

**ETİL-4-HİDROKSİBENZOAT İLE SÜBSTİTÜE
FERROSENİL FOSFAZEN TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE SPEKTROSKOPİK ANALİZİ**

**2017
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA**

Efsun ŞEHİRLİ KÜÇÜKCANKURTARAN

**ETİL-4-HİDROKSİBENZOAT İLE SÜBSTİTÜE FERROSENİL FOSFAZEN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE SPEKTROSKOPİK ANALİZİ**

Efsun ŞEHİRLİ KÜÇÜKCANKURTARAN

**Karabük Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

**KARABÜK
Şubat 2017**

Efsun ŞEHİRLİ KÜÇÜKCANKURTARAN tarafından hazırlanan “ETİL-4-HİDROKSİBENZOAT İLE SÜBSTİTÜE FERROSENİL FOSFAZEN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE SPEKTROSKOPİK ANALİZİ” başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Yrd. Doç. Dr. Yasemin TÜMER
Tez Danışmanı, Kimya Anabilim Dalı



Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir. 03/02/2017

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu)

İmzası

Başkan : Doç. Dr. Nuran ASMAFİLİZ (AÜ)



Üye : Yrd. Doç. Dr. İsmail YILMAZ (KBÜ)



Üye : Yrd. Doç. Dr. Yasemin TÜMER (KBÜ)



...../...../2017

KBÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu, bu tez ile, Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Nevin AYTEMİZ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü





“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Efsun ŞEHİRLİ KÜÇÜKCANKURTARAN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ETİL-4-HİDROKSİBENZOAT İLE SÜBSTİTÜE FERROSENİL FOSFAZEN TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE SPEKTROSKOPİK ANALİZİ

Efsun ŞEHİRLİ KÜÇÜKCANKURTARAN

Karabük Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı:

Yrd. Doç. Dr. Yasemin TÜMER

Şubat 2017, 74 sayfa

Hekzaklorosiklotrifosfazen (trimer, $N_3P_3Cl_6$) fosfor-azot iskeleti ve fosfor atomuna bağlı altı klor atomu ile halkalıfosfazen türevlerinin, poliorganofosfazenlerin ve dendrimerlerin sentezi için önemli bir rol oynar. Parabenler, ferrosenilfosfazenlerin antimikrobiyal ve sitotoksik aktivitelerin, DNA etkileşimlerinin artırılması için klor atomları ile yer değiştirebilecek sübstitüe grup olarak düşünülebilir. Bu nedenle paraben (etil-4-hidroksibezoat) sübstitüe ferrosenilfosfazen bileşikleri (13-18) ilk kez sentezlendi ve yapıları elemental analiz, FITIR, tek boyutlu (1D) 1H , ^{13}C ve ^{31}P NMR teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. 17 ve 18 nolu bileşiklerin moleküler ve katı hal yapıları X-ışınları kırınım metre metodu kullanılarak belirlendi.

Anahtar Sözcükler : Ferrosenilfosfazen, Paraben, Etil-4-hidroksibenzoat,
spektroskopi.

Bilim Kodu : 201.1.005



ABSTRACT

M. Sc. Thesis

SYNTHESES AND SPECTROSCOPIC CHARACTERIZATIONS OF ETHYL-4-HYDROXYBENZOATE SUBSTITUTED FERROCENYLPHOSPHAZENES

Efsun ŞEHİRLİ KÜÇÜKCANKURTARAN

Karabük University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Thesis Advisor:

Assist. Prof. Dr. Yasemin TÜMER

February 2017, 74 pages

The hexachlorocyclotriphosphazene (trimer, $N_3P_3Cl_6$) with a phosphorus-nitrogen backbone and six chlorine atoms which are bonded to the phosphorus atoms plays an important role in the improvement of cyclotriphosphazene derivatives, polyorganophosphazenes and dendrimers. Parabens have been considered as a side group to enhance antimicrobial and cytotoxic activities and DNA interactions of ferrocenyl phosphazenes. For this reason, the paraben substituted (ethyl-4-hydroxybenzoate) cyclotriphosphazene compounds have been synthesized for the first time (13-18) and their structures have been determined using elemental analyses, Fourier transform (FTIR), one-dimensional (1D) 1H , ^{13}C , and ^{31}P NMR techniques. The molecular and solid-state structures of 17 and 18 were established using single crystal X-ray diffraction methods.

Key Words : Ferrocenylphosphazenes, Paraben, Ethyl-4-hydroxybenzoate,
spectroscopy.

Science Code : 201.1.005



TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmamın tüm aşamalarında bilimsel anlamda yoğun bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, her türlü ilgi ve desteğini hissettiğim değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Yasemin TÜMER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her koşulda yanımda olan annem ve babama, tez çalışmam süresince bana her türlü desteği gösteren kardeşim Eftal ŞEHİRLİ'ye, bu süreçte eczanemin işleyişi için yoğun çaba gösteren eczane personelime ve her koşulda bana destek olan sevgili eşim Dr. Semih KÜÇÜKCANKURTARAN'a çok teşekkür ederim.

Bu çalışma Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje Numarası: YL20/2014). Karabük Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2	2
GENEL BİLGİLER	2
2.1. FOSFAZENLER	2
2.2. FOSFAZENLERİN SINIFLANDIRILMASI	3
2.2.1. Düz Zincirli Fosfazenler	3
2.2.2. Halkalı Fosfazenler	3
2.2.3. Polimerik Fosfazenler	8
2.2.4. Fosfazenlerin Uygulama Alanları Ve İlgili Çalışmalar	9
2.3. FERROSEN.....	19
2.3.1. Ferrosenin Uygulama Alanları Ve Yapılan Çalışmalar	20
2.4. FERROSENİL FOSFAZENLER	21
2.5. PARABEN TÜREVİ BİLEŞİKLER.....	23
BÖLÜM 3	26
MATERYAL VE YÖNTEM.....	26
3.1. MATERYAL.....	26
3.1.1. Kimyasal Maddeler.....	26

	<u>Sayfa</u>
3.1.2. Çözücüler.....	26
3.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler Ve Çözücülerin Saflaştırılması	26
3.1.4. Kullanılan Cihazlar.....	27
3.2. YÖNTEM.....	27
3.2.1. İmin Ve Amin Bileşiklerinin Sentezi	27
3.2.2. Tetrakloro Ferrosenilfosfazen Bileşiklerinin Sentezi	28
3.2.3. Tetrakis-etil-4-hidroksibenzoat ile Sübstitüe Ferrosenilfosfazen Bileşiklerinin Sentezi	29
BÖLÜM 4	31
DENEYSEL BÖLÜM.....	31
4.1. FERROSENİLAMİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ (1-6).....	31
4.2. TETRAKORO FERROSENİLFOSFAZEN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ (7-12).....	31
4.3. ETİL-4-HİDROKSİBENZOAT İLE TAMAMEN SÜBSTİTÜE FERROSENİLFOSFAZEN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ (13-18).....	32
BÖLÜM 5	34
ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA	34
5.1. BİLEŞİKLERİN SENTEZLERİ İLE İLGİLİ YORUMLAR	34
5.2. ORJİNAL BİLEŞİKLERİN (13-18) ELEMENT ANALİZ SONUÇLARI... 35	35
5.3. ORJİNAL BİLEŞİKLERİN (13-18) IR SPEKTRUMLARI İLE İLGİLİ YORUMLAR	36
5.4. ORJİNAL BİLEŞİKLERİN (13-18) ³¹ P-NMR SPEKTRUMLARININ YORUMLARI.....	37
5.5. ORJİNAL BİLEŞİKLERİN (13-18) ¹³ C-NMR SPEKTRUMLARI İLE İLGİLİ YORUMLAR	39
5.6. ORJİNAL BİLEŞİKLERİN (13-18) ¹ H-NMR SPEKTRUMLARI İLE İLGİLİ YORUMLAR	41
5.7. X-IŞINLARI KİRİNİMETRESİ.....	43
BÖLÜM 6	50
SONUÇLAR	50
KAYNAKLAR	51

	<u>Sayfa</u>
EK AÇIKLAMALAR A. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN (13-18) IR SPEKTRUMLARI	58
EK AÇIKLAMALAR B. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN (13-18) ³¹ P-NMR SPEKTRUMLARI	62
EK AÇIKLAMALAR C. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN (13-18) ¹³ C-NMR SPEKTRUMLARI	66
EK AÇIKLAMALAR D. SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN (13-18) ¹ H-NMR SPEKTRUMLARI	70
 ÖZGEÇMİŞ	 74



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Hekzaklorosiklotrifosfazenin (trimer) yapısı.	4
Şekil 2.2. Fosfazen bağları için açıklanan ada modeli	5
Şekil 2.3. Trimer halkasındaki rezonans yapılar.	5
Şekil 2.4. Halkalı fosfazenin (trimer) tek dişli ligantlarla oluşturduğu ürünler.	6
Şekil 2.5. Halkalı fosfazen sentezi reaksiyonu.	7
Şekil 2.6. Düz zincirli polimerik fosfazen yapısı.	8
Şekil 2.7. Lineermatriks, siklolineer ve siklomatriks yapıdaki polimerik fosfazenler.	8
Şekil 2.8. Nanopartiküller	13
Şekil 2.9. Poli[di(karboksiatofenoksi)]fosfazenin (PCPP) yapısı.	16
Şekil 2.10. Ferrosen molekülü.	19
Şekil 2.11. Mono- ve bis- ferrosenilsiklotrifosfazenler.	23
Şekil 2.12. Etil-4-hidroksibenzoat yapısı.	24
Şekil 2.13. Etil-4-hidroksi benzoat ile süstitüe trimer sentezi.	25
Şekil 3.1. İmin ve amin bileşiklerinin sentezi (1-6).	28
Şekil 3.2. Tetrakloro ferrosenilfosfazen bileşiklerinin sentezi (7-12).	29
Şekil 3.3. Etil-4-hidroksibenzoat ile süstitüe ferrosenilfosfazen bileşiklerinin sentezi (13-18).	30
Şekil 5.1. Sentezlenen bileşiklerin (13-18) spin sistemleri (AX ₂).	38
Şekil 5.2. Bileşik 17'in ORTEP diyagramı	48
Şekil 5.3. Bileşik 18'in ORTEP diyagramı	48
Şekil 5.4. Bileşik 17'nin moleküller arası hidrojen bağlarının C(38)-H(38A)...O(12), c aksisi boyunca uzanımının PLUTON çizimi.	49
Şekil 5.5. Bileşik 17'nin C(6)-H(6)...Cg(7) ⁱⁱ etkileşiminin b aksisi boyunca uzanımının PLUTON çizimi	49

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 5.1. Sentezlenen orjinal bileşiklerin (13-18) mol kütleleri ve kapalı formülleri.	35
Çizelge 5.2. Sentezlenen orjinal bileşiklerin (13-18) element analiz sonuçları.	35
Çizelge 5.3. Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumlarında gözlenen karakteristik pikler.	36
Çizelge 5.4. Sentezlenen bileşiklerin (13-18) ³¹ P-NMR spektrum verileri.	39
Çizelge 5.5. Sentezlenen bileşiklerin ¹³ C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz).	40
Çizelge 5.6. Sentezlenen bileşiklerin ¹³ C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz).	41
Çizelge 5.7. Sentezlenen bileşiklerin (13-18) ¹ H-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz).	42
Çizelge 5.8. Sentezlenen bileşiklerin (13-18) ¹ H-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz).	43
Çizelge 5.9. Bileşik 17 ve 18'in kristalleri için deneysel veriler.	45
Çizelge 5.10. Bileşik 17 ve 18 için seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ ve torsiyon açıları (°).	46
Çizelge 5.11. Bileşik 17 ve 18'in hidrojen-bağ geometrileri (Å, °).	47

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Fosfazen bileşikleri, P=N bağı içeren anorganik iskeleti ve farklı sübstitüentlerin bağlanması ile değişen fiziksel ve kimyasal özellikleriyle geniş uygulama alanlarına sahiptirler. Fosfazen bileşiklerinin farklı aktif uçlar içeren (-NH₂, -OH, -SH gibi) bileşiklerle nükleofilik reaksiyonlar vermesigeniş bir alanda çalışma yapılmasına olanak vermektedir. Sübstitüe fosfazen bileşiklerinin medikal alanda ilaç taşınmasında, biyolojik membranlarda, diş dolgu maddelerinde, kontakt lens yapımında, aşılarda adjuvan olarak kullanılmasının yanı sıra antibakteriyel, antikarsinojen ve antitüberküloz etkinlikleri, DNA ile etkileşimleri de araştırılmaktadır.

Ferrosenil grupları bağlı fosfazenler, antibakteriyel ve antitüberküloz etkinlikleri ve DNA ile etkileşimleriyle, yeni çalışmalar için umut vadeden bileşiklerdir. Ferrosenil fosfazen bileşiklerinin daha geniş bir uygulama alanına sahip olabilmesi için suda çözünür tuzlarının elde edilmesi önemlidir. Paraben türevleri suda çözünürlüğü ve antibakteriyel özelliği artıran kimyasal maddeler olarakendüstride sıklıkla kullanılmaktadır.

Bu çalışmada farklı ferrosenilfosfazen bileşikleri ile bir paraben türevi olan etil-4-hidroksibenzoatın reaksiyonuyla tamamen sübstitüe halkalı fosfazen bileşikleri elde edilerek bu maddelerin yapıları incelenmiştir.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. FOSFAZENLER

Fosfazenler, fosfor ve azot atomlarının $(R_2P=N)_n$ şeklinde çift bağla bağlanmasıyla oluşmuş düz zincirli, halkalı ya da polimerik yapıya sahip bileşiklerdir. Herbir fosfor atomuna iki yan grup (R; halojen, organik, anorganik ya da organometalik) bağlıdır. Yapılarında fosfor ve azot atomu içerdiklerinden anorganik yapıda, organik çözücülerde çözündükleri için de organik yapıda kabul edilirler.

İlk kez 1830'lu yıllarda, Liebig ve Rose tarafından PCl_5 ile NH_3 'ün reaksiyonundan beyaz kristal yapılı, organik çözücülerde çözünebilen halkalı fosfazenler ($n=3-12$) sentezlenmiştir (Allcock, 1972; Allen 1994). 1897-Yılında Stokes tarafından yapılan çalışmalarla, $-P=N-$ biriminin üç kez tekrarlandığı heksaklorosiklotrifosfazen [trimer, $(NPCl_2)_3$], dört kez tekrarlandığı oktaklorosiklotetrafosfazen [tetramer, $(NPCl_2)_4$] ve tekrarlanma sayısı daha büyük olan ($n=5-7$) halkalı fosfazenler izole edilmiştir (Stokes, 1897).

1950'li yıllarda halkalı fosfazenlerin daha yüksek verimle elde edilip daha kolay izole edilebilir olması ile özellikle trimer ve tetramerin süstitüsyon reaksiyonları ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Hem halkalı fosfazenlerin hem de polimerik fosfazenlerin süstitüsyonu ile elde edilen fosfazen türevlerinin bağlı süstitüe gruba göre farklı fiziksel ve kimyasal özellikler göstermesi, farklı uygulama alanlarında bu bileşiklerin ön plana çıkmasına sebep olmuştur.

Sübstitüe fosfazen bileşiklerinin biomedikal alanda doku yenilenmesinde (Deng, 2010), ilaç ve gen taşınmasında (Teasdale, 2013), biyolojik membranlarda (Jankowsky, 2014), aşılarda adjuvan olarak (Shim, 2010; Mutwiri vd., 2008) kullanılmasının yanı sıra antibakteriyel, antikarsinojen ve antitüberküloz etkinlikleri, DNA ile etkileşimleri de araştırılmaktadır (Tümer 2013, 2015). Biyomedikal uygulama alanına sahip fosfazen türevlerinin yanısıra hidrojel (Allcock, 1988; Kim, 2012), sıvı kristal özellik gösteren (Allcock, 1990), yanmayı geciktirici (Mayer-Gall, 2015), aleve dayanıklı, lif haline getirilebilen (Wang, 2012; He, 2015), elektrot olarak kullanılabilen (Fei, 2010, 2011) pek çok fosfazen türevi sentezlenmiştir.

2.2. FOSFAZENLERİN SINIFLANDIRILMASI

Fosfazener yapısal olarak polimerik, halkalı ve düz zincirli olarak üçe ayrılır.

2.2.1. Düz Zincirli Fosfazenerler

İminofosforanlar veya fosfiniminler gibi çeşitli isimlerle de anılan düz zincirli fosfazenerler, $X_2P(Y)N=PX_3$ ya da $(R)HN=PX_3$ (X:alkoksi, amino, halojen, vb.; Y=O, S; R: alkil) kapalı formülleriyle gösterilen P=N çift bağı içeren bileşikleridir (Allen, 1994; Çil, 2003). Staundinger ve Mayer tarafından 1919 yılında organik azidler ve fosfinlerin tepkimesinden elde edilmiştir (Staundinger, 1919). Bu tepkime, Staundinger tepkimesi olarak da bilinmektedir.

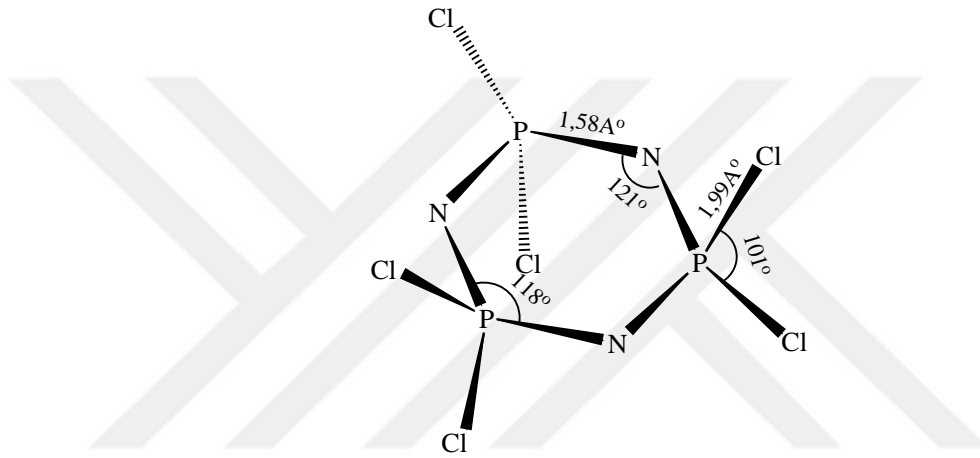
PCl_5 'in amonyum tuzları ile reaksiyonuyla düz zincirli fosfazenerin en bilinen üyesi olan $Cl_3P=N-P(O)Cl_2$ bileşiği elde edilmiştir (Emsley vd., 1971).

2.2.2. Halkalı Fosfazenerler

Halkalı yapısında P=N çift bağ birimleri bulunduran, her bir fosfor atomunun iki sübstitüent taşıdığı yapılardır. Sübstitüe grupların farklanması, hem baziklik gibi kimyasal özelliklerin değişmesine hem de bağ uzunlukları ve halka konformasyonu gibi yapısal özelliklerin değişmesine sebep olur.

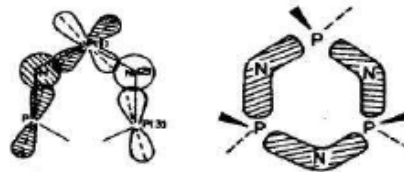
Sübstitüentlerin halka çevresinde simetrik dağılımı durumunda fosfor-azot bağ uzunlukları eşit olurken, sübstitüe grupların simetrik olarak dağılmadığı durumundaysa bağ uzunlukları farklılaşmaktadır (Allen, 1994).

Fosfor-azot bağları çoklu bağ karakterindedir ve düz zincirli fosfazendeki fosfor-azot bağlarından daha kısadır. Halkalı fosfazenlerdeki PN bağ uzunluğu yaklaşık 1,58 Å olup, elektronegatif sübstitüentler eklendiğinde bağların beklenenden daha kısa olduğu belirtilmiştir (Şekil 2.1) (Chaplin vd., 2005).



Şekil 2.1. Hekzaklorosiklotrifosfazenin (trimer) yapısı.

Fosfazen bileşiklerindeki P-N bağları anlaşılması zor bir yapıya sahiptir, 1960 yılında “ada modeli” tanımlamasıyla açıklanmıştır (Şekil 2.2). Bu modelde d orbitallerinin (d_{xz} ve d_{yz}) çizgiselkombinasyonlarıyla iki orbitalin aynı anda azotun p orbitalleri ile girişim yaparak, üç merkezli fosfor-azot-fosfor bağ sistemini oluşturduğu öne sürülmüştür. Ortogonal yapıdakiiki orbital sebebiyle, fosfor atomu π bağı içermez. π bağ sistemi üç atomlu fosfor-azot-fosfor sistemiyle sınırlandırılmıştır (Dewar, 1960).

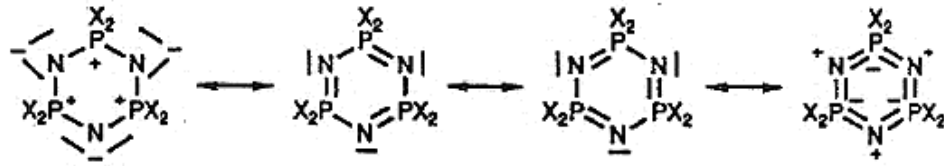


Şekil 2.2. Fosfazene bağları için açıklanan ada modeli (Dewar, 1960).

Chaplin vd. (2005) tarafından yapılan çalışmada bu modele alternatif olabilecek yaklaşımlar oluşmuştur. Bu çalışmada baskın bağ yapısının iyonik karakterde olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu özel bağın anlaşılabilmesi için negatif hiperkonjugasyonun da dikkate alınmasının gerekliliği vurgulanmıştır.

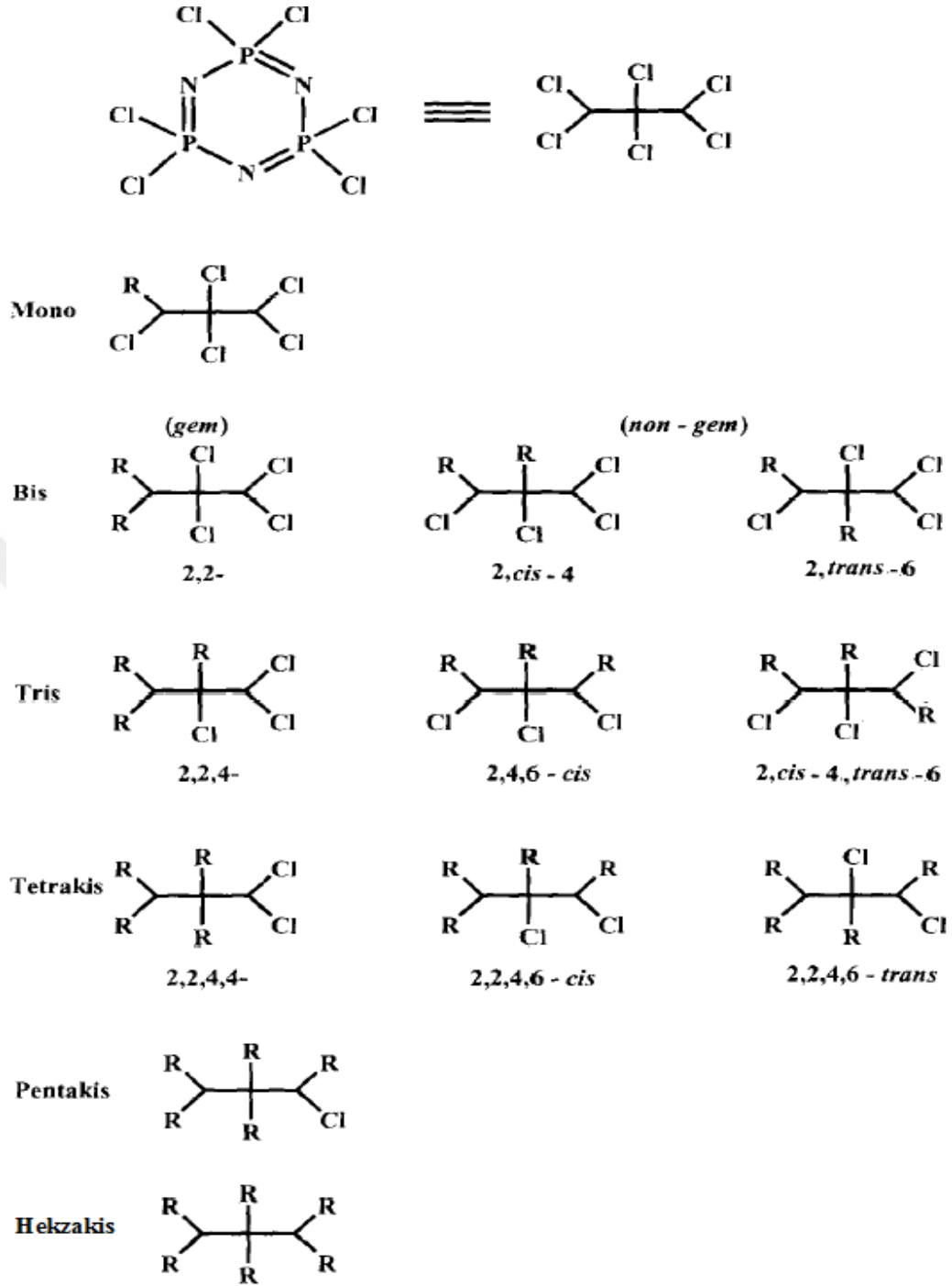
Fosfazenlerdeki π bağının açıklanabilmesi için negatif hiperkonjugasyon gerekli olmakla birlikte baskın bağ özelliğinin iyonik bağ modeli olduğu gözlenmiştir. Fosfor atomundan azot atomuna yönelmiş yük transferi nedeniyle, fosfor-azot bağının iyonik karakteri artmaktadır (Chaplin vd., 2005; Asmafiliz, 2011).

P-N σ bağının polarlığının yüksek olmasının sebebinin elektronegatiflik farkı olduğu belirlenmiştir. Halkalı fosfazende halka içi etkileşimler dikkate alındığında dört rezonans yapı gözlenmiştir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Trimer halkasındaki rezonans yapılar.

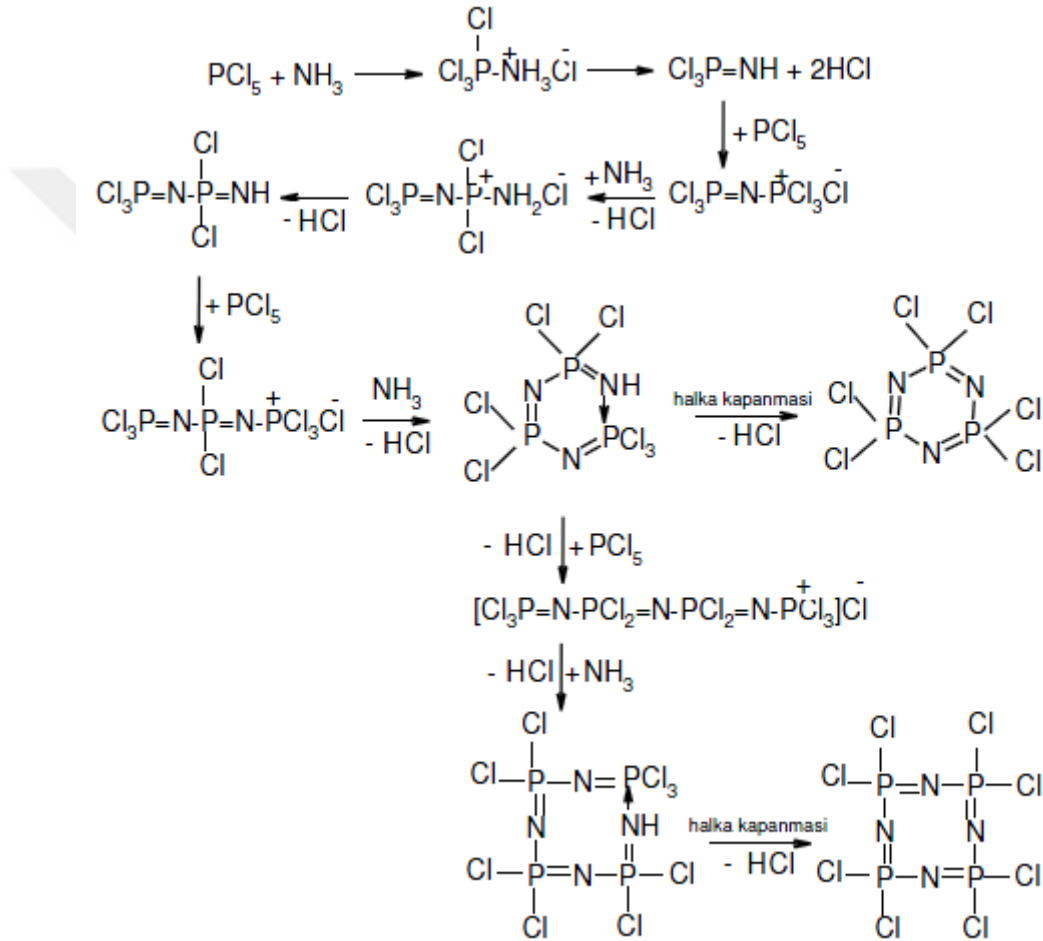
Trimerin tek dişli ligandlarla sübstitüsyon ürünlerinin, 12 farklı geometrik izomer oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil 2.4) (Jaeger vd., 1998).



Şekil 2.4. Halkalı fosfazenin (trimer) tek dişli ligantlarla oluşturduğu ürünler (Jaeger vd., 1998).

Halkalı fosfazenlerin sentezi fosforun PCl_5 gibi halojenli bir bileşiği ile amonyum halojenürlerinin simetrik tetrakloroetan (s-TCE) gibi yüksek kaynama noktasına sahip bir çözücü ortamında reaksiyonuyla gerçekleşmektedir.

Bu reaksiyon sonucu oluşan ürünlerin yaklaşık %95'inin halkalı fosfazen, %5'inin ise düz zincirli ve polimerik fosfazen olduğu belirtilmiştir. Reaksiyon ortamında kullanılan çözücünün cinsi ve miktarı reaksiyon ürünlerinin oranlarını değiştirmekte olup seyreltik ortamda gerçekleştirilen sentezlerde halkalı bileşiklerin oranının arttığı gözlenmiştir. Reaksiyon mekanizmasının aşağıdaki gibi olduğu düşünülmektedir (Şekil2.5) (Tümer, 2008).



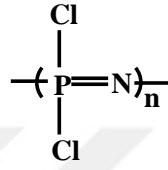
Şekil 2.5. Halkalı fosfazen sentezi reaksiyonu (Tümer, 2008).

Halkalı fosfazenler, hem yıldız ve dendrimerik fosfazen polimerlerinin hem de yüksek mol kütleli düz zincirli poliorganofosfazenlerin başlangıç bileşikleridir. Aynı zamanda çok dişli fosfazen ligantlarının sentezi için de uygun bir yapıya sahiptirler. Halkalı fosfazenlerin en önemli reaksiyonları $(\text{NPX}_2)_n$ (X = halojen), değişik nükleofillerle nükleofilik süstitüsyon reaksiyonlarıdır (Allen, 1994).

2.2.3. Polimerik Fosfazenler

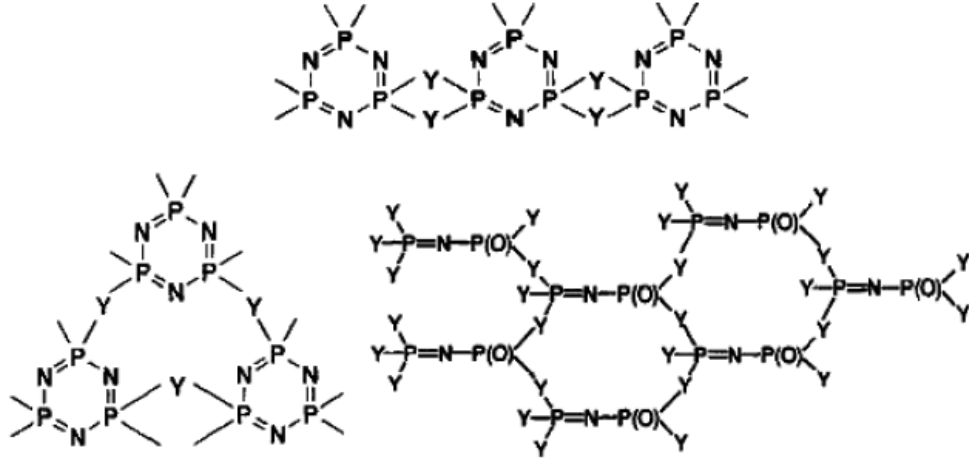
Polimerik fosfazenler düz zincirli polimerik fosfazenler, siklolineer, siklomatriks ve lineermatriks polimerleri olarak birkaç çeşittirler.

Düz zincirli polimerik fosfazenler aşağıda gösterilen şekildeki yapının “n” sayıda tekrarlanmasıyla oluşan fosfazenlerdir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Düz zincirli polimerik fosfazen yapısı.

Halkalı ve zincir yapıya sahip fosfazenlerin, bu yapıları bağlayıcı özelliğe sahip gruplarla reaksiyona girmesi ile düz zincirli, çapraz bağlı, siklomatriks, siklolineer, lineermatriks polimerler meydana gelmektedir (Şekil 2.7) (Jaeger vd., 1998).



Şekil 2.7. Lineermatriks, siklolineer ve siklomatriks yapıdaki polimerik fosfazenler (Jaeger vd., 1998).

2.2.4. Fosfazenlerin Uygulama Alanları Ve İlgili Çalışmalar

Fosfazen çeşitlerinden uygulamada halkalı fosfazenler ve polifosfazenler kullanılmaktadır. Özellikle polifosfazenlerin çok geniş uygulama alanları olup halkalı fosfazenler de son dönemde çalışmalarda sıkça kullanılmakta ve oldukça iyi etkinlikleri bulunmaktadır.

Halkalı fosfazenler, fosfazen halkasına bağlanan yan grupların özelliklerine göre çeşitli alanlarda kullanılabilirler. Örneğin, sıvı kristal, gaz sensör, yüksek ısıya dayanıklılık özellikleri sebebiyle endüstriyel alanda, antibakteriyel, antikanserojen gibi etkinlikleri sebebiyle tıp alanında kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (Tümer, 2008).

Halkalı fosfazen yani siklofosfazen olarak en çok çalışılan bileşik heksaklorosiklofosfazen (trimer)dir. Çünkü trimer polimerizasyon çalışmaları için iyi bir maddedir ve ilaç taşıyıcılar, dendrimerler, parlak materyaller, alev geciktiriciler gibi çok çeşitli yeni madde uygulamalarında önemli bir potansiyele sahiptir. Bununla birlikte heksaziridinil-siklotrifosfazenin antitümör aktivitesi keşfedildiğinden beri toksisitesi azaltılmış antitümör aktivitenin geliştiğini göstermek için yoğun çalışmalar yapılmıştır. Özellikle amfifilik siklotrifosfazen içeren antikanser ilaç çalışmaları siklotrifosfazen içeren çalışmalara göre daha fazladır (Sohn ve Jun, 2009).

Polifosfazenlerin ise membranlarda, tutuşmayı önleyici ve geciktirici maddeler olarak boyalarda, lif ve iplik haline getirilerek kullanılabildiği gibi medikal alanda kullanımları da oldukça fazladır. Ayrıca, medikal alanda ilaç taşınmasında, biyolojik membranlarda, kaplamalarda, protez ve implantlar gibi bileşenlerde, polimerik medikal cihazlarda ve aşı adjuvanı olarak kullanılmaktadırlar (Dumanoğulları, 2006). Yine tıbbi uygulamalarda ilaç salınım sürelerinin ayarlanmasında kullanılabildiği gibi, biyolojik aktiviteye sahip, cerrahi dikiş ipliği, diş dolgu maddesi olarak kullanılabilen birçok fosfazen türevi sentezlenmiştir (Calicati vd., 1994; Ruiz vd., 1993). Ayrıca fosfazen türevleri yüksek oksijen geçirgenliği ve yüksek refraktif indekse sahip olmalarından dolayı kontak lenslerin yapımında, biyoyumluluğu

sağlayıcı özelliğinden dolayı da organ nakillerinde ve suni kemik yapımında kullanılmaktadır (Langone, 1995; Bernheim, 1999; Lakshmi, 2003; Genç, 2011).

Fosfazenlerin tıbbi alanda en önemli etkinlikleri ise antibakteriyel, antitüberküloz, antitümör etkileri, DNA üzerindeki etkileri ve immün sistem üzerindeki etkileridir.

Fosfazenlerin antibakteriyel etkinliği ilk olarak 1992 yılında Allcock ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmada sekiz adet suda çözünür fosfazen polimerinin altı farklı bakteri türüne karşı (*Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Salmonella typhimurium* (TA 100) ve *Salmonella pullorum*) antibakteriyel etkinliği incelenmiş, bu MEEP hidrojel fosfazenlerin *E.coli* haricinde diğer suşlar üzerinde bakteri büyümesini engelleyici etki yaptığı gözlenmiştir (Allcock, 1992).

Sonraki yıllarda monofosfazenlerin antibakteriyel etkinliği üzerine de çalışmalar yapılmıştır. Örneğin, Bomphos $\{[(C_6H_5CH_2OH)_3P=N-P(O)(C_6H_5CH_2OH)]_2\}$ 1,1-bis(benziloksi) fosforil-2-tri(benziloksi) fosfazen} ve Phomphos $\{(C_5H_{10}O_2)_3 P=N-P(O)(C_5H_{10}O_2)\}$ 1,1-bis(purpuriloksi) fosforil-2,2,2-tri(purpuriloksi) fosfazen} bileşikleriyle yapılan bir çalışmada bu bileşiklerin antibakteriyel etkinlikleri incelenmiş ve yüksek konsantrasyonda Phomphos bileşiğinin etkinliği gözlemlenmiştir. Bu sonuçla monofosfazenlerin belirli konsantrasyonlarda antimikrobiyal etkinlik gösterdiği kanıtlanmıştır (Konar, 2000).

Trifenil monofosfazen-II ve tri(o-tolil) monofosfazen-III bileşikleriyle yapılan bir çalışmada trifenil monofosfazen-II bileşiğinin incelenen tüm bakteri suşlarına karşı etki gösterdiği tri (o-tolil) monofosfazen-III bileşiğinin sadece bazı bakteriler üzerinde aktiviteye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu da bağlanan grupların antimikrobiyal etkinlikte belirleyici olduğunu göstermektedir (Yılmaz vd., 2002; Avcı, 2013).

Sentezlenen yeni aminofosfazen bileşikleriyle ve bunların polimerleriyle yapılan bir çalışmada bu bileşiklerin antibakteriyel etkinliğini incelediğinde polimer yapılarının etkinliklerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Yılmaz, 2004; Avcı, 2013).

Başka bir çalışmada sentezlenen bazı amino fosfazen bileşikleri ve bunların polimerlerinin antimikrobiyal aktivitesi incelenmiş, polimerlerin etkinliğinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Hatta bazı bileşiklerin referans antibiyotiklere göre daha etkili olduğu gözlemlendiğinden bu bileşiklerin ilaç olarak önerilebilirliği saptanmıştır. Yine aynı çalışmada bazı bileşiklerin antifungal etkinliklerinin de piyasada bulunan bazı ilaçlardan daha üstün olduğu gözlemlenmiştir (Yıldız, 2007).

Çil ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında spirosiklofosfazenin farklı aminlerle reaksiyonu sonucu sentezledikleri Schiff baz ve dioksifenil grupları taşıyan yeni fosfazen türevlerinin farklı bakterilere karşı değişen antibakteriyal etki gösterdiklerini gözlemlemiştir. OH, Cl ve CN gibi gruplar ihtiva eden bileşiklerin diğerlerine göre daha iyi sonuç gösterdiğini hem OH hem de Cl grupları içeren bileşiğin ise en iyi antibakteriyal aktiviteyi gösterdiğini bildirmişlerdir (Çil vd., 2012).

Fosfazenlerin antibakteriyel etkinliklerinin yanında DNA üzerindeki etkisinin incelenmesinde de olumlu sonuçlar elde edildiği gözlenmiştir. Örneğin, Wang vd. (2009), siklotrifosfazen çok dişli ligandların DNA kesimi üzerine yaptıkları çalışmalarında çok çekirdekli siklofosfazen ligandları sentezleyerek bunları yapay nükleaz enzim modeli olarak kullanmışlardır. Metal kompleksleri varlığında pUC19 plazmid DNA'sının bu ligandlarca etkili biçimde kesildiğini göstermişlerdir (Wang vd., 2009).

Yapılan birçok çalışmada fosfazenlerin çeşitli türlerinin DNA üzerinde etkileri bulunmuştur. Bu da fosfazenlerin ilaç olarak özellikle de antikanserojen olarak kullanılabilmesi açısından araştırma yapılabilir maddeler olduğunu göstermektedir (Avcı, 2013).

Günümüzde kanser oldukça yaygın bir hastalık olup kanser tedavisinde geliştirilmesi gereken yeni moleküllere ihtiyaç vardır. Fosfazenlerle ilgili yapılan çalışmalarda özellikle DNA üzerinde gösterdikleri etkiler fosfazenlerin antitümör ilaçlar olarak kullanılabilmesi yönünde umut vermiştir. Araştırmacılar fosfazenlerin antitümör etkinliklerini de incelemişler ve yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlarla

karşılaşmıştır. Ferrosenil fosfazener kısmında bahsedilecek olan çalışmalar özellikle ferrosenil fosfazen yapısına ilgiyi daha da artırmaktadır. Bu kısımda ise siklotrifosfazen yapısıyla yapılan birkaç çalışmadan bahsedilmiştir.

Aminofosfazenerin tetrapirolidin türevlerinin, düşük toksisite özelliklerinden dolayı kemoterapik uygulamada dikkat çekici kazanımlar sağladığı gözlenmiştir (Dumanoğulları, 2006).

Taç eter taşıyan siklotrifosfazenerle azidiril gruplarının bağlanmasıyla ve bunun süstitüsyonları sonucu elde edilen fosfazen türevleri ile yapılan bir çalışmada bu fosfazen türevlerinin AIDS ilişkili lenf kanserinde tümör büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu bileşiklerin DNA etkileşiminde etkili olduğu belirtilmiştir. Aziridinilsiklofosfazen ilaçların terapötik özelliklerini geliştirmek için daha ileri olasılıklar aranmıştır (Brandt vd., 2001).

Fosfazenerin antitümör aktiviteleriyle ilgili yapılan çalışmalar oldukça umut vericidir. Bu konuda özellikle fosfazenerin nanofarmasötik olarak kullanılabilmesi de büyük bir avantajdır. Nanofarmasötikler hem kanser tedavisinde hem de birçok alanda giderek yaygınlaşan bir uygulamaya sahip olup birçok konuda avantaj sağlamaktadır. Nanofarmasötikler direkt kendileri ilaç olabildikleri gibi ilaç taşıyıcı sistem olarak veya teşhis amaçlı olarak da kullanılabilirler.

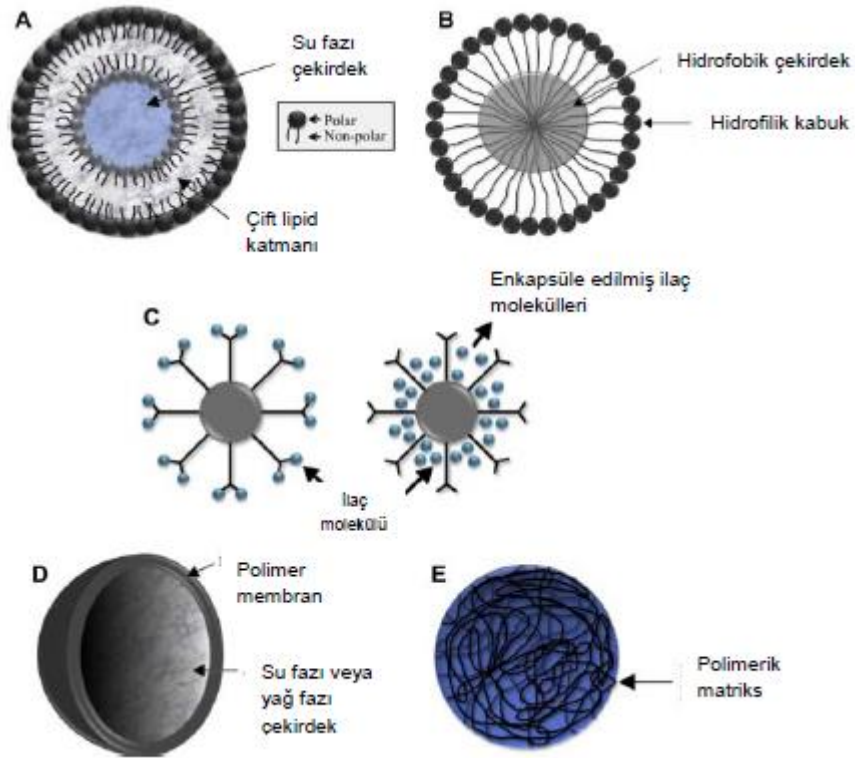
Kanser tedavisinde üç yöntem vardır. Birincisi cerrahi müdahale olup tümörün vücuttan cerrahi yolla çıkarılması demektir ki maalesef her kanser türü buna uygun olmamakla birlikte, metastaz durumlarında da bu yöntem yeterli olmamaktadır. Bu nedenle radyoterapi ve kemoterapi yöntemleri kanser tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Radyoterapi X-ışınlarının vücutta kanserli hücre DNA'sını bozarak bu hücrelerin işlev yapamamasını ve ölmesini sağlayan bir yöntemdir. Kemoterapi ise antineoplastik ilaç tedavisi olarak da adlandırabileceğimiz bir yöntem olup ilaçların kan dolaşımıyla kanserli hücrelere ulaşmasını sağlar (Almeida, 2010).

Kanser tedavisinde uygulanan bu yöntemler de normal dokularda tahribat ve tamamlanamayan eradikasyon durumu söz konusudur. Nanopartiküller

farmasötiklerin istenilen bölgeye hedeflendirilmesi, kontrollü salım sağlanması ve ilaç toksisitesinin azaltılması imkanı sunarak kanser tedavisinde önemli bir çözüm sağlarlar (Demir, 2013).

Ayrıca nanopartiküller sadece kanser tedavisinde değil gen tedavisi, gastrointestinal uygulama, transdermal uygulama, oküler uygulama, akciğerlere ilaç salınımı, aşılar, tanı maddelerinde de kullanılan sağlık konusunda oldukça geniş bir uygulama alanına sahip maddelerdir (Özcan, 2008).

Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistem olarak en çok tercih edilen nanopartiküller; miseller, lipozomlar, nanokapsüller, nanoküreler ve dendrimerlerdir (Şekil 2.8) (Demir, 2013).



Şekil 2.8. Nanopartiküller, a) Lipozom, b) Misel, c) Dendrimerler, d) Nanoküre, e) Nanokapsül (Steichen vd., 2012; Demir, 2013).

İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılmak üzere özellikle polimerik nanopartiküller tercih edilmektedir (Özcan, 2008).

Sentetik veya doğal olarak hazırlanabilen polimerik nanopartiküller, boyutlarına (10-1000 nm), elde edilmiş yöntemlerine göre nanokapsül veya nanoküre olarak sınıflandırılabilir. Etkin maddenin polimerik nanopartikül içinde hapsedilmesi, çözünmesi ya da yüzeyde absorbe edilmesi söz konusu olabilir. Biyouyumlu ve biyobozunur polimerlerden elde edilen nanopartiküller ilaç taşıyıcı sistemler olarak araştırılmaktadırlar (Demir, 2013).

Polimerler özellikle son yıllarda ilaç formülasyonlarının geliştirilmesinde, biyomedikal uygulamalar arasında oldukça fazla kullanılmaktadır. Hazırlanacak ilaç taşıyıcı sistemin uygulama yolu, kullanılan ilacın yapısı, dozu ve istenilen salım şeklinin sağlanması için polimer seçimi önemlidir. Hidrofiliklik, kayganlık, düzgünlük ve yüzey enerjisi gibi yüzey özellikleri ile geçirgenlik, dayanıklılık ve parçalanabilirlik gibi fiziksel özelliklerine bakılarak doku ve kanda biyouyumlu olup olmadığı araştırılır (Pillai, 2001; Aygül, 2011).

Polifosfazenler nanopartiküllerde polimer olarak kullanılabilir maddelerdir. Allcock ve arkadaşları yaptıkları çalışmada antitümör etkinliği iyi olan suda çözünebilir cis-[Pt(NH₃)₂Cl₂] kompleksinin zararlı etkilerini yapısındaki amonyak kompleksinin bir fosfazen polimeri üzerine takılmasıyla gidermeye çalışmışlardır. Elde edilen {poli[bis(metilamino)fosfazen]}'in anti-tümör aktivitesinin belirlenmesi ile ilgili çalışmalar gerçekleştirmişler ve olumlu sonuç almışlardır (Allcock, 1977; Gırgıç, 2012).

Polifosfazenlerin biyomedikal madde olarak kullanılan diğer anorganik polimerlere göre üstün bir yanı vücut sıvılarında (pH=7,5) hidroliz sonucu vücut için zehirli olmayan küçük moleküllere parçalanmalarıdır. Etanol, amonyak ve fosforik asit gibi parçalanma ürünleri boşaltım yoluyla uzaklaştırılır (Gırgıç, 2012).

Fosfazenlerin nanoteknolojik yapı olarak kullanılan bir şekli de hidrojel olarak kullanımındır. Hidrojeller kolaylıkla çapraz bağlanabilme, suyu absorplayarak şişebilme ve suda çözünebilme özelliğine sahip olup pek çok organik yapı polimerden sentezlenebildiği gibi polifosfazenlerden de sentezlenebilmektedir. Bir hidrojel %90-95 oranında su tutabilir ve bu özelliğiyle canlı dokulara çok benzerler.

Hidrojeller, ilaç moleküllerini içine alıp difüzyonla ilacı serbest bırakmak amacıyla kullanılabilirdiği gibi dokulara benzer kaplamalarda ve yumuşak doku protezlerinin yapımında, yüzeysel kan damarları ve kalp kapakçıklarını kaplamada, jel matriks içine memeli hücrelerini çekip metabolizmalarını kontrol etmede ve yaraların tedavisinde hastanın acısını azaltıp yaranın daha çabuk iyileşmesi amacıyla kullanılabilir (Mark vd., 2005; Metinoğlu, 2013).

Hidrojeller biyostabil ve biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerdir. Bu parçalanma polimerin hidroliziyle veya çapraz bağların bölünmesiyle olabilir. Sentezlenen ilk suda stabil ve çözünebilen polifosfazen hidrojel, poli[bis(metoksietoksietoksi)fosfazen] (MEEP)'dir (Allcock, 1989; Metinoğlu, 2013).

Nanoteknolojinin önemli bir parçası da karbon nanotüplerdir. Karbon nanotüpler önemli fiziksel/kimyasal özellikleri nedeniyle de akademik ve endüstriyel araştırmalarda oldukça ilgi çekmektedir. Polifosfazenler bu konuda da kullanılabilir maddeler olup, organik polimerlerle karşılaştırıldığında inorganik polimerlere göre poliorganofosfazenlerin kararlılıkları daha yüksektir ve yan gruplarının değiştirilmesi ile özelliklerinde istenilen düzenlemeler yapılabilmektedir (Okutan, 2012).

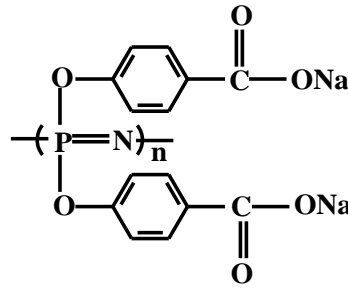
Fosfazenlerin bunların dışında anti-tüberküloz etkinliği olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Tüberküloz her ne kadar eskisi gibi olmasa da hala ölümlere neden olabilen ciddi bir hastalıktır. Bu hastalığın tedavisinde izoniyazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol ve streptomisin olmak üzere beş ilaç vardır ve tedavi için henüz yeni bir ilaç geliştirilememiştir (Yavuz, 2010). Bu nedenle tüberküloz konusunda ilaç geliştirilmesi için yapılan çalışmalar önemlidir ve fosfazenlerin de bu amaçla kullanılacak yapılardan biri olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmektedir.

Yavuz ve arkadaşları sentezledikleri çeşitli fosfazenlerin anti-tüberküloz aktivitesini araştırmak için M. tuberculosis H37Rv ve çoklu dirençliliğe sahip 6 klinik suşla çalışmışlardır. Sentezledikleri fosfazen türlerinden bazılarının tüberküloz referans suşuna ve klinik suşlara karşı oldukça etkili olduklarını gözlemlemişlerdir (Yavuz, 2010).

Fosfazenerin kullanım alanlarından önemli bir tanesi de immün sistemin geliştirilmesinde aşı adjuvanı olarak kullanımlarıdır. Hastalıkların tedavisinde kaydedilen gelişmeler ne kadar önemliyse önlenmesindeki gelişmeler de o kadar önemlidir. Hastalıklara karşı koruyuculuk sağlamak doğal bağışıklıkla olabileceği gibi kazanılmış bağışıklıkla da mümkündür. Kazanılmış bağışıklık türünün en önemli maddesi aşılardır. Aşılamada moleküler anlamda amaç; patojenlerde bulunan antijenik yapıdaki epitoplara zararsız immünojenler halinde immün sisteme tanıtılmasıdır. Adjuvanlar ise özgül bir antijenle birlikte kullanılan ve antijenin tek başına kullanıldığında oluşandan daha güçlü bir immün yanıt üretilmesini sağlayan maddelerdir.

Fosfazenerin adjuvan olarak kullanılan çeşidi ise polifosfazenerdir ve adjuvan sınıflandırmasında sentetik adjuvanlar sınıfına girerler. Polifosfazenerin diğer sentetik polimerlere göre en önemli üstünlüklerinden biri yapısının biyobozunur olmasıdır. Polifosfazen adjuvan sentezinde iyi karakterize edilmiş biyolojik davranışa sahip yan gruplar önemlidir.

Polifosfazen adjuvan olarak en çok kullanılan yapı PCPP: poli[di(karboksiatofenoksi)] fosfazen yapısıdır (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. Poli[di(karboksiatofenoksi)] fosfazenerin (PCPP) yapısı.

PCPP bugüne kadar en sık kullanılan polifosfazen adjuvan olmakla beraber yeni türevler üzerinde de çalışmalar yapılmaktadır.

PCBP ve PCEP {poli[di(karboksilato-4-etil fenoksi)fosfazen]} üzerinde çalışılan türevlerdir ve özellikle PCEP'nin IgG cevabını artırması gibi önemli derecede üstünlükleri görülmüştür.

Polifosfazenlerin adjuvan olarak sistemsel etki mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte daha çok antijenle fiziksel birleşmesine dayandırılmaktadır (Mutwiri vd., 2008).

Adjuvanların etkinliği antijenlerle fiziksel olarak birleştirildiğinde beklenmedik bir yapı oluşturan PCPP'nin temel yapısı gibi polifosfazenlerin konformasyonel değişimleriyle açıklanabilir. Bu polimerler antijene bağlanıp suda çözünürprotein-polifosfazen kompakt kompleks oluştururken (+) ve (-) yüklerini kullanırlar. İmmun cevabın bu şekilde artmasının polimer-antijen kompleksinin yapısı sayesinde olabileceği olası görünmektedir (Shim, 2010).

Polifosfazen adjuvanlarla yapılan çeşitli çalışmalar polifosfazenlerin adjuvan olarak tercih edilmesinin avantajları olabileceğini göstermektedir.

Örneğin, PCPP ve diğer adjuvanlar arasındaki sinerji incelenmiş ve yakın zamanda yapılan çalışmalarda PCPP ve CpGoligodeoksinükleotid adjuvanları BRSV aşısının intranazal verilisinde kullanılmış. Serum IgG titrelerinde tek bir adjuvan içeren formülasyonlara göre yüksek bir artış görülmüştür. Genel ve hücrel immunité ve mukozal immün cevapların geliştiği de gözlenmiş (Mutwiri vd., 2008).

Bir çalışmada da PCPP; QS-21, QS-7, Quil-A ve RAS (saponin grubu) ile karşılaştırılmıştır. Bu adjuvanlar; saflaştırılmış, ultraviyole, psoralen-inaktive rotavirüs parçacıklarıyla farelere intramuskuler olarak verildiklerinde PCPP'nin diğer adjuvanlara göre dışkıda gözlenen IgA haricinde tüm rotavirüs antikorlarında anlamlı yüksek titreler oluşturduğu gözlenmiştir.

Örneğin, IgG cevapları sırasıyla şu şekilde olmuştur:

adjuvansız < RAS < QS-7 < Quil A < QS-21 < PCPP

Bir başka çalışmada PCPP, alüminyum fosfat adjuvanının kullanıldığı formülasyona göre plazma HBsAg nin antikor titrelerini yaklaşık 20 kat artırmıştır.

PCPP ve PCEP in vitro koşullarda IL-4, IL-12 ve IFN γ sitokinlerini indükler. İmmün aktivitenin doğal fazında üretilen sitokinler uyumlu immün cevapların geliştirilmesinde anahtar rol oynarlar (Andrianov, 2009).

Bir başka çalışmada da yeni bir mukozal adjuvan aday olan polifosfazen polielektrolitlerin çeşitli solunum hastalıklarına karşı koruyucu immunitiyi belirlemek konusundaki yeterliliği test edilmiştir. PCPP fare gruplarına boğmaca toksini, pnömoni yüzey protein A ve PR8 influenza virüsü ile inaktive edilmiş formalin gibi yüzey antijenleriyle birlikte intranazal olarak verilmiş. Sonuçlar PCPP adjuvanı ile birlikte antijen verilmesinin antijenlerin tek başına verilmesinden daha iyi IgG ve IgA yanıtı alındığını göstermiş. Solunum enfeksiyonu hastalıklarına karşı PCPP etkili koruma gösterdiği sonucuna varılmıştır (Shim, 2010).

Polifosfazenlerin bir kullanım alanı ise doku mühendisliğidir. Buradaki kullanım amaçları, hücre kültürlerini kullanarak hasarlı bir doku veya organın vücutta yeniden büyümesi fikriyle hastanın kendi hücreleriyle hedef dokunun veya organın şeklinde bir kalıp üretmek ve daha sonra hücre yayılmasını sağlamaktır. Bu süreçte polimer toksik olmayan ürünlere ayrışmaktadır (Deng, 2010). Doku mühendisliğinde benzer polimerler kemik yenilenmesi için de kullanılmaktadır (El-Amin, 2006; Metinoğlu, 2013).

Yapılan bir çalışmada iki yeni fosfazen tuzu ileri osmoz çözücüsü olarak sentezlenmiş, bu tuzların karakterizasyonu ilk olarak osmometri ve saf su ileri osmoz geçirgenliği deneyleriyle yapılmıştır. Bunun sonucunda bu tuzların yüksek osmotik basınca sahip olduğu ve deniz suyunu tuzdan arındırabileceği iddiası doğrulanmıştır (Stone vd, 2012).

Fosfazenler oldukça yaygın kullanım alanına sahip maddeler olup birçok alanda olumlu etkiler göstermeleri fosfazenlere olan ilgiyi artırmaktadır. Biz de bu nedenle çalışmamızda fosfazen moleküllerini kullandık.

2.3. FERROSEN

Ferrosen sandviç kompleksdenilen organometalik bir bileşik olup bu bileşiklerin ilk örneğidir. 1951 yılında Pauson ve Miller, $Fe(C_5H_5)_2$ formülündeki ferrosen bileşimini elde etmişlerdir. Bu dönemde iki siklopentadienil grubunu bulunduran demirin çözüner bir bileşigi Tremanie, Tebboth ve Miller tarafından da sentezlenmiştir.

Sandviç komplekslerde geçiş metaline bağlı aromatik halka mevcuttur ve burda metal- karbon uzaklığı hemen hemen aynıdır (Şekil 2.10). Metalin her iki aromatik halkadaki karbon atomlarıyla etkileşimi sayesinde bu bileşikler oldukça kararlı bir yapıya sahiptir.

Sandviç bileşiklerin elde edilmesi ise aromatik bileşikle, metal tuzunun ya da karbonil bileşiminin kaynatılması ile sentezlenir.



Şekil 2.10. Ferrosen molekülü.

Yarı dolu d orbitalleri bulunduran Fe(II) iyonuna sahip ferrosen kırmızı-turuncu renktedir. Bu renk özelliği çalışmalarda, özellikle kolon kromatografisi ile yapılan çalışmalarda kolaylık kazandırır (Dal, 2010).

Ferrosen, kısmi negatif yük taşıyan siklopentadienil halkaları sayesinde kolayca elektrofilik süstitüsyon reaksiyonu (Friedel-Crafts açilleme, alkilleme, Vilsmeier formilasyon, dimetilaminometilasyon ve merkürasyon) verir (Togni vd., 1995; Verep, 2013).

2.3.1. Ferrosenin Uygulama Alanları Ve Yapılan Çalışmalar

Ferrosen; hem organik ve anorganik karakterinden hem de yüksek termal kararlı yapısından kaynaklanan önemli özelliklere sahiptir. Kolay sentezlenebilir olması, organik çözücülerde çözünmesi, Fe^{+2} iyonu bulduran merkezi sayesinde kimyasal ve elektrokimyasal olarak incelenebilmesi araştırmalara sık konu olmasına neden olur (Asmafiliz, 2011).

Yapısında ferrosen bulunan bileşiklerin moleküler sensörler ve magnet, çizgisel olmayan optik malzeme, sıvı kristal, homojen katalizör ve biyosensör olarak kullanımı ön plana çıkmaktadır (Chandrasekhar vd., 2003; Asmafiliz, 2011).

Ferrosenlerin en önemli özelliklerinden biri antitümör etkileridir. Ferrosen ve ferrosen tuzlarının antitümör etkinliğinin gözlenmesinin yanı sıra ferrosen içeren yapıların antitümör etkinliğinin arttığı gözlenmiş olması bu konuda ferrosenlere olan ilgiyi daha da artırmıştır (Razafimahefa vd., 2005; Asmafiliz, 2011).

Ferrosenilaminoalkoller, ferrosenildiaminler ve dibenzildiamin bileşiklerinin antitüberküloz ve antimikrobiyal etkinlikleri araştırılmış; ferrosenilaminoalkollerin Mycobacterium tuberculosis H37Rv'ye karşı düşük antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir. Ferrosenildiaminlerin Mycobacterium tuberculosis H37Rv'ye karşı mükemmel aktivite gösterdiği gözlenmiştir, bunun sebebi hidroksil gruplarının olmaması diye düşünülmüştür. Bileşiklerin ferrosenil türevleri yerine fenil halkalarının süstitüe olması ile anti-tüberküloz aktivitesini büyük oranda kaybettiği gözlenmiştir (Razafimahefa vd., 2005; Asmafiliz, 2011).

Ferrosenlerle ilgili yapılan bir çalışmada ise N-ferrosenilmetil, N'-metil-2-aril benzimidazolyum iyodür tuzları kullanılmıştır. Howarth ve arkadaşları metilen mavisine alternatif bir sistem olarak düşündükleri benzimidazolyum tuzlarının sıtma parazitilerine karşı aktif olup olmadıklarını incelemişlerdir. Metilen mavisini, sıtma enfeksiyonuna karşı kırmızı kan hücrelerinde görülür derece etkisi olan katyonik bir boyadır ve bununla kıyasladıklarında N-ferrosenilmetil, N'-metil-2-aril

benzimidazolyum iyodür tuzlarının da *P. falcium* adlı sıtma parazitiine karşı yüksek aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Howarth vd., 2001; Özbek, 2013).

Ferrosenlerle ilgili bir başka çalışmada sentezlenen bileşiklerin *Leishmania infantum* parazitiinin L1 türüne karşı aktif olup olmadıklarını incelenmiş, N-ferrosenilmetil, N'-metil-2-aril benzimidazolyum iyodür tuzlarının da *Leishmania infantum* parazitiinin L1 türüne karşı yüksek aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Howarth vd., 2003; Özbek, 2013).

Özbek ve arkadaşları N, N'-bis(ferrosenil) imidazolyum tuzları ile yaptıkları çalışmada N, N'-bis(ferrosenilmetil)imidazolidin hariç diğer üç bileşiğin N, N'-bis(ferrosenilmetil)imidazolyum klorür, N,N'-Bis(ferrosenilmetil)imidazolyum bromür, N, N'-bis(ferrosenilmetil)imidazolyum tetrafloroborat) Gr(+) ve Gr(-) bakteriler ile mikrofunguz *Candida albicans* üzerinde yüksek antimikrobiyal etkinliğe sahip olduklarını gözlemişlerdir. Çukur difüzyon yöntemine göre yapılan ön deneme sonuçlarına göre bu üç bileşiğin denenen standart bazı antibiyotiklerden daha etkili olabilecekleri sonucuna varmışlardır (Özbek, 2013).

2.4. FERROSENİL FOSFAZENLER

Organometalik bir bileşik olan ferrosenin redoks aktif merkezi ile fosfazen halkasının etkileşimini incelemek üzere ferrosenil fosfazen bileşikleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerde ferrosen fosfazene direk bağlı olabileceği gibi O- üzerinden veya N- üzerinden de bağlı olabilmektedir (Asmafiliz, 2011). Siklofosfazenlerin redoks tepkimelerindeki kararlılığı bu bileşiklerin en önemli avantajlarından biridir.

Elektrokimyasal aktiviteye sahip ferrosen gruplarıyla birleştirilen bütün yeni fosfazenler elektronik cihazlar için elektron transfer aracı ve malzemesi olarak iyi bir adaydırlar (İlter, 2010).

Ferrosenil fosfazen bileşikleri ile ilgili yapılan çalışmalar bu bileşiklerin aktiviteleri olumlu sonuçlar vermiştir.

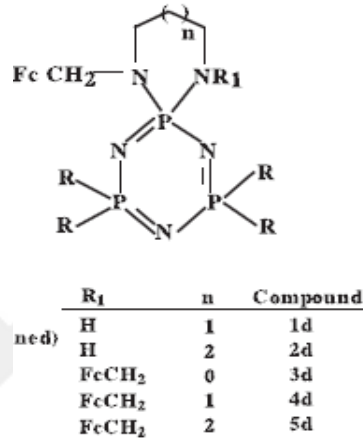
Ferrosenil fosfazen ile yapılan bir çalışmada, sentezlenen bileşiklerin test edilen tüm Gr(+) ve Gr(-) bakterilerde potansiyel antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur. Bileşiklerden bazıları *C. albicans* ATCC 10231 ve *C. tropicalis* ATCC 13803 suşlarına karşı güçlü antifungal etki göstermiştir (İlter vd., 2010).

Bileşiklerin *M. tuberculosis* H37Rv ve altı ilaca dayanıklı *M. tuberculosis* suşuna karşı antitüberküloz aktivitesi incelenmiş ve bazıları yüksek konsantrasyonlarda antitüberküloz aktivite göstermişlerdir. Tüberküloza karşı yeni geliştirilebilecek ilaç adayları olabilecekleri sonucuna varılmıştır. Bileşiklerin DNA bölünmesinde de etki gösterdiği gözlenmiş, özellikle bir tanesi oldukça etkili bulunmuştur (İlter vd., 2010).

Bir başka çalışmada, sentezlenen ferrosenil fosfazen bileşiklerinden tetrapirolidino ve bazı taç-eter süstitüe olanlarının antimikrobiyal etkinlikleri kontrol olarak Kloroamfenikol (30000µm) ve Amfisilin (10000µm) antibiyotik diskleri kullanılarak incelenmiştir. Ayrıca, farklı Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteri ve iki adet maya suşları kullanılarak bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal etkinlikleri incelenmiştir. Bir tanesi hariç test edilen tüm bileşikler *B. cereus* ve *E. coli* (ATCC 25922)'ye karşı aktivite göstermişlerdir. Bazı bileşiklerin *P. aeruginosa* ve *E. feacalis* ve *S. aureus* bakterilerine karşı da etki gösterdiği gözlenmiştir. Bileşiklerden bir tanesi *E. coli* (ATCC 25922)'ye karşı kontrol antibiyotiklerden de daha aktif bulunmuştur. Bir bileşiğin ise *C. albicans* mayasına karşı iyi etki gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin tüberküloza karşı aktivitesi incelendiğinde bileşiklerin tüm konsantrasyonlarda etki gösterdiği belirlenmiştir. Bu bileşiklerin plasmid DNA ile etkileşimleri incelenmiş ve tüm türevlerin DNA'nın hareketliliği üzerine etkili olduğu bulunmuştur. Bileşiklerden birinin DNA ile cis-platinin etkileşmesine benzer etkileşimlere girmiş olabileceği enzim kesme deneylerinden anlaşılmaktadır. Bu çalışma sonuçlarına göre ferrosenil fosfazenlerin önemli etkileri olduğu bulunmuş ve bu bileşiklerin uygulanabilir olması için özellikle suda çözünür tuzlarının sentezlenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (Asmafiliz, 2011).

Bir başka çalışmada ise ferrosenil grupların bağlı olduğu mono- ve bis-ferrosenilsiklotrifosfazenler sentezlenerek Cl gruplarının çeşitli süstitüentlerle yer değiştirdiği reaksiyonlar sonucu elde edilen maddelerin antibakteriyel, antitüberküloz

ve antikarsinojen etkinlikleri incelenmiş oldukça olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Şekil 2.11). Bileşiklerden özellikle bazıları Gr(+) ve Gr(-) bakteriler üzerinde iyi aktivite göstermiştir. Bileşiklerden bir tanesinin HeLa adlı kanser hücreleri üzerinde 48 saatlik işlemde sitotoksik etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç bu bileşiğin malign hücrelerde potansiyel terapotik ajan olarak farklı deneylerle incelenebileceğini göstermiştir (Tümer, 2008).



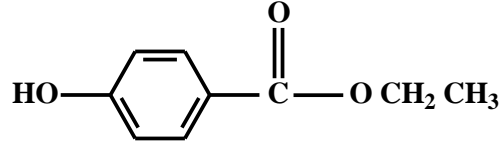
Şekil 2.11. Mono- ve bis- ferrosenilsiklotrifosfazener (Tümer, 2008).

Bir başka çalışmada sentezlenen bileşiklerin Gr(+) bakterilere karşı etkili olduğu gözlenmiş. Bazı bileşikler ile pBR322 plazmid DNA arasındaki etkileşim bu bileşiklerin DNA değişkenliği üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir. Bileşiklerden bir tanesinin HeLa kanser hücrelerine karşı anti-proliferatif aktivitesinin cisplatin ve paklitakselden daha kuvvetli olduğu belirlenmiştir (Asmafiliz, 2013).

2.5. PARABEN TÜREVİ BİLEŞİKLER

Paraben türevi bileşikler, para-hidroksibenzoik asitin esterleridir. Antibakteriyel ve antifungal özelliklerinden dolayı bu bileşikler özellikle kişisel bakım ürünlerinde, ilaçlarda ve yiyeceklerde koruyucu olarak kullanılmaktadır (Bledzka, 2014). Etil Paraben, 4-hidroksibenzoik asit etil ester, etil-p-hidroksibenzoat ve Nipagin A olarak da adlandırılan etil-4-hidroksibenzoatın (C₉H₁₀O₃) mol kütlesi 166.18 g/mol'dür (%C: 65.05; %H:6.077; %O: 28.88). Beyaz kristalimsi bir görünüme sahip olan etil-p-

hidroksibenzoatın erime noktası 116 °C, kaynama noktası ise 297-298 °C'dir. Alkol ve eterde çok iyi çözünür (Şekil 2.12).

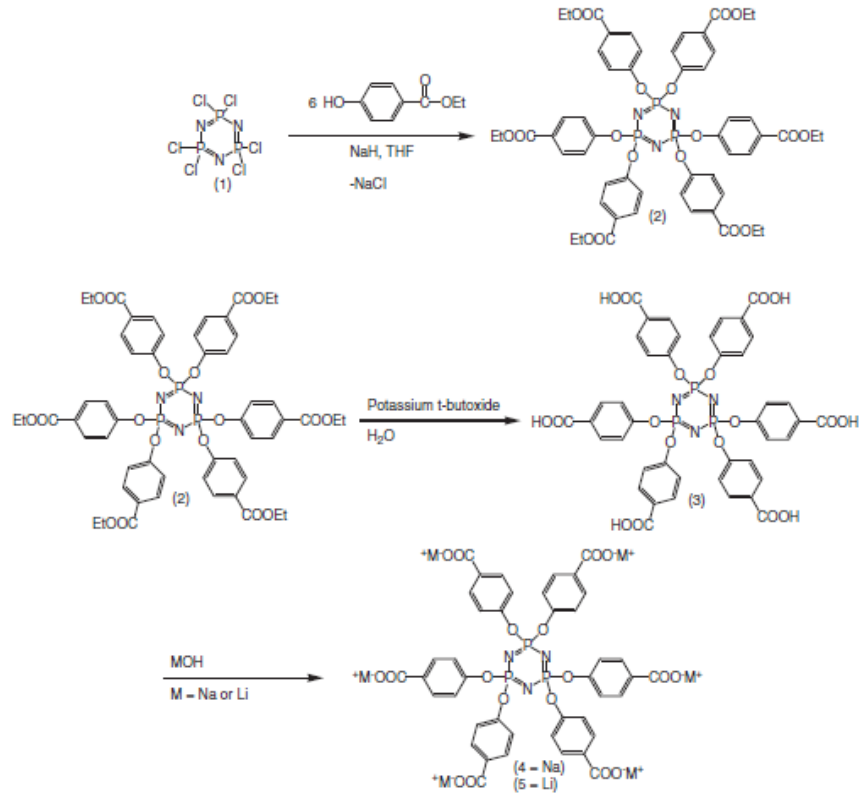


Şekil 2.12. Etil-4-hidroksibenzoat yapısı.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda parabenler hem halkalıfosfazenlerin hem de polifosfazenlerin adjuvan (Andrianov, 2009; Andrianov vd, 2009), suda çözünürlük (Andrianov, 2009; Stone vd, 2012), antikanser (Çiftçi, 2016) özelliklerini artıran önemli bir süstitüe grup olarak görülmektedir. Buna ek olarak hidrojel, membran (Andrianov, 2009; Allcock, 1989) ve polielektrot (Akgöl, 2007) özellikleriyle dikkat çeken paraben süstitüe polifosfazen türevleri de sentezlenmiştir.

Paraben süstitüe fosfazen türevlerinin suda çözünür tuzunun elde edilmesi (Akgöl, 2007), fosfazenin antibakteriyel, antitüberküloz, antikarsinojen etkinliklerinin uygulanabilirliği konusunda umutları artırmaktadır.

Yapılan bir çalışmada iki yeni fosfazen tuzu ileri osmoz çözücüsü olarak sentezlenmiş, bu tuzların karakterizasyonu ilk olarak osmometri ve saf su ileri osmoz geçirgenliği deneyleriyle yapılmıştır. Bunun sonucunda bu tuzların yüksek osmotik basınca sahip olduğu ve deniz suyunu tuzdan arındırabileceği iddiası doğrulanmıştır (Şekil 2.13) (Stone vd, 2012).



Şekil 2.13. Etil-4-hidroksibenzoat ile süstitüe trimer sentezi (Stone vd, 2012).

BÖLÜM 3

MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. MATERYAL

3.1.1. Kimyasal Maddeler

Tez kapsamında kullanılan heksaklorosiklotrifosfazen (trimer), ferrosenkarboksaldehit, sodyum hidrür, etil-4-hidroksibenzoat, 2-amino etanol, 3-amino etanol, etilendiamin, N-metil-1,3 diaminopropan, N-etil etilendiamin, N-metil etilendiamin Aldrich; silikajel, trietilamin (TEA), NaBH₄ ve K₂CO₃ Merck firmasından satın alınmıştır.

3.1.2. Çözücüler

Trimerin saflaştırılması ve kristallendirmesinde kullanılan n-hekzan, sentez aşamasında kullanılan tetrahidrofuran (THF) ve etanol, ekstraksiyonda kullanılan kloroform, kolon kromatografisinde kullanılan diklorometan, tolüen ve benzen Merck firmasından temin edilmiştir.

3.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler Ve Çözücülerin Saflaştırılması

- Trimer: sıcak *n*-hekzanda çözülüp tekrar kristallendirilerek saflaştırılmıştır.
- Tetrahidrofuran: CaH₂ üzerinden destillendikten sonra içine direk olarak sodyum teli çekilerek kurutulmuştur.
- Benzen: Herhangi bir işlem uygulanmadan kullanılmıştır.
- Toluen: Metalik sodyum ile kurutulmuş ve destillenmiştir.

- Etanol: 150°C’de kurutulmuş CaO ile geri soğutucu altında 5-6 saat kaynatılıp destillenmiştir.
- Kloroform: Herhangi bir işlem uygulanmadan kullanılmıştır.
- Diklormetan: P₂O₅ ile 12 saat karıştırıldıktan sonra destillenmiştir.

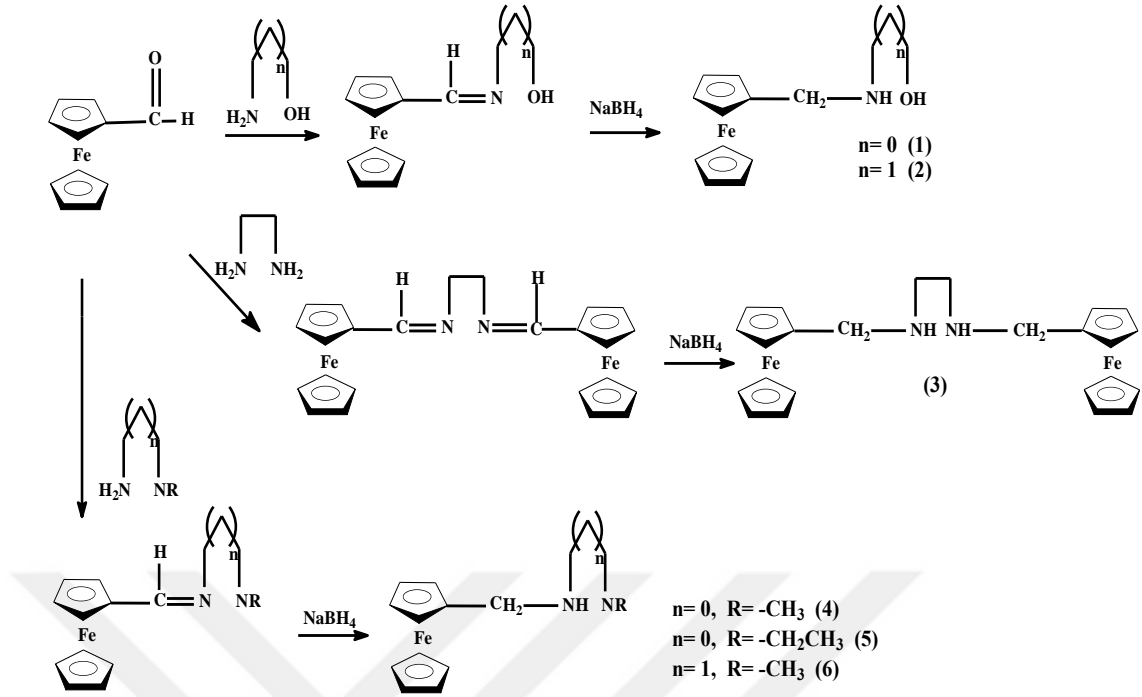
3.1.4. Kullanılan Cihazlar

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları kapiler tüpler kullanılarak Thermo Scientific erime noktası cihazı ile tayin edildi. Bileşiklerin element analiz sonuçları, IR spektrumları, ¹H-, ¹³C- ve ³¹P-NMR spektrumları İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezi’nde (İBTAM) alınmıştır. Sentezlenen bileşiklerin element analizleri CHNS-932 (LECO) Elementel Analiz Cihazı ile IR spektrumları ATR tekniği ile Perkin Elmer FT-IR spektrometresi (650-4000 cm⁻¹) ile ¹H- ve ¹³C-NMR spektrumları Bruker Yüksek Çözünürlüklü 300 MHz Sıvı NMR Spektrometresi ile ³¹P-NMR spektrumları Bruker Avance III HD Yüksek Çözünürlüklü 600 MHz Sıvı NMR Spektrometresi ile kaydedilmiştir. X-Işınları yapıları Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde Bruker/ D8 QUEST (Bruker, 2005) ve yüksek hassasiyete sahip PHOTON 100 CMOS dedektör ile belirlenmiştir.

3.2. YÖNTEM

3.2.1. İmin Ve Amin Bileşiklerinin Sentezi

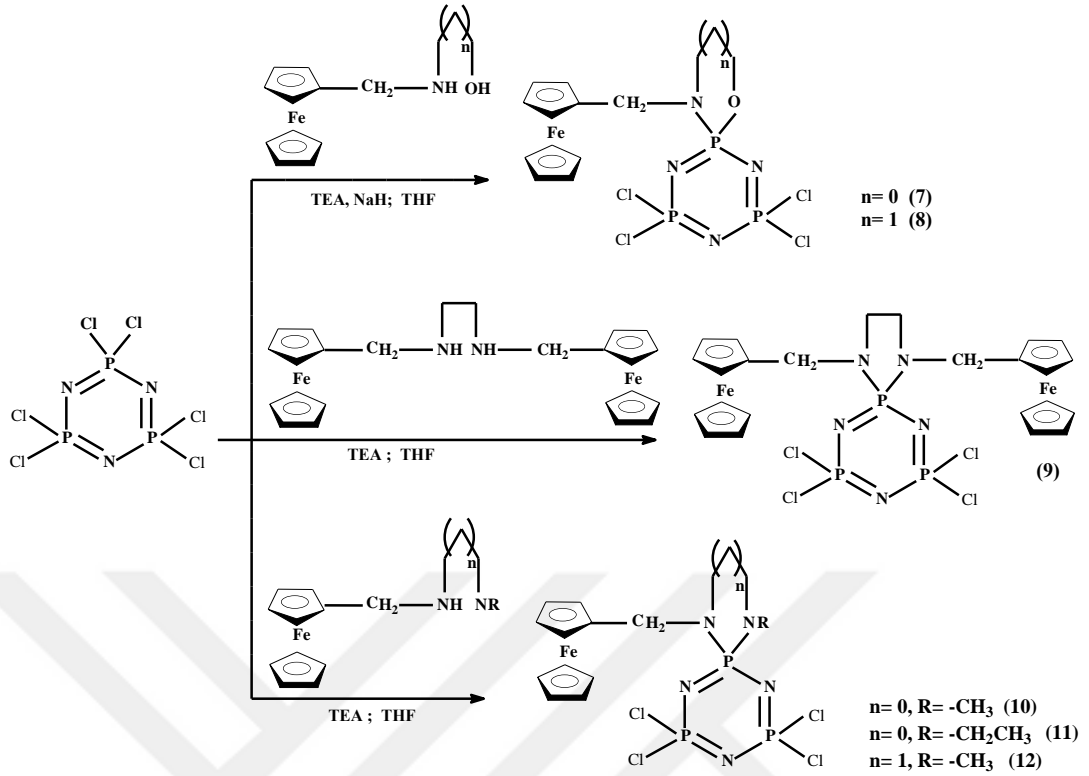
Ferrosenkarboksaldehit ile uygun alifatik aminlerin (2-amino etanol, 3-amino etanol, etilendiamin, N-metil-1,3 diaminopropan, N-etil etilendiamin, N-metil etilendiamin) etanol ortamındaki kondenzasyon reaksiyonları ile Schiff bazları elde edilmiş ve sonra elde edilen Schiff bazları NaBH₄ ile indirgenerek mono ve bisferrosenilaminler elde edilmiştir (bileşik 1-6) (Şekil 3.1). Sentezlenen ferrosenilamin bileşikleri literatürde bulunduğu için izole edilerek incelemeye gerek duyulmamıştır (Neuse vd., 1988).



Şekil 3.1. İmin ve amin bileşiklerinin sentezi (1-6).

3.2.2. Tetrakloro Ferrosenilfosfazen Bileşiklerinin Sentezi

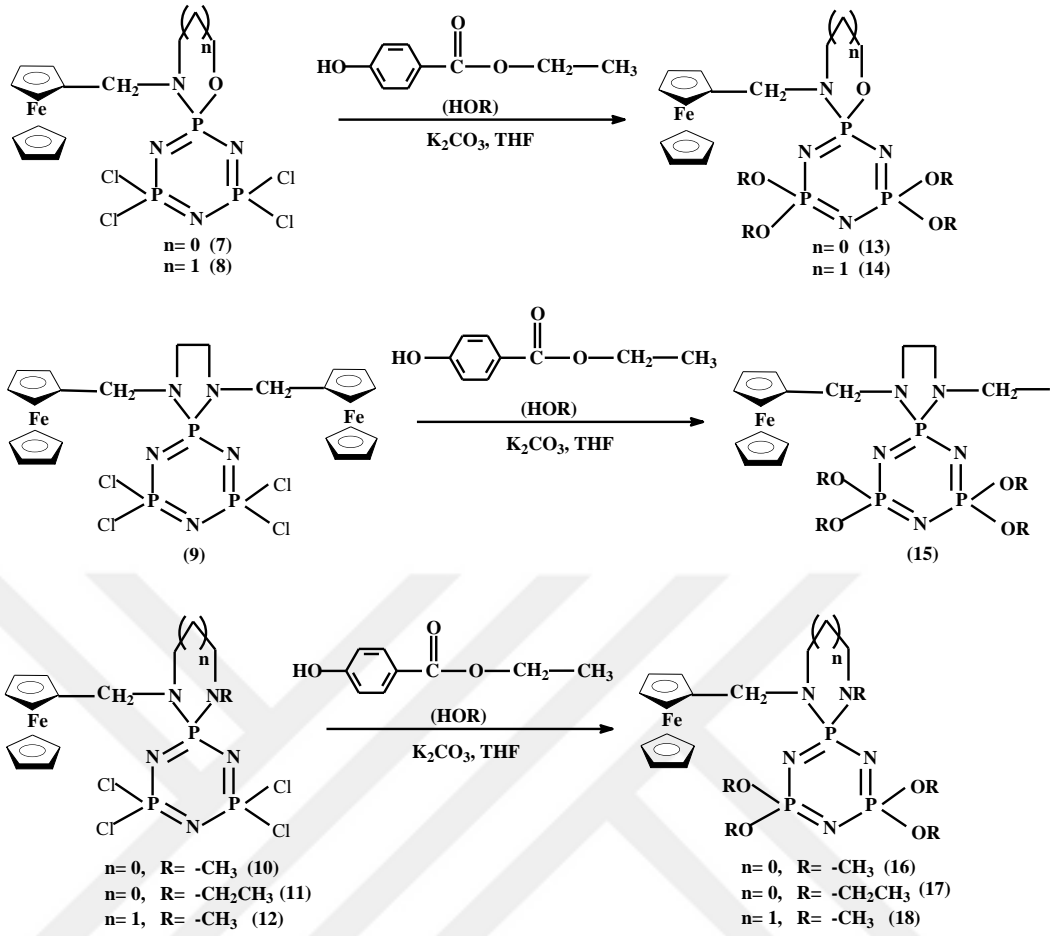
Literatüre uygun olarak, sentezlenen aminlerin trimer ile stokiyometrik olarak 1:1 oranında, kuru THF ortamında, oda sıcaklığındaki reaksiyonları sonucu ferrosenil fosfazen türevleri (7-12) elde edilmiştir (Şekil 3.2). Sentezlenen ferrosenilfosfazen bileşikleri literatürde daha önce tanımlanmış olduğundan, tekrar izole edilerek incelenmemiştir (Asmafiliz, 2009; İlter vd., 2010; Asmafiliz, 2013; Tümer, 2013; Tümer, 2015).



Şekil 3.2. Tetrakloro ferrosenilfosfazen bileşiklerinin sentezi (7-12).

3.2.3. Tetrakis-etil-4-hidroksibenzoat ile Sübstitüe Ferrosenilfosfazen Bileşiklerinin Sentezi

Sentezlenen tetrakloro ferrosenilfosfazen bileşiklerinin (7-12) THF ortamında ve geri soğutucu altında etil-4-hidroksibenzoat ile stokiometrik olarak 1:4 oranında etkileştirilmesiyle tamamen sübstitüe ferrosenilfosfazen bileşikleri elde edilmiştir (13-18) (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Etil-4-hidroksibenzoat ile süstitüe ferrosenilfosfazen bileşiklerinin sentezi (13-18).

BÖLÜM 4

DENEYSEL BÖLÜM

4.1. FERROSENİLAMİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ (1-6)

Ferrosenkarboksaldehit (3,0 g; 14,00 mmol) 100 mL etanol ile çözülerek cam balona aktarılmış ve üzerine 50 mL etanolde çözülmüş 14,00 mmol amin türevleri (2-aminoetanol: 0,84 mL; 3-amino-1-propanol: 1,07 mL; etilendiamin: 0,93 mL; N-metil etilendiamin: 1,22 mL; N-etil etilendiamin: 1,47 mL; N-metil-1,3-diaminopropan: 1,46 mL) yavaşça eklenmiştir. Elde edilen reaksiyon karışımları geri soğutucu altında (8 saat) karıştırılmıştır.

Sentezlenen Schiff bazları, NaBH_4 ile indirgenmiştir. Ürünlerin oluşumu TLC (ince tabaka kromatografisi) ile takip edilerek reaksiyonlar sonlandırılmıştır. Kloroform-su karışımı ile yapılan ekstraksiyon işleminden ile sırasıyla 1-amino-2-hidroksi-N(1-ferrosenilmetil)etan (1), 1-amino-3-hidroksi-N(1-ferrosenilmetil)propan (2), 1,2-diamino-N,N'-bis(1-ferrosenilmetil)etan (3), 1,2-diamino-N(1-ferrosenilmetil)-N'(metil)etan (4), 1,2-diamino-N(1-ferrosenilmetil)-N'(etil)etan (5), 1,2-diamino-N(1-ferrosenilmetil)-N'(metil)propan (6) bileşikleri reaksiyon ortamından izole edilmiştir.

4.2. TETRAKORO FERROSENİLFOSFAZEN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ (7-12)

100 mL THF de çözülmüş heksaklorosiklotrifosfazen (trimer) (2,0 g, 5,75 mmol) ile stokiometrik olarak eşdeğer miktarda 50 mL THF içinde çözülmüş amin türevlerinin [(1): 1,49 g, 5,75 mmol; (2): 1,57 g, 5,75 mmol; (3): 2,62 g, 5,75 mmol; (4): 1,56 g, 5,75 mmol; (5): 1,65 g, 5,75 mmol; (6): 1,65 g, 5,75 mmol] TEA ve/veya NaH eşliğindeki reaksiyonları sonucunda ferrosenilfosfazen

türevleri sentezlenmiştir [*spiro*(etan-1-amino-2-oksi)-[N-(1-ferrosenilmetil)]-4,4,6,6-tetraklorosiklotri fosfazatrien (7), *spiro*(propan-1-amino-2-oksi)-[N-(1-ferrosenilmetil)]-4,4,6,6-tetraklorosiklotri fosfazatrien (8), *spiro*(etan-1,2-diamino)-[N, N'-bis(1-ferrosenilmetil)]-4,4,6,6-tetraklorosiklotri fosfazatrien (9), *spiro*(etan-1,2-diamino)-[N-(1-ferrosenilmetil)-N'(metil)]-4,4,6,6-tetraklorosiklotri fosfazatrien (10), *spiro*(etan-1,2-diamino)-[N-(1-ferrosenilmetil)-N'(etil)]-4,4,6,6-tetraklorosiklotri fosfazatrien (11), *spiro*(propan-1,2-diamino)-[N-(1-ferrosenilmetil)-N'(metil)]-4,4,6,6-tetraklorosiklotri fosfazatrien (12)]. Sentezlenen ferrosenilfosfazen bileşikleri silikon dolgulu kolonda 15/1 oranında toluen/THF çözücü karışımı ile saflaştırılmıştır.

4.3. ETİL-4-HİDROKSİBENZOATİLE TAMAMEN SÜBSTİTÜE FERROSENİLFOSFAZEN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ (13-18)

4,4',4'',4''-[4-ferrosenil-1-oksa-4,6,8,10-tetraaza-5 λ^5 ,7 λ^5 ,9 λ^5 -trifosfaspiro [4.5] deca-5,7,9-trien-7,7,9,9-tetrayl)tetrakis(oksa)]tetrakis(etilbenzoat) (13)

Etil-4-hidroksibenzoatın (1,24 g, 7,48 mmol) kuru THF deki çözeltisi (50 mL), bileşik 7'nin (1,0 g, 1,87 mmol) kuru THF deki çözeltisine K₂CO₃(2,0 g) varlığında yavaş yavaş ilave edildi ve geri soğutucu altında 72 saat karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi (TLC) yöntemi ile silka kaplı tabakalar ve toluene-THF (10:1) çözücü karışımı kullanılarak takip edildi. Reaksiyon sonlandırıldıktan sonra çözücü buharlaştırıldı ve kolon kromatografisi yöntemi ile toluen-THF (10:1) çözücü karışımı yürütücü faz olarak kullanılarak sentezlenen bileşik 13 saflaştırıldı (1,54 g, 78 %, e.n.: 174 °C).

4,4',4'',4''-[(11-ferrosenil-7-oksa-1,3,5,11-tetraaza-2 λ^5 ,4 λ^5 ,6 λ^5 -trifosfaspiro[5.5]undeca-1,3,5-trien-2,2,4,4-tetrayl)tetrakis(oksa)]tetrakis(etilbenzoat) (14)

Bileşik 13'in sentezi için kullanılan yöntem dikkate alınarak, bileşik 8 (1,00 g, 1,82 mmol) ile etil-4-hidroksibenzoatın (1,21 g, 7,28 mmol), K₂CO₃ (2,0 g) varlığında etkileştirilmesiyle bileşik 14 sentezlenmiştir (verim: 0,75 g, % 60, e.n.: 96-97 °C).

4,4',4'',4''-[(7,11-bisferrosenil-1,3,5,7,10-pentaaza-2 λ^5 ,4 λ^5 ,6 λ^5 -trifosfaspiro[4.5] deca-1,3,5-trien-2,4,4,4-tetrayl)tetrakis(oksa)]tetrakis(etilbenzoat) (15)

Bileşik 13'in sentezi için kullanılan yöntem dikkate alınarak, bileşik 9 (1,00 g, 1,37 mmol) ile etil-4-hidroksibenzoatın (0,91 g, 5,47 mmol), K₂CO₃ (2,0 g) varlığında etkileştirilmesiyle bileşik 15 elde edilmiştir (verim: 1,44 g, %84, e.n.:139 °C).

4,4',4'',4''-[(1-ferrosenil-4-metil-1,4,6,8,10-pentaaza-5 λ^5 ,7 λ^5 ,9 λ^5 -trifosfaspiro [4.5] deca-5,7,9-trien-7,7,9,9-tetrayl)tetrakis(oksa)]tetrakis(etilbenzoat) (16)

Bileşik 13'in sentezi için kullanılan yöntem dikkate alınarak, bileşik 10 (1,00 g, 1,83 mmol) ile etil-4-hidroksibenzoatın (1,22 g, 7,31 mmol), K₂CO₃ (2,0 g) varlığında etkileştirilmesiyle bileşik 16 elde edilmiştir (verim: 1,37 g, %70, e.n.:172 °C).

4,4',4'',4''-[(1-ferrosenil-4-etil-1,4,6,8,10-pentaaza-5 λ^5 ,7 λ^5 ,9 λ^5 -trifosfaspiro [4.5] deca-5,7,9-trien-7,7,9,9-tetrayl)tetrakis(oksa)]tetrakis(etilbenzoat) (17)

Bileşik 13'in sentezi için kullanılan yöntem dikkate alınarak, bileşik 11 (1,00 g, 1,78 mmol) ile etil-4-hidroksibenzoatın (1,19 g, 7,13 mmol), K₂CO₃ (2,0 g) varlığında etkileştirilmesiyle bileşik 17 elde edilmiştir (verim: 1,60 g, %83, e.n.:178 °C).

4,4',4'',4''-[(7-ferrosenil-11-metil-1,3,5,7,11-pentaaza-2 λ^5 ,4 λ^5 ,6 λ^5 -trifosfaspiro [5.5] undeca-1,3,5-trien-2,2,4,4-tetrayl)tetrakis(oksa)]tetrakis(etilbenzoat) (18)

Bileşik 13'in sentezi için kullanılan yöntem dikkate alınarak, bileşik 12 (1,00 g, 1,78 mmol) ile etil-4-hidroksibenzoatın (1,19 g, 7,13 mmol), K₂CO₃ (2,0 g) varlığında etkileştirilmesiyle bileşik 18 elde edilmiştir (verim: 1,56 g, % 81, e.n.:193 °C).

BÖLÜM 5

ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

5.1. BİLEŞİKLERİN SENTEZLERİ İLE İLGİLİ YORUMLAR

Tez çalışması kapsamında, ferrosenkarboksaldehit ile alifatik mono ve diaminlerin etanol ortamındaki reaksiyonlarından Schiff bazları elde edilmiş ve Schiff bazlarının NaBH_4 ile indirgenmesi ile ferrosenilamin türevleri sentezlenmiştir. Ferrosenilaminlerin heksaklorosiklotrifosfazen (trimer, $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$) (1:1) ile çözücü olarak THF kullanarak, oda sıcaklığındaki reaksiyonundan, tetrakloroferrosenilfosfazenler elde edilmiştir (7-12). Ferrosenilfosfazen bileşiklerin sentezinde TEA (triethylamin) (7-12) ve NaH (7, 8) tuz tutucu olarak kullanılmıştır.

Sentezlenen tetrakloroferrosenilfosfazen bileşiklerinin etil-4-hidroksibenzoat ile çözücü olarak THF kullanarak, K_2CO_3 varlığında gerçekleştirilen reaksiyonlarından, tamamen süstitüe ferrosenilfosfazen türevleri (13-18) sentezlenmiştir. Reaksiyonların ilerlemesi TLC ile takip edilerek elde edilen ürünler silika dolgulu kolon kullanılarak saflaştırılmıştır. Sentezlenen orijinal bileşiklerin (13-18) mol kütleleri ve kapalı formülleri Çizelge 5.1’de verilmiştir.

Çizelge 5.1. Sentezlenen orjinal bileşiklerin (13-18) mol kütleleri ve kapalı formülleri.

Bileşik	Kapalı Formül	Mol Kütle
13	C ₄₉ H ₅₁ N ₄ Fe	1052.74
14	C ₅₀ H ₅₃ N ₄ Fe	1066.76
15	C ₆₀ H ₆₂ N ₅ Fe ₂	1249.79
16	C ₅₀ H ₅₄ N ₅ Fe	1065.78
17	C ₅₁ H ₅₆ N ₅ Fe	1079.81
18	C ₅₁ H ₅₆ N ₅ Fe	1079.81

5.2. ORJİNAL BİLEŞİKLERİN (13-18) ELEMENT ANALİZ SONUÇLARI

Sentezlenen orjinal bileşiklerin elementel analiz verilerinin beklenen değerler ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Element analiz sonuçları (13-18) Çizelge 5.2’de verilmiştir.

Çizelge 5.2. Sentezlenen orjinal bileşiklerin (13-18) element analiz sonuçları.

Bileşik	Kapalı Formülü	Hesaplanan (Bulunan) (%)		
		C	H	N
13	C ₄₉ H ₅₁ N ₄ O ₉ FeP ₃	55.90 (55.89)	4.88 (4.72)	5.32 (5.24)
14	C ₅₀ H ₅₃ N ₄ O ₉ FeP ₃	56.29 (56.50)	5.01 (5.13)	5.25 (4.89)
15	C ₆₀ H ₆₂ N ₅ O ₈ Fe ₂ P ₃	57.66 (57.34)	4.99 (4.53)	5.60 (6.13)
16	C ₅₀ H ₅₄ N ₅ O ₈ FeP ₃	56.30 (55.75)	5.11 (5.08)	6.57 (6.21)
17	C ₅₁ H ₅₆ N ₅ O ₈ FeP ₃	56.72 (56.34)	5.23 (5.26)	6.48 (6.34)
18	C ₅₁ H ₅₆ N ₅ O ₈ FeP ₃	56.72 (57.22)	5.23 (5.36)	6.48 (6.34)

5.3. ORJİNAL BİLEŞİKLERİN (13-18) IR SPEKTRUMLARI İLE İLGİLİ YORUMLAR

Bileşiklerin (13-18) IR spektrumlarında tespit edilen karakteristik pikler Çizelge 5.3’de, IR spektrumları bölüm EK 1’de verilmiştir. Bileşiklerin yapılarına ait beklenen pikler, bileşiklerin IR spektrumlarında gözlenmiştir.

IR spektrumlarında ferrosen halkasına ait simetrik ve asimetrik aromatik C-H gerilme pikleri 3080-3100 cm^{-1} aralığında gözlenmektedir. Sentezlenen bütün bileşiklerin IR spektrumlarında 2982-2979 cm^{-1} ve 2936-2918 cm^{-1} aralıklarında alifatik C-H pikleri gözlenmektedir. Etil-4-hidroksibenzoatın ferrosenilfosfazen türevlerine bağlandığının en önemli kanıtları bileşiklerin (13-18) IR spektrumlarında 1709-1715 cm^{-1} aralığında gözlenen $\nu_{\text{C=O}}$ gerilme piklerinin ve 1094-1095 cm^{-1} aralığında gözlenen $\nu_{\text{C-O}}$ titreşim piklerinin belirgin bir şekilde gözlenmesidir.

Çizelge 5.3. Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumlarında gözlenen karakteristik pikler.

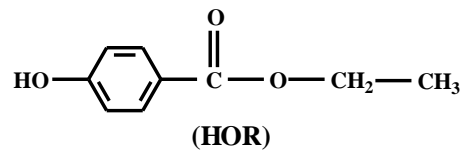
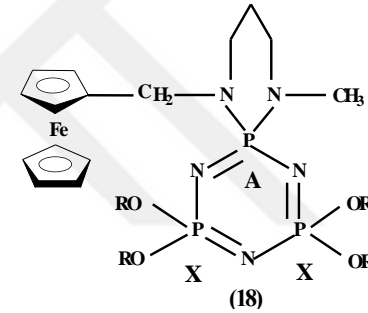
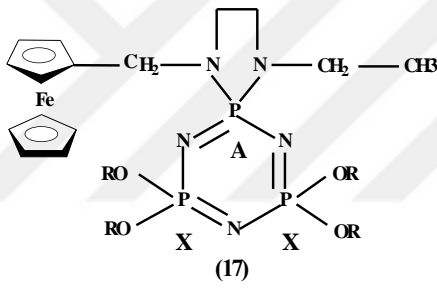
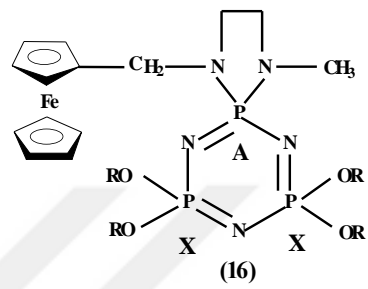
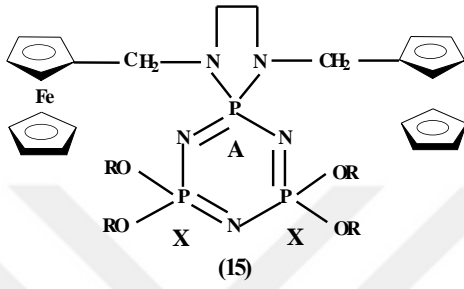
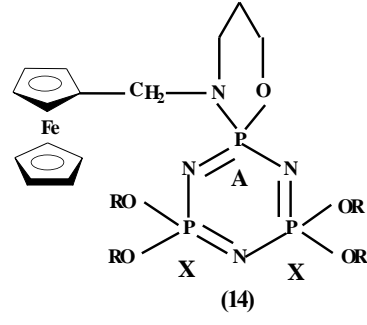
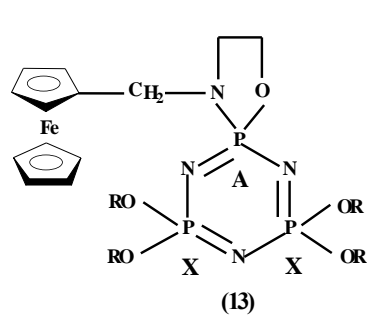
Bileşik	$\nu_{\text{C-H}}$ (aromatik)	$\nu_{\text{C-H}}$ (alifatik)	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=C}}$ (arom.)	$\nu_{\text{P=N}}$	$\nu_{\text{C-O}}$
13	3100	2982, 2930	1714	1601, 1500, 1475	1265, 1158	1094
14	3090	2981, 2936	1709	1601, 1501, 1466	1268, 1155	1094
15	3085	2979, 2918	1713	1600, 1502, 1464	1272, 1149	1095
16	-	2981	1715	1600, 1503, 1464	1265, 1154	1095
17	3080	2980	1715	1599, 1503, 1464	1258, 1150	1094
18	3080	2981	1715	1600, 1503, 1464	1260, 1158	1094

5.4. ORJİNAL BİLEŞİKLERİN (13-18) ³¹P-NMR SPEKTRUMLARININ YORUMLARI

Elde edilen orijinal bileşiklerin (13-18) ³¹P-NMR spektrumları EK 2’de, yapılarıdaki fosforlara karşılık gelen kimyasal kayma değerleri ve eşleşme sabitleri Çizelge 5.4’te verilmiştir. Alınan spektrumlar protonla eşleşmemiş ³¹P-NMR spektrumlarıdır ve CDCl₃ içerisinde alınmıştır. Tüm bileşiklerin ³¹P-NMR spektrumlarındaki spin sistemleri Şekil 5.1’de verilmiştir.

Tamamen süstitüe ferrosenilfosfazen bileşiklerinin ³¹P-NMR spektrumları incelendiğinde (13-18), P(OAr)₂ fosforuna ait bir ikili ve P(spiro) fosforuna ait bir üçlü pik gözlenmiştir. Benzoat gruplarının bağlı olduğu fosforlar, P(NO)_(spiro) (13,14) ve P(NNR)_(spiro) (15-18) fosforunu üçe yararken; P(NO)_(spiro) (13,14) ve P(NNR)_(spiro) (15-18) fosforu, benzoat grubunun bağlandığı fosforu ikiye yarmaktadır.

Sentezlenen ferrosenilfosfazen bileşiklerinin eşleşme sabitleri 50.53-62.65 Hz arasındadır ve diaminlerin bağlı olduğu fosfazen türevleri için beklenen değerlerdedir. Bütün bileşiklerin spin sisteminin AX₂ olduğu belirlenmiştir.



Şekil 5.1. Sentezlenen bileşiklerin (13-18) spin sistemleri (AX₂).

Çizelge 5.4. Sentezlenen bileşiklerin (13-18)³¹P-NMR spektrum verileri (kimyasal kayma değerleri ppm, eşleşme sabitleri Hz olarak verilmiştir) (ü: üçlü, i: ikili).

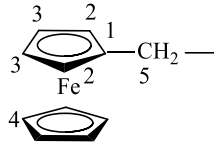
Bileşik	δ (ppm)			² J _{PP} (Hz)
	P(NO) _(spiro)	P(NNR) _(spiro)	P(OAr) ₂	
13	29.74 (ü)	-	10.50 (i)	62.65
14	18.85 (ü)	-	9.28 (i)	60.64
15	-	24.97 (ü)	10.84 (i)	54.57
16	-	26.33 (ü)	10.96 (i)	54.57
17	-	24.46 (ü)	10.92 (i)	54.57
18	-	23.07 (ü)	9.33 (i)	50.53

5.5. ORJİNAL BİLEŞİKLERİN (13-18) ¹³C-NMR SPEKTRUMLARI İLE İLGİLİ YORUMLAR

Sentezlenen bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları bölüm EK 3'te, spektrumların değerlendirilmesi sonucunda elde edilen veriler Çizelge 5.5 ve 5.6'da verilmiştir. Kaydedilen ¹³C-NMR spektrumları proton ile eşleşmemiş spektrumlardır ve bu sebeple fosfor ile etkileşmeye girmeyen karbonlar tek pik vermiştir. Spektrumlar CDCl₃ içerisinde alınmıştır. Bileşik 13-18'in ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde bileşiklerin yapısı ile uyumlu piklerin ve eşleşmelerin olduğu belirlenmiştir. Bisferrosenilfosfazen içeren bileşik 15'in spiro olarak bağlanan ferrosenildiamin grubunda simetri olduğu için ¹³C-NMR spektrumu, monoferrosenil içeren bileşiklerin spektrumlarına göre daha sadedir ve bu nedenle daha kolay analiz edilmiştir.

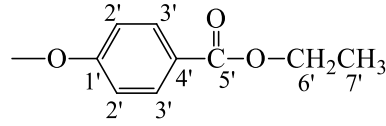
Bileşik 13-18'in ferrosen halkasındaki ipso karbonunun kimyasal kayma değerlerinin $\delta=83.47-82.45$ ppm ve üç bağ öteden karbon-fosfor eşleşmelerinin ³J_{PC}= 6.7-19.4 Hz aralığında olduğu gözlenmiştir. Sübstitüe benzoatın karboniline ait karbon atomunun kimyasal kayma değerlerinin $\delta=161.85-165.51$ ppm aralığında olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 5.5. Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz) (i: ikili).



Bileşik		1	2	3	4	5	6	7	8	9
13		83.20 (i) $^3J_{\text{PC}} = 6.0$	69.03	68.78	68.43	43.14 (i) $^2J_{\text{PC}} = 4.9$	46.15 (i) $^2J_{\text{PC}} = 13.4$	61.34 (i) $^2J_{\text{PC}} = 7.3$	-	-
14		82.80 (i) $^3J_{\text{PC}} = 6.1$	68.47	67.55	67.16	44.29	45.31	25.0	60.25(i) $^2J_{\text{PC}} = 4.9$	-
15		82.45 (i) $^3J_{\text{PC}} = 7.3$	68.11	67.54	67.04	42.50	42.85	-	-	-
16		83.05 (i) $^3J_{\text{PC}} = 12.1$	68.59	68.08	67.55	43.00	42.96	46.00	30.23	-
17		83.05 (i) $^3J_{\text{PC}} = 12.1$	68.59	68.07	67.54	43.63	43.44	42.88 (i) $^2J_{\text{PC}} = 9.7$	38.13 (i) $^2J_{\text{PC}} = 7.3$	13.16 (i) $^3J_{\text{PC}} = 10.9$
18		83.47 (i) $^3J_{\text{PC}} = 13.4$	68.95	68.06	67.60	44.65	49.74	23.55	44.84	34.16

Çizelge 5.6. Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C -NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz) (i: ikili).



Bileşik	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'
13	153.91	121.58 (i)	131.91	127.56	165.33	60.60	14.43
	153.79	121.13 (i)		124.24	165.26		
14	153.17 (ü)	120.45	130.58	126.38	164.27	59.50	13.53
	152.97 (ü)	120.26	130.38	126.25			
15	153.28	120.36	130.76 130.54	126.25	164.26	59.25	13.53
16	153.70 (ü)	121.11120.93	131.30	126.79	165.51	60.79	14.22
	$^2J_{\text{PC}} = 4.8$		131.01 (i)		164.84		
17	153.77 (ü)	121.07 (ü)	131.05	126.79	164.84	60.77	14.07
	$^2J_{\text{PC}} = 4.9$	120.93 (ü)	130.97		164.80		
18	154.02 (ü)	121.00	131.08	126.73	164.84	60.77	14.05
	153.79 (ü)	120.80	130.96	126.66	164.81		

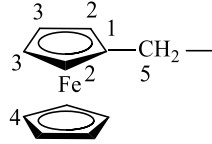
5.6. ORJİNAL BİLEŞİKLERİN (13-18) ^1H -NMR SPEKTRUMLARI İLE İLGİLİ YORUMLAR

Bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları EK 4'te, protonların kimyasal kayma değerleri ve eşleşme sabitleri ise Çizelge 5.7 ve 5.8'de verilmiştir. Spektrumlar CDCl_3 içerisinde alınmıştır. Bileşik 13-18'in ^1H -NMR spektrumları beklenilene uygundur.

Sentezlenen bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde, 4,01-3,84 ppm bölgesinde ferrosen halkasına beklenildiği gibi (H2, H3 ve H4 protonları için) üç farklı pik gözlenmiştir. Fc- CH_2 grubuna ait H5 protonlarının 3.14-3.24 ppm aralığında olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bileşiklerde üç bağ öteden fosforun Fc- CH_2 protonlarını yarma sabitinin ($^3J_{\text{PH}}$) 2.63-3.40 Hz aralığında olduğu bulunmuştur.

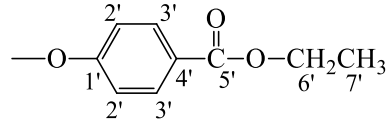
Sübstitüe benzoat grubuna ait metil grubu protonlarının (H7') 1.33-1.29 ppm aralığında olduğu ve NO spiro halkalı bileşik 13 ile 14 de metil grubu protonlarının kimyasal çevrelerinin farklı olması nedeniyle iki ayrı pik verdiği gözlenmiştir.

Çizelge 5.7. Sentezlenen bileşiklerin (13-18) ¹H-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz).



	Bileşik	2	3	4	5	6	7	8	9
13		4.01 (ü, 2H)	3.83 (ü, 2H)	3.98 (t, 5H)	3.18 (i, 2H) ³ J _{PH} = 2.6	2.40 (çp, 2H)	3.12 (çp, 2H)	-	-
14		4.01 (i, 2H)	3.92 (i, 2H)	3.88 (t, 5H)	3.16 (i, 2H) ³ J _{PH} = 2.8	2.51 (çp, 2H)	1.71 (çp, 2H)	2.91 (çp, 2H)	-
15		4.00 (i, 4H)	3.88 (t, 4H)	3.94 (t, 10H)	3.18 (i, 4H) ³ J _{PH} = 2.8	2.84 (i, 4H) ³ J _{HH} = 3.6			
16		3.99 (ü, 2H)	3.84 (ü, 2H)	3.95 (t, 5H)	3.17 (i, 2H) ³ J _{PH} = 3.4	2.87 (çp, 2H)	2.90 (çp, 2H)	1.87 (i, 3H) ³ J _{PH} = 4.9	-
17		3.99 (ü, 2H)	3.84 (ü, 2H)	3.94 (t, 5H)	3.14 (i, 2H) ³ J _{PH} = 3.3	2.89 (çp, 2H)	2.86 (çp, 2H)	2.11 (çp, 2H)	0.66 (ü, 3H) ³ J _{HH} = 3.4
18		4.00 (i, 2H)	3.91 (i, 2H)	3.84 (t, 5H)	3.24 (i, 2H) ³ J _{PH} = 3.0	2.88 (çp, 2H)	1.56 (çp, 2H)	2.88 (çp, 2H)	1.89 (i, 3H) ³ J _{PH} = 5.7

Çizelge 5.8. Sentezlenen bileşiklerin (13-18) ¹H-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz).



Bileşik	2'	3'	6'	7'	
13	7.26 (i, 4H) ³ J _{HH} = 3.0	7.96 (i, 4H) ³ J _{HH} = 3.0	4.29 (çp, 8H)	1.33 (ü, 6H) ³ J _{HH} = 2.4	
	7.20 (i, 4H) ³ J _{HH} = 3.0	7.87 (i, 4H) ³ J _{HH} = 3.0		1.29 (ü, 6H) ³ J _{HH} = 2.4	
	7.37 (i, 4H) ³ J _{HH} = 3.0	8.02 (i, 4H) ³ J _{HH} = 3.00		4.30 (çp, 8H)	1.33 (ü, 6H) ³ J _{HH} = 2.2
	7.194 (i, 4H) ³ J _{HH} = 3.0	7.882 (i, 4H) ³ J _{HH} = 3.0		4.30 (çp, 8H)	1.29 (ü, 6H) ³ J _{HH} = 2.4
15	7.34 (i, 8H) ³ J _{HH} = 3.0	7.99 (i, 8H) ³ J _{HH} = 3.0	4.30 (ii, 8H) ³ J _{HH} = 2.2	1.30 (ü, 12H) ³ J _{HH} = 2.2	
	7.28 (çp, 8H)	7.94 (çp, 8H)	4.29 (çp, 8H)	1.33 (ii, 12H)	
17	7.30 (ü, 8H) ³ J _{HH} = 3.0	7.95 (ü, 8H) ³ J _{HH} = 3.0	4.30 (çp, 8H)	1.30 (ii, 12H)	
	7.36 (i, 4H) ³ J _{HH} = 3.5	7.72 (i, 4H) ³ J _{HH} = 3.5	4.29 (çp, 8H)	1.31 (ii, 12H)	
7.28 (i, 4H) ³ J _{HH} = 3.5	7.81 (i, 4H) ³ J _{HH} = 3.5				

5.7. X-IŞINLARI KİRİNİMETRESİ

Uygun kristali elde edilebilen 17 ve 18 numaralı bileşiklerinkatı-hal yapısı ve fosfazen halkalarının konformasyonları incelenmiş, bağ uzunlukları ve bağ açıları X-

ışınları kırınım metresi ile belirlenmiştir. Bileşiklere ait deneysel veriler Çizelge 5.9'da, bileşiklere ait bağ uzunlukları ve bağ ve torsiyon açıları Çizelge 5.10'da ve hidrojen-bağ geometrileri (\AA , $^\circ$) Çizelge 5.11'de verilmiştir. Bileşik 17 ve 18'in kristal yapısı, sırası ile Şekil 5.1 ve Şekil 5.2'de görülmektedir.

Her iki bileşik de spiro olarak bağlanmış ferrosenildiamin ve dört etilbenzoat grubu bağlı siklotrifosfazen merkez içerir. Kristal sistemleri monoklinik, uzay grupları $P2_1/c$ dir.

Halkaların düzlemsel olup olmadığını gösteren parametre Cremer Pople parametresidir (Q_T). Cremer Pople parametresi 0 veya 0'a yakın olan halkalar düzlemselken, 0'dan farklı değerlere sahip olan halkalar düzlemsellikten sapmaktadır (Cremer, 1975). Bileşik 17 ve 18'in fosfazen halkalarının Q_T değerleri sırası ile $0.126(3)\text{\AA}$ and $0.086(4)\text{\AA}$ 'dır. Her iki bileşikteki fosfazen halkaları düzlemsel değildir. Bileşik 17 ve 18'in fosfazen halkalarının konformasyonu burkulmuş kayıktır (twisted-boat) [sırasıyla, $q_2= 0.045(3)\text{\AA}$ ve $0.033(4)\text{\AA}$, $q_3=0.118(3)\text{\AA}$ ve $-0.080(4)\text{\AA}$, $\Phi_2= 273(4)^\circ$ ve $85(6)^\circ$ ve $\theta_2= 21.0(14)^\circ$ ve $158(3)^\circ$].

Fosfazen halkasında ortalama P-N bağ uzunluğu halka dışı ortalama P-N bağ uzunluğundan kısadır. Bileşik 17 ve 18'in fosfazen halkasında halka içi (α) ve halka dışı (α') açılar, standart bileşik olan $N_3P_3Cl_6$ 'in halka içi ve dışı açılarından [$\alpha 118.3(2)^\circ$ and $\alpha' 101.2(1)^\circ$] hafifçe sapma göstermiştir (Tümer, 2008; Kılıç, 1996; Bullen, 1971).

Çizelge 5.9. Bileşik 17 ve 18'in kristalleri için deneysel veriler.

	17	18
Ampirik formülü	$C_{51}H_{56}FeN_5O_{12}P_3$	$C_{51}H_{56}FeN_5O_{12}P_3$
Formül ağırlığı	1079.76	1079.76
CCDC numarası	1446475	1451311
Sıcaklık (K)	296	296
Kristal rengi	bronz	sarı
Kristal sistemi	Monoklinik	Monoklinik
Uzay grubu	$P2_1/c$	$P2_1/c$
Birim hücre boyutları:		
a (Å)	14.0306(12)	14.3409(13)
b (Å)	10.9976(8)	10.9552(11)
c (Å)	33.420(3)	33.073(3)
α (°)	90	90
β (°)	94.212(3)	92.074(3)
γ (°)	90	90
Hacim, Å ³	5142.8(7)4	5192.6(9)
Z	4	4
ρ_{calcd} , mg m ⁻³	1.395	1.381
Soğurma katsayısı, μ , mm ⁻¹	0.453	0.449
Absorpsiyon düzeltme	multi-scan SuperNova (Single source at offset), Eos diffractometer/rotation (ω scan)	multi-scan
İndeks aralığı (h, k, l)	$-16 \leq h \leq 16; -12 \leq k \leq 13,$ $-39 \leq l \leq 39$	$-17 \leq h \leq 16; -13 \leq k \leq 13,$ $-39 \leq l \leq 39$
θ (°)	3.05–24.97	2.95–25.00
Ölçülen yansımalar	50493	87235
Bağımsız yansımalar	9030	9113
Gözlenen yansımalar ($I > 2\sigma(I)$)	6177	6709
Goodness-of-fit on F^2	1.078	1.175
Final R indices ($I > 2\sigma(I)$)	0.06	0.09
wR ($I > 2\sigma(I)$)	0.14	0.17
$\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}}$, e Å ⁻³	0.368, -0.282	0.377, -0.601

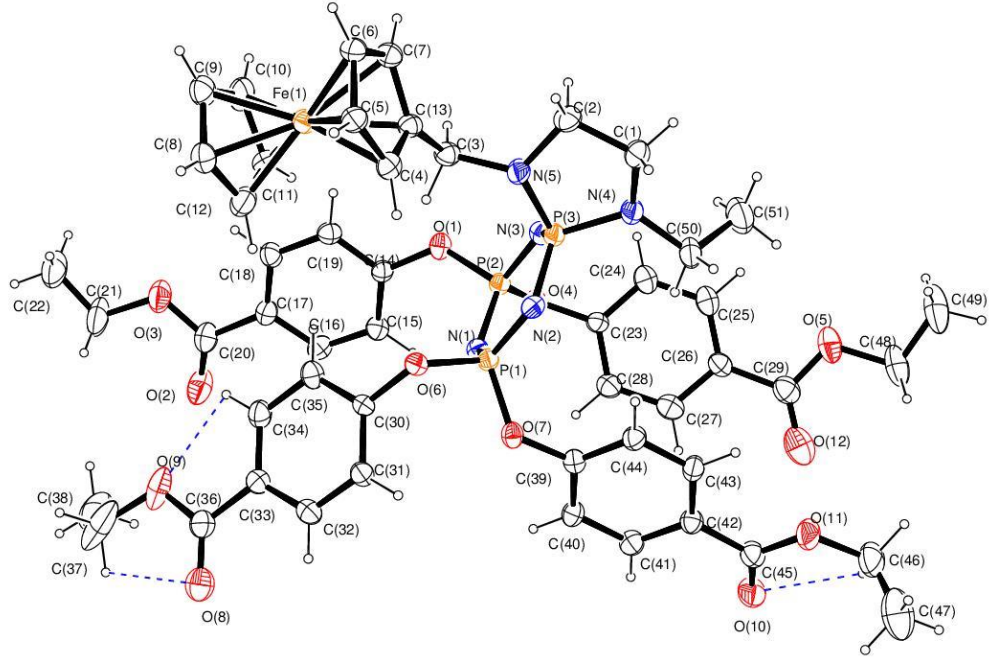
Çizelge 5.10. Bileşik 17 ve 18 için seçilmiş bağ uzunlukları (Å), bağ ve torsiyon açıları (°).

Bileşik 17		Bileşik 18	
Bağ uzunlukları (Å)		Bağ uzunlukları (Å)	
P(1)–N(1)	1.575(3)	P(1)–N(1)	1.556(5)
P(1)–N(2)	1.563(3)	P(1)–N(3)	1.588(4)
P(2)–N(1)	1.576(3)	P(2)–N(1)	1.611(5)
P(2)–N(3)	1.557(4)	P(2)–N(2)	1.600(5)
P(3)–N(2)	1.603(4)	P(3)–N(2)	1.566(5)
P(3)–N(3)	1.592(4)	P(3)–N(3)	1.577(5)
P(1)–O(6)	1.587(3)	P(1)–O(1)	1.604(4)
P(1)–O(7)	1.585(3)	P(1)–O(2)	1.605(4)
P(2)–O(1)	1.596(3)	P(3)–O(3)	1.594(4)
P(2)–O(4)	1.599(3)	P(3)–O(4)	1.594(4)
P(3)–N(4)	1.636(4)	P(2)–N(4)	1.651(5)
P(3)–N(5)	1.633(4)	P(2)–N(5)	1.643(5)
Bağ açıları (°)		Bağ açıları (°)	
N(1)–P(1)–N(2)	118.23(2)	N(1)–P(1)–N(3)	118.8(3)
P(1)–N(1)–P(2)	119.80(2)	P(1)–N(3)–P(3)	119.9(3)
N(1)–P(2)–N(3)	118.47(2)	N(3)–P(3)–N(2)	118.8(3)
P(2)–N(3)–P(3)	124.90(2)	P(3)–N(2)–P(2)	123.7(3)
N(3)–P(3)–N(2)	111.99(2)	N(2)–P(2)–N(1)	113.9(3)
P(3)–N(2)–P(1)	124.30(2)	P(2)–N(1)–P(1)	123.9(3)
O(6)–P(1)–O(7)	98.07(2)	O(1)–P(1)–O(2)	97.0(2)
O(1)–P(2)–O(4)	97.71(1)	O(3)–P(3)–O(4)	97.9(2)
N(4)–P(3)–N(5)	94.25(2)	N(4)–P(2)–N(5)	102.7(3)

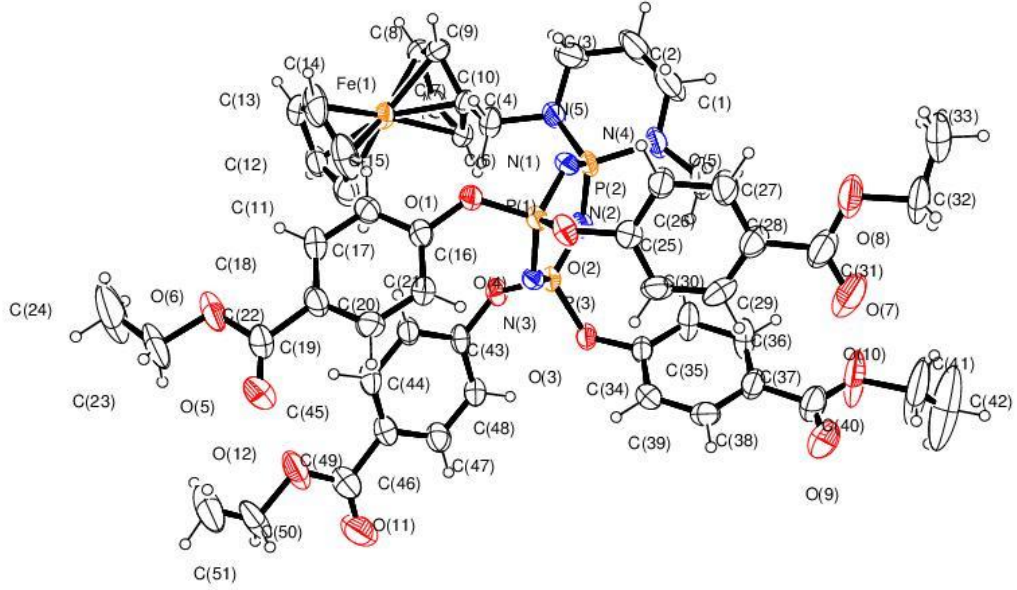
Çizelge 5.11. Bileşik 17 ve 18'in hidrojen-bağ geometrileri (Å, °).

Bileşikler	Hidrojen bağı (Å,°)	D–H	H...A	D...A	D–H...A
17	C(34)–H(34)...O(9)	0.93	2.38	2.703(7)	100
	C(37)–H(37A)...O(8)	0.97	2.23	2.657(12)	106
	C(46)–H(46A)...O(10)	0.97	2.29	2.663(8)	102
	C(38)–H(38A)...O(12) ⁱ	0.96	2.60	3.402(12)	142
	C(6)–H(6)...Cg(7) ⁱⁱ	0.93	2.93	3.698(5)	140
18	C(27)–H(27)...O(8)	0.93	2.40	2.715(10)	100
	C(41)–H(41B)...O(9)	0.97	2.14	2.590(20)	107
	C(45)–H(45)...O(12)	0.93	2.38	2.705(10)	100

Simetri kodları: (i) $x, -1/2-y, 1/2+z$, (ii) $x, 1+y, z$, Cg(7) halkanın merkezi (C(30)-C(35))

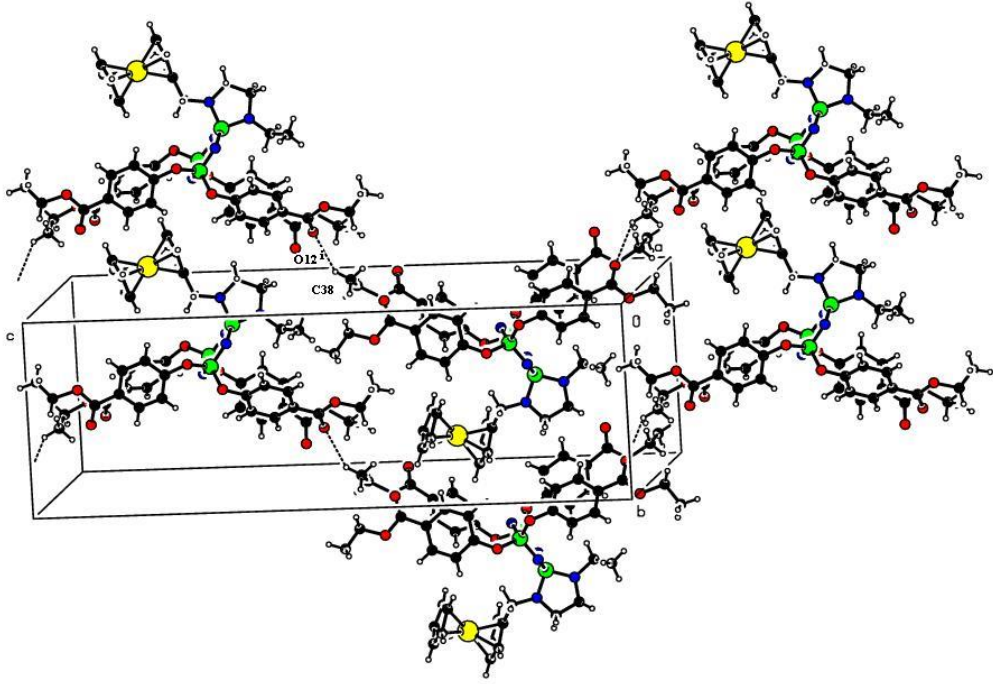


Şekil 5.2. Bileşik 17'nin ORTEP diyagramı (Farrugia, 1997).

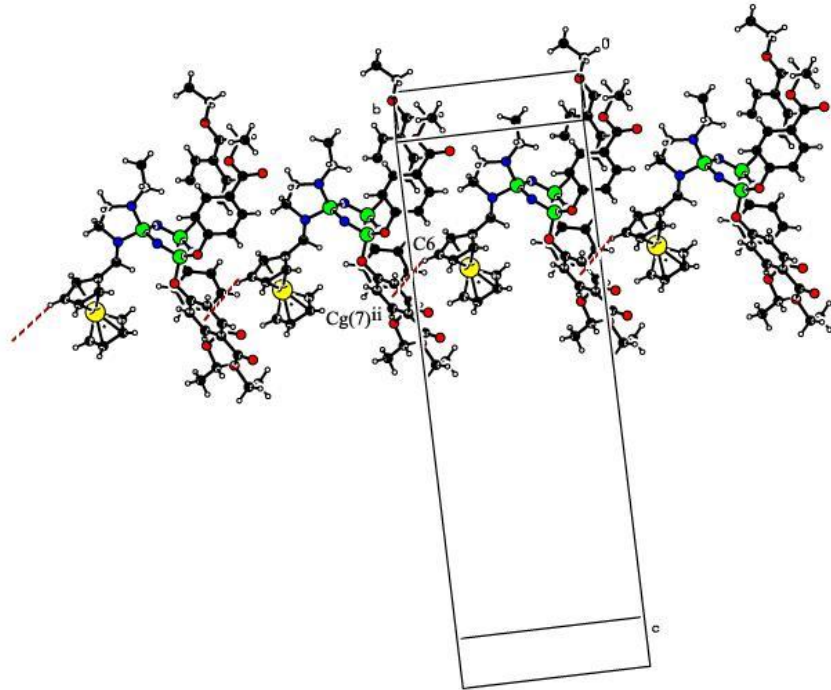


Şekil 5.3. Bileşik 18'in ORTEP diyagramı (Farrugia, 1997).

Bileşik 17 hem moleküller arası hem de molekül içi C–H...O hidrojen bağlarına sahipken bileşik 18 yalnızca molekül içi C–H...O hidrojen bağlarına sahiptir. Bileşiklere ait molekül içi ve moleküller arası hidrojen-bağ geometrileri (Å, °) Çizelge 5.11'de verilmiştir. Bileşik 17'nin molekül içi hidrojen bağları Şekil 5.2'de, moleküller arası hidrojen bağları Şekil 5.4'de gösterilmiştir. Bu moleküller arası hidrojen bağları ilk olarak molekülleri sentrosimetrik dimerler olarak birbirine bağlar daha sonra bu dimerler zig-zag bağlarla bağlanarak c-boyutunda uzanan sonsuz zincir oluşturur (Şekil 5.4). Diğer taraftan, ferrosen halkaları arasında $\pi \dots \pi$ etkileşimi, Cg(2)–Cg(3) [Cg(2) ve Cg(3); (C4–C7/C13) ve (C8–C12) halkalarının merkezidir] merkezleri arasındaki uzaklık 3.286(3) Å dur (Şekil 5.5). C–H... π etkileşimi kristal yapının kararlı olmasında etkin rol almış olabilir.



Şekil 5.4. Bileşik17'nin moleküller arası hidrojen bağlarının C(38)–H(38A)...O(12), c aksisi boyunca uzanımının PLUTON çizimi (Spek, 1990).



Şekil 5.5. Bileşik 17'nin C(6)–H(6)...Cg(7)ⁱⁱ etkileşiminin b aksisi boyunca uzanımının PLUTON çizimi (Spek, 1990). Simetri kodları: ii (x), 1+y, z.

BÖLÜM 6

SONUÇLAR

- Tez kapsamında yapılan çalışmalarda önce ferrosenkarboksaldehit ile uygun alifatik aminlerin (2-amino etanol, 3-amino etanol, etilendiamin, N-metil-1,3 diaminopropan, N-etil etilendiamin, N-metil etilendiamin) reaksiyonundan Schiff bazı türevleri sentezlenmiştir. Daha sonra NaBH₄ ile indirgenen Schiff bazlarından amin türevleri elde edilmiştir (1-6). Sentezlenen aminlerin trimer ile reaksiyonundan tetrakloro ferrosenilfosfazen bileşikleri (7-12) sentezlenmiştir. Kısmen sübtitüe fosfazen türevlerinin etil-4-hidroksibenzoat ile nükleofilik sübtitüsyonu ile tamamen sübtitüe fosfazenler (13-18) elde edilmiştir.
- Benzoat türevi içeren ferrosenilfosfazenler, karboksilli asit türevlerine dönüştürülerek tuzları elde edilebilir. Tuz türevlerinin suda çözünebiliyor olması fosfazen türevlerinin uygulama alanlarını artıracaktır.
- Sentezlenen tamamen sübtitüe fosfazen bileşiklerin yapılarının belirlenmesinde element analizi, FTIR, ¹H-, ¹³C-, ³¹P-NMR teknikleri kullanılmıştır. Spektroskopik bulgular spektroskopi bilimine katkıda bulunacaktır.
- Uygun kristalleri elde edilebilen 17 ve 18 bileşiklerinin katı hal yapıları X-ışınları krsitallografi tekniği ile aydınlatılmıştır ve bu bileşiklerde molekül içi ve moleküller arası C-H...O hidrojen bağlarının olduğu bulunmuştur.
- Paraben türevleri, antibakteriyel ve antifungal özellikler taşıdığından endüstride yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Paraben türevi içeren yeni fosfazen türevlerinin antimikrobiyal ve özellikleri araştırılabilir.

KAYNAKLAR

Akgol, Y., Hofmann, C., Karatas, Y., Cramer, C., Wiemhofer, H. D., and Schönhoff, M., "Conductivity Spectra of Polyphosphazene-Based Polyelectrolyte Multilayers.J", *Phys. Chem. B*; 111: 8532-8539 (2007).

Allcock, H. R., "Recent advances in phosphazene (phosphonitrilic) chemistry", *Chem. Rev.*, 72: 315-356 (1972).

Allcock, H. R., Allen, R. W., and O'Brien, J. P., "Synthesis of platinum derivatives of polymeric and cyclic phosphazenes", *J. Am. Chem. Soc.*, 99: 3984-3987 (1977).

Allcock, H. R., Kwon, S., Riding, G. H., Fitzpatrick, R. J., and Bennett, J. L., "Hydrophilic Polyphosphazenes as Hydrogels: Radiation Crosslinking and Hydrogel Characteristics of Poly[bis(methoxyethoxyethoxy)phosphazene]" *Biomaterials*, 9: 509-513 (1988)

Allcock, H. R., and Kwon, S., "An ionically-crosslinkable polyphosphazene: poly [di(carboxylatophenoxy-phosphazene)] and its hydrogels and membranes", *Macromolecules*, 22: 75-79 (1989).

Allcock, H. R., and Kim C., "Liquid crystalline phosphazenes bearing biphenyl mesogenic groups", *Macromolecules*, 23(17): 3881-3887 (1990).

Allcock, H. R., Mark, J. E., West, R., "Inorganic polymers", *Journal Of Organometallic Chemistry*, 427, *Prentice Hall*, Englewood Cliffs (NJ), C19 (1992).

Allcock, H. R., Pucher, S. R., Fitzpatrick, R. J., and Rashid, K., "Antibacterial activity and mutagenicity studies of water-soluble phosphazene high polymers", *Biomaterials*, 13 (12): 857-862 (1992).

Allen, C. W., "Linear, cyclic and polymeric phosphazenes", *Coord. Chem. Rev.*, 130: 137-173 (1994).

Almeida, C. A., and Barry, S. A., "Cancer: Basic Science and Clinical Aspects", *John Wiley & Sons Ltd.*, Chichester, 1-23 (2010).

Andrianov, A. K., "Polyphosphazenes for Biomedical Applications", *John Wiley & Sons*, Inc, New Jersey, references therein (2009).

Andrianov, A. K., DeCollibus, D. P., Gillis, H. A., Kha, H. H., Marin, A., Prausnitz, M. R., Babiuk, L. A., Townsend, H., and Mutwiri, G., "Poly[di(carboxylatophenoxy)phosphazene] is a potent adjuvant for intradermal immunization", *P Natl Acad Sci Usa*; 106 (45): 18936-18941 (2009).

Asmafiliz N., Kılıç Z., Öztürk A., Hökelek T., Koç L. Y., Açık L., Kısa Ö., Albay A., Üstündağ Z., ve Solak A. O., “Phosphorus-Nitrogen Compounds: Part 18. Syntheses, Stereogenic Properties, Structural and Electrochemical Investigations, Biological Activities and DNA Interactions of New Mono- and Bis-Ferrocenyl Spirocyclic Phosphazene Derivatives”, *Inorg. Chem.*; 48: 10102-10116 (2009).

Asmafiliz, N., “Mono ve bis(ferrosenil)-fosfazen türevlerinin sentezi, kristal yapıları, spektroskopik ve stereojenik özelliklerinin incelenmesi ve biyolojik aktifliklerinin araştırılması”, Doktora Tezi, *Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 1-184 (2011).

Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Hökelek, T., Koç, L. Y., Açık, L., Süzen, Y., ve Öner, Y., “Phosphorus–nitrogen compounds: Part 26. Syntheses, spectroscopic and structural investigations, biological and cytotoxic activities, and DNA interactions of mono and bisferrocenylspirocyclotriphosphenes”, *Inorganica Chimica Acta*, 400: 250-261 (2013).

Avcı, Ö., “Dört dişli ligandların trimer ile etkileştirilmesinden oluşan fosfazen bileşiklerinin biyolojik aktivitesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 5-27 (2013).

Aygül, G., “Paklitaksel İçeren Nanopartiküllerin Formülasyonu ve İn Vitro Değerlendirilmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 24-25 (2011).

Bernheim, K. A., Reed, C. S., and Allcock, H. R., “Synthetic Bone: APolyphosphazene/Hydroxyapatite Composite”, *Journal of Investigative Medicine*, 47 (2): 42A-42A (1999).

Bledzka D., Gromadzinska J., and Wasowicz W., “Parabens. from environmental studies to human health”, *Environ. Int.*, 67: 27–42 (2014).

Brandt, K., Kruszynski, R., Bartczak, T. J., and Porwolik-Czomperlik, I., “AIDS-related lymphoma screen results and molecular structure determination of a new crown ether bearing aziridinylcyclophosphazene, potentially capable of ion-regulated DNA cleavage action”, *Inorganica Chimica Acta*, 322: 138–144 (2001).

Bullen, G. J., “An improved determination of the crystal structure of hexachlorocyclotriphosphazene (phosphonitricchloride)”, *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical*, 1450-1453 (1971).

Bruker, “SADABS”, *Bruker AXS Inc.*, Madison, Wisconsin, USA (2005).

Calicati, P., Lora, S., Marsilio, F., Guetto, A., and Verenose, F. M., “Amino acid esters and imidazole derivatives of polyphosphazenes: Influence on release of drugs, degradability and swelling”, *Il Farmaco*, 49: 69-74 (1994).

Chandrasekhar, V., Andavan, G. T. S., Nagendran, S., Krishnan, V., Azhakar, R., and Butcher, R. J., “Cyclophosphazene hydrazides as scaffolds for multi ferrocenyl

assemblies: Synthesis, structure and electrochemistry”, *Organometallics*, 22: 976-986 (2003).

Chaplin, A. B., Harrison, J. A., and Dyson, P. J., “Revisiting the electronic structure of phosphazenes”, *Inorg. Chem.*, 44: 8407-8417 (2005).

Cremer, D. and Pople, J. A., “General definition of ring puckering coordinates”, *J. Am. Chem. Soc.*, 97: 1354-1358 (1975).

Çiftçi G. Y., Şenkuytu E., İncir S. E., Yüksel F., ÖlçerZ., YıldırımT., Kılıç A., ve Uludağ Y., “First paraben substituted cyclotetraphosphazene compounds and DNA interaction analysis with a new automated biosensor”, *Biosensors and Bioelectronics*; 80: 331-338 (2016).

Çil E., Arslan M., Aslan F. ve Öztürk I., “The Synthesis and Characterization of Aryloxy-Linear Phosphazenes”, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and Related Elements*; 178(5): 1037-1046 (2003).

Cil, E., Tanyildizi, M. A., Ozen, F., Boybay, M., Arslan, M., ve Gorgulu, A. O., “Synthesis, characterization, and biological–pharmacological evaluation of new phosphazenes bearing dioxybiphenyl and schiff base groups”, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 345 (6): 476-485 (2012).

Demir, D., “Dozetaksel içeren nanopartiküllerin formülasyonu ve in vitro değerlendirilmesi”, Yüksek Lisans Tezi, *Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 11-39 (2013).

Deng, M., Kumbar, S. G., Wan. Y., Toti, U. S., Allcock, H. R., and Laurencin, C. T., “Polyphosphazene polymers for tissue engineering: an analysis of material synthesis, characterization and applications”, *The Royal Society of Chemistry*, 6: 3119–3132 (2010).

Dewar, M. J. S., Lucken, E. A. C., and Whitehead, M. A., “The structure of the phosphonitrilic halides”, *Journal of Chemical Society*, 01/1960, 2423-2429 (1960).

Dumanoğulları, F. M., “Bis(Fenoksi)Fosfazen türevlerinin sentezi ve yapıları”, Yüksek Lisans Tezi, *Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 79-80 (2006).

Ekti Dal S. F., “Bazı ferrosenil amitlerin ve ferrosenil esterlerin organik sentezi”, Yüksek Lisans Tezi, *Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Eskişehir, 1-5 (2010).

El-Amin, S. F., Kwon, M. S., Starnes, T., Allcock, H. R., and Laurencin, C. T., “The biocompatibility of biodegradable glycine containing polyphosphazenes: a comparative study in bone.” *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 16(4): 387-396 (2006).

Emsley J., Moore J., and Udy P.B., “A new and simple method of preparing dichlorophosphinylphosphorimidic trichloride”, *J. Chem. Soc. (A)*; 2863-2864 (1971).

Farrugia L. J., “ORTEP-3 for Windows-a version of ORTEP-III with a Graphical User Interface (GUI)”, *J Appl. Cryst.*;30: 565–566 (1997).

Fei S. T., and Allcock H. R., “Methoxyethoxyethoxyphosphazenes as Ionic Conductive Fire Retardant /additives for Lithium Battery Systems”, *J. Power Sources*; 195 (7): 2082–2088 (2010).

Fei S. T., Lee S. H. A., Pursel S. M., Basham J., Hess A., Grimes C. A., Horn M. W., Mallouk T. E., and Allcock H. R., “Electrolyte Infiltration in Phosphazene-Based Dye-Sensitized Solar Cells”, *J. Power Sources*; 21: 2641–2651 (2011).

Genç F., “Safra Asitlerinin Fosfazen İle Yaptığı Bileşiklerin Sentezi, Yapısının Ve Özelliklerinin İncelenmesi”, Doktora Tezi, *Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü*, Edirne (2011).

He Y., Chen Y., and Zheng Q., “Preparation and properties of flame-retardant viscose fiber modified with poly[bis(methoxyethoxy)phosphazene]”, *Fibers and Polymers*; 16 (5): 1005 (2015).

Howarth, J., Thomaz, J. L., Hanlon, K., and McGuirk, D., “1,3-(Diferrocenylmethyl) imidazolium and 1-ferrocenylmethyl-3-alkylimidazolium salts: a high yield and facile synthesis”, *Synthetic Communication*, 30 (10): 1865-1878 (2000).

Howarth, J., and Hanlon, K., “Novel, *N*-ferrocenylmethyl, *N'*-methyl-2-substituted benzimidazolium iodide salts with in vitro activity against the *P. falciparum* malarial parasite strain NF54”, *Tetrahedron Letters*, 42 (4): 751-754 (2001).

Howarth, J., and Hanlon K., “*N*-ferrocenylmethyl, *N'*-methyl-2-substituted benzimidazolium iodide salts with in vitro activity against the *Leishmania infantum* parasite strain L1”, *Tetrahedron Letter*, 13 (12): 2017-2020 (2003).

İlter, E. E., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Acık, L., Yavuz, M., Balic, E. B., Solak, A. O., Buyukkaya, F., Dal, H., ve Hokelek, T., “Phosphorus–nitrogen compounds: Part 19. Syntheses, structural and electrochemical investigations, biological activities, and DNA interactions of new spirocyclic monoferrocenylcyclotriphosphazenes”, *Polyhedron*, 29: 2933-2944 (2010).

Jankowsky S., Hiller M. M., and Wiemhöfe H. D., “Preparation and electrochemical performance of polyphosphazene based salt-in-polymer electrolyte membranes for lithium ion batteries”, *Journal of Power Sources*; 253: 256-262 (2014).

Jaeger, R., and Gleria, M., “Poly (Organophosphazene)s and related compounds: Synthesis, properties and applications”, *Prog. Poly. Sci.*, 23: 179-276 (1998).

Kılıç A., Begeç S., Çetinkaya B., Kiliç Z., Hökelek T., Gündüz N., ve Yıldız M., “Unusual products in the reactions of hexachlorocyclotriphosphazatriene with sodium aryloxides”, *Heteroatom Chem.*;7: 249-256 (1996).

Kim J., Chun C., Kim B., Hong J. M., Cho J. K., Lee S. H., and Song S. C., “Thermosensitive/magnetic poly(organophosphazene) hydrogel as a long-term magnetic resonance contrast platform”, *Biomaterials*; 33: 218–224 (2012).

Konar, V., Yılmaz, Ö., Öztürk, A. İ., Kırbağ, S., ve Arslan, M., “Antimicrobial and Biological Effects of Bomphos and Phomphos on Bacterial and Yeast Cells”, *Bioorganic Chemistry*, 28: 214–225 (2000).

Lakshmi S., Lee, D. A., Bender, J. D., Allcock H. R., and Laurencin, C. T., “In vitro evaluation of novel biodegradable polyphosphazenes for bone tissue engineering”, *Proc. Annual Mtg. of Orthopaedic Res. Soc.*, New Orleans, LA, 937-938 (2003).

Langone, F., Lora, S., Veronese, F. M., Caliceti, P., Parnigotto, P. P., Valenti, F., and Palma, G., “Peripheral nerve repair using a poly(organo)phosphazene tubular prosthesis”, *Biomaterials*, 16: 347-353 (1995).

Mark, J. E., Allcock, H. R., and West, R., “Inorganic Polymers 2nd ed.”, *Oxford University Press*, New York, 125-126 (2005).

Mayer-Gall T., Knittel D., Guttman J. S., and Opwis K., “Permanent flame retardant finishing of textiles by allyl-functionalized polyphosphazenes”, *ACS Appl. Mater. Interfaces*; 7(18): 9349-9363 (2015).

Metinoğlu, S., “Bazı OO Ve NO Sübstitüe Spiro, Ansa Ve Bino Fosfazen Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Karakterizasyonu”, *Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Eskişehir, 26-29 (2013).

Gırğıç, Ö. M., “Yeni hibrit fosfazen polimerlerinin sentezi ve karakterizasyonu”, *Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik ve Fen Bilimleri Enstitüsü*, Gebze, 40. Sayfa, 39-42 (2012).

Mutwiri, G., Benjamin, P., Soita, H., and Babiuk, L. A., “Co-administration of CpG ODN strongly enhances immune responses in mice immunized with Hepatitis B surface antigen”, *Vaccine*, 26: 2680–2688 (2008).

Neuse E. W., Meirim M. G., and Blorn N. F., “Metallocene-containing platinum complexes as potential antitumor agents.1.Dichloro(1,6-differrocenyl-2,5-diazahexane)platinum(II) and cis-dichlorobis(1-ferrocenylethylamine) platinum(II)”, *Organometallics*; 7: 2562-2565 (1988).

Okutan E., “Poli(Organofosfazen) içeren karbon nanotüp nanokompozitlerinin hazırlanması ve özelliklerinin belirlenmesi”, Doktora Tezi, *Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü Mühendislik Ve Fen Bilimleri Enstitüsü*, Gebze, 52 (2012).

Özcan, İ., “Kemiğe hedeflemek için sentezlenen biyolojik parçalanabilen polimerler kullanılarak hazırlanan nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistemlerin tasarımı ve in vitro-in vivo değerlendirilmesi”, Doktora Tezi, *Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, 23-26 (2008).

Pillai, O., and Panchagnula, R., “Polymers in drug delivery”, *Current Opinion in Chemical Biology*, 5 (4): 447-451 (2001).

Ruiz E., Ramirez C. A., Aponte M. A., and Barbosa-Chavas G. V., “Degradation of poly[bis(glycine ethyl ester)phosphazene] in aqueous media”, *Biomaterials*, 14: 491-496 (1993).

Shim, D. H., Ko, H-J., Volker, G., Potter, A. A., Mutwiri, G., Babiuk, L. A., and Kweon M-N., “Efficacy of poly[di(sodiumcarboxylatophenoxy)phosphazene] (PCPP) as mucosal adjuvant to induce protective immunity against respiratory pathogens”, *Vaccine*, 28: 2311-2317 (2010).

Sohn, Y. S., and Jun, Y. J., “Poly- and Cyclophosphazenes as Drug Carriers for Anticancer Therapy”, *Polyphosphazenes for Biomedical Applications*, Alexander K. Andrianov, *John Wiley & Sons, Inc.*, Hoboken, New Jersey, 249-275 (2009).

Spek A. L., *Acta Cryst.* A 46, C34 (1990).

Staudinger H., and Meyer J., “Über neue organische Phosphorverbindungen III. Phosphinmethylenderivate und Phosphinimine”, *Helv. Chim. Acta*; 2 (1): 635 (1919).

Steichen, S. D., Caldorera-Moore M., and Peppas, N. A., “A review of current nanoparticle and targeting moieties for the delivery of cancer therapeutics”, *Eur. J Pharm. Sci.*, 48 (3): 416-427 (2012).

Stokes, H. N., *Am. Chem. J.*, 19, 782-796 (1897).

Stone, M. L., Wilson, A. D., Harrup, M. K., and Stewart, F. F., “An initial study of hexavalent phosphazene salts as draw solutes in forward osmosis”, *Desalination*, 312: 130-136 (2012).

Teasdale I., Brüggemann O., “Polyphosphazenes: Multifunctional, Biodegradable Vehicles for Drug and Gene Delivery”, *Polymers*; 5(1): 161-187 (2013).

Togni, A., and Hayashi, T., “Ferrocenes: Homogeneous catalysis, organic synthesis and material science”, *Journal of Organometallic Chemistry*, 498: C27-C28 (1995).

Tümer, Y.,” Bazı fosfazen bileşiklerinin ve geçiş metal komplekslerinin sentezlenerek yapılarının aydınlatılması”, Doktora Tezi, *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Samsun, 4-25 (2008).

Tümer, Y., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Hökelek, T., Koç, L. Y., Açık, L., Yola, M. L., Solak, A. O., Öner, Y., Dündar, D., ve Yavuz, M., “Phosphorus–nitrogen

compounds: Part 28. Syntheses, structural characterizations, antimicrobial and cytotoxic activities, and DNA interactions of new phosphazenes bearing vanillinato and pendant ferrocenyl groups”, *Journal of Molecular Structure*, 1049: 112-124 (2013).

Tümer Y., Koç L.Y., Asmafiliz N., Kılıç Z., Hökelek T., Soltanzade H., Acık L., Yola M.L., ve Solak A.O., “Phosphorus–nitrogen compounds: part 30. Syntheses and structural investigations, antimicrobial and cytotoxic activities and DNA interactions of vanillinato-substituted NN or NO spirocyclic monoferrocenyl cyclotriphosphazenes”, *J Biol Inorg Chem.*; 20: 165–178 (2015).

Verep, G., “Bazı Ferrosenil Süstitüe 1,3,4-Oksadiazol Türevlerinin Sentezi”, *Akdeniz Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Antalya, 2. Sayfa (2013).

Wang, L., Ye, Y., Zhong, S. B., Zhang, D., and Zhao, Y. F., “Synthesis and DNA-cleaving function of cyclotriphosphazene polydentate ligands”, *Chemical Journal of Chinese Universities*, 30 (3): 493-496 (2009).

Wang X., Li Q., Di Y., and Xing G., “Preparation and properties of flame-retardant viscose fiber containing phosphazene derivative”, *Fibers and Polymers*, 13(6): 718-723 (2012).

Yavuz, M., “Bazı fosfazen bileşiklerinin antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi ve bu bileşiklerin dna ile etkileşimi”, Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 42-44 (2010).

Yildiz, M., Yılmaz, S., ve Dölger, B., “Synthesis, spectral properties, and antimicrobial activity of 2-aryl-amino-2,4,4,6,6-pentachloro 1,3,5,2λ²λ²λ²λ²λ²λ²-triazatriphosphines and poly[bis(4-fluorophenylamino)phosphazene]”, *Russian Journal of General Chemistry*, 77 (12): 2117-2122 (2007).

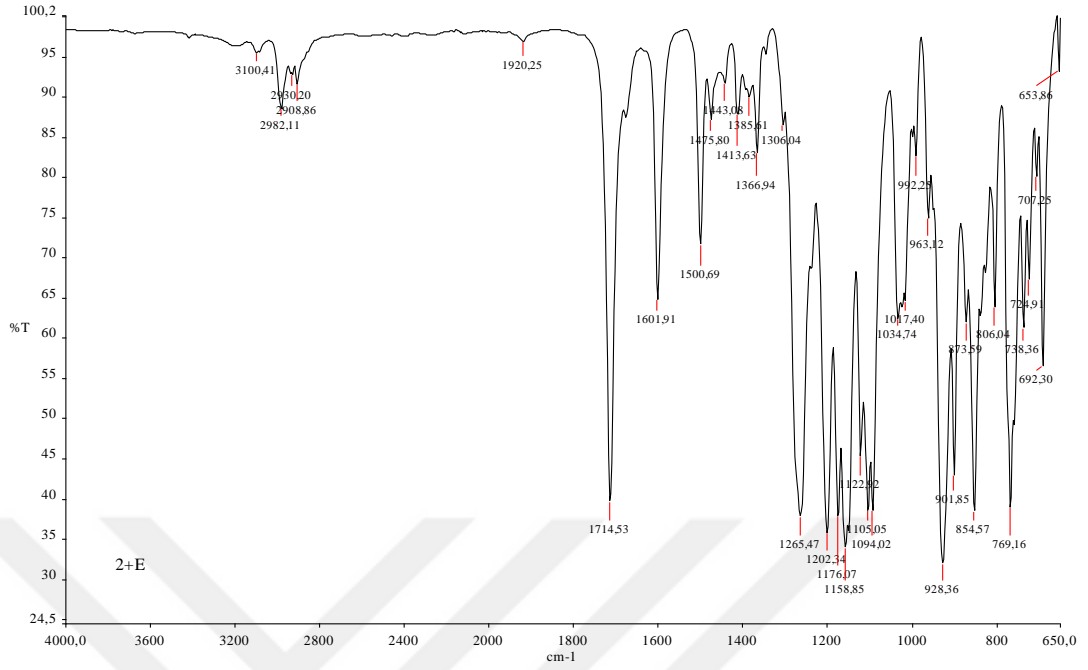
Yılmaz, Ö., Aslan, F., Öztürk, A. İ., Vanli, N. S., Kirbağ, S., ve Arslan, M., “Antimicrobial and biological effects of N-diphenylphosphoryl-P-triphenylmonophosphazene-II and di(o-tolyl) phosphoryl-P-tri(o-tolyl)monophosphazene-III on bacterial and yeast cells”, *Bioorganic Chemistry*, 30 (5): 303-314 (2002).

Yılmaz, S., “Bazı halkalı fosfazenlerin sentezi, polimerizasyonu ve karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, *Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Çanakkale, 1-44 (2004).

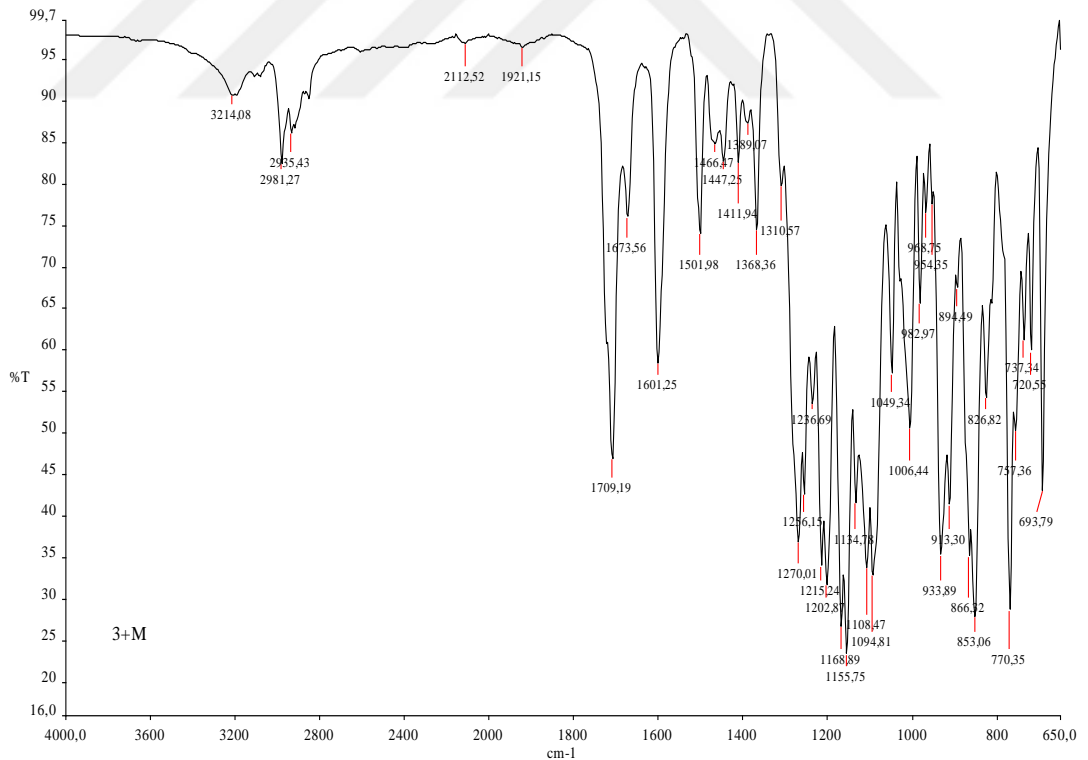
EK AÇIKLAMALAR A.

SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN (13-18) IR SPEKTRUMLARI

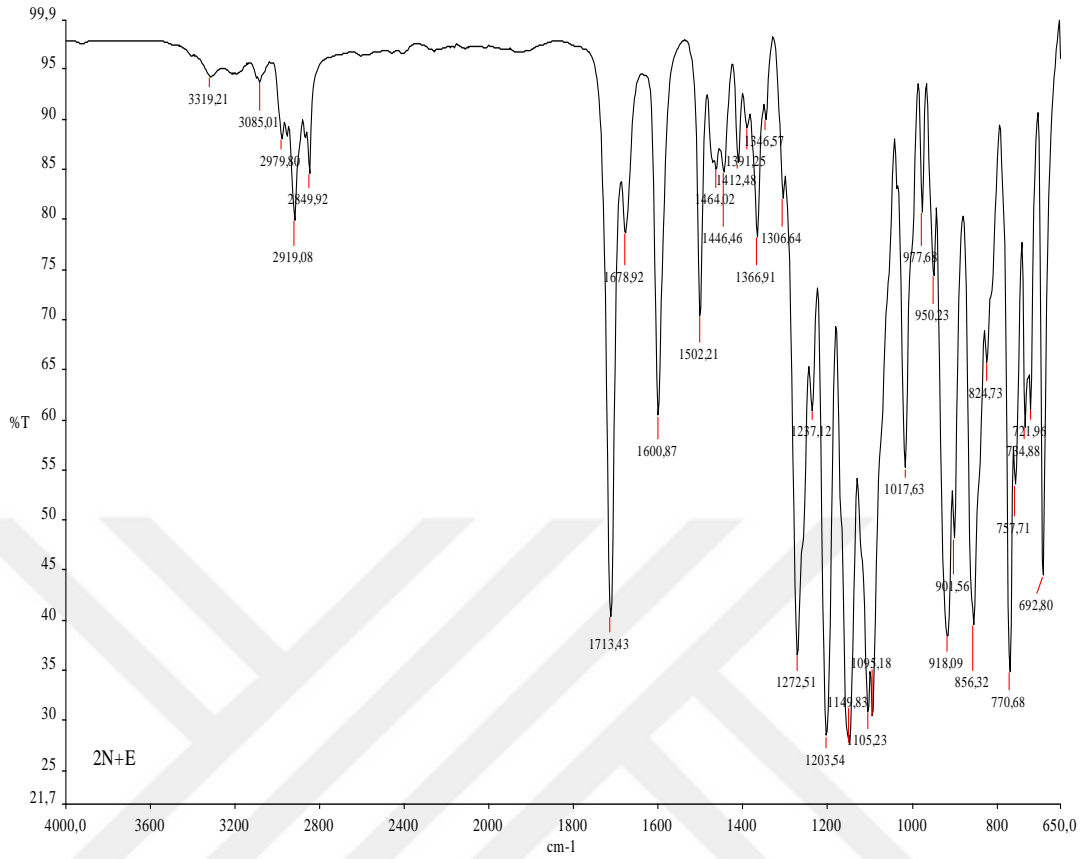
Bileşik 13'ün IR Spektrumu



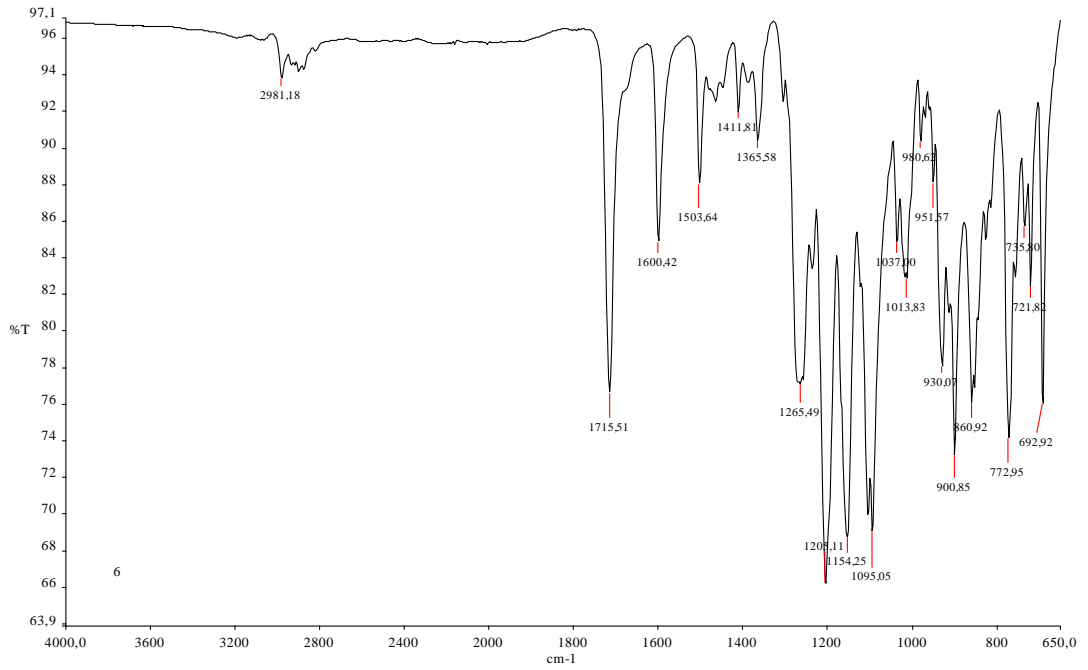
Bileşik 14'ün IR Spektrumu



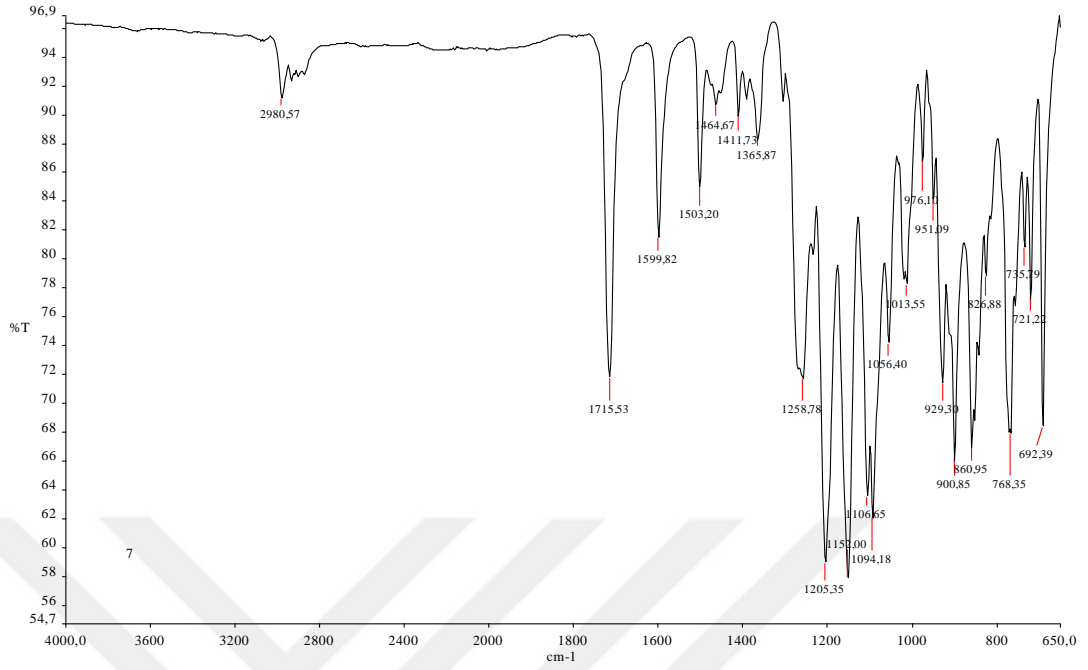
Bileşik 15'in IR Spektrumu



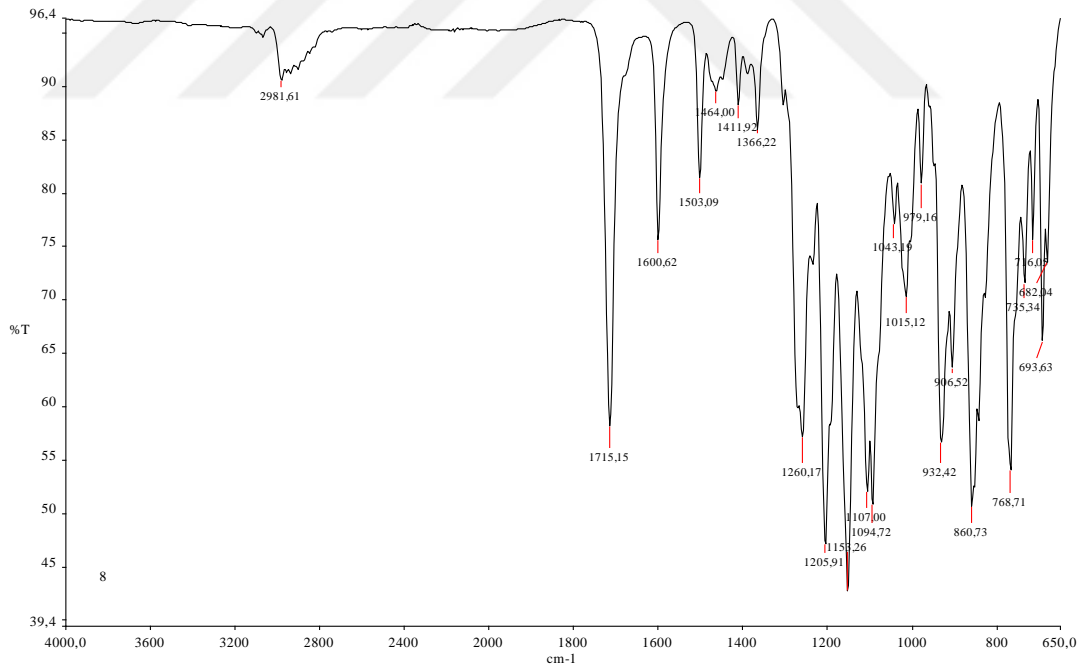
Bileşik 16'nın IR Spektrumu



Bileşik 17'nin IR Spektrumu



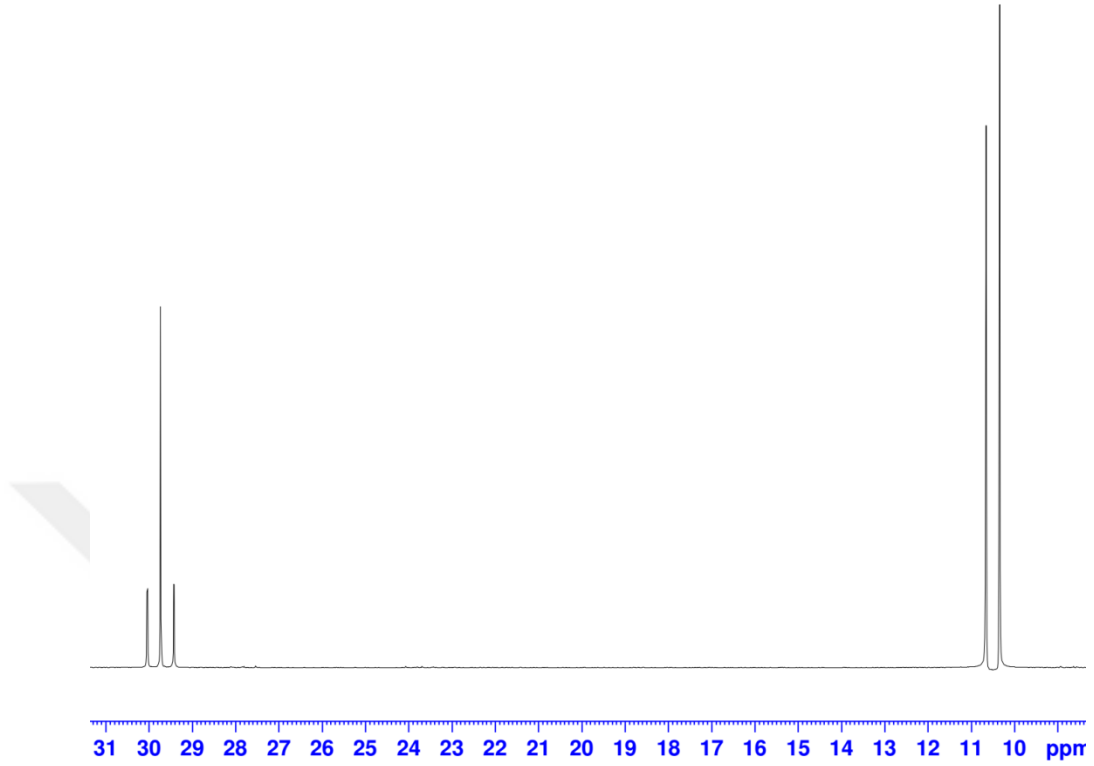
Bileşik 18'in IR Spektrumu



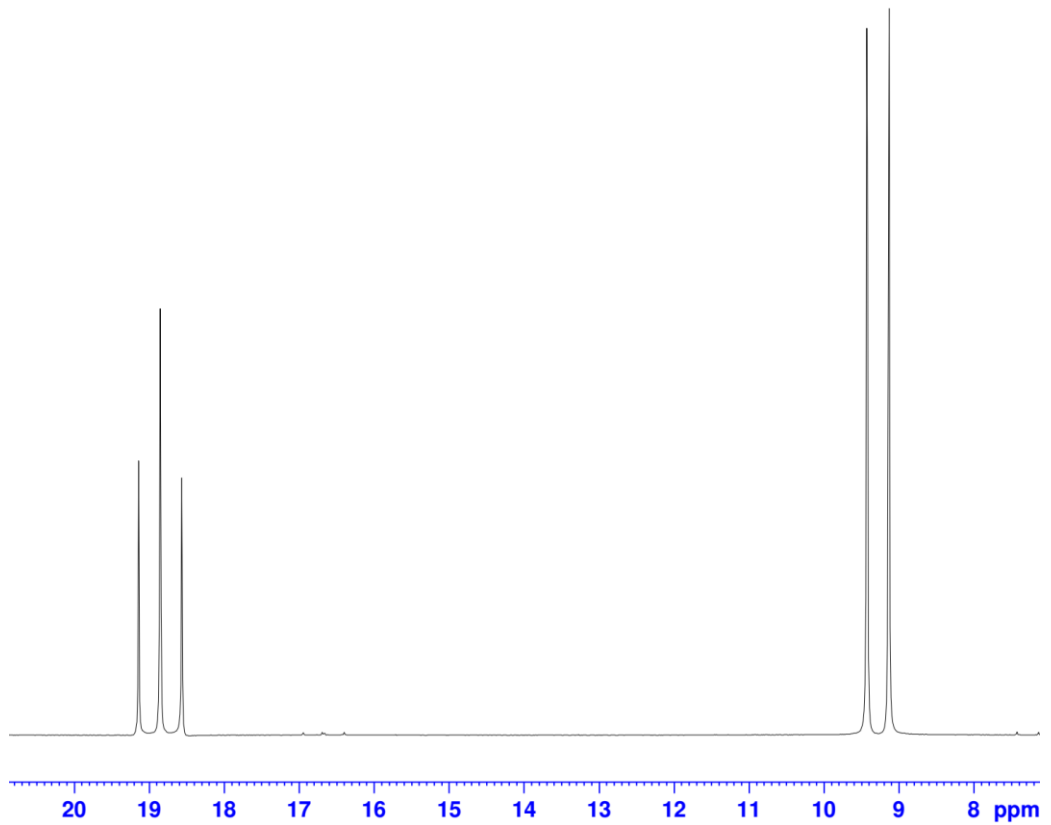
EK AÇIKLAMALAR B.

SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN (13-18) ³¹P-NMR SPEKTRUMLARI

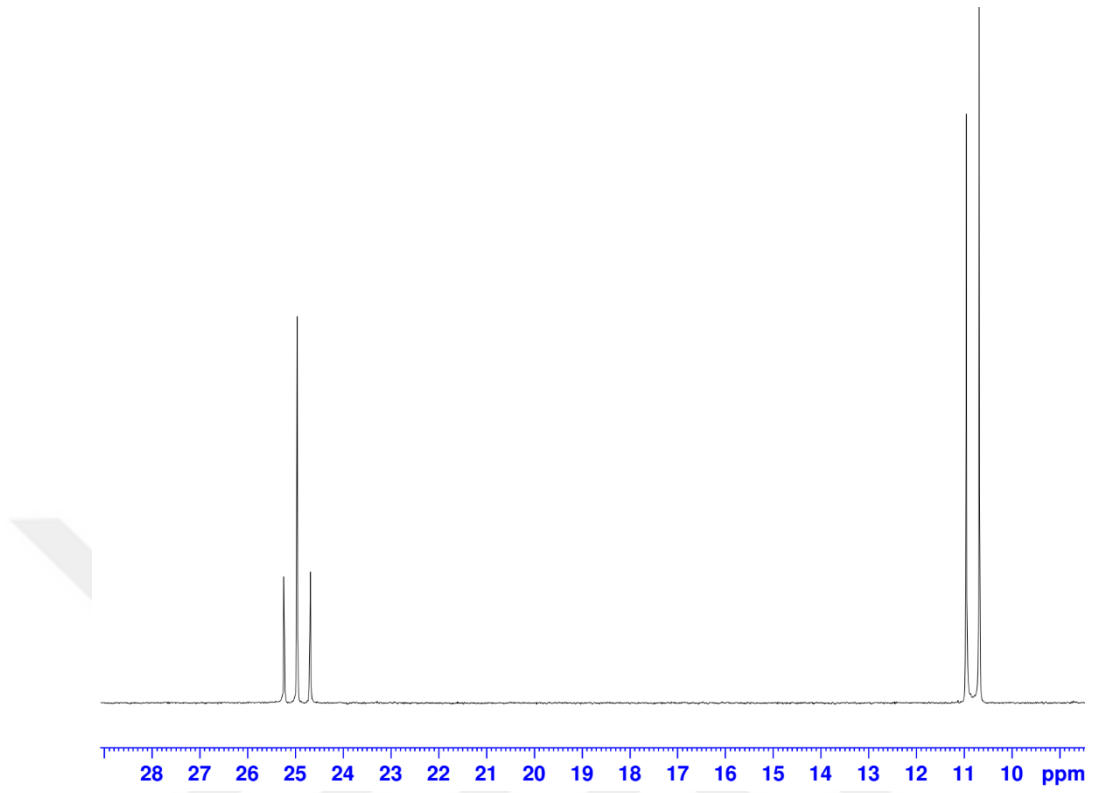
Bileşik 13'ün ^{31}P -NMR Spektrumu



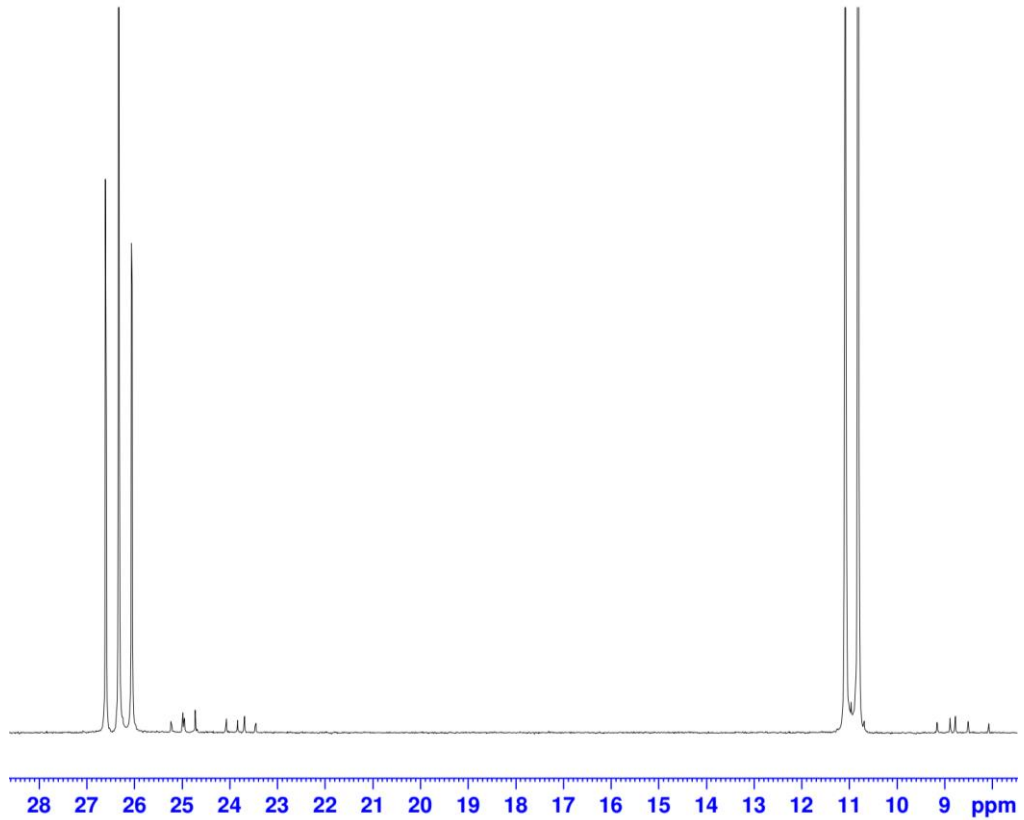
Bileşik 14'ün ^{31}P -NMR Spektrumu



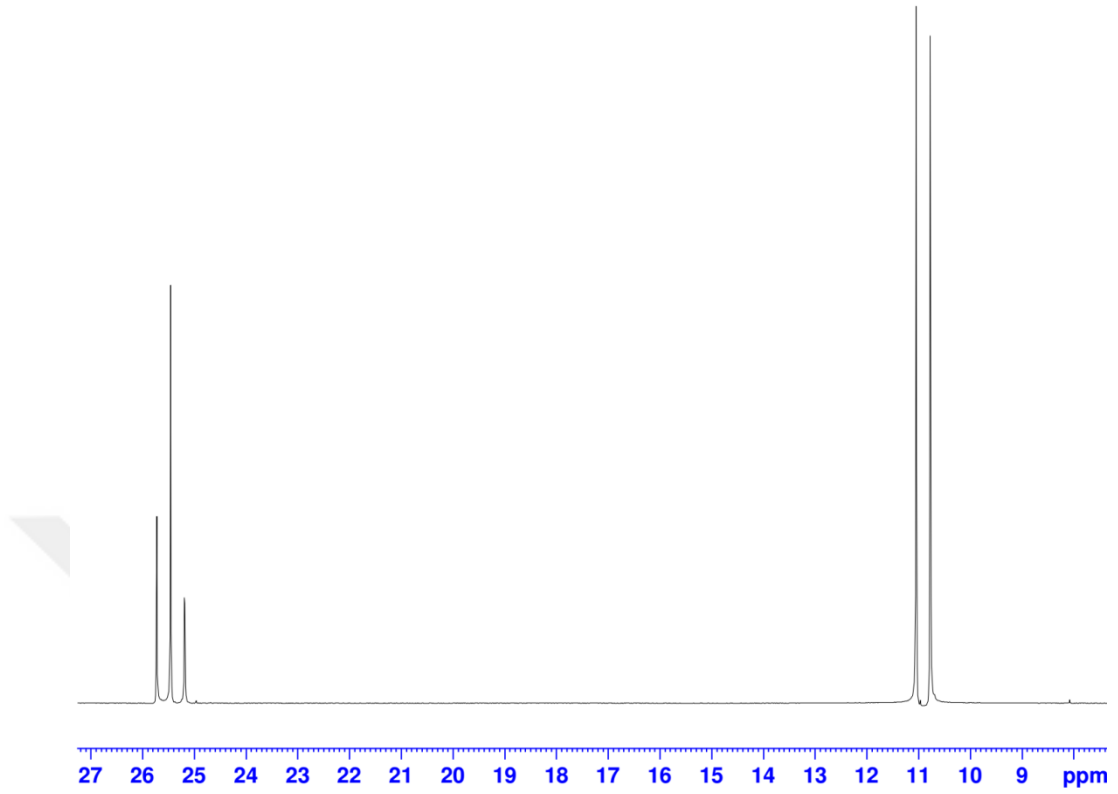
Bileşik 15'in ^{31}P -NMR Spektrumu



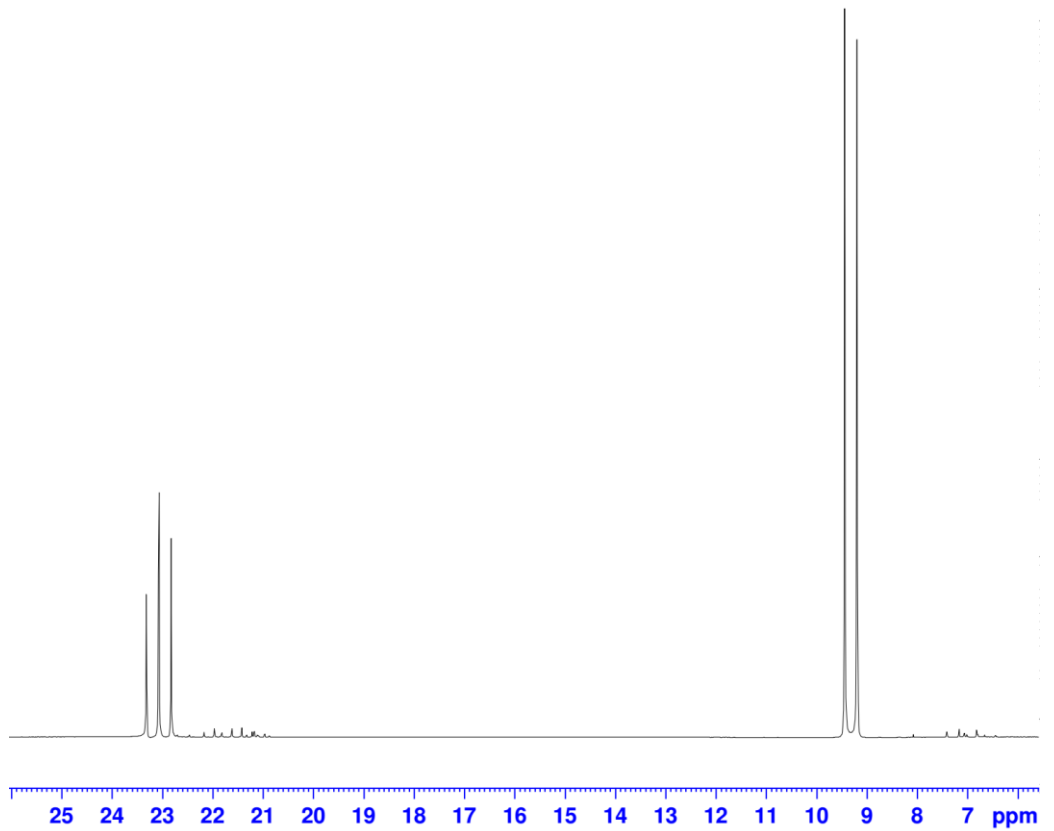
Bileşik 16'nın ^{31}P -NMR Spektrumu



Bileşik 17'nin ^{31}P -NMR Spektrumu



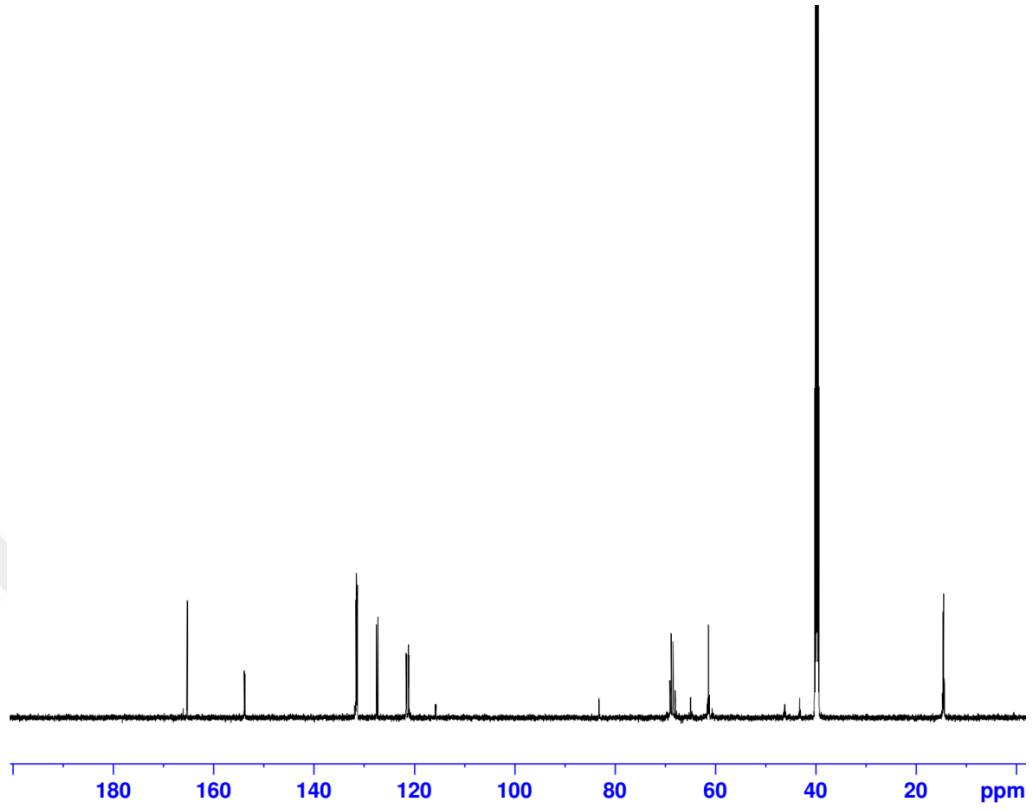
Bileşik 18'in ^{31}P -NMR Spektrumu



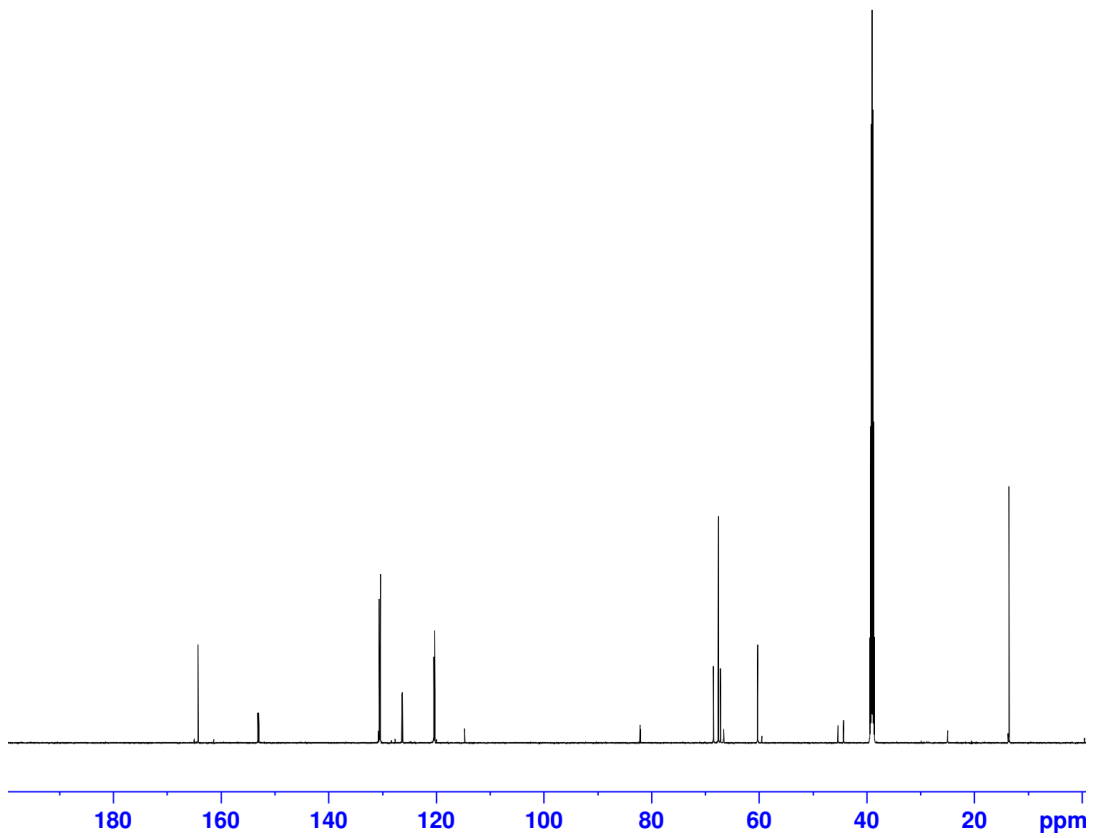
EK AÇIKLAMALAR C.

SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN (13-18) ¹³C-NMR SPEKTRUMLARI

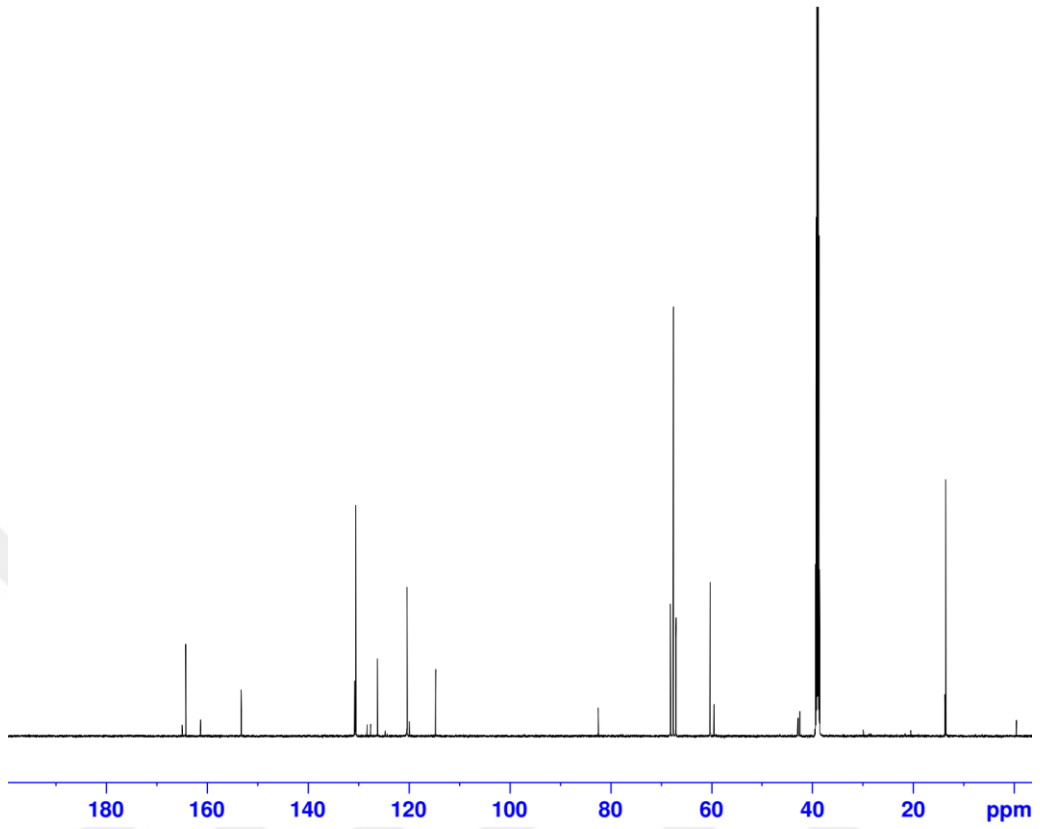
Bileşik 13'ün ^{13}C -NMR Spektrumu



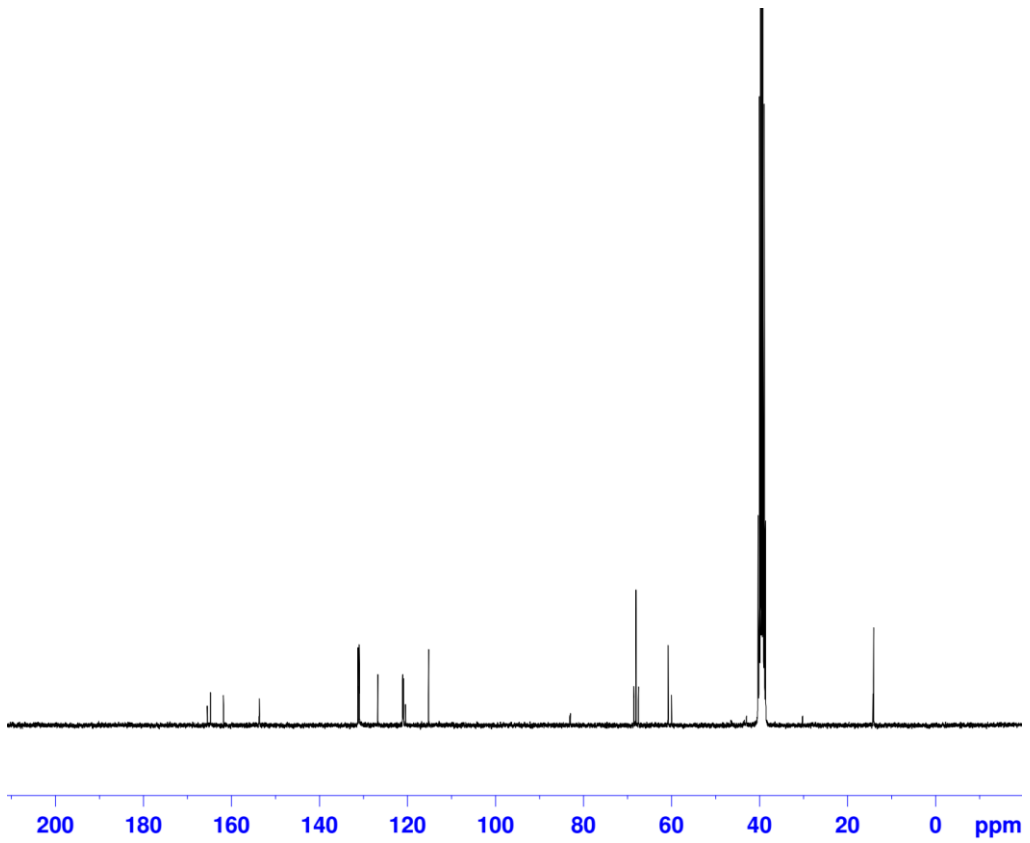
Bileşik 14'ün ^{13}C -NMR Spektrumu



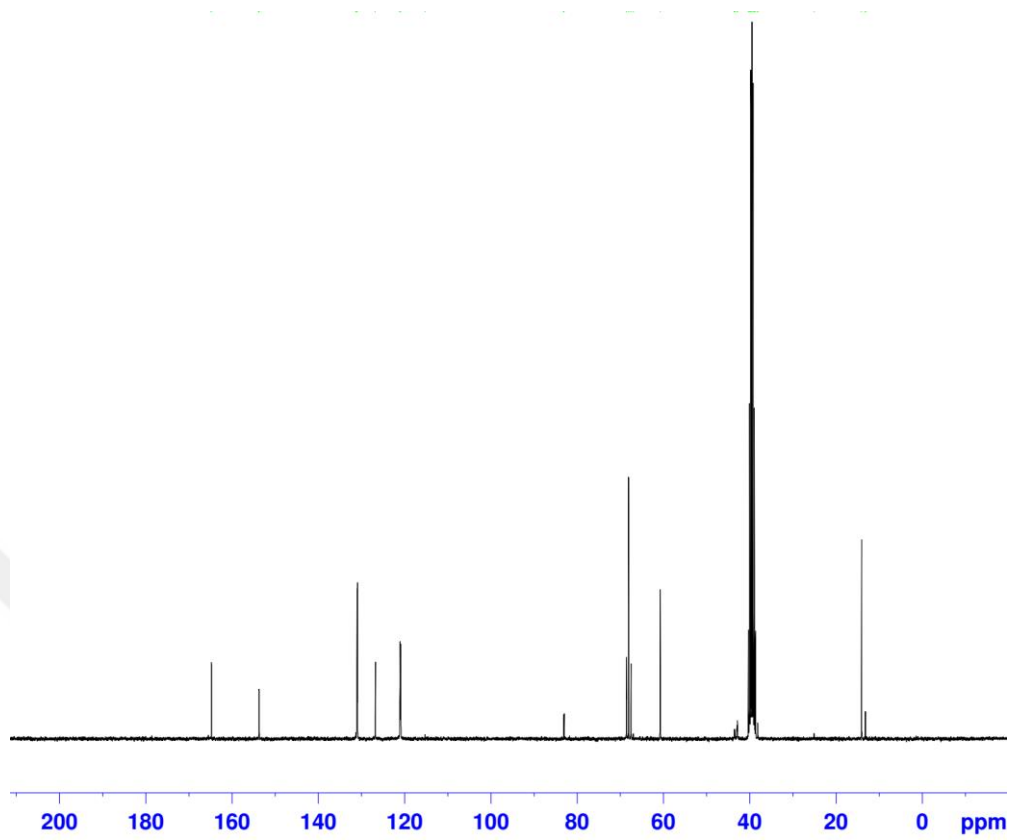
Bileşik 15'in ^{13}C -NMR Spektrumu



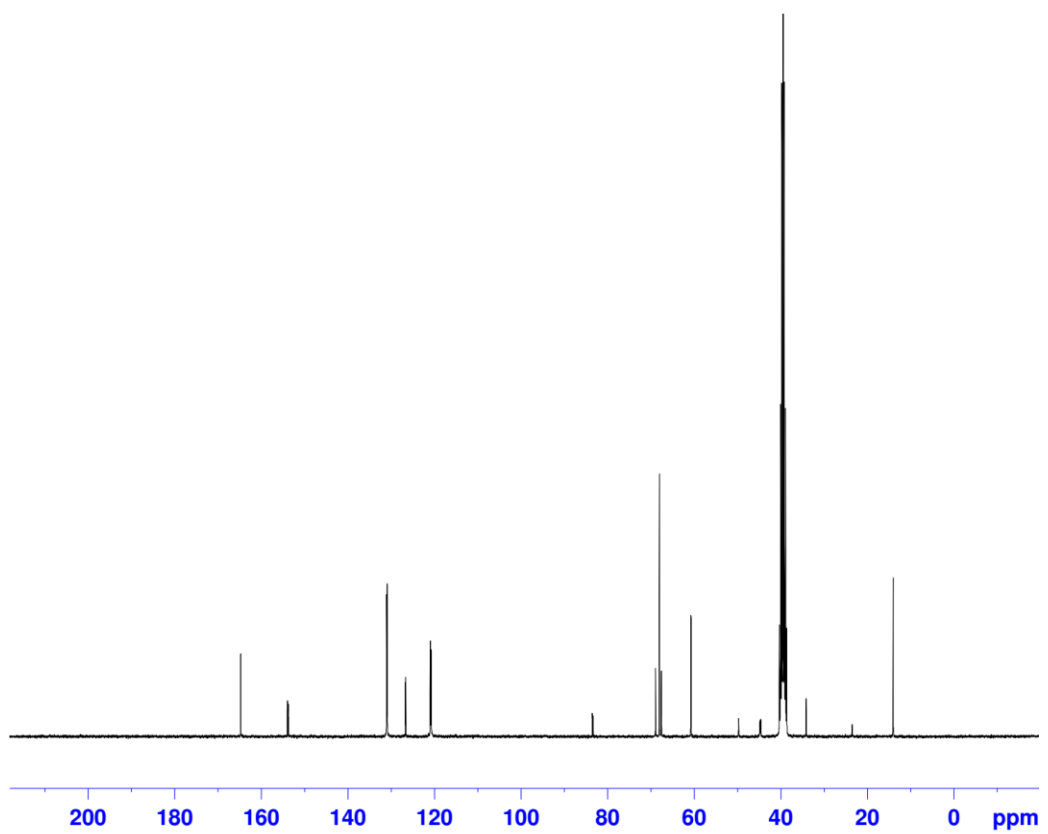
Bileşik 16'nın ^{13}C -NMR Spektrumu



Bileşik 17'nin ^{13}C -NMR Spektrumu



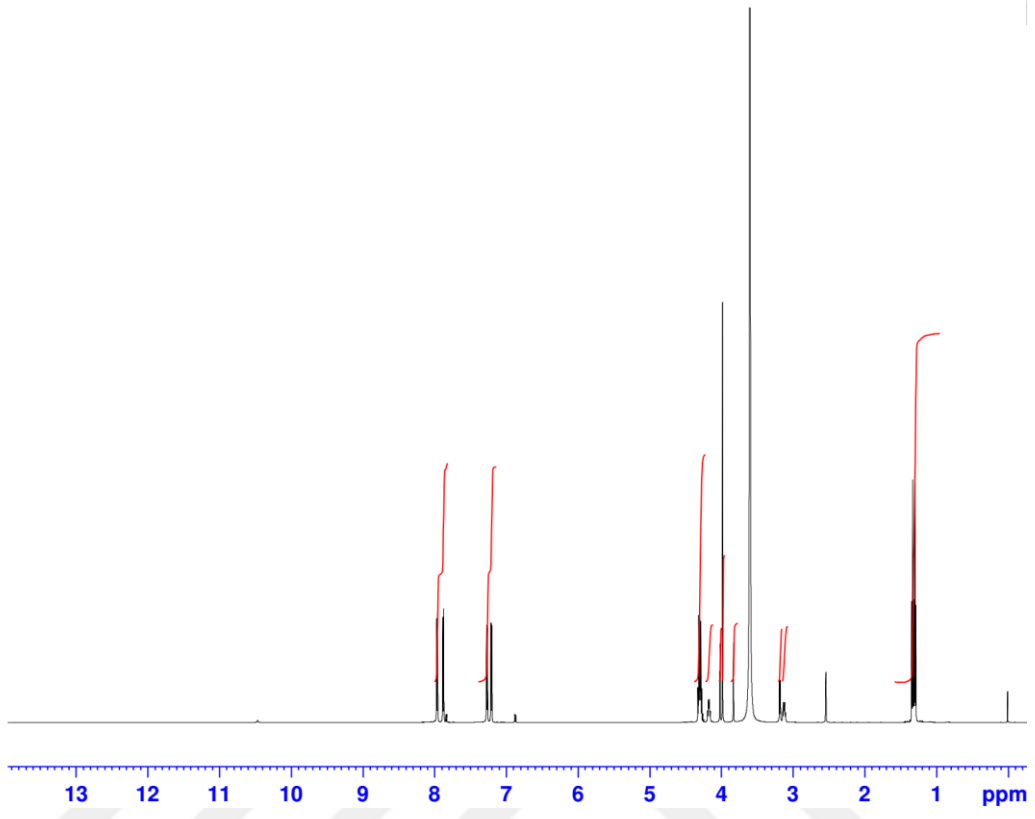
Bileşik 18'in ^{13}C -NMR Spektrumu



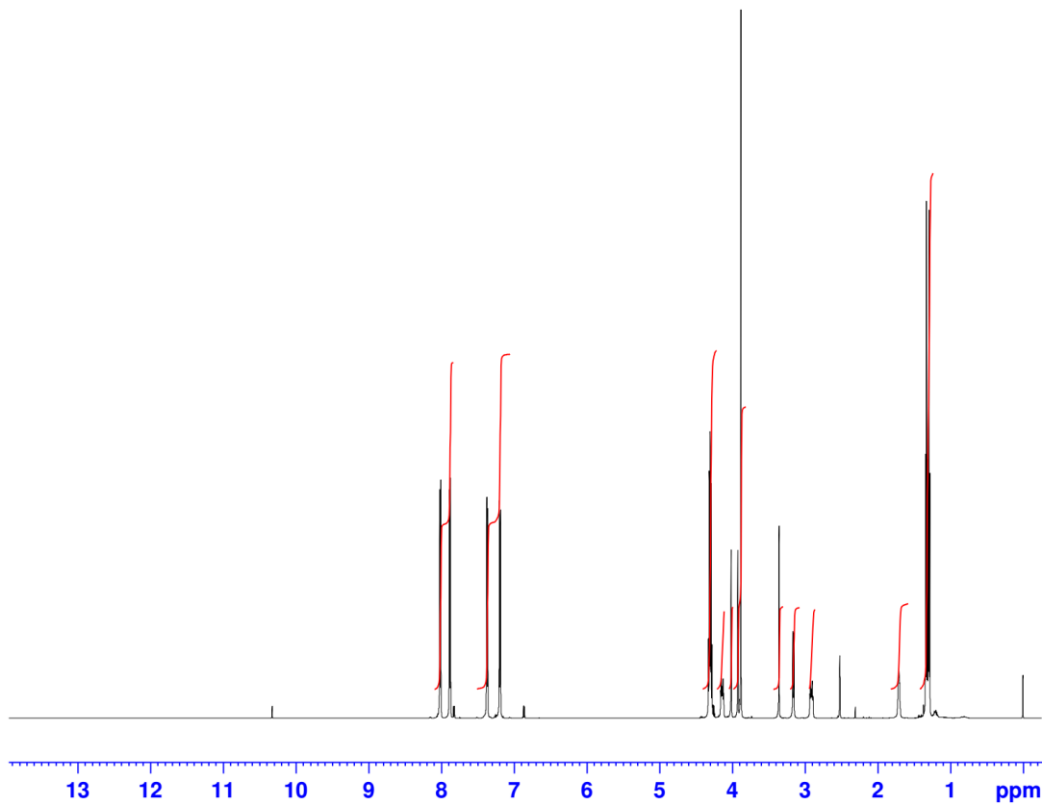
EK AÇIKLAMALAR D.

SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN (13-18) ¹H-NMR SPEKTRUMLARI

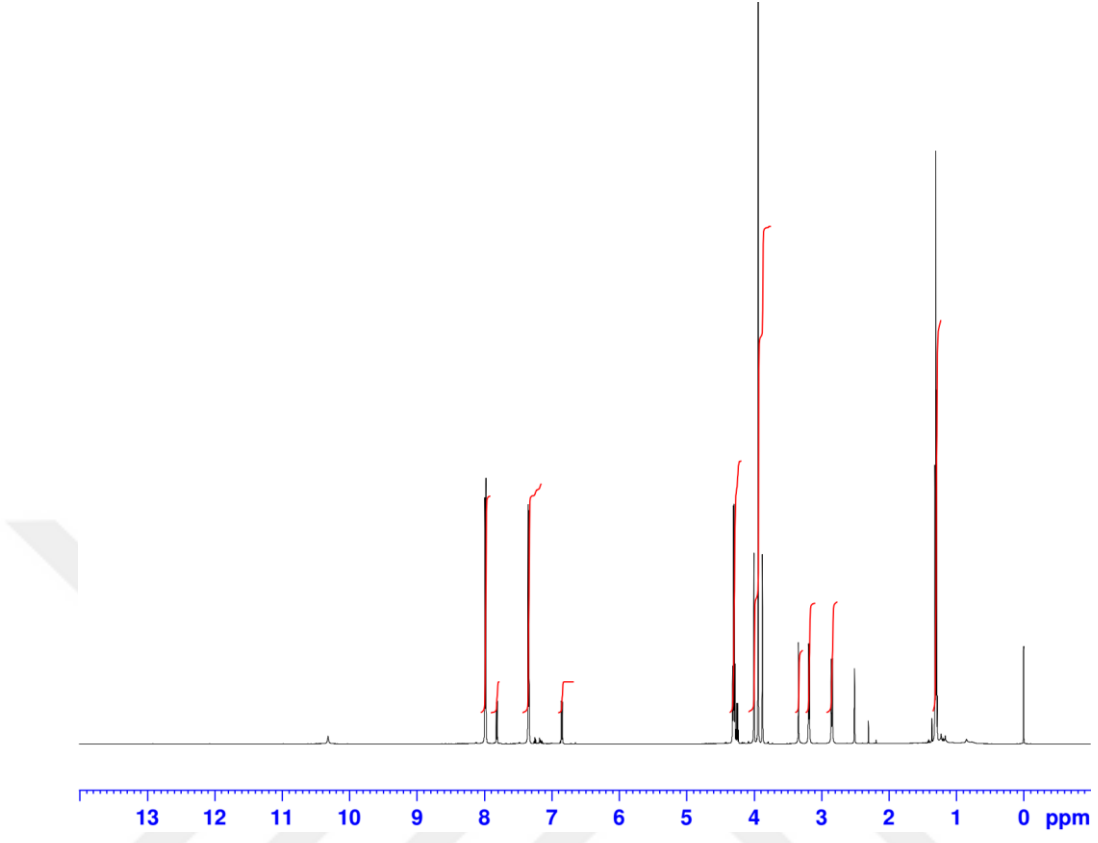
Bileşik 13'ün ^1H -NMR Spektrumu



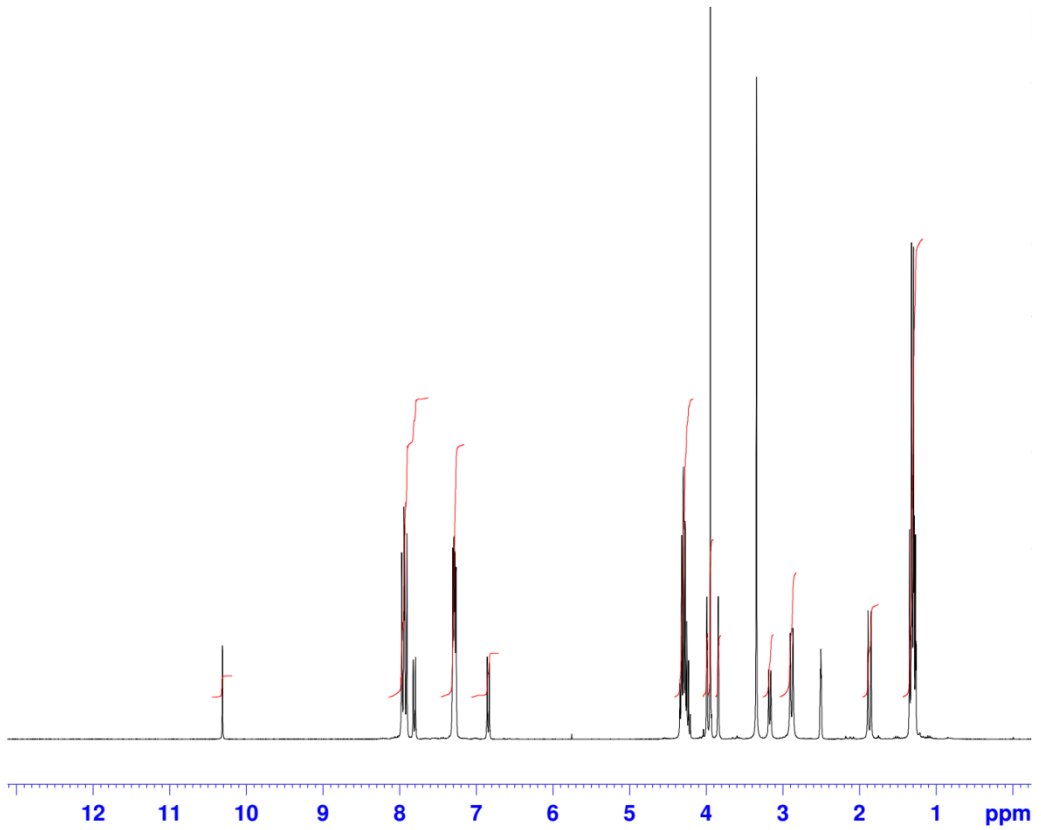
Bileşik 14'ün ^1H -NMR Spektrumu



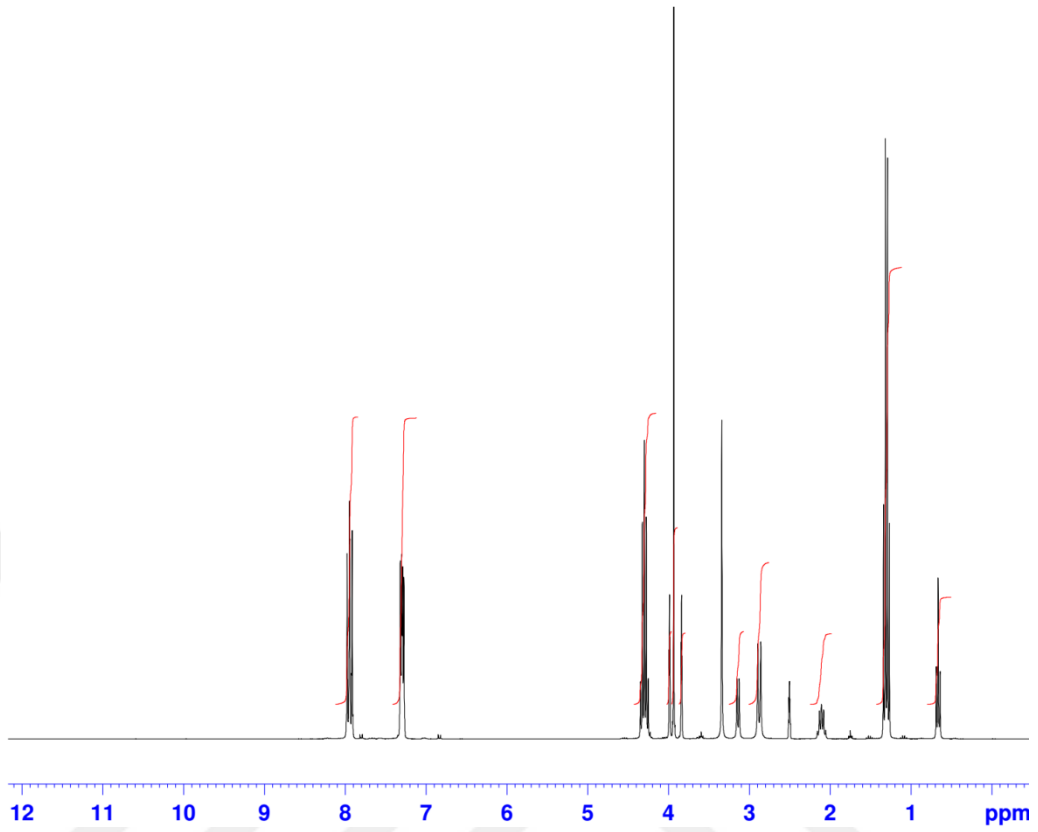
Bileşik 15'in ^1H -NMR Spektrumu



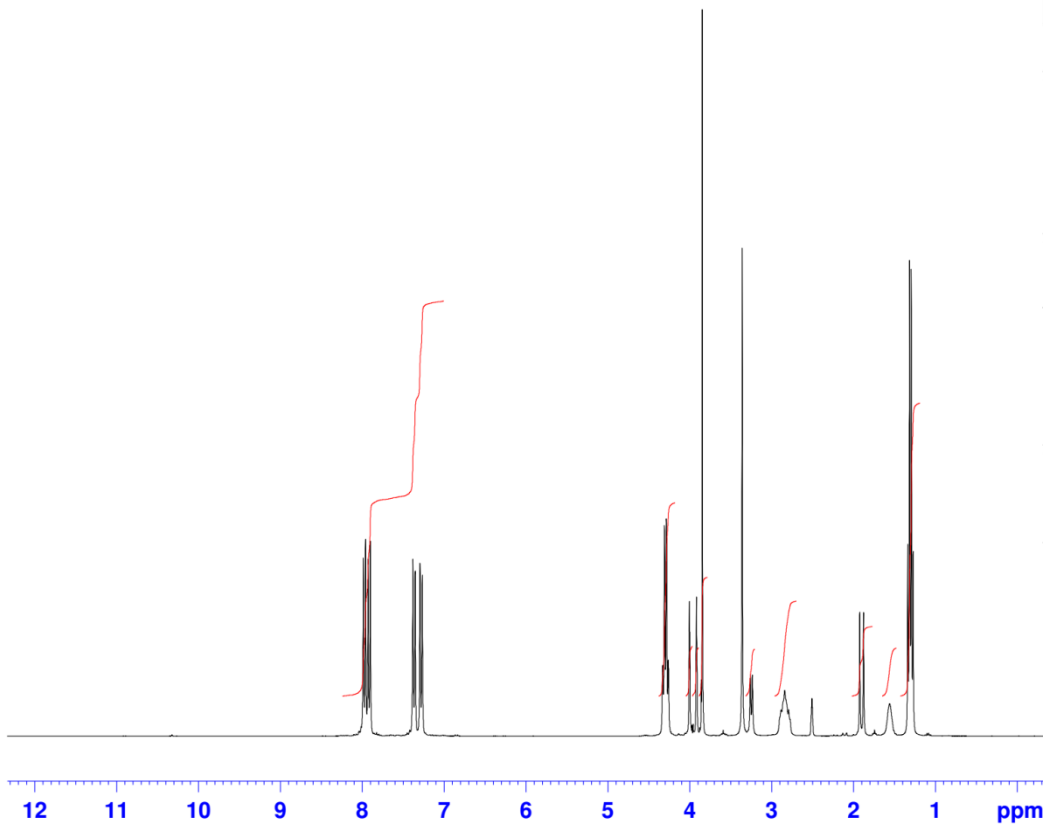
Bileşik 16'nın ^1H -NMR Spektrumu



Bileşik 17'nin ^1H -NMR Spektrumu



Bileşik 18'in ^1H -NMR Spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Efsun Şehirli Küçükçankurtaran 20.02.1985 tarihinde Safranbolu’da doğdu. İlk ve orta öğretimini aynı şehirde tamamladı. 2002 yılında giriş yaptığı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’nden 2006 yılında mezun oldu. Aynı yıl Safranbolu’da açtığı Bağlar Eczanesi’nin sahibi ve mesul müdürü eczacı olarak meslek hayatını sürdürmektedir. Bunun yanı sıra 2011 yılında Karabük Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisansa başlamıştır ve halen yüksek lisans eğitimini sürdürmektedir.

ADRES BİLGİLERİ

Adres : Bağlar Eczanesi- Bağlarbaşı Mah. Sadi Yaver Ataman Meydanı No:31
Safranbolu/KARABÜK
Tel : (Mobil)0505 304 60 07
(İş) 0370 712 73 78
(Faks) 0370 712 73 78
E-posta : efsunsehirli@hotmail.com