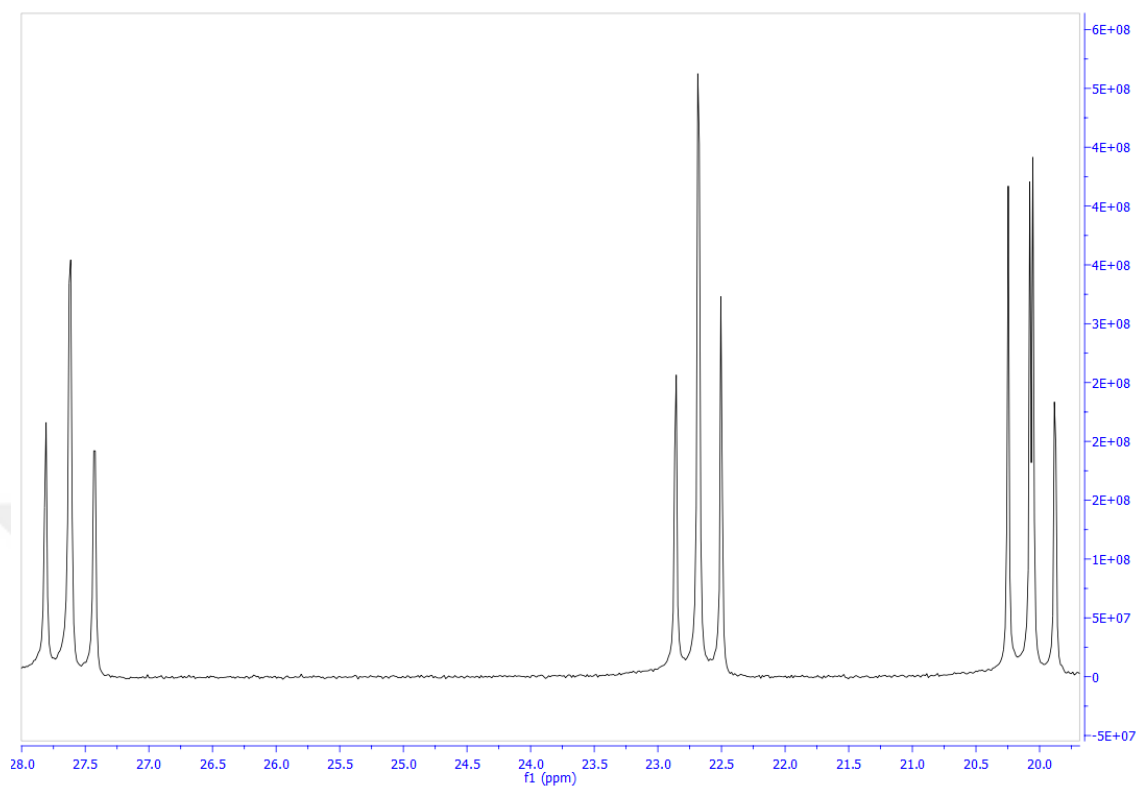
27a bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



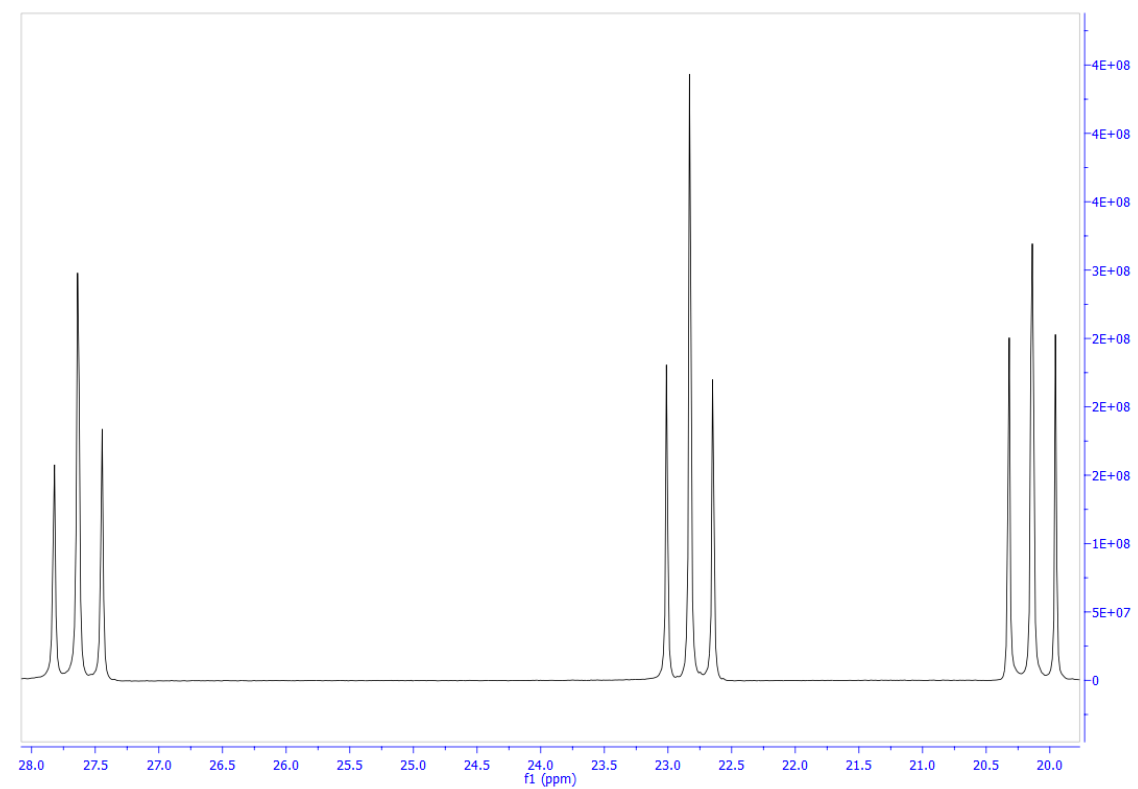
27b bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



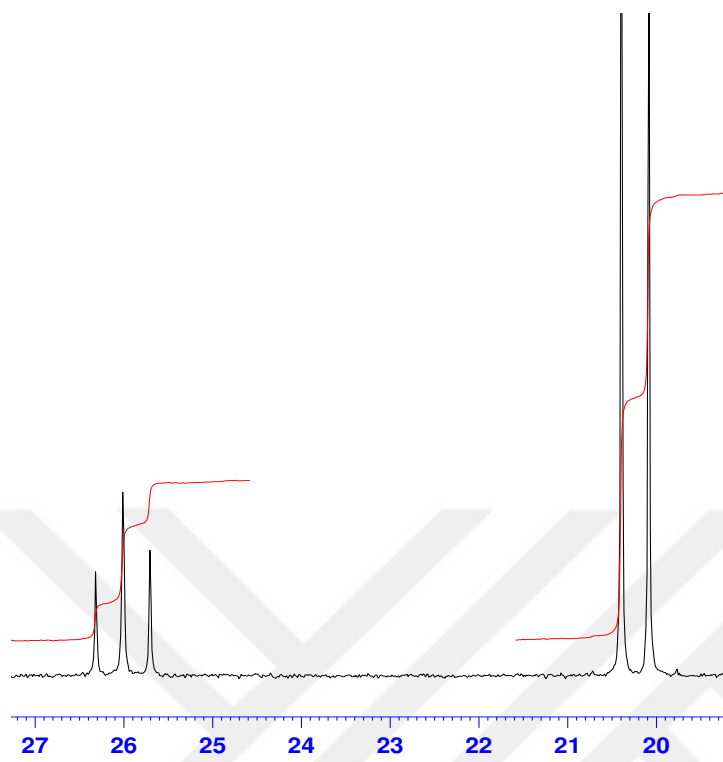
28a bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



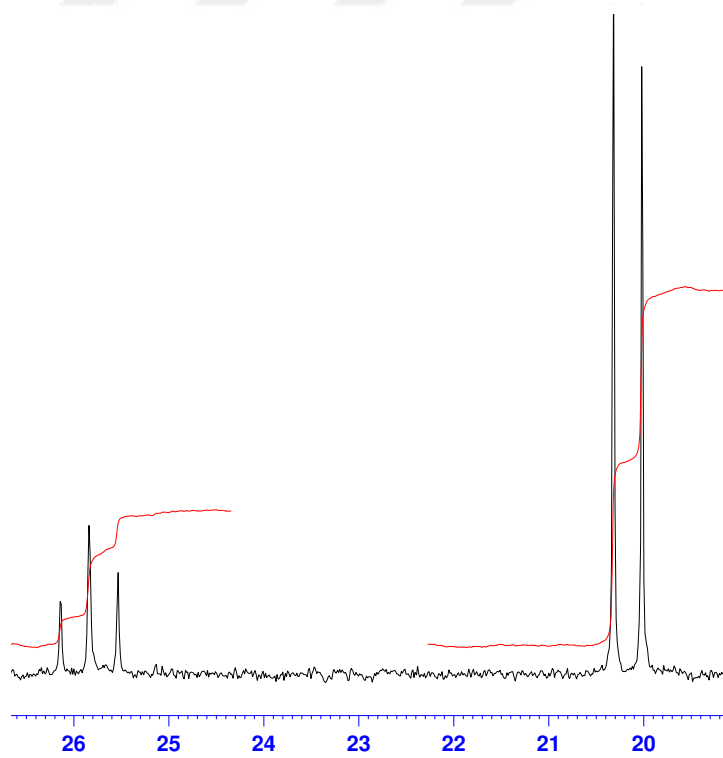
28b bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu



29a bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu

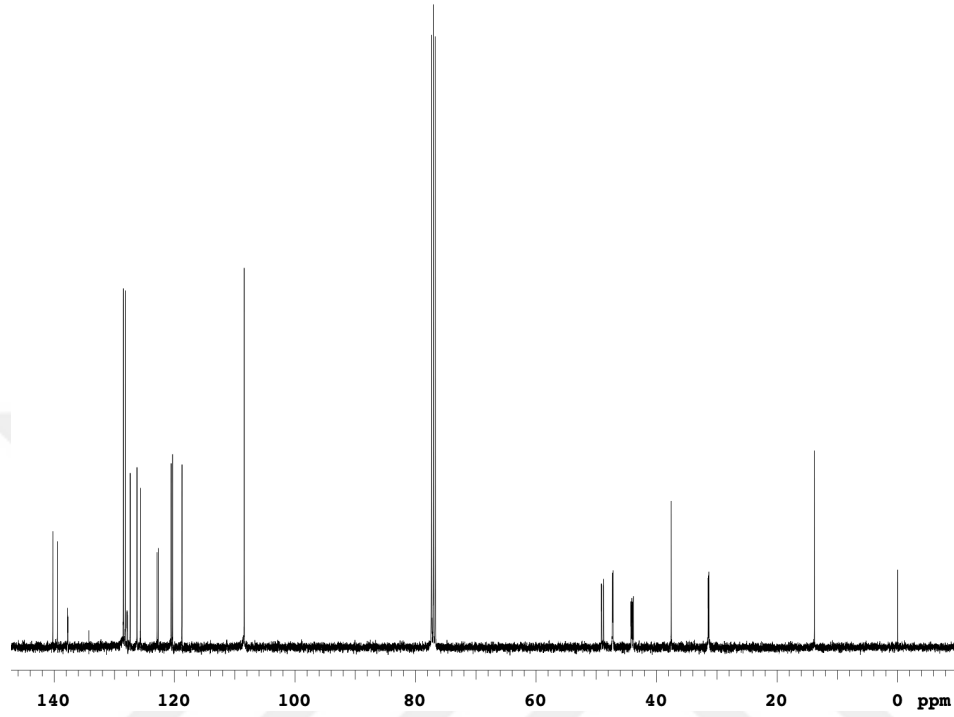


29b bileşiğinin ^{31}P NMR spektrumu

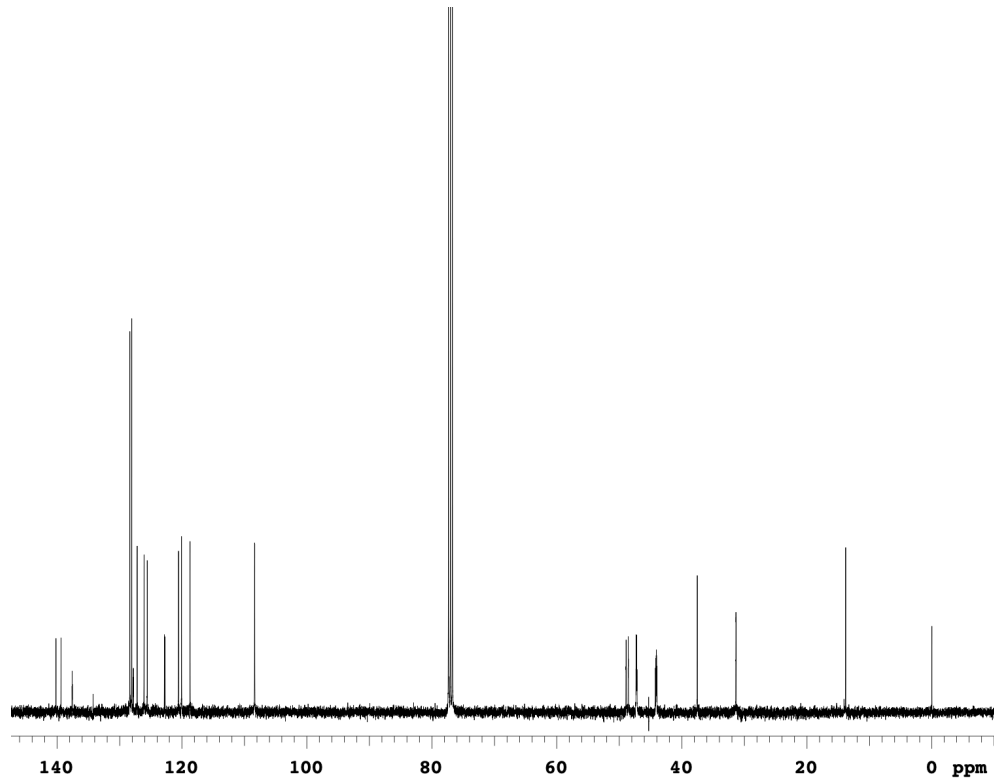


EK 2 ^{13}C -NMR Spektrumları

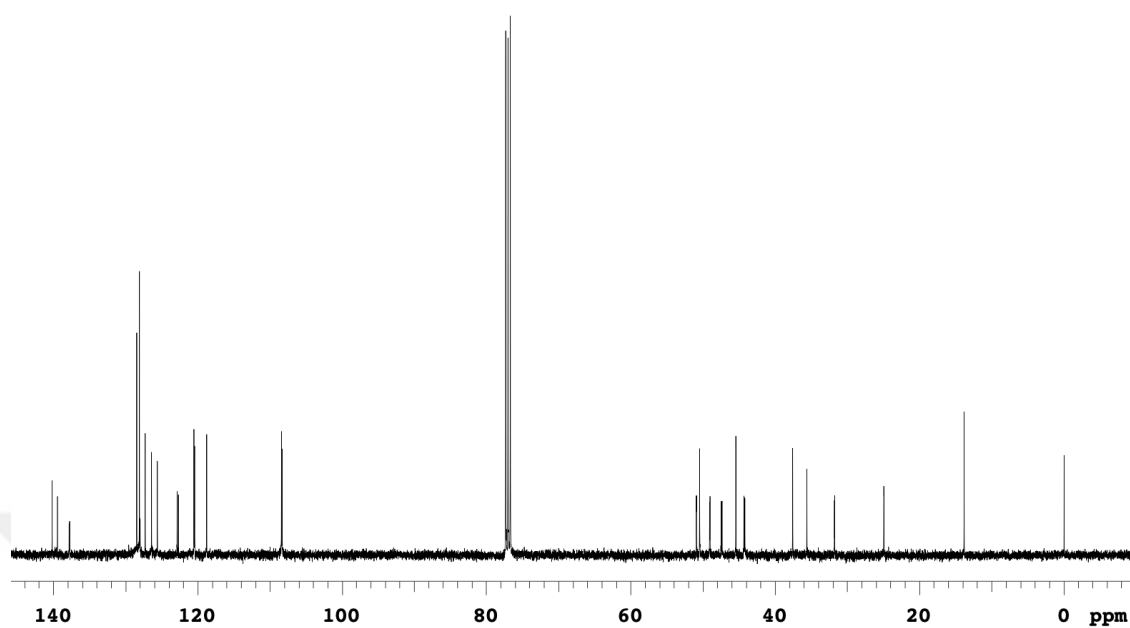
16a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



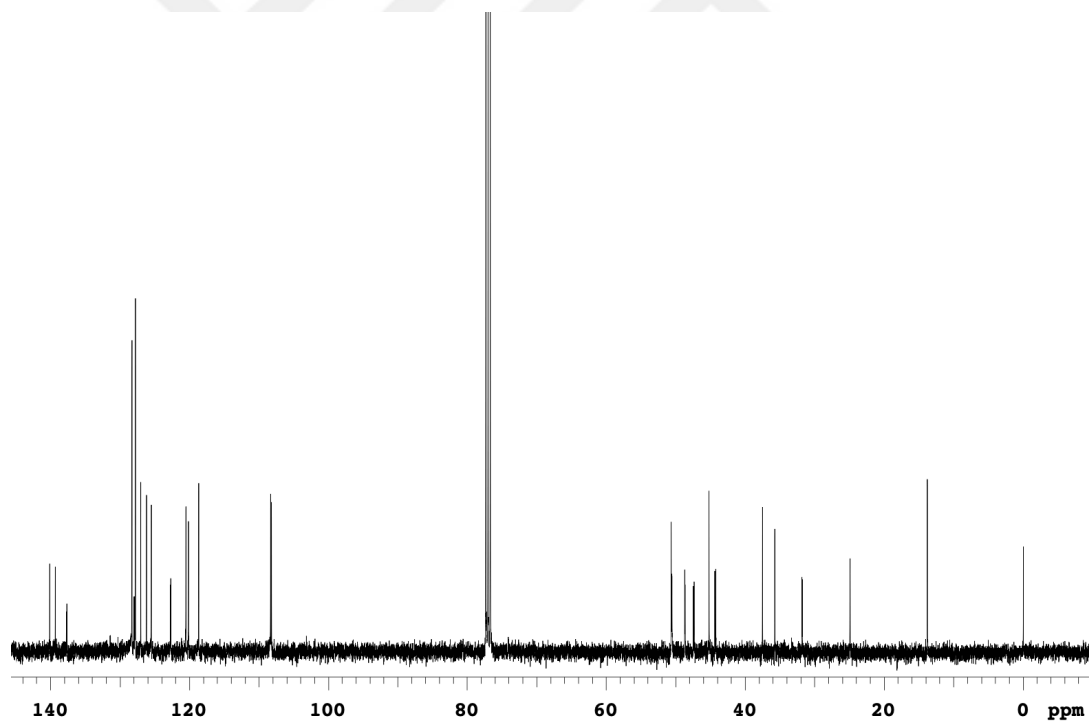
16b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



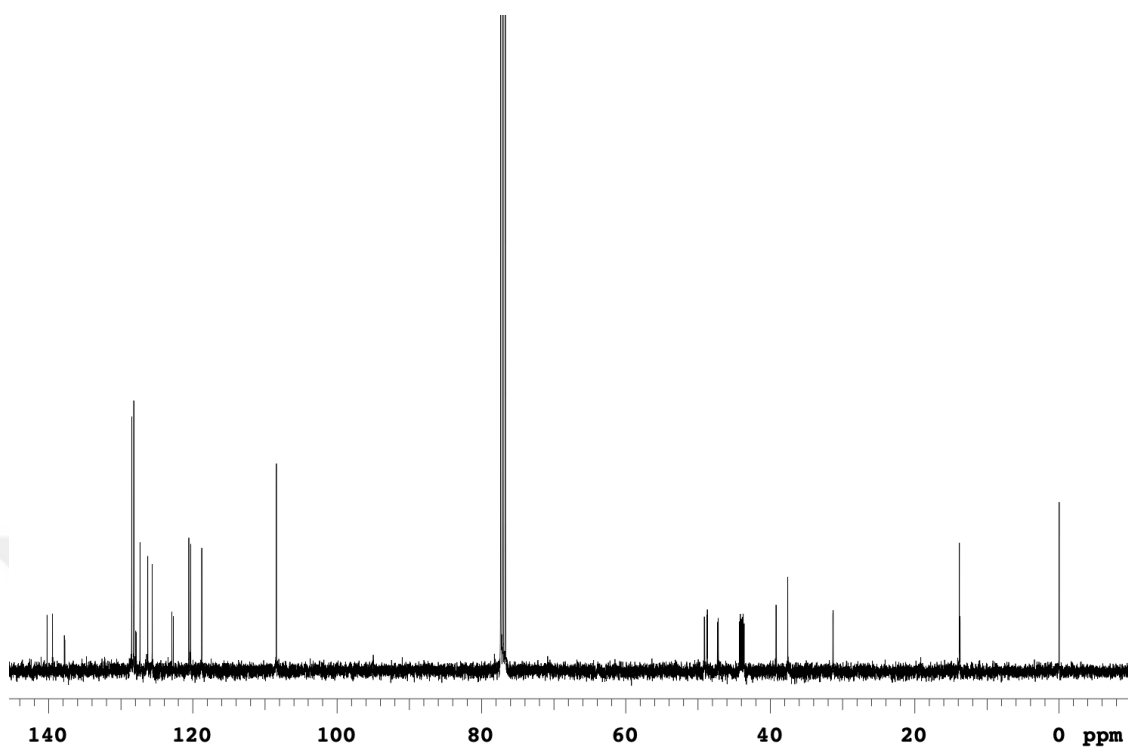
17a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



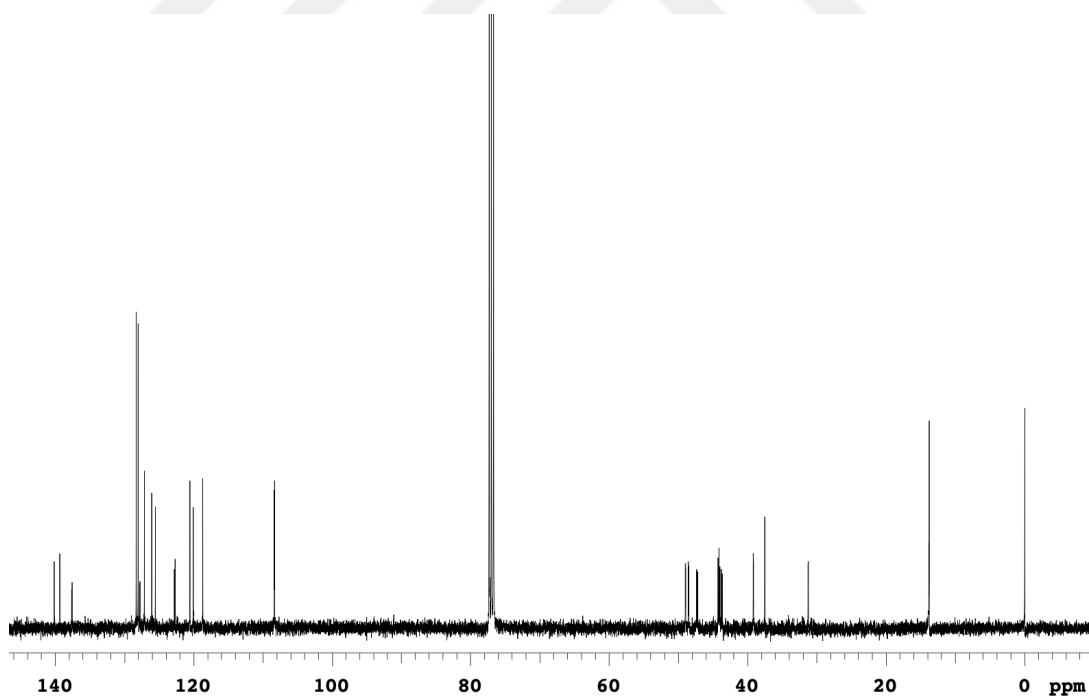
17b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



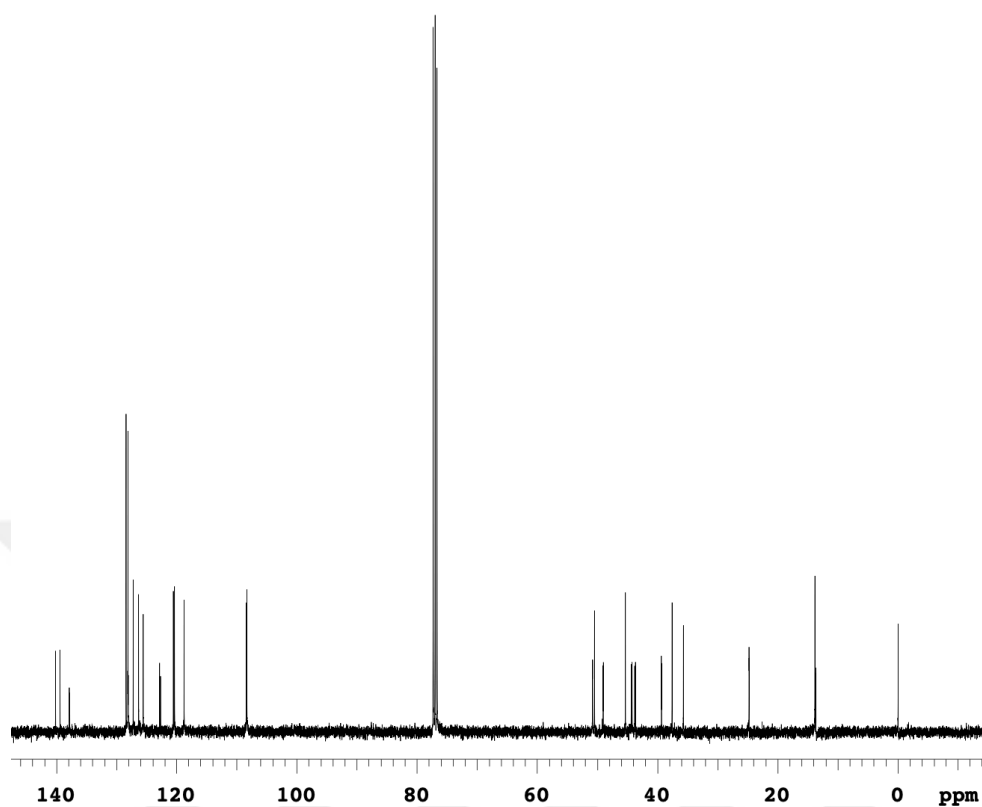
18a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



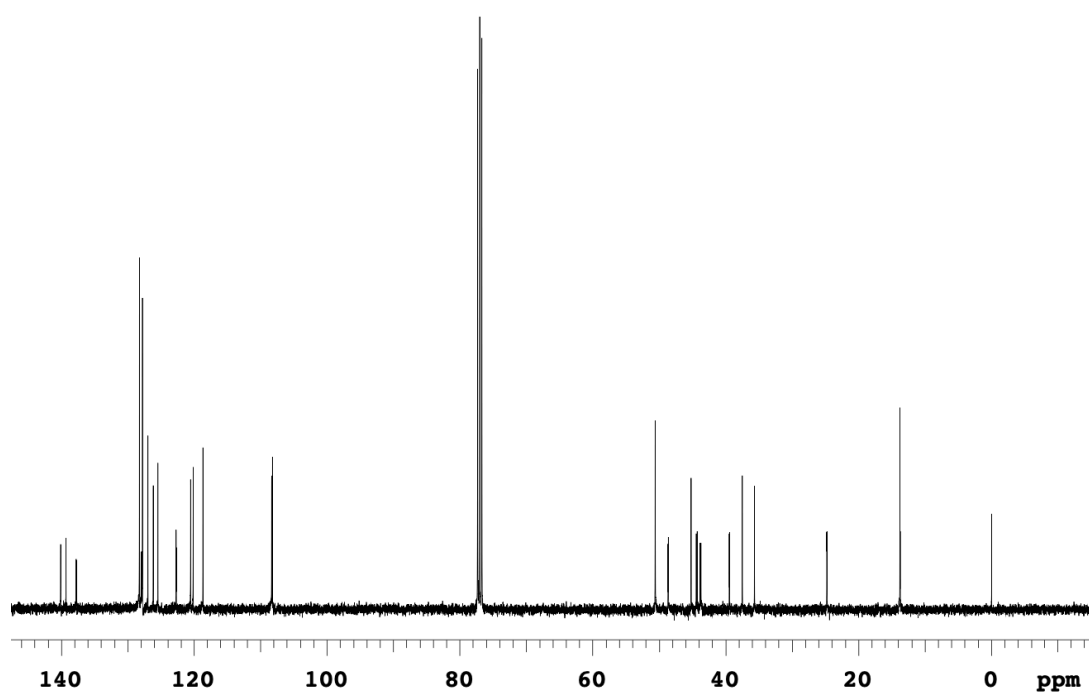
18b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



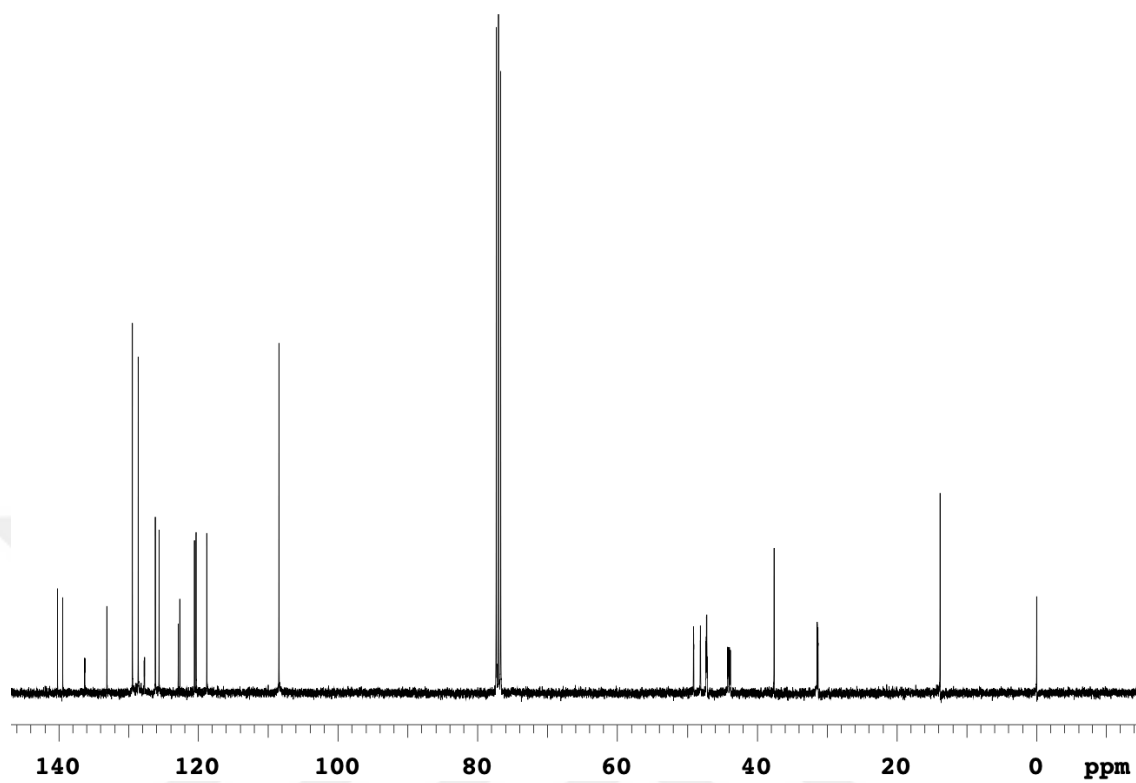
19a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



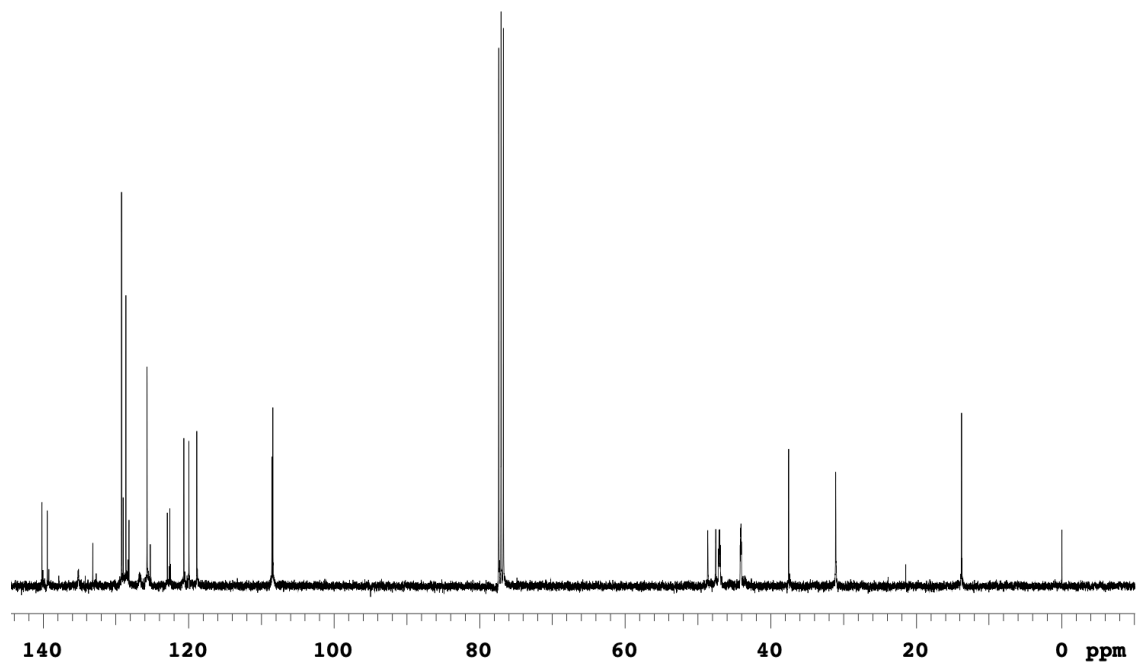
19b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



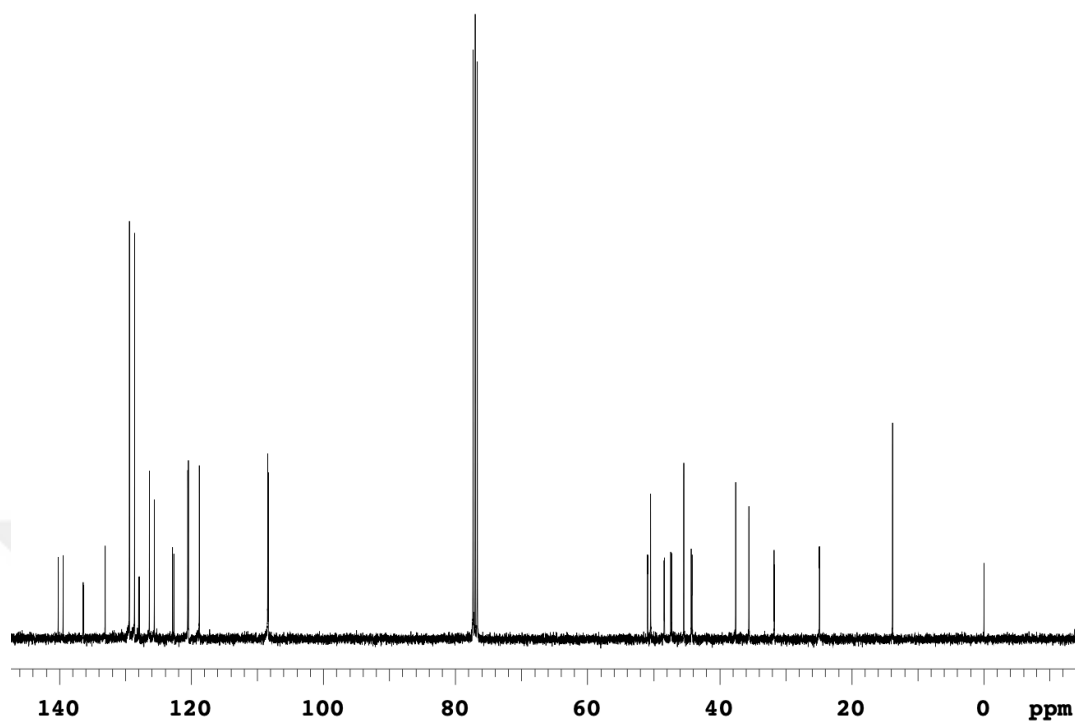
20a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



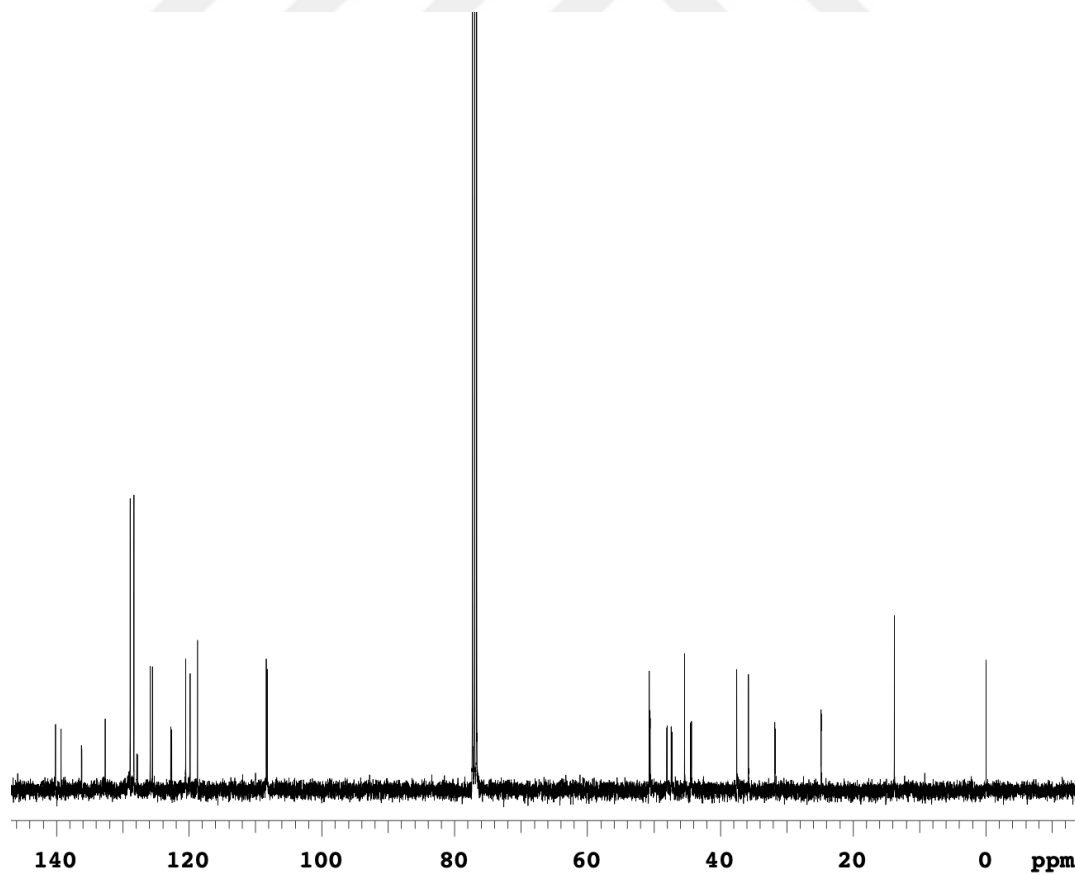
20b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



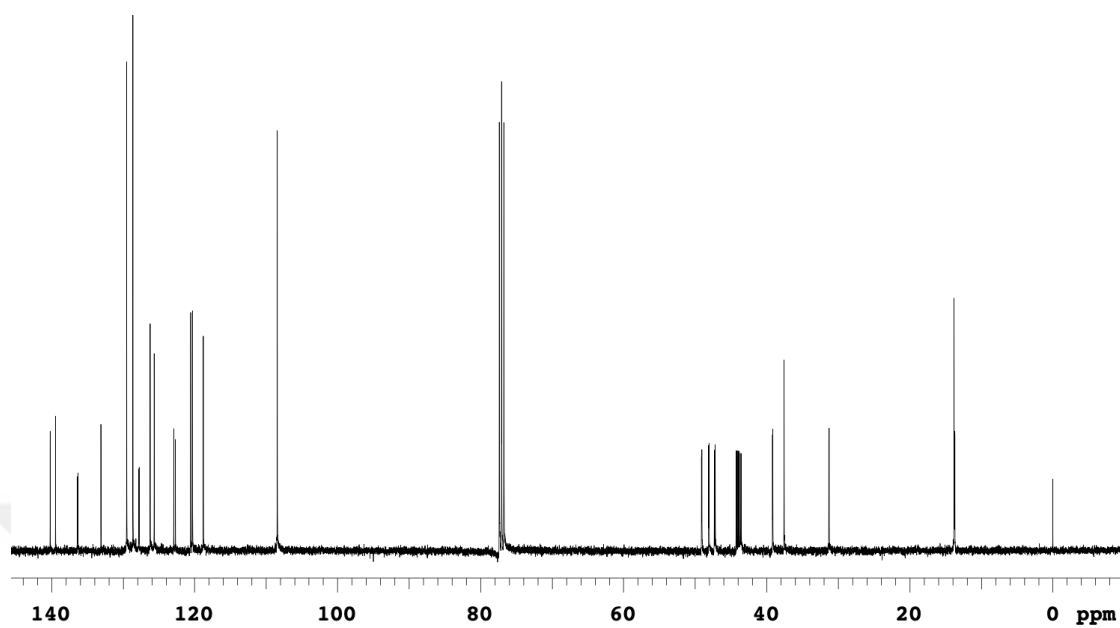
21a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



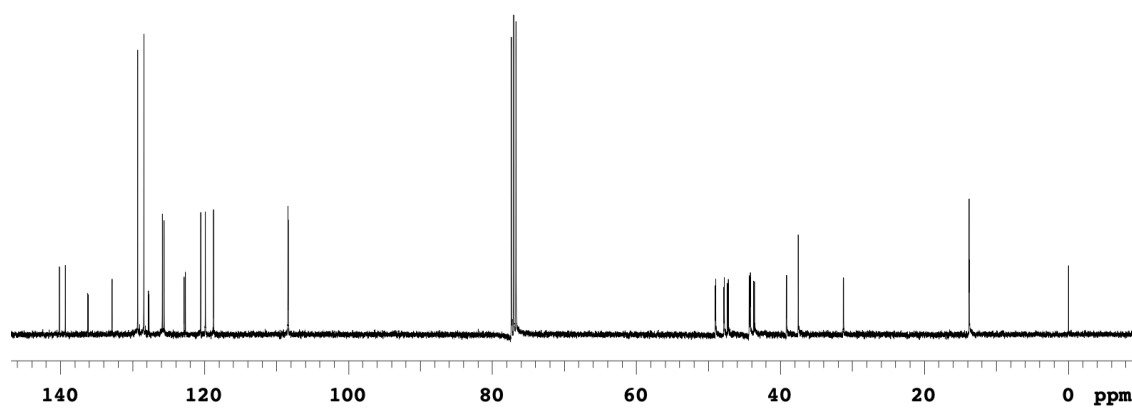
21b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



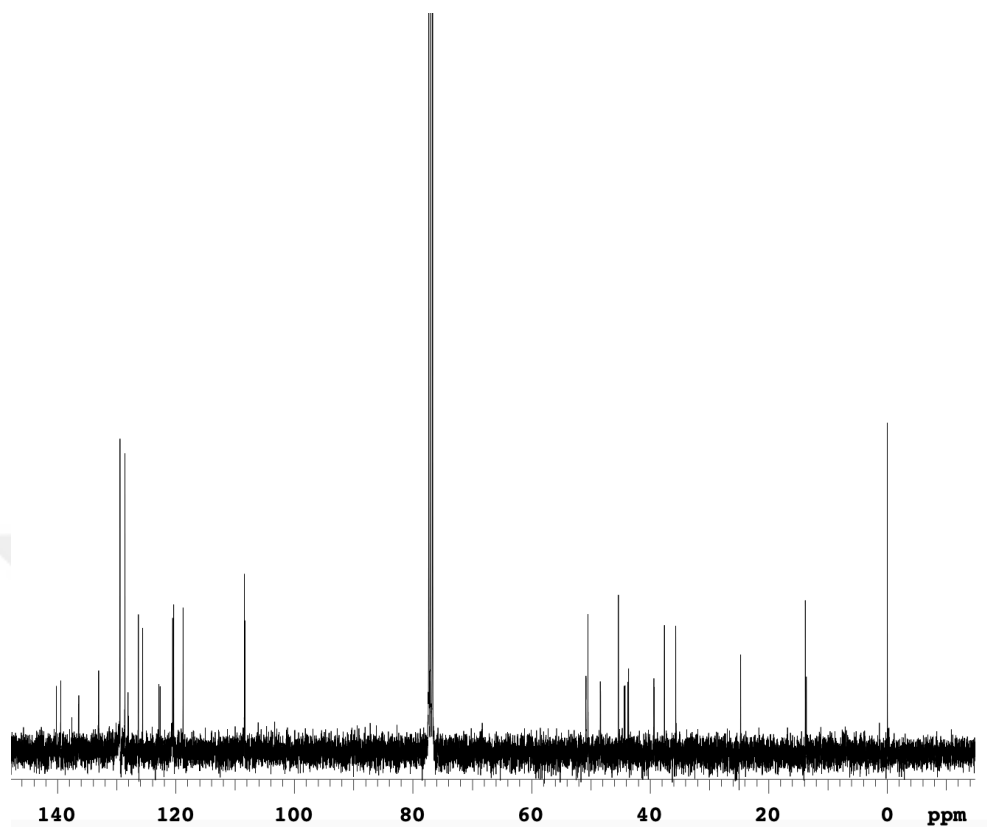
22a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



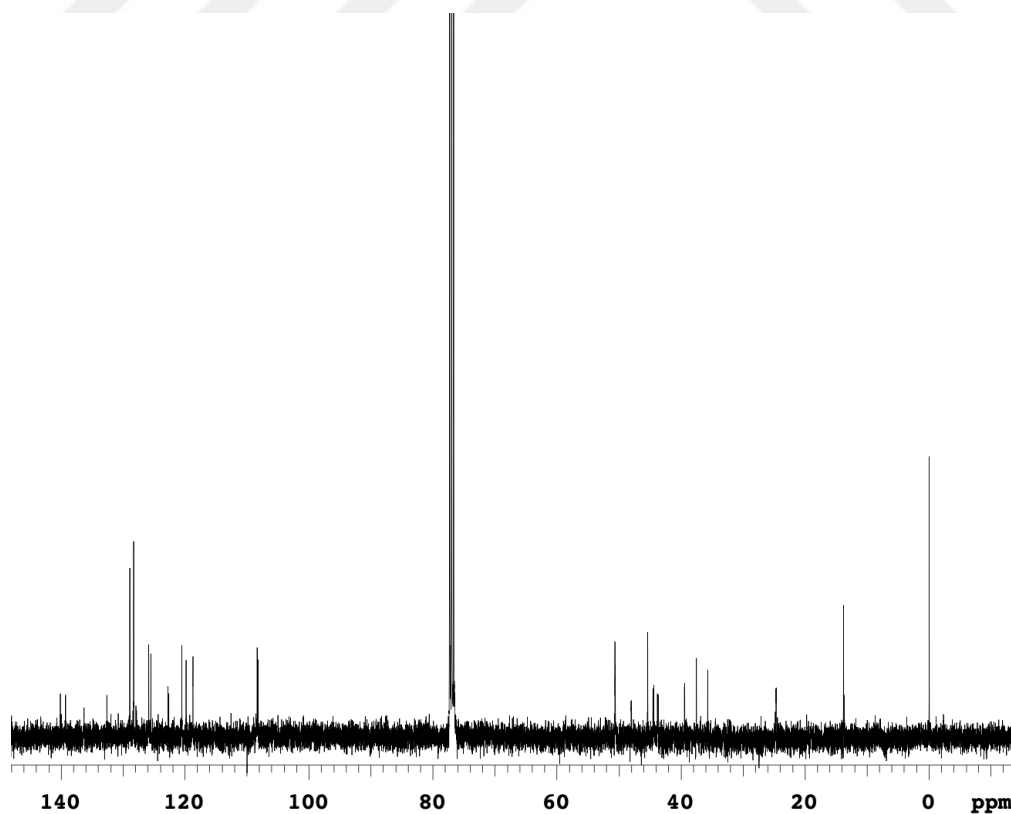
22b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



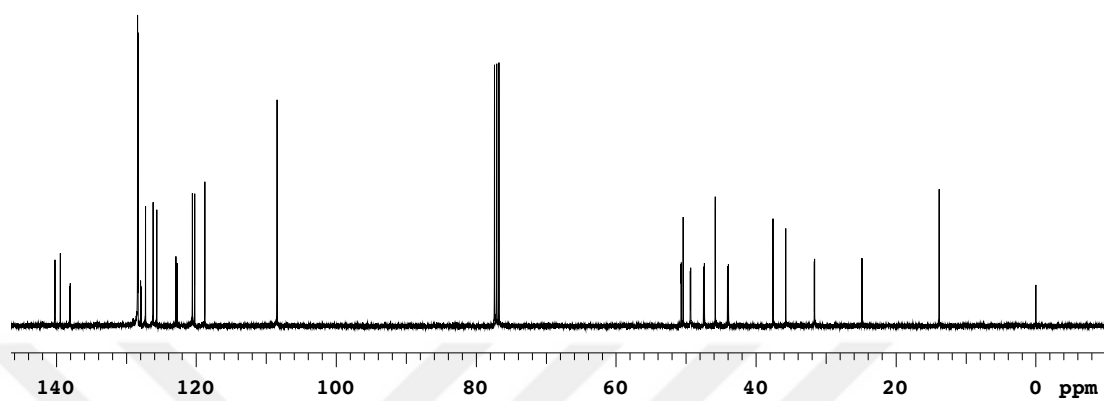
23a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



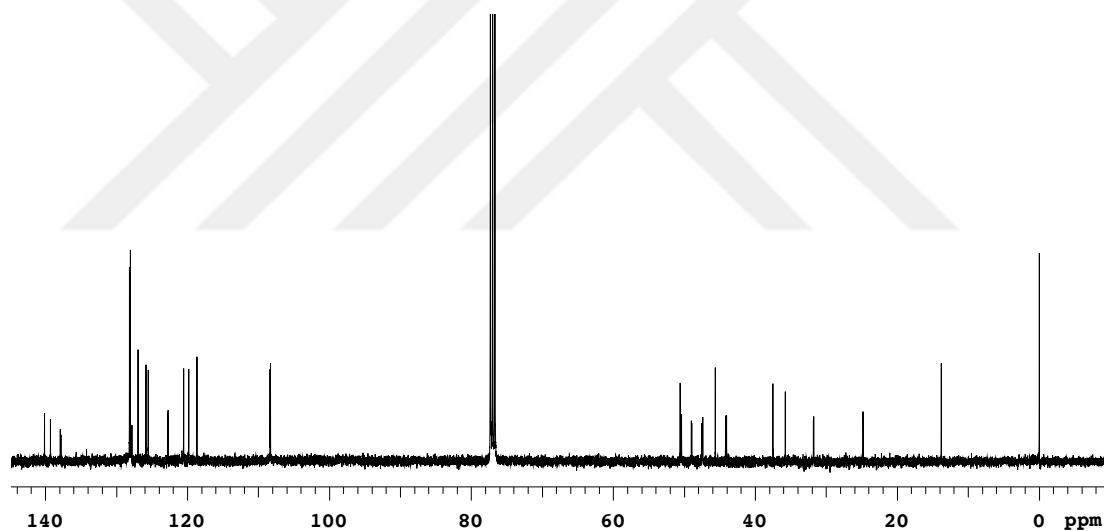
23b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



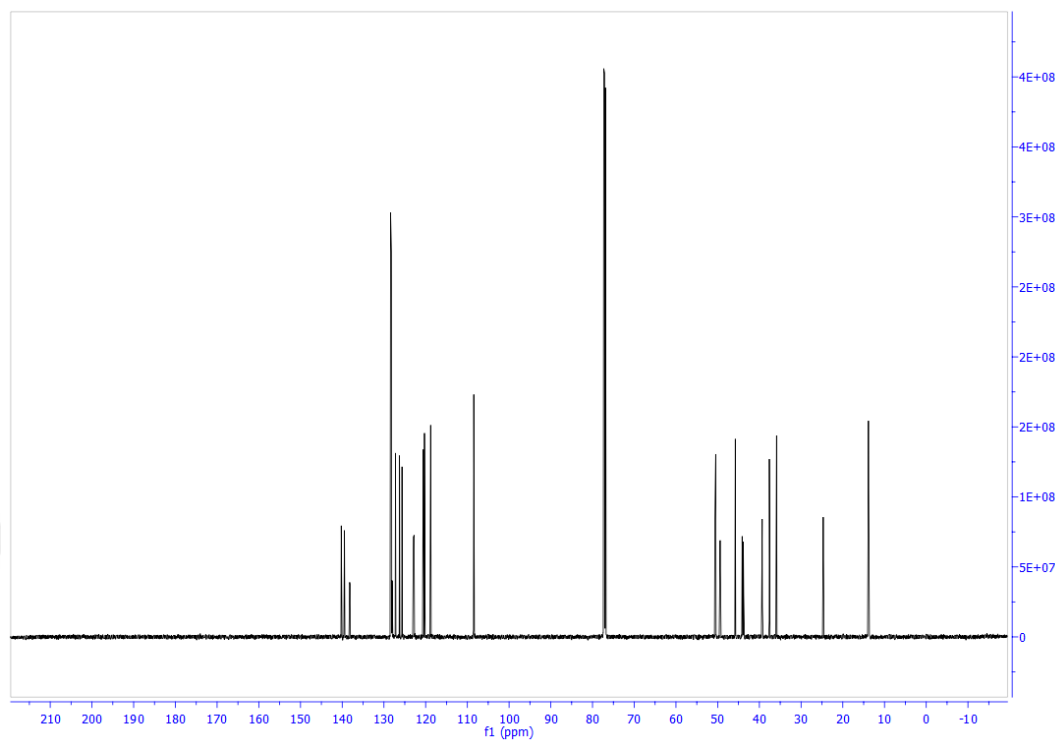
24a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



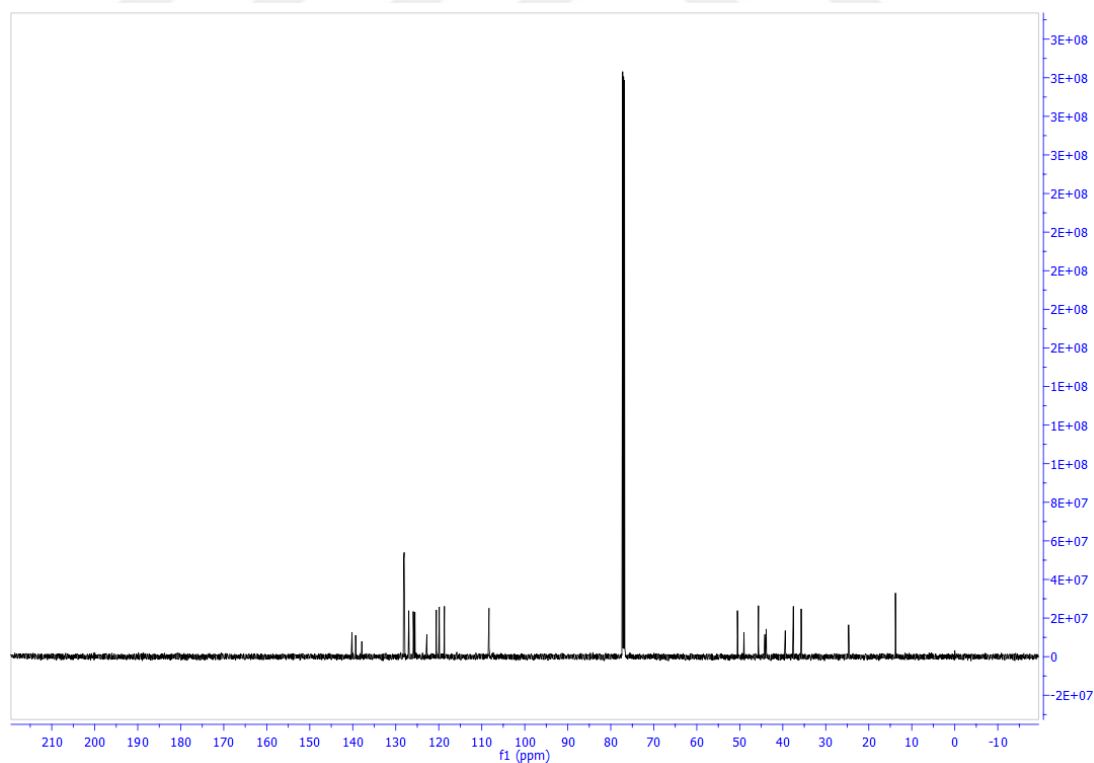
24b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



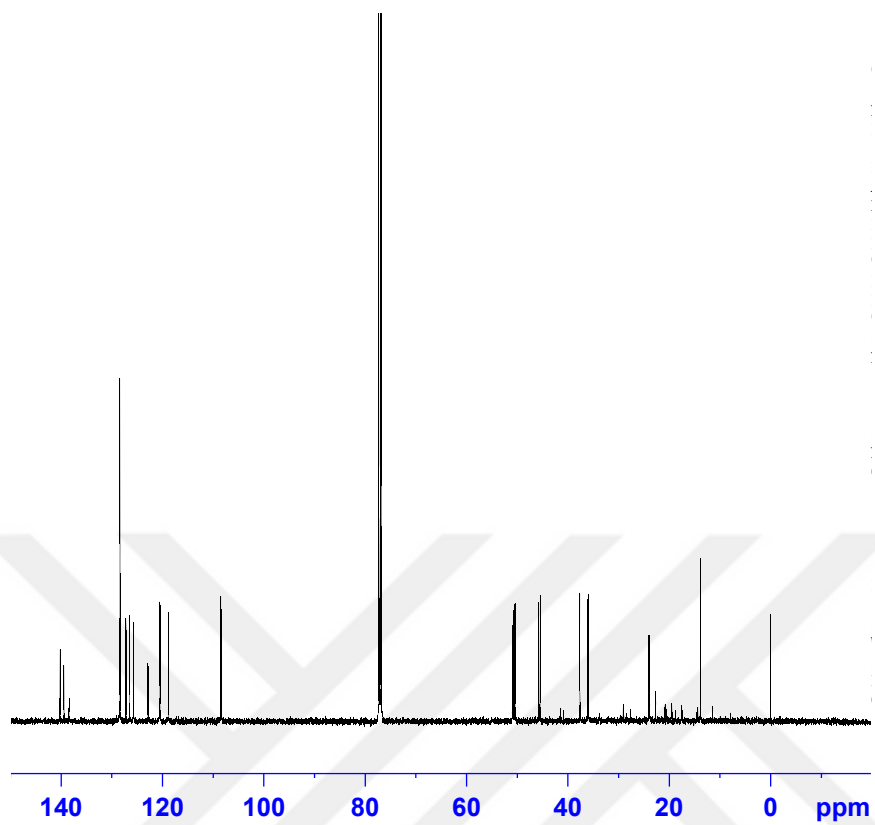
25a bileşığının ^{13}C NMR spektrumu



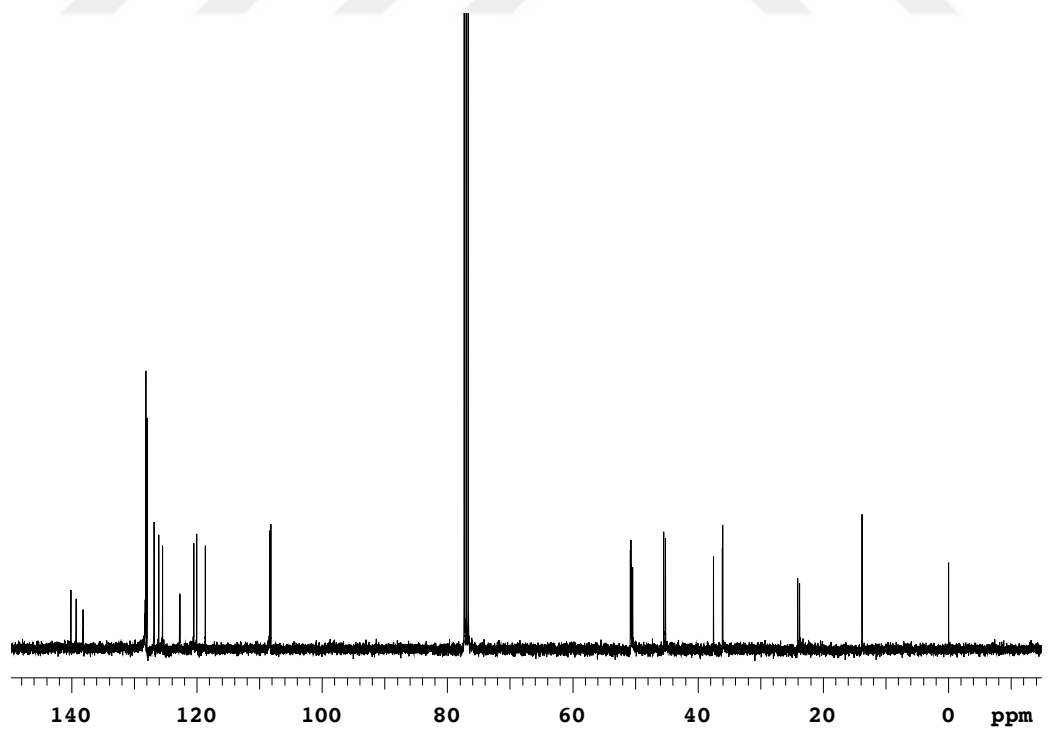
25b bileşığının ^{13}C NMR spektrumu



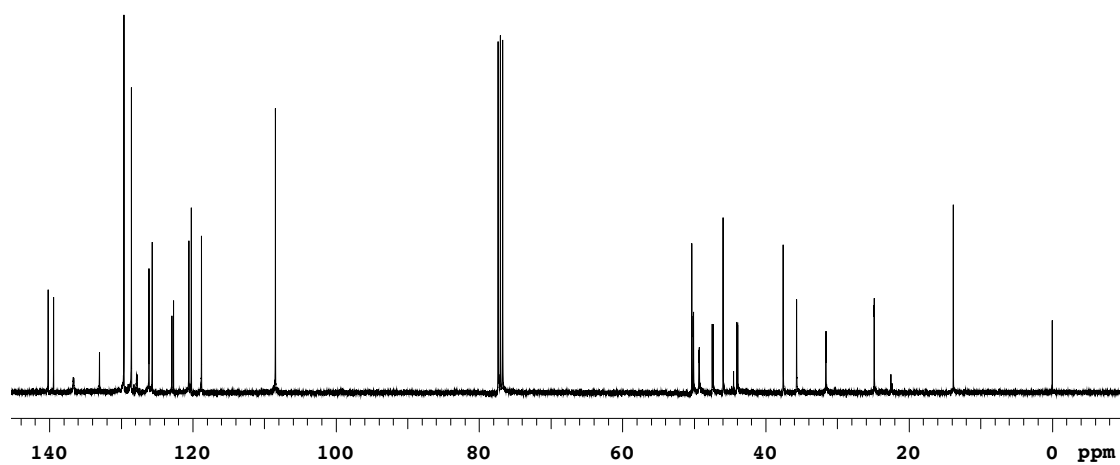
26a bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu



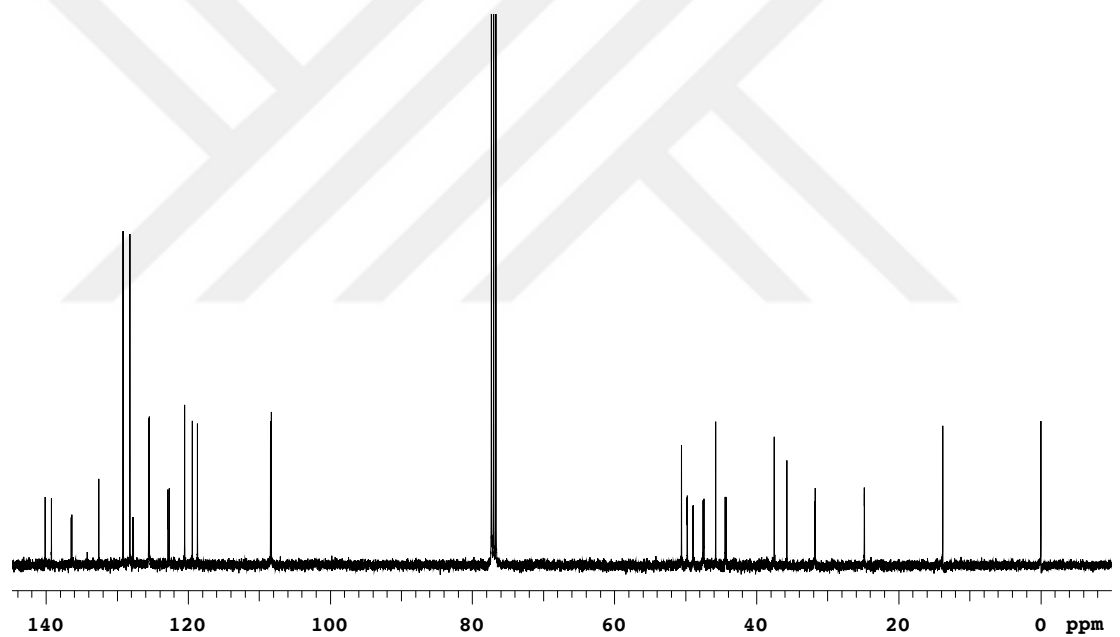
26b bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu



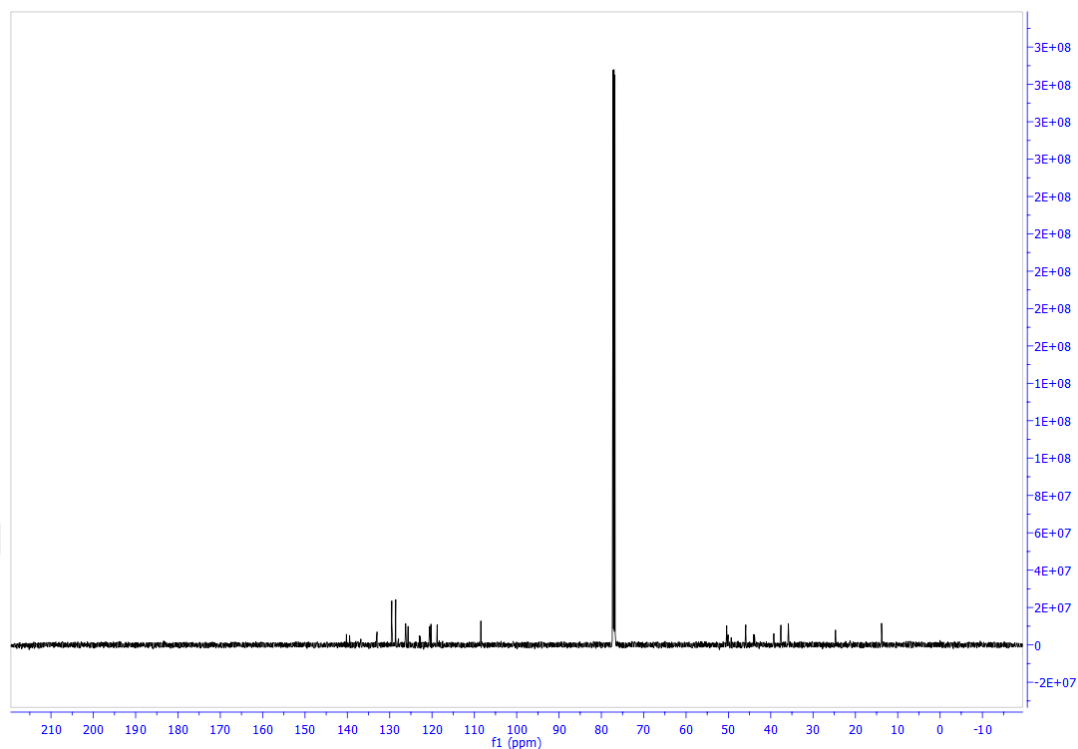
27a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



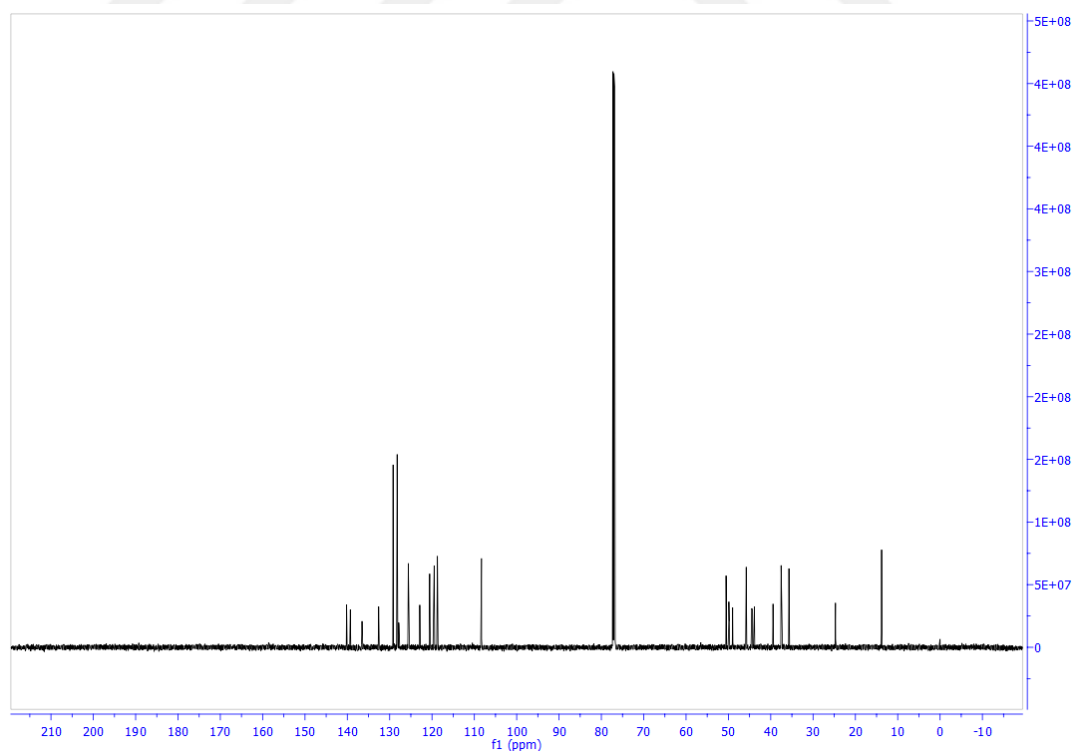
27b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



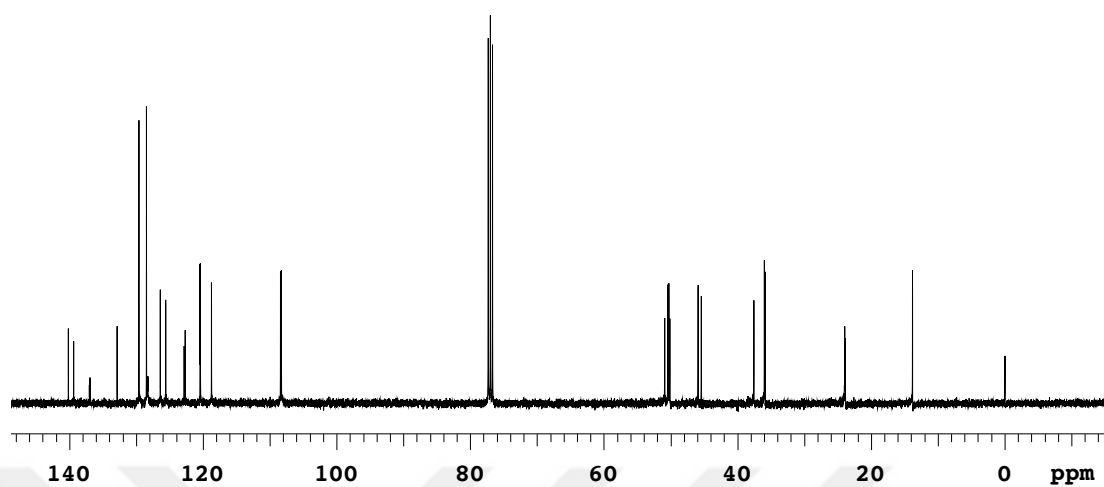
28a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



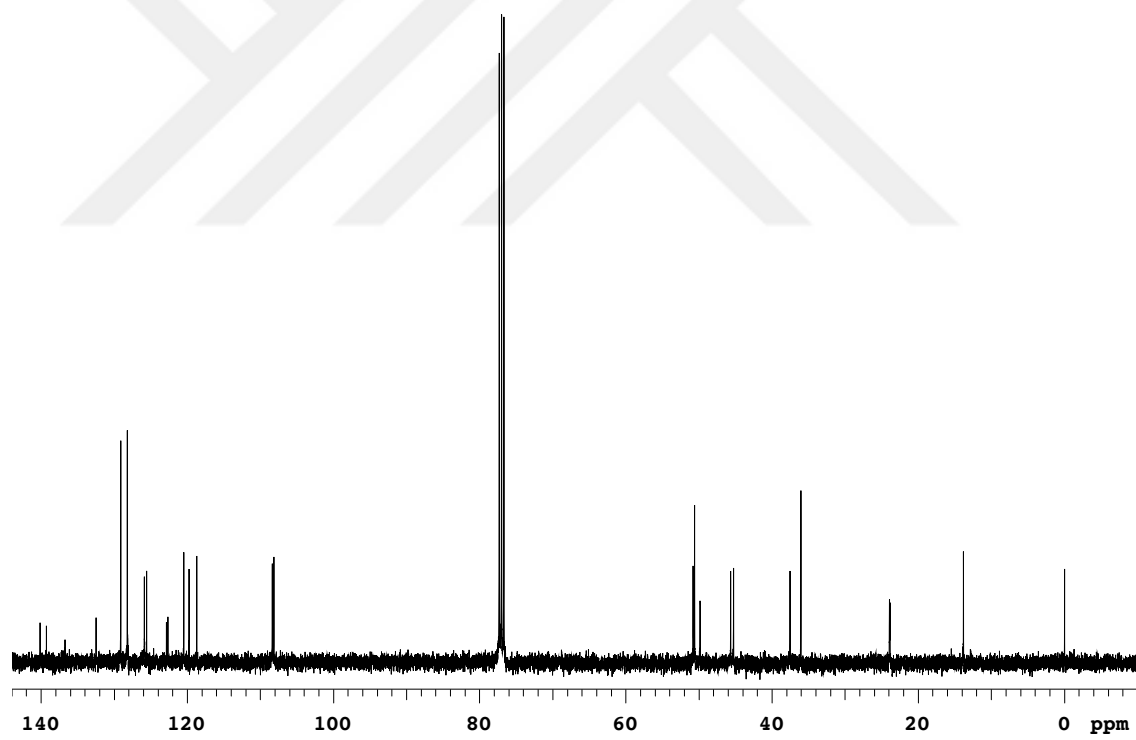
28b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



29a bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



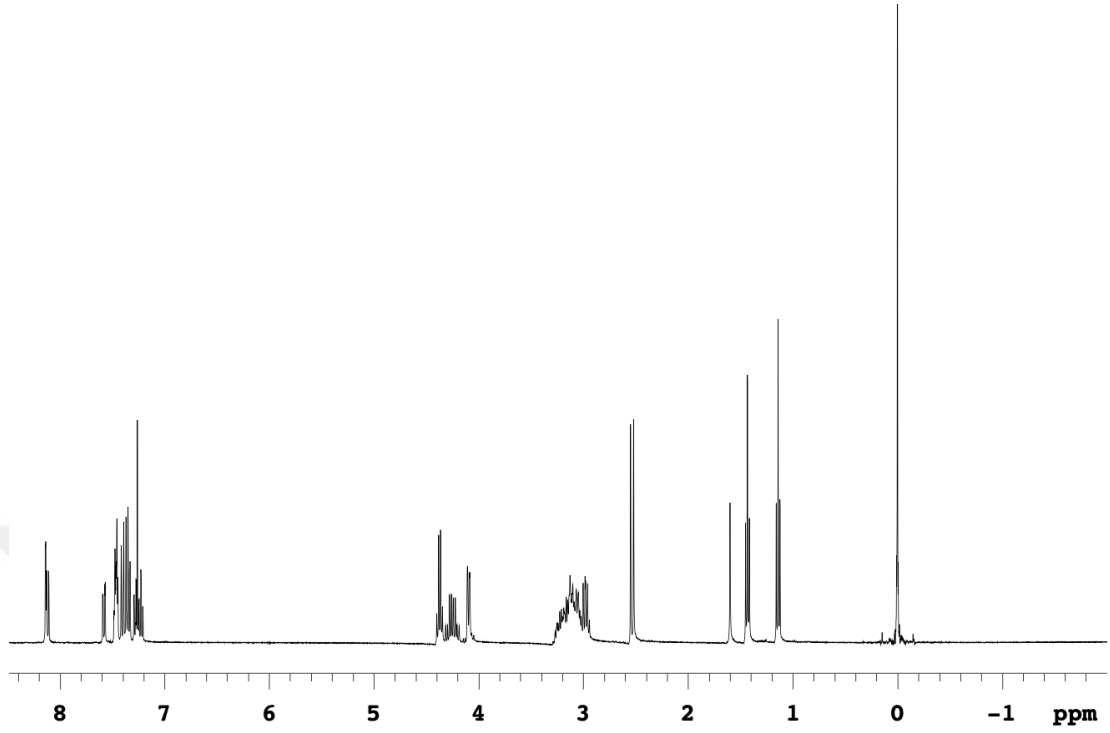
29b bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu



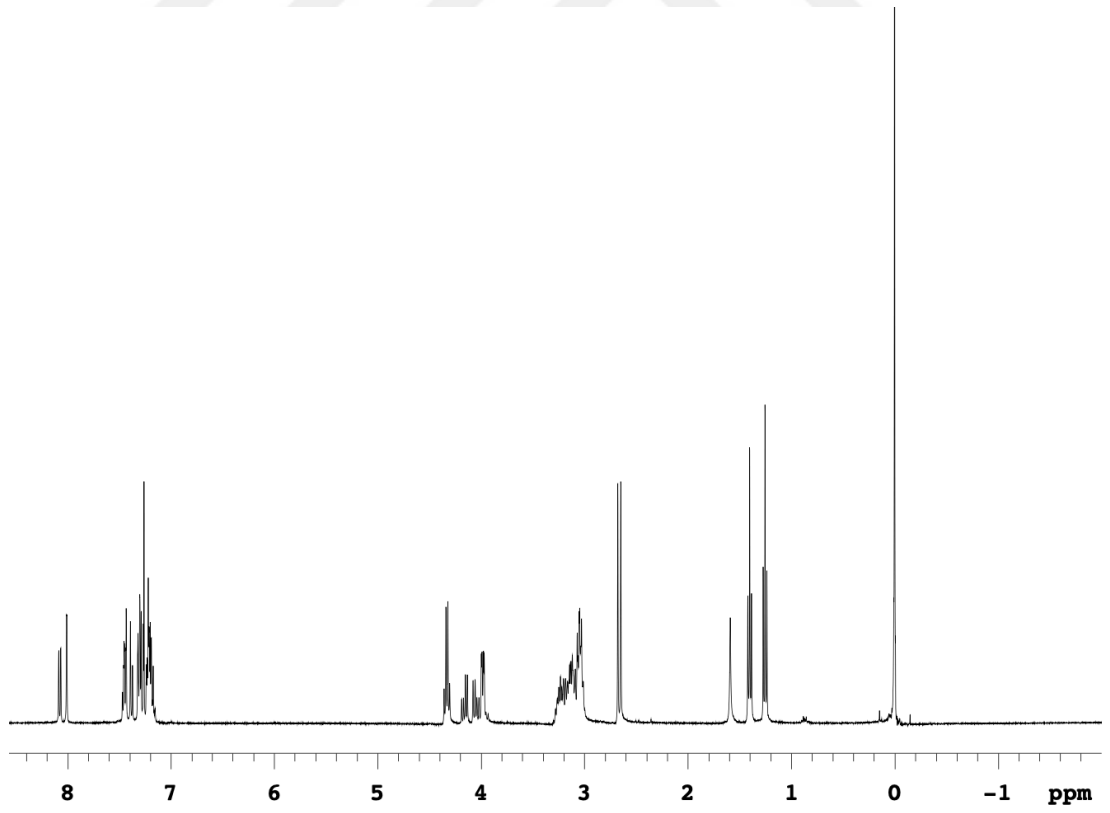
The ^1H NMR spectrum of 1,2-dibromoethane in CDCl_3 displays the following features:

- Chemical Shifts (ppm):** The spectrum ranges from approximately -1 to 8 ppm. Key signals are observed at ~3.4 ppm (triplet, 4H), ~1.4 ppm (triplet, 4H), and a solvent peak at 0 ppm.
- Integration:** The integration values are 1.00 for the peak at ~3.4 ppm and 1.00 for the peak at ~1.4 ppm, indicating a 1:1 ratio of the two signals.
- Peak Labels:** The peaks are labeled with their chemical shifts: 3.4, 1.4, and 0.

18a bileşığının ^1H NMR spektrumu



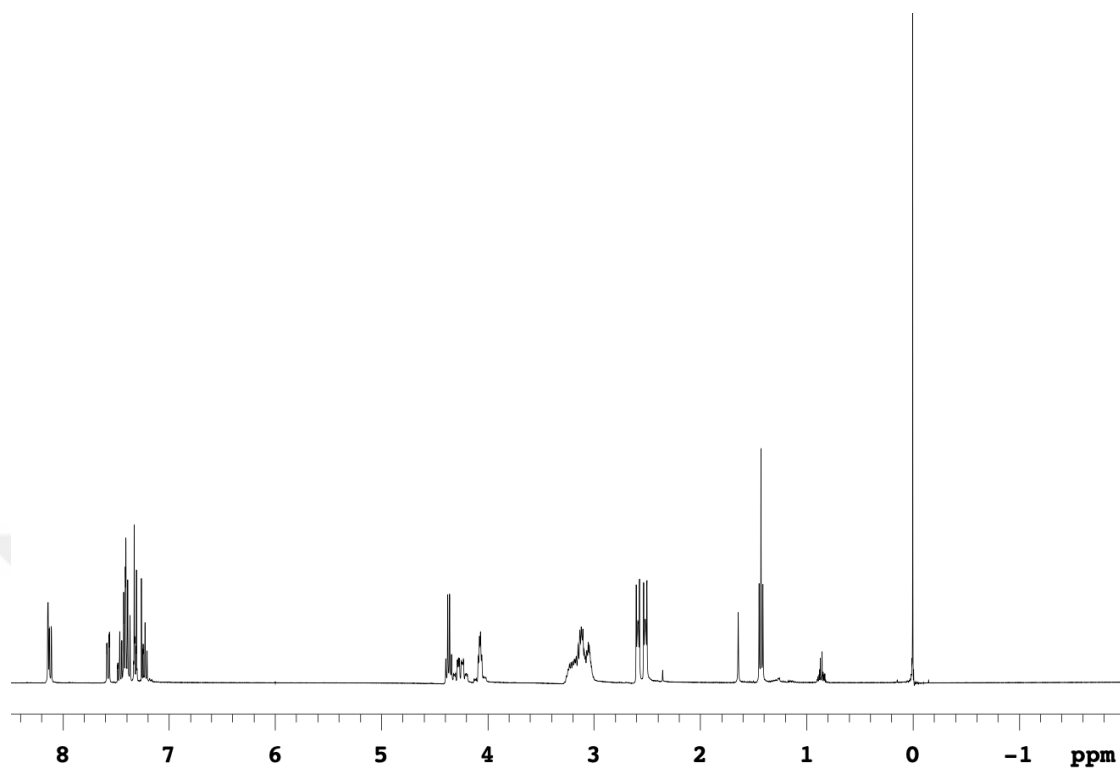
18b bileşığının ^1H NMR spektrumu



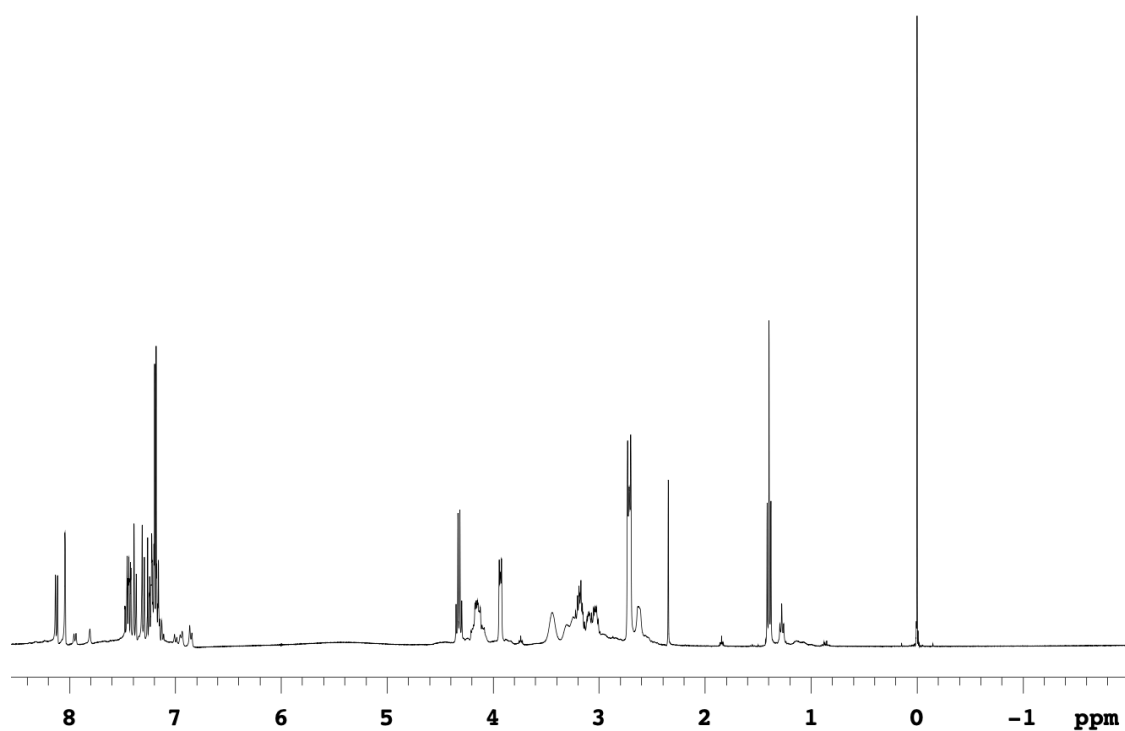
The ^1H NMR spectrum displays the following features:

- Reference Peak:** A sharp singlet at 0 ppm (TMS).
- Aromatic Region (7.0–8.0 ppm):** A complex multiplet pattern characteristic of the three equivalent aromatic protons in mesitylene.
- Aliphatic Region (2.0–3.0 ppm):** Two distinct multiplets corresponding to the six equivalent methyl protons, with one set appearing slightly more downfield than the other due to the solvent environment.

20a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



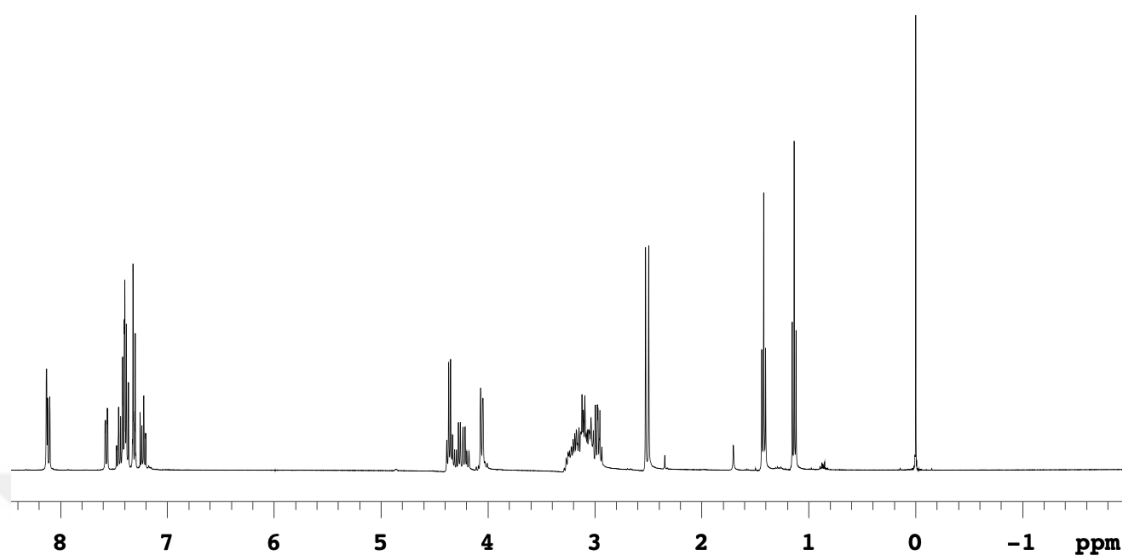
20b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



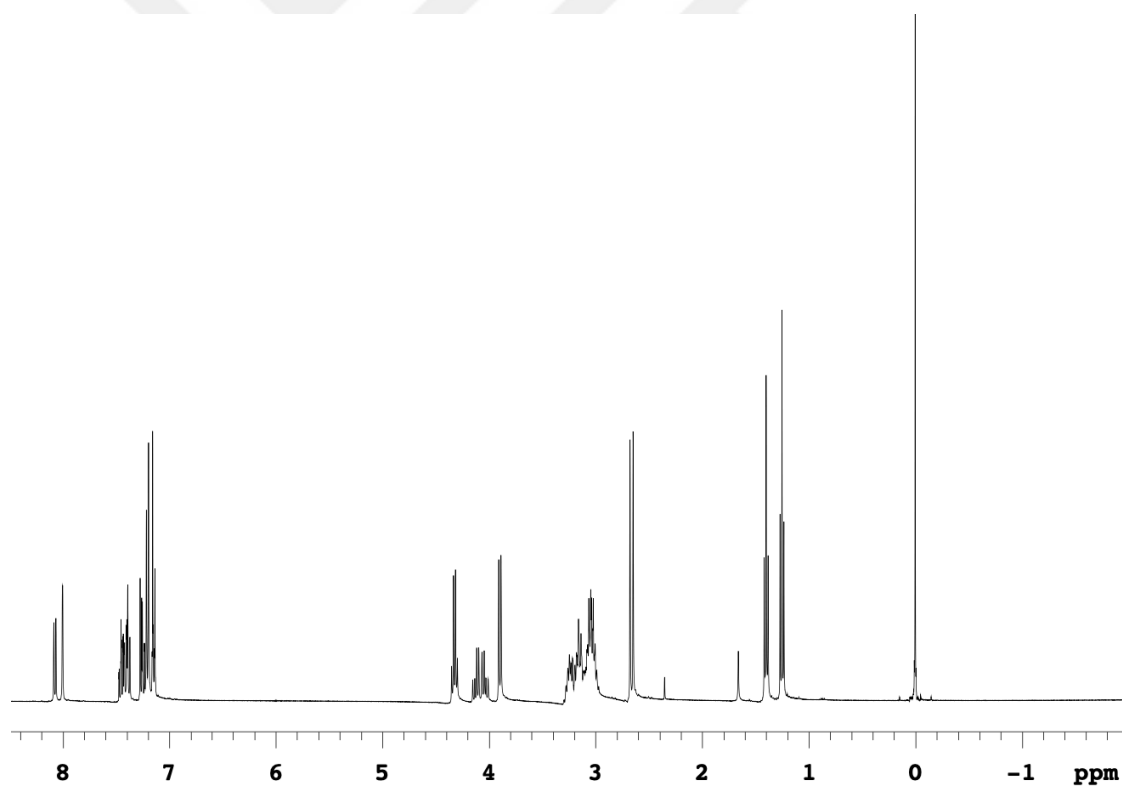
The ^1H NMR spectrum displays the following features:

- Reference Peak:** A sharp singlet at 0 ppm (TMS).
- Aromatic Protons:** A complex multiplet between 7.2 and 7.6 ppm, characteristic of the four equivalent aromatic protons in 1,4-dichlorobenzene.
- Methylene Protons:** A complex multiplet between 2.7 and 3.0 ppm, corresponding to the four equivalent protons on the methylene groups.

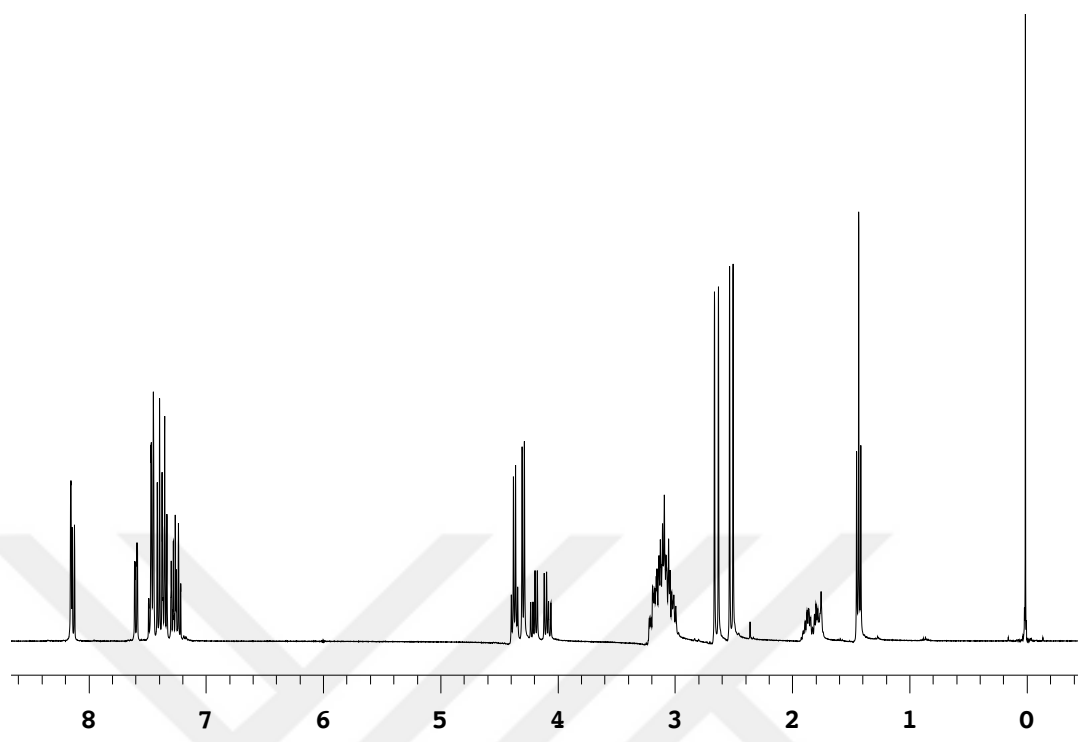
22a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



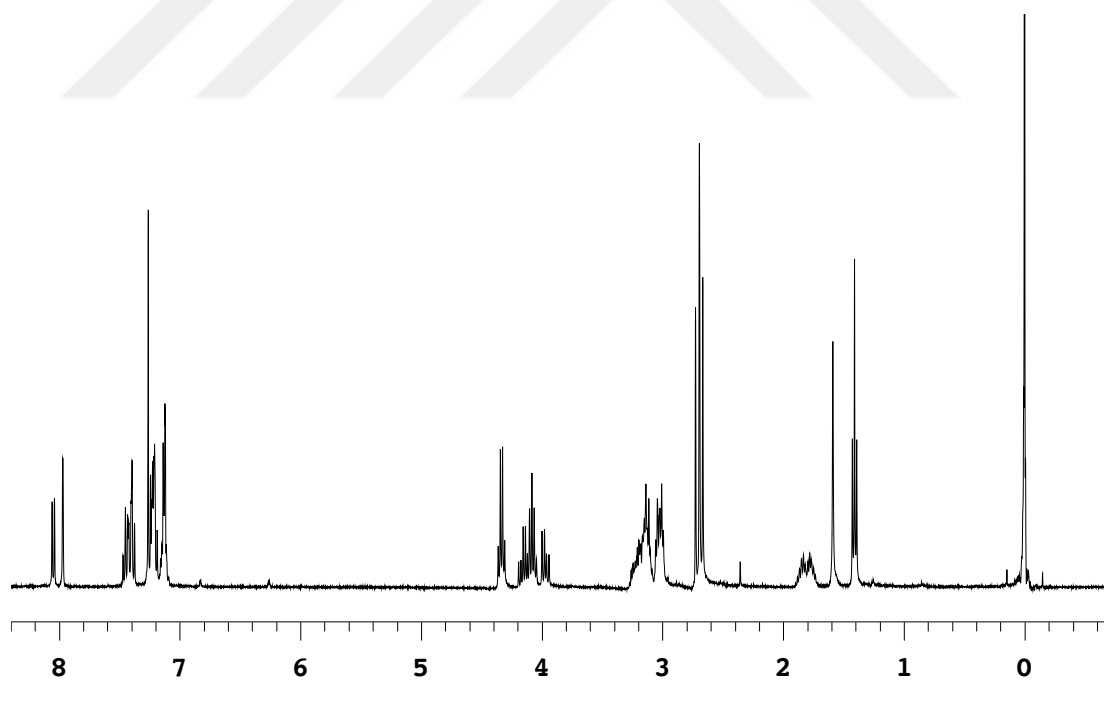
22b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



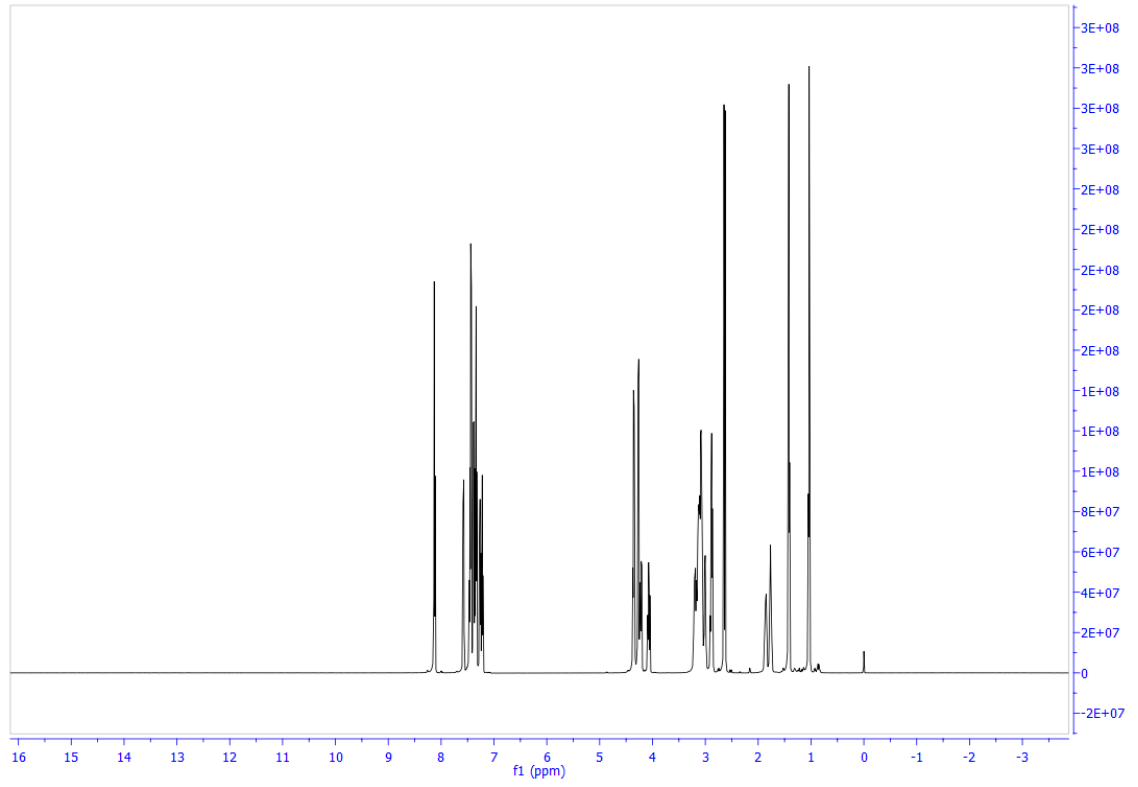
24a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



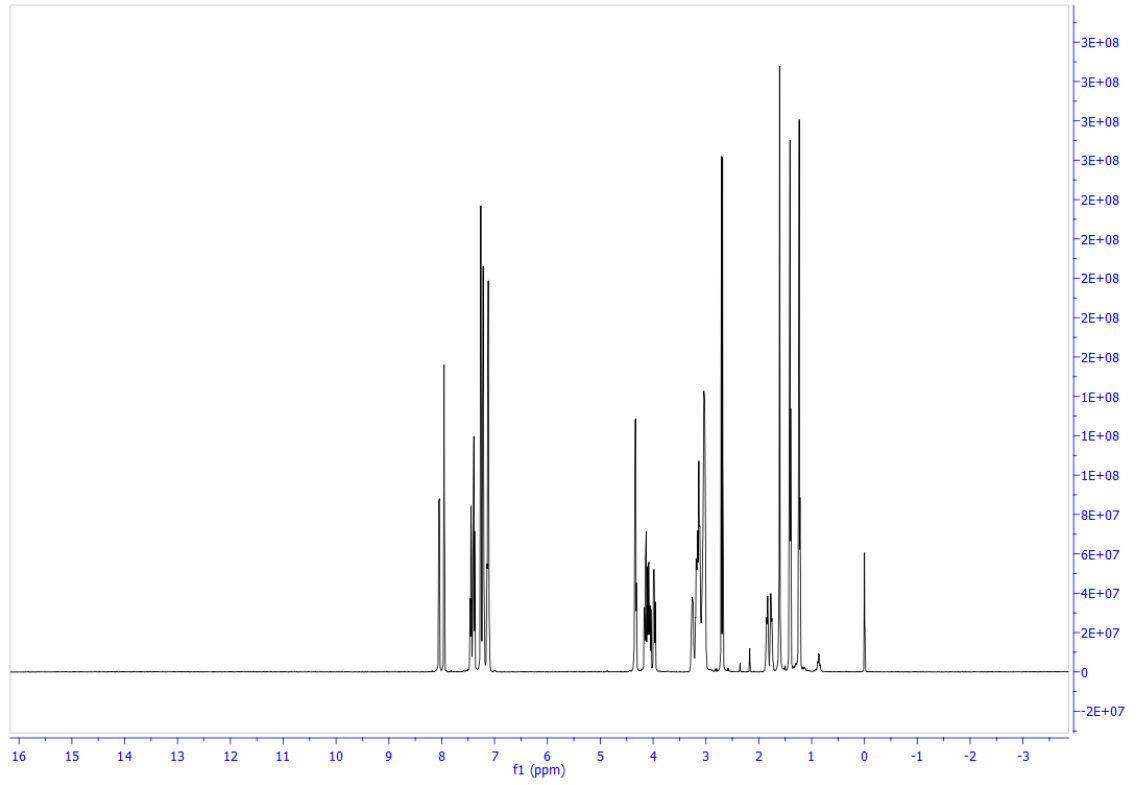
24b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



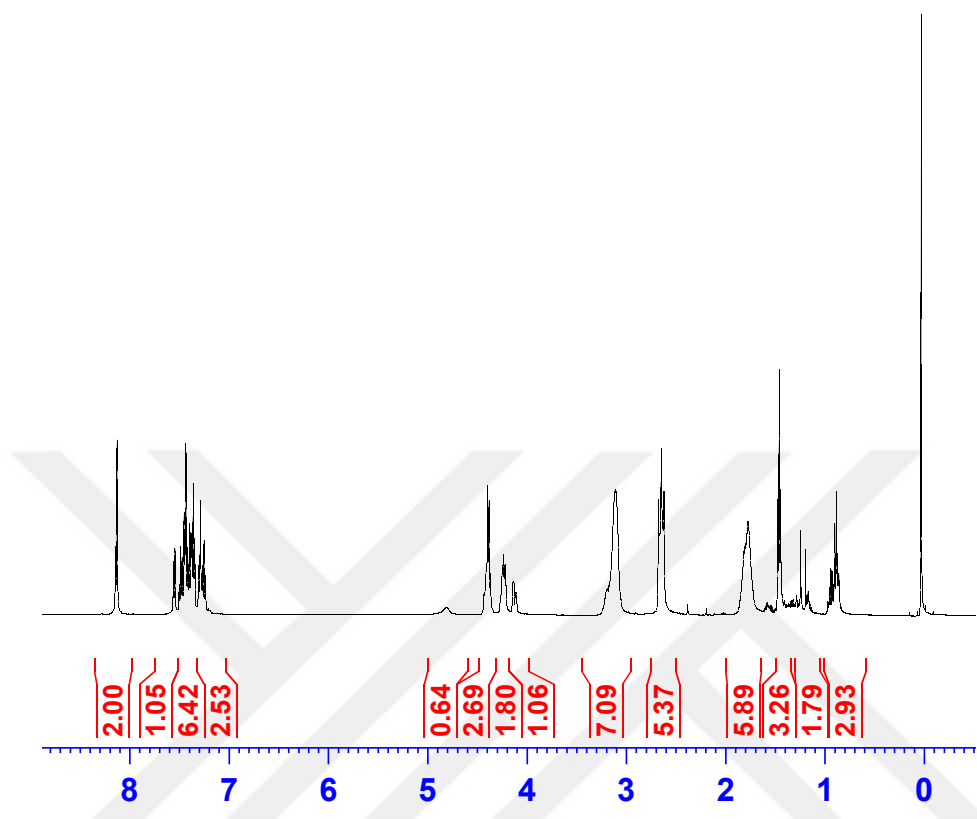
25a bileşığının ^1H NMR spektrumu



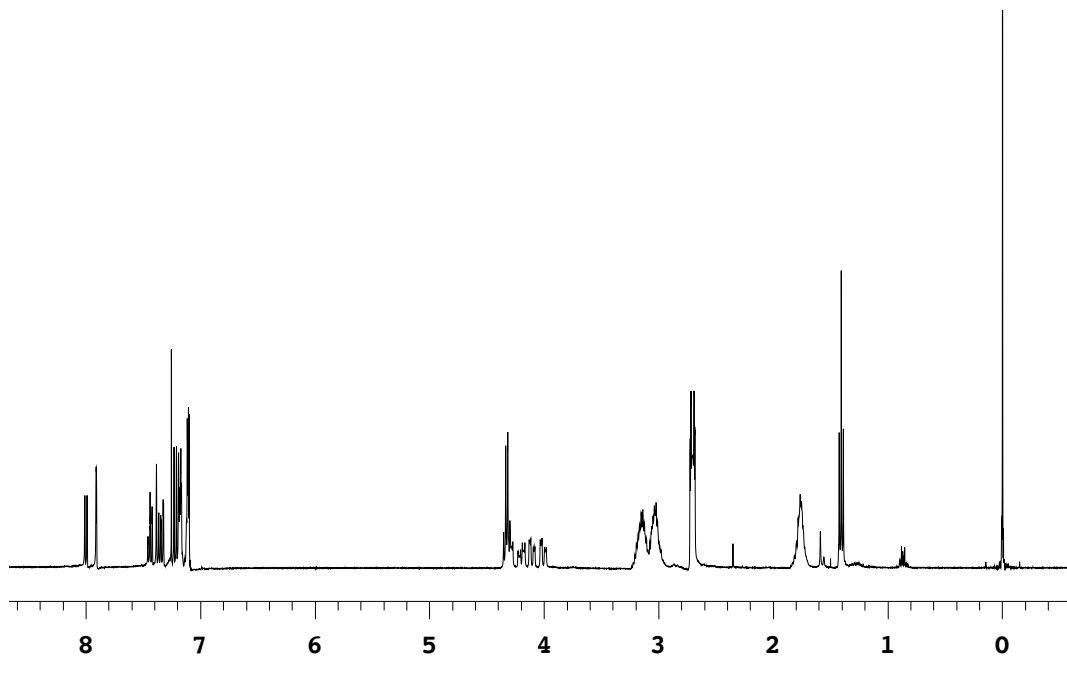
25b bileşığının ^1H NMR spektrumu



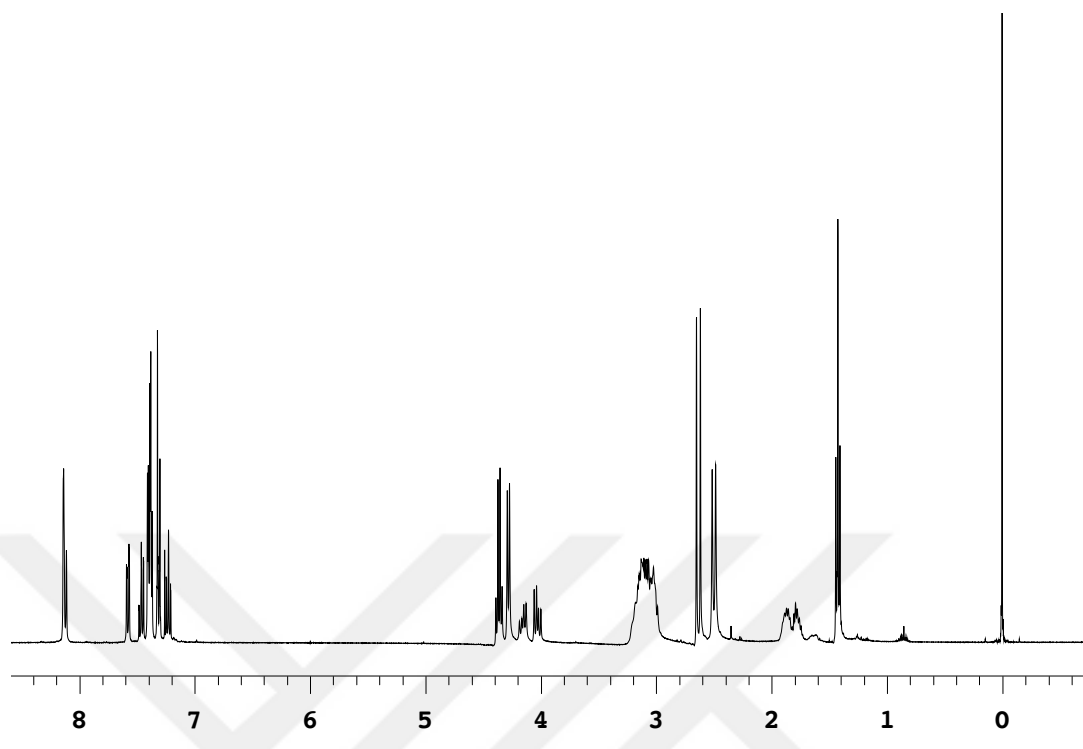
26a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



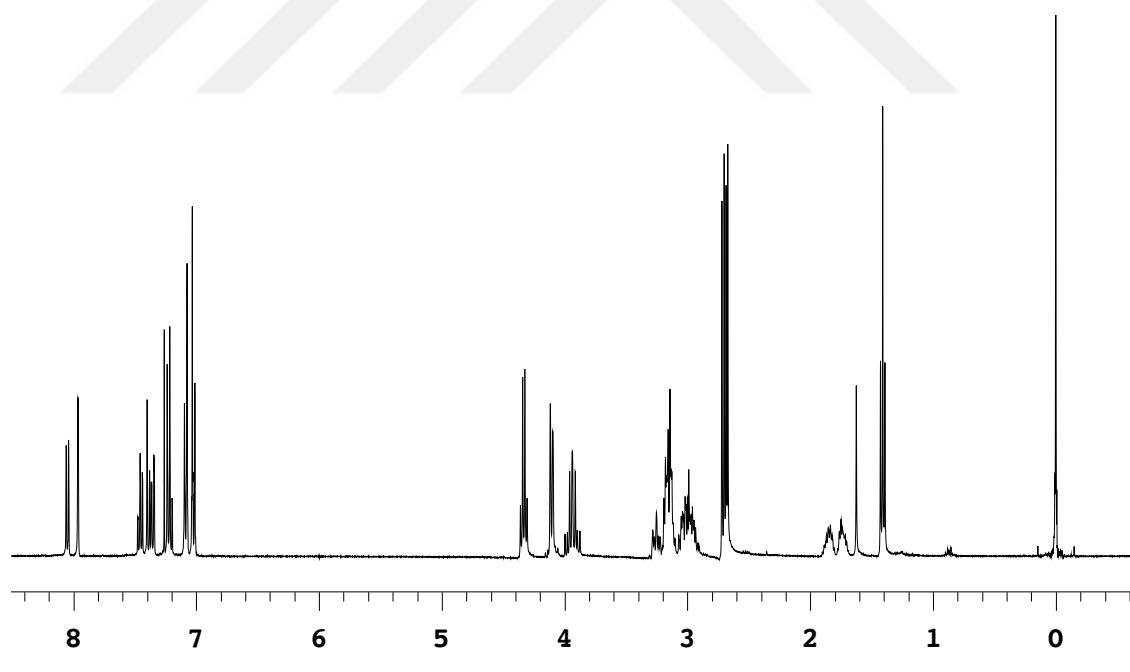
26b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



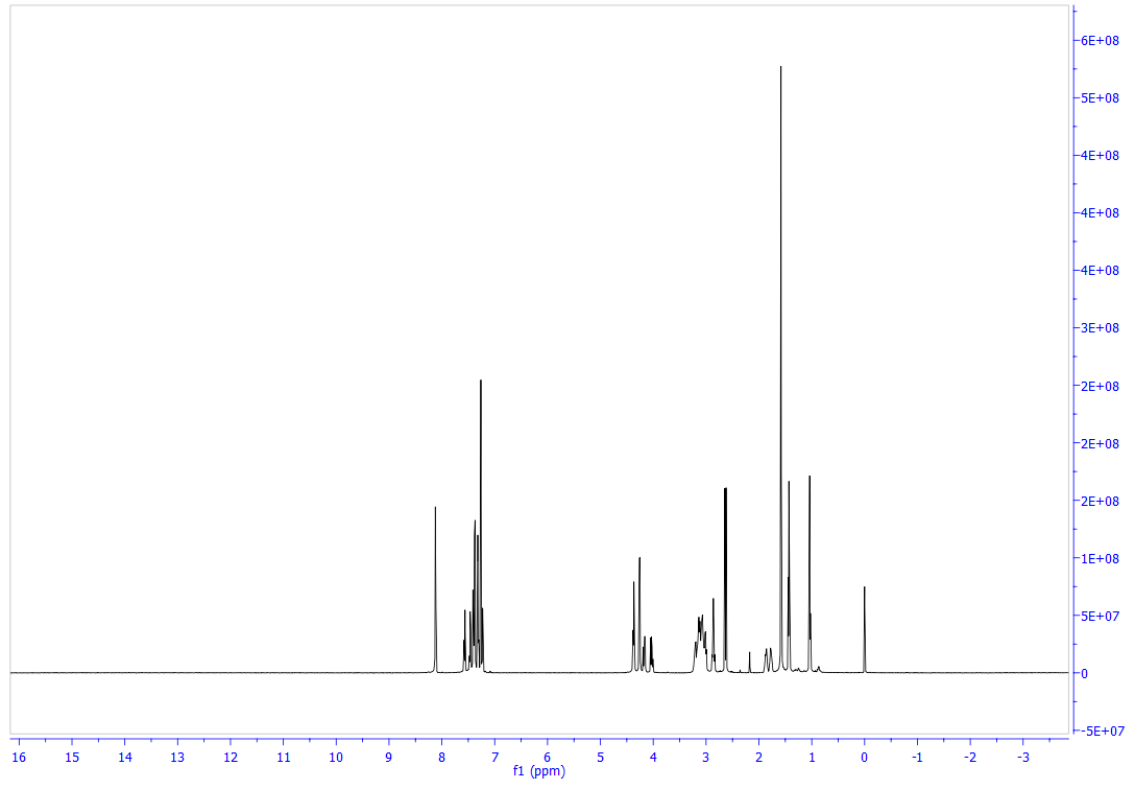
27a bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



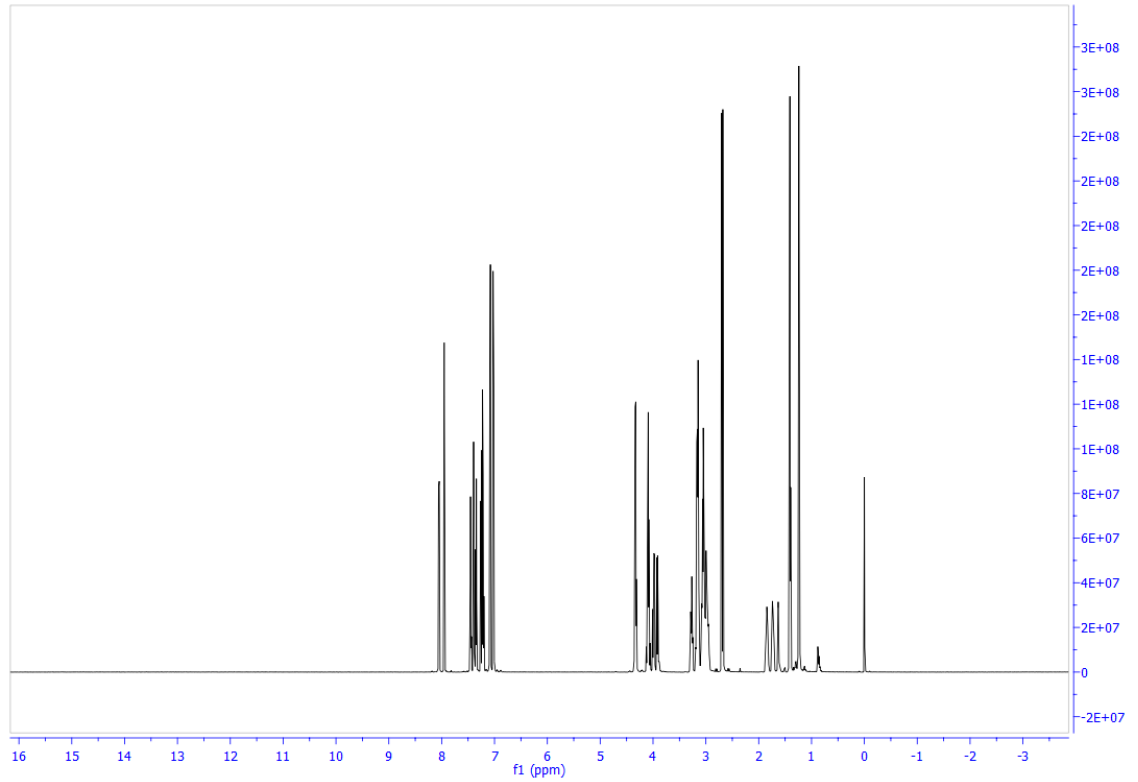
27b bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



28a bileşığının ^1H NMR spektrumu



28b bileşığının ^1H NMR spektrumu

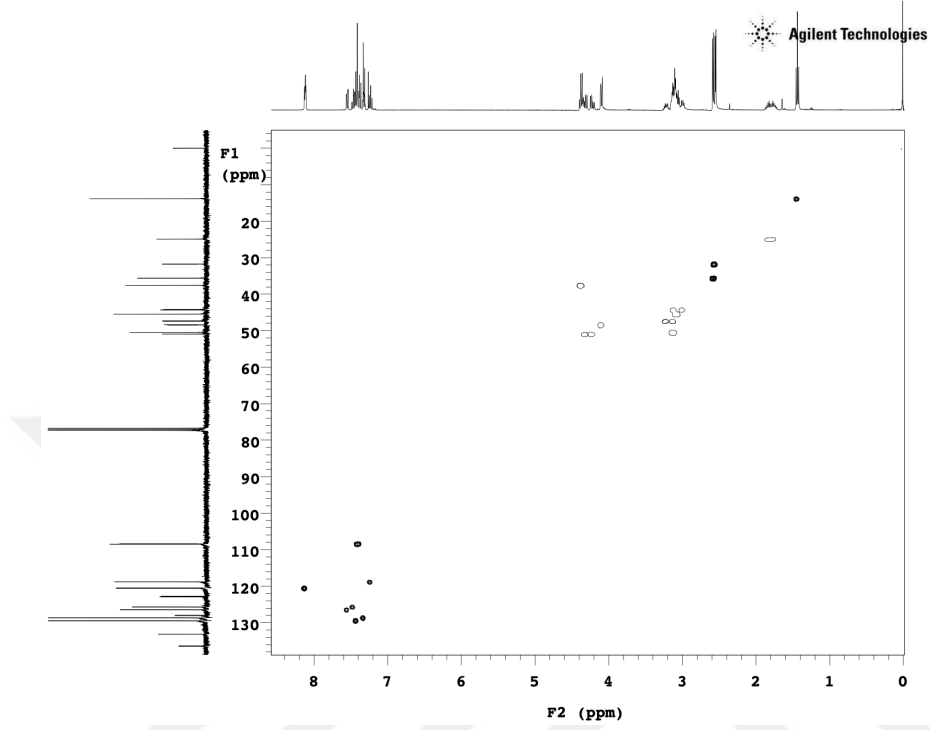


The ^1H NMR spectrum displays the following signals:

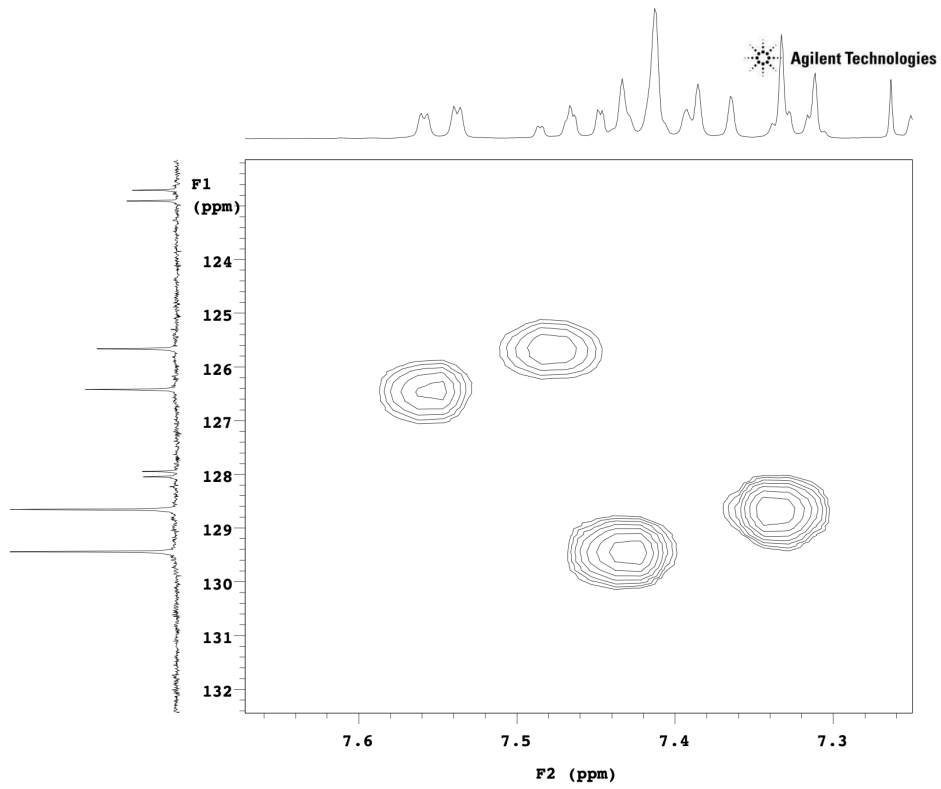
- 7.26 ppm (triplet, 2H):** Aromatic protons of the phenyl ring.
- 7.26 ppm (solvent peak):** CDCl_3 solvent peak.
- 4.27 ppm (quartet, 2H):** Protons adjacent to the carbonyl group (CH_2).
- 2.84 ppm (triplet, 2H):** Protons adjacent to the chlorine atoms (CH_2).
- 1.26 ppm (triplet, 3H):** Methyl protons (CH_3).
- 0 ppm:** TMS reference peak.

EK 4 HSQC Spektrumu

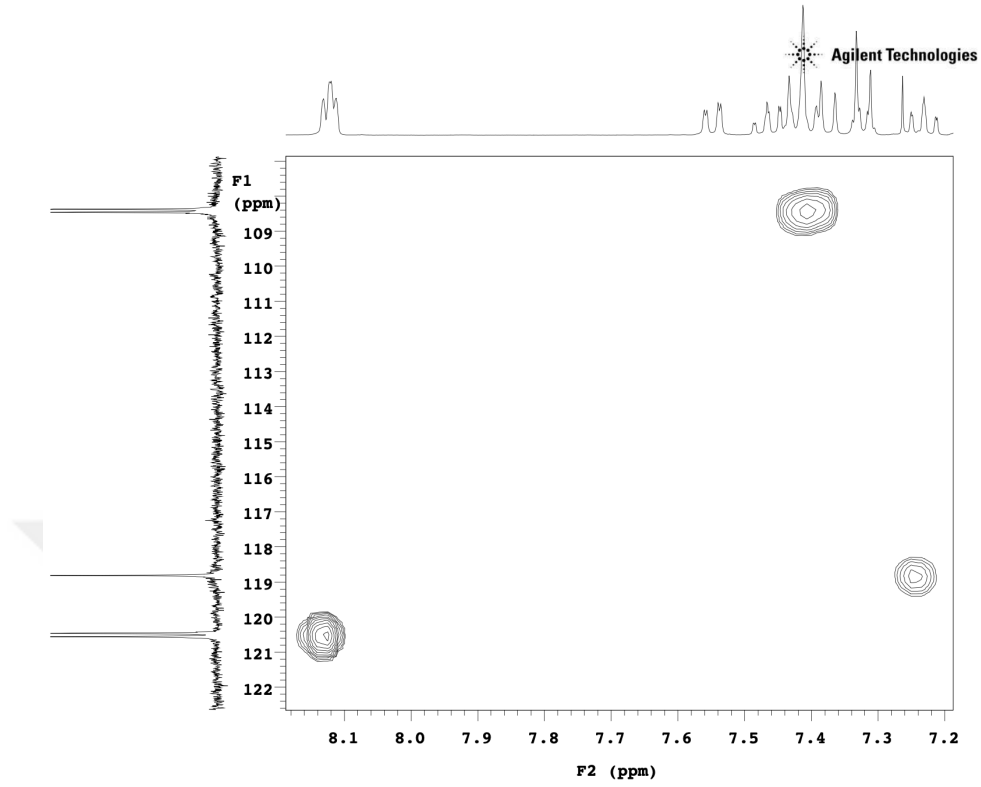
21a bileşiğinin HSQC spektrumu



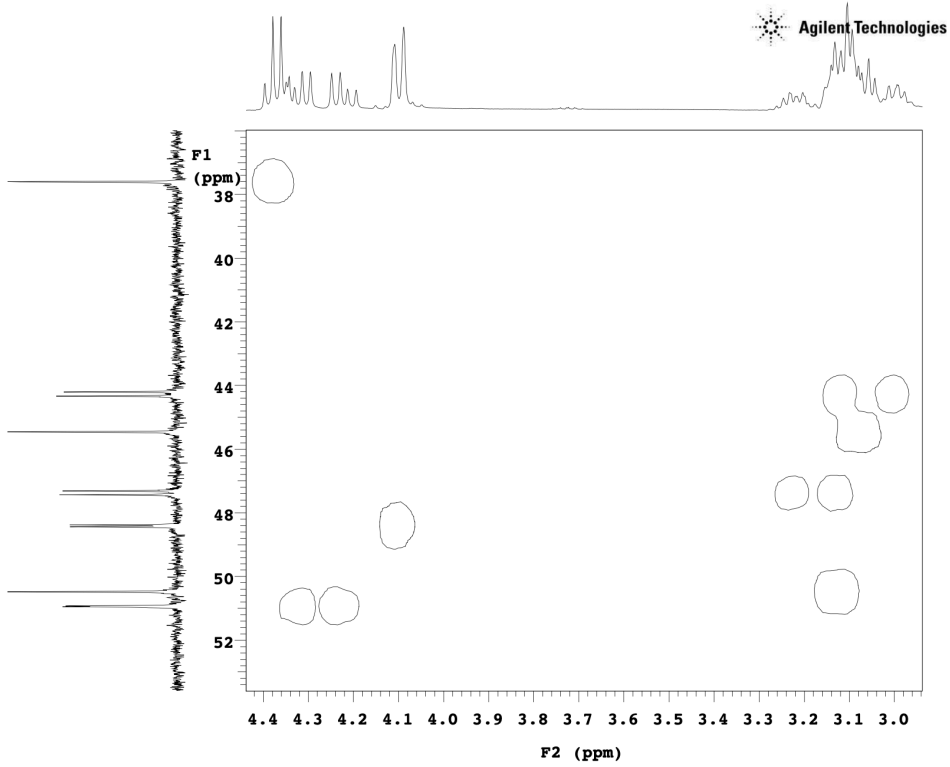
21a bileşiğinin HSQC spektrumu (devam)



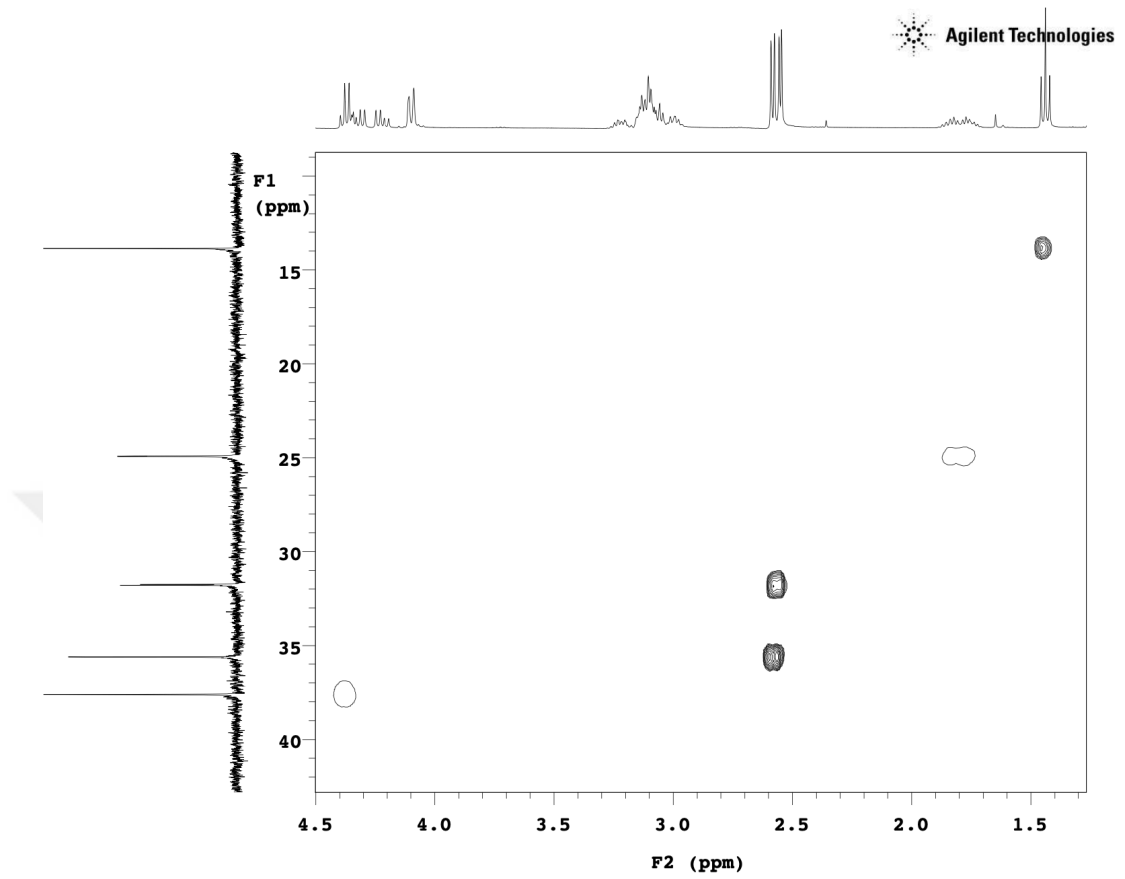
21a bileşiğinin HSQC spektrumu (devam)



21a bileşiğinin HSQC spektrumu (devam)

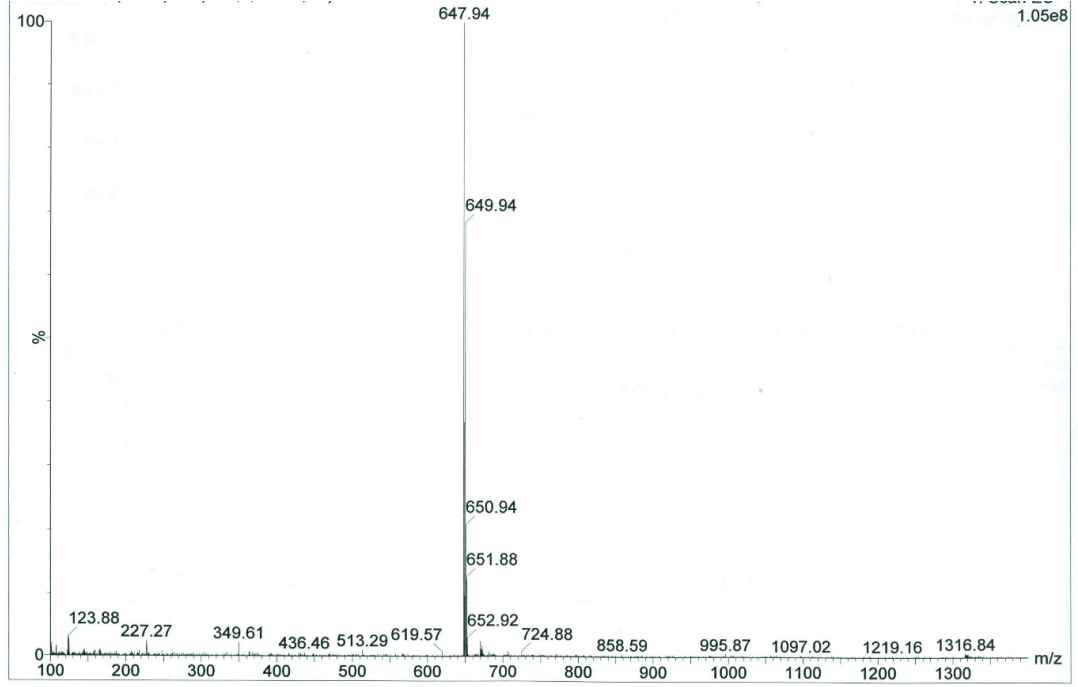


21a bileşiğinin HSQC spektrumu (devam)

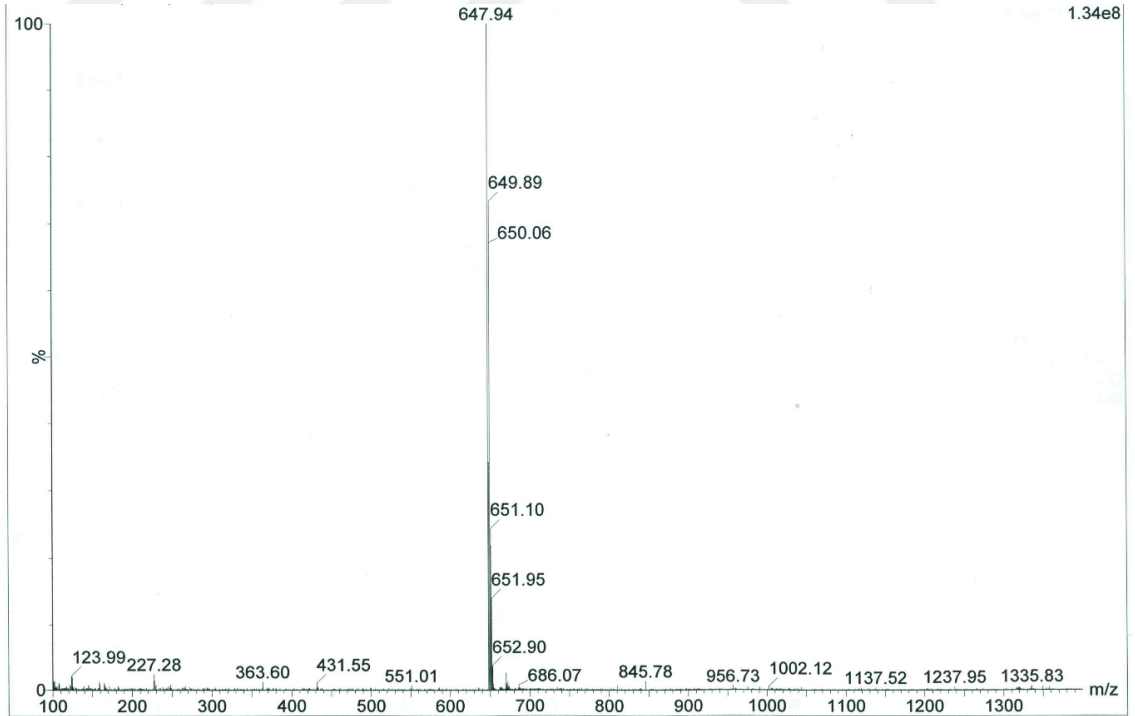


EK 5 Kütle Spektrumları

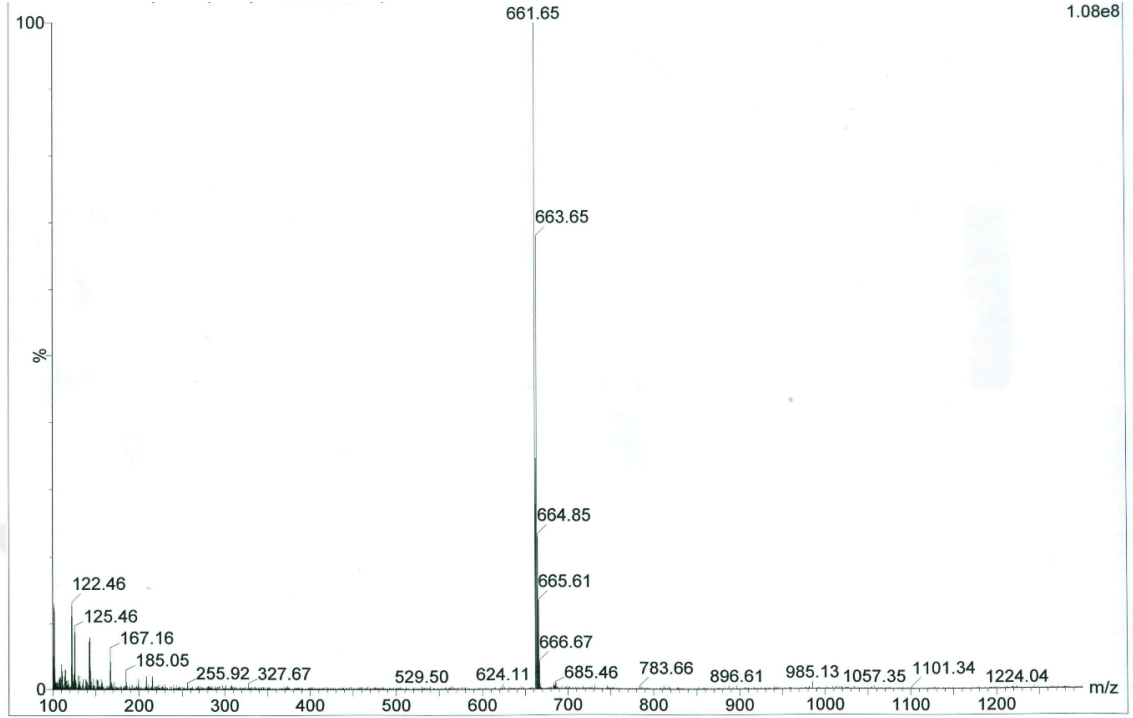
16a bileşiğinin kütle spektrumu



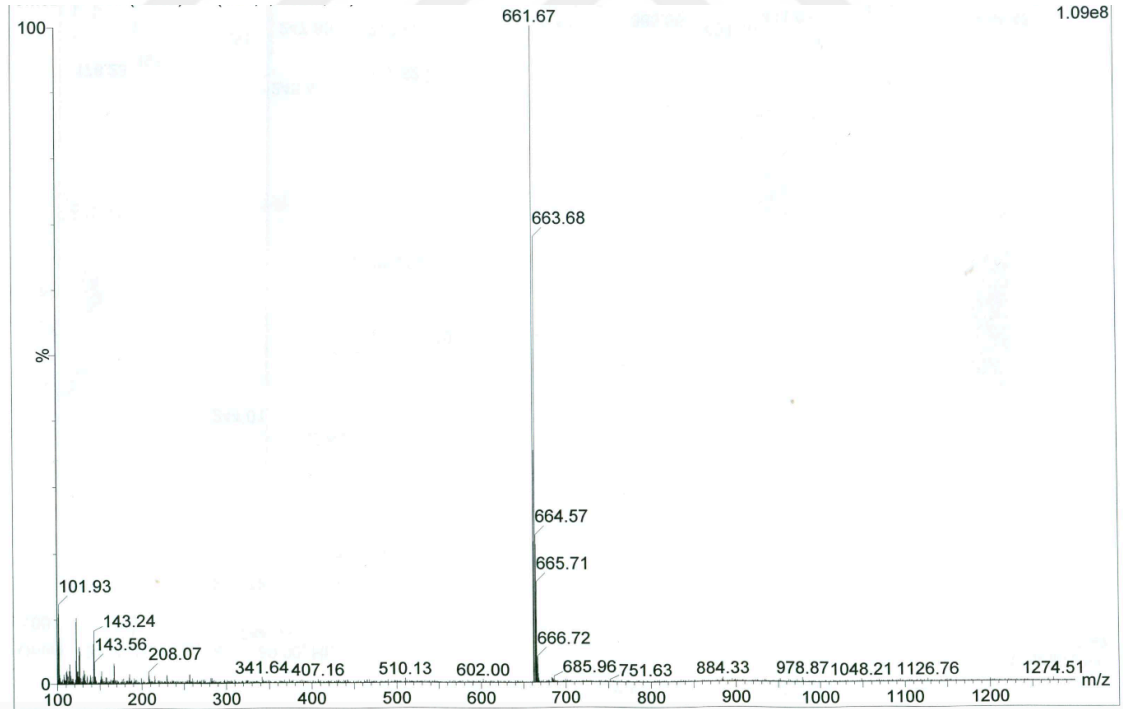
16b bileşiğinin kütle spektrumu



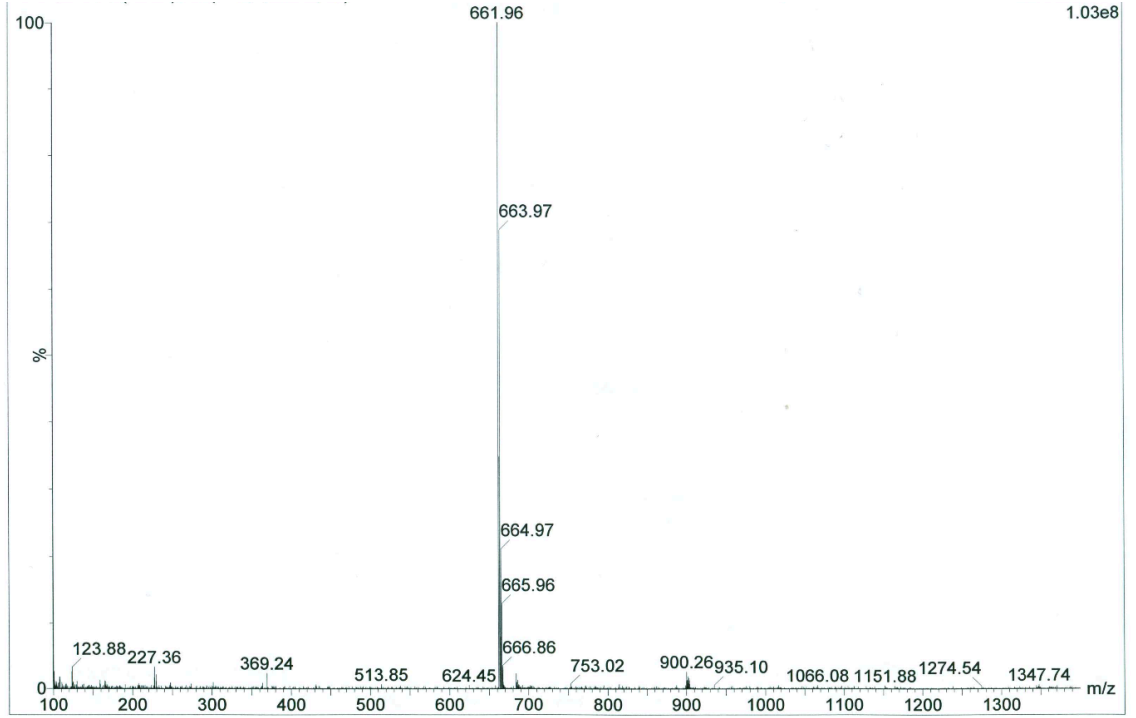
17a bileşığının kütle spektrumu



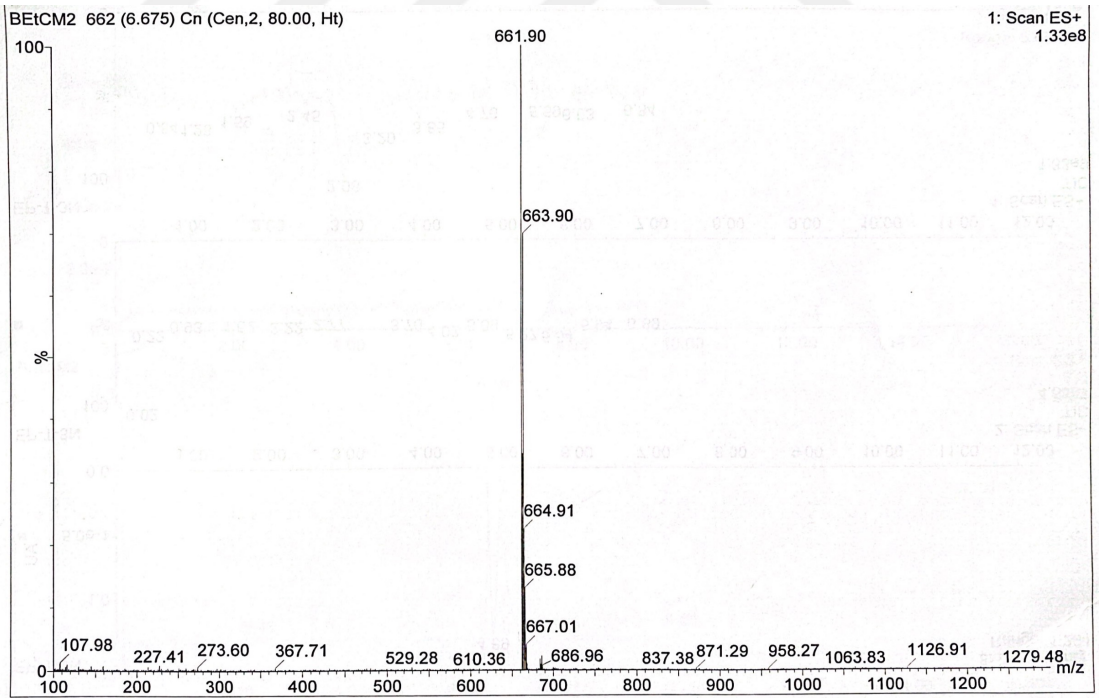
17b bileşığının kütle spektrumu



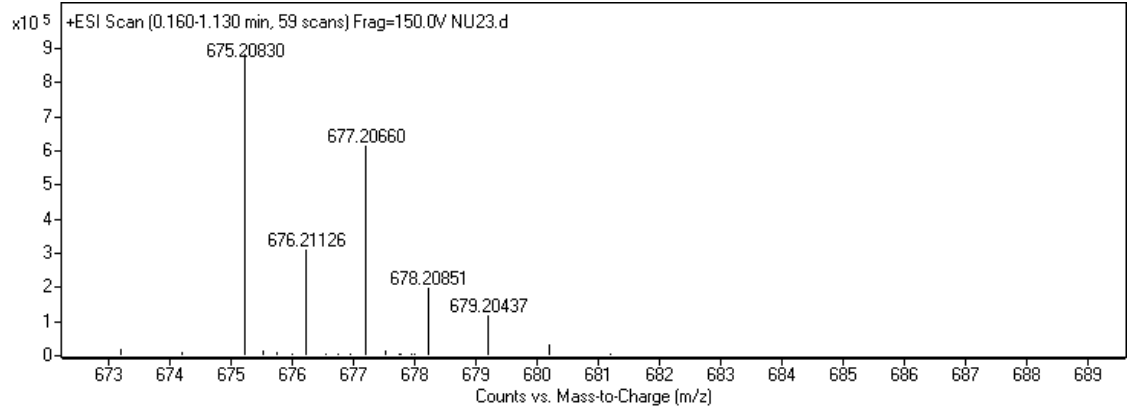
18a bileşığının kütle spektrumu



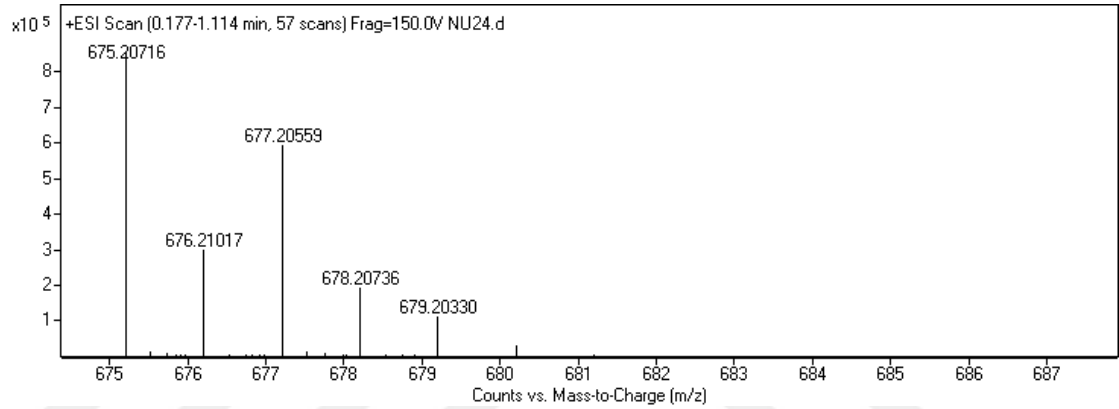
18b bileşığının kütle spektrumu



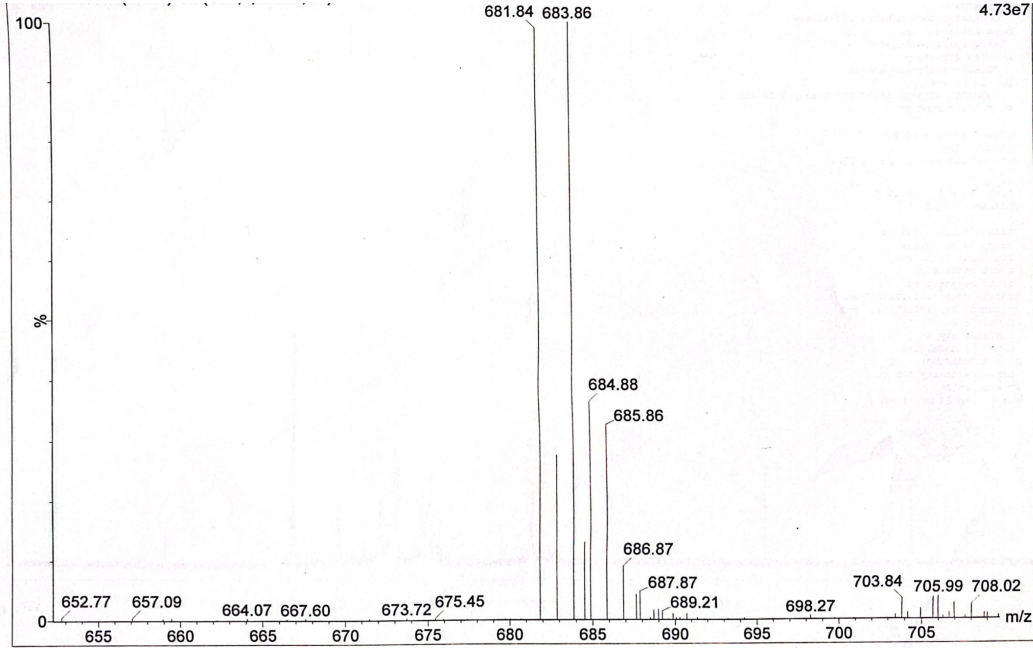
19a bileşğinin kütle spektrumu



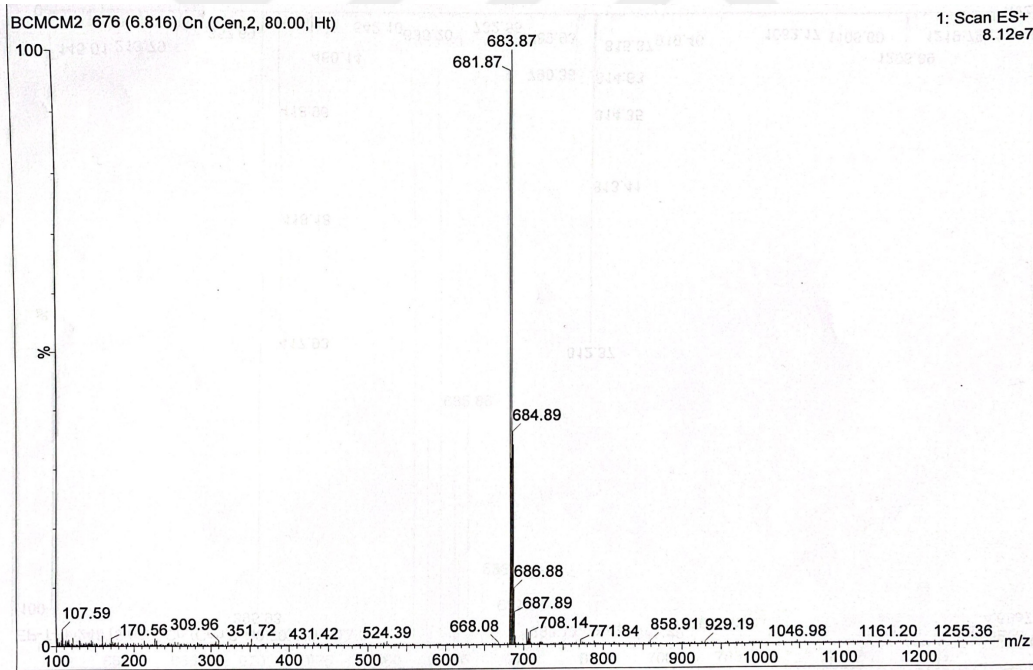
19b bileşğinin kütle spektrumu



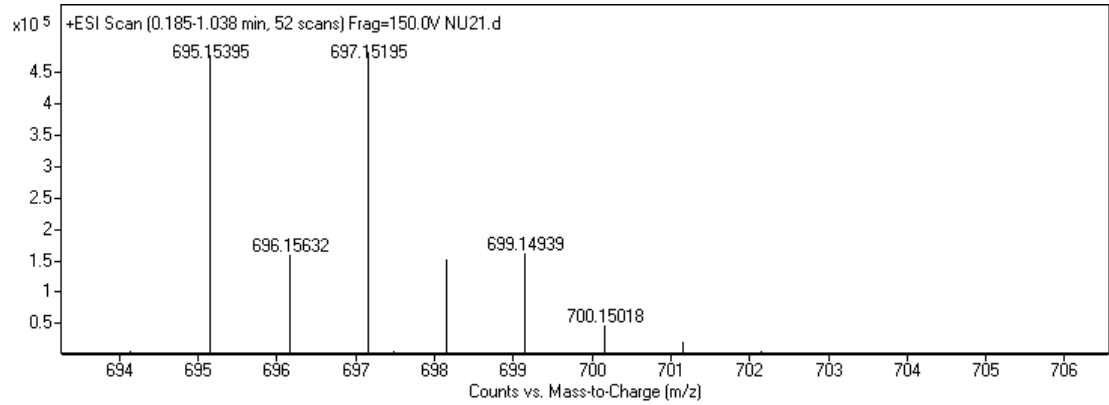
20a bileşiğinin kütle spektrumu



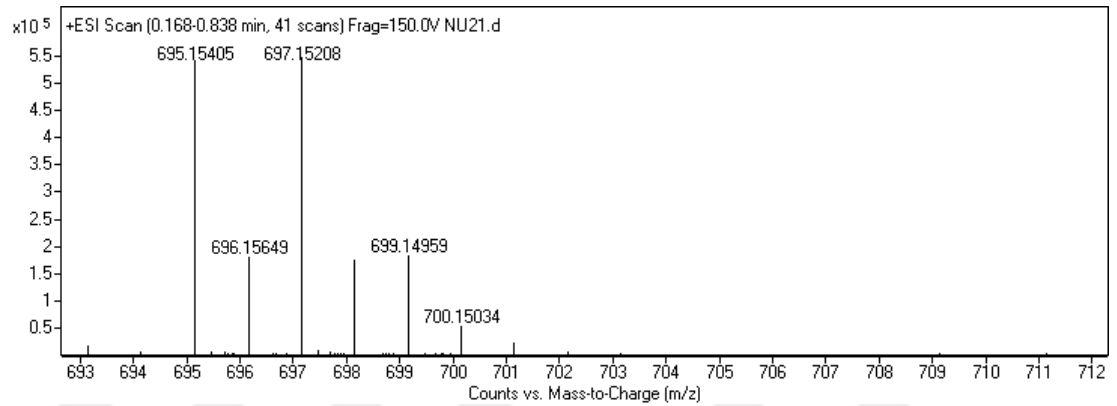
20b bileşiğinin kütle spektrumu



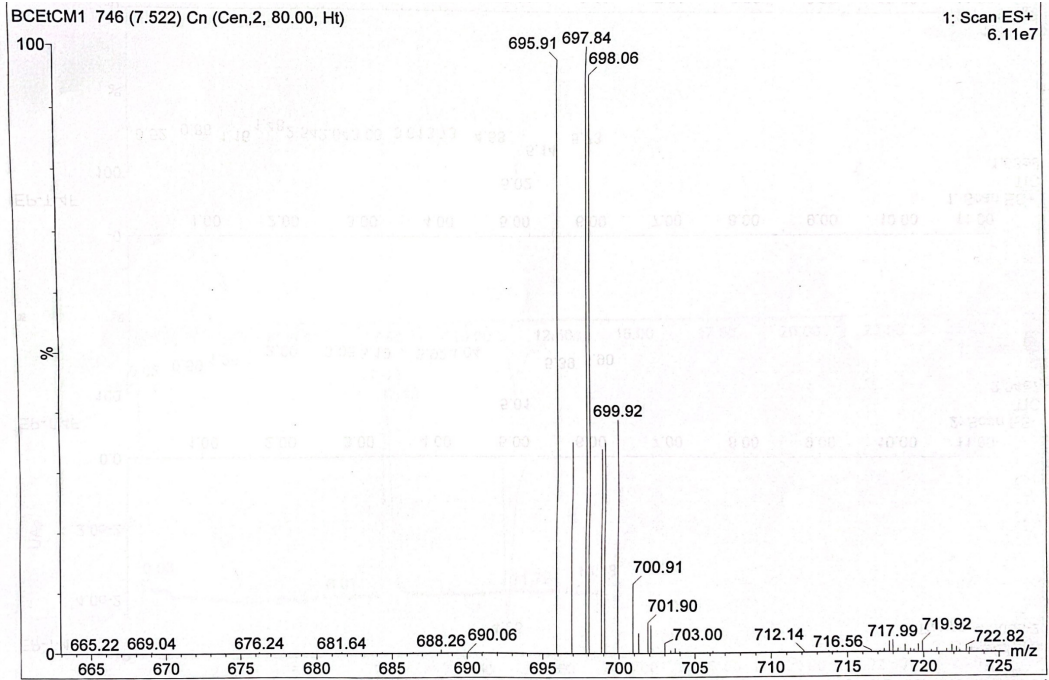
21a bileşiğinin kütle spektrumu



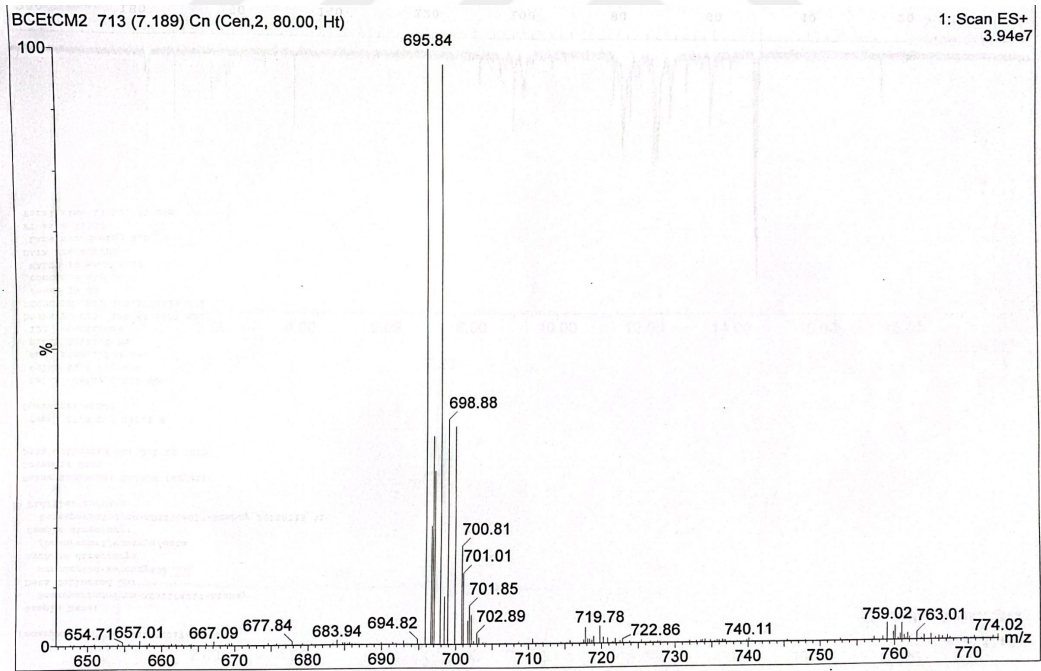
21b bileşiğinin kütle spektrumu



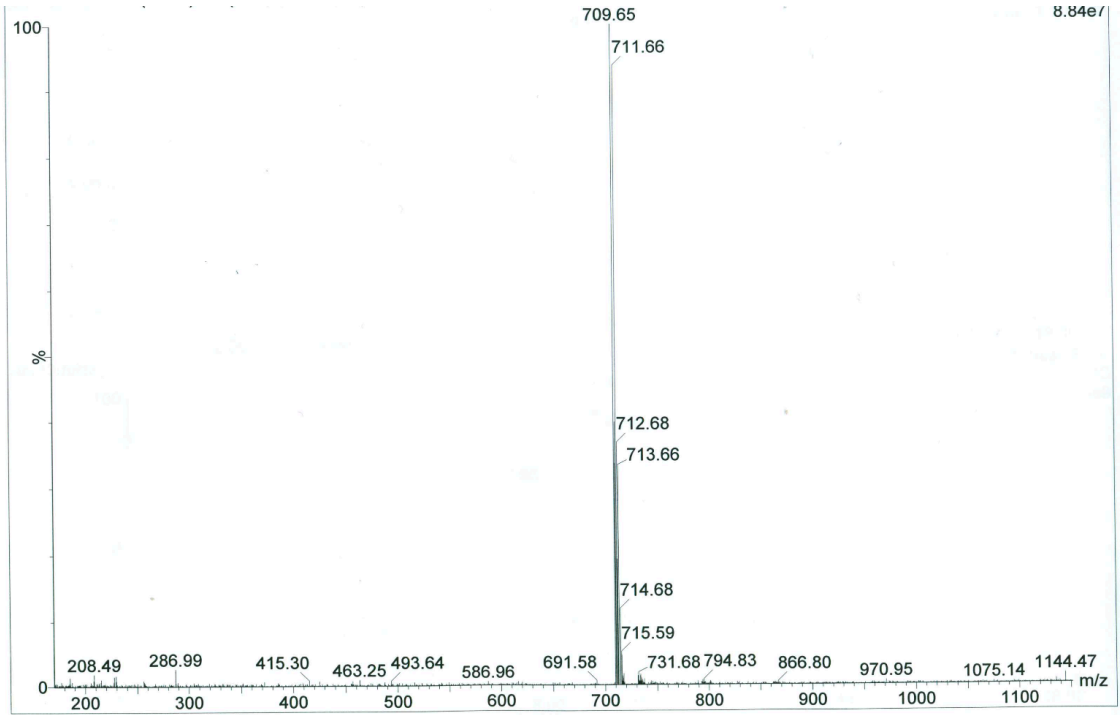
22a bileşiğinin kütle spektrumu



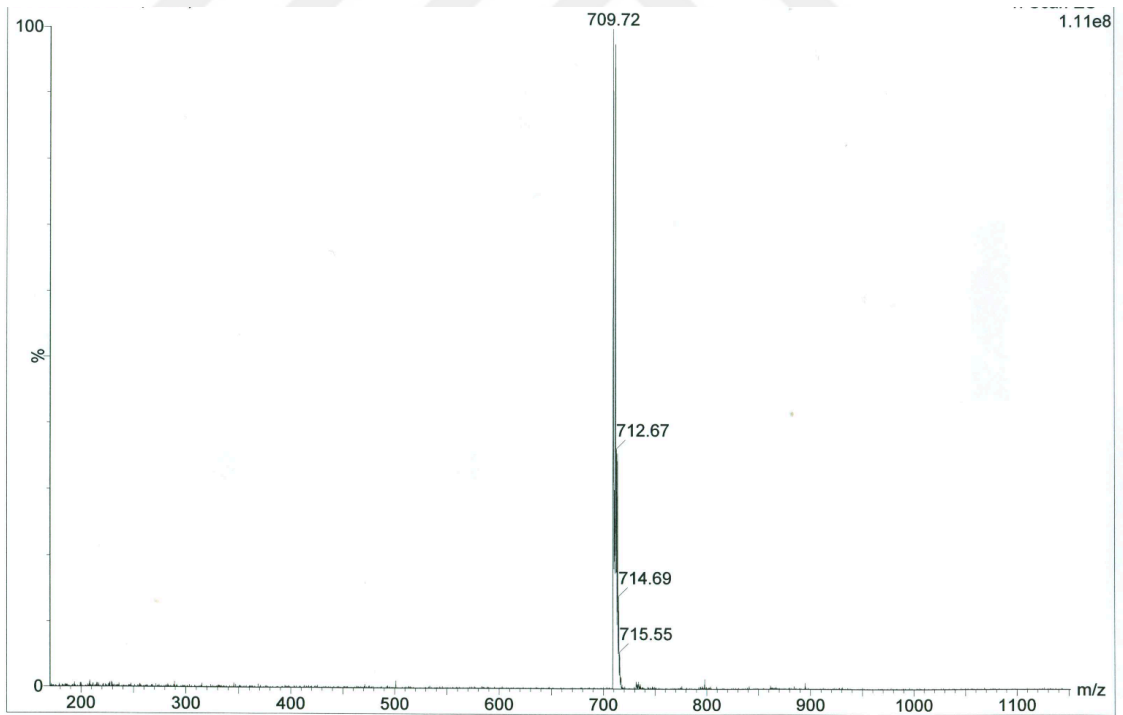
22b bileşiğinin kütle spektrumu



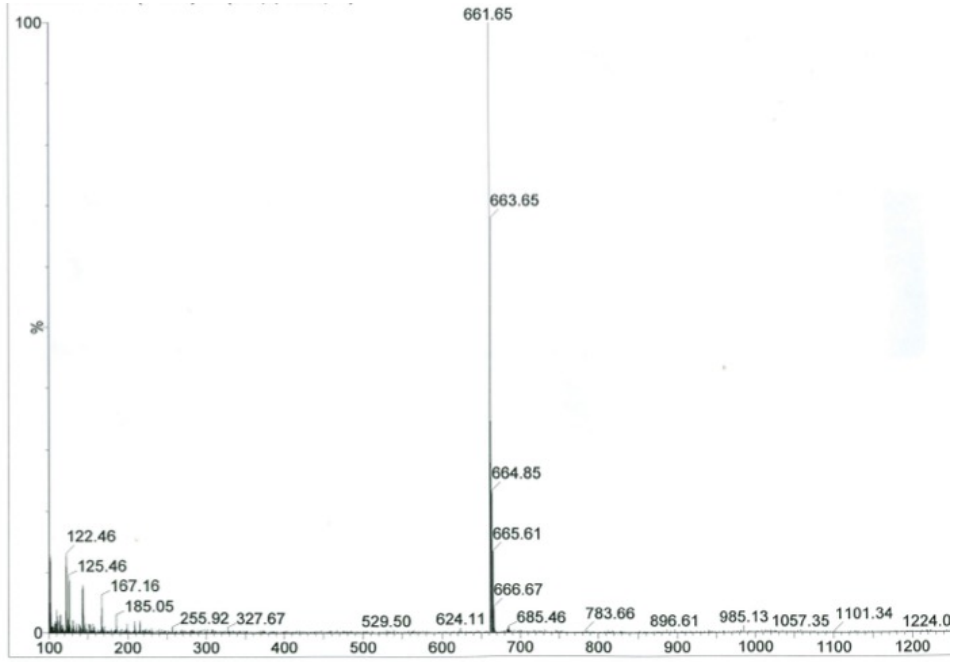
23a bileşığının kütle spektrumu



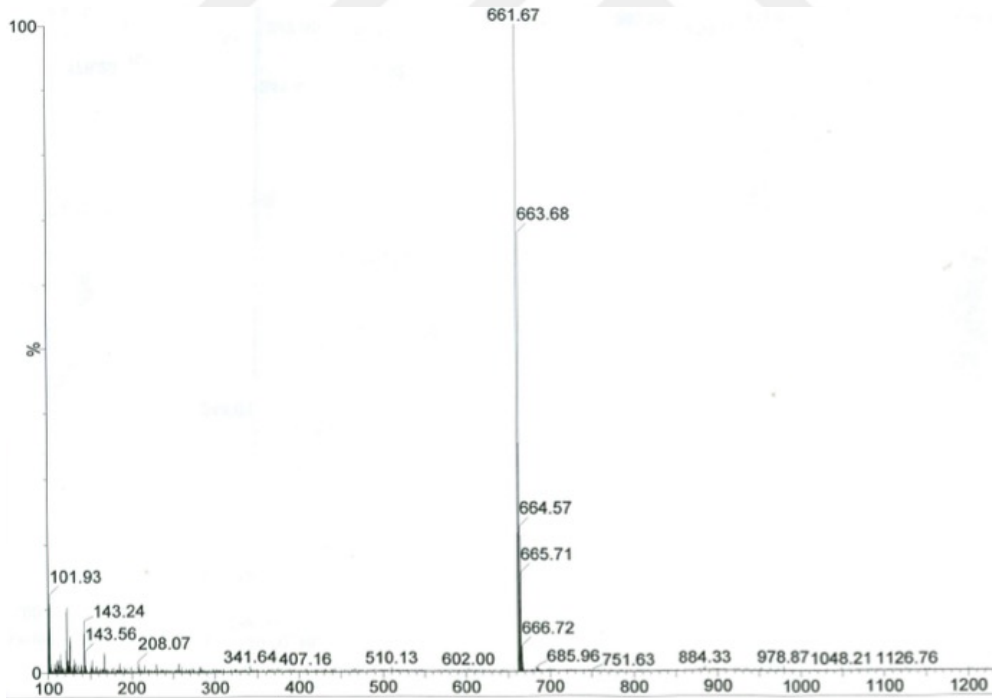
23b bileşığının kütle spektrumu



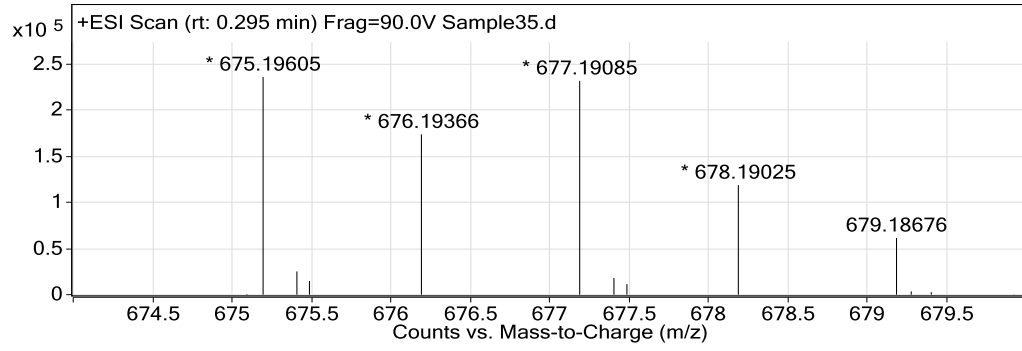
24a bileşığının kütle spektrumu



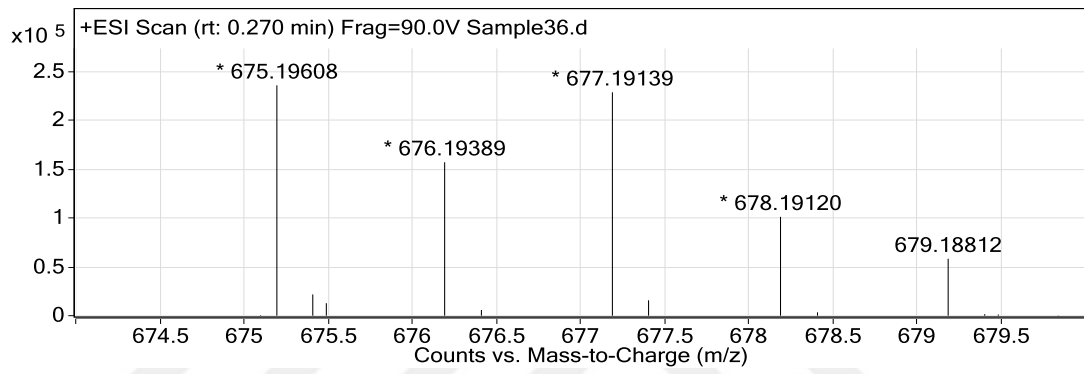
24b bileşığının kütle spektrumu



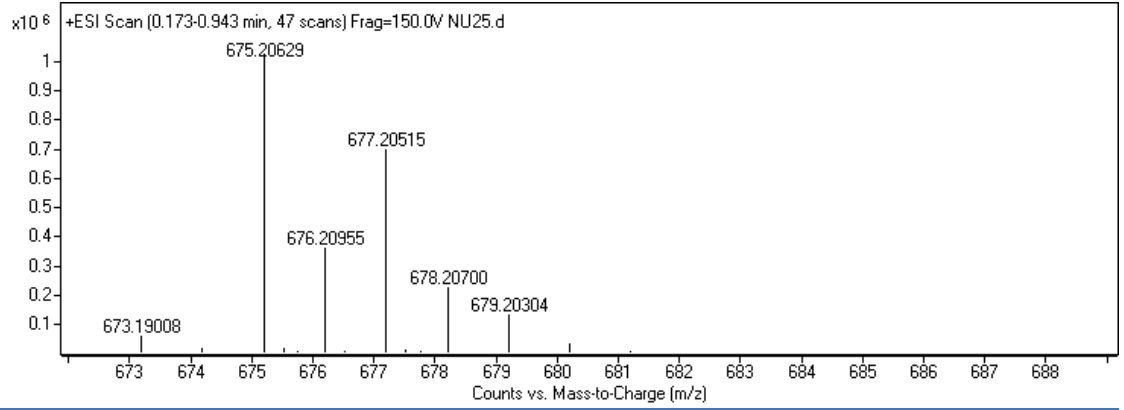
25a bileşğinin kütle spektrumu



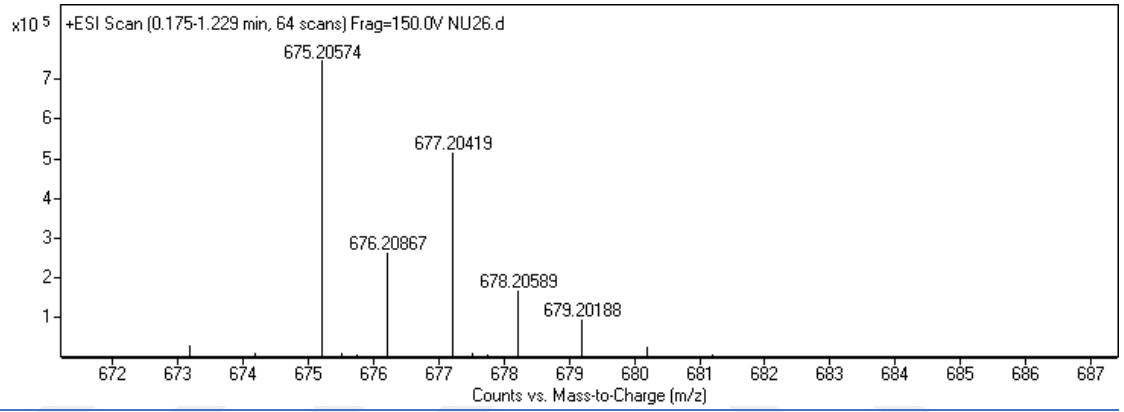
25b bileşğinin kütle spektrumu



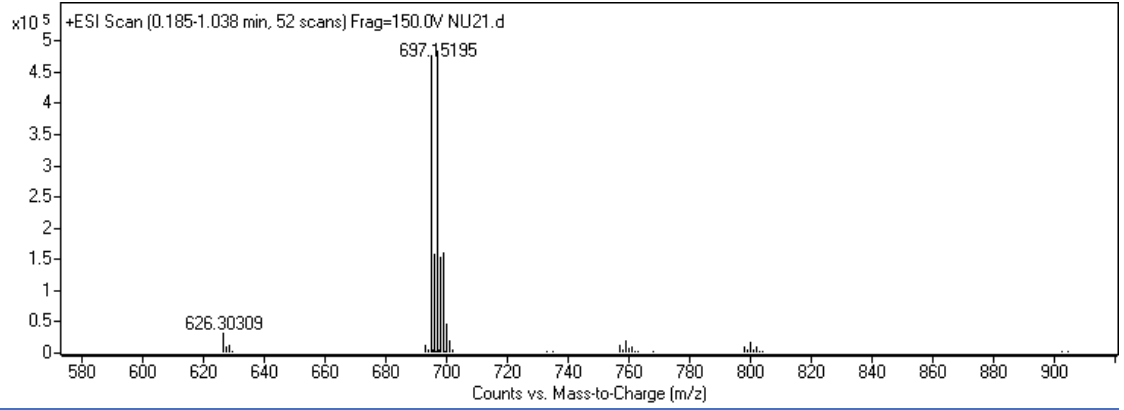
26a bileşiğinin kütle spektrumu



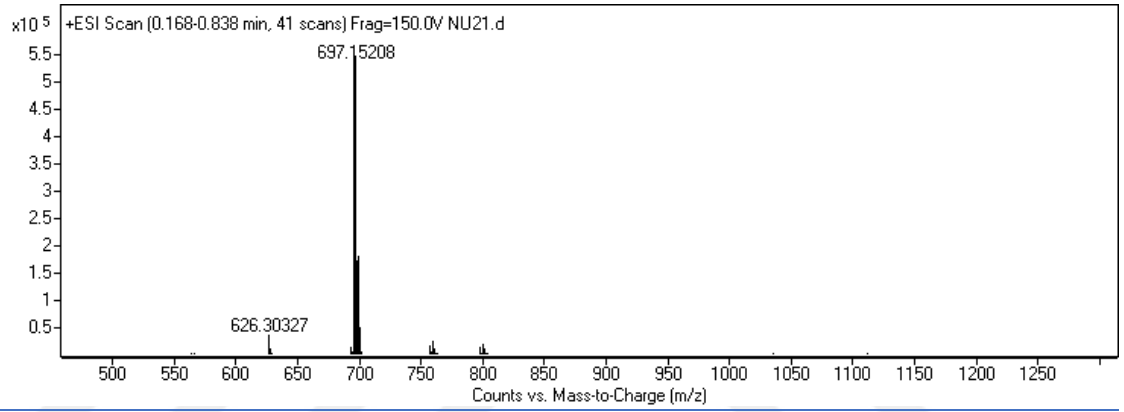
26b bileşiğinin kütle spektrumu



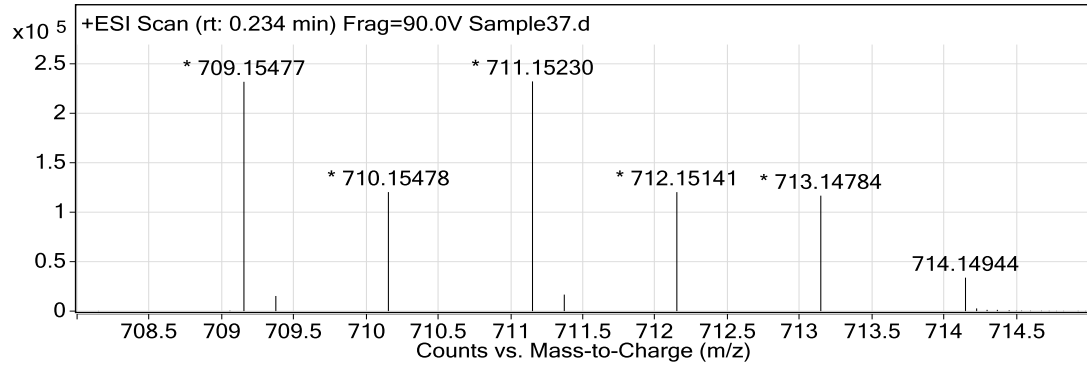
27a bileşığının kütle spektrumu



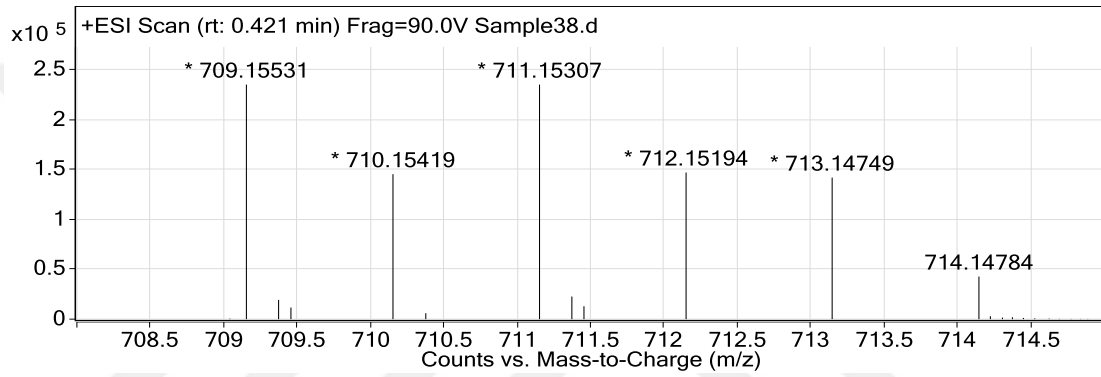
27b bileşığının kütle spektrumu



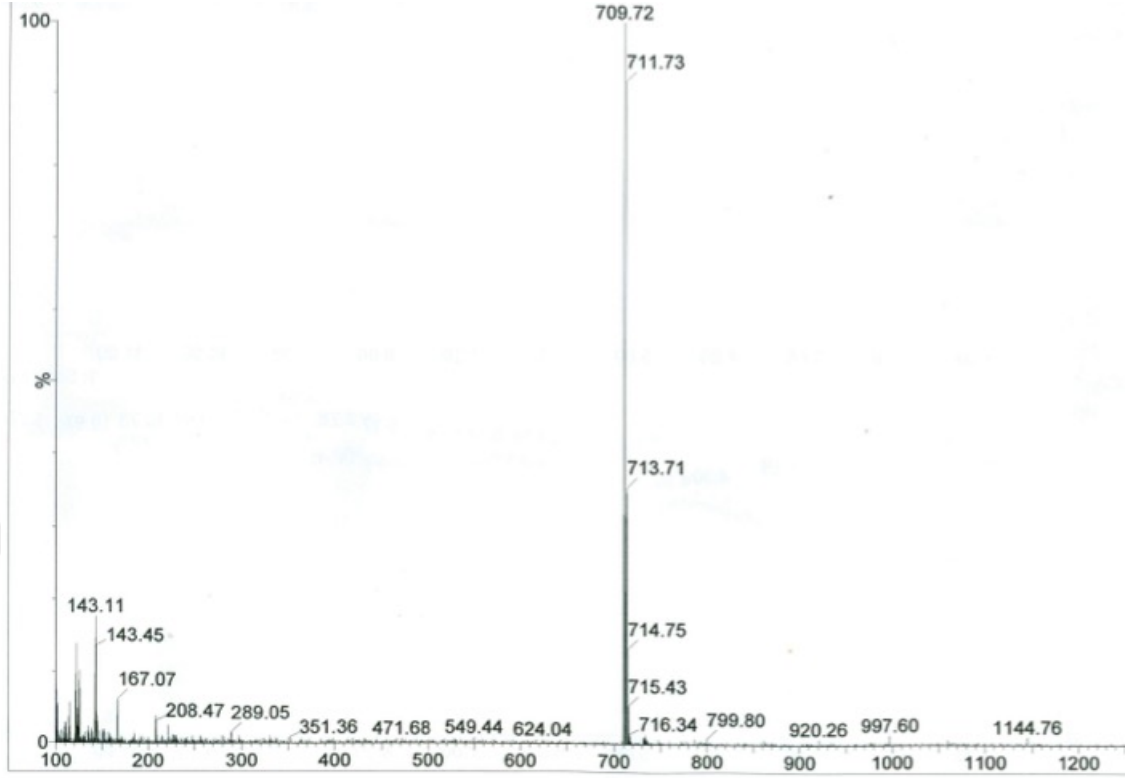
28a bileşığının kütle spektrumu



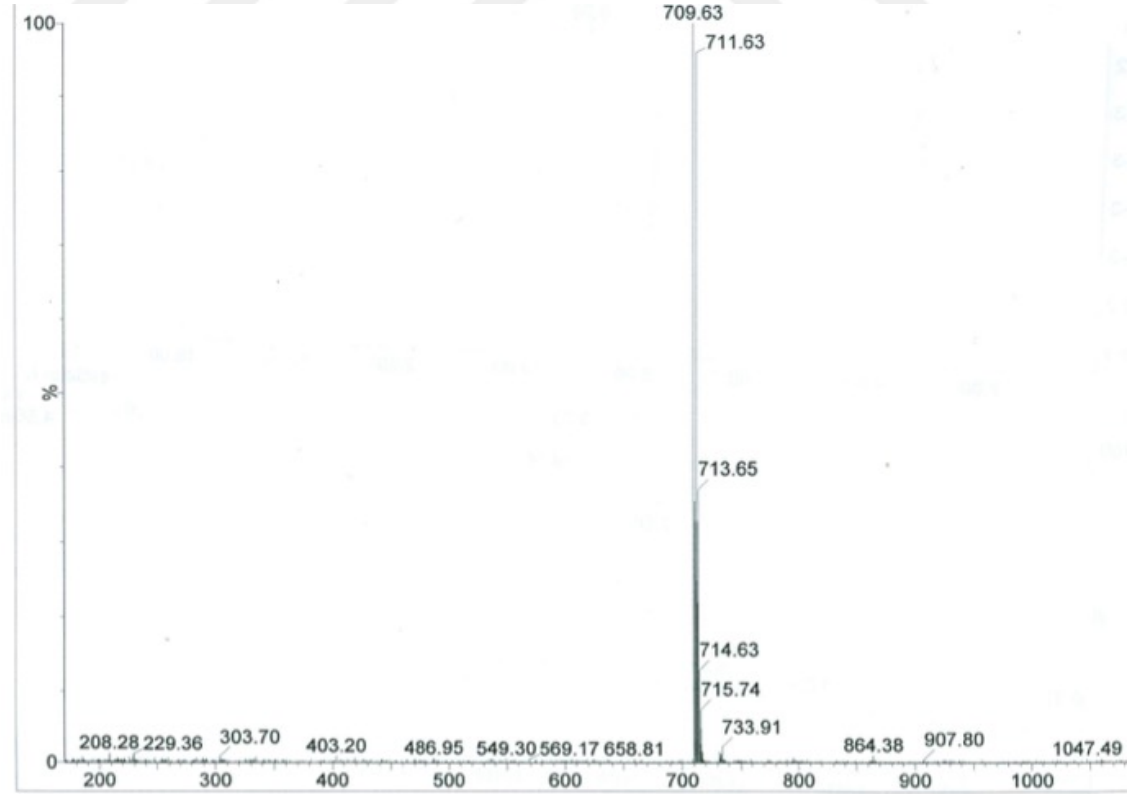
28b bileşığının kütle spektrumu



29a bileşığının kütle spektrumu

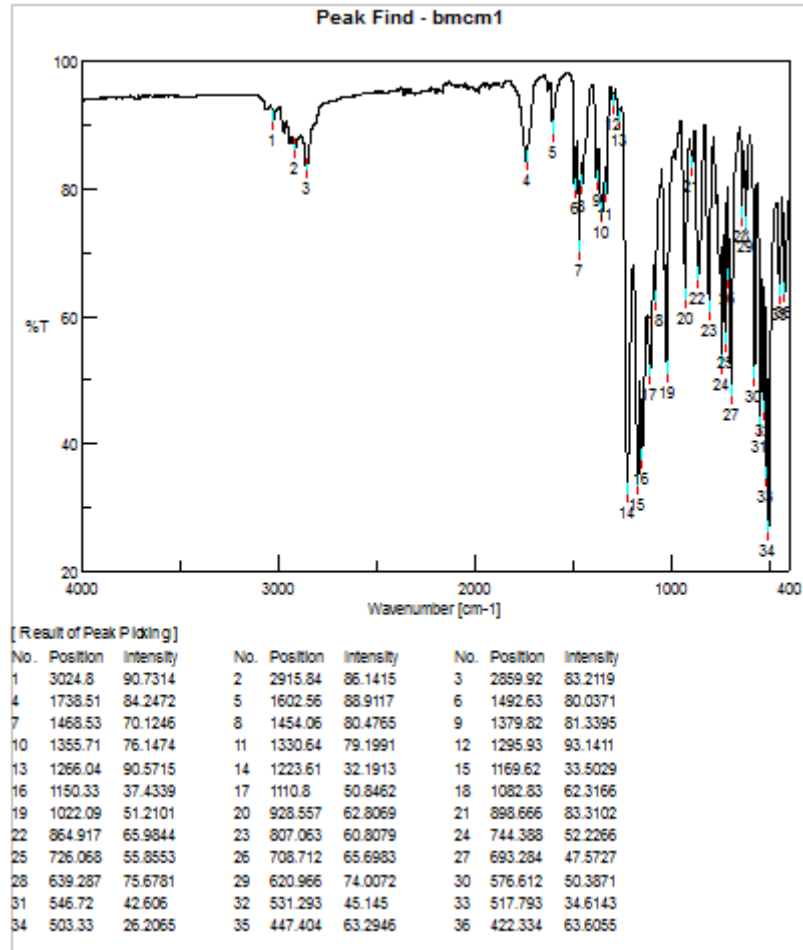
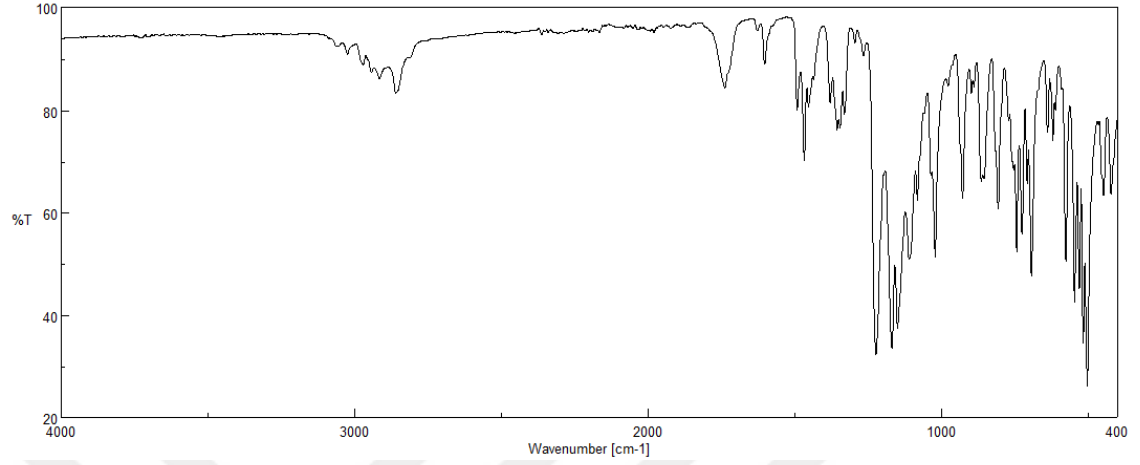


29b bileşığının kütle spektrumu

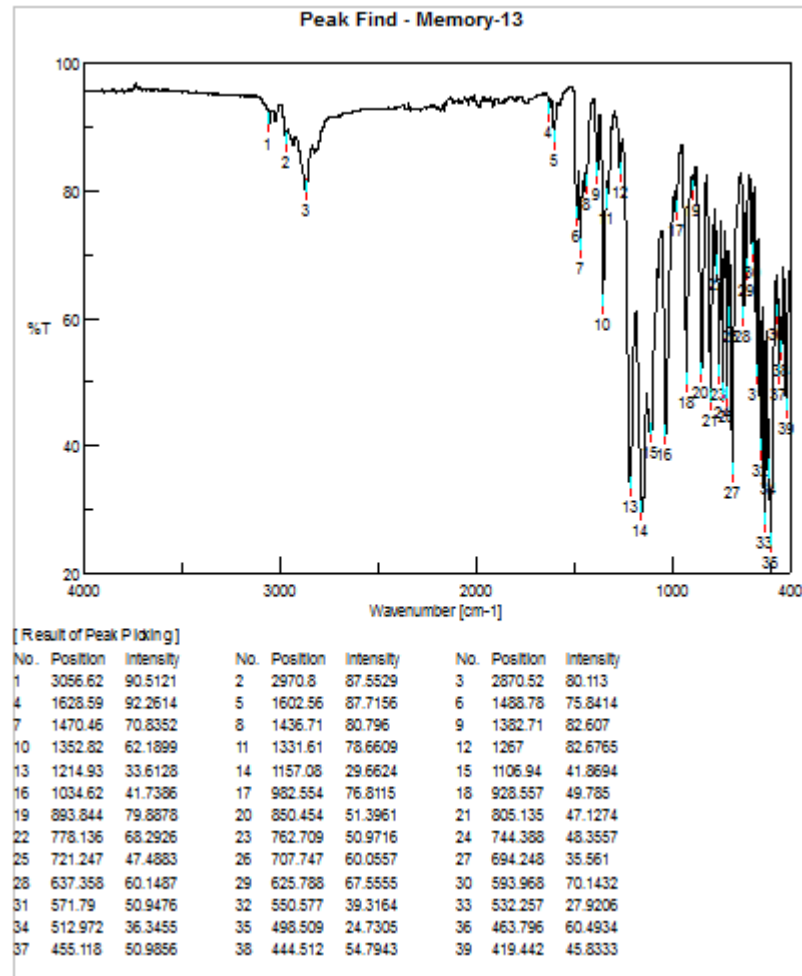
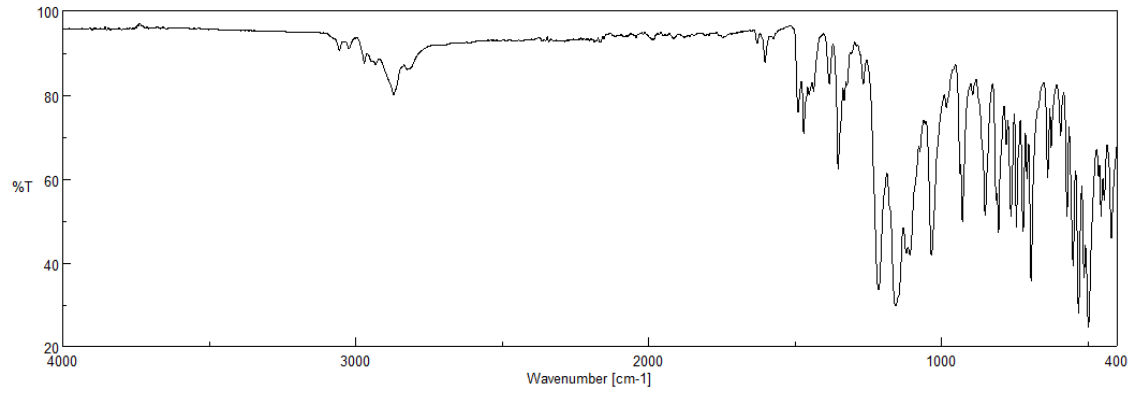


EK 6 IR Spektrumları

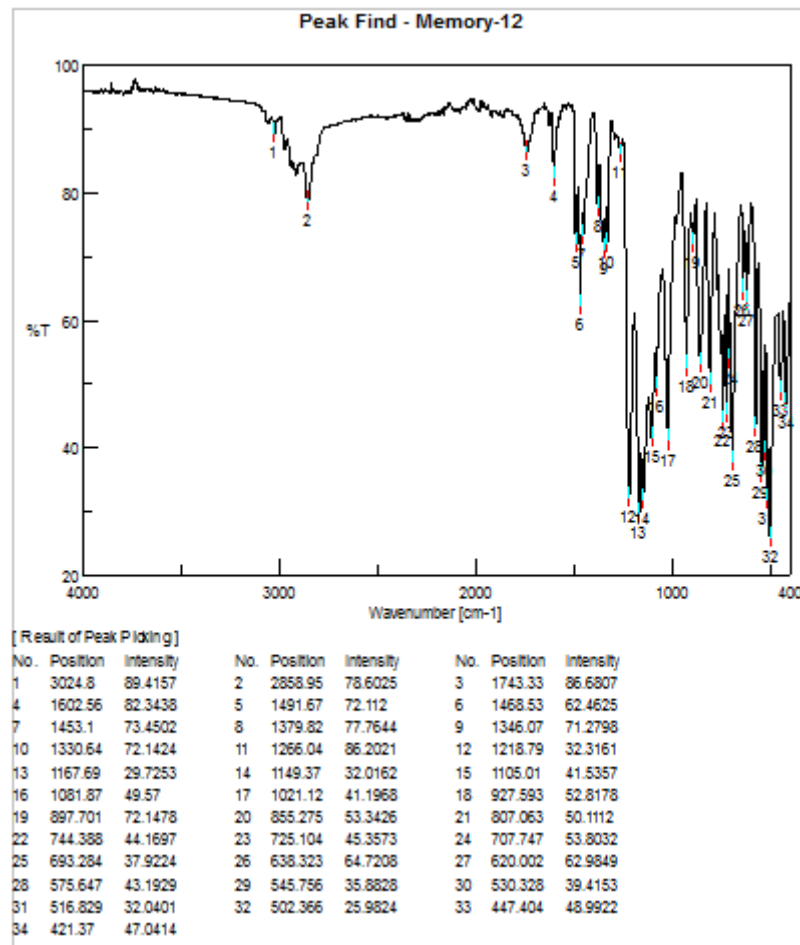
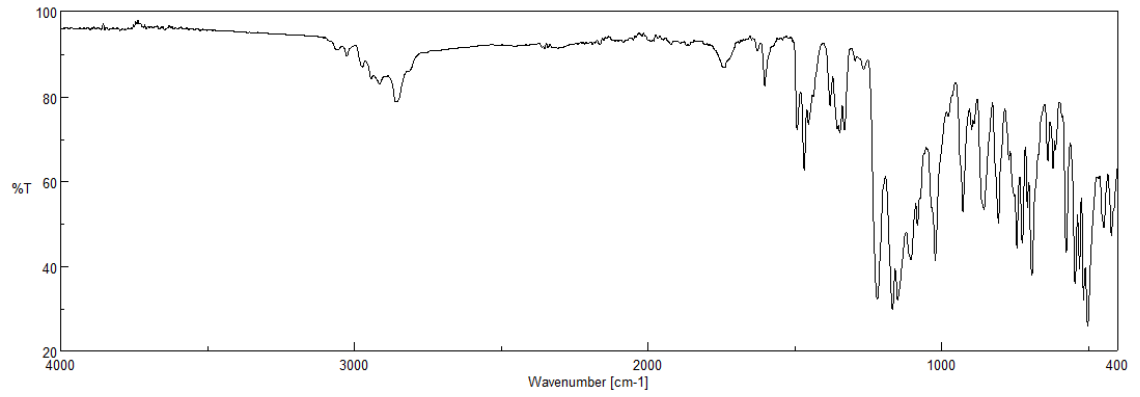
16a bileşiğinin IR spektrumu



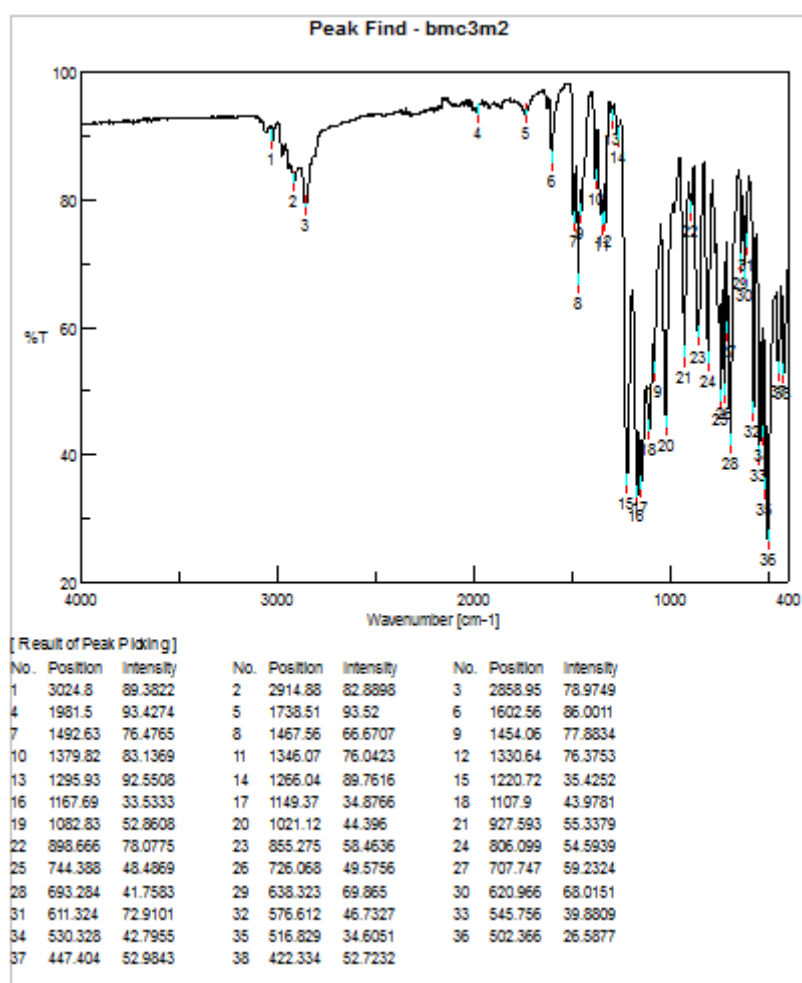
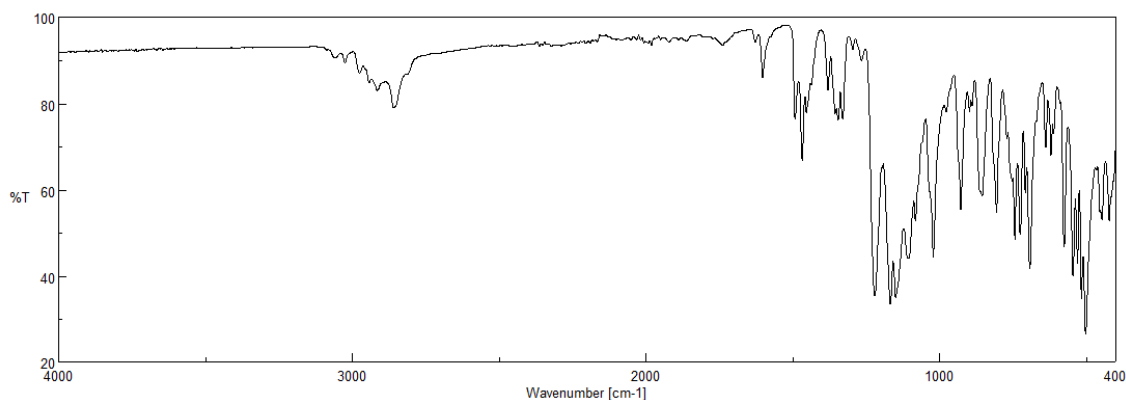
16b bileşiğinin IR spektrumu



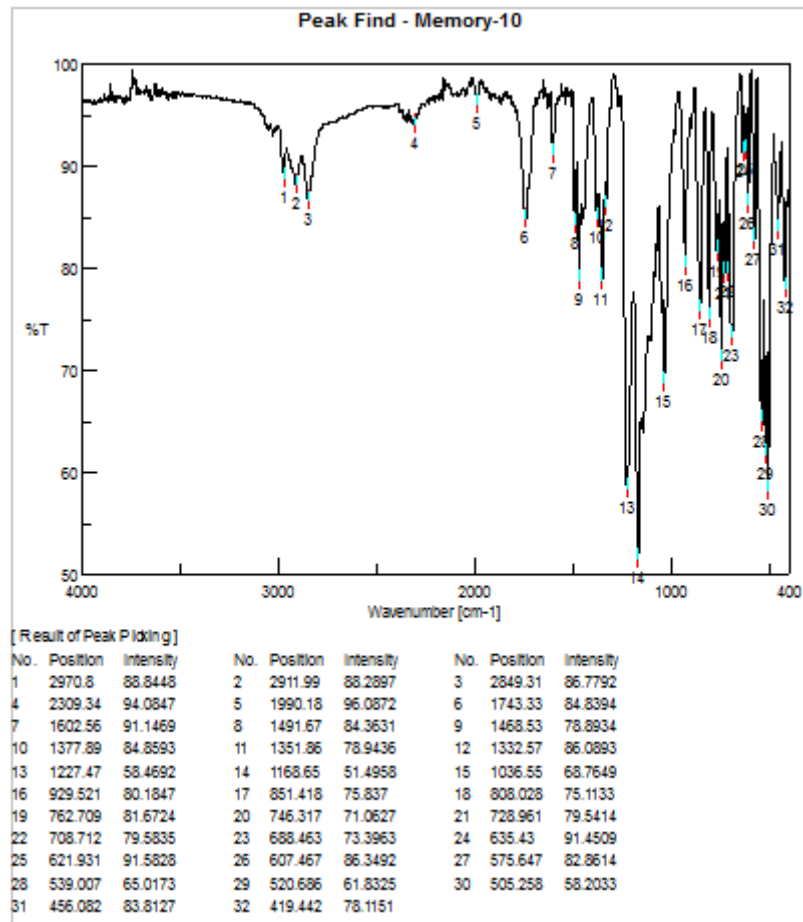
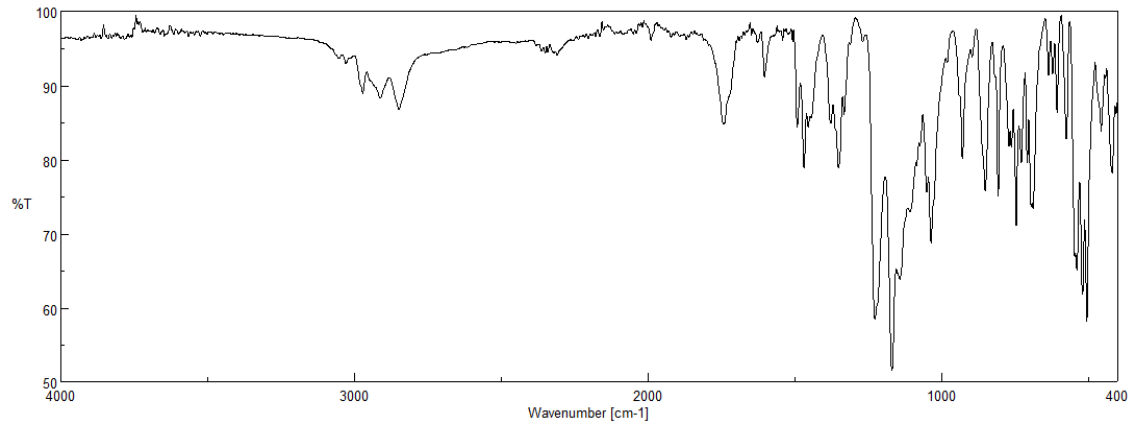
17a bileşiğinin IR spektrumu



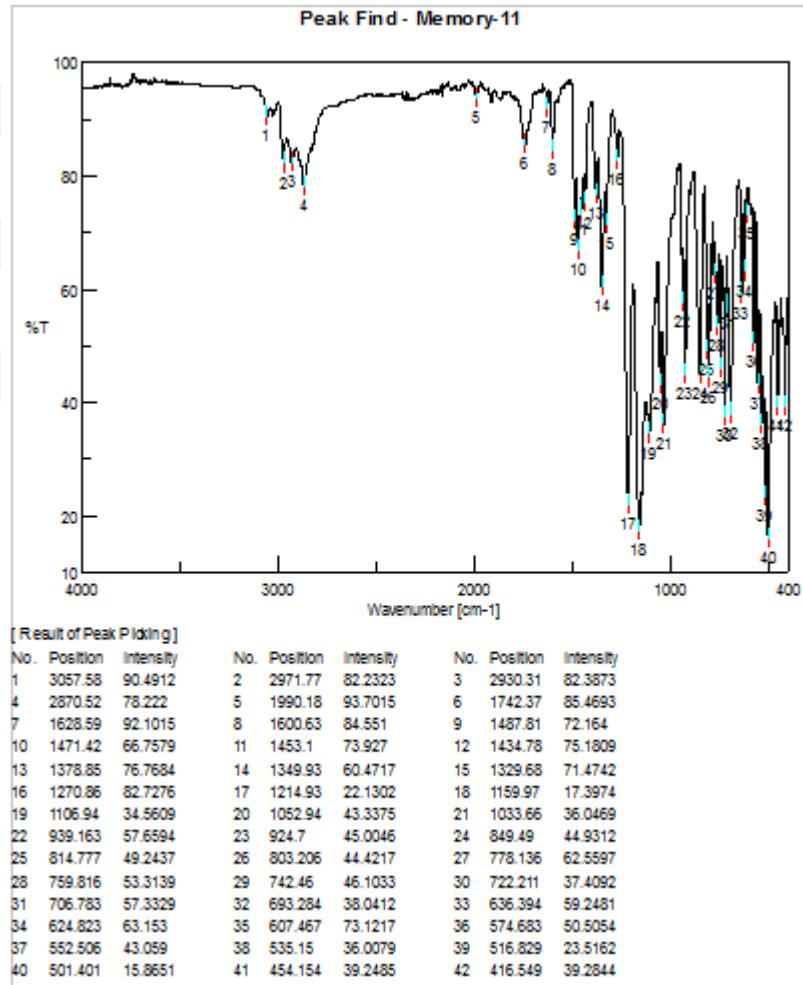
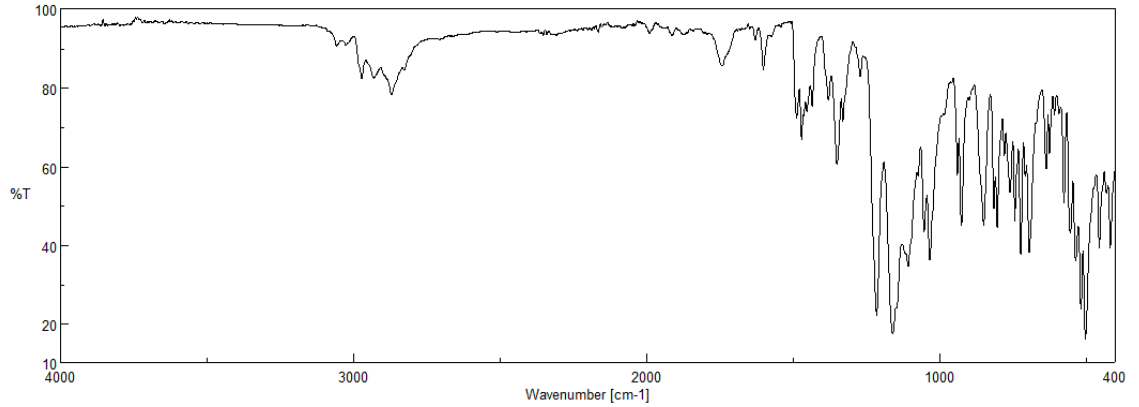
17b bileşiğinin IR spektrumu



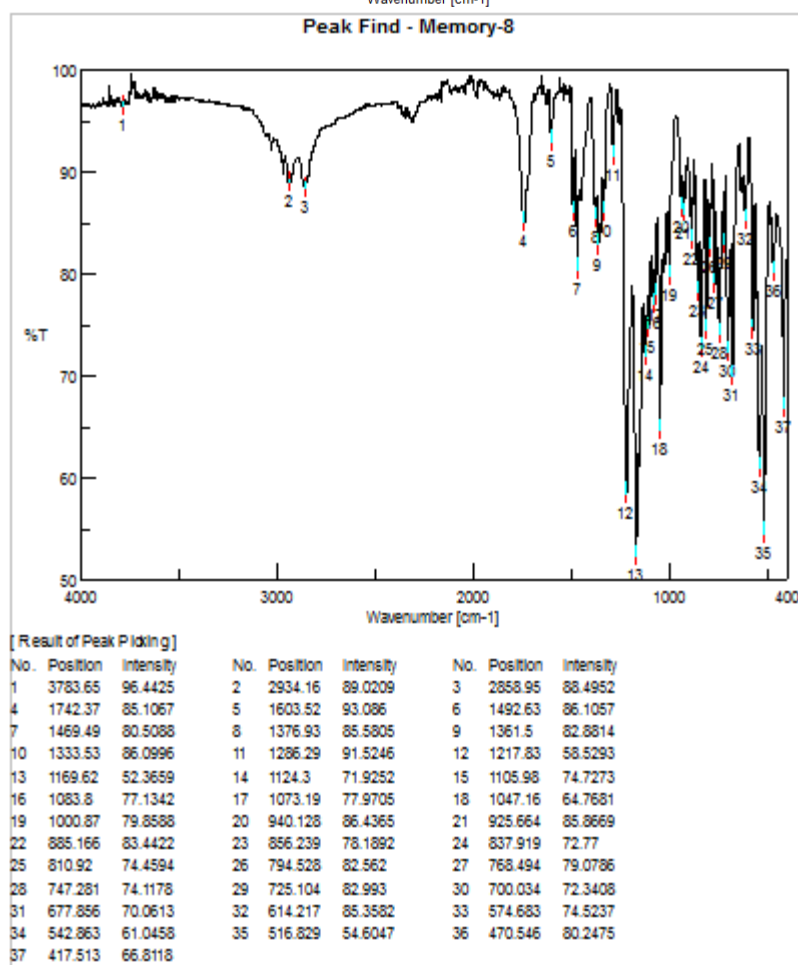
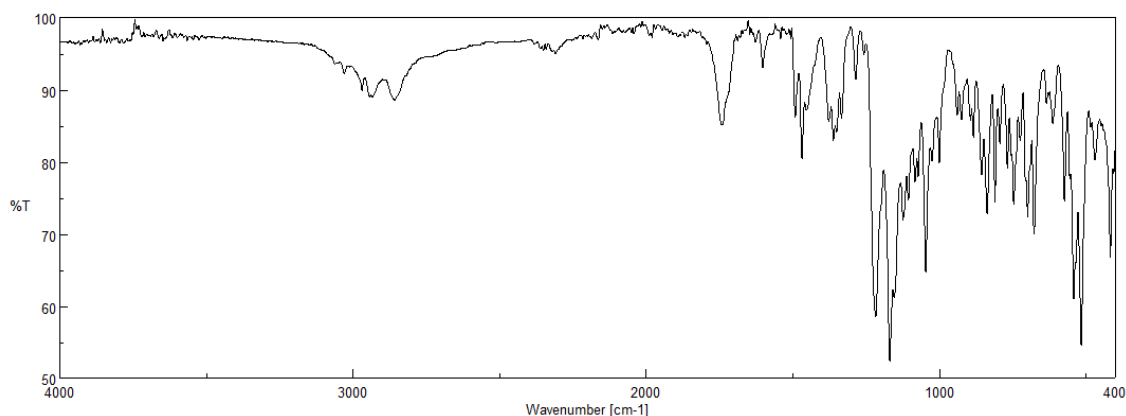
18a bileşiğinin IR spektrumu



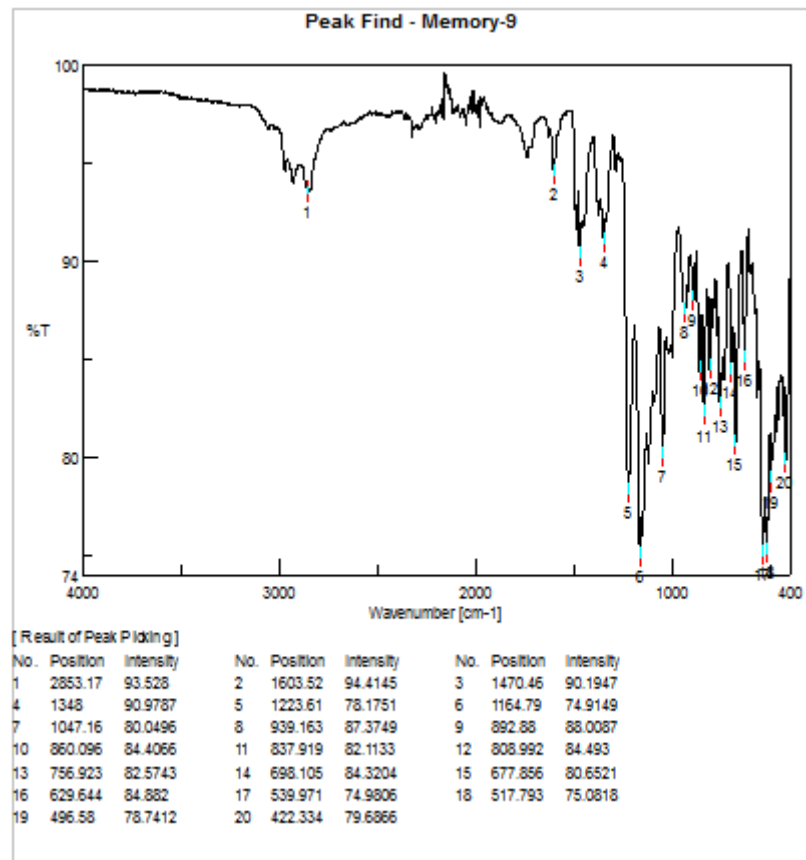
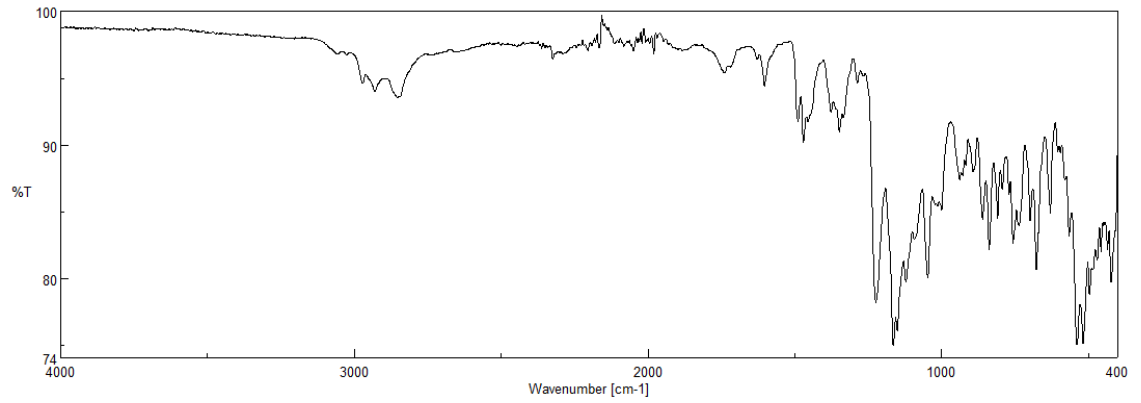
18b bileşiğinin IR spektrumu



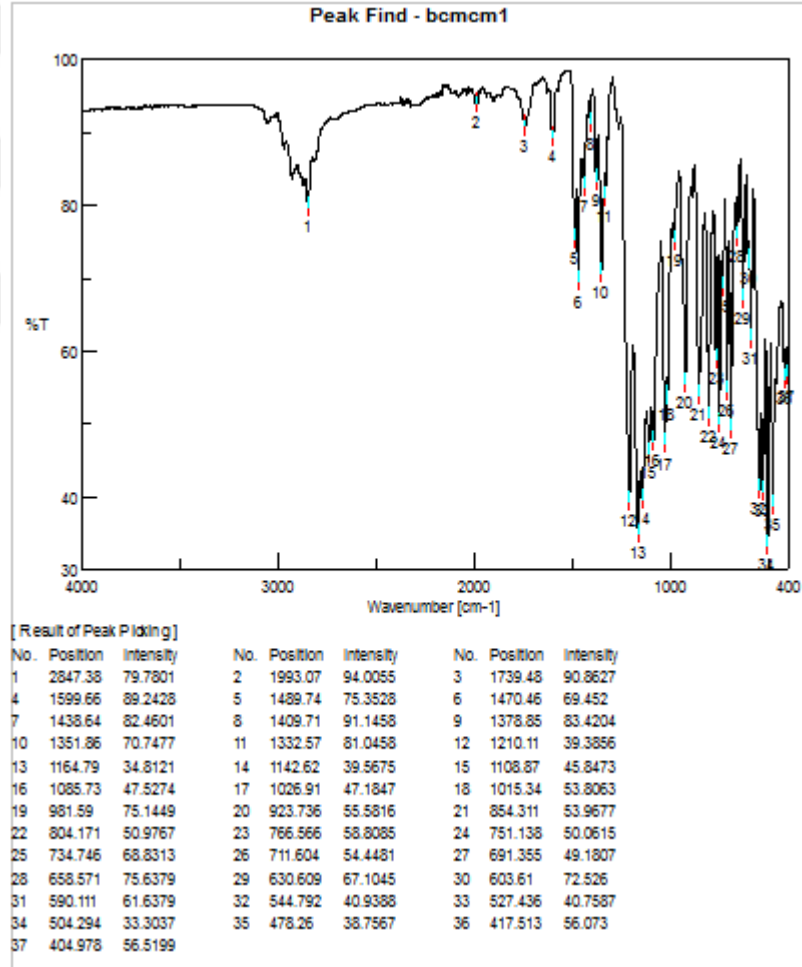
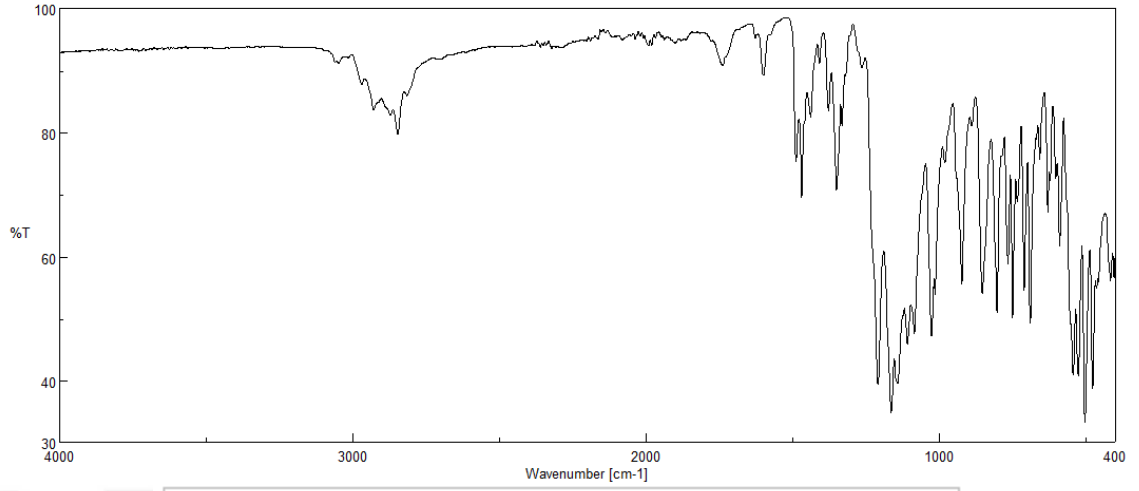
19a bileşiğinin IR spektrumu



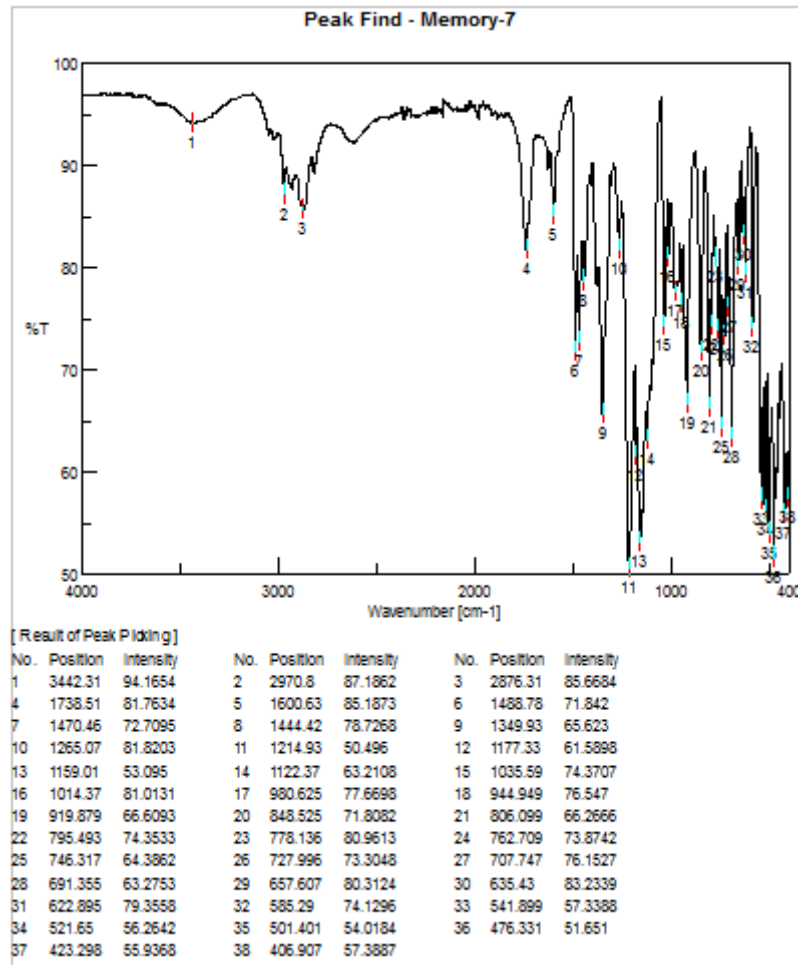
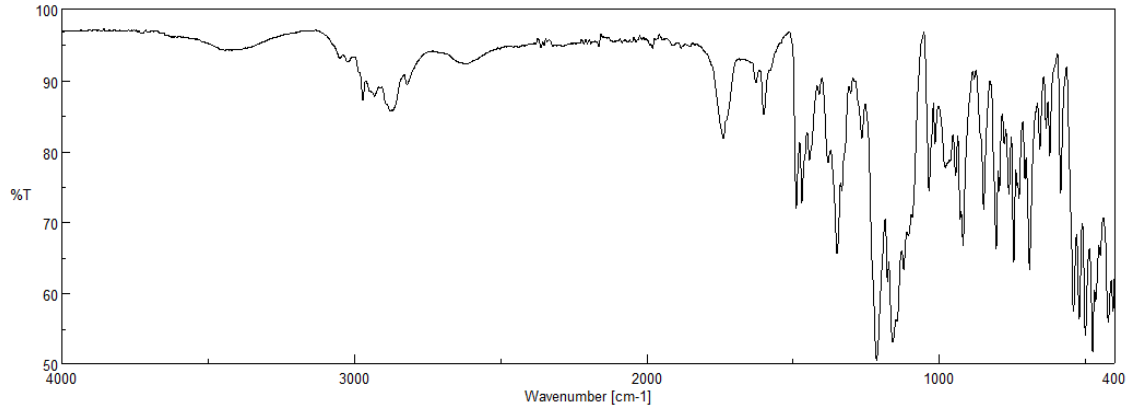
19b bileşiğinin IR spektrumu



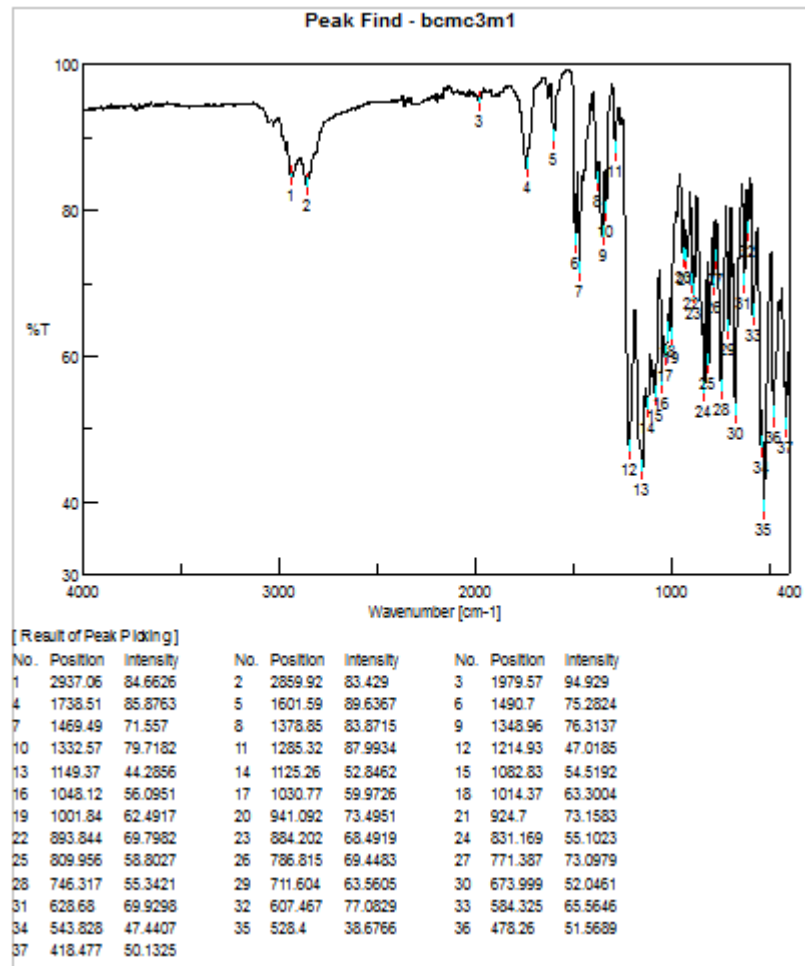
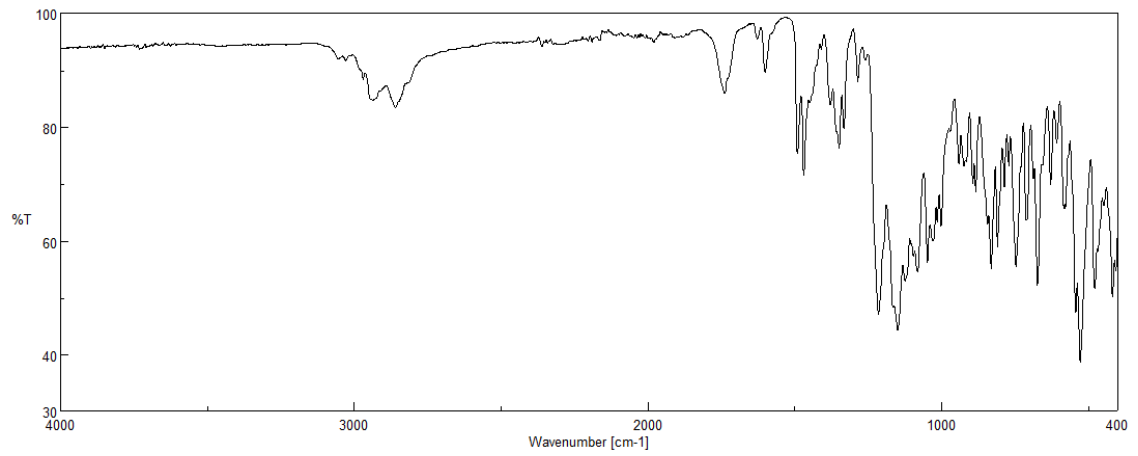
20a bileşğinin IR spektrumu



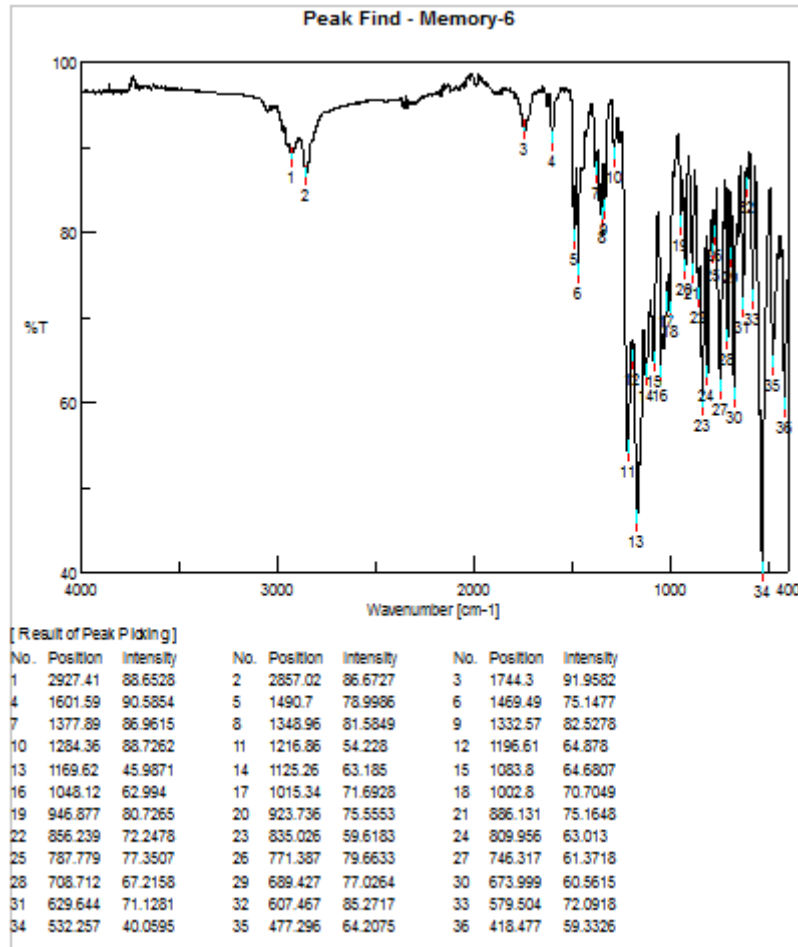
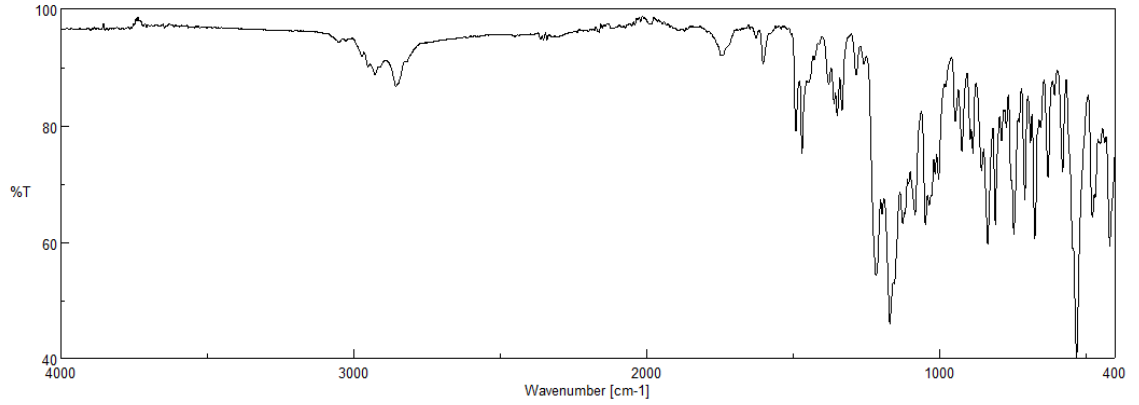
20b bileşiğinin IR spektrumu



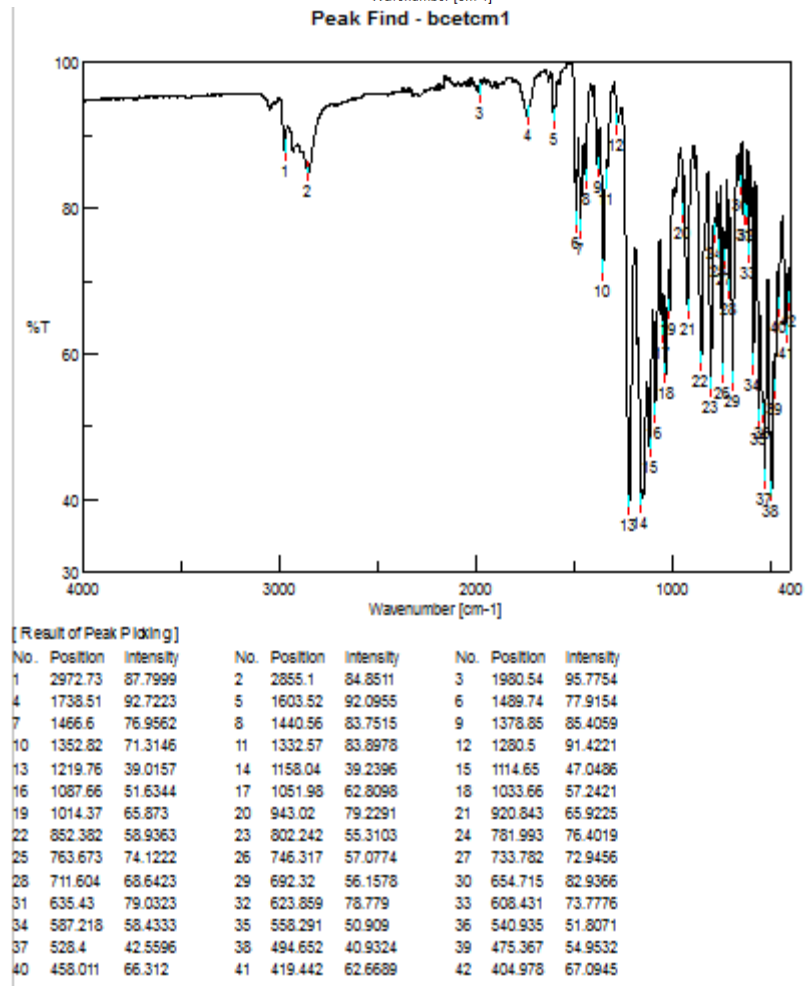
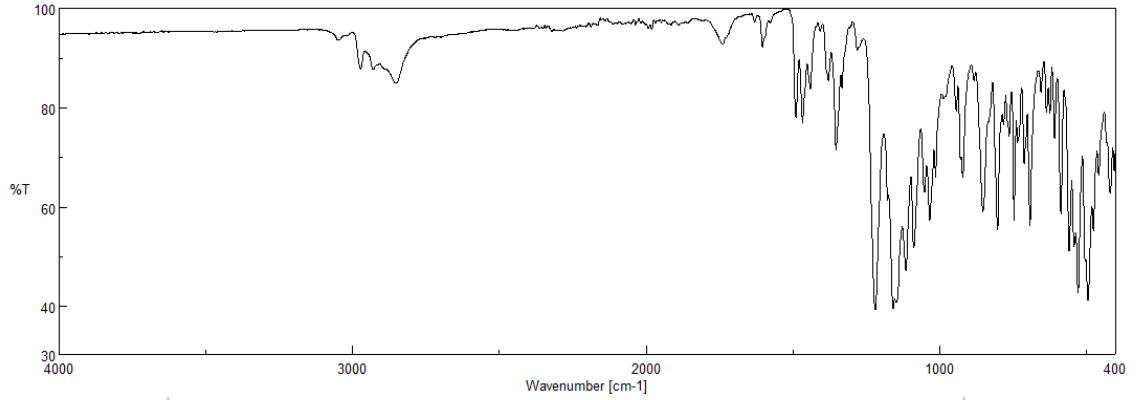
21a bileşiğinin IR spektrumu



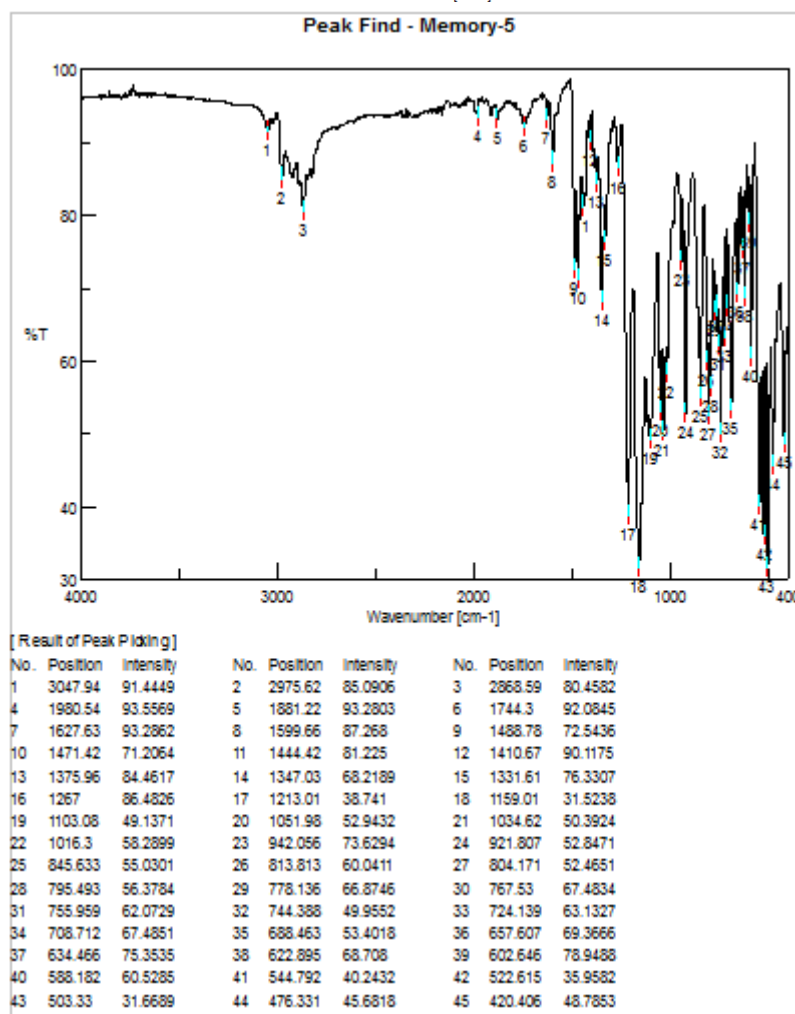
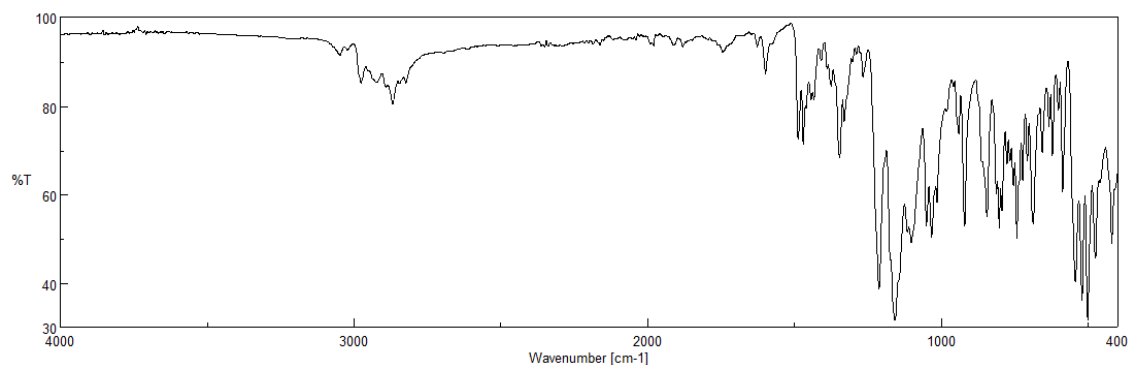
21b bileşiğinin IR spektrumu



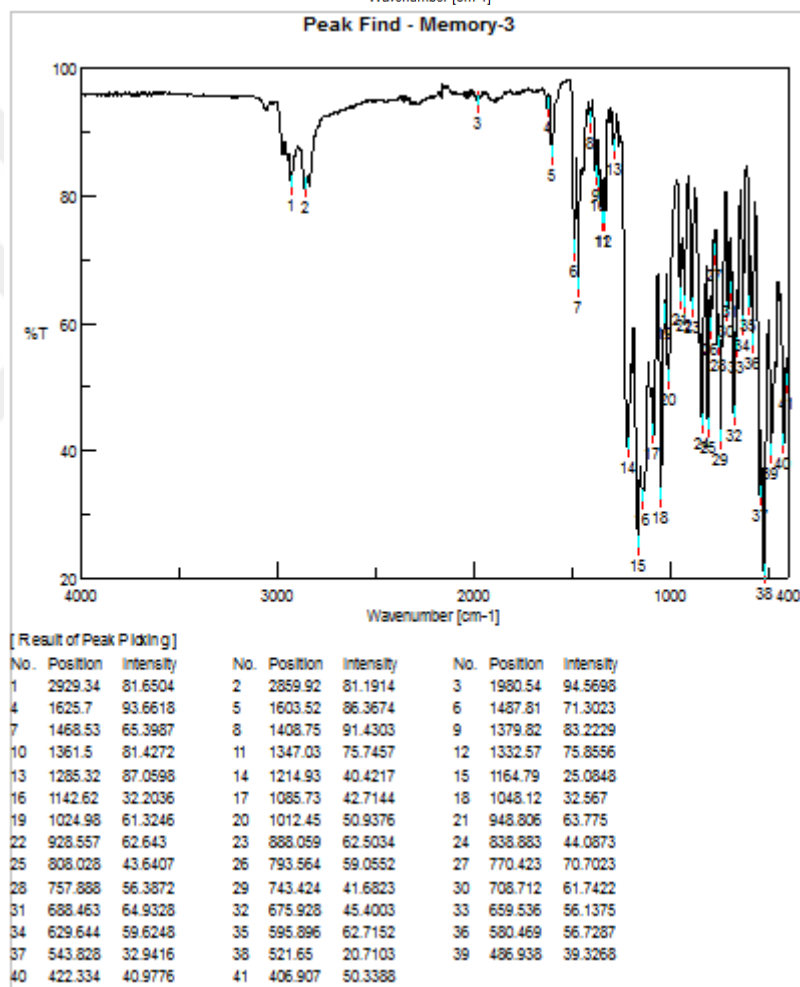
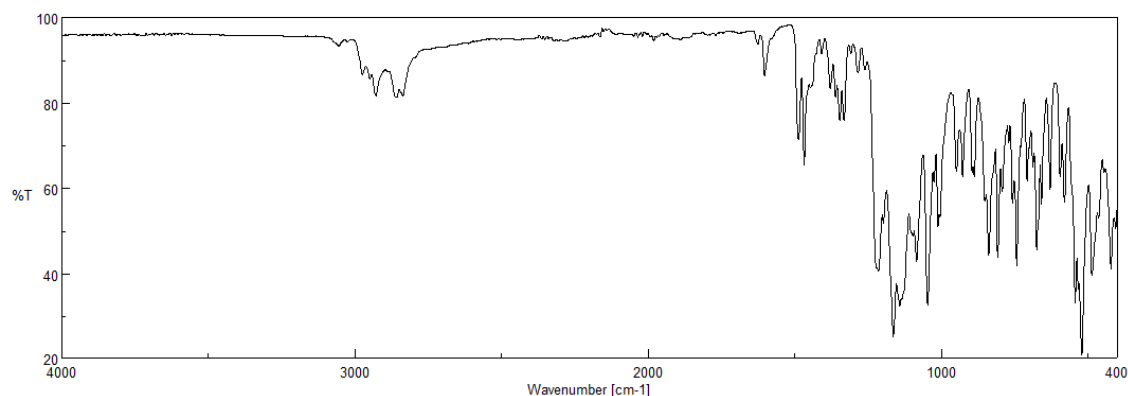
22a bileşiğinin IR spektrumu



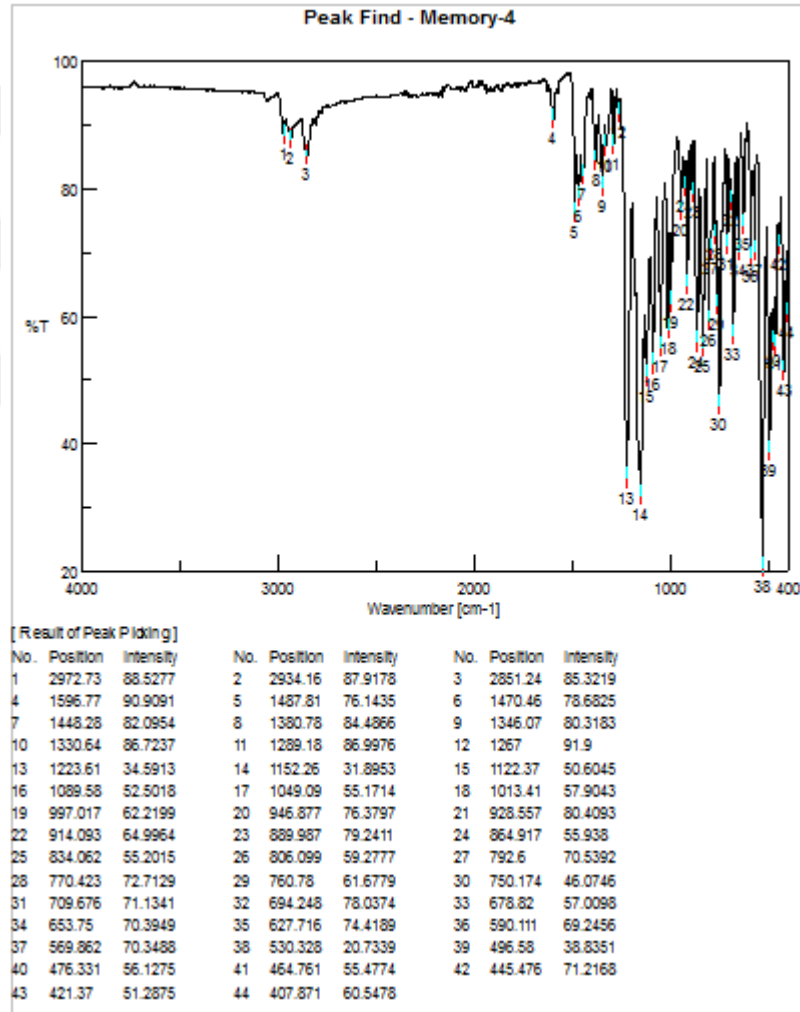
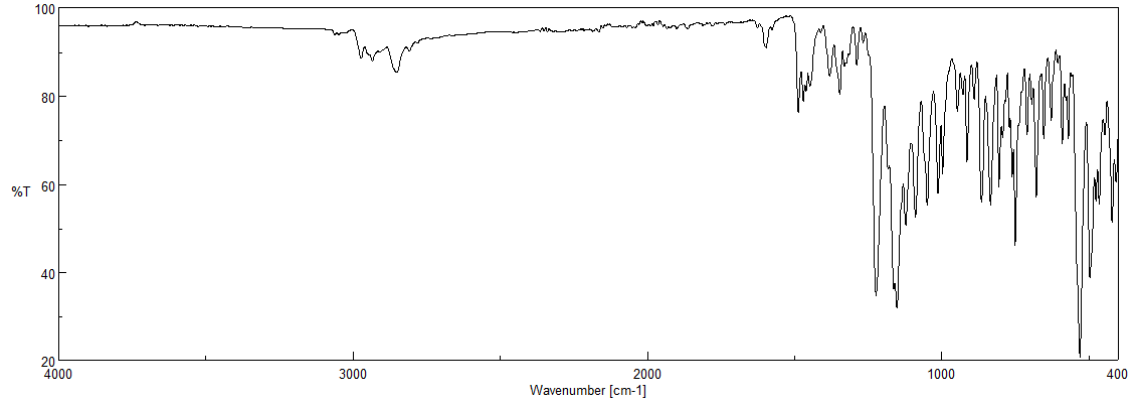
22b bileşiminin IR spektrumu



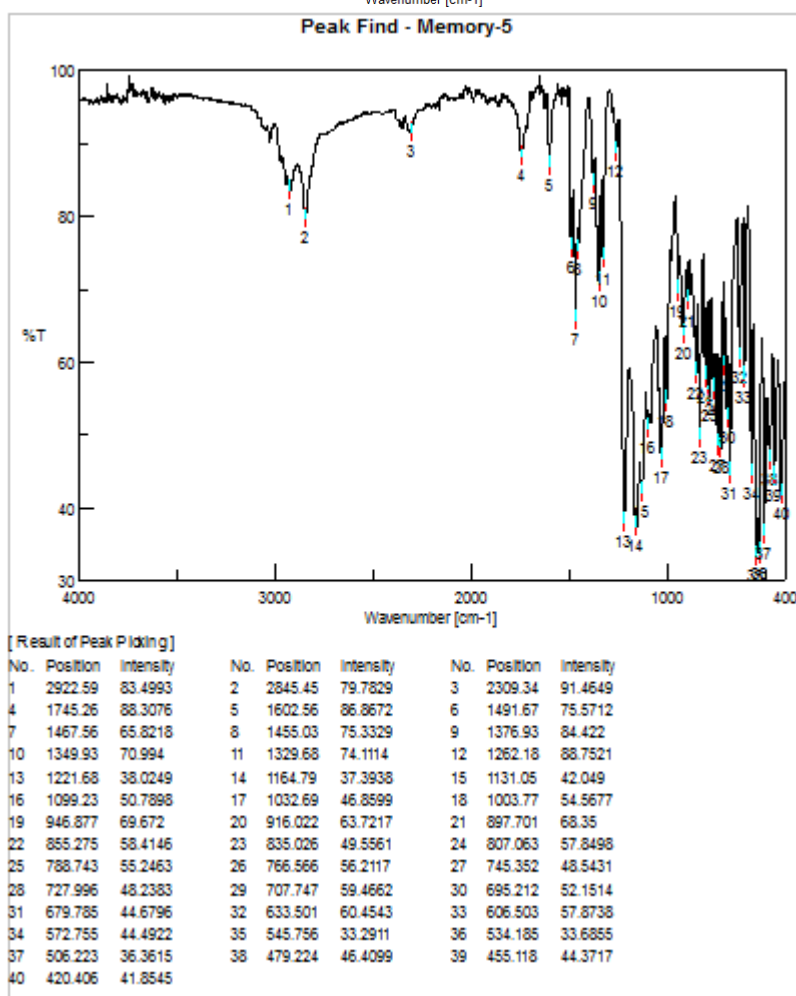
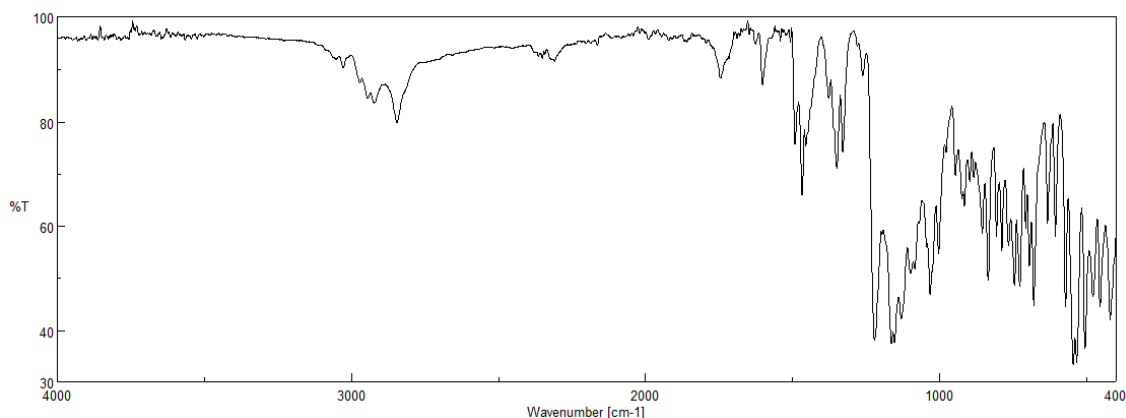
23a bileşiğinin IR spektrumu



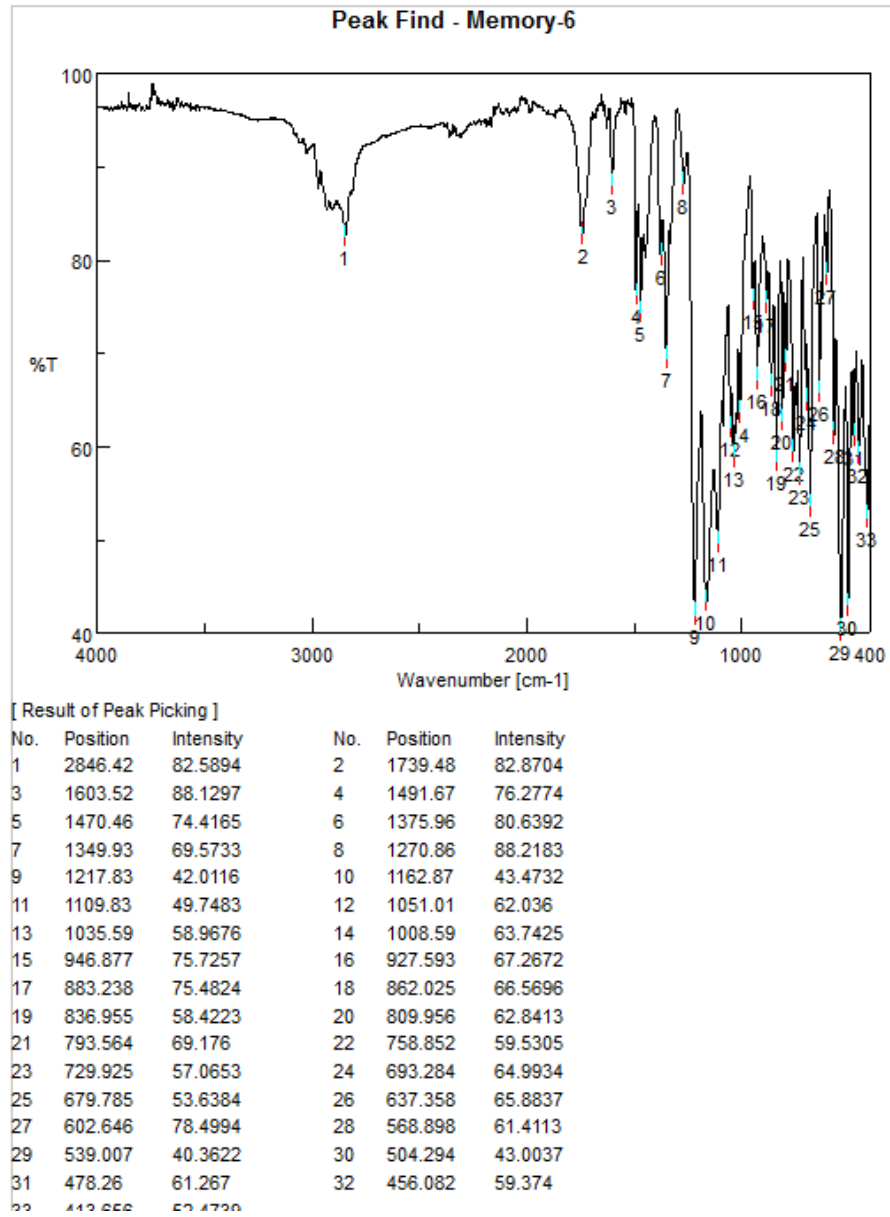
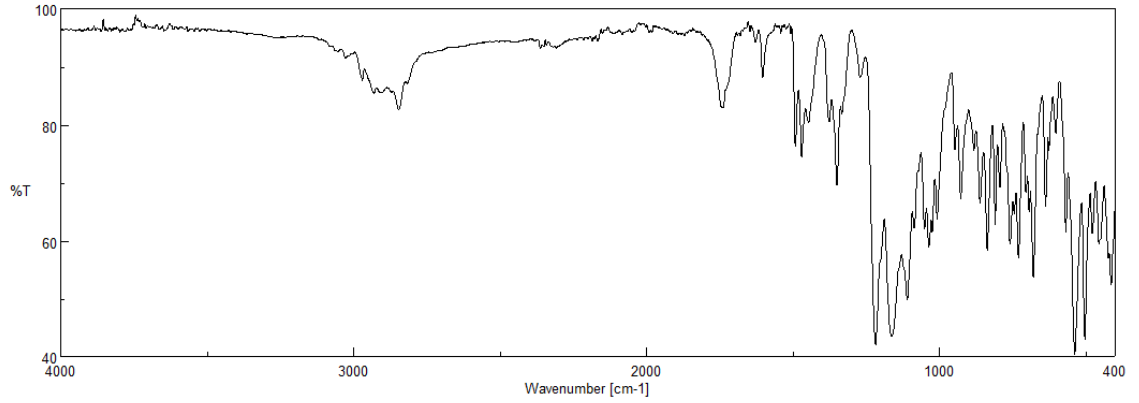
23b bileşiğinin IR spektrumu



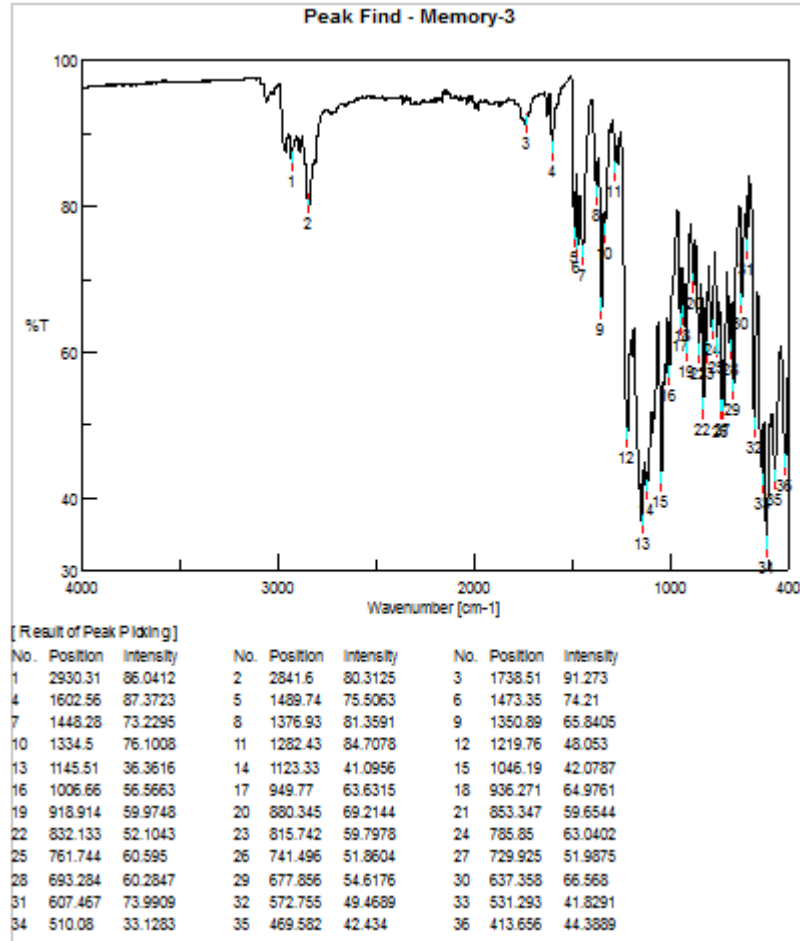
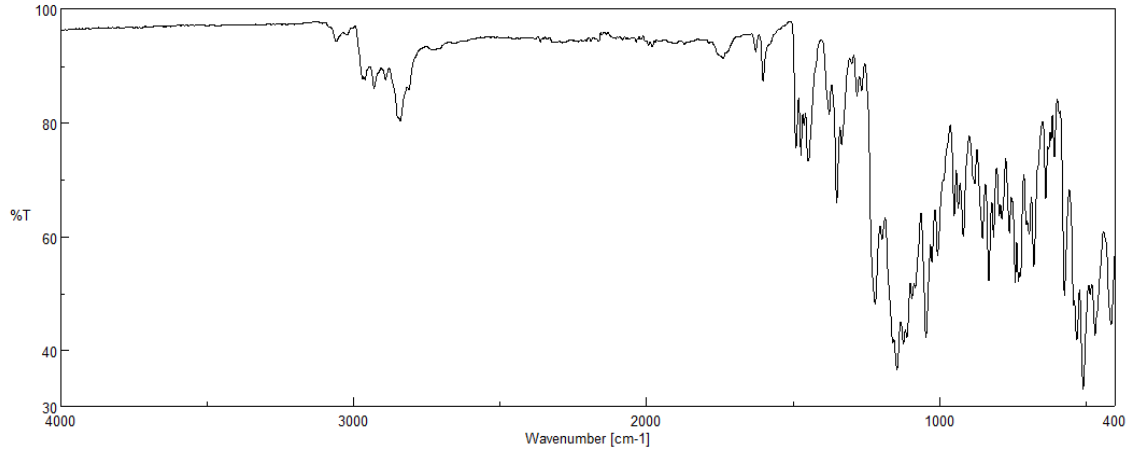
24a bileşiğinin IR spektrumu



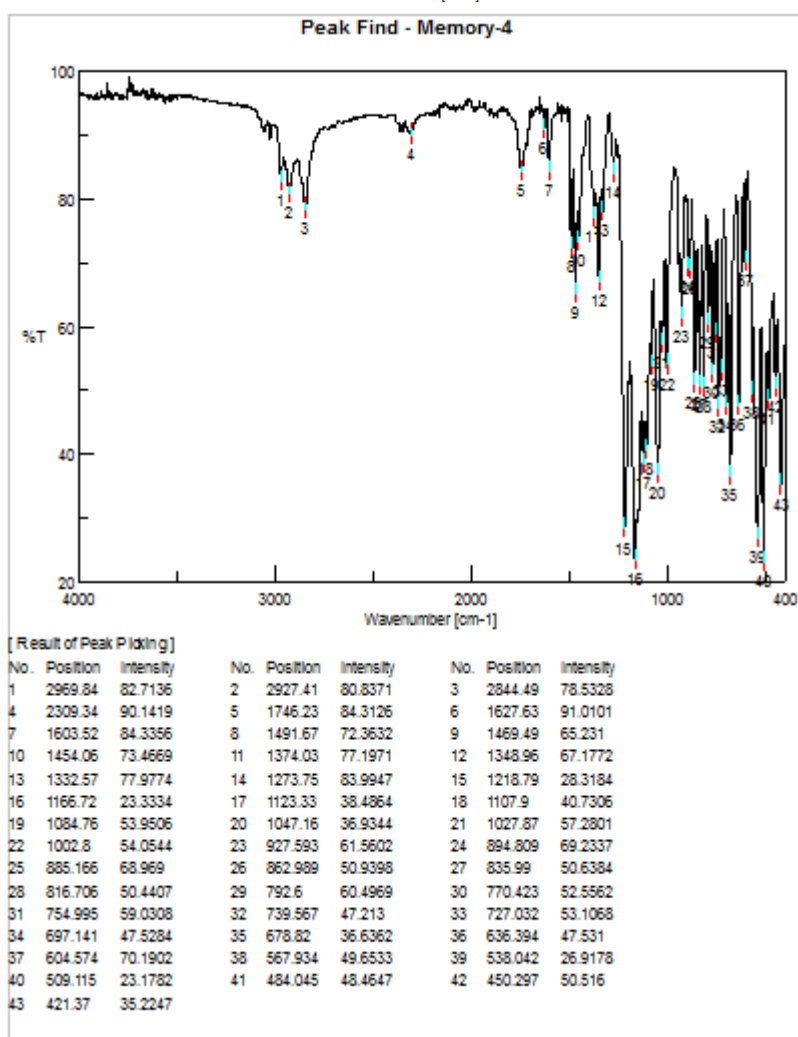
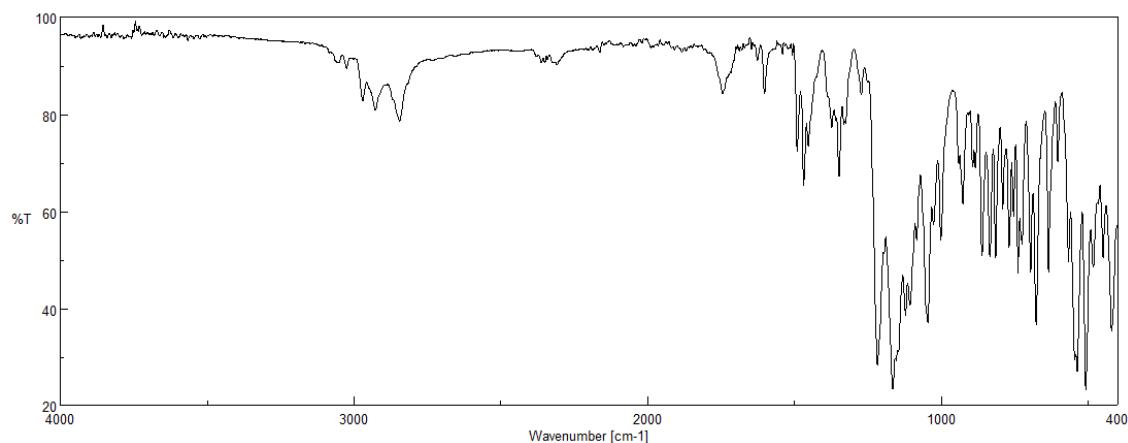
24b bileşiminin Ir spektrumu



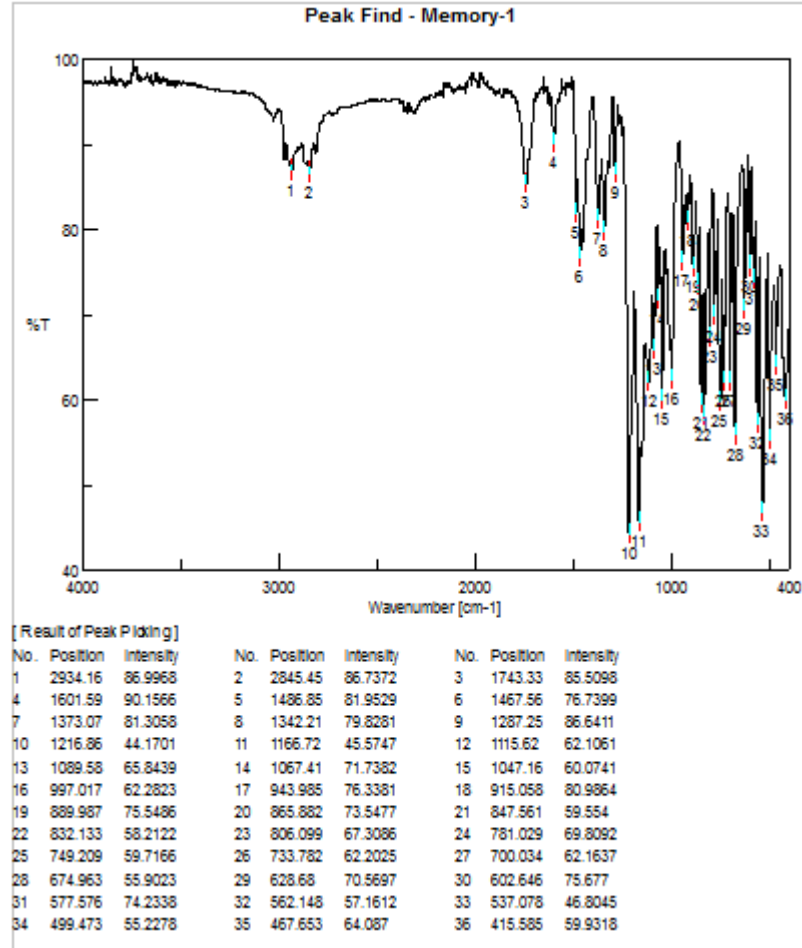
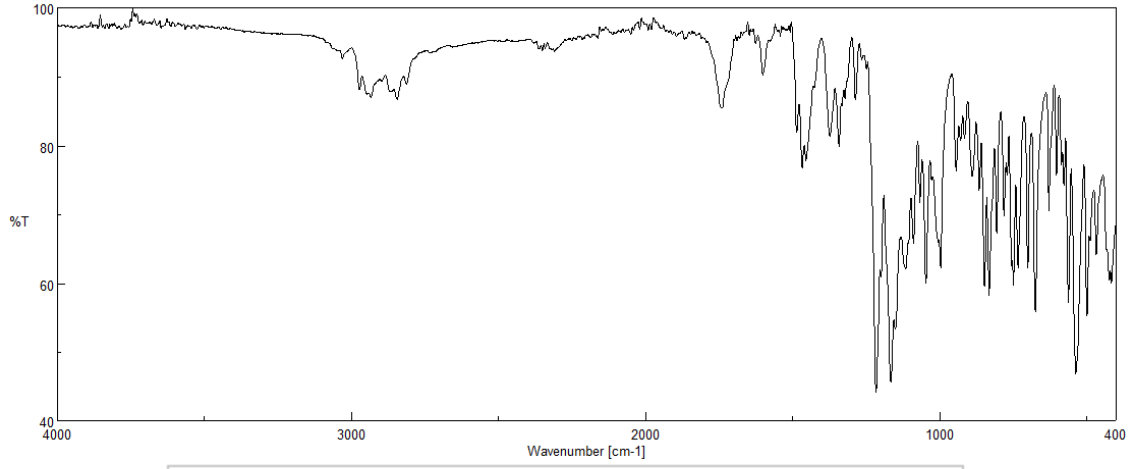
25a bileşiğinin IR spektrumu



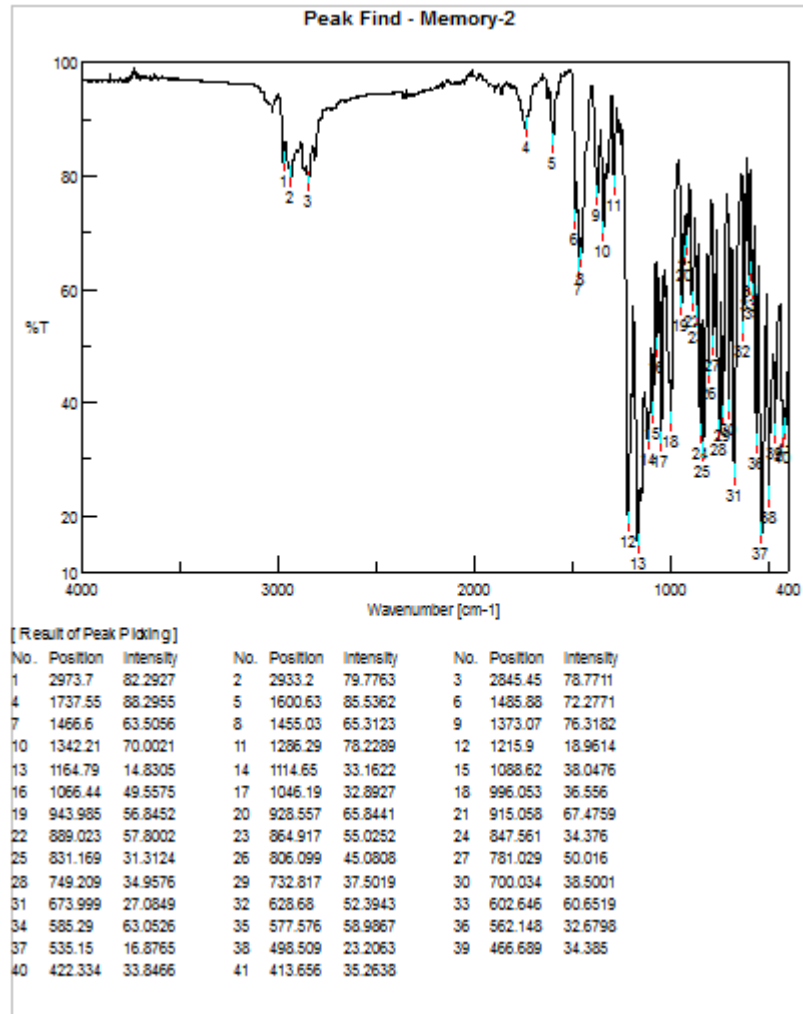
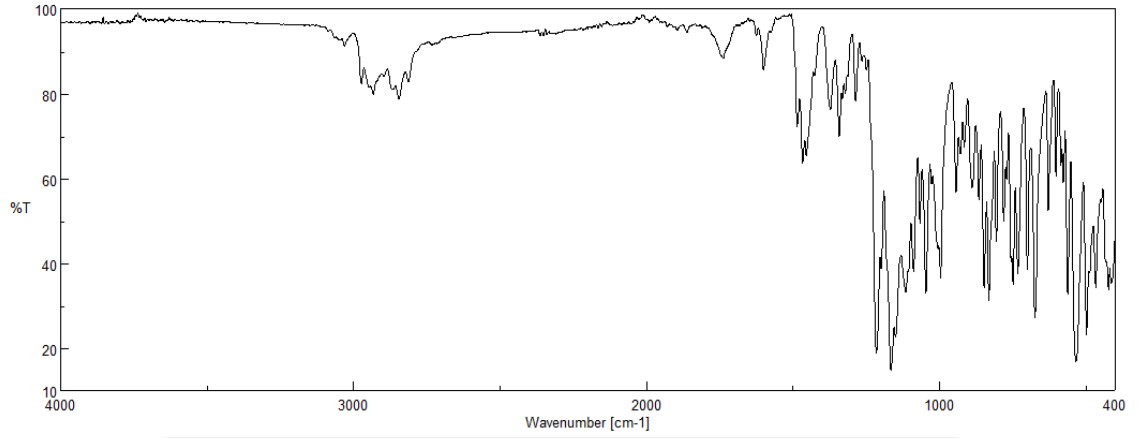
25b bileşiğinin IR spektrumu



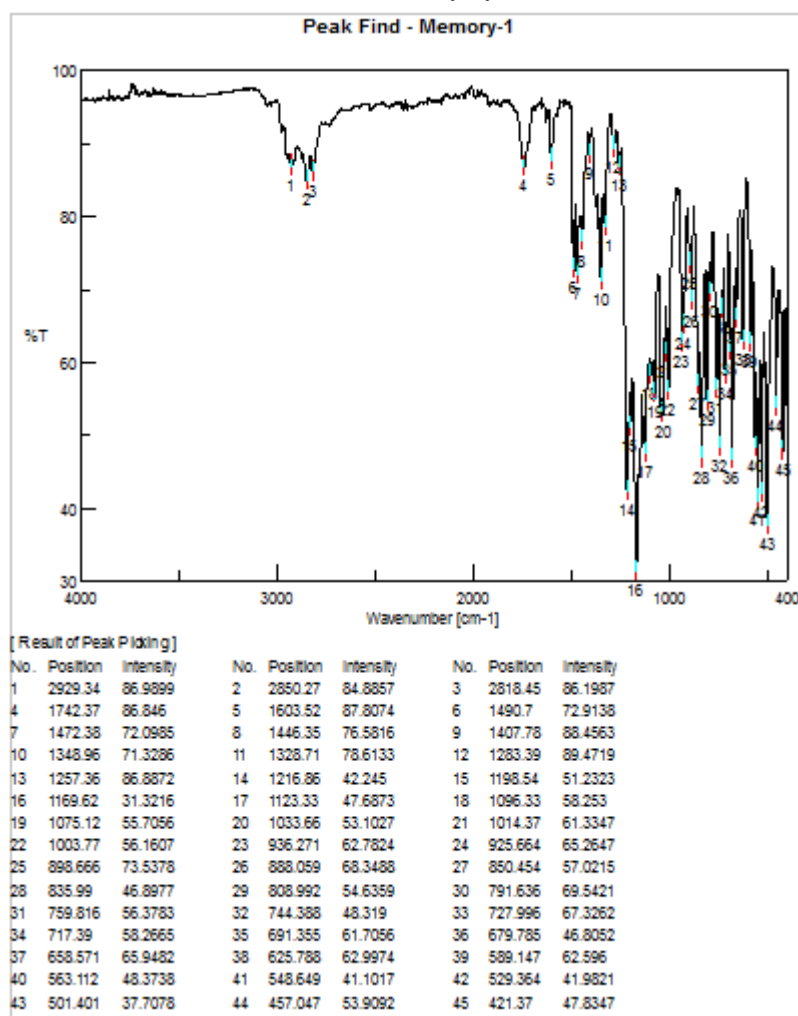
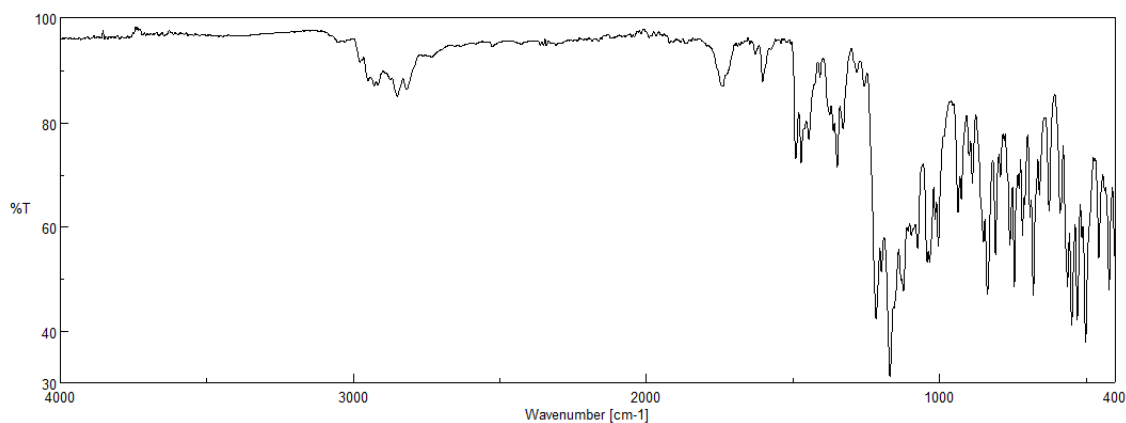
26a bileşiğinin IR spektrumu



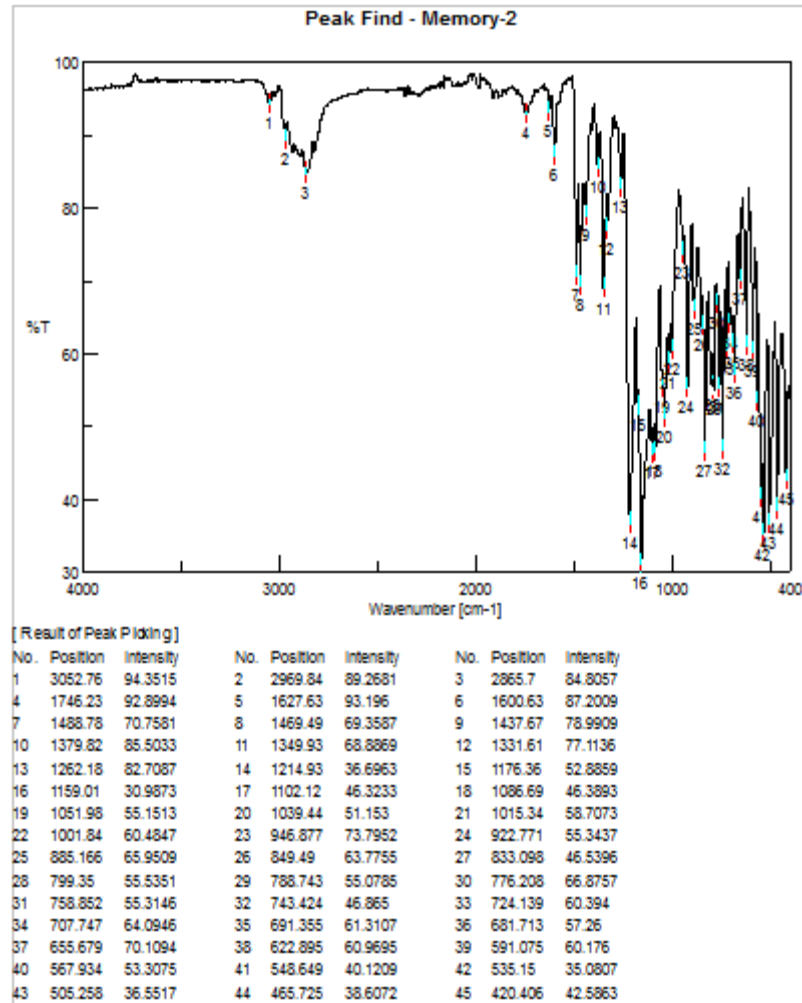
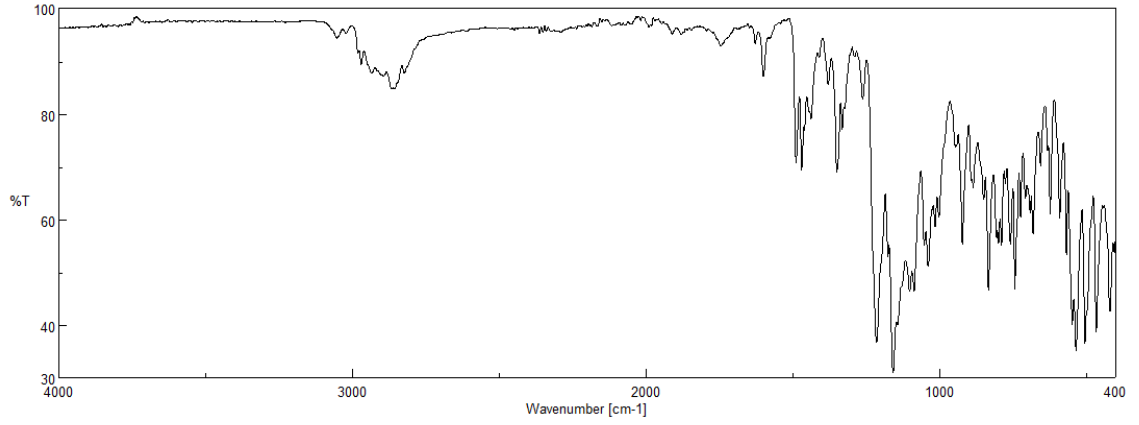
26b bileşiğinin IR spektrumu



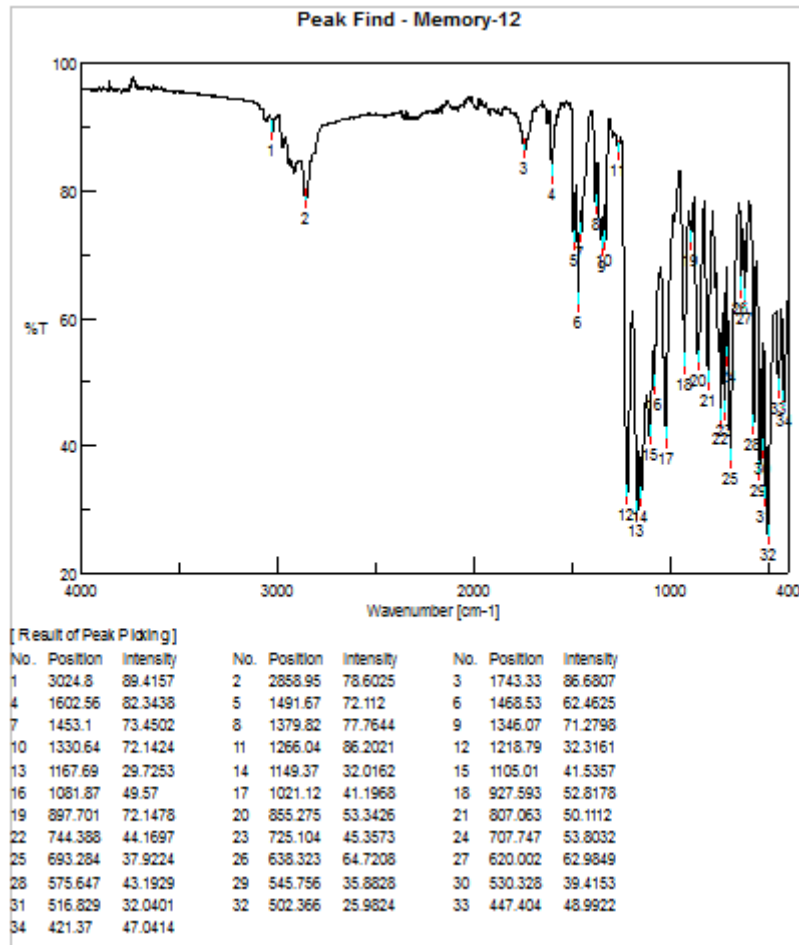
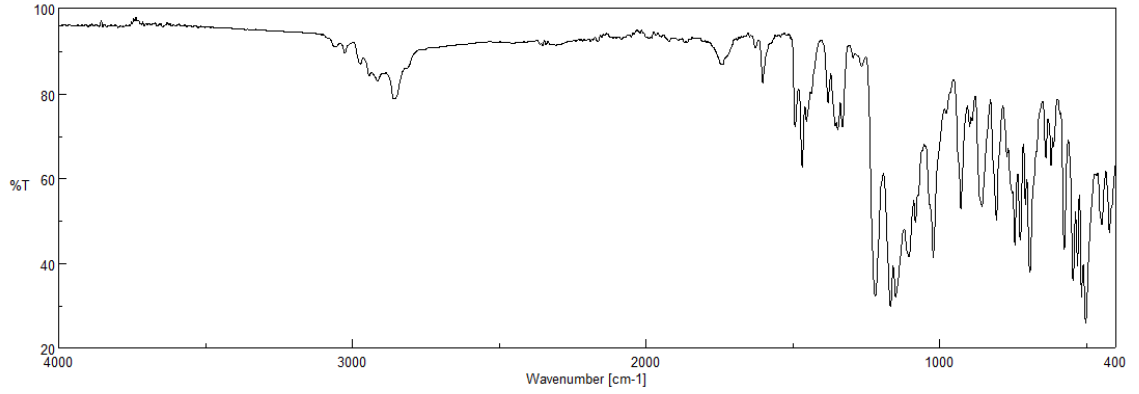
27a bileşiğinin IR spektrumu



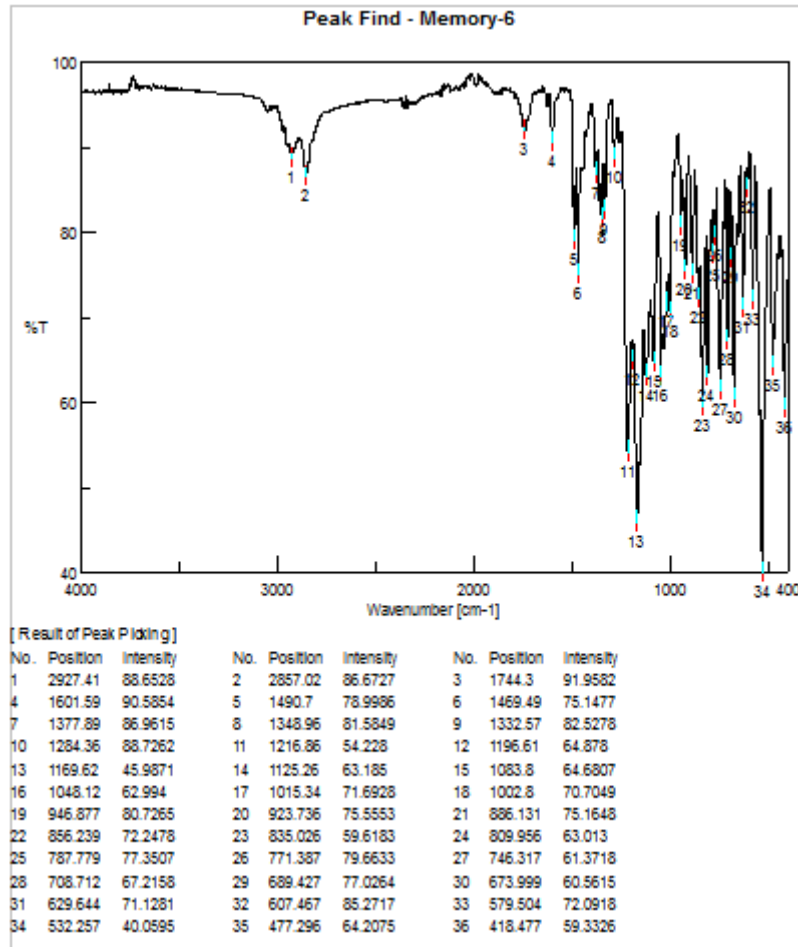
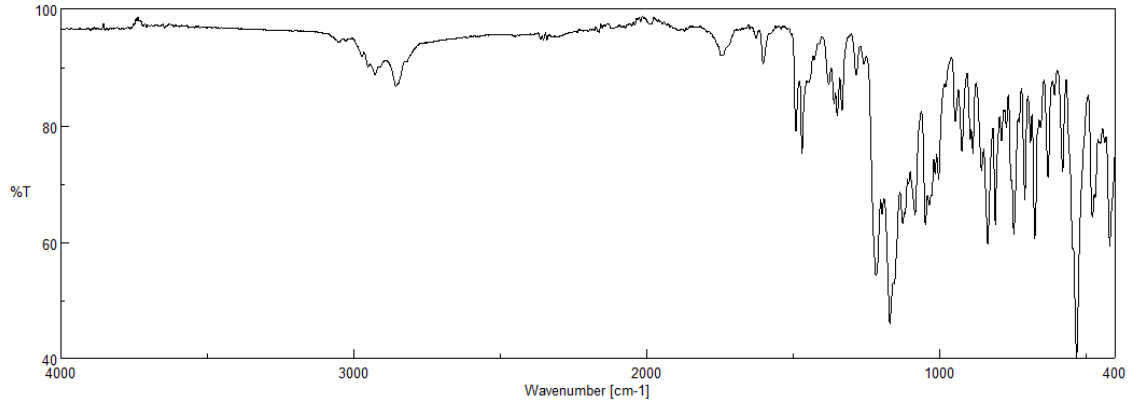
27b bileşığının IR spektrumu



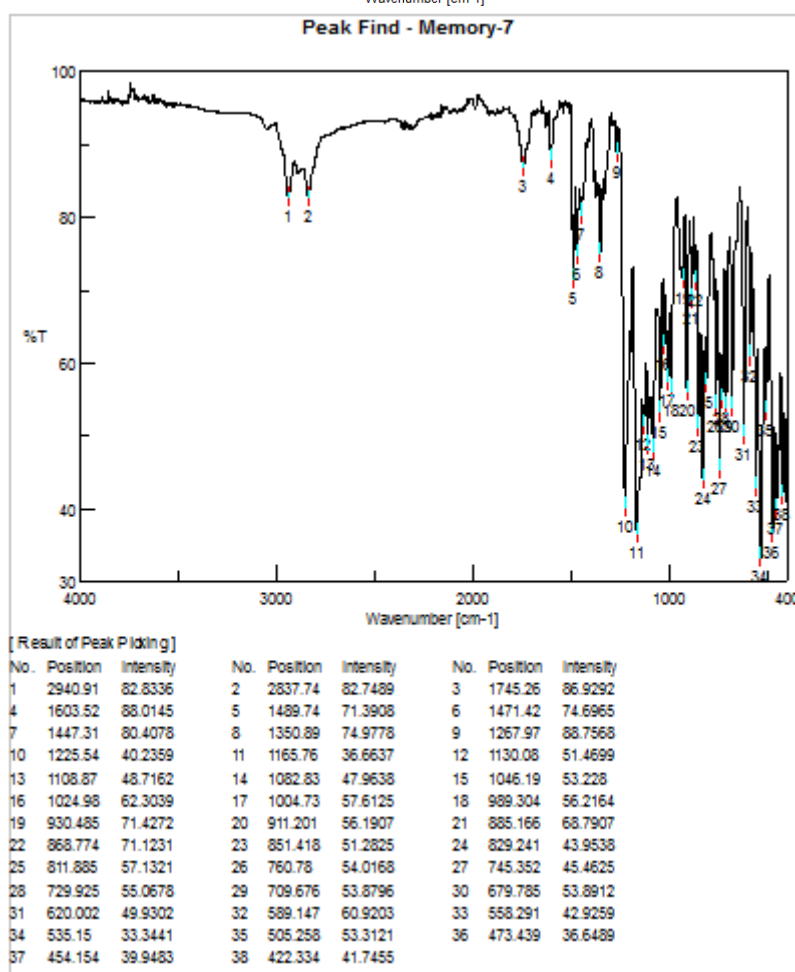
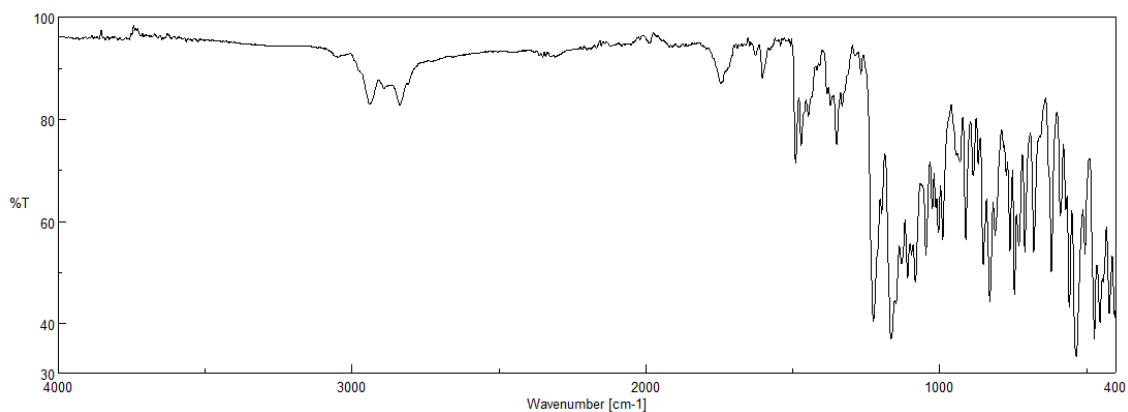
28a bileşiğinin IR spektrumu



28b bileşiğinin IR spektrumu



29a bileşiğinin IR spektrumu



29b bileşiğinin IR spektrumu

