

T.C.
GEBZE YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ
MÜHENDİSLİK VE FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİDROFOBİK VE HİDROFİLİK GRUPLAR
İÇEREN SİKLOFOSFAZENLERİN
SENTEZLERİ VE YAPILARININ
AYDINLATILMASI

Şener GÜVENALTIN
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

GEBZE
2009

T.C.
GEBZE YÜKSEK TEKNOLOJİ ENSTİTÜSÜ
MÜHENDİSLİK VE FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HİDROFOBİK VE HİDROFİLİK GRUPLAR
İÇEREN SİKLOFOSFAZENLERİN
SENTEZLERİ VE YAPILARININ
AYDINLATILMASI

Şener GÜVENALTIN
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Aylin USLU

GEBZE

2009



YÜKSEK LİSANS TEZİ JÜRİ ONAY SAYFASI

G.Y.T.E. Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 15,06.2009 tarih ve 2009/13 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından 10,07,2009 tarihinde tez savunma sınavı yapılan Şener GÜVENALTIN'ın tez çalışması Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ

ÜYE

(TEZ DANIŞMANI) : DOÇ.DR.AYLİN USLU

ÜYE

: PROF.DR.ADEM KILIÇ

ÜYE

: YRD.DOÇ.DR.NİL SAYDAN

ONAY

G.Y.T.E. Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../20... tarih ve/..... sayılı kararı.

İMZA/MÜHÜR

ÖZET

TEZ BAŞLIĞI: HİDROFOBİK VE HİDROFİLİK GRUPLAR İÇEREN SİKLOFOSFAZENLERİN SENTEZLERİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

YAZAR ADI : ŞENER GÜVENALTIN

Bu çalışmada, heksaklorosiklotrifosfazatrien (trimer), hidrofilik ve hidrofobik özellik gösteren gruplar ile etkileştirilerek amfifilik fosfazen türevleri sentezlendi. Sentezlenen türevlerin kritik çözelti sıcaklığı (Critical Solution Temperature) (CST) ölçümleri yapıldı.

Hekzaklorosiklotrifosfazatrien ile trietilen glikol monometil eter, dipropilen glikol monometil eter ve dietilen glikol monobutil eterin (1:3 mol oranında) sodyum hidrür ilavesi ile ve tetrahidrofuran (THF) çözücüsü kullanılarak -60 °C derecede reaksiyonları gerçekleştirildi. Yapılan bu reaksiyonlardan (II), (III) ve (IV) nolu bileşikler kolon kromatografi yöntemiyle saflaştırıldı ve yapıları aydınlatıldı.

Sentezlenen (II), (III) ve (IV) nolu bileşiklerin 4-aminobutirik asit, 5-aminovaleirik asit ve 6-aminoheksanoik asit ile (1:8 mol oranında) 1,4-dioksan çözüsü içinde geri soğutucu altında kaynama noktasında ısıtılarak gerçekleştirilen reaksiyonlarından yeni tip amfifilik fosfazen (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) bileşikler elde edildi.

Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları ^1H ve ^{31}P NMR spektroskopisi, kütle spektrometresi ölçümlerinden elde edilen sonuçlar ile açıklandı.

Elde edilen ve yapıları aydınlatılan(V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) nolu bileşiklerin kritik çözelti sıcaklığı (CST)ölçümleri yapıldı.

SUMMARY

THESIS TITLE: THE SYNTHESIS OF HYRDOPHOBIC AND HYDROPHILIC PHOSHAZENES AND DETERMINATION OF THEIR STRUCTURAL PROPERTIES

AUTHOR'S NAME: ŞENER GÜVENALTIN

In this study, hexachlorocyclotriphosphazene (trimer), was reacted with hydrophilic and hydrophobic groups to synthesize amphiphilic phosphazene derivatives. The structures of compounds obtained from these reactions were characterized. It was also investigated their CST (Critical Solution Temperature) properties.

Hexachlorocyclotriphosphazene was reacted with triethylene glycol monometil ether, dipropylene glycol monometil ether, diethylene glycol monobutyl ether (1:3 mole proportion) existence of sodium hydride and using tetrahydrofuran (THF) as solvent at -60 °C. Compounds (II), (III), (IV) were purified by column chromatography from these reaction mixtures and characterized their structures.

The new amphiphilic phosphazene compounds (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) were obtained from the reactions of compounds (II), (III), (IV) with 4-aminobutyric acid, 5-aminovaleric acid and 6-aminohexanoic acid (1:8 mole proportion) by using 1,4-dioxane as solvent at reflux temperature.

The structures of compounds were determined from the results of ^1H and ^{31}P NMR and mass spectra.

CST, Critical Solution Temperature of obtained and characterized compounds (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) were measured.

TEŞEKKÜR

Bu tez konusunu öneren ve çalışmalarımda bilgisini ve tecrübelerini bana sunan ve her zaman her konuda yardımlarını, sabrını, anlayışını ve güler yüzünü esirgemeyen, hayallerini bile kuramayacaklarımı bana yaşatan, benim için çok değerli olan hocam Doç. Dr. Aylin USLU' ya sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım süresince uygun laboratuvar ortamını sağlayan Sayın Prof. Dr. Adem KILIÇ' a hem laboratuvar ve hem de derslerimde bana yardımlarını ve bilgilerini sunan başta Dr. Şule ŞAHİN olmak üzere tüm GYTE Kimya Bölümü öğretim üyelerine, araştırma görevlilerine, arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım NMR spektrum ölçümlerini yapan Uzman İlker ÜN' e, kütle spektrum ölçümlerini yapan Uzman Bünyemin ÇOŞUT' a çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince maddi desteğini gördüğüm TÜBİTAK' a (Proje No: 107T400) teşekkür ederim.

Ayrıca, çalışmalarım ve eğitim hayatım süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemedi her zaman sunan değerli babam, kardeşim ve tüm aile büyüklerime çok teşekkür ediyorum. Hem tez çalışmamda hem de hayatımın her anında manevi desteğini hep yanımda hissettiğim merhum canım anneme sonsuz teşekkürler ederim. Bu tez çalışmasını ona armağan ediyorum.

Canım annemin anısına...

Şener GÜVENALTIN

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iv
SUMMARY	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
SPEKTRUMLAR DİZİNİ	xii
RESİMLER DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL BİLGİLER	3
2.1. Fosfazenlerin Tarihsel Geçmişi	3
2.2. Fosfazenlerin Elektronik yapıları	3
2.3. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien (Trimer)' in Yapısı ve Fiziksel Özellikleri	6
2.4. Hekzaklorosiklotrifosfazenin (trimer) Sübstütientler ile etkileşimi	7
2.5. Halkalı Fosfazenlerin Alkoksit ve Ariloksitler ile Reaksiyonları	9
2.6. Halkalı Fosfazenlerin Aminoliz Reaksiyonları	10
2.7. Belirteç İle Amino Asit Tespiti	11
2.8. Hidrofil, Hidrofob ve Amfifilik	13
2.9. Kritik Çözelti Sıcaklığı	13
3. KONU İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR	15
4. DENEYSEL BÖLÜM	19
4.1. Genel İşlemler	19
4.1.1. Kuru THF Hazırlanması	19
4.1.2. TLC İncelemeleri için Ninhidrin Çözeltilisinin Hazırlanması	19
4.1.3. Hekzaklorosiklotrifosfazatrienin Saflaştırılması	19
4.2. Kullanılan Maddeler	20
4.3. Kullanılan Aletler	21

4.4. Deneyler	22
4.4.1. Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer) ile Trietilen glikol monometil eter'in Reaksiyonu	22
4.4.2. Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer) ile Dipropilen glikol monometil eter'in Reaksiyonu	23
4.4.3. Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer) ile Dietilen glikol monobutil eter'in Reaksiyonu	24
4.4.4. (II), (III) ve (IV) nolu Bileşikler ile 4-aminobutirik asitin, 5-aminovalerik asitin ve 6-aminoheksanoik asitin Reaksiyonları	25
4.5. Deneysel Verilerin Değerlendirilmesi	27
4.5.1. (II) Bileşiğinin Yapı Analizi	27
4.5.2. (III) Bileşiğinin Yapı Analizi	30
4.5.3. (IV) Bileşiğinin Yapı Analizi	33
4.5.4. (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) Bileşiklerinin Yapı Analizi	36
4.6. Ninhidrin Testi	43
4.7. Kritik Çözelti Sıcaklığı Ölçümü	43
5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA	45
KAYNAKLAR	55
ÖZGEÇMİŞ	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

NMR	: Nükleer Magnetik Rezonans
TLC	: Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
ESI	: Electron Spray Ionization (Elektron Püskürterek İyonlaşma)
THF	: Tetrahidrofur
DCM	: Diklorometan
NaH	: Sodyum Hidrür
LCST	: Lower Critical Solution Temperature (Alt Kritik Çözelti Sıcaklığı)
UCST	: Upper Critical Solution Temperature (Üst Kritik Çözelti Sıcaklığı)
CST	: Critical Solution Temperature (Kritik Çözelti Sıcaklığı)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil	Sayfa
2.1. Benzen halkasındaki elektronik yapı	4
2.2. Fosfazen halkasındaki elektronik yapı	4
2.3. a) Üçmerkezli P-N-P bağlarında orbital örtüşmesi b) $N_3P_3R_6$ türü bileşiklerde üç merkezli P-N-P adaları	5
2.4. Fosfordan azota elektron transferi	5
2.5. a) $N_3P_3R_6$ türü bileşiklerde yapılan matematiksel hesaplamalar sonucu halka üzerindeki elektron dağılımı. b) Fosfazen halkasında bağ yapan ve yapmayan orbitallerin π etkileşimleri	6
2.6. Trimerin tek krisal X-ışını yöntemi ile aydınlatılmış yapısı	7
2.7. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien'de geminal yer değiştirme	8
2.8. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien'de geminal olmayan yer değiştirme	8
2.9. (a) S_N^1 reaksiyon mekanizması (b) S_N^2 reaksiyon mekanizması	11
2.10. Serbest amin gruplarını görüntülemek için kullanılan bileşikler	12
2.11. Amino asitler ile ninhidrinin reaksiyon şeması	12
2.12. (a) Alt kritik çözelti sıcaklığı (b) Üst kritik çözelti sıcaklığı (c) Alt ve Üst kritik çözelti sıcaklığı	14
3.1. Termosensitif amfifilik halkalı fosfazen bileşiği (ahtapot biçimi)	15
3.2. 2005 yılında Sohn ve arkadaşları tarafından sentezlenen bileşik	17
3.3. Amfifilik trimer ve amfifilik polifosfazen molekül yapısı.	18
4.1. (II) Bileşiğinin Yapısı	27
4.2. (III) Bileşiğinin Yapısı	30
4.3. (IV) Bileşiğinin Yapısı	33
4.4. (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) nolu bileşiklerin yapıları	36
5.1. Hekzaklorosiklotrifosfazenin tris sübstituent ile oluşabilecek izomerleri	45
5.2. (IV) nolu bileşiğin reaksiyon karışımının TLC örneği	47

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	20
4.2. Yapı Aydınlatma Çalışmalarında Kullanılan Cihazlar	21
4.3. (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) bileşiklerin sentzi için reaksiyon şartları	26
4.4. Sentezlenen (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) nolu bileşiklerin ^{31}P , ^1H NMR kimyasal kaymaları ve Kütle analiz sonuçları	37
5.1. Bileşiklerin Ninhidrin Test Sonuçları	51
5.2. Sentezlenen bileşiklerin fosfor ile eşleşmiş ^1H NMR spektrum verileri	52
5.3. CST sıcaklık değerleri	53

SPEKTRUMLAR DİZİNİ

<u>Spektrumlar</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. (II) nolu Bileşiğinin Proton ile Eşleşmemiş ^{31}P NMR Spektrumu	27
4.2. (II) nolu Bileşiğinin Proton ile Eşleşmiş ^{31}P NMR Spektrumu	28
4.3. (II) nolu bileşiğin fosfor ile eşleşmiş ^1H NMR spektrumu	29
4.4. (II) nolu bileşiğin ESI- MS kütle spektrumu	29
4.5. (III) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu	30
4.6. (III) nolu bileşiğin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu	31
4.7. (III) nolu bileşiğin fosfor ile eşleşmiş ^1H NMR spektrumu	32
4.8. (III) nolu bileşiğin ESI- MS kütle spektrumu	32
4.9. (IV) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu	33
4.10. (IV) nolu bileşiğin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu	34
4.11. (IV) nolu bileşiğin fosfor ile eşleşmiş ^1H NMR spektrumu	35
4.12. (IV) nolu bileşiğin ESI- MS kütle spektrumu	35
4.13. (V) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu	37
4.14. (V) nolu bileşiğin ESI MS kütle spektrumu	38
4.15. (VI) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu	38
4.16. (VI) nolu bileşiğin ESI MS Kütle spektrumu	38
4.17. (VII) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu	39
4.18. (VII) nolu bileşiğin ESI- MS kütle spektrumu	39
4.19. (VIII) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu	39
4.20. (VIII) nolu bileşiğin ESI MS kütle spektrumu	40
4.21. (IX) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu	40
4.22. (IX) nolu bileşiğin ESI MS kütle spektrumu	40
4.23. (X) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu	41
4.24. (X) nolu bileşiğin ESI MS kütle spektrumu	41
4.25. (XI) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu	41
4.26. (XI) nolu bileşiğin ESI MS kütle spektrumu	42
4.27. (XII) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu	42
4.28. (XII) nolu bileşiğin ESI MS kütle spektrumu	42
4.29. (XIII) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu	43
4.30. (XIII) nolu bileşiğin ESI MS kütle spektrumu	43

5.1.	Trietilen glikol monometil eter ile heksaklorosiklotrifosfazenin 3:1 mol oranındaki reaksiyon karışımının proton ile eşleşmemiş ³¹ P NMR spektrumu	46
5.2	Dipropilen glikol monometil eter ile heksaklorosiklotrifosfazenin 3:1 mol oranındaki reaksiyon karışımının proton ile eşleşmemiş ³¹ P NMR spektrumu	46
5.3.	Dietilen glikol monobutil eter ile heksaklorosiklotrifosfazenin 3:1 mol oranındaki reaksiyon karışımının proton ile eşleşmemiş ³¹ P NMR spektrumu	46
5.4.	Trans- 1,3,5- trisdietilenglikolmonobutileter-triklorosiklotrifosfazen bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ³¹ P NMR spektrumu	48
5.5.	1,1,3-trisdietilenglikolmonobutileter-triklorosiklotrifosfazen bileşiğinin proton ile eşleşmemiş ³¹ P NMR spektrumu	48
5.6.	(IV) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ³¹ P NMR spektrumu	49

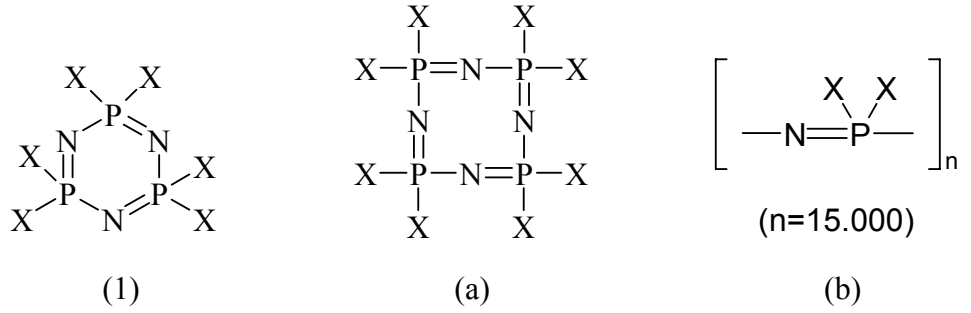
RESİMLER DİZİNİ

<u>Resimler</u>	<u>Sayfa</u>
5.1. NH ₂ grubu serbest olan bileşik (+)	51
5.2. NH ₂ grubu etkileşime girmiş bileşik (-)	51
5.3. 25 °C (VIII) nolu bileşiğin sudaki hali	53
5.4. 38 °C (VIII) nolu bileşiğin sudaki hali	53
5.5. 46 °C (VIII) nolu bileşiğin sudaki hali	53
5.6. 74°C (VIII) nolu bileşiğin sudaki hali	53

1. GİRİŞ

Fosfor ve azot atomları ile tekrarlanan ve bu atomlar arasında düzenli olarak tek ve çift bağdan oluşan moleküllere fosfazenler denir. Fosfazenler tekrarlanma sayısına bağlı olarak küçük moleküllerden büyük moleküllü polimerlere kadar çeşitlenir. Büyük moleküllü fosfazenler anorganik kimyanın en büyük molekülünü oluşturur.

Fosfazen bileşiklerine, halkalı trimer (I), halkalı tetramer (a) ve yüksek polimer (b) örnek olarak verilebilir.



X: Cl, F, Br,

Yüksek polimer yapısındaki polifosfazenler elastomerik veya termoplastik yapıdadır ve bu türevlerin çoğu oksijene ve neme karşı karardır. Halkalı trimer, halkalı tetramer ve birçok fosfazen grubu ise beyaz kristal yapıda olup, organik çözücülerde çözünürler [Allcock, 1972].

Fosfazenler, organik çözücülerde çözünmeleri ve çeşitli organik bileşikler ile etkileşmelerinden dolayı organik, P=N zincirinden dolayı da anorganik karakter taşırlar. Bundan dolayı organik kimya ile anorganik kimya arasında bileşiklerdir. Bu özelliğinden dolayı oldukça ilgi çekici bir kimyasaldır [Beşli ve ark., 2005].

Fosfazenler, çeşitli organik, anorganik ve organometalik grupların nükleofilik reaksiyonu sonucu değişik süstitüsyonlar ile etkileşebilirler. Bu etkileşim sonucunda değişik fiziksel ve kimyasal özellik gösterebilen yeni bileşikler sentezlenebilir. Bu bakımdan sentezlenen yeni fosfazen bileşikleri yeni uygulama alanları oluşturulmasında önemlidir.

Hem hidrofilik hem de hidrofobik grupları bir arada bulunduran molekülere amfifilik moleüller denir.

Fosfazen halkası düzlemsel yapıya sahiptir ve düzlemin bir tarafındaki halojenler, hidrofilik gruplar ile ve diğer tarafındaki halojenler de hidrofobik gruplar ile yer değiştirdiğinde amfifilik fosfazenler sentezlenebilir.

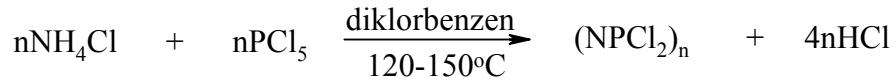
Sentezlenen amfifilik fosfazenler termosensitif özelliğe sahip bileşiklerdir. Termosensitif özelliklerden dolayı sensörlerde, elektrik malzemelerinde, kayıt malzemelerinde, biyokimyasal malzemelerde, ilaç ve biyomedikal malzemelerde kullanılabilme potansiyeli kazanırlar [Sohn, 2000].

Bu çalışmada amaç; yeni tip termosensitif ve amfifilik fosfazenler sentezlemek ve bu bileşiklerin kritik çözelti sıcaklıklarını (CST) ölçerek termosensitif özelliklerini belirlemektir. Bu nedenle heksaklorosiklotrifosfazen bileşiği önce çeşitli hidrofilik gruplar ile 1:3 mol oranında etkileştirilerek tris geminal olmayan cis izomerler sentezlendi ve elde edilen bu bileşikler çeşitli hidrofobik gruplar ile etkileştirilerek, yeni tip amfifilik fosfazenler elde edildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ^{31}P , ^1H NMR spektroskopisi ve kütle spektrometresi ile aydınlatıldı. Ayrıca sentezlenen yeni tip amfifilik fosfazenlerin kritik çözelti sıcaklıkları da ölçüldü.

2. KURAMSAL BİLGİLER

2.1. Fosfazenlerin Tarihsel Geçmişi

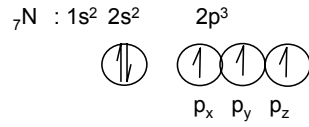
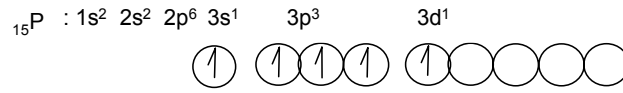
Fosfazen bileşiği olan klorofosfazenlerin elde edilmesi için ilk çalışma 1834 yılında Liebig ve Wöhler tarafından yapılmıştır. Fosforpentaklorür ile amonyumklorürün reaksiyon ürünlerinden biri de fosfazen bileşikleridir [Liebig, 1834] [Rose, 1834]. Elde edilen beyaz katı fosfazen bileşikleridir kararlı kristal yapıdadır.



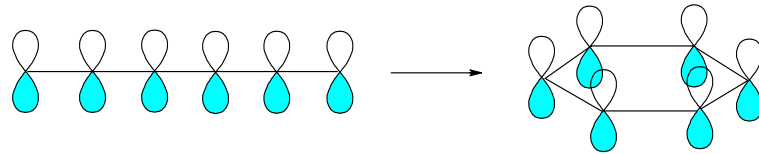
1844 yılında Gerhardt ve Laurent yaptığı çalışmalar sonucunda yapının empirik formülünün PNCl_2 olduğunu göstermiştir. 1895-1899 yılları arasında H. N. Stokes heksaklorosiklotrifosfazen bileşiğinin altı üyeli halkalı bir yapıya sahip olduğunu ve $(\text{NPCl}_2)_n$ bileşiklerinden $n= 4,5,6,7$ yapısına sahip olanları izole edip, bu bileşiklerin ısıtıldıklarında halkalı yapının açılıp uzun zincirli polimerler oluşturduğunu bulmuştur [Stokes, 1895]. $(\text{NPCl}_2)_3$ ve $(\text{NPCl}_2)_4$ yapılarının yüksek verimle eldesi ve ticari üretim metodunun temelini oluşturulmasını 1924 yılında Schenck ve Römer tarafından yapılmıştır. 1936 yılında Meyer *et. al.* tarafından fosfazen bileşiklerinin ilk defa X ışını ile yapısı incelenmiş, 1943 yılında Brockway ve Bright tarafından elektron-difraksiyon çalışmasının sonuçlarından heksaklorosiklotrifosfazen bileşiğinin yapısı belirlenmiştir. 1960 yılından günümüze kadar, siklofosfazenler ve polifosfazenler çeşitli süstitüsyonlar ile etkileştirilerek farklı kullanım alanları oluşturulması için bir çok çalışma yapılmıştır.

2.2. Fosfazenlerin Elektronik Yapıları

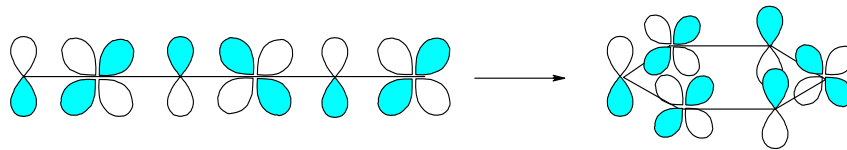
Fosfazenlerin elektronik yapıları hakkında çeşitli teoriler sunulmuştur.



Siklofosfazenlerdeki halka yapısında fosfor ile azot atomları arasında σ bağları ve azot atomunda bulunan p_z orbitali ile fosfor atomunda bulunan d_{xz} orbitalindeki elektronların oluşturduğu π bağları yer aldığı Craig ve Paddock tarafından önerilmiştir [Craig and Paddock,1958]. Fosfazen halkasında yer alan π bağları nedeniyle halka üzerinde elektron delokalizasyonu oluşmaktadır. Ancak bu elektron delokalizasyonu benzen bileşiğinden farklıdır. Benzen bileşiğinde atomik orbitaller uygun simetride örtüştüğü için ve p_π - p_π etkileşimi olduğundan elektron delokalizasyonu olmaktadır. Fakat halkalı fosfazen bileşiklerinde fosfor atomlarında yer alan d_{xy} ve $d_{x^2-y^2}$ orbitallerinin azot atomunda bulunan ortaklanmamış elektronlarda kapsayacak şekilde oluşturduğu sp^2 hibrit orbitallerin örtüşmesi ile düzlemsel π bağı oluşmaktadır. Buna π bağlanması denmektedir [Craig and Paddock,1962]. Fosfor atomlarında yer alan d orbitalleri ile azot atomlarında yer alan p orbitallerin uygun simetride örtüşmediği için halkalı fosfazenler de tam bir elektron delokalizasyonu yoktur. π bağlanmasından dolayı halkalı fosfazenlerde PNP açılarının oluşumuna etki etmektedir. Bu sebepten dolayı halkalı fosfazenler tam düzlemsel değildir [Craig and Paddock, 1962].

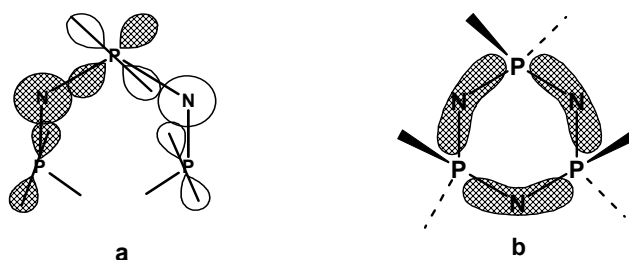


Şekil 2.1. Benzen halkasındaki elektronik yapı



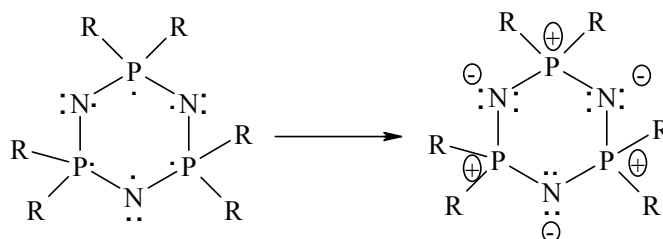
Şekil 2.2. Fosfazen halkasındaki elektronik yapı

Halkalı fosfazenlerdeki diğer bağlanma teorisi Dewar tarafından sunulmuştur [Dewar,1960]. Bu teoriye göre azot atomunda yer alan sp^2 hibrit orbitali ile fosfor atomunda yer alan sp^3 hibrit orbitalinin örtüşmesi sonucunda σ bağının olduğu, fosforun d_{xz} , d_{yz} orbitalleri ile komşu azot atomunun p_z orbitallerinin örtüşmesi sonucunda iki fosfor ve bir azot atomunun üç merkezli birbirinden bağımsız π bağı sistemi oluşmaktadır. 1975 te Shaw tarafından yapılan detaylı hesaplamalarla halkalı fosfazen türevlerindeki üç merkezli sistemden kaynaklanan konjügasyonun önemli olduğu sonucuna varılmıştır [Shaw,1975].



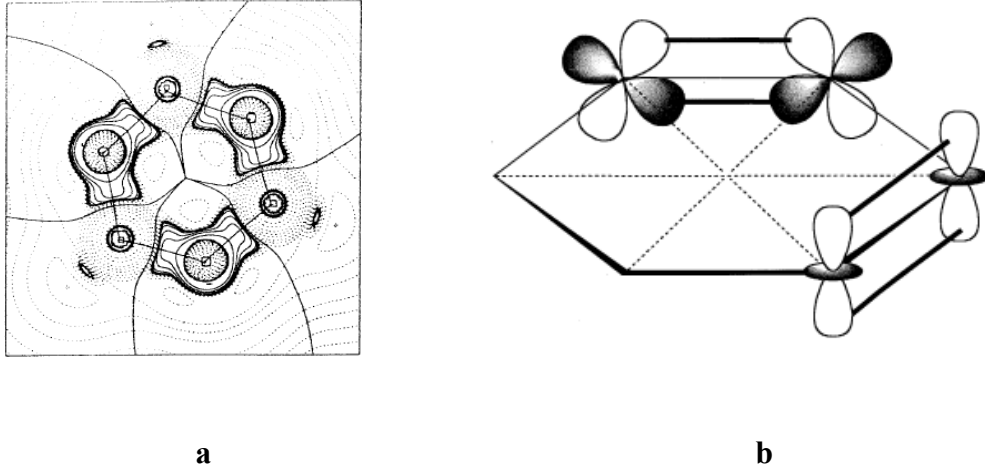
Şekil 2.3. a) üçmerkezli P-N-P bağlarında orbital örtüşmesi **b)** N₃P₃R₆ türü bileşiklerde üç merkezli P-N-P adaları

Halkalı fosfazenlerde diğer bağlanma modeli Zwitteriyonik bağlanma modelidir. Bu modele göre fosfor atomundan azot atomuna bir elektron transferi bağlanma teorisi açıklanmıştır (**Şekil 2.4.**). Ayrıca bu model ile fosfor azot bağlarının kısa olma nedeni de açıklanabilmektedir.



Şekil 2.4. Fosfordan azota elektron transferi

Son yıllarda, halkalı fosfazen türevleri üzerinde yapılan kuantum mekaniksel hesaplamalar daha çok Dewar tarafından önerilen üç merkezli ada sistemini doğrulamaktadır [Luana, 2001],[M.Breza,2000] (**Şekil 2.5.**).

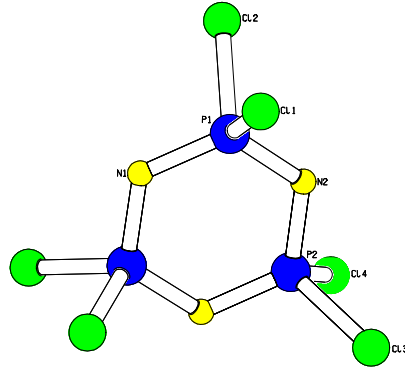


Şekil 2.5. a) N₃P₃R₆ türü bileşiklerde yapılan matematiksel hesaplamalar sonucu halka üzerindeki elektron dağılımı. **b)** Fosfazen halkasında bağ yapan ve yapmayan orbitallerin π etkileşimleri

2.3. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien (trimer) in yapısı ve fiziksel özellikleri

Trimer beyaz, yoğunluğu 1,98 g/cm³ olan rombik kristal yapıya sahip bir bileşiktir [Leibig, 1834]. Petrol eteri veya hekzanda iyi kristallenir. Erime noktası 114,6 °C, kaynama noktası 256 °C, 55 °C de 0,1 mm Hg basınç altında süblimleşme özelliğine sahiptir. Havada kararlıdır ve çözelti ortamında olmadığı sürece hidroliz olmaz.

Trimerde fosfor dört koordinatlı ve beş değerlikli, azot ise iki koordinatlı ve üç değerliklidir. Halkada P-N bağ uzunlukları birbirine eşittir ve 1,58 Å dur. N-P-N bağ açısı ortalama 118,8° ve P-N-P bağ açısı 120,9°, dış bağ açısı Cl-P-Cl 101,8° dir. Tek kristal X-ışını kırınımı yapısına göre fosfazen halkası, fosfor atomlarının tetrahedral geometride olduğu düzlemsel bir yapıdadır (**Şekil 2.6.**).

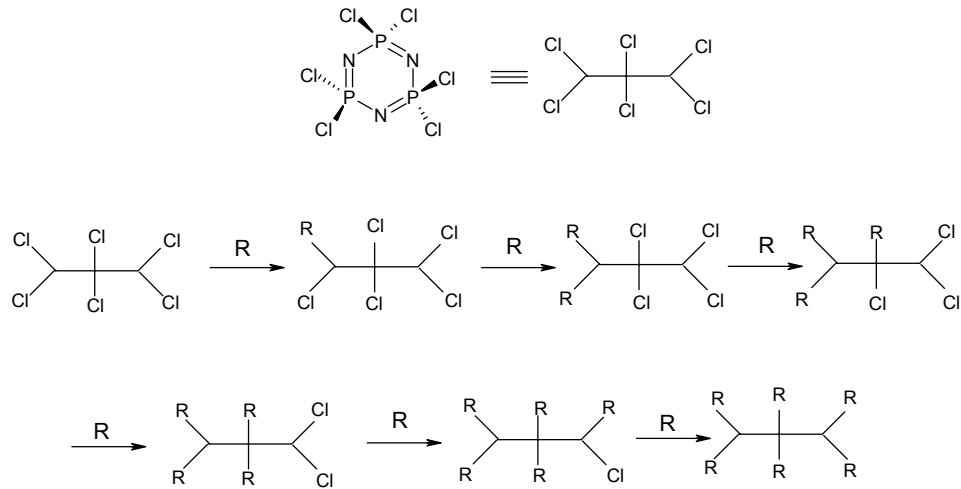


Şekil 2.6. Trimerin tek krisal X-ışını yöntemi ile aydınlatılmış yapısı

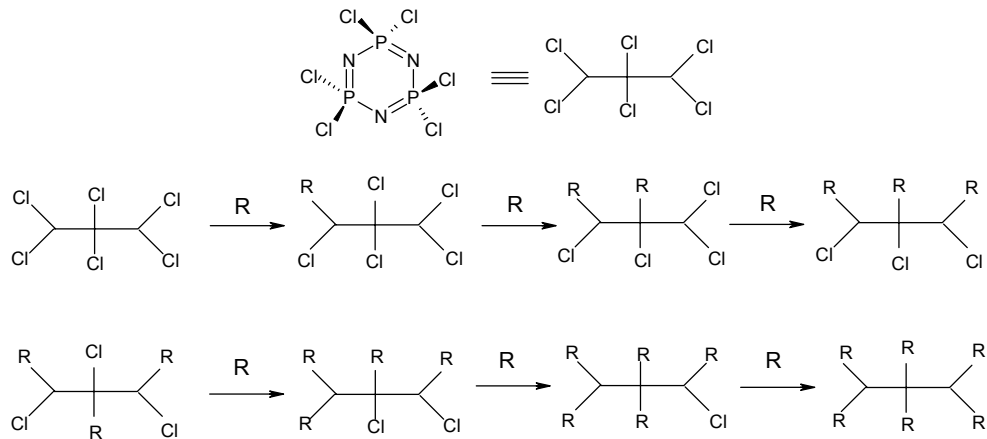
Trimerin X ışını kırınım incelenmesi sonucunda altı üyeli halkalı yapıda olduğu ve halka üzerinde fosfor ile azot atomlarının ardışık olarak bağlandığı, her bir fosfor atomunda iki klorun bağlı olduğu gözlenmiştir. Bu yapının D_{3h} nokta grubunda olup halkanın düzlemi σ_h ayna düzlemi olarak alınır.

2. 4. Hekzaklorosiklotrifosfazenin (trimer) Sübstütientler ile etkileşimi

Sübstütientler trimerdeki klor atomları ile iki farklı yolla yer değiştirebilirler. Bu yollardan biri aynı iki sübstütientin aynı fosfor atomundaki klor atomları ile yer değiştirmesi (geminal değişme) (**Şekil 2.7.**). İkinci yol ise aynı iki sübstütientin farklı fosfor atomundaki klor atomları ile yer değiştirmesidir (geminal olmayan değişme) (**Şekil 2. 8.**) [Shaw et al., 1962].



Şekil 2.7. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien’de geminal yer değıştirme



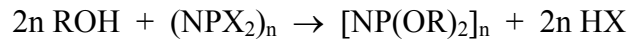
Şekil 2.8. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien’de geminal olmayan yer değıştirme

Sübstütientlerin trimerdeki klor atomları ile yer değıştirmesi sterik etkiye, kullanılan çözücü polarlığına ve kullanılan baz türüne bağı olarak değışebilir. Sübstütientler hem geminal hem de geminal olmayan yer değıştirmeyi tercih edebilir. Genelde geminal yer değıştirme yolu daha çok gözlenir. Klorun polar etkisinden dolayı yer değıştirecek sübstütientin pozisyonu polarlığına bağıdır. Eğer yer değıştiren sübstütientin polarlığı klordan az ise geminal yer değıştirme, yer değıştiren sübstütientin polarlığı klordan fazla ise geminal olmayan yer değıştirme meydana gelir. Yer değıştirecek olan sübstütient, klor ile aynı polarlığa sahip ise bağılandığı fosfor atomuna yüksek elektron yoğunluğu sağlar ve sonuç olarak aynı fosfor atomuna nükleofilik saldırı olamadığı için, geminal olmayan yer değıştirme

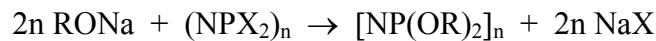
tercih edilir. Eğer, fosfordaki elektron yoğunluğu, yer değiştiren grup tarafından azaltılırsa, aynı fosfor atomunda geminal yer değiştirme meydana gelir [Shaw et al., 1962].

2.5. Halkalı Fosfazenlerin Alkoksit ve Ariloksitler ile Reaksiyonları

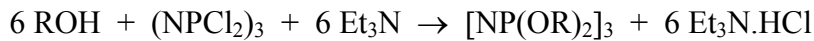
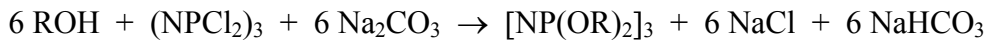
Halkalı fosfazenlerin birçok alkoksit ve ariloksitler ile reaksiyonları aşağıdaki gibi gerçekleşebilir. Reaksiyonda gösterilen ROH grubu serbest alkol, fenol olabilir.



Bu reaksiyon şemasında görüldüğü gibi yan ürün olarak oluşan halojenli asitler diğer bileşiklerin yapılarını bozacağından alkoksitler ve ariloksitlerin sodyum alkolatı veya sodyum fenolatlar kullanılır. Sodyum alkolat veya sodyum fenolat kullanıldığı zaman yan ürün olarak sodyum halojenli tuzlar oluşur. Sodyum alkolatların veya sodyum fenolatların hazırlanması için genelde NaH, Na₂CO₃ veya Na metalinin kendisi kullanılabilir.



Halkalı fosfazenlerin alkoksitler ve ariloksitler ile reaksiyonlarında trietilamin veya sodyum karbonat gibi hidrohalojen tutucu bileşikler de kullanılabilir. Bunların kullanılmasındaki amaç reaksiyon ortamından kolayca uzaklaştırılabilmeleridir.

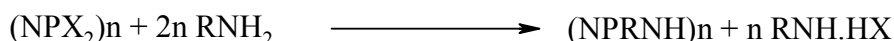


Halkalı fosfazenlerin alkoksitler ve ariloksitler ile reaksiyonlarında birçok organik çözücü kullanılabilir, fakat dietileter veya tetrahidrofuran gibi alifatik eterler daha çok tercih edilir. Bu tür çözücüler, reaksiyon ortamında NaH, Na metali veya Na₂CO₃ bulunuyorsa iyice kurutulup kullanılmalıdır. Çözücü olarak piridin kullanıldığında piridin'i uzaklaştırmakta, yüksek vakum sisteminin kullanılması gereklidir [Shaw et al., 1961].

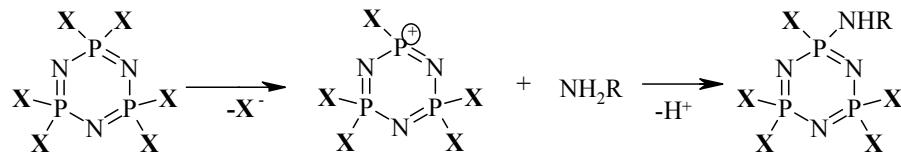
2.6. Halkalı Fosfazenlerin Aminoliz Reaksiyonları

Siklotrifosfazendeki halojen atomları ile bir çok organik süstitüent yer değiştirebilir. Primer ve sekonder aminler siklotrifosfazen ile etkileşim gösteren organik süstitüentlerden biridir. Halkalı fosfazen bileşiklerinin ilk aminoliz reaksiyonları, Hoffman ve Couldridge tarafından gerçekleştirilmiştir [Shaw et al, 1961]. Bu konuda çalışmalar devam etmiştir.

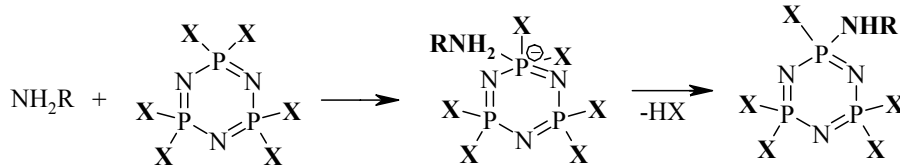
Primer ve sekonder aminlerin siklotrifosfazen ile reaksiyonlarından hidrojen halojenür (HX) çıkması sonucu aminofosfazen bileşikleri oluşur. Çıkan hidrojen halojenür (HX) genel olarak reaksiyonda kullanılan aminin bir mol aşırısı veya trietilamin, piridin gibi reaksiyona katılmayacak tersiyer bir amin tarafından tutulur [Shaw, 1961].



Halkalı fosfazenlerdeki halojen atomlarının, aminoliz reaksiyonlarında ‘nükleofilik yerdeğiştirme’ ile sağlanmaktadır. Fosfazen bileşiklerindeki halojen ile amin grupların yerdeğiştirme mekanizması iki çeşittir. Unimoleküler (S_N¹) ve bimoleküler (S_N²) mekanizmaları ile aminofosfazen türevleri oluşur (**Şekil 2.9**). Aminoliz reaksiyonlarında çözücü, nükleofilin elektronik ve sterik etkilerine bağlı olarak reaksiyon mekanizmalarından biri ya da ikisi aynı anda etkin olabilir [Lensink, 1984].



(a)



(b)

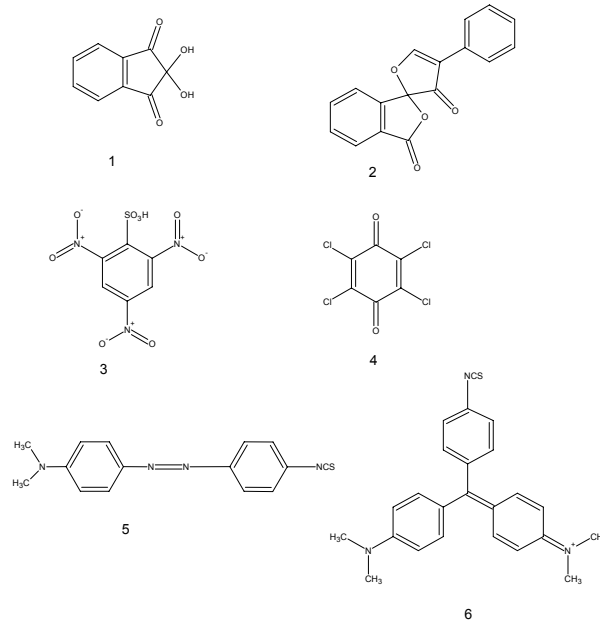
Şekil 2. 9. (a) S_N^1 reaksiyon mekanizması (b) S_N^2 reaksiyon mekanizması

Trimerdeki klor atomları, primer aminler ile S_N^2 mekanizması üzerinden geminal olmayan cis ve geminal olmayan trans yer değiştirme gösterirken, amonyak ile geminal değişim gösterir. Primer aminlerde sterik engellilik arttıkça geminal olmayan yerdeğiştirmede artış gösterir. Aminlerin elektronik etkilerden dolayı geminal izomerler oluşmaktadır [Allen ve MacKay, 1986].

2.7. Belirteç İle Amino Asit Tespiti

Genelde primer amin bileşiklerini tespit etmek için ninhidrin bileşiği kullanılır. Primer amin tespitinde ninhidrin bileşiği kullanıldığı için ninhidrin testi olarak da isimlendirilir. Ayrıca primer amin bileşiklerini tespit etmek için ninhidrinin kullanıldığı, farklı bir metot olarak uygulanan Kaiser Testi de bulunmaktadır. Kaiser Testi ayrıca nitel [Kaiser, 1970], ve nicel [Sarin, 1981] analizler için de uygulanabilir. Primer amin ve sekonder amin varlığını tespit için sadece ninhidrin bileşiği kullanılmamaktadır. Bu amaç için kullanılan bazı bileşikler **Şekil 2. 10.** da verilmiştir. Ninhidrin, bazı amin içeren bileşiklerin varlığını ispat edemezken, fluorescamine, 2,4,6-trinitrobenzensulfonoik asit, p-chloranil bileşikler sekonder amin ve primer amin bileşiklerin tespiti için kullanılmaktadır [Dörwald, 2002]. Serbest NH_2 grupları içeren aminoasit bileşikler, ninhidrin ve Kaiser testinde mavi veya mavi tonlarında renkler oluşabilir. Aminoasit bileşiklerinde serbest NH_2

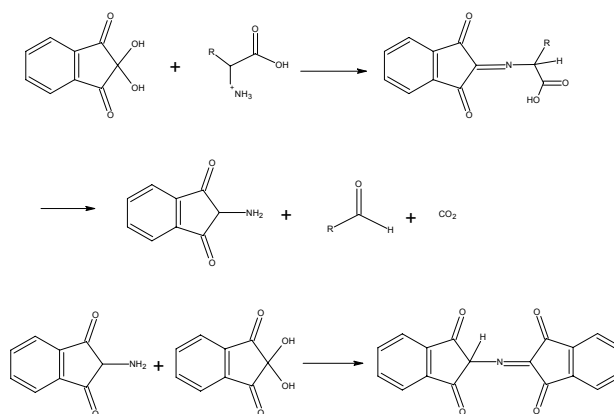
grupları yok ise ninhidrin ve Kaiser testinde sarı, turuncu veya kırmızı renklerinden biri oluşur.



Şekil 2. 10. Serbest amin gruplarını görüntülemek için kullanılan bileşikler

(1) Ninhidrin, (2) fluorescamine, (3) 2,4,6-trinitrobenzenesülfonik asit, (4) p-kloranil, (5) 4-N,N-dimetilaminoazobenzen-4-izotiyosiyanat, (6) yeşil malahit izotiyosiyanat.

Ninhidrin testi sırasında amino asitler ile ninhidrin bileşiğinin reaksiyon basamakları **Şekil 2. 11.** de gösterilmektedir.



Şekil 2. 11. Amino asitler ile ninhidrinin reaksiyon şeması

2. 8. Hidrofil, Hidrofob ve Amfifilik

Hidrofil, bir molekülün hidrojen bağları kurarak suya bağlanabilme özelliğidir. Yunanca *hidros* (su) ve *filia* (arkadaşlık) sözcüklerinden türetilmiştir. Bu özelliğe sahip moleküller su ve diğer polar çözücülerde çözünabilir [<http://tr.wikipedia.org/wiki/Hidrofil>].

Hidrofilik bir molekül veya bir molekülün hidrofilik bir bölümü tipik olarak yük kutuplaşması gösterir ve hidrojen bağı kurma yeteneği vardır, böylece yağ ve diğer hidrofobik çözücülere kıyasla suda çözünmeye daha müsaittir. Hidrofilik moleküller polar moleküller olarak da bilinir [<http://tr.wikipedia.org/wiki/Hidrofil>].

Hidrofobi yunanca *hidros* (su) ve *fobus* (korku) kelimelerinden türetilmiş olup bir molekülün sudan kaçınma anlamı taşımaktadır.

Hidrofobik moleküller genelde apolardır ve bu yüzden diğer nötr moleküller ve apolar çözücüler ile etkileşimleri termodinamik olarak daha karardır. Suda bulunan hidrofobik moleküller genelde kümelenirler ve misel oluşturabilirler. Hidrofobik yüzeyin üzerinde bulunan bir su damlasının temas açısı da yüksek olur [<http://tr.wikipedia.org/wiki/Hidrofobik>].

Bir ucu hidrofilik, öbür ucu hidrofobik moleküllere amfifilik veya amfipatik moleküller denir. Sabun ve deterjanlar amfifilik olmalarından dolayı hem suda hem yağda çözünürler [<http://tr.wikipedia.org/wiki/Hidrofil>].

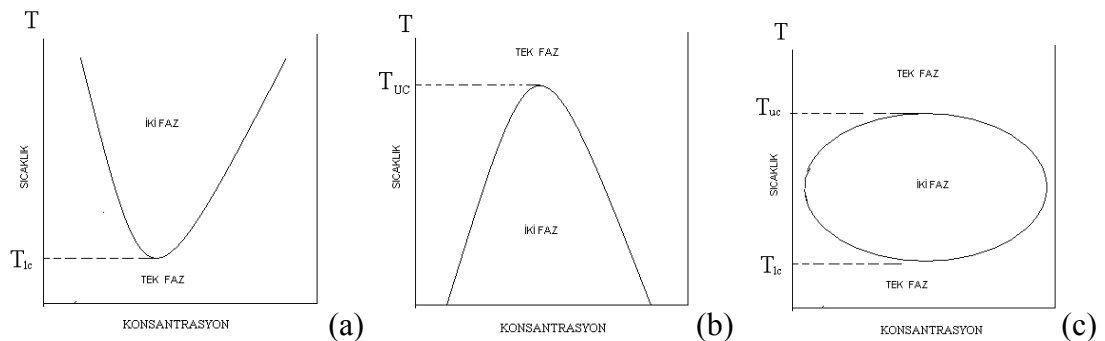
2. 9. Kritik Çözelti Sıcaklığı

Her hangi miktarda etil alkol ile su oda koşullarında karıştırıldığı zaman tek sıvı faz gözlemlenir. Etil alkol ile su miktarını değiştirilse bile tek sıvı faz karışımı gözlemlenir. Bu tür karışımlara tamamen çözünabilen sıvılar denir. Eşit miktarlarda 1-butanol ile su sıvılarını birbiri içinde oda koşullarında çözmeye çalışıldığı zaman

iki farklı faz gözlemlenir. Tek faz gözlemlene kadar su eklenildiği zaman 1-butanol su içerisinde çözünür. Aynı şekilde 1-butanol eklenildiği zaman suyun 1-butanol içerisinde çözündüğü gözlemlenir. Bu sıvılara birbiri içinde kısmi karışabilen sıvılar denir. Bu tür karışımların çözünebilmesi için belli bir limit vardır [Levine, 2003].

Fenol ile su karışımı da oda sıcaklığında birbiri içinde kısmi karışabilen sıvılardır. Fenol ile su karışımının karışmadığı, yani iki faz olarak gözlemlendiği anda fenol ile su molekülleri arasındaki etkileşim oldukça zayıftır, fakat fenol-fenol ve su-su etkileşimi molekülleri arasındaki etkileşim oldukça kuvvetlidir. Sıcaklık arttıkça fenol-fenol ve su-su etkileşimi zayıflar ve fenol-su etkileşimi baskın olup karışım tek faz olarak gözlemlenir. Birbiri içinde çözünmeye başlanıldığı noktadan sonra çözünürlük artar. Kısmi karışabilen iki sıvının tamamen karıştığı veya çözündüğü andaki sıcaklığa kritik çözelti sıcaklığı denir [Barrow, 1988].

İki tür kritik çözelti sıcaklığı gözlemlenir. Alt kritik çözelti sıcaklığı (Lower Critical Solution Temperature) (LCST) ve üst kritik çözelti sıcaklığı (Upper Critical Solution Temperature) (UCST). Kısmi karışabilen iki sıvının tek faz olarak gözlemlendiği andaki en düşük sıcaklığa, alt kritik çözelti sıcaklığı denir [Şekil 2. 12.(a)]. Kısmi karışabilen iki sıvının tek faz olarak gözlemlendiği andaki en yüksek sıcaklığa, üst kritik çözelti sıcaklığı denir [Şekil 2.12.(b)]. Bazı kısmi karışabilen sıvılarda hem alt kritik çözelti sıcaklığı hem de üst kritik çözelti sıcaklığı gözlenebilir [Şekil 2. 12. (c)] [Atkins, 1998].



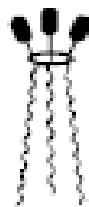
Şekil 2. 12. (a) Alt kritik çözelti sıcaklığı (b) Üst kritik çözelti sıcaklığı (c) Alt ve Üst kritik çözelti sıcaklığı

3. KONU İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer) ve polifosfazen bileşikleri kullanılarak amfifilik fosfazen bileşiklerinin sentezleri üzerine yaklaşık son otuz yıldır çalışılmaktadır. Ancak yapılan literatür araştırma çalışmalarının hiç birinde fosfazenlerin amino asit bileşikleriyle direkt olarak etkileştirildiği gözlenmemiştir. Bunun yerine fosfazenlerin amino asit esterleri ile etkileşimleri incelenmiştir. 1977 yılında Allcock ve arkadaşları tarafından polifosfazen bileşiği ile amino asit esterleri etkileştirmiştir. Çalışmada özellikle amino asit yerine amino asit esterleri tercih edildiği belirtmiştir. Bunun nedeni amino asit bileşiklerindeki serbest karboksilik asit gruplarının, polifosfazen bileşiği ile çapraz bağlı polifosfazen türevlerini oluşturma ihtimalini ortadan kaldırmaktadır [Allcock et al, 1977].

2000 yılına kadar yapılan çalışmalarda siklotrifosfazen ile çalışılmamış, polifosfazen bileşiği ile hidrofilik ve hidrofobik gruplar etkileştirilerek amfifilik polifosfazen bileşikler elde edilmiştir [Song et al, 1999]. 2000 yılında Soo-Chang Song tarafından ilk defa yeni tip termosensitif siklotrifosfazen bileşikler sentezlemiştir [Song et al., 2000].

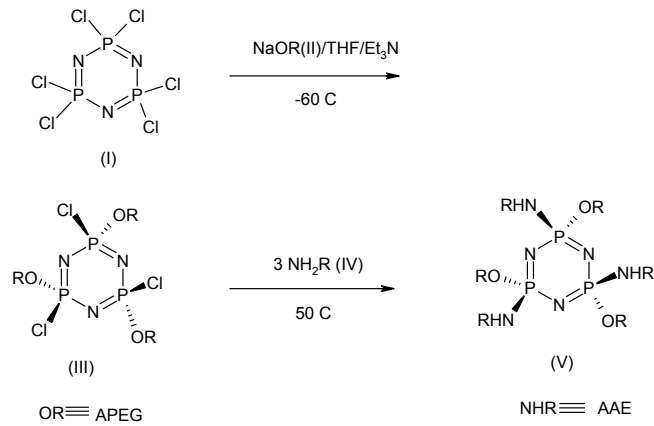
Termosensitif amfifilik fosfazen bileşiği elde etmek için polifosfazen bileşiğinde de siklotrifosfazen bileşiğinde de, hem hidrofilik hem de hidrofobik grupların bir arada ve zıt yönde olmaları gerekmektedir [Sohn et al, 2004]. Siklotrifosfazen bileşikleriyle oluşturulan bu yapılar ahtapota benzetilmiştir (**Şekil 3.1.**) [Song et al., 2000].



Şekil 3. 1. Termosensitif amfifilik halkalı fosfazen bileşiği (ahtapot biçimi)

Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda, trimer ve polifosfazen bileşiklerinin, hidrofobik grup olarak amino asit esterleri, oligopeptit esterleri ve polipeptit esterleri ile etkileştirildiği gözlenmiştir [Song et al,2005] [Sohn et al.,2006].

Amfifilik siklotrifosfazen çalışmalarında ve amfifilik polifosfazen çalışmalarında da hidrofilik grup olarak diglikollü eterler, triglikollü eterler poliglikollü eterler ve poliglikoller kullanılmıştır [Song et al.,2005].

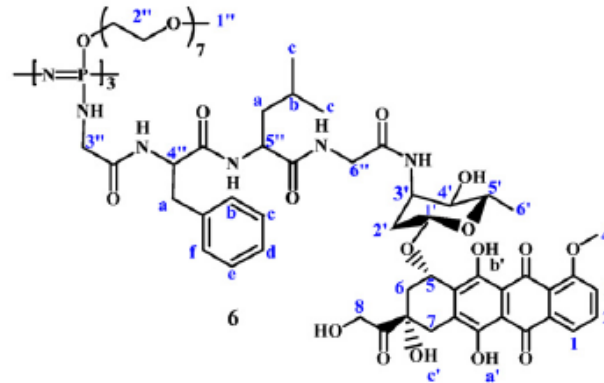


S. C. Song tarafından 2000 yılında yapılan çalışmada, trimer ile 2-(2-metoksietoksi) etoksi, 2-(2-etoksietoksi)etoksi ve metoksi poli(etilenglikol) 350, 550, 750 moleküler ağırlığında hidrofilik gruplar ile düşük reaksiyon sıcaklığında (-60 °C) etkileştirip ^{31}P NMR ölçümü yapıldığında geminal olmayan *cis*-2,4,6 bileşiğinin veriminin yüksek olduğu gözlenmiştir. Bunun sebebi şöyle açıklanmıştır. Kullanılan sübstütientler trimerdeki fosfor atomlarına doğru elektron verir ve trimer halkasında kalan P-Cl bağı daha çok kuvvetlenir. Kuvvetlenen P-Cl bağı sübstütiente göre daha az duyarlı olduğundan geminal olmayan izomeri tercih etmektedir. Aynı çalışmada öncelikle hidrofilik gruplar sodyum ile etkileştirildikten sonra trimer ile reaksiyonları gerçekleştirilmiştir ve geminal olmayan *cis* izomerin oluşmasına iyon-dipol etkileşiminin neden olduğu açıklanmıştır [Song et al., 2000].

Yapılan çalışmalarda amfifilik fosfazen bileşikleri elde etmek amacıyla polifosfazen veya trimer kullanılmıştır. Oktaklorasiklotetrafosfazen (tetramer) bileşiği kullanıldığı gözlenmemiştir. Sübstütientleri uygun yönlendirebilecek, termosensitif özellik gösterebilecek ve LCST' si hidrofilik ve hidrofobik

sübstituentlerin türüne göre kontrol altında tutulabilecek küçük halkalı yapılar tercih edildiği için trimer kullanılmıştır [Song et al., 2000].

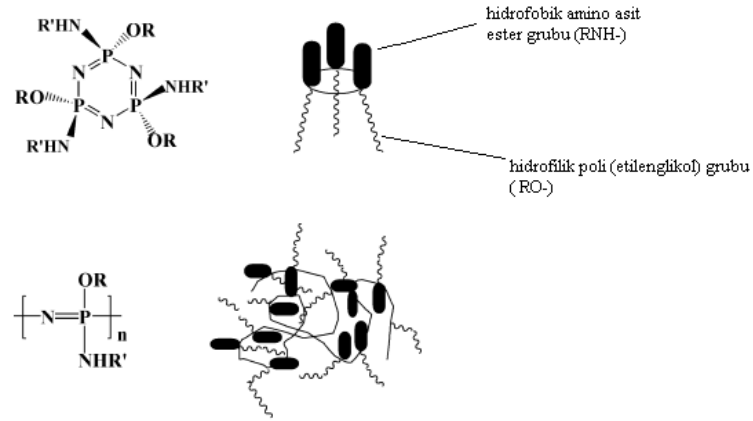
2005 yılında Sohn tarafından yapılan çalışmada trimer ile hidrofilik olarak metoksi poli(etilenglikol) ve hidrofobik olarak Gly. Phe. Leu. GlyOEt sübstituentleri etkileştirilerek, amfifilik fosfazen olan $[NP(MPEG350)(Gly.Phe.Leu.GlyOEt)]_3$ ve $[NP(MPEG350)(Gly.Phe.Leu.Gly.OH)]_3$ bileşikler sentezlenmiş ve LCST özelliği gösterdiği gözlenmiştir. Bu çalışmada sentezlenen $[NP(MPEG350)(Gly.Phe.Leu.Gly.OH)]_3$ bileşiği ile, hidrofilik grup olan doxorubicin bileşiği etkileştirilmiş ve **Şekil 3.2** de gösterilen bileşik sentezlenmiş ve LCST özelliği göstermediği gözlenmiştir. Bunun nedeni olarak hidrofilik doxorubicin bileşiği ile etkileşen tetrapeptitin, hidrofobik özelliği azalttığı düşünülmektedir [Sohn et al., 2005].



Şekil 3. 2. 2005 yılında Sohn ve arkadaşları tarafından sentezlenen bileşik

Yapılan çalışmalarda LCST ölçümlerinin 20 °C' den 100 °C üzerindeki sıcaklıklarda kontrol edilebildiği gözlemlendi. Trimer ile yapılan çalışmalarda, LCST'nin değişiminin değişik hidrofobik ve değişik hidrofilik sübstituentler kullanmaktan kaynaklandığı önerilmiştir [Sohn et al., 2004]. Amfifilik polifosfazenlerde sadece kullanılan sübstituentin hidrofilik veya hidrofobik özelliğine göre LCST değişmemektedir. Aynı hidrofilik ve hidrofobik sübstituent gruplar polifosfazen ile etkileştirildiğinde, hidrofilik/hidrofobik grupların mol oranlarından dolayı da LCST değişiklik göstermektedir. Hidrofobik grubunun mol miktarı arttıkça LCST azalmaktadır [Sohn et al., 2004]. Amfifilik trimer ile amfifilik

polifosfazen molekül şekilleri **Şekil 3. 3.** te gösterilmiştir. LCST ölçümlerinde, hidrofobik gruplar aynı olduğunda, hidrofilik alkoksi grupların alkil zincir uzunluğu arttıkça [Song et al., 2000] ve oligopeptitlerin zincir uzunluğu arttıkça, LCST' nin de azaldığı gözlenmiştir [Sohn et al., 2006]. Daha hidrofobik sübstütient kullanıldığı zaman LCST' nin daha düşük sıcaklıklarda gözlemlendiği de tespit edilmiştir [Song et al., 2000].



Şekil 3. 3. Amfifilik trimer ve amfifilik polifosfazen molekül yapısı.

Yapılan literatür çalışmalarında, sentezlenen bileşiklerin LCST ölçümleri, 5-10 % (w/v) oranda su içerisinde çözündükten sonra ısıtmalı ve soğutmalı UV-vis spektroskopi metodu ile yapılmaktadır [Song et al., 2001].

Bazı çalışmalarda bileşikler, LCST özellikleri kullanılarak saflaştırılmıştır [Sohn et al., 2005]. Ayrıca çok büyük moleküller öncelikle diyaliz membran kullanılarak saflaştırıldıktan sonra bileşiğin LCST özelliği kullanılarak saflaştırılmıştır [Sohn et al., 2006].

Yapılan amfifilik fosfazen çalışmalarında birçok uygulama potansiyeli bulunmaktadır. Örneğin ilaç parçalama sistemlerinde, membranlarda, enzim aktivite kontrolünde, hücre kontrollerinde, sensörlerde kullanılabilir. LCST' si vücut sıcaklığının altında veya yakın olan bileşikler biyomedikal malzemelerde, vücut sıcaklığına duyarlı ilaçlarda kullanılabilir [Song et al., 2000].

4. DENEYSEL BÖLÜM

4.1. Genel İşlemler

Bütün reaksiyonlar, kullanılan maddelerin havanın oksijen ve neminden etkilenmesini önlemek amacı ile kuru argon (inert ortam) atmosferinde yapıldı. Reaksiyon çalışmalarında kullanılan cam malzemelerin temizliğine ve kuru olmasına özen gösterildi. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler ince tabaka kromatografisi ve kolon kromatografi teknikleri kullanılarak izole edildi ve uygun saflaştırma yöntemleri ile saflaştırıldılar.

4.1.1. Kuru THF Hazırlanması:

Reaksiyon sırasında çözücü olarak kullanılan tetrahidrofuran (THF) % 27 K, % 73 Na içeren alaşım üzerinde 6 saat geri soğutucu altında ısıtıldı ve havanın neminden etkilenmesini önlemek için balonun içinde sıvı üzerindeki gaz fazı argon ile değiştirilerek ağzı sıkıca kapatıldı. Reaksiyondan önce argon atmosferinde distillenerek kullanıldı.

4.1.2. TLC incelemeleri için ninhidrin çözeltisinin hazırlanması:

Ninhidrin (0.3 g), 2-propanol (100mL) ve asetik asitten (5 mL) oluşan çözücü karışımında, oda sıcaklığında magnetik karıştırıcı ile karıştırılması sonucunda çözülerek hazırlandı.

4.1.3. Hekzaklorosiklotrifosfazatrien (Trimer)'in saflaştırılması:

Hekzaklorosiklotrifosfazatrien (Trimer), hekzanda çözüldü ve yeniden kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra kullanıldı.

4.2. Kullanılan Maddeler

Tablo 4.1. Bu çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler

Adı	Üretici Firma	Katalog No	Özelliği
Trietilen glikol monometil eter	Merck Ltd.	814587	>97.0%
Dietilen glikol monobütil eter	Merck Ltd.	803129	>98.0%
Dipropilen glikol monometil eter	Merck Ltd.	818533	>95.0%
4-aminobutirik asit	Merck Ltd.	800302	>98.0%
5-aminovalerik asit	Merck Ltd.	841495	>98.0%
6-aminoheksanoik asit	Merck Ltd.	800145	>99.0%
1,4- dioksan	Merck Ltd.	818756	>99.0%
Fosfonitrilik klorür(trimer)	Fluka Ltd.	79562	Sentez için, ≥98.0 %
Diklorometan	Merck Ltd.	106049	Ekstra saf, ≥99.0 %
Etil asetat	Fluka Ltd.	45780	Ekstra saf , >99.0%
n-Hekzan	Merck Ltd.	104368	Ekstra saf , ≥95.0 %
Tetrahidrofuran	Merck Ltd.	822306	Sentez için, >99.0 %
Sodyum hidrür	Merck Ltd.	814552	Sentez için, 60 %
Kloroform	Merck Ltd.	102445	Ekstra saf , >99.0%
Ninhidrin	Merck Ltd.	106762	Analiz için
Asetik asit	Merck Ltd.	100056	Ekstra saf , 100%
2-propanol	Merck Ltd.	818766	Analiz için
Silikajel	Merck Ltd.	107734	0.063-0200 mm
Dietil eter	Merck Ltd.	100926	Ekstra saf , >99.5%

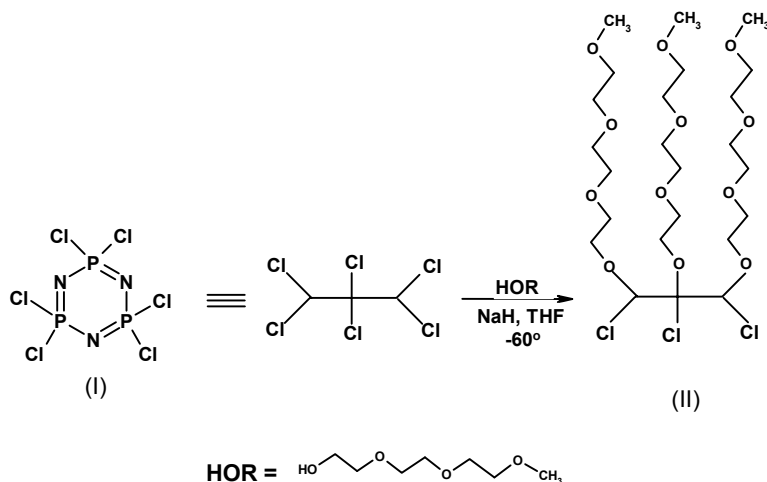
4.3. Kullanılan Aletler

Tablo 4.2. Yapı Aydınlatma Çalışmalarında Kullanılan Cihazlar

Adı	Modeli	Bulunduğu Yer
NMR Spektrometresi	Varian INOVA 500 MHz	GYTE
Kütle Spektrometresi	Bruker MicrOTOF LC-MS	GYTE

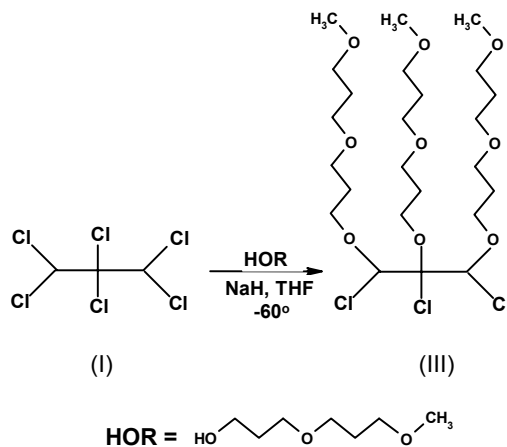
4.4. Deneyler

4.4.1. Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer) İle Trietilen glikol monometil eter'in Reaksiyonu



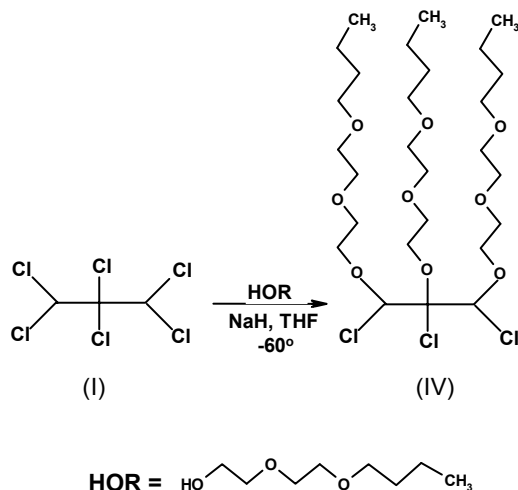
Hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer) **(I)** (12.09g , 0,035 mol), 100 mL kuru THF içinde argon atmosferinde 250 mL' lik yuvarlak dipli, üç boyunlu balonda çözüldü. NaH (4.2 g, 0.105 mol, %60) katısı reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyonun dış ortamı aseton-sıvı azot banyosunda yaklaşık -60 °C sıcaklığına kadar soğutuldu. Soğutma gerçekleştirildikten sonra trietilen glikol monometil eter (17.16g, 0.105 mol) 100 mL kuru THF içinde çözünerek yavaş yavaş reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 30 dakika boyunca -60 °C sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon 3 saatte oda sıcaklığına geldi ve TLC ile kontrol edildi. Ortamda trimerin kalmadığı gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı, sinterli filtreden (G4) süzülerek sodyum klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü (THF) döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı, 2:1 (THF: Kloroform) çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel (70-230 mesh, 210g) dolgulu kolana (63cm) yüklenerek; **(II)** ($R_f = 0.5$) bileşiği izole edildi (11.5g, %45, sarı renkli yağimsı).

4.4.2. Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer) ile Dipropilen glikol monometil eter'in Reaksiyonu



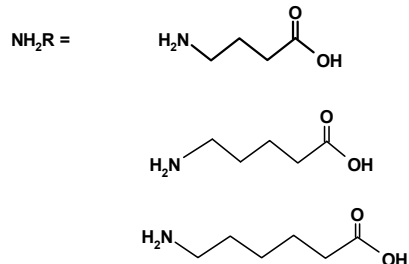
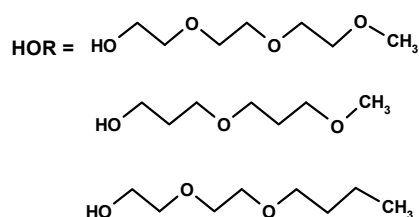
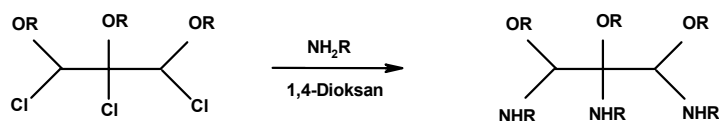
Hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer) **(I)** (12.09g , 0,035 mol), 100 mL kuru THF içinde argon atmosferinde 250 mL' lik yuvarlak dipli, üç boyunlu balonda çözüldü. NaH (4.2 g, 0.105 mol, %60) katısı reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyonun dış ortamı aseton-sıvı azot banyosunda yaklaşık -60 °C sıcaklığına kadar soğutuldu. Soğutma gerçekleştirildikten sonra dipropilen glikol monometil eter (15.41g, 0.105mol) 100 mL kuru THF içinde çözünerek yavaş yavaş reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 30 dakika boyunca -60 °C sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon 3 saatte oda sıcaklığına geldi ve TLC ile kontrol edildi. Ortamda trimerin kalmadığı gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı, sinterli filtreden (G4) süzülerek sodyum klorür tuzlarından ayrıldı. Süzüntünün çözücüsü (THF) döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı, 2:1 (Hekzan: THF) çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel (70-2300 mesh, 220g) dolgulu kolana (67cm) yüklenerek; **(III)** (R_f = 0.37) bileşiği izole edildi (4.2g, %15, sarı renkli yağimsı).

4.4.3. Hekzaklorosiklotrifosfazen (Trimer) ile Dietilen glikol monobutil eter'in Reaksiyonu



Hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer) **(I)** (12.09g , 0,035 mol), 100 mL kuru THF içinde argon atmosferinde 250 mL' lik yuvarlak dipli, üç boyunlu balonda çözüldü. NaH (4.2g, 0.105 mol, %60) katısı reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyonun dış ortamı aseton-sıvı azot banyosunda yaklaşık -60 °C sıcaklığına kadar soğutuldu. Soğutma gerçekleştirildikten sonra dietilen glikol monobutil eter (16.87g, 0.104mol) 100 mL kuru THF de çözünerek yavaş yavaş reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 30 dakika boyunca -60 °C sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon 3 saatte oda sıcaklığına geldi ve TLC ile kontrol edildi. Ortamda trimerin kalmadığı gözlemlenince reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı, sinterli filtreden (G4) süzülerek sodyum klorür tuzlarından ayrıldı. Süzütünün çözücüsü (THF) döner buharlaştırıcıda kısmen vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımı, 3:2 (Hekzan: Etil asetat) çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel (70-230 mesh, 205g) dolgulu kolana (61cm) yüklenerek; **(IV)** ($R_f = 0.30$) bileşik izole edildi (7.6g, %30, sarı renkli yağimsı).

4.4.4. (II), (III) ve (IV) nolu Bileşikler ile 4-aminobutirik asitin, 5-aminovaleirik asitin ve 6-aminoheksanoik asitin Reaksiyonları



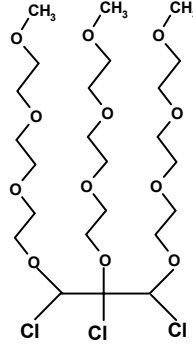
Amino asitler çözünmeden 100 mL' lik yuvarlak dipli, üç boyunlu balona konuldu. İzole edilen (II), (III), (IV) bileşiklerin her biri, her bir amino asit için 1,4-dioksan içerisinde çözünüp balona ilave edildi. Reaksiyonlar geri soğutucu altında, TLC ve ³¹P NMR' ı ile kontrol edildi. Reaksiyonlar geri soğutucu altında çözücünün kaynama noktasında ısıtıldıktan sonra, reaksiyon karışımları, sinterli filtreden (G4) süzülerek reaksiyona girmeden kalan fazla amino asit tuzlarından ayrıldı. Süzüntülerin çözücüsü döner buharlaştırıcıda vakum uygulanarak uzaklaştırıldı. Reaksiyon karışımların her biri 40 mL dietileter ile iki defa yıkandı. Dietileter döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) nolu bileşikler izole edildi. Bileşikler ile ilgili bilgiler **Tablo 4. 3.** te verilmiştir.

Tablo 4. 3. (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) nolu bileşiklerin sentzi için reaksiyon şartları

No	Reaktif (mol)	Reaktif (mol)	Çözücü 1,4-dioksan (mL)	Sıcaklık Reflux (°C)	Süre (Gün)	Verim (%)	Görünüş	Rf THF
V	(II) 0.000416	4-aminobutirik asit 0.0034	1,4-dioksan 30	105	7	64	Yağımsı	0.28
VI	(II) 0.000335	5-aminovaleik asit 0.00219	1,4-dioksan 20	105	8	59	Yağımsı	0.33
VII	(II) 0.000516	6-aminoheksanoik asit 0.00417	1,4-dioksan 35 mL	105	10	69	Yağımsı	0,3
VIII	(III) 0.000587	4-aminobutirik asit 0.00468	1,4-dioksan 30 mL	105	5	58	Yağımsı	0.25
IX	(III) 0.000733	5-aminovaleik asit 0.00586	1,4-dioksan 30 mL	105	9	67	Yağımsı	0.22
X	(III) 0.000745	6-aminoheksanoik asit 0.00464	1,4-dioksan 30 mL	105	7	63	Yağımsı	0.17
XI	(IV) 0.000414	4-aminobutirik asit 0.00334	1,4-dioksan 30 mL	105	9	63	Yağımsı	0.19
XII	(IV) 0.000414	5-aminovaleik asit 0.00334	1,4-dioksan 30 mL	105	5	52	Yağımsı	0.23
XIII	(IV) 0.000429	6-aminoheksanoik asit 0.00415	1,4-dioksan 30 mL	105	7	60	Yağımsı	0.20

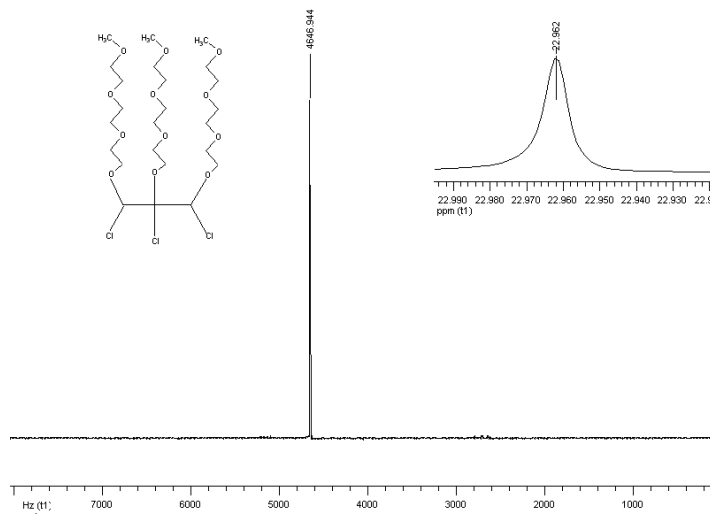
4.5. Deneysel Verilerin Değerlendirilmesi

4.5.1. (II) Bileşiğinin Yapı Analizi



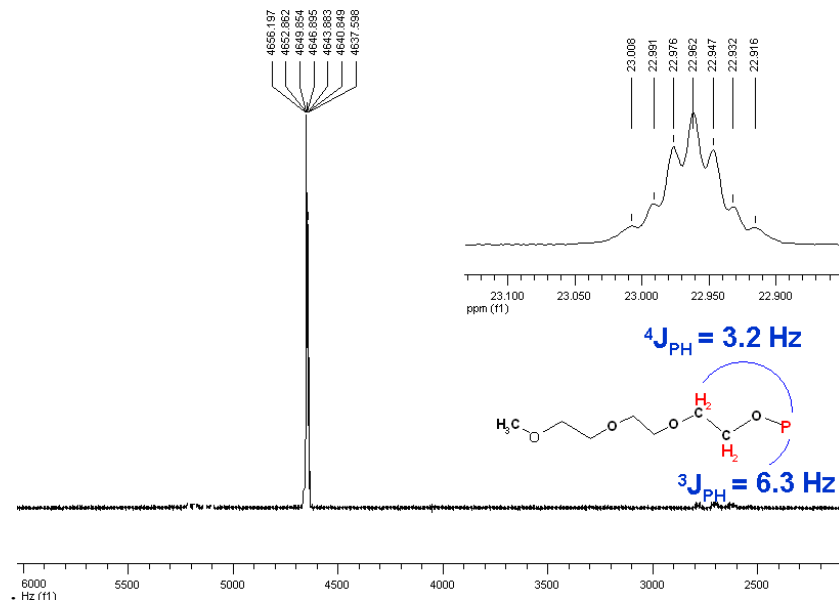
Şekil 4. 1. (II) nolu bileşiğin yapısı

^{31}P NMR Spektrumu: (II) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (298°K) A_3 spin sistemindedir. $\delta=22.96\text{ppm}$ ' de $\text{P}[(\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_4)\text{Cl}]$ grubundaki her bir fosforun kimyasal çevresinin aynı olmasından ve her sübstütientin trimer halkasının aynı yönünde durmasından dolayı keskin tek pik gözlenmiştir (Spektrum 4. 1.).



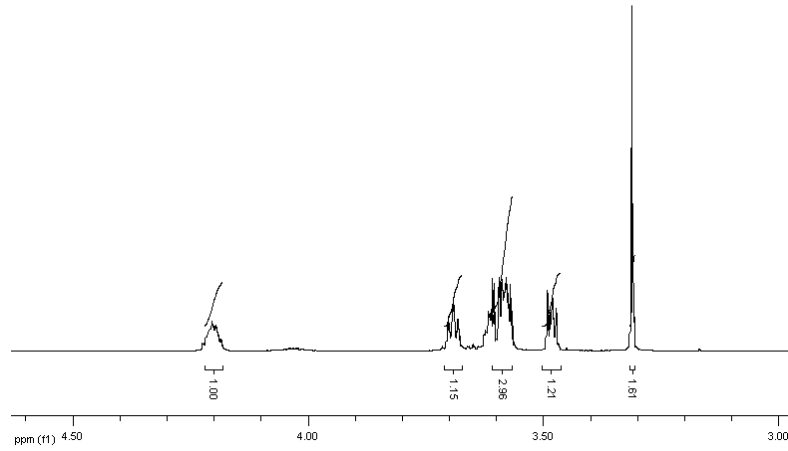
Spektrum 4. 1. (II) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu

(II) nolu bileşiğin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumunda, $\delta=22.96$ ppm'de rezonansa gelmiş olan çoklu pik, $\text{P}[(\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_4)\text{Cl}]$ grubunda bulunan fosfor atomuna aittir. Bu pik, fosfor atomlarının kimyasal çevresindeki komşu karbon atomların üzerinde bulunan protonlardan dolayı çoklu olarak yarılmıştır. Fosfor atomunun kimyasal çevresindeki üç bağ ötesindeki protondan dolayı 6.3 Hz ile yarılmıştır ($^3J_{\text{PH}} = 6.3$ Hz). Ayrıca fosfor atomu, dört bağ ötesindeki protondan dolayı 3.2 Hz ile yarılmıştır ($^4J_{\text{PH}} = 3.2$ Hz) (Spektrum 4. 2.)



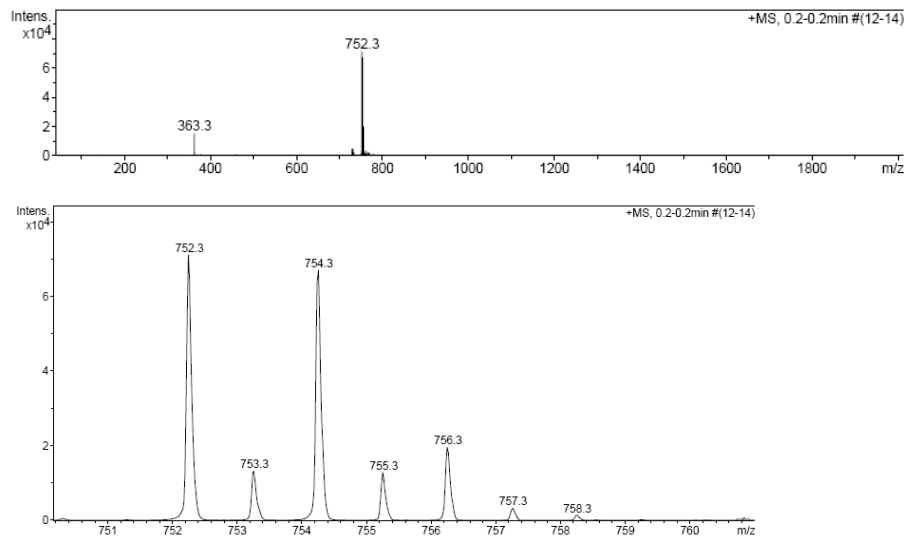
Spektrum 4. 2. (II) nolu bileşiğin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu

(II) nolu bileşiğin fosfor ile eşleşmiş ^1H NMR spektrumunda, $\delta=4.2$ ppm'de rezonansa gelmiş olan pik, fosfor atomuna bağlı $\text{P}-\text{OCH}_2$ protonlarına aittir. Bağlı bulundukları fosfor atomu ve komşu protonlar ile etkileşmesi sonucu çoklu olarak gözlenmiştir. $\delta=3.7$ ppm'de $\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ protonlarına ait pik rezonansa gelmiştir. $\delta=3.6$ ppm'de rezonansa gelmiş olan çoklu pik, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$ ve $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ protonlarına aittir. $\delta=3.5$ ppm'de rezonansa gelmiş olan çoklu pik $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ protonlarına aittir. $\delta=3.3$ ppm'de rezonansa gelmiş olan pik $-\text{O}-\text{CH}_3$ grubundaki protonlara aittir. İntegral değerleri de sırasıyla; 1.0:1.15:2.96:1.21:1.61 olup; sırasıyla 2:2:6:2:3 protona karşılık gelmektedir (Spektrum 4. 3.).



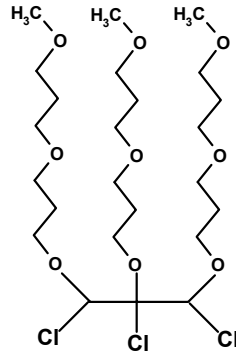
Spektrum 4. 3. (II) nolu bileşiğin fosfor ile eşleşmiş ^1H NMR spektrumu

(II) nolu bileşiğin ESI- MS kütle spektrumunda $[\text{PN}(\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_4)\text{Cl}]_3$ kapalı formülüne sahip bileşiğin hesaplanan moleküler iyon piki 730 m/z dir.. Spektrumda $[\text{M}+\text{Na}]^+$ moleküler iyon piki 752.3 m/z olarak gözlenmektedir. Aynı zamanda klor izotop pikleri yapıda 3 tane klor atomu olduğunu da göstermektedir (Spektrum 4. 4.**).**



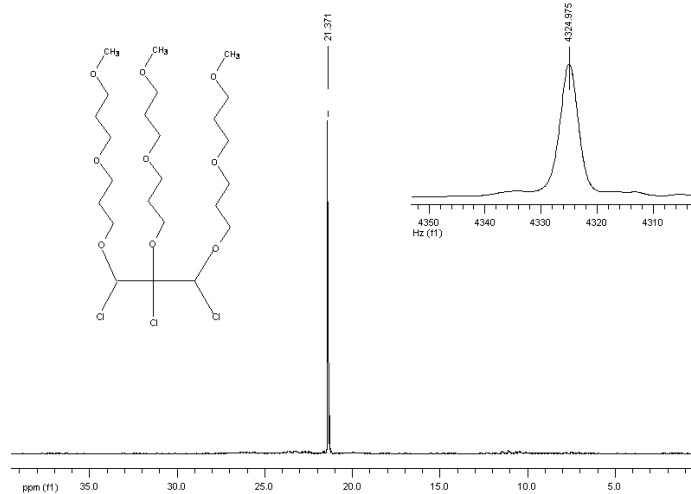
Spektrum 4. 4. (II) nolu bileşiğin ESI- MS kütle spektrumu

4.5.2. (III) Bileşiğinin Yapı Analizi



Şekil 4. 2. (III) nolu bileşiğin yapısı

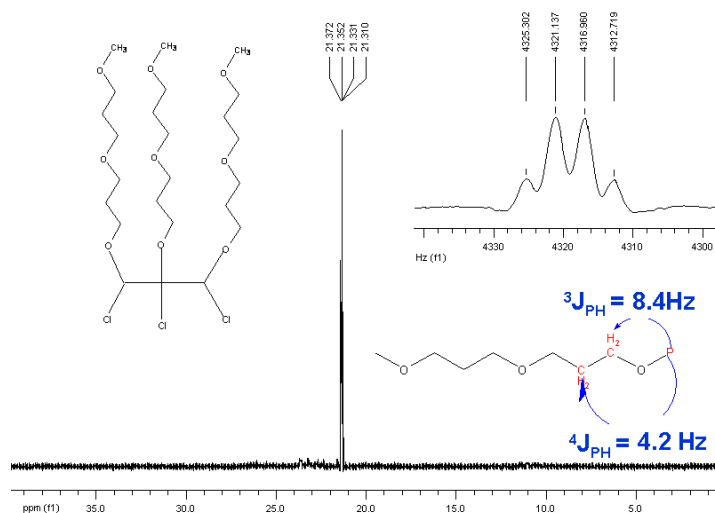
^{31}P NMR Spektrumu: (III) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (298°K) A_3 spin sistemindedir. $\delta=21.4\text{ppm'}$ de $\text{P}[(\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_3)\text{Cl}]$ grubundaki her bir fosforun kimyasal çevresinin aynı olmasından ve her sübstütientin trimer halkasının aynı yönünde olmasından dolayı keskin tek pik gözlenmiştir (Spektrum 4. 5.).



Spektrum 4. 5. (III) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu

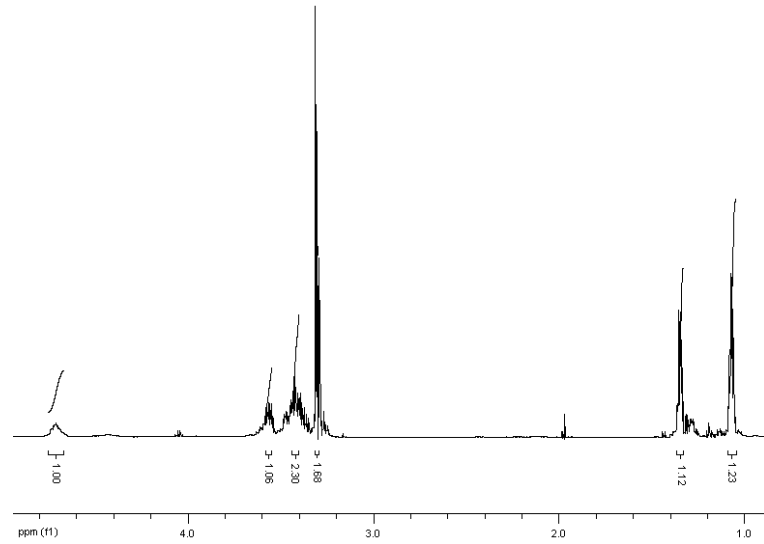
(III) nolu bileşiğin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumunda, $\delta=21.4$ ppm'de rezonansa gelmiş olan çoklu pik, $\text{P}[(\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_3)\text{Cl}]$ grubunda bulunan fosfor atomuna aittir. Bu pik, fosfor atomlarının kimyasal çevresindeki komşu karbon

atomların üzerinde bulunan protonlardan dolayı çoklu olarak yarılmıştır. Fosfor atomu, kimyasal çevresindeki üç bağ ötesindeki protonlardan dolayı 8.4 Hz ile yarılmıştır ($^3J_{PH} = 8.4$ Hz), dört bağ ötesindeki protonlardan dolayı 4.2 Hz ile yarılmıştır ($^4J_{PH} = 4.2$ Hz) (Spektrum 4.6.).



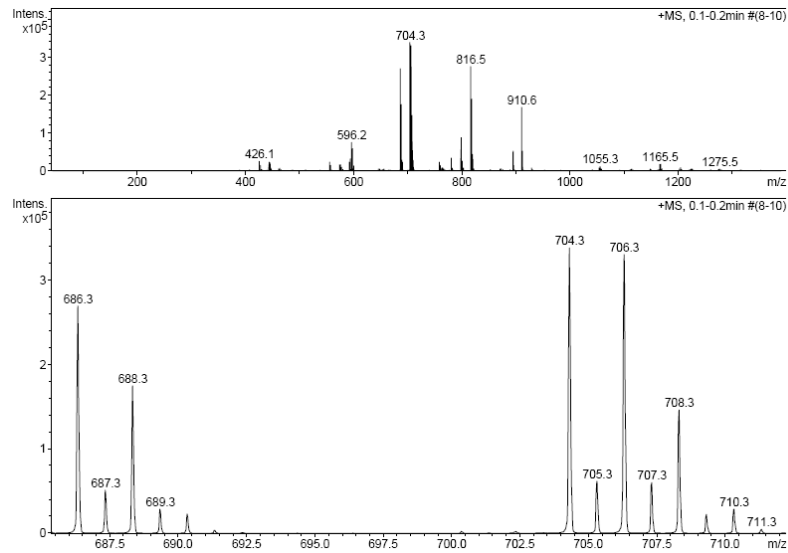
Spektrum 4. 6. (III) nolu bileşiğin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu

(III) nolu bileşiğin fosfor ile eşleşmiş ^1H NMR spektrumunda, $\delta=4.7$ ppm'de rezonansa gelmiş olan pik, fosfor atomuna bağlı $\text{P}-\text{OCH}_2$ protonlarına aittir. Bağlı bulundukları fosfor atomundan dolayı ve komşu protonlardan dolayı çoklu olarak yarılmıştır. $\delta=3.7$ ppm'de rezonansa gelmiş olan pik fosfor atomuna bağlı $\text{P}-\text{OCH}_2-\text{CH}_2$ protonlarına ait piktir $\delta=3.5$ ppm'de rezonansa gelmiş olan çoklu pik $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ protonlara aittir. $\delta=3.3$ ppm' de rezonansa gelmiş olan pik $-\text{O}-\text{CH}_3$ karbon atomundaki protonlara aittir. $\delta=1.4$ ppm' de rezonansa gelmiş olan pik $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ grubundaki protonlara aittir. $\delta=1.1$ ppm' de rezonansa gelmiş olan pik $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ protonlarına aittir. İntegral değerleri de sırasıyla; 1.0:1.06:2.30:1.68:1:12:1.23 olup; sırasıyla 2:2:4:3:2:2 protona karşılık gelmektedir (Spektrum 4. 7.).



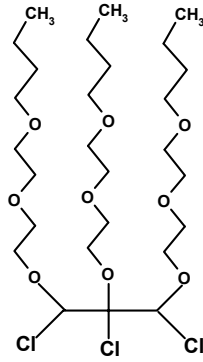
Spektrum 4. 7. (III) nolu bileşiğin fosfor ile eşleşmiş ^1H NMR spektrumu

(III) nolu bileşiğin ESI- MS kütle spektrumunda $[\text{PN}(\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_3)\text{Cl}]_3$ kapalı formülüne sahip bileşiğin teorik moleküler iyon piki 682 m/z dir. Spektrumda $[\text{M}+\text{Na}]^+$ mol piki olan 704.3 m/z olarak gözlenmektedir. Aynı zamanda klor izotop pikleri yapıda 3 tane klor atomu olduğunu göstermektedir (**Spektrum 4. 8.**).



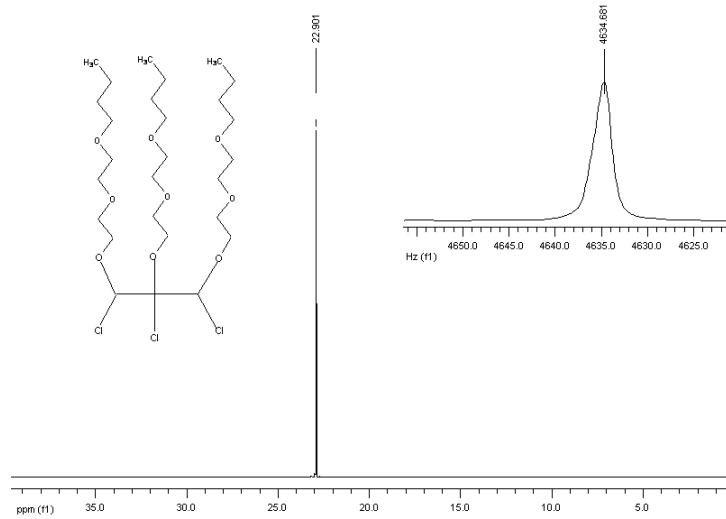
Spektrum 4. 8. (III) nolu bileşiğin ESI- MS kütle spektrumu

4.5.3. (IV) Bileşiğinin Yapı Analizi



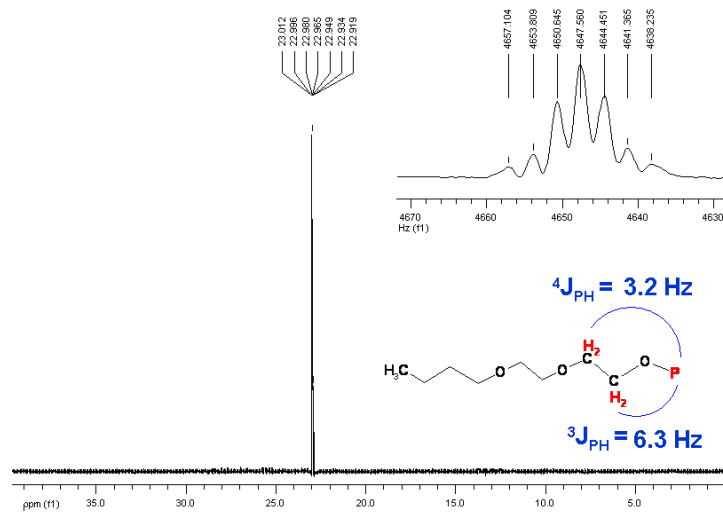
Şekil 4. 3. (IV) nolu bileşiğin yapısı

^{31}P NMR Spektrumu: (IV) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu (298°K) A_3 spin sistemindedir. $\delta=22.9\text{ppm}$ ' de $\text{P}[(\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_3)\text{Cl}]$ grubundaki her bir fosforun kimyasal çevresinin aynı olmasından dolayı ve her sübstütientin trimer halkasının aynı yönünde olmasından dolayı keskin tek pik gözlenmiştir (Spektrum 4. 9.).



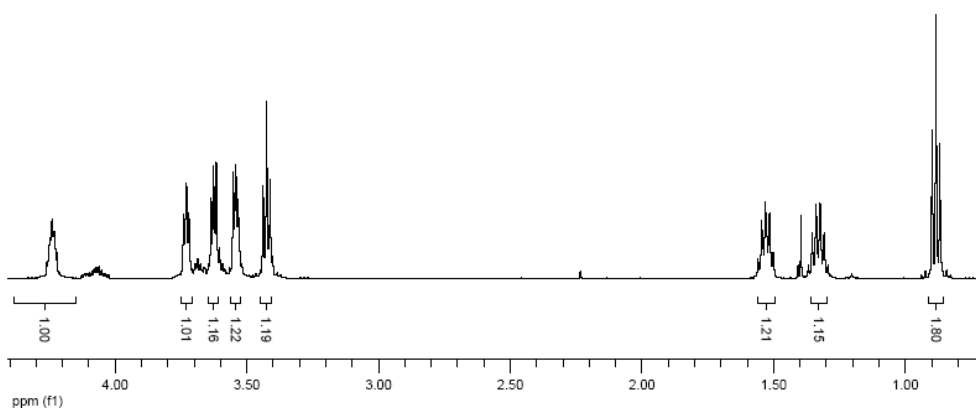
Spektrum 4. 9. (IV) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu

(IV) nolu bileşiğin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumunda, $\delta=22.9$ ppm'de rezonansa gelmiş olan çoklu pik, $\text{P}[(\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_3)\text{Cl}]$ grubunda bulunan fosfor atomuna aittir. Bu pik, fosfor atomlarının kimyasal çevresindeki komşu karbon atomların üzerinde bulunan protonlardan dolayı çoklu olarak yarılmıştır. Fosfor atomunun kimyasal çevresindeki üç bağ ötesindeki protondan dolayı 6.3 Hz ile yarılmıştır ($^3J_{\text{PH}} = 6.3$ Hz). Ayrıca fosfor atomunun dört bağ ötesindeki protonlardan dolayı 3.2 Hz ile yarılmıştır ($^4J_{\text{PH}} = 3.2$ Hz) (Spektrum 4. 10.).



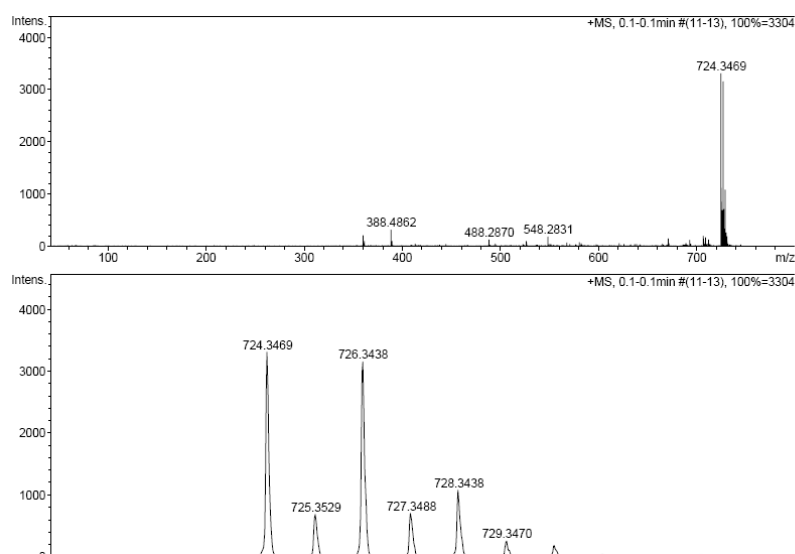
Spektrum 4. 10. (IV) nolu bileşiğin proton ile eşleşmiş ^{31}P NMR spektrumu

(IV) nolu bileşiğin fosfor ile eşleşmiş ^1H NMR spektrumunda, $\delta=4.3$ ppm'de rezonansa gelmiş olan pik, fosfor atomuna bağlı $\text{P}-\text{OCH}_2$ protonlarına aittir. Bağlı bulundukları fosfor atomundan dolayı ve komşu protonlardan dolayı çoklu olarak yarılmıştır. $\delta=3.7$ ppm'de rezonansa gelmiş olan pik fosfor atomuna bağlı $\text{P}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ protonlarına ait piktir $\delta=3.6$ ppm'de, $\delta=3.5$ ppm' de ve $\delta=3.4$ ppm' de rezonansa gelmiş olan çoklu pikler protonlara aittir. $\delta=1.5$ ppm' de ve $\delta=1.4$ ppm' de rezonansa gelmiş olan çoklu pikler $-\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ karbon atomundaki protonlara aittir. $\delta=0.9$ ppm' de rezonansa gelmiş olan pik, $-\text{CH}_3-$ grubundaki protonlara aittir. İntegral değerleri de sırasıyla; 1.0:1.01:1.16:1.22:1.19:1.21:1.15:1.78 olup; sırasıyla 2:2:2:2:2:2:2:3 protona karşılık gelmektedir (Spektrum 4. 11.).



Spektrum 4. 11. (IV) nolu bileşiğin fosfor ile eşleşmiş ¹H NMR spektrumu

(IV) nolu bileşiğin ESI- MS kütle spektrumunda $[\text{PN}(\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_3)\text{Cl}]_3$ kapalı formülüne sahip bileşiğin teorik moleküler iyon piki 723 m/z dir. Spektrumda $[\text{M}]^+$ moleküler iyon piki olan 724.3 m/z olarak gözlenmektedir. Aynı zamanda piklerin bağıl bollukları yapıda 3 tane klor atomu olduğunu göstermektedir (**Spektrum 4.12.**).



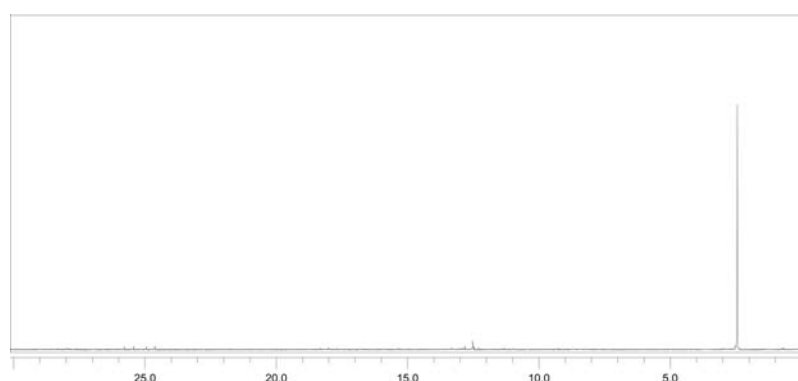
Spektrum 4. 12. (IV) nolu bileşiğin ESI- MS kütle spektrumu

Tablo 4. 4. Sentezlenen (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) nolu bileşiklerin ^{31}P , ^1H NMR kimyasal kaymaları ve Kütle analiz sonuçları

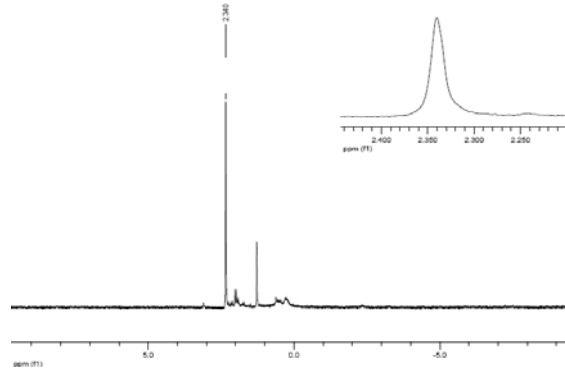
Bileşik no	^{31}P NMR ^a			^1H NMR		Kütle Sonucu ^b			Çözünürlük (Saf su, Kloroform, Dietileter)
	ppm	Spin sistemi	Spektrum	O-P- <u>NH-R-COOH</u>	O-P- <u>NH-CH₂</u>	Teorik	Sonuç	Spektrum	
V	2.4	A ₃	4. 13.	5.25	2.27	930	929	4. 14.	çözünüyor
VI	2.3	A ₃	4. 15.	5.27	2.22	968	972	4. 16	çözünüyor
VII	2.3	A ₃	4. 17.	5.26	2.25	1014	1015	4. 18.	çözünüyor
VIII	1.6	AA ₂	4. 19.	5.24	2.25	882	883	4. 20.	çözünüyor
IX	1.8	A ₃	4. 21.	5.12	2.31	924	973 (M+COOH)	4. 22.	çözünüyor
X	1.8	A ₃	4. 23.	5.27	2.42	966	967	4. 24.	çözünüyor
XI	1.08	A ₃	4. 25.	5.25	2.21	925	925	4. 26.	çözünüyor
XII	1.95	A ₃	4. 27.	5.25	2.27	966	967	4. 28.	çözünüyor
XIII	1.9	A ₃	4. 29.	5.24	2.24	1008	1009	4. 30.	çözünüyor

^a 298 °K’ de CDCl₃ çözücüsü içerisinde 202,38 MHz ile ^{31}P NMR ölçümleri yapıldı

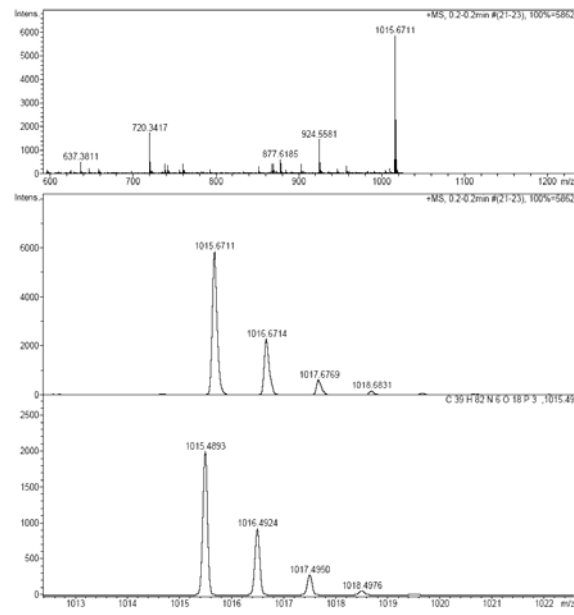
^b ESI MS tekniği ile kütle spektrometresinde yapıldı.



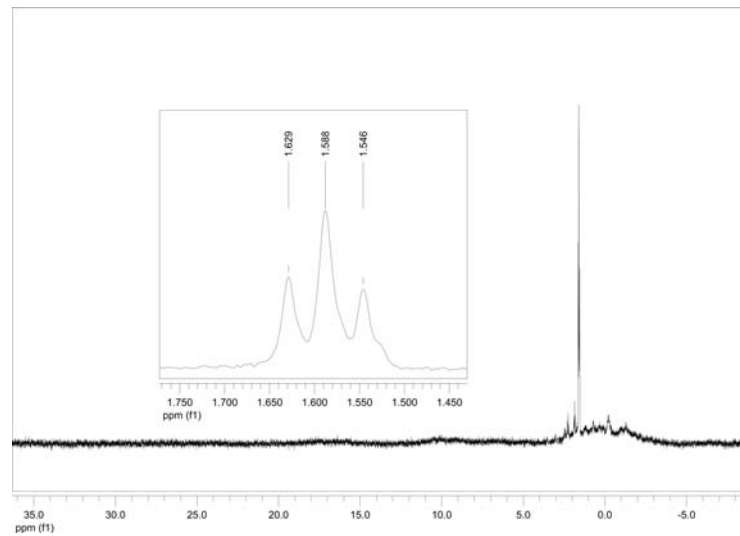
Spektrum 4. 13. (V) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu



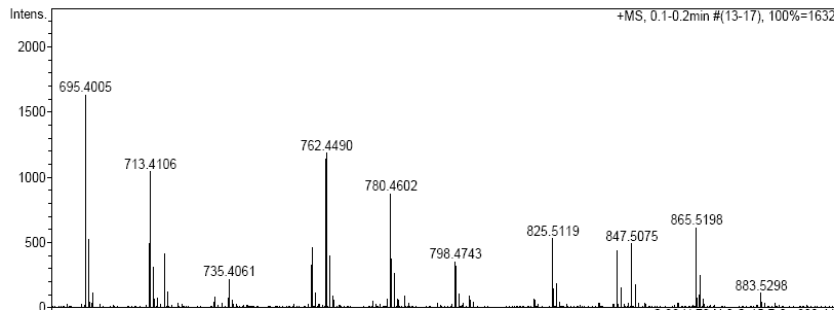
Spektrum 4. 17. (VII) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu



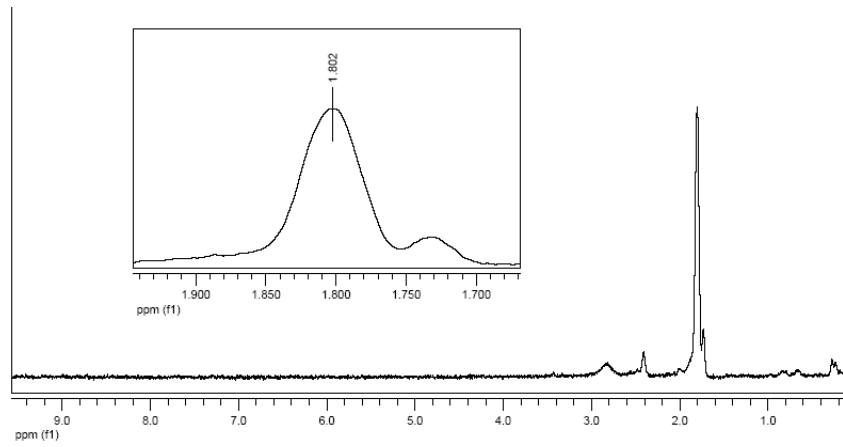
Spektrum 4. 18. (VII) nolu bileşiğin ESI- MS kütle spektrumu



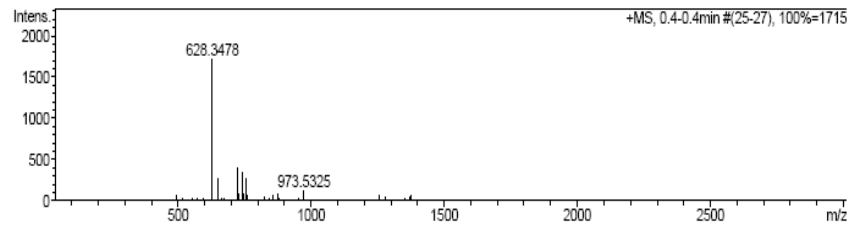
Spektrum 4. 19. (VIII) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu



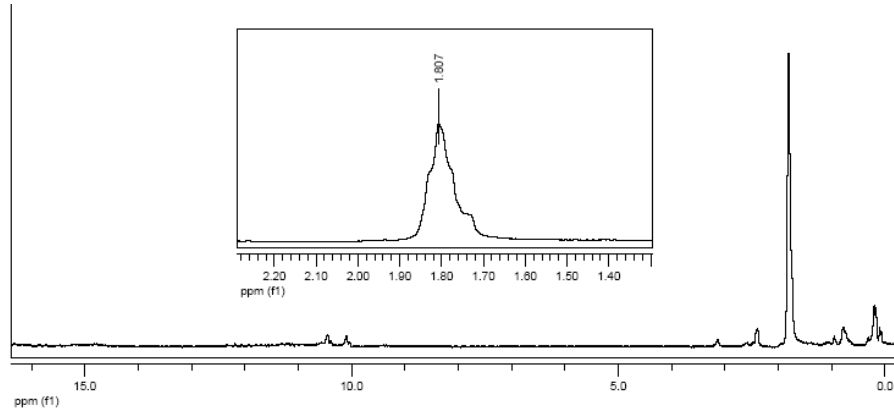
Spektrum 4. 20. (VIII) nolu bileşiğin ESI MS kütle spektrumu



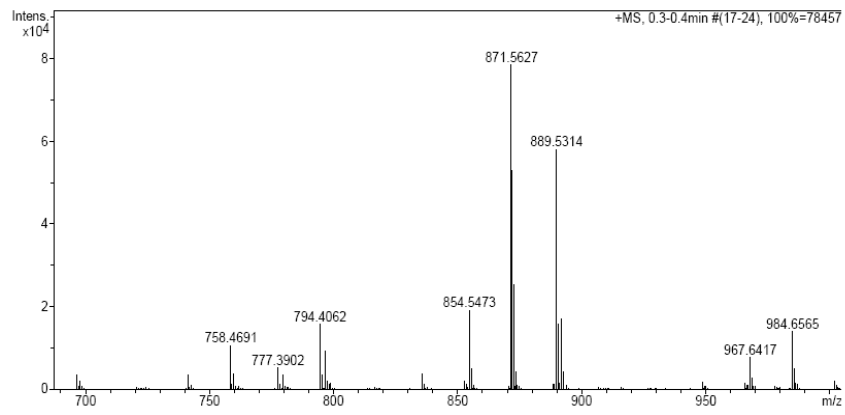
Spektrum 4. 21. (IX) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ³¹P NMR spektrumu



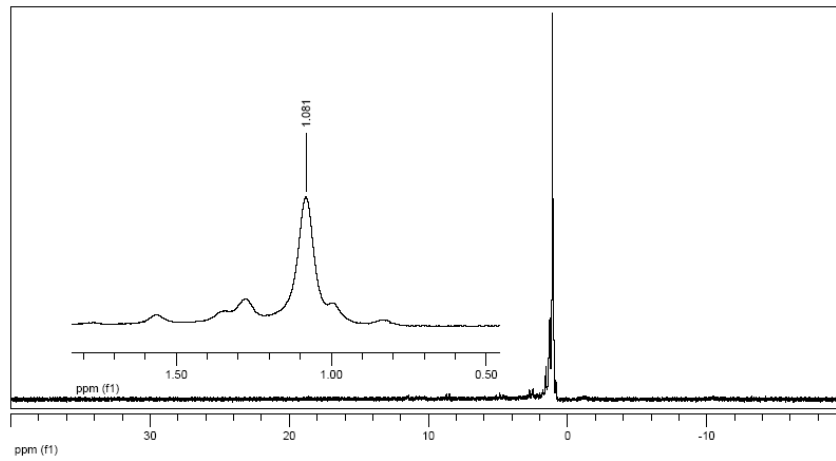
Spektrum 4. 22. (IX) nolu bileşiğin ESI MS kütle spektrumu



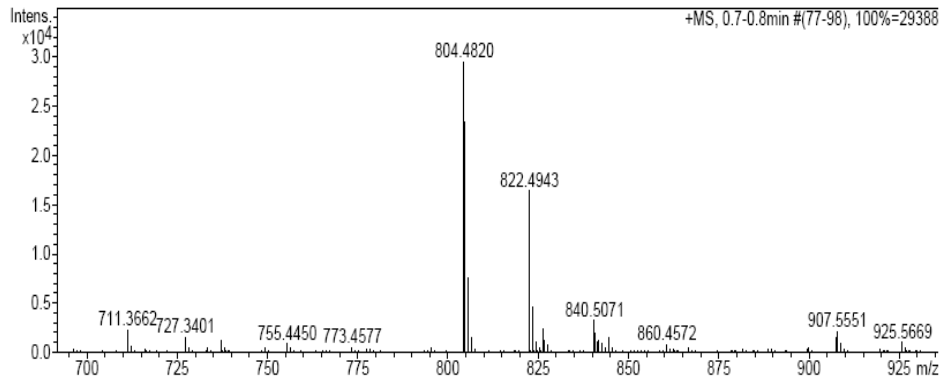
Spektrum 4. 23. (X) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu



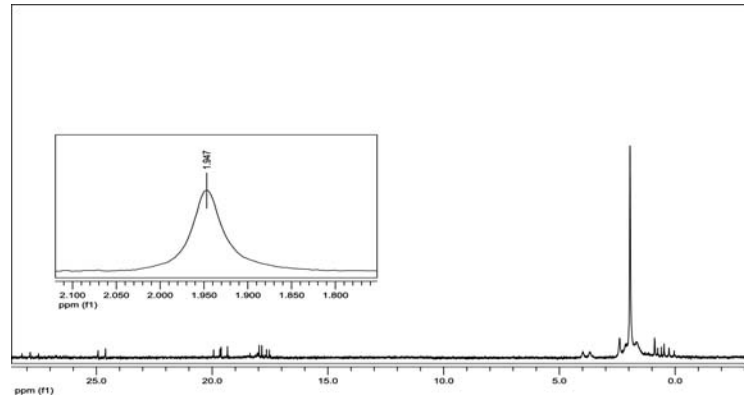
Spektrum 4. 24. (X) nolu bileşiğin ESI MS kütle spektrumu



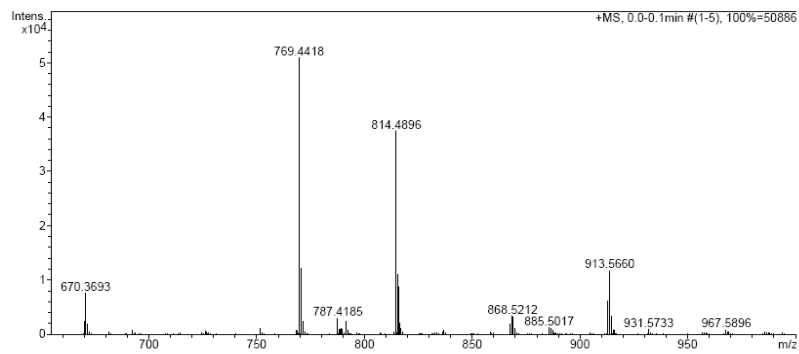
Spektrum 4. 25. (XI) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu



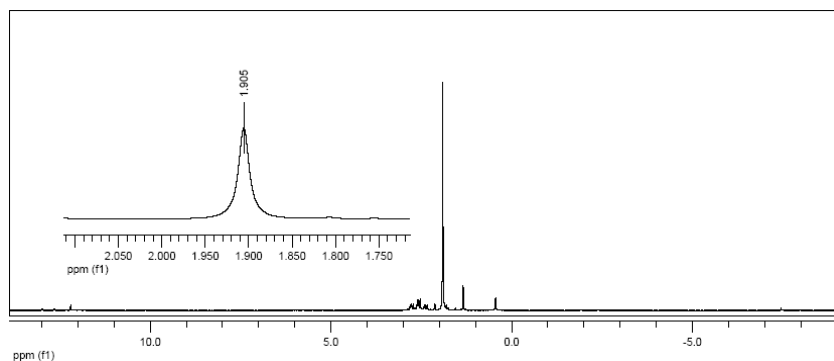
Spektrum 4. 26. (XI) nolu bileşiğin ESI MS kütle spektrumu



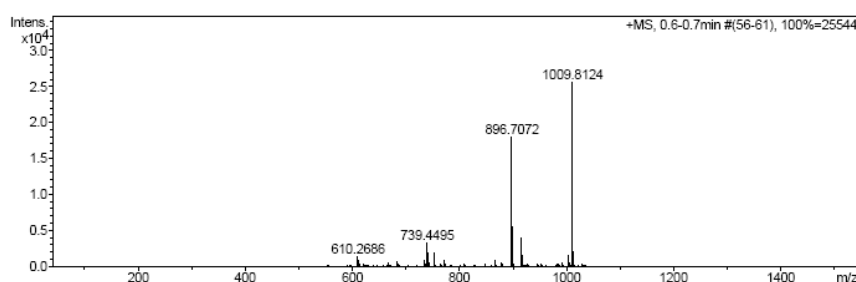
Spektrum 4. 27. (XII) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ³¹P NMR spektrumu



Spektrum 4. 28. (XII) nolu bileşiğin ESI MS kütle spektrumu



Spektrum 4. 29. (XIII) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu



Spektrum 4. 30. (XIII) nolu bileşiğin ESI MS kütle spektrumu

4. 6. Ninhidrin Testi:

0.2g ninhidrin 50mL saf su içinde ve 2mg bileşik 1mL saf su içinde çözündü. 1mL' lik çözelti 50mL' lik çözelti içerisine ilave edildi. Ninhidrin, tam çözünene kadar kaynatıldı. Çözeltinin renk değişimi mor menekşe ise test sonucu pozitif (+), sarı ise test sonucu negatif (-) olduğu anlaşıldı. Sonucun mor menekşe (+) olması serbest haldeki primer amin ($-\text{NH}_2$) grubunun bulunduğunu, sarı renk (-) olması ise ($-\text{NH}_2$) grubunun süstitüe olarak ($-\text{NH}$) sekonder amin oluşturduğunu göstermektedir [<http://www.chemistry.ccsu.edu./glagovich/teaching/316/qualanal/tests/ninhiydrin.html>].

4. 7. Kritik Çözelti Sıcaklığı Ölçümü:

Saf amfifilik bileşik, % 5-10 (w/v) miktarınca saf su içinde 100 mL' lik yuvarlak dipli balon içerisinde çözündü. Sulu çözeltinin sıcaklığı cıvalı termometre ile kontrol edilerek ısıtıldı. Çözelti içerisinde beyaz bulanıklaşmanın görüldüğü

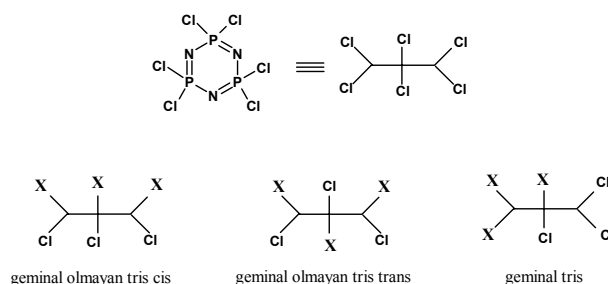
andaki sıcaklık bileşimin kritik çözelti sıcaklığıdır (CST) (Critical Solution Temperature).

5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

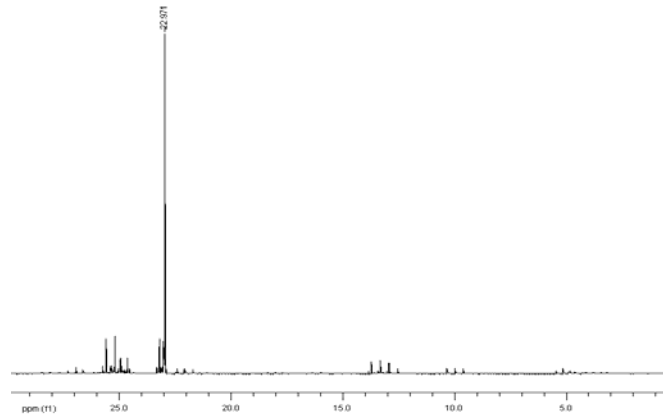
Bu çalışmada öncelikle trimer halkasındaki fosfor atomlarına bağlı aynı yöndeki klor atomların hidrofilik süstitüent gruplar ile yer değiştirmesi sağlandı. Bir tarafı hidrofilik süstitüent grupları ile bağlı trimer halkasındaki diğer klor atomlarının da hidrofobik süstitüent grupları ile yer değiştirmesi sağlanarak amfifilik halkalı fosfazen bileşikleri sentezlendi. Sentezlenen amfifilik halkalı fosfazen bileşiklerinin saf su içindeki termosensitif özellikleri incelendi ve CST (Critical Solution Temperature) sıcaklıkları ölçüldü.

Hidrofilik süstitüent grup olan trietilen glikol monometil eter, dipropilen glikol monometil eter ve dietilen glikol monobutil eter grupları ile heksaklorosiklotrifosfazen bileşiği, -60°C de etkileştirildi. Reaksiyon ürünlerinden geminal olmayan tris cis izomerinin verimi diğer izomerlerin veriminden daha fazla olması sebebiyle -60°C de gerçekleştirildi. Bu çalışmada amaç, halka düzleminin bir tarafında hidrofilik grupların, diğer tarafında da hidrofobik grupların bağlı olduğu fosfazen türevlerini elde etmek olması sebebiyle oluşan ürünlerden geminal olmayan tris cis türev izole edilerek saflaştırıldı.

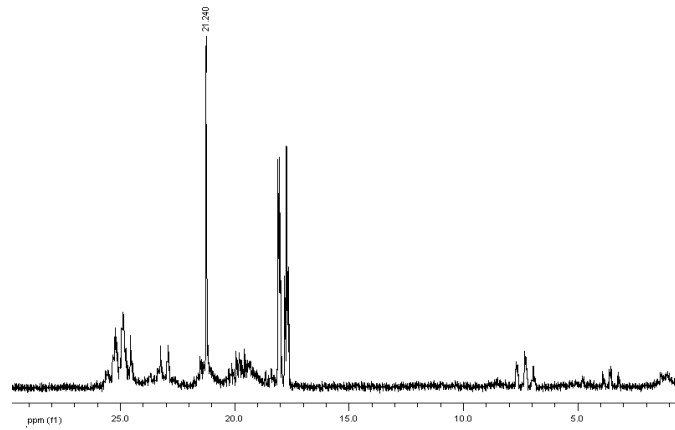
Hidrofilik süstitüent grupların heksaklorosiklotrifosfazen ile reaksiyonlarında sadece geminal olmayan tris cis bileşiğinin oluşmadığı, bunun yanında di-, tetra süstitüe ürünlerin ve tris süstitüe ürünlerden geminal ve geminal olmayan trans bileşiklerin de oluştuğu, reaksiyon karışımlarının proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumlarından ve TLC'lerden gözlemlendi (Spektrum 5.1.)(Spektrum 5.2.)(Spektrum 5.3.).



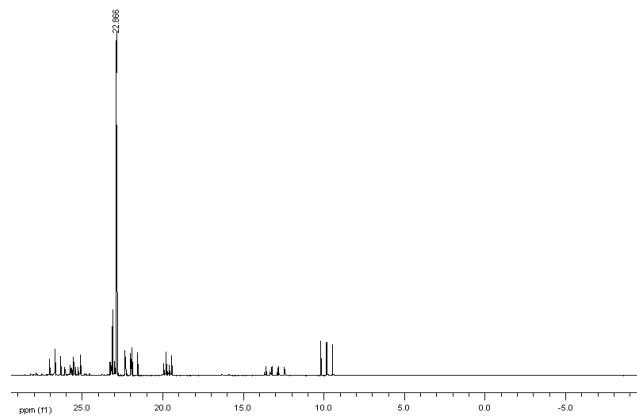
Şekil 5. 1. Heksaklorosiklotrifosfazenin tris süstitüent ile oluşabilecek izomerleri X: süstitüent



Spektrum 5. 1. Trietilen glikol monometil eter ile heksaklorosiklotrifosfazenin 3:1 mol oranındaki reaksiyon karışımının proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu

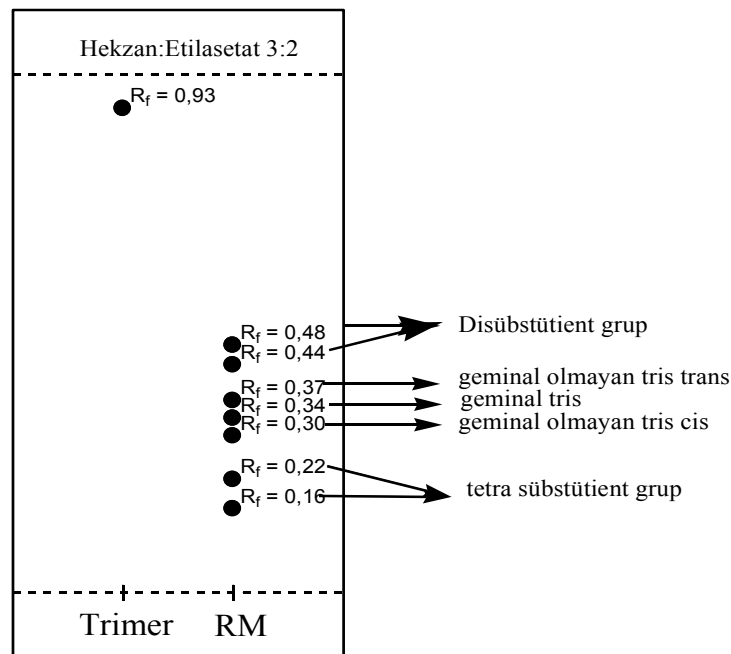


Spektrum 5. 2. Dipropilen glikol monometil eter ile heksaklorosiklotrifosfazenin 3:1 mol oranındaki reaksiyon karışımının proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu



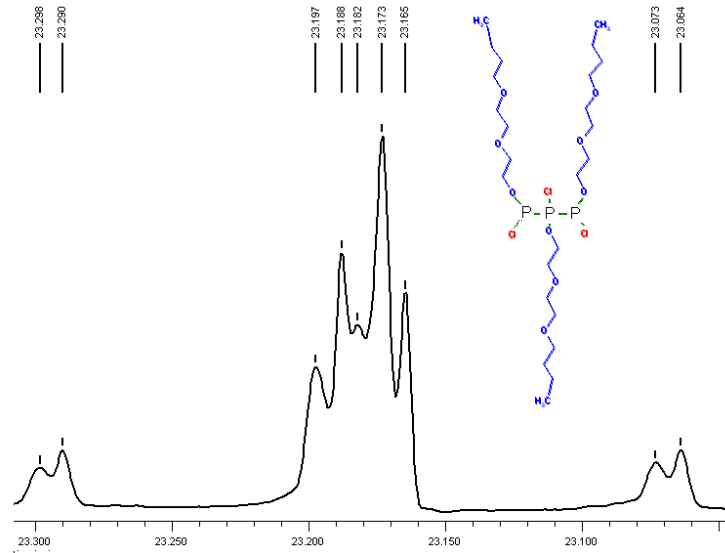
Spektrum 5. 3. Dietilen glikol monobutil eter ile heksaklorosiklotrifosfazenin 3:1 mol oranındaki reaksiyon karışımının proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu

Örneğin; Dietilen glikol monobutil eter ile trimerin 3:1 mol oranındaki reaksiyonu sonucu elde edilen karışımı TLC ile incelendi. TLC de gözlenen spotlardan izole edilebilenler karakterize edildi. Bu reaksiyon sonucunda elde edilen bileşiklerden geminal tris, geminal olmayan tris trans, geminal olmayan tris cis izomerleri 3:2 hekzan:etilasetat çözücü sisteminin yürütücü olarak kullanıldığı, silikajel (230-400 mesh, 205g) dolgulu (61cm) kolon kromatografisi yöntemi ile izole edildi (**Şekil 5.2.**). İzole edilen bileşikler proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumlarından elde edilen sonuçlar ile karakterize edildi.



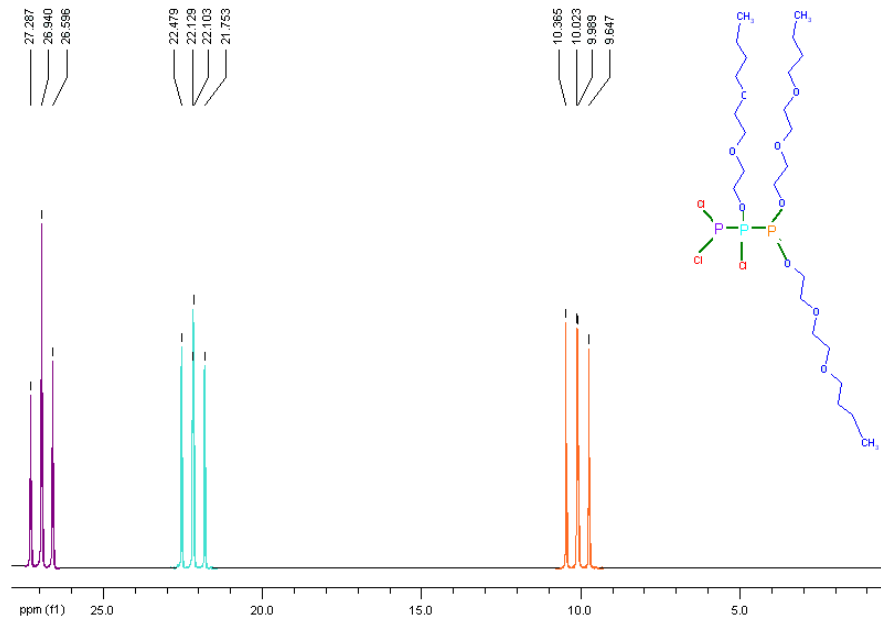
Şekil 5. 2. (IV) nolu bileşiğin reaksiyon karışımının TLC örneği

Geminal olmayan tris trans ürün **Spektrum 5. 4.**' de görüldüğü üzere bir AA'_2 spin sistemine sahiptir. $\delta_{\text{A}} = 23.20$ ppm $\delta_{\text{A}'} = 23.16$ ppm' de rezonansa gelmiştir ve eşleşme sabiti $J_{\text{AA}'} = 18$ Hz' dir.



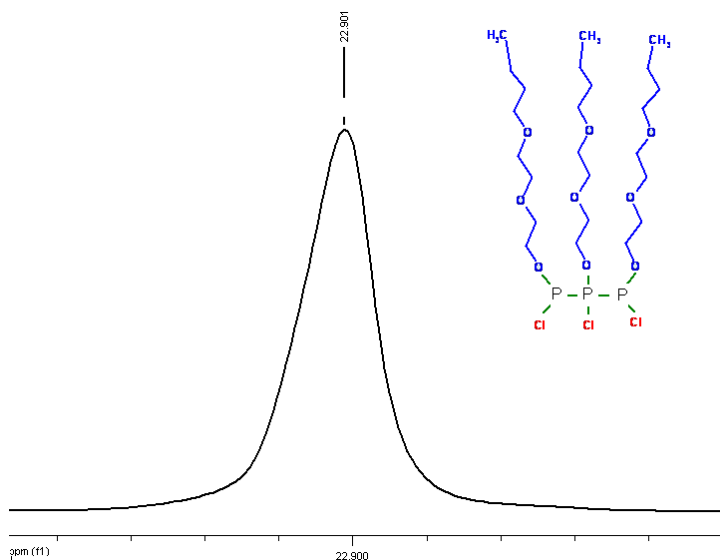
Spektrum 5. 4. Trans- 1,3,5- trisdiethylenglikolmonobutyleter-triklorosiklotrifosfazen bileşiminin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu

Geminal tris ürünün ^{31}P NMR spektrumu (**Spektrum5. 5.**) değerlendirildiğinde; ABX spin sistemine sahip olduğu görülmektedir. $\delta_A = 26.94$ ppm, $\delta_B = 22.11$ ppm, $\delta_X = 10$ ppm’ de rezonansa gelmiştir. $J_{AB} = 70.6$ Hz, $J_{AX} = 69.2$ Hz, ve $J_{BX} = 76.2$ Hz olarak bulunmuştur.



Spektrum 5. 5. 1,1,3-trisdiethylenglikolmonobutyleter-triklorosiklotrifosfazen bileşiminin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu

Geminal olmayan tris cis ürünün ise ^{31}P NMR spektrumunda, her üç fosforun da eş değeri olması sebebiyle A_3 spin sistemine sahip olduğu ve $\delta_A = 22.9$ ppm' de tek pik gözlenmiştir (**Spektrum 5. 6.**).



Spektrum 5. 6. (IV) nolu bileşiğin proton ile eşleşmemiş ^{31}P NMR spektrumu

Bu tez çalışması için yapılan, hidrofilik sübstütient grupların (tri-eten glikol monometil eter, dipropilen glikol monometil eter ve dietilen glikol monobutyl eter) trimer ile reaksiyonları sonucunda, hidrofilik grupların trimer halkasının sadece bir tarafında olduğu geminal olmayan tris cis izomerleri izole edildi.

Konu ile ilgili literatür çalışmalarında, halkalı fosfazenlerin ve polifosfazenlerin hidrofilik gruplar ile etkileştirildikten sonra izole edilmeden hidrofobik gruplar ile reaksiyonlarının gerçekleştirildiği gözlemlendi. Bu tez çalışmasında kullanılan hidrofilik gruplar ile trimerin reaksiyonu sonucunda reaksiyon ortamında çok sayıda bileşiğin oluştuğu gözlemlendi. Reaksiyon karışımının hidrofobik gruplar ile etkileştirildiğinde, çok sayıda farklı bileşik oluşacağı düşüncesiyle, geminal olmayan tris cis izomeri izole edilip, saflaştırıldıktan sonra hidrofobik gruplar (4-aminobutirik asit, 5-aminovalerik asit, 6-aminoheksanoik asit) ile etkileştirildi.

Hidrofilik sübstütient grupların trimer halkasına bağlanmasından sonra elde edilen bileşiklerin (II), (III), (IV) saf su çözücüsünde çözünmediği gözlemlendi. Trimer halkasında bulunan fosfor atomlarına bağlı klor atomlarından dolayı suda çözünmediğine karar verildi.

İzole edilen ve yapı karakterizasyonu yapılan (II), (III), (IV) nolu bileşikler ile 4-aminobutirik asit, 5-aminovaleirik asit ve 6-aminoheksanoik asit ile etkileştirildi ve bu reaksiyonlar sonucu (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) nolu bileşikler elde edildi.

(V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) nolu bileşikler, kolon kromatografi tekniği ile izole edilmeye çalışıldı, fakat amino asit gruplarının uçlarında bulunan –OH grubunun kolon kromatografi dolgu malzemesi olarak kullanılan silika jel ile reaksiyon oluşturup, bileşiklerin yapısının ESI MS ve ³¹P NMR ile yapının bozulduğu gözlemlendi. Bundan dolayı, kolon kromatografi ayırma tekniği (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) nolu bileşikler izole etmek için kullanılamadı.

Bu bileşiklerin saflaştırılması amacıyla reaksiyon karışımları dietil eter çözücüsü ile yıkandı. Sadece organik bir fazın kullanılmasının sebebi, elde edilmek istenen bileşiğin hem saf su hem de organik çözücülerde çözünmesi özelliğinin olması ve saf su kullanıldığında, izole edilmek istenen bileşiğin de amino asit tuzları ile birlikte su fazına geçme ihtimalinin olmasıdır.

4-aminobutirik asit, 5-aminovaleirik asit ve 6-aminoheksanoik asit bileşikler hem –NH₂ hem de –COOH fonksiyonel gruplarına sahiptir. Bu sübstütientlerin hangi fonksiyonel gruptan fosfor atomuna bağlandığını tespit etmek amacıyla (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) nolu bileşiklere, 4-aminobutirik asit, 5-amino valerik asit ve 6-aminoheksanoik asite ninhidrin testi yapıldı [Allcock et. al., 2008]. –NH₂ grubundan etkileşime girmemiş bileşikler için ninhidrin testi sonucunda menekşe rengi gözlemlendi. –NH₂ grubundan etkileşime girmiş olan

bileşiklerde ise sarı renk gözlemlendi (**Resim 5. 1.**) (**Resim 5. 2.**). Test sonuçları **Tablo 5. 1.** de verilmiştir.



Resim 5. 1. NH_2 grubu serbest olan bileşik (+)



Resim 5. 2. NH_2 grubu etkileşime girmiş bileşik (-)

Tablo 5. 1. Bileşiklerin Ninhidrin Test Sonuçları

Bileşik	Ninhidrin Testi Sonucu
4-aminoburitik asit	(+)
5-aminovaleik asit	(+)
6-aminohekzanoik asit	(+)
(V)	(-)
(VI)	(-)
(VII)	(-)
(VIII)	(-)
(IX)	(-)
(X)	(-)
(XI)	(-)
(XII)	(-)
(XIII)	(-)

Ayrıca (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) nolu bileşiklerin fosfor ile eşleşmiş ^1H NMR spektrumları incelendiğinde (Tablo 5. 2.), 4-aminobutirik asit, 5-aminovalerik asit ve 6-aminoheksanoik asit sübstituentlerinin, NH_2 grubunun fosfor atomu ile etkileşmesi sonucu NH protonlarının 5.3 ppm civarında bir kimyasal kaymaya sahip olduğu gözlemlendi. Amino asitler $-\text{COOH}$ grubundan fosfor atomu ile etkileşmiş olsaydı teorik olarak $-\text{NH}_2$ grubuna ait protonlar 2.2 ppm civarında gözlenecekti.

Tablo 5. 2. Sentezlenen bileşiklerin fosfor ile eşleşmiş ^1H NMR spektrum verileri

^1H NMR Spektrum Verileri ^a			
Kimyasal Kaymalar / ppm			
Bileşik	O-P-NH	O-P-NH-CH ₂	O-P-NH-R-COOH
(V)	5.25	2.27	5.25
(VI)	5.27	2.22	5.27
(VII)	5.26	2.25	5.26
(VIII)	5.24	2.25	5.24
(IX)	5.12	2.31	5.12
(X)	5.27	2.42	5.27
(XI)	5.25	2.21	5.25
(XII)	5.25	2.27	5.25
(XIII)	5.24	2.24	5.24

^a 298 °K’ de CDCl_3 çözücüsü içerisinde 499.944 MHz ile ^1H NMR ölçümleri yapıldı

Elde edilen amfifilik bileşiklerin (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII) CST (Critical Solution Temperature) özelliği incelendi (Tablo 5. 3.).

Örneğin; (VIII) nolu bileşiğin saf suda oda koşullarında çözündükten sonraki görünümü ile çözeltinin sıcaklığının artırılması ile değişen görünümü (Resim 5. 3.), (Resim 5. 4.), (Resim 5. 5.), (Resim 5. 6.) da görülmektedir.



Resim 5. 3.

25 °C (VIII) nolu bileşiğin sudaki hali



Resim 5. 4

38 °C (VIII) nolu bileşiğin sudaki hali



Resim 5. 5.

46 °C (VIII) nolu bileşiğin sudaki hali



Resim 5. 6.

74 °C (VIII) nolu bileşiğin sudaki hali

(VIII) nolu bileşik 5% (w/v) oranında saf su içerisinde, 25 °C de çözündüğünde berrak olarak gözlemlendi (**Resim 5.3.**). Çözelti 38°C' e kadar ısıtıldığında bulanıklaşmaya başladı (**Resim 5.4.**) ve 46°C' e kadar ısıtıldığında bulanıklaşmanın arttığı gözlemlendi. Çözelti, 74°C' de tamamen bulanıklaştı (**Resim 5.5.**) (**Resim 5.6.**). 25 °C gelindiğinde, çözeltinin tekrar başlangıçtaki halinin aldığı gözlemlendi (**Resim 5.3.**)

Tablo 5.3. CST sıcaklık değerleri

Bileşik	CST sıcaklığı (°C)
(V)	>100
(VI)	>100
(VII)	>100
(VIII)	38
(IX)	>100
(X)	>100
(XI)	>100
(XII)	>100
(XIII)	44

Yapılan bu tez çalışmasında **(II)**, **(III)**, **(IV)** nolu bileşikler ilk kez sentezlendi. Sentezlenen bu bileşiklerin ilk kez amino asit türevleri ile reaksiyonları yapılarak **(V)**, **(VI)**, **(VII)**, **(VIII)**, **(IX)**, **(X)**, **(XI)**, **(XII)**, **(XIII)** nolu bileşikler elde edildi ve bu bileşiklerin kritik çözelti sıcaklıkları incelendi. Elde edilen bileşiklerin **(V)**, **(VI)**, **(VII)**, **(VIII)**, **(IX)**, **(X)**, **(XI)**, **(XII)**, **(XIII)** hepsinin hem su hem de organik çözücünde çözündüğü, dolayısıyla amfifilik özellik gösterdiği anlaşıldı. Bu bileşiklerden bazıları 100°C' nin altında kritik çözelti sıcaklığı gösterdiler (**Tablo 5. 3.**). Daha önce yapılan çalışmalarda düşük molekül ağırlıklı polifosfazenler ve halkalı fosfazenlerin değişik biyomedikal özellikleri ve bu konu ile ilgili uygulamalara sahip oldukları tespit edilmiş, hem düz zincirli hem de halkalı fosfazenlerin değişik farmasötik ürünler ile etkileşebildiği gözlemlenmiştir. Örneğin; steroid hormonlar, dopamin, enzimler, platinli antitümör ilaçlar ve anestetik ilaçların fosfazenler ile etkileşimleri saptanmıştır [Fantin et al., 1996]. 2000 yılında Song tarafından yapılan bir çalışmada amfifilik fosfazenlerin alt kritik çözelti sıcaklığı vücut sıcaklığına yakın olduğundan bu bileşiklerin lokal ilaç geliştirmelerinde uygulanabileceği önerilmiştir [Song et al., 2000]. 2005 yılında Sohn tarafından yapılan bir başka çalışmada da bir tarafı hidrofilik poli (etilenglikol) diğer tarafı hidrofobik amino asit ester türevleri ile bağlanmış amfifilik tri ve polifosfazenlerin, termosensitif ve biyobozunabilir özellikler gösterebildiği ve yeni ilaç parçalama sistemleri için büyük potansiyele sahip olduğu önerilmiştir [Sohn et al., 2005]. Elde edilen bu bileşikler kritik çözelti sıcaklığı özelliklerinden dolayı sensör olarak kullanılabilme potansiyeline de sahiptir. Kullanılan amino asit türevlerinden 4-aminobutrik asit'in (GABA) memeli canlıların sinir sistemlerinde nörotransmitter olarak kullanılmasından dolayı ve **(VIII)** nolu bileşiğin vücut sıcaklığına yakın bir sıcaklıkta kritik çözelti sıcaklığı göstermiş olmasından dolayı biyomedikal alanda kullanılabilme potansiyeline sahiptir.

KAYNAKLAR

1. ALLCOCK, H.R.; Phosphorus-Nitrogen Compounds, Academic Press, Newyork, (1972)
2. ALLCOCK H. R., Fuller T. J., Mack D. P., Matsumura K., Smeltz M. K., *Macromolecules*, 824, 1977.
3. ALLCOCK H. R., Krogman N. R., Hindenlang M. D., Nair L. S., Laurencin C. T. *Macromolecules*, 8467, 2008
4. ALLEN CW, MacKay JA, "Reactions of 2-Substituted Ethylamines with Hexachlorocyclotriphosphazane", *Inorg. Chem.*, 25, 4628-4632, (1986)
5. ATKINS P. W., *Physical Chemistry*, s. 203, 1998.
6. BARROW G. M., *Physical Chemistry*, s.393-404, 1988.
7. BEŞLİ S., Coles S. J., Davies B., Eaton R. J., Hursthouse M. B., Kılıç A., and Shaw R.A., *Eur J. Inorg. Chem.*, 959-966, 2005.
8. BREZA M., *Polyhedron*, 19,389, (2000)
9. BROCKWAY, L. O.; Bright, W, M. *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 1551 (1943).
10. CRAİG, D.P., Hefferman, M.L., Mason, R., and Paddock, N.L., *J. Chem. Soc. (London)*, 1376, 1961.
11. CRAIG, D.P., and Mitchell, K.A.R., *J. Chem. Soc.*,1482, 1965
12. DEWAR M.J.S., Lucken E.A.C., Whitehead M.A., *J.Chem.Soc.*, 1960
13. DÖRWALD F. Z., *Organic Synthesis on Solid Phase*, s. 6, 2002
14. FANTİN G., Fogagnolo M., Gleria M., Medici A., Minto F., Pedrini P., *Tetrahedron*, 52, 9535, 1996
15. KAISER E., Colescott R. L., Bossinger C. D., Cook P. I., *Analytical Biochemistry*, 34, 595, 1970.
16. LENSINK, C. B.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans* (1984).
17. LEVİNE I. N., *Physical Chemistry*, s.203, 2003.
18. LIEBIG, A., *Ann. Chem.*, 11, 139, (1834)
19. MEYER, K. H., Lotmar, W., Pankow, G.W., *Helv. Chim. Acta.*, 19, 930, 1936.
20. ROSE, H.; *Ann.Chem.*,11,131 (1834)

21. SARIN V. K., Kent S. B. H., Tam J. P. Merrifield R. B., *Analytical Biochemistry*, 117, 147, **1981**.
22. SHAW, R.A., Fitzsimmons, B.W., Smith, B.C., *Chem. Rev.*, 62, 247-281, (1962).
23. SHAW R. A., *Review*, **1975**
24. SHAW, R.A., Fitzsimmons, B.W., Smith, B.C., *Phosphonitrilic Compounds*, **1961**.
25. SOHN Y. S., Jun Y. J., Toti S. U., Kim Y. H., Yu J. Y., Jeong B., Jun M. J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 6173-6176, **2006**.
26. SOHN S. Y., Kim J. K., Song R. Jeong B., *Polymer*, 45, 3081-3084, **2004**.
27. SOHN S. Y., Kim J. K., Toti U. S., Song R., *Biorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15, 3576-3579, **2005**.
28. SONG S. C., Lee S. B., Jin J. I., Sohn Y. S., *Macromolecules*, 32, 2188-2193 **1999**.
29. SONG S. C., Lee S. B., Jin J. I., Sohn Y. S., *Macromolecules*, 32, 7820-7827 **1999**.
30. SONG S. C., Lee S. B., Jin J. I., Sohn Y. S., *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 8315-8316, **2000**.
31. SONG S. C., Cho Y. W., Lee J. R., *Bioconjugate Chem.* 16, 1529-1535, **2005**.
32. SONG S. C., Lee S. B., Jin J. I., Sohn S. Y., *Macromolecules*, 34, 7565-7569, **2001**.
33. STOKES, H.N.; *Chem. Ber.* **1895**.
34. <http://tr.wikipedia.org/wiki/Hidrofil>
35. <http://tr.wikipedia.org/wiki/Hidrofobik>
36. <http://www.chemistry.ccsu.edu./glagovich/teaching/316/qualanal/tests/nihydrin.html>

ÖZGEÇMİŞ

Şener GÜVENALTIN 1983 yılında Kocaeli' nin Karamürsel ilçesinde doğdu. 2001 yılında Karamürsel Süper Lisesi' nden mezun oldu ve aynı yıl Abant İzzet Baysal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü' nde lisans eğitimini başladı. Ağustos 2005' de gönüllü olarak Aksa Akrilik Kimya Sanayi A.Ş.' de staj yaptı. 2006 yılında lisans eğitimini tamamladı. Eylül 2006' da Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Kimya Bölümü Anorganik Kimya Yüksek Lisans eğitimine başladı. Ekim 2007' de TÜBİTAK tarafından desteklenen 107T400 nolu projede çalışmaya başladı. Yüksek Lisans eğitimine halen devam etmektedir.