

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ KOORDİNATÖRLÜĞÜNE

Proje Türü : Bağımsız Proje

Proje No : 13B4240001

Proje Yöneticisi : Doç. Dr. Nuran Asmafiliz

Proje Konusu : N_2N_2 veya N_2O_2 Donörlü Tetramerik Fosfazen Türevlerinin Sentezleri, Kristal Yapıları, Spektroskopik ve Stereojenik Özellikleri, DNA ile Etkileşimleri, Sitotoksik ve Biyolojik Aktiviteleri.

Yukarıda bilgileri yazılı olan projemin sonuç raporunun e-kütüphanede yayınlanmasını;

İSTİYORUM

İSTEMİYORUM

GEREKÇESİ:

04.05.2015

Proje Yöneticisi
İmza

Doç. Dr. Nuran Asmafiliz

1946

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

**BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ
SONUÇ RAPORU**

N₂N₂ veya N₂O₂ Donörlü Tetramerik Fosfozen Türevlerinin Sentezleri, Kristal Yapıları, Spektroskopik ve Stereojenik Özellikleri, DNA ile Etkileşimleri, Sitotoksik ve Biyolojik Aktiviteleri

Doç. Dr. Nuran Asmafiliz

Prof. Dr. Zeynel KILIÇ

Prof. Dr. Tuncer Hökelek

Prof. Dr. Leyla Açık

İpek Berberoğlu

13B4240001

26.03.2013

26.03.2015

04.05.2015

Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Ankara - " 2015 "

1946

RAPOR FORMATI**I. Projenin Türkçe ve İngilizce Adı**

N_2N_2 veya N_2O_2 Donörlü Tetramerik Fosfozen Türevlerinin Sentezleri, Kristal Yapıları, Spektroskopik ve Stereojenik Özellikleri, DNA ile Etkileşimleri, Sitotoksik ve Biyolojik Aktiviteleri

Syntheses, Crystal Structures, Spectroscopic and Stereogenic Properties, Biological Activities and DNA Interactions of Tetrameric Phosphazene Derivatives Consist of N_2N_2 or N_2O_2 Donor Type Ligands

Özet

Bu çalışmada, öncelikle izoftalaldehit ile alifatik diaminlerin (N-etiletilendiamin, N-metiletilendiamin ve N-metil-1,3-propandiamin) etkileştirilmesi sonucu elde edilen Schiff bazlarının $NaBH_4$ ile indirgenmesinden N_2N_2 donörlü dört dişli aminopodand bileşikleri elde edilmiştir (**1-3**). Bu ligandlarla oktaklorosiklotetrafosfazenin ($N_4P_4Cl_8$; tetramer) THF ortamındaki reaksiyonları ile *2,4-spiro-ansa-spiro* (sas) (**4 ve 5**), *2,6-spiro-ansa-spiro* (sas) (**6-8**) ve *spiro-bino-spiro* (sbs) (**9 ve 10**) tetramerik fosfazen türevleri sentezlenmiştir. Bu bileşiklerden **7** ve **9**'un aşırı miktardaki pirolidin ile THF ortamında etkileştirilmesiyle tamamen süstitüe tetramerik fosfazen türevleri (**11 ve 12**) elde edilmiştir. Elde edilen fosfazen türevlerinin yapıları element analizleri, FTIR spektrumları, kütle spektrumları (ESI-MS) ve bir boyutlu (1H , ^{13}C - ve ^{31}P -NMR) NMR teknikleri kullanılarak kaydedilen NMR spektrum verilerinden yararlanılarak aydınlatılmıştır. Uygun tek kristali oluşan bileşiklerin X-ışını kırınım metre yöntemi ile kristal yapıları, fosfazen halkasının ve süstitüentlerin konformasyonları incelenmiştir. Ayrıca, fosfazen türevlerinin antimikrobiyel aktiviteleri ve plasmid DNA ile etkileşimleri araştırılmıştır.

Abstract

In this study, N_2N_2 donor-type aminopodands (**1-3**) were prepared by the reduction of Schiff bases, which are synthesized from the reactions of isophthalaldehyde with aliphatic diamines (N-ethylethylenediamine, N-methylethylenediamine and N-methyl-1,3-propanediamine), with $NaBH_4$. The reactions of octachlorocyclotetraphosphazene ($N_4P_4Cl_8$; tetramer) with the these ligands produced *2,4-spiro-ansa-spiro* (sas) (**4 and 5**), *2,6-spiro-ansa-spiro* (sas) (**6-8**) and *spiro-bino-spiro* (sbs) (**9 and 10**) tetrameric phosphazene derivatives in THF. When the compounds **7** and **9** were reacted with the excess pyrolidine in THF, fully-substituted tetrameric phosphazene derivatives were obtained (**11 and 12**). The structures of obtained phosphazene derivatives were determined using elemental analyses, FTIR spectra, mass spectrometry (ESI-MS) and one-dimensional (1H -, ^{13}C - and ^{31}P -NMR) techniques. The crystal structures and the conformations of the phosphazene and substituents rings of the compounds which have suitable

single crystal were determined using X-ray diffraction technique. On the other hand, the antimicrobial activities and the interactions of plasmid DNA of the compounds were investigated.

II. Amaç ve Kapsam

Fosfazenler bilinen en eski inorganik halkalı sitemlerden birisidir. Fosfazenler, yapılarında fosfor ve azot atomlarının (PN)_n bağları ile bağlanması ve tekrarlanmasından oluşmuş halkalı veya düz zincirli inorganik bileşiklerdir. Düz zincirli ve halkalı fosfazen bileşikleri üzerine yapılan çalışmalar 1950'li yıllardan itibaren derinleşmiş olsa da, ilk araştırmalar 19. Yüzyılda başlamıştır. İlk keşfedilen halkalı fosfazen bileşiği heksaklorosiklotrifosfazen (trimer; N₃P₃Cl₆) dir [1]. 1950'lerin sonunda, halofosfazenlerin halo gruplarının farklı organik süstitüentlerle yerdeğiştirme tepkimeleri sonucu oldukça farklı özellikte birçok organofosfazen bileşiği sentezlenmiştir. Özellikle klor atomlarının uygun gruplar ile yer değiştirme reaksiyonlarının başarılı bir şekilde sonuçlanması ile fosfazen kimyası bilimde ve teknolojiye kendine önemli bir yer edinmiştir [2-6]. Bu tepkimelerde iki dişli ligandların kullanılması durumunda, fosfazen halkasının aynı fosfor atomuna iki dişli ligandın bağlanması ile *spiro-*, farklı fosfora bağlanması ile *ansa-* ve bu ligandın iki fosfazen halkasındaki iki ayrı fosfora bağlanması ile *bino-* yapılar oluşmaktadır.

Fosfazen bileşikleri, bilim ve teknoloji alanında birçok uygulamada kullanılır. Örneğin lineer fosfazenler, yüksek termal kararlılıkları [7], yanmaya karşı dirençleri [8], kuvvetli kimyasallara, güçlü asitlere ve bazlara karşı gösterdikleri direnç ile [1] biomedikal alanında [9] ve seramiklerde [10] kullanılabilir. Aynı şekilde halkalı fosfazen oligomerleri, antitümör etkilerinden dolayı [11] biyolojik aktif materyal olarak, böcek öldürücü [12] ve gübre [13] olarak kullanılır. Aziridin grupları içeren fosfazenlerin DNA'yı parçalayarak kanserli hücrelerin büyümesini önlediği bulunmuştur [14]. Bazı aminofosfazenler, bazı bakterilere [15] etki ve HIV virüsüne [14] karşı aktiviteye sahip maddeler oldukları belirlenmiştir. Yapılan son çalışmalarda bu bileşiklerin düşük toksiditeye sahip olmalarından dolayı kemoterapik uygulamalarda önemli avantajlar sağladığı belirtilmiştir [16,17]. Tümör önleyici etkisi nedeniyle amino süstitüentleri içeren siklofosfazen türevleri önem kazanmaktadır. Son yıllarda halkalı fosfazen bileşiklerinin kiral özelliklerinin belirlenmesi fosfazen kimyasına yeni bir boyut kazandırmıştır. Bu konulardaki çalışmalar artarak devam etmektedir [3-5, 16-20].

Son zamanlarda iki ve dört dişli ligandlar ve diaza-taç-eterler ile fosfazenler arasındaki reaksiyonlar araştırılmakta ve bu konuda bilimsel makaleler yayımlanmaktadır (2-5, 21-23).

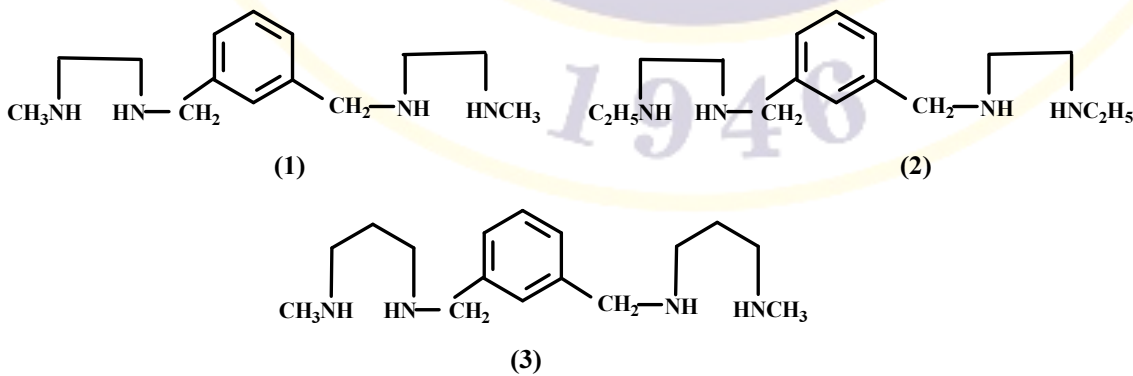
Bu proje çalışmasında, N₂N₂ donörlü dört dişli aminlerin tetramer ile etkileştirilmesinden oluşan tetramerik fosfazen bileşiklerinin spektroskopik özelliklerinin, moleküler ve kristal yapılarının, halka-konformasyonlarının, plazmit DNA ile etkileşimlerinin, antimikrobiyal ve antifungal etkilerinin ve oluşan ürün dağılımının incelenmesi amaçlanmıştır.

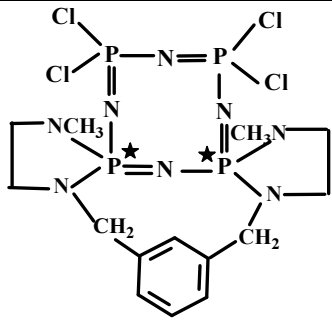
Bu projede;

- i. İzofthalaldehit ile alifatik diaminlerin (N-metiletilendiamin, N-etiletilendiamin, N-metil-1,3-diaminopropan) alkol ortamındaki reaksiyonları sonucunda Schiff bazları ve bu Schiff bazlarının alkol ortamında NaBH_4 ile indirgenerek dört dişli amin bileşiklerinin (**1-3**) sentezleri,
- ii. Dört dişli ligantların THF ortamında tetramer ile reaksiyonu sonucunda 2,6- *spiro-ansa-spiro* (sas), 2,4- *spiro-ansa-spiro*(sas) ve *spiro-bino-spiro* (sbs) tetramerik fosfazen türevlerinin (**4-10**) elde edilmesi,
- iii. Kısmen sübtitüe tetramerik fosfazen bileşiklerinin aşırı miktardaki pirolidin ile etkileştirilmesinden tamamen sübtitüe fosfazen bileşiklerinin (**11 ve 12**) sentezleri,
- iv. Oluşan bileşiklerin kolon kromatografisi ile saflaştırılması,
- v. Bileşiklerin yapılarının bir boyutlu (1D) NMR teknikleri ile aydınlatılması,
- vi. Tek kristali elde edilebilen bileşiklerin katı hal yapılarının X-ışını kırınım metre yöntemi ile incelenmesi, fosfazen, spiro- ve sübtitüent halkalarının konformasyonlarının belirlenmesi,
- vii. Kısmen ve tamamen sübtitüe fosfazen türevlerinin bazı bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyel aktivitelerinin ve DNA etkileşimlerinin ile araştırılması amaçlanmıştır.

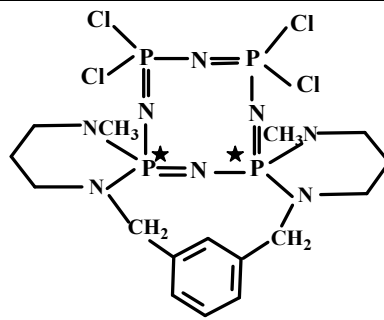
Bu amaçlar doğrultusunda proje kapsamında, dört dişli ligantlar ile tetramerin reaksiyonları incelenmiş ve toplam 12 adet bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen tetramerik fosfazen türevlerin yapıları spektroskopik (element analizi, FTIR, ^1H , ^{13}C , ^{31}P NMR ve MS) ve kristalografik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Ayrıca, bileşiklerin bazı bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyel aktiviteleri ve DNA ile etkileşimleri araştırılmıştır. Proje kapsamında sentezlenen bileşiklerin ve özelliklerinin incelenmesi ile elde edilen veriler yorumlanmıştır ve proje sonuçlarından bir yüksek lisans tezi üretilmiştir. Ayrıca, bir adet makale yazım aşamasındadır. Elde edilen sonuçların bir kısmı ulusal bir kongrede sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Bu proje kapsamında sentezlenen bileşikler aşağıda verilmiştir :

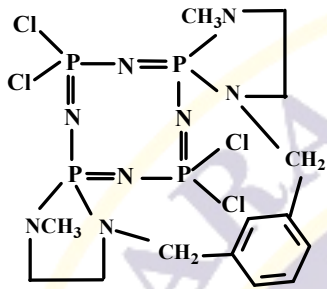




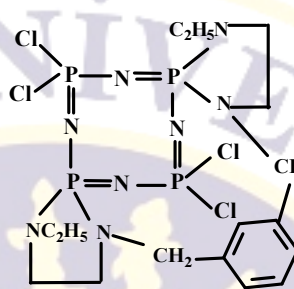
(4)



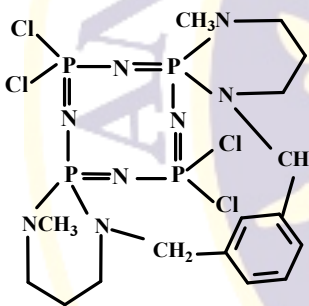
(5)



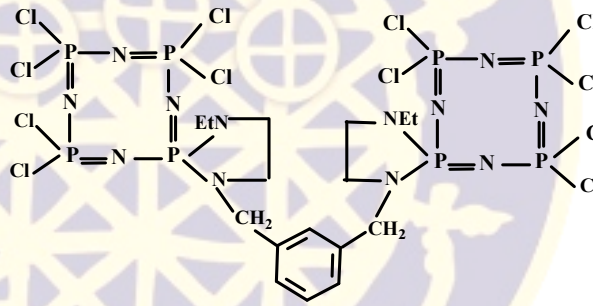
(6)



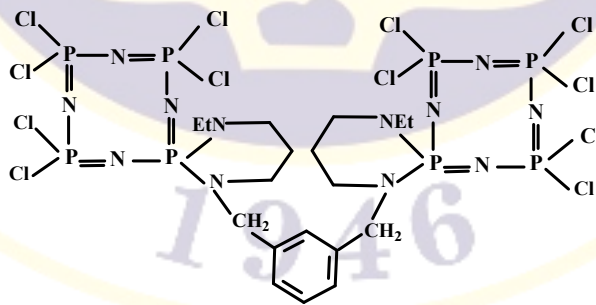
(7)



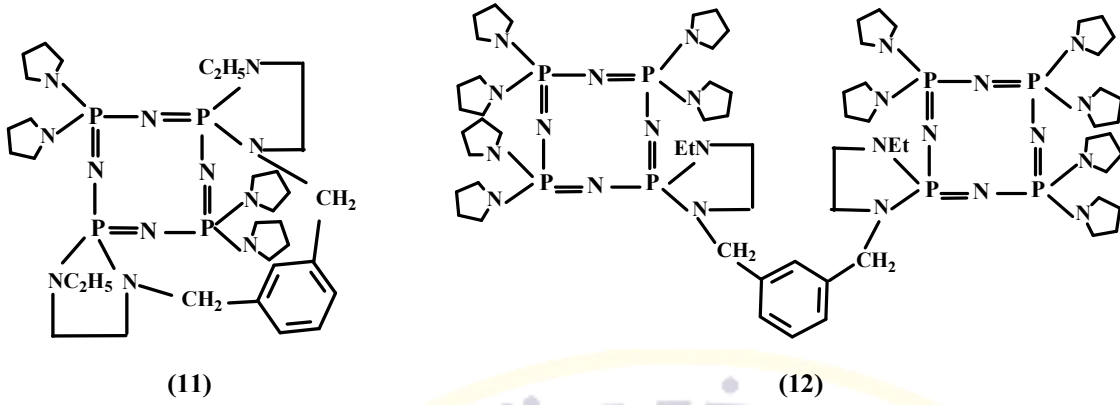
(8)



(9)



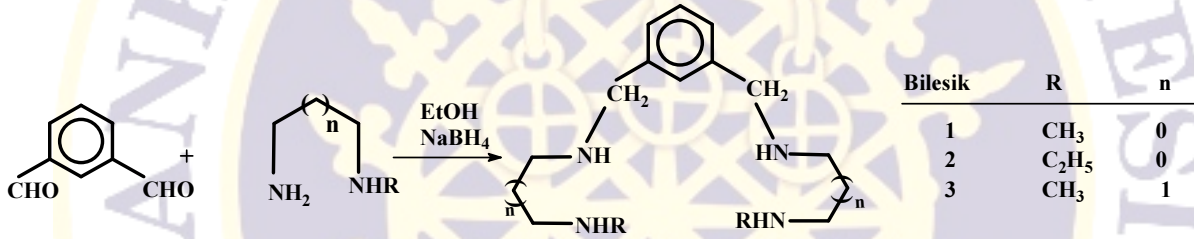
(10)



*Stereojenik fosfor atomlarını göstermektedir.

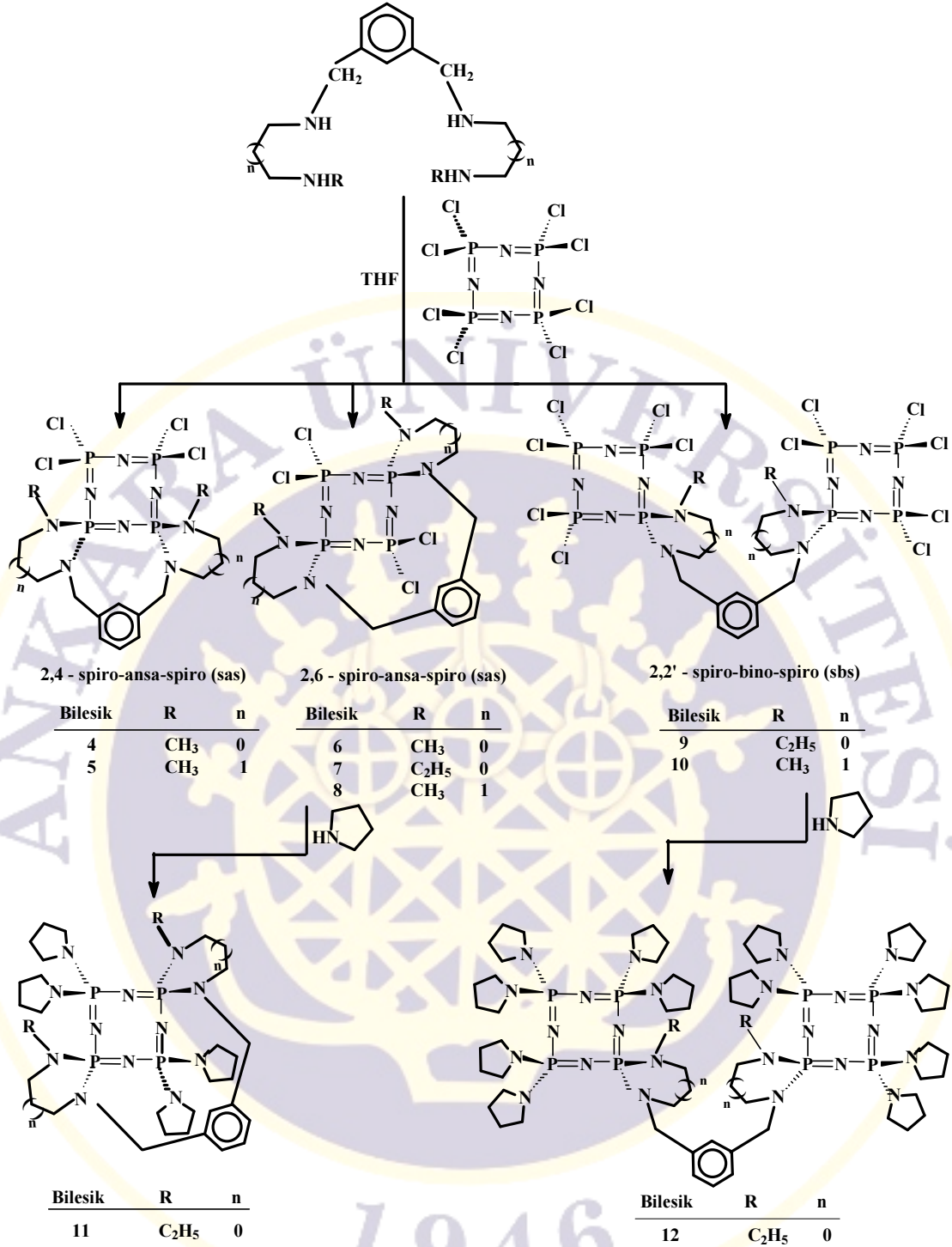
III. Materyal ve Yöntem

Proje kapsamında ilk olarak izoftalaldehitin N-metil-etilendiamin, N-etil-2-etilendiamin, ve N-metil-1,3-propandiamin ile etanol ortamındaki kondenzasyon reaksiyonuyla öncelikle Schiff bazları sentezlenmiştir. Ardından elde edilen Schiff bazlarının EtOH ortamında NaBH_4 ile indirgenmesi ile tetraamin bileşikleri (1-3) elde edilmiştir.



Şekil 1. Tetraamin bileşiklerinin sentezi

Spiro-ansa-spiro (4-8) ve *spiro-bino-spiro* (9 ve 10) fosfazen bileşikleri, sentezlenen tetraamin bileşiklerinin tetramer ile trietilamin varlığında THF içindeki reaksiyonları sonucunda elde edilmiştir. Kısmen sübstitüe tetramerik fosfazen türevlerinin THF ortamında aşırı miktarda pirolidin ile etkileştirilmesinden tamamen sübstitüe fosfazen bileşikleri (11 ve 12) sentezlenmiştir.



Şekil 2. Kısmen ve tamamen süstitüe fosfazen bileşiklerinin sentezi

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

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

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

$N^2, N^{2'}$ -[1,3-fenilendi(metilen)]bis(N^1 -etiletan-1,2-diamin) (2)

İki ağızlı bir balonda 100 mL metanol içerisinde çözülmüş N-etiletildiamin bileşiğine (4,71 mL, 44,73 mmol), 50 mL metanolde çözülmüş izohtalaldehit (3,0 g, 22,37 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon geri soğutucu altında 8 saat devam ettirildi. Kondenzasyon reaksiyonu sonucunda oluşan Schiff bazı, $NaBH_4$ ile oda sıcaklığında amine indirgendi. Ürün oluşumu ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. Kloroform ile yapılan ekstraksiyon işleminden sonra tetraamin bileşiği reaksiyon ortamından izole edildi.

$N^3, N^{3'}$ -[1,3- fenilendi(metilen)]bis(N^1 -metilpropan-1,3-diamin) (3)

İki ağızlı bir balonda 100 mL metanol içerisinde çözülmüş N-metil-1,3-propandiamin bileşiğine (4,64 mL, 44,73 mmol), 50 mL metanolde çözülmüş izohtalaldehit (3,0 g, 22,37 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon geri soğutucu altında 8 saat devam ettirildi. Kondenzasyon reaksiyonu sonucunda oluşan Schiff bazı, $NaBH_4$ ile oda sıcaklığında amine indirgendi. Ürün oluşumu ince tabaka kromatografisi ile takip edildi. Kloroform ile yapılan ekstraksiyon işleminden sonra tetraamin bileşiği reaksiyon ortamından izole edildi.

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

250 mL'lik üç ağızlı bir balona N-metil-N'-[3-({[2(metilamino)etil]amino}metil)benzil]ethan-1,2-diamin'in (1) (1.72 g, 6.47 mmol) 100 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. Buz banyosuna oturtulan çözeltinin içerisinde argon gazı geçirildi. Çözeltiye yavaş yavaş Et_3N (7.2 mL, 51.0 mmol), ardından $N_4P_4Cl_8$ 'in (3.00 g, 6.47 mmol) 50 ml'lik kuru THF'deki çözeltisi 1 saat içerisinde damla damla ilave edildi. Çözelti 48 saat boyunca karışmaya bırakıldı. Çözelti süzüldü ve THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve katı toluen ile çözülerek, aynı çözücü ile hazırlanmış silika jel dolgululu kolon kullanılarak kolon kromatografisi uygulandı. Kolondan toluen kullanılarak ayrılan ilk beyaz katı 2,6-*spiro-ansa-spiro* fosfazen (6)' dir, Rf: 0.4, verim:%11 (0.40 g), en: 134 °C. Kolon kromatografisinde 3:1 toluen: THF karışımı kullanılarak alınan ikinci katı ise 2,4-*spiro-ansa-spiro* fosfazen (4)'dir, Rf: 0.22, verim: %55 (2.02 g),en: 121 °C.

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

250 mL'lik üç ağızlı bir balona N-etil-N'-[3-({[2-(etilamino)etil]amino} metil)benzil]etan-1,2-diamin'in (2) (2.14 g, 7.7 mmol) 100 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. Buz banyosuna oturtulan çözeltinin

içerisinden argon gazı geçirildi. Çözeltiye yavaş yavaş Et₃N (8.7 mL, 61,6 mmol), ardından N₄P₄Cl₈'in (3.57g, 7.7 mmol) 50 mL'lik kuru THF'deki çözeltisi 1 saat içerisinde damla damla ilave edildi. Çözelti 48 saat boyunca karışmaya bırakıldı. Çözelti süzüldü ve THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve katı toluen ile çözülerek, aynı çözücü ile hazırlanmış silika jel dolgululu kolon kullanılarak kolon kromatografisi uygulandı. Kolondan ayrılan ilk bileşik *spiro-bino-spiro* (7)' dir: Rf: 0.70, verim: %13 (1.06 g) , e.n.: 100 °C. Kolon kromatografisinde ikinci olarak ayrılan madde 2,6-*spiro-ansa-spiro* fosfazen (9)' dir: Rf: 0.28. verim: % 47 (2.15 g) , e.n.:170 °C.

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

250 mL'lik üç ağızlı bir balona *N*-metil-*N*'-[3-({3-(metilamino)propil}amino)metil]benzil]propan-1,3-diamin'in (3) (4.6 g, 16,6 mmol) 100 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. Buz banyosuna oturtulan çözeltinin içerisinden argon gazı geçirildi. Çözeltiye yavaş yavaş Et₃N (18.6 mL, 132.8 mmol), ardından N₄P₄Cl₈'in (7.68 g, 16.6 mmol) 50 mL'lik kuru THF'deki çözeltisi 1 saat içerisinde damla damla ilave edildi. Çözelti 48 saat boyunca karışmaya bırakıldı. Çözelti süzüldü ve THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve katı toluen ile çözülerek, aynı çözücü ile hazırlanmış silika jel dolgululu kolon kullanılarak kolon kromatografisi uygulandı. Kolondan ilk gelen bileşik *spiro-bino-spiro* fosfazen (10)'dir, Rf: 0.7, verim:%13 (2.42 g) , en: 132 °C. Kolondan gelen ikinci madde 2,6- *spiro-ansa-spiro* (8)' dir, Rf: 0.30, verim:%35 (3.46 g) , en: 146 °C. Üçüncü gelen madde 2,4- *spiro-ansa-spiro* fosfazen (5)' dir ve saf olarak elde edilememiştir, Rf: 0.21.

1,15-dietil-18,18,22,22-tetrapirolidin-1-yl-2,3,13,14-tetrahidro-1H,5H,15H-16,20-(epiazenofosfenoazeno)-6,10-metano-16λ⁵,18λ⁵,20λ⁵-bis[1,3,2] diazafosfolo[1,2-a:2',1'-f][1,3,5,7,2,4,6] tetraazatrifosfasiklotetradecine (11)

250 mL'lik tek ağızlı bir balona (7) bileşiğinin (0.40 g, 0.67 mmol) 30 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. Çözeltiye yavaş yavaş 30 mL THF de çözünmüş pirolidin (0.44 mL, 5,36 mmol) damla damla ilave edildi. Ardından ortama trietilamin (0,75mL) eklendi ve çözelti 48 saat boyunca oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Çözelti süzüldü ve THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı ve kalan katı toluen ile çözülerek, aynı çözücü ile hazırlanmış silika jel dolgululu kolon kullanılarak kolon kromatografisi uygulandı. Kolon kromatografisine toluenle başlandı, ardından 4:1 toluen:THF karışımı ile devam edildi. Kolondan ayrılan bileşik tamamen pirolidin süstitüe fosfazen bileşiğidir, Rf: 0.52, verim: %54 (0.27 g), en: 136 °C.

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

250 mL'lik tek ağızlı bir balona (9) bileşiğinin (0.50 g, 0.47 mmol) 30 mL kuru THF'deki çözeltisi konuldu. Çözeltiye yavaş yavaş 30 mL THF de çözünmüş pirolidin (1,41 mL, 17,0 mmol) damla damla ilave edildi. Ardından ortama trietilamin (2.40 mL) eklendi ve çözelti 48 saat boyunca oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Çözelti süzüldü ve THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalan katı toluen ile çözülerek, aynı çözücü ile hazırlanmış silika jel dolgululu kolon kullanılarak kolon kromatografisi uygulandı. Beyaz bir katı elde edildi, Rf: 0.60, verim: %52 (0.36 g), en: 142 °C.

Maddelerin antimikrobiyal etkilerinin belirlenmesi yöntemi

Antimikrobiyal aktivite çalışmaları Gazi Üniversitesi Moleküler Biyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Araştırmada *Bacillus subtilis* (ATCC 29213), *Bacillus cereus* (NRL B-3008), *Escherichia coli* (ATCC 35218), *Staphylococcus aureus*(ATCC 6538), *Proteus vulgaris* (ATCC 13315), *Salmonella thyphium*(ATCC14028), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212) ve *Pseudomonas aureginosa* (ATCC 27853) olmak üzere 8 adet patojenmikroorganizma ve *Candida tropicalis* (ATCC 13803), *Candida albicans*(ATCC 10231) ve *Candida krusei* (34135) olmak üzere 3 adet maya kullanılmıştır.

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

Besiyerlerinin hazırlanması

Bakterilerin gelişmesi için Nutrient agar ve Nutrient broth kullanılır. Nutrient agar 28 gr alınır ve 1000 mL saf su içinde karıştırarak çözülür. Nutrient broth 8 gr alınıp 1000 mL saf su içinde karıştırarak çözülür ve bunlar kapaklı tüplere 5 mL konularak steril edilir, buzdolabında saklanır. Ardından besiyerleri 121°C'de, 1.5 atm basınçta, 15 dakika otoklavlanarak steril edilir. Besiyerleri steril petri kaplarına yaklaşık 25 mL olacak şekilde dökülür, oda sıcaklığında katılaştıktan sonra buzdolabında saklanır.

Agar kuyucuk difüzyon yöntemi

Kullanılan bakteri ve mayalar stok kültürlerin aktifleştirilmesiyle elde edilmiştir. Aktifleştirmede bakteriler için Nutrient agar, mayalar için Saboroud dekstroza agar kullanılmıştır. Hazırlanan besiyerlerine bakteri ve mayalar ekilerek, bakteriler 37 °C'de 24 saat, mayalar 30 °C'de 48 saat etüvde beklemeye bırakılır. % 0,9'luk NaCl (serum fizyolojik) çözeltisi hazırlanarak, besiyerlerinde tek koloni düşen mikroorganizmalar öze yardımıyla çözeltiye alınmıştır. Mikroorganizma süspansiyonu 0,5'lik Mc Farland standardına göre ayarlanmıştır.

Agar kuyucuk yönteminde, 0,5 Mc Farland standardına göre ayarlanan mikroorganizma süspansiyonlarından 100 µl alınmış ve besiyeri petrilere yayılmıştır. 6 mm çapındaki delgeç aracılığıyla besiyerlerinde kuyucuklar açılmıştır. Bu kuyucuklara farklı konsantrasyondaki bünunelerden konulmuş ve iki saat boyunca buzdolabında bekletilmiştir. Bakteriler 37 °C'lik, mayalar 30 °C'lik etüvlere konulmuş ve inkübasyondan sonra oluşan zonların çapları mm olarak ölçülmüştür. Bu çalışma her bir

numune için üç kere tekrarlanmış ve elde edilen sonuçların ortalaması ve standart sapmaları hesaplanmıştır. Çözücü olarak DMSO kullanılmıştır. Antimikrobiyal aktivite için Kloramfenikol ve ampicilin kullanılmıştır.

Minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) yöntemi

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

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

Maddelerin DNA etkileşiminin belirlenmesi

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

Agaroz jel elektroforezi

Maddeler agaroz jelde yürütülmüştür. Tampon çözelti olarak %1'lik TAE (Tris asetat) kullanılmıştır. Jel, 0,5 µg/ mL olacak şekilde etidyum bromür ile boyanmıştır. Erimiş agaroz 55 °C'ye kadar soğutulduktan sonra DNA yükleme kuyucukları oluşturmak için tarak yerleştirilmiş elektroforez jel tabağına dökülmüştür. Jelin polimerizasyon için oda sıcaklığında 45 dakika beklenmiştir ardından jel tabağı elektroforez tankına yerleştirilmiştir. Elektroforez tankı TAE 1X tamponu ile jelin üstü kapanacak şekilde doldurulmuş ve jele örnekler yüklenmiş, 70 V'ta 60 dakika yürütülmüştür. İşlemin sonunda DNA, görüntüleme cihazında (Biometra BioDoc Analyze, Goettingen, Germany), UV ışık altında görüntülenmiştir. Jellerin fotoğrafları dijital olarak bilgisayar ortamında çekilmiştir.

IV. Analiz ve Bulgular

Bu çalışmada, izoftalaldehitin EtOH ortamında N-etil-1,2-etilendiamin, N-metil-1,2-etilendiamin ve N-metil-1,3-propandiamin ile etkileştirilmesi sonucu Schiff bazları elde edilmiştir. Schiff bazlarının aynı ortamda NaBH₄ ile indirgenmesi ile de dört dişli aminler hazırlanmıştır (**1-3**). Elde edilen tetraaminler literatürde ilk N₂N₂ donörlü ligandlardır. Bileşik **1**'in N₄P₄Cl₈ ile reaksiyonu sonucunda 2,4-*spiro-ansa-spiro* (**4**) ve 2,6-*spiro-ansa-spiro* (**6**) yapısındaki tetramerik fosfazen bileşikleri elde edilmiştir. Bileşik **6**'nın veriminin çok düşük olması nedeniyle bu bileşiğe ait IR, ¹³C, ¹H NMR analizleri ve element analizi

bulunmamakla birlikte X-ışınları kırınım metre yöntemi ile yapısı aydınlatılmıştır. Bileşik **2**'nin $N_4P_4Cl_8$ ile etkileştirilmesinden *2,6-spiro-ansa-spiro* yapısındaki **7** bileşiği ve *spiro-bino-spiro* yapısındaki **9** numaralı bileşik elde edilmiştir. Ayrıca, **3** numaralı tetraamin ligandının $N_4P_4Cl_8$ ile THF deki reaksiyonu sonucu *2,4-spiro-ansa-spiro* yapıdaki **5**, *2,6-spiro-ansa-spiro* yapıdaki **8** ve *spiro-bino-spiro* yapıdaki **10** numaralı bileşikler elde edilmiştir. *2,6-spiro-ansa-spiro* (**8**) türevi kolon kromatografisi sonucu saf olarak elde edilebilmesine rağmen *2,4-spiro-ansa-spiro* (**5**) türevi bileşik **8** ile karışım halde elde edilmiştir ve varlığı ^{31}P -NMR spektrometresi ile tespit edilmiştir. Bileşik **7** ve **9**'un THF ortamında ve geri soğutucu altında pirolidin ile gerçekleştirilen reaksiyonları sonucu tamamen süstitüe tetramerik fosfazen türevleri elde edilmiştir.

Tetramerik florofosfazen bileşiklerinin halka esnekliğinden dolayı *ansa* izomerlerin *spiro* izomere dönüştüğü bulunmuştur. Bunun nedeninin *spiro* izomerin termodinamik açıdan daha kararlı olmasıdır [24]. Elde ettiğimiz bileşiklerde *ansa* yapının hiç elde edilememesi ve köprülü yapının veriminin az olması termodinamik olarak *spiro* konformasyonun daha kararlı olmasından kaynaklandığı söylenebilir.

Aminler ile tetramerin reaksiyonlarında tuz tutucu olarak ortama kuvvetli bir baz olan trietilamin eklenmiştir. Tepkimeler, ince tabaka kromatografisi ile takip edilmiş ve elde edilen ürünler kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Oluşan ürünlerin yapıları IR, ^{31}P , ^{13}C -, 1H -NMR, MS spektrumları ve element analizi verilerinden yararlanılarak bulunmuştur. Ayrıca, bileşik **6** ve **8**'in yapıları X-ışınları kristalografi yöntemi ile katı hal yapıları aydınlatılmıştır.

İki eşdeğer stereojenik P atomuna sahip *2,6-spiro*fosfazenlerin cis ve trans geometrik izomer oluşturmaları beklenir ve bu izomerler sırasıyla mezo ve rasemik formda bulunurlar. Bileşik **6** ve **8**'in X-ışınları kristalografi sonuçlarına göre yapıları sırasıyla cis ve trans olarak belirlenmiştir. Cis konfigürasyonundan dolayı **6** bileşiği mezo yapı gösterirken (RS/SR), trans konfigürasyona sahip **8** bileşiğinin rasemik yapıda olması beklenir (RR/SS).

◆ Sentezlenen Bileşiklerin Element Analiz Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin element analizi sonuçları hesaplanan değerler ile uyumludur, ve düşünülen yapıları desteklemektedir. Bileşiklerin element analiz sonuçları çizelge 1'de verilmiştir.

Çizelge 1. Sentezlenen bazı bileşiklerin element analizi sonuçları

Bileşik	Element analizi (%)		
	Hesaplanan (Bulunan)		
	C	H	N
4	29.58 (29.62)	3.87 (3.52)	19.70 (19.48)
6	29.58 (29.62)	3.87 (3.47)	19.70 (19.48)
7	32.20 (31.96)	4.36 (4.47)	18.79 (18.50)

8	32.24 (32.08)	4.40 (4.52)	18.80 (18.59)
9	18.13 (18.00)	2.47 (2.41)	15.86 (16.02)
10	18.14 (17.56)	3.48 (3.55)	15.86 (15.56)
11	52.31 (52.47)	7.96 (8.06)	22.87 (22.54)
12	52.09 (52.12)	8.33 (8.16)	22.78 (22.49)

◆ IR spektrumları ile ilgili yorumlar

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumlarına ait karakteristik bandlar çizelge 2’ de belirtilmiştir. IR spektrumlarında gözlenen 3066-3046 cm^{-1} ve 3022-3018 cm^{-1} aralıklarındaki bandlar sırasıyla asimetric ve simetric aromatik C-H piklerine aittir. 2979-2958 cm^{-1} ve 2869-2808 cm^{-1} aralığındaki pikler ise sırasıyla asimetric ve simetric alifatik C-H piklerine aittir.

IR spektrumlarında gözlenen 1270-1238 cm^{-1} ve 1114-1176 cm^{-1} arasındaki pikler sırasıyla karakteristik asimetric ve simetric P=N bağlarına aittir.

Çizelge 2. IR spektrumlarına ait karakteristik pikler

Bileşik No	$\nu_{\text{C-H}}$ (alifatik)	$\nu_{\text{C-H}}$ (aromatik)	$\nu_{\text{N-H}}$	$\nu_{\text{P=N}}$	$\nu_{\text{P-Cl}}$
1	2958	3060	3328	-	-
2	2950;2842	3063	3326	-	-
3	2954;2842	3067	3334	-	-
4	2946;2869	3064	-	1176	577;512
7	2979;2864	3066	-	1193	566;538
8	2958;2856	3046	-	1186	570;538
9	2986;2808	3064	-	1195	590;536
10	2956;2850	3053	-	1195	566;526
11	2960;2838	3022	-	1182	-
12	2960;2838	-	-	1197	-

◆ Kütle spektrumu ile ilgili yorumlar

Bileşiklerin kütle spektrumlarından elde edilen veriler çizelge 3’de verilmiştir. Bileşiklerin kütle spektrumları ESI-MS yöntemine göre alınmıştır ve bileşiklerin mol kütleleri yapılarındaki atomların en bol bulunan izotoplarının kütlesi esas alınarak hesaplanmıştır. Sentezlenen **7, 8, 10** ve **11** bileşiklerinin kütle spektrumlarında $[M+H]^+$, **4** ve **9**’da ise M^+ moleküler iyon pikleri gözlenmektedir. Bileşik **4, 7, 8** ve **9**’un spektrumlarında bekleneneği üzere Cl atomuna ait iyon pikleri bulunmaktadır. Bileşik **11**’in spektrumunda, $m/z=368$ ’ de $[(P_4N_7C_{10}H_{21})+5H]^+$ grubuna ait iyon piki görülmektedir. Bileşik **12**’nin spektrumunda ise moleküler iyon piki gözlenmemekle birlikte 735’de molekülün $[(P_4N_{11}C_{33}H_{58})+3H]^+$ birimine ait iyon piki görülmektedir.

Çizelge 3. Bileşiklerin kütle spektrumu verileri

Bileşik	Beklenen Kütle	Gözlenen Kütle	Bağlı Bolluk (%)	Moleküler İyon
4	566	566	72	$[M]^+$
7	594	595	80	$[M+H]^+$
8	594	595	87	$[M+H]^+$
9	1054	1054	10	$[M]^+$
10	1054	1055	31	$[M+H]^+$
11	734	735	100	$[M+H]^+$
12	1474	735	6	$[(P_4N_{11}C_{33}H_{58})+3H]^+$

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

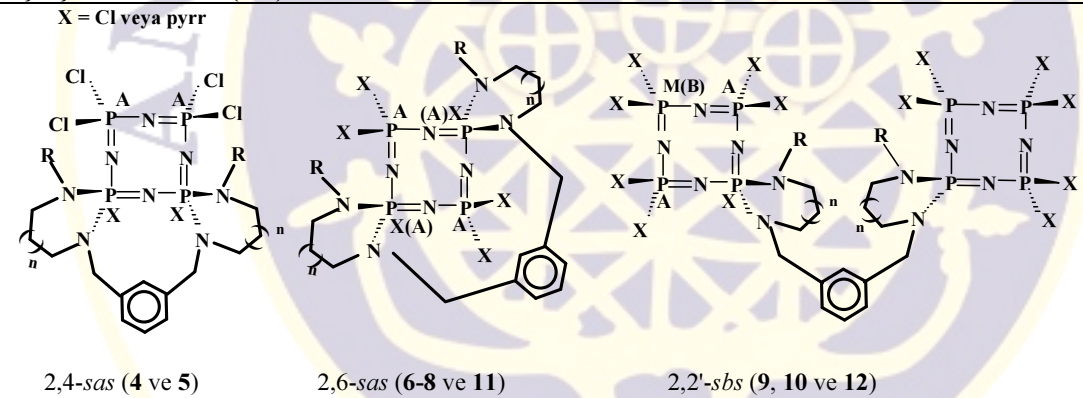
Sentezlenen bileşiklerin yapılarındaki fosfor atomlarının kimyasal kayma değerleri, eşleşme sabitleri ve spin sistemleri çizelge 4’de verilmiştir. Spektrumlar protonla eşleşmemiş ^{31}P -NMR spektrumları olup çözücü olarak $CDCl_3$ kullanılmıştır.

Çizelge 4 incelendiğinde sentezlenen fosfazen bileşiklerinden **4, 5, 6, 7, 8** ve **11** bileşikleri *spiro-ansa-spiro*, **9, 10** ve **12** bileşikleri ise *spiro-bino-spiro* yapıdadır. Bileşik **4, 5, 7, 8** ve **11**’in ^{31}P NMR spektrumlarında iki adet P(spiro) atomuna ait (P_A) bir üçlü ve diğer iki P atomuna (P_X) ait diğer bir üçlü pik vardır ve spin sistemleri A_2X_2 ’dir. *Spiro-bino-spiro* yapıdaki **9, 10** ve **12** bileşikleri yapılarında üç adet farklı fosfor atomuna sahip oldukları için üç adet üçlü pik oluşturmuşlardır ve spin sistemleri A_2MX veya A_2BX olarak belirlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin dört farklı sübstitüente sahip olan P atomları stereojeniktir. Yapılarında iki adet stereojenik fosfor atomuna sahip olan **4, 5, 6, 7, 8** ve **11** nolu bileşiklerin cis ve trans olmak üzere iki adet geometrik izomere sahip olmaları beklenir. Trans konfigürasyonda simetri

düzlemi bulunmazken cis konfigürasyonda simetri düzlemi bulunmaktadır. Bu da cis konfigürasyonda RS/SR enantiyomerlerin, trans konfigürasyonda ise RR/SS konfigürasyonların bulunduğunu gösterir. Sonuç olarak cis yapı mezo iken trans yapı rasemiktir. 2,6-*spiro-ansa-spiro* yapıdaki **8** bileşiğinin yapısı X-ışınları kristalografisi ile aydınlatılmış ve trans konfigürasyona sahip olduğu bulunmuştur. X-ışınları kristalografisi ile yapısı kesin olarak belirlenen bir diğer bileşik cis yapıdaki 2,6-*spiro-ansa-spiro* yapıdaki **6** bileşiktir. Bu bileşiğin ^{31}P -NMR spektrumunda bir adet tekli pik gözlenmektedir. Bu durum yapıdaki farklı kimyasal çevreye sahip P atomlarının tesadüfen aynı kimyasal kayma değerine sahip olduğunu akla getirmektedir. Benzer bir duruma Bešli ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada da karşılaşılmıştır [25].

Spiro-ansa-spiro fosfazen bileşiklerinin iki bağ öteden P-P eşleşme sabitleri altı üyeli halkalar için 26.0 Hz civarında gözlenirken, beş üyeli *spiro* halkalarda 35.0 Hz civarında olduğu gözlenmiştir. Bešli halkanın *spiro-bino-spiro* konformasyonunda ise eşleşme sabiti değeri düşerken altılı halka için bir değişme gözlenmemiştir.

Çizelge 4. Sentezlenen bileşiklerin ^{31}P -NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz)



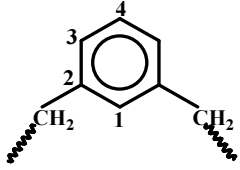
Bileşik	Spin System	$\delta(\text{ppm})$			$^2J_{\text{PP}}$
		NPN	PCl_2	$\text{P}(\text{pyrr})_2$	
4	A_2X_2	-1.23 (ü)	-16.58 (ü)	-	36.6
5	A_2X_2	1.21 (ü)	-9.78 (ü)	-	26.8
6	A_4	-0.99 (t)	-0.99 (t)	-	-
7	A_2X_2	-0.96 (ü)	-18.70 (ü)	-	35.9
8	A_2X_2	-2.12 (ü)	-12.80 (ü)	-	26.7

9	A ₂ MX	3.60 (ü)	-9.17 (ü)	-	28.1
			-4.32 (ü)		23.1
10	A ₂ MX	1.22 (ü)	-9.34 (ü)	-	27.9
			-5.84 (ü)		26.3
11	A ₂ X ₂	-2.70 (ü)	-	7.23 (ü)	33.9
12	A ₂ BX	-1.40 (ü)	-	1.08 (ü)	37.3
				12.81(ü)	30.1

◆ ¹³C-NMR spektrumları ile ilgili yorumlar

Bileşiklerin ¹³C NMR spektrumlarından elde edilen veriler çizelge 5’de verilmiştir. Kaydedilen ¹³C-NMR spektrumları proton ile eşleşmemiş spektrumlar oldukları için fosfor ile etkileşmeye girmeyen bütün karbonlar tek pik vermiştir. Spektrumlar alınırken çözücü olarak CDCl₃ kullanılmıştır.

Sentezlenen fosfazen bileşiklerinin N-CH₂-CH₂ ve N-CH₂ karbonları sırasıyla δ=31.99- 36.39 ve 43.68-48.80 ppm aralığında, Ph-CH₂ karbonları 48.59-56.07 ppm aralığında, aromatik bölge karbonları (C1, C2, C3, C4) ise 125.11-137.5 ppm aralığında gözlenmektedir. Pirolidin ile tamamen süstitüe **11** ve **12** bileşiklerinin ¹³C NMR spektrumlarında beklenen N-CH₂-CH₂(pyrr) ve N-CH₂(pyrr) karbon pikleri sırası ile δ=26.47-26.77 ve 46.10-47.90 ppm değerleri arasında iki ayrı pik grubu olarak gözlenmiştir. Bu gruplar için iki bağ öteden karbon fosfor eşleşmeleri (²J_{PC}) yaklaşık 4.0 Hz civarında üç bağ öteden eşleşmeler ise (³J_{PC}) 6.0 Hz civarında gözlenmektedir. 2,6-*spiro-ansa-spiro* yapıdaki **7** ve **11** numaralı bileşiklerin C2 atomlarında (³J_{PC}) fosfor ile eşleşme gözlenmemişken diğer bileşiklerin C2 atomu ile olan eşleşmeleri 5.3-9.0 Hz arasında değişmektedir. Aromatik bölge karbonları için dört bağ öteden fosfor-karbon eşleşmesi ise (⁴J_{PC}) gözlenmemiştir. Bileşik **8**, katı halde simetrik yapıda bulunmasına rağmen, ¹³C-NMR spektrumunda simetrik yapıdan beklenenden daha fazla pik grubunun olması bileşiğin çözeltide simetrik yapıda bulunmadığını gösterir. Bileşikler **4**, **7**, **9** ve **10**’un spektrumlarında, yapılarıdaki karbon sayısının yarısı kadar pik gözlendiği için yapıların çözeltide simetrik halde bulunduğu anlaşılmıştır ve değerlendirmeler bileşiklerin yarısına göre yapılmıştır. Pirolidin ile tamamen süstitüe haldeki **11** ve **12** bileşiklerinde aynı fosfora bağlı pirolidin gruplarının NCH₂(pyrr) ve NCH₂CH₂(pyrr) karbonları farklı kimyasal çevreye sahip oldukları için spektrumlarında iki ayrı pik grubu gözlenmiştir.

Çizelge 4. Sentezlenen bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz)

	C1	C2	C3	C4	NCH ₂ CH ₃	NCH ₃	NCH ₂ CH ₃	C ₂ H ₅ NCH ₂ (spiro)	CH ₃ NCH ₂ (spiro)	NCH ₂ CH ₂ (spiro)	NCH ₂ (spiro)	PhCH ₂	NCH ₂ (pyrr)	NCH ₂ CH ₂ (pyrr)
4	129.33	137.40 ³ J _{PC} =5.3	127.71	128.05	-	31.10 ² J _{PC} =4.5	-	-	47.47 ² J _{PC} =13.8	-	44.71 ² J _{PC} =14.4	48.59 ² J _{PC} =5.4	-	-
7	133.72	135.08	129.96	130.27	13.45 ³ J _{PC} =5.4	-	39.27	43.68 ² J _{PC} =13.0	-	-	48.80 ² J _{PC} =13.0	52.83	-	-
8	128.92	137.18 ³ J _{PC} =7.6 139.23	127.42 128.00	128.50	-	25.45 ² J _{PC} =2.3 31.99 ² J _{PC} =3.1	-	-	44.56 ² J _{PC} =14.4 47.71 ² J _{PC} =13.0	36.20	49.13 ² J _{PC} =4.0 49.89 ² J _{PC} =2.5	51.90 56.07	-	-
9	129.10	137.56 ³ J _{PC} =8.4	127.80	127.30	13.63 ³ J _{PC} =6.1	-	40.32 ² J _{PC} =3.1	44.61 ³ J _{PC} =13.7	-	-	44.80 ² J _{PC} =14.5	49.33 ² J _{PC} =3.8	-	-
10	128.97	138.06 ³ J _{PC} =9.0	127.76	128.44	-	24.30 ² J _{PC} =3.0	-	-	50.84	36.39	46.12	51.31	-	-
11	130.13	140.42	125.42	127.53	14.07 ³ J _{PC} =5.0	-	41.62	44.86 ² J _{PC} =8.4	-	-	50.04 ² J _{PC} =9.9	55.11	47.10 ² J _{PC} =3.8 46.62 ² J _{PC} =4.6	26.65 ³ J _{PC} =9.1 26.47 ³ J _{PC} =9.1
12	128.44	140.07 ³ J _{PC} =7.4	126.96	127.95	14.35 ³ J _{PC} =8.4	-	41.42	45.14	-	-	45.64	51.48	46.80 ² J _{PC} =4.6 46.90 ² J _{PC} =4.6	26.68 ³ J _{PC} =6.1 26.77 ³ J _{PC} =5.4

◆ ¹H-NMR spektrumları ile ilgili yorumlar

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarındaki kimyasal kayma değerleri ve eşleşme sabitleri çizelge 5'de verilmiştir. Spektrumlar alınırken çözücü olarak CDCl₃ kullanılmıştır. Bileşik 8 dışındaki tüm bileşiklerin çözeltide simetrik yapıda buldukları anlaşılmış ve değerlendirmeler yapının yarısına göre yapılmıştır. Bileşik 8 çözeltid simetrik olmadığı için ¹H-NMR spektrumu karmaşıktır. Ayrıca piroldin gruplarının bağlı olduğu 11 ve 12 bileşiklerinde N-CH₂-CH₂(pyrr) ve N-CH₂(pyrr) hidrojenleri iki ayrı pik grubu olarak gözlenmiştir. Sentezlenen fosfazen bileşiklerinin N-CH₂-CH₂ ve N-CH₂ protonları sırasıyla δ=1.74-1.90 ve 2.92-3.31 ppm aralığında, Ph-CH₂ protonları 3.98-4.38 ppm aralığında, aromatik bölge protonları (H1,H3,H4) ise 7.19-7.73 ppm aralığında gözlenirken, Ph-CH₂ protonları ise 3.98-4.38 ppm aralığında ikili pik vermişlerdir.

Çizelge 5. Sentezlenen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumundaki kimyasal kayma değerleri (ppm) ve eşleşme sabitleri (Hz)

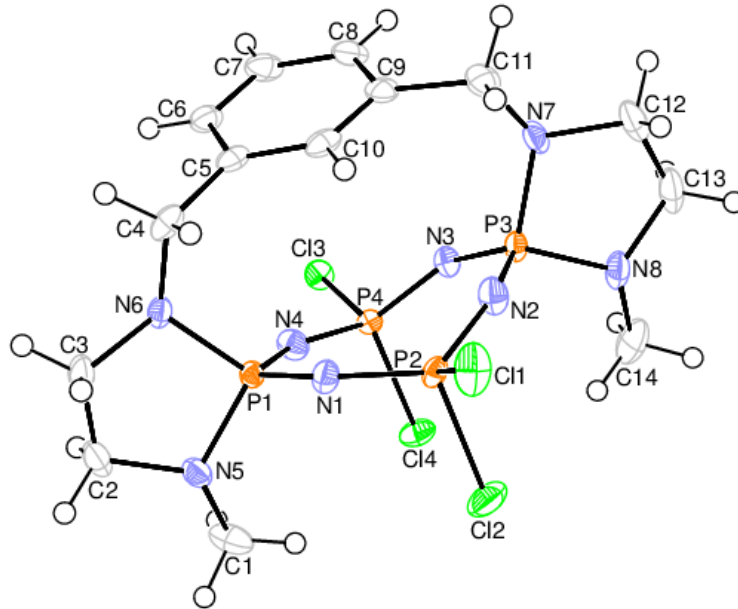
	NCH ₂ CH ₂	NCH ₂	NCH ₂ CH ₃	CH ₃ NCH ₂ (spiro)	C ₂ H ₅ NCH ₂ (spiro)	NCH ₂ CH ₂ (spiro)	NCH ₂ (spiro)	NCH ₂ (pyrr)	NCH ₂ CH ₂ (pyrr)	PhCH ₂	H1	H3	H4
4	-	2.61 (i,6H) ³ J _{PH} =12.8	-	3.15 (çp,4H) ³ J _{HH} =6.4 ³ J _{PH} =9.8	-	-	3.21 (çp,4H) ³ J _{HH} =6.4 ³ J _{PH} =11.4	-	-	4.04 (i,4H) ³ J _{PH} =9.6	7.34 (t,1H)	7.34 (t,2H)	7.27 (t,1H)
7	1.15 (ü,6H) ³ J _{HH} =7.0	-	3.00 (çp,4H) ³ J _{HH} =7.0 ³ J _{PH} =8.6	-	3.16 (çp,4H) ³ J _{HH} =6.2 ³ J _{PH} =11.0	-	3.31 (çp,4H) ³ J _{HH} =6.2 ³ J _{PH} =12.0	-	-	4.02 (i,4H) ³ J _{PH} =17.0	7.26 (t,1H)	7.40 (t,2H)	7.73 (t,1H)
8	-	2.61 (i,3H) ³ J _{PH} =14.8 2.68 (i,3H) ³ J _{PH} =12.4	-	3.35 (çp,2H) ³ J _{HH} =6.0 ³ J _{PH} =11.2 3.17(çp,2H) ³ J _{HH} =6.2 ³ J _{PH} =12.0	-	1.90 (çp,4H) ³ J _{HH} =6.0	3.13 (çp,2H) ³ J _{HH} =6.0 ³ J _{PH} =10.0 3.05 (çp,2H) ³ J _{HH} =6.2 ³ J _{PH} =12.2	-	-	4.11 (i,2H) ³ J _{PH} =10.4 4.38 (i,2H) ³ J _{PH} =16.8	7.33 (t,1H)	7.03 (i,2H) ³ J _{HH} =7.6	7.22 (t,1H) ³ J _{HH} =7.6
9	1.23 (ü,6H) ³ J _{HH} =7.2	-	3.02 (çp,4H) ³ J _{HH} =7.2 ³ J _{PH} =10.0	-	3.05 (çp,4H) ³ J _{HH} =6.4 ³ J _{PH} =9.6	-	3.17 (çp,4H) ³ J _{HH} =6.4 ³ J _{PH} =12.1	-	-	4.10 (i,4H) ³ J _{PH} =8.4	7.33 (t,1H)	7.26 (t,2H)	7.37 (t,1H)
10	-	2.69 (i,6H) ³ J _{PH} =14.8	-	3.07 (çp,4H) ³ J _{HH} =5.4 ³ J _{PH} =10.9	-	1.74 (çp,4H) ³ J _{HH} =5.4	3.00 (çp,4H) ³ J _{HH} =5.4 ³ J _{PH} =10.4	-	-	4.12 (i,4H) ³ J _{PH} =8.4	7.33 (t,1H)	7.32 (t,2H)	7.26 (t,1H)
11	1.11 (ü,6H) ³ J _{HH} =7.0	-	2.75 (çp,4H) ³ J _{HH} =7.0 ³ J _{PH} =13.2	-	2.95 (çp,4H) ³ J _{HH} =7.1 ³ J _{PH} =14.0	-	3.20 (çp,4H) ³ J _{HH} =7.1 ³ J _{PH} =14.0	2.87 (çp,8H) ³ J _{HH} =6.3 ³ J _{PH} =10.0 3.08 (çp,8H) ³ J _{HH} =6.4 ³ J _{PH} =10.2	1.54 (çp,8H) ³ J _{HH} =6.3 1.73 (çp,8H) ³ J _{HH} =6.4	4.13 (i,4H) ³ J _{PH} =16.8	7.27 (t,1H)	6.97 (i,2H) ³ J _{HH} =7.5	7.11 (ü,1H) ³ J _{HH} =7.5
12	1.11 (ü,6H) ³ J _{HH} =7.0	-	2.80 (çp,4H) ³ J _{HH} =7.0 ³ J _{PH} =10.0	-	2.92 (çp,4H) ³ J _{HH} =7.0 ³ J _{PH} =13.8	-	3.05 (çp,4H) ³ J _{HH} =7.0 ³ J _{PH} =12.8	3.04 (çp,24H) ³ J _{HH} =6.2 ³ J _{PH} =10.3 3.10 (çp,24H) ³ J _{HH} =6.3 ³ J _{PH} =10.0	1.67 (çp,24H) ³ J _{HH} =6.3 1.73 (çp,24H) ³ J _{HH} =6.2	3.98 (i,4H) ³ J _{PH} =5.2	7.25 (t,1H)	7.33 (i,2H) ³ J _{HH} =7.5	7.19 (ü,1H) ³ J _{HH} =7.5

◆ X-Işınları Yapı Analizi

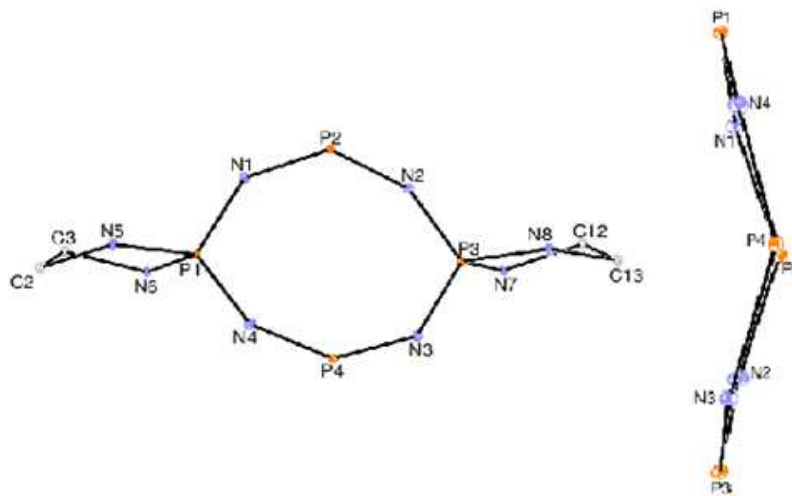
Bileşik 6'nın yapısı

Bileşik 6'nın X-ışınları kırınımı yöntemiyle kristal yapısı belirlenmiştir ve bileşiğin ORTEP diyagramı ve halka konformasyonları Şekil 3 ve 4'de verilmiştir. Bileşik 6, X-ışını kristallografi verilerine göre katı halde simetrik yapıda bulunmaktadır. Bileşik 6'nın fosfazen halkasının kayık konformasyonunda [$Q_1= 0.647(7)$ Å, $\phi_2= 173.8(1)^\circ$, $\theta_2= 86.2(1)^\circ$], beş üyeli P1/N6/C3/C2/N5 ve P3/N8/C13/C12/ N7 *spiro* halkaların ise burkulmuş yapıda oldukları belirlenmiştir.

Fosfazen halkasının ortalama halka içi P-N bağ uzunluğu 1.532(2)-1.597(2) Å, halka dışı P-N bağ uzunlukları ise 1.650(2)-1.662(1) Å aralıklarında değişmektedir. Fosfazenlerde, P-N tek ve çift bağları genel olarak 1.628-1.691 ve 1.571-1.604 Å aralığında bulunmaktadır [26]. Fosfazen halkasının halka içi P-N bağları çift bağ karakterindedir. P-N bağlarının kısalması makro halkada bulunan azot atomunun fosfazen halkasına elektron vermesine bağlıdır. Ayrıca bileşiğin bağ açıları incelendiğinde halka içi N1 - P1 - N4 ve N2 - P3 - N3 ve halka dışı N6 - P1 - N5 ve N8 - P3 - N7 bağ açılarının daraldığı, halka içi P3 - N2 - P2 ve P4 - N4 - P1 bağ açılarının ise genişlediği gözlenmiştir. Bu durum makrohalkadaki N atomunun fosfazen halkasına elektron vermesinin sonucudur. P-N-P ve N-P-N açılarındaki değişim bileşiklerin hacimli yan gruplarının sterik engelinden, P merkezi etrafında sübstituent temelli yüklenmeden (elektronegatifliğinden) ya da negatif hiperkonjugasyondan kaynaklanabilir [27,28].



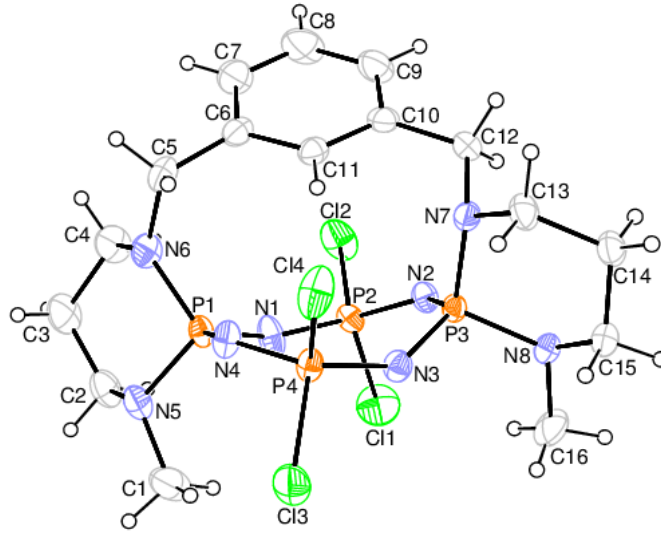
Şekil 3. $C_{14}H_{22}Cl_4N_8P_4$ (6) kristalinin ORTEP çizimi



Şekil 4. $C_{14}H_{22}Cl_4N_8P_4$ (6) kristalinin fosfazen ve spiro halkalarının konformasyonları

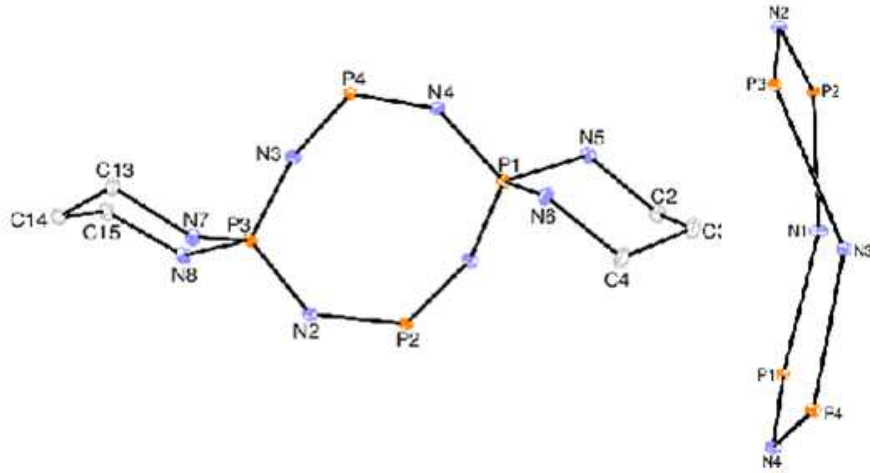
◆ Bileşik 8'in yapısı

Bileşik 8'in X-ışınları kırınımı yöntemiyle kristal yapısı belirlenmiştir. Bileşiğin ORTEP diyagramı ve halka konformasyonları Şekil 5 ve 6'da verilmiştir. Bileşik 8, X-ışını kristallografi verilerine göre katı halde simetrik değildir. Fosfazen halkasının burkulmuş konformasyonda [$Q_T = 0.691(2)$ Å, $\phi_2 = 155.77(1)^\circ$, $\theta_2 = 78.2(2)^\circ$] olduğu belirlenmiştir. Altı üyeli P1/N6/ N5/C3/C2/C4 [$Q_T = 1.088(7)$ Å, $\phi_2 = 147.2(4)^\circ$, $\theta_2 = 60.6(2)^\circ$] ve P3/N7/N8/C13/C14/C15 [$Q_T = 0.845(6)$ Å, $\phi_2 = -21.7(4)^\circ$, $\theta_2 = 124.2(2)^\circ$] *spiro* halkaları düzlemsel değildir ve sandalye yapısındadır.



Şekil 5. $C_{16}H_{26}Cl_4N_8P_4$ (8) kristalinin ORTEP çizimi

Fosfazen halkasının ortalama halka içi P-N bağ uzunluğu 1.512(2)-1.644(3) Å aralığında bulunmuştur. Halka dışı P-N uzunlukları ise ortalama 1.649 Å olarak hesaplanmıştır. Bileşiğin 8'in halka içi N1 - P1 - N4 ve N2 - P3 - N3 bağ açılarının çıkış bileşiği olan $N_4P_4Cl_8$ 'e göre daraldığı, halka içi P3 - N3 - P4 ve P2 - N1 - P1 bağ açılarının ise genişlediği gözlenmiştir. N6 ve N7 atomları etrafındaki bağ açılarının toplamı sırasıyla 353.3° ve 351.5° dir. P1 ve P3 atomları, üzerlerinde dört farklı grup taşıdıkları için stereojenik fosfor merkezleridir.



Şekil 6. $C_{16}H_{26}Cl_4N_8P_4$ (8) kristalinin fosfazen ve *spiro* halkalarının konformasyonları

◆ Bileşiklerin antimikrobiyel aktiviteleri

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

Çizelge 6. Bileşik 1-4 ve 7-12'nin antimikrobiyel aktivite sonuçları (Antibiyotik; Amp = Amfisilin, C = Kloramfenikol, K = Ketokonazol)

Zon çapları (mm)													
Kuyucuk metodu													
Test Bacteria/ Compounds	1	2	3	4	7	8	9	10	11	12	Amp	C	Keto
<i>B. cereus</i>	-	-	9.3±1.5	-	-	-	-	-	28.0±1.0	-	-	-	-
<i>B. subtilis</i>	-	-	-	-	-	-	12.7±1.5	-	27.7±1.5	-	23±1.0	21±0.0	-
<i>S. aureus</i>	-	-	11.0±1.0	-	9.0±1.0	7.7±0.5	9.0± 1.0	10.7± 1.5	18.0±1.0	10.0±1.0	44±1.0	24±4.0	-
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	16.5±0.7	-	-	-	-	18±0.0	25±0.0	-
<i>E. faecalis</i>	-	-	-	-	-	-	10.3±0.6	-	12.7±1.5	-	27±0.0	20±0.0	-
<i>S. thyphium</i>	-	-	-	-	-	9.3±1.5	-	-	-	-	19±1.0	38±1.0	-
<i>K. pneumoniae</i>	10.0±1.0	9.0±1.0	-	10.0±0.0	-	9.0±1.0	-	-	10.7±0.5	8.3±0.5	-	31±1.0	-

<i>C. albicans</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30.0±0.0
<i>C. tropicalis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	16.5±0.7	-	-	-	29.0±0.5
<i>C. Krause</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	28.7±2.1	-	-	-	34.0±0.0

Yapılan testlerden **11** bileşiğinin *B. cereus* (NRL B-3008) ve *B. subtilis* (ATCC 29213) bakterilerine ve *C. krause* (ATCC 14243) mayasına karşı oldukça etkili olduğu bulunmuştur (çizelge 6).

Ayrıca bazı bileşiklerin aktivite gösterdiği bakterilere karşı etkili oldukları en düşük konsantrasyon değerleri (MİK) de belirlenmiş ve **11** bileşiğinin *C. albicans* ve *C. krose* mayalarına karşı, **3** bileşiğinin ise *S.aureus* bakterisine karşı çok düşük konsantrasyonlarda dahi etkili olduğu bulunmuştur (çizelge 7).

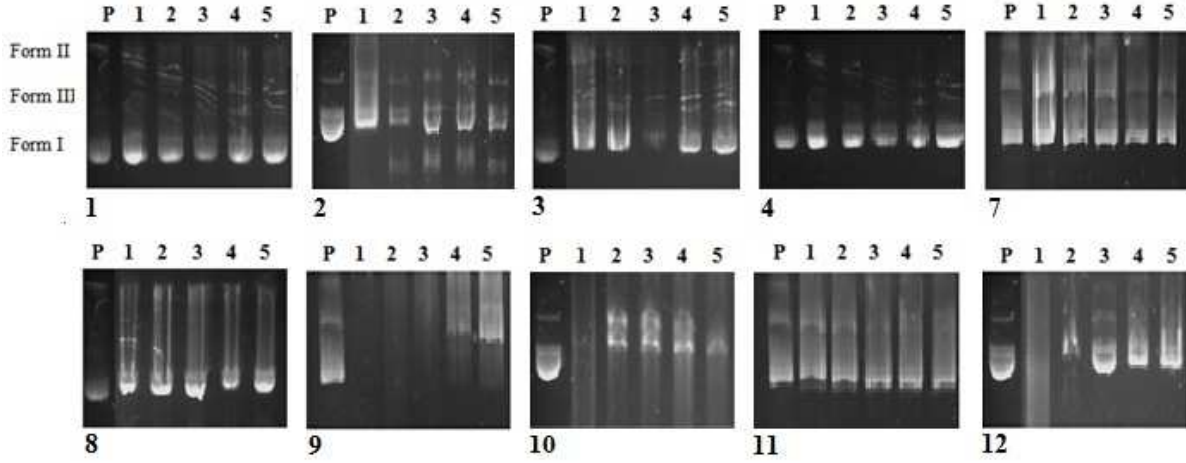
Çizelge 7. Bileşiklerin MIC (Minimal inhibisyon konsantrasyonu) değerleri

Mikroorganizmalar /bileşik	1	3	7	8	9	10	11	12
<i>B. cereus</i>	-	625.00	-	-	-	-	156.25	-
<i>B. subtilis</i>	-	-	-	-	625.00	-	312.50	-
<i>S. aureus</i>	-	78.13	625.00	625.00	625.00	1250.00	312.50	1250.00
<i>E. coli</i>	-	-	-	312.50	-	-	-	-
<i>E. feacalis</i>	-	-	-	-	312.50	-	625.00	-
<i>S. thyphium</i>	-	-	-	156.25	-	-	-	-
<i>K. penmonia</i>	312.50	-	-	312.00	-	-	625.00	625.00
<i>C. albicans</i>	-	-	-	-	-	-	78.13	-
<i>C. tropicalis</i>	-	-	-	-	-	-	312.50	-
<i>C. krose</i>	-	-	-	-	-	-	39.06	-

◆ DNA-Madde Etkileşimi

Bileşiklerin pBR322 plazmit DNA ile etkileşimleri agaroz jel elektroforez yöntemi ile incelenmiştir (Şekil 7). Fosfazen bileşiklerinin 156-2500 µM aralığında farklı konsantrasyonlarındaki çözeltileri hazırlandıktan sonra plazmit DNA ile 24 saat boyunca inkübasyona bırakılmış ve agaroz elektroforezde yürütülerek fosfazen bileşiği ile plazmit DNA arasındaki ilişki belirlenmiştir. Bileşikler **1-4** ve **7-12**'nin plazmit DNA ile olan etkileşimleri Şekil 7'de verilmiştir. Şekillerdeki P hattı kontrol olarak kullanılan pBR322 DNA plazmitidir. Elektroforez sonucu plasmid DNA genellikle üç farklı biçimde gözlenir. Plasmid DNA'ya ait süper sarmal form (form I), çentik oluşmuş açık halkasal form (form II) ve doğrusal form (form III) DNA [29]. Birden beşe doğru numaralandırılan hatlar pBR322 plazmit DNA ile fosfazen bileşiklerinin sırası ile

2500 μ M, 1250 μ M, 625 μ M, 312 μ M ve 156 μ M konsantrasyonlarında inkübasyona bırakılmış halleridir. Alınan sonuçlara göre, **1, 4, 7, 8 ve 11** maddeleri DNA üzerine çok az bir etki gösterirken **2, 9, 10 ve 12** oldukça etkili olduğu gözlenirken **3** orta derecede etki yapmıştır. Ancak en etkili madde olan bileşik **3** üç yüksek konsantrasyonda bile form I ve form II ye zarar verdiği gözlenmiştir. Bu made 312 ve 156 μ M konsantrasyonlarda bile form I DNA'yı tamamen parçaladığı belirlenmiştir. Son iki düşük konsantrasyonda form II gözlenmiştir.

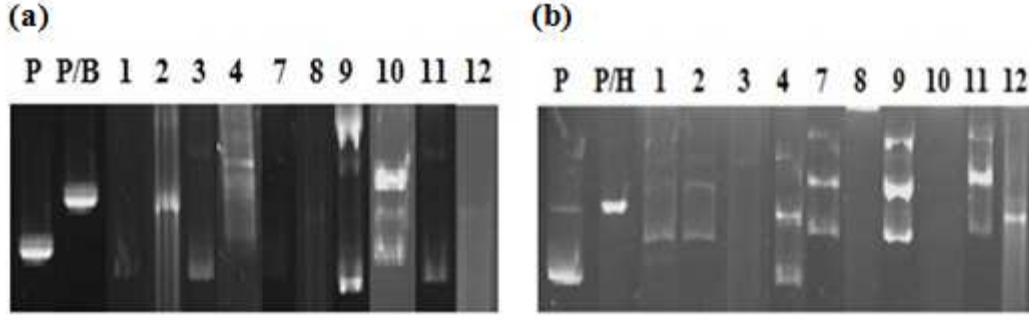


Şekil 7. pBR322 plazmid DNA ile inkübe edilen farklı konsantrasyonlardaki fosfazenlerin elektroforetik sonuçları

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

Sentezlenen fosfazen bileşiklerinin DNA'ya bağlanıp bağlanmadığını, bağlandıysa hangi nükleotidlerine bağlandığını incelemek için *Bam*HI ve *Hind*III enzimleri ile DNA-madde karışımının enzim kesim deneyleri yapıldı (Şekil 8). Plazmid DNA üzerindeki bir iplikçikte kesim olursa (çentikleme) süpersarmal yapı daha yavaş hareket eden açık dairesel forma (form II) dönüşür. İki iplikçikte kesilirse form I ve form II arasında bulunan doğrusal form (form III) oluşu [30]. *Bam*HI enziminin kesim dizisi olarak 5'-G/GATCC-3', *Hind*III enzimininde ise, 5'-A/AGCTT-3' dizisidir. Enzimler ile kesim sonucunda sarmal olan form I ve form II, doğrusal halde bulunan form III'e dönüşür. DNA, *Bam*HI enzimi ile kesilmiş ise madde guanin-sitozin nükleotid çiftine, *Hind*III enzimi ile kesilmiş ise adenin-timin nükleotid çiftine bağlanmamıştır. Jelde sadece form III bandı oluşmuş ise DNA, enzim ile tamamen kesilmiştir ve madde DNA'ya bağlanmamıştır.

Şekillerde görülen birinci hatlar enzim ile kesilmemiş DNA'yı, ikinci hatlar enzim ile kesilmiş DNA'yı göstermektedir. Diğer hatlar ise DNA ile numune karışımlarını göstermektedir. *Bam*HI enzimi ile **1, 3, 4, 7, 9 ve 11** kesilmezken **2, 8 ve 12** enzimle kesilmiştir. Ancak bileşik **10** enzim ile kısmen kesilmiştir. *Hind*III enzimi ile hiçbir madde -DNA karışımında kesim gözlenmemiştir. Sonuç olarak tüm maddeler A/A ne tam bağlanırken **1, 3, 4, 7, 9 ve 11** numaralı maddeler aynı zamanda G/G nükleotidine de bağlanmışlar, madde **10** ise G/G nükleotidine kısmen bağlanmıştır.



Şekil 8. pUC18 plazmid DNA ile inkübe edilen fosfazen bileşiklerinin (a) *Bam*HI ve (b) *Hind*III enzimi ile kesme deneyleri sonucu elde edilen elektroforetogramları

V. Sonuç ve Öneriler

1. Bu proje kapsamında, izohtalaldehit ile alifatik diaminlerin (N-metiletilediamin, N-etiletilediamin, N-metil-1,3-diaminopropan) alkol ortamındaki reaksiyonları sonucunda Schiff bazları sentezlenmiş ve bu Schiff bazlarının alkol ortamında NaBH_4 ile indirgenmesi ile dört dişli amin bileşikleri elde edilmiştir (1-3). Elde edilen dört dişli ligantların THF ortamında tetramer ile reaksiyonu sonucu 2,4-*spiro-ansa-spiro* (4 ve 5) 2,6-*spiro-ansa-spiro* (6-8) ve *spiro-bino-spiro* (9 ve 10) fosfazen türevleri sentezlenmiş, sentezlenen bazı fosfazen türevlerinin pirolidin ile etkileştirilmesinden tamamen süstitüe bileşikler (11 ve 12) elde edilmiştir. Elde edilen bileşikler N_2N_2 donör atomlu dört dişli ligand içeren ilk tetramerik fosfazen türevleridir.
2. Sentezlenen tüm fosfazen bileşiklerinin yapıları IR, MS, ^1H -, ^{13}C -, ^{31}P NMR spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Bu spektroskopik bulguların spektroskopi bilimine katkıları olacaktır.
3. Uygun kristalleri elde edilebilen 6 ve 8 bileşiklerinin katı hal yapıları X-ışınları kırınım metre yöntemi ile belirlenmiştir. Bileşik 6'nın katı halde simetrik 8'in ise simetrik olmayan bir yapıda bulunduğu gözlenmiştir. Bu bileşiklerin fosfazen ve *spiro* halkalarının konformasyonları belirlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin ^{31}P -NMR spektrumlarının sinyallerinden yararlanılarak yapıların *spiro-ansa-spiro* mu *spiro-bino-spiro* mu olduğu kolaylıkla anlaşılmaktadır. *Spiro-bino-spiro* yapıda bulunan bileşikler üç adet farklı fosfor atomunun her biri için üçlü pik vermişlerdir. 2,4- ve 2,6-*spiro-ansa-spiro* yapıdaki bileşikler ise yapılarında bulunan iki adet farklı fosfor atomunun her biri için ikili pik vermişlerdir.
4. Sentezlenen bileşiklerin bazı bakterilere ve mayalara karşı antimikrobiyel aktiviteleri incelenmiştir ve bileşik 11'in *B. cereus* (NRL B-3008) ve *B. subtilis* (ATCC 6633) bakterilerine ve *C. Krause* (ATCC14243) mayasına karşı oldukça etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca incelenen MİK değerlerine göre bileşik 11'in *C. albicans* ve *C. krose* mayalarına karşı, 3 bileşiğinin ise *S.aureus* bakterisine karşı

çok düşük konsantrasyonlarda dahi etkili olduğu bulunmuştur.

5. Sentezlenen bileşiklerin plazmit DNA (pBR322) ile olan etkileşimleri incelenmiş ve en etkili bileşiğin kısmen substitüe *spiro-bino-spiro* yapıdaki **9** numaralı bileşik olduğu bulunmuştur. Bu bileşik yüksek konsantrasyonlarda DNA'yı tamamen parçalamıştır. Düşük konsantrasyonlarda ise sadece çentik oluşmuş açık halkasal form olan form II gözlenmiştir. **2, 10** ve **12** maddeleri DNA üzerinde etki göstermişken, bileşik **3** orta derecede, **1, 4, 7, 8** ve **11** ise çok düşük seviyede bir etki yaratmıştır.
6. Enzim kesim deneylerinde alınan sonuçlara göre, sentezlenen tüm maddelerin A/A ne tam olarak bağlanırken **1, 3, 4, 7, 9** ve **11** numaralı maddelerin A/A yanında G/G ne de bağlandığı, madde **10**'un ise G/G ne kısmen bağlandığı bulunmuştur.

7. Geleceğe İlişkin Öngörülen Katkıları

Proje çalışmalarının daha ileriki çalışmalara olabilecek katkıları aşağıda maddeler halinde verilmiştir:

1. N₂N₂ donör atomlu dört dişli ligandların tetramer ile reaksiyonlarından farklı geometrik izomerlerin elde edilmiş olması sentez kimyası için önemli bir sonuçtur.
2. Proje kapsamında sentezlenen tamamen süstitüe fosfazenler (**11** ve **12**) geçiş metal katyonları için potansiyel ligandlar olarak kullanılabilir ve organik asitlerle fosfazyenium tuzları hazırlanabilir. Bu tuzlar suda çözünebilir. Suda çözünebilir bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin daha önemli olduğu bilinmektedir.
3. Benzer yapıdaki iki bileşikten (**6** ve **8**) birisinin katı halde simetrik, diğerinin ise simetrik olmadığını belirlenmesi ilgi çekicidir. Bu durum bir bileşik için yapılan yorumların benzer bileşikler için doğru olmadığını göstermektedir.
4. Bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin ve DNA ile etkileşimlerinin incelenmiş olmasının yeni çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu konularla ilgili çalışmalar daha genişletilerek araştırılmalıdır.

8. Sağlanan Altyapı Olanakları ile Varsa Gerçekleştirilen Projeler

9. Sağlanan Altyapı Olanaklarının Varsa Bilim/Hizmet ve Eğitim Alanlarındaki Katkıları

10. Kaynaklar

1. Allcock, H.R. 1972. Recent advances in phosphazene (phosphonitrilic) chemistry. Chem. Rev., 315-356.
2. Asmafiliz, N., İltter, E.E., Işıklan, M., Kılıç, Z., Tercan, B., Çaylak, N., Hökelek, T. and Büyükgüngör, O. 2007. Novel phosphazene derivatives: Synthesis, anisochronism and structural investigations of mono- and ditopic spiro-crypta phosphazenes. J. Mol. Struct., 30; 172-183.

3. Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Öztürk, A., Hökelek, T., Koç, L.Y., Açık, L., Kısa, Ö., Albay, A., Üstündağ, Z., Solak, A.O. 2009. Phosphorus-nitrogen compounds.18. Syntheses, stereogenic properties, structural and electrochemical investigations, biological activities, and DNA interactions of new spirocyclic mono- and bisferrocenylphosphazene derivatives, *Inorg. Chem.*, 48, 10102-10116.
4. Asmafiliz N., Kılıç Z., Hökelek T., Açık L., Koç L.Y., Süzen Y., Öner Y. 2013. *Inorg Chim Acta* 400:250–261.
5. Asmafiliz N. 2014. *Heteroatom Chem.* 25:83–94.
6. Jaeger, R. and Gleria, M.1998. Poly(Organophosphazene)s and related compounds: Synthesis, properties and applications. *Prog. Poly. Sci.*, 23; 179-276.
7. Critchley, J. P., Knight, G. J. and Wright, M. M. 1983. *Heat-Resistant Polymers*. Plenum Press, New York.
8. Potin, P. and De Jaeger, R.1991. Polyphosphazenes: Synthesis, structures, properties, applications. *Eur. Polym. J.*, 27; 341-348.
9. Allcock, H. R. 1990. *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems*. Dekker, 163, New York.
10. Allcock, H. R. 1992. Rational design and synthesis of new polymeric material. *Science*, 255, 1106-12.
11. Brandt, K. and Jedlinski Z.1985. New monospirocyclic tetrakis (aziridiny) cyclotriphosphazene derivatives as potential antitumor drugs. *Makromol. Chem. Suppl.*, 9; 169-174.
12. Haiduc, I. 1970. *The Chemistry of the İnorganic Ring Systems*. Wiley-Interscience, 623, London.
13. Krishnamurthy, S. S. and Sau, A. C. 1978. Cyclophosphazenes. *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.*, 21;41-112.
14. Brandt, K., Kruszynoki, R., Bartzak, T.J. and Czomperlik, I.P. 2001. AIDS-related Lymphome Screen Results and Molecular Structure Determination of a New Crown Ether Bearing Aziridnyclophosphazene, Potentially Capable of Ionregulated DNA Cleavage Action. *Inorg. Chim. Acta.*, 322; 138-144.
15. Konar, V., Yılmaz., Ö., Öztürk, A.İ., Kirbağ, S. and Arslan, M. 2000. Antimicrobial and Biological Effects of Bomphos and Phomphos and Bacterial and Yeast Cells. *Bioorg. Chem.*, 28; 214-225.
16. Beak, H., Cho, Y., Lee, C., Shon, Y. 2000. Synthesis and Antitumor Activity of Cyclotriphosphazene- (diamine) Platinum (II) Conjugates, *Anti Cancer Drugs*, 11, 715 -725.
17. Yıldırım T., Bilgin K., Yenilmez Çiftçi G., Tanrıverdi Eçik E., Şenkuytu E., Uludağ Y., Tomak

- L., Kılıç A. 2012. *Eur. J. Med. Chem.* 52:213–220.
18. Davies, D.B., Clayton, A.T., Eaton, E.R., Shaw, R.A., Egan, A., Hursthouse, M.B., Sykara, D.G., Czomperlik, I.P., Siwy, M., Brandt, K. 2000. Chiral Configurations of Cyclophosphazenes, *J. Chem. Soc.*, 122, 12447-12457.
19. Işıklan, M., Asmafiliz, N., Özalp, E.E., İltter, E.E., Kılıç, Z., Çoşut, B., Yeşilot, S., Kılıç, A., Öztürk, A., Hökelek, T., Koç Bilir, L.Y., Açık, L., Akyüz, E. 2010. Phosphorus-nitrogen compounds. 21. Syntheses, structural investigations, biological activities, and DNA interactions of new N/O spirocyclic phosphazene derivatives. The NMR behaviors of chiral phosphazenes with stereogenic centers upon the addition of chiral solvating agents, *Inorg. Chem.*, 49, 7057-7071.
20. Porwolik-Czomperlik, I., Brandt, K., Clayton, T.A., Davies, D.B., Eaton, R.J., Shaw, R.A. 2002. Diastereomeric singly bridged cyclophosphazene-macrocyclic compounds, *Inorg. Chem.*, 41, 4944-4951.
21. Okumuş, A., Bilge, S., Kılıç, Z., Öztürk, A., Hökelek, T. and Yılmaz, F. 2010. Phosphorus-nitrogen compounds. Part 20: Fully substituted spiro-cyclophosphazenic lariat (PNP-pivot) ether derivatives. *Spectrochim. Acta Part A*, Vol. 76; pp. 401-409.
22. Elmas (nee Egemen) G., Okumuş, A., Kılıç, Z., Hökelek, T., Açık, L., Dal, H., Ramazanoğlu N., Koç L.Y. 2012. Phosphorus–Nitrogen Compounds. Part 24. Syntheses, Crystal Structures, Spectroscopic and Stereogenic properties, Biological Activities, and DNA Interactions of Novel Spiro-ansa-spiro- and ansaspiro-ansa-cyclotetraphosphazenes. *Inorg. Chem.*, 51; 12841–12856.
23. İltter, E.E., Asmafiliz, N., Işıklan, M., Kılıç, Z., Çaylak, N., Hökelek, T., Şahin, E. 2007. *Inorg. Chem.*, 46, 9931-9944.
24. Muralidharan, K., Dastagiri Reddy N., Elias, A.J. 2000. *Inorg. Chem.*, 39, 3988-3994.
25. Beşli, S., İbişoğlu, H., Kılıç, A., Ün, İ., Yüksel F. 2010. *Polyhedron*, 29, 3220-3228.
26. Allen, C.W. 1987. In *The Chem. Of Inorg. Homo and Heterocycles*, Academic Press, 502, New York.
27. Chaplin, A.B., Harrison, J.A., Dyson, P.J. 2005. *Inorg. Chem.* 44, 8407-8417.
28. Davidson, R.J., Ainscough, E.W., Brodie, A.M., Harrison, J.A., Waterland, M.R. 2010. *Eur. J. Inorg. Chem.* 1619-1625.
29. Akerman, B. and Cole, K. D. 2002, Electrophoretic capture of circular DNA in gels. *Electrophoresis*, 23;2549-2561.
30. Navarro, M., Cisneros-Fajardo, E. J., Fernandez-Mestre, M., Arrieché, D. and Marchan, E. 2003. *J. Inorg. Biochem.* 97, 364-369.

11. Ekler

a. Mali Bilanço ve Açıklamaları

Bütçe Kodu	Açıklama	Önceki Yıllan Devir	Başlangıç Ödeneği	Eklenecek	Düşülen Ödenek	Net Ödenek	Harcanan	Bloke Edilen (Avans)	Bloke Edilen (Diğer)	Kalan
03.2	TÜKETİME YÖNELİK MAL VE MALZEME ALIMLARI	14.630,18	0,00	0,00	0,00	14.630,18	13.783,80	0,00	0,00	846,38
03.5	HİZMET ALIMLARI	6.170,00	0,00	0,00	0,00	6.170,00	6.060,00	0,00	0,00	110,00
06.1	MAMUL MAL ALIMLARI	2.771,80	0,00	0,00	0,00	2.771,80	0,00	0,00	0,00	2.771,80
	Toplam	23.571,98	0,00	0,00	0,00	23.571,98	19.843,80	0,00	0,00	3.728,18

Bütçe Kodu	Ödenek Adı	Önceki Yıllan Devir	Başlangıç Ödeneği	Eklenecek	Düşülen Ödenek	Net Ödenek	Harcanan	Bloke Edilen (Avans)	Bloke Edilen (Diğer)	Kalan
03.2	TÜKETİME YÖNELİK MAL VE MALZEME ALIMLARI	0,00	30.736,00	0,00	0,00	30.736,00	16.105,82	0,00	0,00	14.630,18
03.5	HİZMET ALIMLARI	0,00	17.870,00	0,00	0,00	17.870,00	11.700,00	0,00	0,00	6.170,00
06.1	MAMUL MAL ALIMLARI	0,00	13.734,00	0,00	0,00	13.734,00	10.962,20	0,00	0,00	2.771,80
	Toplam	0,00	62.340,00	0,00	0,00	62.340,00	38.768,02	0,00	0,00	23.571,98

b. Makine ve Teçhizatın Konumu ve İlerideki Kullanımına Dair Açıklamalar

Proje süresi içinde alımı gerçekleştirilen “Buz makinesi ve manyetik karıştırıcı ısıtıcı” Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Anorganik Kimya Laboratuvarı’nda bulunmaktadır ve sentez çalışmalarında kullanılmaktadır.

Bundan sonraki çalışmalarda da manyetik karıştırıcı ısıtıcılar bileşiklerin sentezlenmeleri için kullanılacaktır. Buz makinası ise oda sıcaklığında başlanmasının istenmediği yani tepkime süresininin yavaşlatmak istenildiği durumlarda reaksiyon ortamının sıcaklığını oda sıcaklığından daha aşağılara çekmek için kullanılacaktır.

c. Teknik ve Bilimsel Ayrıntılar (varsa Kesim III'de yer almayan analiz ayrıntıları)

d. Sunumlar (bildiriler ve teknik raporlar) (Altyapı Projeleri için uygulanmaz)

Ulusal bir kongrede bir adet sözlü bildiri sunulmuştur. Ekte verilmiştir.

İpek Berberoğlu, Nuran Asmafiliz, Zeynel Kılıç, Tuncer Hökelek, Leyla Açık, Hakan Dal, “IV. Ulusal Anorganik Kimya Kongresi” konferansı dahilinde “Bildiri Özetleri” bildiri kitapçığındaki “Dört Dişli N₂N₂ Donörlü Ligandlarla Oktaklorosiklotetrafosfazenden Elde Edilen Tetramerik Fosfazenerin Yapılarının Araştırılması, Antimikrobiyel Aktivitelerinin ve DNA’ya Etkilerinin İncelenmesi”, S12, 22, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat, 30 Mayıs-2 Haziran 2013.

e. Yayınlar (hakemli bilimsel dergiler) ve tezler (Altyapı Projeleri için uygulanmaz)

Proje sonuçlarını içeren bir makale hazırlanmaktadır, yazım aşamasındadır.

Ayrıca, proje sonuçlarından bir yüksek lisans tezi üretilmiştir.

“Dört dişli N₂N₂ veya N₂O₂ donörlü ligantlarla oktaklorosiklotetrafosfazenden elde edilen tetramerik fosfazen bileşiklerinin sentezlerinin ve yapılarının araştırılması, antimikrobiyel aktivitelerinin ve DNA’ya etkilerinin incelenmesi”, İpek Berberoğlu, Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,

Yüksek Lisans Tezi, Ekim 2014, 116 sayfa.

