

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HETEROHALKALI AMİN SÜBSTİTÜE *SPIRO-ANSA-SPIRO-*
FOSFAZENLERİN SENTEZİ, SPEKTROSKOPİK VE KRİSTALLOGRAFİK
ÖZELLİKLERİ, BİYOLOJİK AKTİFLİKLERİ VE DNA'YA ETKİLERİ

Nisan Sevin BAŞTERZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA
2013

Her hakkı saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

HETEROHALKALI AMİN SÜBSTİTÜE *SPİRO-ANSA-SPİRO*-FOSFAZENLERİN SENTEZİ, SPEKTROSKOPİK VE KRİSTALLOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, BİYOLOJİK AKTİFLİKLERİ VE DNA'YA ETKİLERİ

Nisan Sevin BAŞTERZİ

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Selen BİLGE KOÇAK

Bu tez çalışmaları kapsamında, salisilaldehitin kuru MeOH'de 1,3-diaminopropan ve 1,4-diaminobütan ile tepkimesinden elde edilen dibenzo-*bis*-imino podandlar (**1** ve **2**)'nin kuru MeOH ortamında NaBH₄/boraks ile indirgenmesinden dibenzo-diamino podandlar (**3** ve **4**) elde edildi. Bileşik (**3** ve **4**)'ün kuru THF'de hekzasklorsiklotrifosfazatrien [halkalı trimer, N₃P₃Cl₆] ile tepkimesi, kısmen sübstitüe *spiro-bino-spiro* (**sbs**) **5** ve **6** ve *spiro-ansa-spiro* (**sas**) **7** ve **8** fosfazen türevlerini verdi. Tamamen heterohalkalı amin sübstitüe **sas 9a-9c** ve **10a-10c** fosfazen türevleri, kuru THF'de sırası ile **sas 7** ve **8**'deki iki Cl-atomunun aminler {pirolidin, 4-(2-aminoetil)morfolin (AEM) ve 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD)} ile nükleofilik sübstitüsyon tepkimelerinden hazırlandı. Tüm fosfazen türevleri; element analizi, FTIR, MS, (1D) ¹H, ¹³C ve ³¹P NMR ve (2D) HSQC ve HMBC yöntemleri kullanılarak karakterize edildi. Kısmen sübstitüe **sas 8** fosfazenin katı hal yapısı, X-ışınları kırınım metre analizinden yararlanılarak aydınlatıldı. Fosfazen türevleri (**5-8**, **9a-9b** ve **10a-10b**)'nin yedi adet bakteri ve bir adet mayaya karşı antimikrobiyal aktivitesi incelendi. Kısmen sübstitüe (**6-8**) ve tamamen pirolidin (**10a**), AEM (**9b** ve **10b**) ve DASD (**9c** ve **10c**) sübstitüe fosfazenlerin *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (G+), *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (G+), *Bacillus cereus* NRRL-B-3711 (G+), *Enterococcus faecalis* ATCC 292112 (G+), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (G-), *Escherichia coli* ATCC 25922 (G-) ve *Escherichia coli* ATCC 35218 (G-) bakterilerine ve tamamen heterohalkalı amin sübstitüe (**10a-10c**) fosfazenlerin *Candida albicans* ATCC 10231 mayasına karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlendi. Ayrıca, fosfazen türevleri (**5-8**, **9a-9c** ve **10a-10c**)'nin pBR322 plasmid DNA ile etkileşimlerinin doğası incelendi ve sonuçlar **sbs 5**, kısmen sübstitüe **sas 8**, tamamen AEM (**9b** ve **10b**) ve DASD (**9c**) sübstitüe **sas** fosfazenlerin DNA'yı parçaladığını ve fosfazenler (**7**, **9a** ve **10c**) ve (**10a**)'nın Form I ve Form II'nin hareketliliğini sırası ile azalttığını ve arttırdığını gösterdi.

Ağustos 2013, 180 sayfa

Anahtar Kelimeler : *spiro*-, *ansa*- ve *bino*-Fosfazenler, spektroskopi, kristal yapı, biyolojik aktivite, DNA

ABSTRACT

Master Thesis

THE SYNTHESSES OF HETEROCYCLIC AMINE SUBSTITUTED *SPIRO-ANSA-SPIRO*-PHOSPHAZENES, THEIR SPECTROSCOPIC AND CRYSTALLOGRAPHIC PROPERTIES, BIOLOGICAL ACTIVITIES AND EFFECTS AGAINST TO DNA

Nisan Sevin BAŞTERZİ

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

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Selen BİLGE KOÇAK

Within the context of this thesis, dibenzo-diamino podands (**3** and **4**) were prepared by the reduction of dibenzo-*bis*-imino podands (**1** and **2**), which were obtained from the reaction of salicylaldehyde with 1,3-diaminopropane and 1,4-diaminobutane with NaBH₄/borax in dry MeOH. The reaction of compounds (**3** and **4**) with hexachlorocyclotriphosphazatriene [cyclic trimer, N₃P₃Cl₆] in dry THF led to the formation of partly substituted *spiro-bino-spiro* (**sbs**) **5** and **6** and *spiro-ansa-spiro* (**sas**) **7** and **8** phosphazene derivatives. The fully heterocyclic amine substituted **sas 9a–9c** and **10a–10c**, and **sbs 10a–10c** phosphazene derivatives were prepared by the nucleophilic substitution reactions of the two Cl-atoms in **sas 7** and **8** with amines {pyrrolidine, 4-(2-aminoethyl)morpholine (AEM) and 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decane (DASD)} in dry THF. All of the phosphazene derivatives were characterized by elemental analysis, FTIR, MS, (1D) ¹H, ¹³C and ³¹P NMR, and (2D) HSQC and HMBC techniques. The crystal structure of partly substituted **sas 8** phosphazene was verified by X-ray diffraction analysis. The antimicrobial activity of phosphazene derivatives (**5–8**, **9a–9c** and **10a–10c**) were investigated against seven bacteria and one yeast strain. The partly substituted (**6–8**) and fully pyrrolidine (**10a**), AEM (**9b** and **10b**) and DASD (**9c** and **10c**) substituted phosphazenes exhibited antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (G+), *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (G+), *Bacillus cereus* NRRL-B-3711 (G+), *Enterococcus faecalis* ATCC 292112 (G+), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (G–), *Escherichia coli* ATCC 25922 (G–) and *Escherichia coli* ATCC 35218 (G–) bacteria, and *Candida albicans* ATCC 10231 yeast strain. In addition, the nature of interactions of phosphazene derivatives (**5–8**, **9a–9c** ve **10a–10c**) with pBR322 plasmid DNA were investigated, and the results displayed that **sbs 5**, partly substituted **sas 8**, fully AEM (**9b** and **10b**) and DASD (**9c**) substituted **sas** phosphazenes caused to cleave the DNA, and phosphazenes (**7**, **9a** and **10c**) and (**10a**) caused decrease and increase, respectively, at mobility of Form I and Form II.

August 2013, 180 pages

Key Words : *spiro*-, *ansa*- and *bino*-Phosphazenes, spectroscopy, crystal structure, biological activity, DNA

TEŞEKKÜR

Bu konuyu Yüksek Lisans tezi olarak öneren ve çalışmalarımın her aşamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, değerli bilgi ve önerileri ile beni yönlendiren, çalışmayı, öğrenmeyi ve üretmeyi öğreten ve teşvik eden değerli hocam Sayın Doç. Dr. Selen BİLGE KOÇAK (Anorganik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi)'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca tecrübelerini benimle paylaşan ve değerli bilgilerinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. Zeynel KILIÇ (Anorganik Kimya Anabilim Dalı Başkanı)'a ve çalışmam boyunca her türlü desteğini ve yardımını gördüğüm Anorganik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Elemanı Sayın Araş. Gör. Aytuğ OKUMUŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Sentezlenen bileşiklerin, spektrumlarının kaydedilmesini sağlayan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı görevlilerine, X-ışınları kırınım metre yöntemi ile yapı aydınlatılmasını sağlayan Hacettepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fizik Mühendisliği Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Tuncer HÖKELEK'e ve sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivitelerini ve DNA ile etkileşimlerini inceleyen Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümüm Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Leyla AÇIK'a teşekkür ederim.

Yüksek Lisans çalışmalarım süresince her zaman desteklerini gördüğüm sevgili aileme ve tüm dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Nisan Sevin BAŞTERZİ

Ankara, Ağustos 2013

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ	10
2.1 Fosfazenlerin Tarihçesi.....	10
2.2 Fosfor – Azot Bileşiklerinin Sınıflandırılması	11
2.3 Fosfazenlerin Sınıflandırılması.....	12
2.3.1 Düz zincirli (lineer) fosfazenler.....	12
2.3.2 Halkalı (siklo) fosfazenler.....	12
2.3.3 Polimerik fosfazenler	14
2.4 Fosfazenlerin Adlandırılması.....	15
2.5 Fosfazenlerin Sentezi	18
2.5.1 Düz zincirli (lineer) fosfazenlerin sentezi.....	18
2.5.2 Halkalı (siklo) fosfazenlerin sentezi.....	20
2.5.3 Polimerik fosfazenlerin sentezi	23
2.6 Fosfazenlerin Tepkimeleri.....	27
2.6.1 Fosfazenlerin hidroliz tepkimeleri.....	30
2.6.2 Fosfazenlerin aminoliz tepkimeleri	31
2.6.3 Fosfazenlerin alkoliz ve fenoliz tepkimeleri.....	34
2.6.4 Fosfazenlerin Friedel-Crafts tepkimeleri.....	35
2.6.5 Güncel çalışmalar.....	37
2.7 Fosfazenlerin Spektroskopik Yöntemler ile İncelenmesi	40
2.8 Fosfazenlerin Uygulama Alanları.....	43
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	45
3.1 Materyal.....	45
3.1.1 Kullanılan maddeler, çözücüler ve saflaştırılmaları.....	45
3.1.2 Kullanılan cihazlar.....	47
3.2 Yöntem	48
3.2.1 Dibenzo- <i>bis</i> -imino podandlar (1 ve 2)’ nin sentez yöntemi	48
3.2.2 Dibenzo-diamino podandlar (3 ve 4)’ün sentez yöntemi	48
3.2.3 Kısmen sübstitüe sbs (5 ve 6) ve sas (7 ve 8) fosfazen türevlerinin sentez yöntemi	49
3.2.4 Tamamen amin sübstitüe sas (9a–9c ve 10a–10c) fosfazen türevlerinin sentez yöntemi.....	50
3.2.5 Bileşiklerin antimikrobiyel aktivitelerinin belirlenmesinde kullanılan disk difüzyon yöntemi.....	51
3.2.6 Bileşiklerin DNA ile etkileşiminin incelenmesinde kullanılan agaroz jel elektroforez yöntemi.....	51
4. DENEYSEL BÖLÜM	52
4.1 Dibenzo- <i>bis</i> -imino Podandlar (1 ve 2)	52

4.2 Dibenzo-diaza Podandlar (3 ve 4).....	52
4.3 Kısmen Sübstitüe sbs (5 ve 6) ve sas (7 ve 8) Fosfazen Türevleri	53
4.4 Tamamen Heterohalkalı Amin Sübstitüe sas (9a–9c ve 10a–10c) Fosfazen Türevleri	55
4.4.1 mezo-18,19,20-Trihidro-8,8-dipirolidin-1-il-6λ ⁵ ,8λ ⁵ ,10λ ⁵ -6,10-nitrilo-16H,22H [1,3,5,7,2,4,6] tetrazatrifosfonino[2,1b:6,7-b']bis-[1,3,2]benzoksazafosforin (9a).....	55
4.4.2 mezo-18,19,20-Trihidro-8,8-di-4-(2-aminoetil)morfolin-1-il-6λ ⁵ ,8λ ⁵ ,10λ ⁵ -6,10-nitrilo-16H,22H[1,3,5,7,2,4,6]tetrazatrifosfino[2,1-b:6,7-b']bis[1,3,2] benzoksazafosforin (9b)	55
4.4.3 mezo-18,19,20-Trihidro-8,8-di-1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan-1-il-6λ ⁵ ,8λ ⁵ ,10λ ⁵ -6,10-nitrilo-16H,22H[1,3,5,7, 2,4,6] tetrazatrifosfonino[2,1b:6,7-b']bis-[1,3,2]benzoksazafosforin (9c)	56
4.4.4 mezo-18,19,20,21-Tetrahidro-8,8-dipirolidin-1-il-6λ ⁵ ,8λ ⁵ ,10λ ⁵ -6,10-nitrilo-16H,23H[1,3,5,7,2,4,6]tetrazatrifosfonino[2,1b:6,7-b']bis-[1,3,2] benzoksazafosforin (10a).....	56
4.4.5 mezo-18,19,20,21-Di-4-(2-aminoetil)morfolin-1-il-6λ ⁵ ,8λ ⁵ ,10λ ⁵ -6,10-nitrilo-16H,23H[1,3,5,7,2,4,6]tetrazatrifosfonino[2,1b:6,7-b']bis-[1,3,2] benzoksazafosforin (10b)	57
4.4.6 mezo-18,19,20,21-Di-1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan-1-il-6λ ⁵ ,8λ ⁵ ,10λ ⁵ -6,10-nitrilo-16H,23H[1,3,5,7,2,4,6]tetrazatrifosfonino[2,1b:6,7-b']bis-[1,3,2] benzoksazafosforin (10c)	57
5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	58
5.1 Bileşiklerin Sentezi ile İlgili Yorumlar	58
5.2 Sentezlenen Bileşiklerin Element Analizi Sonuçları.....	61
5.3.1 Kütle spektrumu ile ilgili yorumlar.....	62
5.4 IR Spektrumu ile İlgili Yorumlar	63
5.5 NMR Spektrumu ile İlgili Yorumlar.....	64
5.5.1 ³¹ P NMR spektrumları ile ilgili yorumlar	64
5.5.2 ¹³ C NMR spektrumları ile ilgili yorumlar	65
5.5.3 ¹ H NMR spektrumları ile ilgili yorumlar	69
5.6 X-Işınları Kırınım Metresi ile İlgili Yorumlar	73
5.7 Biyolojik Aktivite ile İlgili Yorumlar	84
5.7.1 Bileşikler (5–8, 9a–9c ve 10a-10c)'nin antimikrobiyal aktivitesi.....	84
5.7.2 Bileşikler (5–8, 9a–9c ve 10a-10c)'nin DNA ile etkileşimi.....	92
6. SONUÇLAR	96
KAYNAKLAR	99
EKLER.....	100
EK 1 Kütle Spektrumları	110
EK 2 IR Spektrumları	120
EK 3 ³¹ P NMR Spektrumları	130
EK 4 ¹³ C NMR Spektrumları.....	140
EK 5 ¹ H NMR Spektrumları.....	156
EK 6 HSQC Spektrumları	172
EK 7 HMBC Spektrumları	178
ÖZGEÇMİŞ.....	180

KISALTMALAR DİZİNİ

AEM	4-(2-Aminoetil)morfolin
DASD	1,4-Dioksa-8-azaspiro[4,5-dekan]
EDTA	Etilen Diamin Tetraasetik Asit
e.n.	Erime Noktası
Et ₃ N	Trietilamin
ESI-MS	Elektrospray İyonlaştırma-Kütle Spektrometresi
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
HSQC	Heteronükleer Kimyasal Kayma Korelasyonu
HMBC	Heteronükleer Çoklu Bağ Korelasyonu
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
ROP	Halka Açılması Polimerizasyonu (Ring Opening Polymerization)
SDA	Sabouraud Dextrose Agar
TAE	Tris Asetat Tamponu
THF	Tetrahidrofuran
Trimer	2,2,4,4,6,6-Hekzalkorsiklotrifosfazen
sas	<i>spiro-ansa-spiro-</i>
sbs	<i>spiro-bino-spiro-</i>
s-TCE	s-trikloretilen

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Wichelhaus gösterimi	10
Şekil 2.2 Stokes tarafından sentezlenen trimerik ve tetramerik diklorofosfazenler	10
Şekil 2.3 Fosfor-azot bağ sayısına göre adlandırma	12
Şekil 2.4 Düz zincirli fosfazen $\text{Cl}_3\text{PNP}(\text{O})\text{Cl}_2$ bileşiği	12
Şekil 2.5 Halkalı fosfazen türevleri.....	13
Şekil 2.6 Tetrakis(diizopropilamin)siklodifosfazen $[\text{N}_2\text{P}_2(i\text{-Pr}_2)_4]$	13
Şekil 2.7 Tetraikosametilsiklododekafosfazen $[\text{N}_{12}\text{P}_{12}\text{Me}_{24}]$	14
Şekil 2.8 Düz zincirli fosfazen polimeri	14
Şekil 2.9.a. Siklolineer, b. Siklomatriks fosfazen bileşikler	15
Şekil 2.10 Fosfazen bileşiklerinin numaralandırılması.....	16
Şekil 2.11 a. - <i>spiro</i> , b. - <i>ansa</i> ve c- <i>bino</i> fosfazenler	18
Şekil 2.12 Halkalı fosfazen sentezi için tepkime mekanizması	21
Şekil 2.13 $\text{N}(\text{SiMe}_3)_3$ ve PCl_5 ’ten yola çıkılarak $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6]$ sentezi	23
Şekil 2.14 Poli(diklorofosfazen)’in sentez mekanizması (250 °C sıcaklıkta).....	24
Şekil 2.15 Poli(diklorofosfazen)’in sentez mekanizması (Oda sıcaklığında)	25
Şekil 2.16 Poli(organo)fosfazenlerin sentezi	26
Şekil 2.17 $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ ’nın difonksiyonel nükleofiller ile tepkimesi.....	29
Şekil 2.18 Halkalı fosfazenlerin hidroliz şeması	30
Şekil 2.19 Trimerin amonyak ve fosforik asite kadar parçalanması.....	31
Şekil 2.20 <i>Geminal</i> fosfazenlerin sentezi.....	33
Şekil 2.21 <i>Non-geminal</i> fosfazenlerin sentez mekanizması.....	34
Şekil 2.22 2,2-Difenil-4,4,6,6-tetraklorsiklo-2 λ^5 ,4 λ^5 ,6 λ^5 -trifosfazetrien bileşiği	36
Şekil 2.23 Lewis asitleri ile etkileşen $\text{N}_3\text{P}_3\text{C}_6$ ’dan oluşan muhtemel ara ürünler.....	36
Şekil 2.24 Friedel-Crafts tepkime mekanizması	37
Şekil 2.25 <i>spiro</i> - ve <i>ansa</i> -fosfazen türevlerinin sentezi.....	37
Şekil 2.26 $\text{N}_3\text{P}_3\text{C}_6$ ve pentaeritritolün tepkimesinden siklomatriks polimerin sentezi.....	38
Şekil 2.27 Poli[bis(2,2,2-trifloretoksi)fosfazen] 1 , poli[bis(para-florfenoksi) fosfazen] 2 , ...	38
Şekil 2.28 Tamamen ve kısmen süstitüe ferrososenil fosfazenlerin yapısı.....	39
Şekil 5.1 $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ ’nın dibenzo-diaza podandlar (3 and 4) ile tepkime mekanizması ve sas (9a–9c and 10a–10c) fosfazenlerin sentezi	60
Şekil 5.2 Bileşik (8)’in ORTEP diyagramı	77
Şekil 5.3 Bileşik (8)’in paketlenme diyagramı	77
Şekil 5.4 Bileşik (8)’in fosfazen halkasının konformasyonu	78
Şekil 5.5 Bileşik (8)’in 9-üyeli <i>ansa</i> halkasının konformasyonu.....	78
Şekil 5.6 Bileşik (8)’in 6-üyeli <i>spiro</i> halkalarının [(P2/N5/C12/C13/C18/O2) ve	79
Şekil 5.7 Bileşik (8)’in <i>ansa</i> halkası ve fosfazen halkasından oluşan bisiklik sistemi... 79	
Şekil 5.8 Bileşik (8)’in <i>ansa</i> ve fosfazen halkasının konformasyonu.....	80

Şekil 5.9 Steojenik azot atomu veya atomlarına sahip bileşikler.....	81
Şekil 5.10 Bileşik (8)'in a. fosfazen halkasının ve b. <i>ansa</i> halkasının torsiyon açıları ..	83
Şekil 5.11 Bileşiklerin antimikrobiyal fotoğrafları	91
Şekil 5.12 Plazmit DNA pBR322'nin değişik konsantrasyonlardaki fosfazen türevleri (5, 7, 8, 9a–9c ve 10a–10c) ve çıkış bileşikleri N ₃ P ₃ Cl ₆ , DASD ve dibenzo-diaza podandlar (3 ve 4) ile etkileşimini gösteren elektroforetogramlar	94
Şekil 5.13 DNA'nın Form I ve Form II yapısı.....	95

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerinin genel yapısı.....	4
Çizelge 1.2 Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı ve adlandırılması	5
Çizelge 2.1 Fosfazen bileşiklerinin adlandırılması	17
Çizelge 2.2 Trimer için süstitüent bağlanma konumları.....	28
Çizelge 2.3 Bazı fosfazen türevlerinin $\nu(\text{P}=\text{N})$ (cm^{-1}) değeri.....	41
Çizelge 2.4 Bazı halkalı fosfazenlerin ^{31}P NMR kimyasal kayma değeri.....	42
Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler	45
Çizelge 3.2 Kullanılan madde ve çözücüler için saflaştırma teknikleri.....	46
Çizelge 3.3 Kullanılan cihazlar.....	47
Çizelge 5.1 Sentezlenen bileşiklerin element analizi sonuçları [Analiz (hesaplanan)] ..	61
Çizelge 5.2 Sentezlenen fosfazen türevlerinin kütle spektroskopisi sonuçları	62
Çizelge 5.3 Sentezlenen bileşikler için IR spektrum verileri (νcm^{-1}).....	63
Çizelge 5.4 sbs (5 ve 6) ve sas (7, 8, 9a–9c ve 10a–10c) Fosfazenlerin ^{31}P NMR verileri	64
Çizelge 5.5 Kısmen süstitüe sbs (5 ve 6) ve sas (7 ve 8) fosfazenlerin ^{13}C NMR ..	67
Çizelge 5.6 Tamamen süstitüe sas (9a–9c ve 10a–10c) fosfazenlerin ^{13}C NMR spektrum verileri (CDCl_3 , δ ppm, J Hz).....	68
Çizelge 5.7 Kısmen süstitüe sbs (5 ve 6) ve sas (7 ve 8) fosfazenlerin ^1H NMR spektrum verileri (CDCl_3 , δ ppm, J Hz).....	70
Çizelge 5.8 Tamamen süstitüe sas (9a–9c ve 10a–10c) fosfazenlerin ^1H NMR.....	71
Çizelge 5. 9 Bileşik 9b ve 9c için 2D ^1H - ^{13}C HSQC ve HMBC korelasyonları	72
Çizelge 5.10 Bileşik (8) için kristallografik veriler	74
Çizelge 5.11 Bileşik (8)'in atomik koordinatları ve termal parametreleri.....	75
Çizelge 5.12 Bileşik (8)'in seçilmiş bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları ($^\circ$).....	76
Çizelge 5.13 Çıkış bileşiklerinin $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$, pirolidin, DASD ve dibenzo-diaza podandlar (3 ve 4)'ün antimikrobiyal aktivitesi.....	87
Çizelge 5.14 Fosfazen türevleri (5–8, 9a–9c ve 10a–10c)'nin antimikrobiyal aktivitesi (inhibisyon zon çapı, mm).....	88
Çizelge 5.15 Minimal inhibitör konsantrasyon (mik) değerleri (μm).....	89
Çizelge 5.16 Minimal bakterisidal konsantrasyon (mbk) ve minimal fungusidal konsantrasyon (mfk) değerleri (μm)	90

1. GİRİŞ

Fosfazenler $[(N=PR_2)_n]$, fosfor ve azot atomları arasında çift bağ bulunduran, $(P=N)_n$ birimlerinin tekrarından oluşan ve her bir fosfor atomunda organik, anorganik veya organometalik iki yan grup (R) içeren, düz zincirli, halkalı ve polimerik yapıda bulunabilen bileşiklerdir (Allen 1992). Fosfazenler, hidrolik sıvılar veya yağlayıcılar (Nader vd. 1992), elektrik iletkenleri (Inoue vd. 2007), iyonik sıvılar (Omotowa vd. 2004), sıvı kristal malzemeler (Allcock ve Kim 1989), ferroelektrik ve doğrusal olmayan optik polimerler (Allcock 1991), biyomedikal malzemeler (Cohen vd. 1990), organik polimerler için alev geciktirici katkıları (Huang vd. 2000, El Gouri vd. 2011, Qian vd. 2011), ışık yayan diyotlar (Schroögel vd. 2011), lityum-iyon pilleri için elektrolitler (Sazhin vd. 2011) ve yüksek mol kütlesine sahip inorganik polimerler için monomerler (Bilge Koçak 2011) olarak uygulama alanlarına sahiptir. $NPCl_2$ biriminin üç kez tekrarlandığı heksazklorosiklofosfazen (halkalı trimer, $N_3P_3Cl_6$), kararlı fosfazen türevlerinin hazırlanmasında kullanılan önemli bir başlangıç bileşiğidir. $N_3P_3Cl_6$ bileşiğindeki Cl-atomları, birden altıya kadar aynı ya da birbirinden farklı gruplar ile yer değiştirilebilir. Bu nedenle fosfazen kimyasında PN / sübstituent kombinasyonlarında bir sınır bulunmamaktadır (Gleria ve De Jaeger 2004). Farklı yan gruplara ve farklı uygulama alanlarına sahip çok sayıda halkalı fosfazen türevi, $N_3P_3Cl_6$ halkasındaki fosfor atomlarına bağlı ve oldukça reaktif olan Cl-atomlarının $-NH$ veya $-OH$ gruplarını içeren nükleofiller [örneğin primer ve sekonder aminler (Krishnamurthy vd. 1978, Contractor vd. 1985, Bloy vd. 2000, Voznicová vd. 2008, Özay vd. 2011), poliaminler (Kılıç vd. 1991, Porwolik-Czomperlic vd. 2004) ve aromatik dioller (Kılıç vd. 1996, Carriedo vd. 2002, Chandrasekhar vd. 2002, Kumar vd. 2008, Gu vd. 2011, Coşut vd. 2011, Ogden vd. 2011, Erdener ve Yıldız 2012)] ile sübstitüsyon tepkimelerinden hazırlanmaktadır. $N_3P_3Cl_6$ 'nın difonksiyonel nükleofiller ile sübstitüsyon tepkimeleri, çok sayıda yapısal izomerin ve stereoizomerin oluşumuna neden olduğundan, son yıllarda halkalı fosfazenler konusundaki çalışmalar bu izomerlerin tepkimelerdeki tercih sebebini anlama odaklıdır (Jung vd. 2003, Kumar ve Swamy 2008, Beşli vd. 2009, Işıklan vd. 2010). Birden fazla fonksiyonel gruba sahip olan nükleofiller ile gerçekleştirilen sübstitüsyon tepkimelerinde, iki fonksiyonel grubun fosfazen halkasındaki aynı fosfor atomuna bağlanması ile *spiro*-, farklı fosfor

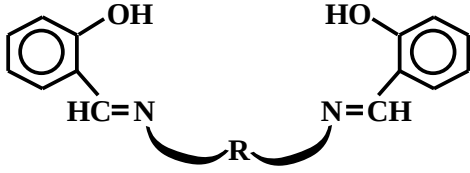
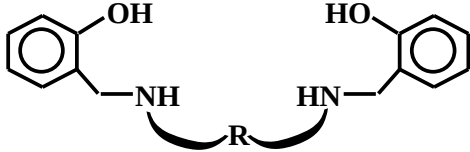
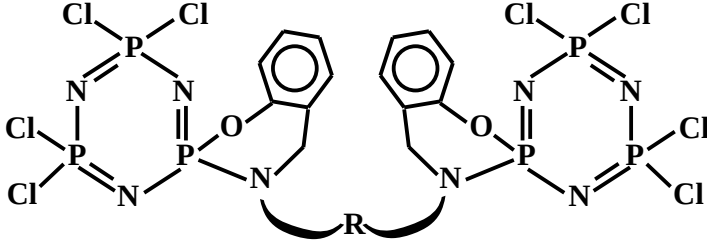
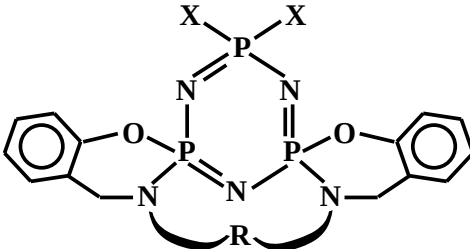
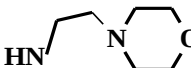
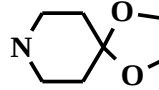
atomlarına bağlanması ile *ansa-*, farklı fosfazen halkalarındaki fosfor atomlarına bağlanması ile *bino-süstitüe* izomerler oluşmaktadır (Chandrasekhar vd. 1990, Elias ve Shreeve 2001, Benson vd. 2007). Oluşan yapıların doğası ise çok fonksiyonlu nükleofillerdeki zincir uzunluğuna ve fonksiyonel gruba bağlı olarak değişmektedir (Samson ve Chen 1999, Kumar vd. 2011). Ancak, aynı molekülde farklı yapıları (*spiro-*, *ansa-* ve *bino-*) birarada içeren fosfazen türevleri, literatürde sınırlı sayıdadır (Coles vd. 2006, Muralidharan ve Elias 2003, Begeç 2007). Diğer taraftan aziridin, pirolidin, morfolin ve DASD gibi heterohalkalı amin süstitüe halkalı fosfazen türevlerinin antimikrobiyal ve antitümör aktivite gösterdiği bilinmektedir (Brandt vd. 2001, İlder vd. 2010, Asmafiliz vd. 2009, 2012). Bu bakımdan bu tez çalışmaları kapsamında halkalı fosfazen türevlerinin antimikrobiyal özelliklerini ve DNA ile etkileşimlerini araştırmak için, kısmen süstitüe **7** ve **8** fosfazen yapılarına amin süstitüentlerinin dahil edilmesi amaçlanmıştır.

Bu yüksek lisans tez çalışması kapsamında genel yapıları çizelge 1.1’de ve özgün formülleri ve adlandırılmaları çizelge 1.2’de verilen 6’sı orijinal (**9a–9c** ve **10a–10c**) olmak üzere toplam 14 bileşik (**1–8**, **9a–9c** ve **10a–10c**) sentezlendi:

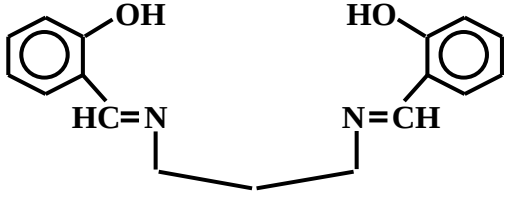
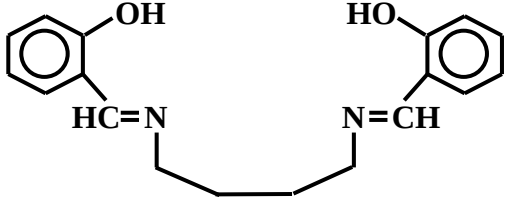
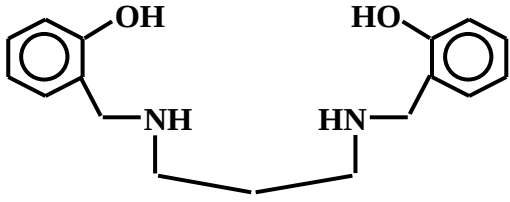
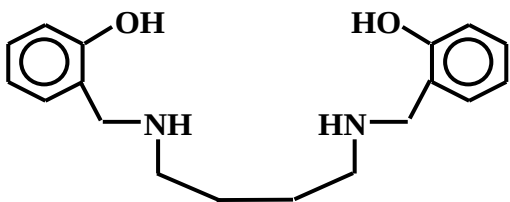
- 2 Dibenzo-*bis*-imino podand
- 2 Dibenzo-diamino podand
- 2 Kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen
- 2 Kısmen süstitüe *spiro-ansa-spiro*-fosfazen
- 2 Tamamen pirolidin süstitüe *spiro-ansa-spiro*-fosfazen
- 2 Tamamen AEM süstitüe *spiro-ansa-spiro*-fosfazen
- 2 Tamamen DASD süstitüe *spiro-ansa-spiro*-fosfazen

İlk olarak salisilaldehit ile 1,3-diaminopropan ve 1,4-diaminobütan'ın etkileştirilmesinden elde edilen dibenzo-*bis*-imino podandlar $[(\text{HO}\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{N})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2]$ (**1**) ve $[(\text{HO}\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{N})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2]$ (**2**), NaBH_4 /boraks ile indirgenerek dibenzo-diamino podandlar $[(\text{HO}\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2]$ (**3**) ve $[(\text{HO}\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH})_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2]$ (**4**) hazırlandı. Hekzalkorsiklotrifosfazatrien $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6]$ 'nın dibenzo-diamino podandlar (**3** ve **4**) ile tepkimesinden kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro*- (**sbs**) (**5** ve **6**) ve kısmen süstitüe *spiro-ansa-spiro*- (**sas**) (**7** ve **8**) fosfazenler sentezlendi. Sentezlenen **sas** (**7** ve **8**) fosfazenlerin, heterohalkalı aminler [pirolidin, 4-(2-Aminoetil)morfolin (AEM) ve 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD)] ile etkileştirilmesinden tamamen heterohalkalı amin süstitüe **sas** fosfazen türevleri (**9a–9c** ve **10a–10c**) sentezlendi. Elde edilen **sas** (**9a–9c** ve **10a–10c**) fosfazenlerin yapısı; element analiz, FTIR, MS, bir boyutlu (1D) ^1H , ^{13}C ve ^{31}P NMR ve iki boyutlu (2D) heteronükleer kimyasal kayma korelasyonu (heteronuclear chemical-shift correlation, HSQC) ve heteronükleer çoklu bağ korelasyonu (heteronuclear multiple-bond correlation, HMBC) teknikleri ile aydınlatıldı. Bileşik (**8**) 'in katı hal yapısı, X-ışınları kırınım metresi ile incelendi. Fosfazen türevleri (**5-8**, **9a–9c** ve **10a–10c**)'nin antibakteriyal özellikleri araştırıldı ve pBR322 plazmit DNA ile etkileşimleri incelendi.

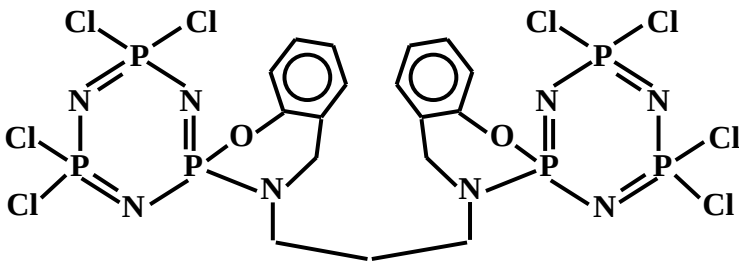
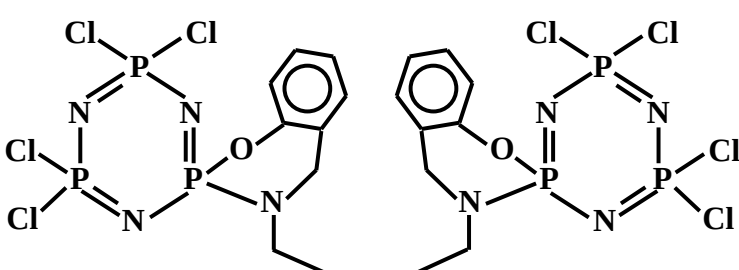
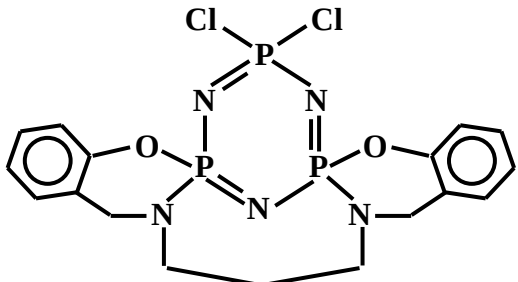
Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerinin genel yapısı

Bileşiğin Genel Yapısı [Bileşiğin genel adı]	X	R
 [Dibenzo-bis-imino podand]	-----	(CH ₂) ₃ (CH ₂) ₄
 [Dibenzo-diamino podand]	-----	
 [spiro-bino-spiro- (sbs) Fosfazen]	Cl	
 [spiro-ansa-spiro- (sas) Fosfazen]	Cl   	

Çizelge 1.2 Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı ve adlandırılması

Bileşik No	Açık Yapısı ve Adlandırılması
(1)	
	2-[(E)-({2-[(2-Hidroksibenziliden)amino]propil}imino)metil]fenol
	-Bis(salisiliden)-1,3-propandiamin
(2)	
	2-[(E)-({2-[(2-Hidroksibenziliden)amino]bütil}imino)metil]fenol
	-Bis(salisiliden)-1,4-bütandiamin
(3)	
	2-[(3-[(2-Hidroksibenzil)amino]propil)amino]metil]fenol
	-(2-hidroksibenzil)-1,3-diaminopropan
	-[Propan-1,3-diilbis(iminometilen)]bis[fenol]
(4)	
	2-[(4-[(2-Hidroksibenzil)amino]bütil)amino]metil]fenol
	-(2-hidroksibenzil)-1,4-diaminobütan
	-[Bütan-1,4-diilbis(iminometilen)]bis[fenol]

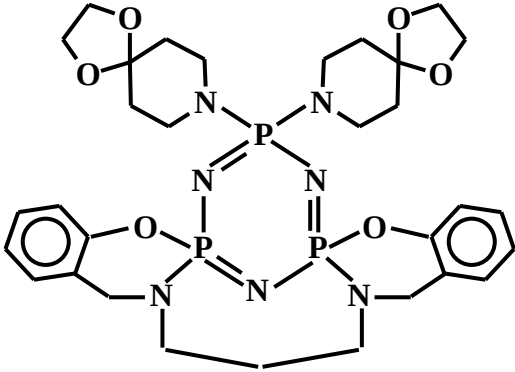
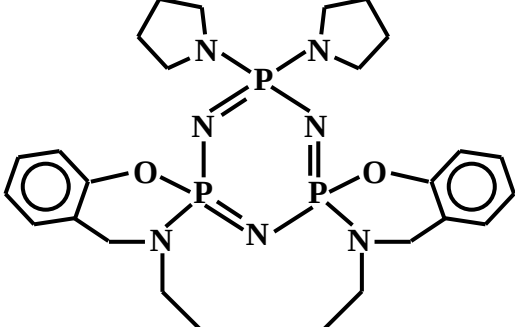
Çizelge 1.2 Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı ve adlandırılması (devam)

(5)	
	-Propan-bis{[<i>spiro</i>-2-(2-oksilbenzilamino)]-4,4,6,6-tetraklorosiklo-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-trifosfazatrien}
	3,3'-Propan-1,3-diilbis[4',4',6',6'-tetraklor-3,4-dihidrospiro[1,3,2-benzoxazaphosphorine-2,2'λ⁵-[4λ⁵,6λ⁵][1,3,5,2,4,6]-triazatrisfosforin]]
(6)	
	-bütan-bis{[<i>spiro</i>-2-(2-oksilbenzilamino)]-4,4,6,6-tetraklorosiklo-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-trifosfazatrien}
	3,3''-Bütan-1,4-diilbis[4',4',6',6'-tetraklor-3,4-dihidrospiro[1,3,2-benzoksazafosforin-2,2'λ⁵-[4λ⁵,6λ⁵][1,3,5,2,4,6]triazatrisfosforin]]
(7)	
	<i>mezo-ansa</i>- -Propan-2,6-diamino-2,6-bis(<i>spiro</i>-2-oksilbenzilamino)]-4,4-diklorsiklo-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-trifosfazatrien
	<i>mezo</i>-18,19,20-Trihidro-8,8-diklor-6λ⁵,8λ⁵,10λ⁵-6,10-nitrilo-16<i>H</i>,22<i>H</i> [1,3,5,7,2,4,6]tetrazatrisfosfesino[2,1-b:6,7-b']bis[1,3,2]benzoksazafosforin

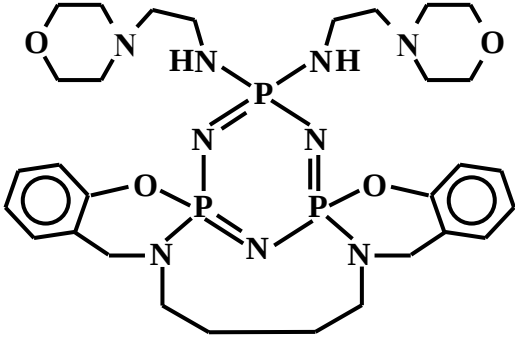
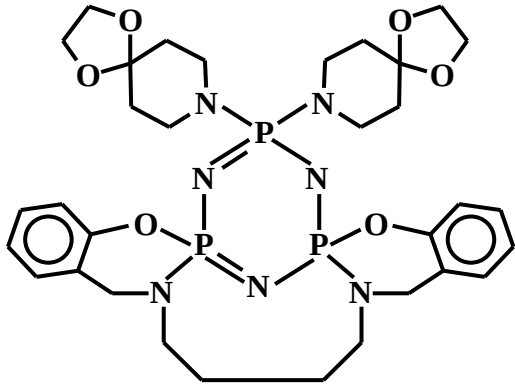
Çizelge 1.2 Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı ve adlandırılması (devam)

(8)	<i>mezo-ansa-</i> -Bütan-2,7-diamino-2,6-bis(<i>spiro</i>-2-oksilbenzilamino)]-4,4-diklorsiklo-2λ^5,4λ^5,6λ^5-trifosfazatrien <i>mezo</i>-18,19,20,21-Tetrahidro-8,8-diklor-6λ^5,8λ^5,10λ^5-6,10-nitrilo-16<i>H</i>,23<i>H</i> [1,3,5,7,2,4,6]tetraazatrifosfasikloundesino[2,1-b:6,7b']bis[1,3,2]benzoksazafosforin
(9a)	<i>mezo-ansa-</i> -Propan-2,6-diamino-2,6-bis(<i>spiro</i>-2-oksibenzilamino)]-4,4-pirolidinosiklo-2λ^5,4λ^5,6λ^5-trifosfazatrien <i>mezo</i>-18,19,20-Trihidro-8,8-dipirolidin-1-il-6λ^5,8λ^5,10λ^5-6,10-nitrilo-16<i>H</i>,22<i>H</i> [1,3,5,7,2,4,6] tetrazatrifosfino[2,1-b:6,7-b']bis[1,3,2]benzoksazafosforin
(9b)	<i>mezo-ansa-</i> -Propan-2,6-diamino-2,6-bis(<i>spiro</i>-2-oksibenzilamino)]-4,4-4-(2-aminoetil)morfolinosiklo-2λ^5,4λ^5,6λ^5-trifosfazatrien <i>mezo</i>-18,19,20-Trihidro-8,8-di-4-(2-aminoetil)morfolin-1-il-6λ^5,8λ^5,10λ^5-6,10-nitrilo-16<i>H</i>,22<i>H</i> [1,3,5,7,2,4,6] tetrazatrifosfino[2,1-b:6,7-b']bis[1,3,2]benzoksazafosforin

Çizelge 1.2 Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı ve adlandırılması (devam)

(9c)	
	<i>mezo-ansa-</i> -Propan-2,6-diamino-2,6-bis(spiro-2-oksibenzilamino)]-4,4-1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekanosiklo-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-trifosfazatrien
	mezo-18,19,20-Trihidro-8,8-di-1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan-1-il-6λ⁵,8λ⁵,10λ⁵-6,10-nitrilo-16H,22H[1,3,5,7,2,4,6]tetrazatrifosfino [2,1-b:6,7-b']bis[1,3,2]benzoksazafosforin
(10a)	
	<i>mezo-ansa-</i> -Propan-2,6-diamino-2,6-bis(spiro-2-oksibenzilamino)]-4,4-pirolidinosiklo-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-trifosfazatrien
	<i>mezo-</i>18,19,20,21-Tetrahidro-8,8-dipirolidin-1-il-6λ⁵,8λ⁵,10λ⁵-6,10-nitrilo-16H,23H[1,3,5,7,2,4,6]tetrazatrifosfino[2,1-b:6,7-b']bis[1,3,2]benzoksazafosforin

Çizelge 1.2 Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı ve adlandırılması (devam)

(10b)	
	<i>mezo-ansa-</i> -Propan-2,6-diamino-2,6-bis(<i>spiro</i>-2-oksibenzilamino)]-4,4-4-(2-aminoetil)morfolinosiklo-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-trifosfazatrien
	<i>mezo</i>-18,19,20,21-Tetrahidro-8,8-di-4-(2-aminoetil)morfolin-1-il-6λ⁵,8λ⁵,10λ⁵-6,10-nitrilo-16<i>H</i>,23<i>H</i> [1,3,5,7,2,4,6]tetrazatrifosfino[2,1-b:6,7-b'] bis[1,3,2]benzoksazafosforin
(10c)	
	<i>mezo-ansa-</i> -Etan-2,5-diamino-2,6-bis(<i>spiro</i>-2-oksilbenzilamino)]-4,4-1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekanosiklo-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-trifosfazatrien
	<i>mezo</i>-18,19,20,21-Tetrahidro-8,8-di(1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan)-1-il-6λ⁵,8λ⁵,10λ⁵-6,10-nitrilo-16<i>H</i>,23<i>H</i>[1,3,5,7,2,4,6]tetrazatrifosfonino[2,1-b:6,7b'] bis[1,3,2]benzoksazafosforin

2. KURAMSAL TEMELLER VE KAYNAK ÖZETLERİ

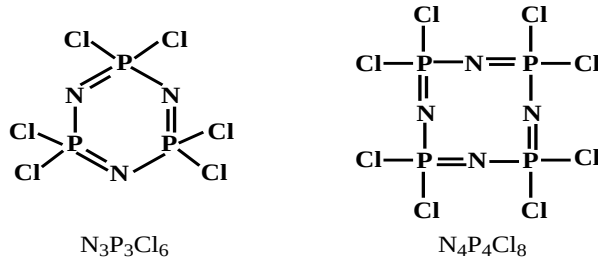
2.1 Fosfazenlerin Tarihçesi

1834 yılında Wohler ve Rose tarafından ilk fosfazen bileşiği olan heksaklorsiklotrifosfazen ($N_3P_3Cl_6$), fosforpentaklorür ile amonyum klorürün tepkimesinden sentezlenmiştir. 1844 yılında fosfazenlerin ampirik formülü Gerhardt ve Laurent tarafından $NPCl_2$ olarak açıklanmıştır. İlerleyen yıllarda Gladstone, Holmes ve Wichelhaus tarafından sentezlenen heksaklorsiklotrifosfazen'in molekül formülünün $(NPCl_2)_3$ şeklinde olduğu ifade edilmiş ve açık yapısının Şekil 2.1'de gösterildiği gibi olacağı düşünülmüştür (Allcock 1972).



Şekil 2.1 Wichelhaus gösterimi

Amerikan kimyacı Stokes, 1895-1898 yılları arasında yaptığı çalışmalarda, $N_3P_3Cl_6$ ve $N_4P_4Cl_8$ kapalı formülüne sahip olan bileşikler Şekil 2.2'de gösterilen halkalı trimerik $[N_3P_3Cl_6]$ ve tetramerik $[N_4P_4Cl_8]$ diklorofosfazenler olarak önermiştir. Ayrıca Stokes trimerik ve tetramerik diklorofosfazenlerin yanında, $(NPCl_2)_n$ yapısındaki bu bileşiklerden n'nin 5, 6 ve 7 olduğu daha büyük halkalı fosfazen bileşiklerini de izole edebilmiştir (Stokes 1895).



Şekil 2.2 Stokes tarafından sentezlenen trimerik ve tetramerik diklorofosfazenler

1924 yılında Schenck ve Römer, $(\text{NPCl}_2)_3$ ve $(\text{NPCl}_2)_4$ 'ün yüksek verimle elde edildiği bir sentez yöntemini geliştirmiş ve bu yöntem modern üretim yöntemlerinin temelini oluşturmuştur. 1943 yılında Brockway ve Bright, hekzaklorsiklotrifosfazatrienin elektron-difraksiyonunu çalışmıştır (Allcock 1972).

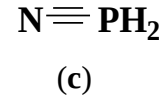
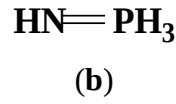
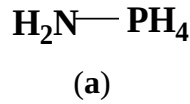
Fosfazen kimyasında 1950'li yılların ortalarında, sentez tekniklerinin ve enstrümental tekniklerin gelişmesi ile süstitüsyon tepkimeleri ve yapı tayinleri gibi çalışmalar hız kazanmıştır. Özellikle, düz zincirli yapıdaki poli(diklorofosfazen) bileşiğinin Allcock ve Kugel tarafından 1965 yılında sentezlenmesinden sonra, bu bileşiklerin polimerleri konusunda çok hızlı bir gelişme kaydedilmiştir (Allcock and Kugel 1965). 1960'lı yılların başından beri bir taraftan alkoliz, aminoliz, organometalik vb. bileşikler ile süstitüsyon tepkimeleri, diğer taraftan polimerlerinin sentezi ve bu bileşiklerin kullanım alanları konusundaki çalışmalar artan bir hızla devam etmiştir.

Halkalıfosfazenlerde $(\text{NPXY})_n$, fosfor atomları dört koordinasyonlu ve beş değerliklidir. Bundan dolayı potansiyel kiral bileşiklerdir. Fosfazenlerin optik özellik gösterebileceği ilk olarak 1962'de yayımlanan bir çalışmada tartışılmıştır (Shaw 1962).

Fosfazenlerin kiral özellik gösterebileceği çok önceleri tartışılmasına rağmen, kiral özelliklerinin araştırılması ve belirlenmesi son yıllarda daha çok önem kazanmıştır. Ayrıca halkalıfosfazenlerin yapılarındaki $-\text{P}=\text{N}$ birimlerinden dolayı organik çözücülerde çözünebilmesi, bu bileşiklere olan ilgiyi daha da artırmıştır (Davies, 2000, Bilge vd. 2004a).

2.2 Fosfor – Azot Bileşiklerinin Sınıflandırılması

Fosfor-azot bileşikleri, temel olarak fosfor ve azot arasındaki bağ sayısına bağlı olarak sınıflandırılabilir. Buna göre bu bileşikler, organik bileşiklere benzer şekilde, fosfor ile azot arasındaki bağ tekli ise fosfazan, ikili ise fosfazen, üçlü ise fosfazin olarak gruplandırılabilir (Krishnamurthy 1994, Shaw 1962).



Şekil 2.3 Fosfor-azot bağ sayısına göre adlandırma

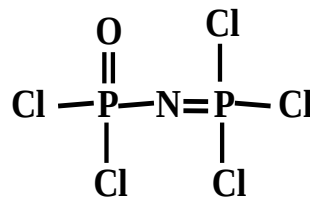
a. Fosfazan, b. Fosfazen, c. Fosfazin

2.3 Fosfazenlerin Sınıflandırılması

Fosfazenler genel olarak, düz zincirli (lineer), halkalı (siklo) ve polimerik fosfazenler olarak üçe ayrılır.

2.3.1 Düz zincirli (lineer) fosfazenler

Düz zincirli fosfazenler; fosforaniminler, fosfiniminler, iminofosforanlar, monomerik fosfazenler veya λ^5 -fosfazenler olarak da bilinmektedir. İlk olarak, organik azidler ile fosfinlerin tepkimesinde elde edilen (Staundinger ve Mayer 1919) bu fosfazenlerin en bilinen örneği, P-triklor-N-diklorfosforilmonofosfazen ($\text{Cl}_3\text{PNP}(\text{O})\text{Cl}_2$) bileşiğidir (Şekil 2.4) (Emsley vd. 1971).

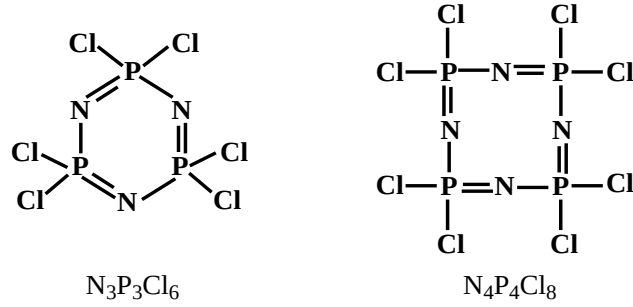


Şekil 2.4 Düz zincirli fosfazen $\text{Cl}_3\text{PNP}(\text{O})\text{Cl}_2$ bileşiği

2.3.2 Halkalı (siklo) fosfazenler

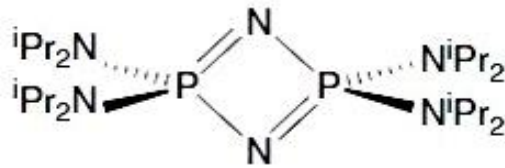
$(\text{N}=\text{PX}_2)_n$ (X: F, Cl; n: 3-12) genel formülü ile gösterilen halkalı (siklo) fosfazenler, fosforpentaklorür ile amonyum tuzlarının klorbenzen ya da yüksek kaynama noktasına sahip bir çözücü olan s-TCE ortamındaki tepkimesinden sentezlenmiştir (Walker 1972).

Halkalı fosfazenlerin en bilinen türevleri P=N biriminin tekrar sayısının sırasıyla üç ve dört olduğu, hekzaklorsiklotrifosfazatrien (halkalı trimerik diklorfosfazen, $N_3P_3Cl_6$) ve oktaklorsiklotetrafosfazen (halkalı tetramerik diklorfosfazen, $N_4P_4Cl_8$) bileşikleridir (Şekil 2.5). Bununla birlikte, P=N birimlerinin tekrar sayısının daha fazla olduğu halkalı fosfazen bileşikleri de bulunmaktadır (Jaeger ve Gleria 1998).

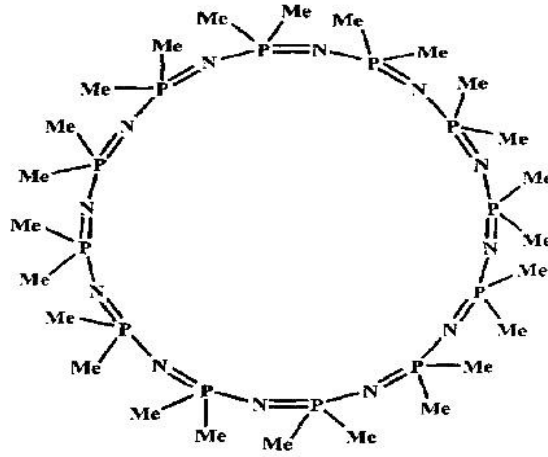


Şekil 2.5 Halkalı fosfazen türleri

Halkalı fosfazen türevlerinin en küçük ve en büyük üyeleri sırası ile tetrakis(diizopropilamin)siklodifosfazen [$N_2P_2(i-Pr)_4$] (Şekil 2.6) ve tetraikosametilsiklododekafosfazen [$N_{12}P_{12}Me_{24}$] (Şekil 2.7) bileşikleridir (Baceirado vd. 1984, Oakley vd. 1985)



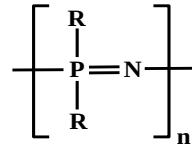
Şekil 2.6 Tetrakis(diizopropilamin)siklodifosfazen [$N_2P_2(i-Pr)_4$]



Şekil 2.7 Tetraikosametilsiklododekafosfazen [$N_{12}P_{12}Me_{24}$]

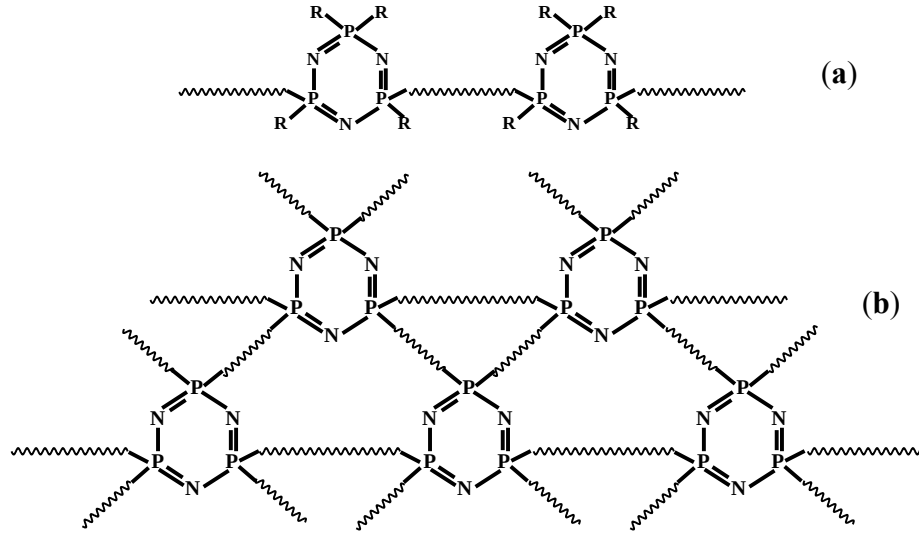
2.3.3 Polimerik fosfazenler

Polimerik fosfazenler, fosfazen polimerleri veya polifosfazenler olarak da bilinmektedir. Fosfor ve azot tekrarları içeren fosfazen polimerlerinin her bir tekrarında organik, anorganik veya organometalik iki yan grup fosfor atomlarına bağlanmıştır. Fosfazen polimerleri; düz zincirli, siklolineer ve siklomatriks polimerler olarak sınıflandırılabilir. Düz zincirli fosfazen polimerleri, birbirini takip eden fosfor ve azot birimlerinden oluşmaktadır. Bu yapılarda fosfor atomuna bağlı iki süstitüent (R) [R: alkil ve aril grupları, alifatik ve aromatik alkoller, alifatik ve aromatik aminler, organometalik yapılar] grubu bulunmaktadır (Şekil 2.8) (Jaeger ve Gleria 1998). Yan grupların çeşitliğinin çok ve organik yapıda olması dolayısı ile fosfazen polimerleri organik polimerlere üstünlük sağlamaktadır (Allcock 1972).



Şekil 2.8 Düz zincirli fosfazen polimeri

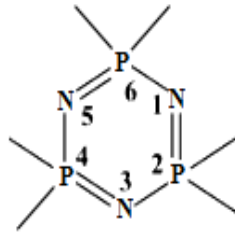
Siklolineer ve siklomatriks polimerler, fosfazen zincirlerinin veya siklofosfazen halkalarının, halka dışı gruplar ile bağlanması ile sentezlenmiştir (Jeager ve Gleria 1998) (Şekil 2.9).



Şekil 2.9.a. Siklolineer, b. Siklomatriks fosfazen bileşikler

2.4 Fosfazenlerin Adlandırılması

Fosfazenler, monomerik birimlerinin ($R_2P\equiv N$), organonitrillere ($RC\equiv N$) benzemesinden dolayı fosfonitriller olarak da adlandırılmaktadır. Fosfazenler adlandırılırken öncelikle fosfazen halkasına bağlı olan süstitüentlerin yerleri ve sayısı belirtilir, sonra numaralandırmaya fosfordan daha elektronegatif atom olan azottan başlanır (Şekil 2.10) (Allcock 1972). $-N=P$ grubu sayısına bağlı olarak di, tri, tetra vb. ön ekleri konulup, fosfazen terimi eklenir. Çift bağların sayısı ve yerleri latince olarak belirtildikten sonra, -en son eki ilave edilir. Fosfazen bileşiği halkalı yapıda ise süstitüentlerin adından sonra 'siklo'ön eki getirilir.



Şekil 2.10 Fosfazen bileşiklerinin numaralandırılması

Süstitüent numaraları buna göre verildikten ve sırası ile yazıldıktan sonra süstitüent sayıları Latince olarak belirtilir. Daha sonra, $-N=P$ gruplarının sayısı Latince, ön ek olarak belirtildikten sonra fosfaza terimi yazılır. Çift bağların yeri ve Latince olarak sayıları yazılır ve sonuna $-en$ ifadesi eklenir. Halkalı fosfazenlerde, süstitüenlerin adından sonra siklo- ön eki getirilmelidir.

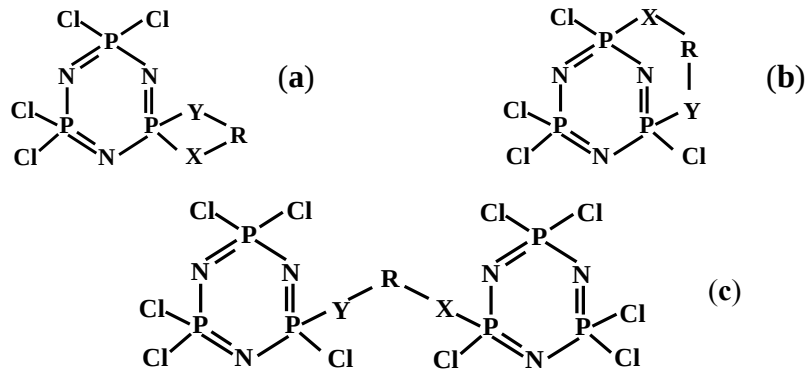
Fosfazen bileşiklerinde, fosforların kaç bağ yaptığı belirtilmek istendiğinde, yukarıdaki adlandırma sistemine ek olarak fosfaza teriminden sonra n^m ifadesi kullanılır. Burada n , fosfor atomunun numarasını, m ise belirtilen fosforun yaptığı bağ sayısını gösterir (Çizelge 2.1).

Bu adlandırma sisteminde adlar uzun olduğundan daha kısa fakat sistematik olmayan adlandırma sistemi kullanılır. Bu sistemde, çift bağlar konjuge durumda olduğundan yerleri ve azotlar süstitüent taşımadığı için uygun durumlarda süstitüentlerin yerleri ve çift bağ sayısı belirtilmez. Aynı tür süstitüentler aynı fosfor atomuna bağlanmış ise *geminal*, farklı fosfor atomlarına bağlanmış ise *non-geminal* bileşik olarak adlandırılır. Ayrıca *non-geminal* bir bileşikte *cis* ve *trans* izomerlik de söz konusu olup izomer türleri ismin başında ve italik olarak yazılır (Allcock 1972). Bu sisteme göre adlandırılmış bileşikler çizelge 2.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.1 Fosfazen bileşiklerinin adlandırılması

Molekül	Adı
	1-Diklorofosfinoil-2,2,2-triklorofosfazen (N-diklorofosforil-P-triklorofosfazen)
	Trimer 2,2,4,4,6,6-Hekzaklorsiklotrifosfazen 2,2,4,4,6,6-Hekzaklorsiklotrifosfaza-1,3,5-trien 2,2,4,4,6,6-Hekzaklorsiklotrifosfaza-2λ ⁵ ,4λ ⁵ ,6λ ⁵ -1,3,5-trien
	Tetramer 2,2,4,4,6,6,8,8-Oktaklorsiklotetrafosfazen 2,2,4,4,6,6,8,8-Oktaklorsiklotetrafosfaza-1,3,5,7-tetraen 2,2,4,4,6,6-Hekzaklorsiklotrifosfaza-2λ ⁵ ,4λ ⁵ ,6λ ⁵ ,8λ ⁵ -1,3,5,7-tetraen
	2,2-Bis(metilamino)-4,4,6,6-tetraklorsiklotrifosfazen (<i>geminal</i>)
	2- <i>cis</i> -4-Bis(metilamino)-2,4,6,6-tetraklorsiklotrifosfazen (<i>non-geminal</i>)
	2, <i>cis</i> -4, <i>trans</i> -6, <i>trans</i> -8-Tetrakis(dimetilamino)-2,4,6,8-tetraklorsiklotetrafosfazetetraen

Ayrıca sübstitüentler birden fazla fonksiyonel gruba sahip ise bu sübstitüentler aynı fosfazen halkasına bağlanabildiği gibi farklı fosfazen halkalarına da bağlanabilir. Birden fazla dişli sübstitüent eğer aynı halkadaki aynı fosfor atomuna bağlanıyorsa –*spiro*, aynı halkadaki farklı fosfor atomlarına bağlanıyorsa –*ansa*, farklı halkalardaki fosfor atomlarına bağlanıyorsa –*bino* ön ekleri ile yine italik olarak belirtilir (Şekil 2.11) (Allcock 1972).

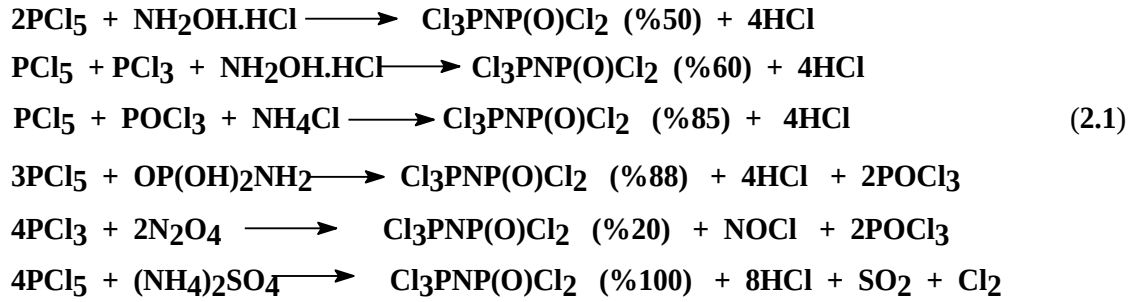


Şekil 2.11.a. -*spiro*, b. -*ansa* ve c-*bino* fosfazenler

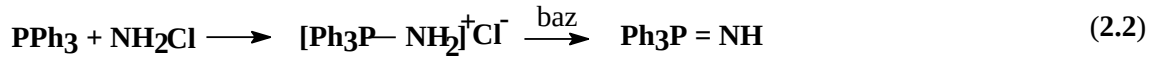
2.5 Fosfazenlerin Sentezi

2.5.1 Düz zincirli (lineer) fosfazenlerin sentezi

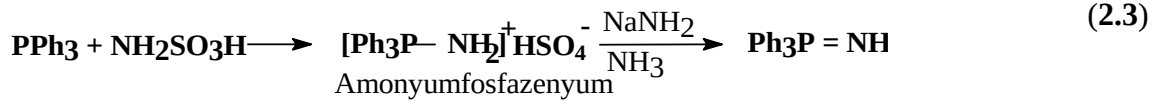
Düz zincirli fosfazenlerin sentezi için bir çok yöntem vardır. Bunlardan en bilineni, s-TCE veya klorbenzen gibi kaynama noktası yüksek olan bir çözücünde amonyum tuzlarının fosforpentaklorür ile tepkimesidir. 1960 yılında Kahler tarafından önerilen bu tepkime sonucunda elde edilen ürün, $\text{Cl}_3\text{PNP}(\text{O})\text{Cl}_2$ 'dir (Tepkime 2.1) (Emsley 1971, Allen 1994).



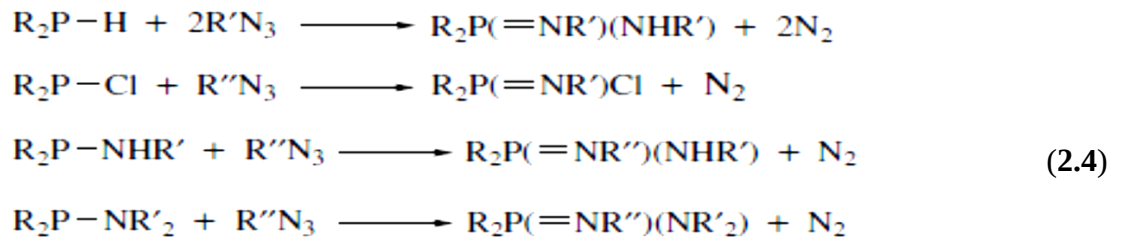
Geliştirilen diğer yöntemlerden bir tanesi, trifenilfosfin (PPh_3) ile amonyum klorür (NH_4Cl)'nin tepkimesi sonucunda oluşan ürünün, HCl kaybetmesi ile elde edilmiştir (Tepkime 2.2) (Sisler vd. 1961).



Amonyumfosfazenyum iyonu elde edilerek de aynı monofosfaze ni elde etmek mümkündür (Tepkime 2.3) (Zanin vd. 1991).

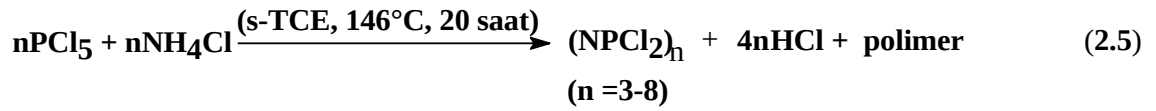


Fosfor atomlarına bağlanan süstitüentler genellikle büyük gruplar olduğu için birçok çalışmada Staudinger yöntemi tercih edilmektedir (Tepkime 2.4) (Staudinger 1919).

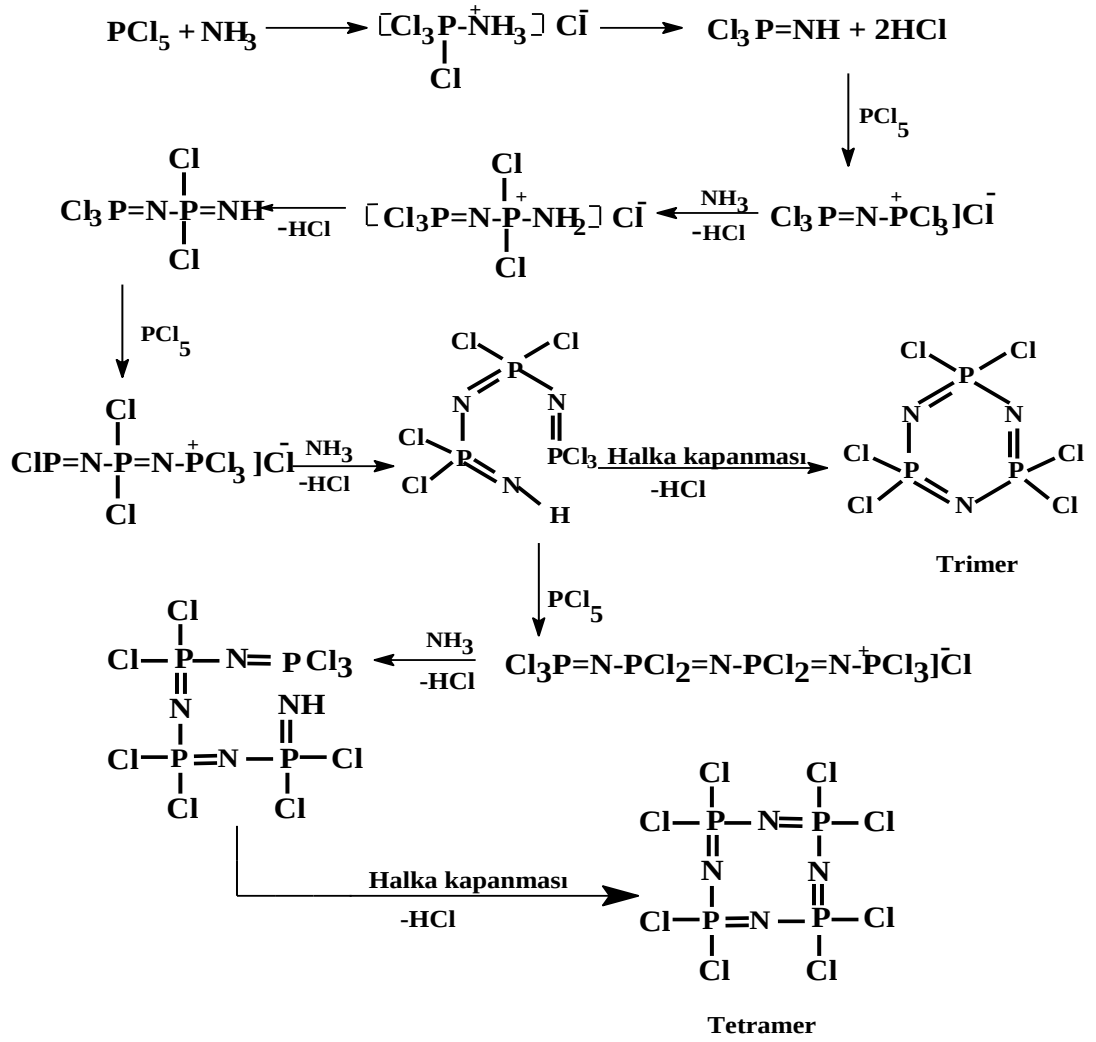


2.5.2 Halkalı (siklo) fosfazenlerin sentezi

Fosfazen kimyasında en çok kullanılan bileşikler olan heksaklorosiklotrifosfazen ($\text{N}(\text{PCl}_2)_3$) ve oktaklortetrafosfazen ($\text{N}(\text{PCl}_2)_4$) bileşikleri, fosforpentaklorür ile amonyum klorürün 1,1,2,2 tetraklor etan gibi halojen içeren ve kaynama noktası yüksek olan organik bir çözücü içerisinde 145-150 °C'deki tepkimesinden sentezlenmiştir. Bu tepkimede 6- ve 8-üyelik fosfazen halkaları daha yüksek verimde elde edilirken, daha fazla üyelik halkaların ve polimerlerin oluşumu da söz konusudur (Tepkime 2.5) (Schenk ve Römer 1924).

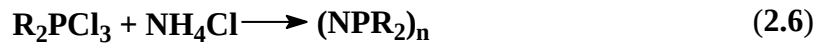


Tepkimenin ilk basamağında HCl gazın açığa çıkmakta ve düz zincirli bir yapı meydana gelmektedir. Düz zincirli fosfazen bileşiğinde meydana gelen zincir büyümesi, dört fosforlu türev, $\text{Cl}_3\text{P}(\text{N}(\text{PCl}_2)_2\text{N}(\text{PCl}_2)_3$, oluşana kadar devam etmektedir. Bu esnada PCl_4^+ iyonunun ayrılması ile halkalaşma meydana gelmekte ve trimer ($\text{N}(\text{PCl}_2)_3$) oluşmaktadır. Toplam ürünün ~% 60-70'ini halkalı klorofosfazenler oluşturmaktadır. Ayrıca düz zincirli ve halkalı fosfazenler birbirinden ekstraksiyon ile ayrılabilir. Elde edilen ürün, karışım halindedir ve bu karışımda %37 ($\text{N}(\text{PCl}_2)_3$), %28 ($\text{N}(\text{PCl}_2)_4$) ve ($\text{N}(\text{PCl}_2)_n$) bulunmaktadır. Saf trimer ya da tetramer bu karışımdan fraksiyonlu kristallendirme veya fraksiyonlu süblimleştirme ile ayrılabilir. Tepkimede NH_4Cl 'den NH_3 oluştuğu düşünülmektedir (Allcock 1972). 1924 yılında bulunan bu yöntem, klorofosfazenlerin kontrollü olarak elde edilmesinde, tepkime mekanizmasının aydınlatılmasında ve yeni sentez metotlarının geliştirilmesinde önemli bir yol göstericisidir. Tepkime mekanizması şekil 2.17'de görülmektedir (Jaeger ve Gleria 1998).



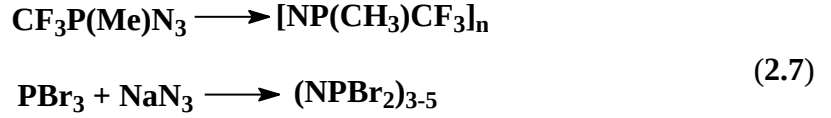
Şekil 2.12 Halkalı fosfazen sentezi için tepkime mekanizması

Farklı ve birden fazla türde süstitüent içeren klorfosforanların (alkil, aril, dialkilamino) aminoliz tepkimeleri ile çeşitli halkalı fosfazen türevleri elde edilmektedir (Tepkime 2.6) (Allen 1994).

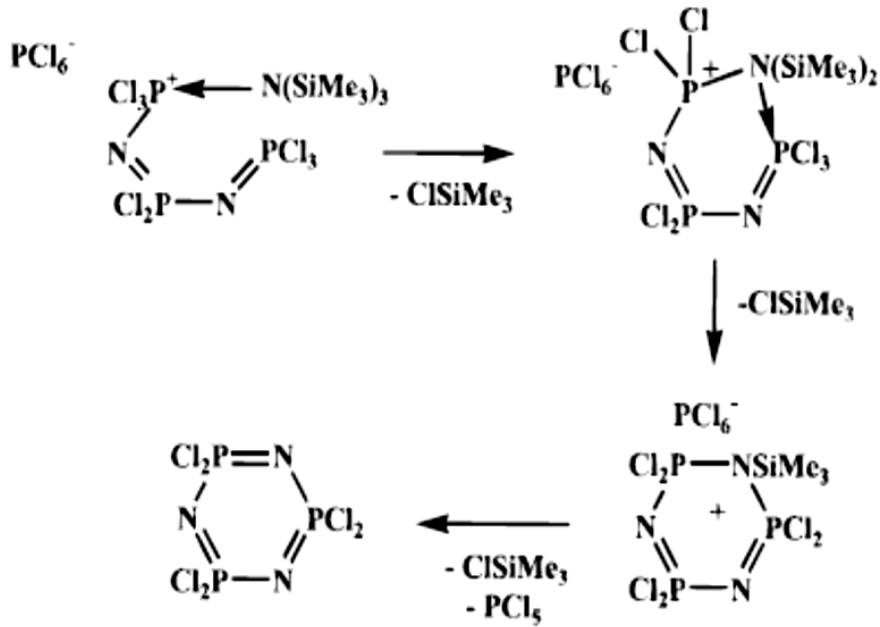
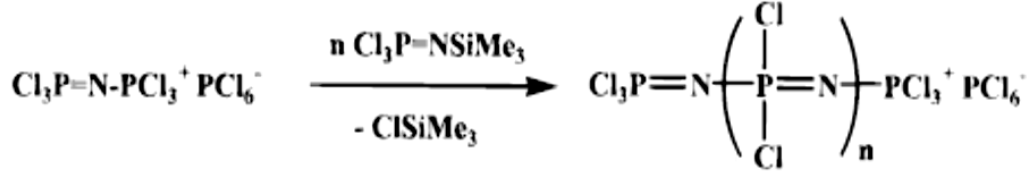
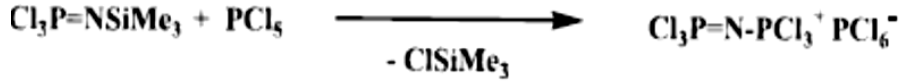
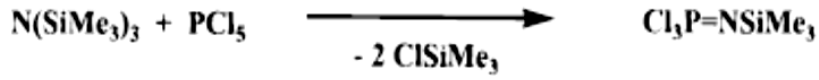


Fosfor (III) bromür ve bromdan elde edilen bromfosfazen bileşikleri, aminoliz tepkimeleri ile de oluşabilmektedir. İyodfosfazenler için çok az bilgi vardır. Florfosfazenler ise çoğunlukla halkalı bileşiklerden elde edilmektedir (Allen 1994).

Halkalı fosfazenlerin elde edilmesi için fosforazidlerden moleküler azotun termal veya fotokimyasal eliminasyon yöntemi de kullanılmaktadır (Allen 1994) (Tepkime 2.7).



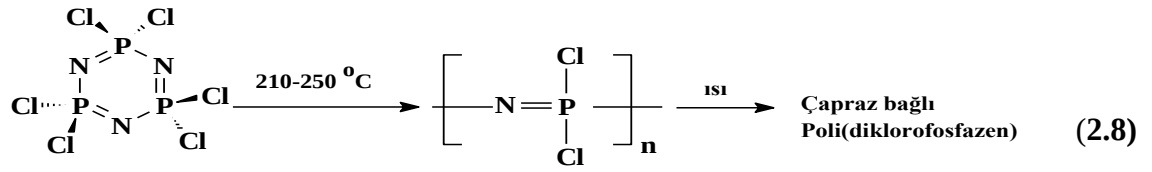
Tepkimelerde dipolar gruplar kullanıldığı için fosfor-azot üçlü bağı çok polardır. Eliminasyon tepkimeleri sonucunda halkalı bileşikler yerine dimerik yapılar oluşabilmektedir. Dimerik yapıların oligomerleşmesi, trimerik ve diğer halkalı türlere götürmektedir (Allen 1994). Halkalı fosfazenlerin sentezlenmesinde N-Si bileşikler de kullanılabilir. Bu tepkimeler sonrasında amonyum tuzlarından fosfazen bileşiklerinin hazırlanmasına benzer şekilde farklı büyüklükteki fosfazen halkaları ve düz zincirli fosfazenler elde edilmektedir (Allcock 1972). Metilenklorürde $\text{N}(\text{SiMe}_3)_3$ ve PCl_5 'in tepkimesinden yine sırası ile tuz oluşumu, zincir büyümesi ve halka kapanması sonrasında 6-üyeli halka $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6]$ öncelikli olarak elde edilirken, halka kapanmadan zincir büyümesi devam ederek daha büyük halkalar, oligomerler ve polimer de oluşmuş ve tepkime süresi ve sıcaklık gibi parametreler değiştirilerek bu ürünlerin verimleri değiştirilebilmiştir (Şekil 2.13) (Allcock 1999).



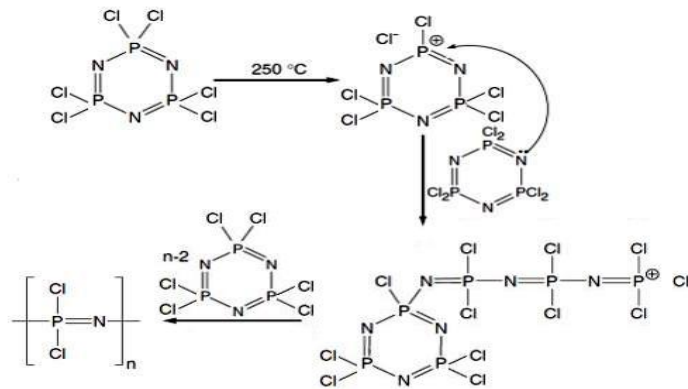
Şekil 2.13 N(SiMe₃)₃ ve PCl₅'ten yola çıkılarak [N₃P₃Cl₆] sentezi

2.5.3 Polimerik fosfazenlerin sentezi

Polimerik fosfazenler ile ilgili gelişmeler, 1965 yılından başlayıp günümüze kadar gelmiş ve 700'ü aşkın fosfazen polimeri sentezlenmiştir (Allcock 2006). Polimerik fosfazenler, yaygın olarak düz zincirli poli(diklorfosfazen) bileşiğinden yola çıkılarak elde edilmektedir. Bu bileşik ise halkalı fosfazen türevlerinin termal olarak polimerleştirilmesinden sentezlenmektedir (Tepkime 2.8).

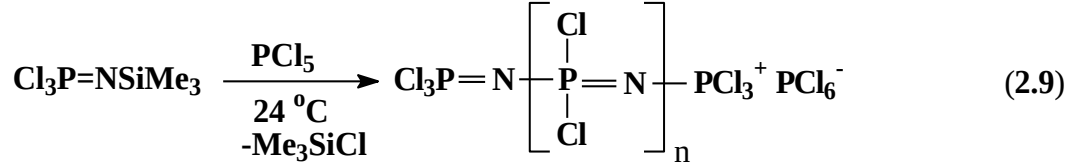


İlk fosfazen polimeri, 1897 yılında Stokes tarafından, halkalı fosfazen bileşiklerinin ayrı ayrı ısıtılması ile sentezlenmiştir. Ancak, organik çözücülerde çözünmediğinden “inorganik kauçuk” olarak isimlendirilen bu polimerler için uygulama alanı bulunamamış ve 1960 yılına kadar fosfazen polimerlerinin sentezi ile ilgili çalışmalara ara verilmiştir. Allcock ve çalışma arkadaşları 1960 yılının ortalarında 250 °C’ta halkalı trimerik diklorofosfazenin $[\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6]$ termal yol ile halka açılması polimerizasyon (ring opening polymerization, ROP) tepkimesi ile poli(diklorofosfazen)’i elde etmiştir (Şekil 2.14) (Allcock ve Kugel 1965). “İnorganik kauçuk” olarak adlandırılan bu fosfazen polimerlerinin çapraz bağlı yapıya sahip olduğu da anlaşılmıştır. Ancak bu tepkime şartlarında (250 °C’ta erime ile), polimer zincirindeki çapraz bağlanmalardan dolayı polimerin mol kütlesinin ve dispersliğinin kontrol edilmesi zor olmuştur. Çapraz bağlanmalar ise çözünürlüğü az olan ve kullanım alanı bulunmayan polimer oluşumuna neden olarak monomerin daha yüksek oranda istenen polimere dönüşümüne engel olmuştur (Mujumdar vd. 1990). Çapraz bağlı polimer oluşumunu önlemek için tepkimenin %70’lik polimer dönüşümünden önce sonlandırılması gerekmektedir. Bu nedenle tepkime sonucu izole edilen çözünür polimer oranı %40’tan daha düşüktür (Carriedo vd. 2003).

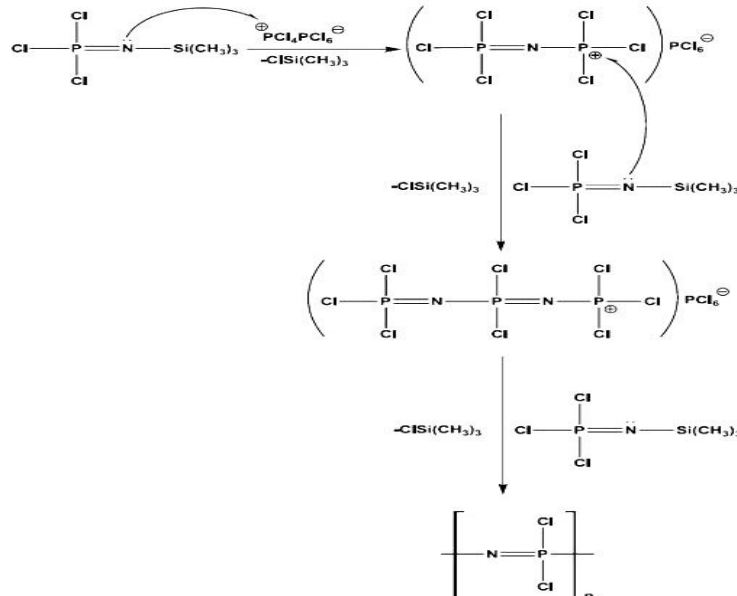


Şekil 2.14 Poli(diklorofosfazen)'in sentez mekanizması (250 °C sıcaklıkta)

Allcock ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptığı çalışmalarda oda sıcaklığında $\text{Cl}_3\text{P}=\text{N}-\text{SiMe}_3$ (N-sililfosfinimin) ve PCl_5 kullanılarak poli(diklorfosfazen) sentezlenmiştir (Tepkime 2.9). Bu yöntem ile katı halde veya çözeltide, oda sıcaklığında poli(alkil/arilfosfazen)'in sentezlenmesi mümkün olabilmektedir (Honeyman vd. 1995, Allcock vd. 1996).

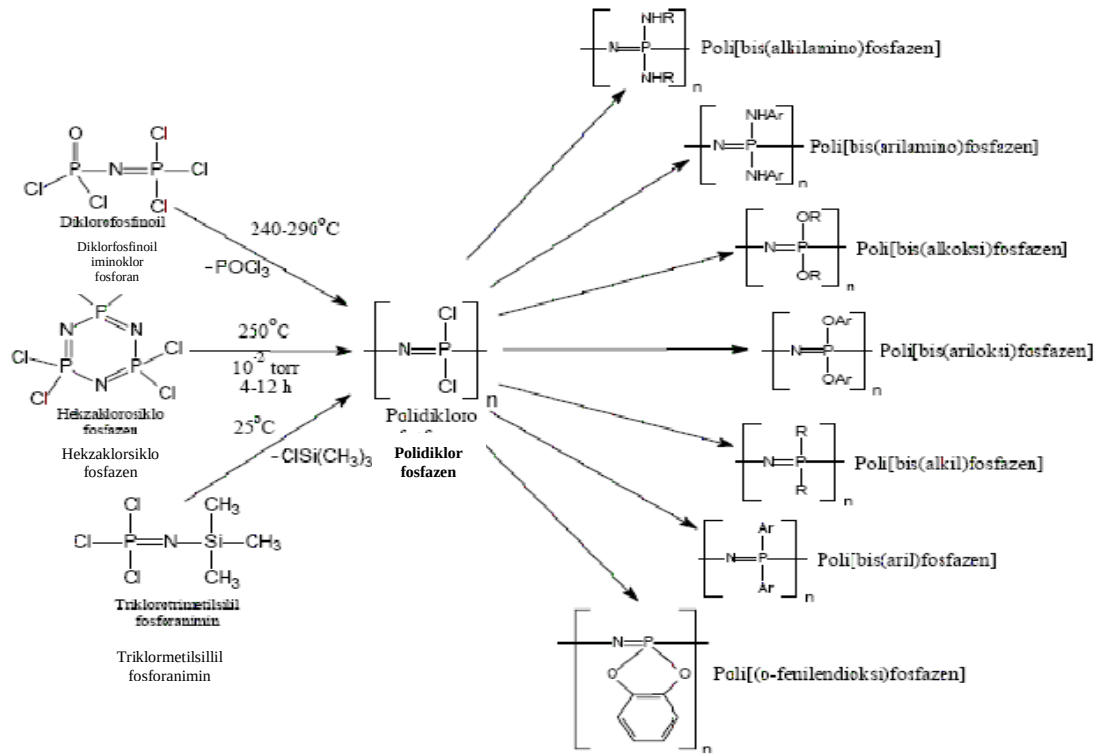


Bu sentezde fosforanimin, $\text{Cl}_3\text{P}=\text{NSi}(\text{CH}_3)_3$, poli(diklorfosfazen)'i elde etmek için PCl_5 ile tepkimeye sokulmuştur. Çözelti ortamında $\text{PCl}_4^+\text{PCl}_6^-$ iyon çifti halinde bulunan PCl_5 , polimerizasyona katyonik karakter kazandırmaktadır. PCl_4^+ , $\text{Cl}_3\text{P}=\text{NSi}(\text{CH}_3)_3$ 'in azotu üzerindeki elektron çiftine elektrofilik olarak saldırmakta ve Cl^- iyonu trimetilsililchlorür $[\text{ClSi}(\text{CH}_3)_3]$ 'ü oluşturmak üzere ayrılmaktadır. P-N-P zinciri net bir pozitif yüke sahiptir ve PCl_6^- karşıt anyon olarak görev almaktadır. Şekil 2.15'te poli(diklorfosfazen)'in oda sıcaklığındaki sentezinin mekanizması görülmektedir.



Şekil 2.15 Poli(diklorfosfazen)'in sentez mekanizması (Oda sıcaklığında)

Polimerik fosfazenlerin elde edildiği bu tepkimelerde, sentezlenen ilk polimerdeki halojen atomlarının organik veya organometalik gruplar ile nükleofilik yer değiştirme tepkimelerinden farklı poli(organo)fosfazenler sentezlenmiştir (Şekil 2.16). Poli(organo)fosfazenlerin sentezinde, organik gruplar olarak, alkoksitler, ariloksitler, primer veya sekonder aminler kullanılmıştır (Allcock 2004). Bu bileşiklerdeki polimerleşmenin, fosfordan klor atomunun ayrılması ve bunu takip eden katyonik zincir büyümesi şeklinde olduğu düşünülmüştür. Dolayısıyla polimerleşmede, iki noktanın çok önemli olduğu bulunmuştur. Bunlardan birincisi, polimerizasyonun başlaması için yapıdan ayrılacak olan halojen atomlarının halkada bulunması gerekir, ikinci önemli nokta da halka gerginliğidir. Trimer ve tetramer bileşiklerinde halka gerginliği olmadığından, halka büyümesi meydana gelmekte ve bu yüzden polimerleşme gerçekleşmemektedir. Poli(diklor)fosfazen, P-Cl bağının kolay hidroliz olmasından dolayı kararlı değildir. Fakat bu bileşikteki klor atomlarının, çeşitli sübstituentler ile nükleofilik sübstitüsyon tepkimeleri sonucunda çok sayıda kararlı polimerler sentezlenmiştir (Chandrasekhar ve Venkatasubbaiah 2002).



Şekil 2.16 Poli(organo)fosfazenlerin sentezi

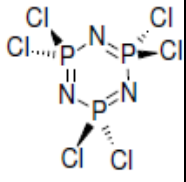
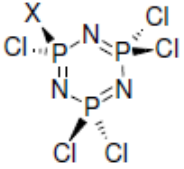
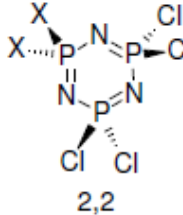
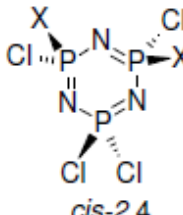
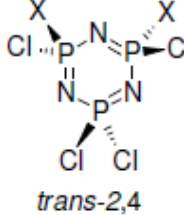
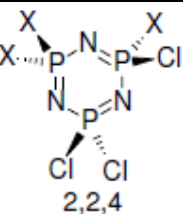
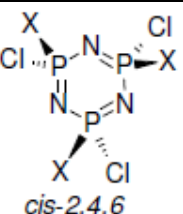
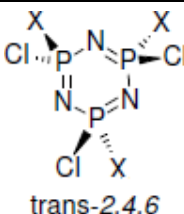
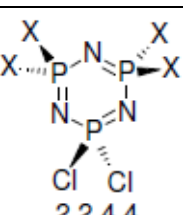
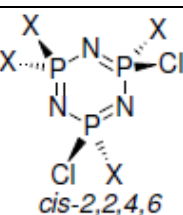
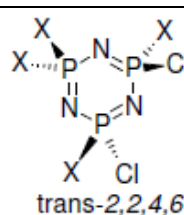
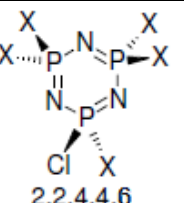
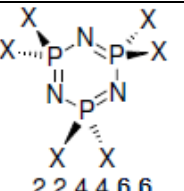
2.6 Fosfazenlerin Tepkimeleri

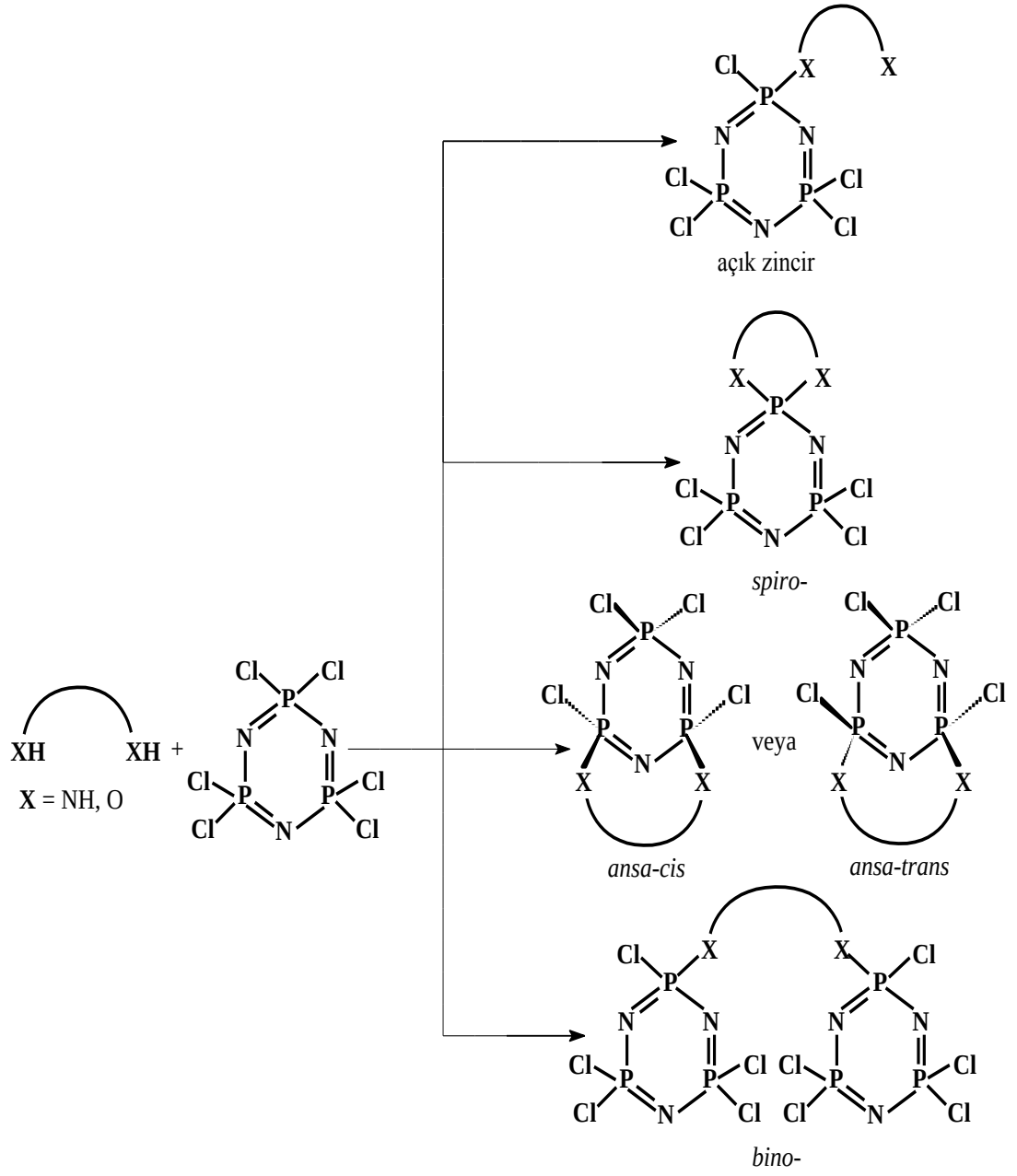
Trimerik fosfazenin, monofonksiyonlu ligandlar ile olan tepkimesinde kullanılan ligandın oranına göre, mono-, di-, tri-, tetra-, penta- ve hekza-sübstitüe ürünler oluşmaktadır. Kısmen yer değıştirmeler sonunda, *geminal* (*gem*) ve *non-geminal* (*non-gem*) izomerik ürünler oluşmaktadır. *geminal* İzomerler, sübstitüentlerin aynı fosfor atomuna bağılı olması durumunda ve *non-geminal* izomerler ise sübstitüentler farklı fosfor atomlarına bağılı olması durumunda meydana gelmektedir. $N_3P_3X_nCl_{6-n}$ genel formülündeki bileşikler için sübstitüentlerin bağlanma konumları çizelge 2.3'te gösterilmiştir (Allen 1994).

Trimerik fosfazenin difonksiyonel nükleofiller ile olan tepkimesi sonucunda oluşabilecek olası ürünler Şekil 2.17'de verilmiştir. Bu ürünler, eğer iki fonksiyonel grup aynı halkadaki aynı fosfor atomuna bağlanıyorsa *spiro*-, aynı halkadaki farklı fosfor atomlarına bağlanıyorsa *ansa*- ve farklı halkalardaki fosfor atomlarına bağlanıyorsa *bino*-fosfazen türevleri olarak isimlendirilmektedir. Nükleofildeki fonksiyonel gruplardan birisi sadece bir fosfor atomuna bağlanıyorsa, *açık zincirli* yapı oluşturmaktadır (Murr vd. 1984, Bakili vd. 1989, Chandrasekhar vd. 1990, Jeager ve Gleria 1998, Elias ve Shreeve 2001, Bilge vd. 2004b, Benson vd. 2007, ,).

Fosfazenlerdeki oldukça reaktif olan halojen atomları, alkoller ve dioller (Veldboer vd. 2011), fenoller (Hökelek vd. 2000, Öztürk vd. 2001), primer veya sekonder aminler (Krishnamurthy vd. 1978, Contractor vd. 1987) ve organometalik bileşikler gibi bir çok organik nükleofiler ile yer değıştirebilmektedir. Dolayısı ile çok sayıda organofosfazen bileşiğı sentezlenebilmektedir. Bütün bu tepkimeler sübstitüentlere bağılı olarak S_{N1} ve S_{N2} tepkime mekanizmaları üzerinden gerçekleşmektedir.

Çizelge 2.2 Trimer için süstitüent bağlanma konumları

Molekül	Nükleofil Oranı	Geminal ürünler		Non-geminal	
				cis-	trans-
	1:1				
	1:2	 2,2		 cis-2,4	 trans-2,4
	1:3	 2,2,4		 cis-2,4,6	 trans-2,4,6
	1:4	 2,2,4,4		 cis-2,2,4,6	 trans-2,2,4,6
	1:5		 2,2,4,4,6		
	1:6		 2,2,4,4,6,6		



Şekil 2.17 $N_3P_3Cl_6$ 'nın difonksiyonel nükleofiller ile tepkimesi

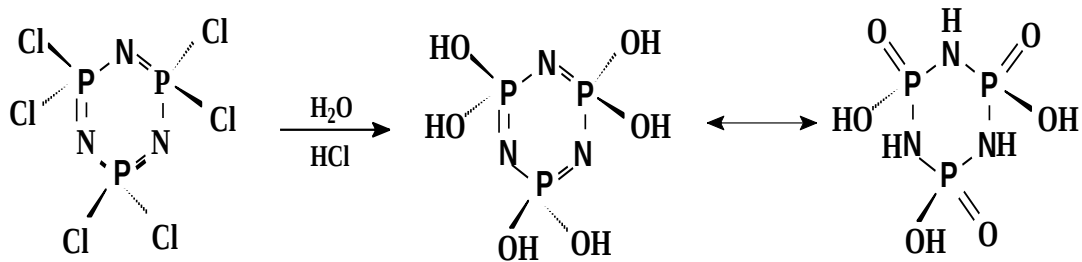
2.6.1 Fosfazenlerin hidroliz tepkimeleri

Monofosfazen bileşikleri az miktarda su ile fosforik asit, sülfirik asit, hidroklorik asit ve amonyum klorüre parçalanmaktadır (Tepkime 2.10) (Haubold 1967).



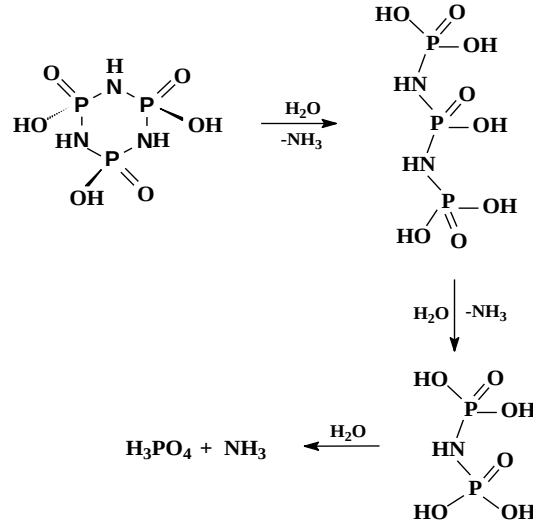
Halkalı fosfazenlerden trimer ve tetramerin hidroliz tepkimeleri, ilk olarak 1890 yılında Stokes tarafından gerçekleştirilmiştir. Halkalı ve polifosfazenlerde azot-fosfor bağları hidrolize karşı dayanıklıdır. Özellikle organofosfazenler $(\text{N}=\text{PR}_2)_n$ $[\text{N}=\text{P}(\text{OR})_2]_n$ veya $[\text{N}=\text{P}(\text{NHR})_2]_n$ hidrolize karşı çok karardır. Fosfazenlerde hidrolize dayanıklılık, yan grupların hidrolize gösterdiği dayanıklılık ile artmaktadır. Ancak halkalı fosfazen bileşiği uzun süre hidrolize maruz bırakılırsa bozunmaktadır (Stokes 1895).

Hidroliz tepkimeleri, polimerlerin yapımında ve biyoaktif maddelerin sentezlenmesinde önemlidir. Klorfosfazenlerin hidrolizi oldukça hızlı olmaktadır. Hidroliz asidik, bazik ve nötral çözeltilerde gerçekleştirilir. Fosfor klor bağlarının hidrolizinde ilk önce hidroklorfosfazen oluşmaktadır (Şekil 2.18). Daha sonra proton göçü ile hidroksosoffazen elde edilmektedir. Fosfazenin hidroliz tepkimelerine devam edildiğinde nihayi olarak amonyak ve fosforik asit oluşmaktadır (Einsele 1969).



Şekil 2.18 Halkalı fosfazenlerin hidroliz şeması

Trimerin, $(\text{NPCl}_2)_3$, su ile çalkalanmasından dayanıksız $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_4(\text{OH})_2$ hidroliz ürünü elde edilmektedir. Bu dihidroksi bileşiği eter ile muamele edilirse, hidroklorik asit ve hekzahidroksi türevi elde edilir (Stokes 1895). Hekzahidroksifosfazen asidik ortamda oldukça dayanıksızdır. Proton göçü ile parçalanır ve molekülün iskeleti bozulur (Şekil 2.19.). Bu bileşikler, tuzları halinde izole edilmiştir



Şekil 2.19 Trimerin amonyak ve fosforik asite kadar parçalanması

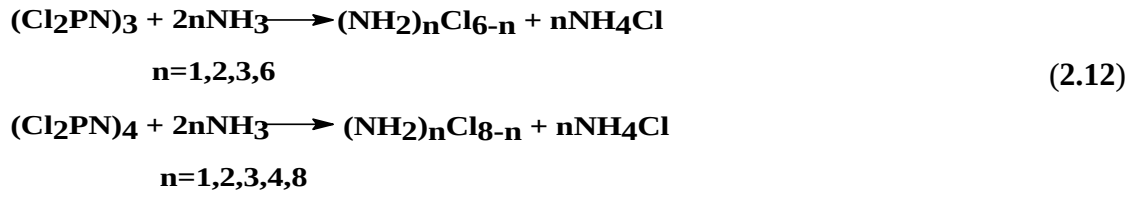
2.6.2 Fosfazenlerin aminoliz tepkimeleri

Fosfazen kimyasında en çok çalışılan tepkimelerinden olan aminoliz tepkimeleri, primer ve sekonder aminlerin halofosfazenler ile tepkimelerinden HX çıkması sonucu aminofosfazenlerin oluşması prensibine dayanmaktadır (Tepkime 2.11). Çıkan HX genel olarak aminin bir mol fazlası veya trietilamin ve piridin gibi tersiyer bir amin kullanarak tutulur. Bazı durumlarda tepkimeler sırasında oluşan aminofosfazen türevinin bazlığı, aminden daha fazla olur ve amin tuzu yerine fosfazen tuzu oluşur.



(X= F, Cl, Br; R= H, alkil, aril; R'= alkil, aril)

İlk olarak 1884'te Hoffmann ve 1888'de Couldridge, halkalı fosfazenlerin aminoliz tepkimeleri üzerine çalışmalar yapmıştır. Aminoliz tepkimelerinde; NH ve NH₂ grupları içeren azot bazları, amino asit esterleri, azot heterohalkalı bileşikler ve hidrazin türevleri kullanılmaktadır. Aminofosfazenler, klorsiklofosfazenlerin amonyak ile etkileşimi sonucunda elde edilmektedir (Tepkime 2.12). Aminoliz tepkimelerinde kullanılan maddeler ve çözücüler çok kuru olmalıdır ve amin bileşiklerinin organik çözücülerde çok iyi çözünmesi gerekmektedir (Allen 1994).



Klorfosfazenlerin aminoliz tepkimeleri dietileter, benzen, toluen, asetonitril, kloroform ve tetrahidrofuran gibi organik çözücülerde yapılabilir. Literatürde bazı Sulu ortamda çıkış maddesinin veya ürünlerin hidroliz olma ihtimali yüksek olduğu için genellikle su ve nem ortamındaki tepkimelerden kaçınılmıştır. Klor atomlarının tamamının yer değiştirmesi için, aminin türüne bağlı olarak etkin şartlar gerekebilmektedir.

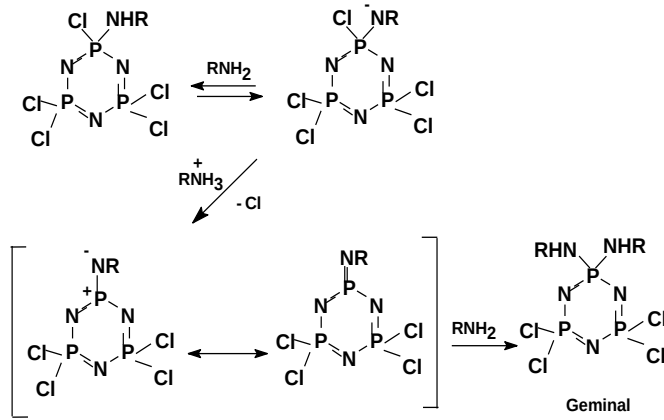
Aminoliz tepkimelerini etkileyen üç faktör vardır:

- (1) Aminin fosfor atomuna elektron vermesi nedeni ile fosfor merkezinde kısmen negatif yük oluşması ve bu nedenle ikinci nükleofilin diğer fosfor atomlarına bağlanması ve *non-geminal* ürünün oluşmasıdır.
- (2) Sübstitüentin hacimli olması nedeni ile oluşan sterik engelliliktir. Bu durumda da yine *non-geminal* sübstitüsyon meydana gelmektedir. Çünkü halkaya bağlı bulunan büyük grup ikinci sübstitüentin aynı fosfor atomuna bağlanmasını engellemektedir.
- (3) Halka üzerindeki amin grubundan bir protonun ayrılması sonucunda oluşan imino yapısı, *geminal* türevin oluşmasına neden olmaktadır. Ayrıca, halkaya bağlı primer

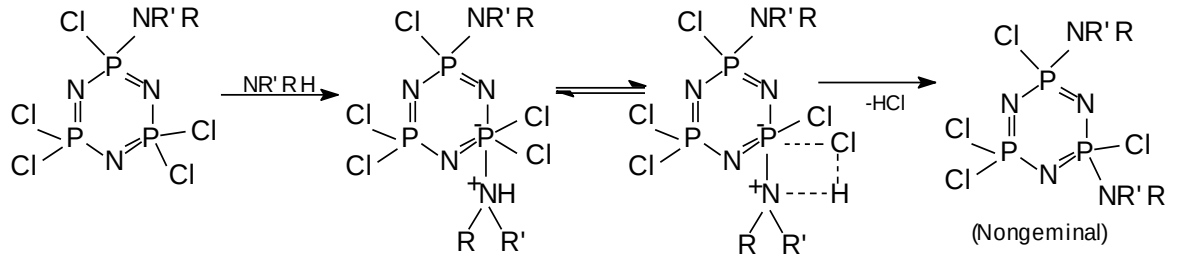
amino grubu ile halkaya yaklaşan amin arasında hidrojen bağının oluşması sonucunda *geminal* süstitüsyon meydana gelmektedir (Allcock 1972).

Halkalı ve düz zincirli fosfazenlerin klor atomlarının aminler ile $S_N^1(P)$ ve $S_N^2(P)$ tepkimeleri mekanizmaları üzerinden yer değıştirmesi sonucunda aminofosfazen türevleri meydana gelmektedir. Tepkimelerde her iki mekanizma da rol oynayabilir. Birçok sekonder amin (dimetilamin, dietilamin, pirolidin, piperidin) ve metilamin gibi bazik karakteri kuvvetli primer aminlerin *non-geminal* ürünler; amonyak ve *t*-bütilaminin *geminal* ürünler; etilamin, izopropilamin, benzilamin ve N-metilanilinin hem *geminal* hem de *non-geminal* ürünler verdiği gözlenmiştir. Hacimce büyük ve kuvvetli elektron salıcı olan *t*-bütilaminin *geminal* ürünler vermesini açıklamak için literatürde proton koparıp, klor salınması önerilmiştir (Şekil 2.20) (Allcock 1972, Lensink vd. 1984).

Aminler ile halojenlerin değışimi *geminal* veya *non-geminal* yoldan olabilir. Değışimin hangi yolu izleyeceği, aminlerin elektron salma gücüne, sterik engelliliğine ve çözücüye bağlıdır. Eğer *geminal* ve *non-geminal* izomer dağılımı var ise, bunlardan birisi baskındır. İlk bağlanan aminin nükleofilik gücü fazla ise, (PCIR) grubundaki fosfor atomunun üzerindeki elektron yoğunluğunun artması sonucu fosfor üzerinde kısmen negatif yük oluşur ve ikinci aminin aynı fosfora bağlanması güçleşir (Şekil 2.21). Bu durumda *non-geminal* ürün baskın yada tamamen oluşur.



Şekil 2.20 *Geminal* fosfazenlerin sentezi



Şekil 2.21 *Non-geminal* fosfazenlerin sentez mekanizması

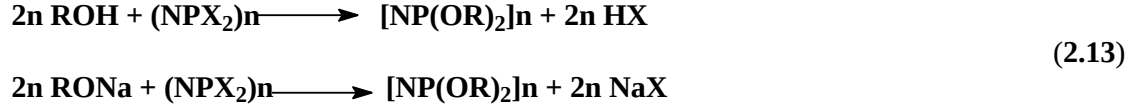
Bu mekanizmalar üzerinden yürüten tepkimelerde *non-geminal* ürünler oluşur. Hekzasklorsiklotrifosfazatrien ($N_3P_3Cl_6$), oktaklorsiklotetrafosfazatetraen ($N_4P_4Cl_8$) ve 1-diklorfosfinil-2,2,2-triklorfosfazen (NP_2Cl_5O)'in aminler ile tepkimelerinden oluşan HCl tuzunu tutmak için aminin aşırısı alınır. Aynı amaçla piridin ve trietilamin gibi tersiyer aminler de kullanılabilir (Fiestel ve Moeller, 1967).

Hacimli aminlerde sterik engellilik aynı fosfora bağlanmayı güçleştirir ve *non-geminal* süstitüsyon gerçekleşir. Bu özelliklerde genel bir eğilim olmasına rağmen istisnai durumlar da söz konusudur. Örneğin *t*-bütilamin gibi hacimli bir aminin nongeminal süstitüsyon vermesi beklenirken geminal süstitüsyon verir. Ayrıca fosfazene bağlanmış amino grubu ile, ikinci aminin hidrojen bağı oluşturması da *geminal* süstitüsyonu daha etkin yapar.

2.6.3 Fosfazenlerin alkoliz ve fenoliz tepkimeleri

Fosfazen bileşiklerinin alkol, fenol, diol vb. nükleofiller ile tepkimeleri de fosfazen kimyasında çalışılan konular arasında önde gelmektedir. Tepkime sonrasında oluşan ana ürünler, kolaylıkla saflaştırılıp karakterize edilebilen katılardır ve çok az yan ürün oluşmaktadır. Alkoksi ve ariloksi fosfazen türevleri, genellikle halkalı fosfazenlerin organik bir çözücünde, (i) alkol veya fenollerin pridin ve trietilamin gibi tuz tutucu ortamında etkileştirilmesinden ya da (ii) alkol veya fenollerin sodyum tuzlarının etkileştirilmesinden sentezlenir (Fitzsmmons vd. 1967). Sodyum tuzları, alkol veya

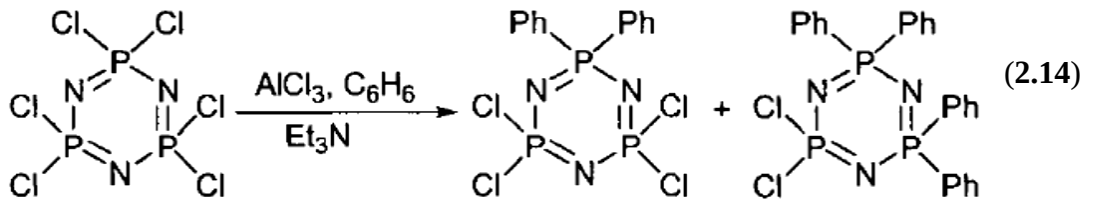
fenollerin sodyumhidrür ile tepkimeye sokulmasından ya da tepkime ortamına susuz sodyum karbonatın ilave edilmesinden hazırlanabilir (Tepkime 2.14) (Sournies 1989).



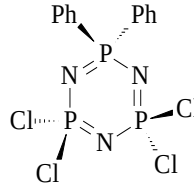
Alkoliz tepkimelerinde dallanmamış alkoksi grupları, fenoksi ve dallanmış alkoksi gruplarına göre daha kolay tepkime verir. Nükleofil türü kadar çözücü türü de bu tepkimelere etki eden önemli faktörlerdendir. Çözücü olarak birçok susuz çözücü kullanılabilir. Bunlar, dietileter, dioksan, benzen, toluen, ksilen, tetrahidrofuran, piridin vb. çözücüler olabilir. Fosfor-halojen bağlarının hidroliz olmaması için oldukça kuru ortam gereklidir. Bu açıdan özellikle tetrahidrofuran ve dioksan gibi hidrofilik çözücülerin kullanılması durumunda çözücüler iyice kurutulmalıdır. Çözücülerin seçimindeki diğer önemli nokta, çözücünün polaritesidir. Çözücünün polaritesi, tepkimelerin hızı ve mekanizması üzerinde etkilidir. Bu etki tepkimelere göre değişmektedir. Fakat polar, çözücüler alkoksit veya ariloksit iyonlarının iyonizasyonunu kolaylaştırdığı için tepkimeleri hızını arttırmaktadır. Genel olarak süstitüsyon derecesi dimetilformamit > diglim > tetrahidrofuran > benzen > dietileter şeklindedir.

2.6.4 Fosfazenlerin Friedel-Crafts tepkimeleri

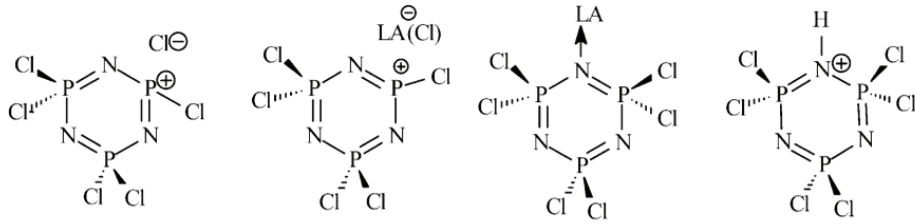
Trimerik fosfazen $[\text{N}_3\text{P}_3\text{C}_6]$ ve bir Lewis asidi olan AlCl_3 ile fosfazenyum tuzu üzererinden yürüyen bir Friedel-Crafts tepkimesinden, *geminal* fenil süstitüe fosfazen türevleri elde edilmiştir (Tepkime 2.15) (Bode ve Bach 1942 ve Chandrasekhar 2005).



Lewis asitleri ile gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise Lewis asidi olan AlCl_3 gibi bazı metal halojenürlerin hem Lewis bazı olan trimerik fosfazen $[\text{N}_3\text{P}_3\text{C}_6]$ 'dan fosfazyum katyonunun oluşmasını kolaylaştırarak trimerik fosfazenin polimerleşme sıcaklığını düşürdüğü hem de $[\text{N}_3\text{P}_3\text{C}_6]$ halkasındaki azot atomu ile etkileştiği görülmüştür (Şekil 2.22, Şekil 2.23) (Tun vd. 2011).

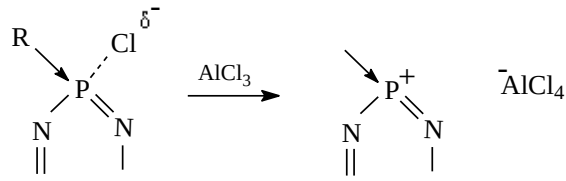


Şekil 2.22 2,2-Difenil-4,4,6,6-tetraklorsiklo-2 λ^5 ,4 λ^5 ,6 λ^5 -trifosfazetrien bileşiği



Şekil 2.23 Lewis asitleri ile etkileşen $\text{N}_3\text{P}_3\text{C}_6$ 'dan oluşan muhtemel ara ürünler

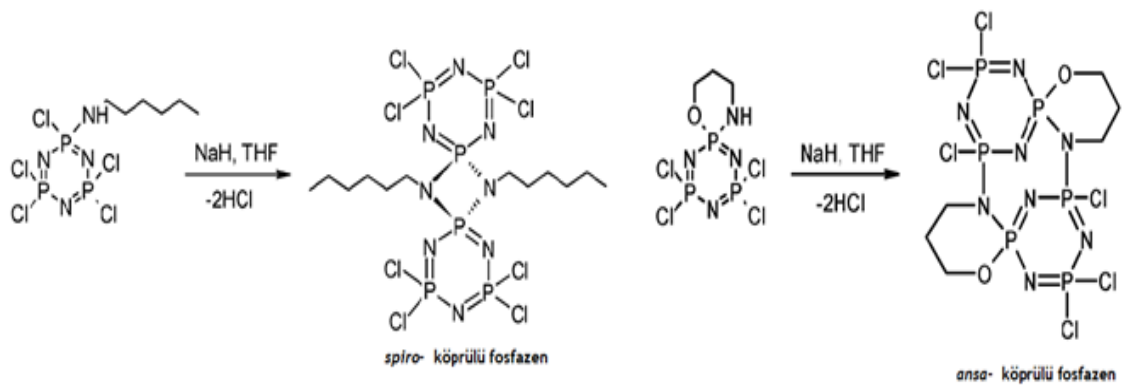
Shaw ve arkadaşları, daha sonraki yıllarda iki fenil grubundan daha fazla fenilin bağlanması için tepkimeleri daha yüksek kaynama noktasına sahip bir çözücünde uzun sürede gerçekleştirmiş ve alüminyumklorürün Friedel-Crafts tepkimelerinde fazla miktarda kullanılmasının verimi artırıcı yönde bir rolü olmadığını açıklamıştır (Shaw vd. 1962). Friedel-Crafts tepkimelerinin ilginç bir özelliği, mono-, tris-, veya pentakis- aril türevlerinin meydana gelmemesidir. Sübstitüsyon *geminal* yoldan yürümektedir. *Geminal* difenil veya tetrafenil grupları, arilleme tepkimelerinin hızını azaltıcı yönde etkiler. Ph-P-Cl grubundaki bir fenil'in, Cl-P-Cl grubundaki bir klor'a göre ardışık fenilleme tepkimelerinin hızında artırıcı etkisi daha büyüktür. Bu da elektron sağlayan fenil grubuna bağlı *geminal* P-Cl grubundaki klor atomunun ayrılıp, bağlanmanın bu fosfor atomu üzerinden gerçekleşmesini sağlar (Şekil 2.24.).



Şekil 2.24 Friedel-Crafts tepkime mekanizması

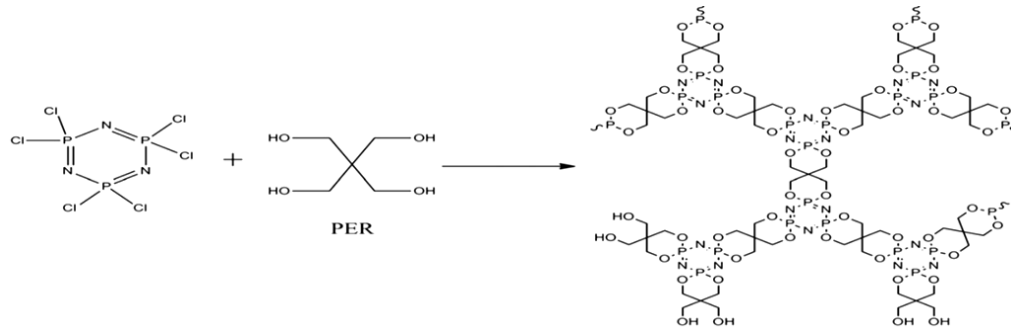
2.6.5 Güncel çalışmalar

Aminoalkil süstitüe fosfazen $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_5[\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3]$, THF’de NaH ile tepkimeye sokulduğunda, süstitüe amin protonunu kaybederek kendisi gibi tepkimeye girmiş olan başka bir fosfazen ile *spiro*-fosfazen bileşiğini vermiştir. Bu bileşik halkalı fosfazen-halkalı fosfazan-halkalı fosfazen şeklinde dizilmiş üç halkadan oluşan bir yapı olarak belirlenmiştir. Benzer şekilde bir NH grubuna sahip *spiro*-fosfazen $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_4[\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}]$, THF’de NaH ile tepkimeye sokulduğunda *ansa*-fosfazen bileşiği elde edilmiştir. Bu bileşiğe ait yapının, halkalı fosfazen-halkalı fosfazen-halkalı fosfazen şeklinde dizilmiş üç halkadan meydana geldiği belirlenmiştir. Ortada bulunan halkanın 8-üyelü bir fosfazen halkası olduğu ifade edilmiştir (Şekil 2.25) (Beşli vd. 2008).



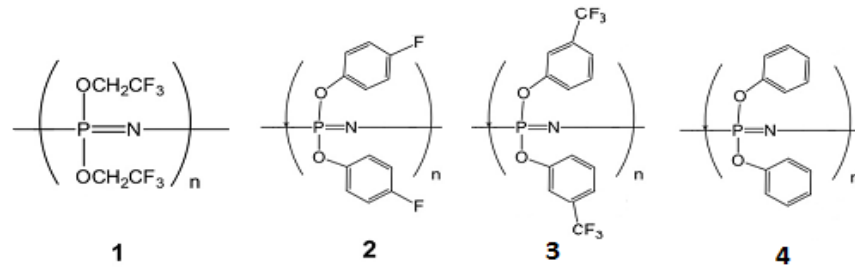
Şekil 2.25 *spiro*- ve *ansa*-fosfazen türevlerinin sentezi

Fosfazen halkası ile etkileşebilecek dört fonksiyonel gruba sahip olan pentaeritritol (PER) ile trimerik fosfazen $[N_3P_3C_6]$ 'nın etkileştirilmesinden, tamamen süstitüe türevler elde edilmiştir. Herbir PER, ikişer fonksiyonel OH grubu ile $N_3P_3Cl_6$ halkasındaki fosfor atomlarına *geminal* olarak bağlanmış ve açıkta kalan diğer iki fonksiyonel OH grubu başka bir fosfazen halkasına bağlanarak polimerik yapıdaki siklomatriks fosfazeni oluşturmuştur (Şekil 2.26) (Tao vd. 2011).



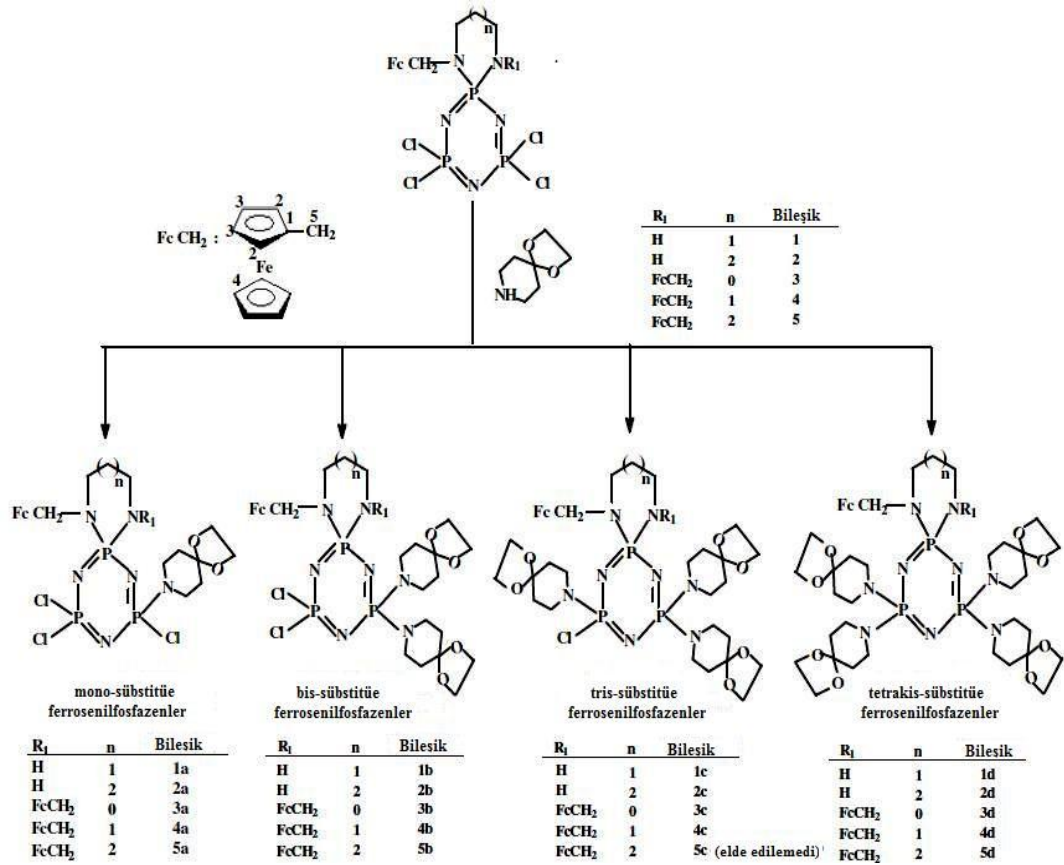
Şekil 2.26 $N_3P_3C_6$ ve pentaeritritolün tepkimesinden siklomatriks polimerin sentezi

Polimerik fosfazener ile yapılan bir çalışmada, sentezlenen bir aril poli(difenoksi)fosfazen **4** ve üç florfosfazen poli[bis(2,2,2-trifloroetoksi)fosfazen] **1**, poli[bis(para-florfenoksi)]fosfazen) **2**, poli(difenoksifosfazen) **3** polimerinin morfolojileri ve termal kararlılıkları incelenmiştir. Yan zincirinde fenil-grubu içeren polifosfazener (**2–4**) yüksek termal kararlılık göstermiştir. Ayrıca **2** numaralı polifosfazenin diğerlerine nazaran daha yüksek kaynama noktasına (179 °C) sahip olduğu belirlenmiştir (King vd. , 2012) (Şekil 2.27).



Şekil 2.27.1. Poli[bis(2,2,2-trifloroetoksi)fosfazen], 2. poli[bis(para-florfenoksi)]fosfazen), 3. poli(difenoksifosfazen), 4. poli(difenoksi)fosfazen **4** bileşiklerinin yapısı

Hekzaklorofosfazenden yola çıkılarak sentezlenen tetraklor mono (**1** ve **2**) ve *bis* ferrosenilspirosiklotrifosfazenlerin (**3–5**), 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) ile kondenzasyon tepkimeleri sonucunda kısmen ve tamamen DASD-süstitüe fosfazen türevleri sentezlenmiştir (Şekil 2.27). Bu fosfazen türevleri (**1–5**), DASD ile 1:1, 1:2 ve 1:3 oranında tepkimeye sokulduğunda sırası ile mono-DASD-süstitüe ferrosenil fosfazenler, *geminal* fosfazenler ile tri- ve tetra-süstitüe fosfazenler sentezlenmiştir. Son olarak DASD'nin aşırısı ile gerçekleştirilen tepkime ile tamamen süstitüe fosfazenler elde edilmiştir. Bu fosfazen türevlerinden **4d** kodlu bileşiğin HeLa kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir (Asmafiliz vd. 2013).



Şekil 2.28 Tamamen ve kısmen süstitüe ferrososenil fosfazenlerin yapısı

2.7 Fosfazenlerin Spektroskopik Yöntemler İle İncelenmesi

IR spektroskopisi: Halkalı (siklo) ve polimerik fosfazenler, genellikle iki karakteristik IR bandına sahiptir. Bunlar, P-N-P simetrik gerilmesine karşılık gelen $700-950\text{ cm}^{-1}$ bölgesindeki bant ile P-N-P asimetrik titreşimine karşılık gelen $1200-1400\text{ cm}^{-1}$ bölgesindeki kuvvetli banttır. P-N-P simetrik gerilme titreşimine karşılık gelen bantlar, trimerik fosfazen $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ ve tetramerik fosfazen $\text{N}_4\text{P}_4\text{Cl}_8$ için sırası ile 885 cm^{-1} ve 895 cm^{-1} de ve P-N-P asimetrik gerilme titreşimine karşılık gelen bantlar trimerik fosfazen $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ ve tetramerik fosfazen $\text{N}_4\text{P}_4\text{Cl}_8$ için sırası ile 1200 cm^{-1} ve 1315 cm^{-1} de gözlenmektedir (Allcock 1972).

Çizelge 2.4' de görüldüğü gibi trimerik fosfazen $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ daki karakteristik pikler, tetramerik fosfazen $\text{N}_4\text{P}_4\text{Cl}_8$ 'inkinden daha küçüktür. Bu, $\text{N}_4\text{P}_4\text{Cl}_8$ 'daki elektron delokalizasyonunun, $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 'ya göre daha fazla olması ile açıklanmaktadır. Fosfazen bileşiklerinde sübtitüentlerin gerilme titreşimine olan etkisi, sübtitüentlerin elektronegativitesine bağlıdır. Elektronegativitesi büyük olan ligandlar, karakteristik P-N titreşim frekansını arttırmaktadır. Bağlanan grup OR olduğunda, titreşim frekansı 1200 cm^{-1} 'in üstünde; NH_2 , NHR , Ph ve Me olduğunda 1200 cm^{-1} 'in altında çıkmaktadır. Grup olarak flor kullanıldığında titreşim bandının 1300 cm^{-1} 'e kadar çıktığı görülür. Bunun sebebi florun fosforların elektronlarını kuvvetlice çekmesi ve iskelet bağı üzerinde kuvvetli bir π -bağı meydana getirmesidir. Böylece azotun üzerindeki çiftleşmemiş elektronlar fosfora doğru çekilir ve fosforun d_{xz} , d_{yz} orbitallerinde büzülmeler meydana gelir. Yani halka düzleminin üzerinde ve altında $d\pi-p\pi$ orbital bindirmesi kuvvetlenmiş olur. Me , Ph veya Br gibi daha elektropozitif atomlar, iskelet bağını zayıflatır.

NR grupları, P-N gerilmesinde sterik etki göstermektedir. Amino ve metil amino sübtitüentleri, düşük P-N frekanslarında pik verir. Bu düşük frekans değeri, elektropozitif olmalarından kaynaklanmaktadır. Uzun zincirli primer amino sübtitüentlerinin de titreşim frekanslarında küçük de olsa bir artışa neden olduğu görülmüştür.

Çizelge 2.3 Bazı fosfazen türevlerinin $\nu(\text{P}=\text{N})$ (cm^{-1}) değeri

R	Bileşik	
	$\text{N}_3\text{P}_3\text{R}_6$	$\text{N}_4\text{P}_4\text{R}_8$
F	1300	1436
Cl	1218	1315
Br	1175	1275
Me	1180	1180
Et	1225	1320
Ph	1190	1213
OMe	1275	1337
OEt	1225	1320
OBu	1225	1323
NH ₂	1170	1240
NHMe	1175	1215
NHPr ⁿ	1183	1266
NH(n-C ₅ H ₁₁)	1190	1265
NH (n-C ₆ H ₁₃)	1192	1265
NMe ₂	1195	1265

³¹P NMR Spektroskopisi: Fosfazen kimyasında, proton decoupled ³¹P NMR spektrumları yapı belirlemede önemli bir yer tutar. ³¹P çekirdeğinin ½ spinine sahip olması magnetik rezonansa gelmesini ve pikler vermesini sağlar. Bu sayede yan gruplarında proton ve flor içeren bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasına katkıda bulunur. Trimerik ve tetramerik fosfazen bileşiklerinde fosforların hepsi eşdeğer durumdadır. Bu fosfazen bileşiklerinin ³¹P NMR spektrumları incelendiğinde tek sinyal piki gözlenir ve bu tür spektrumlara A_n türü spektrumlar denir. Fosforlara bağlı klor atomları ile nükleofillerin süstitüsyon tepkimeleri gerçekleştirildiğinde, fosforlar eşdeğer olmaktan çıkar ve ³¹P NMR spektrumları değişir. Bu durumda yeni oluşan bileşiğin spektrumu AB, A₂B, ABC (veya AMX), ABCD, A₂B₂ türü spektrumlardan biri haline dönüşebilir. Böylece nükleofillerin hangi fosfora bağlandığı bulunabilir. ³¹P

NMR (hidrojen coupled) spektrumları ile fosforların değişen kimyasal kayma değerleri incelenip yapı analizine gidilir (Çizelge 2.5) (Davies vd. 2000).

Birçok fosfazen bileşiğinin ^{31}P NMR kimyasal kayma değeri negatif bölgede çıkarken, trimerik fosfazenin kimyasal kayma değeri, pozitif bölgede çıkmaktadır. Bu, tetramerik fosfazen ve yüksek homolog yapıların molekül bükülebilirliğinin trimerik fosfazene göre daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Yapının bağ torsiyon açısı fosfor civarındaki π bağlarının simetrisini önemli derecede etkiler. Bu da perdelemeyi artırır.

Çizelge 2.4 Bazı halkalı fosfazenlerin ^{31}P NMR kimyasal kayma değeri

Bileşik	^{31}P kayma değerleri (ppm)
$\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$	19.3
$\text{N}_3\text{P}_3\text{F}_6$	13.9
$\text{N}_3\text{P}_3\text{Br}_6$	-49.5
$\text{N}_4\text{P}_4\text{Cl}_8$	6.7
$\text{N}_4\text{P}_4\text{F}_8$	-17.0
$\text{N}_4\text{P}_4\text{Br}_8$	-71.8
$\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_5\text{Me}$	21.3
<i>gem</i> - $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_4\text{Me}_2$	18.0
$\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_5\text{NH}_2$	-20.4
<i>cis</i> -(NPClPh) ₃	-29.4
<i>trans</i> -(NPClPh) ₃	-30.3, -32.7

^1H NMR Spektroskopisi: Proton NMR spektroskopisi, süstitüe olmuş fosfazen türevlerinin yapısal ve geometrik durumları hakkında bilgiler verir. Proton NMR spektroskopisi ile yapıdaki farklı kimyasal çevreye sahip protonlar, $^3J_{\text{PH}}$ eşleşme sabitleri, *geminal* / *non-geminal* ve *cis* / *trans* izomerlerin kimyasal kayma değerleri ve üç bağdan daha uzaktaki atomların etkilerinin olup olmadığı belirlenebilmektedir. Genel olarak *geminal* etkileşim sabitleri, *non-geminal* etkileşim sabitlerinden daha düşüktür (Krishnamurthy vd. 1978). Trimerik fosfazene, grup olarak NMe_2 bağlandığında, $-\text{CH}_2$ protonları $\delta=7.27$ ile 7.79 ppm arasında karakteristik kimyasal kayma pikleri vermektedir. Diğer süstitüentlerin NMe_2 gruplarının kimyasal kayma değerlerine etkisi

oldukça azdır. Oluşan küçük kimyasal kayma farkları *cis*- ve *trans*-izomerlerin ayırd edilmesini sağlamaktadır (Krishnamurthy ve Woods 1978).

N-H protonlarının kimyasal kaymaları *geminal* ve *non-geminal* ürünlerin ayırd edilmesinde önemli ip uçları verebilmektedir. *Non-geminal* yapıda N-H protonlarının yaklaşık kimyasal kayma değerleri $\delta=3.6-3.9$ ppm arasında iken, *geminal* ürünlerde daha düşük kimyasal kayma değerindedir ($\delta= 2.2-3.0$ ppm).

¹³C NMR Spektroskopisi: Halkalı fosfazenlerin yapılarının aydınlatılmasında ¹³C NMR spektroskopisi çok faydalı bir yöntem olmasına rağmen, ¹H, ³¹P ve ¹⁹F NMR spektroskopi yöntemlerine göre daha az çalışılmıştır. Bir çok durumda spektrumlar iyi analiz edilebilir, $\delta(C)$ ve J_{PC} değerleri belirlenebilir. Fosfor atomuna iki veya üç bağ uzaklıktaki karbon atomlarının pikleri ikili pik şeklinde görülür ve üç bağ uzaklıktan fosfor-karbon etkileşimi, iki bağ uzaklıktan etkileşime göre daha büyüktür (Kılıç vd. 1987).

2.8 Fosfazenlerin Uygulama Alanları

Bugüne kadar 5000'den fazla farklı halkalı, düz zincirli ve polimerik fosfazen türevi elde edilmiş ve bu türevlerin yapısı aydınlatılmıştır. Fosfazen bileşikleri endüstriyel ve tıbbi alanlarda önemli bir yer tutar. Bu bileşikler bu kadar önemli yapan, halkalı klorfosfazenlerin nükleofiller ile süstitüsyon tepkimeleri verebilmesi ve bağlanan gruplara göre bileşiklerin farklı özellikler kazanabilmesidir (Davies vd. 1996, Jaeger ve Gleria 1998, Brandt vd. 1999, Davies vd. 2000, Hertzsch vd. 2002). Örneğin, bazı aminofosfazenlerin antikarsinojen (Laberre vd. 1979) ve antibakteriyel özelliklere sahip olduğu ve HIV virüsüne karşı aktiflik gösterdiği (Brandt vd. 2001) bulunmuştur. Bu bileşiklerin düşük toksiditeye sahip olmalarından dolayı kemoterapik uygulamalarda avantajlar sağladığı (Beak vd. 2000) belirlenmiştir. Tümör önleyici etkileri, halkalı etilendiamin bileşiği olan aziridin ve pirolidin süstitüentlerini içeren halkalı fosfazen türevlerini önemli kılmıştır. Ayrıca polifosfazenler, elektronik malzemelerde, sentetik kemik yapımında (Nair vd. 2004, Greish vd. 2005) yüksek performanslı elastomerlerde, ısıya dayanıklı materyallerde, non-lineer optik ve yüksek kırılma

indisine sahip camlarda (Sullivan 1984, Kusuda 1992, Moriya 1995, Langone vd. 1995), şarj edilebilir lityum pillerinde (Allcock ve Kwon 1986), enerji üretiminde ve enerjinin depolanmasında kullanılmaktadır (Allcock vd. 1996, 2006, Xu vd. 2006, Morford vd. 2000). Halkalı fosfazenler ise yağlayıcılar (Gleria ve De Jaeger 2004), iyonik sıvılar (Omotowa vd. 2004), sıvı kristaller (Jiménez vd. 2012), organik polimerler için yanmayı geciktirici katkı maddeleri (Qian vd. 2011), LEDler (Schroögel vd. 2011), lityum-iyon pilleri için elektrolitler (Sazhin vd. 2011), yüksek mol kütlesine sahip fosfazen polimerlerinin sentezlenmesinde monomerler (Bilge-Koçak 2011), kötü huylu tümör hedef hücrelerine anti-kanser ilaçlarının salınımı için kemoterapik ajanlar ve seçici taşıyıcılar (Brandt vd. 2001, Porwollik-Czomperlik vd. 2004, Guerch vd. 1983), ve antikanser ve antimikrobiyal bileşikler (Siwy vd. 2006, İlter vd. 2010) olarak uygulama alanına sahiptir. Ayrıca son birkaç yıldır agaroz jel elektroforezi ile fosfazen bileşiklerinin pUC18 plazmit DNA (Işıklan vd. 2010), pBR322 plazmit DNA (Asmafiliz vd. 2009) ile etkileşimleri araştırılmış ve bu bileşiklerin tüberküloza (H37Rv) karşı antimikrobiyel özellik gösterdiği gözlenmiştir.

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan maddeler, çözücüler ve saflaştırılmaları

Sentezlerde kullanılan kimyasal madde ve çözücüler için üretici firma bilgileri çizelge 3.1’ de ve saflaştırma yöntemleri çizelge 3.2’ de verilmiştir. Deneylerde kullanılan çözücüler, saf olarak satın alınmalarına rağmen kurutulup destillendikten sonra kullanılmıştır. Bazı tepkimeler, tepkime verimliliğini arttırmak ve fosfazen bileşiklerinin hava oksijeni ve nemden etkilenmesini önlemek amacı ile argon atmosferinde gerçekleştirilmiştir. Tepkimeler, ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiş, oluşan ürünler kolon kromatografisi ile saflaştırılarak ayrılmıştır.

Çizelge 3.4 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler

Adı	Üretici Firma	Adı	Üretici Firma
Salisilaldehit	Merck	Diklormetan (CH ₂ Cl ₂)	Merck
1,3-Diaminopropan	Merck	Kloroform (CHCl ₃)	Merck
1,4-Diaminobütan	Merck	<i>n</i> -Heptan	Merck
Sodyum borhidrür (NaBH ₄)	Merck	Dietileter	Merck
Boraks (Na ₂ B ₄ O ₇ ·10 H ₂ O)	Merck	Tetrahidrofuran (THF)	Merck
MeOH	Merck	Asetonitril (CH ₃ CN)	Merck
Kalsiyum sülfat (CaSO ₄)	Merck	Benzen	Merck
Kalsiyum oksit (CaO)	Merck	Toluen	Merck
Dimetilsülfoksit (DMSO)	Merck	Trietilamin (NEt ₃)	Merck
Potasyum karbonat (K ₂ CO ₃)	Merck	EtOH	Merck
Silikajel 60, 230-400 mesh	Merck	Pirolidin	Merck
Silikajel 60 P F254	Merck	1,4-Dioksa-8-azaspiro [4,5] dekan (DASD)	Merck
Moleküler elek	Fluka	4-(2-Aminoetil)morfolin (AEM)	Merck
Hekzazklorosiklofosfazatrien (N ₃ P ₃ Cl ₆)	Sigma-Aldrich		

Çizelge 3.5 Kullanılan madde ve çözücüler için saflaştırma teknikleri

Kullanılan madde ve çözücüler	Saflaştırma yöntemi
Salisilaldehit	Vakum altında destillendikten sonra kullanıldı.
$N_3P_3Cl_6$	<i>n</i> -Hekzan' dan fraksiyonlu kristallendirme ile saflaştırıldı
MeOH	150 °C' de kurutulmuş CaO ile geri soğutucu altında 5-6 saat kaynatıldı, bir gece bekletildi ve ayrımsal damıtma ile saflaştırıldıktan sonra kullanıldı.
Dietileter	Sodyum teli çekildikten sonra kullanıldı.
THF	Sodyum teli çekildikten sonra damıtıldı ve 300 °C 'ye kadar kızdırılmış moleküler elek ilave edilerek kullanıldı.
Benzen	Damıtıldıktan sonra kullanıldı.
$CaSO_4$	Kullanılmadan önce 250 °C' ye kadar kızdırıldı.
K_2CO_3	Kullanılmadan önce 300 °C' ye kadar kızdırıldı.
CaO	150 °C' de kurutuldu.
Silikajel	Kullanılmadan önce 150 °C' de aktive edildi.
Tris asetat (TAE) tamponu	242 g Tris bazı, 57.1 mL glasiyel asetik asit, 100 mL 0.5 M EDTA (pH:8) ve saf su kullanılarak hazırlandı.
Etidyum bromür	10 mg/mL konsantrasyonunda hazırlandı.
Sabouraud Dextrose Agar (SDA)	Bacto pepton (10.0 g), Bacto Dekstroz (40.0 g) ve Bacto Agar (15.0 g) kullanıldı ve destile su ile 1000 mL hacmine tamamlandı.
Mc Farland No: 0,5 bulanıklık standardı	$BaCl_2$ (%1.175) (0.5 mL) ve H_2SO_4 (99.5 mL) kullanılarak hazırlandı.

3.1.2 Kullanılan cihazlar

Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması amacı ile kullanılan cihazlar çizelge 3.3’ te verilmiştir.

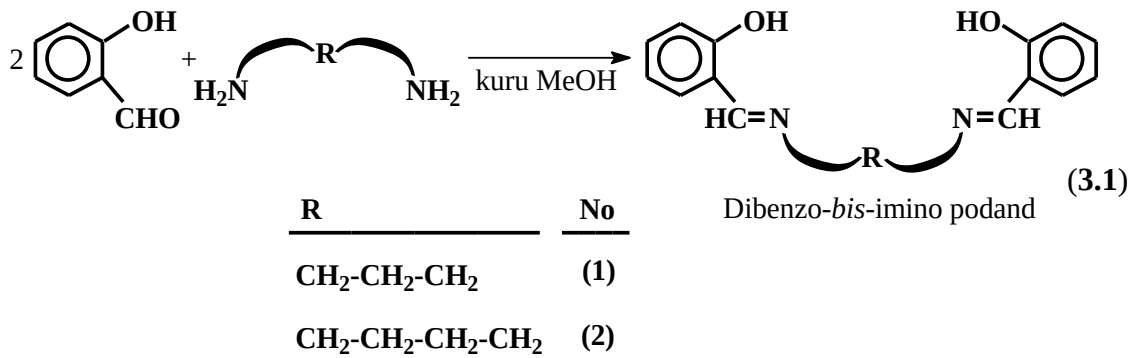
Çizelge 3.6 Kullanılan cihazlar

Adı	Modeli	Bulunduğu yer
Erime Noktası Tayin Cihazı	Gallenkamp	Ankara Üniversitesi, Anorganik Kimya Araştırma Laboratuvarı
IR Spektrumu Kayıt Cihazı	Jasco FT/IR-430	Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü
Element Analizi Tayin Cihazı	LECO CHNS-932	Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Kütle Spektrumu Kayıt Cihazı	ESI-MS: Agilent 1100 MSD spektrometresi	Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
¹ H NMR Spektrumu Kayıt Cihazı	Varian Mercury 400 MHz FT spektrometresi	Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
¹³ C NMR Spektrumu Kayıt Cihazı		
HSQC pektrumu Kayıt Cihazı		
HMBC Spektrumu Kayıt Cihazı		
³¹ P NMR Spektrumu Kayıt Cihazı	Bruker DPX FT-NMR 500 MHz spektrometresi	Anadolu Üniversitesi, BİBAM
X-ışını Yapı Tayin Cihazı	Bruker-Kappa APEXII CCD	Atatürk Üniversitesi, Fizik Mühendisliği Bölümü
Transillüminatör	BioDoc Analyzer, Biometra	Gazi Üniversitesi, Biyoloji Bölümü

3.2 Yöntem

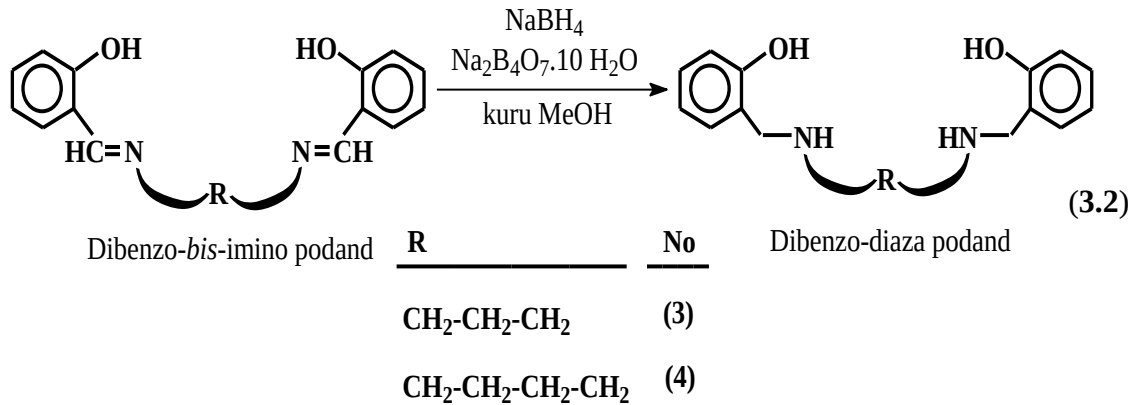
3.2.1 Dibenzo-*bis*-imino podandlar (1 ve 2)' nin sentez yöntemi

Dibenzo-*bis*-imino podandlar (1 ve 2), salisilaldehitin 1,3-diaminopropan ve 1,4-diaminobütan ile kuru metanol ortamındaki kondenzasyon tepkimesi sonucunda sentezlendi (Tepkime 3.1) (Natsagdorj 2002).



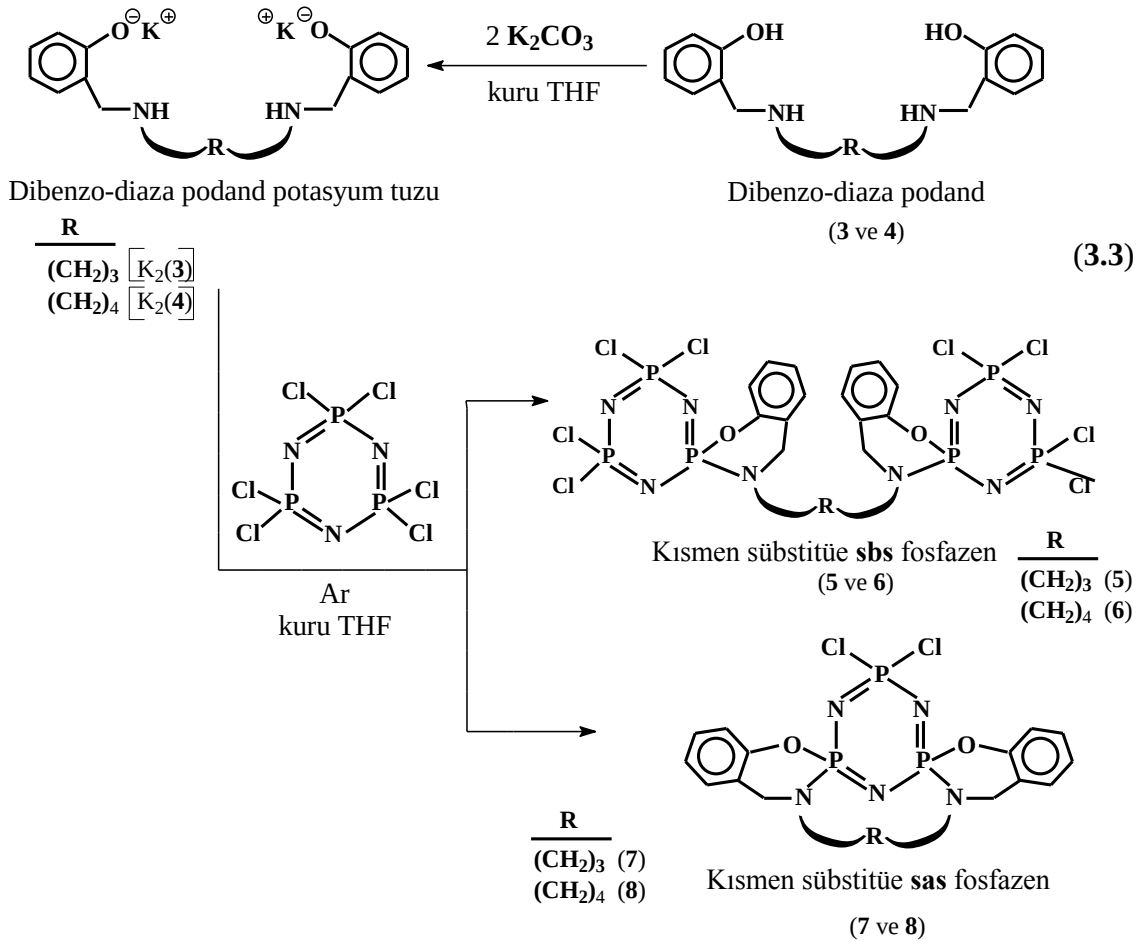
3.2.2 Dibenzo-diamino podandlar (3 ve 4)'ün sentez yöntemi

Dibenzo-diamino podandlar (3 ve 4), sırası ile dibenzo-*bis*-imino podandlar (1 ve 2)' nin kuru metanol ortamında NaBH₄/boraks ile indirgenmesi sonucu elde edildi (Tepkime 3.2) (Natsagdorj 2002).



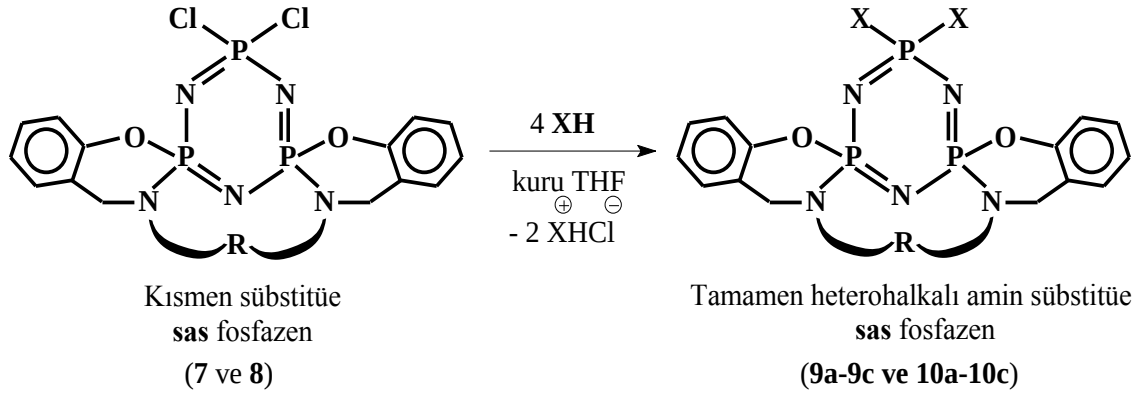
3.2.3 Kısmen süstitüe sbs (5 ve 6) ve sas (7 ve 8) fosfazen türevlerinin sentez yöntemi

Dibenzo-diaza podandlar (3 ve 4)' ün kuru THF ortamında ve argon atmosferinde K_2CO_3 ile oluşturulan potasyum tuzlarının, $N_3P_3Cl_6$ ile tepkimesinden hem kısmen süstitüe **sbs** (5 ve 6) hem de **sas** (7 ve 8) fosfazen türevleri elde edildi (Tepkime 3.3). **sbs** ve **sas** Fosfazen türevleri, kolon kromatografisi ile birbirlerinden ayrıldı (Bilge vd. 2004b). Tepkimelerde NEt_3 , açığa çıkan HCl 'yi $NEt_3.HCl$ tuzu oluşturarak ortamdan uzaklaştırmak için kullanıldı. Tepkimelerde NEt_3 kullanımının **sbs** ve **sas** yapılarının ürün verimliliği üzerindeki etkisini araştırmak için iki yöntem izlendi.



3.2.4 Tamamen amin süstitüe sas (9a–9c ve 10a–10c) fosfazen türevlerinin sentez yöntemi

Tamamen heterohalkalı amin süstitüe sas (9a–9c) ve (10a–10c) fosfazenler, kısmen süstitüe sas 7 ve 8 fosfazenlerin kuru THF ortamında ve argon atmosferinde pirolidin, 4-(2-aminoetil)morfolin (AEM) ve 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD)’ nin aşırısı ile tepkimesinden elde edildi. Tepkimelerde heterohalkalı aminin fazlası, süstitüsyon tepkimelerinde açığa çıkan HCl’yi heterohalkalı amin.HCl tuzu şeklinde tutmak için kullanıldı (Tepkime 3.4).



R	X	No
CH ₂ -CH ₂ -CH ₂		(9a)
		(9b)
		(9c)
CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂		(10a)
		(10b)
		(10c)

[3.4]

3.2.5 Bileşiklerin antimikrobiyel aktivitelerinin belirlenmesinde kullanılan agar kuyucuk yöntemi

Gram pozitif ve gram negatif bakteriler, Nutrient Broth Agar steril edilmiş 120 mm çapındaki petri kabına konuldu. Besiyeri katılaştıktan sonra, önceden hazırlanmış bakteri kültüründen (10^8 hücre/mL) 100 µL petri kabının yüzeyine ilave edildi ve drigalski çubuğu ile besiyeri üzerinde homojen bir şekilde yayılması sağlandı. Sentezlenen bileşiklerin (5, 6, 7, 8, 9a-9c ve 10a-10c) 50 µL'lik çözeltisi, bakteri ekilmiş besiyeri üzerinde açılan kuyucuklara dikkatlice ilave edildi ve 37 °C'ta 24 saat kültüre edildi. Mantar Sabouraud Dextrose Agar ortamında büyütüldü ve 30 °C'ta 72 saat inkübe edildi. Hazırlanan ortam kültür süspansiyonu ile karıştırıldı ve kaba döküldü. 6.0 mm çaplı kuyucuklar hazırlandı ve test edilecek bileşikler kuyucuklara ilave edildi. İnkübasyondan sonra, inhibisyon çapı mm olarak ölçüldü. *Ampisilin* (penisilin grubu bir antibiyotik) ve *Chloramphenicol* (geniş bir antibakteriyel spektruma sahip olan ve bakteri çoğalmasını önleyen yani bakteriostatik bir antibiyotik) antibakteriyel kontrol ve *Ketoconazole* (mantarlara karşı etki gösteren bir antibiyotik) anti-fungal kontrol için kullanıldı. Deneyler üç kez tekrar edildi.

3.2.6 Bileşiklerin DNA ile etkileşiminin incelenmesinde kullanılan agaroz jel elektroforez yöntemi

Sentezlenen bileşiklerin (5, 6, 7, 8, 9a-9c ve 10a-10c), plazmit DNA (pBR322) ile etkileşimleri agaroz jel elektroforez yöntemi ile incelendi. Bu bileşikler 1,4-dioksanda çözüldü. Plazmit DNA ile bileşiklerin 2500-312 µM arasında değişen konsantrasyonlarındaki çözeltileri, kültür kabında, 24 saat ve 37 °C'ta kültüre edildi. İnkübe edilme işleminden sonra bileşik-DNA karışımlarının numunelerinden alınan, 10 µL'lik örnekler, %1 agaroz jele yüklendi ve tris asetat tamponu (TAE) altında, 3 saat ve 80 V'ta elektroforez işlemi uygulandı (Cheng vd. 2006, Okumuş vd. 2011). Daha sonra bu jel, ethidyum bromür (0.5 µg/mL) ile boyandı ve bir transillüminatör kullanılarak UV ışığı altında görüntülendi ve bir video-kamera ile fotoğraflanarak TPEG dosyası olarak kaydedildi. Deneyler üç kez tekrarlandı.

4. DENEYSEL BÖLÜM

4.1 Dibenzo-bis-imino Podandlar (1 ve 2)

{N,N'-Bis(salisiliden)-1,3-propandiamin (1)}: 500 mL'lik iki ağızlı bir balona salisilaldehit (11.10 g, 90 mmol)'in 100 mL kuru MeOH'deki çözeltisi konuldu. Buz banyosunda soğutulan bu çözeltiye, 1,3-diaminopropan (3.60 g, 48 mmol)'ın 50 mL MeOH içerisindeki çözeltisi yavaş yavaş damlatma hunisi ile ilave edildi. Oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldıktan sonra 1 gece buzdolabında bekletilen çözeltiden elde edilen sarı renkli kristaller süzüldü, verim: %68 (19.3 g), e.n. 59 °C (Bilge vd. 2002).

{N,N'-Bis(salisiliden)-1,4-bütandiamin (2)}: 500 mL'lik iki ağızlı bir balona salisilaldehit (17.1 g, 140 mmol)'in 15 mL kuru MeOH'deki çözeltisi konuldu. Buz banyosunda soğutulan bu çözeltiye, 1,4-diaminobütan (6.20 g, 70 mmol)'ın 7 mL kuru MeOH'deki çözeltisi yarım saatin içerisinde damla damla ilave edildi. Oda sıcaklığında 6 saat karıştırılan çözeltinin 1 gece buzdolabında bekletilmesi ile elde edilen sarı renkli kristaller süzüldü, verim: %65 (12.3 g), e.n. 89 °C (Bilge vd. 2002).

4.2 Dibenzo-diaza Podandlar (3 ve 4)

{Bis[N,N'-(2-hidroksibenzil)]-1,3-diaminopropan (3)}: Tek ağızlı 500 mL'lik bir balona dibenzo-bis-imino podand (1) (12.9 g, 46.0 mmol) ve kuru MeOH (300 mL) konuldu ve üzerine düz geri soğutucu takıldı. Ilık çözeltiye öncelikle Na₂B₄O₇·10 H₂O (8.00 g, 21.0 mmol) ve ardından NaBH₄ (6.94 g, 183.0 mmol) parça parça ilave edildi. Çözelti 1 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra 4 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. MeOH, berrak çözeltinin hacmi 30 mL oluncaya kadar vakum altında uzaklaştırıldı. 200 mL saf suyun ilavesi ile oluşan süspansiyon CH₂Cl₂ ile (3x100 mL) ekstrakte edildi. CH₂Cl₂ fazı, susuz CaSO₄ ile kurutulduktan sonra döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Ürün dietil eterden kristallendirildi, verim: %72 (9.4 g), e.n. 107 °C (Bilge vd. 2004b).

{Bis[N,N'-(2-hidroksibenzil)]-1,4-diaminobütan (4)}: Tek ağızlı 500 mL'lik bir balona dibenzo-bis-imino podand (2) (12.4 g, 42.0 mmol) ve kuru MeOH (400 mL) konuldu ve üzerine düz geri soğutucu takıldı. Ilık çözeltiye öncelikle Na₂B₄O₇·10 H₂O (6.00 g, 15.0 mmol) ve ardından NaBH₄ (5.00 g, 135.0 mmol) parça parça ilave edildi. Çözelti 1 saat geri soğutucu altında kaynatıldıktan sonra 5 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. MeOH, berrak çözeltinin hacmi 30 mL oluncaya kadar vakum altında uzaklaştırıldı. 200 mL saf suyun ilavesi ile oluşan süspansiyon CH₂Cl₂ ile (3x100 mL) ekstrakte edildi. CH₂Cl₂ fazı, susuz CaSO₄ ile kurutulduktan sonra döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Ürün dietil eterden kristallendirildi, verim: %71 (9.5 g), e.n. 105 °C (Bilge vd. 2004b).

4.3 Kısmen Sübstitüe sbs (5 ve 6) ve sas (7 ve 8) Fosfazen Türevleri

sbs Fosfazen türevi *{3,3''-propan-1,3-diilbis[4',4',6',6'-tetraklor-3,4-dihidrospiro [1,3,2]benzoxazafosforine-2,2'λ⁵-[4λ⁵,6λ⁵][1,3,5,2,4,6]-triazatrifosforin]} (5)}* ve **sas fosfazen türevi** *{18,19,20-Trihidro-8,8-diklor-6λ⁵,8λ⁵,10λ⁵-6,10-nitrilo-16H,22H-[1,3,5,7,2,4,6]tetrazatrifosfesino[2,1-b:6,7-b']bis[1,3,2]benzoksazafosforin (7)}*

1. Yöntem: 500 mL'lik üç ağızlı bir balona dibenzo-diamino podand (3) (2.00 g, 6.9 mmol)'ün 200 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon gazı geçirilen çözeltiye 200 °C'deki fırında 1 saat süre ile bekletilen K₂CO₃ (3.72 g, 27.0 mmol) ilave edildi ve çözelti geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Buz banyosu ile soğutulan ve içerisinden argon gazı geçirilen çözeltiye N₃P₃Cl₆ (2.40 g, 6.9 mmol)'nın 50 mL kuru THF içerisindeki çözeltisi 1 saat içerisinde damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında 72 saat boyunca karıştırıldı. Oluşan aminopodand.hidroklorür tuzu ve K₂CO₃'ün fazlası süzüldü. THF'nin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, 50 mL benzende çözöldü ve aynı çözücü kullanılarak silika jel (30 g) dolgulu kolon kromatografisine tabi tutuldu. Kolondan ilk ayrılan bileşik **sbs 5**'tir. Rf: 0.65. Çözücünün uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı CH₃CN'den kristallendirildi, verim: %47 (1.37 g), e.n.164 °C. Kolon kromatografisinde ikinci olarak ayrılan bileşik **sas 7**'dir. Rf: 0.26. Çözücü karışımının uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı CH₃CN'den kristallendirildi, verim: %35 (0.59 g), e.n.223 °C.

2. Yöntem: $N_3P_3Cl_6$ 2.40 g, 6.9 mmol), dibenzo-diamino podand (**3**) (2.00 g, 6.9 mmol), K_2CO_3 (3.72 g, 27.0 mmol) ve trietilamin (2.73 g, 27.0 mmol) kullanıldı. **sbs** Fosfazen 5 ve **sas** fosfazen 7 için verimler sırası ile %20 (1.16 g) ve %65 (2.46 g) olarak hesaplandı.

sbs Fosfazen türevi *{3,3''-Bütan-1,4-diilbis[4',4',6',6'-tetraklor-3,4- dihidrospiro [1,3,2-benzoksazafosforin-2,2' λ^5]-[4 λ^5 ,6 λ^5][1,3,5,2,4,6]-triazatrifosforin]] (6)}* ve **sas** fosfazen türevi *{18,19,20,21-Tetrahidro-8,8-diklor-6 λ^5 ,8 λ^5 ,10 λ^5 -6,10-nitrilo-16H,23H-[1,3,5,7,2,4,6]tetraazatrifosfoundesino[2,1-b:6,7-b']bis[1,3,2]benzoksazafosforin (8)}*

1.Yöntem: 500 mL'lik üç ağızlı bir balona dibenzo-diamino podand (**4**) (2.00 g, 6.7 mmol)'ün 200 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon gazı geçirilen çözeltiye 200 °C'deki fırında 1 saat süre ile bekletilen K_2CO_3 (3.68 g, 26.6 mmol) ilave edildi ve çözelti geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Buz banyosu ile soğutulan ve içerisinden argon gazı geçirilen çözeltiye $N_3P_3Cl_6$ (2.31 g, 6.7 mmol)'nın 50 mL kuru THF içerisindeki çözeltisi 1 saat içerisinde damla damla ilave edildi. Damlatma işlemi bittikten sonra çözelti oda sıcaklığında 72 saat boyunca karıştırıldı. Oluşan aminopodand.hidroklorür tuzu ve K_2CO_3 'ün fazlası süzüldü ve THF'nin döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, 50 mL benzende çözöldü ve aynı çözöcö karışımı kullanılarak silika jel (30 g) dolgulu kolon kromatografisine tabi tutuldu. Kolondan ilk ayrılan bileşik **sbs 6**'dır. Rf: 0.62. Çözöcö karışımının uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı benzenden kristallendirildi, verim: %25 (0.70 g), e.n.110 °C. Kolon kromatografisinde ikinci olarak ayrılan bileşik **sas 8**'dir. Rf: 0.27. Çözöcö karışımının uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı benzende kristallendirildi, verim: %18 (0.30 g), e.n.199 °C.

2.Yöntem: $N_3P_3Cl_6$ (2.31 g, 6.7 mmol), dibenzo-diamino podand (**4**) (2g, 6.7 mmol), K_2CO_3 (3.68 g, 26.6 mmol) ve trietilamin (2.69 g, 26.6 mmol) kullanıldı. **sbs** Fosfazen 6 ve **sas** fosfazen 8 için verimler sırası ile %17 (0.96 g) ve %53 (1.77 g) olarak hesaplandı.

4.4 Tamamen Heterohalkalı Amin Sübstitüe sas (9a–9c ve 10a–10c) Fosfazen Türevleri

4.4.1 *mezo-18,19,20-Trihidro-8,8-dipirolidin-1-il-6λ⁵,8λ⁵,10λ⁵-6,10-nitrilo-16H,22H [1,3,5,7,2,4,6]tetrazatrifosfonino[2,1b:6,7-b']bis[1,3,2]benzoksazafosforin (9a)*

Üç ağızlı 250 mL'lik bir balonda bileşik (7) (0.50 g, 1.0 mmol)'nin 150 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon gazı geçirilen bu çözeltiye oda sıcaklığında 30 mL kuru THF'de çözölmüş pirolidin (0.43 g, 6.1 mmol) yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. Çözelti 18 saat 200 °C sıcaklıkta karıştırılmaya devam edildi. Oluşan C₄H₉N.HCl tuzu süzölerek ortamdan ayrıldı ve çözöcünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı 20 mL benzen/THF karışımında (3:1) çözöldü ve silika jel (15 g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Rf: 0.84. Çözöcö karışımının uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı CH₃CN'den kristallendirildi, verim: %73 (0.42 g), e.n.190 °C.

4.4.2 *mezo-18,19,20-Trihidro-8,8-di-4-(2-aminoetil)morfolin-1-il-6λ⁵,8λ⁵,10λ⁵-6,10-nitrilo-16H,22H[1,3,5,7,2,4,6]tetrazatrifosfino[2,1-b:6,7-b']bis[1,3,2]benzoksazafosforin (9b)*

Üç ağızlı 250 mL'lik bir balonda bileşik (7) (0.60 g, 1.2 mmol)'nin 150 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon gazı geçirilen bu çözeltiye oda sıcaklığında 30 mL kuru THF'de çözölmüş 4-(2-aminoetil)morfolin (AEM) (0.95 g, 7.3 mmol) yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. Çözelti 60 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Oluşan C₆H₁₄ON₂.HCl tuzu süzölerek ortamdan ayrıldı ve çözöcünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı 20 mL THF'de çözöldü ve silika jel (15 g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Rf: 0.2. Çözöcö karışımının uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı CH₃CN'den kristallendirildi, verim: %67 (0.55 g), e.n.66 °C.

4.4.3 mezo-18,19,20-Trihidro-8,8-di-1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan-1-il-6 λ^5 ,8 λ^5 ,10 λ^5 -6,10-nitrilo-16H,22H[1,3,5,7, 2,4,6] tetrazatrifosfonino[2,1b:6,7-b]bis[1,3,2]benzoksazafosforin (9c)

Üç ağızlı 250 mL'lik bir balonda bileşik (7) (1.00 g, 2.0 mmol)'nin 150 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon gazı geçirilen bu çözeltiye oda sıcaklığında 30 mL kuru THF'de çözülmüş 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) (1.74 g, 12.2 mmol) yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. Çözelti 21 saat 200 °C'de karıştırılmaya devam edildi. Oluşan C₇H₁₃O₂N.HCl tuzu süzülerek ortamdan ayrıldı ve çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı 20 mL benzen'de çözüldü ve silika jel (15 g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Rf: 0.63. Çözücü karışımının uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı CH₃CN'den kristallendirildi, verim: %41 (0.60 g), e.n.190 °C.

4.4.4 mezo-18,19,20,21-Tetrahidro-8,8-dipirolidin-1-il-6 λ^5 ,8 λ^5 ,10 λ^5 -6,10-nitrilo-16H,23H[1,3,5,7,2,4,6]tetrazatrifosfonino[2,1b:6,7-b]bis[1,3,2] benzoksazafosforin (10a)

Üç ağızlı 250 mL'lik bir balonda bileşik (8) (0.70 g, 1.4 mmol)'in 150 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon gazı geçirilen bu çözeltiye oda sıcaklığında 30 mL kuru THF'de çözülmüş pirolidin (0.59 g, 8.4 mmol) yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. Çözelti 29 saat 200 °C sıcaklıkta karıştırılmaya devam edildi. Oluşan C₄H₉N.HCl tuzu süzülerek ortamdan ayrıldı ve çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı 20 mL benzen/THF karışımında (5:1) çözüldü ve silika jel (15 g) dolgulu kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Rf: 0.44. Çözücü karışımının uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı CH₂Cl₂/n-hekzan karışımından (5:1) kristallendirildi, verim: %73 (0.42 g), e.n.167 °C.

4.4.5 mezo-18,19,20,21-Di-4-(2-aminoetil)morfolin-1-il-6 λ^5 ,8 λ^5 ,10 λ^5 -6,10-nitrilo-16H,23H[1,3,5,7,2,4,6]tetrazatrifosfonino[2,1b:6,7-b']bis[1,3,2] benzoksazafosforin (10b)

Üç ağızlı 250 mL'lik bir balonda bileşik (8) (0.50 g, 1.0 mmol)'in 150 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon gazı geçirilen bu çözeltiye oda sıcaklığında 30 mL kuru THF'de çözölmüş 4-(2-aminoetil)morfolin (AEM) (0.77 g, 6.0 mmol) yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. Çözelti 64 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Oluşan C₆H₁₄ON₂.HCl tuzu süzölerek ortamdan ayrıldı ve çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı 20 mL THF'de çözüldü ve silika jel (15 g) dolgulı kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Rf: 0.2. Çözücü karışımının uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı CH₂Cl₂'den kristallendirildi, verim: % 51 (0.35 g), e.n.67 °C.

4.4.6 mezo-18,19,20,21-Di-1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan-1-il-6 λ^5 ,8 λ^5 ,10 λ^5 -6,10-nitrilo-16H,23H[1,3,5,7,2,4,6]tetrazatrifosfonino[2,1b:6,7-b']bis[1,3,2] benzoksazafosforin (10c)

Üç ağızlı 250 mL'lik bir balonda bileşik (8) (0.50 g, 1.0 mmol)'in 150 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon gazı geçirilen bu çözeltiye oda sıcaklığında 30 mL kuru THF'de çözölmüş 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) (0.85 g, 5.94 mmol) yarım saat içerisinde damla damla ilave edildi. Çözelti 40 saat 200 °C sıcaklıkta karıştırılmaya devam edildi. Oluşan C₇H₁₃O₂N.HCl tuzu süzölerek ortamdan ayrıldı ve çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı 20 mL benzen/THF karışımında (3:1) çözüldü ve silika jel (15 g) dolgulı kolon kullanılarak kolon kromatografisine tabi tutuldu. Rf: 0.62. Çözücü karışımının uzaklaştırılması ile geride kalan beyaz katı diklorometan/n-hekzan karışımından (5:1) kristallendirildi, verim: % 54 (0.42 g), e.n.196 °C.

5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

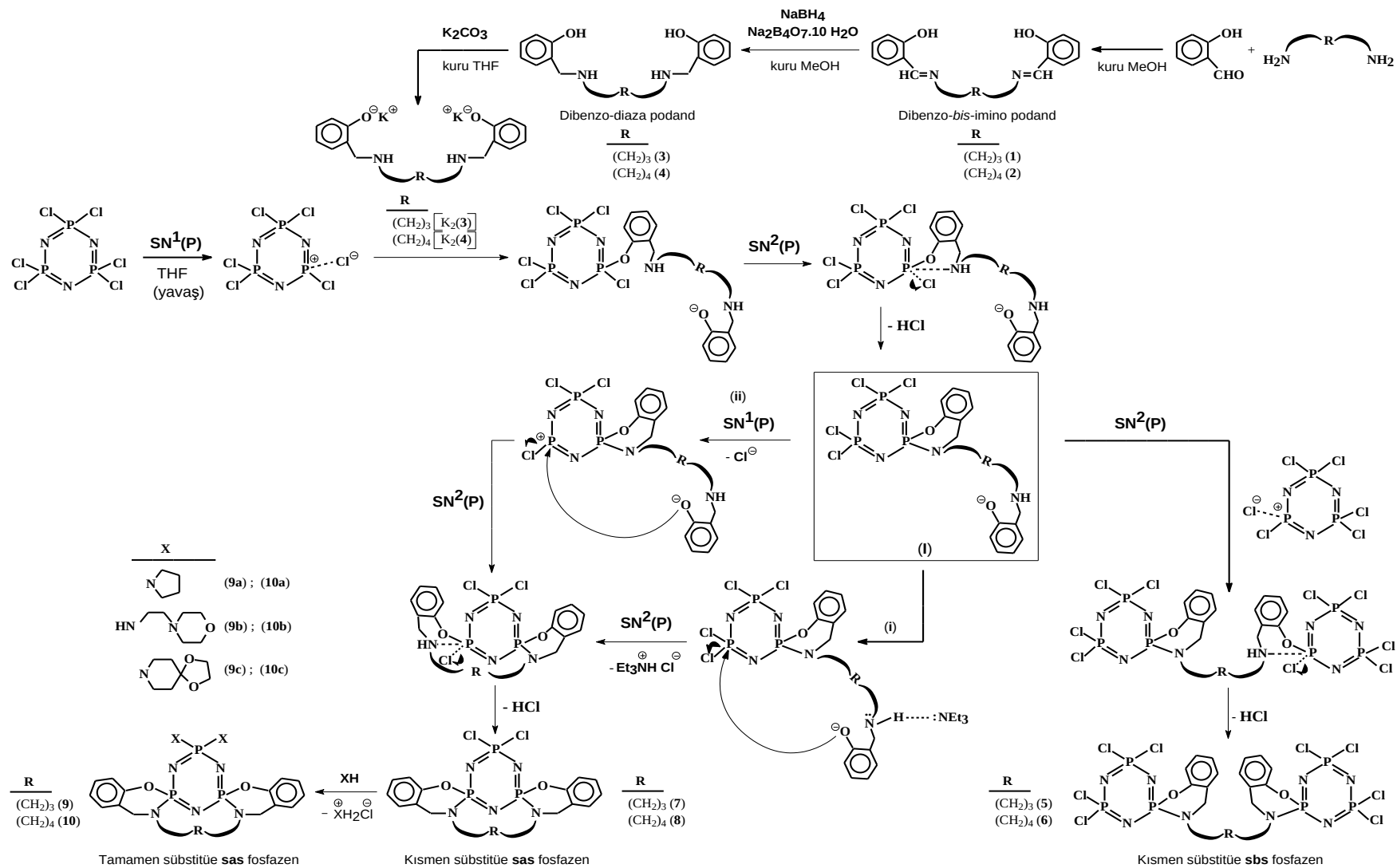
5.1 Bileşiklerin Sentezi ile İlgili Yorumlar

Bu çalışmada, salisilaldehitin kuru MeOH ortamında 1,3-diaminopropan ve 1,4-diaminobütan ile etkileştirilmesinden dibenzo-*bis*-imino podandlar (**1** ve **2**) elde edildi. Dibenzo-*bis*-imino podandlar (**1** ve **2**)'nin kuru MeOH ortamında NaBH₄/boraks ile indirgenmesinden dibenzo-diamino podandlar (**3** ve **4**) hazırlandı. Dibenzo-*bis*-imino podandlar (**1** ve **2**) ve dibenzo-diamino podandlar (**3** ve **4**)'ün sentezi Natsagdorj'un Doktora tezinde belirtildiği gibi gerçekleştirildi (Natsagdorj 2002). **sbs** (**5** ve **6**) ve **sas** (**7** ve **8**) Fosfazenler, dibenzo-diamino podandlar (**3** ve **4**)'ün kuru THF ortamında ve argon atmosferinde halkalı trimer N₃P₃Cl₆ ile tepkimesinden sentezlendi (Bilge vd. 2004a). Öncelikle dibenzo-diamino podandlar (**3** ve **4**)'ün K₂CO₃ ile K⁺ tuzları [K₂(**3**) ve K₂(**4**)] hazırlandı, daha sonra bu potasyum tuzları N₃P₃Cl₆ ile etkileştirildi. N₃P₃Cl₆ halkasından bir klorür anyonunun ayrılması ile fosfazenyum katyonu [N₃P₃Cl₅]⁺ 'nın oluşumu ile S_N¹P mekanizması üzerinden başlayan tepkime, dibenzo-diamino podandlar (**3** ve **4**)'deki fenolik oksijenin pozitif yüklü fosfora bağlanması ile devam etmektedir. Azot atomunun, oksijenin bağlandığı fosfor atomuna atağı sonucunda HCl asidin ayrılması ile 6-üyeli *spiro*-halkasına sahip olan ara ürün (**I**) oluşmaktadır. **sas** ve **sbs** İskeletlerinin oluşumu bu ara ürün üzerinden gerçekleşmektedir. Ara ürün (**I**)'deki fenolik oksijenin aynı halkadaki farklı fosfor atomuna bağlanması sonucunda **sas** (**7** ve **8**), farklı fosfazen halkasındaki fosfor atomuna bağlanması sonucunda **sbs** (**5** ve **6**) yapıları elde edilmektedir. Ancak bu tepkimeler, yeni bir çalışma olarak daha yüksek verimlerde **sas** veya **sbs** iskeletlerinin sentezini araştırmak için trietilamin (NEt₃) kullanılmaksızın (ii) ve trietilamin kullanılarak (i) iki farklı yol izlenerek gerçekleştirildi (Şekil 5.1). İlk tepkimede NEt₃ kullanılmaksızın 1 mol N₃P₃Cl₆, 2 mol dibenzo-diamino podand potasyum tuzu [K₂(**3**) ve K₂(**4**)] ile etkileştirildi (Şekil 5.1, ii). Tepkimelerde dibenzo-diamino podandlar (**3** ve **4**)'ün 1 mol fazlası, açığa çıkan HCl asidi dibenzo-diamino podand.2HCl tuzunu oluşturarak tutmak amacı ile kullanıldı. İkinci tepkime, NEt₃ kullanılarak 1 mol N₃P₃Cl₆ ve 1 mol dibenzo-diamino podand potasyum tuzu [K₂(**3**) ve K₂(**4**)]'ün etkileştirilmesi ile gerçekleştirildi (Şekil 5.1, i). NEt₃, tepkimede açığa çıkan HCl asidi NEt₃.HCl tuzu oluşturarak tutmak amacı ile kullanıldı. Dibenzo-

diamino podandlar (**3** ve **4**)'ün $N_3P_3Cl_6$ ile tepkimesinden hem **sbs** (**5** ve **6**) hem de **sas** (**7** ve **8**) fosfazen türevleri elde edildi ve bu fosfazen türevleri kolon kromatografisi ile birbirinden ayrıldı. Ancak, tepkimelerde NEt_3 'ün kullanılmasına bağlı olarak farklı verimlerde **sbs** ve **sas** fosfazen türevleri elde edildi. $N_3P_3Cl_6$ 'nın $K_2(3)$ ve $K_2(4)$ tuzları ile 1:2 mol oranındaki tepkimesi, NEt_3 yokluğunda daha yüksek verimlerde **sbs** (**5** için %47 ve **6** için %25) **sbs** ve daha düşük verimlerde **sas** (**7** için %35 ve **8** için %18) yapılarını verdiği görüldü. HCl akseptörü olarak NEt_3 'ün varlığında gerçekleştirilen $N_3P_3Cl_6$ ve $K_2(3)$ ve $K_2(4)$ tuzları arasındaki 1:1 mol oranındaki tepkimelerde, **sas** yapılarının veriminin **sbs** yapılarının veriminden daha yüksek olduğu belirlendi. Bu durum, Şekil 5.1(i)'de gösterilen ara ürün (**I**)'in oluşumundan sonra NEt_3 'ün ara ürün (**I**)'in serbest N–H ucundaki H ile hidrojen bağı vererek oksijen atomunun fosfora atağını kolaylaştırmasından kaynaklanabilir. Hem **sbs** (**5** ve **6**) hem de **sas** (**7** ve **8**) fosfazenlerin verimi dibenzo-diaza podandlar (**3** ve **4**)'ün zincir uzunluğuna [$R=(CH_2)_n$] da bağlıdır. Örneğin daha kısa alkil zincirine [$R=(CH_2)_3$] sahip **sas** (**7** için %65) ve **sbs** (**5** için %20) bileşiklerinin verimi, $R=(CH_2)_4$ alkil zincirine sahip **sas** (**8** için %53) ve **sbs** (**6** için %17) bileşiklerinin veriminden daha yüksektir.

Tamamen heterohalkalı amin [pirolidin (**9a** ve **10a**), AEM (**9b** ve **10b**) ve DASD (**9c** ve **10c**)] süstitüe **sas** fosfazenler, sırası ile **sas** (**7** ve **8**)'in heterohalkalı aminlerin aşırısı ile tepkimesinden elde edildi. Heterohalkalı aminlerin aşırısı, tepkimelerde açığa çıkan HCl asidi heterohalkalı amin.HCl tuzu oluşturarak tutmak amacı ile kullanıldı.

Literatürde $N_3P_3Cl_6$ 'nın propan-1,3-diamin ve bütan-1,4-diamin ile tepkimesinden sadece *spiro*-fosfazen türevleri elde edilmiştir (Willson 1987). Bu nedenle **sbs** (**5** ve **6**) ve **sas** (**7** ve **8**) fosfazen türevleri propan-1,3-diamin ve bütan-1,4-diamin parçalarına sahip *bino*- ve *ansa*- yapılarının ilk örnekleridir. Bu yüzden **sas** (**9a–9c** ve **10a–10c**) fosfazenler, bu sınıf bileşiklerin yeni örneklerindendir. $K_2(3)$ ve $K_2(4)$ tuzlarının $N_3P_3Cl_6$ ile tepkimesi, iki stereojenik fosfor atomunun oluşumunu sağladığından önemlidir. Bu nedenle elde edilen tüm **sas** fosfazen türevleri iki eşdeğer kiral fosfor atomu içermektedir ve bu fosfor atomlarının konfigürasyonları *R* ve *S*'dir. Yani bu bileşikler için *mezo* yapısı söz konusudur.



Şekil 5.1 $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 'nın dibenzo-diaza podandlar (**3** and **4**) ile tepkime mekanizması ve **sas** (**9a–9c** and **10a–10c**) fosfazenlerin sentezi

5.2 Sentezlenen Bileşiklerin Element Analizi Sonuçları

Sentezlenen tamamen süstitüe *spiro-ansa-spiro-* (**9a–9c ve 10a–10**) fosfazen türevleri için element analizi sonuçları, çizelge 5.1’de verilmiştir. Bileşiklerin element analizi sonuçları ile hesaplanan değerler arasındaki yakınlık, bileşikler için öngörülen yapıları doğrulamaktadır.

Çizelge 5.1 Sentezlenen bileşiklerin element analizi sonuçları [Analiz (hesaplanan)]

Bileşik No	Kapalı Formülü	Mol Kütlesi	%C	%H	%N
(9a)	C ₂₅ H ₃₄ N ₇ O ₂ P ₃	557	54.04 (53.86)	6.02 (6.14)	17.28 (17.58)
(9b)	C ₂₉ H ₄₄ N ₉ O ₄ P ₃	673	51.19 (51.55)	6.59 (6.56)	18.55 (18.65)
(9c)	C ₃₁ H ₄₂ N ₇ O ₆ P ₃	701	53.25 (53.07)	5.97 (6.03)	13.86 (13.97)
(10a)	C ₂₆ H ₃₆ N ₇ O ₆ P ₃	571	54.56 (54.64)	6.43 (6.35)	17.03 (17.15)
(10b)	C ₃₀ H ₄₆ N ₉ O ₄ P ₃	689	51.71 (52.28)	4.04 (6.71)	18.35 (18.25)
(10c)	C ₃₂ H ₄₄ N ₇ O ₆ P ₃	715	54.01 (53.72)	6.63 (6.20)	13.23 (13.71)

5.3.1 Kütle spektrumu ile ilgili yorumlar

Bileşiklere ait Elektrospray İyonization yöntemine (ESI-MS) göre kaydedilen kütle spektrumları, Ek 1’de sırası ile sayfa 110–119’de verilmiş ve spektrum değerlendirmeleri çizelge 5.2’de gösterilmiştir. Tamamen heterohalkalı amin süstitüe **sas (9a–9c ve 10a–10c)** fosfazenlerin kütle spektrumunda %100 bağıl bollukta $[MH]^+$ iyon piki gözlenmiştir. Bununla birlikte moleküllerden fosfazen halkasına süstitüe olmuş bir veya iki heterohalkalı amin grubunun ayrılmasına karşılık gelen iyon piklerinin **9b, 9c, 10a, 10b ve 10c** bileşikleri için gözlenmesi, tamamen heterohalkalı amin süstitüe **sas** fosfazenler için heterohalkalı amin gruplarının kaybı ile parçalanmanın başlangıçta ekzosiklik P-N bağlarının kopması şeklinde gerçekleştiğini göstermektedir.

Çizelge 5.2 Sentezlenen fosfazen türevlerinin kütle spektroskopisi sonuçları

Bileşik No	İyon	Kütlesi (m/z)	Bağıl Bolluk (%)
(9a)	$[MH]^+$	558	100
(9b)	$[MH]^+$ $[MH-AEM]^+$ $[MH-2AEM]^+$	676 547 418	100 17 7
(9c)	$[MH]^+$ $[MH-DASD]^+$	702 560	100 13
(10a)	$[MH]^+$ $[MH-Pyr]^+$	572 502	100 2
(10b)	$[MH]^+$ $[MH-AEM]^+$ $[MH-2AEM]^+$ $[AEMH]^+$	690 561 432 131	100 15 3 47
(10c)	$[MH]^+$ $[DASDH]^+$	716 143	100 2

5.4 IR Spektrumu ile İlgili Yorumlar

sbs (5 ve 6) ve **sas** (7, 8, 9a–9c ve 10a–10c) Fosfazenlere ait IR spektrumları EK-2’de sırası ile sayfa 120–129’de ve gözlenen karakteristik pikler çizelge 5.3’te verilmiştir.

Çizelge 5.3 Sentezlenen bileşikler için IR spektrum verileri ($\nu \text{ cm}^{-1}$)

Bileşik No	$\nu_{\text{C-H (arom.)}}$	$\nu_{\text{C-H (alif.)}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	$\nu_{\text{P=N}}$	$\nu_{\text{P-Cl}}$	$\nu_{\text{C-O}}$	$\nu_{\text{N-H}}$
(5)	3051	2852–2920	1587	1182 ; 1248	582	–	–
(6)	3068	2837–2948	1587	1186 ; 1252	584	–	–
(7)	3045	2837–2927	1585	1178 ; 1215	594	–	–
(8)	3066	2851–2952	1587	1182 ; 1242	594	–	–
(9a)	3045	2840–2948	1587	1187	–	–	–
(9b)	3045	2854–2953	1587	1178	–	1152	3321
(9c)	3061	2830–2956	1585	1192	–	1155	–
(10a)	3070	2866–2958	1585	1174	–	–	–
(10b)	3062	2856–2954	1587	1171	–	1115	3336
(10c)	3066	2864–2926	1585	1173 ; 1211	–	1150	–

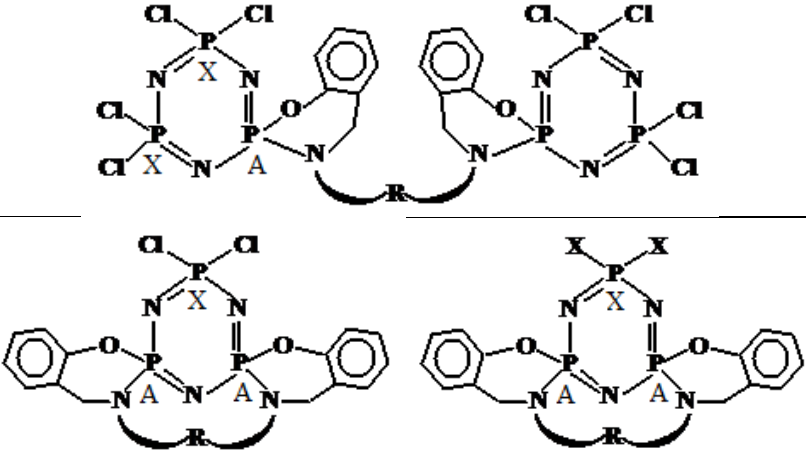
Sentezlenen tüm fosfazen türevleri, aromatik halka içermektedir ve bu nedenle IR spektrumlarında $3041\text{--}3070 \text{ cm}^{-1}$ de aromatik C-H bağlarına ve 1586 cm^{-1} de C=C bağlarına ait gerilme titreşimleri görülmektedir. **sbs** (5 ve 6) ve **sas** (7, 8, 9a–9c ve 10a–10c) fosfazenlerin IR spektrumunda bu bileşikler için karakteristik olan P=N bağına ait gerilme titreşimleri $1171\text{--}1252 \text{ cm}^{-1}$ de gözlenmektedir. Kısmen sübtitüe **sas** (7 ve 8) fosfazenler için 594 cm^{-1} de gözlenen P–Cl bağlarına ait gerilme titreşimleri, tamamen heterohalkalı amin sübtitüe **sas** (9a–9c ve 10a–10c) fosfazenlerin IR spektrumunda P–Cl bağlarının yerini P–N bağlarının almasından dolayı görülmemektedir. Bu durum sübtitüyon tepkimelerinin gerçekleştiğini göstermektedir. Bununla birlikte AEM (9b ve 10b) ve DASD (9c ve 10c) sübtitüe fosfazenler için karakteristik olan C–O–C eterik bağlarına ait bandlar $1115\text{--}1155 \text{ cm}^{-1}$ aralığında görülmektedir. Ayrıca, AEM sübtitüe fosfazenlerin IR spektrumu, yaklaşık 3330 cm^{-1} de N–H gerilme titreşimlerini vermektedir.

5.5 NMR Spektrumu ile İlgili Yorumlar

5.5.1 ^{31}P NMR spektrumları ile ilgili yorumlar

sbs (5 ve 6) ve **sas** (7, 8, 9a–9c ve 10a–10c) Fosfazenlere ait ^{31}P NMR kimyasal kayma değerleri çizelge 5.4’te ve ^{31}P NMR spektrumları Ek 3’te sırası ile sayfa 130–139’de verilmiştir.

Çizelge 5.4 **sbs** (5 ve 6) ve **sas** (7, 8, 9a–9c ve 10a–10c) Fosfazenlerin ^{31}P NMR verileri (CDCl_3 , δ ppm)

					
Bileşik	Spin sistemi	δClPCl	δXPX	δOPN	$^2J_{\text{PP}}$
(5)	AX_2	P_X :25.09	–	P_A :6.78	$^2J_{\text{AX}}$:55.7
(6)	AX_2	P_X :23.89	–	P_A :5.75	$^2J_{\text{AX}}$:56.2
(7)	A_2X	P_X :32.28	–	P_A :15.95	$^2J_{\text{AX}}$:69.4
(8)	A_2X	P_X :32.28	–	P_A :15.83	$^2J_{\text{AX}}$:69.4
(9a)	A_2X	–	P_X :22.20	P_A :19.50	$^2J_{\text{AX}}$:56.6
(9b)	A_2X	–	P_X :23.60	P_A :18.50	$^2J_{\text{AX}}$:59.3
(9c)	A_2X	–	P_X :25.90	P_A :19.00	$^2J_{\text{AX}}$:58.4
(10a)	A_2X	–	P_X :22.60	P_A :16.55	$^2J_{\text{AX}}$:54.0
(10b)	A_2X	–	P_X :23.00	P_A :15.90	$^2J_{\text{AX}}$:58.7
(10c)	A_2X	–	P_X :25.90	P_A :15.80	$^2J_{\text{AX}}$:55.8

sbs Yapısındaki fosfazen türevleri (**5** ve **6**) AX_2 spin sistemine sahip bir ^{31}P NMR spektrumu verirken, **sas** yapısındaki (**7**, **8**, **9a–9c** ve **10a–10c**) fosfazenler A_2X spin sistemine sahip bir spektrum vermektedir. Bu nedenle ^{31}P NMR spektrumundaki üçlü ve ikili piklerin yerlerinden yararlanılarak, dibenzo-diamino podandlar (**3** ve **4**) ile $N_3P_3Cl_6$ 'nın tepkimesinden elde edilecek olan bileşiklerin **sas** ya da **sbs** iskeletlerinden hangisine sahip olduğu kolaylıkla anlaşılabilir. Kısmen süstitüe **sbs** fosfazen türevleri (**5** ve **6**), ^{31}P NMR spekturumunda iki OPN fosfor atomunu gösteren üçlü ve dört ClPCl fosfor atomunu gösteren ikili pik vermektedir. Kısmen (**7** ve **8**) ve tamamen (**9a–9c** ve **10a–10c**) süstitüe **sas** fosfazenlerin ^{31}P NMR spektrumunda üçlü ve ikili pik görülmektedir. İkili pik **sas** yapısındaki iki OPN fosforunu üçlü pik ise bileşikler (**7** ve **8**) ve (**9a–9c** ve **10a–10c**) için sırası ile ClPCl ve XPX fosforlarını göstermektedir. Süstitüsyon ile daha elektronegatif olan Cl-atamları yerine amin gruplarının geçmesi ile beklenildiği gibi özellikle geminal süstitüsyonun olduğu fosforların kimyasal kayma değerinde $\delta \sim 8.0$ ppm'lik bir azalma söz konusudur. Bu durum, amin gruplarının bağlı olduğu fosfor atomuna elektron verdiğini göstermektedir. Tamamen heterosiklik amin süstitüe **sas** fosfazen türevleri (**9a–9c** ve **10a–10c**)'nin iki bağ öteden P-P eşleşmeleri, ($^2J_{PP}$), kısmen süstitüe **sas** fosfazenler (**7** ve **8**)'in eşleşme sabitlerine göre oldukça küçüktür.

5.5.2 ^{13}C NMR spektrumları ile ilgili yorumlar

sbs (**5** ve **6**) ve **sas** (**7**, **8**, **9a–9c** ve **10a–10c**) Fosfazenlere ait ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri çizelge 5.5 ve çizelge 5.6'da ve ^{13}C NMR spektrumları Ek 4'te sırası ile sayfa 140–155'te verilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumundan elde edilen pikler, moleküllerin yarı parçasındaki karbon sayısına eşittir. Bu durum, bileşiklerin çözeltide simetrik olduğunu göstermektedir. Tamamen süstitüe **sas** (**9a–9c** ve **10a–10c**) fosfazen türevlerinin HSQC spektrumu, gerek *ansa*-halkalarındaki gerekse süstitüent halkalarındaki NCH_2CH_2 , $NCH_2 OCH_2$ ve OCO C-sinyallerinin yerlerinin belirlenmesinde oldukça yararlıdır ve bileşiklerin HSQC spektrumu vasıtasıyla bu karbon sinyalleri çok rahatlıkla birbirinden ayırt edilebilmektedir.

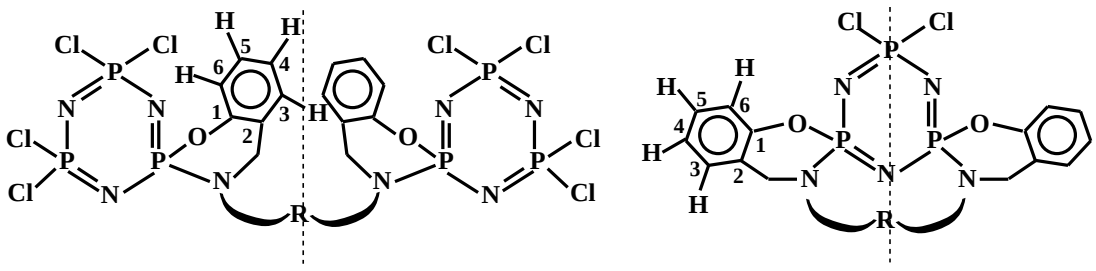
Sentezlenen, kısmen süstitüe **sbs** (5 ve 6), **sas** (7 ve 8) ve tamamen süstitüe **sas** (9a–9c ve 10a–10c) fosfazenlerin ^{13}C NMR spektrumunda ArCH_2N karbonları için kimyasal kayma değeri $\delta \approx 49.0$ ppm de görölmektedir. Bu fosfazen türevlerinden **sbs** (5 ve 6) için *bino*- ve **sas** (7, 8, 9a–9c ve 10a–10c) için *ansa*-köprülerindeki NCH_2CH_2 ve NCH_2 karbonlarının kimyasal kayma değeri sırası ile $\delta \approx 25.0$ ve 48.0 ppm de gözlenmektedir. Bu NCH_2CH_2 ve NCH_2 karbon sinyalleri, heterosiklik amin süstitüentlerindeki NCH_2CH_2 ve NCH_2 karbon sinyallerinden kolaylıkla ayırt edilebilmektedir. **sas** (7 ve 8) Türevlerindeki Cl-atomlarının heterohalkalı aminler ile tamamen süstitüe olduğunu gösteren en önemli deliller, tamamen süstitüe **sas** (9a–9c ve 10a–10c) fosfazenlerin ^{13}C NMR spektrumunda amin süstitüentlerine ait karbon sinyallerinin (9a–9c ve 10a–10c için NCH_2CH_2 ve NCH_2 , 9b, 9c, 10b ve 10c için OCH_2 ; 9c ve 10c için OCO) gözlenmesidir. Pirolidin (9a ve 10a), AEM (9b ve 10b) ve DASD (9c ve 10c) süstitüe **sas** fosfazenlerin ^{13}C NMR spektrumuna göre geminal heterohalkalı amin süstitüentleri, eşdeğer değildir ve küçük kimyasal kayma değeri farklılıkları ile NCH_2CH_2 [pirolidin, AEM ve DASD, (9a hariç)] ve NCH_2 [pirolidin, AEM ve DASD] için iki sinyal vermektedir. Benzer bir durum, OCH_2 [AEM (9b hariç) ve DASD] ve OCO [DASD] karbon sinyalleri için de görölmektedir. çizelge 5.5 ve çizelge 5.6’da görölen şematik **sas** yapısından da anlaşılacağı üzere heteroamin süstitüentlerinden birisi 1,3-propandiamin ve 1,4-bütandiamin parçasındaki N-atomlarını görürken diğeri *spiro*-halkasındaki ArOCH_2 oksijenlerini yine aynı eşit mesafeden görmektedir.

Üç bağ öteden karbon-fosfor eşleşme sabitleri ($^3J_{\text{PC}}$); pirolidin (9a ve 10a), AEM (9b ve 10b) ve DASD (9c ve 10c) süstitüe **sas** fosfazenlerin NCH_2CH_2 süstitüent karbonları için gözlenmektedir. Diğeri taraftan iki bağ öteden karbon-fosfor eşleşme sabitleri ($^2J_{\text{PC}}$), pirolidin (9a ve 10a) ve DASD (9c ve 10c) süstitüe **sas** fosfazenlerin heteroalkalı amin süstitüentlerinin NCH_2 karbonları için görölmektedir.

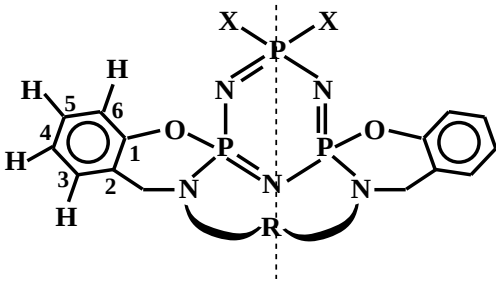
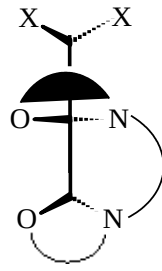
Bileşiklerdeki aromatik karbon atomları ile fosfor atomları arasındaki eşleşmeler, C_1 , C_2 ve C_6 numaralı karbon atomları için görölmektedir. Bu eşleşmeler ($^2J_{\text{PC}1}$, $^3J_{\text{PC}2}$ ve $^3J_{\text{PC}6}$), **sas** (7, 8, 9a–9c ve 10a–10c) fosfazenler için üçlü (triplet) pik olarak görölmektedir. **sas**

Fosfazenler için gözlenen bu üçlü pikler, ikincil etkiden (second order effect) (Bilge vd. 2004a, 2005) kaynaklanabilir. Bu üçlü piklere ait eşleşme sabitleri, uç sinyaller dikkate alınarak hesaplanmıştır.

Çizelge 5.5 Kısmen süstitüe **sbs** (5 ve 6) ve **sas** (7 ve 8) fosfazenlerin ^{13}C NMR spektrum verileri (CDCl_3 , δ ppm, J Hz)

					
C		(5)	(6)	(7)	(8)
NCH ₂ CH ₂		26.4	24.7 ³ J _{PC} =4.2	26.8	26.8
NCH ₂		46.0 ² J _{PC} =3.7	47.3 ² J _{PC} =3.7	49.1	49.1
ArCH ₂ N		48.9	47.9	50.2	50.2
ArC	C ₁	150.2 ² J _{PC} =8.0	149.9 ² J _{PC} =8.5	150.9 ² J _{PC} =6.2	150.8 ² J _{PC} =6.2
	C ₂	123.8 ³ J _{PC} =7.5	123.7 ³ J _{PC} =7.3	123.7 ³ J _{PC} =7.8	123.7 ³ J _{PC} =8.4
	C ₃	127.0	126.6	127.0	127.0
	C ₄	124.8	124.3	124.2	124.1
	C ₅	129.5	129.1	129.2	129.2
	C ₆	119.1 ³ J _{PC} =8.3	118.7 ³ J _{PC} =8.3	119.3 ³ J _{PC} =9.1	119.4 ³ J _{PC} =9.2

Çizelge 5.6 Tamamen süstitüe **sas** (9a–9c ve 10a–10c) fosfazenlerin ^{13}C NMR spektrum verileri (CDCl_3 , δ ppm, J Hz)

				 Tamamen süstitüe sas fosfazen yapılarının şematik gösterimi		
C	(9a)	(9b)	(9c)	(10a)	(10b)	(10c)
NCH ₂ CH ₂	ansa 25.4 pirolidin 26.6 ³ J _{PC} = 9.2	ansa 25.1 AEM 59.2 ³ J _{PC} = 7.7 59.3 ³ J _{PC} = 7.6	ansa 23.5 DASD 35.6 ³ J _{PC} = 6.1 35.9 ³ J _{PC} = 6.1	ansa 23.7 pirolidin 26.4 ³ J _{PC} = 10.0 26.5 ³ J _{PC} = 9.3	ansa 25.4 AEM 59.0 ³ J _{PC} = 7.6 59.1 ³ J _{PC} = 7.6	ansa 23.4 DASD 35.3 ³ J _{PC} = 6.8 35.7 ³ J _{PC} = 7.5
NCH ₂	ansa 48.9 pirolidin 46.4 ³ J _{PC} = 4.6 46.6 ³ J _{PC} = 3.8	ansa 49.2 AEM 53.5 53.7 AEM (morf.) 37.0 37.8	ansa 48.9 DASD 42.7 ² J _{PC} = 3.1 43.1 ² J _{PC} = 3.1	ansa 44.7 pirolidin 46.3 ² J _{PC} = 3.8 46.7 ² J _{PC} = 3.8	ansa 47.6 AEM 53.5 AEM (morf.) 37.2 37.3	ansa 44.4 DASD 42.4 ² J _{PC} = 2.3 43.0 ² J _{PC} = 3.9
OCH ₂	—	67.2	64.4 64.5	—	67.1 67.2	64.3 64.2
OCO	—	—	107.2 107.9 ⁴ J _{PC} = 1.5	—	—	107.5 107.9
ArCH ₂ N	49.5	49.5	49.5	48.9	48.4	48.7
ArC	C ₁	151.6 ² J _{PC} = 6.8	151.2 ² J _{PC} = 6.1	151.4 ² J _{PC} = 6.1	151.4 ² J _{PC} = 7.6	151.0 ² J _{PC} = 7.6
	C ₂	123.6 ³ J _{PC} = 7.7	123.5 ³ J _{PC} = 7.6	123.5 ³ J _{PC} = 7.7	124.6 ³ J _{PC} = 6.1	124.0 ³ J _{PC} = 6.1
	C ₃	126.7	126.7	126.6	126.3	126.2
	C ₄	122.8	123.1	123.0	122.8	122.7
	C ₅	128.3	128.5	128.4	128.2	128.1
	C ₆	119.2 ³ J _{PC} = 9.3	119.0 ³ J _{PC} = 9.2	119.2 ³ J _{PC} = 9.3	119.0 ³ J _{PC} = 9.3	118.8 ³ J _{PC} = 8.5

5.5.3 ^1H NMR spektrumları ile ilgili yorumlar

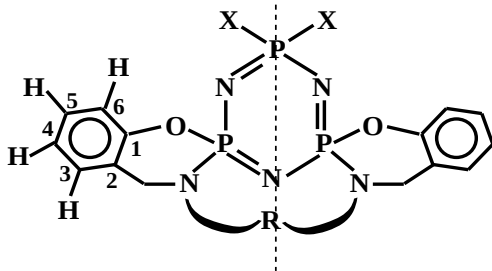
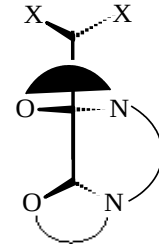
sbs (5 ve 6) ve **sas** (7, 8, **9a–9c** ve **10a–10c**) Fosfazenlere ait ^1H NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 5.7 ve Çizelge 5.8’de ve ^1H NMR spektrumları Ek 5’te sırası ile sayfa 156–171)’de verilmiştir. Ayrıca **sas** (**9a–9c** ve **10a**) fosfazen türevlerinin HSQC spektrumu ve **sas** (**9b** ve **9c**)’nin HMBC spektrumu sırası ile Ek 6’da sayfa 172–177 ve EK 7’de sayfa 178 ve 179’de sunulmuştur. **sas** Fosfazen türevleri (7, 8, **9a–9c** ve **10a–10c**)’nin *ansa*-halkalarındaki NCH_2CH_2 ve NCH_2 protonları sırası ile $\delta=1.26\text{--}2.18$ ve $\delta=2.95\text{--}3.62$ ppm aralığında görülmektedir. Kısmen süstitüe **sas** 7 ve 8 fosfazenlerdeki Cl-atomlarının tamamının heteroalkalı aminler (pirolidin, AEM ve DASD) ile yer değiştirdiğini ve dolayısı ile tamamen süstitüe **sas** (**9a–9c** ve **10a–10c**) fosfazen türevlerinin sentezlendiğini gösteren en iyi deliller, süstitüe olmuş heterohalkalı amin protonlarına ait piklerin (**9a–9c** ve **10a–10c** için NCH_2CH_2 ve NCH_2 , **9b**, **9c**, **10b** ve **10c** için OCH_2) gözlenmesidir. Tamamen süstitüe **sas** (**9a–9c** ve **10a–10c**) fosfazenlerin ArCH_2N protonları, birbirinden farklı iki kimyasal kayma değerinde ($\delta\sim 4.08$ ve $\delta\sim 4.35$ ppm) çoklu pikler olarak görülmektedir. Tamamen pirolidin, AEM ve DASD süstitüe **sas** (**9a–9c** ve **10a–10c**) fosfazenler için kaydedilen HSQC spektrumu (EK-6), bileşiklerdeki alifatik ve aromatik hidrojen ve karbonların kimyasal kayma değerlerinin belirlenmesinde oldukça yararlıdır. **sas** (**9a–9c** ve **10a–10c**) Fosfazenlerin ^1H NMR spektrumunda aynı fosfor atomuna bağlı olan heterohalkalı amin (pirolidin, AEM ve DASD) süstitüentlerinin NCH_2CH_2 (**9a** için 1.83 ve 1.87 ppm, **9b** için 2.53 ve 2.58 ppm, **9c** için 1.68 ve 1.78 ppm, **10a** için 1.80 ve 1.88 ppm, **10b** için 2.49 ve 2.54 ppm ve **10c** için 1.68 ve 1.85 ppm), NCH_2 (**9a** için 3.25 ve 3.28 ppm, **9b** için 3.12 ve 3.14 ppm, **10a** için 3.21 ve 3.24 ppm, **10b** için 3.02 ve 3.06 ppm ve **10c** için 2.96 ve 3.95 ppm) proton sinyallerinin küçük kimyasal kayma değeri farklılıkları ile iki farklı kimyasal kayma değerinde görülmesi, süstitüentlerdeki proton çevrelerinin birbirine eşdeğer olmadığını ifade etmektedir. ^{13}C NMR spektrumu ile ilgili yorumlar bölümünde de ifade edildiği gibi, süstitüentlerinden birisinin 1,3-propandiamin veya 1,4-bütandiamin parçasındaki N-atomlarını diğerinin *spiro*-halkasındaki ArOCH_2 oksijenini görmesi, bu protonların kimyasal çevresini farklılandırmaktadır. Ayrıca fosfazen türevleri için **sas** iskeletindeki dört farklı aromatik halka protonu (**H**₃, **H**₄, **H**₅ ve **H**₆), ikişer adet ikili ve üçlü sinyaller vermektedir.

Çizelge 5.7 Kısmen süstitüe **sbs** (5 ve 6) ve **sas** (7 ve 8) fosfazenlerin ^1H NMR spektrum verileri (CDCl_3 , δ ppm, J Hz)

H	(5)	(6)	(7)	(8)
NCH_2CH_2	2.02 (ç,2H) $^3J_{\text{PH}}=7.1$	1.72 (ü,4H) $^3J_{\text{HH}}=5.9$	1.88 (ç,1H) 2.02 (ç,1H)	2.18 (ç,4H)
NCH_2	3.17 (ç,4H) $^3J_{\text{PH}}=12.4$ $^3J_{\text{HH}}=7.1$	3.12 (ç,4H) $^3J_{\text{PH}}=11.8$ $^3J_{\text{HH}}=5.9$	3.41 (ç,4H)	3.38 (ç,4H)
ArCH_2N	4.28 (i,4H) $^3J_{\text{PH}}=15.6$	4.24 (i,4H) $^3J_{\text{PH}}=15.7$	4.26 (ç,4H)	4.27 (ç,4H)
ArH	H_3	7.07-7.14	7.07 (i,2H)	7.04-7.29
	H_4	7.07-7.14	7.05 (ü,2H)	7.04-7.29
	H_5	7.28 (ü,2H)	7.23 (ü,2H)	7.04-7.29
	H_6	7.07-7.14	7.06 (i,2H)	7.04-7.29
$^3J_{3-4}$	*	*	8.1	*
$^3J_{4-5}$	*	*	6.2	*
$^3J_{5-6}$	*	*	6.4	*

i: ikili, ü:üçlü; d:dörtlü, ç:çoklu pik.
 *Aromatik proton sinyallerinin iç içe geçmesinden dolayı hesaplanamamaktadır.

Çizelge 5.8 Tamamen süstitüe sas (9a–9c ve 10a–10c) fosfazenlerin ^1H NMR spektrum verileri (CDCl_3 , δ ppm, J Hz)

				 Tamamen süstitüe sas fosfazen yapılarının şematik gösterimi		
C	(9a)	(9b)	(9c)	(10a)	(10b)	(10c)
NCH₂CH₂	ansa 1.62 (ç,1H) 2.04 (ç,1H) pirolidin 1.83 (ç,4H) 1.87 (ç,4H)	ansa 1.61 (ç,1H) 2.09 (ç,1H) AEM 2.53 (ç,2H) $^3J_{\text{HH}}=5.2$ 2.58 (ç,2H) $^3J_{\text{HH}}=5.8$ $^2J_{\text{HH}}=20.4$	ansa 1.62 (ç,1H) 2.04 (ç,1H) DASD 1.68 (ü,4H) $^3J_{\text{HH}}=5.6$ 1.78 (ü,4H) $^3J_{\text{HH}}=5.6$	ansa 1.62 (ç,2H) 2.16 (ç,2H) pirolidin 1.80 (ç,4H) 1.88 (ç,4H)	ansa 1.26 (ç,2H) 1.68 (ç,2H) AEM 2.49 (ç,2H) $^3J_{\text{HH}}=4.8$ 2.54 (ç,2H) $^3J_{\text{HH}}=5.6$ $^2J_{\text{HH}}=18.8$	ansa 1.64 (ç,2H) 2.04 (ç,2H) DASD 1.68 (ü,4H) $^3J_{\text{HH}}=5.3$ 1.85 (ü,4H) $^3J_{\text{HH}}=5.3$
NCH₂	ansa 3.32 (ç,2H) 3.48 (ç,2H) pirolidin 3.25 (ç,4H) 3.28 (ç,4H)	ansa 3.34 (ç,2H) 3.45 (ç,2H) AEM 2.50 (ç,4H) AEM (morf.) 3.12 (ç,4H) $^3J_{\text{HH}}=5.2$ 3.14 (ç,4H) $^3J_{\text{HH}}=5.4$	ansa 3.24-3.44 (ç,4H) DASD 3.24-3.44 (ç,8H)	ansa 2.95 (ç,2H) 3.62 (ç,2H) pirolidin 3.21 (ç,4H) 3.24 (ç,4H)	ansa 3.23 (ç,2H) 3.34 (ç,2H) AEM 2.46 (ç,4H) AEM (morf.) 3.02 (ç,4H) $^3J_{\text{HH}}=5.2$ 3.06 (ç,4H) $^3J_{\text{HH}}=6.0$	ansa 3.3 (ç,4H) DASD 2.96 (ç,4H) 3.95 (ç,4H)
OCH₂	—	3.69 (ü,4H) $^3J_{\text{HH}}=4.4$ 3.74 (ü,4H) $^3J_{\text{HH}}=4.4$	3.95 (t,4H) 3.96 (t,4H)	—	3.67 (ü,4H) $^3J_{\text{HH}}=4.2$ 3.71 (ü,4H) $^3J_{\text{HH}}=4.2$	3.95 (t,4H) 4.00 (t,4H)
ArCH₂N	3.84 (ç,2H) 4.48 (ç,2H)	4.07 (ç,2H) 4.32 (ç,2H)	4.10 (ç,2H) 4.24 (ç,2H)	3.93 (ç,2H) 4.42 (ç,2H)	4.18 (ç,2H) 4.26 (ç,2H)	4.40 (ç,2H) 4.43 (ç,2H)
ArH	H₃	6.99 (i,2H)	6.94-6.84	6.99 (i,2H)	7.01 (i,2H)	7.01 (i,2H)
	H₄	6.94 (ü,2H)	6.94-6.84	6.93 (ü,2H)	7.00 (ü,2H)	6.95 (ü,2H)
	H₅	7.13 (ü,2H)	7.13 (ü,2H)	7.12 (ü,2H)	7.20 (ü,2H)	7.15 (ü,2H)
	H₆	6.96 (i,2H)	6.94-6.84	6.94 (i,2H)	6.94 (i,2H)	6.98 (i,2H)
$^3J_{3-4}$	6.0	*	7.2	7.2	8.8	8.0
$^3J_{4-5}$	7.7	*	7.7	7.8	8.0	7.6
$^3J_{5-6}$	7.2	*	9.2	8.4	8.0	7.2
t:tekli; i:ikili; ü:üçlü; d:dörtlü, ç:çoklu pik. *Aromatik proton sinyallerinin iç içe geçmesinden dolayı hesaplanamamaktadır.						

Bileşiklerdeki tüm karbon ve protonların yerleri, proton ve karbon atomları arasındaki $^1J_{(CH)}$ değerleri kullanılarak HSQC ve $^2J_{(CH)}$, $^3J_{(CH)}$, $^4J_{(CH)}$ ve $^{spatial}J_{(CH)}$ değerleri kullanılarak HMBC ile belirlendi (Çizelge 5.9).

Çizelge 5.9 Bileşik **9b** ve **9c** için 2D ^1H - ^{13}C HSQC ve HMBC korelasyonları

		HSQC	HMBC [$J(C,H)$]			
Atom		^1J	^2J	^3J	^4J	$^{spatial}J$
9b	NCH ₂ CH ₂ [<i>ansa</i>]	NCH ₂ CH ₂ [<i>ansa</i>]	—	—	—	—
	NCH ₂ CH ₂ [<i>AEM</i>]	NCH ₂ CH ₂ [<i>AEM</i>]	NCH ₂ [<i>AEM</i>]	—	—	—
	NCH ₂ [<i>ansa</i>]	NCH ₂ [<i>ansa</i>]	—	ArCH ₂ N	—	—
	NCH ₂ [<i>AEM</i>]	NCH ₂ [<i>AEM</i>]	—	—	—	—
	NCH ₂ [<i>AEM (morf.)</i>]	NCH ₂ [<i>AEM (morf.)</i>]	—	NCH ₂ CH ₂ [<i>AEM</i>]	—	—
	OCH ₂	OCH ₂	—	—	—	NCH ₂ [<i>AEM</i>]
	ArCH ₂ N	ArCH ₂ N	—	C ₁	C ₄	—
	ArH	H ₃	C ₃	—	ArCH ₂ N, C ₁ , C ₅	—
		H ₄	C ₄	C ₅ ,	C ₆	—
		H ₅	C ₅	C ₆	C ₁ , C ₃	—
		H ₆	C ₆	C ₁ , C ₅	C ₄	—
9c	NCH ₂ CH ₂ [<i>ansa</i>]	NCH ₂ CH ₂ [<i>ansa</i>]	—	—	—	—
	NCH ₂ CH ₂ [<i>DASD</i>]	NCH ₂ CH ₂ [<i>DASD</i>]	NCH ₂ [<i>DASD</i>], OCO	—	—	—
	NCH ₂ [<i>ansa</i>]	NCH ₂ [<i>ansa</i>]	—	—	—	—
	NCH ₂ [<i>DASD</i>]	NCH ₂ [<i>DASD</i>]	—	OCO	—	—
	OCH ₂	OCH ₂	—	OCO	—	—
	ArCH ₂ N	ArCH ₂ N	—	—	—	—
	ArH	H ₃	C ₃	—	—	NCH ₂ [<i>ansa</i>]
		H ₄	C ₄	—	—	—
		H ₅	C ₅	—	C ₁ , C ₃	—
		H ₆	C ₆	C ₁ , C ₅	C ₄	—

5.6 X-Işınları Kırınım Metresi İle İlgili Yorumlar

Kısmen sübstitüe **sas 8** fosfazen türevlerinin katı-hal yapısı, X-ışınları kırınım metresi ile aydınlatıldı. Bileşiğe ait deneysel veriler Çizelge 5.10'da, atomik koordinatlar ve termal parametreler Çizelge 5.11'de ve bileşiğe ait bağ uzunlukları ve bağ açıları Çizelge 5.12'de verilmiştir. **sas 8** Fosfazen türevinin kristal yapısı, Şekil 5.2'de görülmektedir. Bileşik (**8**)'in asimetrik birimi 1 mol koordine olmamış benzen molekülünü içermektedir. Bileşiğin Şekil 5.3'de verilen paketlenme diyagramından, benzen moleküllerinin fosfazen molekülleri arasındaki boşlukları doldurduğu görülmektedir. Moleküllerarası C-H...O hidrojen bağı [C16-H16 (0.930 Å); H16...O1 (2.608(3) Å); C16...O1 (3.464(6) Å); C16-H16...O1 (153.24 °); -x+1, -y, -z+1] iki fosfazen molekülünü dimerleştirmektedir ve dipol-dipol ve van der Waals etkileşimleri paketlenmede etkilidir. Bununla birlikte molekül içi C-H...N hidrojen bağı [C9-H9B (0.970(6) Å); H9B...N2 (2.571 (3) Å); C9...N2 (3.221(7) Å); C9-H9B...N2 (124.43 °); x, y, z] da bulunmaktadır

Çizelge 5.10 Bileşik (8) için kristallografik veriler

	(8)
Ampirik formülü	$C_{18}H_{20}Cl_2N_5O_2P_3 \cdot C_6H_6$
Renk/biçim	Renksiz / prizma
Mol kütlesi	580.31
Sıcaklık (K)	294(2)
Kullanılan radyasyon, grafit monokromatör	MoK $_{\alpha}$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$)
Kristal sistemi	P -1
Uzay grubu	triklinik
a, b, c ($\text{\AA}$)	9.6261(3), 10.9469(3), 14.6288(4)
α, β, γ ($^{\circ}$)	72.336(3), 89.163(3), 65.679(2)
V ($\text{\AA}^3$)	1327.63(7)
Z	2
Soğurma katsayısı (mm^{-1})	0.458
D_{calc} (Mg m^{-3})	1.452
Mak. Kristal boyutu. (mm)	$0.10 \times 0.15 \times 0.25$
θ (max) ($^{\circ}$)	27.65
Ölçülen yansımalar	4770
h, k, l Aralığı	$-12 < h < 9; -14 < k < 3; -18 < l < 15$
Difraktometre/tarama	Bruker-Kappa APEXII CCD/ φ and ω
Yansıma sayısı $I > 2 \sigma(I)$	3494
Uygulanan düzeltmeler	Lorentz-polarizasyonu
Bilgisayar programları	SHELXS97, SHELXL97, ORTEP-3, PLATON
Atomik saçılma faktörlerinin kaynağı	Int. Table for X-ray Cryst. Vol. IV, 1974
Yapı çözümü	Direkt metodlar
Hidrojen atomlarının işlemi	Geometric calculations
No. of parametreler var.	325
GOF	1.036
$R = \frac{\sum F_o - F_c }{\sum F_o }$	0.0634
R_w	0.1297
$(\Delta/\rho)_{\text{max}}$ (eA^{-3})	0.368
$(\Delta/\rho)_{\text{min}}$ (eA^{-3})	-0.267

Çizelge 5.11 Bileşik (8)'in atomik koordinatları ve termal parametreleri

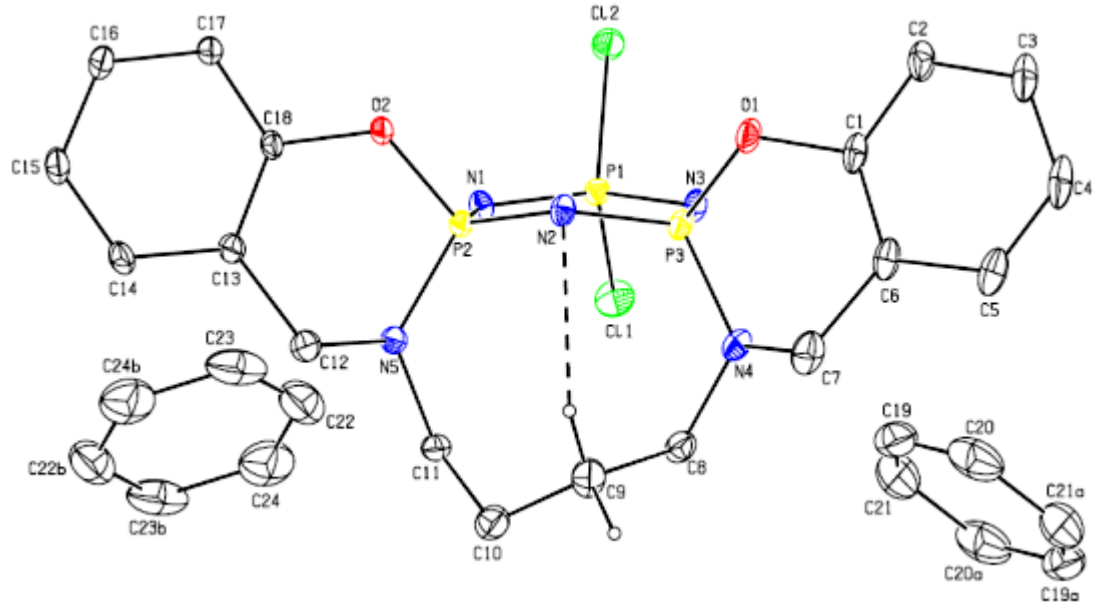
Atom	x	y	z	$U_{eq}/\text{\AA}^2$
C11	0.11117(16)	0.45687(14)	0.10271(8)	0.0806(4)
C12	0.04855(13)	0.32963(12)	0.30751(9)	0.0691(3)
P1	0.21160(11)	0.37989(9)	0.24043(7)	0.0416(2)
P2	0.51997(11)	0.21792(9)	0.30009(6)	0.0407(2)
P3	0.37718(12)	0.48981(9)	0.31563(7)	0.0454(3)
O1	0.3516(4)	0.5304(3)	0.41211(19)	0.0642(8)
O2	0.5876(3)	0.0745(2)	0.38760(17)	0.0550(7)
N1	0.3592(3)	0.2411(3)	0.2511(2)	0.0481(7)
N2	0.5090(3)	0.3352(3)	0.3451(2)	0.0467(7)
N3	0.2194(3)	0.5052(3)	0.2678(2)	0.0497(7)
N4	0.4211(4)	0.6137(3)	0.2450(2)	0.0574(8)
N5	0.6452(3)	0.1875(3)	0.2239(2)	0.0502(8)
C1	0.3037(5)	0.6697(4)	0.4133(3)	0.0605(11)
C2	0.2076(6)	0.7095(5)	0.4798(3)	0.0736(14)
H2	0.1722	0.6479	0.5206	
C3	0.1656(7)	0.8443(5)	0.4835(4)	0.0898(18)
H3	0.1022	0.8737	0.5286	
C4	0.2153(7)	0.9352(5)	0.4226(5)	0.0943(19)
H4	0.1834	1.0265	0.4251	
C5	0.3114(6)	0.8927(5)	0.3579(4)	0.0863(16)
H5	0.3457	0.9552	0.3171	
C6	0.3595(5)	0.7562(4)	0.3521(4)	0.0672(12)
C7	0.4685(6)	0.7012(5)	0.2853(4)	0.0828(15)
H7A	0.4704	0.7800	0.2331	
H7B	0.5713	0.6445	0.3201	
C8	0.4793(5)	0.5920(4)	0.1559(3)	0.0645(11)
H8A	0.4643	0.6827	0.1098	
H8B	0.4202	0.5552	0.1285	
C9	0.6517(6)	0.4884(6)	0.1713(4)	0.0839(15)
H9A	0.7109	0.5437	0.1561	
H9B	0.6804	0.4320	0.2392	
C10	0.6961(6)	0.3916(5)	0.1143(4)	0.0848(16)
H10A	0.8064	0.3351	0.1287	
H10B	0.6746	0.4484	0.0464	
C11	0.6200(5)	0.2910(4)	0.1287(3)	0.0597(11)
H11A	0.5101	0.3480	0.1115	
H11B	0.6544	0.2398	0.0829	
C12	0.8021(5)	0.0771(4)	0.2568(3)	0.0640(11)
H12A	0.8577	0.1063	0.2941	
H12B	0.8550	0.0627	0.2013	
C13	0.7980(4)	-0.0588(4)	0.3181(3)	0.0513(9)
C14	0.8999(5)	-0.1918(4)	0.3146(3)	0.0656(12)
H14	0.9727	-0.1979	0.2716	
C15	0.8942(5)	-0.3132(4)	0.3735(3)	0.0712(13)
H15	0.9637	-0.4011	0.3708	
C16	0.7857(5)	-0.3053(4)	0.4367(3)	0.0649(12)

Çizelge 5.11 Bileşik (8)'in atomik koordinatları ve termal parametreleri (devam)

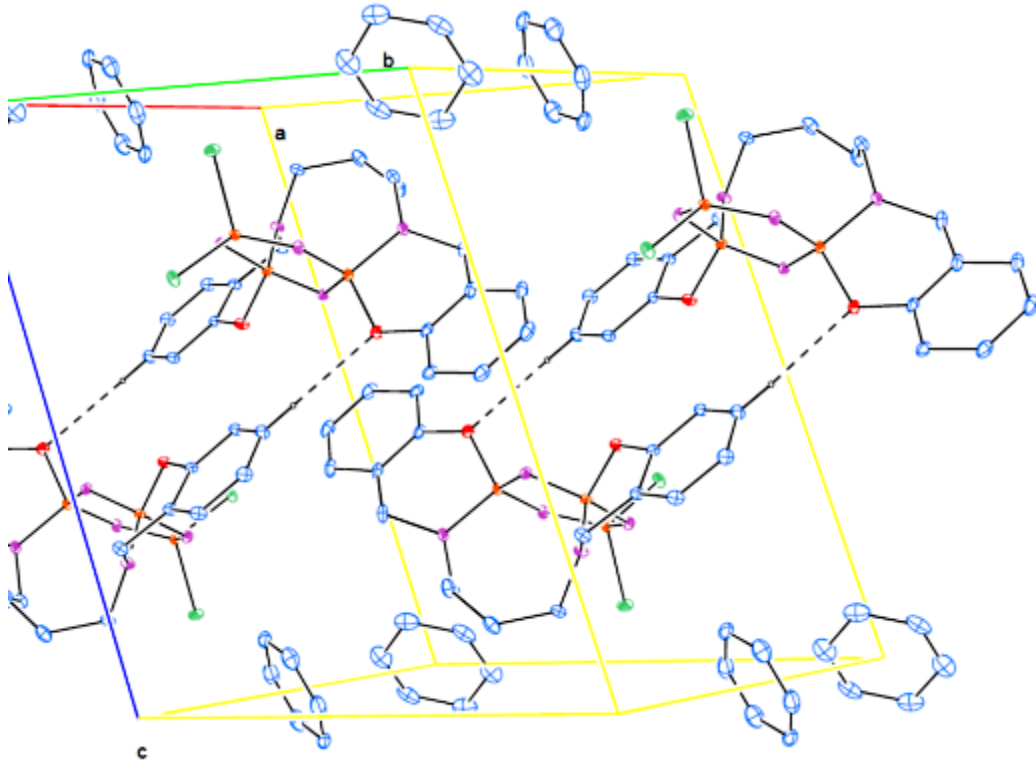
H16	0.7831	-0.3881	0.4772	
C17	0.6806(5)	-0.1752(4)	0.4402(3)	0.0530(9)
H17	0.6059	-0.1687	0.4818	
C18	0.6901(4)	-0.0558(3)	0.3802(2)	0.0449(8)
C19	1.0702(12)	-0.1339(10)	0.0576(9)	0.133(4)
H19	1.1206	-0.2272	0.0985	
C20	1.0985(10)	-0.029(2)	0.0816(7)	0.153(4)
H20	1.1637	-0.0500	0.1360	
C21	1.0192(15)	0.1099(13)	0.0159(13)	0.155(4)
H21	1.0321	0.1846	0.0261	
C22	0.3948(18)	1.1165(13)	0.0190(13)	0.162(5)
H22	0.3257	1.1943	0.0345	
C23	0.524(2)	1.0154(19)	0.0857(7)	0.156(5)
H23	0.5402	1.0259	0.1447	
C24	0.6295(12)	0.8955(14)	0.0616(11)	0.161(4)
H24	0.7154	0.8272	0.1051	

Çizelge 5.12 Bileşik (8)'in seçilmiş bağ uzunlukları (Å) ve bağ açıları (°)

(8)			
P1–Cl1	2.0147(14)	P2–N2	1.579(3)
P1–Cl2	2.0169(14)	P2–N5	1.631(3)
P1–N1	1.560(3)	P3–O1	1.590(3)
P1–N3	1.570(3)	P3–N2	1.570(3)
P2–O2	1.578(2)	P3–N3	1.605(3)
P2–N1	1.603(3)	P3–N4	1.641(3)
C7–N4–C8	117.3(4)	N2–P3–N3	113.61(15)
P1–N4–C7	120.8(3)	N1–P2–N2	114.60(15)
P3–N4–C8	116.1(3)	P1–N1–P2	120.14(17)
C11–N5–C12	116.1(3)	P2–N2–P3	125.41(19)
P2–N5–C11	120.9(3)	Cl1–P1–Cl2	98.91(7)
P2–N5–C12	120.9(3)	O1–P3–N4	102.53(16)
N1–P1–N3	121.21(16)	O2–P2–N5	102.89(14)
P1–N3–P3	120.97(18)	C8–C9–C10	116.0(5)

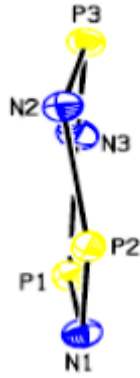


Şekil 5.2 Bileşik (8)'in ORTEP diyagramı



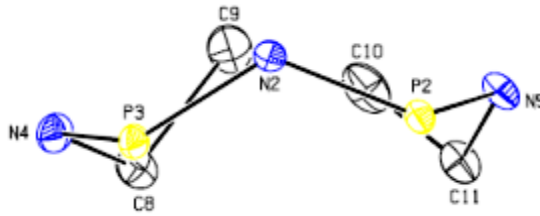
Şekil 5.3 Bileşik (8)'in paketlenme diyagramı

Cremer Pople parametresi (Q_T) (Cremer ve Pople 1975), halkaların düzlemsel olup olmadığını gösteren bir parametredir. Q_T değeri 0 veya 0'a yakın olan halkalar düzlemsel bir yapıya sahiptir. Bileşik (8)'in fosfazen halkası burkulmuş (twisted) konformasyona [Şekil 5.4; $\varphi_2 = -176.2(1)^\circ$, $\theta_2 = 66.1(1)^\circ$ (P1/N1/P2/N2/P3/N3)] sahiptir.

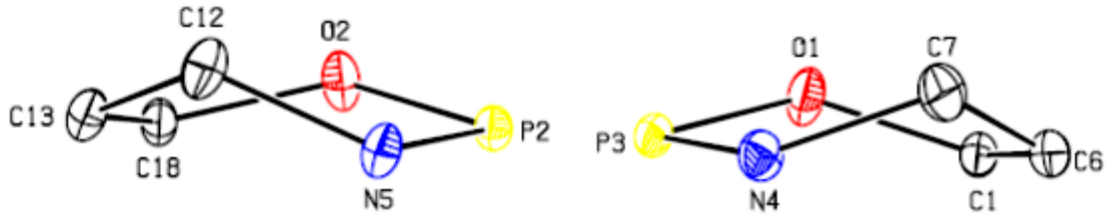


Şekil 5.4 Bileşik (8)'in fosfazen halkasının konformasyonu

Dokuz-üyeli *ansa*-halkası (P2/N2/P3/N4/C8/C9/C10/C11/N5) ve 6-üyeli *spiro*-halkaları (P2/N5/C12/C13/C18/O2) ve (P3/O1/C1/C6/C7/N4) burkulmuş konformasyona sahiptir. [Şekil 5.5; $Q_T = 1.180(5) \text{ \AA}$, $\varphi_2 = -116.2(5)^\circ$, $\varphi_3 = -70.3(3)^\circ$, $\varphi_4 = -127.0(8)^\circ$, $\theta_2 = 36.0(3)^\circ$, $\theta_3 = 69.9(3)^\circ$ (P2/N2/P3/N4/C8/C9/C10/C11/N5), Şekil 5.6; $Q_T = 0.540(4) \text{ \AA}$, $\varphi_2 = -71.4(7)^\circ$, $\theta_2 = 141.3(4)^\circ$ (P2/N5/C12/C13/C18/O2), $Q_T = 1.122(5) \text{ \AA}$, $\varphi_2 = -77.5(3)^\circ$, $\theta_2 = 133.6(3)^\circ$ (P3/O1/C1/C6/C7/N4)].

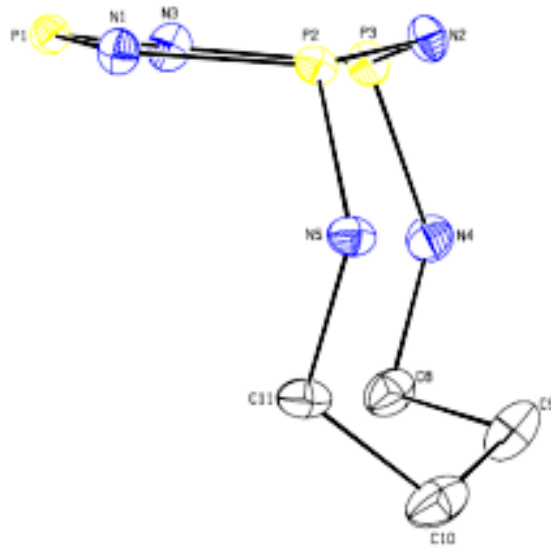


Şekil 5.5 Bileşik (8)'in 9-üyeli *ansa* halkasının konformasyonu

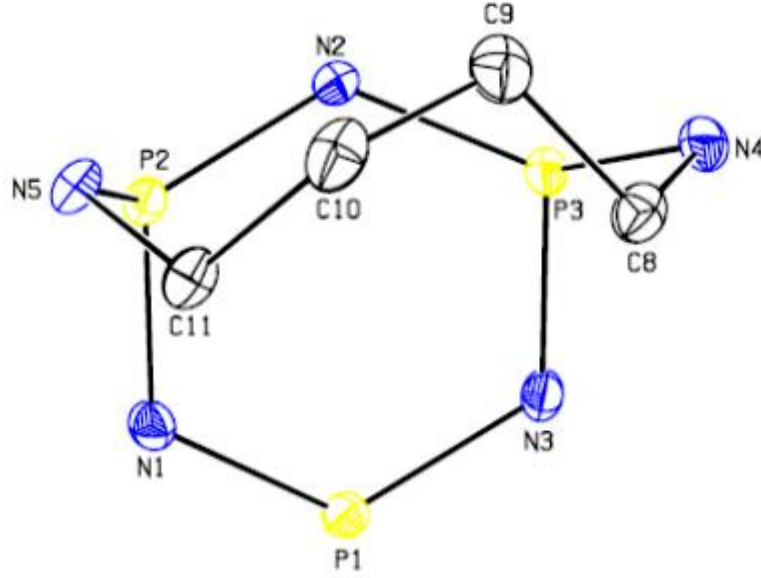


Şekil 5.6 Bileşik (8)'in 6-üyeli *spiro* halkalarının [(P2/N5/C12/C13/C18/O2) ve (P3/O1/C1/C6/C7/N4)] konformasyonu

Bileşik (8)'in *ansa*-halkası ve fosfazen halkasından oluşan bisiklik sistemi, sofa konformasyonundadır (Şekil 5.7) ve her bir halka, düzlemsel olmayan iki yarı parça [(P2/N1/P1/N3/P3) ve (P3/N4/C8/C9/C10/C11/N5/P2)] ile V-şeklindedir. İki yarı parçadan birisi (P2/N1/P1/N3/P3) düzlemsele yakınken, diğer yarısı (P2/N5/C9/C8/N4/P3) taç konformasyonundadır (Şekil 5.8).



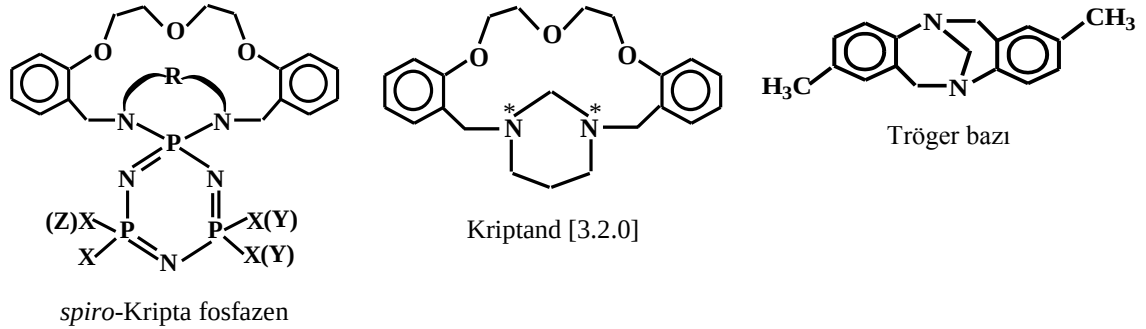
Şekil 5.7 Bileşik (8)'in *ansa* halkası ve fosfazen halkasından oluşan bisiklik sistemi



Şekil 5.8 Bileşik (8)'in *ansa* ve fosfazen halkasının konformasyonu

Bileşik (8)'de N4 ve N5 atomları etrafındaki bağ açılarının toplamı sırası ile $354.2(3)^\circ$ and $357.9(3)^\circ$ dir. Bu açı değerleri, N4 ve N5 atomlarının hibritleşmesinin üçgen düzlem olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, azot atomlarına üç farklı süstitüent bağlı olmasına ve azot atomları etrafındaki P–N tek bağlarında bir dönme engelliliği olmasına rağmen N4 ve N5 atomları stereojenik değildir ve dolayısı ile bileşik için atropizomerlik söz konusu değildir (Bilge vd. 2004b, 2006, Kılıç vd. 2009). Son yıllarda fosfazen halkasına bağlı olan azot atomu veya atomlarındaki stereojenikliğin incelendiği çalışmalar ile ilgili makaleler göze çarpmaktadır (Bilge vd. 2004a, 2004b, 2006, Safran vd. 2005, Tercan vd. 2006, Kılıç vd. 2009). Buna göre azot atomu veya atomlarının stereojenik olabilmesi için azot atomuna bağlı olan grupların farklı olması, azot atomu üzerindeki elektron çifti için bir dönme engelliliğinin bulunması ve azot atomunun piramidal olması gerekmektedir. Azot atomuna bağlı olan grupların farklı olduğu moleküllerdeki azot atomu veya atomlarının piramidal olabilmesi için azot atomu etrafındaki bağ açıları toplamı 360° den küçük olmalıdır. Piramidal azot atomu veya atomları tervalent (üç farklı grup bağlı, dördüncü grup ortaklanmamış elektron çiftidir) olduğunda, stereojeniklik gösterebilir (Bilge vd. 2005). Azot atomu üzerindeki elektron çiftinin hızlı bir şekilde yer değiştirmesi (piramidal inversiyon) nedeni ile enantiyomerlerin birbirinden ayrılması (enantiyomerlerin rezolüsyonu) zordur. Bu

nedenle ancak köprü başında azot atomuna sahip olan moleküllerde piramidal inversiyon engellenmekte ve rezolüsyon gerçekleştirilebilmektedir. Azot atomu üzerinde stereojeniklik gösteren bileşiklere örnek olarak kriptand [3.2.0] (Bilge 2005), Tröger bazı (March 1992) ve *spiro*-kripta fosfazenler (Bilge vd. 2004b, 2006, Kılıç vd. 2009) verilebilir (Şekil 5.9).



Şekil 5.9 Steojenik azot atomu veya atomlarına sahip bileşikler

Bileşik (8)'de P2 ve P3 atomları dört farklı gruba bağlıdır ve P2–O2 ve P3–O1 bağları *cis* konumundadır. Bu nedenle, her iki fosfor atomu da stereojeniktir ve (*R*)- ve (*S*)-konfigürasyonuna (*mezo* formu) sahiptir. Benzer şekilde kristallografik verisi olmayan diğer **sas** (7, **9a–9c** and **10a–10c**) fosfazanlerin *ansa* halkalarındaki fosfor atomlarının konfigürasyonunun (*R*) ve (*S*) olduğu söylenebilir ve dolayısı ile bu bileşikler için de *mezo* yapısı beklenebilir.

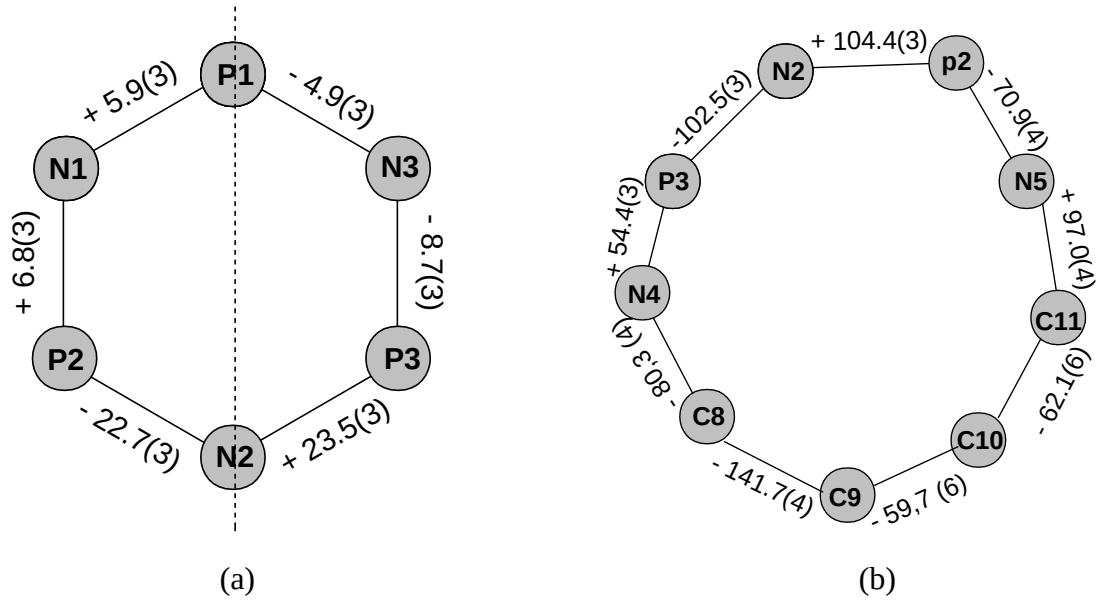
Stereojenik merkezlerin mutlak konfigürasyonlarının belirlenmesinde, X-ışınları kırınımından belirlenen Flack parametresi kullanılmaktadır. Flack parametresi, 0 ile 1 arasında değişen değerlere sahiptir (Flack 1983). Bir bileşiğin X-ışını kırınımında bir Flack parametresi vermesi, o bileşikte stereojenik merkez veya merkezlerin mevcut olduğunu göstermektedir. Ancak, her stereojenik merkez içeren bileşik, X-ışınları kırınımında bir Flack parametresi vermek zorunda değildir. Flack parametresinin 0 veya 0 'a çok yakın olan değerlerinde, bileşiğin ORTEP diyagramına Cahn–Ingold–Prelog (CIP) (Cahn vd. 1976) kuralının uygulanması ile belirlenen konfigürasyon geçerlidir (Bilge vd. 2004b). Flack parametresinin 1 veya 1'e

yakın değerleri için bileşiğin ORTEP diyagramına CIP kuralının uygulanması ile belirlenen konfigürasyonun tam tersi olan konfigürasyon geçerlidir. **sas (8)**'in P2 ve P3 fosforları için mutlak konfigürasyonlar, Cahn–Ingold–Prelog kuralına göre OPh>N2>NCH₂Ph sırası dikkate alınarak (*R* ve *S*) veya (*S* ve *R*) olarak belirlenebilmektedir. Ancak X-ışınları kırınımından bileşik (**8**) için bir Flack parametresinin gözlenmemesi, stereojenik fosfor atomlarının mutlak konfigürasyonun tam olarak işaretlenememesine neden olmaktadır.

Literatürde, PN tekli ve ikili bağları, sırası ile 1.628–1.691 and 1.571–1.604 Å aralığındadır (Allen vd. 1987). Bileşik (**8**)'in endosiklik PN bağ uzunlukları [1.560(3)–1.605(3) Å (Çizelge 5.12)], literatürdeki değerler ile uyumludur ve endosiklik bağların çift bağ karakterine sahip olduğunu göstermektedir. Halkalıfosfazen türevlerindeki PN bağlarının doğası tam olarak anlaşılmamıştır. Ada modeli (Dewar vd. 1960, Mitchell 1969, Luafia vd. 2001, Minkin ve Minyaev 2001) ve negatif hiperkonjugasyon modeli (Krishnamurty 1994, Gilheany 1994, Chaplin vd. 2005, Ainscough vd. 2007, Davidson vd. 2010) gibi çeşitli modeller ile PN bağlarının doğasını anlamak için birçok çalışma yapılmıştır. Dewar'ın ada moleline göre $d_{\pi}(P)-p_{\pi}(N)$ bindirmesi ile P–N–P birimleri üzerinde ve özellikle fosfor atomları üzerinde daha yoğun olmakla birlikte bir adaya benzeyen elektron yoğunluğu oluşmaktadır ve elektron delokalizasyonu gözlenmektedir. En yeni model olan negatif hiperkonjugasyon modeline göre fosfazen halkalarındaki PN bağlarının çift bağ karakteri ve endosiklik ve ekzosiklik PN bağ açıları, doğal bağ orbitali (NBO) ve topolojik elektron yoğunluğu analizleri kullanılarak açıklamaktadır. Halkalı fosfazenlerdeki elektron yoğunluk dağılımı topolojik analizler ile incelendiğinde, PN bağının iyonik karakterinin olduğu (Luafia vd. 2001) ve NBO analizine göre incelendiğinde negatif hiperkonjugasyon ile yardımcı bir bağın katkısının olduğu görülmüştür. Fosfor atomlarına elektron salıcı grupların bağlı olması negatif hiperkonjugasyonu azaltırken, elektron çekici grupların varlığı PN bağlarının çift bağ karakterini arttırmaktadır.

Bileşik (**8**)'in ortalama endosiklik PN bağ uzunluğu 1.581(3) Å'dur ve ortalama ekzosiklik PN bağ uzunluğundan [1.636(3) Å] önemli ölçüde kısadır. Fosfazen

halkasında, endosiklik N2–P3–N3 ve N1–P2–N2 açıları [sırası ile 113.6(2) ° ve 114.6(2)°], “standart” bileşik olan N₃P₃Cl₆ [118.3(2) °] (Bullen 1971) ile karşılaştırıldığında, önemli derecede daralmaktadır. P2–N2–P3 ve C8–C9–C10 bağ açıları ise dokuz-üyeli *ansa* halkasının taç konformasyonundan dolayı genişlemektedir. Bileşik (8) ile analog olan **sas** bileşiklerinin PNP açıları {R=(CH₂)₂ ve X=Cl için 114.1° (Tercan vd. 2004), R=(CH₂)₂ ve X=morfolin için 122.6 ° (Koçoğlu 2012) ve R=(CH₂)₂ ve X=DASD için 113.2 ° (Bilge vd. 2006), *ansa* halkalarının zincir uzunluğuna [R=(CH₂)_n] ve süstituent tipine (Cl ve/veya heterohalkalı amin) bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle, endosiklik NPN ve PNP açılarındaki daralma ve genişlemenin ve PN bağlarındaki kısalmanın konformasyona, süstitüentlerin elektron verme ve çekme kapasitesine, ekzosiklik grupların sterik özelliklerine, P-atomlarına bağlı olan *spiro*-halkalarına ve negatif hiperkonjugasyona bağlı olduğu söylenebilir. Diğer taraftan, torsiyon açılarından bileşik (8)’in fosfazen halkasının yalancı bir ayna düzlemine sahip olduğu (Şekil 5.10a) ve *ansa* halkasının yalancı bir ayna düzlemine sahip olmadığı (Şekil 5.10b) anlaşılmaktadır.



Şekil 5.10 Bileşik (8)’in a. fosfazen halkasının ve b. *ansa* halkasının torsiyon açıları

5.7 Biyolojik Aktivite İle İlgili Yorumlar

5.7.1 Bileşikler (5–8, 9a–9c ve 10a–10c)’nin antimikrobiyal aktivitesi

Fosfazen türevleri (5–8, 9a–9c ve 10a–10c)’nin antimikrobiyal aktivitesi, yedi adet klinik patojen [*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (G+), *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (G+), *Bacillus cereus* NRRL-B-3711 (G+), *Enterococcus faecalis* ATCC 292112 (G+), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (G–), *Escherichia coli* ATCC 25922 (G–) ve *Escherichia coli* ATCC 35218 (G–)] ve bir adet mayaya (*Candida albicans* ATCC 10231) karşı incelendi. Bununla birlikte karşılaştırma yapmak amacı ile fosfazen türevleri için test edilen bakterilere ve mayaya karşı çıkış bileşikleri N₃P₃Cl₆, pirolidin, AEM, DASD ve dibenzo-diaza podandlar (3 ve 4)’ün antimikrobiyal aktivitesi araştırıldı. N₃P₃Cl₆’nın *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (G+), *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (G+), *Bacillus cereus* NRRL-B-3711 (G+), *Enterococcus faecalis* ATCC 292112 (G+), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (G–), *Escherichia coli* ATCC 25922 (G–) ve *Escherichia coli* ATCC 35218 (G–) bakterilerine; pirolidin ve AEM’in *Escherichia coli* ATCC 25922 (G–) ve *Escherichia coli* ATCC 35218 (G–) bakterilerine; DASD’nin *Enterococcus faecalis* ATCC 292112 (G+), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (G–), *Escherichia coli* ATCC 25922 (G–) ve *Escherichia coli* ATCC 35218 (G–) bakterilerine; dibenzo-diaza podand (3)’ün *Bacillus cereus* NRRL-B-3711 (G+), *Enterococcus faecalis* ATCC 292112 (G+), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (G–), *Escherichia coli* ATCC 25922 (G–) ve *Escherichia coli* ATCC 35218 (G–) bakterilerine ve dibenzo-diaza podand (4)’ün *Bacillus cereus* NRRL-B-3711 (G+), *Escherichia coli* ATCC 25922 (G–) ve *Escherichia coli* ATCC 35218 (G–) bakterilerine karşı zayıf aktivite gösterdiği görüldü (Çizelge 5.13).

Fosfazen türevlerinden bileşik (5 ve 9a)’nın antibakteriyal aktivite göstermediği belirlendi. Kısmen süstitüe sbs 6’nın *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (G–) ve *Escherichia coli* ATCC 35218 (G–) bakterilerine karşı zayıf aktivite gösterdiği görüldü (Çizelge 5.14). Etan-1,2-diamin köprüsüne sahip sbs fosfazen türevi [R=(CH₂)₂] (Koçoğlu 2012) ve propan-1,3-diamin köprüsüne sahip sbs fosfazen türevi [R=(CH₂)₃] (5) için antibakteriyal etkinin gözlenmeyip butan-1,4-diamin köprüsüne sahip sbs

fosfazen türevi $[R=(CH_2)_4]$ (**6**) için antibakteriyal etkinin gözlenmesi, *bino* köprüsündeki zincir uzunluğu arttıkça antibakteriyal etkinin artabileceğini düşündürmektedir. Daha kesin bir sonuca ulaşabilmek için **sbs** iskelet yapısına sahip daha uzun zincirli türevlerin sentezlenmesi ve antibakteriyal özelliklerinin incelenmesi gerekir.

Diğer yandan kısmen süstitüe **sas** (**7** ve **8**) fosfazen türevlerinden bileşik (**7**)'nin *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (G+), *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (G+), *Enterococcus faecalis* ATCC 292112 (G+) ve *Escherichia coli* ATCC 25922 (G-) bakterilerine karşı orta şiddette ve *Bacillus cereus* NRRL-B-3711 (G+) bakterisine karşı zayıf aktivite gösterdiği; bileşik (**8**)'in *Bacillus cereus* NRRL-B-3711 (G+) ve *Escherichia coli* ATCC 35218 (G-) bakterilerine karşı zayıf aktivite gösterdiği belirlendi (Çizelge 5.14). Kısmen süstitüe **sas** fosfazen türevi $[R=(CH_2)_2]$ (Koçoğlu 2012) için herhangi bir antibakteriyal aktivitenin gözlenmeyip **sas 8** $[R=(CH_2)_4]$ için zayıf antibakteriyal aktivitenin ve **sas 7** için orta şiddette bir antibakteriyal aktivitenin gözlenmesi, klor süstitüentli **sas** iskeletlerinden propan-1,3-diamin parçasına sahip 8-üyelı *ansa* halkasının antibakteriyal aktivitede önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Tamamen AEM süstitüe **sas 9b**'nin *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (G-) bakterisine karşı zayıf aktivite gösterdiği; tamamen DASD süstitüe **sas 9c**'nin *Bacillus cereus* NRRL-B-3711 (G+) ve *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (G-) bakterilerine karşı zayıf aktivite gösterdiği; tamamen pirolidin süstitüe **sas 10a**'nın *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (G+), *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (G+), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (G-), *Escherichia coli* ATCC 25922 (G-) ve *Escherichia coli* ATCC 35218 (G-) bakterilerine karşı zayıf aktivite gösterdiği; tamamen AEM süstitüe **sas 10b**'nin *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (G+), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (G-), *Escherichia coli* ATCC 25922 (G-) ve *Escherichia coli* ATCC 35218 (G-) bakterilerine karşı zayıf aktivite gösterdiği ve tamamen DASD süstitüe **sas 10c**'nin *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (G-) ve *Escherichia coli* ATCC 25922 (G-) bakterilerine karşı zayıf aktivite gösterdiği görüldü (Çizelge 5.14). Pirolidin ve DASD süstitüentlerini içeren 7-üyelı *ansa* halkasına sahip $[R=(CH_2)_2]$

(Koçoğlu 2012) fosfazen türevleri herhangi bir antibakteriyal aktivite göstermemiştir. Bu bileşiklerin durumu ve bu tez çalışmaları kapsamında sentezlenen tamamen amin süstitüe **sas** fosfazen türevlerinin (**9a–9c** ve **10a–10c**) antibakteriyal aktiviteleri göz önüne alındığında, *ansa* halkasındaki R zincir uzunluğu arttıkça bileşiklerin daha fazla bakteriye karşı antibakteriyal aktivite gösterdiği görülmektedir.

Diğer taraftan başlangıç bileşikleri [$N_3P_3Cl_6$, pirolidin, AEM, DASD ve dibenzo-diaza podandlar (**3** ve **4**)]'ün *Ketokanozol* (11.0 ± 1.0) ile karşılaştırıldığında *Candida albicans* ATCC 10231 mayasına karşı antifungal aktivite gösterdiği belirlendi (Çizelge 5.13). Sentezlenen fosfazen türevlerinden (**5–8**, **9a–9c** ve **10a–10c**) sadece tamamen amin süstitüe **sas** **10a–10c**'nin *Candida albicans* ATCC 10231'e karşı antifungal aktivite gösterdiği görüldü (Çizelge 5.14). **sas** **10a–10c** Fosfazenlerin antifungal aktivitesinin, yapıda bulunan **sas** iskeletinden, 9-üyeli *ansa* halkasından ve süstitüentlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Bileşiklerin antimikrobiyal fotoğrafları Şekil 5.11'de, minimal inhibitör konsantrasyon (mik) değerleri Çizelge 5.15'de ve minimal bakterisidal konsantrasyon (mbk) ve minimal fungusidal konsantrasyon (mfk) değerleri Çizelge 5.16'da sunulmuştur. Mik ve mbk değerinin 39 – 625 arasında değiştiği gözlenmiştir.

Çizelge 5.13 Çıkış bileşiklerinin N₃P₃Cl₆, pirolidin, DASD ve dibenzo-diaza podandlar (**3** ve **4**)'ün antimikrobiyal aktivitesi

	İnhibisyon zon çapı (mm)					
	Agar well diffusion					
Test bakterisi ve mantarı	N ₃ P ₃ Cl ₆	pirolidin	AEM	DASD	3	4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 (G+)	9.0 ± 0.0	-	-	-	-	-
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633 (G+)	10.0 ± 0.0	-	-	-	-	-
<i>Bacillus cereus</i> NRRL-B-3711 (G+)	10.0 ± 0.0	-	-	-	10.0 ± 0.0	11.0 ± 0.0
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 292112 (G+)	11.0 ± 0.0	-	-	9.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853 (G-)	11.0 ± 0.0	-	-	10.0 ± 1.0	10.0 ± 1.0	-
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 (G-)	13.0 ± 1.0	10.0 ± 1.0	11.0 ± 0.0	11.0 ± 1.0	10.0 ± 0.0	11.0 ± 0.0
<i>Escherichia coli</i> ATCC 35218 (G-)	12.0 ± 1.0	9.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0	11.0 ± 0.0	11.0 ± 1.0
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	9.0 ± 0.0	9.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0	9.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0	9.0 ± 0.0

Çizelge 5.14 Fosfazen türevleri (5–8, 9a–9c ve 10a–10c)’nin antimikrobiyal aktivitesi (inhibisyon zon çapı, mm)

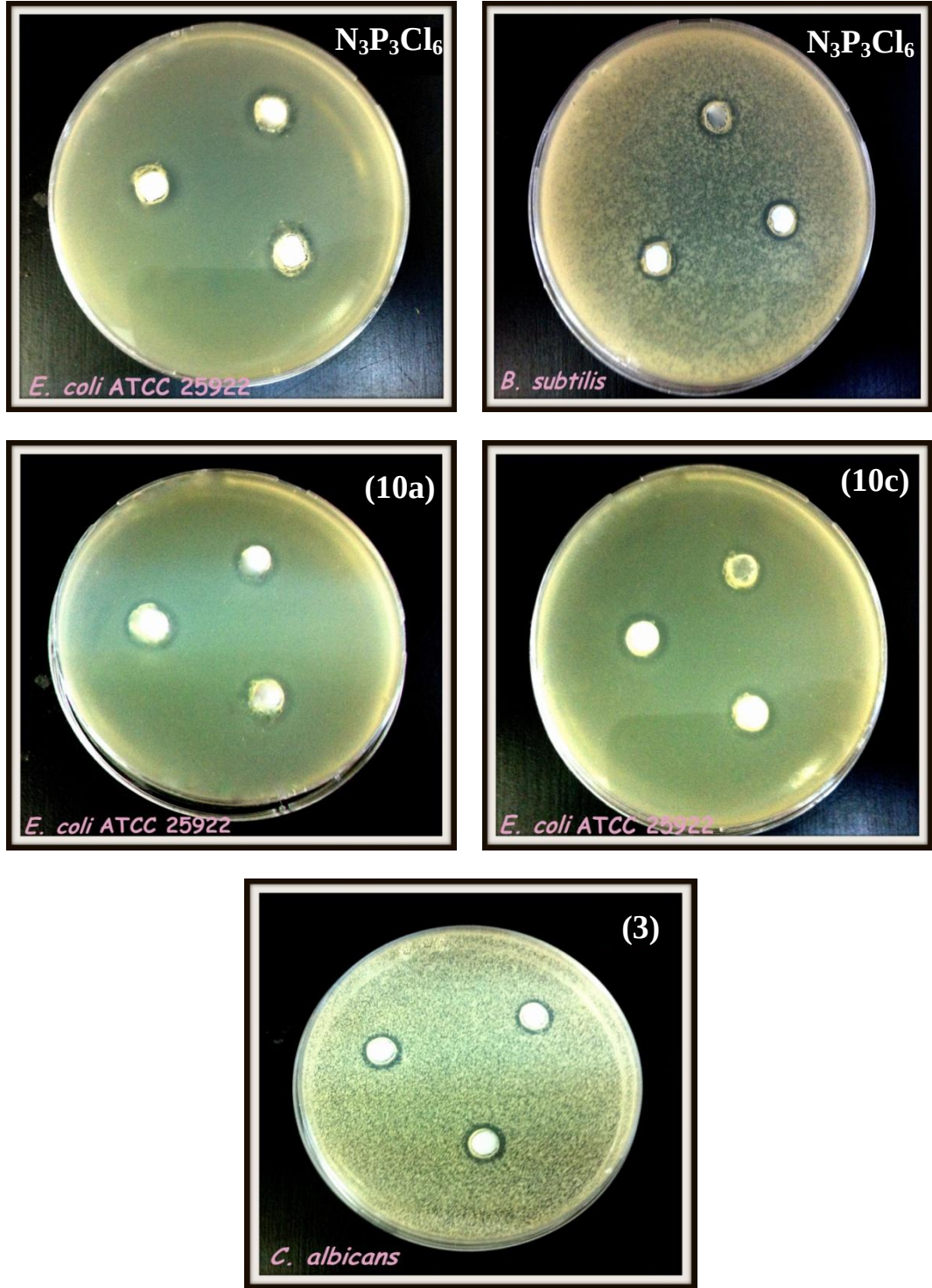
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>B. cereus</i> NRRL-B-3711	<i>E. faecalis</i> ATCC 292112	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>E. coli</i> ATCC 35218	<i>C. albicans</i> ATCC 10231
<i>Ampicillin</i>	44.0 ± 1.0	23.0 ± 1.0	-	27.0 ± 0.0	60.0 ± 0.0	18.0 ± 0.0	-	-
<i>Kloramphenicol</i>	24.0 ± 1.0	21.0 ± 0.0	-	20.0 ± 0.0	34.0 ± 0.0	25.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0	-
<i>Ketokanazol</i>	-	-	-	-	-	-	-	11.0 ± 1.0
(5)	-	-	-	-	-	-	-	-
(6)	-	-	-	-	10.0 ± 0.0	-	12.0 ± 0.0	-
(7)	20.3 ± 0.6	17.7 ± 0.6	15.0 ± 1.7	18.7 ± 1.5	-	18.3 ± 2.9	-	-
(8)	-	-	11.0 ± 1.7	-	-	-	10.3 ± 0.6	-
(9a)	-	-	-	-	-	-	-	-
(9b)	-	-	-	-	8.3 ± 1.5	-	-	-
(9c)	-	-	9.0 ± 1.7	-	9.7 ± 0.6	-	-	-
(10a)	11.0 ± 1.0	-	11.0 ± 1.0	-	10.0 ± 1.0	12.0 ± 0.0	12.0 ± 0.0	9.0 ± 0.0
(10b)	-	9.0 ± 0.0	-	-	10.0 ± 0.0	12.0 ± 1.0	9.0 ± 1.0	9.0 ± 0.0
(10c)	-	-	-	-	10.0 ± 1.0	12.0 ± 0.0	-	9.0 ± 0.0

Çizelge 5.15 Minimal inhibitör konsantrasyon (mik) değerleri (µm)

	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>B. cereus</i> NRRL-B-3711	<i>E. faecalis</i> ATCC 292112	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>E. coli</i> ATCC 35218	<i>C. albicans</i> ATCC 10231
N₃P₃Cl₆	78	78	78	156	39	78	156	39
Pirolidin	-	-	-	-	-	78	312.5	78
AEM	-	-	-	-	-	156	156	78
DASD	-	-	-	156	78	156	156	78
(3)	-	-	78	156	78	156	156	78
(4)	-	-	78	-	-	78	156	78
(6)	-	-	-	-	78	-	312.5	-
(7)	625	156	625	156	-	156	-	-
(8)	-	-	□1250	-	-	-	312.5	-
(10a)	625	-	78	-	78	78	312.5	78
(10b)	-	156	-	-	78	78	312.5	78
(10c)	-	-	-	-	78	156	-	78

Çizelge 5.16 Minimal bakterisidal konsantrasyon (mbk) ve minimal fungusidal konsantrasyon (mfk) değerleri (µm)

	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>B. cereus</i> NRRL-B-3711	<i>E. faecalis</i> ATCC 292112	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>E. coli</i> ATCC 35218	<i>C. albicans</i> ATCC 10231
N₃P₃Cl₆	156	78	78	156	39	312.5	312.5	39
Pirolidin	-	-	-	-	-	312.5	312.5	78
AEM	-	-	-	-	-	156	312.5	78
DASD	-	-	-	312.5	78	156	312.5	78
(3)	-	-	78	156	78	156	156	78
(4)	-	-	156	-	-	78	156	78
(6)	-	-	-	-	156	-	312.5	-
(7)	625	156	□1250	156	-	312.5	-	-
(8)	-	-	□1250	-	-	-	312.5	-
(10a)	625	-	78	-	78	156	312.5	78
(10b)	-	156	-	-	156	78	312.5	78
(10c)	-	-	-	-	156	312.5	-	78



Şekil 5.11 Bileşiklerin antimikrobiyal fotoğrafları

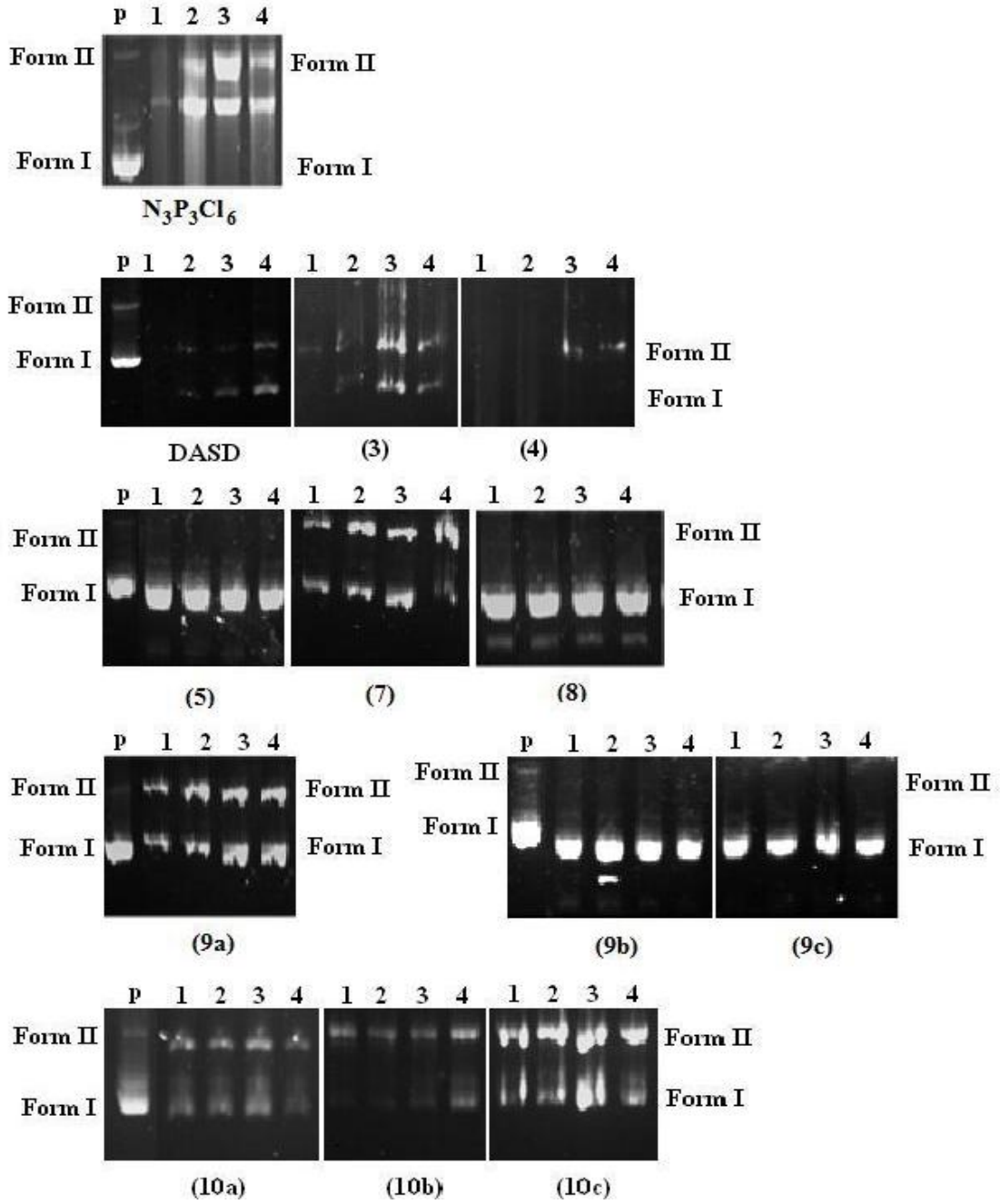
5.7.2 Bileşikler (5–8, 9a–9c ve 10a–10c)’nin DNA ile etkileşimi

Fosfazen türevleri (5–8, 9a–9c ve 10a–10c)’nin plazmit DNA pBR322 ile etkileşimleri, agoroz jel elektroforezi kullanılarak incelendi. Bununla birlikte karşılaştırma yapmak amacı ile çıkış bileşikleri $N_3P_3Cl_6$, pirolidin, AEM, DASD ve dibenzo-diaza podandlar (3 ve 4)’ün de DNA ile etkileşimleri araştırıldı. Bileşiklere ait elektroforetogramlar Şekil 5.12’de verilmiştir. Şekil 5.12’de P olarak işaretlenen hat, bileşiğin ilave edilmediği ve kontrol olarak kullanılan plazmit DNA pBR322’yi göstermektedir. P hattında iki bant görülmektedir. Bu bantlardan altta olanı kovalentli kapalı süpersarmal DNA (Form I)’i, üstte olanı ise çentik oluşmuş açık dairesel DNA (Form II)’yi simgelemektedir (Şekil 5.13). Hatlar 1-4, sırası ile 2500 (hat 1), 1250 (hat 2), 625 (hat 3) ve 312 (hat 4) μM konsantrasyonlardaki bileşikler ile inkkübe edilmiş plazmit DNA pBR322’yi göstermektedir. Bileşikler plazmit DNA pBR322 ile etkileştiklerinde, konformasyonel değişimden dolayı DNA’da hasar gerçekleşmektedir ve bu hasar jel elektroforez ile belirlenebilmektedir. Plazmit DNA pBR322’ye elektroforez uygulandığında, DNA’nın diğer formlarına göre Form I hareketliliği artmıştır. DNA’nın bir zincirinde kopma gerçekleştiğinde, Form I gevşeyerek kendisinden daha yavaş hareket eden Form II’ye dönüşmektedir. İki zincirde kopma gerçekleştiğinde, Form I ve Form II arasında düz zincirli (Form III)’ü gösteren bir bant oluşmaktadır. İki zincirin çeşitli yerlerinden kopma gerçekleştiğinde, Form I’den daha hızlı hareket eden küçük DNA parçaları oluşmaktadır (Asmafiliz vd. 2009, İlter vd. 2010, Okumuş vd. 2011).

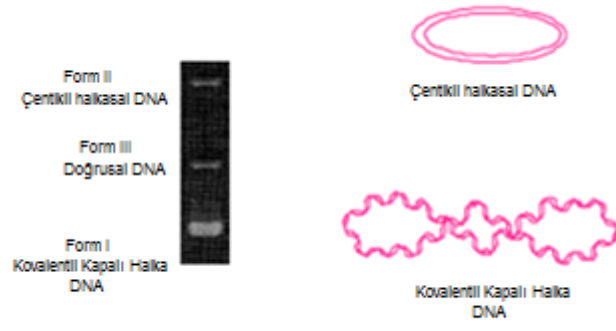
Çıkış bileşikleri $N_3P_3Cl_6$, pirolidin, AEM, DASD ve dibenzo-diaza podandlar (3 ve 4) ve fosfazen türevleri (5–8, 9a–9c ve 10a–10c)’nin plazmit DNA pBR322 ile etkileşimlerinin incelenmesinden elde edilen sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

1. Pirolidin ve AEM’in plazmit DNA üzerinde herhangi bir etkisi gözlenmemektedir
2. DASD, DNA’nın hareketliliğinde artmaya neden olmaktadır.
3. $N_3P_3Cl_6$ önemli konformasyonel değişime yol açmaktadır.
4. Dibenzo-diaza podand (3), DNA’nın hareketliliğinde artmaya neden olmakta ve yüksek konsantrasyonda Form I parçalanarak kaybolmaktadır.

5. Dibenzo-diaza podand (**4**)'ün ilk iki konsantrasyonda DNA'yı parçaladığı görülmekte ve sonraki konsantrasyonlarda Form I'in olmadığı ve Form II'nin mevcut olduğu anlaşılmaktadır.
 6. **sbs 5** Fosfazen, DNA'yı parçalamaktadır.
 7. **sbs 6** Fosfazenin DNA'ya bir etkisi görülmemektedir.
 8. **sas 7** Fosfazen, Form I ve Form I'nin hareketliliğinde azalmaya neden olmaktadır.
 9. **sas 8** Fosfazen, DNA'yı parçalamaktadır.
 10. Tamamen pirolidin süstitüe fosfazen (**9a**), Form I ve Form I'nin hareketliliğinde azalmaya neden olmaktadır.
 11. Tamamen AEM (**9b**) ve DASD (**9c**) süstitüe fosfazenler, DNA'yı parçalamaktadır.
 12. Tamamen pirolidin süstitüe fosfazen (**10a**), DNA'nın hareketliliğini arttırmakta, ilk konsantrasyonda etkili olmakta ve Form I'in konsantrasyonunu azaltırken Form II'nin konsantrasyonunda artmaya neden olmaktadır.
 13. Tamamen AEM süstitüe fosfazen (**10b**), yüksek konsantrasyonlarda Form I'i yok ederek ve Form II konsantrasyonunu artırarak DNA'yı parçalamaktadır. Yani DNA üzerinde oldukça etkilidir.
 14. Tamamen DASD süstitüe fosfazen (**10c**), DNA'nın hareketliliğinde azalmaya neden olmaktadır.
- Kısmen süstitüe sas fosfazen (**8**)'deki ClPCl açısının [98.91(7) °] *cis*-platindeki ClPtCl (92 °) (Miessler ve Tarr 1999) açısına yakın bir değerde olması, bu fosfazen türevinin ve *cis*-platin'in DNA ile etkileşimlerinin benzer olabileceğini düşündürmektedir. Benzer açı değerleri DNA ile etkileşen kısmen süstitüe sas [R=(CH₂)₂, 99.6 °] (Tercan vd. 2004a) ve sbs 5 [R=(CH₂)₃, 99.3–102.8 °] (Bilge vd. 2004a) fosfazen türevleri için de gözlenmiştir (Bilge-Koçak vd. 2013).



Şekil 5.12 Plazmit DNA pBR322'nin değişik konsantrasyonlardaki fosfazen türevleri (5, 7, 8, 9a–9c ve 10a–10c) ve çıkış bileşikleri $N_3P_3Cl_6$, DASD ve dibenzodiazapodandlar (3 ve 4) ile etkileşimini gösteren elektroforetogramlar



Şekil 5.13 DNA'nın Form I ve Form II yapısı

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada salisilaldehit'in 1,3-diaminopropan ve 1,4-diaminobütan ile etkileştirilmesinden elde edilen dibenzo-*bis*-imino podandlar (**1** ve **2**)'nin NaBH₄/boraks ile indirgenmesinden elde edilen dibenzo-diaza podandlar (**3** ve **4**)'ün N₃P₃Cl₆'daki Cl-atomları ile süstitüsüyonu kısmen süstitüe **sbs 5** ve **6** ve **sas 7** ve **8** fosfazen türevlerini verdi. Tamamen heterohalkalı amin (pirolidin, AEM ve DASD) süstitüe **sas 9a–9c** ve **10a–10c** fosfazenler, kısmen süstitüe **sas 7** ve **8** fosfazen türevlerinin heterohalkalı aminin aşırısı ile tepkimesinden elde edildi. Tamamen heterohalkalı amin süstitüe fosfazen türevlerinin geçiş metali iyonları için güçlü fosfazen bazları ve ligandları olabileceği söylenebilir.

Sentezlenen fosfazen türevlerinin yapısı; element analizi, MS, FTIR, ¹H, ¹³C, ³¹P NMR, HSQC ve HMBC tekniklerinden elde edilen veriler ve X-ışınları kırınım metre verilerinden yararlanılarak aydınlatıldı. ³¹P NMR, ¹³C NMR ve ¹H NMR spektrumundaki sinyal desenlerinden yararlanılarak dibenzo-diaza podandlar (**3** ve **4**)'ün N₃P₃Cl₆ ile verdiği tepkime sonucunda oluşan fosfazen türevlerinin **sbs** ya da **sas** iskeletinden hangisine sahip olduğu kolaylıkla belirlenebilmektedir. Özellikle tamamen süstitüe türevler (**9a–9c** ve **10a–10c**) için spektroskopik yöntemlerden elde edilen verilerin spektroskopi bilimine katkılarının olacağı açıktır.

Literatürde 1,3-diamino propan ve 1,4-diaminobütan ile N₃P₃Cl₆'nın tepkimesinden *spiro*-ürünler elde edilmiştir. Bu bakımdan **sbs 5** ve **6** ve **sas 7** ve **8** fosfazen türevleri, propan-1,3-diamin ve bütan-1,4-diamin grubuna sahip sırası ile *bino*- ve *ansa*-türevlerinin ilk örnekleri olmaları bakımından önemlidir. Diğer taraftan aynı molekülde farklı yapıları (*spiro*-, *ansa*- ve *bino*-) birarada içeren fosfazen türevleri sınırlı sayıdadır ve literatürde *spiro-ansa* iskeletine sahip bileşiklere rastlanmaktadır. Bu bakımdan bu tez kapsamında sentezlenen *spiro-ansa-spiro* iskeletine sahip **sas** fosfazenler ve *spiro-bino-spiro* iskeletine sahip **sbs** fosfazenler, türlerinin ilk örnekleridir.

sas 8 Fosfazenin 9-üyeli *ansa* halkasındaki P–N bağları, X-ışınları kırınım metresine göre *cis*-konfigürasyonuna sahiptir. Sırası ile 8- ve 9-üyeli *ansa* halkalarına sahip olan

ancak kristalleri elde edilemediği için X-ışınları kırınım metresi ile yapısı aydınlatılamayan fosfazen türevleri (5 ve 9a–9c) ve (10a–10c)’nin *ansa* halkalarındaki P–N bağlarının da aynı konfigürasyona sahip olacağı düşünülebilir. Kısmen süstitüe **sas** 8’in *ansa* halkasındaki iki fosfor atomu, dört farklı gruba bağlı olduğundan stereojeniktir. Ancak fosforlardan birisi *R* diğeri ise *S* konfigürasyonuna sahip olduğundan bileşik 8 için *mezo* yapısı söz konusudur. Benzer şekilde kristallografik verisi olmayan diğeri **sas** (5, 9a–9c and 10a–10c) fosfazanların *ansa* halkalarındaki fosfor atomlarının konfigürasyonunun (*R*) ve (*S*) olduğu söylenebilir ve dolayısı ile bu bileşikler için de *mezo* yapısı beklenebilir.

N₃P₃Cl₆’nın açısı ile karşılaştırıldığında endosiklik NPN ve PNP açılarındaki daralma ve genişlemenin ve P–N bağlarındaki kısılmanın konformasyona, süstitüentlerin elektron verme ve çekme kapasitesine, ekzosiklik grupların sterik özelliklerine, P-atomlarına bağlı olan *spiro* halkalarına ve büyük ölçüde negatif hiperkonjugasyona bağlı olduğu söylenebilir.

sbs (5 ve 6) ve **sas** (7, 8, 9a–9c ve 10a–10c) Fosfazen türevlerinin 7 bakteri ve 1 maya türüne karşı incelenen antimikrobiyal aktivite çalışmalarına göre, fosfazen türevleri (5 ve 9a)’nın antibakteriyal aktivite göstermediği görüldü. **sbs** Fosfazen türevlerinden (5) için antibakteriyal etkinin gözlenmeyip 6 için gözlenmesi, *bino* köprüsündeki R zincir uzunluğunun artmasına bağlı olarak antibakteriyal etkinin artabileceğini düşündürmektedir. Kısmen süstitüe **sas** fosfazenlerden bileşik (7) için orta şiddette ve bileşik (8) için zayıf antibakteriyal aktivitenin gözlenmesi, klor süstitüentlerine sahip olan **sas** iskelet yapılarında 8-üyeli *ansa* halkasının antibakteriyal aktivitede önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Tamamen süstitüe **sas** fosfazen türevlerinde (9a–9c ve 10a–10c) *ansa* halkalarındaki R zincir uzunluğu arttıkça bileşiklerin daha fazla bakteriye karşı antibakteriyal aktivite gösterdiği görülmektedir. Sentezlenen fosfazen türevlerinden (5–8, 9a–9c ve 10a–10c) sadece tamamen amin süstitüe **sas** 10a–10c’nin *Candida albicans* ATCC 10231 maya türüne karşı antifungal aktivite gösterdiği görüldü. **sas** 10a–10c Fosfazenlerin antifungal aktivitesinin, yapıda bulunan **sas** iskeletinden, 9-üyeli *ansa* halkasından ve süstitüentlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Fosfazen türevleri (**7**, **9a**, **10a** ve **10c**)'nin DNA'nın hareketliliği üzerinde önemli etkilere sahip olduğu, **sbs** (**5**), kısmen süstitüe **sas** (**8**), tamamen AEM (**9b** ve **10b**) ve DASD (**9c**) süstitüe **sas** fosfazenlerin DNA'yı parçaladığı görüldü. Kanser tedavisinde kullanılabilecek etkin maddeler olarak *cis*-platine alternatif olarak birçok bileşik sentezlenmiş ve incelenmiştir. Araştırmalar sonucunda *cis*-konumunda DNA azotları ile yer değiştirebilecek bir çift sert, eksi yüklü ve klor veya oksijen atomlarını içeren ligandların ve yapısında pirimer veya sekonder amin içeren bileşiklerin etkili olduğu anlaşılmıştır. Bileşik (**8**)'deki ClPCl açısının *cis*-platindeki ClPtCl açısına yakınlığı, kısmen süstitüe türevlerin DNA ile etkileşiminin *cis*-platin'in DNA ile etkileşmesine benzer olduğunu düşündürmektedir. Bu seriden olabilecek diğer bileşikler sentezlenerek konu derinlemesine incelenebilir.

KAYNAKLAR

- Ainscough, E.W., Brodie, A.M., Chaplin, A.B., Derwahl, A., Harrison, J.A. and Otter, C.A. 2007. Conformational flexibility in 2,2'-Dioxybiphenyl-chloro-cyclotetraphosphazenes and its relevance to polyphosphazene analogues. *Inorg. Chem.*, Vol. 46; pp. 2575-2583.
- Allcock, H.R. and Kugel, R.L. 1965. Synthesis of polymeric alkoxy and aryloxy phosphonitriles. *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 87; pp. 4216-4217.
- Allcock, H.R. 1972. Recent Advances in Phosphazene (Phosphonitrilic) Chemistry. *Chem. Rev.*, pp. 315-356.
- Allcock, H.R., Kwon, S., 1986, Covalent linkage of proteins to surface-modified poly(organophosphazenes) - immobilization of glucose-6-phosphate-dehydrogenase and trypsin. *Macromolecules*, Vol. 19; pp. 1502-1508.
- Allcock, H.R., Crane, C.A., Morrissey, C.T., Nelson, J.M., Reeves, S.D., Honeyman, C.H. and Manners, I. 1996, "Living" Cationic Polymerization of Phosphoranimines as an Ambient Temperature Route to Polyphosphazenes with Controlled Molecular Weights. *Macromolecules*, Vol. 29; pp. 7740-7747.
- Allcock, H.R., Crane, A.C., Morrissey, T.C. and Olshavsky, A. 1999. A New Route to the Phosphazene Polymerization Precursors, $\text{Cl}_3\text{P}:\text{NSiMe}_3$ and $(\text{NPCl}_2)_3$. *Inorg. Chem.*, Vol. 38; pp.280-283.
- Allcock, H.R., and Kim, C. 1991, Poly(organophosphazenes) with azoxybenzene side groups. Synthesis and morphology. *Macromolecules*, Vol. 24 ; pp. 2841-2845.
- Allcock, H.R. 2004. Development of new polymers. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, Vol. 179; pp. 661-671.
- Allcock, H.R. 2006. Recent developments in polyphosphazene materials science. *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, Vol. 10; pp. 231-240.
- Allen, C.W. 1994. Linear, cyclic and polymeric phosphazenes. *Coord. Chem. Rev.*, 130; 137-173
- Allen, F.H., Kennard, O., Watson, D.G., Brammer, L., Orpen, G. and Taylor, R.J. 1987. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. *Chem. Soc. Perkin Trans.*, Vol. 12; pp.1-19.
- Allen, C.W. 1992. In *Studies in Inorganic Chemistry*; Steudel, R. Ed. Elsevier Science Publishers B.V., 171 p.
- 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.*, Vol. 48; pp. 10102-1116.

- Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Hökelek, T., Koç, Y., Açık, L., Süzen, Y., Öner, Y., 2013. Phosphorus–nitrogen compounds: Part 26. Syntheses, spectroscopic and structural investigations, biological and cytotoxic activities, and DNA interactions of mono and bisferrocenylspirocyclotriphosphazenes. *Inorganica Chimica Acta*. Vol. 400; pp. 250–261.
- Baceiredo, A., Bertrand, G., Majoral, J.P., Sicard, G., Jaud, J. and Galy, J. 1984. Synthesis and structure of the cyclodiphosphazene. Dimerization of a phosphonitrile $>P=N$. *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 106; pp. 6088-6099.
- 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-SPİRO and Makro-ANSA Species From Dioxadiazines. *J. Mol. Struct.*, Vol.195; pp. 21-31.
- Beak, H., Cho, Y., Lee, C. and Shon, Y. 2000. Synthesis and Antitumor Activity of Cyclotriphosphazene-(diamine) Platinum(II) Conjugates. *Anti Cancer Drugs*, Vol. 11; pp. 715-725.
- Begeç, S., 2007. Synthesis of phenoxy-substituted spiro-ansa phosphazene derivatives. *Heteroatom Chemistry*, Vol. 18; pp. 372–375.
- Beşli, S., Coles, S.J., Davies, D.B., A. Kılıç, E. Okutan, R. A. Shaw, E. Tanrıverdi, G. Yenilmez Ciftci. 2009. A cis-directing effect towards diols by an exocyclic P-NHR moiety in cyclotriphosphazenes. *Inorganic Chemistry Communications*, Vol. 12; pp.773-777.
- Benson, M.A., Ledger, J., Steiner, A. 2007. Zwitterionic phosphazanium phosphazenate ligands. *Chem. Commun.*, Vol. 37; pp. 3823- 3825.
- Beşli, S., Coles, S.J., Davies, D.B., Erkovan, A.O., Hursthouse, M.B. and Kılıç, A. 2008. Stable P-N Bridged Cyclophosphazenes with a Spiro or Ansa Arrangement. *Inorg. Chem.* Vol. 47; pp. 5042-5044.
- Bilge Koçak, S., 2011, Studies on the mechanism of phosphazene ring-opening polymerization (ROP) *Türk. J. Chem.* Vol. 35; 745-756.
- Bilge Koçak S., Koçoğlu, S., Okumuş, A., Kılıç, Z., Öztürk, A., Hökelek, T., Öner, Y., Açık, L. Syntheses, Spectroscopic Properties, Crystal Structures, Biological Activities, and DNA Interactions of Heterocyclic Amine Substituted *spiro-ansa-spiro-* and *spiro-bino-spiro-*Phosphazenes, *Inorg. Chim. Acta*, 2013, baskıda.
- Bilge, S., Kılıç, Z., Çaylak, N. and Hökelek, H. 2004a. 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-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-triphosphazatriene}. Part IX. *J. Molecular Structure.*, Vol. 707; pp. 139-146.
- Bilge, S., Natsagdorj, A., Demiriz, Ş., Çaylak, N., Kılıç, Z. and Hökelek, T. 2004b. Phosphorus-nitrogen compounds: Novel spiro-cyclic phosphazene derivatives. Structure of N,N'-propane-bis{[spiro-2-(2-oxybenzylamino)]-4,4,6,6-tetrachlorocyclo-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-triphosphazatriene}. Part VIII. *Helv. Chim. Acta.*, Vol. 87; pp. 2088-2099.

- Bilge, S., Özgüç, B., Safran, S., Demiriz, Ş., İşler, H., Hayvalı, M., Kılıç, Z. and Hökelek, T. 2005. Phosphorus-Nitrogen Compounds: Novel Fully Substituted spiro-Cyclophosphazenic Lariat (PNP-pivot) Ether Derivatives. Structures of 4,4,6,6-tetrapyrrolidino-2,2-[3-oxa-1,5-pentane dioxy bis(2-phenylamino)cyclo-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-triphosphazene and 4,4,6,6-tetrapyrrolidino-2,2-[1,2-xylylene dioxy bis(2-phenylamino)cyclo[2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵]-triphosphazene. Part XI. J. Mol. Struct., Vol. 748; pp. 101-109.
- 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., Vol. 45; pp. 8755-8767.
- Bilge, S. 2011. Studies on the mechanism of phosphazene ring-opening polymerization (ROP). Turk. J. Chem., Vol. 35; pp. 745-756.
- Bloy, M., Kretschmann, M., Scholz, S., Teichert, M., Diefenbach, U. 2000. Synthesis, complex formation and crystal structures of cyclotriphosphazenes with pyridylalkylamino groups. Z. Anorg. Allg. Chem., Vol. 6269; pp. 1946-1957.
- Bode, H. And Bach, H. 1942. Über Phosphornitril-Verbindungen, I. Mitteil.: Phenylderivate des Triphosphornitrilchlorides Chem. Ber. Vol. 75; pp. 215-226
- 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 aziridinylcyclophosphazene, potentially capable of ion-regulated DNA cleavage action. Inorg. Chim. Acta., Vol. 322; pp. 138-144.
- Cahn, R. S., Ingold, C. K. and Prelog, V. 1976. IUPAC rules for the nomenclature of organic chemistry. E. Stereochemistry. Pure Appl. Chem., Vol. 45; pp. 10-30.
- Carriedo, G.A., Martinez, J.I.F., Alonso, J.F.G., Gonzalez, E.R. and Soto, A.P. 2002. The Reaction of Poly(chlorophosphazene)s with *p*-Aminophenol – Specific Formation of Aminophosphazenes with Terminal OH Groups and Aryloxyphosphazenes with Terminal NH₂ Groups. Eur. J. Inorg. Chem., Vol. 6; pp. 1502-1510.
- Carriedo, G.A., Garcia Alonso, F.J., Gomez-Elipé, P., Ignacio Fidalgo, J., Garcia Alvarez, J. L. and Presa-Soto, A. 2003. A simplified and convenient laboratory-scale preparation of ¹⁴N or ¹⁵N high molecular weight poly(dichlorophosphazene) directly from PCl₅. Chem. -Eur. J., Vol. 9; pp. 3833-3836.
- Chandrasekhar, V., Reddy, N. S., 1989. Reactions of hexachlorocyclotriphosphazene with 1,2 - diaminopropane. Heterocycles, Vol. 28; pp. 611 - 614.
- Chandrasekhar, V., Muralidhara, M. G., Selvaraj, I.I., 1990, Reactions of difunctional reagents with chlorocyclophosphazenes. Heterocycles, Vol. 31; pp. 2231 - 2266.

- Chandrasekhar, V., Athimoolam, A., Srivatsan, S.G., Sundaram, P.S., Verma, S., Steiner, A., Zacchini, Z. and Butcher, R. 2002, Pyrazolylcyclotriphosphazene Containing Pendant Polymers: Synthesis, Characterization, and Phosphate Ester Hydrolysis Using a Cu(II)-Metalated Cross-Linked Polymeric Catalyst. *Inorg. Chem.*, Vol. 41; pp. 5162-5173.
- Chandrasekhar, V., Venkatasubbaiah, K. (2002) Advances in the chemistry of chlorocyclophosphazenes. *Advances in Inorganic Chemistry*, Vol. 53; pp. 159-211.
- Chandrasekhar, V. 2005. *Inorganic and Organometallic Polymers*. Springer, 339 p., India.
- Chaplin, A.B., Harrison, J.A. and Dyson, P.J. 2005. Revisiting the electronic structure of phosphazenes. *Inorg. Chem.* Vol. 44; pp. 8407-8417.
- Coles, S.J., Davies, D.B., Eaton, R.J., Kılıç, A., Shaw, R.A. and Çiftçi, G.Y. 2006. Structural and stereogenic properties of spiro- and ansa-substituted 1,3-propanedioxy derivatives of a spermine-bridged cyclotriphosphazene, *Polyhedron*, Vol. 25; pp. 953-962.
- Cohen, S. Bano, M. C., Visscher, K. B., Chow, M., Allcock, H. R. & Langer, R. S. 1990. Ionically cross-linkable polyphosphazene: A novel polymer for microencapsulation. *Journal of The American Chemical society*. Vol. 112; pp. 7832-7833.
- Contractor, S.R., Hursthouse, M.B., Show, L.S., Show, R.A. and Yılmaz, H. 1985. Structural investigations of phosphorus-nitrogen compounds. 1. The structures of three monospiro compounds: $N_3P_3[O(CH_2)_2O]Cl_4$, $N_3P_3[O(CH_2)_3O]Cl_4$ and $N_3P_3[O(CH_2)_4O]Cl_4$. The relationship of OPO bond angles in PO_2N_2 tetrahedra with phosphorus-31 chemical shifts. *Acta Crystallogr.*, Vol. B41; pp. 122-131.
- Cosut B, H. Durmus M., Kılıç A., S. Yeşilot, 2011. Synthesis, thermal and photophysical properties of phenoxy-substituted dendrimeric cyclic phosphazenes. *İnorg. Chim. Acta*. Vol. 366; pp.161–172.
- Contractor, S.R., Kılıç, Z. and Shaw, R.A. 1987. Phosphorus-nitrogen compounds. Part 50. Further studies on the formation of bicyclic cyclotetraphosphazetetrane derivatives. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, Vol. 8; pp. 2023-2029.
- Davidson, R.J. Ainscough, E.W., Brodie, A.M., Harrison, J.A. and Waterland, M.R. 2010. The nature of the phosphazene nitrogen-metal bond: DFT calculations on 2-(pyridyloxy)cyclophosphazene complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.*, Vol. 11; pp. 1619-1625.
- Davies, D.B., Clayton, A.T., Eaton, R.J., Shaw, R.A., Egan, A., Hursthouse, M.B., Sykara, G.D., Porwollik-Czomperlik, I., Siwy, M. and Brandt, K. 2000. Chiral configurations of cyclotriphosphazatrienes. *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 122; pp. 12447-12457.
- Dewar, M. J. S., Lucken, E. A. C. and Whitehead, M.A. 1960. The structure of the phosphonitrilic halides. *J. Chem. Soc.*, pp. 2423-2429.
- Einsele, U., 1969. Über die Umsetzung von Baumwolle mit trimerem Phosphomitrildichlorid, *Melliand Textilber*. Vol. 50; pp. 299-305.

- Emsley, J., Moore, J. and Udy, P.B. 1971. A new and simple method of preparing dichlorophosphinylphosphorimidic trichloride. *J. Chem. Soc. (A)*; pp. 2863-2864.
- Elias, A. J. & Shreeve, M. J., 2001, Perfluorinated cyclic phosphazenes. *Adv. Inorg. Chem.*, Vol. 52; pp. 335-3581.
- El Gouri M., El Bachiri A., Hegazi S.E., Ziraoui R., Rafik M., El Harfi A. 2011. A phosphazene compound multipurpose application-Composite material precursor and reactive flame retardant for epoxy resin materials. *Journal of Material and Environmental Science*. Vol. 2; pp. 319–334.
- Erdener, D., Yildiz, M., 2012. Synthesis and Spectroscopic Properties of Spiro, Ansa and Bino Phosphazenes. *Asian Journal of Chemistry*. Vol. 24; pp. 1530-1534.
- Fiestel G.R. and Moeller T. 1967. The geminal structure of the compound $N_3P_3Cl_4(NH_2)_2$. *J. Inorg. Nucl. Chem*. Vol. 20; pp. 2731-2734.
- Fitzsimmons, B.W., Hewlet C., Hills, K. And Shaw R.A., 1967. Phosphorus–nitrogen compounds. Part XXIV. Studies on the alcoholysis and hydrolysis of geminal phenylchlorocyclotriphosphazatrienes. Some “cyclotriphosphazadienes” and “cyclotriphosphazene”. *J. Chem. Soc., A*, pp. 679-683.
- Flack, H.D. 1983. On Enantiomorph-Polarity Estimation. *Acta Cryst.*, Vol. A39; pp. 876-881.
- Gilheany, D.G. 1994. Ylides, phosphoniumno d orbitals but walsh diagrams and maybe banana bonds: chemical bonding in phosphines, phosphine oxides, and phosphonium ylides. *Chem. Rev.*, Vol. 94; pp. 1339-1374.
- Gleria, M., Jaeger, R. D., 2004. Phosphazenes: A Worldwide Insight, Nova Science Publishers, Inc., 1031 p.
- Greish, Y.E., Bender, J.D., Lakshmi, S., Brown, P.W., Allcock, H.R. and Laurencin, C.T. 2005. Low temperature formation of hydroxyapatite-poly(alkyl oxybenzoate)phosphazene composites for biomedical applications. *Biomaterials*, Vol. 26(1); pp. 1-9.
- Gu, X., Huang, X., Weib, H., Tanga, X. 2011. Synthesis of novel epoxy-group modified phosphazene-containing nanotube and its reinforcing effect in epoxy resin. Vol. 47; pp. 903-910.
- Guerch, G., Labarre, J. F., Lahana, R., Roques, R., Sournie, F., 1983. *J. Mol. Struct.* Vol. 99; pp. 275–282.
- Haubold W. and Becke-Goehring, M. 1967, Über Phosphorstickstoffverbindungen XXIII. Hydrolyse von Verbindungen, die die Trichlorphosphazo-Gruppe enthalten. *Z. Anorg. Allg. Chem.*, Vol. 353; pp. 113-121.
- Honeyman, C.H., Manners, I., Morrissey, C.T. and Allcock, H.R. 1995. Ambient temperature synthesis of poly(dichlorophosphazene) with molecular weight control. *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 117; pp. 7035-7036.
- Hökelek, T., Akduran, N., Yıldız, M., Dal, H. and Kılıç, Z. 2000. 2,4-[2,2'-Methylenebis(4-nitrophenoxy)]-2,4,6,6-tetrachlorocyclo-2,4,6-triphosphazatriene (ansa). *Acta Crystallogr.*, Vol. C56; pp. 90-92.

- Huang, W. K., Yeh, J.T., Chen¹, K.J., Chen, K. 2001. Flame retardation improvement of aqueous-based polyurethane with aziridinyl phosphazene curing system. *Journal of Applied Polymer Science*. Vol. 79; pp. 662–673.
- International Tables for X-Ray Crystallography. 1974) Vol. IV. Kynoch Press, Birmingham (Present Distributor: Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, The Netherlands)
- Işıklan M., Sonkaya O., Cosut B., Yeşilot S., Hökelek T., 2010. Microwave-assisted and conventional synthesis and stereogenic properties of monospirocyclotriphosphazene derivatives. *Polyhedron*. Vol. 29; pp. 1612-1618.
- İlter, E.E., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Açıık, L., Yavuz, M., Bali, E.B., Solak, A.O. Büyükkaya, F., Dal, H. and Hökelek. T. 2010. Phosphorus-nitrogen compounds: Part 19. Syntheses, structural and electrochemical investigations, biological activities, and DNA interactions of new spirocyclic monoferrocenylcyclotriphosphazenes. *Polyhedron*, Vol. 29; pp. 2933-2944.
- Inoue, K., Yamauchi, T., Itoh, T., Ihara, E. 2007. Ionic Conductivity of Cross-linked Polymethacrylate Derivatives/Cyclophosphazenes/Li⁺ Salt Complexes *J. Inorg. Organomet. Polym.*, Vol. 17; pp. 367–375.
- Jaeger, R. and Gleria, M. 1998. Poly(organophosphazene)s and related compounds: synthesis, properties and applications. *Prog. Polym. Sci.*, Vol. 23; pp. 179-276
- Jiménez, J., Laguna, A., Gascón, E., Sanz, J. A., Serrano J. L., Barberá, J., Oriol, L., 2012. New liquid crystalline materials based on two generations of dendronised cyclophosphazenes. *Chemistry*. Vol. 52; pp. 16801-16814.
- Jung, J.-H., Pomeroy, J. C., Zhang, H., Wisian-Neilson, P. 2003. Isolation and Characterization of Nongeminal Cyclic Methylphenylphosphazene Tetramers. *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 125; pp. 15537-15542.
- Kılıç, A., Kılıç, Z. and Shaw, R.A. 1991. Phosphorus-nitrogen compounds. Part 72. The reactions of octachlorocyclotetraphosphazetetraene with spermidine and spermine. *Phosphorus Sulfur Silicon*, Vol. 57; pp. 111-117.
- Kılıç, A., Begeç, S., Çetinkaya, B., Kılıç, Z., Hökelek, T., Gündüz, N. and Yıldız, M. 1996. Unusual products in the reactions of hexachlorocyclotriphosphazatriene with sodium aryloxides. *Heteroat. Chem.*, Vol. 7(4); pp. 249-256.
- Kılıç, Z., Contractor, S.R., and Shaw, R.A., 1987. Phosphorus-Nitrogen Compounds. Part 50. Further Studies on the Formation of Bicyclic Cyclotetraphosphazetetraene Derivatives, *J.Chem.Soc.Dalton Trans.*, pp. 2023-2029.
- Kılıç, Z., Okumuş, A., Demiriz, Ş., Bilge, S., Öztürk, A and Hökelek, T. 2009. Phosphorus–nitrogen compounds: part 16. Synthesis, stereogenism, anisochronism and the relationship between ³¹P NMR spectral and crystallographic data of monotopic *spiro-crypta* phosphazene derivatives. *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.*, Vol. 65; pp. 269-286.

- King, A., Presnall, D., Steely L. B., Allcock, H. R., Wynnea, K. j., 2012. Semicrystalline polyphosphazenes: A comparative study of topology, morphology, and contact angles for three fluorous and one aryl polyphosphazene. *Polymer*. Vol. 54; pp. 1123-1129.
- Koçoğlu, S., 2012. Süstitüe *spiro-ansa-spiro-* ve *spiro- bino-spiro-*fosfazen türevlerinin sentezi, kristal yapılarının, spektroskopik özelliklerinin, biyolojik aktifliklerinin ve DNA'ya etkilerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Anorganik Kimya Anabilim Dalı, 183 sayfa, Ankara.
- Krishnamurthy, S.S., Sau, A.C. and Woods, M. 1978. Cyclophosphazenes. *Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry*, Vol. 21; pp. 41-112.
- Krishnamurthy, S.S. 1994. Phosphazenes and phosphazanes - the nature of the P-N bond. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, Vol. 87; pp. 101-111.
- Kumar, N.N.B. and Swamy, K.C.K. 2008. Single diastereomers of unsymmetrical trispirocyclic cyclotriphosphazenes based on 1,1'-bi-2-naphthol—Synthesis and structures. *Chirality*, Vol. 20; pp. 781-789.
- Kumar, D., Singh, N., Keshav, K. and Elias, A. J. 2011. Ring-closing metathesis reactions of terminal alkene-derived cyclic phosphazenes. *Inorg. Chem.*, Vol. 50; pp. 250-260.
- Kusuda, T., Hakozaiki, S. and Kajiwarra, N. 1992. C.A. (Vol 121, 302264k) Jpn. Kokai Tokyo Koho JP 06,136,272 [94, 136, 272].
- Langone, F., Lora, S., Veronese, F. M., Caliceti, P., Parnigotto, P. P., Valenti, F., Palma, G. 1995. Peripheral nerve repair using a poly(organo)phosphazene tubular prosthesis. *Biomaterials*. Vol. 16; pp. 347-353.
- Luafia, V., Pendas, A.M., Costales, A., Carriedo, G.A. and Garcia-Alonso, F.J. 2001. Topological analysis of chemical bonding in cyclophosphazenes. *J. Phys. Chem. A*, Vol. 105; pp. 5280–5291.
- March, J. 1992. *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure*, Chapter 4, Fourt Edition, John Wiley and Sons, New York, pp. 94-164.
- Miessler, G. L., Tarr, D. A., (1999). "9". *Inorganic Chemistry*. pp. 315, 316.
- Minkin, V.L. and Minyaev, R.M. 2001. Cyclic aromatic systems with hypervalent centers. *Chem. Rev.*, Vol. 101; pp. 1247-1265.
- Mitchell, K. A. R. 1969. Use of outer d orbitals in bonding. *Chem. Rev.*, Vol. 69; pp. 157-178.
- Moriya, K., Mizusaki, H., Kato, M., Yano, S. and Kajiwarra, H. 1995. Liquid crystalline phase transitions in hexakis(4-(4'-heptyloxy)biphenoxy)cyclotriphosphazene. *Liquid Crystals*, Vol. 18; pp. 795-800.
- Mujumdar, A., Young, N.S.G., Merker, R.L. and Magill, J.H. 1990. A study of solution polymerization of polyphosphazenes. *Macromolecules*, Vol. 23; pp. 14-21.

- Muralidharan, K. & Elias, A., 2003. Preparation of the first examples of ansa-spiro substituted fluorophosphazenes and their structural studies: analysis of C-H...F-P weak interactions in substituted fluorophosphazenes. *Inorganic chemistry*, Vol. 42; pp. 7535-43.
- Murr, N.E., Lahana, R., Labarre, J.F. and Declercq, 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.
- Nader, B. S., Kar, K. K., Morgan, T. A. Pawloski, C. E. & Dilling, W. L. 1992. Development and Tribological Properties of New Cyclotriphosphazene High Temperature Lubricants for Aircraft Gas Turbine Engines. *Tribology Transactions*. Vol. 35, pp. 37-44.
- Natsagdorj, A. 2005. Podandların ve fosfor içeren podandların sentezi, kompleksleri ve yapılarının spektroskopik ve kristallografik yöntemler ile incelenmesi. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Anorganik Kimya Anabilim Dalı, 125 sayfa, Ankara.
- Oakley, R.T., Rettig, S.J., Paddock, N.L. and Trotter, J. 1985. Preparation and conformations of the medium-ring dimethylphosphazenes (NPM₂)₉₋₁₂: Crystal and molecular structures of octadecamethylcyclononaphosphazene, eicosamethylcyclodecaphosphazene, docosamethylcycloundecaphosphazene, and tetracosamethylcyclododecaphosphazene. *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 107; pp. 6923-6936.
- Ogden M. D., Christopher, O., Frederick, S. F., 2011. Effects of alkyl substitution on the physical properties and gas transport behavior in selected poly(R-phenoxyphosphazenes). *Polymer*. Vol. 52; pp. 3879-3886.
- Okumuş, A., Kılıç, Z., Hökelek, T., Dal, H., Açıık, L., Öner, Y. and Koç, L.Y. 2011. Phosphorus-nitrogen compounds part 22. Syntheses, structural investigations, biological activities and DNA interactions of new mono and bis (4-fluorobenzyl) spirocyclophosphazenes. *Polyhedron*, Vol. 30; pp. 2896-2907.
- Omotowa, B. A., Phillips, B. S., Zabinski, J. S. & Shreeve, J. M. 2004. Phosphazene based ionic liquids synthesis temperature dependent viscosity and effect as additives in water lubrication of silicon nitride ceramics. *Inorganic Chemistry*. Vol. 43, pp. 5466–5471.
- Özay H., Yildiz M., Ünver H., Dülger B., 2011. Synthesis, Spectral Studies, Antimicrobial Activity And Crystal Structures Of Phosphaza-Lariat Ethers", *Asian J. Chem*, Vol. 23; pp. 2430-2436.
- Öztürk, L., Hökelek, T., Dal, H. and Kılıç, Z. 2001. 2,2-[2,2'-Methylenebis(4-nitrophenoxy)]-4,6-[2,2'-methylenebis(4-nitrophenoxy)]-4,6-dichloro-1,3,5,2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-triazatriphosphorine (spiro-ansa) acetonitrile. *Acta Crystallogr.*, Vol. E58; pp. 20-23.
- Palma, G., Valenti, F., Parnigotto, P.P., Calicet, P., Veronese, F.M., Lora, S. and Langone, F. 1995. *Biomaterials*. 16(5); 347.

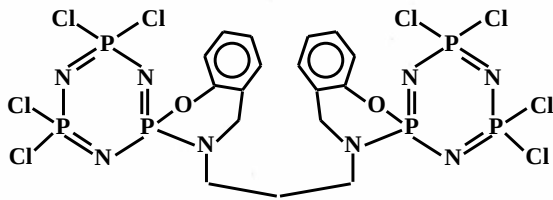
- Porwolik-Czomperlik, I., Siwy, M., Sek, D., Kaczmarczyk, B., Nasulewicz, A., Jaroszewicz, I., Pelczyńska, M., Opolski, A. 2004. Synthesis and in vitro cytostatic activity of some new 1,3-(oxytetraethylenoxy)-cyclotriphosphazatriene derivatives. *Acta Pol Pharm.* Vol. 61. pp.2077-2082.
- Qian, L., Ye, L., Yong, Q., Shuren, Q., 2011. Thermal degradation behavior of the compound containing phosphaphenanthrene and phosphazene groups and its flame retardant mechanism on epoxy resin. *Polymer*, Vol. 52; pp. 5486-5493
- Safran, S., Hökelek, T., Bilge, S., Demiriz, Ş., Natsagdorj, A., Kılıç, Z. 2005. Crystal Structure of 8,8-dichloro-1,2,10,11,13,14-hexahydro-6 λ^5 ,8 λ^5 ,10 λ^5 -6,10-nitrilo [1,3,5,7,2,4,6]tetrazatriphosphoninobis[1,3,2]Oxazaphosphorine. *Anal Sci.*, Vol.21; pp. 77-78.
- Sazhin, V. S., Harrup, M.K., Gering, K.L. 2011. Characterization of low-flammability electrolytes for lithium-ion batteries. *Journal of Power Surces.* Vol. ; pp. 3433-3438.
- Schenk, R. And Römer, G. 1924. Über die Phosphornitrilchloride und ihre Umsetzungen (I.) *Chem. Ber.*, Vol. 57; pp.1343-1355.
- Schrögel, P., Hoping, M., Kowalsky, W., Hunze, A., Wagenblast, G., Lennartz, Ch., Strohriegl, P. 2011. Phosphazene-Based Host Materials for the Use in Blue Phosphorescent Organic Light-Emitting Diodes, *Chemistry of Materials.*, Vol. 23; pp.4947-4953.
- Shaw, R.A., Fitzsimmon, B.W. and Smith, B.C. 1962. The phosphazenes (phosphonitrilic compounds). *Chem. Rews.*, Vol. 62; pp. 242-281.
- Sheldrick, G.M. 1997. SHELXS-97 and SHELXL-97 University of Göttingen Germany
- Sisler, H.H., Ahuja, H. S. and Smith, N.L. 1961. Further studies in the synthesis of quaternary hydrazinium and aminophosphonium salts. *J. Org. Chem.*, Vol. 26; pp. 1819-1821
- Siwy, M., Seük, D., Kaczmarczyk, B., Jaroszewicz, I., Nasulewicz, A., Pelczynska, M.; Nevozhay, D. and Opolski, A. 2006. Synthesis and in vitro antileukemic activity of some new 1,3-(oxytetraethylenoxy)cyclotriphosphazene derivatives. *J. Med. Chem.*, Vol. 49; pp. 806-810.
- Sournies, F., El Bakılı, A., Labarre, J.F., and Perly, B., 1989. An Answer to the spiro versus ansa Dilemma in Cyclophosphazenes. Part XII. The first mega-spiro and mega-ansa species from trioxodiamines., *J. Mol. Struct.*, Vol. 196; pp. 201-207.
- Staudinger, H. and Mayer, J. 1919. New organic compounds of phosphorus. III. Phosphinemethylene derivatives and phosphinimines. *Helv. Chim. Acta.*, pp. 635-646.
- Stokes H. N. 1895. On the chloronitrides of phosphorus. *American Chem. J.*, Vol. 17; pp. 275-290.
- Sullivan, J.M. and Medina, R. 1984. Chemical Abstract. (Vol 133, 177559k) Def. Publ. U.S. Pat. Off. T.S. 105; pp. 605.

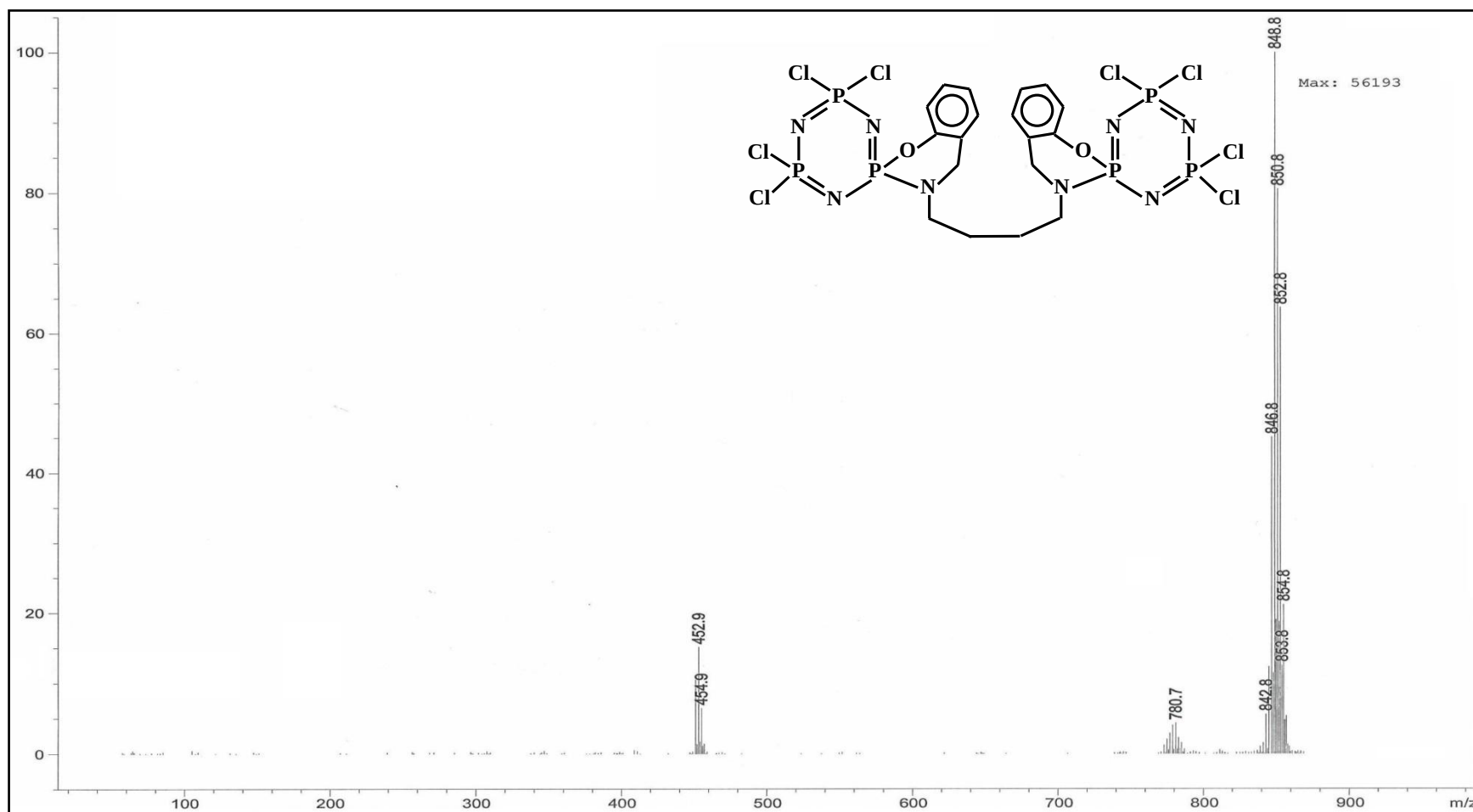
- Tao K., Li J., Xu L., Zhao X., Xue L., Fan X. and Yan Q. 2011. A novel phosphazene cyclomatrix network polymer: Design, synthesis and application in flame retardant polylactide. *Polymer Degradation and Stability*, Vol. 96; pp. 1248-1254.
- Tercan, B., Hökelek, T., Bilge, S., Natsagdorj, A., Demiriz, Ş. and Kılıç, Z. 2004a. 6',6'-Dichloro-3,3''-etheno-3,4,3'',4''-tetrahydro-2H-1,3-benzoxazine-2-spiro-2'-(2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-cyclotriphosphazene)-4'-spiro-2''-2H-1,3-benzoxazine. *Acta Cryst.*, Vol. E60; pp. 795-797.
- Tercan, B., Hökelek, T., Bilge, S., Demiriz, Ş. and Kılıç Z. 2004c. 4,4,6,6-Tetrachloro-1',3'-[2,2'-3-oxapentane-1,5-dioxi)dibenzyl]-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-cyclotriphosphazene-2-spiro-2'-1,3,2-diazaphospholane benzene hemisolvate. *Acta Cryst.*, Vol. E60; pp. 1370-1373.
- Tercan, B., Hökelek, T., Büyükgüngör, T., Bilge, S., Okumuş, A. and Kılıç, Z. 2006. Crystal Structure of 18,19-Dihydro-8,8-dipyrrolidine-1-yl-6λ⁵,8λ⁵,10λ⁵-6,10-nitrilo-16H,21H-[1,3,5,7,2,4,6] tetrazatriphosphonino[2,1-b:6,7b'] bis[1,3,2] benzoxazaphosphorine. *Anal. Sci.*, Vol. 33; pp. 121-122.
- Tun, Z.M., Heston, A.J., Panzner, M.J., Medvetz, D.A., Wright, B.D., Savant, D., Dudipala, V.R., Banerjee, D., Rinaldi, P.L. and Youngs, W.J. 2011. Group 13 Lewis Acid Adducts of [PCl₂N]₃. *Inorg. Chem.*, Vol. 50; pp. 8937-8945.
- Veldboer, K., Schürmann, T., Vogel, M., Wiemhöfer, H.D. and Karst, U. 2011. Liquid chromatography/electrospray time-of-flight mass spectrometry for the characterisation of cyclic phosphazenes. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, Vol. 25; pp. 147-154.
- Voznicová, R. K., Tarabaa, J., Príhoda, J., Alberti, M., 2008. The synthesis and characterization of new aminoadamantane derivatives of hexachloro-cyclotriphosphazene. *Polyhedron*, Vol. 27; pp.2077-2082.
- Walker, B.J., 1972. *Organophosphorus Chemistry*, Penguin Books Ltd., Harmondsworth, Middlesex, 120-124, England.
- Willson, M., Lafaille, L., Vidaud, L., Labarre, J.F. 1987. The B.A.S.I.C. (bino-ansa-spiro-in-Cyclophosphazenes) System. Part I. New Derivatives of the Bis-(tetrachloro-cyclotriphosphazanyl)-Spermine. *Phosphorus Sulfur*, Vol. 29; pp.
- Xu, G., Lu, Q., Yu, B. and Wen, L. 2006. Inorganic polymer phosphazene disulfide as cathode material for rechargeable lithium batteries. *Solid State Ionics*, Vol. 177; pp. 305-309.
- Zanin, B., Scheidecker, S., Sournies, F. And Labarre, J.F., 1991. Cyclophosphazenic Cryptands: Serendipitous Architectures from Aminolysis of N₃P₃Cl₆ by 4,11-Dioxatetra decane-1,14-diamine. *J. Mol. Struc.*, Vol. 246; pp. 133-144.

EKLER

EK 1 K�tle Spektrumları.....	110
EK 2 IR Spektrumları.....	120
EK 3 ³¹ P NMR Spektrumları.....	130
EK 4 ¹³ C NMR Spektrumları.....	140
EK 5 ¹ H NMR Spektrumları.....	156
EK 6 HSQC Spektrumları.....	172
EK 7 HMBC Spektrumları.....	178

110



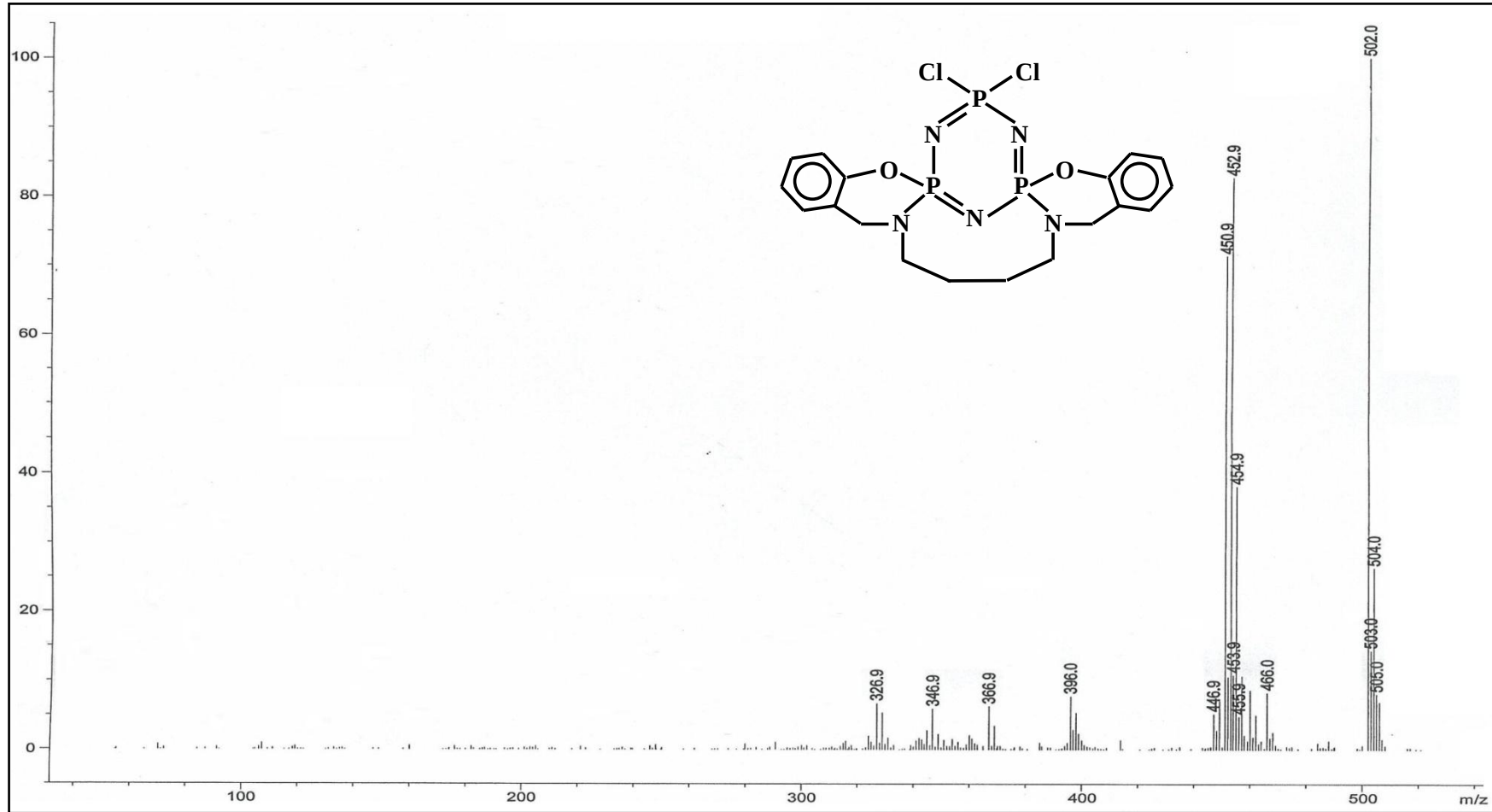


112



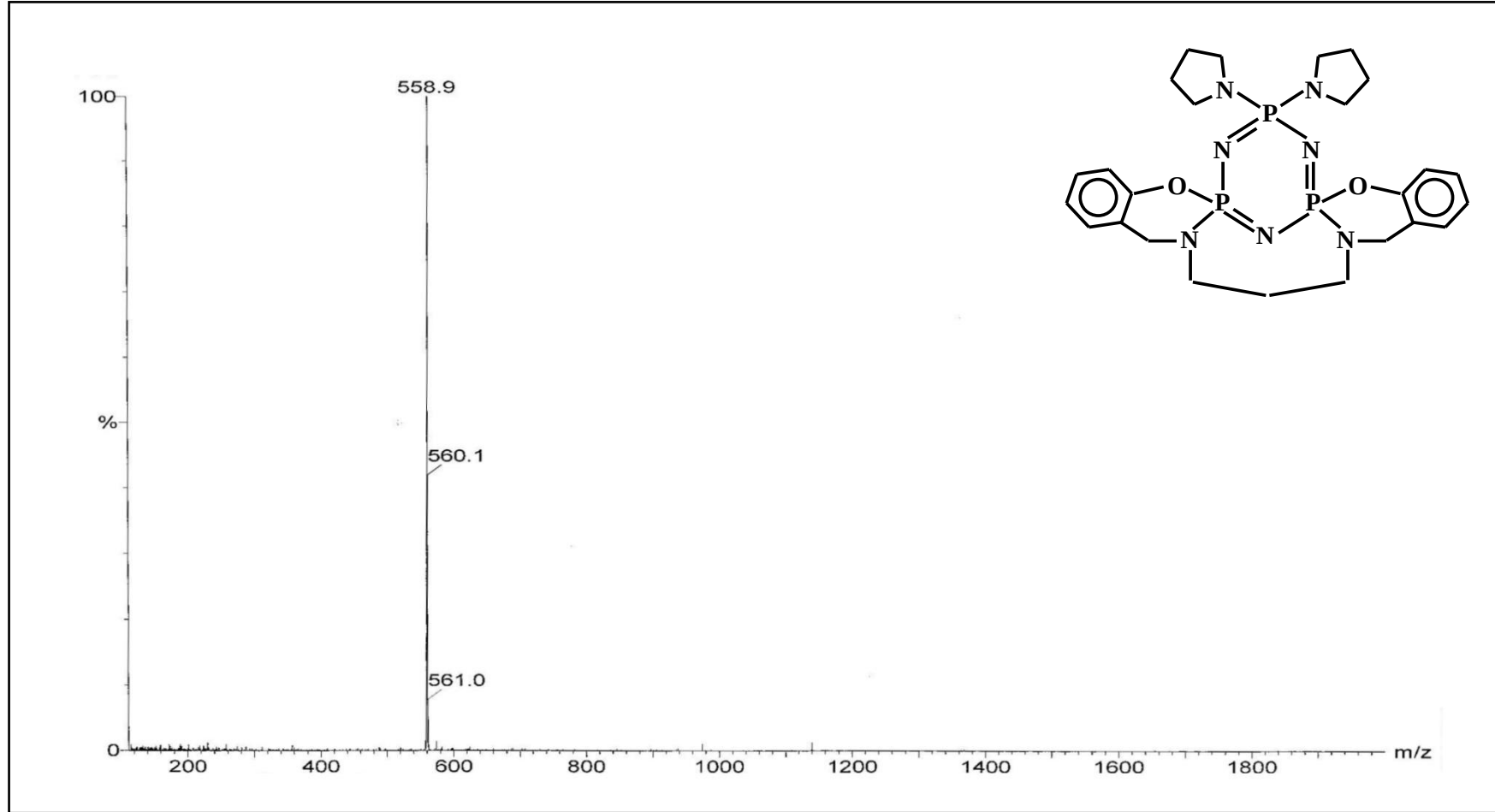
EK 1 Kütle Spektrumları (devam)

Bileşik (8)'in Kütle Spektrumu



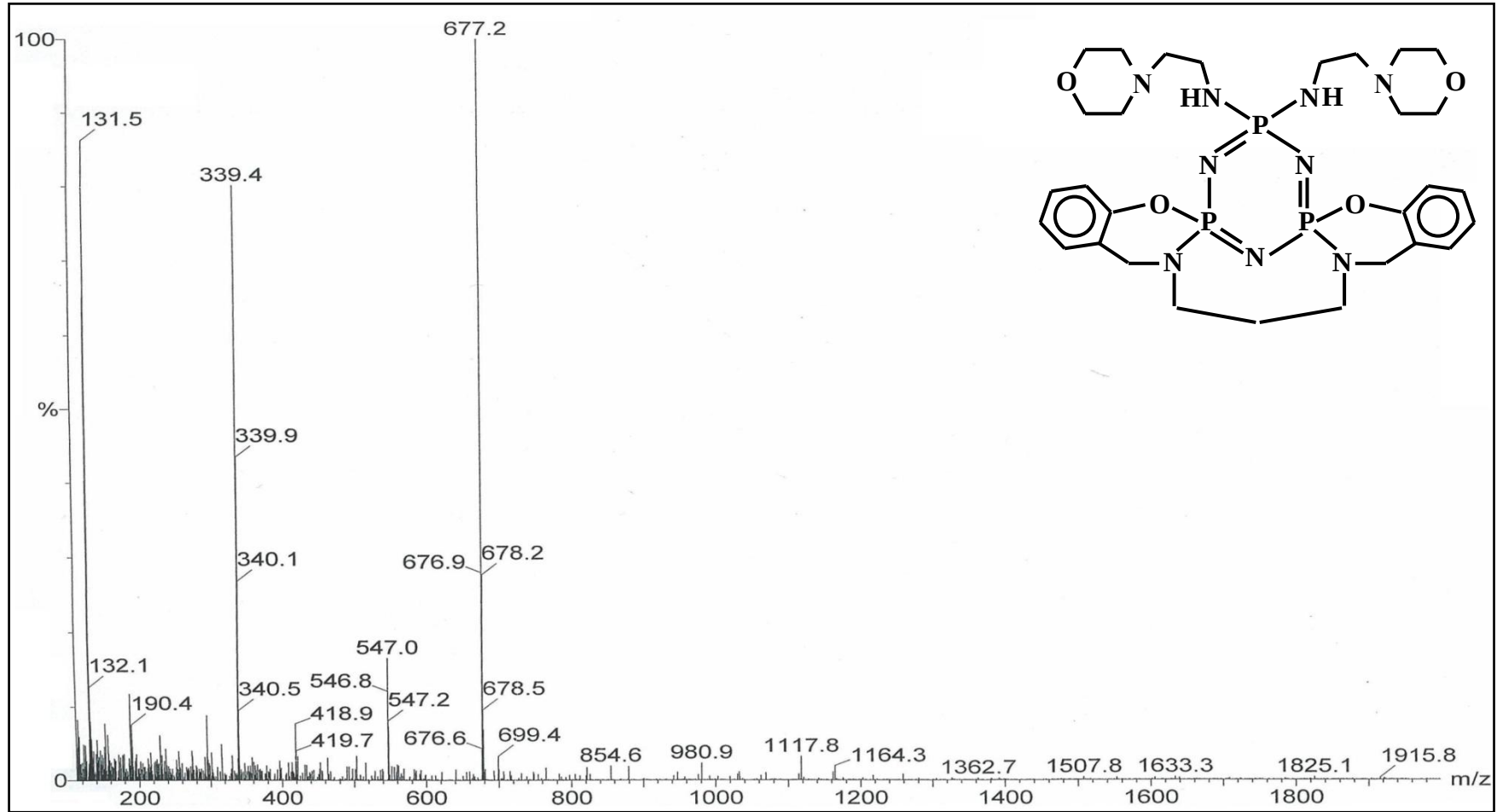
EK 1 Kütle Spektrumları (devam)

Bileşik (9a)' nın Kütle Spektrumu



EK 1 Kütle Spektrumları (devam)

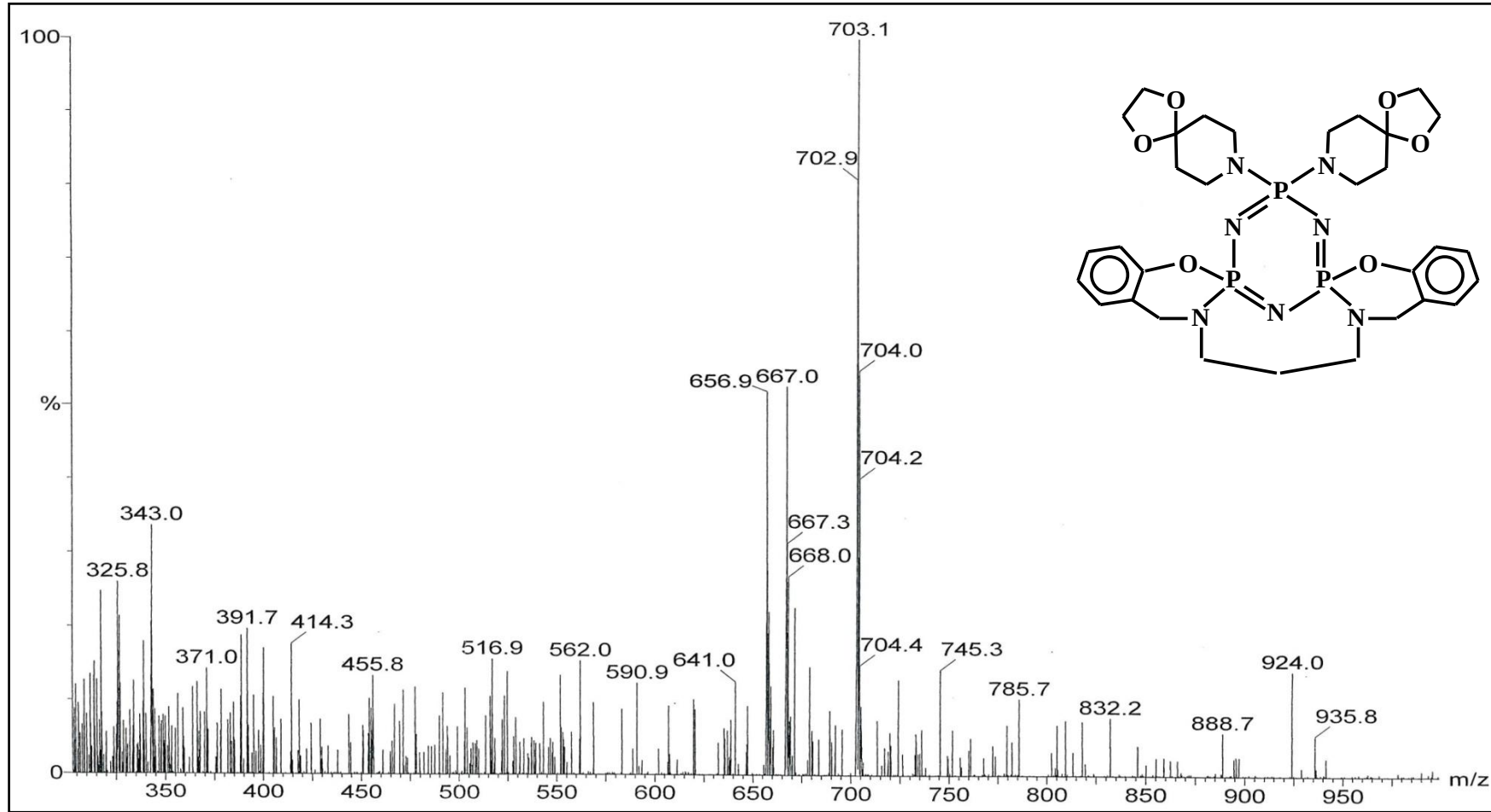
Bileşik (9b)'nin Kütle Spektrumu



EK 1 Kütle Spektrumları (devam)

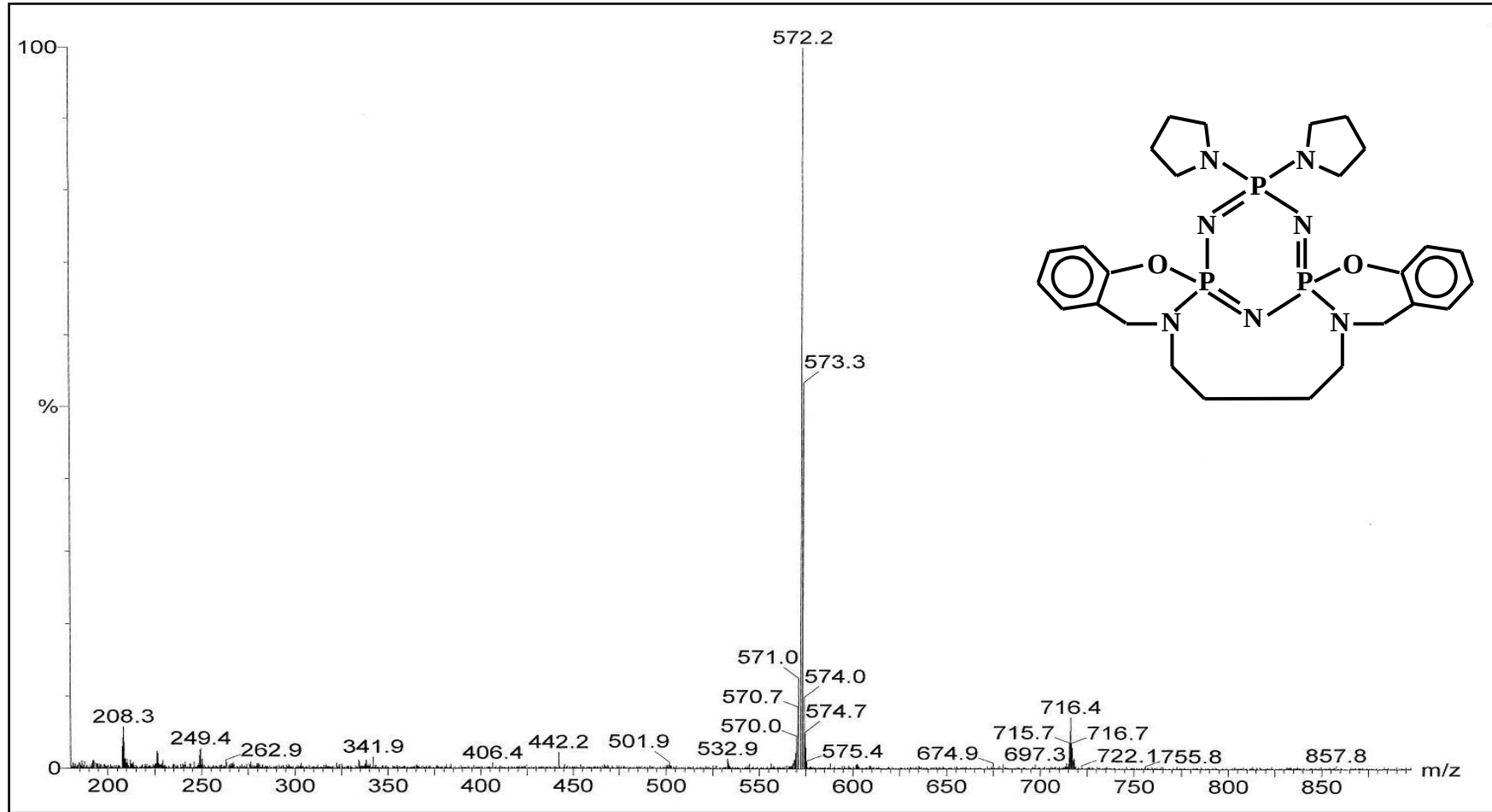
Bileşik (9c)'nin Kütle Spektrumu

116



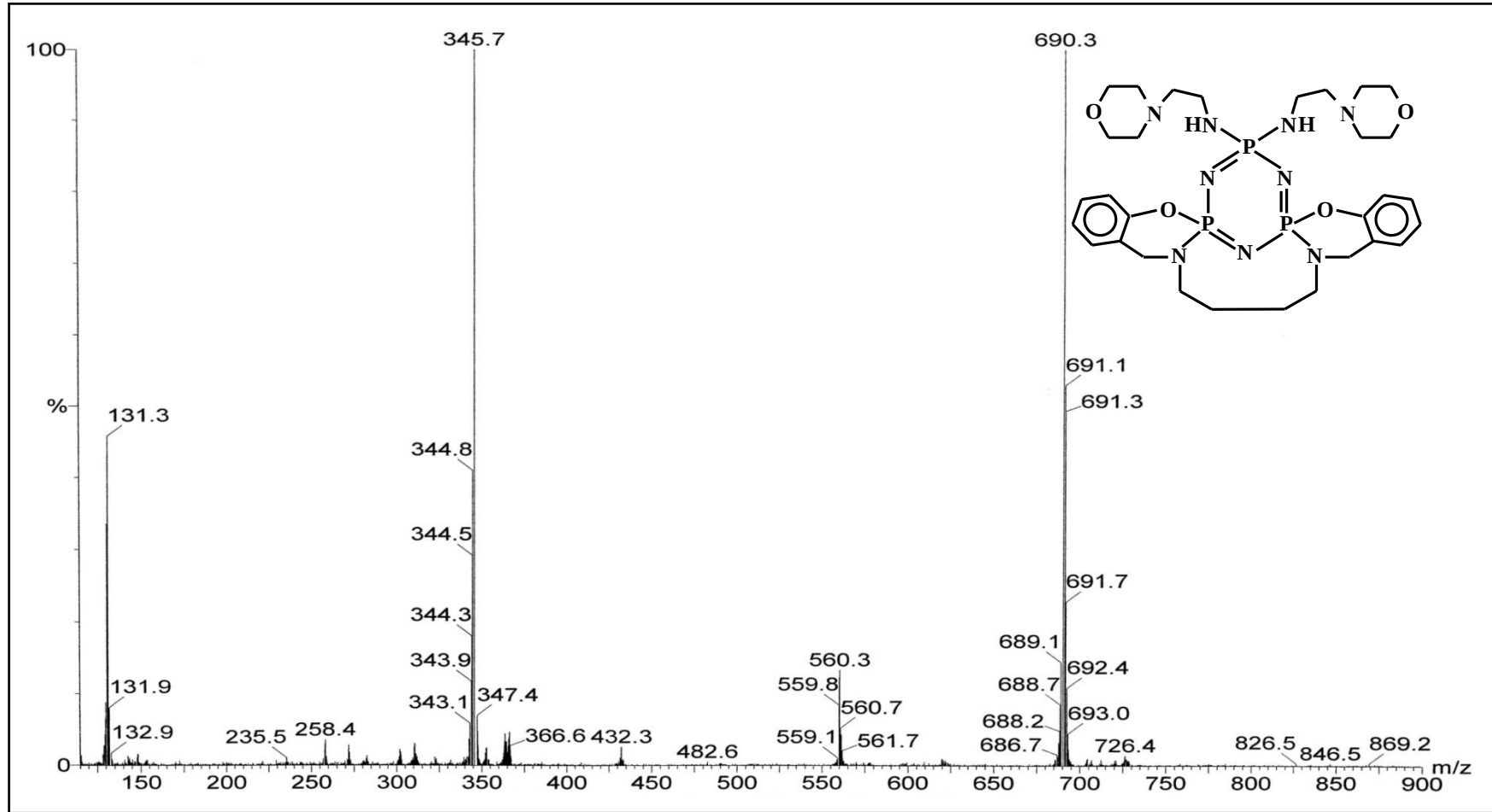
EK 1 Kütle Spektrumları (devam)

Bileşik (10a) 'nın Kütle Spektrumu



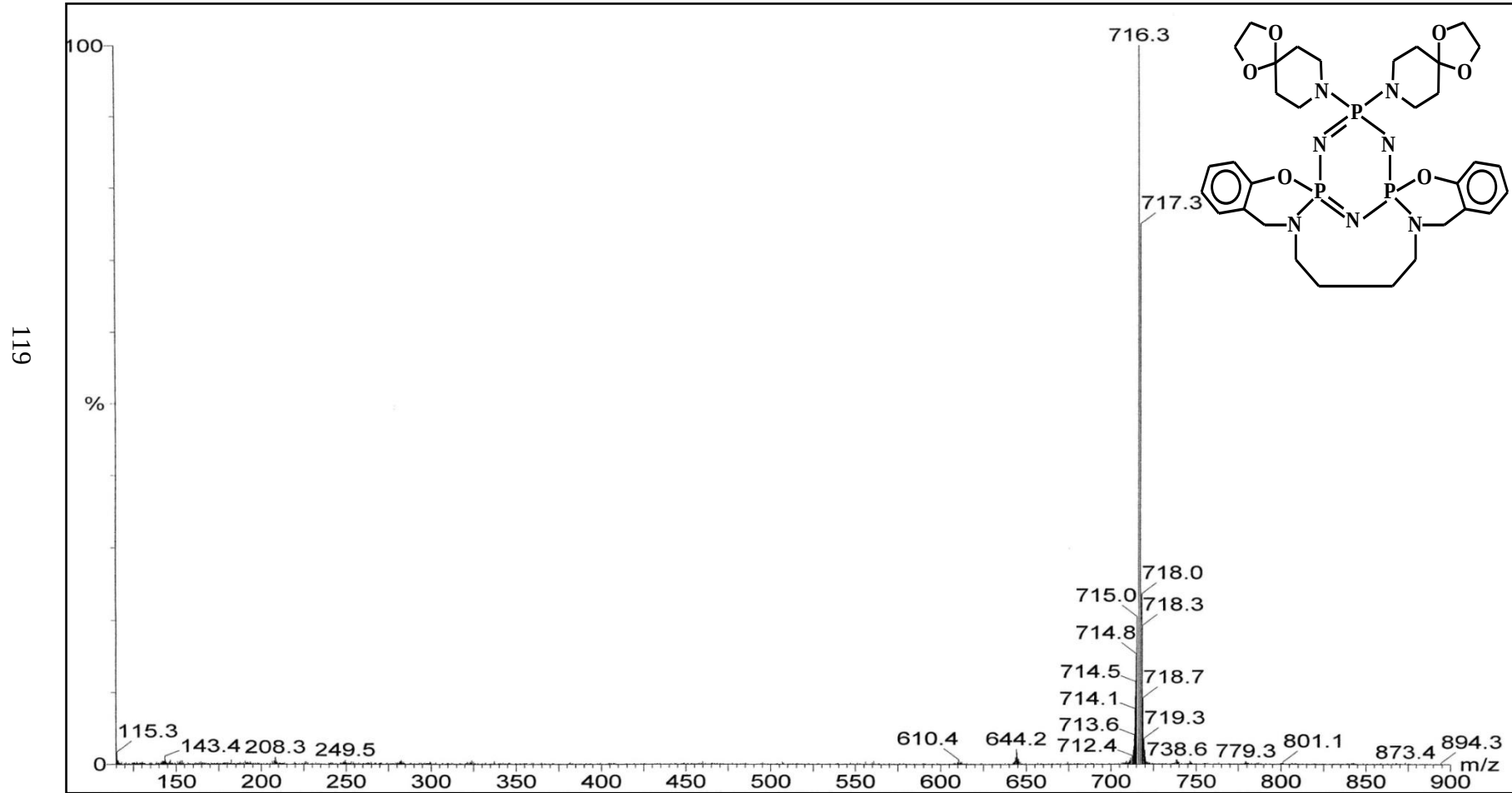
EK 1 Kütle Spektrumları (devam)

Bileşik (**10b**) 'nin Kütle Spektrumu



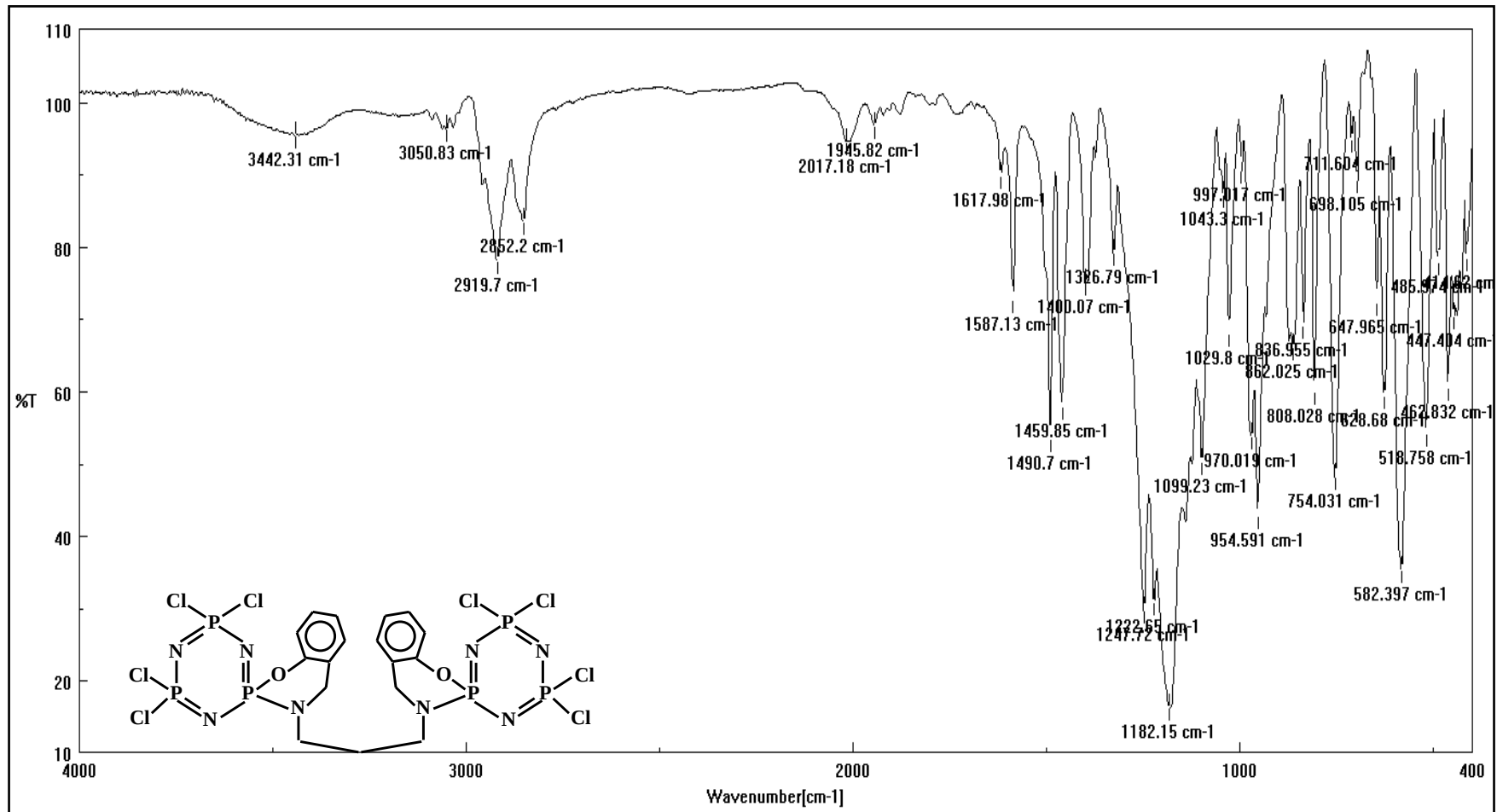
EK 1 Kütle Spektrumları (devam)

Bileşik (**10c**) 'nin Kütle Spektrumu



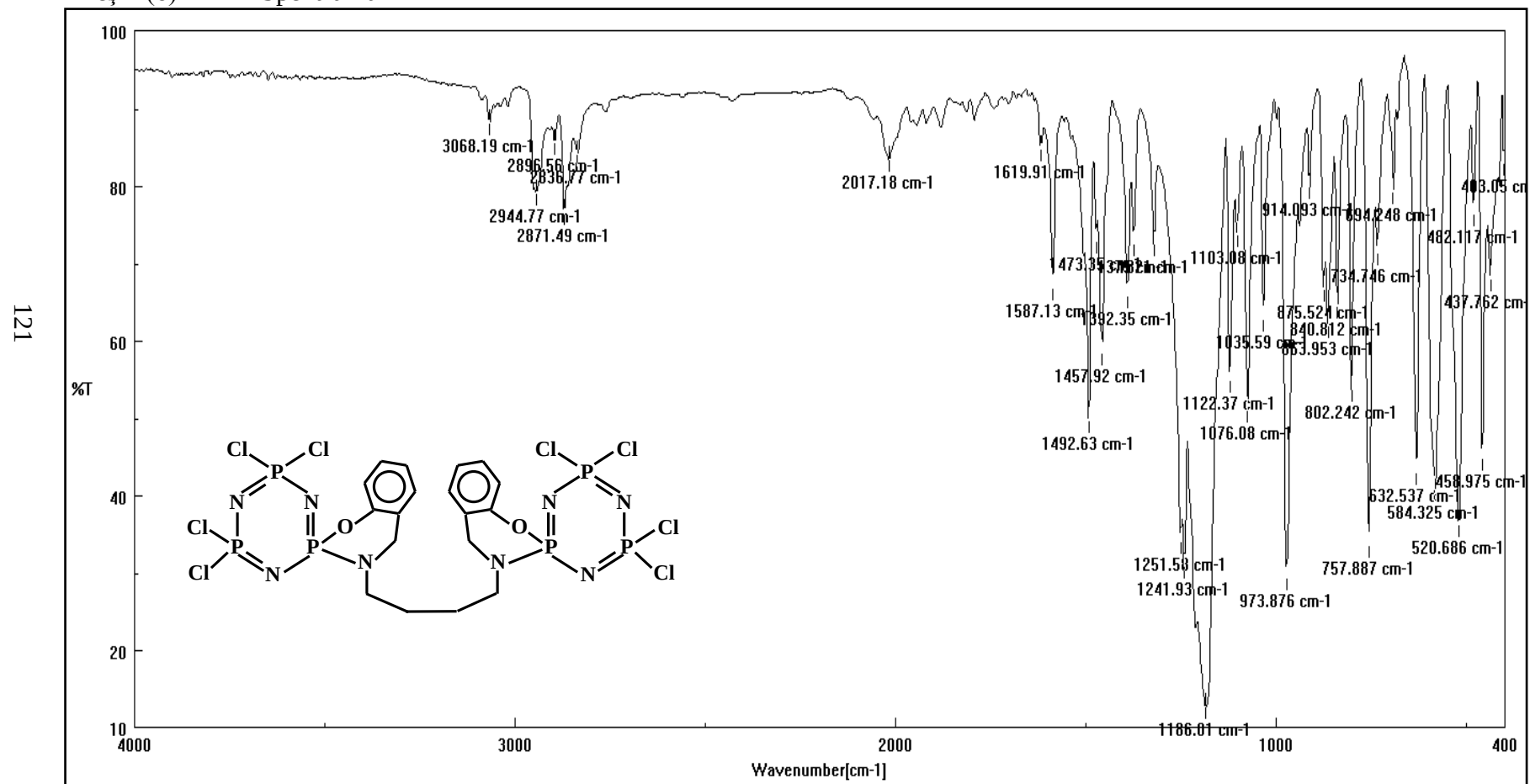
EK 2 IR Spektrumları

Bileşik (5)'nin IR Spektrumu



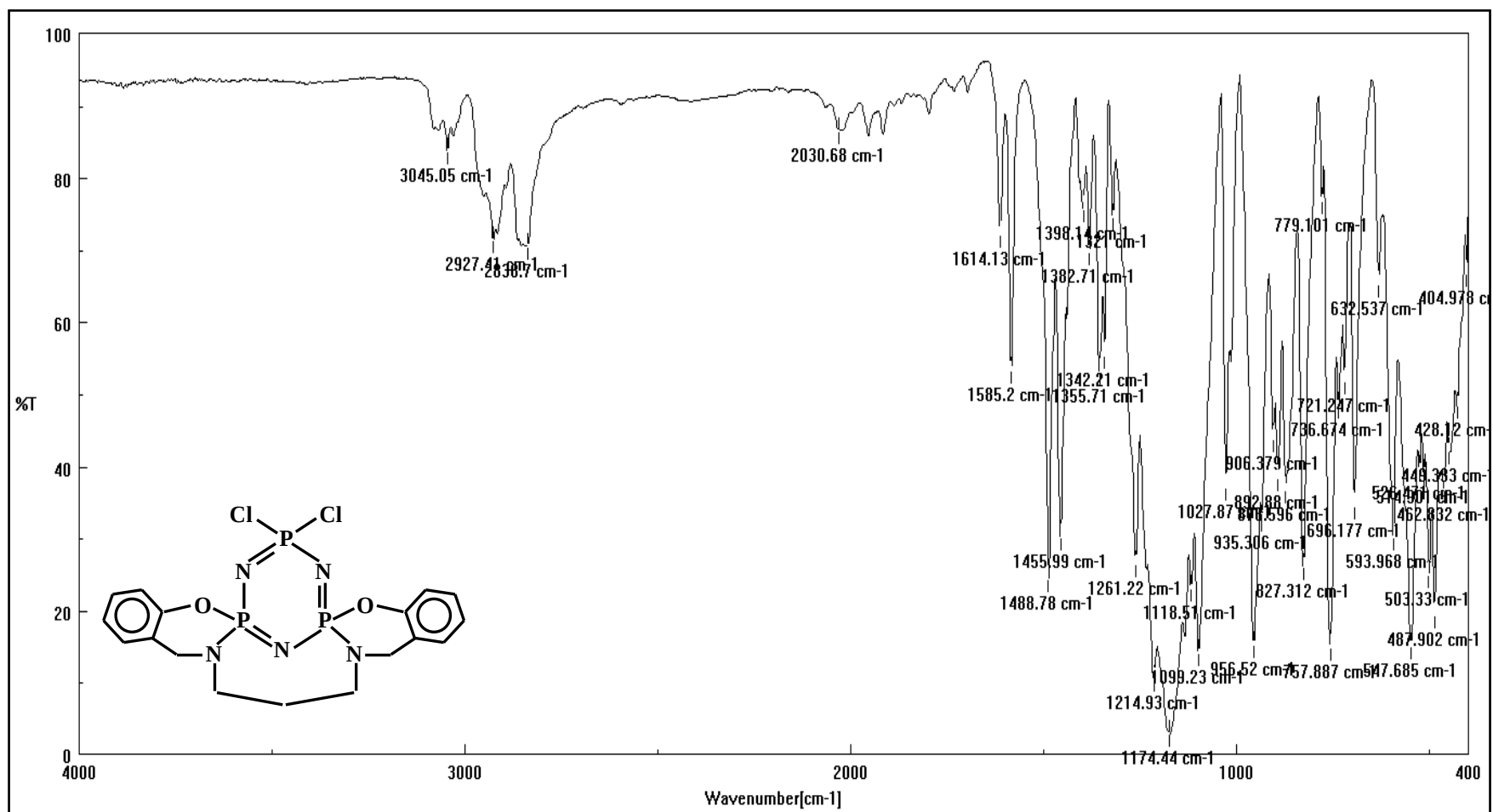
EK 2 IR Spektrumları (devam)

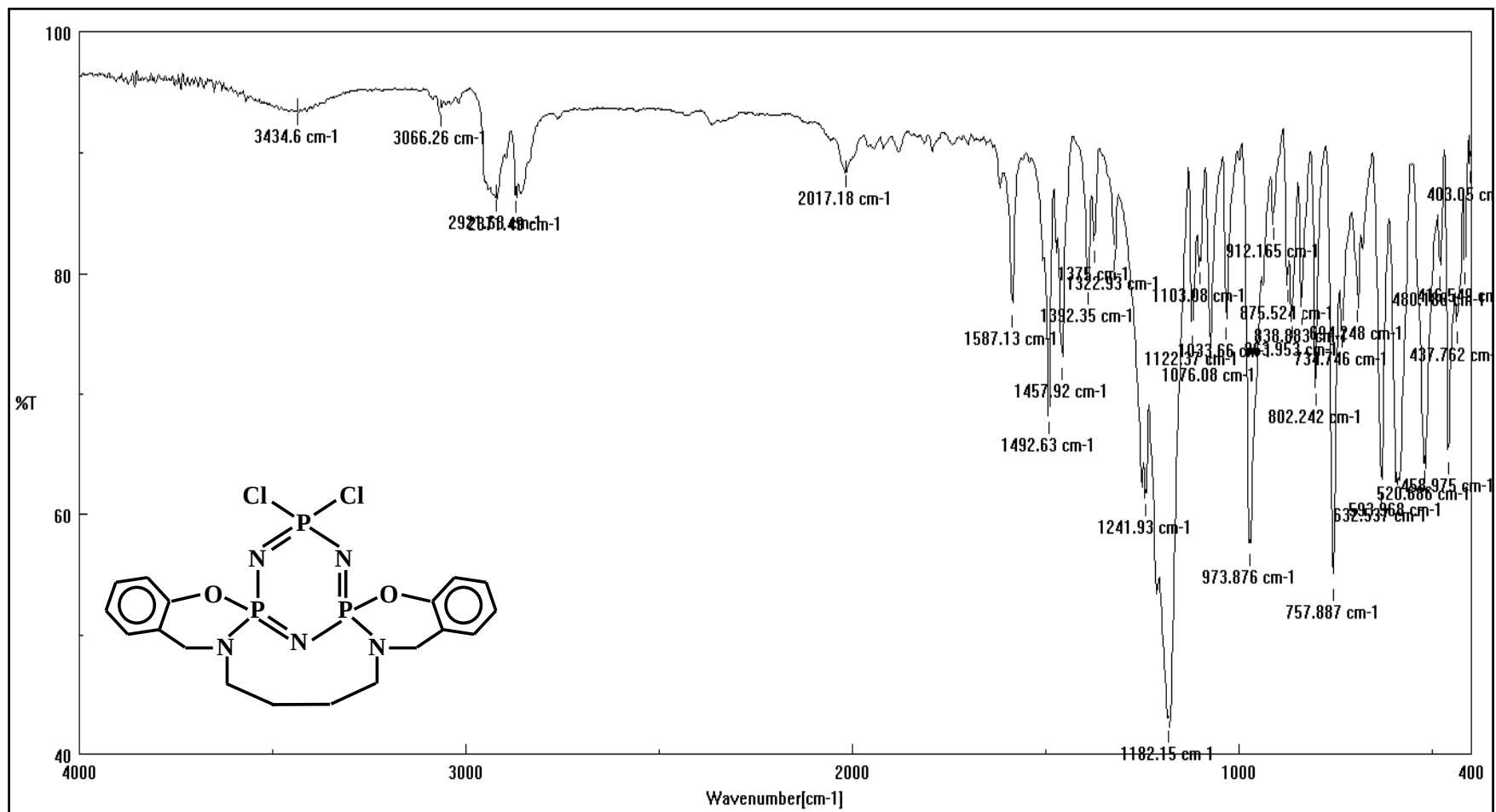
Bileşik (6)'nın IR Spektrumu



EK 2 IR Spektrumları (devam)

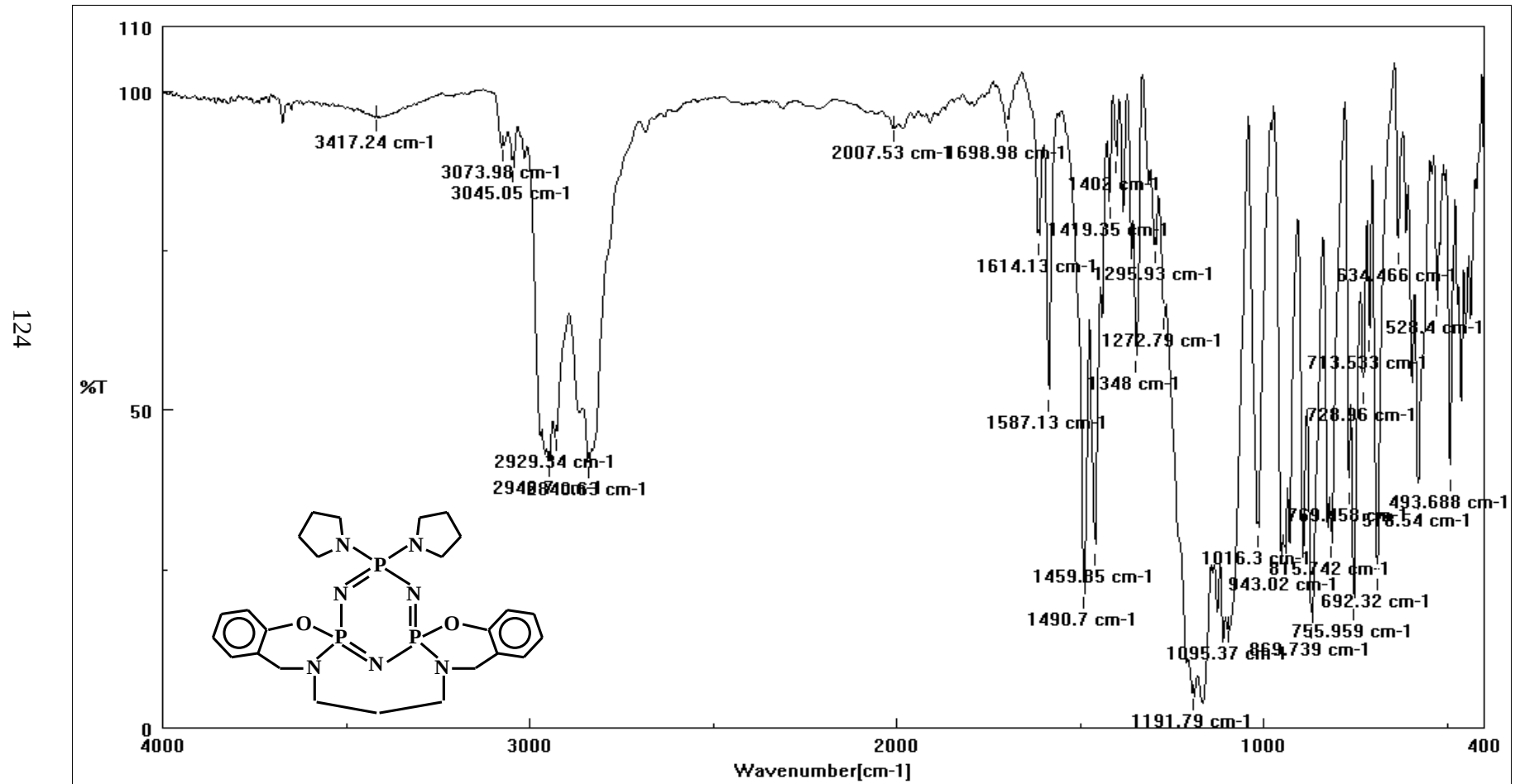
Bileşik (7)'nin IR Spektrumu





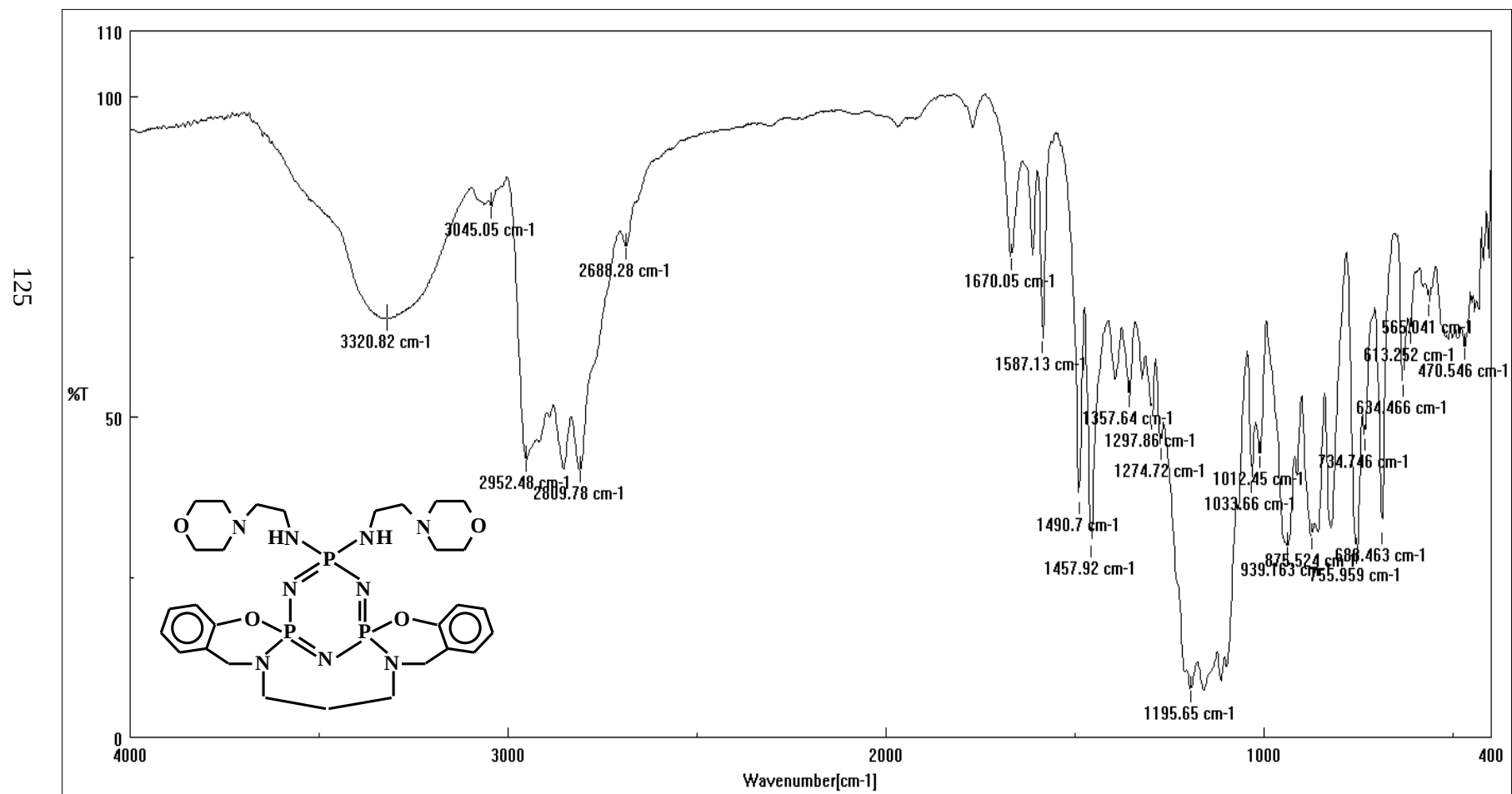
EK 2 IR Spektrumları (devam)

Bileşik (9a)'nın IR Spektrumu



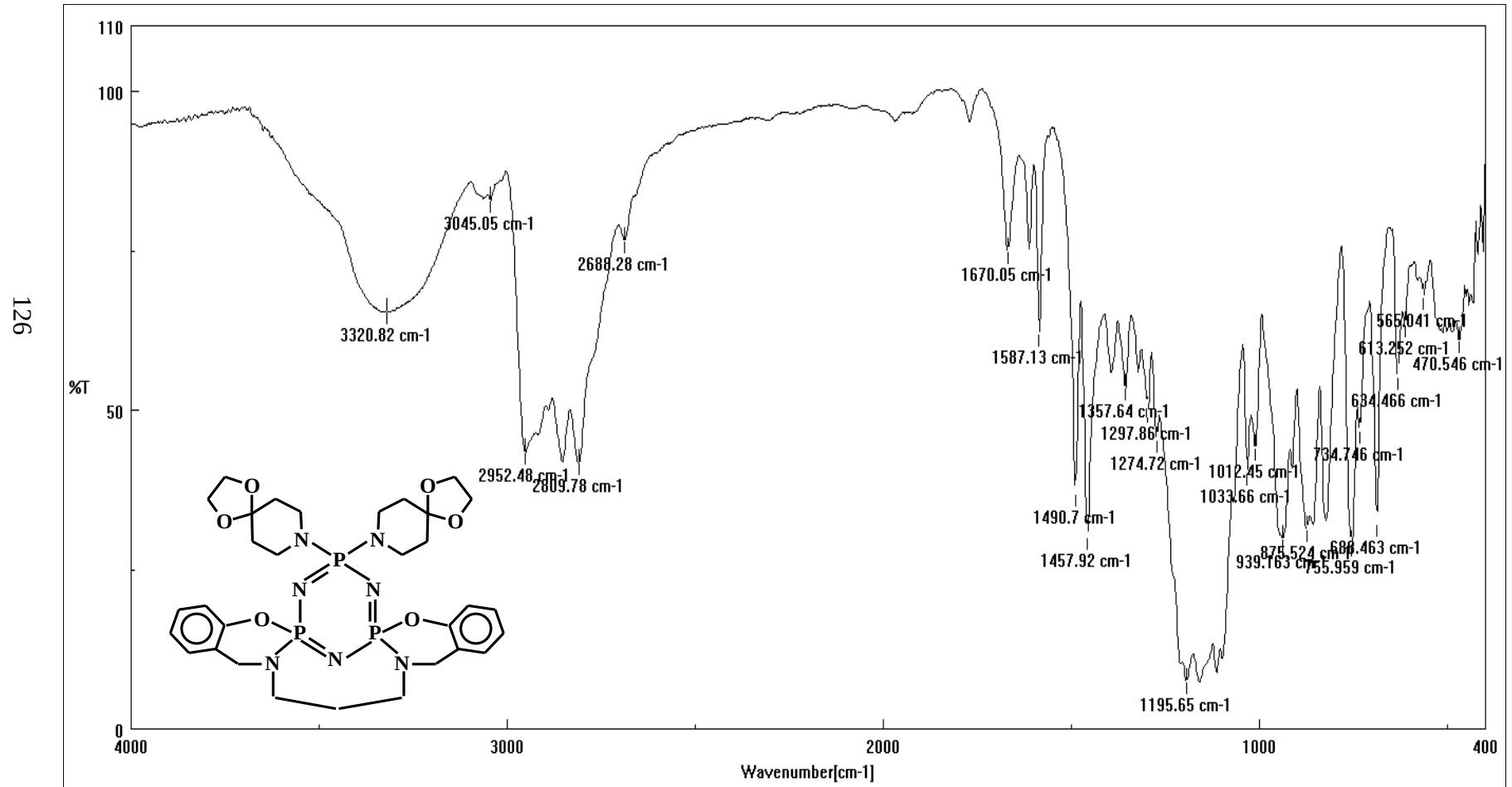
EK 2 IR Spektrumları (devam)

Bileşik (9b)'nin IR Spektrumu



EK 2 IR Spektrumları (devam)

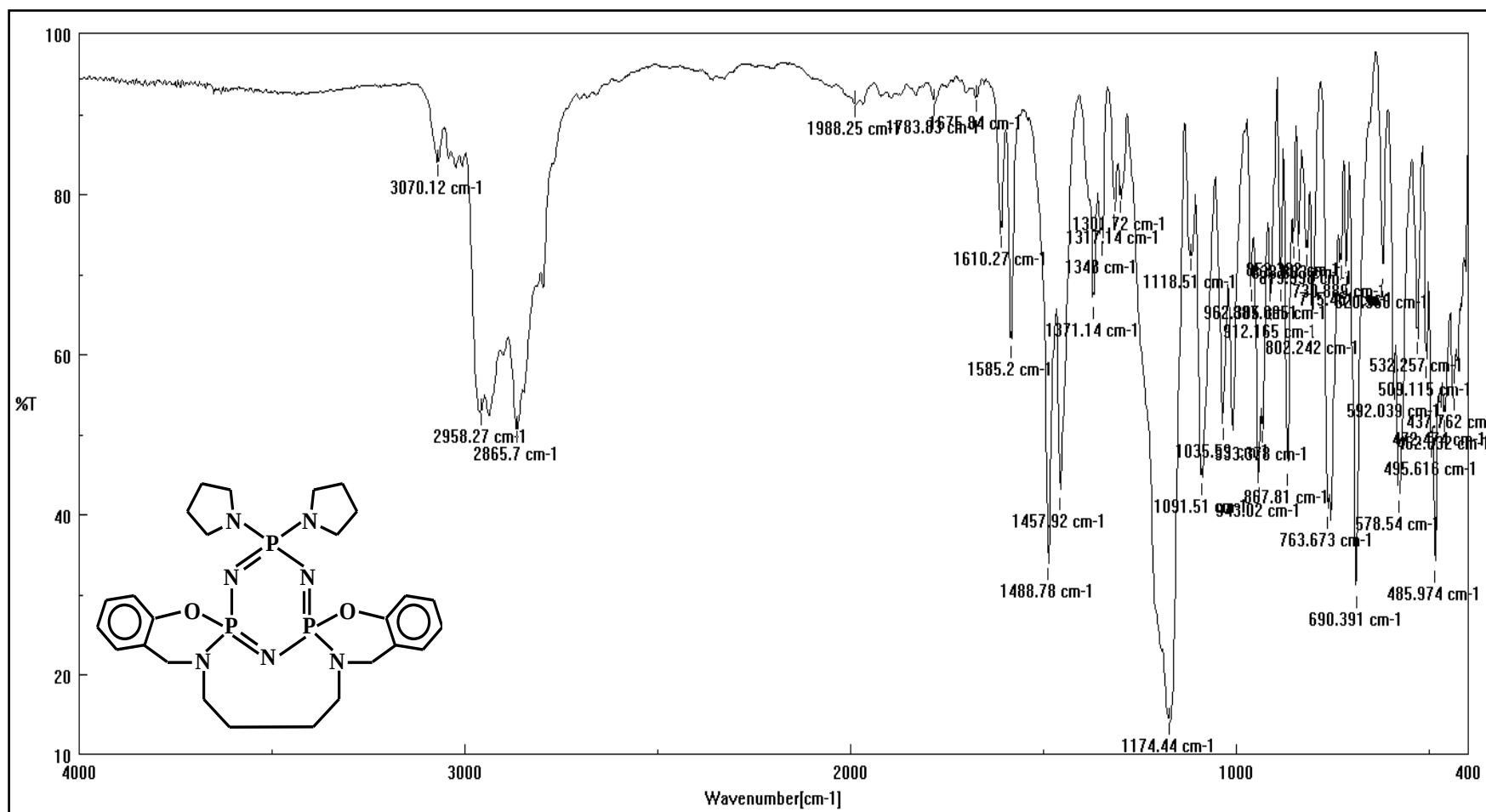
Bileşik (9c)'nin IR Spektrumu



EK 2 IR Spektrumları (devam)

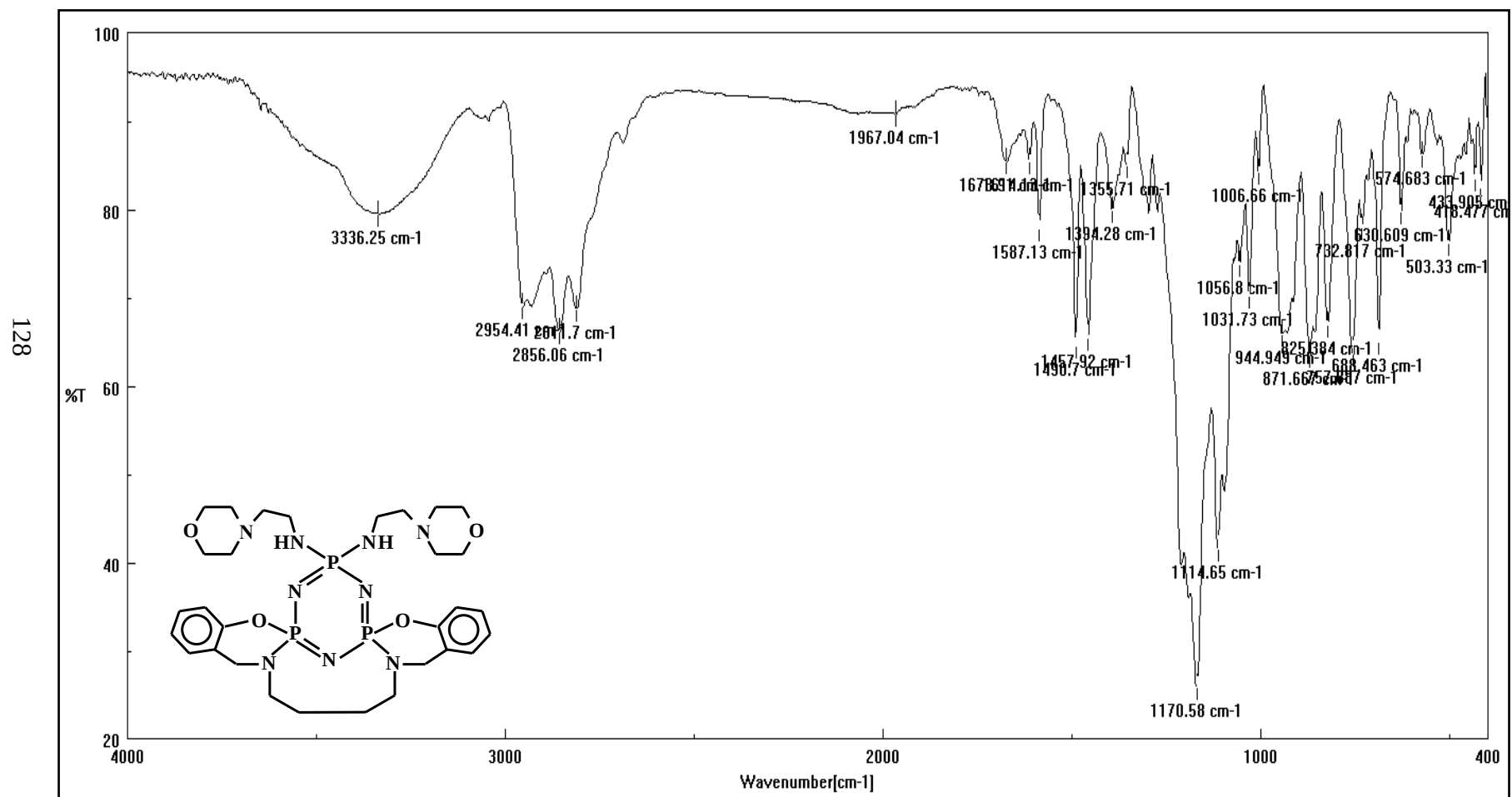
Bileşik (10a)'nın IR Spektrumu

127



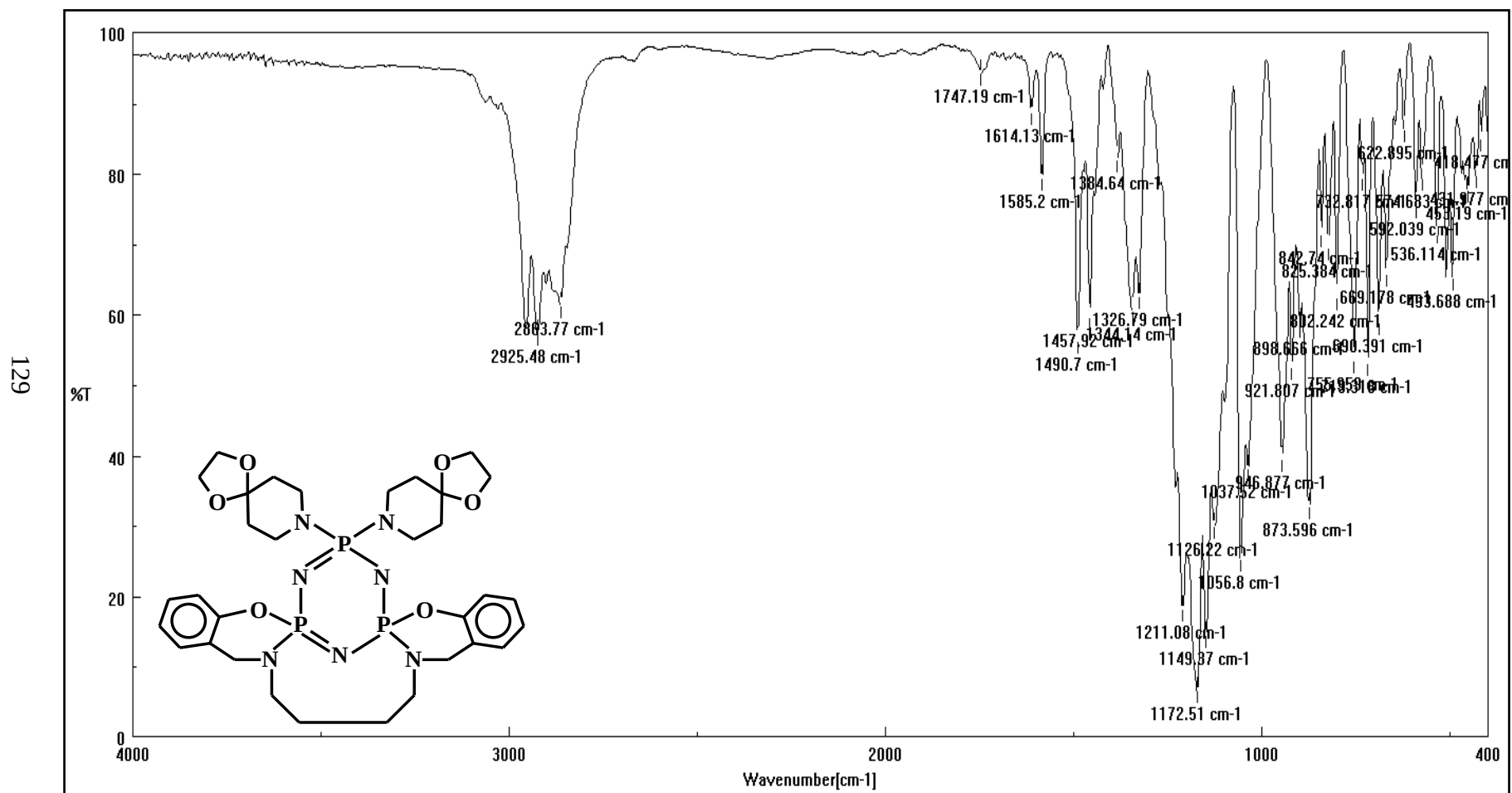
EK 2 IR Spektrumları (devam)

Bileşik (10b)'nin IR Spektrumu



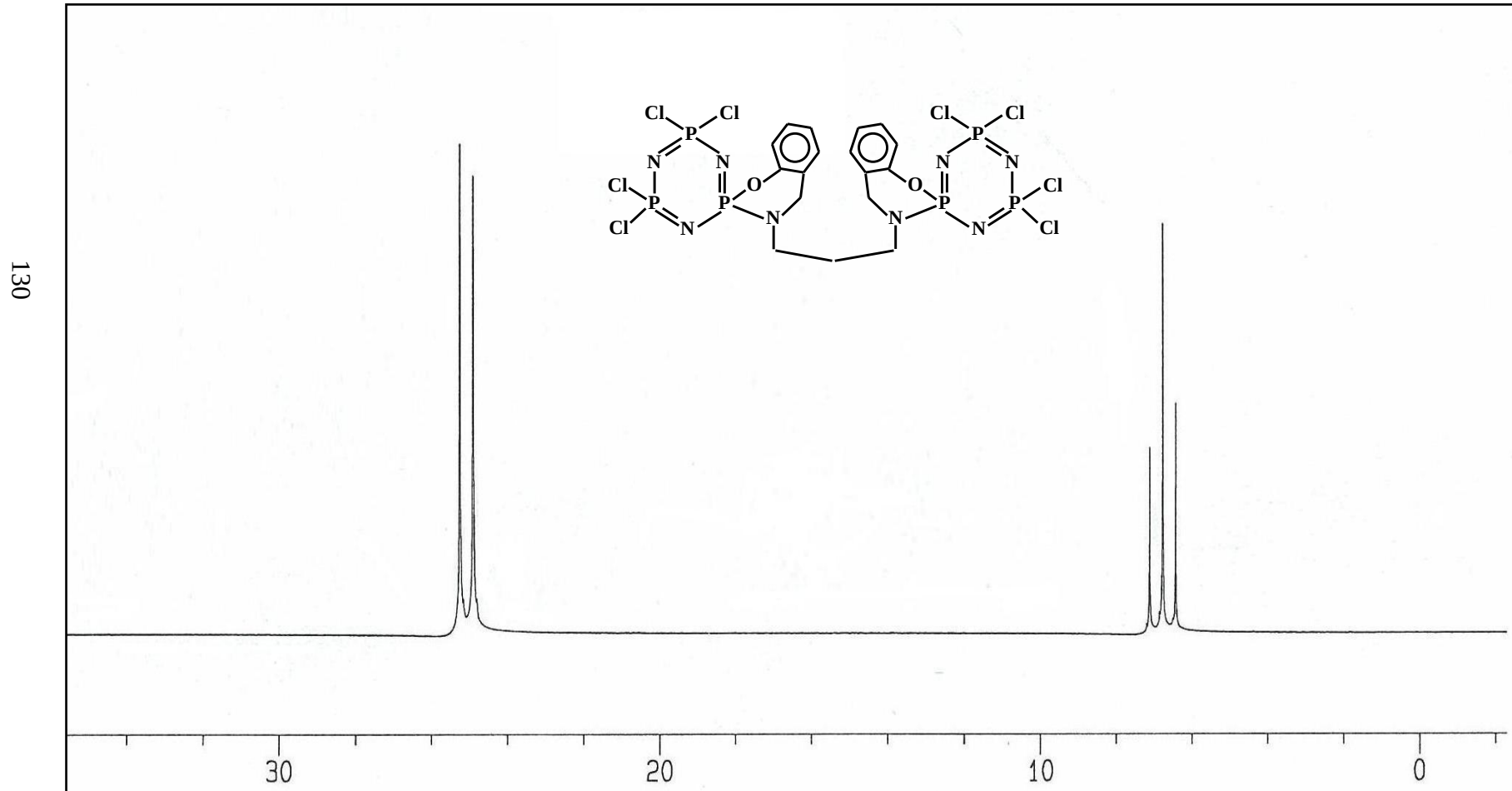
EK 2 IR Spektrumları (devam)

Bileşik (10c)'nin IR Spektrumu



EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları

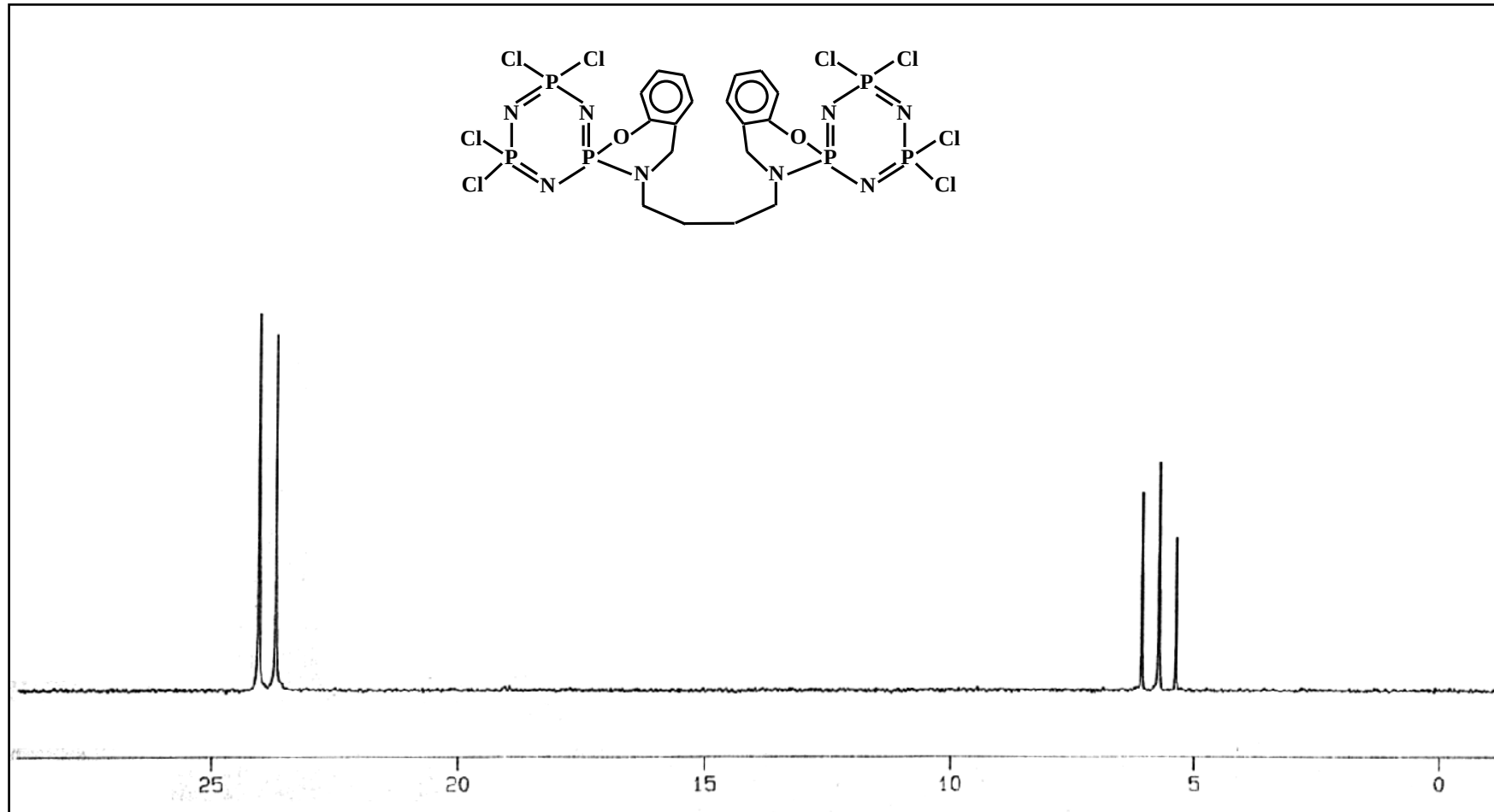
Bileşik (5)'in ^{31}P NMR Spektrumu



EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)

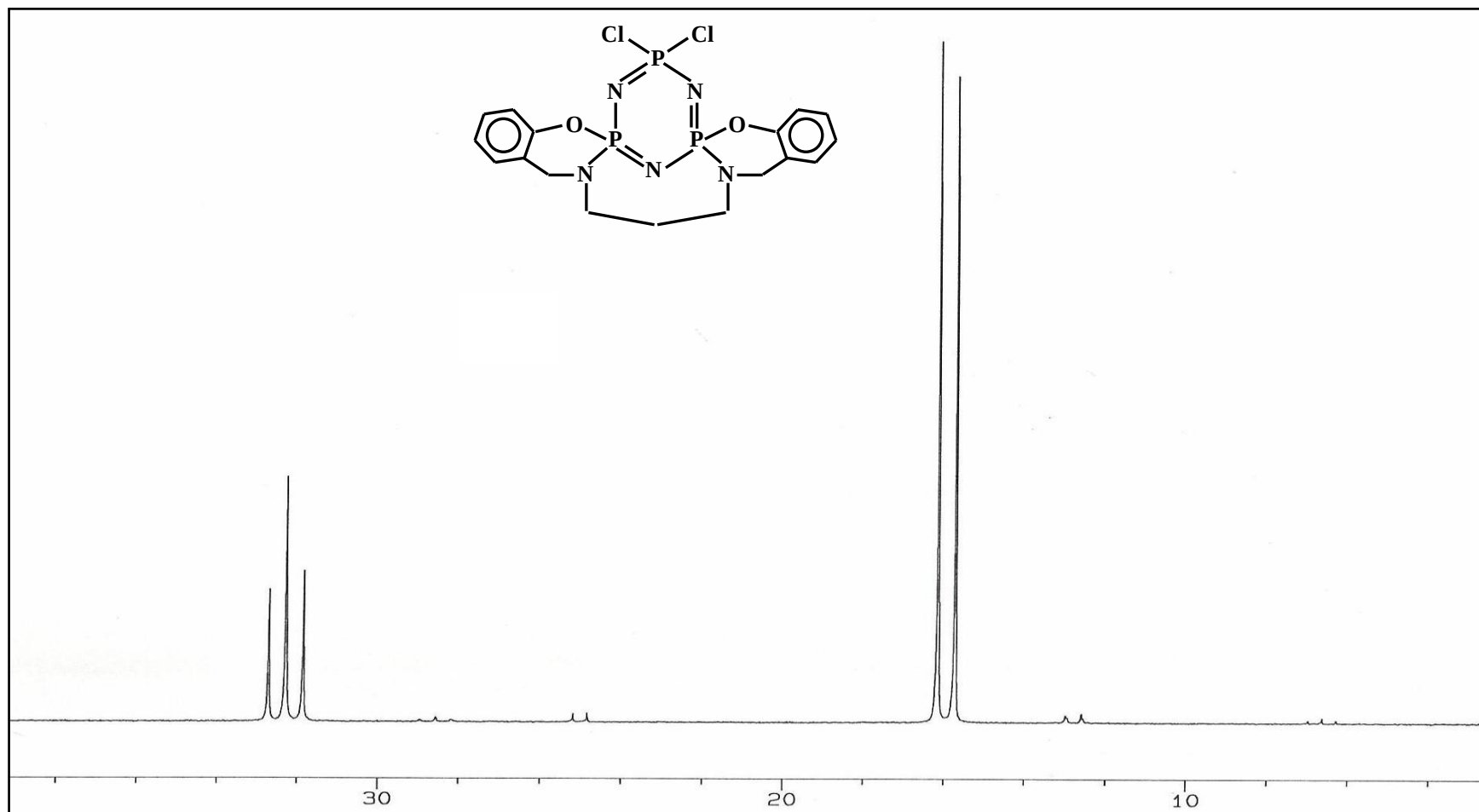
Bileşik (6)'nın ^{31}P NMR Spektrumu

131



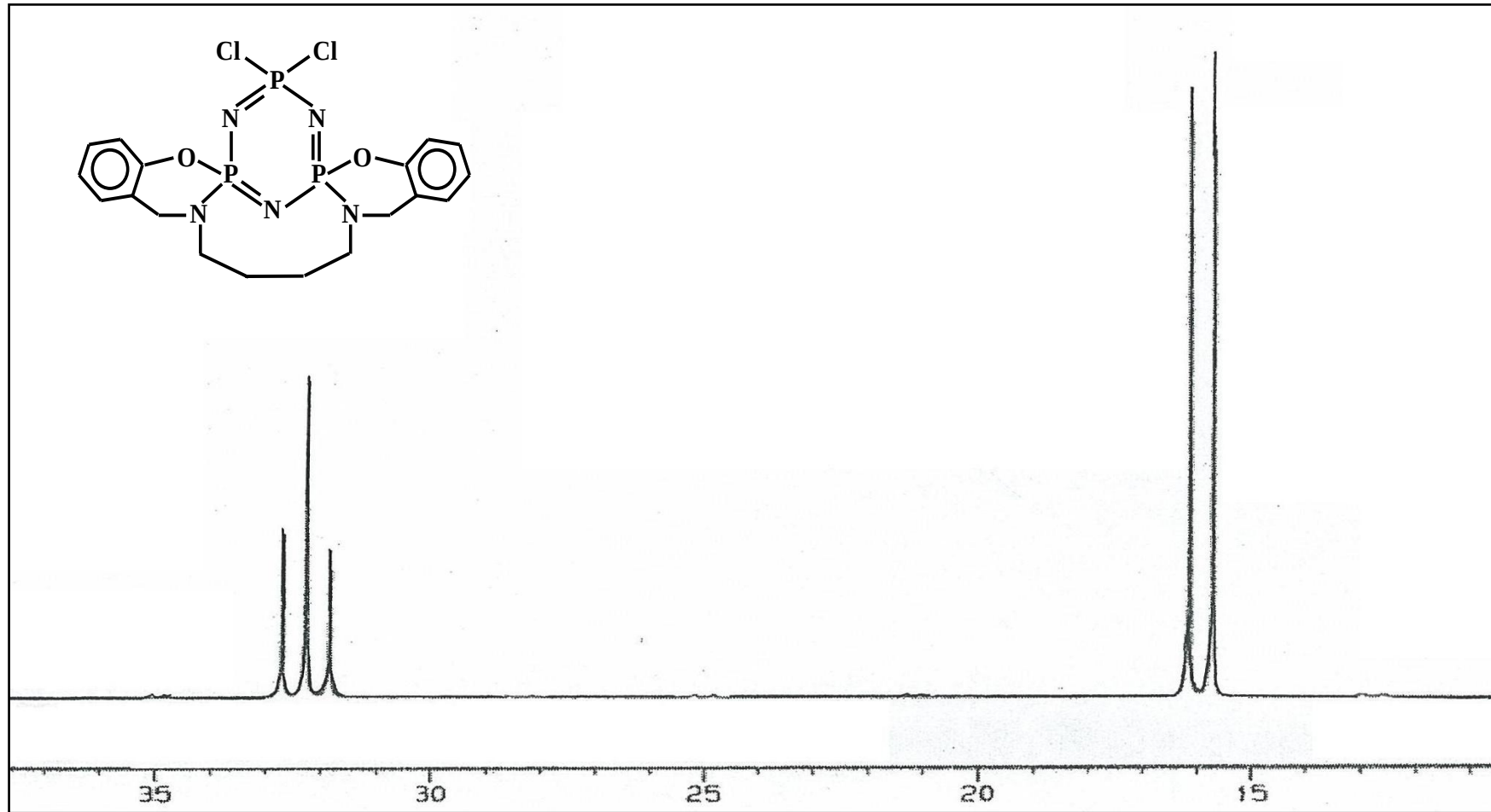
EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (7)'in ^{31}P NMR Spektrumu



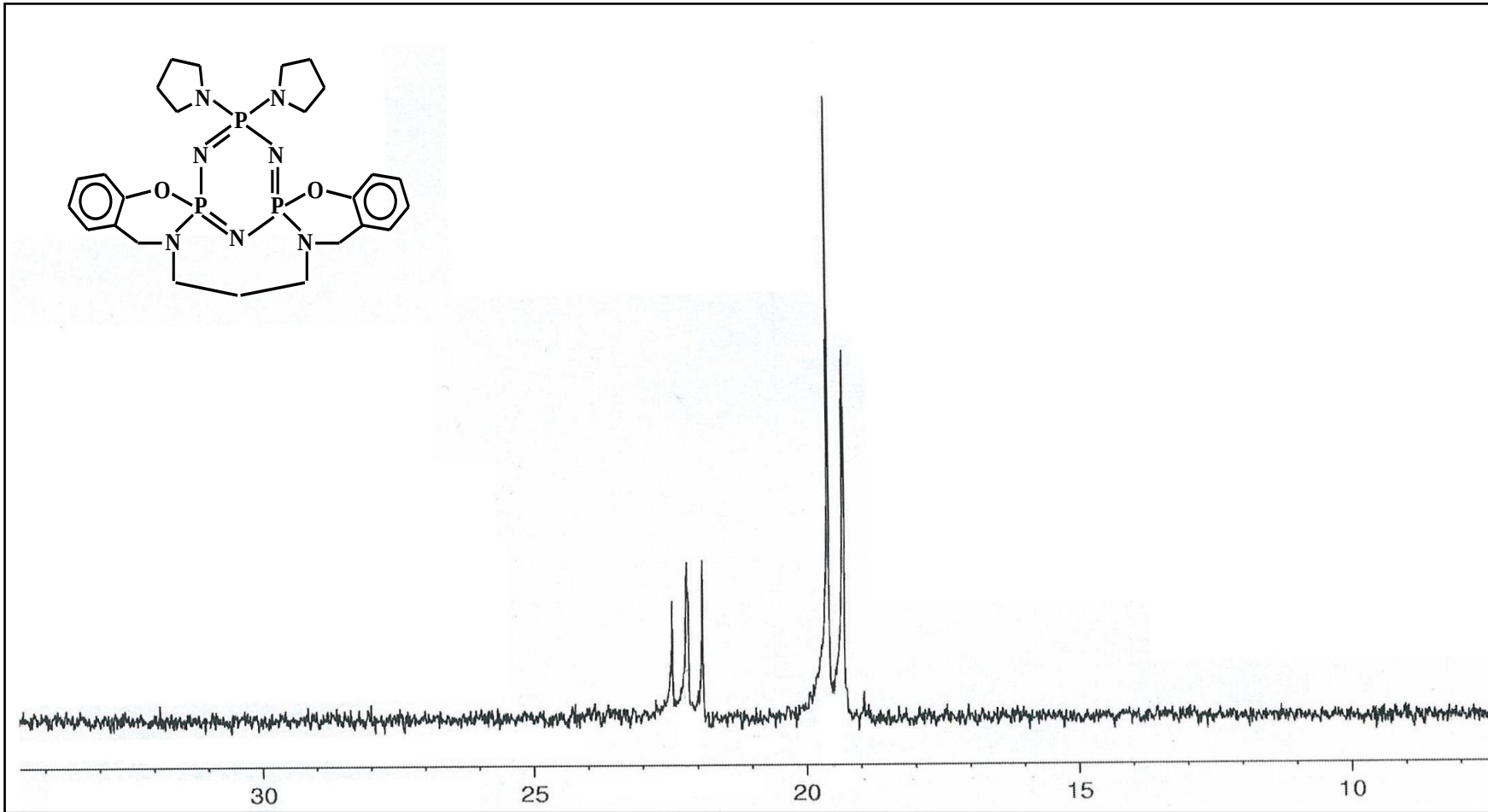
EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (8)'in ^{31}P NMR Spektrumu



EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)

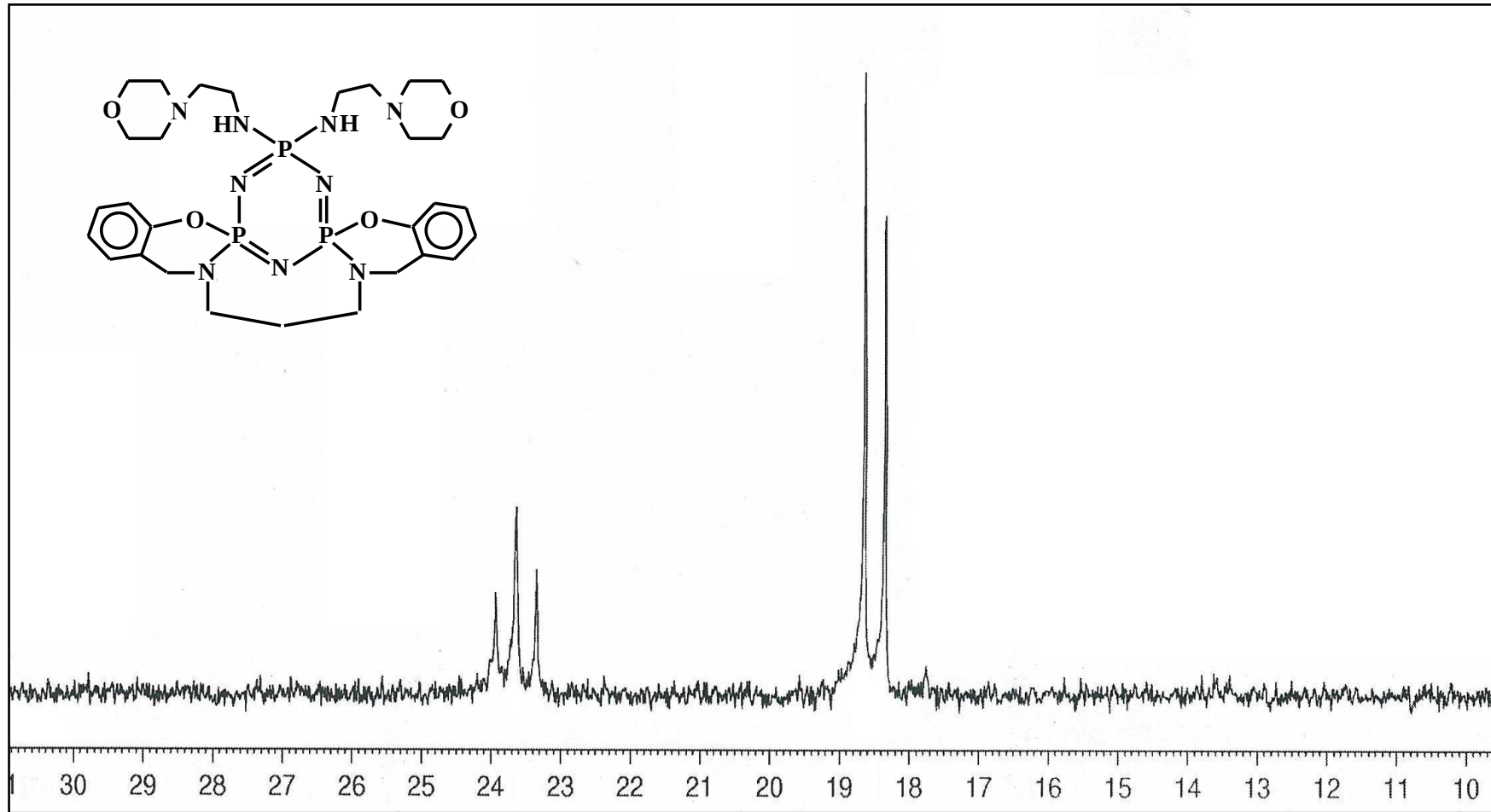
Bileşik (9a)'nın ^{31}P NMR Spektrumu



EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (**9b**)'nin ^{31}P NMR Spektrumu

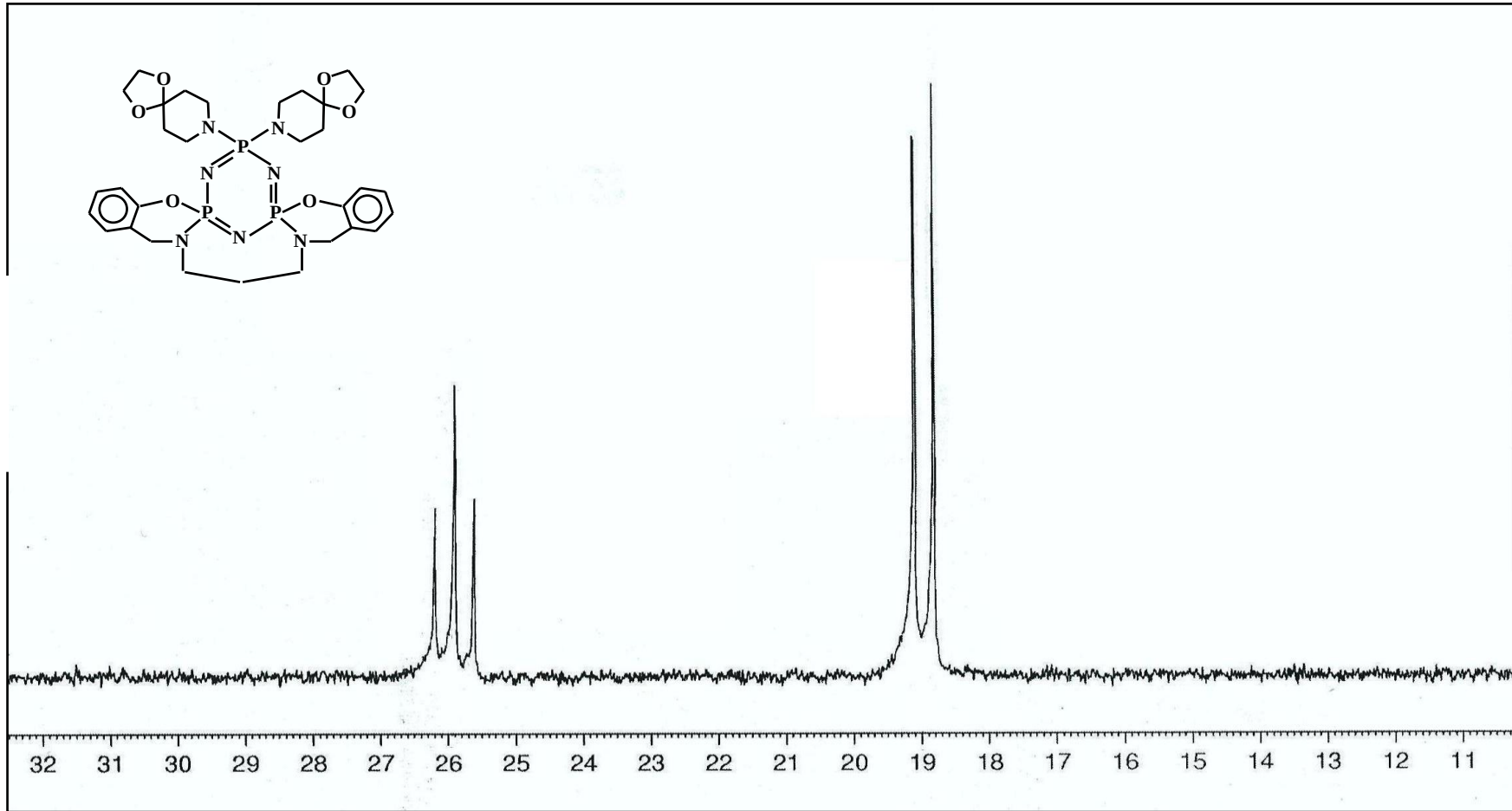
136



EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)

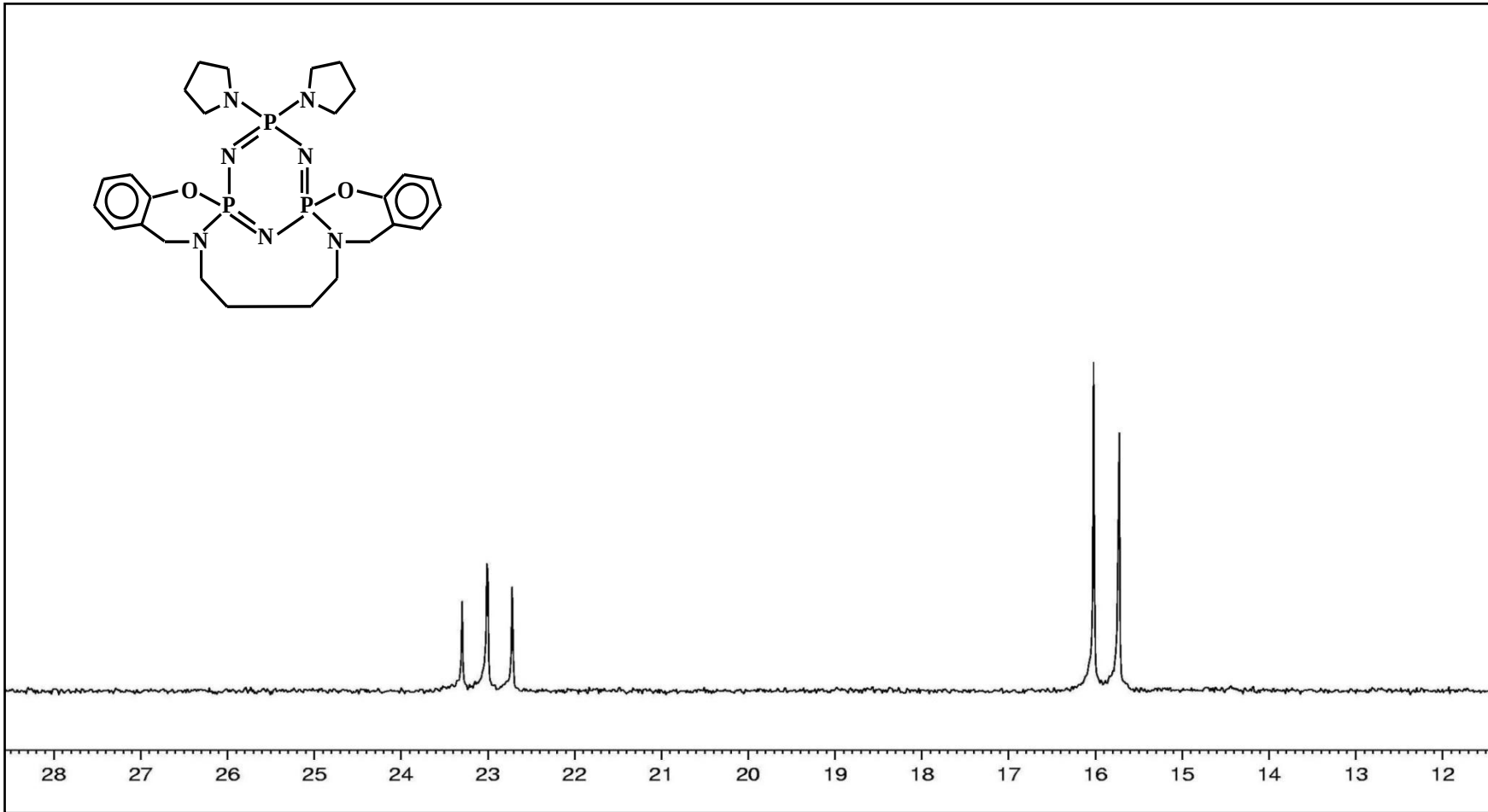
Bileşik (9c)'nin ^{31}P NMR Spektrumu

136



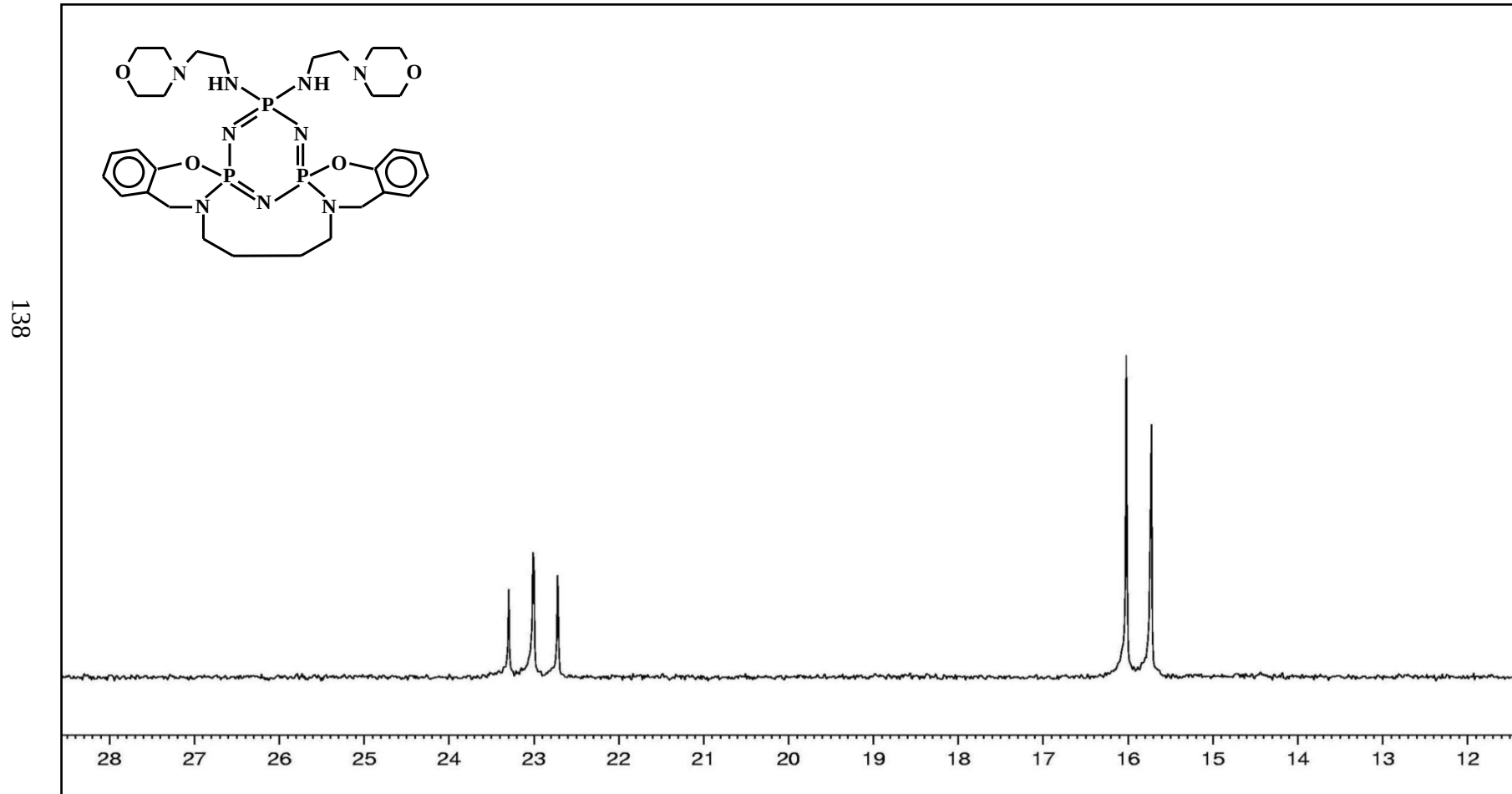
EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (**10a**)' nın ^{31}P NMR Spektrumu



EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)

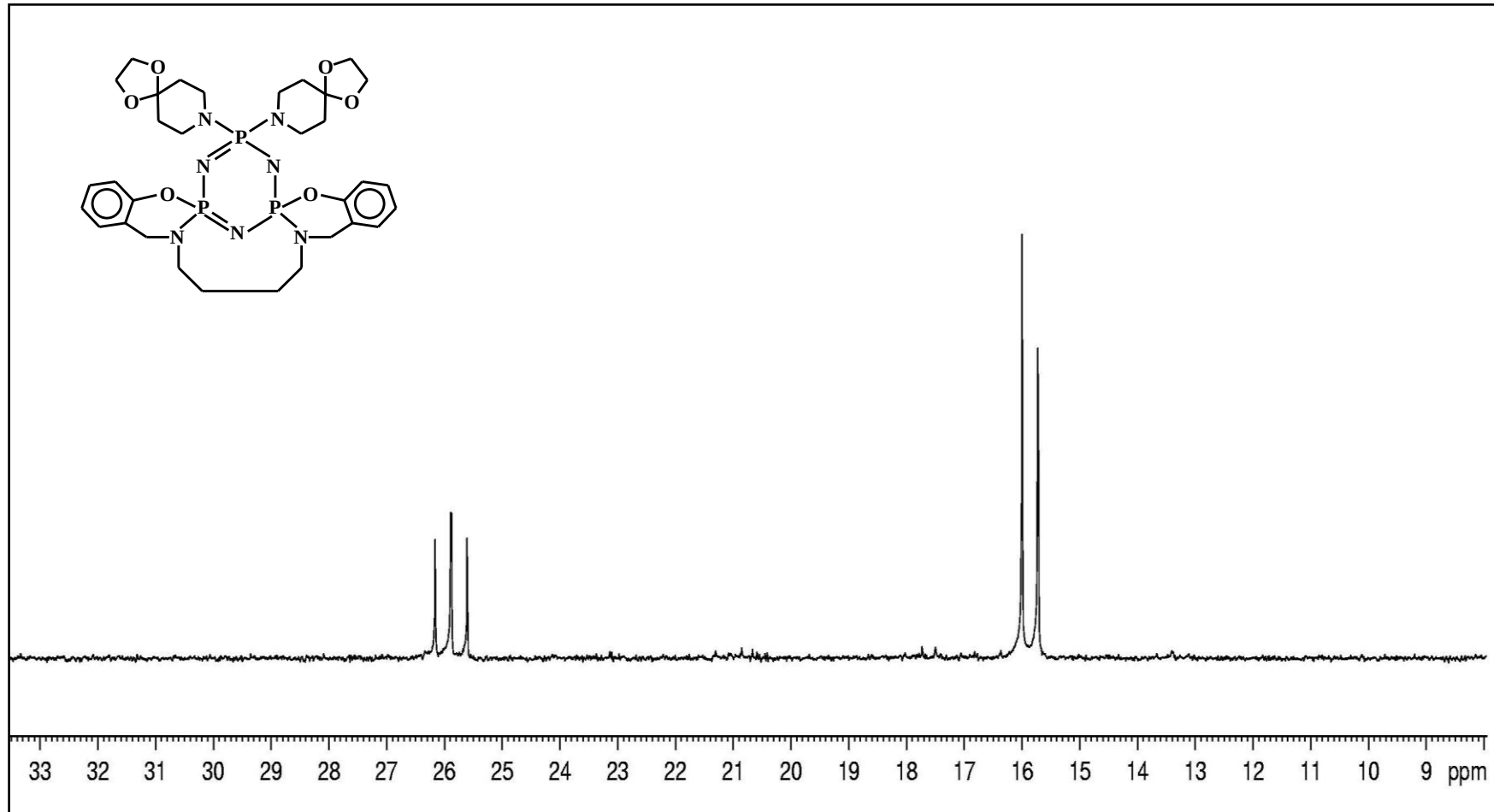
Bileşik (**10b**)'nin ^{31}P NMR Spektrumu



EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)

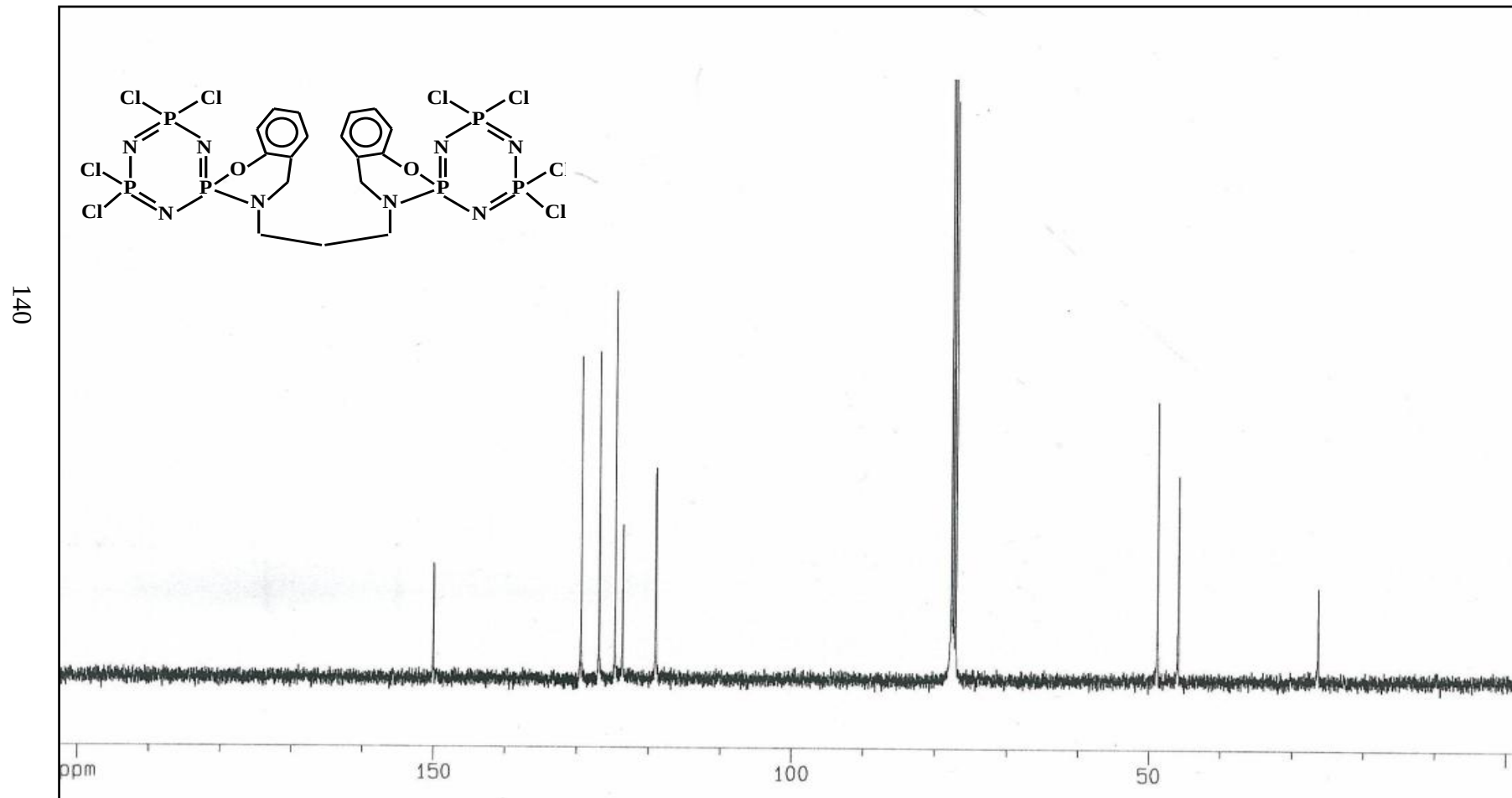
Bileşik (**10c**)'nin ^{31}P NMR Spektrumu

139



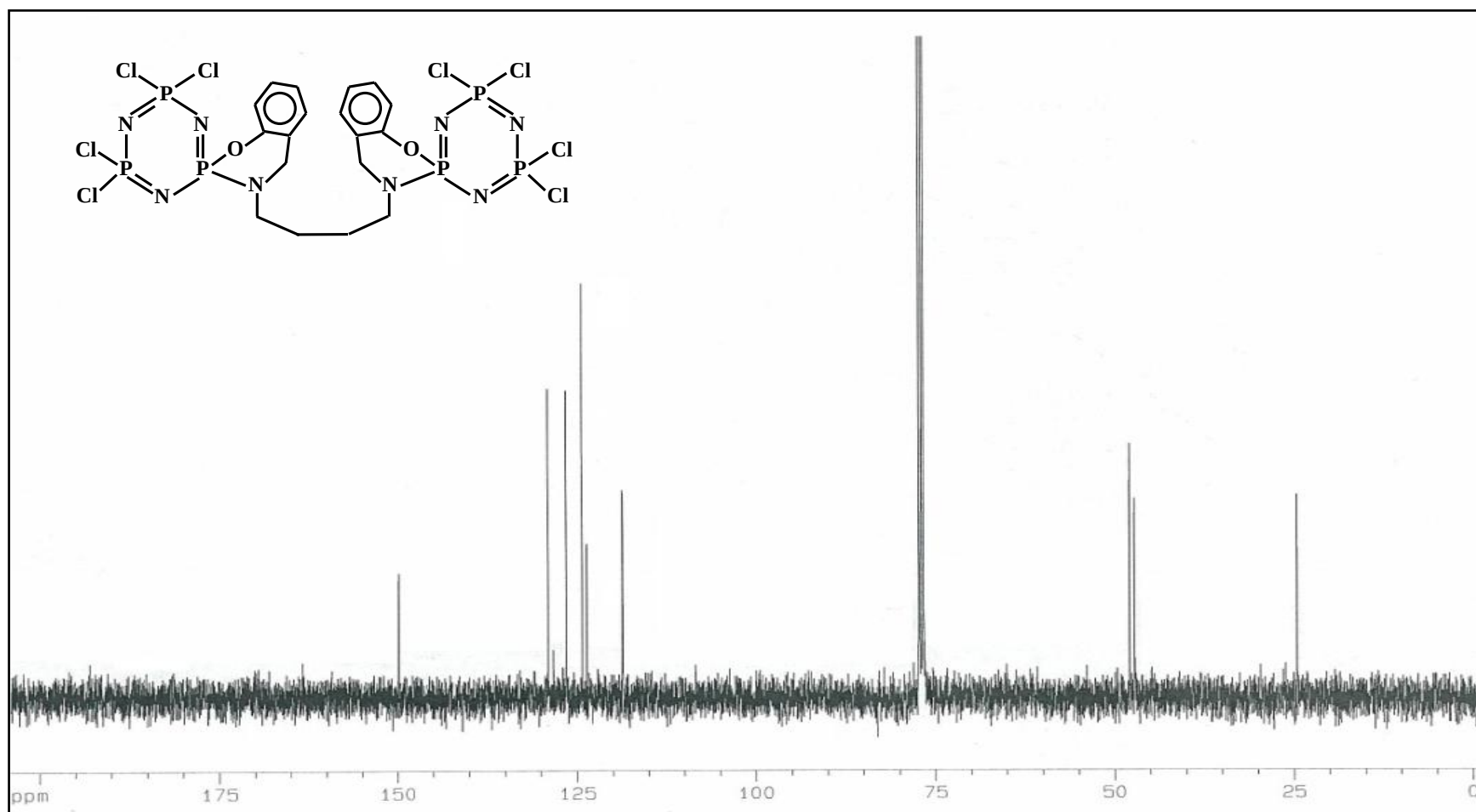
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları

Bileşik (5)'in ^{13}C NMR Spektrumu



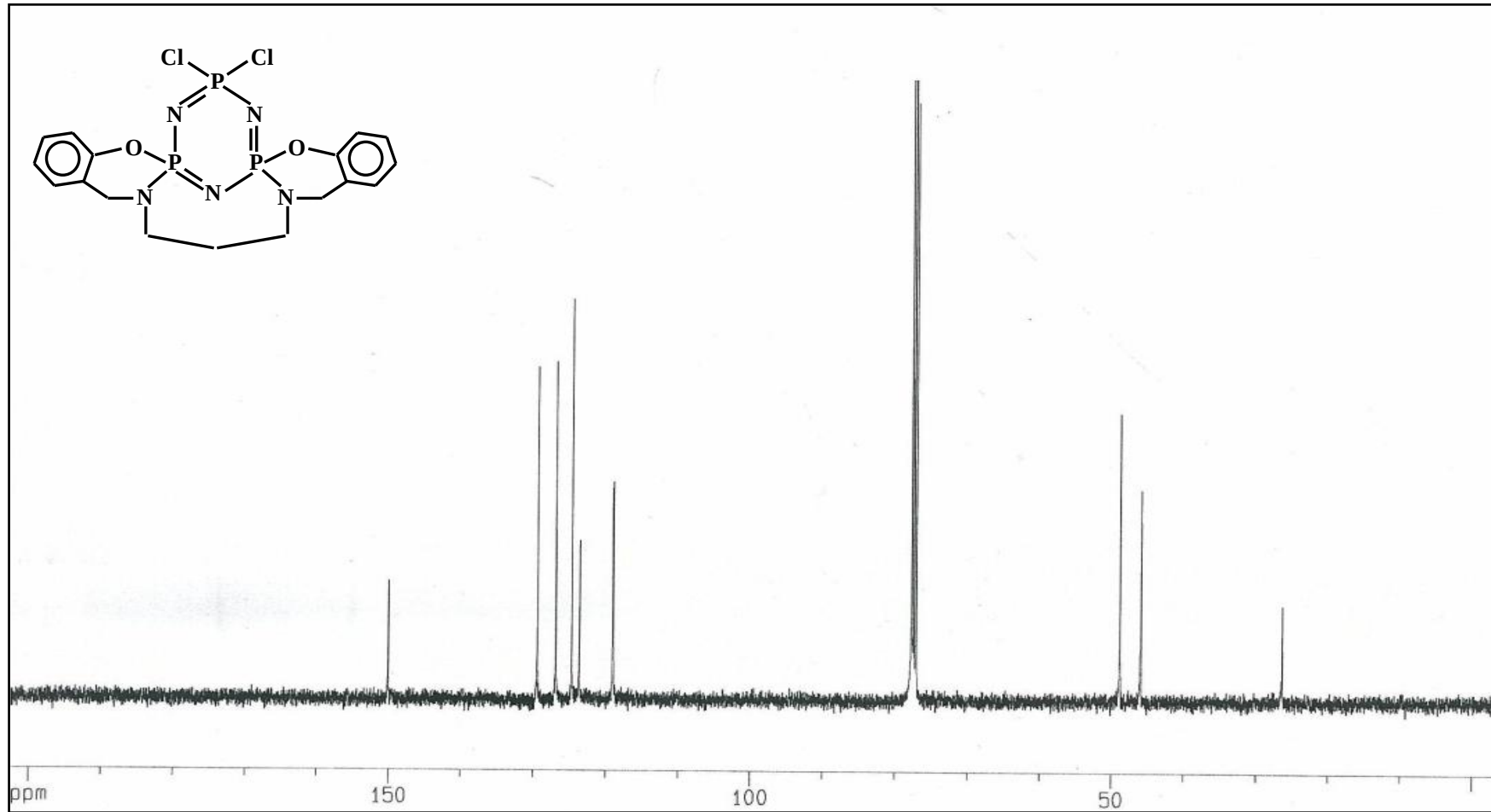
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (6)'nın ^{13}C NMR Spektrumu



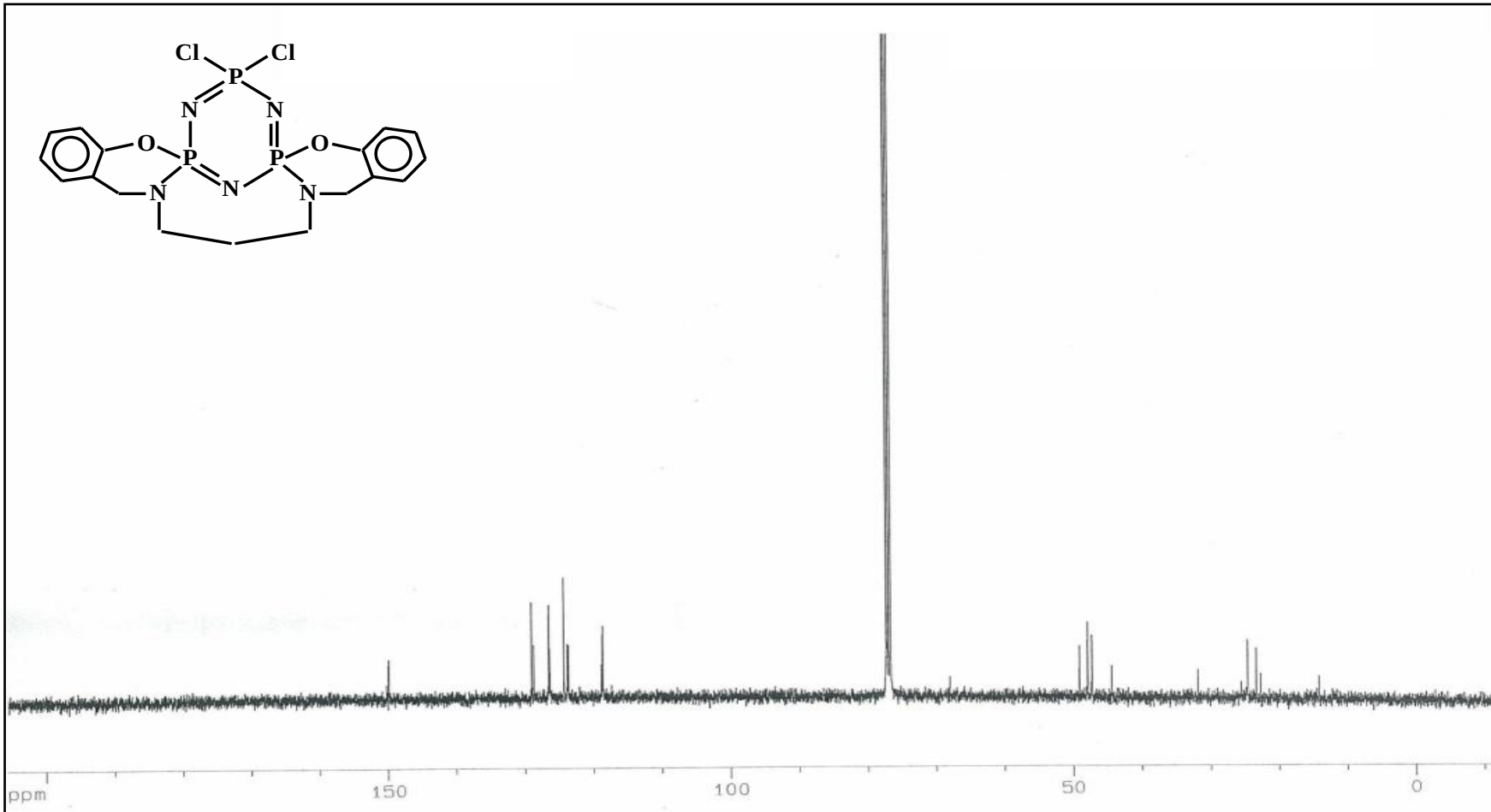
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (7)'nin ^{13}C NMR Spektrumu



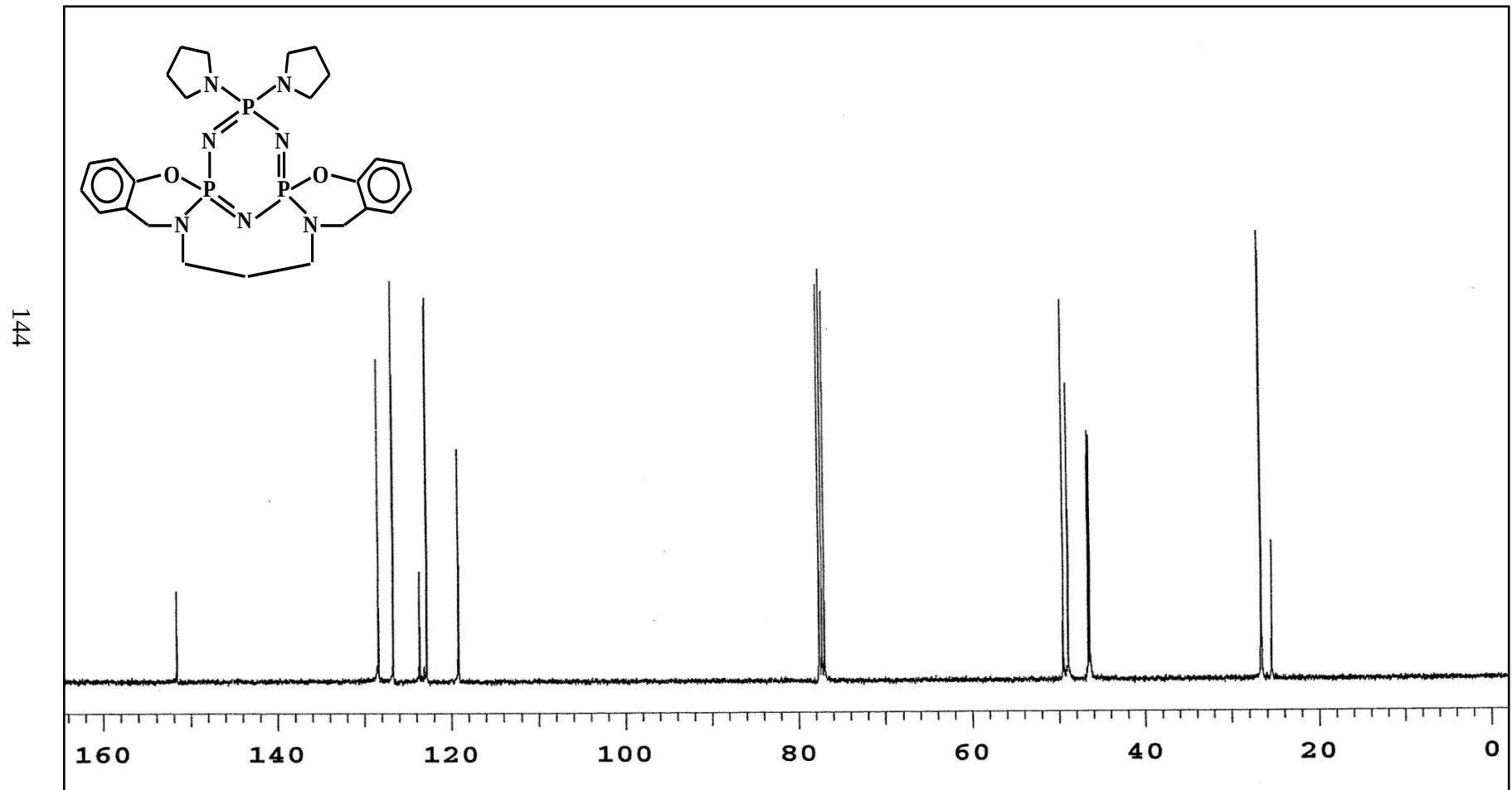
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (**8**)'in ^{13}C NMR Spektrumu



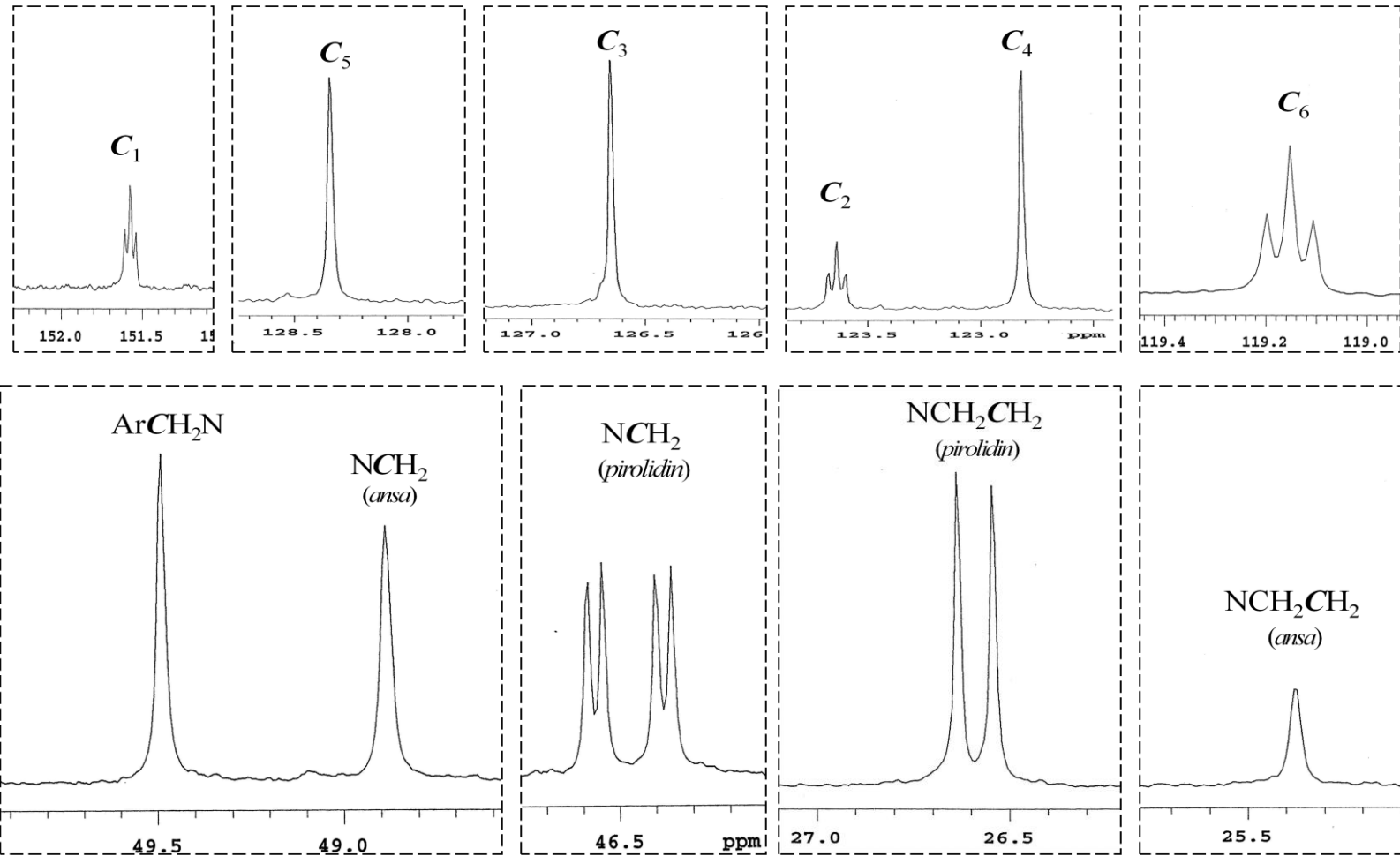
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (**9a**)'nın ^{13}C NMR spektrumu



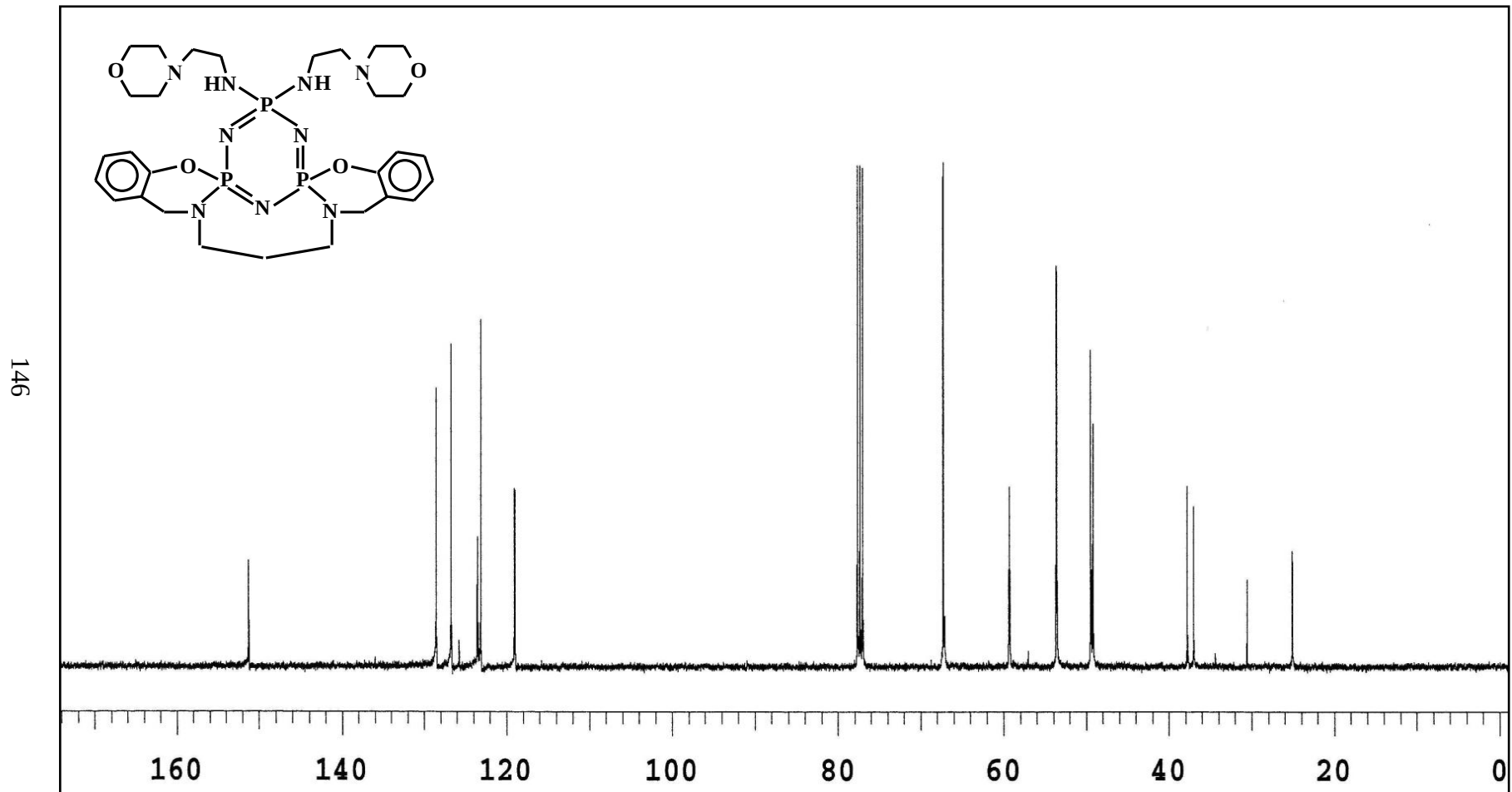
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (9a)'nın ^{13}C NMR Spektrumu (devam)



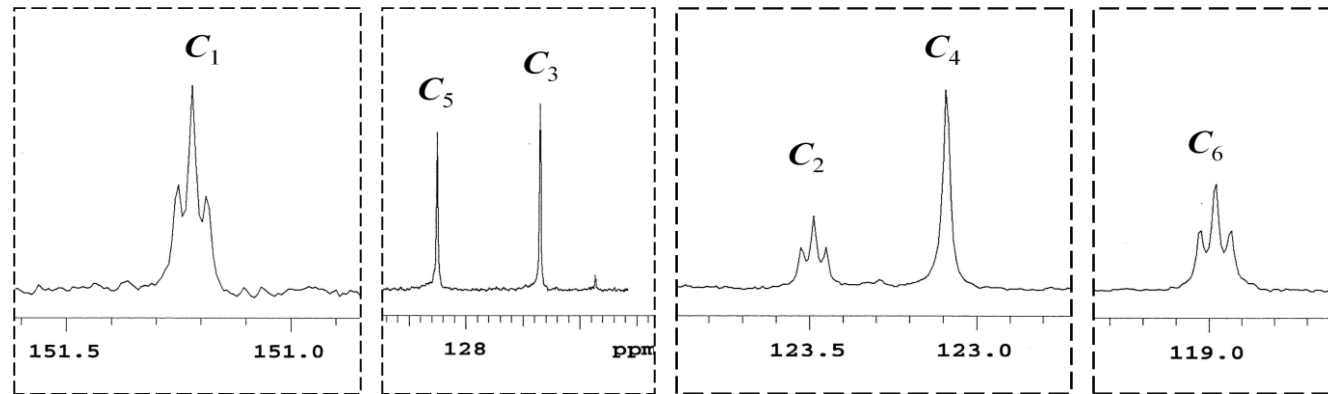
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (**9b**)'nin ^{13}C NMR Spektrumu

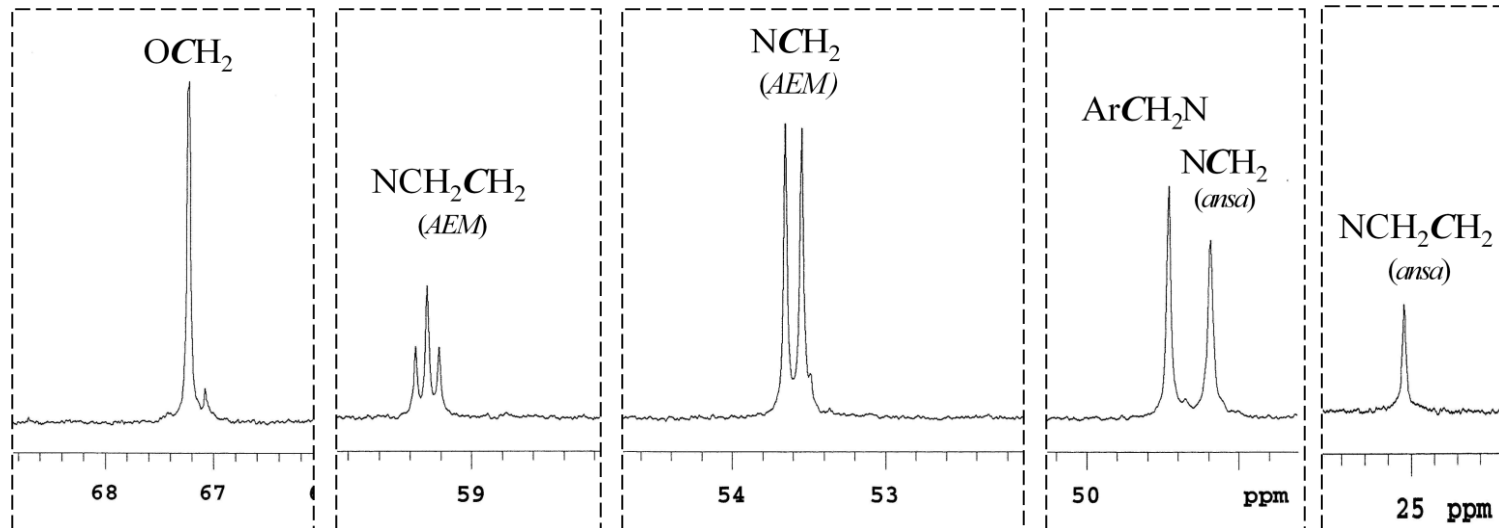


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (**9b**)'nin ^{13}C NMR Spektrumu (devam)

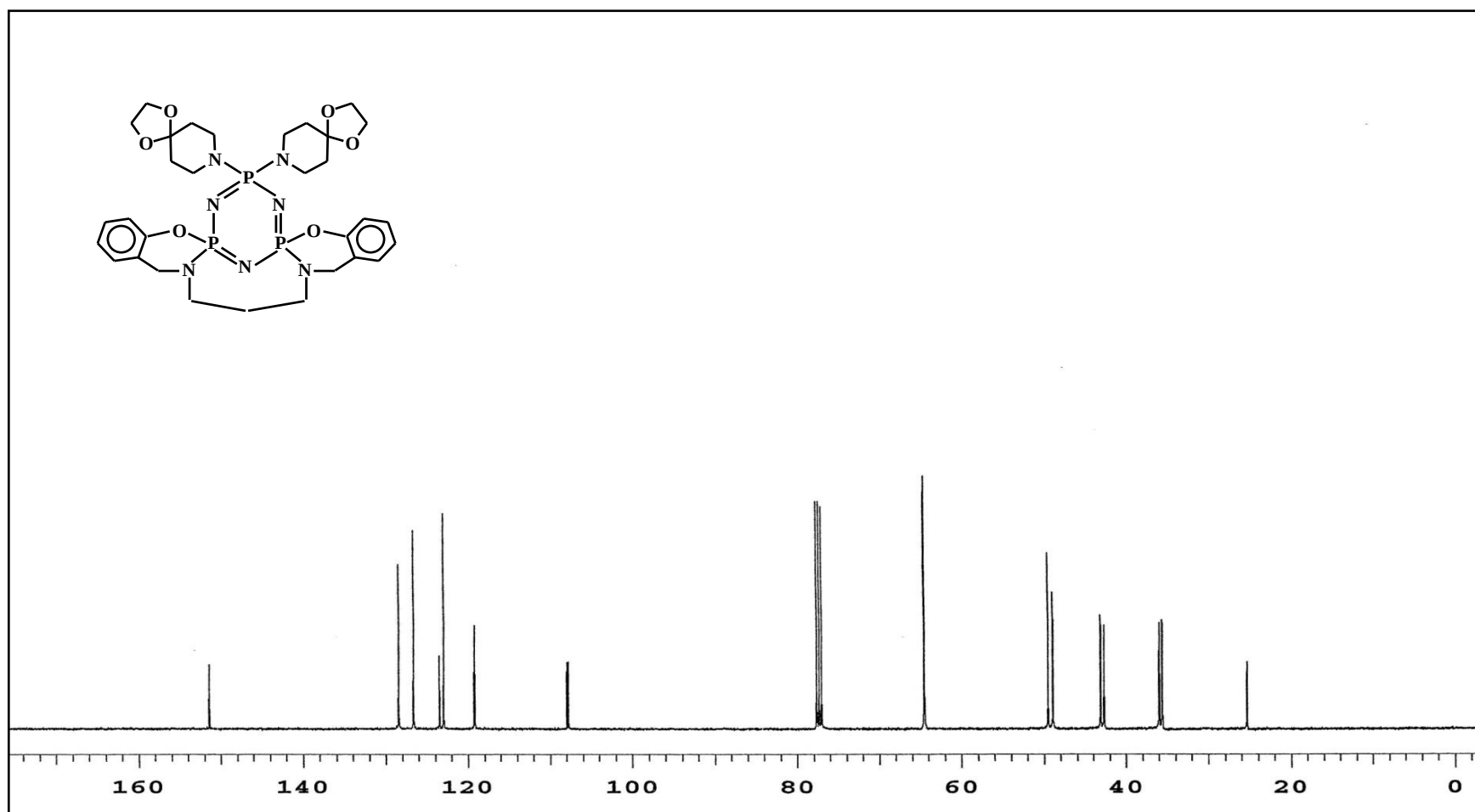


147



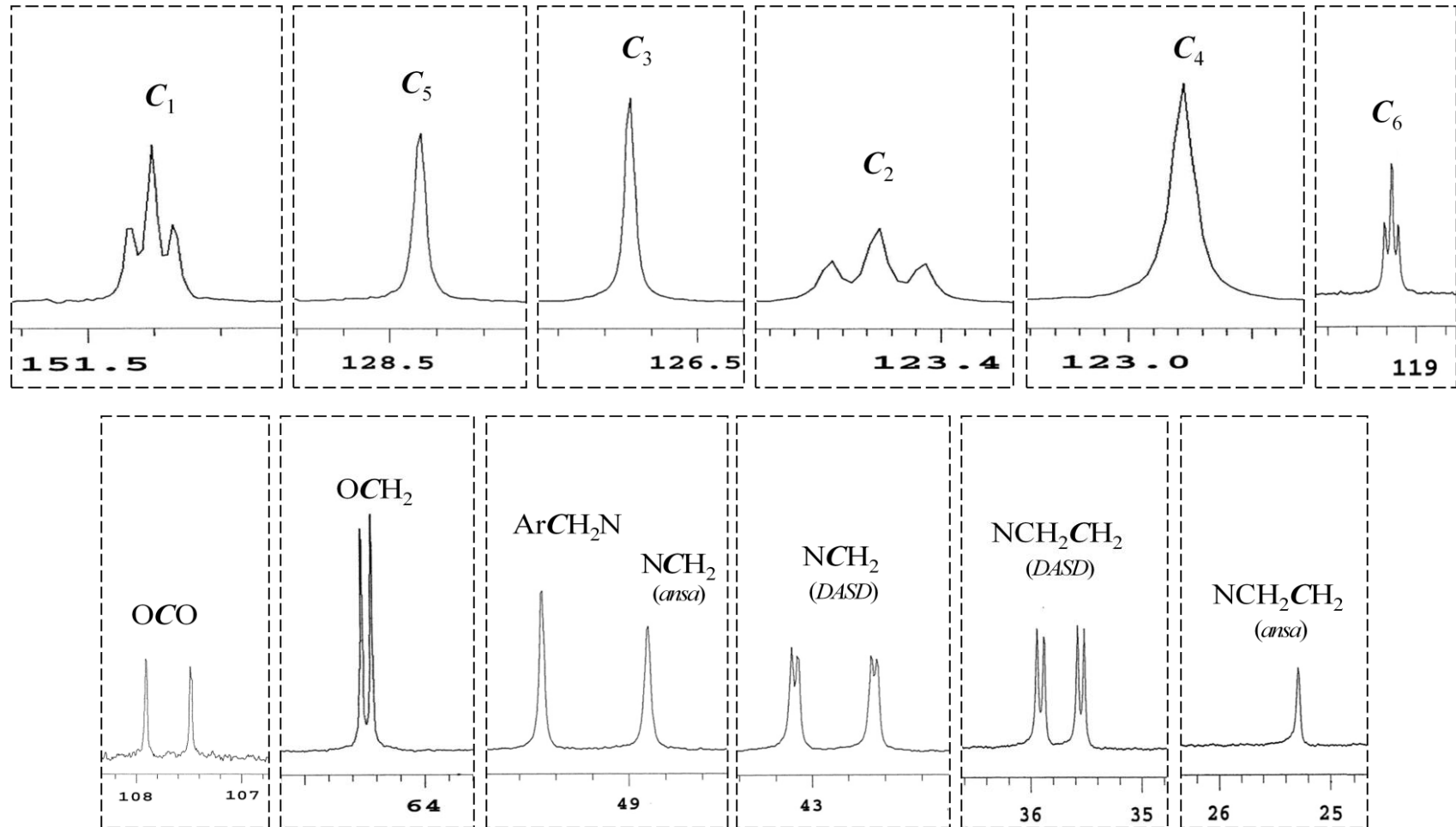
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (**9c**)'nin ^{13}C NMR Spektrumu



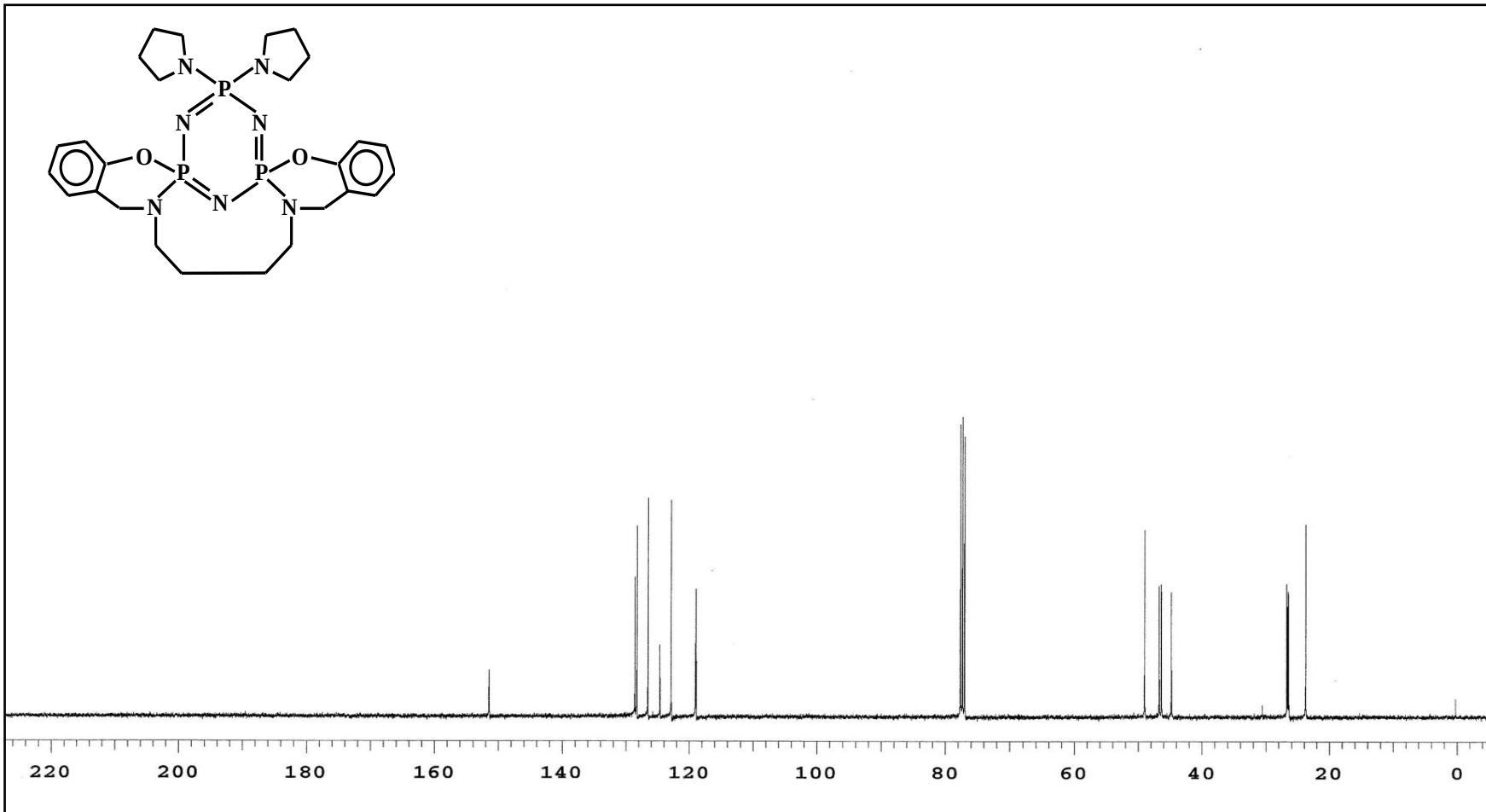
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (9c)'nin ^{13}C NMR Spektrumu (devam)



EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

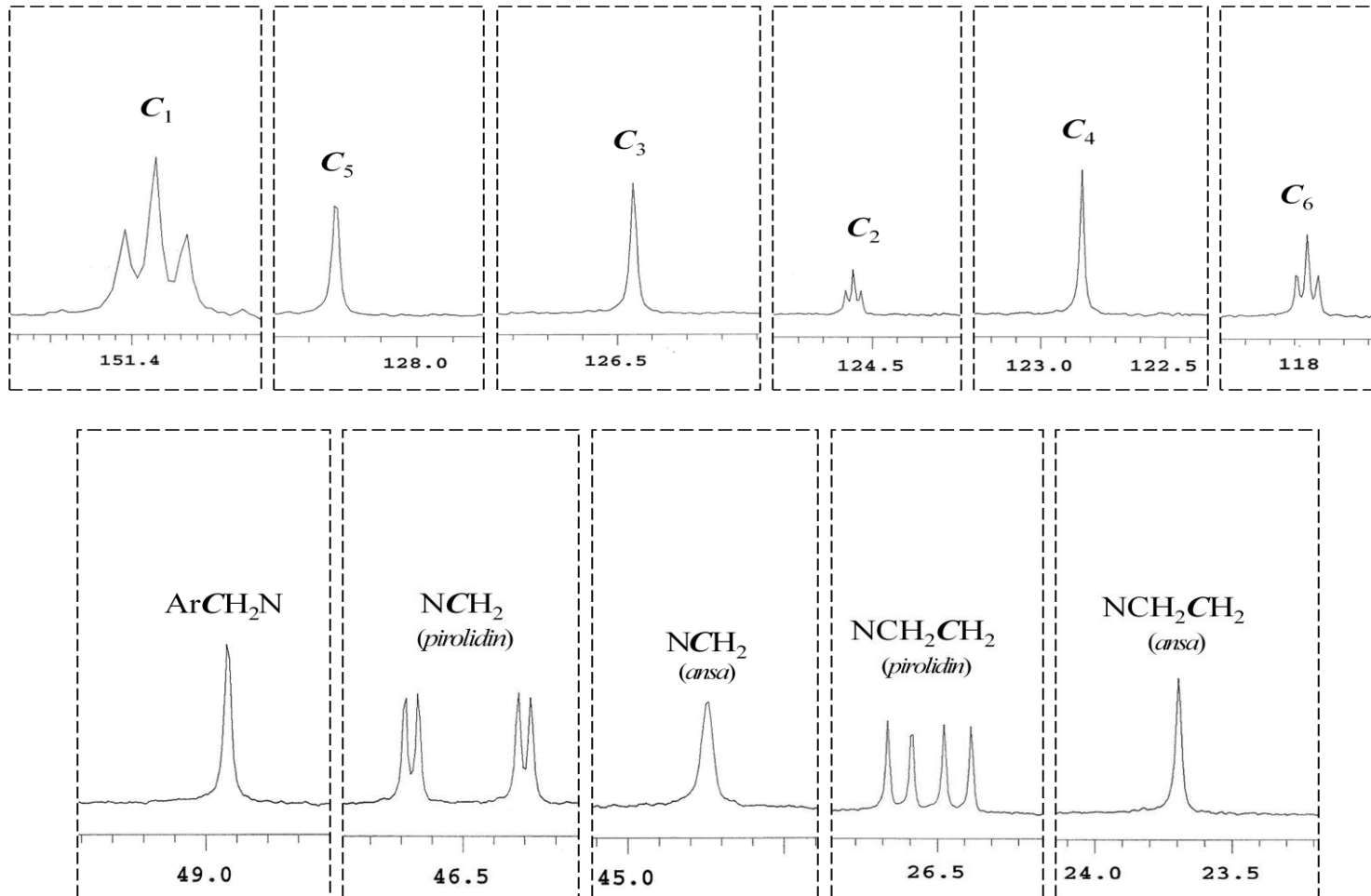
Bileşik (**10a**)'nın ^{13}C NMR Spektrumu



EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (**10a**)'nın ^{13}C NMR Spektrumu (devam)

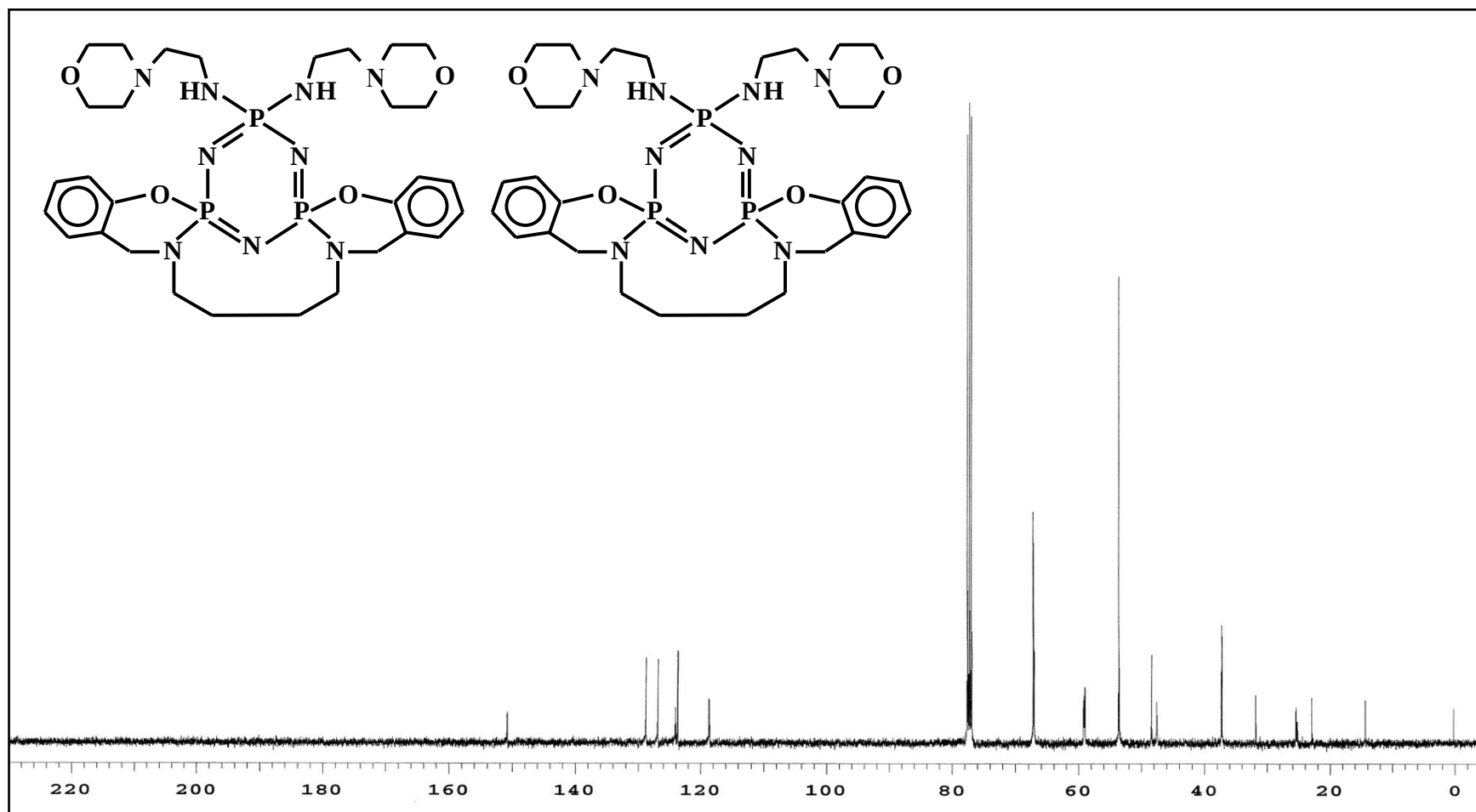
151



EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

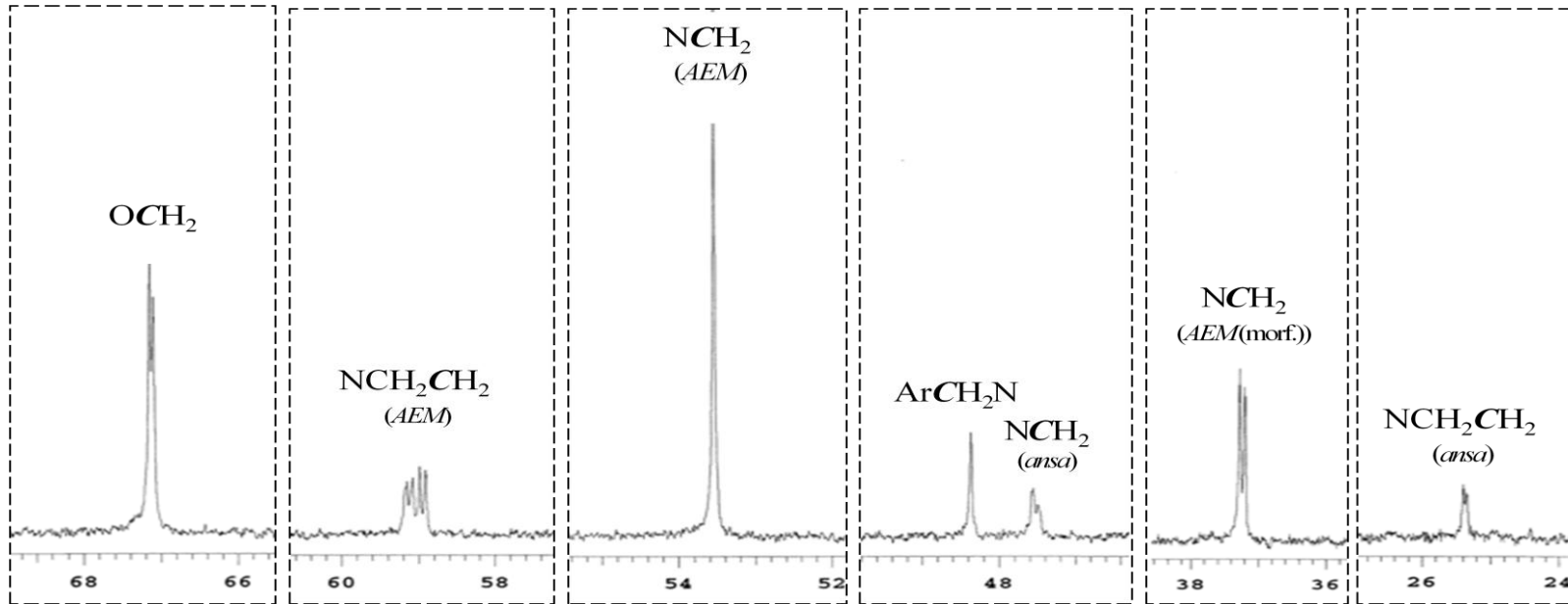
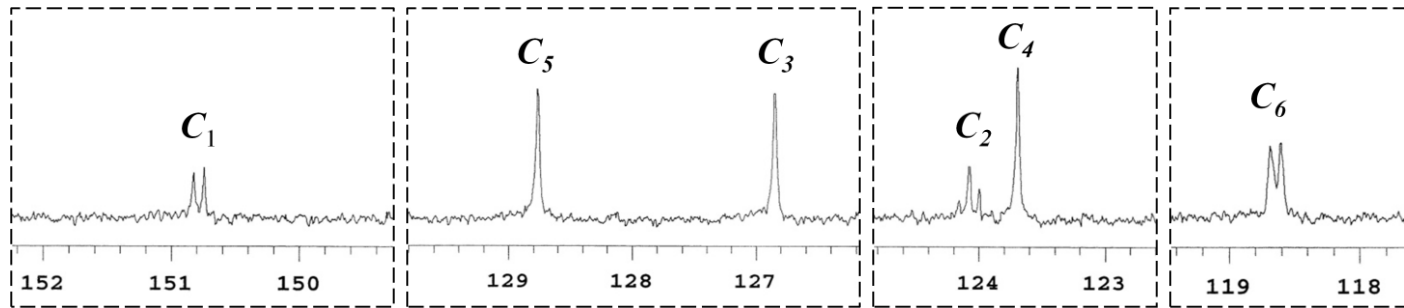
Bileşik (**10b**)'nin ^{13}C NMR Spektrumu

152



EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

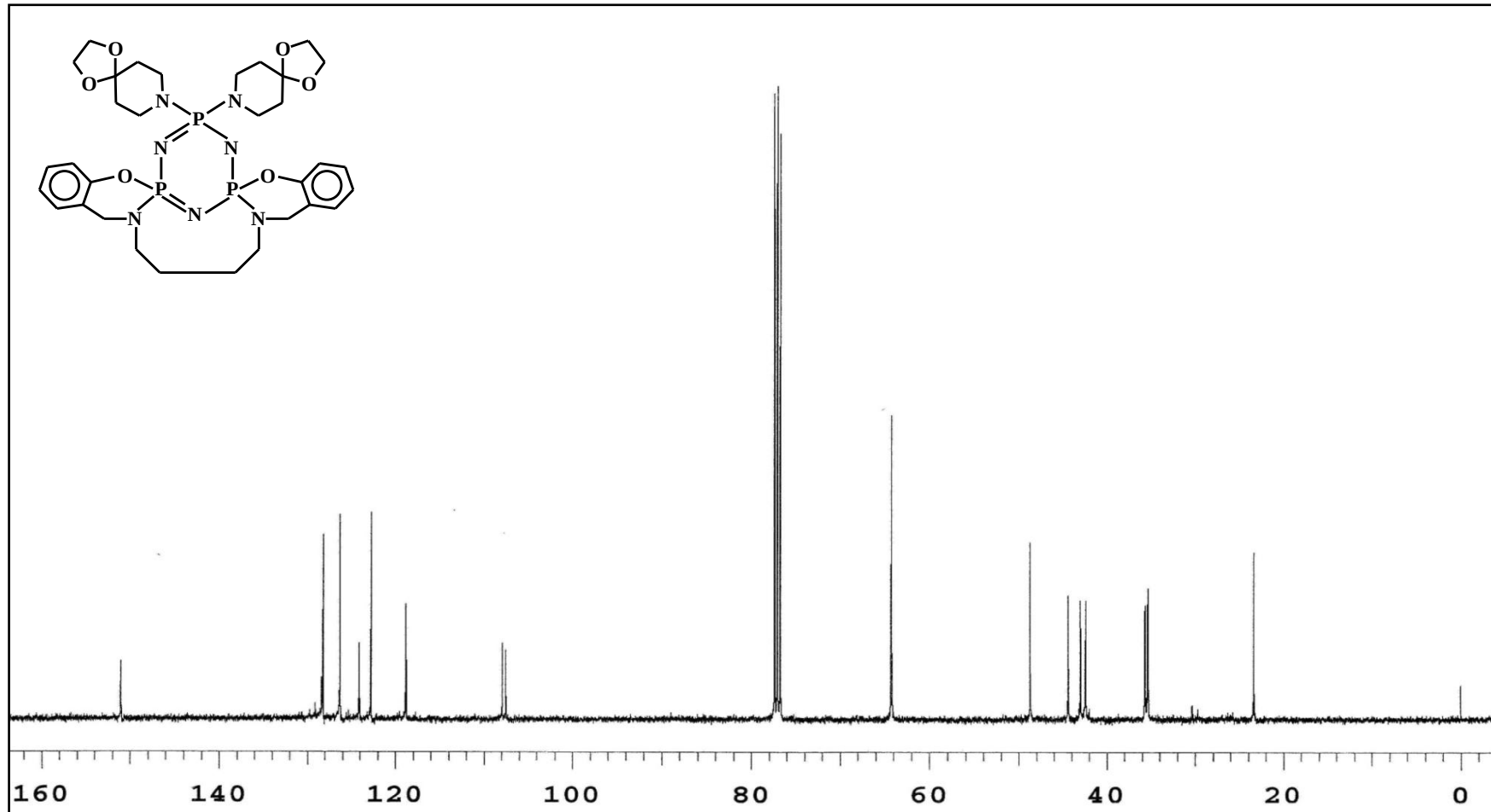
Bileşik (**10b**)'nin ^{13}C NMR Spektrumu (devam)



EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

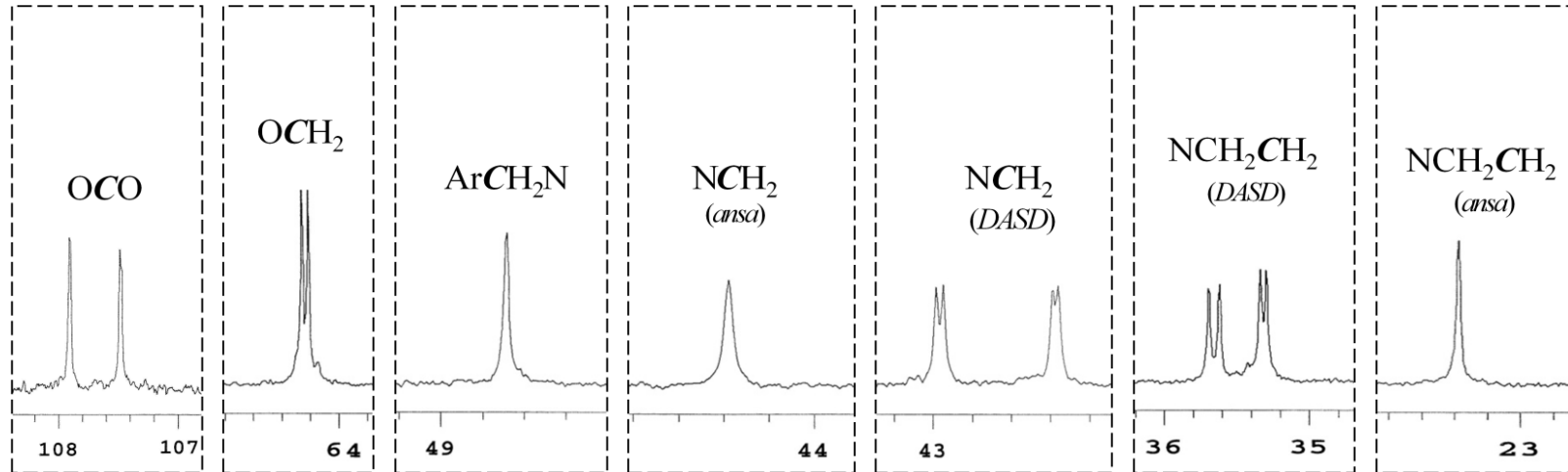
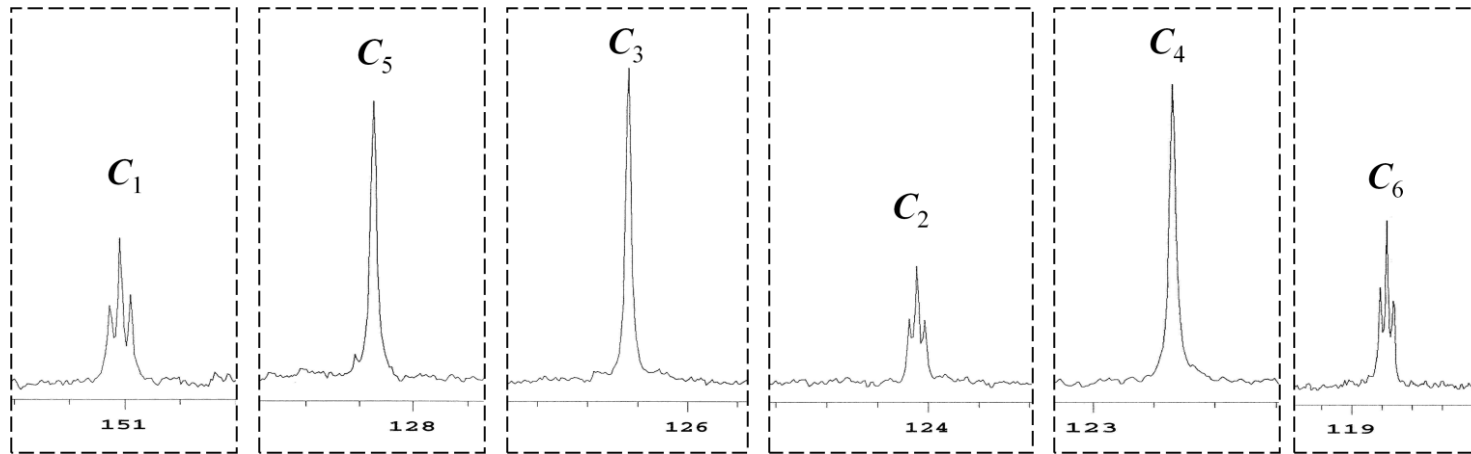
Bileşik (**10c**)'nin ^{13}C NMR Spektrumu

154



EK 3 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)

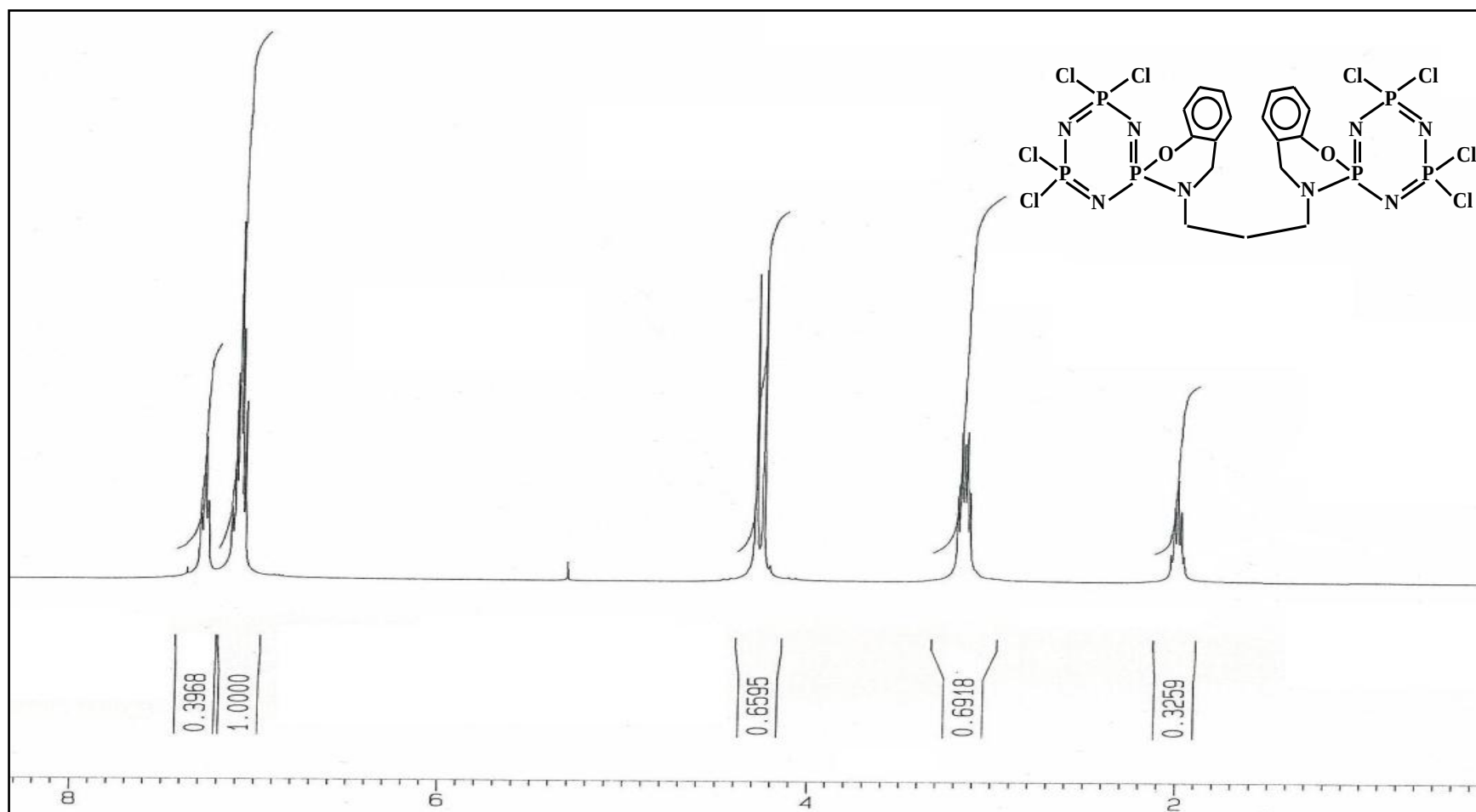
Bileşik (**10c**)'nin ^{13}C NMR Spektrumu (devam)



EK 5 ^1H NMR Spektrumları

Bileşik (5)'in ^1H NMR Spektrumu

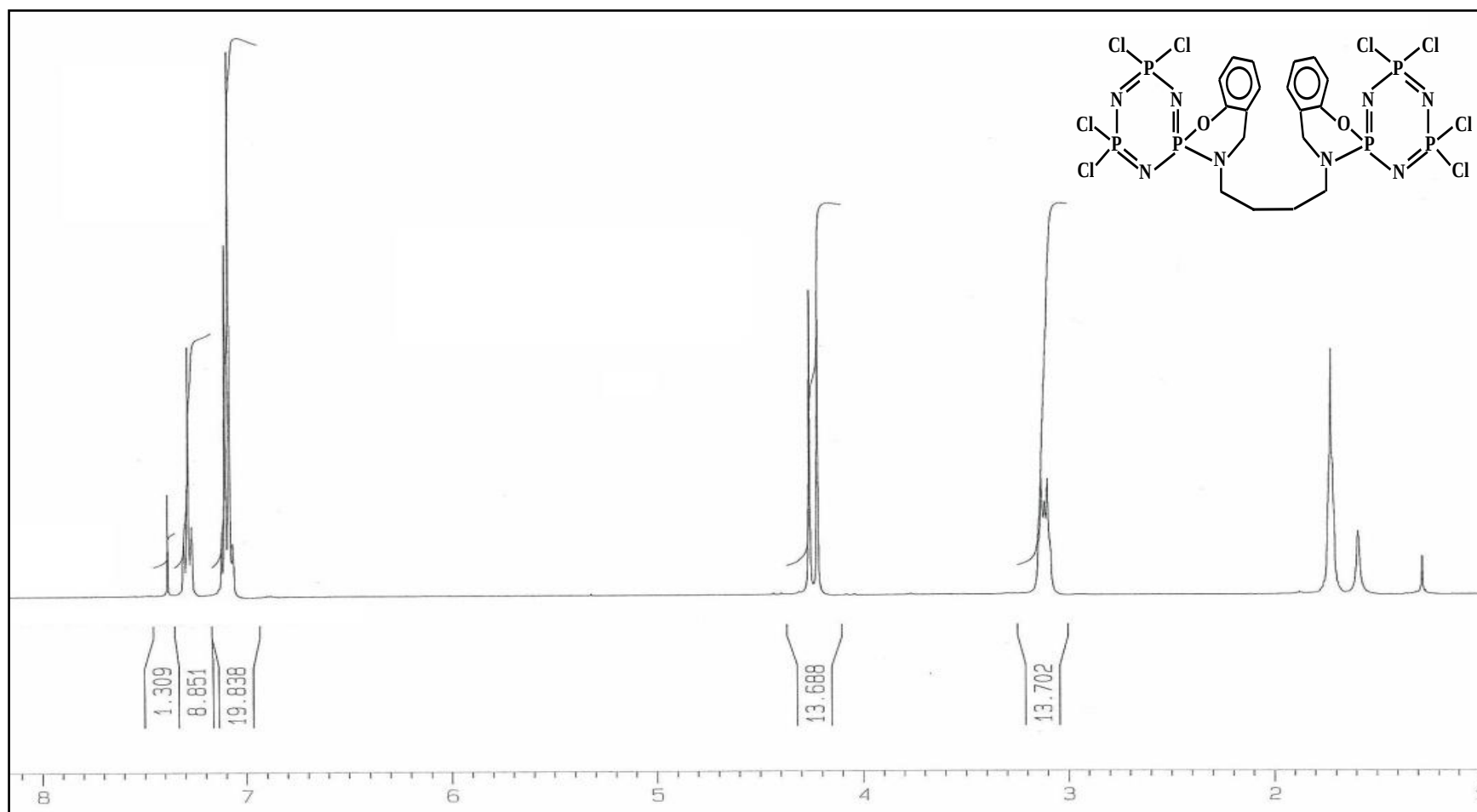
156



EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (6)'nın ^1H NMR Spektrumu

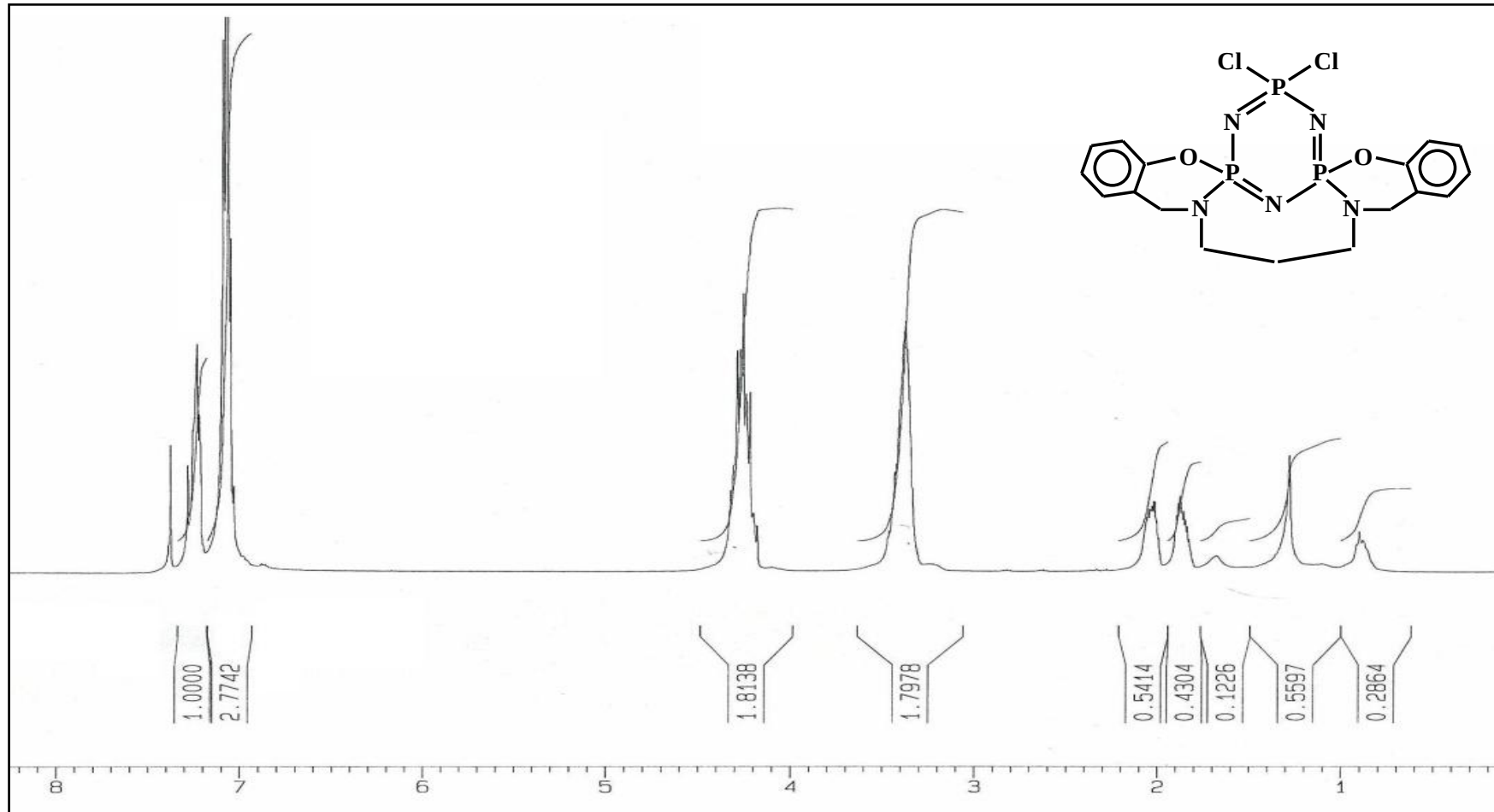
157



EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

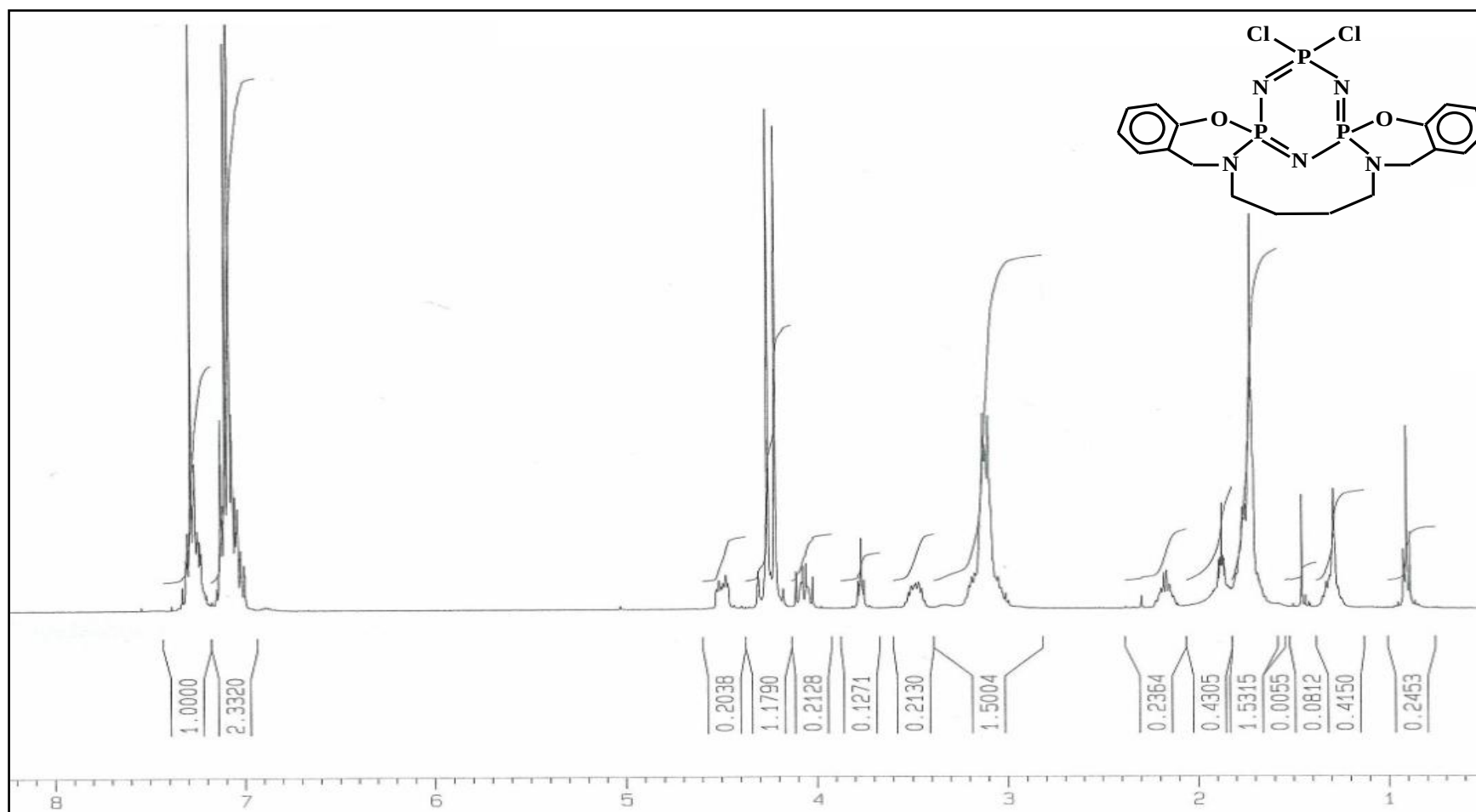
Bileşik (7)'nin ^1H NMR Spektrumu

158



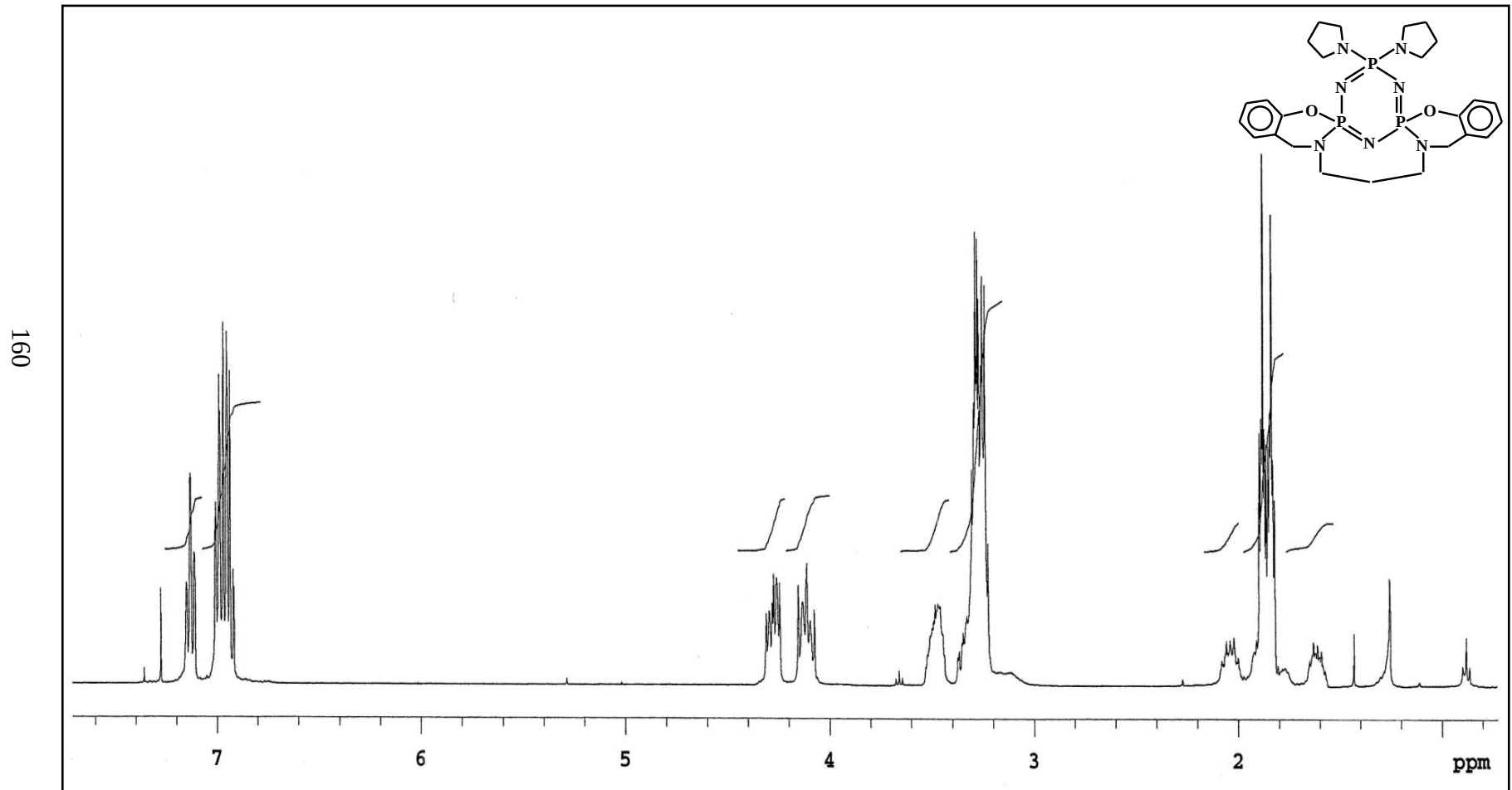
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (**8**)'in ^1H NMR Spektrumu



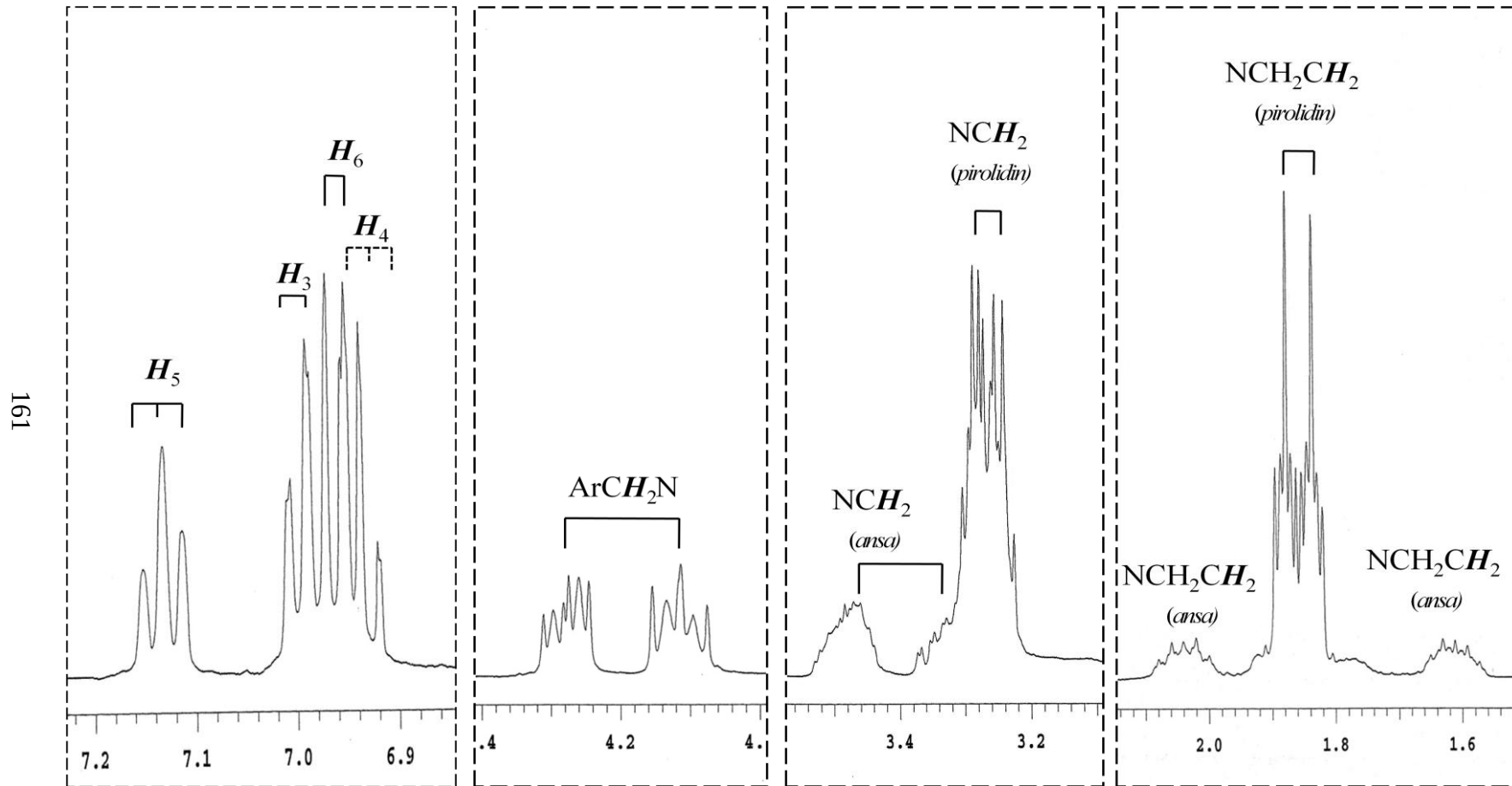
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (**9a**)'nın ^1H NMR spektrumu



EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

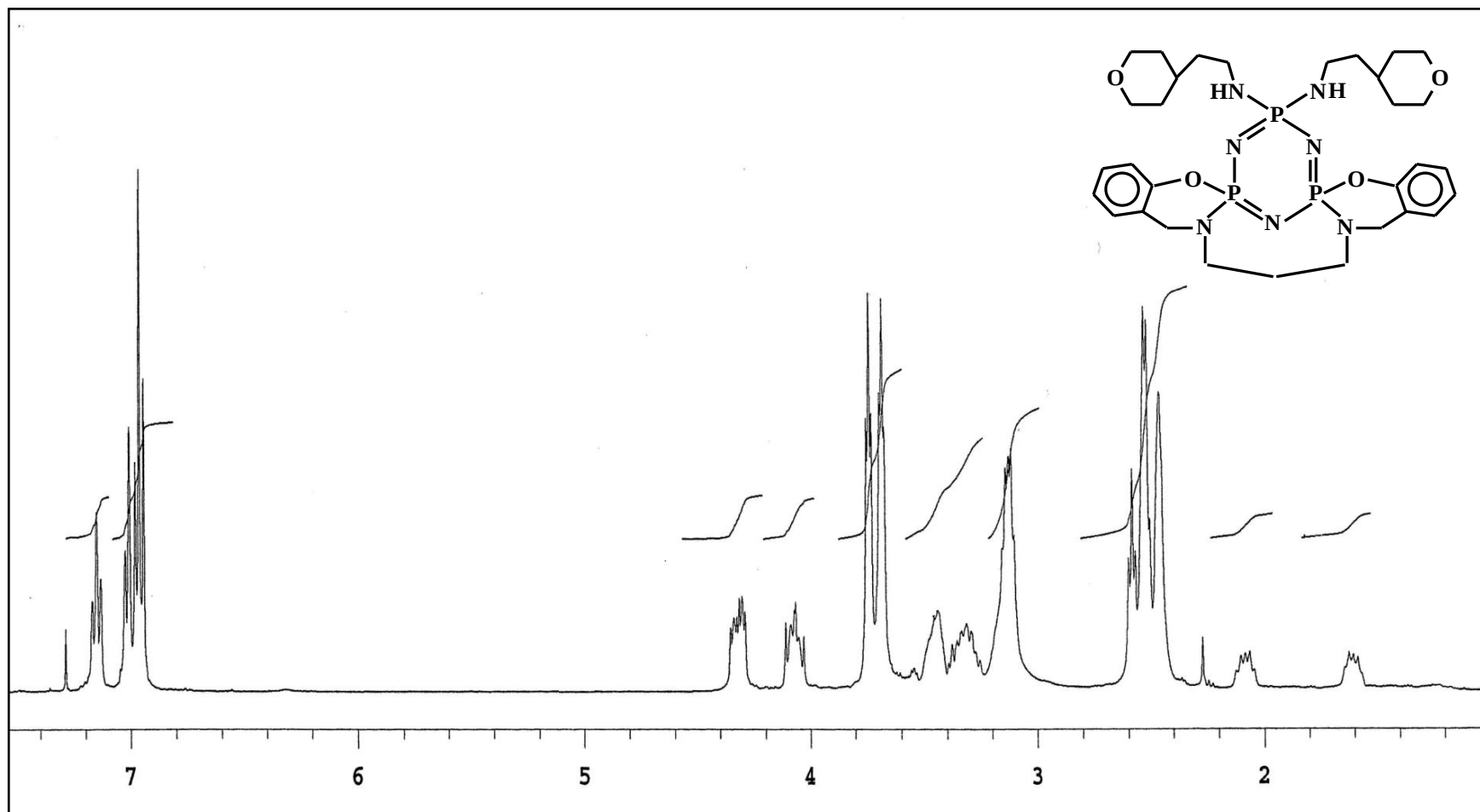
Bileşik (9a)'nın ^1H NMR Spektrumu (devam)



EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

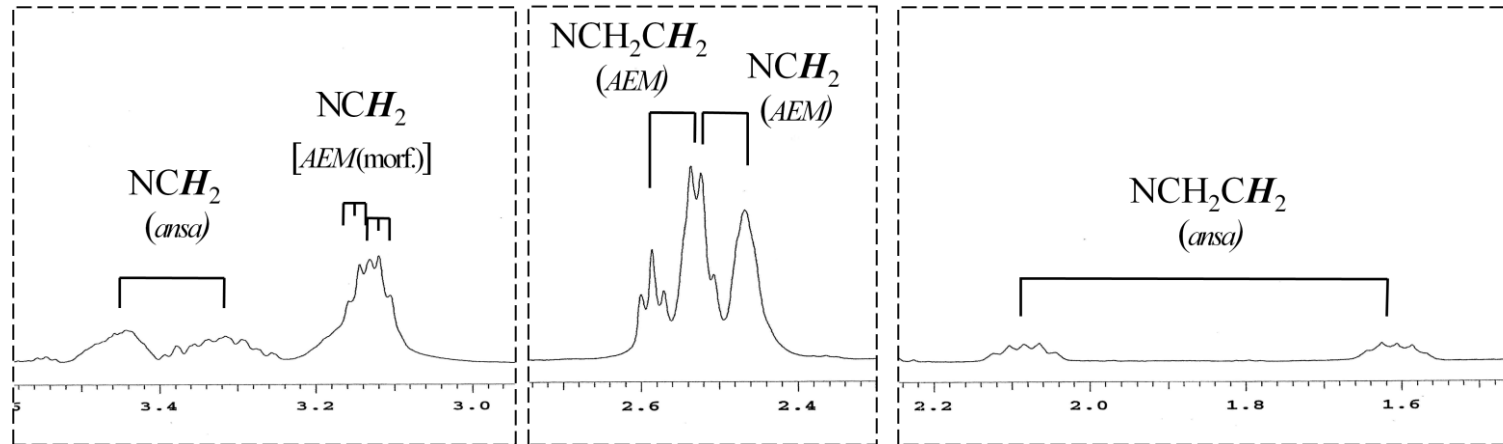
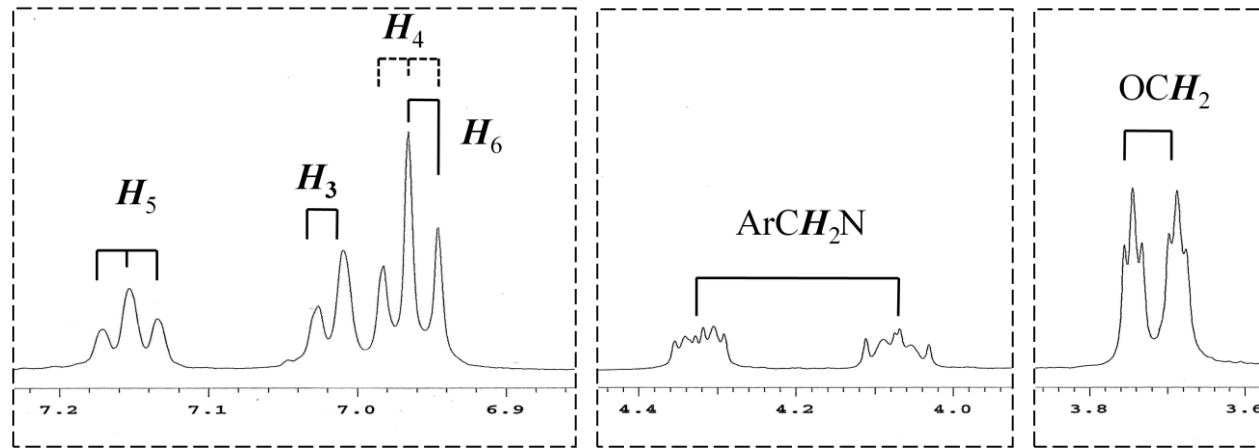
Bileşik (**9b**)'nin ^1H NMR Spektrumu

162



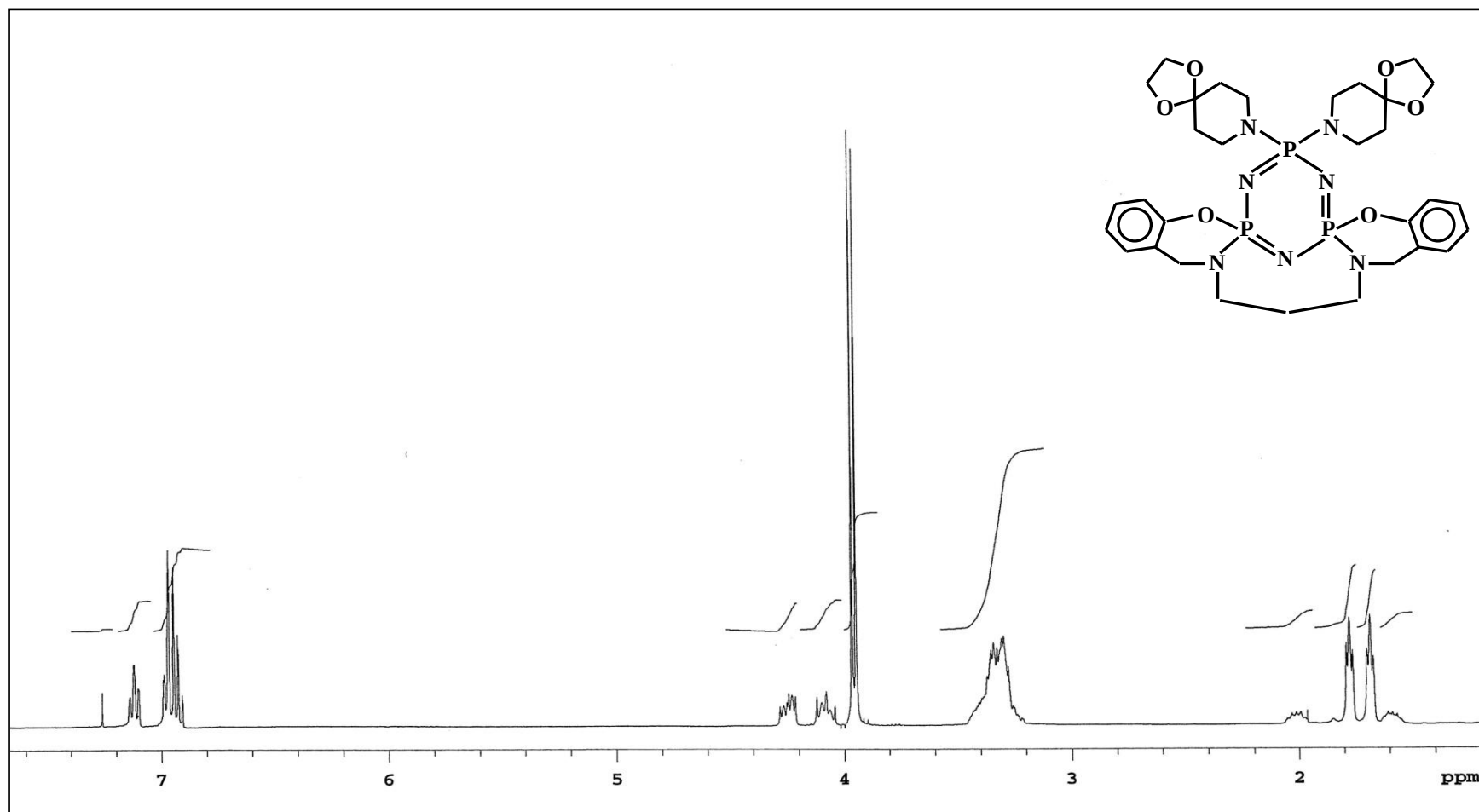
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (9b)'nin ^1H NMR Spektrumu (devam)



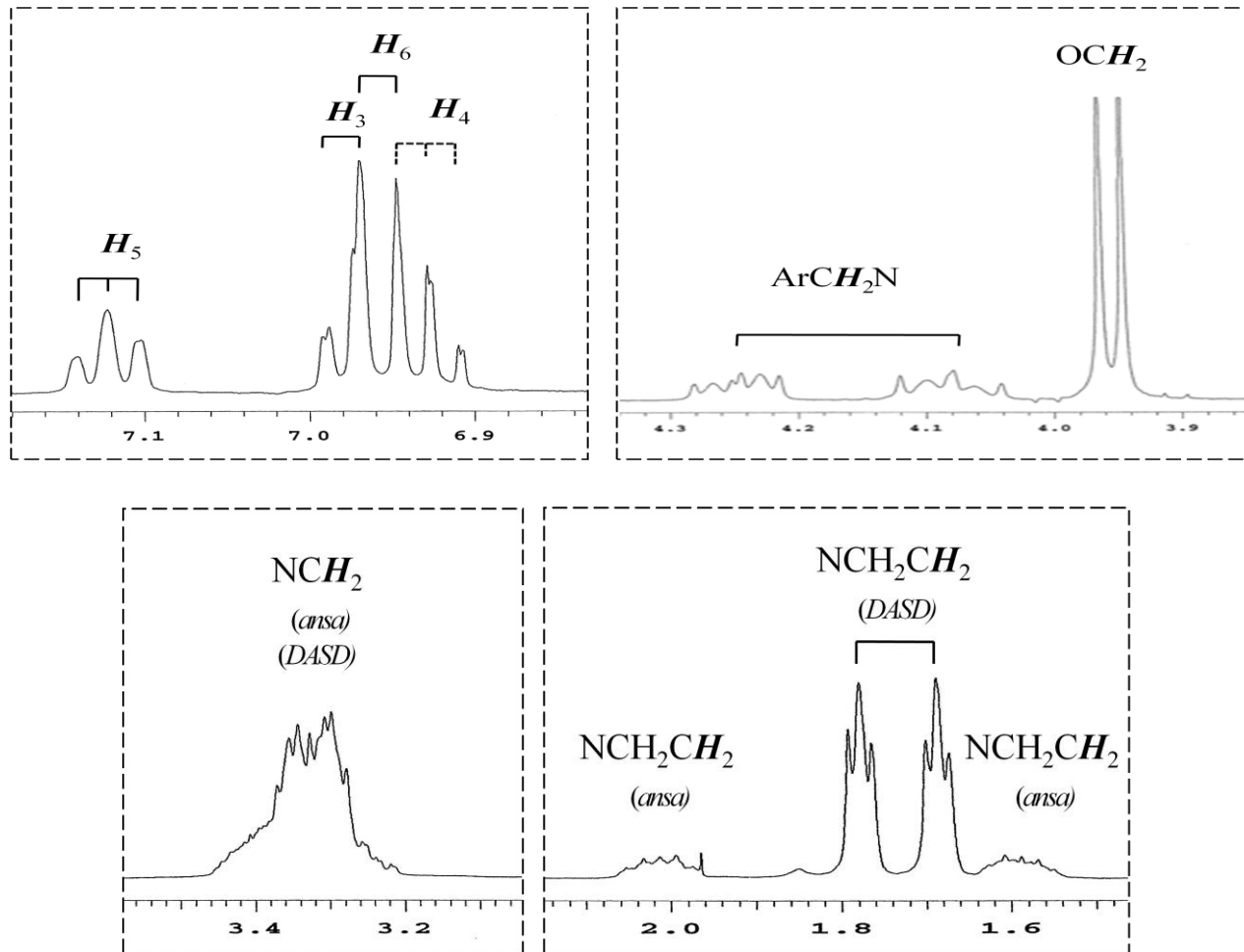
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (9c)'nin ^1H NMR Spektrumu



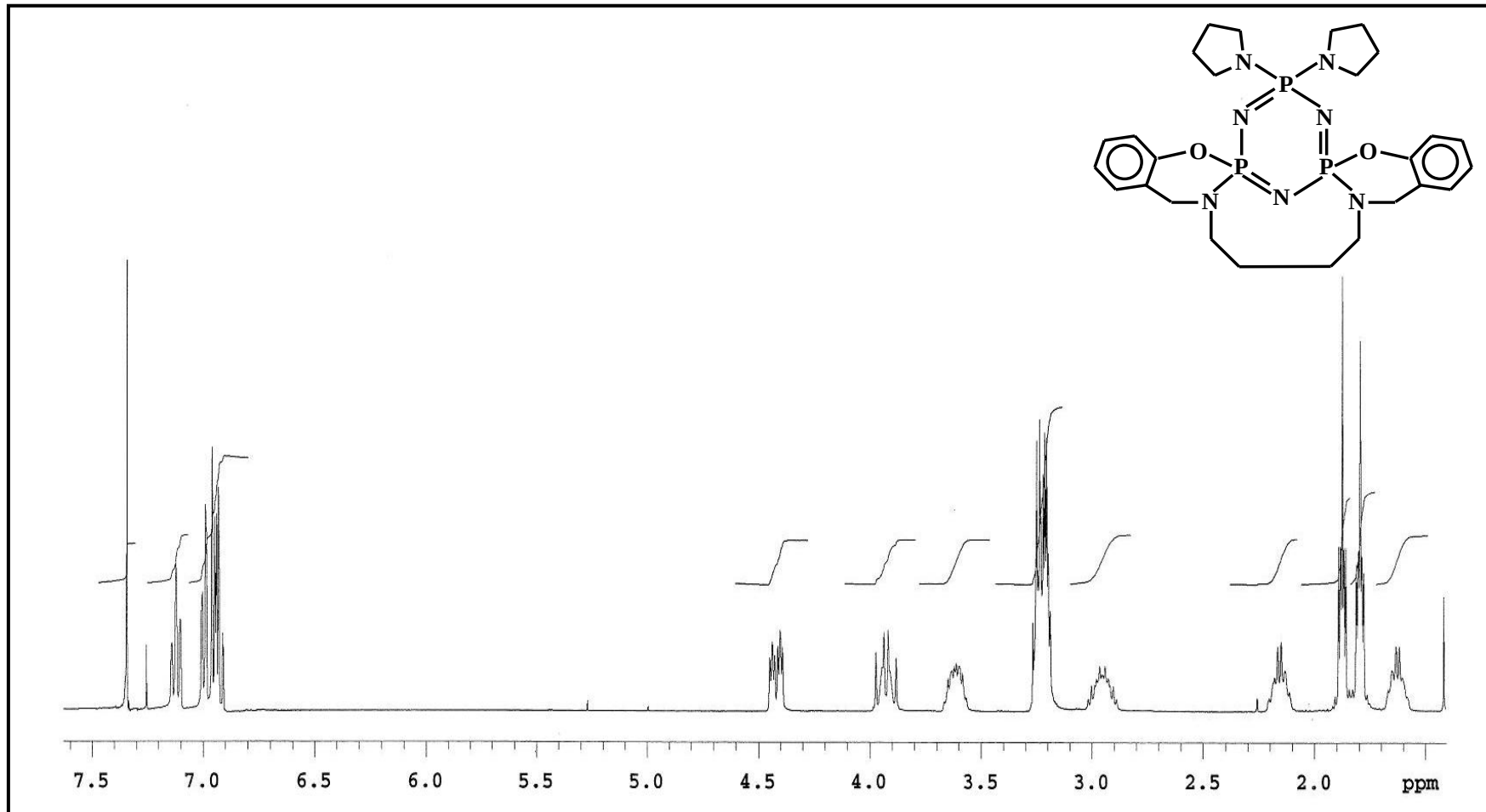
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (9c)'nin ^1H NMR Spektrumu (devam)



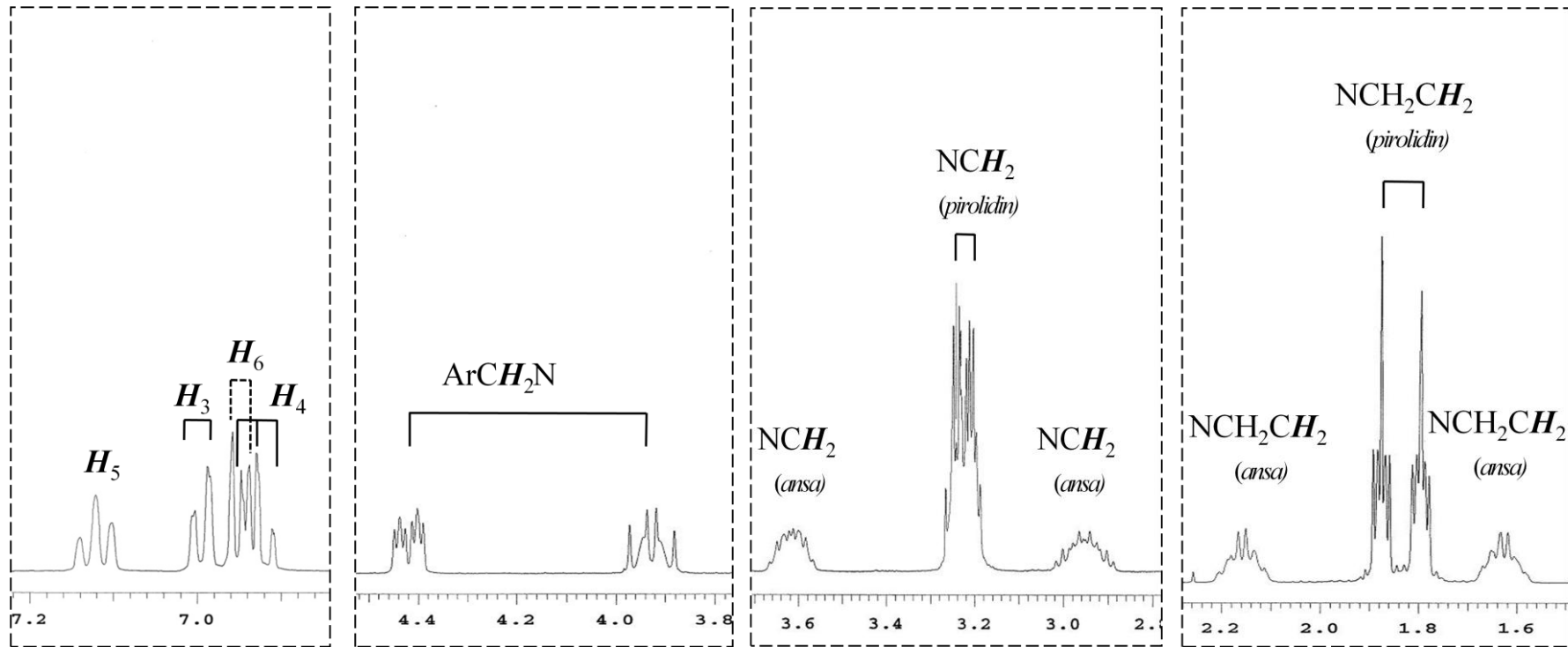
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (**10a**)'nın ^1H NMR Spektrumu



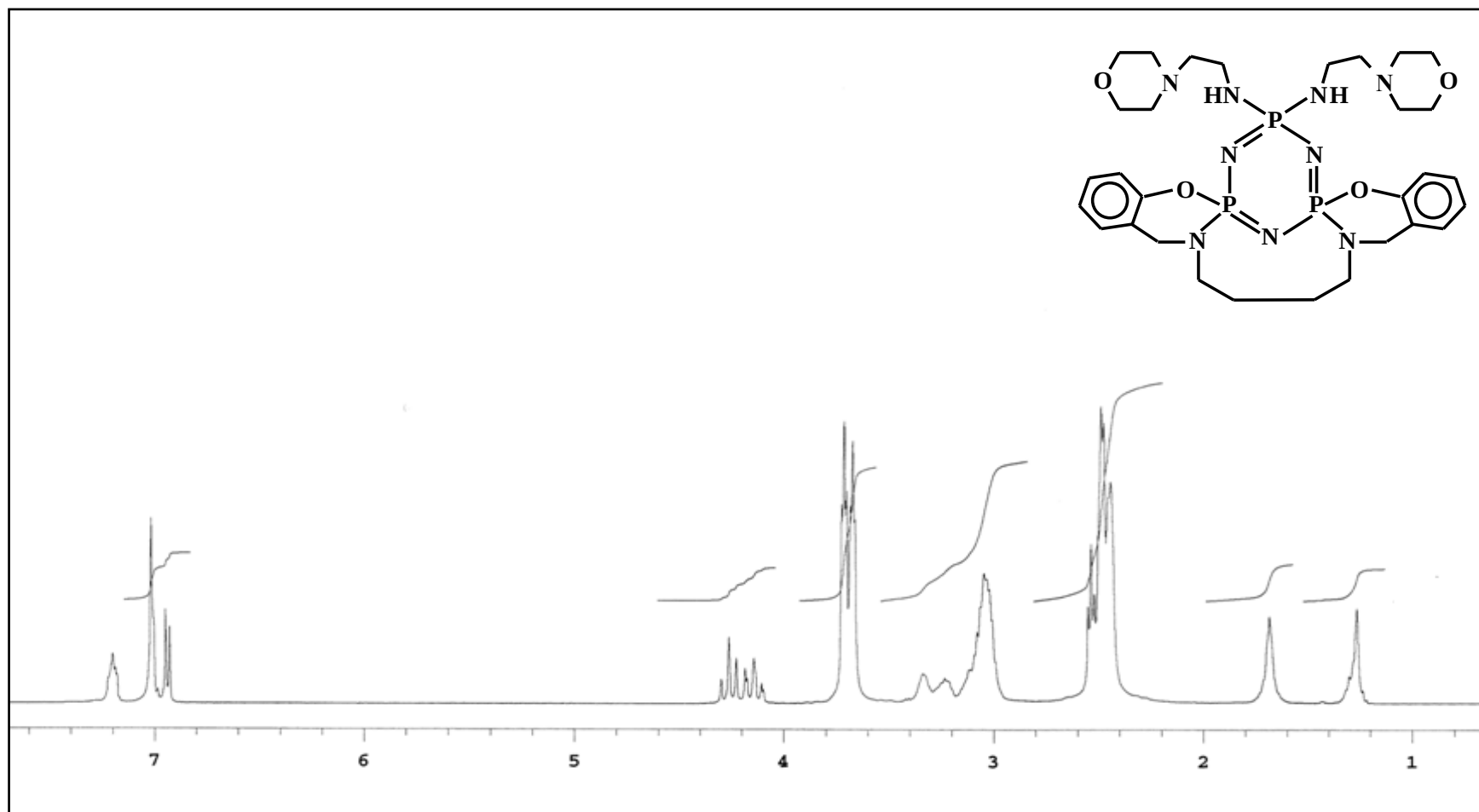
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (**10a**)'nın ^1H NMR Spektrumu (devam)



EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

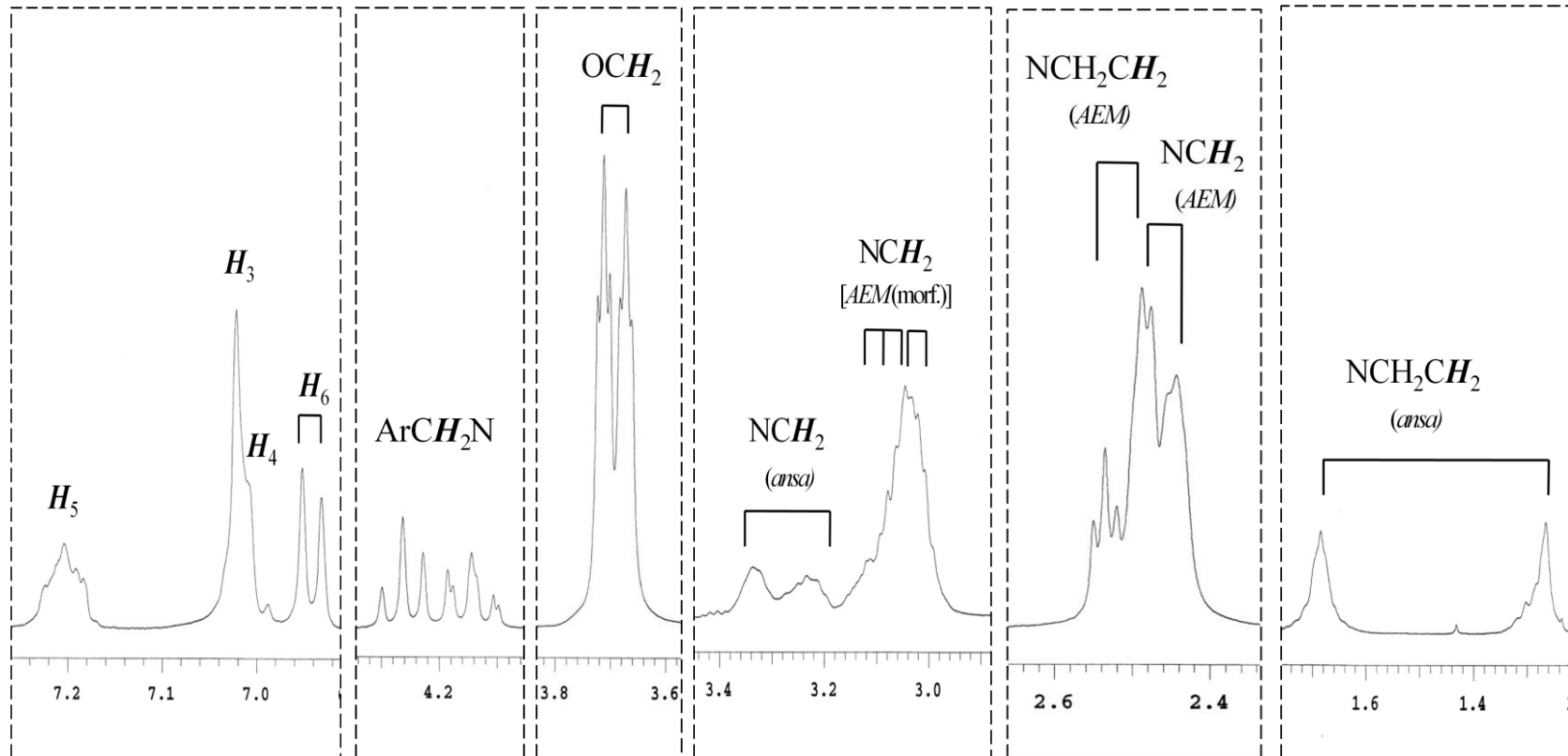
Bileşik (**10b**)'nin ^1H NMR Spektrumu



EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (**10b**)'nin ^1H NMR Spektrumu (devam)

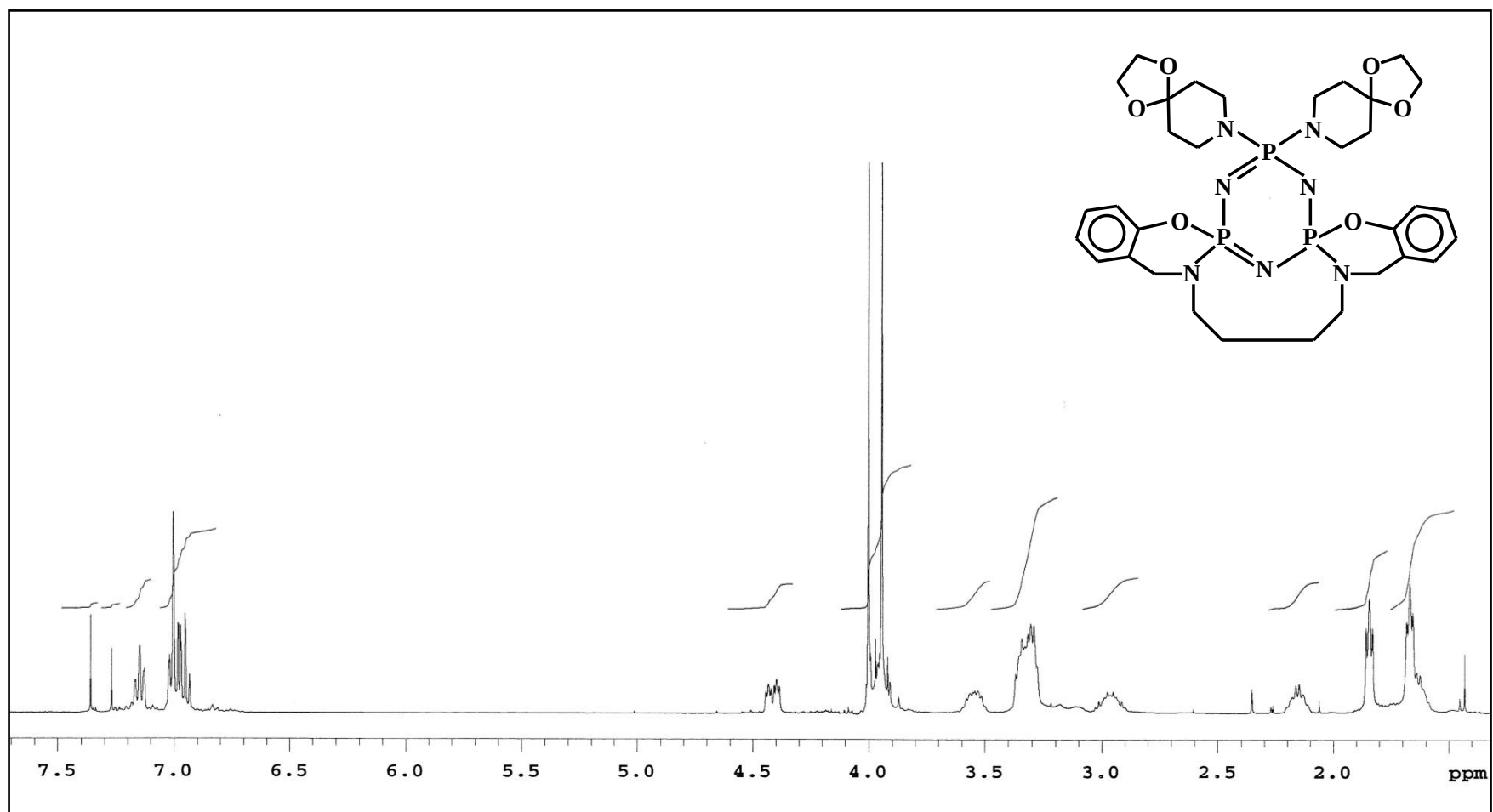
169



EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

Bileşik (**10c**)'nin ^1H NMR Spektrumu

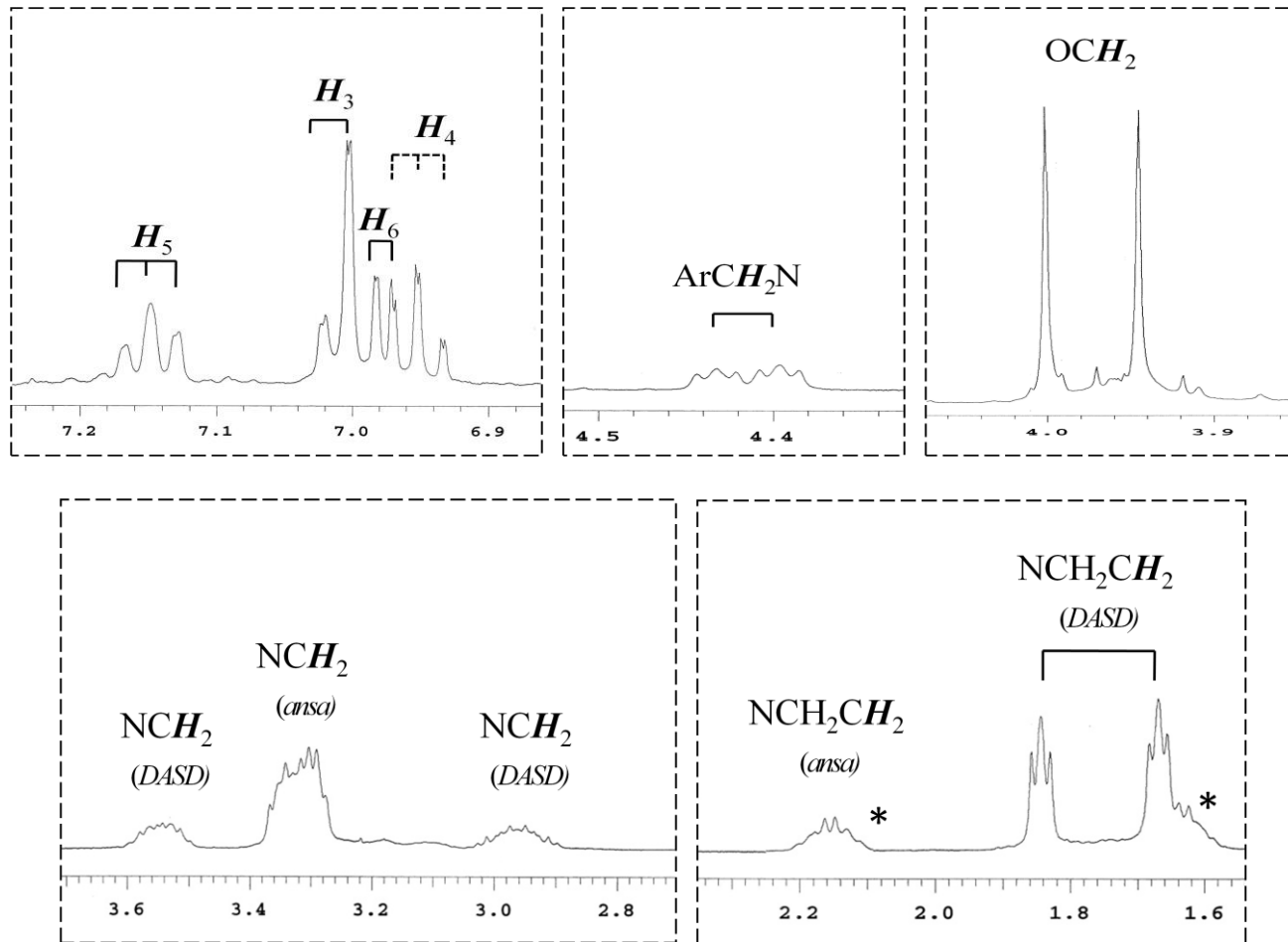
170



EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)

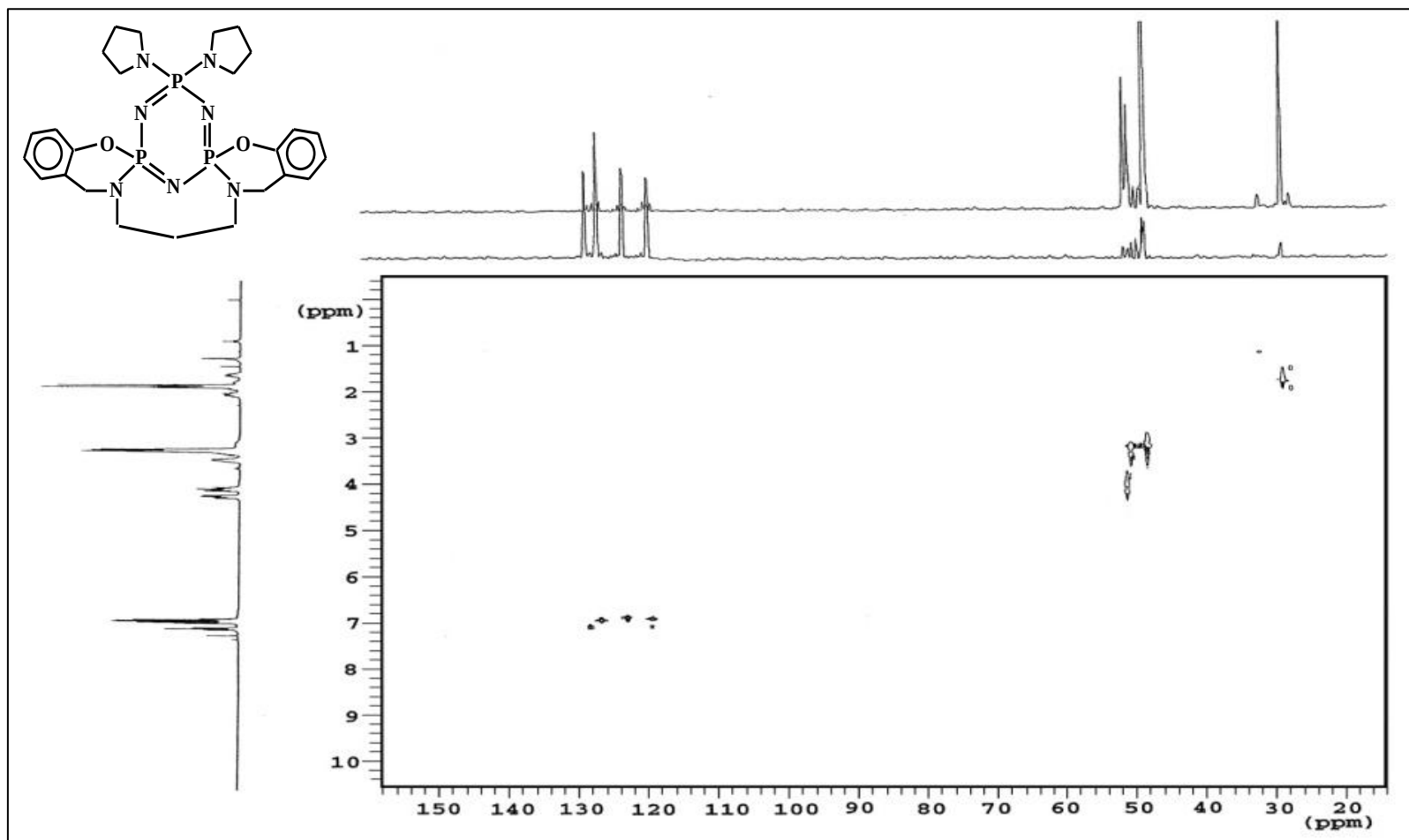
Bileşik (**10c**)'nin ^1H NMR Spektrumu (devam)

171



EK 6 HSQC Spektrumları

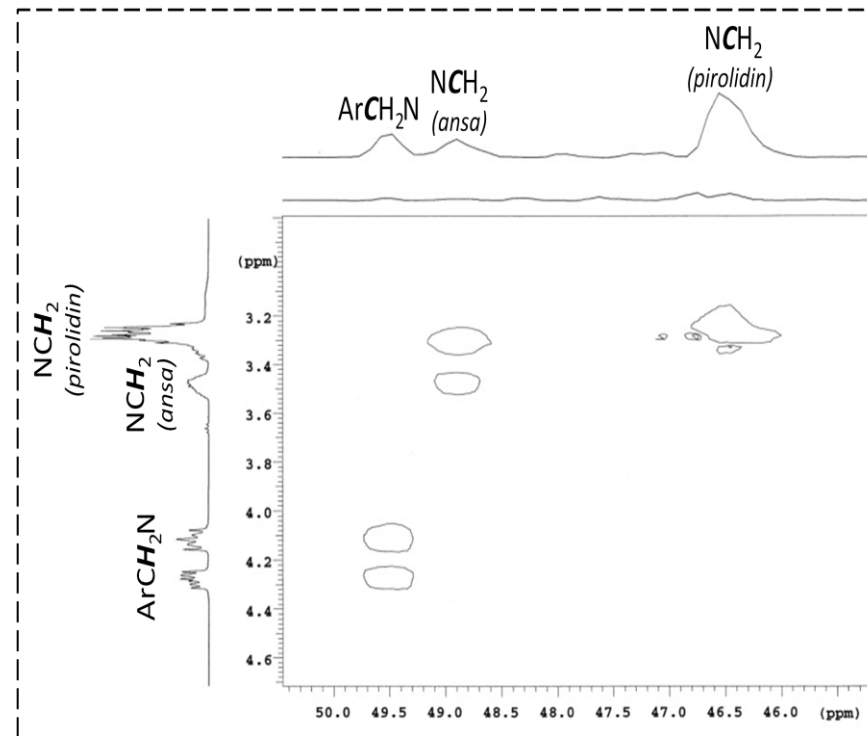
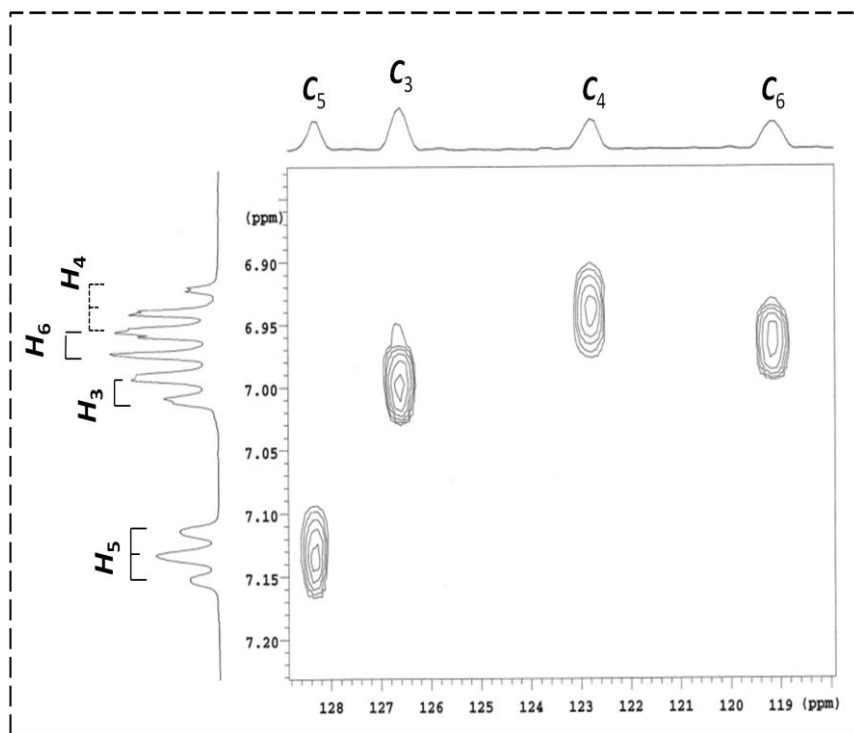
Bileşik (9a)'nın HSQC Spektrumu



EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

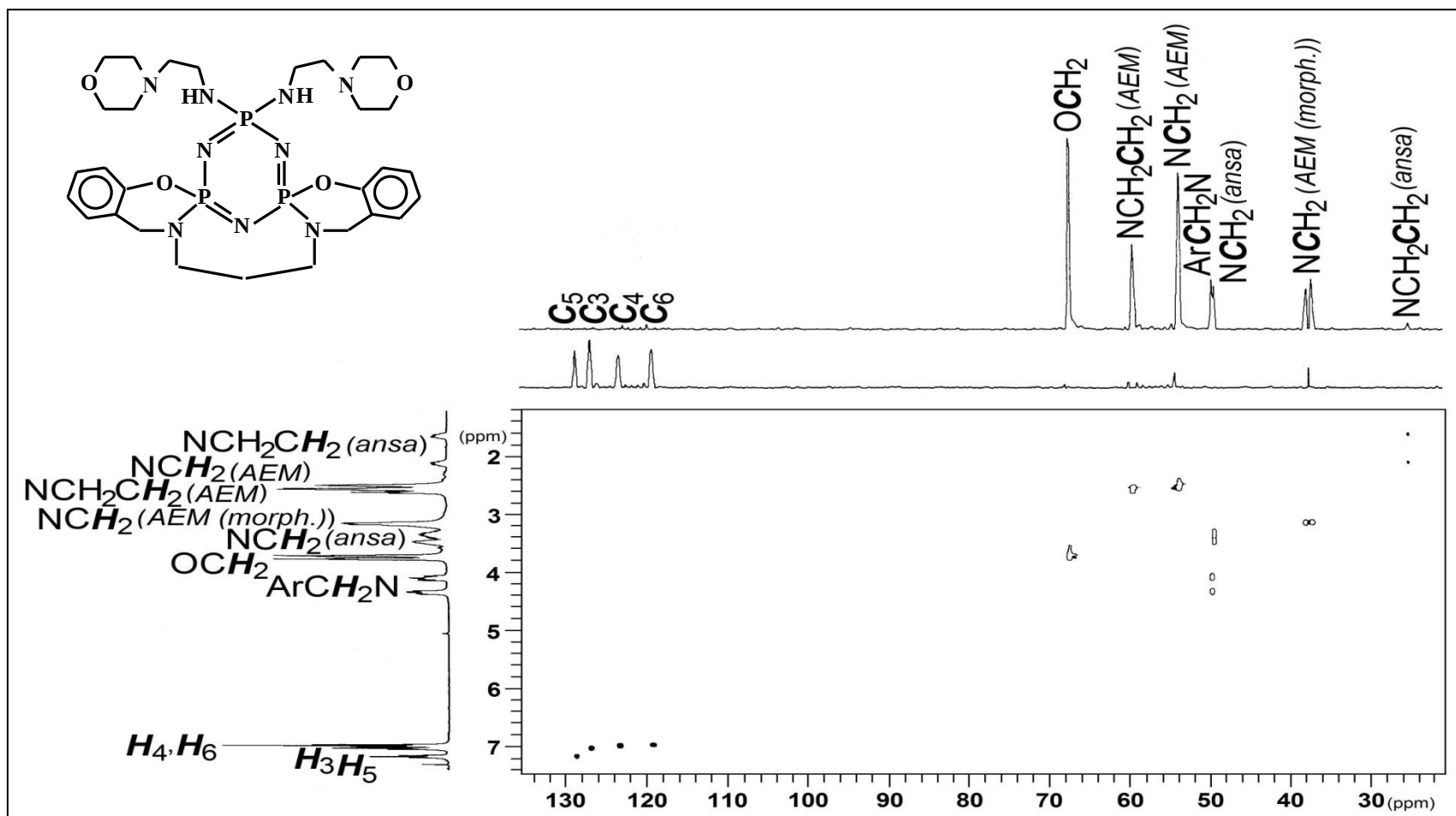
Bileşik (9a)'nın HSQC Spektrumu (devam)

173



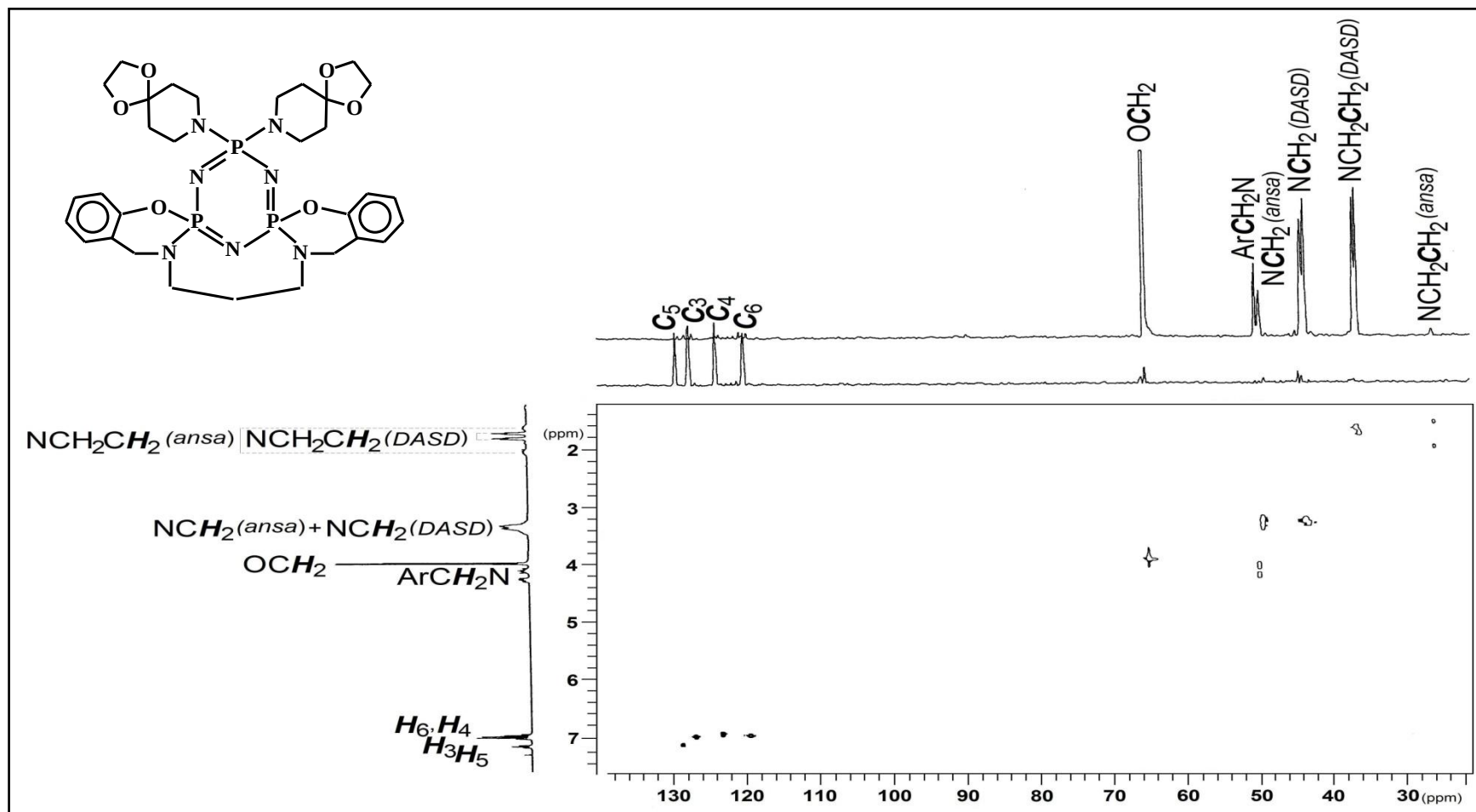
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Bileşik (9b)'nin HSQC Spektrumu (devam)



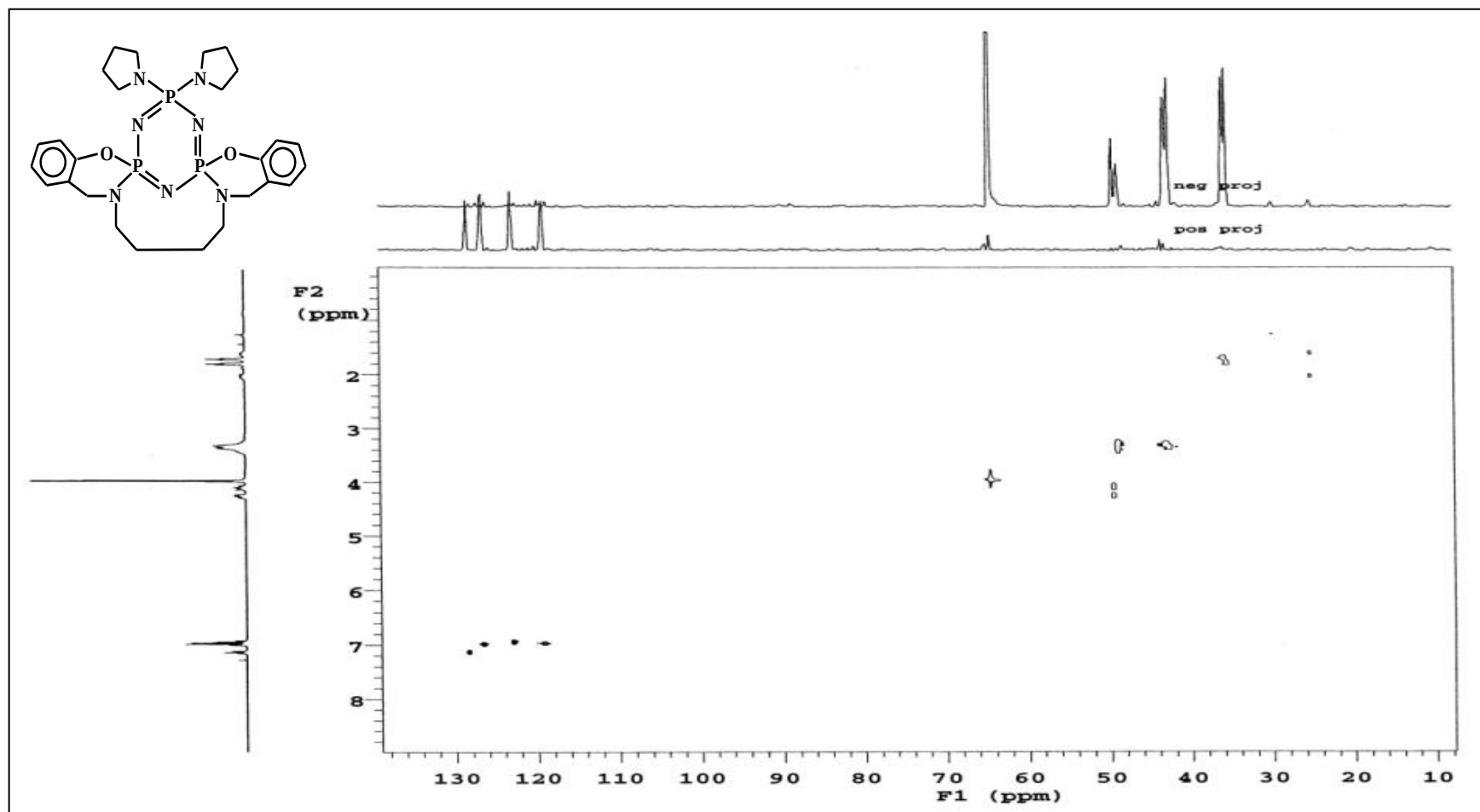
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Bileşik (9c)'nin HSQC Spektrumu



EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

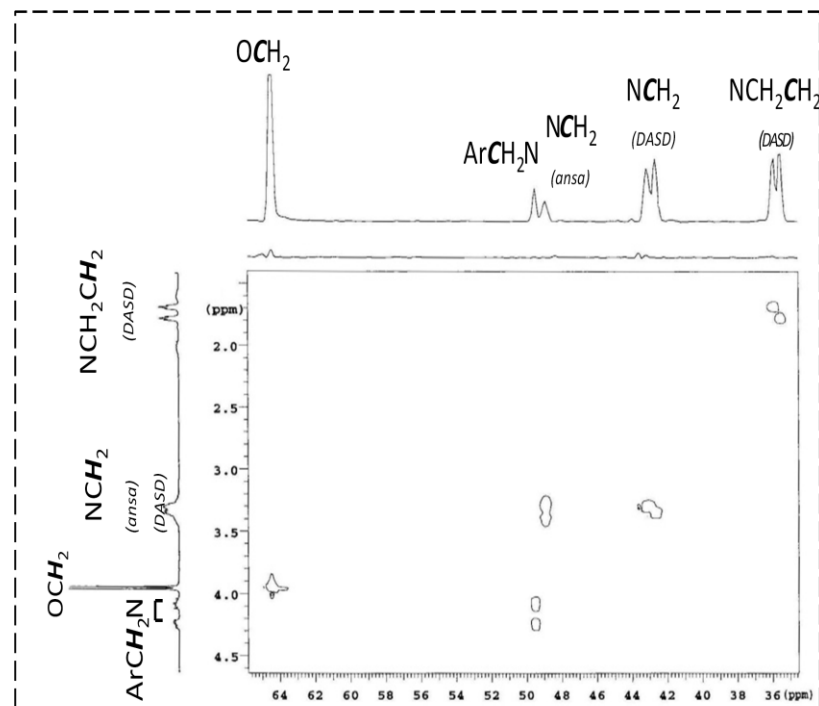
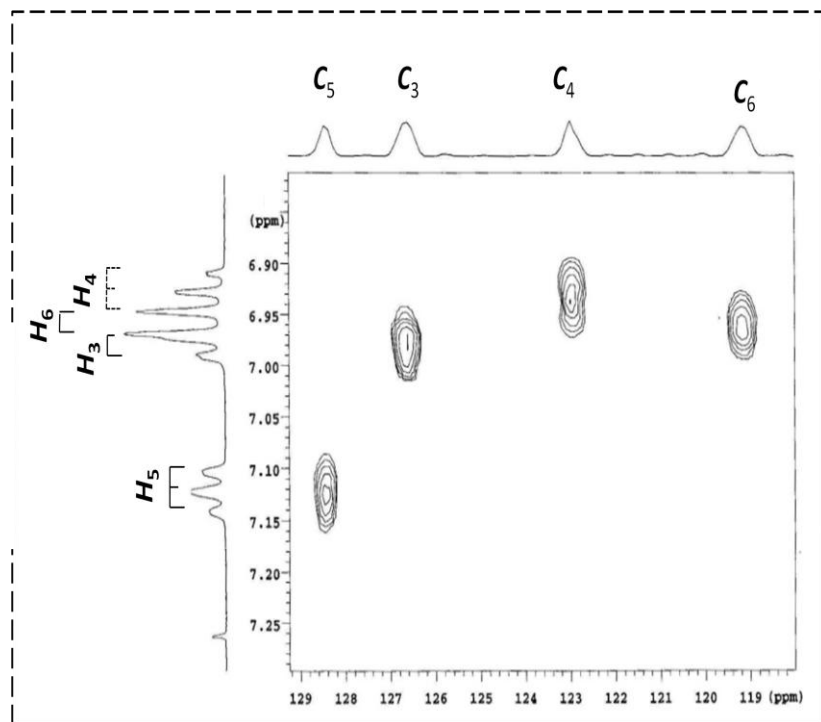
Bileşik (**10a**)'nın HSQC Spektrumu



EK 6 HSQC Spektrumları (devam)

Bileşik (10a)'nın HSQC Spektrumu (devam)

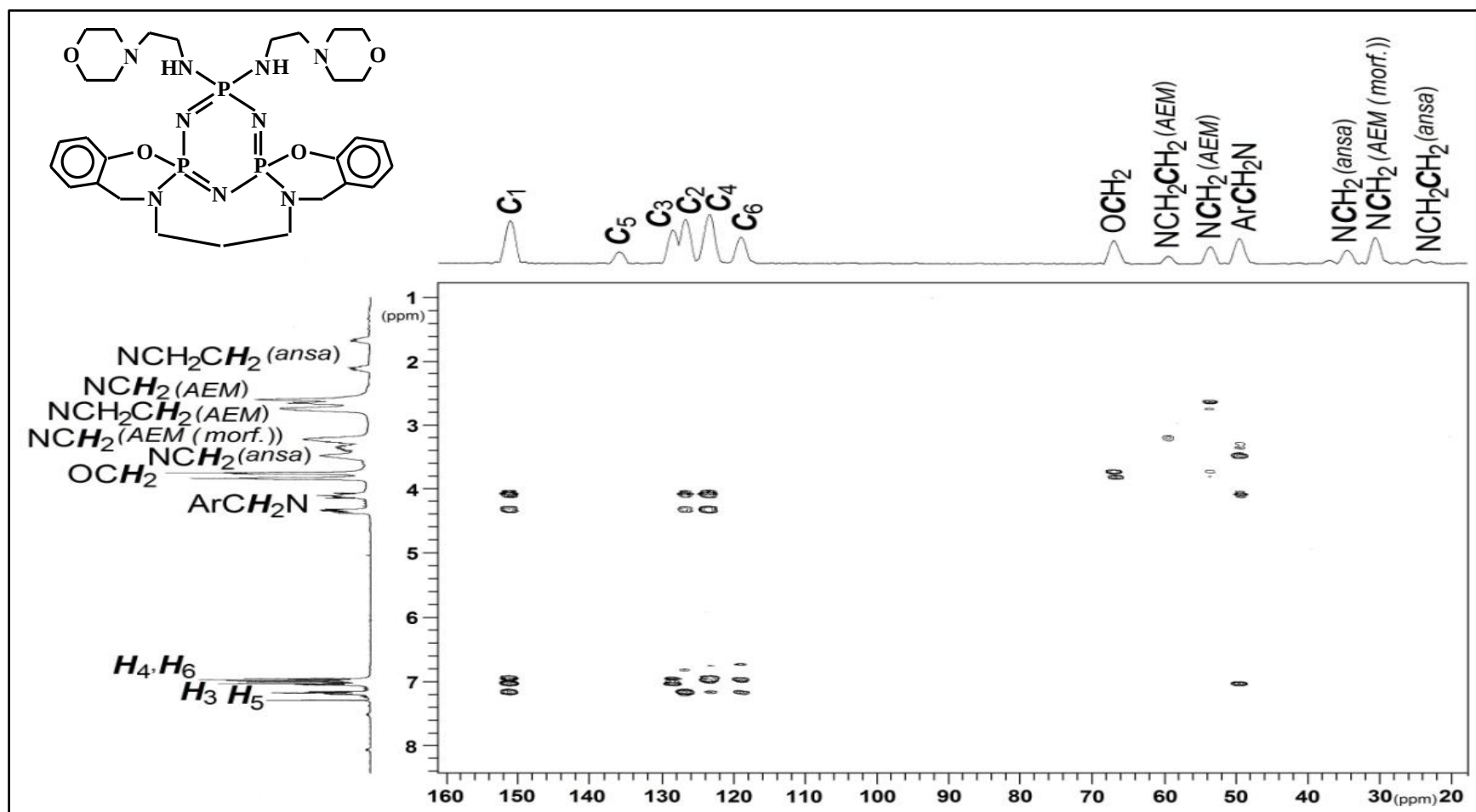
177



EK 7 HMBC Spektrumları

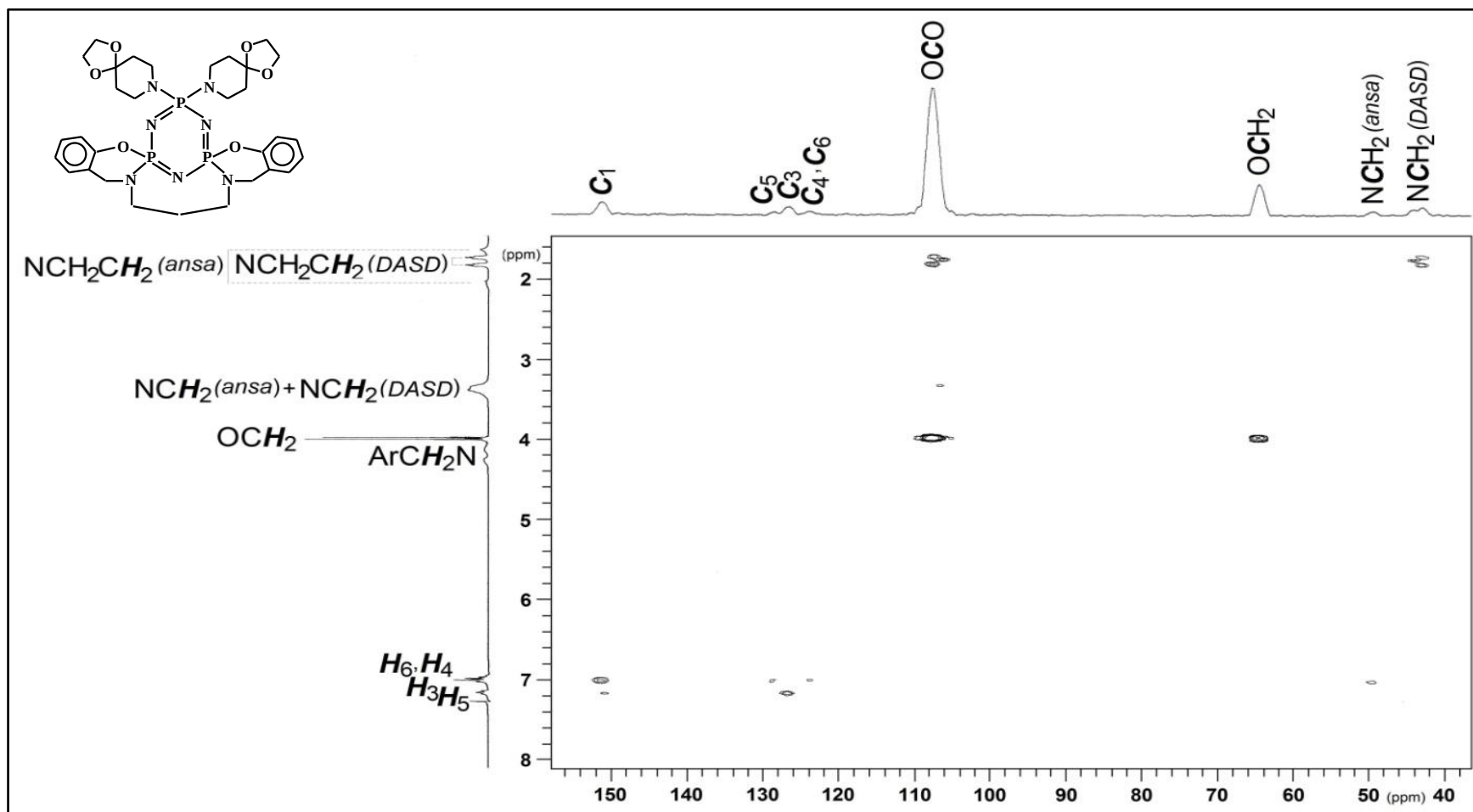
Bileşik (9b)'nin HMBC Spektrumu

178



EK 7 HMBC Spektrumları (devam)

Bileşik (9c)'nin HMBC Spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Nisan Sevin BAŞTERZİ

Doğum Yeri : Edirne

Doğum Tarihi : 25/04/1987

Medeni Hali : Bekar

Yabancı Dili : İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Düzce Arsal Anadolu Lisesi (2001-2005)

Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü (2006-2010)

Yüksek Lisans : Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı (Şubat 20011- Ağustos 2013)