

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DÖRT DİŞLİ N_2N_2 VEYA N_2O_2 DONÖRLÜ LİGANTLARLA
OKTAKLOROSİKLOTETRAFOSFAZENDEN ELDE EDİLEN TETRAMERİK
FOSFAZEN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZLERİNİN VE YAPILARININ
ARAŞTIRILMASI, ANTİMİKROBİYEL AKTİVİTELERİNİN VE DNA'YA
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

İpek BERBEROĞLU

KİMYA ANABİLİM DALI

**ANKARA
2014**

Her hakkı saklıdır

ETİK

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

Tarih:

İpek BERBEROĞLU

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

DÖRT DİŞLİ N_2N_2 VEYA N_2O_2 DONÖRLÜ LİGANTLARLA
OKTAKLOROSİKLOTETRAFOFSAZENDEN ELDE EDİLEN TETRAMERİK
FOSFAZEN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZLERİNİN VE YAPILARININ
ARAŞTIRILMASI, ANTİMİKROBİYEL AKTİVİTELERİNİN VE DNA'YA
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

İpek BERBEROĞLU

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Zeynel KILIÇ

Bu çalışmada, izohtalaldehit ile N-etiletilendiamin, N-metiletilendiamin ve N-metil-1,3-propandiaminin etkileştirilmesinden elde edilen Schiff bazları $NaBH_4$ ile indirgendi ve dört dişli aminopodand bileşikleri elde edildi (**10-12**). N_2N_2 donör atomlu dört dişli ligandlarla tetramerin ($N_4P_4Cl_8$) kuru THF ortamındaki reaksiyonları sonucunda 2,4-*spiro-ansa-spiro* (**6,8**), 2,6-*spiro-ansa-spiro* (**1,5,7**) ve *spiro-bino-spiro* (**3,9**) fosfazen türevleri sentezlendi. Bu bileşiklerden **1** ve **3**'ün pirolidin ile kuru THF ortamında etkileştirilmesiyle tamamen süstitüe fosfazen türevleri (**2,4**) elde edildi. Sentezlenen fosfazen türevlerinin yapıları element analizi, FTIR, MS, ^1H , ^{13}C - ve ^{31}P -NMR spektrumları ile incelendi. Uygun kristali elde edilebilen **5** ve **7** bileşiklerinin yapısı X-ışınları kırınımı yöntemi ile aydınlatıldı. Fosfazen türevlerinin plasmit DNA ile etkileşimleri ve antimikrobiyel aktiviteleri araştırıldı.

Ekim 2014, 116 sayfa

Anahtar Kelimeler: Tetramerik fosfazen bileşikleri, Spektroskopi, Kristal yapı, Antimikrobiyel aktivite, DNA ile etkileşim

ABSTRACT

Master Thesis

THE SYNTHESSES AND STRUCTURAL INVESTIGATION, ANTIMICROBIAL
ACTIVITY AND DNA INTERACTIONS OF TETRAMERIC PHOSPHAZENE
DERIVATES OBTAINED FROM THE REACTION OF THE TETRADENTATE
N₂N₂ OR N₂O₂ DONOR TYPE LIGANDS WITH
OCTACHLOROCYCLOTETRAPHOSPHAZENE

İpek BERBEROĞLU

University of Ankara

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Zeynel KILIÇ

In this study, N₂N₂ donor-type aminopodands (**10-12**) has been prepared by the reduction of Schiff bases which are synthesized from reaction of isophthalaldehyde with N-ethylethylenediamine, N-methylethylenediamine and N-methyl-1,3-propanediamine with NaBH₄ in dry EtOH. The reaction of octachlorocyclotetraphosphazene (N₄P₄Cl₈) with the ligands produce *2,4-spiro-ansa-spiro* (**6,8**), *2,6-spiro-ansa-spiro* (**1,5,7**) and *spiro-bino-spiro* (**3,9**) tetrameric phosphazene derivatives. **1** and **3** have reacted with pyrrolidine in dry THF and obtained full substitute phosphazene derivatives (**2,4**). The structural investigations of the compounds have been verified by elemental analyses, mass spectrometry (ESI-MS), IR, ¹H, ¹³C, and ³¹P NMR techniques. The solid-state structures of **5** and **7** are also determined by X-ray crystallography. Besides that, the antimicrobial activities were tested and the interactions of plasmid DNA of the compounds were investigated.

October 2014, 116 pages

Key Words: Tetrameric phosphazenes, Spectroscopy, Crystallography , Antimicrobial activity, DNA interactions.

TEŞEKKÜR

Bu konuyu yüksek lisans tezi olarak öneren çalışmalarım sırasında her türlü destek ve ilgisini gördüğüm, değerli bilgi ve tecrübeleriyle bana yön veren danışman hocam, Prof. Dr. Sayın Zeynel KILIÇ'a (Ankara Üniversitesi Kimya Anabilim Dalı) şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım sırasında bana her türlü destekte bulunan ve beni yönlendiren canım hocam Doç. Dr. Nuran ASMAFİLİZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca elinden gelen maddi ve manevi hiçbir benden desteği esirgemeyen annem Meziyet BERBEROĞLU'na, hep yanımda olan ablam Nazlı BERBEROĞLU'na, babam Muammer BERBEROĞLU'na ve dualarıyla güç bulduğum teyzem Şadiye ÖZKANLI'ya çok teşekkür ederim.

İpek BERBEROĞLU

Ankara, Ekim 2014

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI SAYFASI	
ETİK.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ	7
2.1 Fosfazenlerin Tarihi.....	7
2.2 Fosfazenlerin Adlandırılması.....	8
2.3 Fosfazenlerin Sınıflandırılması.....	9
2.3.1 Düz zincirli fosfazenler	10
2.3.2 Halkalı fosfazenler	11
2.3.3 Polimerik fosfazenler	12
2.4 Fosfazenlerin Elektronik Yapısı	15
2.4.1 Düz zincirli fosfazenlerin yapısı.....	15
2.4.2 Halkalı fosfazenlerin yapısı	16
2.5 Fosfazenlerin Sentezi	22
2.5.1 Düz zincirli fosfazenlerin sentezi	22
2.5.2 Halkalı fosfazenlerin sentezi.....	23
2.5.3 Polimerik fosfazenlerin sentezi	27
2.6 Fosfazen Bileşiklerinin Nükleofiller ile Reaksiyonu	29

2.7 Fosfazen Bileşiklerinde Kiralite.....	37
2.7.1 Fosfazen halkasındaki fosfor atomu veya atomları üzerinde stereojeniklik.....	38
2.7.2 Fosfazen halkasına bağlı süstitüent üzerinde stereojeniklik.....	41
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	44
3.1 Materyal	44
3.1.1 Kullanılan cihazlar	44
3.1.2 Kimyasal maddeler	44
3.2 Yöntem	45
3.2.1 Tetraamin bileşiklerinin (10-12) sentez yöntemi.....	45
3.2.2 Kısmen süstitüe 2,6- <i>spiro-ansa-spiro</i> , 2,4- <i>spiro-ansa-spiro</i> ve <i>spiro-bino-spiro</i> fosfazen türevlerinin sentez yöntemi.....	46
3.2.3 Tamamen pirolidin süstitüe <i>spiro-ansa-spiro</i> (2) fosfazen türevinin sentez yöntemi.....	47
3.2.4 Tamamen pirolidin süstitüe <i>spiro-bino-spiro</i> (4) fosfazen türevinin sentez yöntemi.....	48
3.2.5 Maddelelerin antimikrobiyal etkilerinin belirlenmesi yöntemi.....	48
3.2.6 Maddelelrin DNA etkileşiminin belirlenmesi	50
4. DENEYSEL BÖLÜM	52
4.1 Tetraamin bileşiklerinin (10-12) Sentezi.....	52
4.1.1 N ² ,N ^{2'} -[1,3-fenilendi(metilen)]bis(N ¹ -etiletan-1,2-diamin) (10)	52
4.1.2 N ² ,N ^{2'} -[1,3- fenilendi(metilen)]bis(N ¹ - metiletan -1,2-diamin) (11)	52
4.1.3 N ³ ,N ^{3'} -[1,3- fenilendi(metilen)]bis(N ¹ -metilpropan-1,3-diamin) (12)	52
4.2 Kısmen süstitüe fosfazen türevlerinin sentezleri.....	53

4.2.1 18,18,22,22-tetrakloro-1,15-dietil-2,3,13,14-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -16,20-(epiazenofosfenoazeno)-6,10-meteno-16 λ^5 ,18 λ^5 ,20 λ^5 -bis[1,3,2]diazafosfolo[1,2- <i>a</i> :2',1'- <i>f</i>][1,3,5,7,2,4,6] tetraazatrifosfasiklotetradecine (1) ve 1,1'-[1,3-fenilendi(metilen)]bis(7,7,9,9,11,11-hekzakloro-4-etil-1,4,6,8,10,12-hekzaaza-5 λ^5 ,7 λ^5 ,9 λ^5 ,11 λ^5 -tetrafosfaspiro[4.7]dodeka-5,7,9,11-tetraen) (3).....	53
4.2.2 1,15-dietil-18,18,22,22-tetrapirolidin-1-yl-2,3,13,14-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -16,20-(epiazenofosfenoazeno)-6,10-meteno-16 λ^5 ,18 λ^5 ,20 λ^5 -bis[1,3,2]diazafosfolo[1,2- <i>a</i> :2',1'- <i>f</i>][1,3,5,7,2,4,6] tetraazatrifosfasiklotetradecine(2)...	53
4.2.3 1,1'-[1,3-fenilendi(metilen)]bis(4-etil-7,7,9,9,11,11-hekzapirolidin-1-yl-1,4,6,8,10,12-hekzaaza-5 λ^5 ,7 λ^5 ,9 λ^5 ,11 λ^5 - tetrafosfaspiro [4.7]dodeka-5,7,9,11-tetraen) (4).....	54
4.2.4 18,18,22,22-tetrakloro-1,15-dimetil-2,3,14,15-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -16,20-(epiazenofosfenoazeno)-6,10-meteno-16 λ^5 ,18 λ^5 ,20 λ^5 -bis[1,3,2] diazafosfolo [1,2- <i>a</i> :2',1'- <i>f</i>][1,3,5,7,2,4,6] tetraazatrifosfasiklotetradecine (5) ve 18,18,20,20-tetrakloro-1,15-dimetil-2,3,14,15-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,13 <i>H</i> -16,22-epiazeno-6,10-meteno-16 λ^5 ,18 λ^5 ,20 λ^5 ,22 λ^5 -bis[1,3,2] diazafosfolo [1,2- <i>a</i> :2',1'- <i>h</i>][1,3,5,7,9,2,4,6,8]pentaazatetrafosfasikloheksadecine (6).....	54
4.2.5 20,20,24,24-tetrakloro-1,17-dimetil-1,2,3,4,14,15,16,17-octahidro-12 <i>H</i> -18,22-(epiazenofosfenoazeno)-11,7-metano-18 λ^5 ,20 λ^5 ,22 λ^5 -bis[1,3,2]diazafosfinino[1,2- <i>a</i> :2',1'- <i>f</i>][1,3,5,7,2,4,6] tetraazatrifosfasiklotetradecine (7), 19,19,21,21- tetrakloro -1,16-dimetil-2,3,15,16-tetrahidro-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,13 <i>H</i> ,14 <i>H</i> -17,23-epiazeno-6,10-meteno-17 λ^5 ,19 λ^5 ,21 λ^5 ,23 λ^5 -[1,3,2] diazafosfinino [1,2- <i>a</i>][1,3,2]d diazafosfolo [2,1- <i>h</i>][1,3,5,7,9,2,4,6,8] pentaazatetrafosfasikloheksadecine (8) ve 1,1'-[1,3-fenilendi(metilen)]bis(8,8,10,10,12,12-hekzakloro-5-metil-1,5,7,9,11,13-hekzaaza-6 λ^5 ,8 λ^5 ,10 λ^5 ,12 λ^5 -tetrafosfaspiro[5.7]trideca-6,8,10,12-tetraen) (9).....	55
5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	56
5.1 Bileşiklerin Sentezi ile İlgili Yorumlar	56
5.2 Sentezlenen Bileşiklerin Element Analiz Sonuçları	58
5.3 Spektral Analiz Yorumları.....	59
5.3.1 IR spektrumları ile ilgili yorumlar	59
5.3.2 Kütle spektrumu ile ilgili yorumlar.....	60

5.3.3 ³¹ P-NMR spektrumu ile ilgili yorumlar	61
5.3.4 ¹³ C-NMR spektrumları ile ilgili yorumlar	65
5.3.5 ¹ H-NMR spektrumları ile ilgili yorumlar	68
5.4 X-Işınları Yapı Analizi.....	70
5.4.1 Bileşik 5'in yapısı	70
5.4.2 Bileşik 7'nin yapısı	74
5.5 Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri ve DNA ile etkileşimleri	78
5.5.1 Bileşiklerin antimikrobiyel aktiviteleri	78
5.5.2 DNA-Madde Etkileşimi	80
5.5.3 Madde-plazmit DNA karışımının <i>Bam</i> HI ve <i>Hind</i> III enzimleri ile kesimi.....	81
6. SONUÇ.....	83
KAYNAKLAR	86
EKLER.....	91
EK 1 IR SPEKTRUMLARI.....	92
EK 2 KÜTLE SPEKTRUMLARI	97
EK 3 ³¹ P-NMR SPEKTRUMLARI	104
EK 4 ¹³ C-NMR SPEKTRUMLARI.....	108
EK 5 ¹ H-NMR SPEKTRUMLARI	112
ÖZGEÇMİŞ.....	116

SİMGELER DİZİNİ

Å	Angström
EtOH	Etil alkol
e.n.	Erime Noktası
FTIR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
J, Hz	Eşleşme sabiti, Hertz
M ⁺	Moleküler iyon
(M+H) ⁺	Protonlanmış Molekül İyonu
mL	Mililitre
mmol	Milimol
MS	Kütle Spektroskopisi
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
THF	Tetrahidrofuran
°C	Santigrad

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 5.1 İki eşdeğer stereojenik P atomuna sahip dispirofosfazenlerin optik izomerlerinin şematik gösterimi	57
Şekil 5.2 Tüm bileşiklerin oluşacak muhtemel izomerleri, X: Cl,pirolidin	63
Şekil 5.3 C ₁₄ H ₂₂ Cl ₄ N ₈ P ₄ (5) kristalinin ORTEP çizimi	72
Şekil 5.4 C ₁₄ H ₂₂ Cl ₄ N ₈ P ₄ (5) kristalinin fosfazen ve <i>spiro</i> halkalarının konformasyonları.....	73
Şekil 5.5 C ₁₆ H ₂₆ Cl ₄ N ₈ P ₄ (7) kristalinin ORTEP çizimi	74
Şekil 5.6 C ₁₆ H ₂₆ Cl ₄ N ₈ P ₄ (7) kristalinin fosfazen ve <i>spiro</i> halkalarının konformasyonları.....	76
Şekil 5.7 C ₁₆ H ₂₆ Cl ₄ N ₈ P ₄ (7) kristalinin paketlenme diyagramı	77
Şekil 5.8 Bileşik 2'nin a. B. cereus b. B .subtilis c. S. aureus suşu üzerine disk difüzyon yöntemi ile antibakteriyel aktivitesi	79
Şekil 5.9 pBR322 plazmid DNA ile inkübe edilen farklı konsantrasyonlardaki fosfazenlerin elektroforetik sonuçları, a.1, b.2, c.3, d.4, e.6, f.7, g.9, i.10, j.11, k.12	81
Şekil 5.10 pUC18 plazmid DNA ile inkübe edilen fosfazen bileşiklerinin <i>Bam</i> HI enzimi ile kesme deneyleri sonucu elde edilen elektroforetogramları.....	82
Şekil 5.11 pUC18 plazmid DNA ile inkübe edilen fosfazen bileşiklerinin <i>Hind</i> III enzimi ile kesme deneyleri sonucu elde edilen elektroforetogramları.....	82

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 5.1 Sentezlenen bileşiklerin fiziksel özellikleri	58
Çizelge 5.2 Sentezlenen bileşiklerin element analizi sonuçları	59
Çizelge 5.3 IR spektrumlarına ait karakteristik pikler	60
Çizelge 5.4 Bileşiklerin kütle spektrumu verileri	61
Çizelge 5.5 Bileşiklerin ³¹ P-NMR spektrum verileri (kimyasal kayma değerleri ppm, eşleşme sabitleri Hz olarak verilmiştir)	64
Çizelge 5.6 Bileşiklerin ³¹ P-NMR spektrum verileri	64
Çizelge 5.7 Sentezlenen bileşiklerin ¹³ C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz)	65
Çizelge 5.8 Sentezlenen bileşiklerin ¹³ C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz)	66
Çizelge 5.9 Sentezlenen bileşiklerin ¹ H-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz)	68
Çizelge 5.10 Sentezlenen bileşiklerin ¹ H-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz)	69
Çizelge 5.11 Bileşik 5'nin kristal verileri ve yapının çözülmesine ait parametreler	70
Çizelge 5.12 Bileşik (5)'nin bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°)	73
Çizelge 5.13 Bileşik 7'nin kristal verileri ve yapının çözülmesine ait parametreler	74
Çizelge 5.14 Bileşik 5'nin N atomunun sapma değerleri (Å)	75
Çizelge 5.15 Hidrojen bağı tablosu (Å, °)	76
Çizelge 5.16 Bileşik (7)'nin bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°)	77
Çizelge 5.17 Bileşiklerin antimikrobiyel aktiviteleri (A=Amfisilin, C=Kloroamfenikol, K=Ketokonazol)	78
Çizelge 5.18 Bileşiklerin MIC (Minimal inhibisyon konsantrasyonu) değerleri	79

1. GİRİŞ

Fosfazenler, yapılarında -P=N birimlerini içeren bileşiklerdir. Bu bileşiklerin dikkat çeken özellikleri, yüksek polimerlerden düşük mol kütleli oligomerlere kadar birçok farklı yapıda bulunabilmeleridir (Jaeger ve Gleria 1998). 1960'lı yıllar itibariyle, organik ve anorganik kimya arasındaki sınırdaki oldukça büyük ilerleme olmuştur ve hiçbir fosfor-azot kimyasından daha değerli olmamıştır. Özellikle düz zincirli ve halkalı fosfazenler, sadece sentez ve mekanik incelemeler açısından değil, sıradışı yapısal özellikleri ve polimer kimyasındaki yerleri açısından da geniş ilgi görmüştür (Allcock 1972).

Düz zincirli ve halkalı fosfazen bileşikleri üzerine yapılan çalışmalar 1950'li yıllardan itibaren derinleşmiş olsa da, ilk araştırmalar 19. Yüzyılda başlamıştır. İlk keşfedilen halkalı fosfazen bileşiği heksaklorosiklotrifosfazen ($N_3P_3Cl_6$) dir (Allcock 1972).

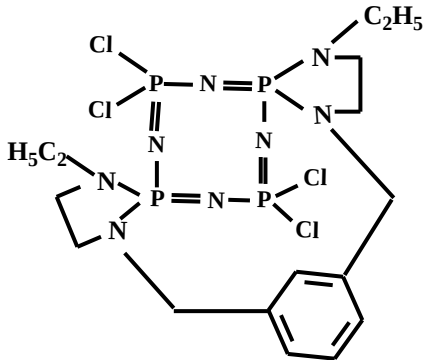
1960'lar ve ilerleyen yıllarda 700'den fazla farklı polimer sentezlenmiştir (Allcock 2007).

Fosfazen bileşikleri, bilim ve teknoloji alanında birçok uygulamada kullanılır. Örneğin lineer fosfazenler, yüksek termal kararlılıkları (J. P. Critchley 1983) , yanmaya karşı dirençleri (Potin ve De Jaeger 1991), kuvvetli kimyasallara, güçlü asitlere ve bazlara karşı gösterdikleri direnç sayesinde (Allcock 1972) biomedikal alanında (Allcock 1990) ve seramiklerde (Allcock 1992) kullanılabilir. Aynı şekilde halkalı fosfazen oligomerleri, antitümör etkilerinden dolayı (Brandt vd. 1985) biyolojik aktif materyal olarak, böcek öldürücü (Haiduc 1970) ve gübre (Krishnamurthy ve Sau 1978), alevlenmeyi geciktirici (Allen 1993) olarak kullanılır. Aziridin grupları içeren fosfazenlerin DNA'yı parçalayarak kanserli hücrelerin büyümesini önlediği bulunmuştur (Brandt vd. 2001). Bazı aminofosfazenler, antibakteriyal (Konar vd. 2000) etki göstermiştir.

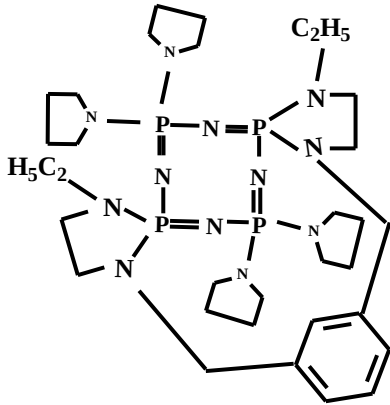
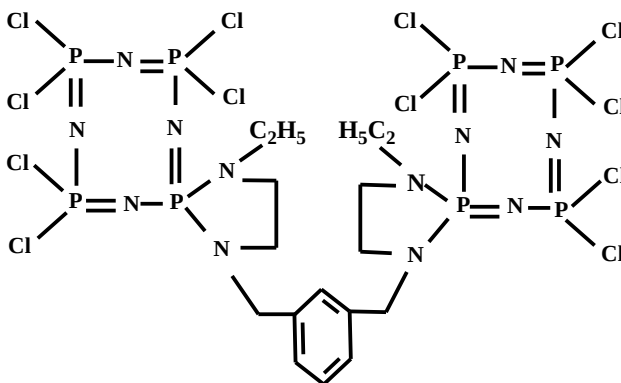
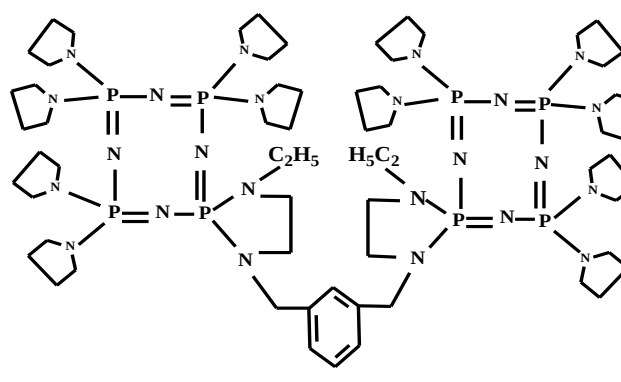
Bu çalışma kapsamında, izoftalaldehit ile alifatik diaminlerin (N-metiletilediamin, N-etiletilediamin, N-metil-1,3-diaminopropan... vb.) alkol ortamındaki reaksiyonları sonucunda Schiff bazları sentezlendi. Bu Schiff bazları alkol ortamında NaBH₄ ile indirgenerek dört dişli amin bileşiklerine dönüştürülmüştür. Daha sonra elde edilen tetradent ligantların THF ortamında tetramer ile reaksiyonu sonucu 2,6- *spiro-ansa-spiro* (sas), 2,4-*spiro-ansa-spiro*(sas) ve *spiro-bino-spiro* yapısında(sbs) fosfazen türevleri sentezlendi. Bu bileşiklerin açık yapıları ve isimleri çizelge 1.1’de verilmiştir. Sentezlenen fosfazen türevlerinin pirolidin ile etkileştirilmesi ile tamamen süstitüe bileşikler elde edilmiştir.

Sentezlenen tüm fosfazen bileşikleri orijinal olup, yapıları IR, MS, ¹H-, ¹³C-, ³¹PNMR yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Ayrıca sentezlenen fosfazen bileşikleri ve tetradent aminlerin bazı bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyel aktiviteleri, stotoksik etkileri ve DNA ile etkileşimleri incelenmiştir.

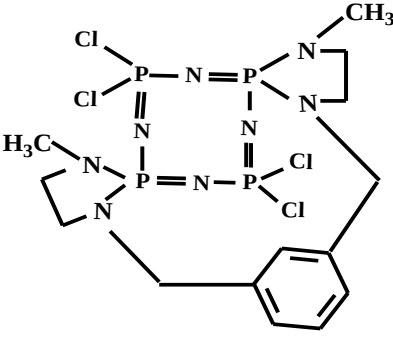
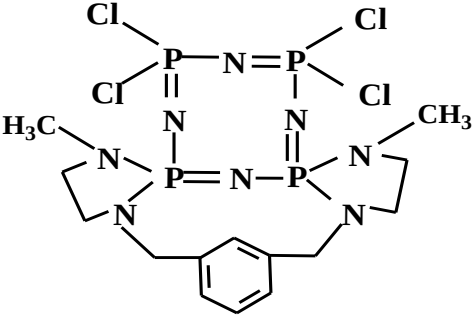
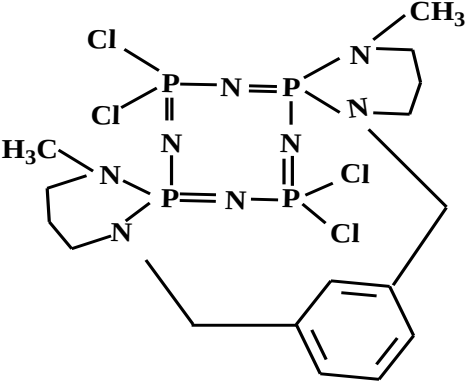
Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapıları ve adları

Bileşik No	Açık Yapısı	Ad
1		IUPAC: 18,18,22,22-tetrakloro-1,15-dietil-2,3,13,14-tetrahidro-1<i>H</i>,5<i>H</i>,15<i>H</i>-16,20-(epiazenofosfenoazeno)-6,10-meteno-16λ⁵,18λ⁵,20λ⁵-bis[1,3,2]diazafosfolo[1,2-<i>a</i>:2',1'-f][1,3,5,7,2,4,6]tetraazat rifosfasiklotetradecine Genel: 2,6-sas-tetrakloro-tetrasiklofosfazen

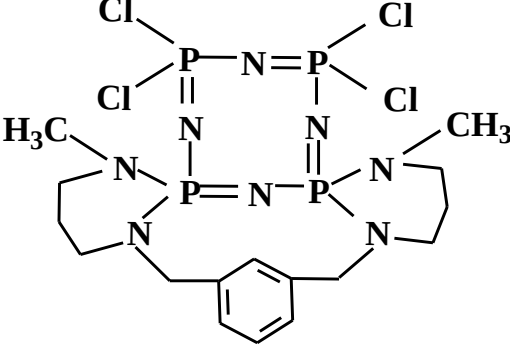
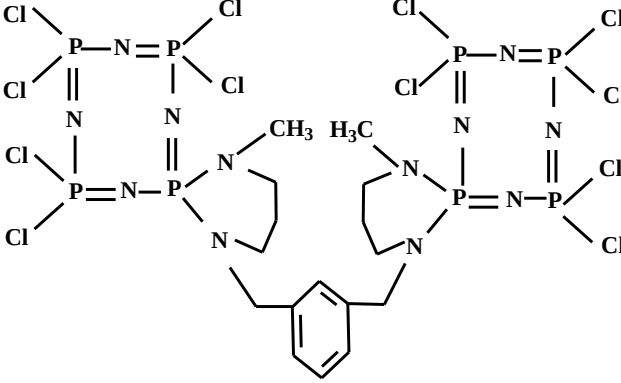
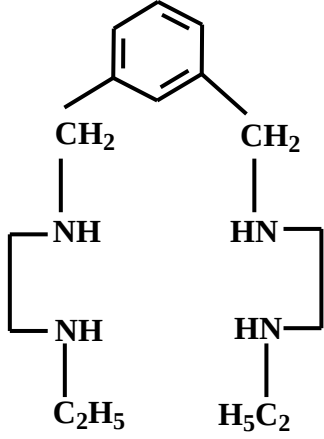
Çizelge 1.2 Sentezlenen bileşiklerin açık yapıları ve adları (devam)

2		IUPAC:1,15-dietil-18,18,22,22-tetrapirrolidin-1-yl-2,3,13,14-tetrahydro-1H,5H,15H-16,20-(epiazenofosfenoazeno)-6,10-meteno-16λ^5,18λ^5,20λ^5-bis[1,3,2]diazafosfolo[1,2-a:2',1'-f][1,3,5,7,2,4,6]tetraazatrifosfasiklotetradecine Genel: 2,6-sas-tetrapirrolidino-tetrasiklofosfazen
3		IUPAC:1,1'-[1,3-fenilendi(metilen)]bis(7,7,9,9,11,11-hekzakloro-4-etil-1,4,6,8,10,12-hekzaaza-5λ^5,7λ^5,9λ^5,11λ^5-tetrafosfaspiro[4.7]dodeka-5,7,9,11-tetraen) Genel: sbs-bis(4,6,8-hekzakloro-tetrasiklofosfazen)
4		IUPAC:1,1'-[1,3-fenilendi(metilen)]bis(4-etil-7,7,9,9,11,11-hekzapirolidin-1-yl-1,4,6,8,10,12-hekzaaza-5λ^5,7λ^5,9λ^5,11λ^5-tetrafosfaspiro[4.7]dodeka-5,7,9,11-tetraen) Genel: sbs-bis(4,6,8-hekzapirolidino-tetrasiklofosfazen)

Çizelge 1.3 Sentezlenen bileşiklerin açık yapıları ve adları (devam)

5		IUPAC:18,18,22,22-tetrakloro-1,15-dimetil-2,3,14,15-tetrahidro-1H,5H,13H-16,20-(epiazenofosfenoazeno)-6,10-meteno-16λ⁵,18λ⁵,20λ⁵-bis[1,3,2] diazafosfolo [1,2-a:2',1'-f][1,3,5,7,2,4,6] tetraazatrifosfasiklotetradecine Genel: : 2,6-sas-tetrakloro-tetrasiklofosfazen
6		IUPAC:18,18,20,20-tetrakloro-1,15-dimetil-2,3,14,15-tetrahidro-1H,5H,13H-16,22-epiazeno-6,10-meteno-16λ⁵,18λ⁵,20λ⁵,22λ⁵-bis[1,3,2] diazafosfolo [1,2-a:2',1'-h][1,3,5,7,9,2,4,6,8]pentaa zatetrafosfasikloheksadecine Genel: : 2,4-sas-tetrakloro-tetrasiklofosfazen
7		IUPAC:20,20,24,24-tetrakloro-1,17-dimetil-1,2,3,4,14,15,16,17-octahidro-12H-18,22-(epiazenofosfenoazeno)-11,7-metano-18λ⁵,20λ⁵,22λ⁵-bis[1,3,2]diazafosfinino[1,2-a:2',1'-f][1,3,5,7,2,4,6] tetraazatrifosfasiklotetradecine Genel: : 2,6-sas-tetrakloro-tetrasiklofosfazen

Çizelge 1.4 Sentezlenen bileşiklerin açık yapıları ve adları (devam)

8		IUPAC:19,19,21,21-tetrakloro -1,16-dimetil-2,3,15,16-tetrahidro-1H,5H,13H,14H-17,23-epiazeno-6,10-meteno-17λ⁵,19λ⁵,21λ⁵,23λ⁵-[1,3,2] diazafosfinino [1,2-a][1,3,2]d diazafosfolo [2,1-h][1,3,5,7,9,2,4,6,8] pentaazatetrafosfasiklohekzadecine Genel: 2,4-sas-tetrakloro-tetrasiklofosfazen
9		IUPAC:1,1'-[1,3-fenilendi(methylene)]bis(8,8,10,10,12,12-hekzakloro-5-metil-1,5,7,9,11,13-hekzaaza-6λ⁵,8λ⁵,10λ⁵,12λ⁵-tetrafosfaspino[5.7]trideca-6,8,10,12-tetraen) Genel: sbs-bis(4,6,8-hekzapirolidino-tetrasiklofosfazen)
10		IUPAC:N²,N^{2'}-[1,3-fenilendi(metilen)]bis(N¹-etiletan-1,2-diamin)

Çizelge 1.5 Sentezlenen bileşiklerin açık yapıları ve adları (devam)

11		IUPAC: N ² , N ^{2'} -[1,3-fenilendi(metilen)]bis(N ¹ -metiletan -1,2-diamin)
12		IUPAC: N ³ , N ^{3'} -[1,3-fenilendi(metilen)]bis(N ¹ -metilpropan-1,3-diamin)

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Fosfazenlerin Tarihi

Halkalı ve uzun zincirli fosfazen bileşikleri üzerine yapılan çalışmalar 1950’li yıllardan itibaren derinleşmiş olsa da, ilk araştırmalar 19. Yüzyılda başlamıştır. İlk keşfedilen fosfazen bileşiği heksaklorosiklotrifosfazen ($N_3P_3Cl_6$) dir ve 1834 yılında Rose tarafından NH_4Cl ile PCl_5 ‘in reaksiyonu sonucunda oluştuğu farkedilmiştir. Gerhardt ve Laurent tarafından, bu azot, fosfor ve klor içeren kararlı molekülün ampirik formülü $NPCl_2$ olarak verilmesinin ardından Gladstone, Holmes ve Wichelhnus’un molekülün buhar yoğunluğunu ölçmeleriyle birlikte moleküler formülün $N_3P_3Cl_6$ olduğu bulunmuştur (Allcock 1972) .

Stokes 19. yy’da halkalı yapıdaki heksaklorosiklotrifosfazeni hazırlamış ve bu molekülü serinin, $(NPCl_2)_n$, ilk üyesi olarak kabul etmiş, ardından homologlarını, $n=3-7$, tanımlamıştır. Ayrıca bu bileşiklerin aminoliz ve hidroliz reaksiyonları ve ısıtılmaları ile ortaya çıkan inorganik kauçukların polimerizasyon reaksiyonları üzerinde çalışmıştır (Shaw 1962).

1950’lerin sonunda, halofosfazenlerin halo gruplarının farklı organik süstitüentlerle yerdeğiştirme tepkimeleri sonucu oldukça farklı özellikte birçok organofosfazen bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları x-ışınları difraksiyon yöntemi, titreşim spektroskopisi (IR), NMR ve diğer fiziksel tekniklerle aydınlatılmıştır (Allcock 1972) .

Stokes’in elde ettiği, benzende çözünmeyen çapraz bağlı inorganik kauçuktan sonra, 1964’de Allcock ve Kugel, reaksiyonun ısıtma süresinin azaltmış ve benzen, toluen, sikloheksan ve tetrahidrofuranda çözünebilen lineer poli(diklorofosfazen) elde edilmiştir. Böylece polimerdeki klor atomları, birçok farklı nükleofil ile yerdeğiştirebilir hale gelmiştir (Stone 2006).

Fosfazenlerin P=N zincirlerinden dolayı organik çözücülerde çözülebilmesi ve halkalı fosfazen bileşiklerinin bir kısmının kiral özellik göstermesi , bu bileşiklere olan ilgiyi artırmaktadır (Davies vd. 2000, Bilge vd. 2004).

2.2 Fosfazenlerin Adlandırılması

Temel olarak fosfazenler kendini tekrar eden -NPR₂ birimlerinden oluşur. Adlandırmaya önce süstituentlerin yerleri ve sayısı belirtilerek başlanır ve ardından numaralandırılmaya fosfordan daha elektronegatif özellikte olan azot atomundan başlanır. Eğer sistem halkalı yapıda ise süstituentlerin ardından başına siklo- öneki gelir. Ardından polimerizasyon derecesi tri, tetra, penta,... ekleri ile belirtilir. Çift bağların yerleri latince olarak belirtildikten sonra -en eki ilave edilir.

Çizelge 2.1 Bazı fosfazen bileşiklerinin adlandırılması

	1-Diklorofosfinil-2,2,2,-triklorofosfazen (N-diklorofosforil-P-triklorofosfazen)
	2,2,4,4,6,6-Hekzaklorosiklotrifosfazen 2,2,4,4,6,6.-Hekzaklorsiklotrifosfaza-1,3,5-trien 2,2,4,4,6,6-Hekzaklorosiklotrifosfaza-2λ⁵,4 λ⁵,6 λ⁵-1,3,5-trien
	2,2,4,4,6,6,8,8- Oktaklorosiklotetrafosfazen 2,2,4,4,6,6,8,8-Oktaklorosiklotetrafosfaza-1,3,5,7-tetraen 2,2,4,4,6,6,8,8-Oktaklorosiklotetrafosfaza-2λ⁵,4 λ⁵,6 λ⁵,8 λ⁵-1,3,5,7-tetraen

Bunun dışında daha kısa ve sistematik olmayan bir adlandırma daha mevcuttur. Bu adlandırmada çift bağların yerleri ve uygun durumlarda sübstitüentlerin yerleri ve çift bağların sayısı belirtilmez. Sübstitüentlerin aynı fosfor atomuna bağlı olduğu durumda yapı geminal, farklı fosfor atomlarına bağlı ise nongeminal olarak belirtilir (Şekil 2.1). Nongeminal yapının cis- ve trans- olmak üzere iki izomeri vardır ve izomer türleri ismin başına italik olarak yazılır (Allcock 1972).

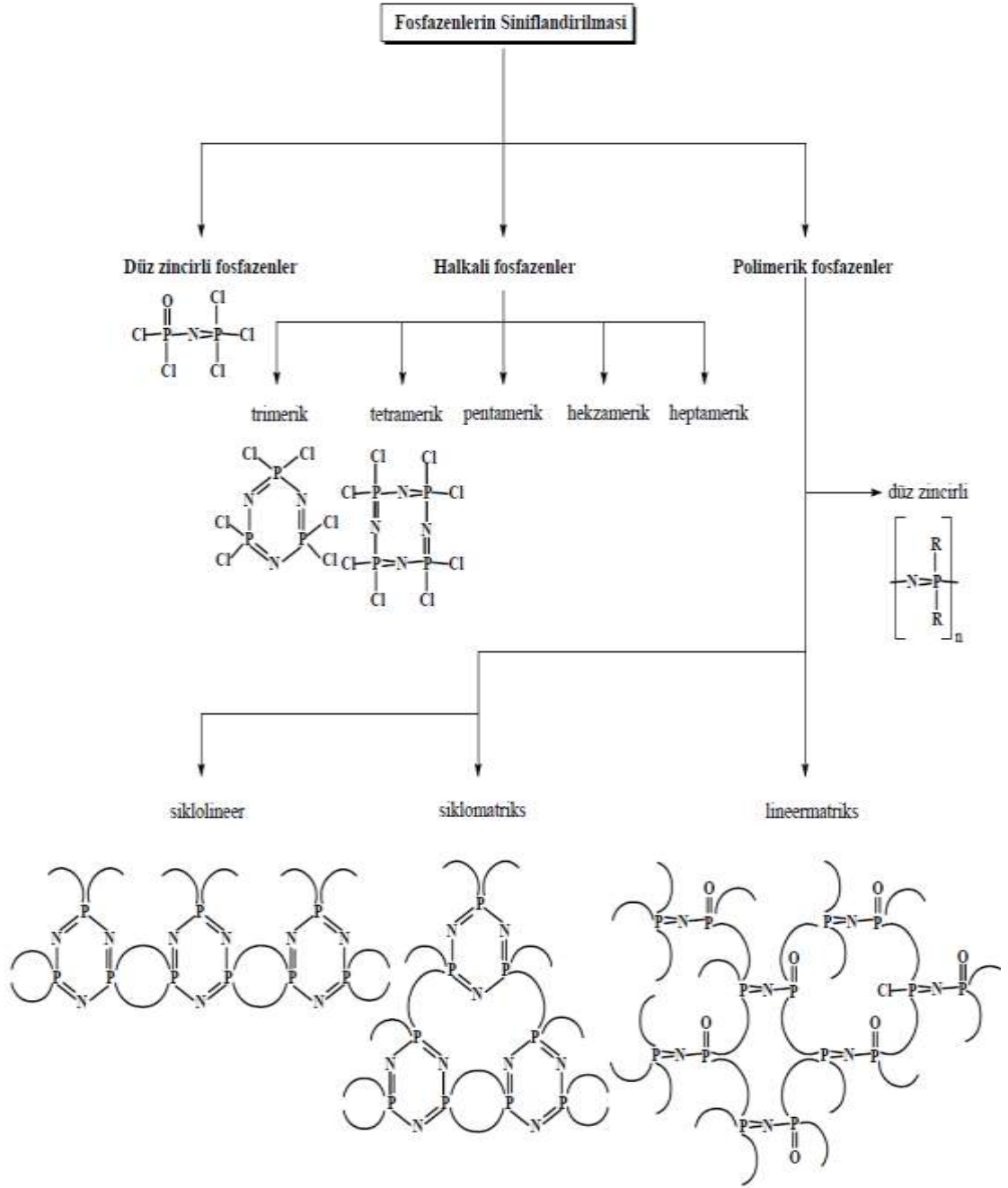


Şekil 2.1 Bis(metilamino)-tetraklorsiklotrifosfazen' in geminal ve non-geminal yapısı

Ayrıca, fosfazen bileşiğinde fosforların yaptığı bağ sayısını belirtmek için, sübstitüentlerin yerleri ve cinsleri belirtildikten sonra $n\lambda^m$ ifadesi (n ; fosforun numarası, λ ; fosforların yeri, m ; fosforun yaptığı bağ sayısı) yazılır. Ardından fosfaza terimi eklenir, çift bağ sayısı belirtildikten sonra -en eki eklenir.

2.3 Fosfazenlerin Sınıflandırılması

Fosfazenler yapısal olarak, düz zincirli (lineer), halkalı (siklo) ve polimerik fosfazenler olmak üzere üç grupta toplanır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Fosfazenlerin sınıflandırılması

2.3.1 Düz zincirli fosfazenler

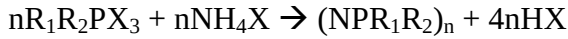
(R)HN=PX₃ veya X₂P(Y)-N=PX₃ (R:alkil; X:halojen, alkil, aril, alkoksi, amino; Y=O, S) tipi bileşiklerdir. İlk olarak 1919 yılında Staundinger ve Mayer tarafından elde

edilmişlerdir ve çıkış maddesi olarak azid ve fosfinlerin kullanıldığı yöntem Staundinger tepkimesi olarak bilinmektedir (Staundinger ve Mayer 1919).

2.3.2 Halkalı fosfazenler

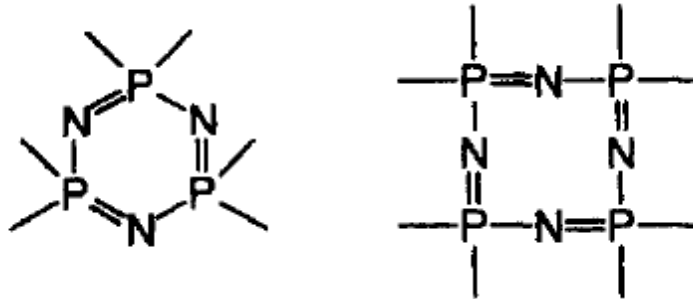
Halkalı fosfazenler $(-N=PX_2)_n$ ($n= 3-12$) genel formülü ile gösterilen bileşiklerdir. Siklofosfazenler üç veya daha çok sayıda $-N=P-$ biriminin tekrar etmesi ile oluşur. Siklotrifosfazen ve siklotetrafosfazenler bu serinin en bilinen üyeleridir. Ayrıca beş, altı ve yedi $-N=P-$ grubu içeren homologları da bulunmaktadır fakat bunlar daha az karşılaşılan yapılardır.

Farklı tipte siklofosfazen türevi sentezlenme yolları mevcut olmasına rağmen genel prosedür halo fosfaranların amonyum halojenürler ile kaynatılması ile oluşur (Jaeger ve Gleria 1998).



R_1 ve R_2 ; Cl, Br veya organik bileşikler, X; Cl veya Br olabilir.

En eski ve en önemli siklofosfazen bileşi olan heksaklorosiklotrifosfazen bileşiği ilk olarak Liebig ve Wöhler tarafından 1834 yılında sentezlenmiştir (Jaeger ve Gleria 1998).



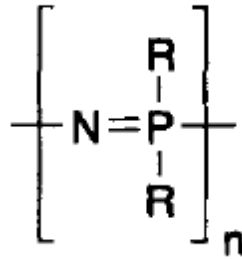
Şekil 2.3 Trimerik ve tetramerik siklofosfazenlerin genel yapısı

Siklo(organo)fosfazenler genellikle çeşitli alifatik ve aromatik olkoller, alifatik ve aromatik aminler ve tiyo organik bileşiklerin reaktif klor atomları ile nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonları ile hazırlanır (Jaeger ve Gleria 1998).

2.3.3 Polimerik fosfazenler

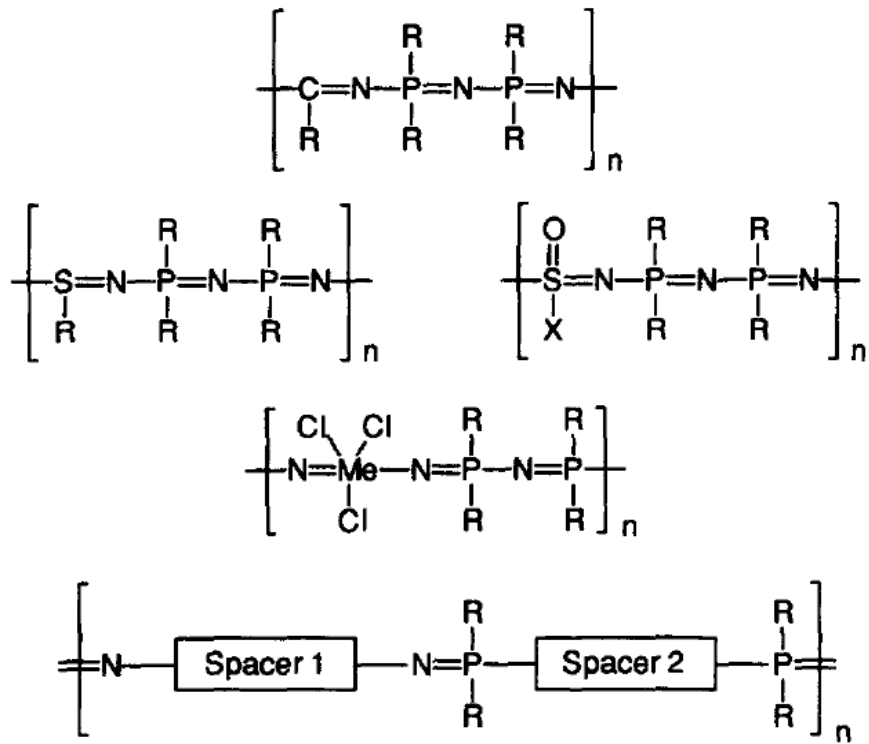
Fosfazen bileşiklerinden yüksek mol kütleli polimerlerden düşük mol kütleli oligomerlere kadar birçok farklı materyal elde edilebilmesi fosfazen bileşiklerinin en önemli özelliğidir. Elde edilen materyallerin bir özeti şu şekildedir;

Ardışık fosfor ve azot atomları tarafından oluşan İnorganik yapıda Yüksek mol kütleli lineer polimerlerde herbir fosfor atomu iki süstitüent taşır. Bu süstitüentler “R” ile gösterilir ve R, alifatik ve aromatik amin, alifatik ve aromatik alkol, alkil ve aril grubu ve organometalik süstitüent olabilir.



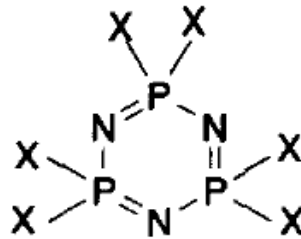
Şekil 2.4 Lineer poli(organofosfazen)’lerin genel yapısı

Yüksek mol kütleli lineer kopolimerler, -P=N- birinleriyle birlikte Karbon [ör; poli(karbofosfazen)ler] kükürt(IV) [ör; poli(tiyofosfazen)ler], kükürt(VI) (ör; poli(tiyonilfosfazen)ler], atomları, metal atomları veya organik veya inorganik birimler taşıyabilir (Şekil 2.5).

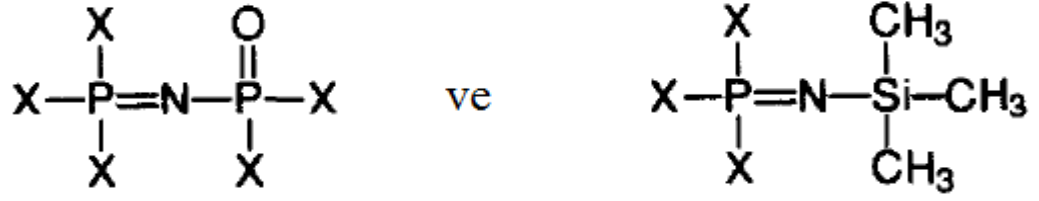


Şekil 2.5 C, S(IV), S(VI), metal atomları ve organik ve inorganik gruplar içeren fosfazen kopolimerlerinin genel yapısı

Halkalı ve lineer fosfazen oligomerleri, X'in Cl olduğu durumlarda, yüksek ağırlıklı fosfazen homopolimerlerinden, halka açılma polimerizasyonu yolu ile elde edilirler (Jaeger ve Gleria 1998).

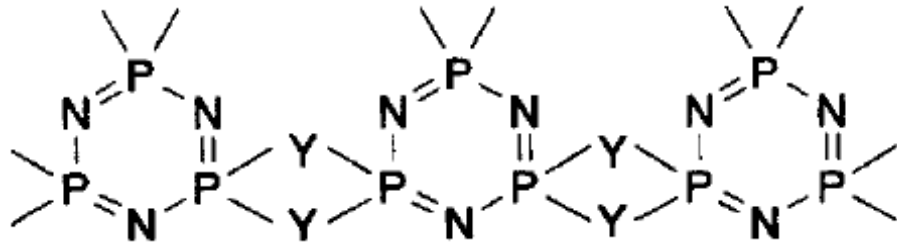


Şekil 2.6 Halkalı fosfazen oligomerlerinin genel yapısı

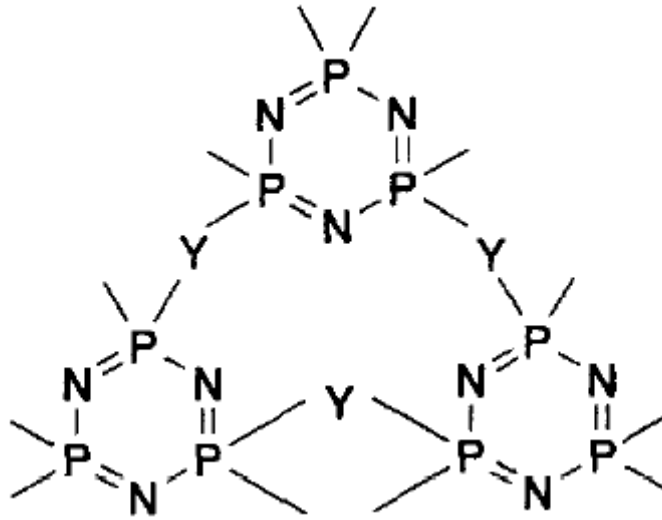


Şekil 2.7 Lineer fosfazen oligomerlerinin genel yapısı

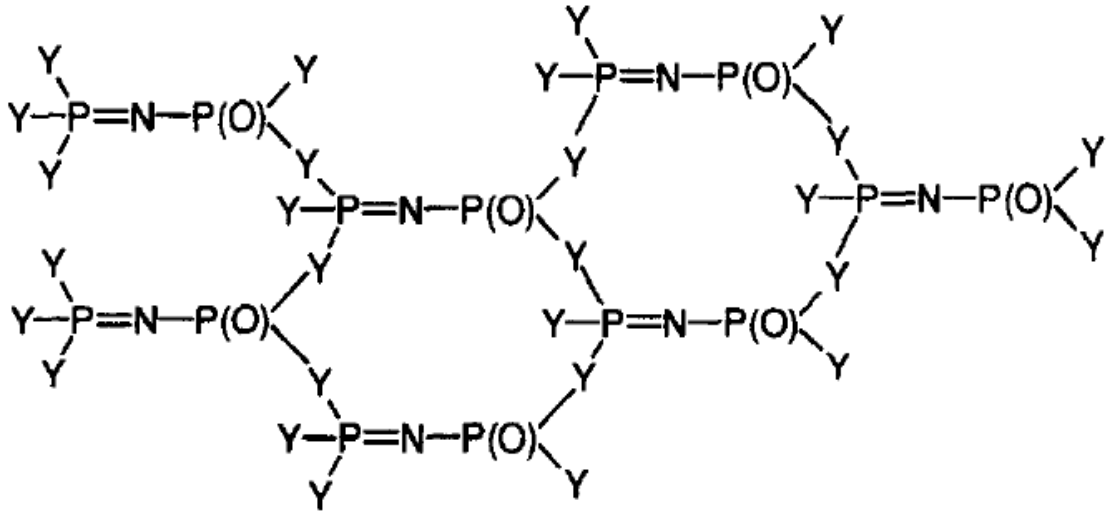
Siklolineer, siklomatriks ve lineermatriks polimerler, sırasıyla lineer zinciri veya çapraz bağlı yapıyı oluşturmak için, ekzosiklik gruplar aracılığıyla birbirine bağlanır.



Şekil 2.8 Siklolineer fosfazen polimerlerinin genel yapısı



Şekil 2.9 Siklomatriks fosfazen polimerlerinin genel yapısı

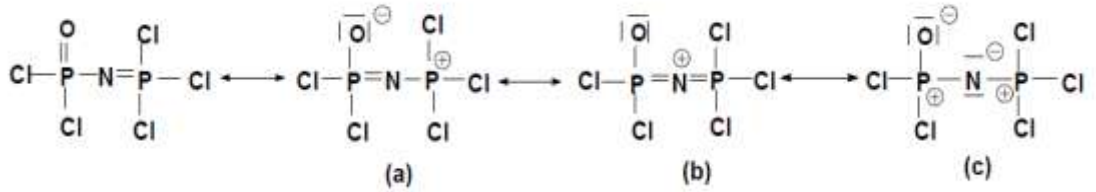


Şekil 2.10 Linearmatriks fosfazen polimerlerinin genel yapısı

2.4 Fosfazenlerin Elektronik Yapısı

2.4.1 Düz zincirli fosfazenlerin yapısı

Düz zincirli bir fosfazenin rezonans formülleri şekilde gösterilmektedir:



Şekil 2. 11 Düz zincirli bir fosfazen için rezonans formülleri

Düz zincirli fosfazen bileşiklerindeki fosfor atomları sp^3 , azot atomları ise sp^2 hibritleşmesi yapar. Fosfor atomları sp^3 hibrit orbitalleri ile dört σ bağı yapar. Bu σ bağlarından ikisini azot atomunun sp^2 hibrit orbitalinin ikisi ile yapar.

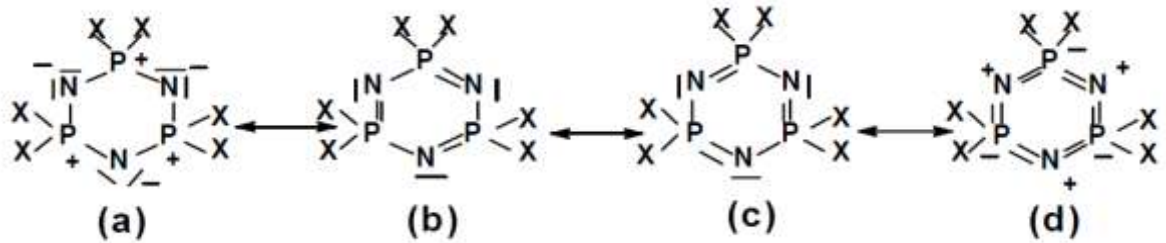
Fosfor atomunun, tek elektron bulunduran $d\pi$ (d_{xz} , d_{xy}) orbitali ile azot atomunun P_y orbitali ise üst üste çakışarak π bağı oluşturur (Allen 1994).

Oluşan π bağı sistemindeki elektron yoğunluğu, N ve P atomları arasındaki elektronegatiflik farkı nedeniyle N atomuna doğru yönelir. Oluşan bağ polar karakterlidir ve fosforun yükü +0.73, azotun yükü -1.02 dir (Allen 1994).

2.4.2 Halkalı fosfazenlerin yapısı

Halkalı fosfazenler, halka içindeki elektron delokalizasyonundan dolayı düz zincirli fosfazenlere göre daha kararlı bir yapıya sahiptir (Dewar 1960, Allen 1991). Fosfazen molekülünde elektron konjugasyonu sürekli değildir. Sonuç olarak moleküldeki π bağları eşdüzlemlili olma ihtiyacında değildir ve halkalı fosfazenler aromatik değildir (Breza 2000).

Şekil 2.12 de gösterilen rezonans yapılarından anlaşılacağı üzere, azotun bağ yapmamış elektron çiftinin fosforun boş orbitallerine verilmesi gözlenebilir (Allen 1991). Azot ve fosfor arasındaki elektronegatiflik farkından dolayı fosfazen halkasındaki π bağları, azot atomuna doğru kuvvetli bir şekilde polarizlenir ve fosfor atomu üzerindeki elektron yoğunluğu düşer.

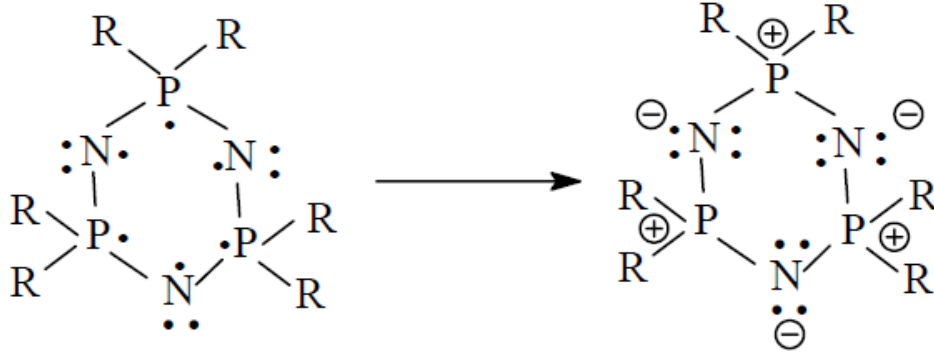


Şekil 2.12 Trimerin rezonans formülü

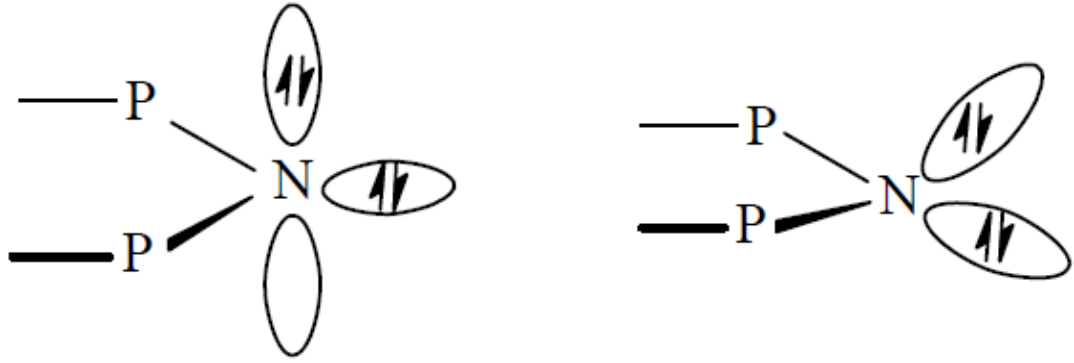
Burada azot atomu sp^2 , fosfor atomu sp^3 hibritleşmesi yapmaktadır (Allcock 1972).

Zwitterionic model ile halkadaki fosfor- azot arasındaki bağ mesafesinin kısalması ve atomlar arasındaki elektronegatiflik farkı açıklanır. Modele göre halkadaki fosfor atomunun yarı dolu P_z orbitalinden azot atomuna elektron transferi olmasından dolayı tetrahedral yapıda bulunan azot atomunun P-N-P bağ açısı düşer (109.5°) (Şekil 2.14).

Modelden fosfor atomlarının 3d orbitalinin bağlanmaya katılmadığı görülür (Şekil 2.13).

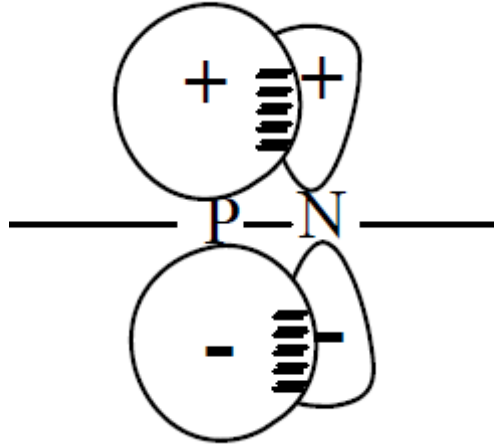


Şekil 2.13 Trimerin yapısı



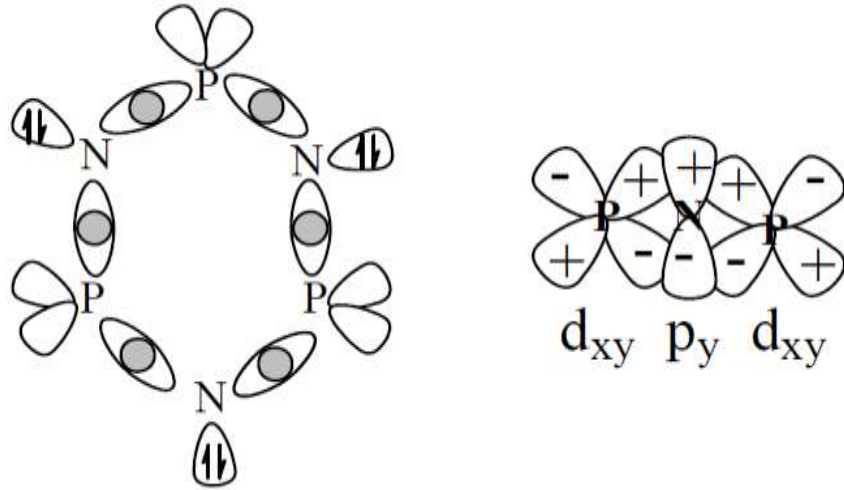
Şekil 2.14 Trimerdeki azotun elektronik yapısı

$p_{\pi}-p_{\pi}$ bağı modeline göre azot atomu sp^2 hibritleşmesi yapan elektronlarından ikisini σ bağı yapmak için kullanır. Diğer elektronları P_y orbitali düzlemine yerleşir. Ligand, fosfor atomuna yaklaştığı sırada fosforun 3d, 4s ve 4p orbitalleri azotun $2P_y$ orbitali ile etkileşir ve bu $p_{\pi}-p_{\pi}$ bağı orbitallerin simetrisini değiştirir. Bunun sonucu olarak P-N bağı mesafesi kısalır. Eğer ligandın elektronegativitesi fazlaysa bağ uzar (Allcock 1972).



Şekil 2.15 Fosfor-azot atom orbitallerinin bindirmesi

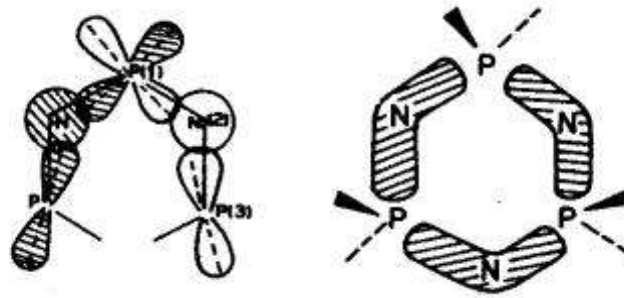
$d_{\pi}-p_{\pi}$ bağı modelinde, fosfor atomu 3p ve 3s orbitalleri ile dört σ bağı, 3d orbitalindeki tek elektron ile de azot atomunun P_y veya P_x orbitalindeki elektron ile eşleştirerek π bağı oluşturur (şekil 2.16) (Allcock 1972). Molekül, Huckel kuralı uygulanmasıyla, π ve σ orbitallerinin elektron delokalizasyonu sonucu çatı şeklini alır. Bu σ bağı, azot atomunun sp^2 orbitalleri ve fosfor atomunun sp^3 orbitallerinin ikişer lobunun birdirme yapmasıyla oluşur. Azot atomunda bağlanmaya katılmayan sp^2 orbitallerinin birinde çiftleşmemiş bir elektron kalır ve sp^3 tetrahedralinde kısmi bir bükülme meydana gelir.



Şekil 2.16 Fosfor-azot dxy-py bindirmesi

Lewis yapısı, N atomunda sp^2 , P atomunda sp^3 hibritini gerektirir. Bu durum, fosfazen düzleminin 120° civarındaki açısıyla uyumludur. Fosfor ve azot atomları arasındaki π bağları fosforun 3d orbitallerindeki değerlik elektronları ile oluşur ve $d_\pi-p_\pi$ bindirmesi söz konusudur. $d_\pi-p_\pi$ bindirmesi fosfazen halkasına benzen kadar olmasada yapıya kararlılık katar. Fosfazen halkasında P-N bağında elektronegatiflik farkı bulunduğundan elektronlar benzendeki gibi eşit paylaşılmaz. Azot üzerinde kalan bir elektron ile fosfor atomundaki bir elektron örtüşerek π bağı oluşturur. Azot üzerinde bulunan ve bağlanmaya katılmayan elektron çifti ise düzleme paralel olarak konumlanır. Halkada oluşan fosfor-azot bağının uzunluğu beklenenden kısa olur ve kovalent σ bağından farklıdır. Halka üzerinde asimetrik bir bağlanma olmadığı müddetçe bağ uzunlukları eşittir. Düzlemsel yapıdaki fosfazen halkasının bağ açısı 121° civarındadır (Lucken 1969).

Fosfazenlerin elektronik yapısı genel olarak kabul edilen “ada modeli” dir. Ada modeline göre; fosfazen halkasındaki σ bağları fosforun sp^3 hibritleşmesi ile oluşur. Azotun p_z orbitalleri ile komşu fosfor atomunun d_{xz} ve d_{yz} orbitallerinin zayıf üst üste binmeler sonucu üç merkezli P-N-P sistemi oluşur (Şekil 2.17) (Breza 2000).



Şekil 2.17 Üç merkezli ada modeli

2.4.2.1 Trimerik fosfazenin (trimerin) geometrik yapısı

Trimerler, $N_3P_3Cl_6$, fosfor atomlarının yaklaşık tetrahedral geometrisi nedeni ile genellikle düzlemsel yapıdadır. Fosfor-azot bağları eşittir ve yaklaşık $1,56 \text{ \AA}$ uzunluğundadır ve bu uzunluk $1,77 \text{ \AA}$ olan tekli bağdan daha kısadır (Allen 1991).

Çizelge 2.2 Trimerin bazı özellikleri

Yoğunluk	Erime noktası °C	Kristal Yapısı	Simetri grubu
1,98	114	rombik	D _{3h}

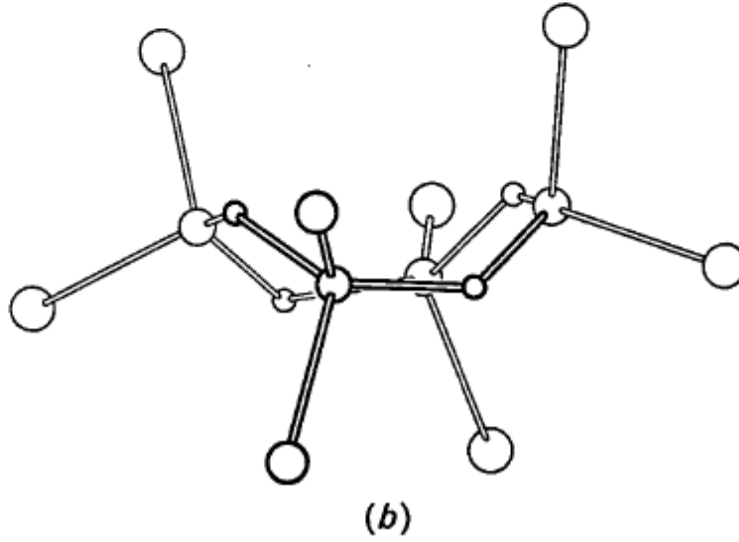
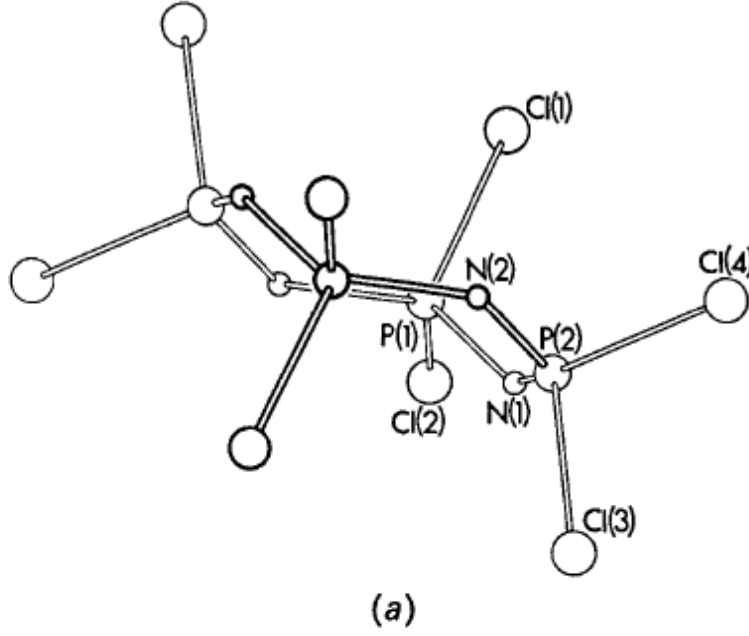
Eğer süstitüentler halka etrafına simetrik olarak dağılmışsa, Tüm fosfor-azot bağ uzunlukları eşit olur, asimetrik ligant düzeninde ise ligandın elektronegatiflik etkisinden dolayı halka etrafında eşit olmayan bağ uzunluklarına neden olur (Allcock 1972). Genel eğilim endosiklik bağların, süstitüentin elektronegatifliği arttıkça bağların kısalması yönündedir. Bağ uzunluğunun değişimi ve düzlemsellikten sapma farklı süstitüentlere sahip fosfazen bileşiklerinde farklı şekilde gözlenir. Elektron salım yeteneğinin X'den daha fazla olan Y moleküllerine sahip 2,2-N₃P₃X₄Y₂ olan fosfazen molekülü için PY₂ birimindeki fosfor-azot bağı, Y₂PNPX₂ biriminkinden daha uzun olacaktır. Bu etkinin büyüklüğü X in F, Y nin C₆H₅ olduğu durumda daha rahat gözlenebilir. Bu sistemde fosfor –azot bağlarının uzunluğu 161.7(5), 153.9(5) ve 155.(4) dır (Allen 1991). Trimer halkasında N-P-N açısı 120⁰ dir. Trimer halkası D_{3h} simetrisindedir (Breza 2000).

2.4.2.2 Tetramerik fosfazenin (tetramerin) yapısı

Tetramer türevlerinde halkada bulunan P-N-P bağlarının esnekliği, halkayı kararlı kılmaktadır. Tetramerlerin büyük çoğunluğu düzlemsellikten sapmıştır, fakat (NPF₂)₄ molekülü düzlemseldir. Oktaklorosiklotetrafosfazen halkası, (NPCl₂)₄, iki kristalografik yapıda bulunur. Bunlar, kararlı, sandalye şeklinde bulunan T formu ve daha az kararlı, kayık şeklindeki K formudur. Bu iki yapının atomik düzeni benzer fakat konformasyonları farklıdır. K şekil kayık şeklindeyken T form sandalye şeklindedir (Şekil 2.18) (Wagner ve Vos 1968).

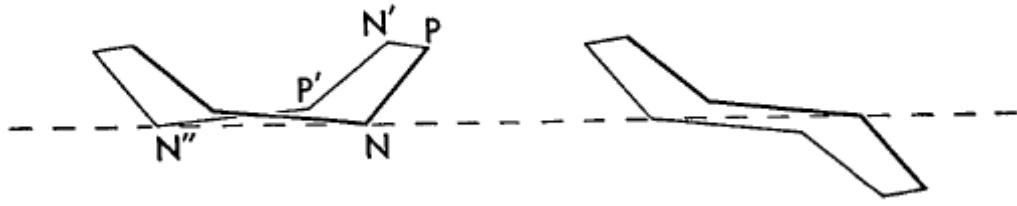
Bu moleküller eşit uzunlukta dört bağımsız P-N bağı içermektedir ve gözlenen bağ uzunluğu 1,56 Å dur. Bu bağ uzunluğu, 1.77 Å olan P-N tekli bağından daha kısadır. Kısa P-N bağı fosfonitrilik moleküller için genel bir durumdur. Kısa bağ uzunluğu

bağın çift bağ karakterinde olduğunu gösterir. çift bağ oluşumu $d\pi(P)-p\pi(N)$ örtüşmeleri ve halka içindeki delokalizasyon sonucu olduğu düşünülür (Wagner ve Vos 1968).



Şekil 2.18 $N_4P_4Cl_8$ 'in a. T formu ve b. K formu

Tetramerik fosfazen halkası D_{4h} simetrisindedir (Breza 2000).

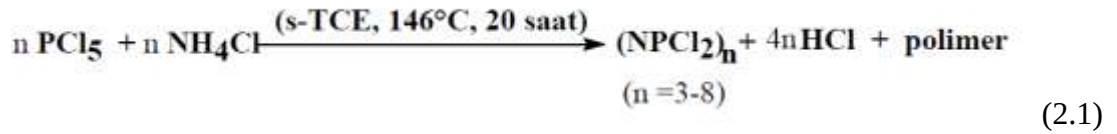


Şekil 2.19 Tetramerin merkez halkasının K formda (solda) ve T formda (sağda) konumu

2.5 Fosfazenlerin Sentezi

2.5.1 Düz zincirli fosfazenlerin sentezi

Düz zincirli fosfazen bileşikler PCl_5 ile amonyum halojenürlerin kaynama noktası yüksek çözücülerde etkileştirilmesi ile elde edilir (Emsley 1971) (Reaksiyon 2.1)

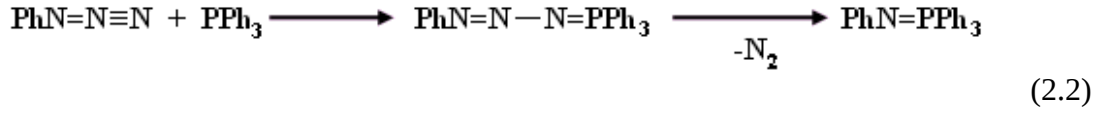


Reaksiyon sonucunda %5 kadar düz zincirli fosfazen bileşiği oluşurken %95 oranında halkalı fosfazenler oluşur. Bu karışımın %40'ı trimer ve yaklaşık %20'si ise tetramerdir. Halkalı fosfazenler ile düz zincirli fosfazenler birbirinden petrol eterindeki çözünürlük farkından yararlanılarak ayrılırken, halkalı fosfazenler, $(\text{NPCl}_2)_{3-8}$, birbirinden ayrımsal kristallendirme, ayrımsal damıtma ve sülfirik asit ekstraksiyonu ile ayrılır.

Aynı reaksiyon şartlarında farklı verimler elde edilmektedir. Reaksiyon ürünlerinin verimi reaktiflere, çözücüye, sıcaklığa ve farklı katalizörlere göre değişir (Emsley 1971).

Bir diğer düz zincirli fosfazen bileşiği elde etme yöntemi, Staudinger yöntemidir. Bu yöntemde elde edilen fosfazenler fosforamin, $(\text{R})\text{HN}=\text{PX}_3$ veya $\text{X}_2\text{P}(\text{Y})-\text{N}=\text{PX}_3$

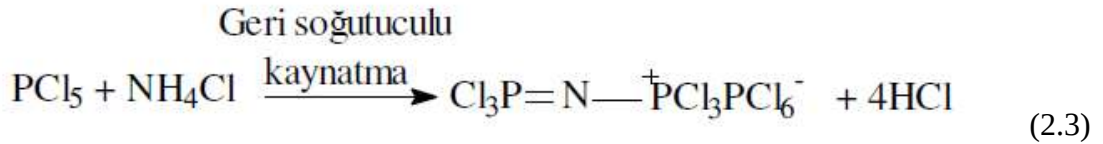
(R:alkil; X:halojen, alkil, aril, alkoksi, amino; Y=O, S), bileşikleridir (Reaksiyon 2.2) (Staudinger ve Mayer 1919).



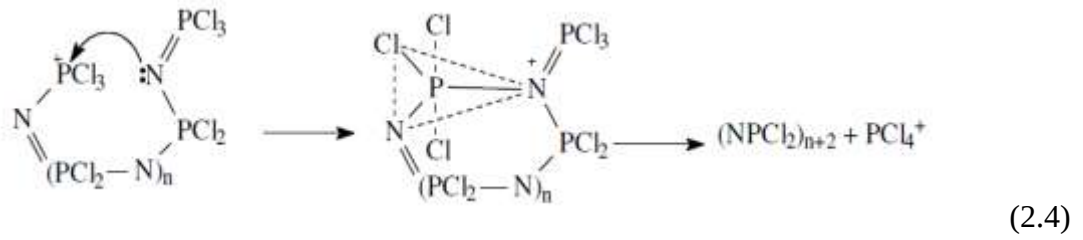
Ayrıca, halojen bağlı fosforan bileşikler ile primer aminlerin Kirsanov reaksiyonunda bir diğer elde yöntemidir. Elde edilen monofosfazenler genelde dimerik yapıdadır. Fosfor reaktifleri PCl_5 , Ph_3PX_2 ($\text{X}=\text{Cl}$, Br), PF_3Cl_2 , $(\text{PhO})_3\text{PCl}_2$, azot türevleri ise NH_4Cl , RNH_2 ($\text{R}=\text{Me}$, Ph , $\text{RC}(\text{O})$, ArSO_2) bileşikleridir (Allen 1994).

2.5.2 Halkalı fosfazenlerin sentezi

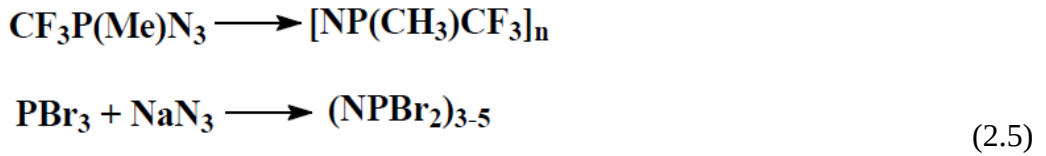
Halkalı fosfazenler, $(\text{NPCl}_2)_n$, ve $\text{Cl}_4\text{P}(\text{NPCl}_2)_n\text{Cl}$ formundaki düz zincirli fosfazenlerin ikiside, fosforpentaklorür ve amonyumklorür arasındaki reaksiyon sonucu oluşur (Shaw 1962). Reaksiyonun ilk basamağında $\text{Cl}_3\text{PNPCl}_3^+\text{PCl}_6^-$ oluşur (Reaksiyon 2.3).



Çözeltinin ısıtılmasıyla PCl_5 çözülür ve $\text{PCl}_4^+\text{PCl}_6^-$ iyonu oluşur. PCl_6^- ile NH_4Cl reaksiyona girerek $\text{Cl}_3\text{PNH}_2^+$ ve $\text{Cl}_3\text{P=NH}$ ara ürünlerini oluşturur. Reaksiyonun ikinci basamağında $\text{Cl}_3\text{P=NH}$ ile $\text{Cl}_3\text{PNPCl}_3^+$ etkileşerek trimerik katyon, trimerik katyonun aynı tür reaksiyonuyla tetramerik katyon oluşur. PCl_6^- iyonunun tükenmesiyle ortamda $\text{Cl}_3\text{PNPCl}_3^+$, $\text{Cl}_3\text{PNPCl}_2\text{NPCl}_3^+$ ve $\text{Cl}_3\text{P}(\text{NPCl}_2)_2\text{PCl}_3^+$ katyonları kalır. Zincirlerin birbirine bağlanmasıyla daha uzun zincirler oluşurken, zincir uçlarındaki NPCl_3^+ gruplarının zincir ucundaki azotlara bağlanması ve PCl_4^+ çıkması ile de halkalaşma olur (Reaksiyon 2.4).

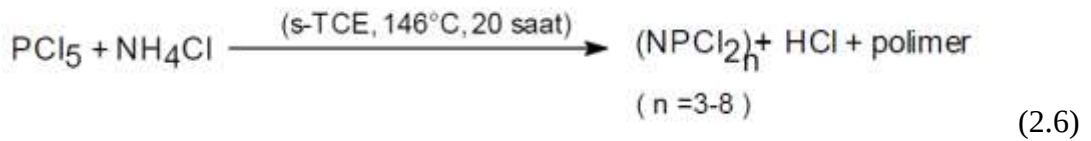


Bir diğer sentez yöntemi fosforazitlerden moleküler azotun termal veya fotokimyasal olarak eliminasyon yöntemidir (Allen 1994) (Reaksiyon 2.5).



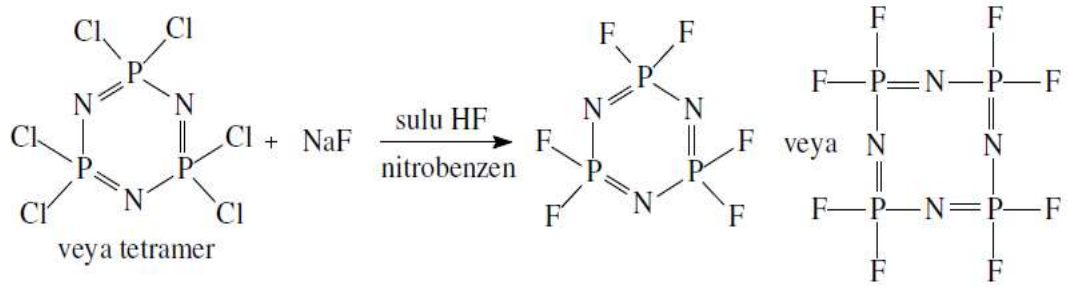
Eliminasyon reaksiyonları sonucu halkalı bileşikler yanında dimerik yapılarda oluşabilir. Bu dimerik yapılar oligomerleşerek trimer veya diğer halkalı fosfazen türlerine dönüşebilirler (Allen 1994).

Aminoliz reaksiyonları ile de halkalı fosfazen bileşikleri elde edilebilir. Simetrik tetrakloreten gibi halojen içeren bir çözücüye PCl_5 ile NH_4Cl 'ün $140\text{--}150^\circ\text{C}$ 'de reaksiyonu sonucu halkalı fosfazenler yanında polimerlerde elde edilir (Reaksiyon 2.6). Reaksiyonun mekanizması şekil 2.20 de gösterilmektedir.





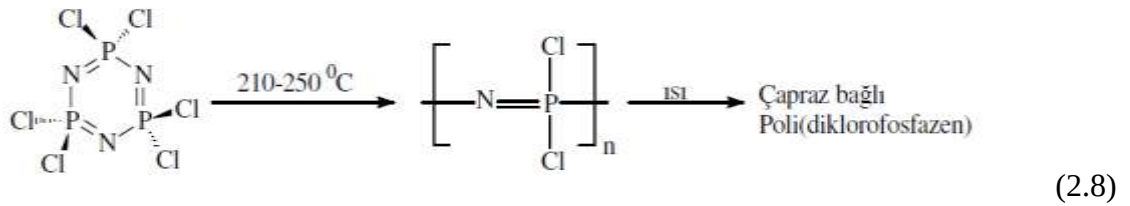
Florosiklofosfazenler, ilk olarak 1955 yılında Sheel vd. tarafından potasyumflorosülfid ve klorofosfazenin reaksiyonu sonucu elde edilmiştir, ürünlerin verimi pek yüksek değildir. Daha sonra Moeller vd. 1961 yılında yaptıkları deneyler sonucunda kolay ve ekonomik bir şekilde florofosfazenlerin verimini artırmıştır.



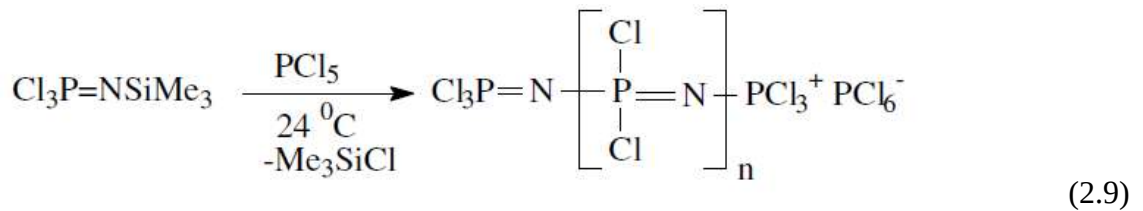
Şekil 2.21 Trimer ve NaF ile florofosfazen sentezi

2.5.3 Polimerik fosfazenlerin sentezi

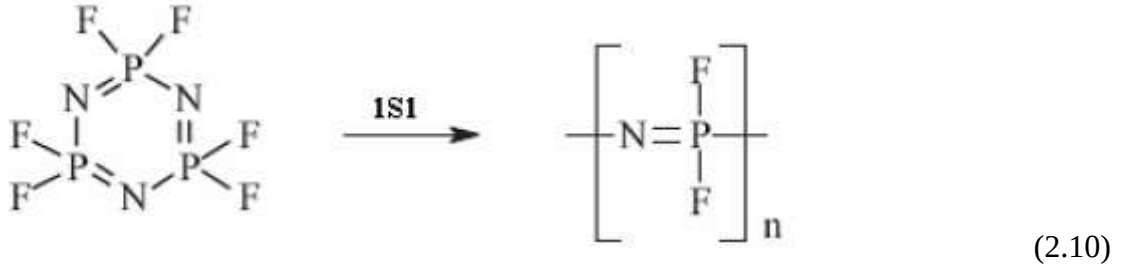
Düz zincirli fosfazen polimerlerinin iskelet yapısı birbirini takip eden azot ve fosfor atomlarından oluşmuştur. Polimerik fosfazenler, halkalı fosfazenlerin ısı, ışık veya perasitler katalizörlüğünde, termal polimerizasyonu sonucu (reaksiyon 2.8) elde edilebilirler.



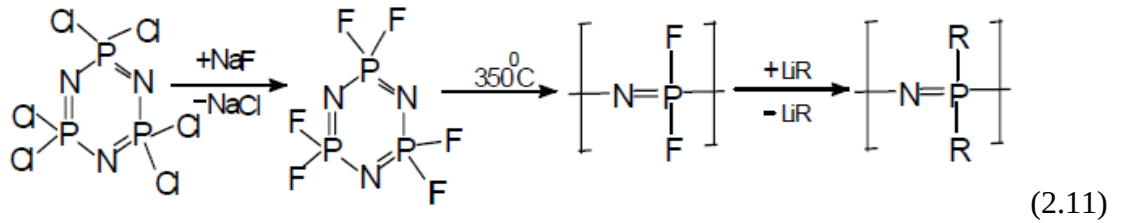
Yapılan çalışmalarda, $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ ve PCl_5 'ün reaksiyonu sonucu poli(diklorofosfazen) elde edilebilmiştir (Reaksiyon 2.9). Bu yöntem sayesinde katı halde veya çözeltide, oda sıcaklığında poli(alkil/arilfosfazen) bileşikler sentezlenir (Allcock vd. 1999).



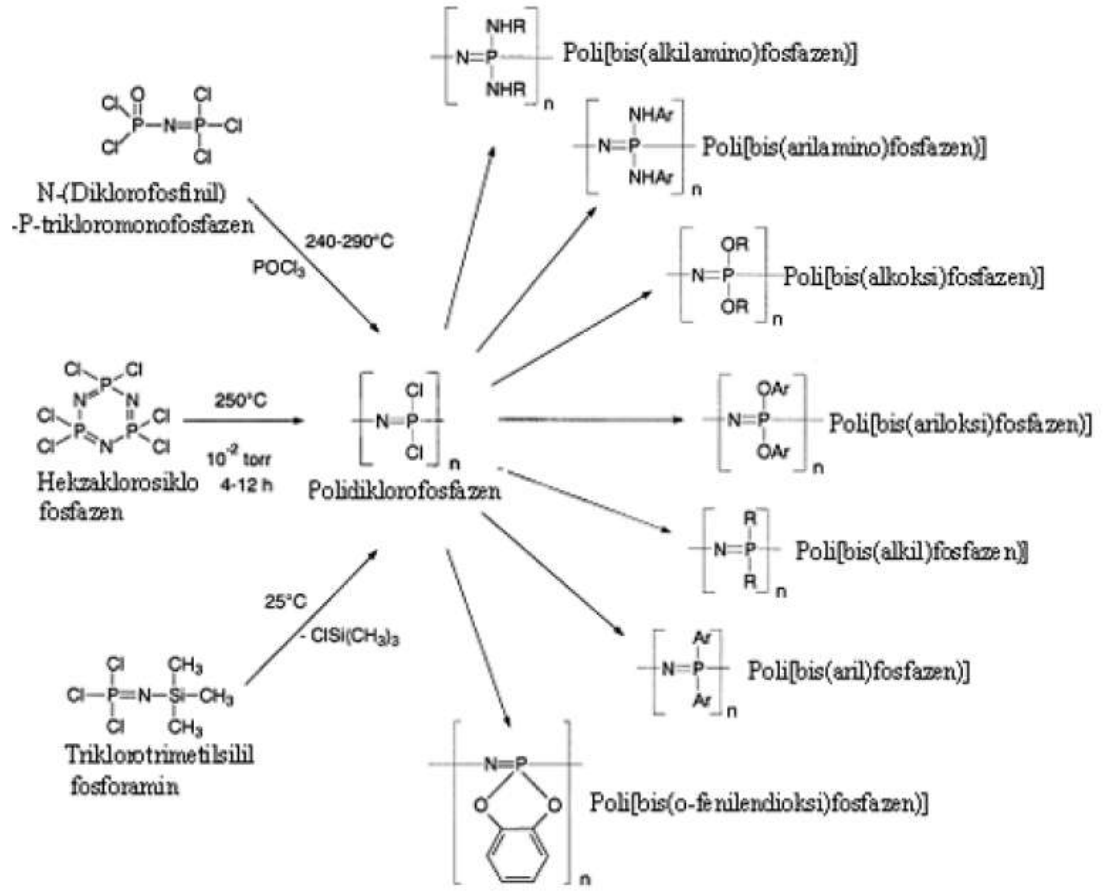
Ayrıca, hekzaflorofosfazen bileşiğinden yola çıkarak, poli(dilorofosfazen) bileşiği sentezine benzer şekilde, poli(florofosfazen) elde edilir (Reaksiyon 2.10). Poliflorofosfazen bileşikler, organometalik bileşikler veya Grignard reaktifleri gibi güçlü nükleofiller ile yer değiştirme reaksiyonu verirler.



Flor atomu elektronegatif bir atom olduğu için fosfora bağlı azot atomlarının elektronlarını kendisine çekerek oluşan elektron boşluğunu giderir. Böylece fosfor ve azot arasındaki bağ güçlenir, organometalik bileşik bağı kıramaz ve polimerleşme derecesi yüksek polimerler oluşur (Reaksiyon 2.11).



Fosfazen bileşiklerinin verebileceği diğer reaksiyonlar şekil 2.22 'de özetlenmiştir (Gleria 2004).

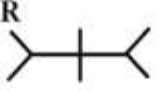
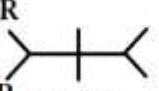
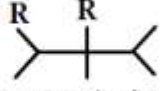
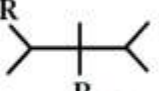
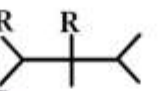
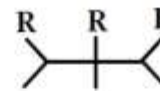
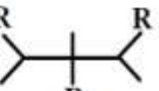
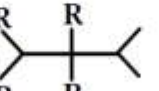
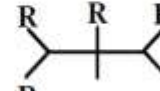
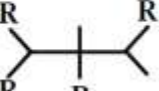
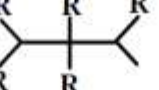
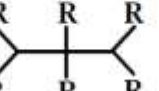


Şekil 2.22 Fosfazen polimerlerinin sentezi ve reaksiyonlarının özeti

2.6 Fosfazen Bileşiklerinin Nükleofiller ile Reaksiyonu

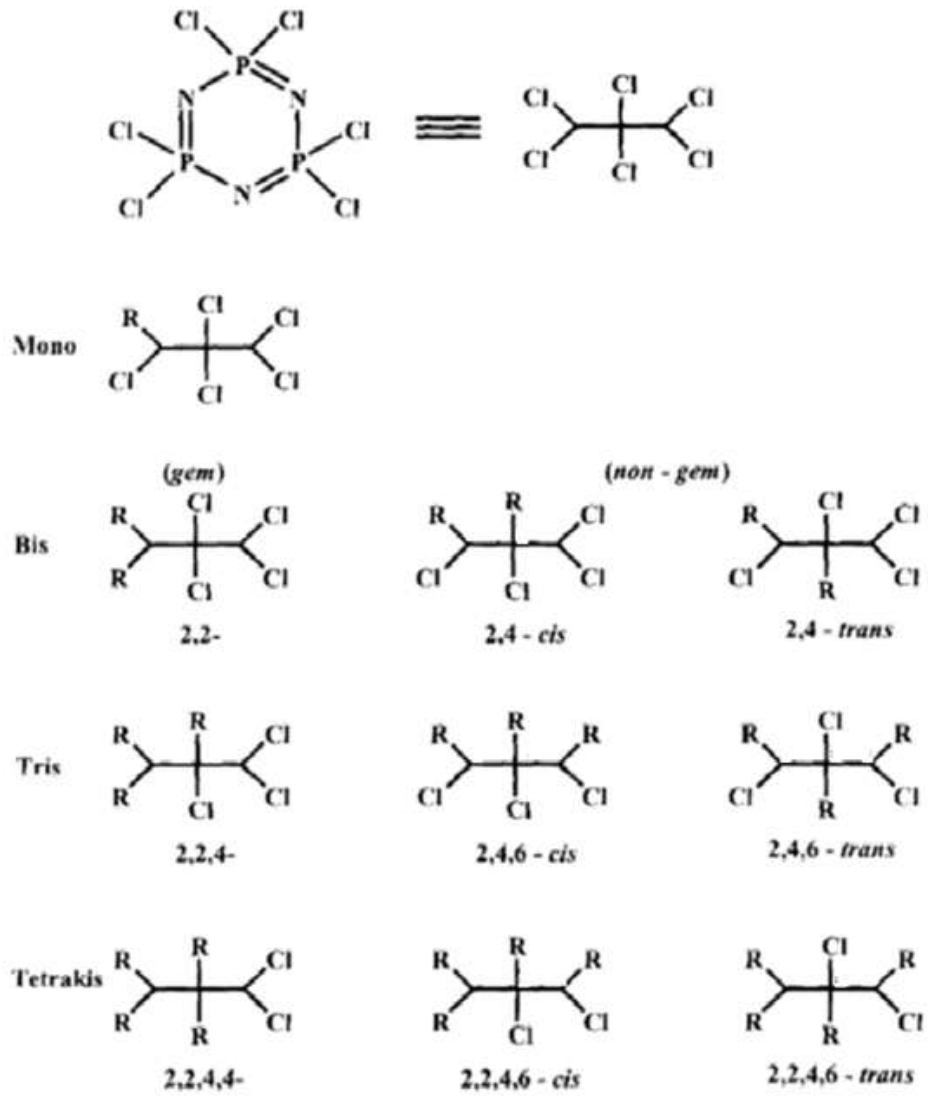
$\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 'dan ve $\text{N}_4\text{P}_4\text{Cl}_8$ 'den halojenlerin ayrılması ve farklı nükleofiller ile reaksiyonu sonucu birçok izomer oluşur.

Hekzaklorosiklotrifosfazatrien , monofonksiyonlu ligantlar ile, ligandın sitokiyometrik oranı ile değişen mono-, di-, tri-, tetra-, penta- ve hekza- süstitüe ürünler oluşturur (Şekil 2.23).

TRIMER	NUKLEOFİL ORANI	ÜRÜNLER		
 $N_3P_3Cl_6$	1:1			
	1:2	 geminal	 nongeminal-cis	 nongeminal-trans
	1:3			
	1:4			
	1:5			
	1:6			

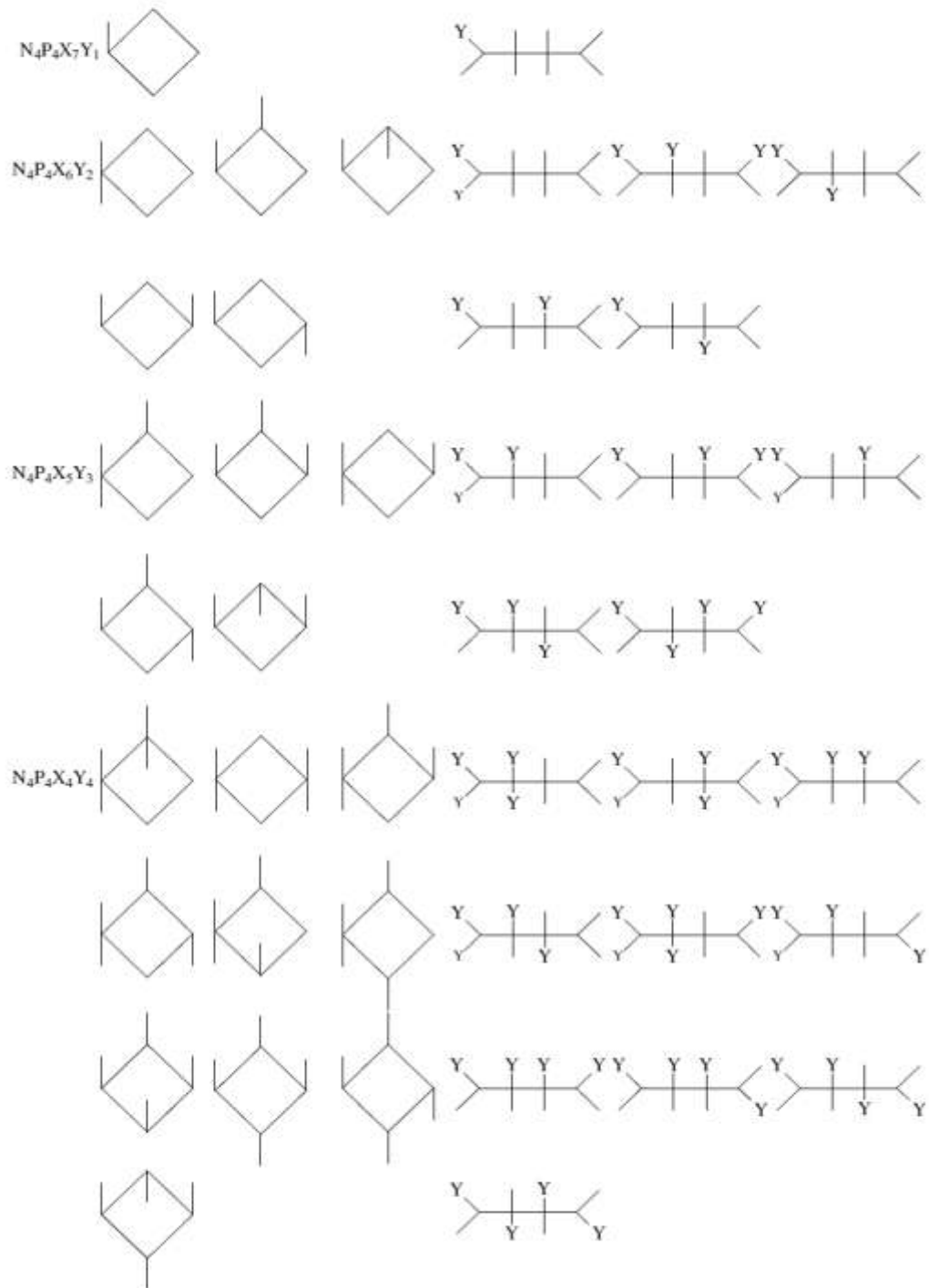
Şekil 2.23 Hekzaklorosiklotrifosfazatrien'in monofonksiyonlu nükleofiller ile verdiği ürünlerin çubuk gösterimi

Hekzoklorosiklotrifosfazene bileşiğinde bulunan P atomlarının hepsi denk olduğu için, klor atomunun bir nükleofil ile yer değiştirmesi sonucu sadece bir izomer oluşur, $N_3P_3Cl_5R$, geometrik ve optik izomerleri yoktur. Fakat, ikinci nükleofil ile etkileşmesi durumunda iki farklı reaksiyon merkezi, PCl_2 ve $P(Cl)(NHR)$, bulunduğu için, geminal ve non-geminal izomerler ortaya çıkar. Non-geminal bileşiğin cis- ve trans- olmak üzere iki izomeri bulunmaktadır. Aynı durum tris ve tetrakis süstitüeli türler için de böyledir. Fakat pentakis ve heksakis bileşikler şekilden de rahatça anlaşılacağı üzere, izomer oluşturmazlar (Şekil 2.24) (Chandrasekhar ve Krishnan 2002).

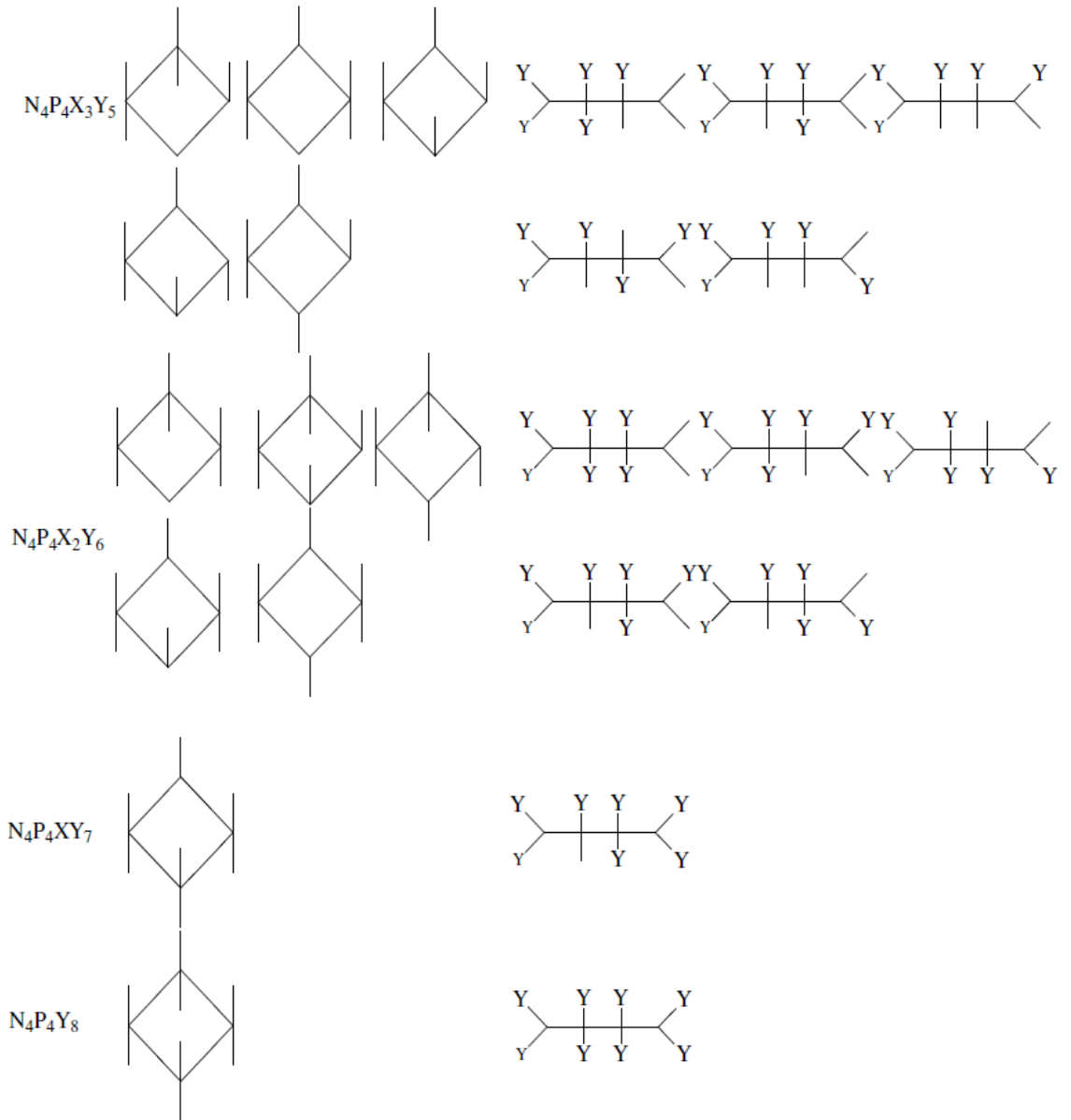


Şekil 2.24 Fosfazen bileşiklerinde geometrik izomeri

$N_4P_4X_8$ ($X = Cl, F, Br$) bileşiğinde, şekil 2.24'deki şema daha da karmaşıklaşmaktadır. $N_4P_4X_8$ bileşiği türevlerinin tek dişli ligantlarla olan reaksiyonları sonucunda toplam 33 izomer gözlenmiştir (Şekil 2.25) (Chandrasekhar ve Krishnan 2002).



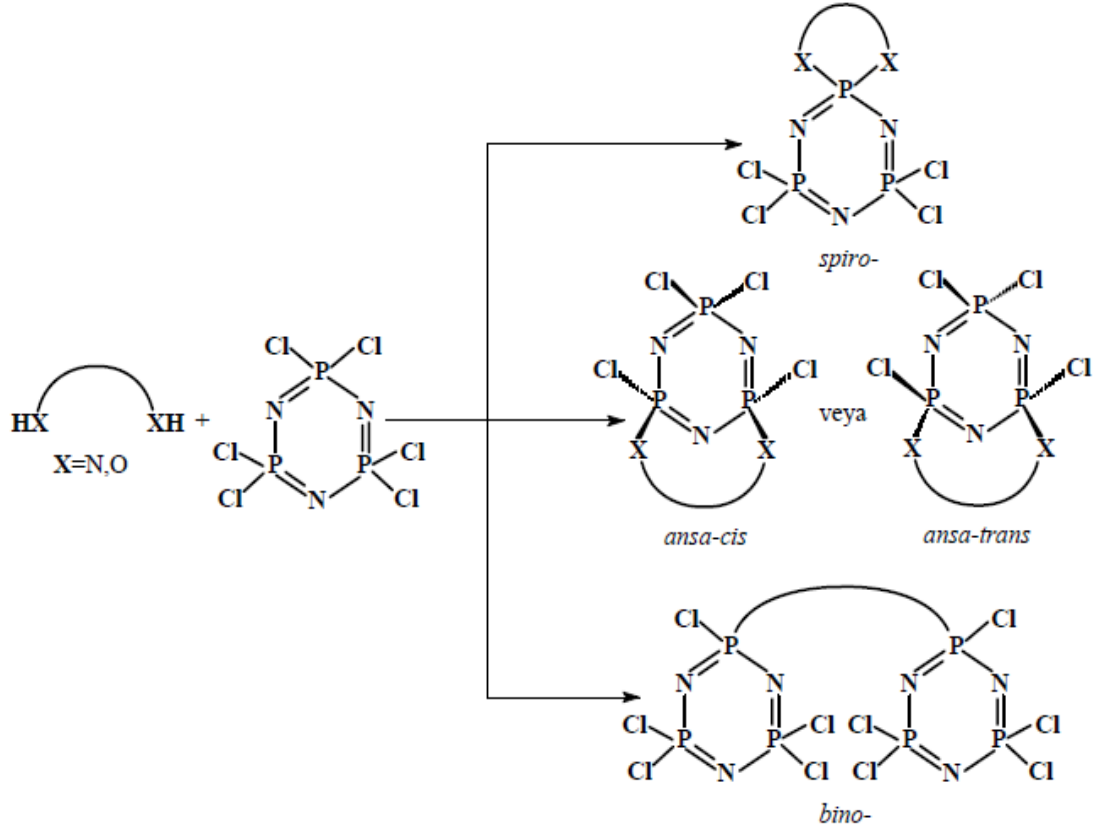
Şekil 2.25 Fosfazen bileşiklerinde geometrik izomeri; Tetramer’de oluşabilecek geminal, nongeminal ve cis ve trans izomerler



Şekil 2.26 Fosfazen bileşiklerinde geometrik izomeri; Tetramer’de oluşabilecek geminal, nongeminal ve cis ve trans izomerler (devam)

Eğer nükleofil iki dişli bir ligant ise trimer ile reaksiyonu sonucu oluşacak ürünler; İki geminal klor atomunun yer değiştirmesi ile *spiro*-türevi (Brandt ve Jedlinski 1980, Murr vd. 1984), İki non-geminal klor atomunun yer değiştirmesiyle *ansa*-türevi (Bakili vd. 1989), ligandın iki fosfazen molekülü arasında köprü oluşturmasıyla *bino*-türevi (Benson vd. 2007) (Şekil 2.26), moleküllerarası kondenzasyon reaksiyonları sonucu

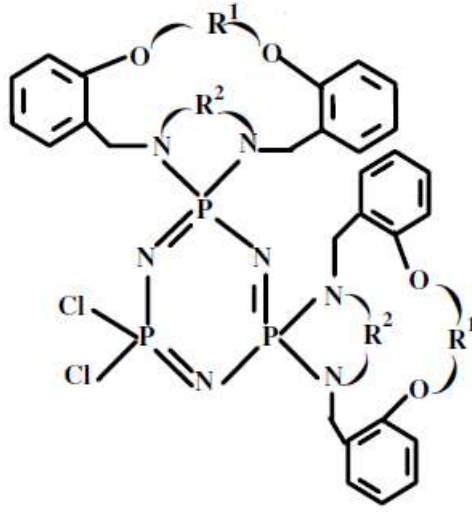
siklolineer veya siklomatriks polimerler (Allen 1994) ve bir ucu serbest bifonksiyonel grup içeren siklofosfazenler oluşur.



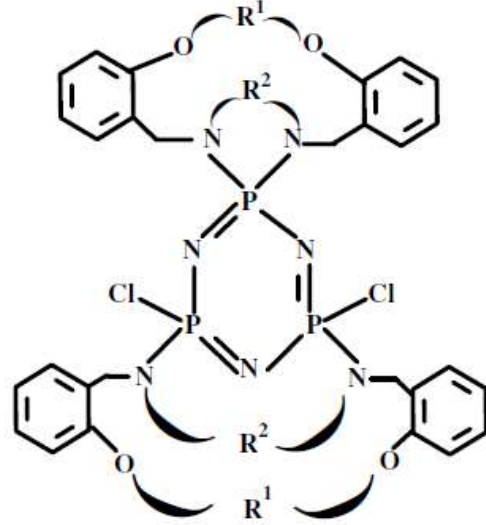
Şekil 2.27 Fosfazen bileşiklerinde geometrik izomeri; Tetramer’de oluşabilecek geminal, nongeminal ve cis ve trans izomerler

Hekzasiklotrifosfazatrien’in difonksiyonel nükleofiller ile reaksiyonundan oluşması muhtemel yapılar.

Ayrıca, İki dişli ligandların değişen miktarları ile, *dispiro*, *trispiro*, *spiro-ansa* ve *diansa* türevleri (Asmafiliz vd. 2007, İlter vd. 2007, Işıklan vd. 2010) elde edilir.



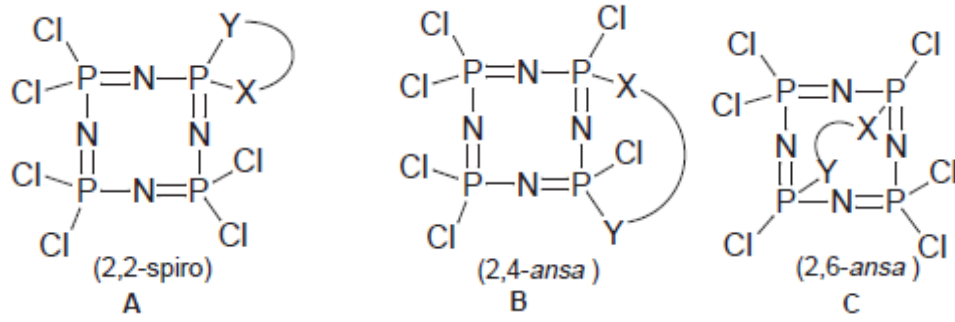
Şekil 2.28 Dispiro fosfazen bileşiği



Şekil 2.29 spiro-ansa fosfazen bileşiği

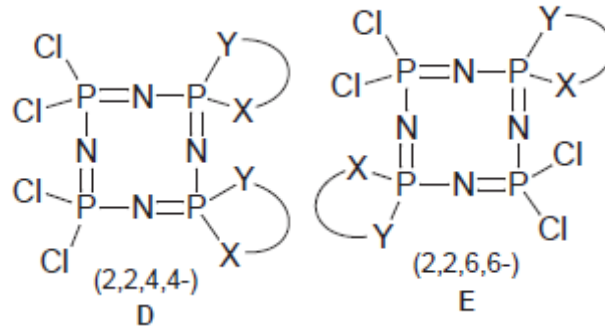
Göreceli olarak daha fazla halka esnekliği; daha fazla sayıda yerdeğiştirebilir klor atomunun varlığı ile biraraya geldiğinde oktaklorosiklotetrafosfazenin reaksiyonlarını , heksaklorotrisiklofosfazenden daha kompleks yapar. Bu nedenle tetramerin diaminler, dioller ile reaksiyonu sonucunda daha fazla ürün oluşması beklenir. Bu farka örnek olarak, tert-bütülin tetramerik fosfazen bileşiği ile yerdeğiştirme reaksiyonu sonucu 2,4- ve 2,6-N₄P₄(NH-t-Bu)₂Cl₄ bileşiği oluşurken, trimerik fosfazen bileşiği ile yerdeğiştirme reaksiyonu sonucu büyük oranda geminal 2,2- N₃P₃(NH-t-Bu)₂Cl₄ bileşiği oluşur. Ayrıca diamin ve dioller ile olan reaksiyonlarda, tetramerik fosfazen bileşiğinde “ansa” yapı oluşması trimerik fosfazen bileşiğinde “ansa” yapı oluşmasından daha fazla desteklenir (Engelhardt ve Swamy 1998).

Tetramerik fosfazenin HX-HY şeklindeki difonksiyonlu bileşikler ile reaksiyonu sonucunda en az üç intramoleküler kondenzasyon ürünü A-C oluşur (Şekil 2.29).



Şekil 2.30 Tetramerik fosfazenin difonksiyonlu bileşikler ile reaksiyonu sonucu oluşan türevler

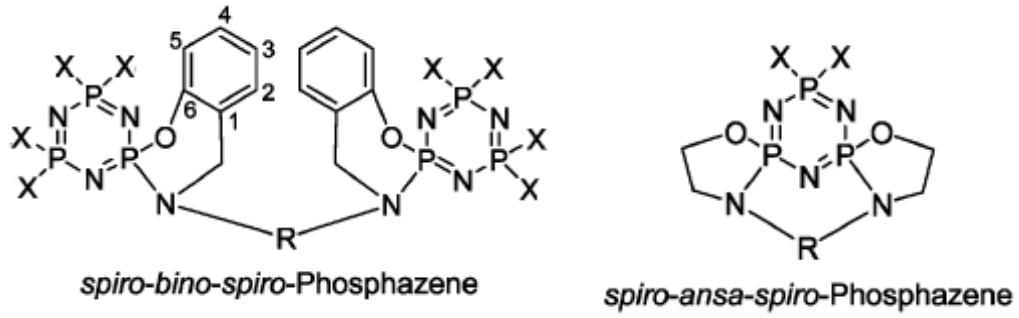
Buna ek olarak, A *spiro* bileşiğinin bir sonraki süstitüsyon reaksiyonunda nükleofil 4,4 veya 6,6 konumuna saldırır ve böylece iki farklı izomerik *spirosiklik* fosfazen bileşiği (D ve E) oluşur (Şekil 2.30).



Şekil 2.31 Tetramerik fosfazenin difonksiyonlu bileşikler ile reaksiyonu sonucu oluşan türevler

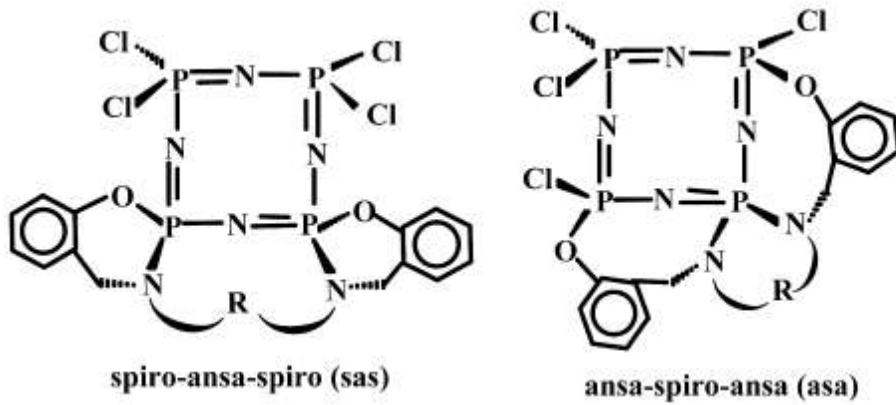
Halkadaki esneklik sayesinde ayrıca diğer '*spiro-ansa*' ve çapraz bağlı ürünlerde süstitüsyonun bu aşamasında oluşabilir (Engelhardt ve Swamy 1998).

Üç dişli ligandlar ile, *spiro-ansa* ve *spiro-bino* türevleri, dört dişli ligandlarla ise *spiro-ansa-spiro* ve *spiro-bino-spiro* türevleri elde edilir (Şekil 2.31) (Bilge vd. 2006).



Şekil 2.32 Tetramerik fosfazenin trifonksiyonlu bileşikler ile reaksiyonu sonucu oluşan türevler

$N_4P_4Cl_8$ 'in ikidişli veya çokdişli ligantlar ile reaksiyonları sonucunda *spiro*, *dispiro* (2,4- ve 2,6-), *trispiro*, *tetraspiro*, *ansa*, *spiro-ansa* (2,4- ve 2,6-), *spiro-ansa-spiro* (sas), *spiro-bino-spiro*, ve *di(spiro-bino)* ürünler oluması beklenir (Elmas vd. 2013) (Şekil 2.32).



Şekil 2.33 Tetramerik fosfazenin tetrafonksiyonlu bileşikler ile reaksiyonu sonucu oluşan türevler

2.7 Fosfazen Bileşiklerinde Kiralite

Halkalı fosfazenlerde stereojenizm üç durumda gözlenmektedir;

- Fosfazen halkasındaki fosfor atomundan (Asmafiliz vd. 2009, Işıklan vd. 2010),
- Fosfora bağlı grup üzerindeki kiral merkezlerden (Vicente vd. 2003),

- Optikçe aktif düzlemsel yapıdaki bileşiğin, halkalı hale getirilmesinden (Schmulbach vd. 1971).

2.7.1 Fosfazen halkasındaki fosfor atomu veya atomları üzerinde stereojeniklik

Kiralite, sadece karbon atomuyla ilgili bir durum değildir. Fosfor atomu aynı zamanda tetrahedraldır ve bu yapı fosfor atomuna kiralite sağlar. Trivalent ve tetravalent fosfor bileşilerinin büyük bir kısmı tetrahedraldır. Bu yüzden, fosfor atomu sıklıkla stereojenik merkez olabilir. Siklofosfazenlerdeki tetrakoordineli P atomları beş değerlidir (pentavalent) ve potansiyel stereomerkezdır (Ün 2011).

Optik izomerizmin olasılığı ilk olarak 1962 de simetri elemanlarına sahip olmayan geminal trisübstitüeli ve nongeminal trans di- ve tetra- sübstitüeli bileşikler ile tartışılmıştır (Davies 2000).

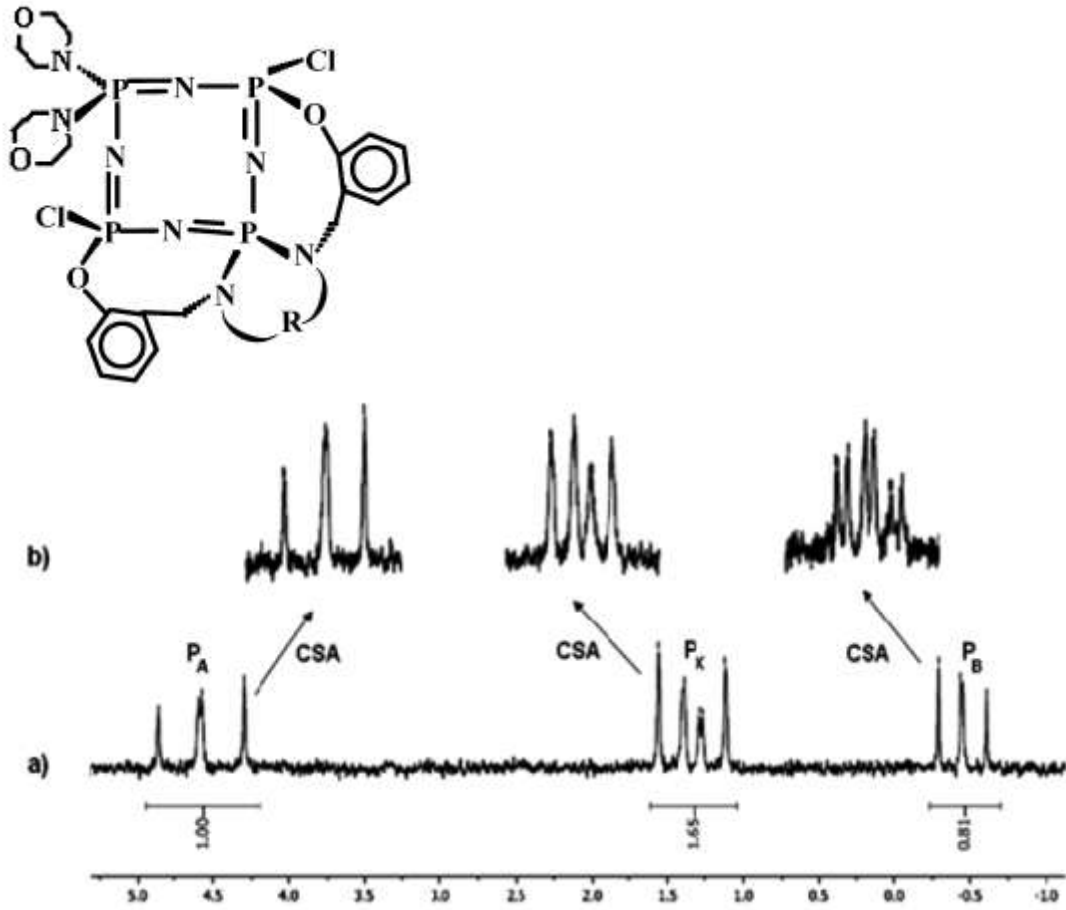
Fosfazen moleküllerinde P atomuna bağlı grupların farklı olması durumunda optikçe aktif (kiral) P atomları ortaya çıkar ve bu da geometrik izomerlerin yanında optik izomerlerinde oluşmasına neden olur.

X ve Y ‘nin göreceli dağılımı sonucu (R,S (mezo) veya R,R/S,S (homotopik) yapılar içinde) kiral merkezlerin oluşumu birçok sistemde tanımlanmış ve yapısal olarak karakterize edilmiştir (Davies 2000).

Fosfazen bileşiklerinde kiral konfigürasyon X-ışınları kristalografi yöntemi ile belirlenir ve kiral kaydırma ajanı veya kiral çözücü ajanı varlığında alınan ³¹P-NMR ile karar verilir. Kiral kaydırma ajanı (CSR) ve kiral çözücü ajanı (CSA), NMR spektroskopisinde molekülün kiral özelliğinin belirlenmesinde kullanılır. İki teknikde kiral molekül ile kiral ligand arasında oluşan kompleksleşmeye dayanır ve sonuçta enantiyomerlerin farklı NMR spektrum verdikleri gözlenir (Beşli 2004).

Yapılan araştırmalar sonucu, iki denk kiral merkez bulunduran siklotrifosfazen bileşiklerinin, trans (rasemik) ve cis (mezo), stereojenik özelliklerini karakterize etmek için HPLC yönteminin kiral çözücü ajanı eklenmiş ^{31}P -NMR yönteminden daha güvenilir olduğu bulunmuştur (Yeşilot 2006).

Örnek olarak, şekil 2.33'de görölen tetrametik fosfazen bileşiği kiralitesi ^{31}P NMR/CSA ve kiral HPLC yöntemleri ile belirlenen ilk tetrametik fosfazen bileşiğidir. Bileşiğin CSA varlığında alınan ^{31}P -NMR sinyalleri iki gruba ayrılmıştır, bu bileşiğin rasemat olarak bulunduğunu gösterir (Elmas vd. 2013).



şekil 2.34. a. H ile eşleşmemiş ^{31}P -NMR spektrumu, b. 10:1 oranında CSA eklenmesiyle P_B sinyallerinin yarılması

Halkalı tıfosfazenlerin asimetrik süstitüe *spiro* türleri bileşikte kiral merkez olmasını sağlar ve bu tür halkalı fosfazen bileşikleri mezo ve rasemik form olmak üzere diastereomerik yapılar gösterir.

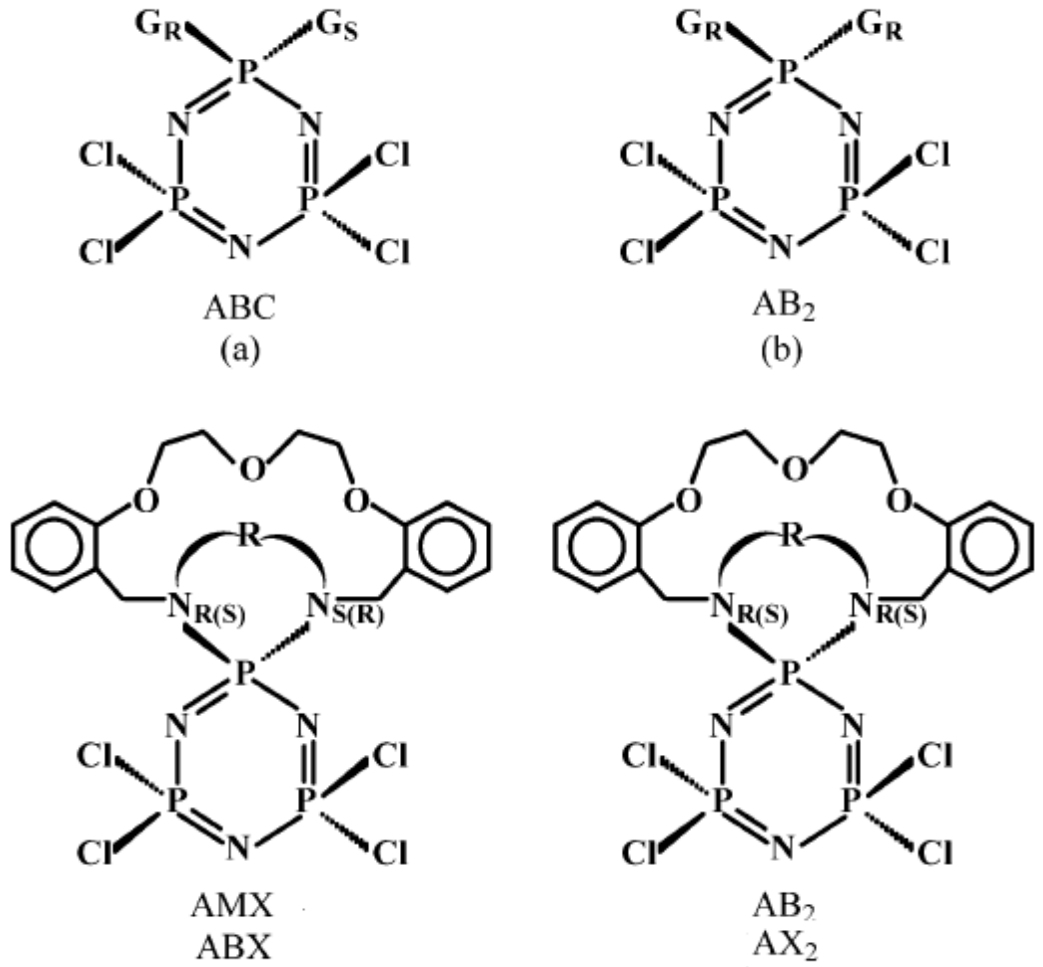
Çizelge 2.3’de, kiral fosfazen bileşiklerin geometrik ve optik izomerlerinin dağılımı görülmektedir.

Çizelge 2.3 Kiral fosfazenlerin beklenen geometrik izomerleri ve teorik dağılımı

Stereojenik P atomları, n	Stereoizomer (2 ⁿ) (beklenen)	Kiralite (beklenen)	Geometrik izomer
1	1 R 2 S	rasemik	-
2	1 RR 2 RS 3 SR 4 SS	rasemik mezo	trans cis
2	1 RR 2 RS 3 SR 4 SS	rasemik rasemik	
3	1 RRR' 2 RSR' 3 SRR' 4 SSR' 5 RRS' 6 RSS' 7 SRS' 8 SSS'	rasemik rasemik mezo mezo	trans cis cis

2.7.2 Fosfazen halkasına bağlı süstitüent üzerinde stereojeniklik

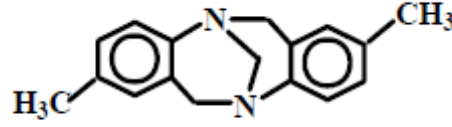
Üç farklı grup ile bağılı olması şartıyla, eşleşmemiş elektron çiftinin dördüncü bir grup olmasından dolayı, piramidal geometriye sahip azot atomlarından optikçe aktiflik (kiralite) göstermeleri beklenebilir (Şekil 2.34). Bu tip optikçe aktiflik yalnızca asiklik üç değerlikli kiral azot atomuna aittir. Fakat, rezolüsyonu yapılmış böyle bir örnek yoktur, azot atomu etrafındaki süstitüentler, oda sıcaklığında kolayca yer değiştirebilir.



Şekil 2.35 N-kiral merkezli fosfazen türevleri

Ancak, azot atomunun köprübaşında bulunduğu moleküllerde, piramidal çevrilme engellidir, bu da rezolüsyonu mümkün kılmıştır (Bilge vd. 2004).

Tröger bazı bu tip optikçe aktifliğe sahip olan en eski örneklerden biridir (March 1992).



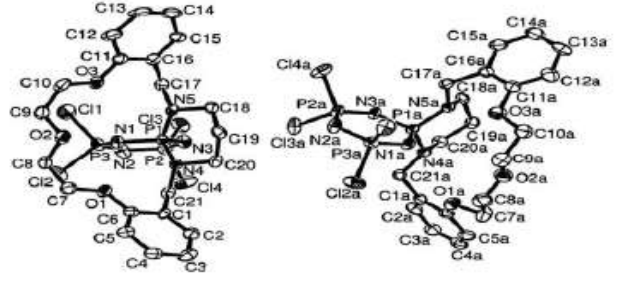
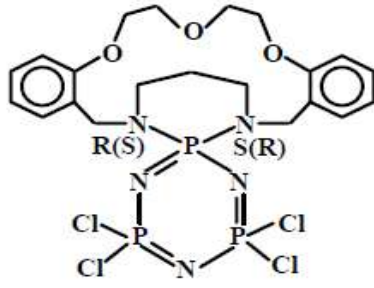
Şekil 2.36 Tröger bazı

Fosfazen halkasına bağlı azot atomunun stereojenik merkez olabilmesi için:

- Azot atomuna bağlı grupların birbirinden farklı olması,
- Azot üzerindeki eşleşmemiş elektronların dönme engelliliğinin bulunması,
- Azot atomunun pramidal geometriye sahip olması gerekmektedir.

Flack parametresi, mutlak konfigürasyonun belirlenmesinde kullanılan bir parametredir ve 0 ile 1 arasında değişen değerlere sahiptir (Flack 1983). Flack parametresi, $x \approx 0,00$ ise mutlak konfigürasyonu X-ışını kristalografik yapısından görülen şekle göre, $x \approx 1,00$ ise tersi alınır (Bilge 2004).

Yapılan bir çalışmada, Şekil 2.36' da görülen *spiro*-kripta-fosfazen bileşiğinin beklenen ^{31}P -NMR spin sistemi AB_2 veya AX_2 olmasına rağmen AMX bulunmuştur. Bileşiğin Flack parametresi 0.04(7)'dir. Yani, kesin yapı belirlenmiştir. X-ışınları kristalografi sonucunda, molekülün *spiro*-siklik azot atomunun piramidal geometriye sahip olduğu ve çevrelerinde açılarının toplamının $347.1(3)$ ve $345.8(4)^\circ$ olduğu bulunmuştur. Bileşiğin iki kiral azot merkezinin kesin konfigürasyonu R ve S olarak belirlenmiştir. Buna herbir azot atomu için, Chan-Ingold-Prelog (CIP) (Cahn vd. 1976) kurallarından yararlanılarak ve $\text{PN}_3 > \text{CH}_2\text{Ph} > \text{CH}_2\text{CH}_2$ sırası dikkate alınarak karar verilir (Bilge 2004).



Şekil 2.37 *Spiro-Kripta* fosfazen bileşiği ve kristal yapısı

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan cihazlar

Bileşiklerin erime noktalarını belirlemede Gallenkamp erime noktası cihazı kullanılmıştır. IR spektrumları KBr tabletleri kullanılarak 4000-400 cm^{-1} aralığında Mattson 1000 FTIR spektrometresi ile, element analizleri LECO CHNS-932 cihazı ile, kütle spektrumları AGILENT 1100 MSD cihazı ile alınmıştır. ^1H - (400 MHz, SiMe_4 iç standart) ve ^{13}C -NMR (100 MHz, SiMe_4 iç standart), ^{31}P -NMR (161.99 MHz, %85 H_3PO_4 dış standart) spektrumları Bruker Avance DPX-400-NMR spektrometresi ile incelenmiştir. Bileşiklerin kristal ve moleküler yapıları X-Işınları Enraf-Nonius CAD4 ve Stoe IPDS II kırınım metre cihazı ile (CAD4 soft ware, version 1.1,1997 özel yazılımı) ile belirlenmiştir.

3.1.2 Kimyasal maddeler

Tez çalışmasında kullanılan oktaklorosiklotetrafosfazatetraen (tetramer), $\text{N}_4\text{P}_4\text{Cl}_8$, izoftalaldehit, N-etil-1,2-etilendiamin , N-metil-1,2-etilendiamin, N-metil-1,3-propandiamin ve pirolidin Merck, $\text{N}_4\text{P}_4\text{Cl}_8$ ise Otsuka firmalarından temin edilmiştir.

Kullanılan toluen, diklormetan, kloroform, Tetrahidrofuran (THF), benzen, n-heptan ve etanol çözücüler Merck firmasından temin edilmiştir.

Silikajel 230-400 mesh olup Merck firmasından temin edilmiştir.

Kimyasal maddeler kullanılmadan önce aşağıda belirtilen yöntemlerle saflaştırılmışlardır:

Tetramer : *n*-Hekzanda (40-60°C) kristallendirilerek saflaştırılmıştır.

İzoftaleldehit: Bir gece vakum altında bekletildikten sonra kullanıldı.

Toluen : İçerisine sodyum atılarak destillendi.

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

EtOH: 150°C 'de kurutulmuş CaO ile geri soğutucu altında 5-6 saat kaynatıldı, bir gece bekletildikten sonra destillendi.

Kloroform : İçerisindeki suyun uzaklaştırılması için su ile üç defa ekstrakte edilerek CaCl_2 üzerinden destillenmiştir.

Dietileter: Sodyum teli çekildikten sonra kullanıldı.

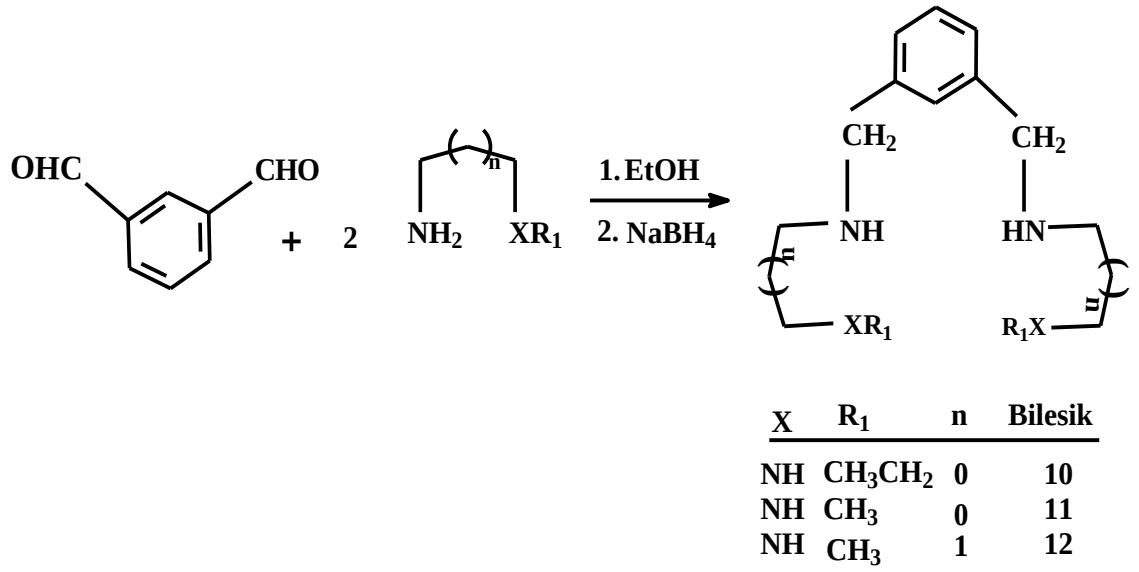
Na_2SO_4 : Kullanılmadan önce 250°C 'ye kadar ısıtıldı.

CaO : 150°C 'de kurutuldu.

3.2 Yöntem

3.2.1 Tetraamin bileşiklerinin (10-12) sentez yöntemi

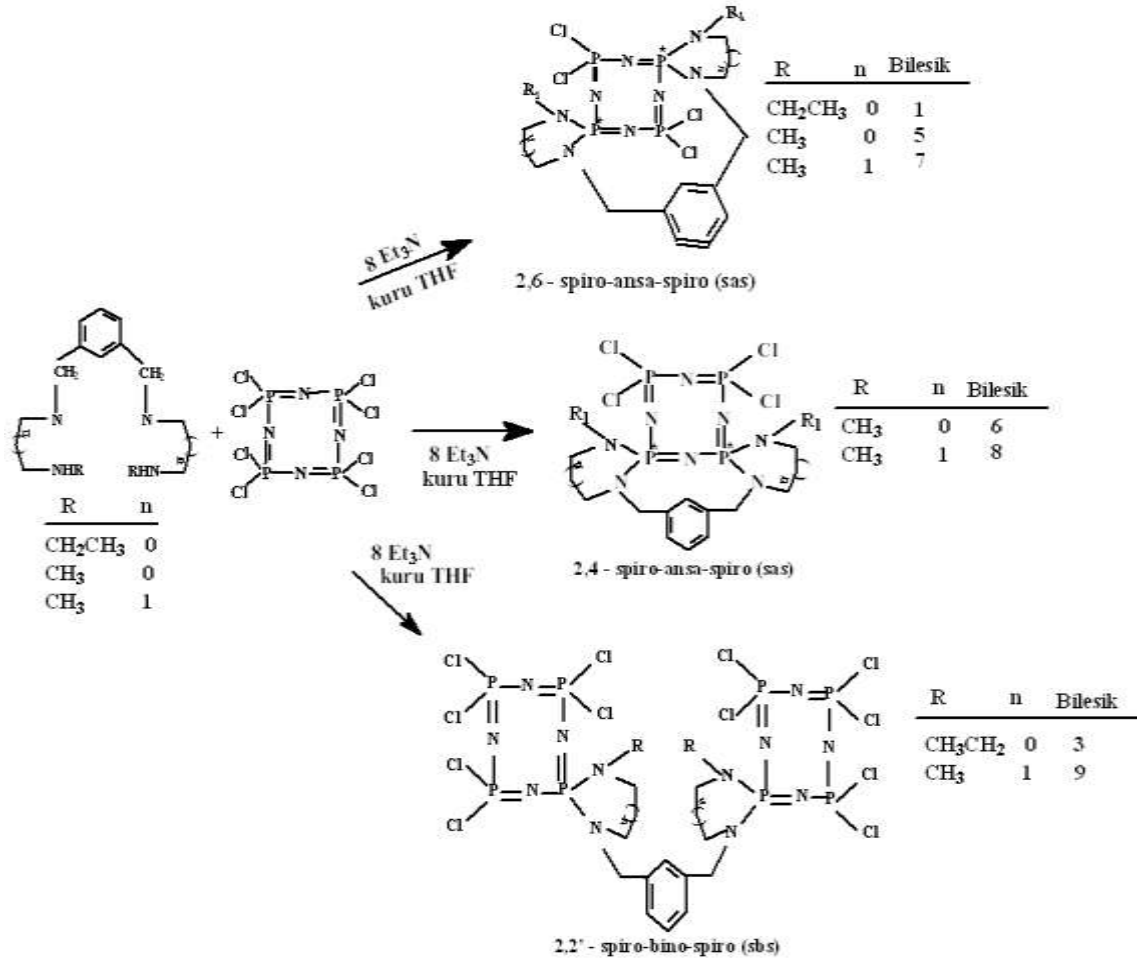
İzoftalaldehitin sırayla N-etil-1,2-etilendiamin , N-metil-1,2-etilendiamin ve N-metil-1,3-propandiamin ile kuru etanol ortamındaki kondenzasyon reaksiyonuyla öncelikle Schiff bazları sentezlenmiştir. Ardından elde edilen Schiff bazlarının kuru EtOH ortamında NaBH_4 ile indirgenmesi ile tetraamin bileşikleri elde edildi.



Şekil 3.1 Tetraamin bileşiklerinin sentezi

3.2.2 Kısmen sübstitüe 2,6-*spiro-ansa-spiro*, 2,4-*spiro-ansa-spiro* ve *spiro-bino-spiro* fosfazen türevlerinin sentez yöntemi

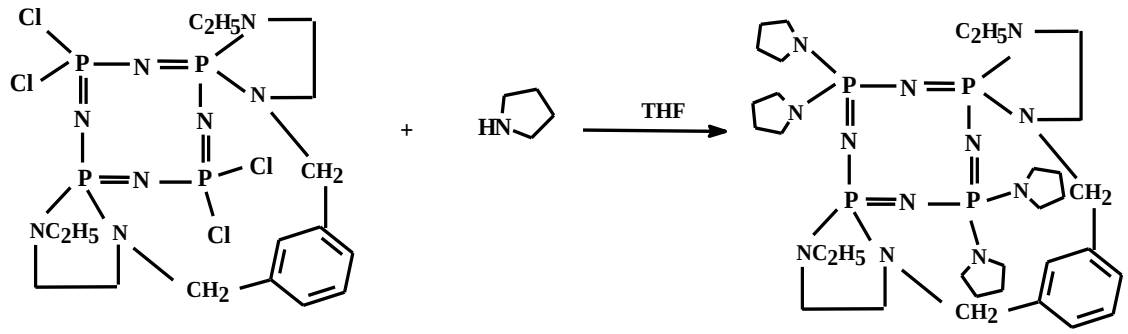
Spiro-ansa-spiro-fosfazen ve *spiro-bino-spiro*-fosfazen bileşikleri, sentezlenen tetraamin bileşiklerinin oktaklorosiklotetrafosfazen (tetramer, N₄P₄Cl₈) ile kuru THF içinde ve argon ortamında, buz banyosundaki reaksiyonları sonucunda elde edilmiştir. Reaksiyon ortamına proton ve Cl atomlarının tutulması amacıyla trietilamin eklenmiştir.



Şekil 3.2 Kısmen süstitüe fosfazen bileşiklerinin sentezi

3.2.3 Tamamen pirolidin süstitüe *spiro-ansa-spiro* (2) fosfazen türevinin sentez yöntemi

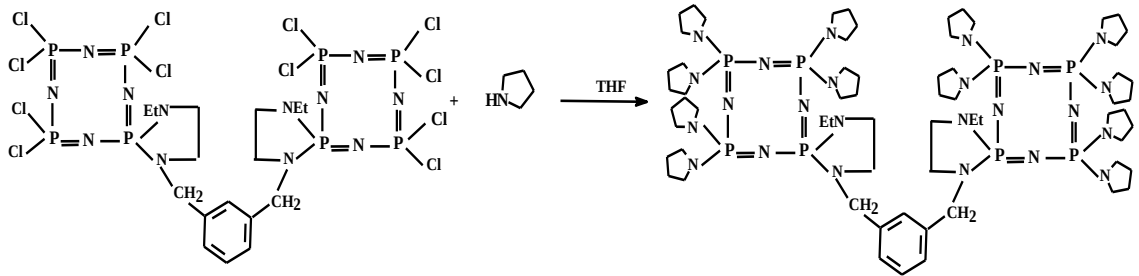
Tamamen süstitüe *spiro-ansa-spiro* (2) fosfazen bileşiği kuru THF ortamında ve argon atmosferinde pirolidinin aşırısı ile muamele edilerek tamamen süstitüe edilmiştir.



Şekil 3.3 Tamamen pirolidin süstitüe fosfazenin sentezi

3.2.4 Tamamen pirolidin süstitüe *spiro-bino-spiro* (4) fosfazen türevinin sentez yöntemi

Tamamen amin süstitüe *spiro-bino-spiro* (8) fosfazen bileşiği kuru THF ortamında ve argon atmosferinde pirolidinin aşırısı ile muamele edilerek tamamen pirolidin süstitüe türevine dönüştürülmüştür.



Şekil 3.4 Tamamen pirolidin süstitüe fosfazenin sentezi

3.2.5 Maddelelerin antimikrobiyal etkilerinin belirlenmesi yöntemi

Çalışmada kullanılan mikroorganizmalar Gazi Üniversitesi Moleküler Biyoloji Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Araştırmada *Bacillus subtilis* (ATCC 29213), *Bacillus cereus* (NRLL B-3008), *Escherichia coli* (ATCC 35218), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Proteus vulgaris* (ATCC 13315), *Salmonella thyphium* (ATCC14028), *Enterococcus fecalis* (ATCC 29212) ve *Pseudomonas aureginosa* (ATCC 27853) olmak üzere 8 adet patojen mikroorganizma ve *Candida tropicalis* (ATCC 13803), *Candida albicans* (ATCC 10231) ve *Candida krusei* (34135) olmak üzere 3 adet maya kullanılmıştır.

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

Besiyerlerinin hazırlanması

Bakterilerin gelişmesi için Nutrient agar ve Nutrient broth kullanılır. Nutrient agar 28 gr alınır ve 1000 mL saf su içinde karıştırarak çözülür. Nutrient broth 8 gr alınıp 1000 mL saf su içinde karıştırarak çözülür ve bunlar kapaklı tüplere 5 mL konularak steril edilir, buzdolabında saklanır. Ardından besiyerleri 121⁰C’de, 1.5 Atm basınçta, 15 dakika otoklavlanarak steril edilir. Besiyerleri steril petri kaplarına yaklaşık 25 mL olacak şekilde dökülür, oda sıcaklığında katılaştıktan sonra buzdolabında saklanır.

Agar kuyucuk difüzyon yöntemi

Kullanılan bakteri ve mayalar stok kültürlerin aktifleştirilmesiyle elde edilmiştir. Aktifleştirmede bakteriler için Nutrient agar, mayalar için Saboroud dekstroz agar kullanılmıştır. Hazırlanan besiyerlerine bakteri ve mayalar ekilerek, bakteriler 37⁰C’de 24 saat, mayalar 30⁰C’de 48 saat etüvde beklemeye bırakılır. % 0,9’luk NaCl (serum fizyolojik) çözeltisi hazırlanarak, besiyerlerinde tek koloni düşen mikroorganizmalar öze yardımıyla çözeltiye alınmıştır. Mikroorganizma süspansiyonu 0,5’lik Mc Farland standardına göre ayarlanmıştır.

Agar kuyucuk yönteminde, 0,5 Mc Farland standardına göre ayarlanan mikroorganizma süspansiyonlarından 100µl alınmış ve besiyeri petrilere yayılmıştır. 6 mm çapındaki delgeç aracılığıyla besiyerlerinde kuyucuklar açılmıştır. Bu kuyucuklara farklı konsantrasyondaki bünunelerden konulmuş ve iki saat boyunca buzdolabında bekletilmiştir. Bakteriler 37⁰C’lik, mayalar 30⁰C’lik etüvlere konulmuş ve inkübasyondan sonra oluşan zonların çapları mm olarak ölçülmüştür. Bu çalışma her bir numune için üç kere tekrarlanmış ve elde edilen sonuçların ortalaması ve standart sapmaları hesaplanmıştır. Çözücü olarak DMSO kullanılmıştır. Antimikrobiyal aktivite için klorampenikol ve ampisilin kullanılmıştır.

Minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) yöntemi

Katı besiyerinden % 0,9 NaCl'e öze yardımıyla ekilen bakteriler 0,5 Mc Farland standardına göre ayarlanmıştır. Özütlr 2500µM konsantrasyondan başlayarak beş konsantrasyon DMSO ile seyreltilmiştir. Mikroplakların her bir kuyucuğuna 95 µl nutrient broth, seyrelttiğimiz özütlrden 100µl ve son olarak 5µl mikroorganizma eklenerek son hacim 200µl olacak şekilde ayarlanmıştır. Pozitif kontrol olarak 195µl besiyeri, 5µl mikroorganizma konulmuştur.

Mikroplaklar etüve konmadan önce üstleri kapatılarak 300 rpm'de 20sn çalkalama yapılmış ve 600 nm'de spektrofotometre cihazında absorbansı ölçülmüştür. İnkübasyon sonucu etüvden alınan mikroplakların tekrar 600 nm'de okuması yapılmış ve etüve konmadan öncesi ve etüvden çıkardıktan sonrası için değerler kıyaslanmıştır. MİK değeri büyümenin olmadığı en düşük konsantrasyon olarak tanımlanmıştır.

3.2.6 Maddelerin DNA etkileşiminin belirlenmesi

Maddeler DMSO'da çözülerek 2500 konsantrasyonda hazırlanarak pBR322 plazmid DNA üzerinde etkisi araştırılmıştır. 4 konsantrasyon seyreltilerek pBR322 plazmid DNA ile 37 °C'de inkübasyona bırakılmıştır. 24 saat sonunda agaroz jel elektroforezi ile bantlar gözlenmiştir.

Agaroz jel elektroforezi

Maddeler agaroz jelde yürütülmüştür. Tampon çözelti olarak %1'lik TAE (Tris Asetat) kullanılmıştır. Jel, 0,5 µg/ mL olacak şekilde etidyum bromür ile boyanmıştır. Erimiş agaroz 55°C'ye kadar soğutulduktan sonra DNA yükleme kuyucukları oluşturmak için tarak yerleştirilmiş elektroforez jel tabağına dökülmüştür. Jelin polimerizasyon için oda sıcaklığında 45 dakika beklenmiştir ardından jel tabağı elektroforez tankına yerleştirilmiştir. Elektroforez tankı TAE 1X tamponu ile jelin üstü kapanacak şekilde doldurulmuş ve jele örnekler yüklenmiş, 70 V'ta 60 dakika yürütülmüştür. İşlemin

sonunda DNA, görüntüleme cihazında (Biometra BioDoc Analyze, Goettingen, Germany), UV ışık altında görüntülenmiştir. Jellerin fotoğrafları dijital olarak bilgisayar ortamında çekilmiştir.

4. DENEYSEL BÖLÜM

4.1 Tetraamin bileşiklerinin (10-12) Sentezi

4.1.1 N²,N^{2'}-[1,3-fenilendi(metilen)]bis(N¹-etiletan-1,2-diamin) (10)

İki ağızlı bir balonda 100 mL metanol içerisinde çözülmüş N-etiletildiamin bileşiğine (4,71 mL, 44,73 mmol), 50 mL metanolde çözülmüş izoftalaldehit (3,0 g, 22,37 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon geri soğutucu altında 8 saat devam ettirildi. Kondenzasyon reaksiyonu sonucunda oluşan Schiff bazı, NaBH₄ ile oda sıcaklığında amine indirgendi. Ürün oluşumu ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. Kloroform ile yapılan ekstraksiyon işleminden sonra tetraamin bileşiği reaksiyon ortamından izole edildi.

4.1.2 N²,N^{2'}-[1,3- fenilendi(metilen)]bis(N¹- metiletan -1,2-diamin) (11)

İki ağızlı bir balonda 100 mL metanol içerisinde çözülmüş N-metiletildiamin bileşiğine (3,90 mL, 44,73 mmol), 50 mL metanolde çözülmüş izoftalaldehit (3,0 g, 22,37 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon geri soğutucu altında 8 saat devam ettirildi. Kondenzasyon reaksiyonu sonucunda oluşan Schiff bazı, NaBH₄ ile oda sıcaklığında amine indirgendi. Ürün oluşumu ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. Kloroform ile yapılan ekstraksiyon işleminden sonra tetraamin bileşiği reaksiyon ortamından izole edildi.

4.1.3 N³,N^{3'}-[1,3- fenilendi(metilen)]bis(N¹-metilpropan-1,3-diamin) (12)

İki ağızlı bir balonda 100 mL metanol içerisinde çözülmüş N-metil-1,3-propandiamin bileşiğine (4,64 mL, 44,73 mmol), 50 mL metanolde çözülmüş izoftalaldehit (3,0 g, 22,37 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon geri soğutucu altında 8 saat devam ettirildi. Kondenzasyon reaksiyonu sonucunda oluşan Schiff bazı, NaBH₄ ile oda sıcaklığında amine indirgendi. Ürün oluşumu ince tabaka kromatografisi ile takip edildi.

Kloroform ile yapılan ekstraksiyon işleminden sonra tetraamin bileşiği reaksiyon ortamından izole edildi.

4.2 Kısmen süstitüe fosfazen türevlerinin sentezleri

4.2.1 18,18,22,22-tetrakloro-1,15-dietil-2,3,13,14-tetrahidro-1*H*,5*H*,15*H*-16,20-(epiazenofosfenoazeno)-6,10-meteno-16 λ^5 ,18 λ^5 ,20 λ^5 -bis[1,3,2]diazafosfolo[1,2-*a*:2',1'-*f*][1,3,5,7,2,4,6] tetraazatrifosfasiklotetradecine (1) ve 1,1'-[1,3-fenilendi(metilen)]bis(7,7,9,9,11,11-hekzakloro-4-etil-1,4,6,8,10,12-hekzaaza-5 λ^5 ,7 λ^5 ,9 λ^5 ,11 λ^5 -tetrafosfasiro[4.7]dodeka-5,7,9,11-tetraen) (3)

250 mL'lik üç ağızlı bir balona *N*-etil-*N*'-[3-([2-(etilamino)etil]amino} metil)benzil]etan-1,2-diamin'in (10) (2.14 g, 7.7 mmol) 100 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. Buz banyosuna oturtulan çözeltinin içerisinde argon gazı geçirildi. Çözeltiye yavaş yavaş Et₃N (8.7 mL, 61.6 mmol), ardından N₄P₄Cl₈'in (3.57g, 7.7 mmol) 50 mL'lik kuru THF'deki çözeltisi 1 saat içerisinde damla damla ilave edildi. Çözelti 48 saat boyunca karışmaya bırakıldı. Çözelti süzüldü ve THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve katı tolüen ile çözülerek, aynı çözücü ile hazırlanmış silika jel dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisi uygulandı. Kolondan ayrılan ilk bileşik *spiro-bino-spiro* (3)' dir: R_f: 0.70, verim: %13 (1.06 g) , en: 100 °C. Kolon kromatografisinde ikinci olarak ayrılan madde 2,6-*spiro-ansa-spiro* fosfazen (1)' dir: R_f: 0.28. verim: % 47 (2.15 g) , en:170°C.

4.2.2 1,15-dietil-18,18,22,22-tetrapirolidin-1-yl-2,3,13,14-tetrahidro-1*H*,5*H*,15*H*-16,20-(epiazenofosfenoazeno)-6,10-meteno-16 λ^5 ,18 λ^5 ,20 λ^5 -bis[1,3,2] diazafosfolo[1,2-*a*:2',1'-*f*][1,3,5,7,2,4,6] tetraazatrifosfasiklotetradecine (2)

250 mL'lik tek ağızlı bir balona (1) bileşiğinin (0.40 g, 0.67 mmol) 30 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. Çözeltiye yavaş yavaş 30 mL THF de çözünmüş pirolidin (0.44 mL, 5.36 mmol) damla damla ilave edildi. Ardından ortama trietilamin (0,75mL) eklendi ve çözelti 48 saat boyunca oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Çözelti süzüldü ve THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve kalan katı tolüen ile çözülerek, aynı çözücü ile hazırlanmış silika jel dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisi

uygulandı. Kolon kromatografisine tolüenle başlandı, ardından 4:1 tolüen:THF karışımı ile devam edildi. Kolondan ayrılan bileşik tamamen pirolidin süstitüe fosfazen bileşigidir, Rf: 0.52, verim: %54 (0.27 g), en: 136⁰C.

4.2.3 1,1'-[1,3-fenilendi(metilen)]bis(4-etil-7,7,9,9,11,11-hekzapirolidin-1-yl-1,4,6,8,10,12-hekzaaza-5λ⁵,7λ⁵,9λ⁵,11λ⁵- tetrafosfaspiro [4.7]dodeka-5,7,9,11-tetraen) (4)

250 mL'lik tek ağızlı bir balona (3) bileşiginin (0.50 g, 0.47 mmol) 30 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. Çözeltiye yavaş yavaş 30 mL THF de çözünmüş pirolidin (1,41 mL, 17,0 mmol) damla damla ilave edildi. Ardından ortama trietilamin (2.40 mL) eklendi ve çözelti 48 saat boyunca oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Çözelti süzöldü ve THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalan katı tolüen ile çözölerek, aynı çözöcö ile hazırlanmış silika jel dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisi uygulandı. Beyaz bir katı elde edildi, Rf: 0.60, verim: %52 (0.36 g), en: 142⁰C.

4.2.4 18,18,22,22-tetrakloro-1,15-dimetil-2,3,14,15-tetrahidro-1H,5H,13H-16,20-(epiazenofosfenoazeno)-6,10-meteno-16λ⁵,18λ⁵,20λ⁵-bis[1,3,2] diazafosfolo [1,2-a:2',1'-f][1,3,5,7,2,4,6] tetraazatrifosfasiklotetradecine (5) ve 18,18,20,20-tetrakloro-1,15-dimetil-2,3,14,15-tetrahidro-1H,5H,13H-16,22-epiazeno-6,10-meteno-16λ⁵,18λ⁵,20λ⁵,22λ⁵-bis[1,3,2] diazafosfolo [1,2-a:2',1'-h][1,3,5,7,9,2,4,6,8]pentaazatetrafosfasikloheksadecine (6)

250 mL'lik üç ağızlı bir balona N-metil-N'-[3-({[2(metilamino)etil]amino}metil)benzil]ethan-1,2-diamin 'in (11) (1.72 g, 6.47 mmol) 100 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. Buz banyosuna oturtulan çözeltinin içërisinden argon gazı geçirildi. Çözeltiye yavaş yavaş Et₃N (7.2 mL, 51.0 mmol), ardından N₄P₄Cl₈'in (3.00 g, 6.47 mmol) 50 ml'lik kuru THF'deki çözeltisi 1 saat içërisinde damla damla ilave edildi. Çözelti 48 saat boyunca karışmaya bırakıldı. Çözelti süzöldü ve THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve katı tolüen ile çözölerek, aynı çözöcö ile hazırlanmış silika jel dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisi uygulandı. Kolondan tolüen kullanılarak ayrılan ilk beyaz katı 2,6-spiro-ansa-spiro fosfazen (5)' dir, Rf: 0.4, verim:%11 (0.40 g), en: 134 ⁰C. Kolon kromatografisinde 3:1

toluen: THF karışımı kullanılarak alınan ikinci katı ise 2,4-*spiro-ansa-spiro* fosfazen **(6)**'dir, Rf: 0.22, verim: %55 (2.02 g), en: 121⁰C.

4.2.5 20,20,24,24-tetrakloro-1,17-dimetil-1,2,3,4,14,15,16,17-octahidro-12H-18,22-(epiazenofosfenoazeno)-11,7-metano-18λ⁵,20λ⁵,22λ⁵-bis[1,3,2]diazafosfinino[1,2-a:2',1'-f][1,3,5,7,2,4,6]tetraazatrifosfasiklotetradecine (7), 19,19,21,21-tetrakloro -1,16-dimetil-2,3,15,16-tetrahidro-1H,5H,13H,14H-17,23-epiazeno-6,10-metano-17λ⁵,19λ⁵,21λ⁵,23λ⁵-[1,3,2] diazafosfinino [1,2-a][1,3,2]d diazafosfolo [2,1-h][1,3,5,7,9,2,4,6,8] pentaazatetrafosfasikloheksadecine (8) ve 1,1'-[1,3-fenilendi(metilen)]bis(8,8,10,10,12,12-hekzakloro-5-metil-1,5,7,9,11,13-hekzaaza-6λ⁵,8λ⁵,10λ⁵,12λ⁵-tetrafosfaspiro[5.7]trideca-6,8,10,12-tetraen) (9)

250 mL'lik üç ağızlı bir balona *N*-metil-*N'*-[3-({[3-(metilamino)propil]amino}metil)benzil]propan-1,3-diamin'in **(12)** (4.6 g, 16,6 mmol) 100 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. Buz banyosuna oturtulan çözeltinin içerisinde argon gazı geçirildi. Çözeltiye yavaş yavaş Et₃N (18.6 mL, 132.8 mmol), ardından N₄P₄Cl₈'in (7.68 g, 16.6 mmol) 50 mL'lik kuru THF'deki çözeltisi 1 saat içerisinde damla damla ilave edildi. Çözelti 48 saat boyunca karışmaya bırakıldı. Çözelti süzüldü ve THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve katı tolüen ile çözülerek, aynı çözücü ile hazırlanmış silika jel dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisi uygulandı. Kolondan ilk gelen bileşik *spiro-bino-spiro* fosfazen **(9)**'dir, Rf: 0.7, verim:%13 (2.42 g) , en: 132⁰C. Kolondan gelen ikinci madde 2,6- *spiro-ansa-spiro* **(7)**' dir, Rf: 0.30, verim:%35 (3.46 g) , en: 146 ⁰C. Üçüncü gelen madde 2,4- *spiro-ansa-spiro* fosfazen **(8)**' dir ve saf olarak elde edilememiştir, Rf: 0.21.

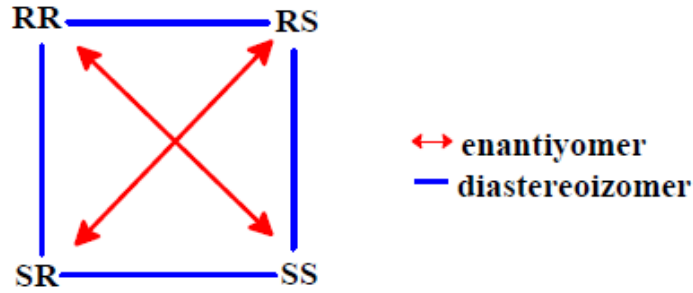
5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

5.1 Bileşiklerin Sentezi ile İlgili Yorumlar

Bu çalışmada, izohtalaldehitin kuru EtOH ortamında N-etil-1,2-etilendiamin , N-metil-1,2-etilendiamin ve N-metil-1,3-propandiamin ile etkileştirilmesi sonucu Schiff bazları elde edildi. Schiff bazlarının aynı ortamda NaBH₄ ile indirgenmesi ile de aminler hazırlanmıştır (**10-12**). Elde edilen tetraaminleri literatürde ilk defa elde edilmiştir. 2,6-*spiro-ansa-spiro* yapısındaki **1** bileşiği ve *spiro-bino-spiro* yapısındaki **3** bileşiği , **10** amininin N₄P₄Cl₈ ile kuru THF deki reaksiyonu sonucu elde edildi. Bu reaksiyon sonucunda 2,4-*spiro-ansa-spiro* yapısında bir bileşik elde edilememiştir. **1** ve **3** bileşiklerinin THF ortamında ve geri soğutucu altında pirolidin ile gerçekleştirilen reaksiyonları sonucu *spiro-ansa-spiro* yapıda tamamen süstitüe **2** bileşiği ve *spiro-bino-spiro* yapıda tamamen süstitüe **4** bileşiği elde edilmiştir. **11** amininin N₄P₄Cl₈ ile kuru THF deki reaksiyonu sonucunda 2,6-*spiro-ansa-spiro* ve 2,4-*spiro-ansa-spiro* yapıdaki **5** ve **6** bileşikleri elde edilmiştir. **11** ile olan reaksiyon sonucunda elde edilen 2,6-*spiro-ansa-spiro* yapıdaki **5** bileşiğinin verimi çok düşük olmakla birlikte bu amin ile olan reaksiyon sonucunda *spiro-bino-spiro* yapıda bir ürün elde edilememiştir. **5** bileşiğinin veriminin düşük olması nedeniyle IR, ¹³C, ¹H NMR analizleri ve element analizi bulunmamakla birlikte X- ışınları kristalografisi ile yapısı aydınlatılmıştır. **12** amininin N₄P₄Cl₈ ile kuru THF deki reaksiyonu sonucu 2,6-*spiro-ansa-spiro* yapıdaki **7**, 2,4-*spiro-ansa-spiro* yapıdaki **8** ve *spiro-bino-spiro* yapıdaki **9** bileşikleri elde edilmiştir. **7** bileşiği kolon kromatografisi sonucu saf olarak elde edilebilmesine rağmen **8** bileşiği, **7** ile karışım halde elde edilmiştir ve varlığı ³¹P-NMR spektrometresi ile tespit edilmiştir. Tetramerik florofosfazen bileşiklerinin halka esnekliğinden dolayı *ansa* izomerlerin *spiro* izomere dönüştüğü bulunmuştur. *Ansa* konformasyonun *spiro* konformasyona transferi *spirosiklik* siklofosfazenlerin termodinamik kararlılığının, *ansa* türe göre daha fazla desteklenmesinden dolayıdır (Elias et. al. 2000). Elde ettiğimiz bileşiklerde *ansa* yapının hiç elde edilememesi ve köprülü yapının veriminin az olması termodinamik olarak *spiro* konformasyonun daha kararlı olmasından kaynaklandığı söylenebilir. Aynı durum trimerik florofosfazen bileşikleri için de geçerlidir (Muralidharan et.al 2000).

Aminler ile tetramerin reaksiyonlarında tuz tutucu olarak ortama kuvvetli bir baz olan trietilamin eklenmiştir. Tepkimeler, ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiş ve elde edilen ürünler kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Oluşan ürünlerin yapıları IR, ^{31}P , ^{13}C -, ^1H -NMR, MS spektrumları ve element analizi verilerinden yararlanılarak bulunmuştur. Ayrıca, bileşik 5 ve 7'nin yapıları X-ışınları kristalografisi yöntemi ile katı hal yapıları aydınlatılmıştır. Bileşik 5'de H bağı bulunmamasına rağmen 7 bileşiğinde molekül içi D-H····· A Hidrojen bağı bulunmuştur.

İki eşdeğer stereojenik P atomuna sahip 2,6-*spiro*fosfazenlerin cis ve trans geometrik izomer oluşturmaları beklenir ve bu izomerler sırasıyla mezo ve rasemik formda bulunurlar. Bileşik 5 ve 7'nin X-ışınları kristalografisi sonuçlarına göre yapıları sırasıyla cis ve trans olarak belirlenmiştir. Bu yapılardaki 2 ve 6 numaralı fosfor atomlarına dört farklı grup bağlı olduğu için stereojenik merkezdirler ve cis konfigürasyonundan dolayı 5 bileşiği mezo yapı gösterirken (RS/SR), trans konfigürasyona sahip 7 bileşiğin rasemik yapıda olması beklenir (RR/SS).



Şekil 5.1 İki eşdeğer stereojenik P atomuna sahip *dispiro*fosfazenlerin optik izomerlerinin şematik gösterimi

Sentezlenen bileşiklerin fiziksel özellikleri çizelge 5.1'de verilmiştir.

Çizelge 5.1 Sentezlenen bileşiklerin fiziksel özellikleri

Bileşik	Kapalı Formülü	Mol Kütlesi (g/mol)
1	$P_4N_8C_{16}Cl_4H_{26}$	596.14
2	$P_4N_{12}C_{32}H_{58}$	734.78
3	$P_8N_{12}C_{16}Cl_{12}H_{26}$	1059.49
4	$P_8N_{24}C_{64}H_{122}$	1475.61
5	$P_4N_8C_{14}Cl_4H_{22}$	568.09
6	$P_4N_8C_{14}Cl_4H_{22}$	568.09
7	$P_4N_8C_{16}Cl_4H_{26}$	595.97
8	$P_4N_8C_{16}Cl_4H_{26}$	595.97
9	$P_8N_{12}C_{16}Cl_{12}H_{26}$	1059.49
10	$N_4C_{16}H_{30}$	278.44
11	$N_4C_{16}H_{26}$	250.39
12	$N_4C_{16}H_{30}$	278.44

5.2 Sentezlenen Bileşiklerin Element Analiz Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin element analizi sonuçları hesaplanan değerler ile uyumludur, element analizi sonuçları, elde edildiği düşünülen yapıları desteklemektedir. Bileşiklerin element analiz sonuçları çizelge 5.2’de verilmiştir.

Çizelge 5.2 Sentezlenen bileşiklerin element analizi sonuçları

Bileşik	Kapalı Formülü	Hesaplanan (Bulunan) (%)		
		C	H	N
1	$P_4N_8C_{16}Cl_4H_{26}$	32.2 (31.70)	4.36 (4.47)	18.79 (18.34)
2	$P_4N_{12}C_{32}H_{58}$	52.31 (52.47)	7.96 (7.06)	22.87 (22.14)
3	$P_8N_{12}C_{16}Cl_{12}H_{26}$	18.13 (18.00)	2.47 (2.41)	15.86 (16.62)
4	$P_8N_{24}C_{64}H_{122}$	52.09 (52.12)	8.33 (8.16)	22.78 (22.20)
6	$P_4N_8C_{14}Cl_4H_{22}$	29.58 (29.62)	3.87 (3.17)	19.70 (19.28)
7	$P_4N_8C_{16}Cl_4H_{26}$	32.24 (32.08)	4.40 (4.52)	18.80 (18.59)
9	$P_8N_{12}C_{16}Cl_{12}H_{26}$	18.14 (17.56)	3.48 (3.55)	15.86 (15.56)

5.3 Spektral Analiz Yorumları

5.3.1 IR spektrumları ile ilgili yorumlar

Sentezlenen bileşiklerin EK 1’de bulunan IR spektrumlarına ait karakteristik pikler çizelge 5.3’ de belirtilmiştir. IR spektrumlarında gözlenen 3066-3046 ve 3022-3018 aralıklarındaki pikler sırasıyla asimetrik ve simetrik aromatik C-H piklerine aittir. 2979-2958 ve 2869-2808 aralığındaki pikler ise sırasıyla asimetrik ve simetrik alifatik C-H piklerine aittir.

IR spektrumlarında gözlenen 1270-1238 ve 1114-1176 arasındaki pikler sırasıyla karakteristik asimetrik ve simetrik P=N bağlarına aittir.

Çizelge 5.3 IR spektrumlarına ait karakteristik pikler

Bileşik No	ν_{C-H} (alifatik)	ν_{C-H} (aromatik)	ν_{N-H}	$\nu_{P=N}$	ν_{P-Cl}
1	2979;2864	3066;3022	3396	1193	538
2	2960;2838	3022	-	1270	-
3	2808	3064	3381	1195	-
4	2960;2838	-	-	1268	-
6	2946;2869	3124	-	1238;1176	577;512
7	2958;2856	3046;3018	-	1263;1186	538;501
9	2956;2850	3053	3487	1261;1195	566;512
10	2950;2842	3026	3426	-	-
12	2954;2800	-	3434	-	-

5.3.2 Kütle spektrumu ile ilgili yorumlar

Bileşiklerin kütle spektrumları EK 2’de bulunmaktadır. Spektrumdan elde edilen veriler çizelge 5.4’de verilmiştir.

Bileşiklerin kütle spektrumları ESI-MS yöntemine göre alınmıştır ve bileşiklerin mol kütleleri yapılarındaki atomların en bol bulunan izotoplarının kütlesi esas alınarak hesaplanmıştır.

Sentezlenen **1**, **2**, **7** ve **9** bileşiklerinin kütle spektrumlarında $[M+H]^+$, **3** ve **6** da ise M^+ moleküler iyon pikleri gözlenmektedir.

1, 3, 6 ve 7 bileşiklerinin spektrumlarında bekleneneği üzere Cl atomuna ait iyon pikleri bulunmaktadır. **2** nolu bileşiğin spektrumunda, $m/z=368$ ’ de $[(P_4N_7C_{10}H_{21})+5H]^+$ grubuna ait iyon piki görülmektedir. **4** nolu bileşiğin spektrumunda ise moleküler iyon piki gözlenmemekle birlikte 735’de molekülün $[(P_4N_{11}C_{33}H_{58})+3H]^+$ birimine ait iyon piki görülmektedir.

Çizelge 5.4 Bileşiklerin kütle spektrumu verileri

Bileşik	Beklenen Kütle	Gözlenen Kütle	Bağıl Bolluk (%)	Moleküler İyon
1	594	595	80	$[M+H]^+$
2	734	735	100	$[M+H]^+$
3	1054	1054	10	M^+
4	1474	735	6	$[(P_4N_{11}C_{33}H_{58})+3H]^+$
6	566	566	72	M^+
7	594	595	87	$[M+H]^+$
9	1054	1055	31	$[M+H]^+$

5.3.3 ^{31}P -NMR spektrumu ile ilgili yorumlar

Sentezlenen bileşiklerin ^{31}P -NMR spektrumları EK 3’de bulunmaktadır. Bileşiklerin yapılarındaki fosforların kimyasal kayma değerleri ve eşleşme sabitleri çizelge 5.5 ve 5.6’da verilmiştir. Spektrumlar protonla eşleşmemiş ^{31}P -NMR spektrumları olup çözücü olarak $CDCl_3$ kullanılmıştır.

Çizelge 5.5 ve 5.6'dan anlaşılacağı üzere, sentezlenen fosfazen bileşiklerden **1, 2, 5, 6, 7** ve **8** bileşikleri *spiro-ansa-spiro*, **3, 4** ve **9** bileşikleri ise *spiro-bino-spiro* yapıdadır. Bileşiklerin belirlenen spin sistemleri çizelge 5.5 ve 5.6'da belirtilmiştir.

1, 2, 6, 7 ve **8** nolu bileşikleri, beklenileceği üzere, kimyasal kayma büyüklük sırasına göre iki adet P(spiro) atomuna ait (P_A) üçlü ve diğer iki P atomuna (P_X) ait üçlü pik vermişlerdir ve spin sistemleri A_2X_2 'dir. *Spiro-bino-spiro* yapıdaki **3, 4** ve **9** bileşikleri yapılarında üç adet farklı fosfor atomuna sahip oldukları için üç adet üçlü pik oluşturmuşlardır ve spin sistemleri A_2MX ve A_2BX olarak belirlenmiştir. Bu bileşiklerden **3** ve **9** kimyasal kayma büyüklük sırasına göre NPN fosforları (P_A), P_M veya P_B fosforları ve P_X fosforlarının herbiri üçlü pik vermişlerdir. Dolayısı ile yapının *spiro-ansa-spiro*'mu veya *spiro-bino-spiro*'mu olduğu kolaylıkla anlaşılmaktadır.

Elde edilen bileşiklerin P atomlarında dört farklı süstitüente sahip olanlar stereojeniktir. Yapılarında iki adet stereojenik fosfor atomuna sahip olan **1, 2, 5, 6, 7**, ve **8** nolu bileşiklerin cis ve trans olmak üzere iki adet geometrik izomere sahip olmaları beklenir. Trans konfigürasyonda simetri düzlemi bulunmazken cis konfigürasyonda simetri düzlemi bulunmaktadır. Bu da cis konfigürasyonda RS/SR enantiyomerlerin, trans konfigürasyonda ise RR/SS konfigürasyonların bulunduğunu gösterir. Sonuç olarak cis yapı mezo iken trans yapı rasemiktir. 2,6-*spiro-ansa-spiro* yapıdaki **7** bileşiğinin yapısı X-ışınları kristalografisi ile aydınlatılmış ve trans konfigürasyona sahip olduğu bulunmuştur.

X-ışınları kristalografisi ile yapısı kesin olarak belirlenen bir diğer bileşik cis yapıdaki 2,6-*spiro-ansa-spiro* yapıdaki **5** bileşiğidir. Bu bileşiğin ^{31}P -NMR spektrumunda bir adet tekli pik gözlenmektedir. Bu durum yapıdaki farklı P atomlarının tesadüfen aynı kimyasal kayma değerine sahip olduğunu akla getirir. Benzer bir duruma Beşli ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada da karşılaşılmıştır (Beşli vd. 2010).

Spiro-ansa-spiro fosfazen bileşiklerin iki bağ öteden P-P eşleşme sabitleri altı üyeli halkalar için 26.0 Hz civarında gözlenirken, beş üyeli *spiro* halkalarda 35.0 Hz

civarında olduğu gözlenmiştir. Beşli halkanın *spiro-bino-spiro* konformasyonunda ise eşleşme sabiti değeri düşerken altılı halka için bir değişme gözlenmemiştir.

1,2,5,7	cis		
	trans		
6,8	cis		
	trans		

Şekil 5.2 Tüm bileşiklerin oluşacak muhtemel izomerleri

X: Cl,pirolidin

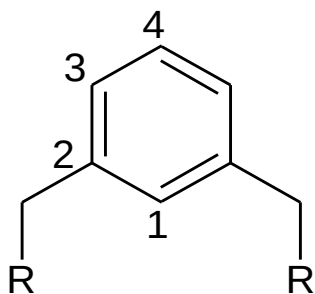
Çizelge 5.5 Bileşiklerin ^{31}P -NMR spektrum verileri (kimyasal kayma değerleri ppm, eşleşme sabitleri Hz olarak verilmiştir)

Bileşik	Spin Sistemi	δNPN	δPCl_2	δNPCl	$\delta\text{P}(\text{pyrr})_2$	$^2J_{\text{pp}}(\text{Hz})$
1	A_2X_2	-0.96(ü)	-18.70(ü)	-	-	35.9
2	A_2X_2	-2.70(ü)	-	-	7.23(ü)	33.9
5	A_4	-0.99(t)	-0.99(t)	-	-	-
6	A_2X_2	-1.23(ü)	-16.58(ü)	-	-	36.6
7	A_2X_2	-2.12(ü)	-12.80(ü)	-	-	26.7
8	A_2X_2	1.21(ü)	-9.78(ü)	-	-	26.8

Çizelge 5 6 Bileşiklerin ^{31}P -NMR spektrum verileri

Bileşik	Spin Sistemi	δNPN	δPCl_2	δPCl_2	$\delta\text{P}(\text{pyrr})_2$	$\delta\text{P}(\text{pyrr})_2$	$^2J_{\text{pp}}(\text{Hz})$
3	A_2MX	3.60(ü)	A:-9.17(d)	M:-4.32(ü)	-	-	$^2J_{\text{AX}}:28.1$ $^2J_{\text{AM}}:23.1$
4	A_2BX	-1.40(ü)	-	-	A: 1.08(ü)	X:12.81(ü)	$^2J_{\text{AX}}:30.05$ $^2J_{\text{AB}}:37.3$
9	A_2MX	1.22(ü)	X:-9.34(ü)	M:-5.84	-	-	$^2J_{\text{AX}}:27.9$ $^2J_{\text{MX}}:26.3$

5.3.4 ^{13}C -NMR spektrumları ile ilgili yorumlar



Çizelge 5.7 Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz)

Bileşik	C1	C2	C3	C4
1	133.72	135.08	129.96	130.27
2	130.13	140.42	125.42	127.53
3	129.1	137.5(i) $^3J_{\text{PC}}=8.4$	127.8	127.30
4	128.44	140.07(i) $^3J_{\text{PC}}=7.4$	126.96	127.95
6	129.33	137.40(i) $^3J_{\text{PC}}=5.3$	127.71	128.05
7	128.92	137.18(i) $^3J_{\text{PC}}=7.6$ 139.23(t)	127.4 128.0	128.50
9	128.97	138.06(i) $^3J_{\text{PC}}=9.0$	127.76	128.44

Çizelge 5. 8 Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz)

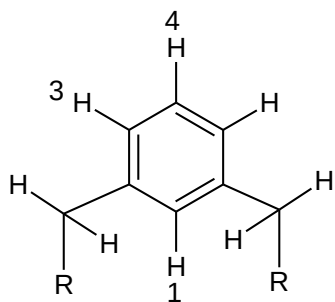
Bileşik	NCH_2CH_3	NCH_3	NCH_2CH_3	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NCH}_2$	CH_3NCH_2	NCH_2CH_2	NCH_2	PhCH_2	$\text{NCH}_2(\text{pyrr})$	$\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{pyrr})$
1	13.45(t) $^3J_{\text{HC}}=5.4$	-	39.27	43.68(t) $^2J_{\text{HC}}=13.0$	-	-	48.80(t) $^2J_{\text{HC}}=13.0$	52.83	-	-
2	14.07(t) $^3J_{\text{HC}}=5.0$	-	41.62	44.86 $^2J_{\text{HC}}=8.4$	-	-	50.04 $^2J_{\text{HC}}=9.9$	55.11	47.10(t) $^2J_{\text{HC}}=3.8$ 46.62(t) $^2J_{\text{HC}}=4.6$	26.65(t) $^3J_{\text{HC}}=9.1$ 26.47(t) $^3J_{\text{HC}}=9.1$
3	13.6(t) $^3J_{\text{HC}}=6.1$	-	40.3(t) $^2J_{\text{HC}}=3.1$	44.6(t) $^3J_{\text{HC}}=13.7$	-	-	44.8(t) $^2J_{\text{HC}}=14.5$	49.3(t) $^2J_{\text{HC}}=3.8$	-	-
4	14.3(t) $^3J_{\text{HC}}=8.4$	-	41.42	45.14	-	-	45.64	51.48	46.80(t) $^2J_{\text{HC}}=4.6$ 46.90(t) $^2J_{\text{HC}}=4.6$	26.68 $^3J_{\text{HC}}=6.1$ 26.77 $^3J_{\text{HC}}=5.4$ (second order effect)
6	-	31.10(t) $^2J_{\text{HC}}=4.5$	-	-	47.47(t) $^2J_{\text{HC}}=13.8$	-	44.71(t) $^2J_{\text{HC}}=14.4$	48.59(t) $^2J_{\text{HC}}=5.4$	-	-
7	-	25.45(t) $^2J_{\text{HC}}=2.3$ 31.99(t) $^2J_{\text{HC}}=3.1$	-	-	44.56(t) $^2J_{\text{HC}}=14.4$ 47.71(t) $^2J_{\text{HC}}=13.0$	36.20(t)	49.13(t) $^2J_{\text{HC}}=4.00$ 49.89(t) $^2J_{\text{HC}}=1.5$	51.90(t) 56.07(t)	-	-
9	-	24.30(t) $^2J_{\text{HC}}=3.0$	-	-	50.84(t)	36.39(t)	46.12(t)	51.31(t)	-	-

Bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumları bölüm EK 4’de verilmiş olup spektrumlardan elde edilen veriler çizelge 5.7, 5.8 ve 5.9’da verilmiştir. Kaydedilen ^{13}C -NMR spektrumları proton ile eşleşmemiş spektrumlar oldukları için fosfor ile etkileşmeye girmeyen bütün karbonlar tek pik vermiştir. Spektrumlar alınırken çözücü olarak CDCl_3 kullanılmıştır.

Sentezlenen fosfazen bileşiklerinin $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$ ve N-CH_2 karbonları sırasıyla $\delta=31.99$, 36.39 ve $43.68\text{-}48.80$ ppm aralığında, Ph-CH_2 karbonları $48.59\text{-}56.07$ ppm aralığında, aromatik bölge karbonları (C1, C2, C3, C4) ise $125.11\text{-}137.5$ ppm aralığında gözlenmektedir. Pirolidin ile tamamen sübstitüe **2** ve **4** bileşiklerinin ^{13}C -NMR spektrumlarında beklenen $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2(\text{pyrr})$ ve $\text{N-CH}_2(\text{pyrr})$ karbon pikleri sırası ile $\delta=26.47\text{-}26.77$ ve $46.10\text{-}47.90$ ppm değerleri arasında iki ayrı pik grubu olarak gözlenmiştir. Bu gruplar için iki bağ öteden karbon fosfor eşleşmeleri ($^2J_{\text{PC}}$) yaklaşık 4 ppm civarında üç bağ öteden eşleşmeler ise ($^3J_{\text{PC}}$) 6 ppm civarında gözlenmektedir. 2,6-*spiro-ansa-spiro* yapıdaki **1** ve **2** numaralı bileşiklerin C2 atomlarında ($^3J_{\text{PC}}$) fosfor ile eşleşme gözlenmemişken diğer bileşiklerin C2 atomu ile olan eşleşmeleri 5.3-9.0 arasında değişmektedir. Aromatik bölge karbonları için dört bağ öteden fosfor-karbon eşleşmesi ($^4J_{\text{PC}}$) gözlenmemiştir.

Bileşik **7**, katı halde simetrik yapıda bulunmasına rağmen, ^{13}C -NMR spektrumunda gözlenen birden fazla pik grubu bileşiğin çözünmüş halde simetrik yapıda bulunmadığını gösterir. **1**, **3**, **6** ve **9** numaralı bileşiklerin spektrumlarında, yapılarındaki karbon sayısının yarısı kadar pik gözlendiği için yapıların çözelti içinde simetrik halde bulunduğu anlaşılmıştır ve değerlendirmeler bileşiklerin yarısına göre yapılmıştır. Pirolidin ile tamamen sübstitüe haldeki **2** ve **4** bileşiklerinde aynı fosfora bağlı pirolidin gruplarının $\text{NCH}_2(\text{pyrr})$ ve $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{pyrr})$ karbonları farklı kimyasal çevreye sahip oldukları için spektrumlarında iki ayrı pik grubu gözlenmiştir.

5.3.5 ¹³H-NMR spektrumları ile ilgili yorumlar



Çizelge 5.9 Sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz)

Bileşik	H1	H3	H4	PhCH ₂
1	7.26(t,1H)	7.40(t,2H)	7.73(t,1H)	4.02(i,4H) ³ J _{PH} =17.0
2	7.27(t,1H)	6.97(i,2H) ³ J _{HH} =7.5	7.11(ü,1H) ³ J _{HH} =7.5	4.13(i,4H) ³ J _{PH} =16.8
3	7.33(t,1H)	7.26(t,2H)	7.37(t,1H)	4.10(i,4H) ³ J _{PH} =8.4
4	7.25(t,1H)	7.33(i,2H) ³ J _{HH} =7.5	7.19(ü,1H) ³ J _{HH} =7.5	3.98(i,4H) ³ J _{PH} =5.2
6	7.34(t,1H)	7.34(t,2H)	7.27(t,1H)	4.04(i,4H) ³ J _{PH} =9.6
7	7.33(t,1H)	7.03(i,2H) ³ J _{HH} =7.6	7.22(ü,1H) ³ J _{HH} =7.6	4.11(i,4H) ³ J _{PH} =8.4 4.38(i,4H) ³ J _{PH} =16.8
9	7.33(t,1H)	7.32(t,2H)	7.26(t,1H)	4.12(i,4H) ³ J _{PH} =8.4

Çizelge 5.10 Sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz)

Bileşik	NCH ₃ CH ₂	NCH ₃	NCH ₂ CH ₃	CH ₃ NCH ₂	C ₂ H ₅ NCH ₂	NCH ₃ CH ₂	NCH ₃	NCH ₂ (pyrr)	NCH ₃ CH ₂ (pyrr)
1	1.15(ü,6H) ³ J _{H,H} =7.0	-	-	3.0(çp,4H) ³ J _{H,H} =7.0 ³ J _{H,H} =8.6	3.16(çp,4H) ³ J _{H,H} =6.2 ³ J _{H,H} =11.0	-	3.31(çp,4H) ³ J _{H,H} =6.2 ³ J _{H,H} =12.0	-	-
2	1.11(ü,6H) ³ J _{H,H} =7.0	-	-	2.75(ü,4H) ³ J _{H,H} =7.0 ³ J _{H,H} =13.2	2.95(ü,4H) ³ J _{H,H} =7.1 ³ J _{H,H} =14.0	-	3.20(ü,4H) ³ J _{H,H} =7.1 ³ J _{H,H} =14.0	2.87(çp,8H) ³ J _{H,H} =6.3 ³ J _{H,H} =10.0 3.08(çp,8H) ³ J _{H,H} =6.4 ³ J _{H,H} =10.2	1.54(çp,8H) ³ J _{H,H} =6.3 1.73(çp,8H) ³ J _{H,H} =6.4
3	1.23(ü,6H) ³ J _{H,H} =7.2	-	-	3.02(ü,4H) ³ J _{H,H} =7.2 ³ J _{H,H} =10.0	3.05(ü,4H) ³ J _{H,H} =6.4 ³ J _{H,H} =9.6	-	3.17(ü,4H) ³ J _{H,H} =6.4 ³ J _{H,H} =12.1	-	-
4	1.11(ü,6H) ³ J _{H,H} =7.0	-	-	2.80(ü,4H) ³ J _{H,H} =7.0 ³ J _{H,H} =10.0	2.92(ü,4H) ³ J _{H,H} =7.0 ³ J _{H,H} =13.8	-	3.05(çp,4H) ³ J _{H,H} =7.0 ³ J _{H,H} =12.8	3.10(çp,48H) ³ J _{H,H} =6.3 ³ J _{H,H} =10.0	1.67(çp,24H) ³ J _{H,H} =6.3 1.73(çp,24H) ³ J _{H,H} =6.2
6	-	2.61(i,6H) ³ J _{H,H} =12.8	-	3.15(çp,4H) ³ J _{H,H} =6.4 ³ J _{H,H} =9.8	-	-	3.21(çp,4H) ³ J _{H,H} =6.4 ³ J _{H,H} =11.4	-	-
7	-	2.61(i,3H) ³ J _{H,H} =14.8 2.68(i,3H) ³ J _{H,H} =12.4	-	3.35(çp,2H) ³ J _{H,H} =6.0 ³ J _{H,H} =11.2 3.17(çp,2H) ³ J _{H,H} =6.2 ³ J _{H,H} =12.0	-	1.90(çp,4H) ³ J _{H,H} =6.0	3.13(çp,2H) ³ J _{H,H} =6.0 ³ J _{H,H} =10.0 3.05(çp,2H) ³ J _{H,H} =6.2 ³ J _{H,H} =12.2	-	-
9	-	2.69(i,6H) ³ J _{H,H} =14.8	-	3.07(çp,4H) ³ J _{H,H} =5.4 ³ J _{H,H} =10.9	-	1.74(çp,4H) ³ J _{H,H} =5.4	3.00(çp,4H) ³ J _{H,H} =5.4 ³ J _{H,H} =10.4	-	-

Bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları EK 5’de olup protonların kimyasal kayma değerleri ve eşleşme sabitleri çizelge 5.10- 5.12’de verilmiştir. Spektrumlar alınırken çözücü olarak CDCl_3 kullanılmıştır.

Bileşik 7 dışındakilerin tümünün, çözeltilerinde simetrik yapıda bulundukları anlaşılmış ve değerlendirmeleri yapının yarısına göre yapılmıştır. Bileşik 7’nin ^1H -NMR spektrumu, yapıda simetri bulunmadığı için karmaşıktır. Ayrıca pirolidin bağlı durumdaki 2 ve 4 bileşiklerinde $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2(\text{pyrr})$ ve $\text{N-CH}_2(\text{pyrr})$ hidrojenleri iki ayrı pik grubu vermiştir.

Sentezlenen fosfazen bileşiklerinin $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$ ve N-CH_2 protonları sırasıyla $\delta=1.74\text{-}1.90$ ve $2.92\text{-}3.31$ ppm aralığında, Ph-CH_2 protonları $3.98\text{-}4.38$ ppm aralığında, aromatik bölge protonları ($\text{H}_1, \text{H}_3, \text{H}_4$) ise $7.19\text{-}7.73$ ppm aralığında gözlenirken, Ph-CH_2 protonları ise $3.98\text{-}4.38$ ppm aralığında ikili pik vermişlerdir. Pirolidin ile tamamen süstitüe 2 ve 4 bileşiklerinin ^1H -NMR spektrumlarında beklenen $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2(\text{pyrr})$ ve $\text{N-CH}_2(\text{pyrr})$ pikleri sırası ile $\delta=1.54\text{-}1.73$ ve $2.87\text{-}3.10$ ppm değerleri arasında iki ayrı pik grubu olarak gözlenmiştir.

5.4 X-Işınlari Yapı Analizi

5.4.1 Bileşik 5’in yapısı

Çizelge 5.11 Bileşik 5’nin kristal verileri ve yapının çözülmesine ait parametreler

Kapalı Formülü	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{Cl}_4\text{N}_8\text{P}_4$
Mol Kütesi(g)	568,088
Kristal Sistemi	Monoklinik
Uzay Grubu	$\text{P2}_1/\text{n}$
a (Å)	9,5101(3)
b (Å)	17,1720(5)
c (Å)	14,5737(4)
α (°)	90,00
β (°)	100.10
γ (°)	90,00
Hücre hacmi (V) (Å ³)	2343,10(12)
Birim hücre sayısı (Z)	4

Bileşik 5'in kristal verileri çizelge 5.12'de, atomlar arası bağ uzunlukları ve bağ açıları çizelge 5.13 ve 5.14'de belirtilmiştir. Bileşiğin X-ışınları kırınımı yöntemiyle kristal yapısı belirlenmiştir. Şekil 5.3 ve 5.4'de bileşiğin ORTEP diyagramı ve halka konformasyonları bulunmaktadır.

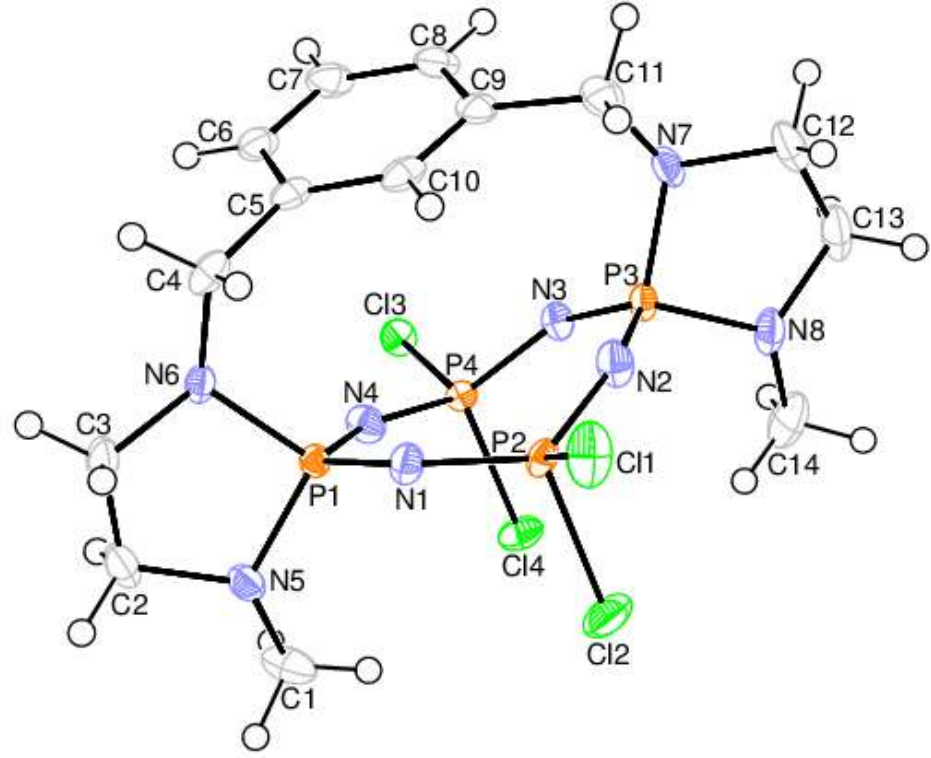
Bileşik 5, X-ışını kristallografisine göre katı halde simetrik yapıda bulunmaktadır. Bileşik 5'in C11/C9/C10/C5/C4/N6/N7/P3/N3/P4/N4/P1 halkası $Q_T=6.236(2)\text{\AA}$ 'luk Cremer Pople parametresi (Cremer and Pople 1975) ile düzlemsel yapıdan oldukça sapmaktadır, $\varphi_2 = 112.92(0.11)$ $\theta_2 = 84.17(0.08)$.

Fosfazen halkası kayık konformasyonunda bulunmaktadır [$Q_T= 0.647(7)\text{\AA}$, $\varphi_2= 173.8(1)^\circ$, $\theta_2= 86.2(1)^\circ$]. Beş üyeli P1/N6/C3/C2/N5 ve P3/N8/C13/C12/ N7 *spiro* halkaları burkulmuş yapıdadır.

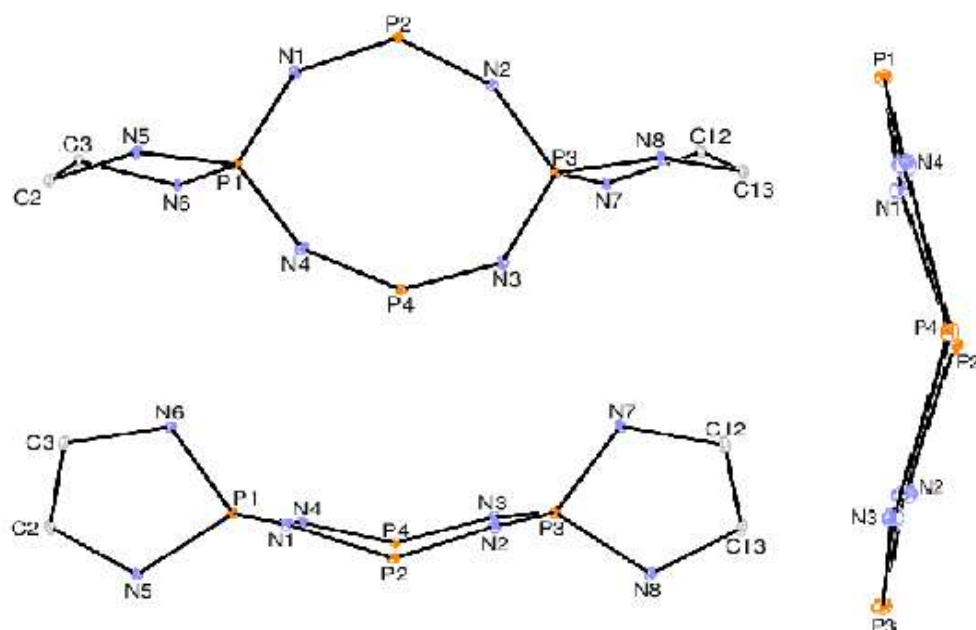
Fosfazen halkasının ortalama halka içi P-N bağları uzunluğu 1.532(2)-1.597(2) Å, halka dışı P-N bağ uzunlukları ise 1.650(2)-1.662(1) Å aralıklarında değişmektedir. Fosfazenlerde, P-N tek ve çift bağları genel olarak 1.628-1.691 ve 1.571-1.604 Å aralığında bulunmaktadır (Allen et. al 1987). Fosfazen halkasının endosiklik P-N bağları çift bağ karakterindedir. P-N bağlarının kısalması makro halkada bulunan azot atomunun fosfazen halkasına elektron vermesine bağlıdır. Ayrıca bileşiğin bağ açıları incelendiğinde halka içi N1 - P1 - N4 ve N2 - P3 - N3 ve halka dışı N6 - P1 - N5 ve N8 - P3 - N7 bağ açılarının daraldığı, halka içi P3 - N2 - P2 ve P4 - N4 - P1 bağ açılarının ise genişlediği gözlenmiştir. Bu durum makro halkadaki N atomunun fosfazen halkasına elektron vermesinin sonucudur. P-N-P ve N-P-N açılarındaki değişim bileşiklerin hacimli yan gruplarının siterik engelinden, P merkezi etrafında süstitüent temelli yüklenmeden (elektronegatifliğinden) ya da negatif hiperkonjugasyondan kaynaklanabilir(Elmas vd. 2013).

N6 ve N7 atomları etrafındaki bağ açılarının toplamı sırasıyla 346.2(2) ° ve 345.0(0)° dir. Bu değerler N6 ve N7 atomlarının hibritleşmesinin trigonal düzlemden piramidal

yapıya geçtiğini gösterir ve bahsi geçen atomlar stereojenik merkezler olabilir. Bununla birlikte P1 ve P3 atomları, üzerlerinde dört farklı grup taşıdıkları için stereojeniktir.



Şekil 5. 3 $C_{14}H_{22}Cl_4N_8P_4$ (5) kristalinin ORTEP çizimi



Şekil 5.4 $C_{14}H_{22}Cl_4N_8P_4$ (5) kristalinin fosfazen ve *spiro* halkalarının konformasyonları

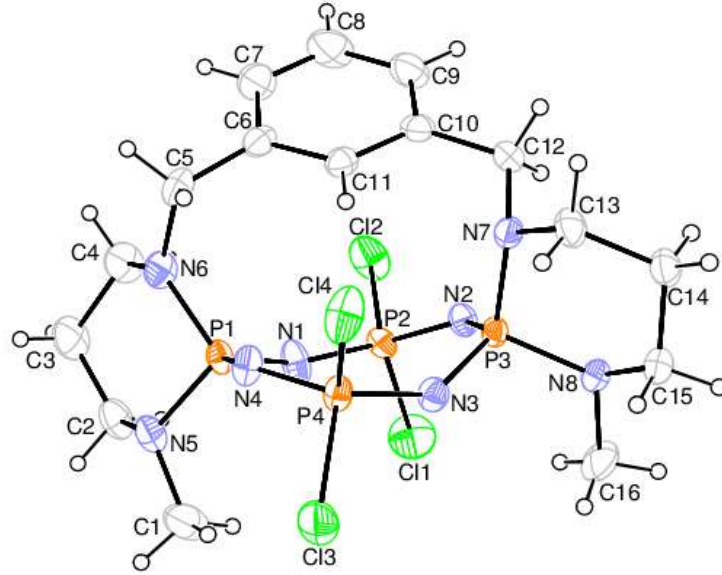
Çizelge 5.12 Bileşik (5)' nin bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları ($^{\circ}$)

	bağ uzunlukları (Å)		bağ açıları ($^{\circ}$)	
P1 - N1	1.597(2)	N6 - P1 - N5	95.5 (1)	
P1 - N4	1.583(2)	N1 - P1 - N4	114.5(1)	
P1 - N5	1.650(1)	N2 - P2 - N1	125.5(1)	
P1 - N6	1.653(2)	P3 - N2 - P2	147.4(1)	
P2 - N1	1.549(2)	Cl2 - P2 - Cl1	100.9(0)	
P2 - N2	1.534(2)	N2 - P3 - N3	115.4(1)	
P2 - Cl1	2.012(1)	N8 - P3 - N7	95.2 (1)	
P2 - Cl2	2.044(1)	P4 - N3 - P3	136.7(1)	
P3 - N2	1.587(2)	P1 - N1 - P2	134.9(1)	
P3 - N3	1.587(2)	Cl4 - P4 - Cl3	100.2(0)	
P3 - N7	1.663(1)	N3 - P4 - N4	126.0(1)	
P3 - N8	1.650(2)	P4 - N4 - P1	150.7(1)	
P4 - N3	1.553(1)			
P4 - N4	1.532(2)			
P4 - Cl3	2.012(1)			
P4 - Cl4	2.047(1)			

5.4.2 Bileşik 7'nin yapısı

Çizelge 5.13 Bileşik 7'nin kristal verileri ve yapının çözülmesine ait parametreler

Kapalı Formülü	C ₁₆ H ₂₆ Cl ₄ N ₈ P ₄
Mol Kütesi	596.142
Kristal Sistemi	Ortorombik
Uzay Grubu	P ₂ ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> (Å)	10,5053(3)
<i>b</i> (Å)	15,0865(5)
<i>c</i> (Å)	16,2470(5)
α (°)	90,00
β (°)	90,00
γ (°)	90,00
Hücre hacmi (V) (Å ³)	2574,96(12)
Birim hücre sayısı (Z)	4



Şekil 5. 5 C₁₆H₂₆Cl₄N₈P₄ (7) kristalinin ORTEP çizimi

Bileşik 7'nin kristal verileri çizelge 5.15'de, atomlar arası bağ uzunlukları ve bağ açıları çizelge 5.18'de verilmiştir. Bileşiğin X-ışınları kırınımı yöntemiyle kristal yapısı

belirlenmiştir. Şekil 5.6 ve 5.7’de bileşiğin halka konformasyonları ve paketlenme diyagramı bulunmaktadır.

Bileşik 7, X-ışını kristalografisine göre katı halde simetrik olmayan bir yapıda bulunmaktadır. Bileşik 7’nin C11/ C10/C6/C5/ N7/N6/ P3/ N2 P2/N1/ P1 halkası $Q_T=4.392(7)\text{\AA}$ ’luk Cremer Pople parametresi (Cremer and Pople 1975) ile düzlemsel yapıdan saptığı anlaşılır, $\varphi_2=141.48(0.09)$, $\theta_2=41.57(0.04)$.

Fosfazen halkası burkulmuş konformasyonda bulunmaktadır [$Q_T=0.691(2)\text{\AA}$, $\varphi_2=155.77(1)^\circ$, $\theta_2=78.2(2)^\circ$]. Halkadaki azot atomları ardışık şekilde fosfor düzlemlerinin altında ve üzerinde olacak şekilde konumlanmışlardır.

Çizelge 5.14 Bileşik 5’nin N atomunun sapma değerleri ($\text{\AA}$)

	N1	N2	N3	N4
N atomlarının sapma değerleri ($\text{\AA}$)	-0.242(3)	0.174(2)	-0.462(2)	0.255(2)

Altı üyeli P1/N6/ N5/C3/C2/C4 [$Q_T=1.088(7)\text{\AA}$, $\varphi_2=147.2(4)^\circ$, $\theta_2=60.6(2)^\circ$] ve P3/N7/N8/C13/C14/C15 [$Q_T=0.845(6)\text{\AA}$, $\varphi_2=-21.7(4)^\circ$, $\theta_2=124.2(2)^\circ$] *spiro* halkaları düzlemsel değildir ve sandalye yapısındadır.

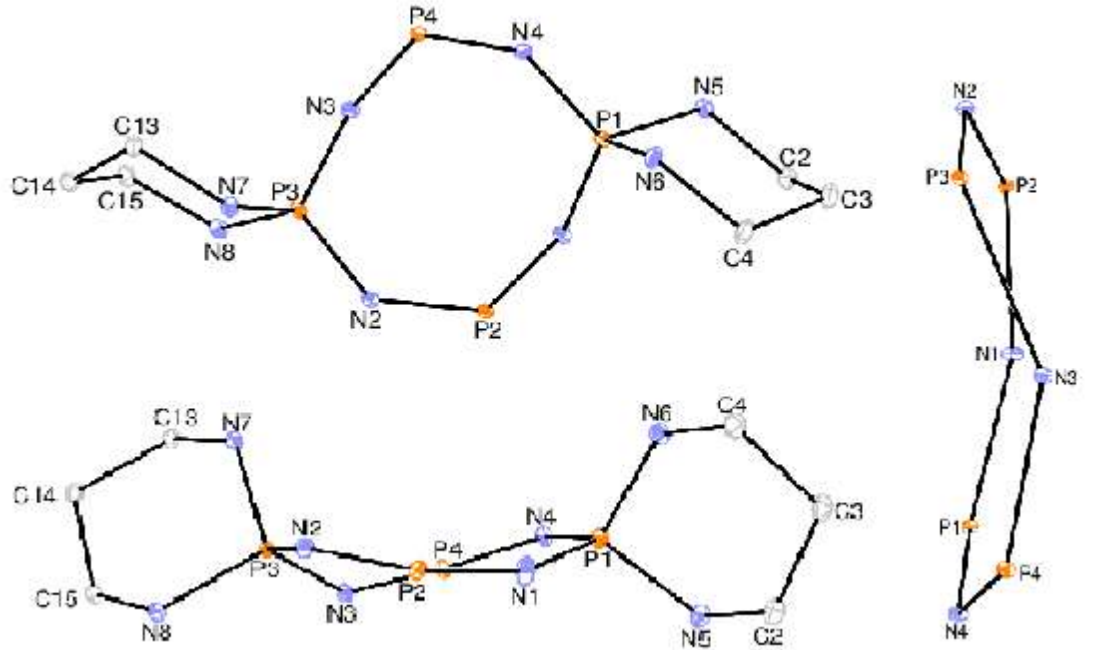
Fosfazen halkasının ortalama halka içi P-N bağları uzunluğu $1.512(2)$ - $1.644(3)\text{\AA}$ aralığında bulunmuştur. Halka dışı P-N uzunlukları ise ortalama $1.649\text{\AA}$ olarak bulunmuştur. Fosfazen halkasındaki bağlar çift bağ karakterindedir ve makro halkadaki N atomlarının halkaya elektron vermesinden kaynaklanır. Bileşiğin endosiklik N1 - P1 - N4 ve N2 - P3 - N3 bağ açılarının çıkış bileşiği olan $N_4P_4Cl_8$ ’e göre daraldığı, endosiklik P3 – N3 – P4 ve P2 – N1 - P1 bağ açılarının ise genişlediği gözlenmiştir.

N6 ve N7 atomları etrafındaki bağ açılarının toplamı sırasıyla 353.3° ve 351.5° dir. Bu değerler N6 ve N7 atomlarının stereojenik merkez olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte P1 ve P3 atomları, üzerlerinde dört farklı grup taşıdıkları için stereojeniktir.

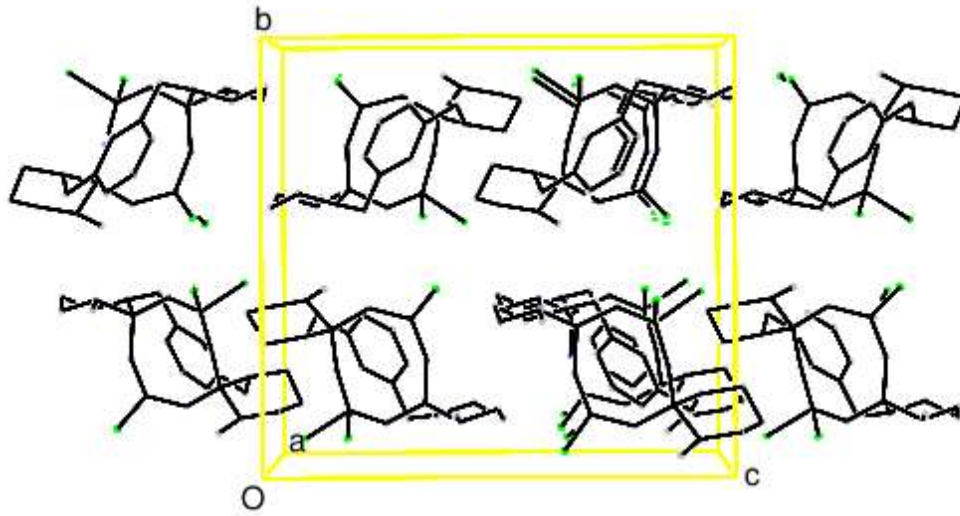
X- ışınları yapı analizi ile molekülde C11-H11.....N7 atomları arasında bir adet molekül içi hidrojen bağına rastlanmıştır.

Çizelge 5.15 Hidrojen bağı tablosu (Å, °)

D-H ... A	D-H	H ... A	D ... A	D-H ... A
C11-H11 ... N7	0.93	2.45	2.82	103



Şekil 5.6 C₁₆H₂₆Cl₄N₈P₄ (7) kristalinin fosfazen ve *spiro* halkalarının konformasyonları



Şekil 5.7 $C_{16}H_{26}Cl_4N_8P_4$ (7) kristalinin paketlenme diyagramı

Bu paketlenme diyagramından, dipol-dipol ve van der Waals etkileşimleri ile moleküllerin iki boyutlu dizinler oluşturacak şekilde yığıldığı ve kristal örgüsünün oluşturduğu anlaşılır.

Çizelge 5.16 Bileşik (7)' nin bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları ($^{\circ}$)

	bağ uzunlukları (Å)		bağ açıları ($^{\circ}$)
P1 - N1	1.581(2)	N6 - P1 - N5	102.4 (1)
P1 - N4	1.580(2)	N1 - P1- N4	115.6 (1)
P1 - N5	1.657(2)	N2 - P2- N1	125.3 (1)
P1 - N6	1.643(3)	P3 - N2- P2	133.6 (1)
P2 - N1	1.512(2)	Cl2 - P2- Cl1	99.4 (1)
P2 - N2	1.542(2)	N2 - P3- N3	116.4 (1)
P2 - Cl1	2.022(1)	N8 - P3- N7	105.6 (1)
P2 - Cl2	2.001(1)	P4 - N3- P3	139.8 (1)
P3 - N2	1.578(2)	P1 - N1- P2	154.1 (2)
P3 - N3	1.603(2)	Cl4 - P4- Cl3	99.7 (1)
P3 - N7	1.643(2)	N3 - P4- N4	126.7 (1)
P3 - N8	1.651(2)	P4 - N4- P1	134.4 (2)
P4 - N3	1.537(2)		
P4 - N4	1.550(2)		
P4 - Cl3	2.016(1)		
P4 - Cl4	2.035(1)		

5.5 Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri ve DNA ile Etkileşimleri

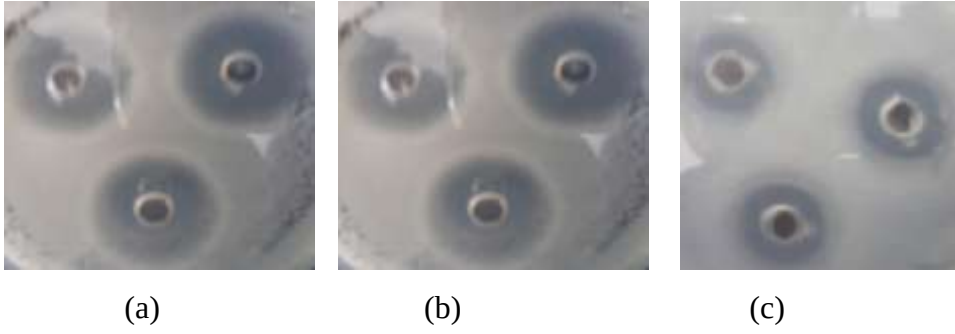
5.5.1 Bileşiklerin antimikrobiyel aktiviteleri

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyel aktiviteleri sekiz farklı bakteri ve üç farklı mayaya [*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Bacillus subtilis* ATCC 29213, *Bacillus cereus* (NRLL B-3008), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Proteus vulgaris* (ATCC 13315), *Salmonella thyphium*(ATCC14028), *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida tropicalis* (ATCC13803) ve *Candida Krause* (ATCC14243)] karşı incelenmiştir. Kontrol olarak bakteriler için Kloroamfenikol ve Amfisilin, mayalar için Ketokonazol kullanılmıştır ve bileşiklerin konsantrasyonları 4 bileşiğinin 625 µM, 9 bileşiğinin 625 µM ve diğer bileşiklerin 2500 µM olacak şekilde hazırlanmışlardır. Bütün deneyler üç kez tekrarlanmıştır ve bileşikler DMSO'da çözülmüştür.

Çizelge 5.17 Bileşiklerin antimikrobiyel aktiviteleri (A=Amfisilin, C= Kloroamfenikol, K=Ketokonazol)

	1	2	3	4	6	7	9	10	11	12	A	C	K
B. cereus	-	28.0± 1.0	-	-	-	-	-	-	-	9.3± 1.5	-	-	-
B. subtilis	-	27.7± 1.54	12.7± 1.54	-	-	-	-	-	-	-	23± 1.0	21± 0.0	-
S. aureus	9.0 ±1.0	18.0± 1.0	9.0± 1.0	10.0± 1.0	-	7.7± 0.57	10.7± 1.5	-	-	11.0 ±1.0	44± 1.0	24± 4.0	-
E. coli	-	-	-	-	-	16.5 ±0.7	-	-	-	-	18± 0.0	25± 0.0	-
E. faecalis	-	12.7± 1.52	10.3± 0.57	-	-	-	-	-	-	-	27± 0.0	20± 0.0	-
S. thyphium	-	-	-	-	-	9.3± 1.52	-	-	-	-	19± 1.0	38± 1.0	-
K. pneumoniae	-	10.7± 0.57	-	8.3±0 .57	10.0 ±0.0	9.0± 1.0	-	9.0 ±1.0	10.0± 1.0	-	-	31± 1.0	-
Candida albicans	-	261	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30.0± 0.0
Candida tropicalis	-	16.5± 0.70	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	29.0± 0.5
Candida Krause	-	28.7± 2.08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	34.0± 0.0

Yapılan testlerden 2 bileşiğinin *Bacillus c.* (NRL B-3008) ve *Bacillus s.* (ATCC 29213) bakterilerine ve *Candida k.* (ATCC 14243) mayasına karşı oldukça etkili olduğu bulunmuştur.



Şekil 5.8 Bileşik 2'nin a. *B. cereus* b. *B. subtilis* c. *S. aureus* suşu üzerine disk difüzyon yöntemi ile antibakteriyel aktivitesi

Ayrıca bazı bileşiklerin aktivite sağladığı bakterilere karşı etkili oldukları en düşük konsantrasyon değerleri (MİK)' de belirlenmiş ve 2 bileşiğinin *C. albicans* ve *C. Krose* mayalarına karşı, 12 bileşiğinin ise *S. aureus* bakterisine karşı çok düşük konsantrasyonlarda dahi etkili olduğu bulunmuştur.

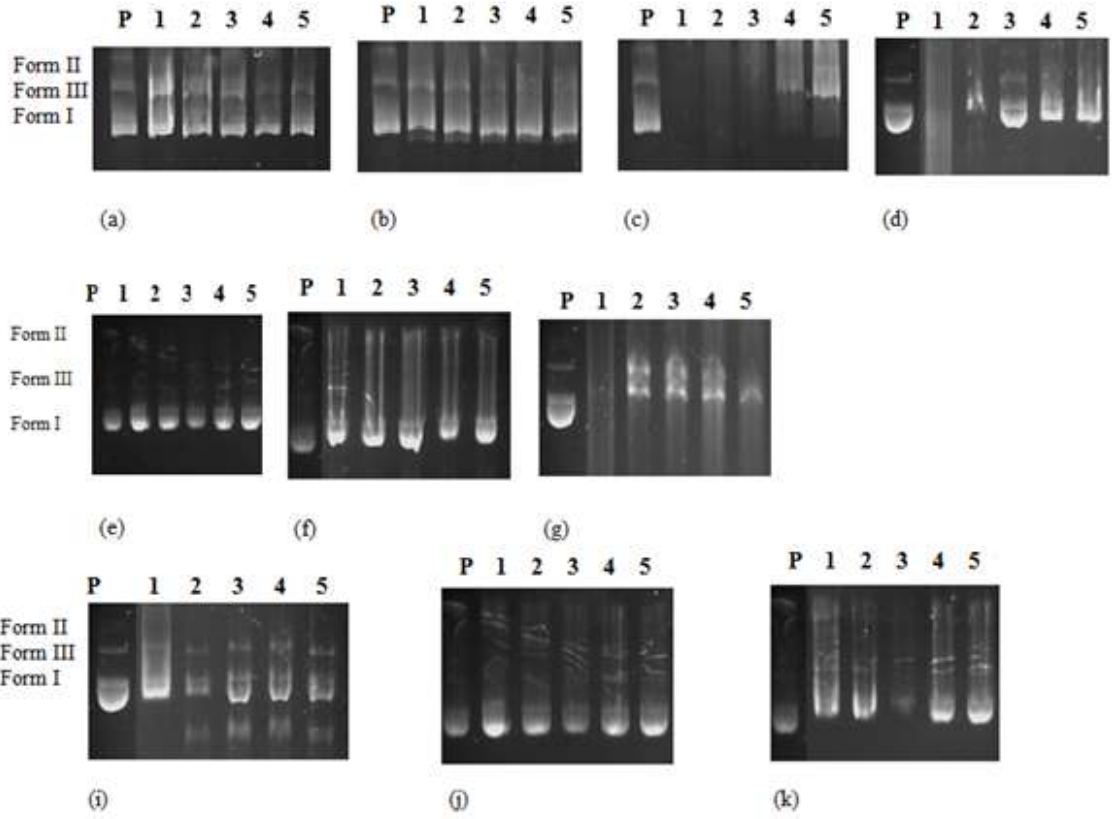
Çizelge 5.18 Bileşiklerin MIC (Minimal inhibisyon konsantrasyonu) değerleri

Mikroorganizmalar /özütler	1	2	3	4	7	9	11	12
<i>B. cereus</i>	-	156.25	-	-	-	-	-	625.00
<i>B. subtilis</i>	-	312.50	625.00	-	-	-	-	-
<i>S. aureus</i>	625.00	312.50	625.00	1250.00	625.00	1250.00	-	78.13
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	312.50	-	-	-
<i>E. fecalis</i>	-	625.00	312.50	-	-	-	-	-
<i>S. typhium</i>	-	-	-	-	156.25	-	-	-
<i>K. pneumonia</i>	-	625.00	-	625.00	312.00	-	312.50	-
<i>C. albicans</i>	-	78.13	-	-	-	-	-	-
<i>C. tropicalis</i>	-	312.50	-	-	-	-	-	-
<i>C. krose</i>	-	39.06	-	-	-	-	-	-

5.5.2 DNA-Madde Etkileşimi

Şekil 5.9’da bileşiklerin agaroz jel elektroforez yöntemi ile incelenen pBR322 plazmit DNA ile arasındaki etkileşimleri görülmektedir. Fosfazen bileşiklerinin 156-2500 μM aralığındaki konsantrasyonlarda bulunan çözeltileri hazırlandıktan sonra plazmit DNA ile 24 saat boyunca inkübasyona bırakılmış ve agaroz elektroforezde yürütülerek fosfazen bileşiği ile plazmit DNA arasındaki ilişki belirlenmiştir.

1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 11 ve **12** numaralı fosfazen bileşiklerinin plazmit DNA ile olan etkileşimleri Şekil 5.9’da verilmiştir. Şekillerdeki P hattı kontrol olarak kullanılan pBR322 DNA plazmitidir. Elektroforez sonucu plazmid DNA genellikle üç farklı biçimde gözlenir. Plazmid DNA’ya ait süper sarmal form (form I), çentik oluşmuş açık halkasal form (form II) ve doğrusal form (form III) DNA (Akerman 2002). 1’den 5’e doğru numaralandırılan hatlar pBR322 plazmit DNA ile fosfazen bileşiklerinin sırası ile 2500 μM , 1250 μM , 625 μM , 312 μM ve 156 μM konsantrasyonlarında inkübasyona bırakılmış halleridir. Alınan sonuçlara göre; **1, 2, 6, 7** ve **11** maddeleri DNA üzerine çok az bir etki yapmıştır. Buna karşılık **3, 4, 9** ve **10** oldukça etkili olduğu gözlenirken **12** orta derecede etki yapmıştır. Ancak en etkili madde üç yüksek konsantrasyonda bile form I ve form II ye zarar verdiği gözlenen **3** numaralı madde olmuştur. Bu madde 312 ve 156 μM konsantrasyonlarda bile form I DNA’yı tamamen parçaladığı gözlenmiştir. Son iki düşük konsantrasyonda form II gözlenmiştir.



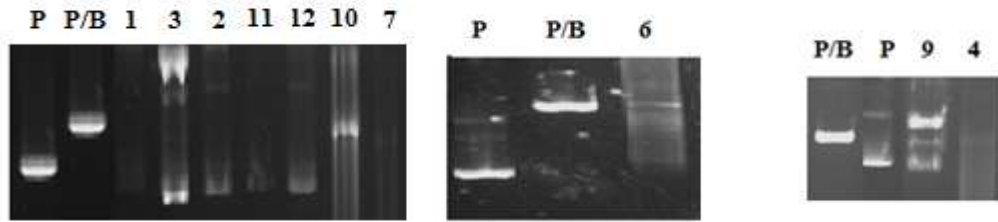
Şekil 5.9 pBR322 plazmid DNA ile inkübe edilen farklı konsantrasyonlardaki fosfazenlerin elektroforetik sonuçları
a.1, b.2, c.3, d.4, e.6, f.7, g.9, i.10, j.11, k.12

5.5.3 Madde-plazmit DNA karışımının *Bam*HI ve *Hind*III enzimleri ile kesimi

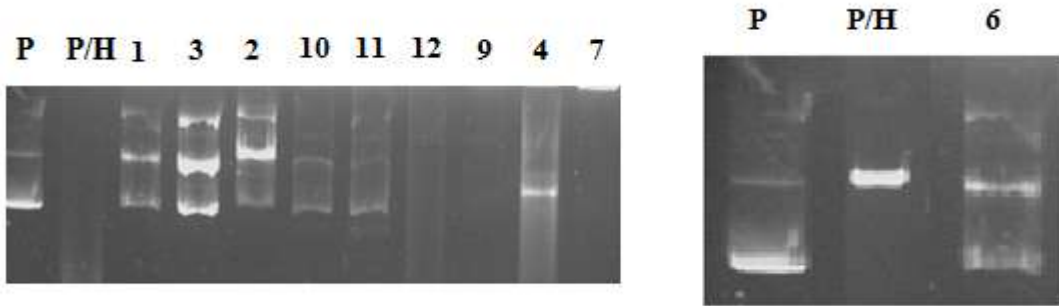
Sentezlenen fosfazen bileşiklerinin DNA'ya bağlanıp bağlanmadığını, bağlandıysa hangi nükleotidlerine bağlandığını incelemek için *Bam*HI ve *Hind*III enzimleri ile DNA- madde karışımının enzim kesim deneyleri yapıldı. Plazmid DNA üzerindeki bir iplikçikte kesim oluyorsa (çentikleme) süpersarmal yapı daha yavaş hareket eden açık dairesel forma (form II) dönüşür. İki iplikçikte kesilirse form I ve form II arasında bulunan doğrusal form (form III) oluşur (Navarro vd. 2003). *Bam*HI enziminin kesim dizisi olarak 5'-G/GATCC-3', *Hind*III enzimininde ise, 5'-A/AGCTT-3' dizisidir. Enzimler ile kesim sonucunda sarmal olan form I ve form II, doğrusal halde bulunan form III'e dönüşür. DNA, *Bam*HI enzimi ile kesilmiş ise madde guanin-sitozin nükleotid çiftine, *Hind*III enzimi ile kesilmiş ise adenin-timin nükleotid çiftine bağlanmamıştır. Jelde sadece form III bandı oluşmuş ise DNA, enzim ile tamamen kesilmiştir ve madde DNA'ya bağlanmamıştır.

Şekillerde görülen birinci hatlar enzim ile kesilmemiş DNA'yı, ikinci hatlar enzim ile kesilmiş DNA'yı göstermektedir. Diğer hatlar ise DNA ile numune karışımlarını göstermektedir. *Bam*HI enzimi ile **1, 2, 3, 6, 11, 12** kesilmezken **4, 7** ve **10** enzimle kesilmiştir. Ancak **9** enzim ile kısmen kesilmiştir.

*Hind*III enzimi ile hiçbir madde -DNA karışımında kesim gözlenmemiştir. Sonuç olarak tüm maddeler A/A ne tam bağlanırken **1, 2, 3, 6, 11, 12** nolu maddeler aynı zamanda G/G ne de bağlanmışlar, madde **9** ise G/G ne kısmen bağlanmıştır.



Şekil 5.10 pUC18 plazmid DNA ile inkübe edilen fosfazen bileşiklerinin *Bam*HI enzimi ile kesme deneyleri sonucu elde edilen elektroforetogramları



Şekil 5.11 pUC18 plazmid DNA ile inkübe edilen fosfazen bileşiklerinin *Hind*III enzimi ile kesme deneyleri sonucu elde edilen elektroforetogramları

6. SONUÇ

Bu tez kapsamında, izoftalaldehit ile alifatik diaminlerin (N-metiletilendiamin, N-etiletilendiamin, N-metil-1,3-diaminopropan) alkol ortamındaki reaksiyonları sonucunda Schiff bazları sentezlenmiş ve bu Schiff bazlarının alkol ortamında NaBH_4 ile indirgenmesi ile dört dişli amin bileşikler elde edilmiştir (**10-12**). Elde edilen tetradent ligantların THF ortamında tetramer ile reaksiyonu sonucu 2,6- *spiro-ansa-spiro* (**1,5,7**) , 2,4-*spiro-ansa-spiro* (**6,8**) ve *spiro-bino-spiro* (**3,9**) yapısında fosfazen türevleri sentezlenmiş, sentezlenen fosfazen türevlerinin pirolidin ile etkileştirilmesi ile tamamen (**2,4**) süstitüe bileşikler elde edilmiştir. Elde edilen bileşikler bu iskelet yapısına sahip olan ilk örneklerdir.

Sentezlenen tüm fosfazen bileşiklerinin yapıları IR, MS, ^1H -, ^{13}C -, ^{31}P NMR, spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmış, uygun kristalleri elde edilebilen 5 ve 7 bileşiklerinin X-ışınları kristalografisi ile yapıları belirlenmiştir.

	5	7		5	7
P1 - N1	1.597(2)	1.581(2)	N6 - P1 - N5	95.5 (1)	102.4 (1)
P1 - N4	1.583(2)	1.580(2)	N1 - P1- N4	114.5(1)	115.6 (1)
P1 - N5	1.650(1)	1.657(2)	N2 - P2- N1	125.5(1)	125.3 (1)
P1 - N6	1.653(2)	1.643(3)	P3 - N2- P2	147.4(1)	133.6 (1)
P2 - N1	1.549(2)	1.512(2)	Cl2 - P2- Cl1	100.9(0)	99.4 (1)
P2 - N2	1.534(2)	1.542(2)	N2 - P3- N3	115.4(1)	116.4 (1)
P2 - Cl1	2.012(1)	2.022(1)	N8 - P3- N7	95.2 (1)	105.6 (1)
P2 - Cl2	2.044(1)	2.001(1)	P4 - N3- P3	136.7(1)	139.8 (1)
P3 - N2	1.587(2)	1.578(2)	P1 - N1- P2	134.9(1)	154.1 (2)
P3 - N3	1.587(2)	1.603(2)	Cl4 - P4- Cl3	100.2(0)	99.7 (1)
P3 - N7	1.663(1)	1.643(2)	N3 - P4- N4	126.0(1)	126.7 (1)
P3 - N8	1.650(2)	1.651(2)	P4 - N4- P1	150.7(1)	134.4 (2)
P4 - N3	1.553(1)	1.537(2)			
P4 - N4	1.532(2)	1.550(2)			
P4 - Cl3	2.012(1)	2.016(1)			
P4 - Cl4	2.047(1)	2.035(1)			

Bileşik 5'in katı halde simetrik 7 bileşiğinin ise simetrik olmayan bir yapıda bulunduğu gözlenmiştir. Ayrıca 5 bileşiğinde molekül içi veya molekül dışı H bağı gözlenmezken 7 bileşiğinde C11-H11 ... N7 molekül içi H bağı gözlenmiştir. Bu bileşiklerin fosfazen

ve *spiro* halkalarının konformasyonları belirlenmiştir. **5** ve **7** maddelerinin ikisinde fosfazen halkasının bağ uzunlukları tek bağlar için 1.628-1.691 ve çift bağlar için 1.571-1.604 Å değerlerinden (Hazekamp vd. 1962) önemli ölçüde saptığı ve çift bağ karakterine büründüğü gözlenmiştir. Özellikle halkanın P2-N1, P2-N2- P4-N4 ve P4-N3 bağ uzunlukları diğer bağlardan daha fazla kısalmıştır. Bu durum makro halkada bulunan azot atomunun fosfazen halkasına elektron vermesinden ve klor atomlarının bu elektronları çekmesinden kaynaklanır. Ayrıca **5** ve **7** bileşiklerinin γ , β ve α bağ açılarında meydana gelen değişiklikler bağ uzunluklarında meydana gelen değişimlerle uyum içindedir. P2 ve P4 fosforlarına bağlı olan Cl atomları halkanın elektronlarını çekerek P1 ve P3 atomları etrafındaki elektron yoğunluğunu azaltmışlar ve buna bağlı olarak α_1 ve α_2 bağ açıları bir miktar artmış, β_2 ve β_4 açıları genişlemiştir.

Sentezlenen bileşiklerin ^{31}P -NMR spektrumlarının sinyallerinden yararlanılarak yapıların *spiro-ansa-spiro* mu *spiro-bino-spiro* mu olduğu kolaylıkla anlaşılmaktadır. *Spiro-bino-spiro* yapıda bulunan bileşikler üç adet farklı fosfor atomunun her biri için üçlü pik vermişlerdir. 2,4- ve 2,6-*spiro-ansa-spiro* yapıdaki bileşikler ise yapılarında bulunan iki adet farklı fosfor atomunun her biri için ikili pik vermişlerdir.

Sentezlenen bileşiklerin bazı bakterilere ve mayalara karşı antimikrobiyel aktiviteleri incelenmiştir ve **2** bileşiğinin *B. cereus* (NRLL B-3008) ve *B. subtilis* (ATCC 6633) bakterilerine ve *C. Krause* (ATCC14243) mayasına karşı oldukça etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca incelenen MİK değerlerine göre **2** bileşiğinin *C. albicans* ve *C. krose* mayalarına karşı, **12** bileşiğinin ise *S.aureus* bakterisine karşı çok düşük konsantrasyonlarda dahi etkili olduğu bulunmuştur.

Sentezlenen bileşiklerin plazmit DNA (pBR322) ile olan etkileşimleri de incelenmiş ve en etkili bileşiğin kısmen substitüte *spiro-bino-spiro* yapıdaki **3** numaralı bileşik olduğu bulunmuştur. Bu bileşik yüksek konsantrasyonlarda DNA' yı tamamen parçalamıştır. Düşük konsantrasyonlarda ise sadece çentik oluşmuş açık halkasal form olan form II gözlenmiştir. **4**, **9** ve **10** maddeleri DNA üzerinde etki göstermişken, **12** orta derecede, **1**, **2**, **6**, **7** ve **11** ise çok düşük seviyede bir etki yaratmıştır.

Enzim kesim deneylerinde alınan sonuçlara göre, sentezlenen tüm maddelerin A/A ne tam olarak bağlanırken **1, 2, 3, 6, 11, 12** nolu maddelerin A/A yanında G/G ne de bağlandığı, madde **9**'un ise G/G ne kısmen bağlandığı bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- Allcock, H.R. 1972. Recent Advances in Phosphazene (Phosponitrilic) Chemistry. Chem. Rev., 315-356.
- Allcock, H. R. 1990. Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems. Dekker, 163, New York.
- Allcock, H. R. 1992. Rational design and synthesis of new polymeric material. Science, 255, 1106-12.
- Allcock, H.R., Coleman, M.M., Reed, C.S. and Guigley, K.S. 1999. U.S. Blends of polyurethane and polyphosphazene and their use as flame-retardant foamed compositions. Patent 5; 965, 627.
- Allcock, H.R. 2007. Recent Developments in Polyphosphazene Materials Science. Solid State and Material Science, 10 ; 231–240
- Akerman, B. and Cole, K. D. 2002, Electrophoretic capture of circular DNA in gels. Electrophoresis, 23;2549-2561
- Allen, C.W. 1987. In The Chem. Of Inorg. Homo and Heterocycles, Academic Press, 502, New York.
- Allen, C.W. 1991. Regio and stereochemical control in substitution reactions of cyclophosphazenes, Chem. Rev., 91; 119-135.
- Allen, C.W. 1994. Linear, cyclic and polymeric phosphazenes. Coord. Chem. Rev., 130; 137-173.
- Asmafiliz, N., İltir, E.E., Işıklan, M., Kılıç, Z., Tercan, B., Çaylak, N., Hökelek, T. and Büyükgüngör, O. 2007. Novel phosphazene derivatives: Synthesis, anisochronism and structural investigations of mono- and ditopic spiro-crypta phosphazenes. J. Mol. Struct., 30; 172-183.
- Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Öztürk, A., Hökelek, T., Koç, L.Y., Açık, L., Kısa, Ö., Albay, A., Üstündağ, Z. and Solak, A.O. 2009. Phosphorus-nitrogen compounds.18. Syntheses, stereogenic properties, structural and electrochemical investigations, biological activities, and DNA interactions of new spirocyclic mono- and bisferrocenylphosphazene derivatives. Inorg. Chem., 48; 10102-10116.

- Bakili, A.E., Castera, P., Faucher, J.P., Sournies, F. and Labarre, J.F. 1989. An Answer to the spiro Versus ANSA Dilemma in Cyclophosphazenes: Part XI. The First Macro-SPIRO and Makro-ANSA Species From Dioxadiamines. *J. Mol. Struct.*, 195; 21-31.
- Benson, M.A., Boomishankar, R., Wright, D.S. and Steiner, A. 2007. Cyclophosphazenes tethered together via N-ring centres with ortho-, meta- and para-xylylene linkers. *J. Organomet. Chem.*, 692; 2768-2772.
- Beşli, S., Coles, S.J. Davies, D.B., Eaton, R.J., Hursthouse, M.B., Kılıç, A., Shaw, R.A., Uslu, A. and Yesilot, S. 2004. Chirality in cyclotriphosphazenes with one stereogenic centre. *Inorg. Chem. Commun.*, 7; 842-846.
- Bilge, S., Kılıç, Z., Caylak, N. and Hokelek, T. 2004. Phosphorus-Nitrogen Compounds: Novel spiro-Crypta-phosphazenes. Structure of {Pentane-3-oxa-N,N'-bis(1,5-oxybenzyl)-spiro(propane-1,3'-diamino)-4,4,6,6-tetrachlorocyclo-2,4,6-triphosphazatriene}. Part IX. *J. Molecular Structure.*, 707; 139-146.
- Bilge, S., Demiriz, Ş., Okumuş, A., Kılıç, Z., Tercan, B., Hökelek, T. and Büyükgüngör, O. 2006. Phosphorus-Nitrogen Compounds: Part 13. Syntheses, Crystal Structures, Spectroscopic, Stereogenic and Anisochronic Properties of Novel *spiro-ansa-spiro-*, *spiro-bino-spiro-* and *spiro-Crypta* Phosphazene Derivatives. *Inorg. Chem.*, 45(21); 8755-876.
- Brandt, K. and Jedlinski, Z. 1980. Synthesis of spiro[arylenedioxy] Derivatives from Dinucleophiles and Cyclophosphazenes. *Inorg. Chem.*, 14; 2831-2837.
- Brandt, K. and Jedlinski Z. 1985. New monospirocyclic tetrakis (aziridinyl) cyclotriphosphazene derivatives as potential antitumor drugs. *Makromol. Chem. Suppl.*, 9; 169-174
- Brandt, K., Kruszynski, R., Bartzak, T.J. and Czomperlik, I.P. 2001. AIDS-related Lymphoma Screen Results and Molecular Structure Determination of a New Crown Ether Bearing Aziridincyclophosphazene, Potentially Capable of Ionregulated DNA Cleavage Action. *Inorg. Chim. Acta.*, 322; 138-144.
- Breza, M. 2000. The electronic Structure of planar phosphazene rings. *Polyhedron.*, 19; 389-397.

- Cahn, R. S., Ingold, C. K. and Prelog, V. 1976. IUPAC rules for the nomenclature of organic chemistry. *E. Stereochemistry. Pure Appl. Chem.*, 45;10-30.
- Chandrasekhar, V. and Venkatasubbaiah, K. 2002. Advances in the chemistry of cyclophosphazenes. *Adv. Inorg. Chem.*, 53; 159-211.
- Critchley, J. P., Knight, G. J. and Wright, M. M. 1983. *Heat-Resistant Polymers*. Plenum Press, New York.
- Davies, D.B., Clayton, A.T., Eaton, R.J., Shaw, R.A., Egan, A., Hursthouse, M.B., Sykara, G.D., Porwolik-Czomperlik, I., Siwy, M. and Brandt, K. 2000. Chiral configurations of cyclotriphosphazatrienes. *J.Am.Chem.Soc.*, 122; 12447-12457.
- Dewar, M.J.S., Lucken E.A.C. and Whitehead, M.A. 1960. The structure of phosphonitrilic halides. *J. Am. Chem. Soc.*; 2423-2429.
- Elmas, G., Okumuş, A., Kılıç, Z., Hökelek, T., Açık, L., Dal, H., Ramazanoğlu, N. and Koç, L.Y. 2012. Phosphorus-Nitrogen Compounds. Part 24. Syntheses, Crystal Structures, Spectroscopic and Stereogenic Properties, Biological Activities, and DNA Interactions of Novel Spiro-ansa-spiro- and Ansa-spiro-ansa-cyclotetraphosphazenes. *Inorg. Chem.*, 51; 12841–12856.
- Emsley, J., Moore, J. and Udy, P.B. 1971. A New and Simple Method of Preparing Dichlorophosphinylphosphorimidic Trichloride. *J. Chem. Soc. (A)*; 2863-2864.
- Haiduc, I. 1970. *The Chemistry of the Inorganic Ring Systems*. Wiley-Interscience, 623, London.
- Hazekamp, R., Migchelsen, T. and Vos, A. 1962. Refinement of the structure of metastable phosphonitrilic chloride, $(\text{PNCl}_2)_4$, *Acta Cryst.*, 15; 539-543
- Işıklan, M., Asmafiliz, N., Özalp, E.E., İltar, E.E., Kılıç, Z., Çoşut, B., Yeşilot, S., Kılıç, A., Öztürk, A., Hökelek, T., Koç Bilir, L.Y., Açık, L. and Akyüz, E. 2010. Phosphorus-nitrogen compounds. 21. Syntheses, structural investigations, biological activities, and DNA interactions of new N/O spirocyclic phosphazene derivatives. The NMR behaviors of chiral phosphazenes with stereogenic centers upon the addition of chiral solvating agents. *Inorg. Chem.*, 49; 7057-7071.

- İlter, E.E., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Işıklan, M., Hökelek, T., Çaylak, N. and Şahin, E. 2007. Phosphorus-nitrogen compounds. 14. Synthesis, stereogenism, and structural investigations of novel N/O spirocyclic phosphazene derivatives. *Inorg. Chem.*, 46; 9931-9944.
- Jaeger, R. and Gleria, M. 1998. Poly(Organophosphazene)s and related compounds: Synthesis, properties and applications. *Prog. Poly. Sci.*, 23; 179-276.
- Klemann, L. P. 1986. US 4590288.
- Konar, V., Yılmaz, Ö., Öztürk, A.İ., Kirbağ, S. and Arslan, M. 2000. Antimicrobial and Biological Effects of Bomphos and Phomphos and Bacterial and Yeast Cells. *Bioorg. Chem.*, 28; 214-225.
- Krishnamurthy, S. S. and Sau, A. C. 1978. Cyclophosphazenes. *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.*, 21;41-112.
- Lucken, E.A.C. 1969. In''Structure and Bonding'' (p. Helmmerrick et al.,eds.), 1, Springer Verlag, Berlin and New York.
- March, J. 1992. Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure, Chapter 4, Fourt Edition, John Wiley and Sons, New York, 94-164. Flack, H.D. 1983. On Enantiomorph-Polarity Estimation. *Acta Cryst.*, A39; 876-881.
- Murr, N.E., Lahana, R., Labarre, J.F. and Declerq, J.P. 1984. An answer to the spiro Versus ANSA Dilemma in Cyclophosphazenes: Part V. The dispiro $N_3P_3Cl_2[HN(CH_2)_{3,4}NH]_2$ and trispiro $N_3P_3[HN(CH_2)_3NH]_3$ Derivatives. *J. Mol. Struct.*, 117; 73-85.
- Navarro, M., Cisneros-Fajardo, E. J., Fernandez-Mestre, M., Arrieché, D. and Marchan, E. 2003. Synthesis, characterization, DNA binding study and biological activity against *Leishmania mexicana* of $[Cu(dppz)_2]BF_4$, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 97;364-369
- Potin, P. and De Jaeger, R.1991. Polyphosphazenes: Synthesis, structures, properties, applications. *Eur. Polym. J.*, 27; 341-348.
- Schmulbach, C.D., Derderian, C., Zeck, O. and Sahuri, S. 1971. Synthesis of optically active 1,1-dichloro-trans-3,5-bis(4-methylphenyl)-3,5-diphenylcyclotriphosphazatriene. *Inorg.Chem.*, 10; 195-196.

- Shaw, R.A., Fitzsimmon, B.W. and Smith, B.C. 1962. The Phosphazenes (Phosphonitrilic Compounds). Chem. Rews., 62; 242-281.
- Staudinger, H. and Meyer, J. 1919. Über neue organische posphorverbindungen III. phosphinmethylanderivate und phosphinimine. Helv. Chim. Acta, 2; 635-646.
- Stone, D. A. 2006. Development of Phosphazene-based Materials for Advanced Applications. Doktora tezi, The Pennsylvania State University, The Graduate School Department of Chemistry, 180, Pennsylvania.
- Ün, Ş. Ş., Uslu, A., Yeşilot, S., Ün, İ., Coşut, B., Yüksel, F. and Kılıç, A. 2011. The investigation of stereogenic properties of cyclotriphosphazene derivatives with two different chiral centres. Polyhedron, 30;1587-1594.
- Vicente, V., Fruchier, A. and Cristau, H.J. 2003. Determination of ^{31}P , ^{31}P coupling constants in cyclotriphosphazenes and their influence on ^1H and ^{13}C NMR spectra of phosphorus substituents. Magn. Reson. Chem., 41; 183–192.
- Wagner, A.J. and Vos, A. 1968. The crystal structure of compounds with (N-P) $_n$ rings IV. The stable modification (T Form) of tetrameric phosphonitrilic chloride, $\text{N}_4\text{P}_4\text{Cl}_8$. Acta Cryst., B24; 707-713.
- Yeşilot, S. and Coşut, B. 2006. Comparison of HPLC and NMR characterization of the stereogenic properties of cyclotriphosphazene derivatives containing two equivalent centres of chirality: Cis (meso) and trans (racemic) isomers. Inorg. Chem. Commun.,10; 88-93.

EKLER

EK 1 IR Spektrumları

EK 2 KÜTLE Spektrumları

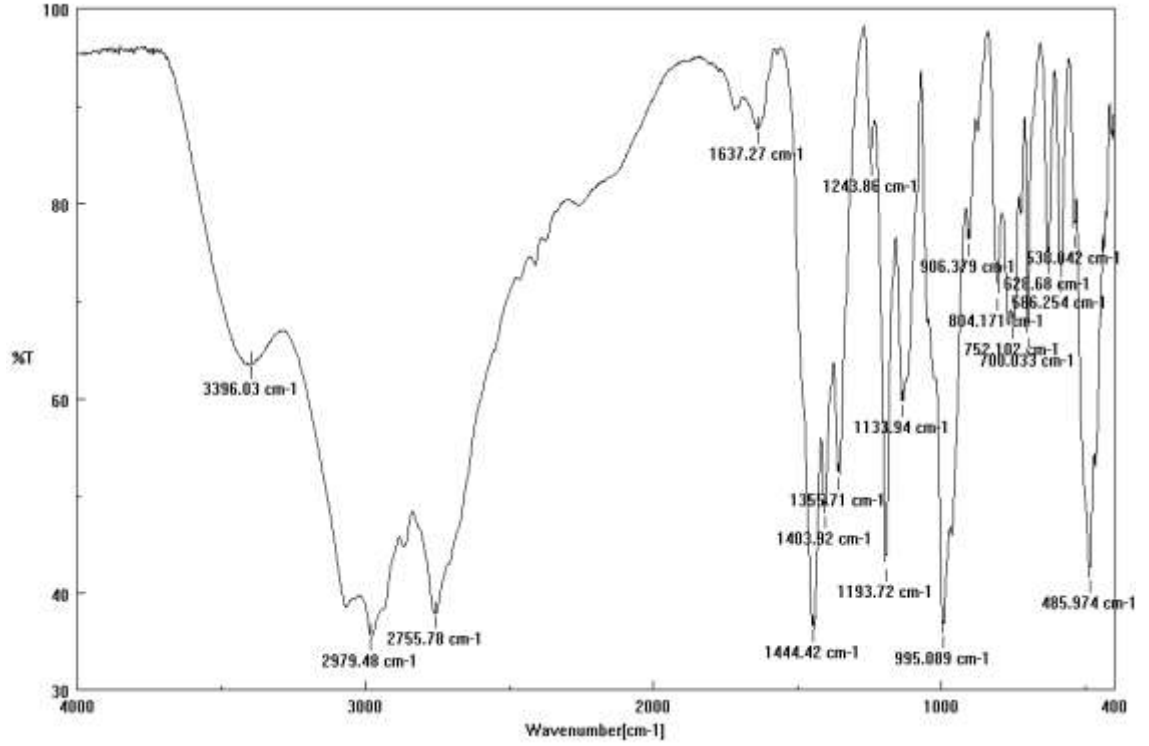
EK 3 ^{31}P -NMR Spektrumları

EK 4 ^{13}C -NMR Spektrumları

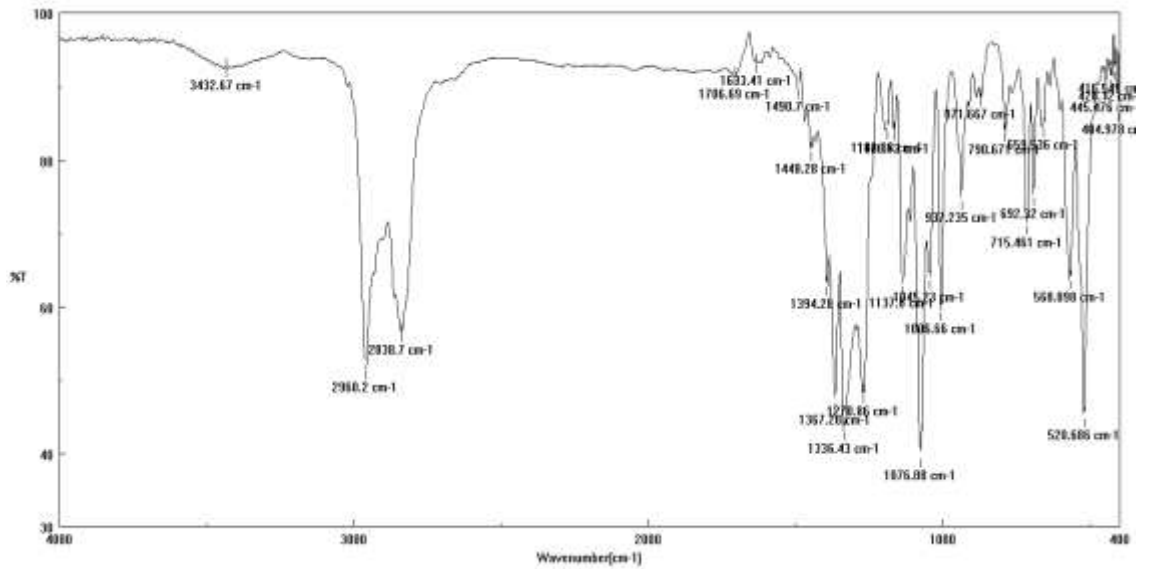
EK 5 ^1H -NMR Spektrumları

EK 1 IR Spektrumları

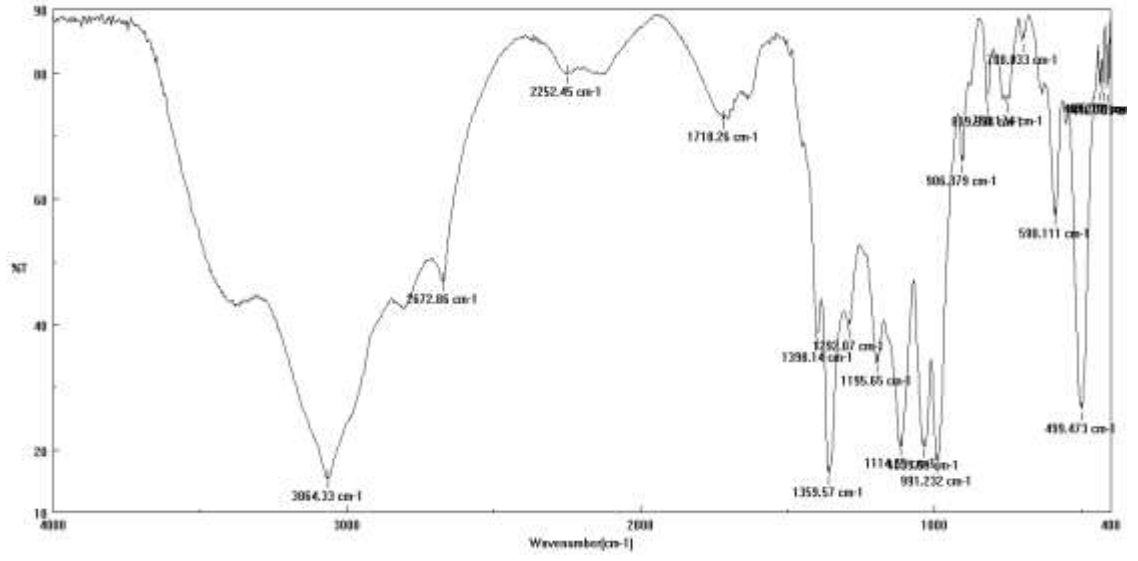
1 Bileşik (1)' in IR Spektrumu



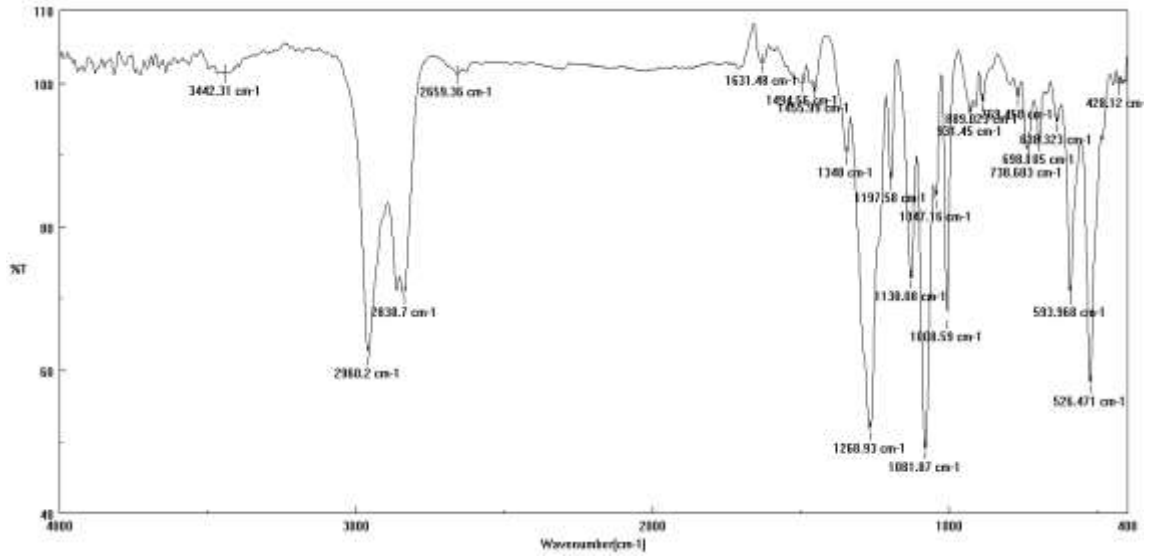
2 Bileşik (2)'nin IR Spektrumu



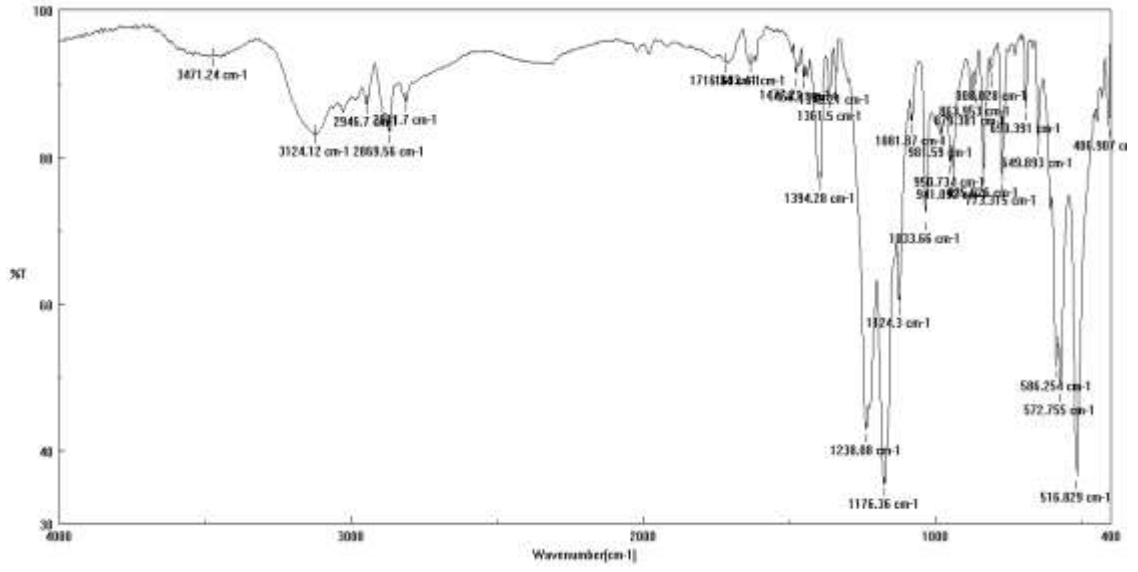
3 Bileşik (3)'ün IR Spektrumu



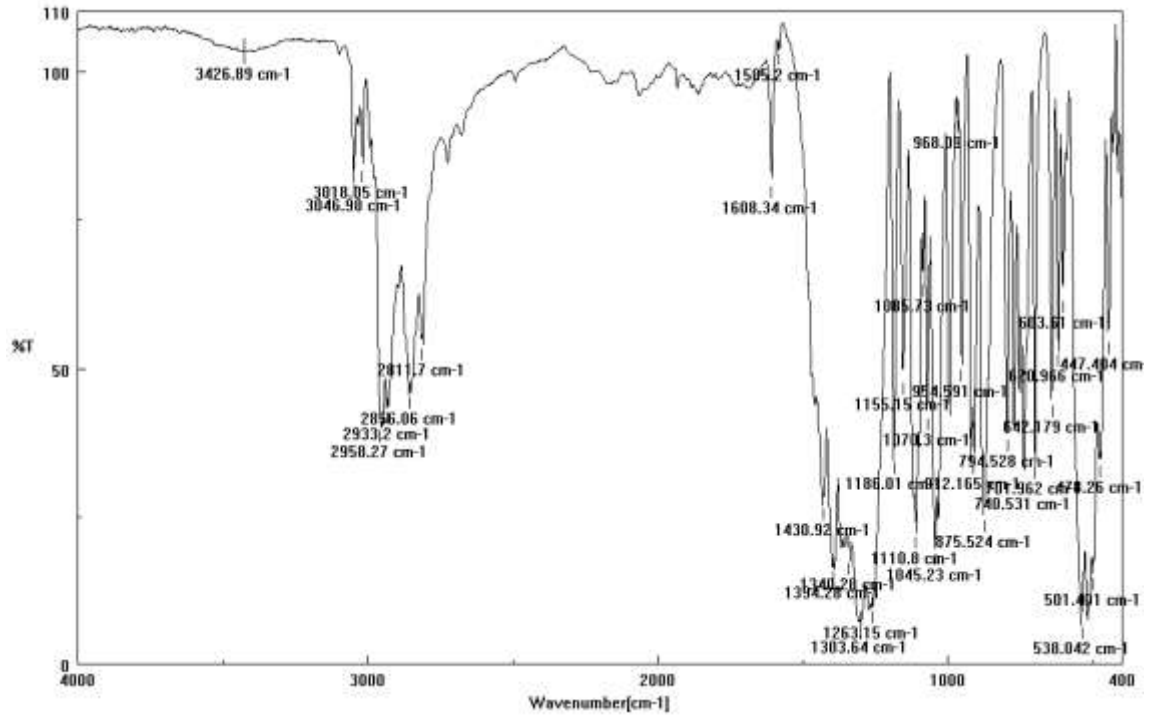
4 Bileşik (4)'ün IR Spektrumu



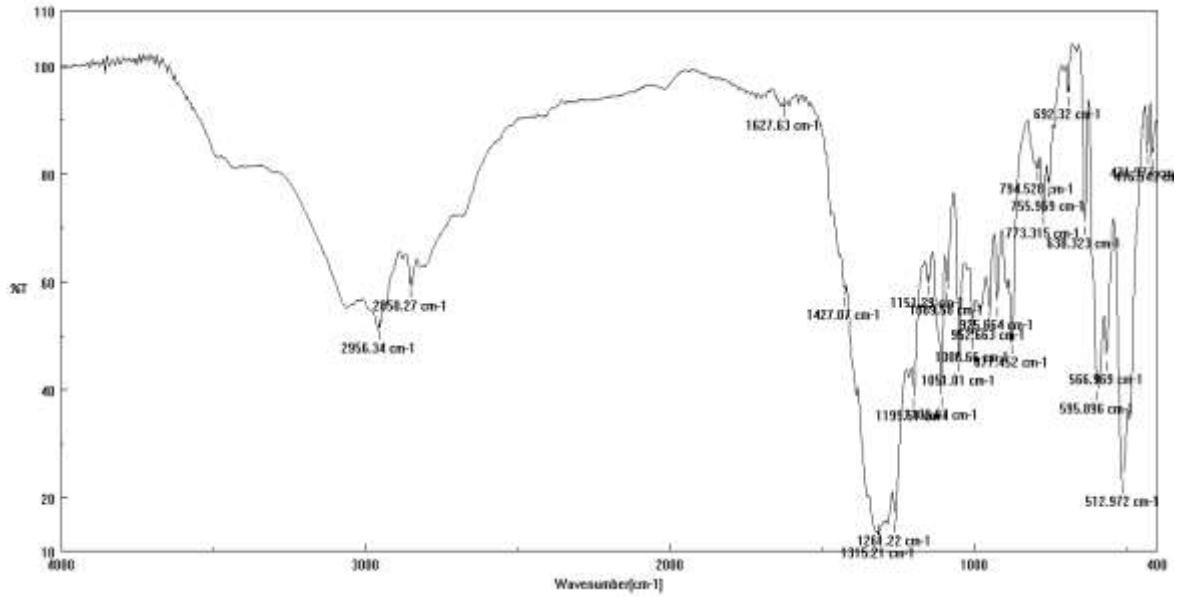
5 Bileşik (6)'in IR Spektrumu



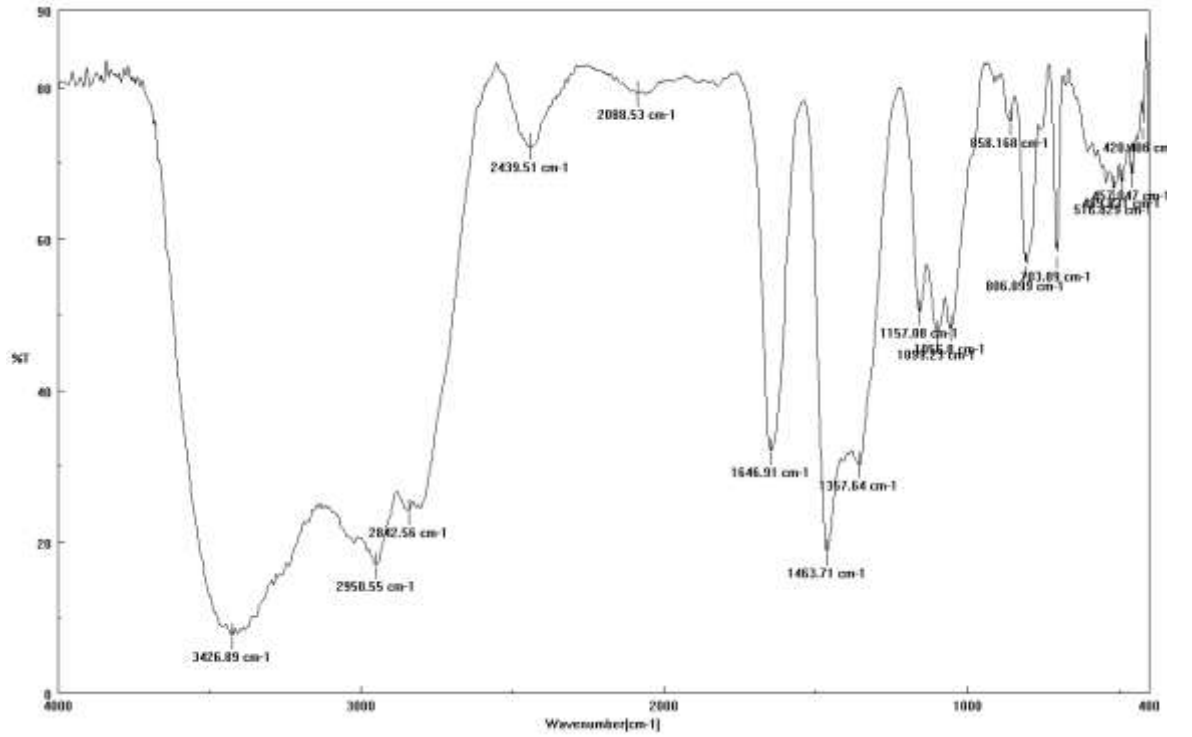
6 Bileşik (7)'nin IR Spektrumu



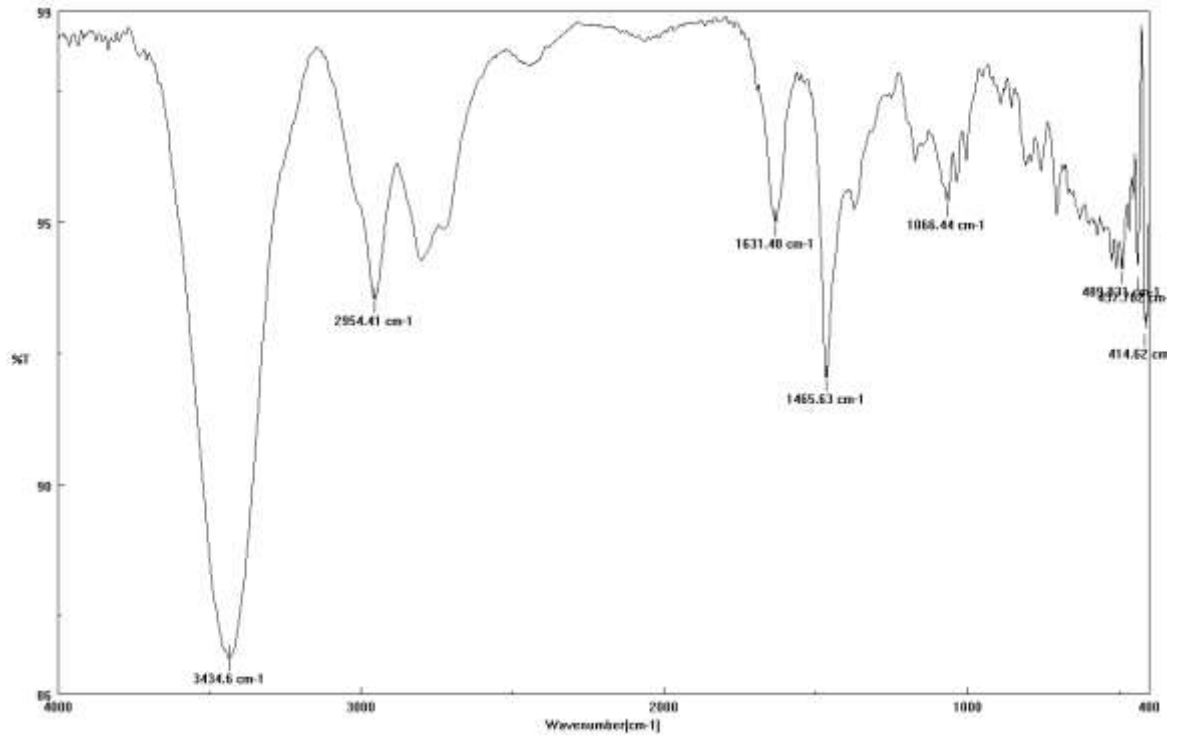
7 Bileşik (9)'un IR Spektrumu



8 Bileşik (10)'un IR Spektrumu

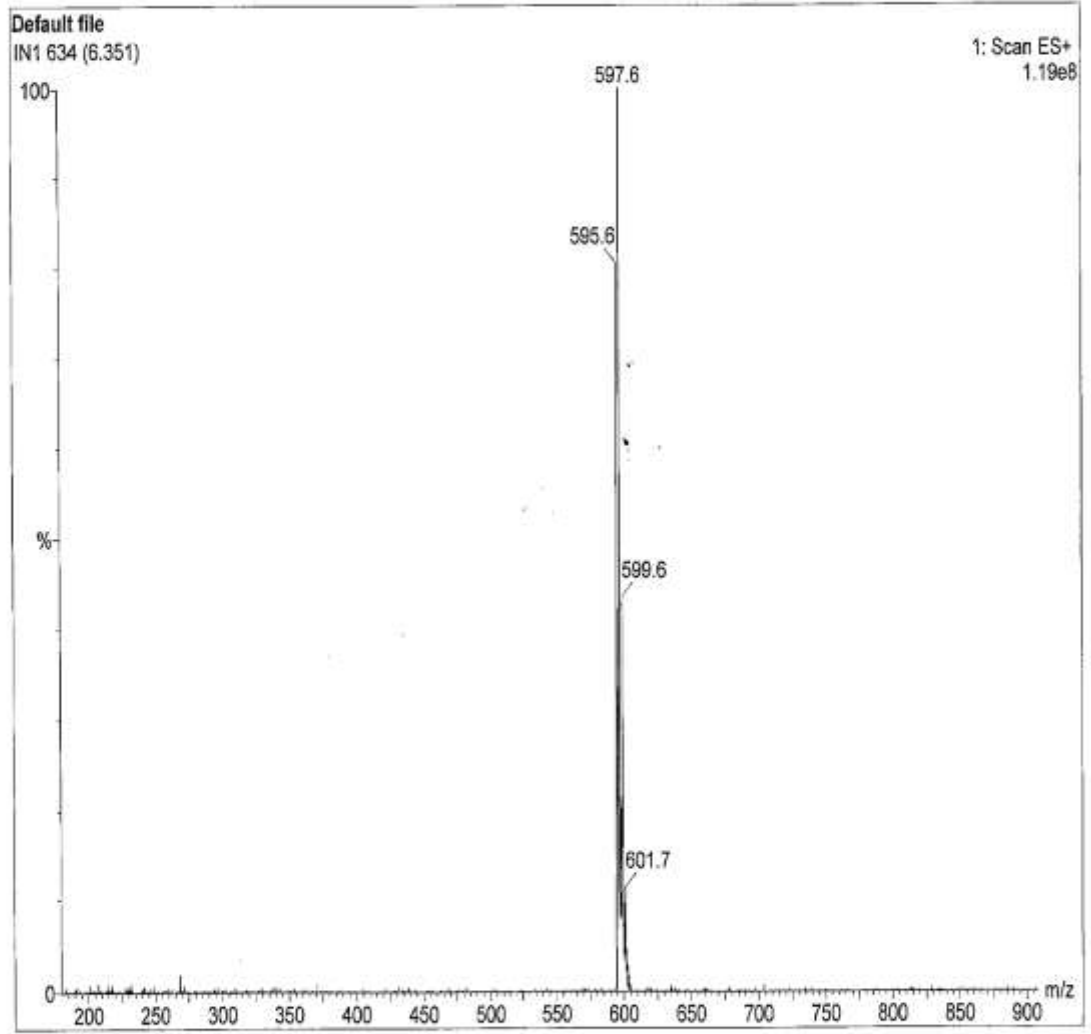


9 Bileşik (12)'in IR Spektrumu

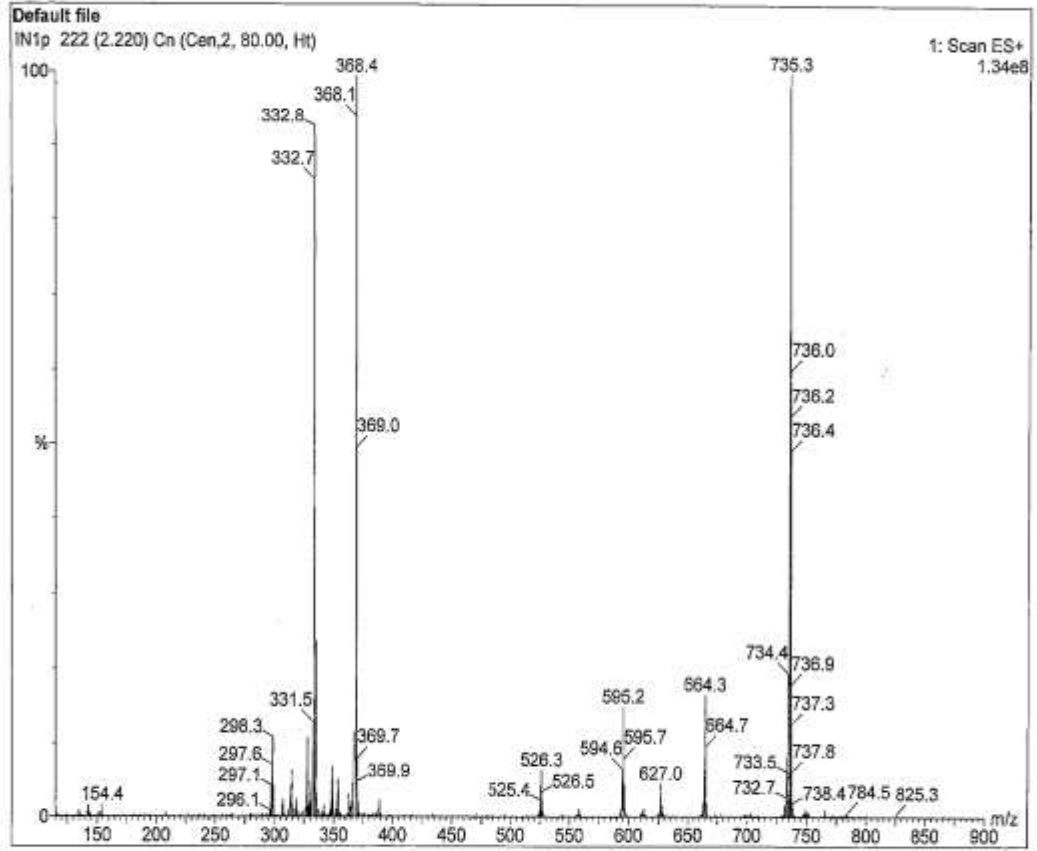


EK 2 KÜTLE Spektrumları

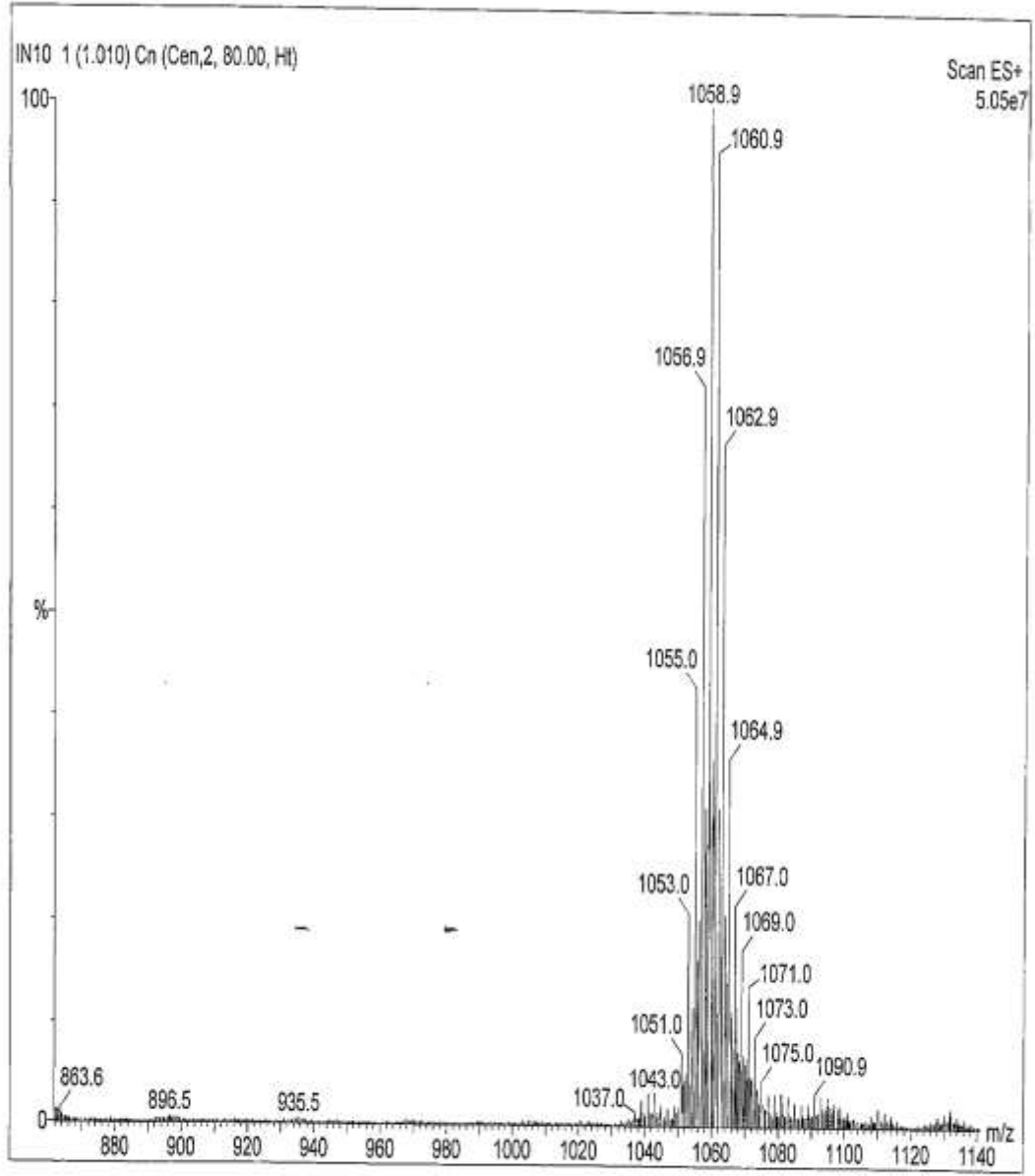
1 Bileşik (1) Kütle Spektrumu



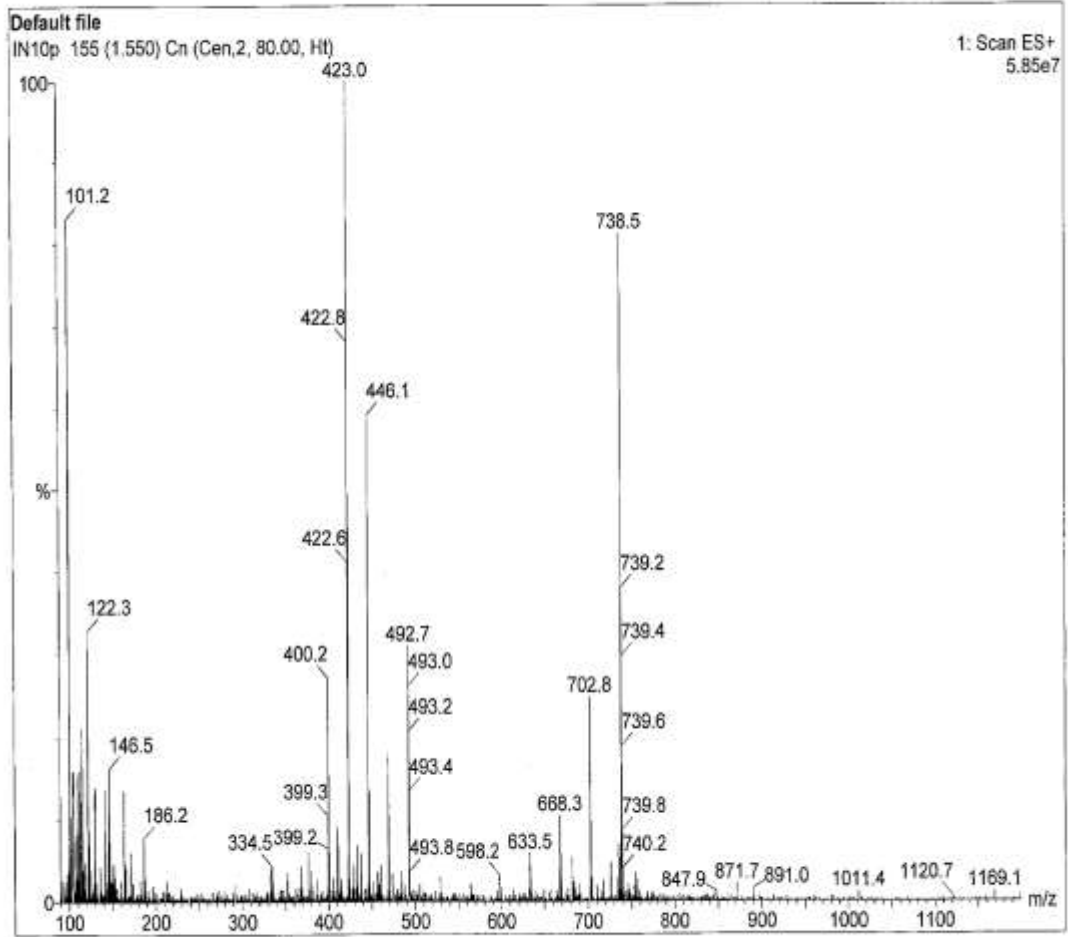
2Bileşik(2)'nin Kütlespektrumu



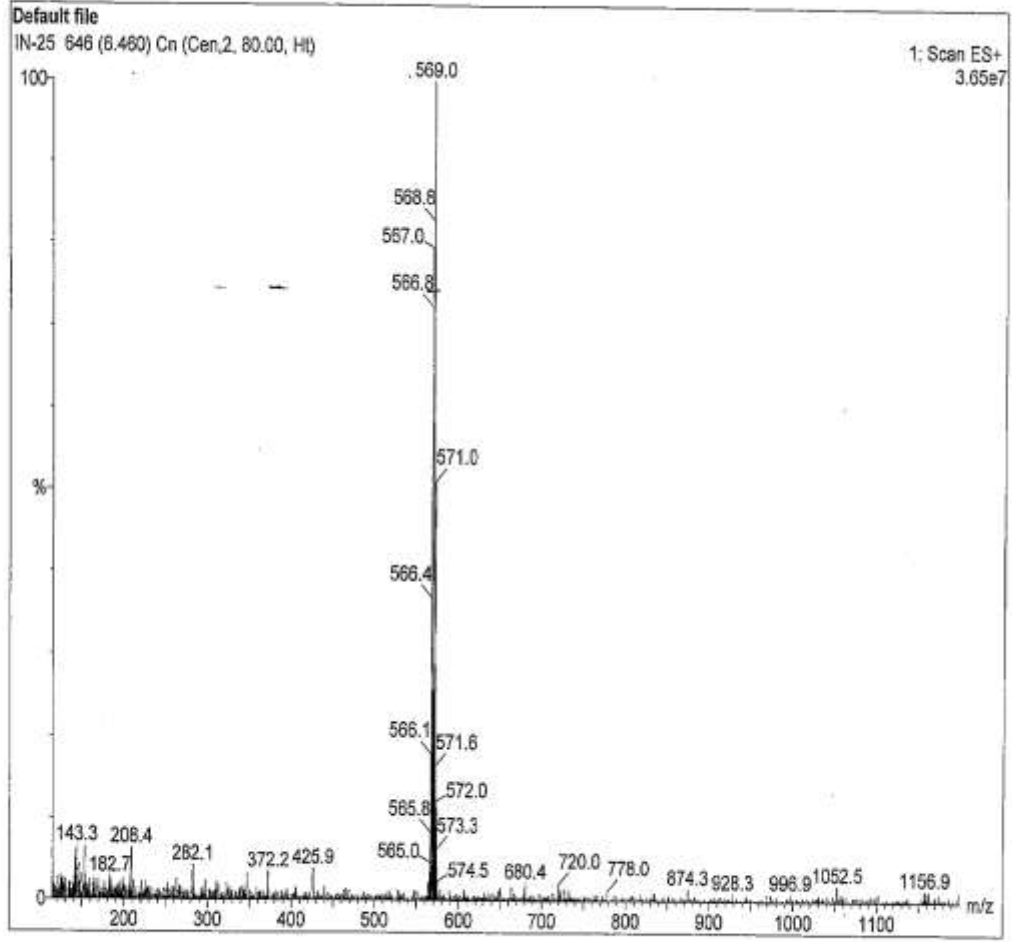
3 Bileşik (3)'ün Kütle Spektrumu



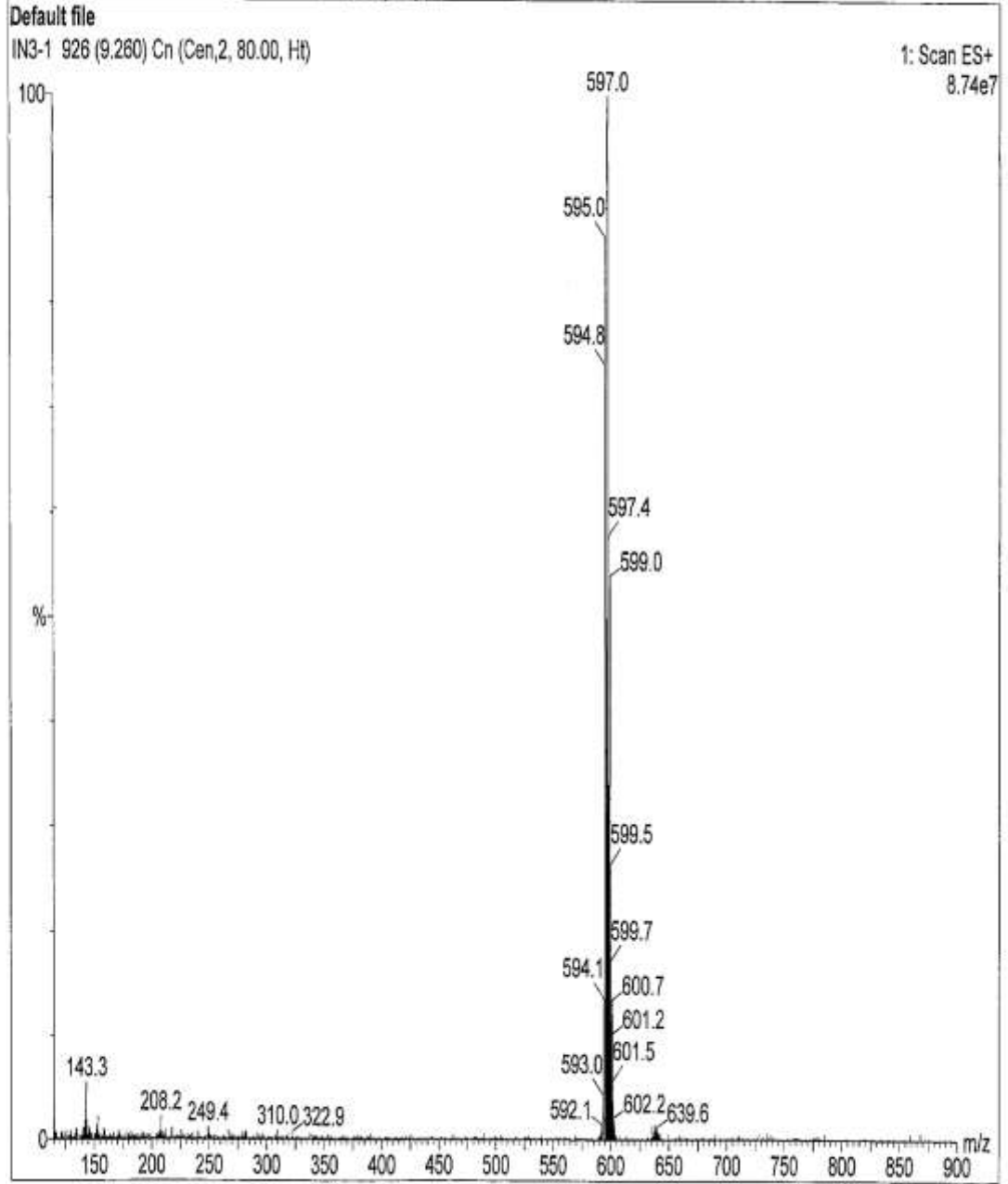
4 Bileşik (4)'ün KütLe Spektrumu



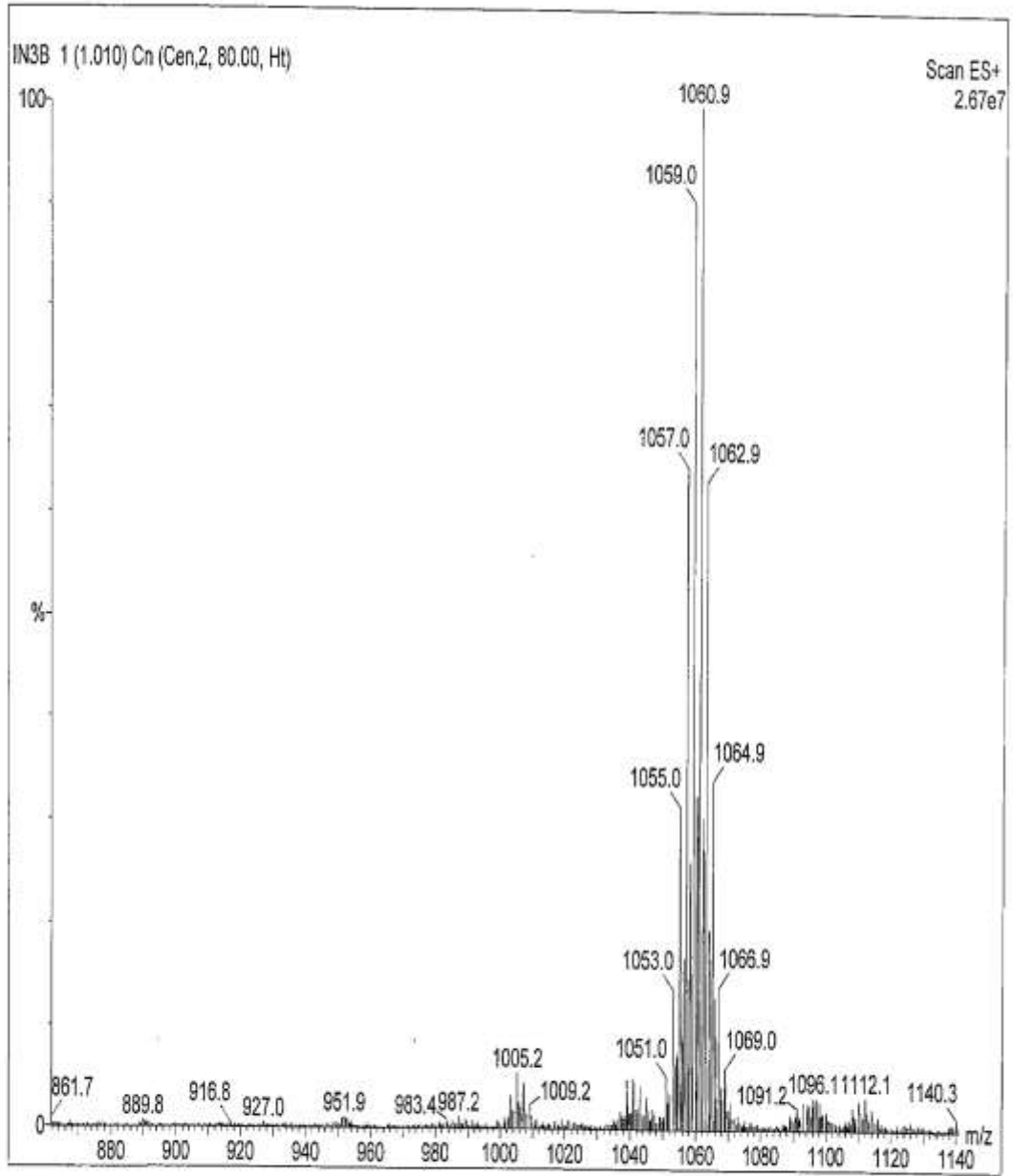
5 Bileşik (6)'nın Kütle Spektrumu



6 Bileşik (7)'nin KütLe Spektrumu

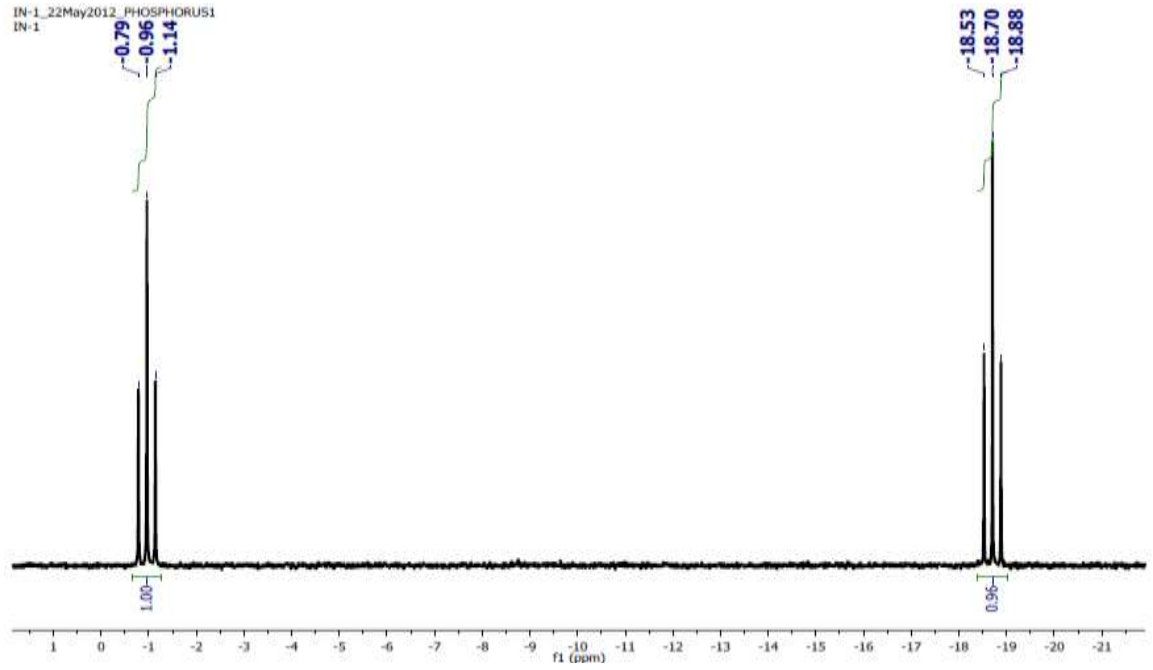


7 Bileşik (9)'un Kütle Spektrumu

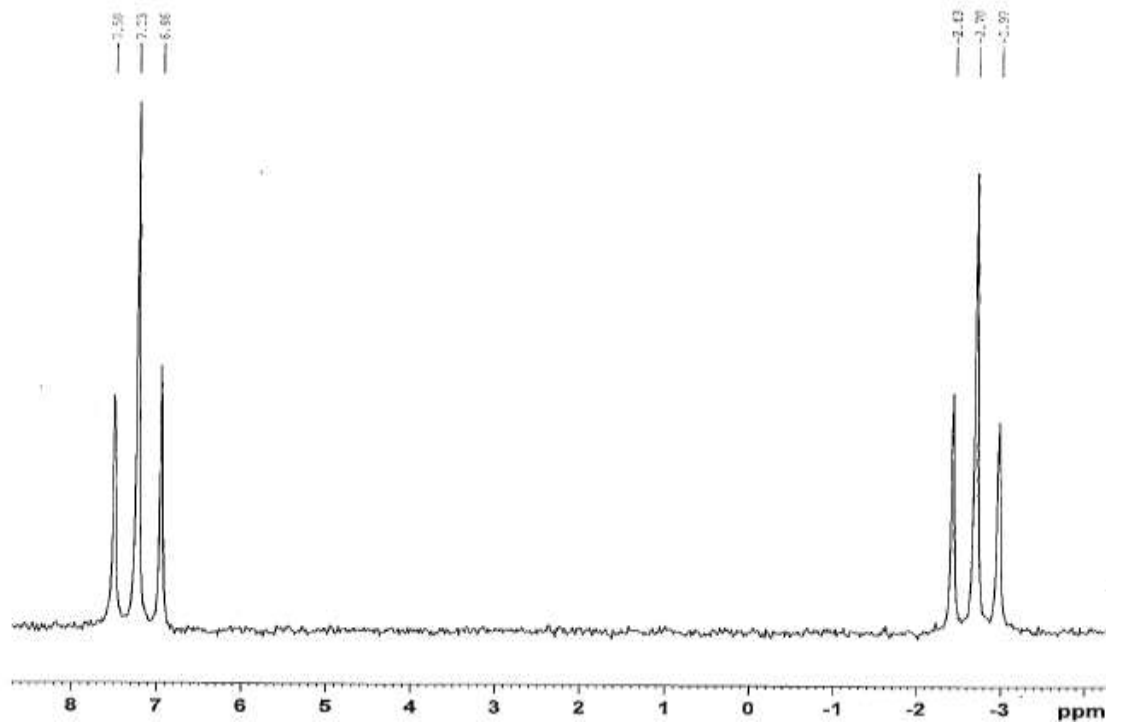


EK 3 ^{31}P -NMR Spektrumları

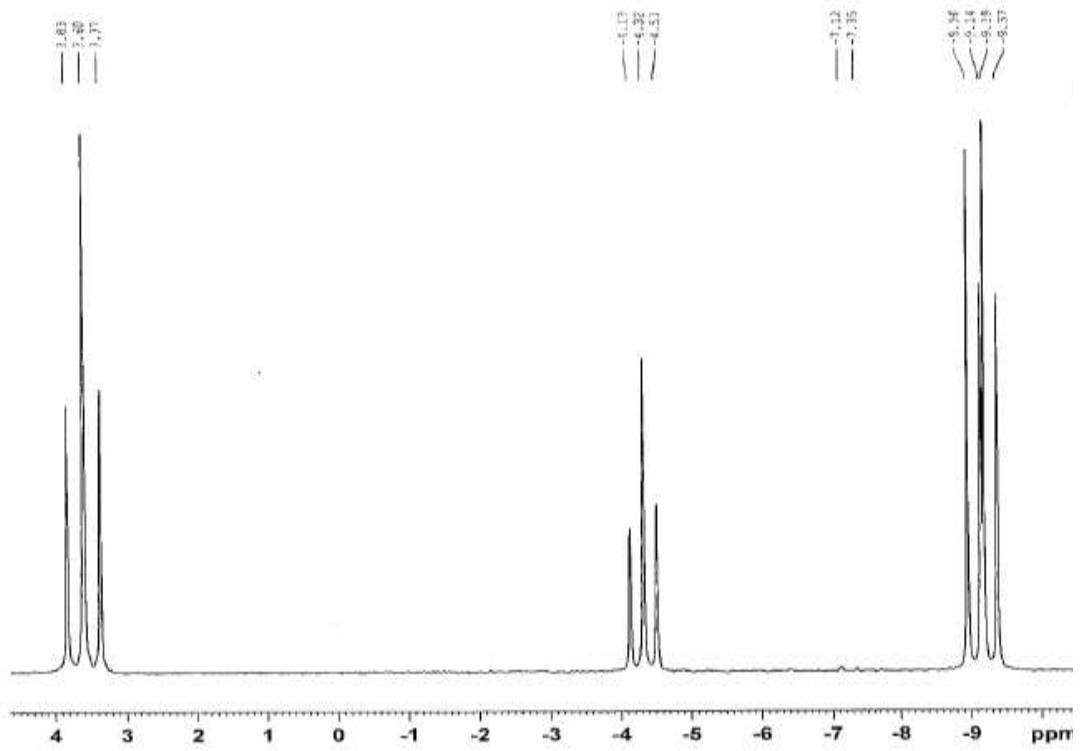
1 Bileşik (1)'in ^{31}P -NMR Spektrumu



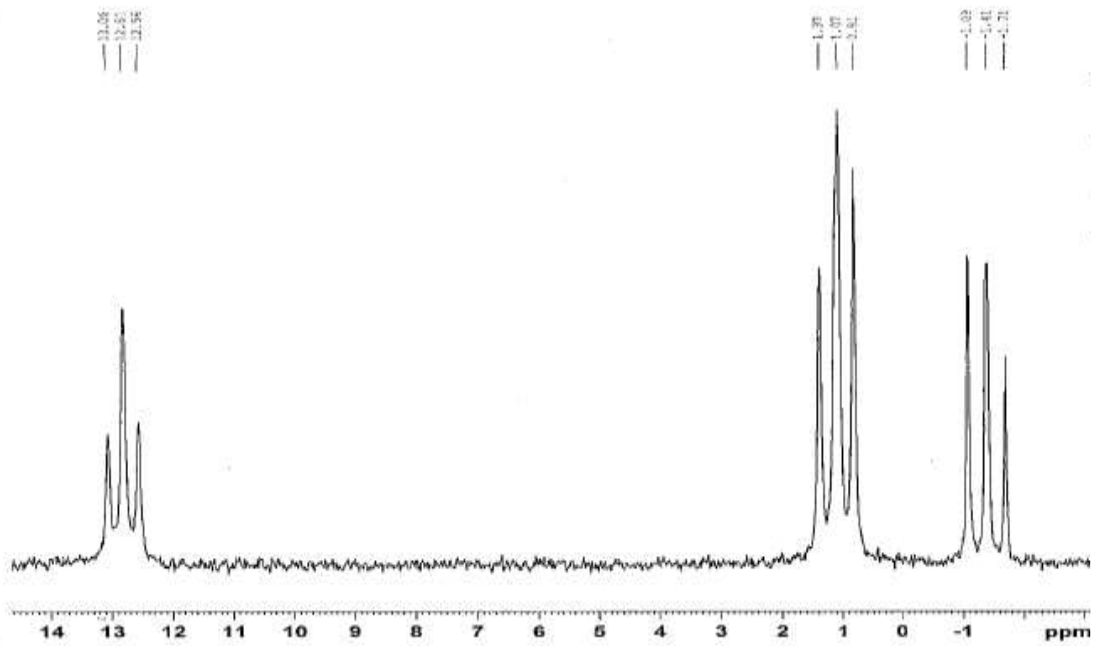
2 Bileşik (2)'nin ^{31}P -NMR Spektrumu



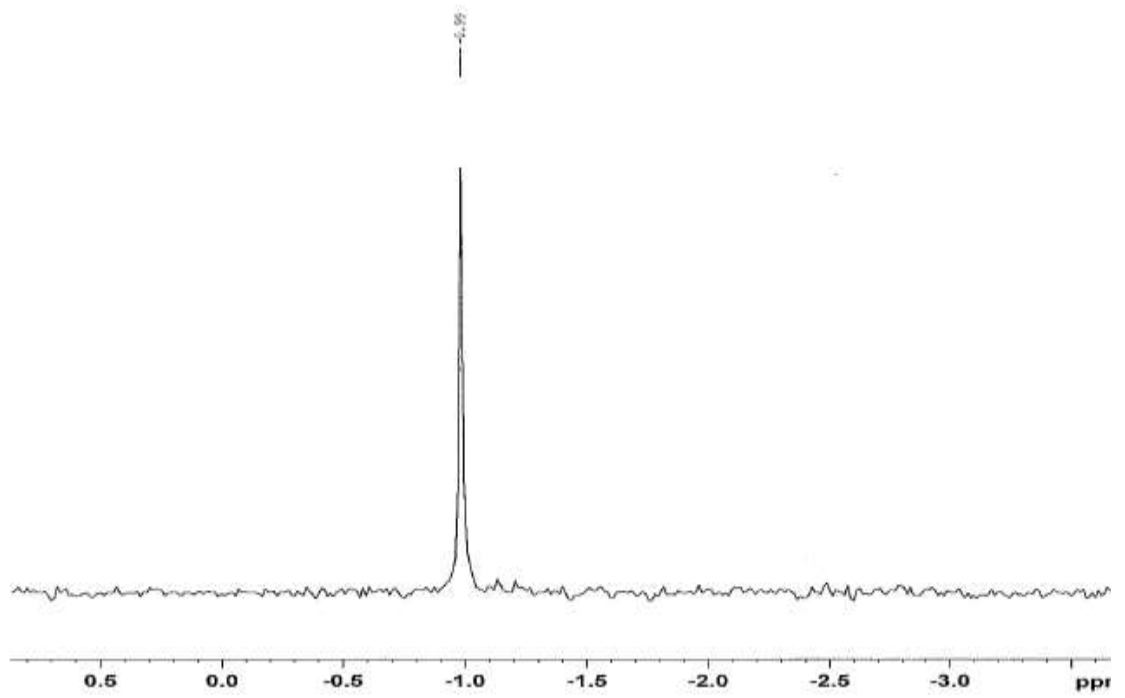
3 Bileşik (3)'ün ^{31}P -NMR Spektrumu



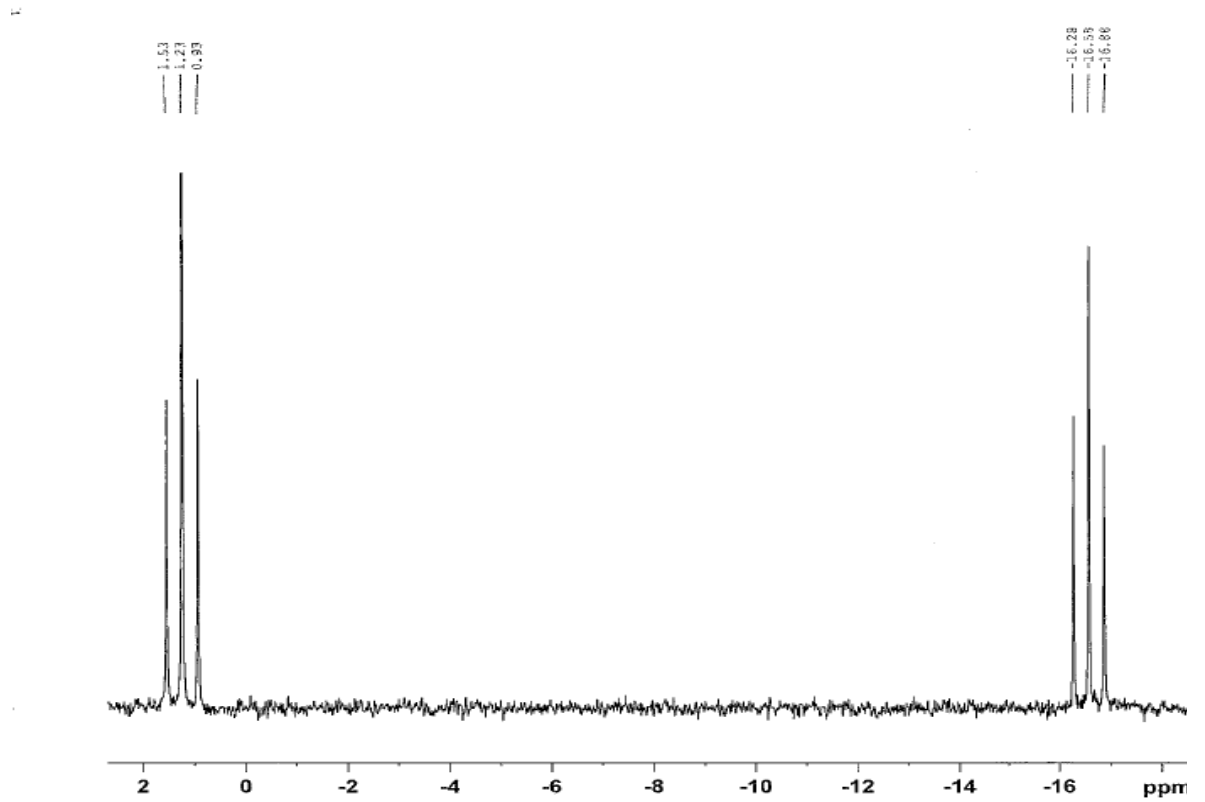
4 Bileşik (4)'ün ^{31}P -NMR Spektrumu



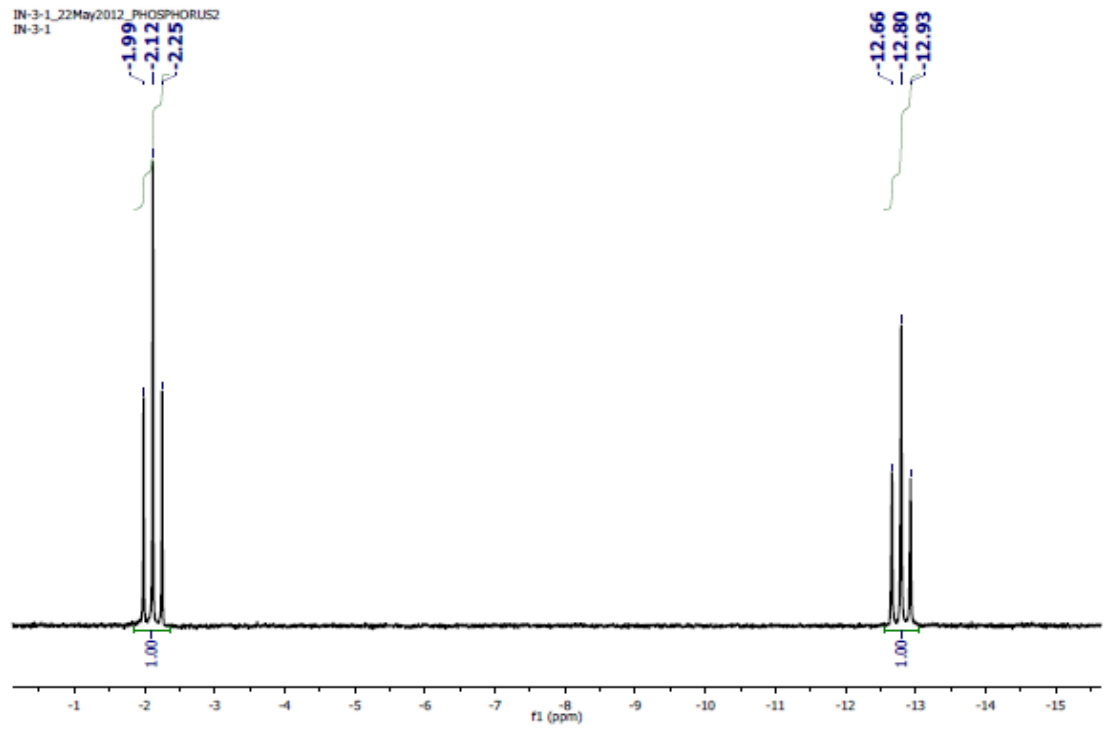
5 Bileşik (5)'in ^{31}P -NMR Spektrumu



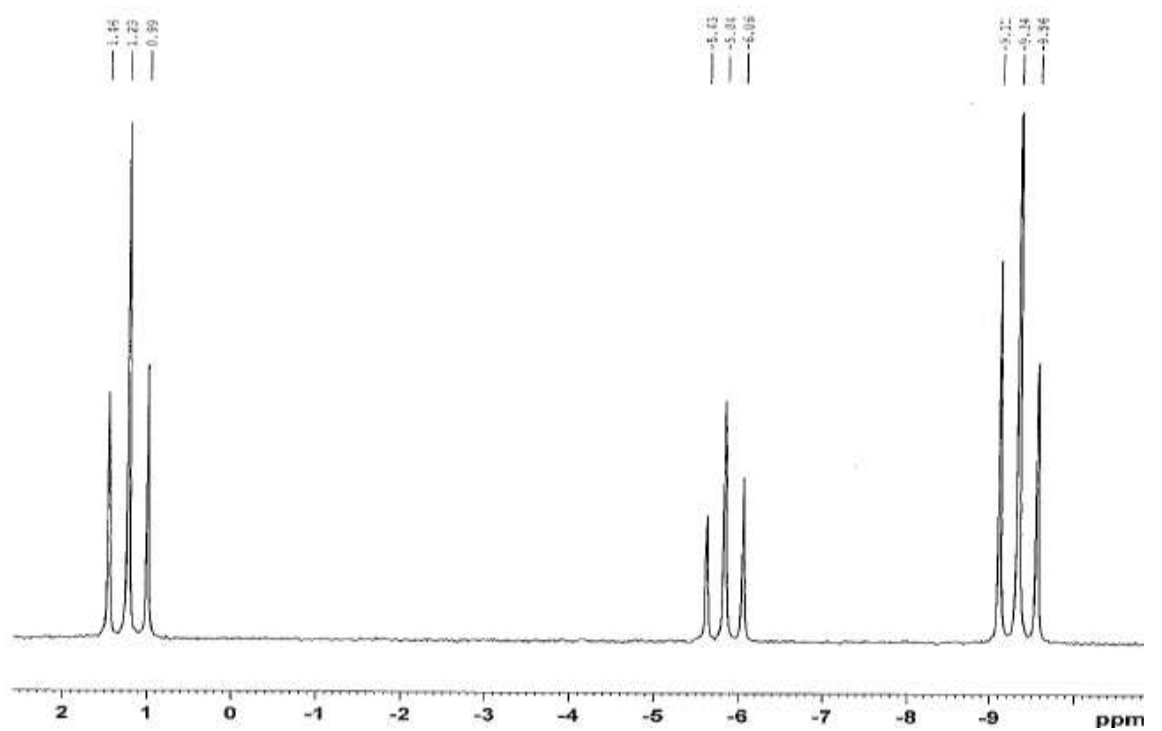
6 Bileşik (6)'nin ^{31}P -NMR Spektrumu



7 Bileşik (7)'nin ^{31}P -NMR Spektrumu

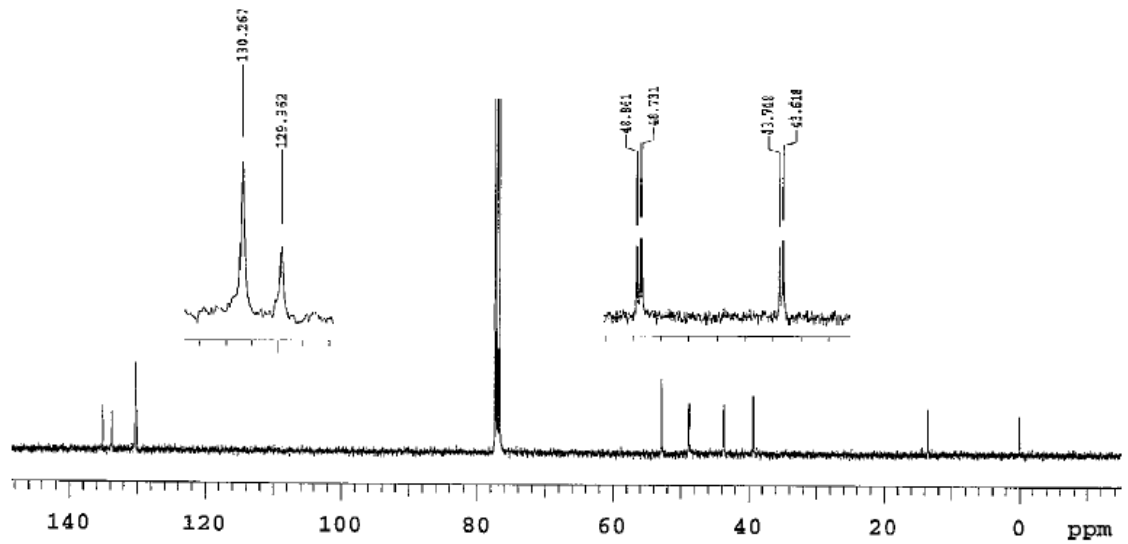


8 Bileşik (9)'un ^{31}P -NMR Spektrumu

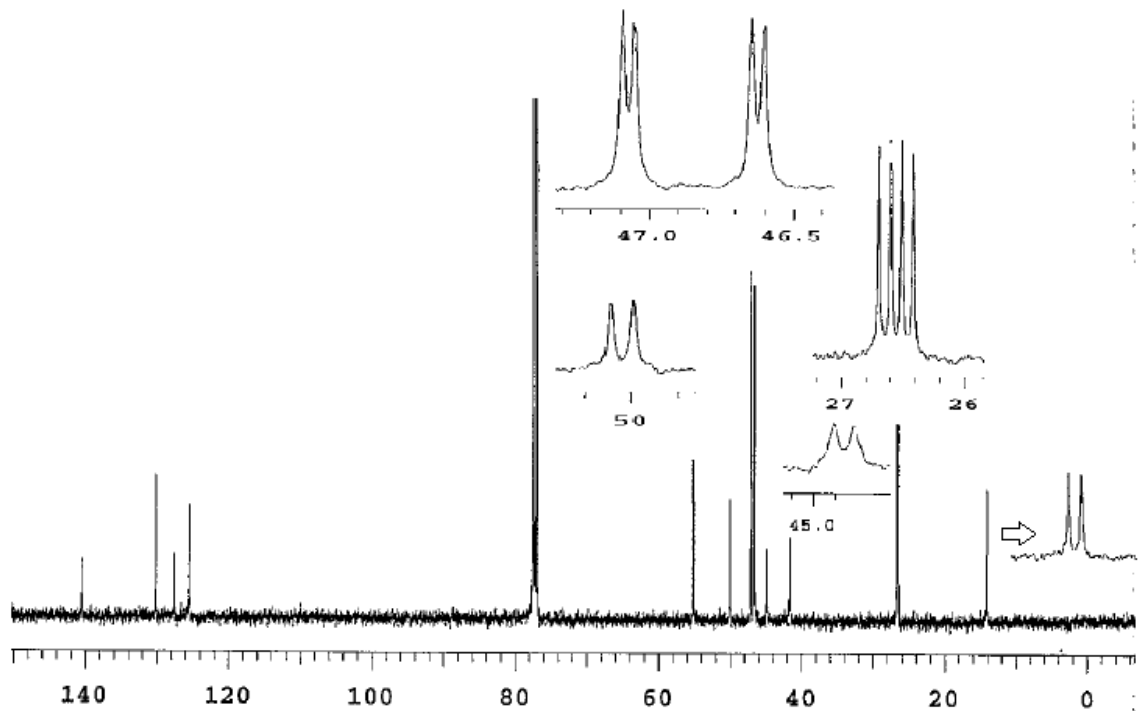


EK 4 ^{13}C -NMR Spektrumları

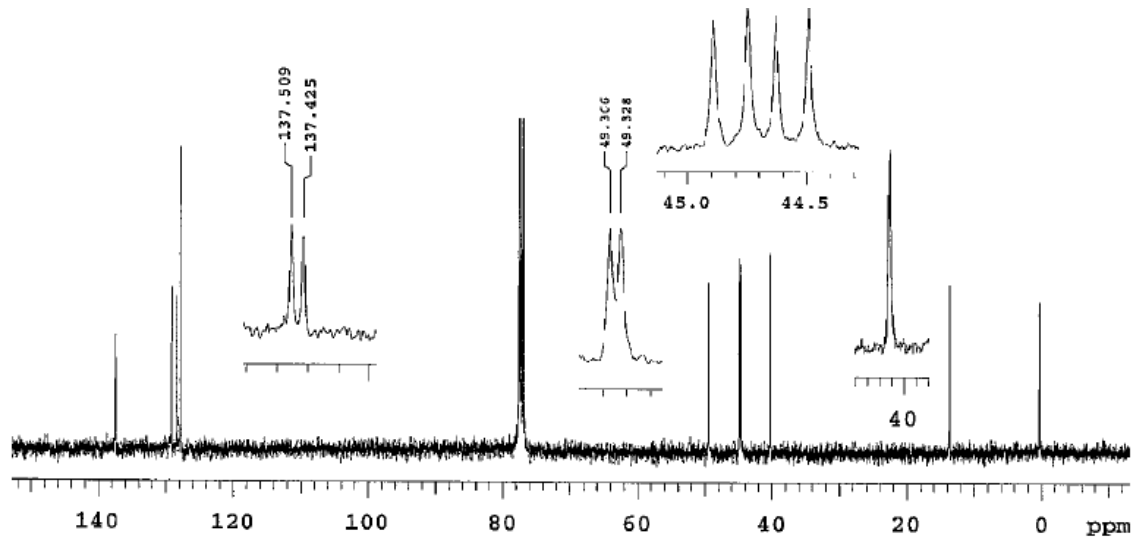
1 Bileşik (1)'in ^{13}C -NMR Spektrumu



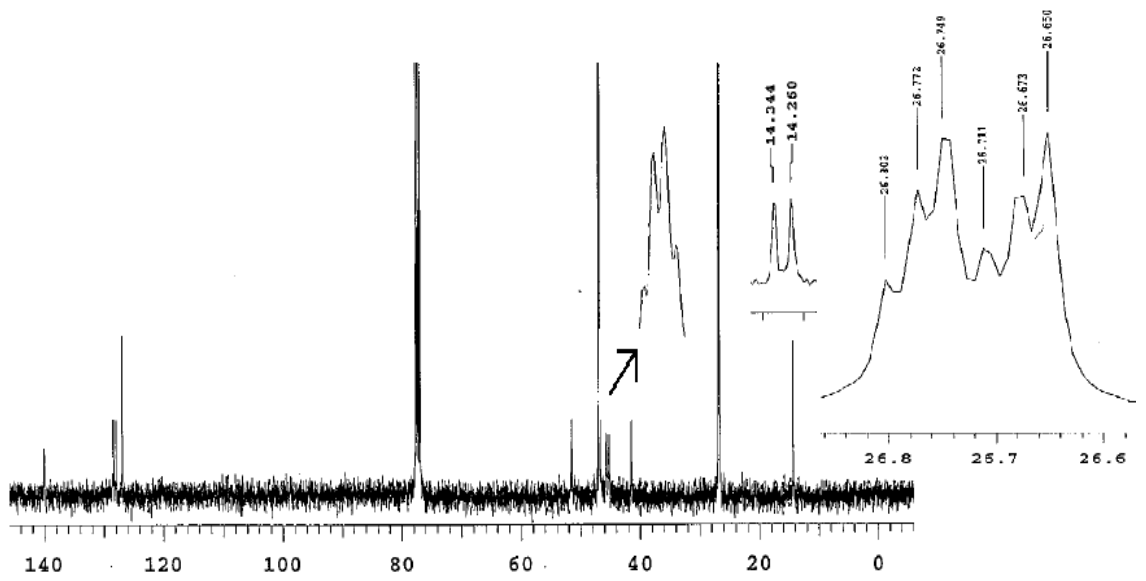
2 Bileşik (2)'nin ^{13}C -NMR Spektrumu



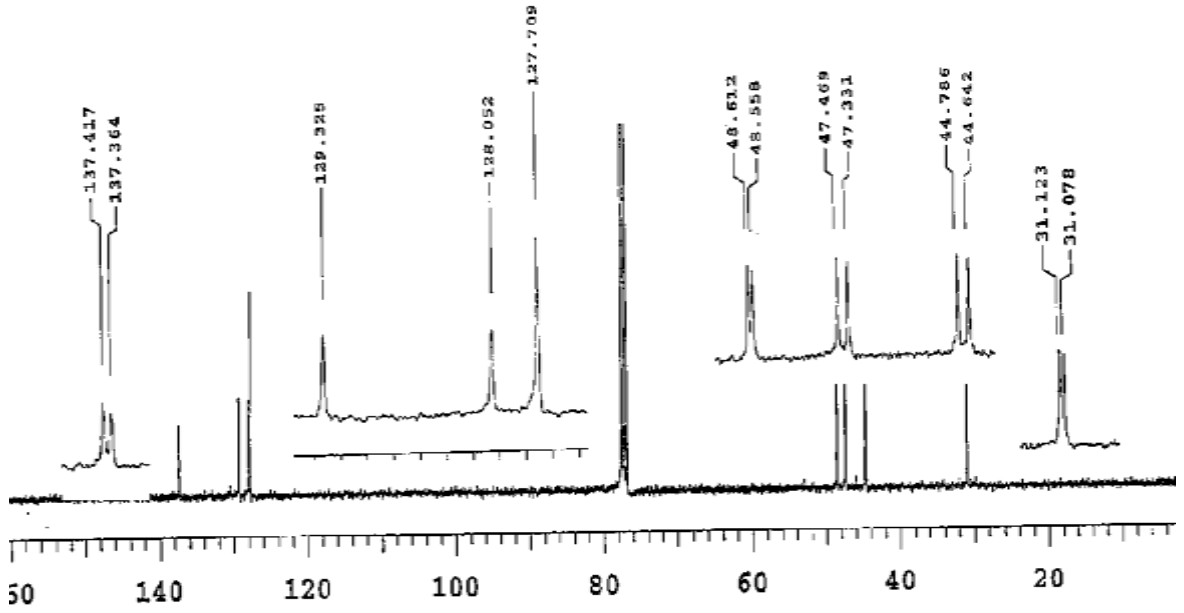
3 Bileşik (3)'ün ^{13}C -NMR Spektrumu



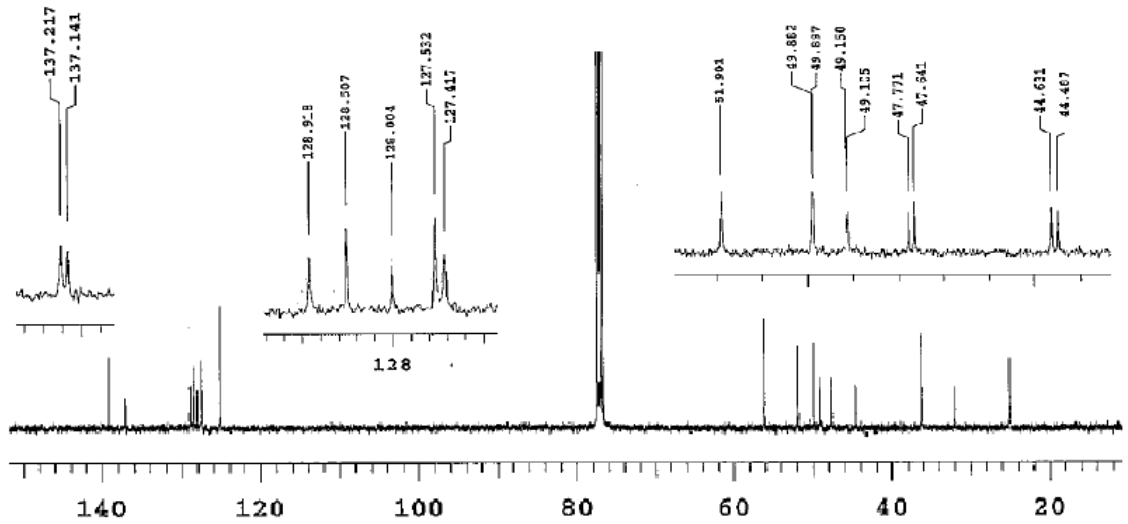
4 Bileşik (4)'ün ^{13}C -NMR Spektrumu



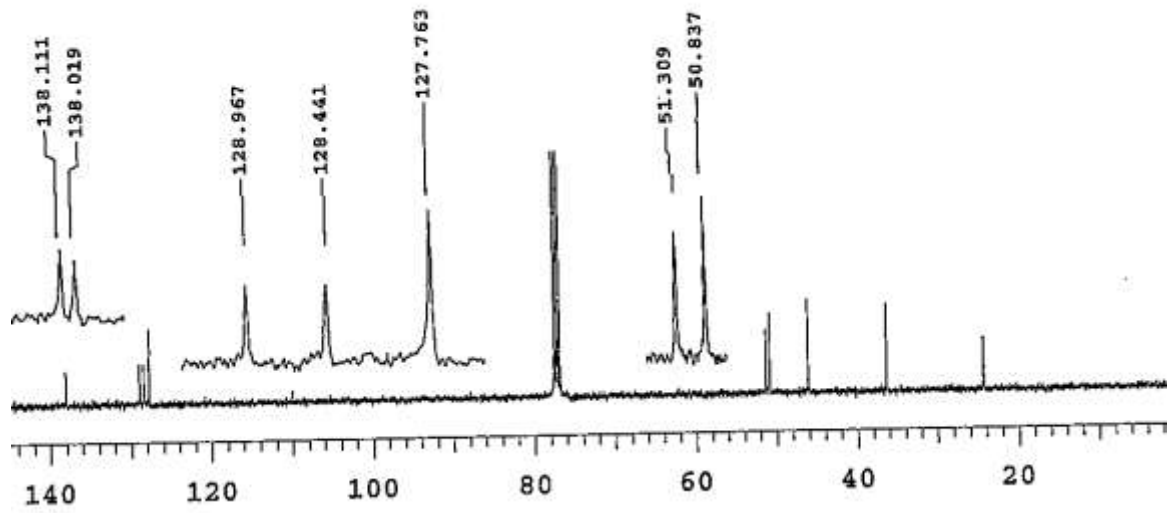
5 Bileşik (6)'nin ^{13}C -NMR Spektrumu



6 Bileşik (7)'nin ^{13}C -NMR Spektrumu

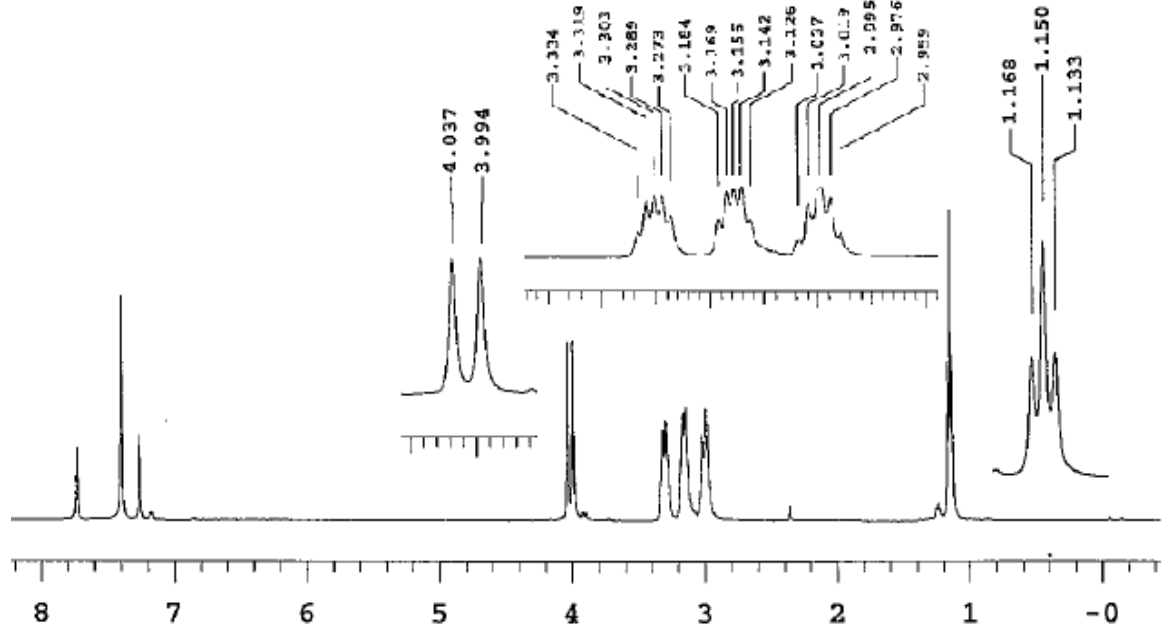


7 Bileşik (9)'un ^{13}C -NMR Spektrumu

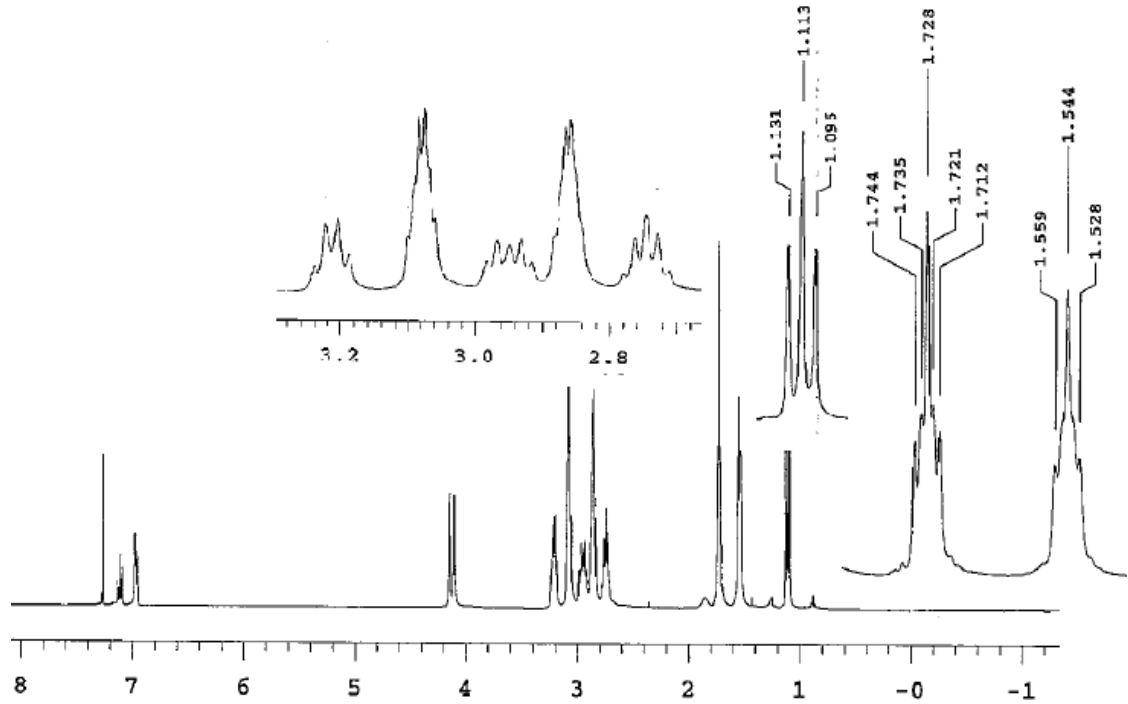


EK 5 ^1H -NMR Spektrumları

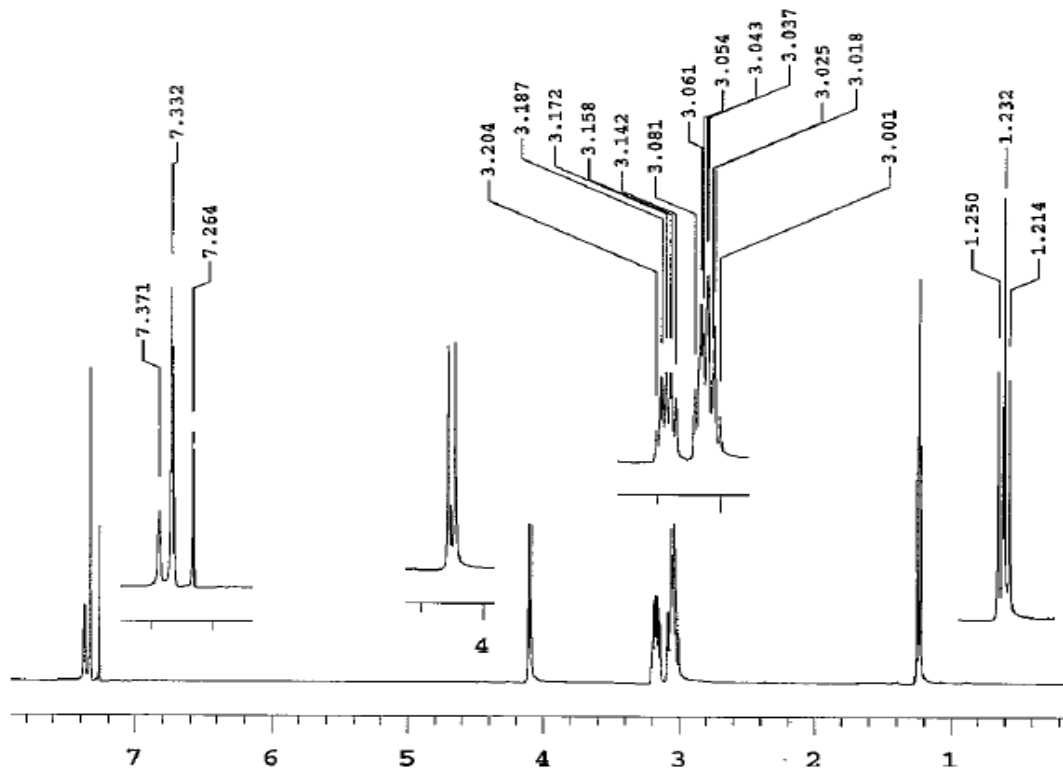
1 Bileşik (1)'in ^1H -NMR Spektrumu



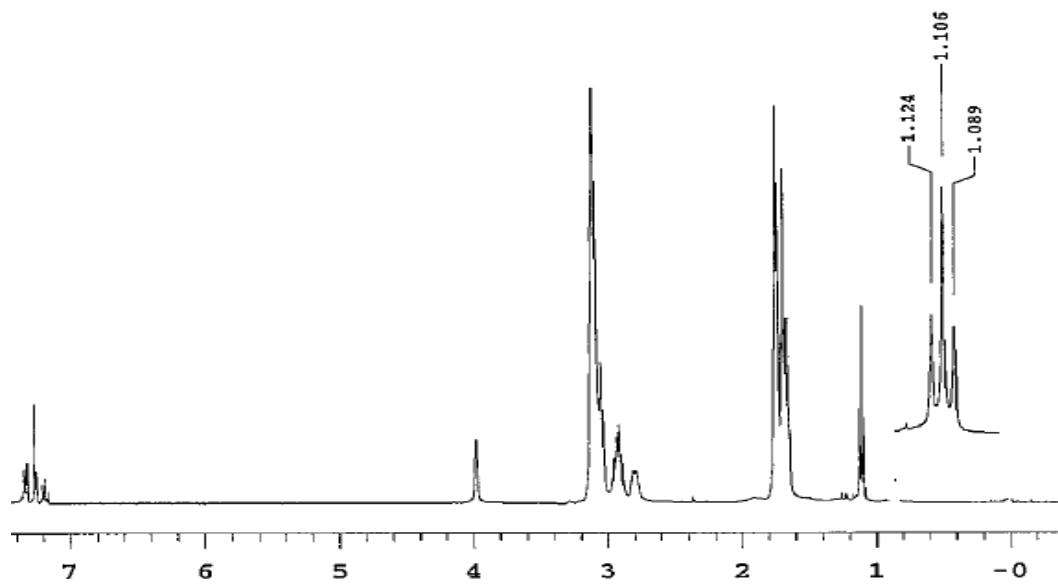
2 Bileşik (2)'nin ^1H -NMR Spektrumu



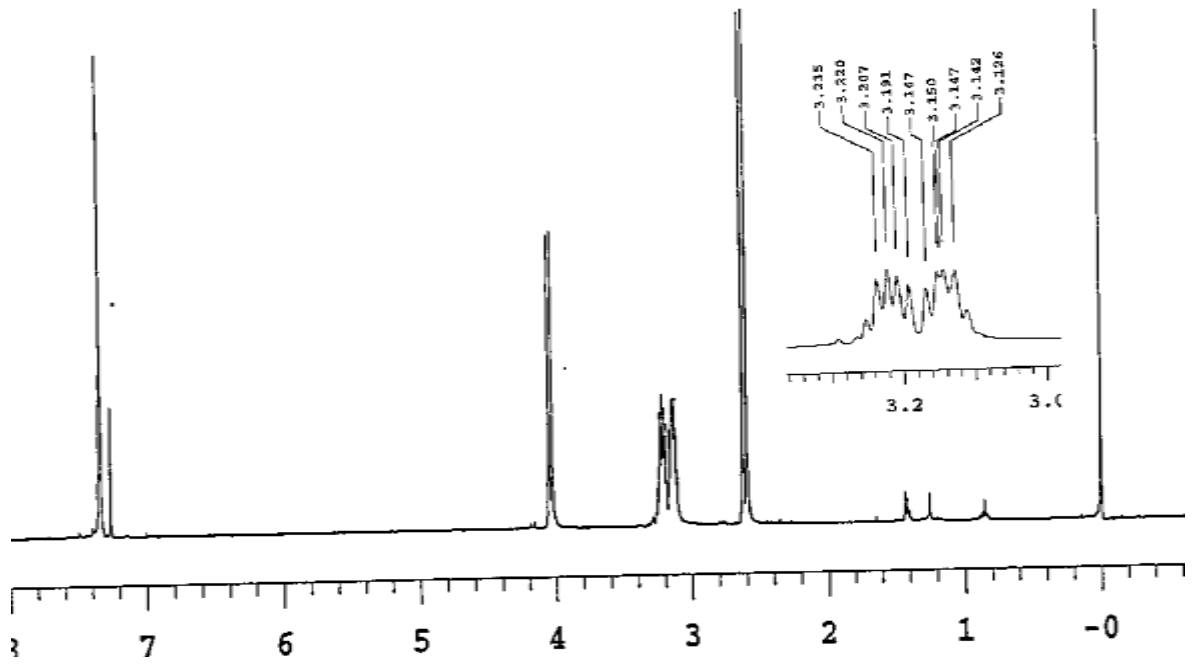
3 Bileşik (3)'ün ^1H -NMR Spektrumu



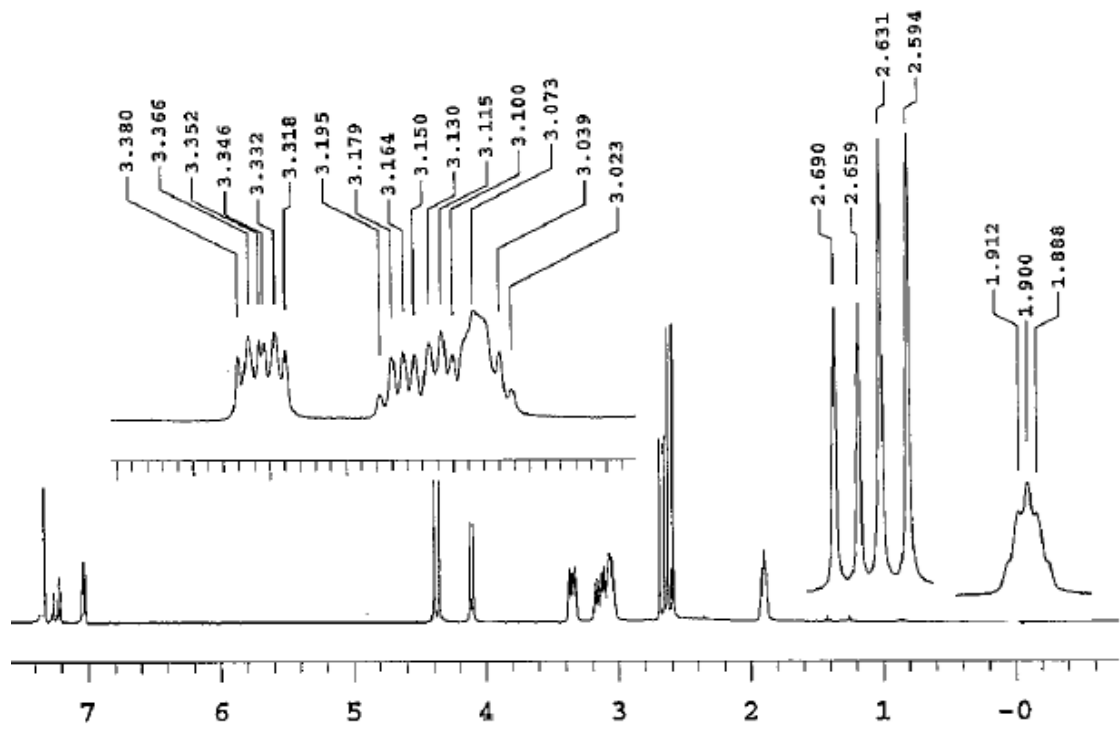
4 Bileşik (4)'ün ^1H -NMR Spektrumu



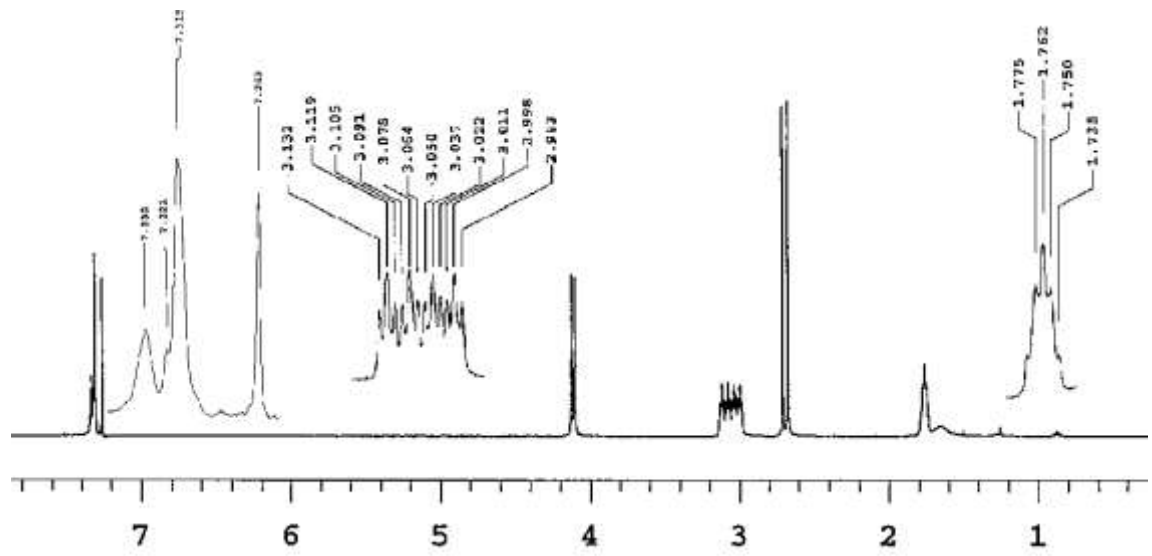
5 Bileşik (6)'nin ^1H -NMR Spektrumu



6 Bileşik (7)'nin ^1H -NMR Spektrumu



7 Bileşik (9)'in ^1H -NMR Spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : İpek BERBEROĞLU

Doğum Yeri : Rize

Doğum Tarihi : 12.02.1987

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Deneme Lisesi (2004)

Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü (2011)

Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı
(Eylül 2011-Ekim 2014)

KATILDIĞI ULUSAL KONGRE

1. IV. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi (30 Mayıs–2 Haziran 2013) Tokat, Gaziosmanpaşa Üniversitesi): İpek BERBEROĞLU, Nuran ASMAFİLİZ, Zeynel KILIÇ, Tuncer HÖKELEK, Leyla AÇIK, Hakan DAL, Dört Dişli N_2N_2 Donörlü Ligantlarla Oktaklorosiklotetrafosfazenden Elde Edilen Tetramerik Fosfazenlerin Yapılarının Araştırılması, Antimikrobiyel Aktivitelerinin ve DNA'ya Etkilerinin İncelenmesi