

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

o-VANİLİN GRUPLU HALKALI TRİMERİK FOSFAZEN TÜREVLERİNİN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
İN VİTRO ÇALIŞMALAR İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Nisan Sevin PARMAKSIZ

KİMYA ANABİLİM DALI

ANKARA
2024

Her hakkı saklıdır

ÖZET

Doktora Tezi

o-VANİLİN GRUPLU HALKALI TRİMERİK FOSFAZEN TÜREVLERİNİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN *İN VİTRO* ÇALIŞMALAR İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Nisan Sevin PARMAKSIZ

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Selen BİLGE KOÇAK

Bu tez çalışması kapsamında, *o*-vanilinin kuru MeOH'de 1,2-diaminoetan ve 1,4-diaminobütan ile tepkimesinden 3-MeO-Salen bileşikleri (**1a** ve **1b**) elde edildi. 3-MeO-Salen bileşikleri (**1a** ve **1b**)'nin kuru MeOH ortamında NaBH₄ ile indirgenmesi, 3-MeO-Salan bileşikleri (**2a** ve **2b**)'nin oluşumu ile sonuçlandı. 3-MeO-Salan bileşikleri (**2a** ve **2b**)'nin kuru THF'de K₂CO₃ ile tepkimesinden yeni bir iskelet yapısına sahip 3-MeO-Salan-2-on bileşikleri (**3a** ve **3b**) sentezlendi. Bileşik **2a**'nın kuru THF'de heksaklorosiklotrifosfazen [halkalı trimer, N₃P₃Cl₆] ile tepkimesi, kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro-* (**4**) ve *spiro-ansa-* (**5**) motifli fosfazen türevlerini verdi. Tamamen hetero halkalı amin süstitüe *spiro-bino-spiro-*fosfazen türevleri (**6a-6d**), kuru THF'de kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro-*fosfazen (**4**)'ün hetero halkalı aminler {pirolidin, piperidin, 1-(2-aminoetil)pirolidin ve 1-(2-aminoetil)piperidin} ile nükleofilik süstitüsyon tepkimelerinden sentezlendi. Kısmen süstitüe *spiro-ansa-*fosfazen türevleri (**7a-7e**), kuru THF'de kısmen süstitüe *spiro-ansa-*fosfazen türevi (**5**)'in hetero halkalı aminler {pirolidin, piperidin, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan, morfolin ve 4-(2-aminoetil)morfolin} ile nükleofilik süstitüsyon tepkimelerinden elde edildi. Sentezlenen tüm bileşikler; element analizi, FTIR, MS, 1D ¹H, ¹³C ve ³¹P NMR yöntemleri kullanılarak karakterize edildi ve bileşikler (**2a**, **4**, **5**, **6a**, **6c**, **7b**, **7c** ve **7e**)'nin yapısı (2D) HSQC yöntemi ile proton-karbon konumlandırılmaları detaylandırılarak aydınlatıldı. 3-MeO-Salan-2-on (**3b**)'nin kristal yapısı, X-ışını kırınım metre yöntemiyle aydınlatıldı. Kısmen (**5**) ve hetero halkalı amin (**7a-7e**) süstitüe fosfazenler, iki stereojenik fosfor atomu içerdiğinden örnek olması bakımından fosfazen türevleri (**5** ve **7a**)'nın kiral çözücü ajan (CSA) ilaveli ³¹P NMR spektrumu alındı ve bileşiklerin sırası ile psödomezo ve *rasem* karışımı halinde var olabileceği görüldü. Sentezlenen tüm bileşikler, adipoz kaynaklı kök hücreler (AKHler) üzerindeki sitotoksik etkileri açısından test edildi. İlave olarak elektro eğirme yöntemi kullanılarak tüm bileşiklerin polikaprolakton (PCL) ile mikro-/nano-lif temelli membranları elde edildi. SEM görüntüleriyle membranların morfolojisi incelendi, çapları belirlendi ve çekme testleri ile mekanik özellikleri araştırıldı. Ayrıca membranların doku mühendisliğinde üç-boyutlu biyoiskele olarak kullanım potansiyeli değerlendirildi.

Ağustos 2024, 401 sayfa

Anahtar Kelimeler: *spiro-*, *ansa-* ve *bino-*Fosfazen, Spektroskopi, Sitotoksosite, Elektro eğirme, Biyoiskele.

ABSTRACT

Doctor of Philosophy

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION, AND EVALUATION OF BIOLOGICAL PROPERTIES THROUGH *IN VITRO* STUDIES OF CYCLOTRIPHOSPHAZENE DERIVATIVES WITH *o*-VANILLINE GROUPS

Nisan Sevin PARMAKSIZ

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

Supervisor: Prof. Dr. Selen BİLGE KOÇAK

Within the scope of this thesis, 3-MeO-Salen compounds (**1a** and **1b**) were obtained from the reaction of *o*-vanillin with 1,2-diaminoethane and 1,4-diaminobutane in dry MeOH. The process of reducing 3-MeO-Salan compounds (**1a** and **1b**) with NaBH₄ in dry MeOH resulted in the formation of 3-MeO-Salan compounds (**2a** and **2b**). 3-MeO-Salan-2-one compounds (**3a** and **3b**) with a new skeletal structure were synthesized by reacting of 3-MeO-Salan compounds (**2a** and **2b**) with K₂CO₃ in dry THF. The reaction of compound **2a** with hexachlorocyclotriphosphazatriene [cyclic trimer, N₃P₃Cl₆] in dry THF led to the formation of partly substituted phosphazene derivatives with *spiro-bino-spiro*- (**4**) and *spiro-ansa*- (**5**) motifs. The fully heterocyclic amine substituted *spiro-bino-spiro*-phosphazene derivatives (**6a-6d**) were synthesized from the nucleophilic substitution reactions of partly substituted phosphazene (**4**) with heterocyclic amines {pyrrolidine, piperidine, 1-(2-aminoethyl) pyrrolidine, and 1-(2-aminoethyl) piperidine} in dry THF. The partly heterocyclic amine substituted *spiro-ansa*-phosphazene derivatives (**7a-7e**) were obtained from the nucleophilic substitution reactions of partly substituted phosphazene (**5**) with heterocyclic amines {pyrrolidine, piperidine, 4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decane, morpholine, 4-(2-aminoethyl)morpholine} in dry THF. All synthesized compounds were characterized by elemental analysis, FTIR, MS, 1D ¹H, ¹³C and ³¹P NMR techniques, and the structure of the compounds (**2a**, **4**, **5**, **6a**, **6c**, **7b**, **7c** ve **7e**) was elucidated by detailing the proton-carbon positions using the 2D HSQC technique. The crystal structure of 3-MeO-Salan-2-on (**3b**) was determined by X-ray crystallography. Since partly (**5**) and heterocyclic amine (**7a-7e**) substituted phosphazenes contain two stereogenic phosphorus atoms, ³¹P NMR spectra of phosphazene derivatives (**5** and **7a**) with chiral solvating agent (CSA) addition were taken as an example and it was observed that the compounds could exist as *pseudomeso* and *racemic* mixture, respectively. All synthesized compounds were tested for their cytotoxic effects on adipose-derived stem cells (ADSCs). Additionally, membranes based on micro-/nano-fibers of all compounds were obtained with polycaprolactone (PCL) using the electrospinning method. The morphology of the membranes was examined using SEM images, their diameters were determined, and their mechanical properties were investigated using tensile tests. Furthermore, the potential of these membranes to be utilized as three-dimensional bioscaffolds in tissue engineering was assessed.

August 2024, 401 pages

Key Words: *spiro*-, *ansa*- and *bino*-Phosphazene, Spectroscopy, Cytotoxicity, Electrospinning, Bioscaffold.

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitim sürecime başladığım günden tez çalışmalarımı tamamladığım güne kadar her anlamında gelişmemi sağlayarak, danışmanlığımı hoşgörü ve sabırla yürüten, çalışmalarımın her aşamasında beni destekleyen Değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Selen BİLGE KOÇAK (Anorganik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi)'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Sentezlenen bileşiklerin ^1H , ^{13}C NMR, ^{31}P NMR ve HSQC spektrumlarının kaydedilmesini sağlayan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Ali Hakan GÖKER'e, IR spektrumlarının kaydedilmesini sağlayan Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Hüseyin AKBAŞ'a, X-ışını kırınımı yöntemi ile yapı aydınlatılmasını sağlayan Hacettepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fizik Mühendisliği Bölümü Emekli Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Tuncer HÖKELEK'e, engin bilgilerinden yararlandığım Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Emekli Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Zeynel KILIÇ'a, çalışmalarım boyunca her türlü desteğini ve yardımlarını gördüğüm Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Nuran ASMAFİLİZ'e ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Reşit CEMALOĞLU'na, sentezlenen bileşiklerin elektro-eğrilmiş membranlarının hazırlanmasını sağlayan Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Fatih Mehmet EMEN'e, bileşiklerin *in vitro* sitotoksitesite ve üç boyutlu biyoiskele geliştirme çalışmaları için laboratuvarının tüm imkanlarını sunan ve desteklerini esirgemeyen Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Yaşar Murat ELÇİN'e ve ELÇİNLAB Doku Mühendisliği, Biyomalzemeler ve Nanobiyoteknoloji Laboratuvarı araştırmacılarına, ayrıca tüm mesai arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini hiç esirgemeyen aileme göstermiş oldukları sabır, anlayış ve fedakârlıklardan dolayı en samimi duygularıyla teşekkürlerimi sunarım. Üniversite hayatıma başladığım günden bugüne her aşamada yanımda olan ve doktora sürecinde de sabrını, sevgisini ve desteğini her an hissettiğim çok değerli eşim Sayın Doç. Dr. Mahmut PARMAKSIZ'a ve varlığı ile beni her zaman motive eden ve bu yolculukta en büyük ilham kaynağım olan biricik kızım Defne PARMAKSIZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Nisan Sevin PARMAKSIZ
Ankara, Ağustos 2024

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	
ETİK.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL BİLGİLER / LİTERATÜR ÖZETLERİ	11
2.1 Fosfazenler	11
2.2 Fosfazen Bileşiklerinin Sınıflandırılması	11
2.2.1 Düz zincirli fosfazenler	11
2.2.2 Halkalı fosfazenler	12
2.2.3 Polimerik fosfazenler	13
2.3 Siklotrifosfazenler	14
2.3.1 Siklofosfazenlerin sentez tepkimelerini etkileyen faktörler	16
2.3.2 Hekzaklorosiklotrifosfazen ($N_3P_3Cl_6$)	18
2.3.3 $N_3P_3Cl_6$ 'nın sentezi.....	20
2.3.4 $N_3P_3Cl_6$ 'nın nükleofilik süstitüsyon tepkimeleri.....	21
2.3.5 $N_3P_3Cl_6$ 'nın nükleofilik süstitüsyon tepkimelerinde ürün dağılımı	23
2.3.6 Fosfazenlerde NMR spektroskopisi	28
2.3.7 Fosfazen türevlerinin stereojenik özellikleri	29
2.3.8 Kiral çözücü ajan (CSA)	32
2.3.9 Kiral çözücü ajan (CSA)'ların etki mekanizması.....	33
2.4 Siklotrifosfazen Türevlerinin Uygulama Alanları ve Güncel Çalışmalar	37
2.4.1 Alev geciktiriciler	38
2.4.2 İyonik sıvılar	40
2.4.3 Lüminesans malzemeler	43
2.4.4 Doku mühendisliği uygulamaları	45
2.4.5 Doku mühendisliğinde fosfazenlerin kullanımı	47
2.5 Nano-lifler	69
2.5.1 Nano-lif membran üretim yöntemleri.....	69
2.6 Tez Kapsamında Kullanılan Diğer Bileşikler.....	73
2.6.1 <i>o</i> -Vanilin	73
2.6.2 Poli- ϵ -kaprolakton (PCL)	73
3. MATERYAL VE YÖNTEM	75
3.1 Materyal.....	75
3.1.1 Çözücüler ve kimyasal maddeler	75
3.1.2 Kullanılan Ekipman ve Cihazlar.....	76
3.2 Yöntem	77
3.2.1 3-MeO-Salen bileşikleri (1a ve 1b)'nin sentezi.....	77
3.2.2 3-MeO-Salan bileşikleri (2a ve 2b)'nin sentezi	78
3.2.3 3-MeO-Salan-2-on bileşikleri (3a ve 3b) ve <i>o</i> -vanilin gruplu kısmen süstitüe <i>spiro-bino-spiro-</i> (4) ve <i>spiro-ansa-</i> (5) fosfazen türevlerinin sentezi.....	79

3.2.4 <i>o</i> -Vanilin grublu tamamen hetero halkalı amin süstitüe <i>spiro-bino-spiro</i> -fosfazen türevleri (6)'nin sentezi.....	82
3.2.5 <i>o</i> -Vanilin grublu kısmen hetero halkalı amin süstitüe <i>spiro-ansa</i> -fosfazen türevleri (7)'nin sentezi	84
3.3 <i>İn-vitro</i> Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	87
3.3.1 Hücrelerin kültürü ve çoğaltılması	87
3.3.2 <i>İn-vitro</i> sitotoksisite çalışmaları.....	88
3.4 Doku Mühendisliği İskele Geliştirme Çalışmaları.....	89
3.5 Elektro-eğrilmiş Membranların Karakterizasyonu	90
3.5.1 Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizleri	90
3.5.2 Lif çapı analizleri	90
3.5.3 Mekanik özelliklerinin incelenmesi.....	90
3.5.4 Kan uyumluluğu	91
3.5.5 İnsan AKH'lerin 3B biyoiskeleler üzerinde çoğalma kapasitesinin ve canlılığının tayini	91
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	92
4.1 Bileşiklerin Sentezi.....	92
4.2 Sentezlenen Bileşiklerin Element Analizi Sonuçları	98
4.3 Sentezlenen Bileşiklerin Kütle Spektrumu İle İlgili Yorumlar	99
4.4 IR Spektrumu İle İlgili Yorumlar	100
4.4.2 Sentezlenen bileşik katkılı PCL membranların IR spektrumu	102
4.6 Sentezlenen Bileşiklerin ¹³ C NMR Spektrumu İle İlgili Yorumlar.....	114
4.6.1 3-MeO-Salen (1a ve 1b), 3-MeO-Salan (2a ve 2b) ve 3-MeO-Salan-2-on (3a ve 3b) bileşiklerinin ¹³ C NMR spektrumu	114
4.6.2 <i>o</i> -Vanilin grublu kısmen (4) ve tamamen hetero halkalı amin (6a-6d) süstitüe <i>spiro-bino-spiro</i> -fosfazen türevlerinin ¹³ C NMR spektrumu.....	115
4.6.3 <i>o</i> -Vanilin grublu kısmen (5) ve hetero halkalı amin (7a-7e) süstitüe <i>spiro-ansa</i> -fosfazen türevlerinin ¹³ C NMR spektrumu	119
4.7 Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H NMR Spektrumu İle İlgili Yorumlar	122
4.7.1 3-MeO-Salen (1a ve 1b), 3-MeO-Salan (2a ve 2b) ve 3-MeO-Salan-2-on (3a ve 3b) bileşiklerinin ¹ H NMR spektrumu	122
4.7.2 <i>o</i> -Vanilin grublu kısmen (4) ve tamamen hetero halkalı amin (6a-6d) süstitüe <i>spiro-bino-spiro</i> -fosfazen türevlerinin ¹ H NMR spektrumu.....	122
4.7.3 <i>o</i> -Vanilin grublu kısmen (5) ve hetero halkalı amin (7a-7e) süstitüe <i>spiro-ansa</i> -fosfazen türevlerinin ¹ H NMR spektrumu.....	126
4.8 X-Işını Kırınımı Yöntemi İle İlgili Yorumlar.....	129
4.9 <i>İn-vitro</i> Biyolojik Aktivite Çalışmalarına Ait Bulgular.....	135
4.9.1 Hücre kültürü bulguları.....	135
4.9.2 <i>İn-vitro</i> sitotoksisite bulguları.....	136
4.10 Elektro-eğrilmiş Membranların Karakterizasyonu	142
4.10.1 Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve lif çapı analiz bulguları	142
4.10.2 Mekanik test bulguları.....	150
4.10.3 Kan uyumluluğu	151
4.10.4 İnsan AKH'lerin 3B Biyoiskeleler üzerinde çoğalma kapasitesinin ve canlılığının tayini	152
5. SONUÇLAR.....	153
KAYNAKLAR	159
EKLER.....	172

EK 1 Kütle Spektrumları	173
EK 2 IR Spektrumları.....	179
EK 3 ³¹P NMR Spektrumları	214
EK 4 ¹³C NMR Spektrumları.....	242
EK 5 ¹H NMR Spektrumları.....	312
ZGEMIŐ.....	401

KISALTMALAR DİZİNİ

e.n.	Erime Noktası
NEt ₃	Trietilamin
ESI-MS	Elektrospray İyonlaştırma-Kütle Spektrometresi
FT-IR	Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
HSQC	Heteronükleer Tek Kuantum Koheransı
SEM	Taramalı Elektron mikroskopu (SEM)
THF	Tetrahidrofuran
Trimer	2,2,4,4,6,6-Hekzalklorsiklotrifosfazen
<i>sas-</i>	<i>spiro-ansa-spiro-</i>
<i>sbs-</i>	<i>spiro-bino-spiro-</i>
s-TCE	s-Trikloretilen
ppb	Milyonda bir kayma
ppm	Milyarda bir kayma
Pir	Pirolidin
Pip	Piperidin
Morf	Morfolin
DASD	1,4-Dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan
AEPir	1-(2-Aminoetil)pirolidin
AEPip	1-(2-Aminoetil)pirolidin
AEMorf	4-(2-Aminoetil)morfolin
3D	3-Boyutlu
AKH	Adipoz kaynaklı kök hücre
CSA	Kiral çözücü ajan
PCL	Polikaprolakton
ECM	Hücre dışı matris

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Tez çalışmaları kapsamında sentezlenen bileşiklerin genel yapısı	5
Şekil 2.1 En bilinen düz zincirli fosfazen bileşiğinin yapısı	11
Şekil 2.2 (a) ve (b) En bilinen, (c) En küçük ve (d) En büyük halkalı fosfazenlerin açık yapısı	12
Şekil 2.3 (a) Lineer polifosfazenler, (b) Siklolineer ve (c) Siklomatriks fosfazen polimerlerinin yapısı.....	13
Şekil 2.4 Benzen halkası ve türevlerine karşılık siklotrifosfazen halkası ve türevleri....	14
Şekil 2.5 $N_3P_3Cl_6$ 'nın molekül yapısı	18
Şekil 2.6 $N_3P_3Cl_6$ 'nın bağ uzunlukları ve bağ açıları.....	19
Şekil 2.7 Halkalı fosfazenlerin sentezi.....	20
Şekil 2.8 $N_3P_3Cl_6$ 'nın sentezi	21
Şekil 2.9 O, N, S, C veya P atomları ile $N_3P_3Cl_6$ halkasına bağlanabilen süstitüent türleri	21
Şekil 2.10 Süstitüe heksaklorosiklotrifosfazen'in geometrik ve optik izomerleri.....	23
Şekil 2.11 $N_3P_3Cl_6$ 'nın 4-amino-1-bütanol ile tepkimesi sonucu oluşan mono- ve di-süstitüe bileşikler.....	25
Şekil 2.12 $N_3P_3Cl_6$ 'nın 5-amino-1-pentanol ile tepkimesi sonucu oluşan mono ve di-süstitüe bileşikler.....	25
Şekil 2.13 $N_3P_3Cl_6$ 'nın amino alkoller ile aminolizinden beklenen konfigürasyonlar ...	26
Şekil 2.14 Heksaklorosikloterifosfazen'in diaminler ve sekonder aminler [(i) Pir, (ii) Pip, (iii) Morf ve (iv) DASD] ile nükleofilik süstitüsyon tepkimeleri ...	27
Şekil 2.15 (a) Bir ve (b) İki eşdeğer ve (c) İki farklı kiral merkeze sahip siklofosfazenlerde stereojenizm.....	31
Şekil 2.16 CSA olarak kullanılan bileşikler. (a) (R)-(-)-2,2,2-Trifloro-1-(9-antril)etanol ve (b) (S)-(+)-2,2,2-Trifloro-1-(9-antril)etanol.....	32
Şekil 2.17 <i>Dispiro</i> fosfazen türevlerinin ORTEP diyagramları ve ^{31}P NMR ve 15:1 mol oranında CSA eklenerek alınan ^{31}P NMR spektrumları.....	33
Şekil 2.18 CSA ilavesinin <i>dispiro</i> fosfazen türevlerinin ^{31}P NMR spektrumlarına olan etkisi.....	35
Şekil 2.19 İki eşdeğer stereojenik fosfor atomu içeren süstitüe fosfazen türevleri için olası stereoizomerler ve stereokimyasal ifadeler.....	36
Şekil 2.20 Karbazolil ve benzil/4-klorobenzil pendant kollu (a) <i>cis</i> - ve (b) <i>trans</i> - <i>Dispiro</i> fosfazen türevlerinin ORTEP diyagramları ve ^{31}P NMR ve 10:1 mol oranında CSA eklenerek alınan ^{31}P NMR spektrumları.....	37
Şekil 2.21 Alev geciktirici tamamen süstitüe siklotrifosfazen türevleri	38

Şekil 2.22 Siklotrifosfazen türevi HCOP'un PLA'yi modifiye ederek alev geciktirici özellik kazanması	39
Şekil 2.23 Siklotrifosfazen içeren alev geciktiriciler	40
Şekil 2.24 Siklotrifosfazen bazlı bazı temsili iyonik sıvı yapıları	41
Şekil 2.25 Hekzapirolidinosiklotrifosfazen türevlerine dayalı protik iyonik sıvıların sentezi ve antiproliferatif etkileri.....	42
Şekil 2.26 Tetraamino sübtitüe 4-(florobenzil) <i>spiro</i> (N/O)siklotrifosfazenlere dayalı protik iyonik sıvıların sentezi	43
Şekil 2.27 N ₃ P ₃ Cl ₆ 'nın 2-hidroksipren ile nükleofilik sübtitüsyon tepkimesi	44
Şekil 2.28 Lüminesans özellikli hekza-BODIPY siklotrifosfazen nanopartikül sentezi	44
Şekil 2.29 Üç ayaklı siklotrifosfazen amfifil [NP(MPEG750)(GlyPheLeu) ₂ Et] ₃ (CP750) kullanılarak sulu çözeltide dosetaksel'in (DTX) misel kapsüllenmesine yönelik (a) Kavramsal diyagram ve (b) Şematik prosedür	49
Şekil 2.30 (a) MWNT@PPZ-DOX-HPS için sentetik rota ve MPDH malzemelerinin TEM görüntüleri, (b) Kesilmiş MWNT'ler ve (c,d,e,f,g) MPDH1-0, MPDH3-1, MPDH1-1, MPDH1-3 ve MPDH0-1	50
Şekil 2.31 Siklotrifosfazen ile konjuge edilmiş doksorubisin'in bir makromoleküler ön ilacı	51
Şekil 2.32 Spermin, Pir, Pip ve siklopropilmetilamin sübtitüe çok halkalı siklotrifosfazen türevlerinin sentezi ve NSCLC hücre hattına karşı sitotoksik özelliklerinin incelenmesi	52
Şekil 2.33 Nötral ve katyonik metallofosfazenler ve MCF7 ve HepG2 hücre hatlarına karşı etkileri	53
Şekil 2.34 (a) PVP ile stabilize edilmiş çözünebilir konjuge mikro gözenekli polimerlerin (SCMP) hazırlanması ve (b) Üç PVP ile stabilize edilmiş nanopartikülün 785 nm yakın kızılötesi (NIR) lazer ile ışınlanması.....	55
Şekil 2.35 N ₃ P ₃ Cl ₆ 'nın monodentat ve bidentat aminler ile sübtitüsyon tepkimeleri ...	57
Şekil 2.36 N ₃ P ₃ Cl ₆ 'nın ligandlar (1-5) ile tepkimelerinden elde edilen fosfazen türevleri (1a-5a, 1b-5b ve 1b'-3b')	58
Şekil 2.37 Kısmen ve tamamen hetero halkalı amin sübtitüe <i>sas</i> ve <i>sbs</i> fosfazenler....	58
Şekil 2.38 N ₃ P ₃ Cl ₆ 'nın diaminler ve sekonder monoaminler ile tepkimeleri	59
Şekil 2.39 <i>Sipksasin</i> ve <i>Flukonazol</i> ile karşılaştırılabilir bir antimikrobiyal aktivite sergileyen oksim siklotrifosfazen türevinin yapısı	60
Şekil 2.40 PAN/PMPPH nano-lif membranının üretim şeması	62
Şekil 2.41 (a) PAGP/jelatin kompozit nano-liflerin çapı ve (b) PAGP/jelatin SEM görüntüleri: (D) PG90; (E) PG70	63

Şekil 2.42 PProP ve PHypP polimerlerinin sentezi. (A) ve (B) 37° C'de inkübasyondan 48 saat sonra ve (C) inkübasyondan önce numuneden alınan PProP elektro-eğrilmiş liflerin SEM mikrografları	63
Şekil 2.43 (i) (PNEA-mPh) (a) (PCL) (b)'nin yapısı, (ii) PNEA-mPh ile fonksiyonlandırılmış PCL fibröz matrisleri için sentez şeması, (iii) PNEA-mPh ile fonksiyonlandırılmış ve fonksiyonlandırılmış PCL liflere hücre adhezyonu ve (iv) Liflere hMSC'lerin infiltrasyonu	64
Şekil 2.44 Biyobozunur glisin temelli foto-polimerize edilebilir polifosfazenlerden biyomalzeme hazırlanması	65
Şekil 2.45 Florofosfazen türevinin sentez şeması	66
Şekil 2.46 Siklotrifosfazen türevlerinin kristal yapısı ve bu türevlerin PA6, PS, ASA, SAN ve PESU polimerleri ile elde edilen lif membranlarının SEM görüntüleri	67
Şekil 2.47 Liflerin SEM görüntüleri. (a) PCL, (b) PCL-HACTP, (c) PLLA ve (d) PLLA-HACTP.....	67
Şekil 2.48 Hekzaaminosiklotrifosfazen ile modifiye edilmiş liflerin hücrelere etkisi....	68
Şekil 2.49 Çeşitli yapı, bileşen ve mikrocanlıların boyutu	69
Şekil 2.50 Daha önce biriktirilmiş bir polimer çözeltisi damlasını keskin bir uçla temas ettirerek ve onu sıvı bir elyaf olarak çizerek nano-lifler üreten yöntem	70
Şekil 2.51 Su basıncı uygulanarak polimer çözeltisinin nano ölçekli çaptaki gözeneklerden geçirilmesiyle nano-lifler üreten şablon sentez yöntemi.....	71
Şekil 2.52 Faz ayırma yöntemi ile nano-lif oluşturma.....	71
Şekil 2.53 Elektro eğirme sistemi	72
Şekil 2.54 <i>o</i> -Vanilin'in açık yapısı.....	73
Şekil 2.55 PCL polimerinin yapısı	73
Şekil 3.1 Tez çalışması kapsamında kullanılan elektro eğirme cihazının şematik gösterimi	89
Şekil 4.1 N ₃ P ₃ Cl ₆ 'nın Salan bileşikleriyle tepkimesinden oluşan <i>sas</i> ve <i>sbs</i> motifli fosfazen türevlerinin sentezi.....	93
Şekil 4.2 <i>spiro-ansa</i> -, <i>spiro-ansa-spiro</i> - ve <i>spiro-bino-spiro</i> -Fosfazen motiflerinin oluşum mekanizması	95
Şekil 4.3 Ara ürün (aü)'den <i>spiro-ansa</i> motifinin oluşmasında NEt ₃ 'ün rolü.....	96
Şekil 4.4 N ₃ P ₃ Cl ₆ 'nın 3-MeO-Salan bileşiği (2b) ile tepkimesi	96
Şekil 4.5 3-MeO-Salan (2a ve 2b)'den 3-MeO-Salan-2-on (3a ve 3b)'nin sentezi	97
Şekil 4.6 PCL polimerinin, 3-MeO-Salan (1a ve 1b), 3-MeO-Salan (2a ve 2b) ve 3-MeO-Salan-2-on (3a ve 3b) bileşiklerinin ve bu bileşikler ile katkılanmış membranların karşılaştırmalı IR spektrumu	103

Şekil 4.7 PCL polimerinin, <i>o</i> -vanilin gruplu kısmen süstitüe <i>spiro-bino-spiro-</i> (4) ve <i>spiro-ansa-</i> (5) fosfazen türevlerinin ve bu türevler ile katkılanmış membranların karşılaştırmalı IR spektrumu	104
Şekil 4.8 PCL polimerinin, <i>o</i> -vanilin gruplu tamamen hetero halkalı amin süstitüe <i>spiro-bino-spiro-</i> fosfazen türevleri (6a-6d)'nin ve bu türevler ile katkılanmış membranların karşılaştırmalı IR spektrumu	104
Şekil 4.9 PCL polimerinin, <i>o</i> -vanilin gruplu kısmen amin süstitüe <i>spiro-ansa-</i> fosfazen türevleri (7a-7e)'nin ve bu türevler ile katkılanmış membranların karşılaştırmalı IR spektrumu	105
Şekil 4.10 <i>o</i> -Vanilin gruplu kısmen (5) ve hetero halkalı amin (7a-7e) süstitüe <i>spiro-ansa</i> motifli fosfazen türevlerinin iki stereojenik fosfor atomu.....	109
Şekil 4.11 <i>cis-</i> ve <i>trans-spiro-ansa-</i> Fosfazen türevleri (5 ve 7a-7e) için kiral izomerler.....	111
Şekil 4.12 CSA ilavesinin <i>o</i> -vanilin gruplu kısmen (5) ve Pip (7a) süstitüe <i>spiro-ansa</i> motifli fosfazen türevlerinin ³¹ P NMR spektrumlarına etkisi.....	112
Şekil 4.13 <i>o</i> -Vanilin gruplu hetero halkalı amin süstitüe (a) <i>spiro-bino-spiro-</i> (6a-6d) ve (b) <i>spiro-ansa-</i> (7a-7e) fosfazen türevlerinde hetero halkalı amin süstitüentlerine ait karbonların ve protonların kimyasal çevresindeki farklılık	117
Şekil 4.14 3-OMe-Salan-2-on bileşiği (3b)'nin ORTEP diyagramı	133
Şekil 4.15 3-OMe-Salan-2-on bileşiği (3b)'nin paketlenme diyagramı.....	134
Şekil 4.16 C9-C13-N1-N2 halkasının burkulmuş tekne konformasyonu	134
Şekil 4.17 İnsan AKH'lerin kültüre adaptasyonunu takip eden farklı zaman noktalarına ait faz-kontrast mikroskobu görüntüleri	135
Şekil 4.18 3-MeO-Salen (1a ve 1b), 3-MeO-Salan (2a ve 2b) ve 3-MeO-Salan-2-on (3a ve 3b) bileşiklerinin farklı konsantrasyonlarda insan AKH'ler üzerine sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesine yönelik AlamerBlue® analiz bulguları.....	137
Şekil 4.19 Kısmen süstitüe <i>spiro-bino-spiro-</i> (4) ve <i>spiro-ansa-</i> (5) fosfazen türevleri ve tamamen hetero halkalı amin süstitüe <i>spiro-bino-spiro</i> türevleri (6a-6d)'nin farklı konsantrasyonlarda insan AKH'ler üzerine sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesine yönelik AlamerBlue® analiz bulguları.....	139
Şekil 4.20 Hetero halkalı amin süstitüe <i>spiro-ansa-</i> fosfazen türevleri (7a-7e) ve N ₃ P ₃ Cl ₆ (T)'nin farklı konsantrasyonlarda insan AKH'ler üzerine sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesine yönelik AlamerBlue® analiz bulguları.....	140
Şekil 4.21 PCL polimerine ve 3-MeO-Salen bileşikleri (1a ve 1b) ile katkılanmış elektro-eğrilmiş membranlara (PCL-1a ve PCL-1b) ait farklı büyütmelerdeki SEM mikrografları ve lif çapı bulguları	143
Şekil 4.22 3-MeO-Salan (2a ve 2b) ve 3-MeO-Salan-2-on (3a ve 3b) bileşikleri ile katkılanmış elektro-eğrilmiş membranlara (PCL-2a ve PCL-2b) ve	

(PCL-3a ve PCL-3b) ait farklı büyütmelerdeki SEM mikrografları ve lif çapı bulguları	144
Şekil 4.23 Kısmen sübtitüe <i>spiro-bino-spiro-</i> (4) ve <i>spiro-ansa-</i> (5) motifli fosfazen türevleri le katkılanmış elektro-eğrilmiş membranlara (PCL-4 ve PCL-5) ait farklı büyütmelerdeki SEM mikrografları ve lif çapı bulguları.....	145
Şekil 4.24 Tamamen hetero halkalı amin sübtitüe <i>spiro-bino-spiro-</i> fosfazen türevleri (6a-6d) ile katkılanmış elektro-eğrilmiş membranlara (PCL-6a. PCL-6b. PCL-6c ve PCL-6d) ait farklı büyütmelerdeki SEM mikrografları ve lif çapı bulguları	146
Şekil 4.25 Hetero halkalı amin sübtitüe <i>spiro-ansa-</i> fosfazen türevleri (7a-7c) ile katkılanmış elektro-eğrilmiş membranlara (PCL-7a. PCL-7b ve PCL-7c) ait farklı büyütmelerdeki SEM mikrografları ve lif çapı bulguları	148
Şekil 4.26 Hetero halkalı amin sübtitüe <i>spiro-ansa-</i> fosfazen türevleri (7d ve 7e) ile katkılanmış elektro-eğrilmiş membranlara (PCL-7d ve PCL-7e) ait farklı büyütmelerdeki SEM mikrografları ve lif çapı bulguları	149
Şekil 4.27 Hekzaklorosiklotrifosfazen (T) ile katkılanmış elektro-eğrilmiş membrana (PCL-T) ait farklı büyütmelerdeki SEM mikrografları ve lif çapı bulguları	149
Şekil 4.28 PCL polimeri ve elektro-eğrilmiş membranlar (PCL-6b. PCL-6d. PCL-7c ve PCL-7d)'ye ait mekanik test bulguları. (a) Gerilme-gerinim eğrisi, (b) Kuvvet dayanımı ve (c) Maksimum gerinim.....	150
Şekil 4.29 PCL polimeri ve elektro-eğrilmiş membranlar (PCL-6b. PCL-6d. PCL-7c ve PCL-7d)'ye ait kan uyumluluğu analiz bulguları. (a) Spektrofotometrik ölçüm bulguları ve (b) Hemoliz deneyine ait makroskobik fotoğraflar	151
Şekil 4.30 İnsan AKH'lerin 3B biyoiskeleler (PCL. PCL-6b. PCL-6d. PCL-7c ve PCL-7d) üzerinde çoğalma kapasitesinin ve canlılıklarının tayini.....	152

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı ile adlandırılması	6
Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler	75
Çizelge 3.2 Kullanılan ekipman ve cihazlar	76
Çizelge 4.1 Element analizi sonuçları [Analiz (hesaplanan)]	98
Çizelge 4.2 Sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumu verileri.....	99
Çizelge 4.3 Sentezlenen bileşiklerin karakteristik IR spektrumu verileri (ν cm ⁻¹).....	100
Çizelge 4.4 <i>o</i> -Vanilin gruplu kısmen (4 ve 5) ve hetero halkalı amin (6a-6d ve 7a-7e) süstitüe fosfazen türevlerinin ³¹ P NMR spektrumu verileri (CDCl ₃ , δ ppm, <i>J</i> Hz).....	107
Çizelge 4.5 <i>spiro-ansa</i> -Fosfazen türevleri (5 ve 7a)'nın ³¹ P NMR spektrumu verileri ve ³¹ P NMR kimyasal kaymaları üzerine CSA'nın etkisi.....	113
Çizelge 4.6 3-MeO-Salen (1a ve 1b), 3-MeO-Salan (2a ve 2b) ve 3-MeO-Salan-2-on (3a ve 3b) bileşiklerinin ¹³ C NMR spektrumu verileri (CDCl ₃ , δ ppm, <i>J</i> Hz).....	115
Çizelge 4.7 <i>o</i> -Vanilin gruplu kısmen (4) ve tamamen hetero halkalı amin (6a-6d) süstitüe <i>spiro-bino-spiro</i> -fosfazen türevlerinin ¹³ C NMR spektrumu verileri (CDCl ₃ , δ ppm, <i>J</i> Hz)	118
Çizelge 4.8 <i>o</i> -Vanilin gruplu kısmen (5) ve hetero halkalı amin (7a-7e) süstitüe <i>spiro-ansa</i> -fosfazen türevlerinin ¹³ C NMR spektrumu verileri (CDCl ₃ , δ ppm, <i>J</i> Hz).....	121
Çizelge 4.9 3-MeO-Salen (1a ve 1b), 3-MeO-Salan (2a ve 2b) ve 3-MeO-Salan-2-on (3a ve 3b) bileşiklerinin ¹ H NMR spektrumu verileri (CDCl ₃ , δ ppm, <i>J</i> Hz, t:tekli, i:ikili, ii: ikilinin ikilisi, ü:üçlü pik)	124
Çizelge 4.10 <i>o</i> -Vanilin gruplu kısmen (4) ve tamamen hetero halkalı amin (6a-6d) süstitüe <i>spiro-bino-spiro</i> -fosfazen türevlerinin ¹ H NMR spektrumu verileri (CDCl ₃ , δ ppm, <i>J</i> Hz, t:tekli, i:ikili, ii: ikilinin ikilisi, ü:üçlü, ç:çoklu, y:yayvan pik).....	125
Çizelge 4.11 <i>o</i> -Vanilin gruplu kısmen (5) ve hetero halkalı amin (7a-7e) süstitüe <i>spiro-ansa</i> -fosfazen türevlerinin ¹ H NMR spektrumu verileri (CDCl ₃ , δ ppm, <i>J</i> Hz, t:tekli, i:ikili, ii: ikilinin ikilisi, ü:üçlü, ç:çoklu, y:yayvan pik).....	128
Çizelge 4.12 3-OMe-Salan-2-on bileşiği (3b)'ye ait deneysel veriler	129
Çizelge 4.13 3-OMe-Salan-2-on bileşiği (3b) için atomik koordinatlar ve termal parametreler	130
Çizelge 4.14 3-OMe-Salan-2-on bileşiği (3b)'nin bağ uzunlukları (Å).....	131
Çizelge 4.15 3-OMe-Salan-2-on bileşiği (3b)'nin bağ açıları ve torsiyon açıları (°)...	132
Çizelge 4.16 3-OMe-Salan-2-on bileşiği (3b) için hidrojen bağı geometrisi (Å,°).....	133
Çizelge 4.17 Hekzaklorosiklotrifosfazen (T) ve sentezlenen tüm bileşiklerin farklı konsantrasyonlarda insan AKH'ler üzerine sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesine yönelik AlamerBlue® analiz ölçüm sonuçları.....	141

1. GİRİŞ

Fosfazen bileşikleri, inorganik bileşiklerin geniş bir alt grubunu oluşturmaktadır. Fosfor ve azot atomları arasında bulunan çift bağların (-P=N-) üç veya dört kez tekrarlaması ile düşük mol kütleli halkalı yapılar oluşabileceği gibi, binlerce tekrarı sonucunda oluşmuş polifosfazenler de bulunmaktadır (Allen 1991). Fosfor ve azottan oluşan bu bileşikler ile ilgili ilk çalışmalar, halkalı yapıda olan fosfazen bileşiklerinin sentezlenmesi ile 19. yüzyılın ortalarında başlamıştır. 1972 yılında tepkime mekanizmaları ve kristal yapıları ile ilgili yapılan çalışma ile bu bileşikler önem kazanmıştır (Bullen 1971, Allcock vd. 1972).

Ayrıca halkalı fosfazenler, bünyelerindeki -P=N birimlerinden dolayı organik çözücülerde çözünebilmektedir. Bu yetenek, fosfazen bileşiklerine olan ilgiyi oldukça artırmıştır (Davies, 2000). Fosfazen türevlerinin birçoğu ısıya ve kimyasallara dayanıklı olmaları sayesinde yüksek performanslı plastiklerin üretiminde kullanılmaktadır ve alev geciktirici özellikleri nedeni ile elektronik bileşenlerde yaygın olarak tercih edilmektedir. Ayrıca, fosfazenler yüksek enerji yoğunlukları ve termal kararlılıkları nedeniyle pillerde ve süperkapasitörlerde kullanılmakta ve iletken olmaları nedeni ile yenilenebilir enerji uygulamaları için araştırılmaktadır. Fosfazen türevleri metal, plastik ve seramik yüzeylere yapışma özelliği göstermekte ve korozyon önleyici kaplamalar ile dayanıklı yapıştırıcılar olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, fosfazenler su arıtma, atık yönetimi ve çevreye zararlı maddelerin uzaklaştırılmasında kullanılan filtre ve membranlarda yer almakta, zararlı gazların ve ağır metallerin tutulması için sorbent materyali olarak da kullanılmaktadır (Yeşilot vd. 2012, Elmas vd. 2017, Shin vd. 2018).

Fosfazenlerin DNA ile etkileşimini ve antimikrobiyal aktivitesi ile ilgili birçok çalışma gerçekleştirilmiştir (Başterzi vd. 2015, Pektaş, vd. 2018, Gascón vd. 2022, Cemaloğlu vd. 2024). Bu etkileşimler, yeni etken maddelerin geliştirilmesine ve biyolojik süreçlerin anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır.

Fosfazenler, biyomedikal uygulamalarda da büyük ilgi görmektedir. Biyouyumlu ve biyokararlı olmaları nedeniyle fosfazen iskeletine dayalı polimerler, biyomalzeme ve doku mühendisliği alanlarında ideal malzemeler olarak öne çıkmaktadır (Casella vd. 2022).

Fosfazenler özellikle kalp kapakçıkları, damar stentleri ve yapay eklemler gibi biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Fosfazen iskeletine dayalı malzemeler, 3D baskı teknolojileri kullanılarak kişiye özel implantlar ve biyolojik iskeleler üretmek için de kullanılabilir. Bu durum, özellikle doku mühendisliği için özel yapılar oluşturulmasını sağlamakta ve kişiye özel tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır. Bu malzemeler, biyolojik ortamlarda uzun süre kararlı kalırken vücut tarafından kabul edilebilir özelliklere de sahip olmaktadır.

Ayrıca fosfazen polimerleri, hücre iskeleti oluşturmak, ilaç taşıma sistemleri ve doku rejenerasyonu gibi uygulamalarda da önemli bir role sahiptir. Bu polimerler, hücrelerin büyümesini teşvik eden biyolojik faktörlerin kontrollü salınımını sağlayarak doku iyileşmesini hızlandırmaktadır.

Fosfazenlerin kimyasal yapısı, farklı fonksiyonel grupların eklenmesine izin vermekte, bu da ilaçların ve biyolojik faktörlerin zamanla kontrollü bir şekilde salınmasını sağlamaktadır. Ayrıca, fosfazenlerin mekanik özellikleri eklem, tendon ve ligament gibi esnek dokuların mühendisliğinde kullanılmasına olanak sağlamaktadır (Sedláková vd. 2018, Kopecka vd. 2020, Çalışkan vd. 2024, Wang vd. 2024).

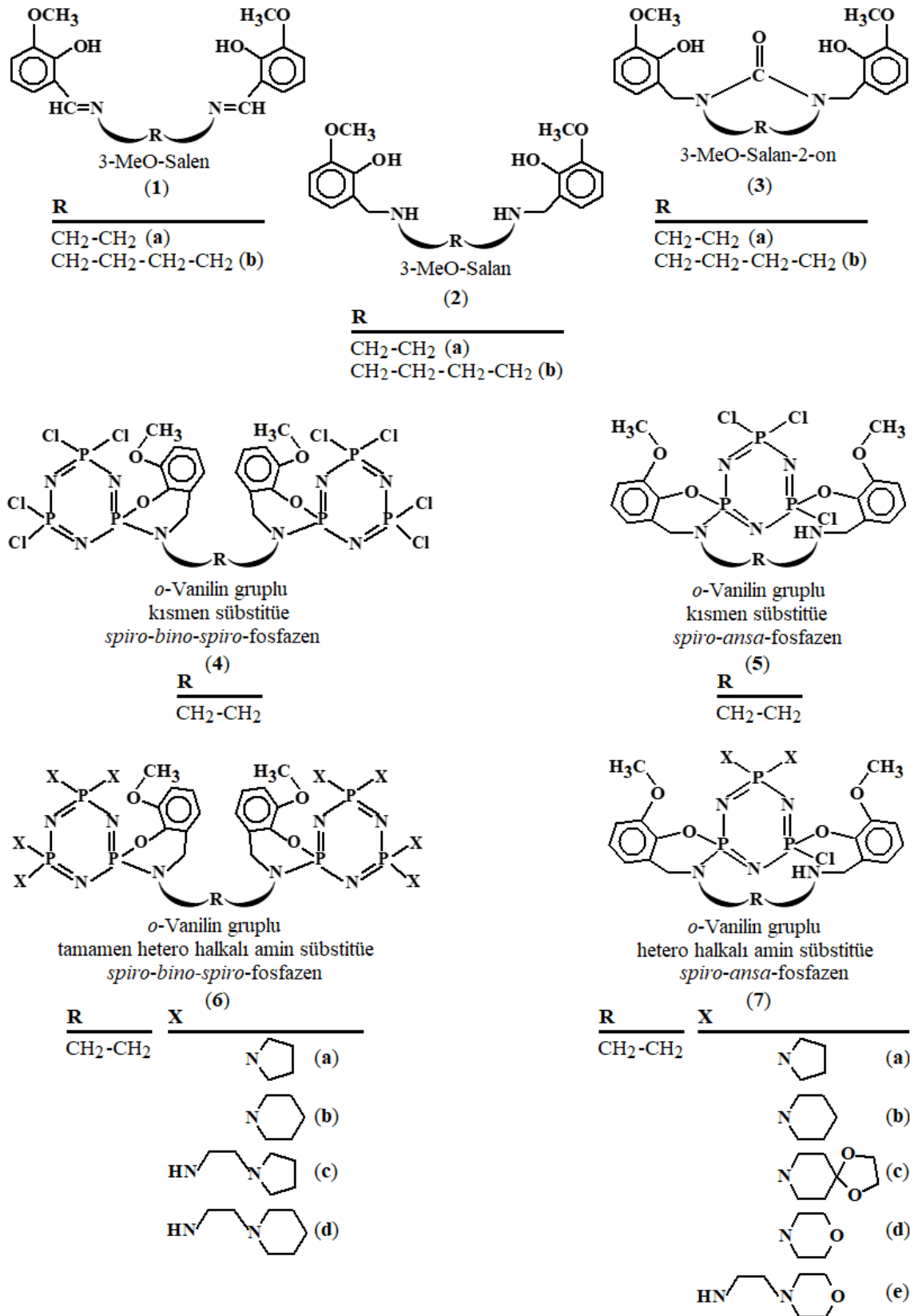
Fosfazenlerin sunduğu bu geniş yelpazeli uygulama alanarı, onları malzeme bilimi, tıp, biyoteknoloji ve biyomühendislik gibi alanlarda önemli bir araştırma konusu haline getirmiştir. Gelecekte fosfazenlerin biyomedikal alandaki kullanımının daha da yaygınlaşması beklenmektedir.

Bu doktora tezi kapsamında yapıları şekil 1.1’de, özgün formülleri ve adlandırılmaları Çizelge 1.1’ de verilen 14 tanesi orjinal (**2b**, **3a**, **3b**, **4**, **5**, **6a-6d** ve **7a-7e**) olmak üzere 17 bileşik (**1a-3a**, **1b-3b**, **4**, **5**, **6a-6d** ve **7a-7d**) sentezlendi. Aşağıda sentezlenen bileşikler gruplarına göre listelendi;

- 2 adet 3-MeO-Salen bileşiği (**1a** ve **1b**)
- 2 adet 3-MeO-Salan bileşiği (**2a** ve **2b**)
- 2 adet 3-MeO-Salan-2-on bileşiği (**3a** ve **3b**)
- 1 adet kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro* motifli fosfazen türevi (**4**)
- 1 adet kısmen süstitüe *spiro-ansa* motifli fosfazen türevi (**5**)
- 1 adet tamamen pirolidin süstitüe *spiro-bino-spiro* motifli fosfazen türevi (**6a**)
- 1 adet tamamen piperidin süstitüe *spiro-bino-spiro* motifli fosfazen türevi (**6b**)
- 1 adet tamamen 1-(2-aminoetil)pirolidin süstitüe *spiro-bino-spiro* motifli fosfazen türevi (**6c**)
- 1 adet tamamen 1-(2-aminoetil)piperidin süstitüe *spiro-bino-spiro* motifli fosfazen türevi (**6d**)
- 1 adet kısmen pirolidin süstitüe *spiro-ansa* motifli fosfazen türevi (**7a**)
- 1 adet kısmen piperidin süstitüe *spiro-ansa* motifli fosfazen türevi (**7b**)
- 1 adet kısmen 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan süstitüe *spiro-ansa* motifli fosfazen türevi (**7c**)
- 1 adet kısmen morfolin süstitüe *spiro-ansa* motifli fosfazen türevi (**7d**) ve
- 1 adet kısmen 4-(2-aminoetil)morfolin süstitüe *spiro-ansa* motifli fosfazen türevi (**7e**)

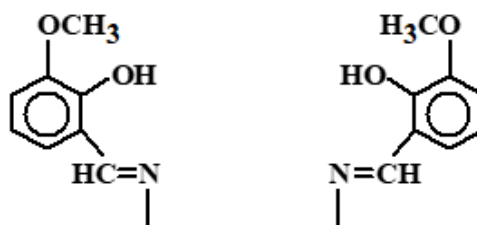
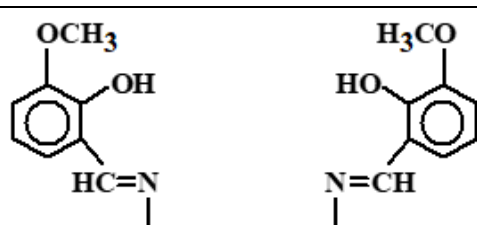
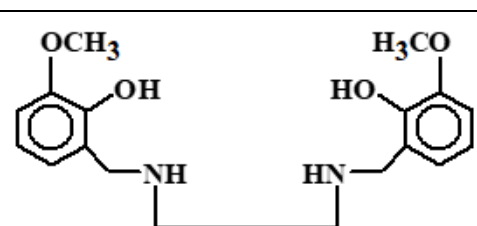
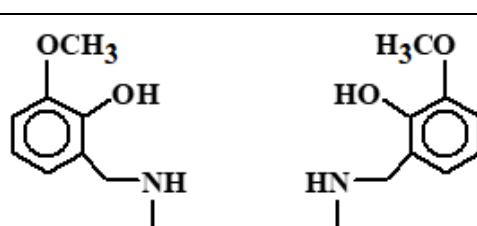
İlk olarak *o*-vanilin (2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit)’in 1,2-etandiamin ve 1,4-bütandiamin ile kuru metanol ortamındaki tepkimesinden 3-MeO-Salen bileşikleri (**1a** ve **1b**) hazırlandı. 3-MeO-Salen bileşikleri (**1a** ve **1b**)’nin kuru metanol ortamında NaBH₄ ile indirgenmesinden 3-MeO-Salan bileşikleri (**2a** ve **2b**) eşde edildi. 3-MeO-Salan bileşiği (**2a**)’nın kuru THF ortamında K₂CO₃ ile etkileştirilmesini takiben trietil amin (NEt₃) varlığında heksaklorosiklotrifosfazatrien (N₃P₃Cl₆) ile tepkimesinden 3-MeO-Salan-2-on bileşiği (**3a**), kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro-* (*sbs*) motifli (**4**) ve *spiro-ansa-* (*sa*) motifli (**5**) fosfazen türevleri sentezlendi. 3-MeO-Salan bileşiği

(2b)'nin kuru THF ortamında K₂CO₃ ile etkileştirilmesini takiben NEt₃ varlığında N₃P₃Cl₆ ile tepkimesinden sadece 3-MeO-Salan-2-on bileşiği (3b) elde edildi. *o*-Vanilin gruplu tamamen hetero halkalı amin [pirolidin (Pir) (6a), piperidin (Pip) (6b), 1-(2-aminoetil)pirolidin (AEPir) (6c) ve 1-(2-aminoetil)piperidin (AEPip) (6d)] süstitüe *spiro-bino-spiro* motifli fosfazenler, kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevi (4)'ün hetero halkalı aminler (sırası ile Pir, Pip, AEPir ve AEPip)'in aşırısı ile tepkimesinden sentezlendi. *o*-Vanilin gruplu kısmen hetero halkalı amin [Pir (7a), Pip (7b), 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD) (7c), morfolin (Morf) (7d) ve 4-(2-aminoetil)morfolin (AEMorf) (7e)] süstitüe *spiro-ansa* motifli fosfazen türevleri, kısmen süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevi (5)'in hetero halkalı aminler [sırası ile Pir, Pip, DASD, Morf, AEMorf]'un aşırısı ile tepkimesinden elde edildi. Sentezlenen bileşiklerin yapısı; element analizi, MS, FTIR, 1D ¹H, ¹³C ve ³¹P NMR ve 2D HSQC ve X-ışını kırınım yöntemleri ile aydınlatıldı. Sentezlenen bileşiklerin biyouyumluluğunun tespit edilmesi amacıyla insan adipoz doku kaynaklı kök hücreler (AKH) ile *in-vitro* sitotoksisite çalışmaları yapıldı. Tez çalışmaları kapsamında, doku mühendisliği uygulamalarında kullanılan iskelelerin/membranların üretiminde sentezlenen bileşiklerin potansiyelini değerlendirmek amacıyla pilot çalışmalar yapıldı. Çıkış bileşiği olan N₃P₃Cl₆ (T) ve sentezlenen tüm bileşikler (1a-3a, 1b-3b, 4, 5, 6a-6d ve 7a-7e), FDA tarafından biyouyumluluğu onaylanmış poli(ε-kaprolakton) (PCL) polimerine katkılanarak elektro-eğirme yöntemi ile nano-/mikro-lif membranlar (PCL-1a, PCL-1b, PCL-2a, PCL-2b, PCL-3a, PCL-3b, PCL-4, PCL-5, PCL-6a, PCL-6b, PCL-6c, PCL-6d, PCL-7a, PCL-7b, PCL-7c, PCL-7d, PCL-7e, PCL-T) hazırlandı. Elektro-eğrilmiş bu membranların morfolojik özellikleri taramalı rlektron mikroskopu (SEM) ile incelendi ve lif çapı analizleri gerçekleştirildi. Ayrıca elektro-eğrilmiş membranlar, mekanik davranışlarının incelenmesi amacıyla çekme testlerine tabi tutuldu. *In vitro* sitotoksite çalışmalarında, hücre canlılığına belirleyici oranda fazla katkısı olduğu tespit edilen fosfazen türevleri (6b, 6d, 7c ve 7d)'nin katkılı olduğu membranların (PCL-6b, PCL-6d, PCL-7c ve PCL-7d) her biri için kan uyumluluk testleri ISO 10993-4:2017 standardına uygun olarak gerçekleştirildi. Ayrıca bu membranların (PCL-6b, PCL-6d, PCL-7c, PCL-7d) doku mühendisliği alanındaki potansiyel kullanımlarının 3-boyutlu (3B) şartlarda değerlendirilmesi için *in-vitro* hücre kültürü temelli çalışmalar gerçekleştirildi.

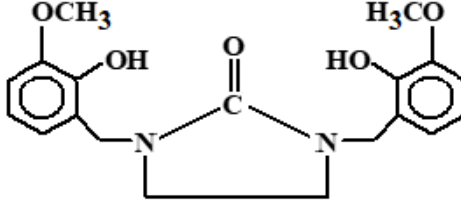
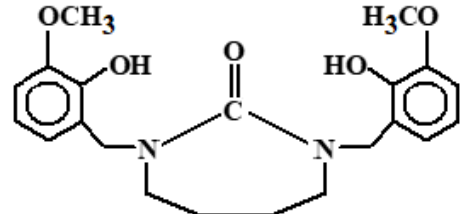
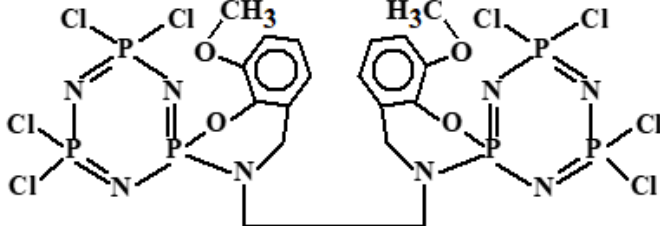
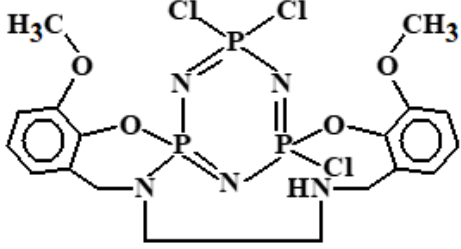


Şekil 1.1 Tez çalışmaları kapsamında sentezlenen bileşiklerin genel yapısı

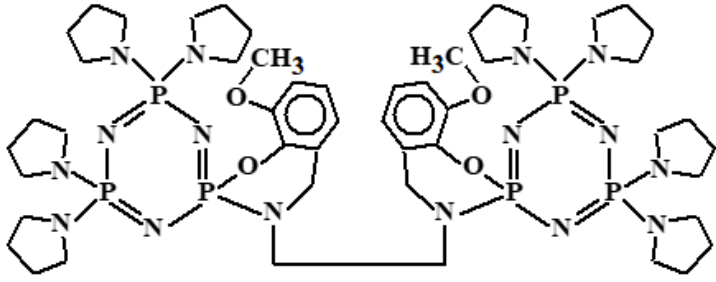
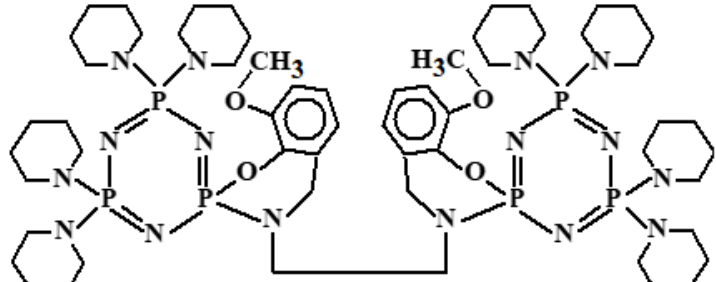
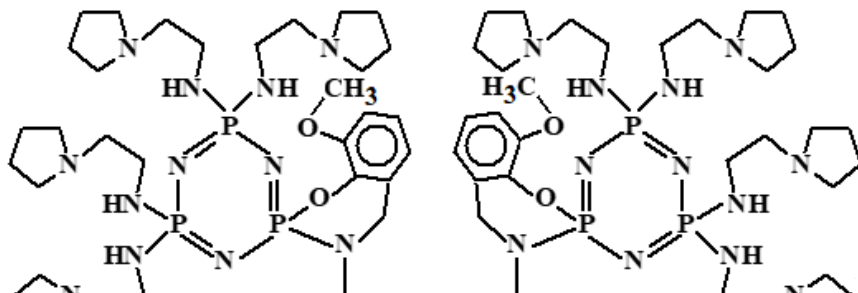
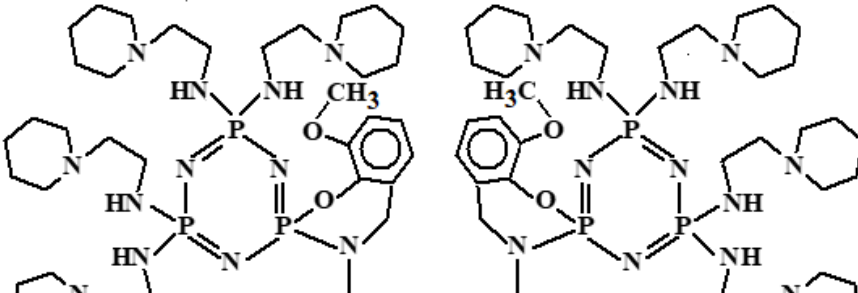
Cizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı ile adlandırılması

Sınıfı	No	Açık Yapısı ve Adlandırılması
3-MeO-Salan	(1a)	 <p>N,N'-bis(3-metoksisalisiliden)etan-1,2-diamin N,N'-bis(2-hidroksi-3-metoksibenziliden)-1,2-diaminoetan 2-[(E)-({2-[(2-hidroksi-3-metoksi benziliden)amino]etil} imino)metil]fenol 6,6'-((1E,1'E)-(etan-1,2-diilbis(azaneyiliden))bis(metaneyiliden))bis(2-metoksifenol)</p>
	(1b)	 <p>N,N'-bis(3-metoksisalisiliden)bütan-1,4-diamin N,N'-bis(2-hidroksi-3-metoksibenziliden)-1,4-diaminobütan 2-[(E)-({2-[(2-hidroksi-3-metoksi benziliden)amino]bütil} imino)metil]fenol 6,6'-((1E,1'E)-(bütan-1,4-diilbis(azaneyiliden))bis(metaneyiliden))bis(2-metoksifenol)</p>
3-MeO-Salan	(2a)	 <p>2,2'-[Etan-1,2-diilbis(iminometilen)]bis[fenol] [(1,2-Etandiil)bis(iminometien)bis(6-metoksifenol)] Bis[N,N'-(2-hidroksi-3-metoksibenzil)]-1,2-diaminoetan 6,6'-((Etan-1,2-diilbis(azanedil))bis(metilen))bis(2-metoksifenol) 2-[(2-[(2-Hidroksi-3-metoksibenzil)amino]etil) amino]metil]fenol</p>
	(2b)	 <p>4,4'-[Bütan-1,4-diilbis(iminometilen)]bis[fenol] [(1,4-Etandiil)bis(iminometien)bis(6-metoksifenol)] Bis[N,N'-(2-hidroksi-3-metoksibenzil)]-1,4-diaminobütan 6,6'-((Bütan-1,4-diilbis(azanedil))bis(metilen))bis(2-metoksifenol) 2-[(2-[(2-Hidroksi-3-metoksibenzil)amino]bütil) amino]metil]fenol</p>

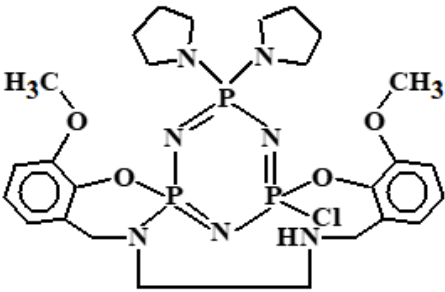
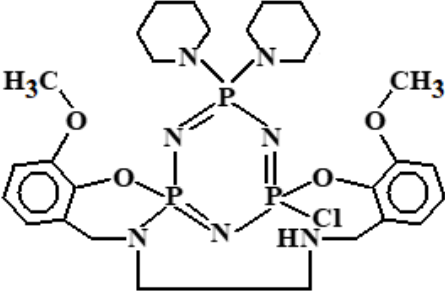
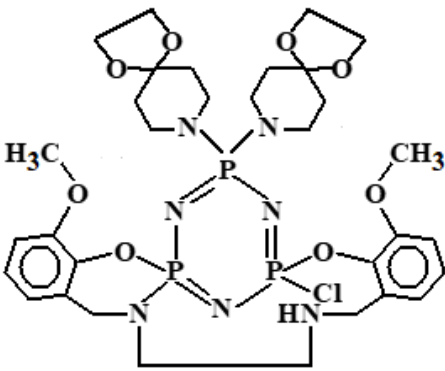
Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı ile adlandırılması (devam)

Sınıfı	No	Açık Yapısı ve Adlandırılması
3-MeO-Salan-2-on	(3a)	 <p>1,3-Bis(2-hidroksi-3-metoksibenzil)imidazolidin-2-on</p>
	(3b)	 <p>1,3-Bis(2-hidroksi-3-metoksibenzil)-1,3-diazepan-2-on</p>
<i>o</i> -Vanilin gruplu kısmen süstitüe <i>spiro-bino-spiro</i> -fosfazen	(4)	 <p>N,N'-Etan-bis{[<i>spiro</i>-2-(2-oksi-3-metoksibenzilamino)]-4,4,6,6-tetraklorosiklo-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-trifosfazatrien}</p> <p>1,2-Bis(4',4',6',6'-tetrakloro-8-metoksi-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-<i>spiro</i>[e][1,3,2]oksaazafosfinin-2,2'-[1,3,5,2,4,6]triazatrifosfinin]-3(4<i>H</i>)-il)etan</p>
<i>o</i> -Vanilin gruplu kısmen süstitüe <i>spiro-ansa</i> -fosfazen	(5)	 <p>8,8,10-Trikloro-4,2-dimetoksi-16,17,18,19-tetrahidro-21H-6H-6λ⁵,8λ⁵,10λ⁵-6,10-(azeno)benzo[1]benzo[5,6][1,3,2]oksaazafosfinino[2,3-<i>f</i>][1]oksa[3,5,7,10]teraaza[2,4,6]trifosfasiklotridesin</p>

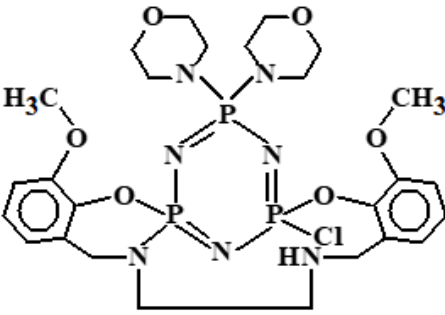
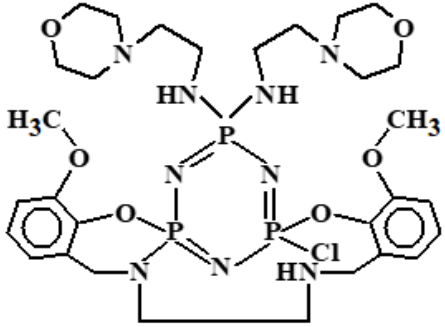
Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı ile adlandırılması (devam)

Sınıfı	No	Açık Yapısı ve Adlandırılması
o-Vamilin grublu tamamen hetero halkalı amin süstitüe spiro-bino-spiro-fosfazen	(6a)	 <p>1,2-Bis(8-metoksi-4',4',6',6'-tetra(pirolidin-1-il)-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-spiro[benzo[e][1,3,2]oksazafosfin-2,2'-[1,3,5,2,4,6]triazatrifosfin]-3(4H)-il)etan</p>
	(6b)	 <p>1,2-Bis(8-metoksi-4',4',6',6'-tetra(piperidin-1-il)-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-spiro[benzo[e][1,3,2]oksazafosfin-2,2'-[1,3,5,2,4,6]triazatrifosfin]-3(4H)-il)etan</p>
	(6c)	 <p>1,2-Bis(8-metoksi-4',4',6',6'-tetra{1-[4-(2-aminoetil)pirolidinil]-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-spiro[benzo[e][1,3,2]oksazafosfin-2,2'-[1,3,5,2,4,6]triazatrifosfin]-3(4H)-il)etan</p>
	(6d)	 <p>1,2-Bis(8-metoksi-4',4',6',6'-tetra{1-[4-(2-aminoetil)piperidinil]-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-spiro[benzo[e][1,3,2]oksazafosfin-2,2'-[1,3,5,2,4,6]triazatrifosfin]-3(4H)-il)etan</p>

Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı ile adlandırılması (devam)

Sınıfı	No	Açık Yapısı ve Adlandırılması
o-Vanilin gruplu hetero halkalı amin süstitüe spiro-ansa-fosfazen	(7a)	 <p>10-Kloro-4,12-dimetoksi-8,8-di(pirolidin-1-il)-16,17,18,19-tetrahidro-21H-6λ⁵,8λ⁵,10λ⁵-6,10-(azeno)benzo[1]benzo[5,6][1,3,2]oksazafosfinino[2,3-f][1]oksa[3,5,7,10]tetraaza[2,4,6]trifosfosiklotridesin</p>
	(7b)	 <p>10-Kloro-4,12-dimetoksi-8,8-di(piperidin-1-il)-16,17,18,19-tetrahidro-21H-6λ⁵,8λ⁵,10λ⁵-6,10-(azeno)benzo[1]benzo[5,6][1,3,2]oksazafosfinino[2,3-f][1]oksa[3,5,7,10]tetraaza[2,4,6]trifosfosiklotridesin</p>
	(7c)	 <p>10-Kloro-4,12-dimetoksi-8,8-di((1,4,7-dioksazonan-7-il)-16,17,18,19-tetrahidro-21H-6λ⁵,8λ⁵,10λ⁵-6,10-(azeno)benzo[1]benzo[5,6][1,3,2]oksazafosfinino[2,3-f][1]oksa[3,5,7,10]tetraaza[2,4,6]trifosfosiklotridesin</p>

Çizelge 1.1 Sentezlenen bileşiklerin açık yapısı ile adlandırılması (devam)

Sınıfı	No	Açık Yapısı ve Adlandırılması
o-Vanilin grublu hetero halkalı amin süstitüe <i>spiro-ansa</i> -fosfazen	(7d)	 <p>10-Kloro-4,12-dimetoksi-8,8-di(morfolin-4-il)-16,17,18,19-tetrahidro-21<i>H</i>-6λ⁵,8λ⁵,10λ⁵-6,10-(azeno)benzo[1]benzo[5,6][1,3,2]oksazafosfinino[2,3-<i>f</i>][1]oksa[3,5,7,10]tetraaza[2,4,6]trifosfosiklotridesin</p>
	(7e)	 <p>10-Kloro-4,12-dimetoksi-8,8-di{1-[4-(2-aminoetil)morfolinil]}-16,17,18,19-tetrahidro-21<i>H</i>-6λ⁵,8λ⁵,10λ⁵-6,10-(azeno)benzo[1]benzo[5,6][1,3,2]oksazafosfinino[2,3-<i>f</i>][1]oksa[3,5,7,10]tetraaza[2,4,6]trifosfosiklotridesin</p>

2. KURAMSAL BİLGİLER / LİTERATÜR ÖZETLERİ

2.1 Fosfazenler

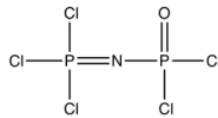
Fosfazenler, molekül yapılarında P- ve N-atomu bulunduran ve bu atomların birbirine çift bağlar ile bağlı olduğu bileşiklerdir. En bilinen ve en çok çalışılan fosfazen bileşikleri, heksaklorosiklotrifosfazen ($N_3P_3Cl_6$, trimer) ve oktaklorosiklotetrafosfazen ($N_4P_4Cl_8$, tetramer)'dir (Bullen 1971). Diğer trimerik ve tetramerik fosfazen türevleri, genel olarak $N_3P_3Cl_6$ ve $N_4P_4Cl_8$ bileşiklerindeki Cl-atomlarının mono-, di-, tri- veya tetra-fonksiyonel bileşikler ile nükleofilik süstitüsyon tepkimelerinden elde edilmektedir. Fosfazen bileşiklerinin organik çözücülerde çözünmesi ve nükleofilik süstitüsyon tepkimesi vermesinden dolayı organik, P- ve N-atomları içermesinden dolayı anorganik ve yapılarına organik, anorganik veya organometalik grupların bağlanabilmesinden dolayı organik ve anorganik arasında bir yapıya sahip olduğu kabul edilmektedir (Allcock 1985).

2.2 Fosfazen Bileşiklerinin Sınıflandırılması

Fosfazen bileşikleri düz zincirli (lineer), halkalı (siklik) ve polimerik olmak üzere üç grupta incelenmektedir. Özellikle $[(NPX_2)_n]$ kapalı formülüne sahip halkalı fosfazenler, anorganik hetero halkalı sistemlerin önemli bir sınıfını oluşturmaktadır (Allcock 1972).

2.2.1 Düz zincirli fosfazenler

Düz zincirli fosfazenler, ilk olarak fosfinler ile organik azidlerin tepkimesinden elde edilmiştir. Düz zincirli fosfazenlerin en bilinen örneği ise P-triklor-N-diklorfosforilmonofosfazen ($Cl_3PNP(O)Cl_2$) bileşiğidir (Şekil 2.1) (Emsley vd. 1971).

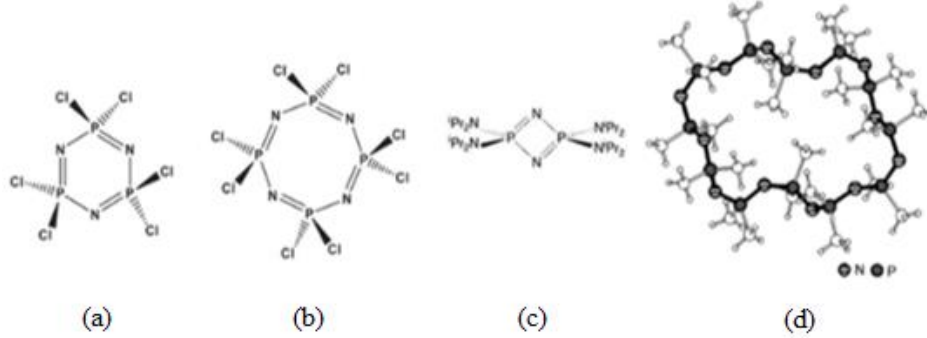


Şekil 2.1 En bilinen düz zincirli fosfazen bileşiğinin yapısı

2.2.2 Halkalı fosfazenler

Halkalı fosfazenler, genel formülü $[(-N=PX_2)_n]$, $n=3-12$, $X=F, Cl$] olan bileşiklerdir. Halkalı fosfazenlerin en bilinen örnekleri arasında, P=N biriminin üç kez tekrarlandığı $N_3P_3Cl_6$ (Şekil 2.2a) ve dört kez tekrarlandığı $N_4P_4Cl_8$ (Şekil 2.2b) yer almaktadır. Bu bileşikler, sırasıyla altı ve sekiz Cl-atomu içeren halka yapısına sahip polimorfik fosfazenlerdir.

İlk olarak Baccareo ve arkadaşları tarafından tanımlanan en küçük halkalı fosfazen bileşiği, tetrakis(diizopropilamin)siklodifosfazen olarak bilinen ve $[N_2P_2(i-Pr)_2]$ formülüne sahip yapıdır (Şekil 2.2c). Bu bileşik, iki fosfor (P) ve iki azot (N) atomundan oluşan küçük bir halka yapısına sahiptir. Her bir fosfor atomuna iki adet diizopropilamin ($i-Pr_2$) grubu bağlanmıştır (Baccareo vd. 1984). Tetraikosametilsiklododekafosfazen olarak bilinen en büyük halkalı fosfazen bileşiği ise $[N_{12}P_{12}Me_{24}]$ formülüne ve 12 fosfor (P) ve 12 azot (N) atomundan oluşan büyük bir halkaya sahiptir (Şekil 2.2d). Bu bileşik, her bir fosfor atomuna iki metil (Me) grubu bağlandığından toplamda 24 metil grubu içermektedir (Oakley vd. 1985).

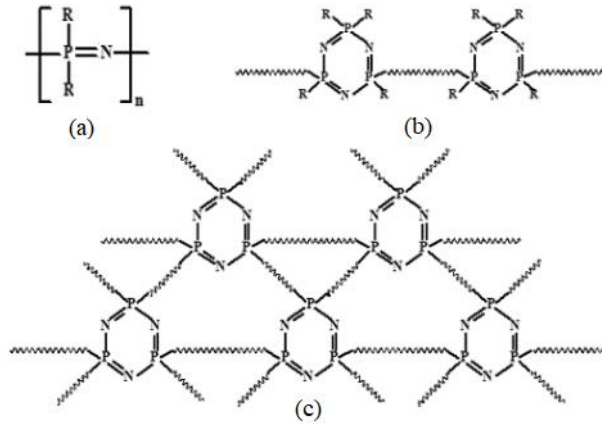


Şekil 2.2 (a) ve (b) En bilinen, (c) En küçük ve (d) En büyük halkalı fosfazenlerin açık yapısı

Çeşitli sentez yöntemleri ile elde edilebilmelerine rağmen halkalı fosfazen türevlerinin halofosfanlardan elde edilme yöntemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem, Jaeger ve Gleria'nın 1998 yılında yayımladığı çalışmada detaylandırılmış ve yüksek kaynama noktalı bir çözücüde halofosfanların amonyum halojenürler ile etkileştirilmesinden halkalı fosfazenler elde edilmiştir (Jaeger, R. ve Gleria, M. 1998).

2.2.3 Polimerik fosfazenler

Polimerik fosfazenler veya diğere bir değişle fosfazen polimerleri, P- ve N-atomlarının belirli bir düzen içinde tekrarlanması ile oluşan ve genel formülü $[NPR_2]_n$ şeklinde gösterilen polimerlerdir. Fosfazen polimerleri, her bir tekrarda organik, organometalik veya anorganik iki yan grup (R) içermektedir. Polimerik fosfazenlerin en dikkat çekici özelliklerinden biri, yüksek termal kararlılığa sahip olmalarıdır (Allcock vd. 1999). Yapılarına göre polimerik fosfazenler lineer, siklolineer ve siklomatriks polimerler olarak üç sınıfa ayrılmaktadır (Şekil 2.3). Lineer yapıdaki fosfazen polimerleri, P- ve N-atomlarının birbirini takip etmesiyle oluşmaktadır. Polimerik fosfazenlerde iki süstitüent grubu (R) fosfor atomuna bağlı olarak bulunmaktadır. Bu süstitüentler alkil, aril, alifatik, aromatik veya organometalik olabilir. Yan gruplarındaki çeşitlilik ve işlevsellik sayesinde fosfazen polimerleri organik polimerlere göre üstünlük sağlamaktadır (Allcock 2003).

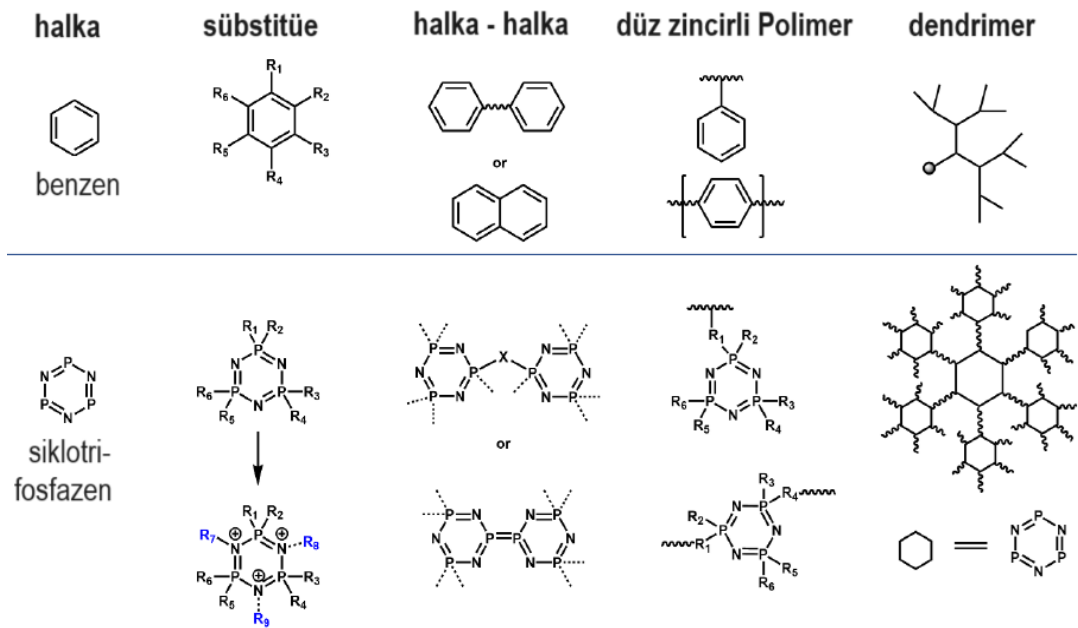


Şekil 2.3 (a) Lineer polifosfazenler, (b) Siklolineer ve (c) Siklomatriks fosfazen polimerlerinin yapısı

Siklolineer ve siklomatriks polimerler, fosfazenlerin halkalı yapılarının veya doğrusal zincirlerinin fosfazenlerin ana iskeletinde bulunan ekzosiklik gruplar ile kimyasal olarak bağlanması yoluyla sentezlenen özel polimer sınıflarıdır. Siklolineer polimerler halkalı fosfazen yapısına sahipken, siklomatriks polimerler bu halkasal birimlerin bir araya gelerek daha karmaşık ağ yapıları oluşturduğu polimerlerdir. Bu polimerlerin sentezi sırasında fosfazen birimlerine bağlanan ekzosiklik gruplar, molekülün kimyasal özelliklerini belirlemektedir (Jaeger ve Gleria 1998).

2.3 Siklotrifosfazenler

Siklotrifosfazenler ve türevleri, üstün termal ve radyasyon kararlılığı, zincir esnekliği, alev geciktiriciliği, biyouyumluluğu ve biyolojik olarak parçalanabilirliği gibi fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle son yıllarda büyük ilgi görmektedir. Siklotrifosfazenlere dayalı malzemelerin topolojik yapılarının, işlevlerinin ve uygulamalarının araştırılmasına yönelik çok fazla sayıda çalışma gerçekleştirilmektedir. Siklotrifosfazen içerikli malzemeler, günümüzde gelişen malzeme bilimi alanında alışlagelmiş polimerlerin, seramiklerin ve metallerin sınırlamalarını aşan bir ürün grubu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu malzemeler, organik ve anorganik bileşiklerin özelliklerini birleştiren hibrit malzemeler olarak önemli bir gruba temsil etmektedir. Siklotrifosfazenler, termal ve yapısal kararlılığı ile kolay sentezlenebilmeleri ve süstitüsyon çeşitliliği ile çok yönlü özellikler kazanmaktadır. Organik kimyada geniş uygulama alanına sahip olan benzenin anorganik kimyadaki karşılığı siklotrifosfazen yapısıdır (Şekil 2.4). Benzen halkasında olduğu gibi halkayı oluşturan atom sayısı N_3P_3 yapısında da altı olmasına rağmen, N_3P_3 yapısındaki siklotrifosfazenler, altılı süstitüsyon kapasitesi, polimerleşme potansiyeli ve organik ve metal kimyasını birleştirebilme özelliklerinden dolayı benzenden farklıdır (Wang 2024).



Şekil 2.4 Benzen halkası ve türevlerine karşılık siklotrifosfazen halkası ve türevleri

Bununla birlikte, siklotrifosfazen yapısı bileşiğe benzersiz özellikler katar:

1. Aromatik olmamasına rağmen altı atom neredeyse aynı düzlemedir ve benzen benzeri bir halkayı andıran P-N ve P=N bağlarından oluşmaktadır.
2. Siklotrifosfazen, penta-koordineli P-atomlarını ve tri-koordineli N-atomlarını içermektedir. Nükleofilik süstitüsyon tepkimeleri ile halka düzleminin her iki tarafında bulunan her bir fosfor atomuna iki süstitüent kolaylıkla bağlanabilmektedir.
3. Siklotrifosfazen'in aromatik olmayan doğası, süstitüentlerin üzerinde ihmal edilebilir bir etki sağlamaktadır.
4. N_3P_3 'ün N-atomları, üzerlerindeki ortaklanmamış elektron çifti nedeniyle metal iyonları ile koordinasyonu veya organik süstitüentler ile bağlanmayı sağlayan belirli bir derecede Lewis bazlığı sergilemektedir. Böylece N_3P_3 halkasındaki süstitüsyon sayısı altıdan fazla olabilmektedir.
5. Siklotrifosfazen içerikli malzemeler, karbon atomlarından oluşan malzemelerin zayıf kaldığı alanlarda öne çıkmaktadır. Bu malzemeler yüksek sıcaklıklara, UV ışığına ve nükleer radyasyona karşı dirençli olup mükemmel alev geciktiriciliğe sahiptir.
6. Siklotrifosfazenler, oldukça iyi biyouyumluluk ve degradasyon sergilemektedir.
7. Klorosiklotrifosfazenler, halka açılması polimerizasyonuna uğrayabilir ve oluşan ürünler benzersiz özelliklere sahip poli(organofosfatlar) halinde kolayca işlevselleştirilebilir. Bu özellikler, siklotrifosfazen içerikli organik-anorganik hibrit malzemeleri, gelecek vaat eden malzemeler olarak önemli yapmaktadır.

2.3.1 Siklofosfazenlerin sentez tepkimelerini etkileyen faktörler

Halkalı fosfazenlerin sentezinde başarılı bir sonuç elde edilmesi, çeşitli parametrelere bağlıdır. Bu parametreler arasında tepkimenin gerçekleştiği sıcaklık, kullanılan çözücü türü, tepkimede kullanılan katalizör ve çıkış bileşiğinin türü yer almaktadır. Emsley ve Udy'nin 1971 yılında yaptığı çalışmada, bu parametrelerin her birinin tepkimenin verimini ve ürünün yapısını önemli ölçüde etkilediği açıklanmıştır (Emsley ve Udy, 1971).

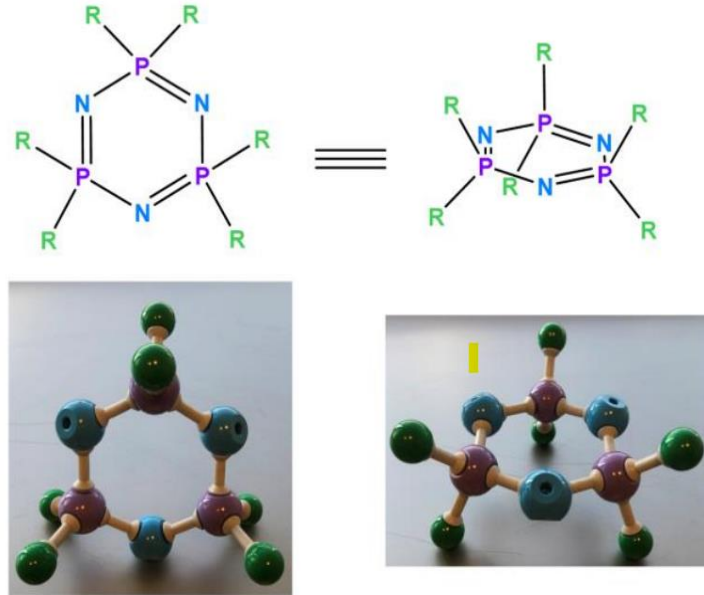
- 1. Tepkime sıcaklığının etkisi:** Siklofosfazenlerin sentez tepkimelerinde en uygun sıcaklık değeri 145-150 °C'dir. Özellikle siklofosfazenlerin sentezlenmesi için en uygun sıcaklık 150 °C'dir ve bu sıcaklık tepkimenin etkin bir şekilde ilerlemesini sağlamaktadır. Bu sıcaklığın altındaki sıcaklıklarda gerçekleştirilen tepkimeler, daha yavaş yürümekte ve halkalı olmayan ara ürünler daha fazla oluşmaktadır. 150 °C'nin üzerindeki sıcaklıklarda gerçekleştirilen tepkimelerde çıkış bileşiklerinin yapısında bozulma olduğu için tepkime verimi düşmektedir.
- 2. Çözücünün etkisi:** Halkalı fosfazenlerin sentezinde, kullanılan çözücünün türü ve miktarı, tepkime sonucunda elde edilen bileşiklerin oranı üzerinde belirleyici bir rol oynamaktadır. Seyreltik çözücülerin kullanıldığı tepkimelerde, ürünlerin halkalı yapıda olma olasılığının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Emsley ve Udy 1971). Fosfazen bileşiklerinin elde edilmesinde çözücünün başlangıç bileşiği olan PCl_5 ile etkileşime girmemesi ve bu bileşiği yüksek oranda çözebilmesi, önemli bir kriterdir. Ayrıca, kullanılan çözücünün kaynama noktasının 120 °C'yi aşmaması gerekir. Çünkü kaynama noktası 120 °C'nin üstünde olan bir çözücü tercih edildiğinde, tepkime hızı büyük ölçüde yavaşlar ve halkalı olmayan ara ürünlerin oluşma ihtimalini artar. Halojen ile süstitüe edilmiş aromatik ve alifatik hidrokarbonlar kaynama noktaları, reaktiviteleri ve çözücü özellikleri açısından uygun seçenekler arasında yer almaktadır. Araştırmalar, sentez tepkimeleri için en ideal çözücünün tetrakloroetan ($C_2H_2Cl_2$) olduğunu göstermiştir. Ancak, tetrakloroetan'ın bazı olumsuz yönleri de vardır. Bu çözücü, kullanıldığı tepkimelerde HCl açığa çıkmasına neden olarak, bir miktar çözücünün

buharlaşmasına yol açmaktadır. Bu durum, tepkime sonucunda elde edilen siklofosfazen bileşiklerinin verimini azaltmaktadır.

- 3. Katalizörün etkisi:** Halkalı fosfazenlerin sentez tepkimelerinde katalizör etkisini incelemek amacıyla yapılan araştırmalar, belirli metal ve metal tuzlarının katalizör olarak kullanılması durumunda halkalı bileşiklerin veriminde azalma olduğunu göstermiştir. Özellikle demir ve alüminyum gibi metallerin yanı sıra alüminyum(III) klorür ve çinko(II) klorür gibi bileşikler kullanıldığında, muhtemel metal-azot bağlarının oluşması nedeniyle halkalı yapıların verimi azalmaktadır. Bu metal-azot bağları, tepkimenin gidişatını olumsuz etkileyerek istenen halkalı bileşiklerin oluşmasını zorlaştırmakta ve sonuç olarak elde edilen ürünlerin verimi düşmektedir. Bu bulgular, katalizör seçiminde dikkatli olunması gerektiğini ve doğru katalizör kullanımının tepkime verimini büyük ölçüde etkilediğini göstermektedir (Emsley ve Udy 1971).
- 4. Çıkış bileşiğinin etkisi:** Sentez tepkimelerinde kullanılan çıkış bileşiğinin yüzey alanının geniş olması, tepkime hızını önemli ölçüde artırmaktadır. Çıkış bileşiğinin yüzeyi genişledikçe, tepkimeye katılabilecek aktif bölgelerin sayısı artar. Bu durum, daha fazla molekülün aynı anda tepkimeye girmesine yardımcı olmakta ve tepkimenin daha hızlı gerçekleşmesini sağlamaktadır. Ayrıca, geniş yüzey alanı, çıkış bileşiği molekülleri arasındaki temas oranını artırarak tepkimenin etkinliğini yükseltir. Bunun sonucunda, tepkime süresi kısalmış ve ürün verimi optimize edilmiş olur (Emsley ve Udy 1971).

2.3.2 Hezazklorosiklotrifosfazen ($N_3P_3Cl_6$)

Siklotrifosfazen ailesinin ilk keşfedilen bileşiği, hezazklorosiklotrifosfazendir. Bu bileşik, nükleofilik reaktifler ile P-Cl bağları üzerinden kolayca tepkimeye girme yeteneğine sahip olduğundan siklotrifosfazen türevlerinin çeşitliliğine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Moleküler yapısına bakıldığında, $N_3P_3Cl_6$ halkasının yaklaşık olarak düzlemsel olduğu, ancak halkanın düzleminden hafif bir sapma sergilediği de gözlenmiştir (Şekil 2.5). P-atamları tetrahedral geometridedir. (Th) D_{3h} simetri grubundadır ve kristal yapısı rombiktir (Allen 1991, Breza 2000).

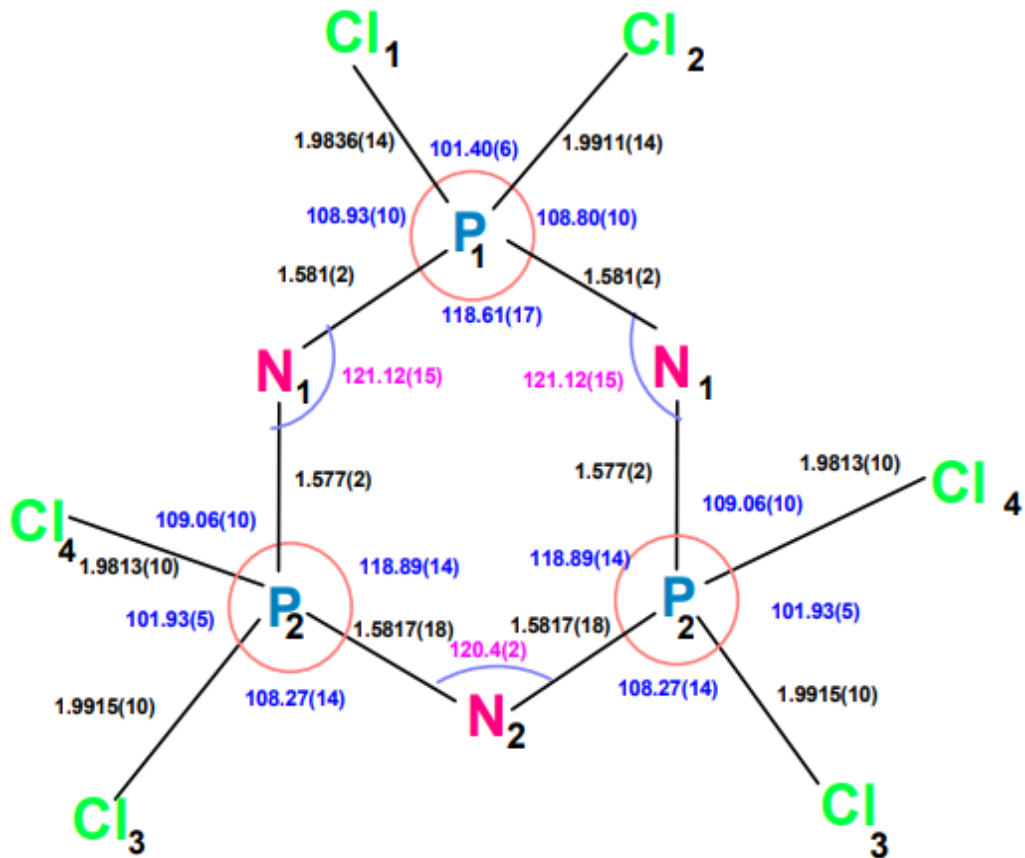


Şekil 2.5 $N_3P_3Cl_6$ 'nın molekül yapısı

$N_3P_3Cl_6$ 'nın yapısında, N=P ve N-P bağlarının alternatif bir düzenlemesi bulunmaktadır. Bu bileşikte P-Cl bağ uzunluğu, yaklaşık 198 pm'dir ve bu bağın açısı, 102.1° olarak tanımlanır. Bu yapı, bileşiğin kimyasal özelliklerini ve reaktivitesini etkileyen önemli geometrik ve yapısal özellikleri yansıtır (Bartlett vd. 2006). Tespitlere göre N-P'nin bağ uzunluğu, N=P bağ uzunluğuna eşittir (yaklaşık 157.7 pm), bu da doymuş fosfazen bileşiklerinde gözlenen bağ uzunluğundan (yaklaşık 177 pm) daha kısadır. Bu durum, organik halkalardaki elektron delokalizasyonunu yani muhtemel bir aromatik yapıyı ifade etmektedir (Sun 1997).

İlk araştırmalar, $N_3P_3Cl_6$ 'nın belirli bir aromatiklik sergileyebileceğini öne sürmüőse de güncel hesaplamalı ve spektroskopik veriler ışığında aromatik olmayan $N_3P_3Cl_6$ 'nın yorumlanmasında yük ayrılma modeli son dönemde öne çıkmıőtır. Bu model, P-N bağının yoğun bir şekilde polarize olduğunu ve genellikle P^+ ve N^- yönünde ayrıőtıęını savunmaktadır (Allen 1991, Luaña vd. 2001, Chaplin vd. 2005, Bobrov vd. 2006, Jancik vd. 2017).

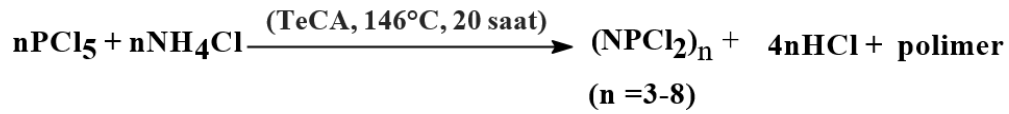
$N_3P_3Cl_6$ 'nın P-N-P açısı, altı üyeli halka için gözlenen açıdan biraz daha geniőtir [$122(1)^\circ > 118(1)^\circ$]. P-atomuna bağlı olan sübtitüentlere göre P-N-P açısı 119° ile 149° arasında değişiklik gösterebilir, ancak N-P-N açısı genellikle yaklaşık 120° civarında sabit kalmaktadır. Ayrıca, halkanın bağ gücü de sübtitüentlerden etkilenmektedir (Şekil 2.6) (Linares-Flores vd. 2020).



Şekil 2.6 $N_3P_3Cl_6$ 'nın bağ uzunlukları ve bağ açıları

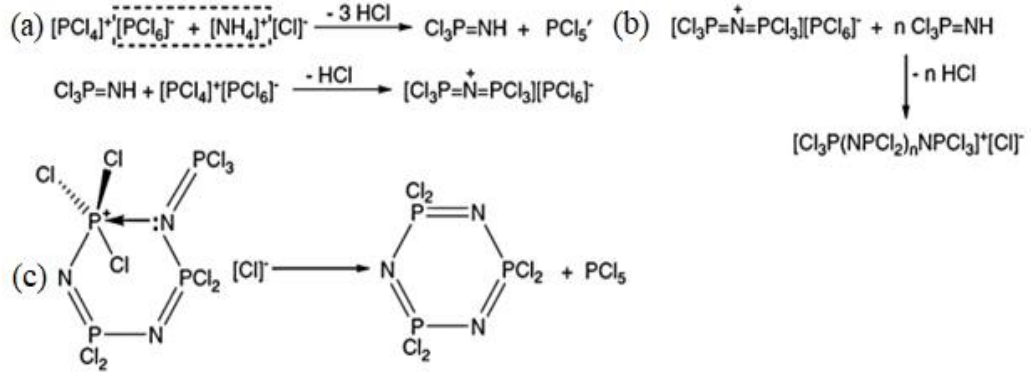
2.3.3 N₃P₃Cl₆'nin sentezi

Siklofosfazenler ilk olarak 1834 yılında Liebig ve Wöhler tarafından keşfedilmiştir. Bu keşifte fosforpentaklorür (PCl₅)'in amonyum klorür (NH₄Cl) ile 1,1,2,2-tetrakloroetan (TeCA) gibi halojen içeren ve yüksek kaynama noktasına sahip bir organik çözücü içerisinde 145-150 °C'deki tepkimesinden (NPCl₂)_n yapısındaki fosfazenler (n=3-8) sentezlemiştir (Şekil 2.7) (Liebig ve Wohler 1834). Bu bileşikler arasında halkalı yapıların da olduğu tespit edilmiştir (Schenk ve Römer 1924, Emsley ve Udy 1970). Tepkime sonucunda oluşan asiklik polimerik bileşikler, organik çözücülerde düşük çözünürlük gösterdiği için halkalı bileşiklerden kolayca ayrılabilir (Allcock 1972). Bu özellik, istenmeyen asiklik polimerlerin ayrıştırılmasını ve saflaştırılmasını kolaylaştırır. Ayrıca, halkalı fosfazenler, sahip oldukları stereokimyasal özellikler sayesinde düz zincirli fosfazenlere göre daha kararlı bir molekül yapısına sahiptir.



Şekil 2.7 Halkalı fosfazenlerin sentezi

Halkalı fosfazenlerin bu yöntemle göre sentezlenmesine ilişkin mekanizma, üç basamakta gerçekleşen bir siklokondenzasyon mekanizmasıdır (Şekil 2.8). Bu mekanizmaya göre (a) basamağında [Cl₃P=N⁺=PCl₃][PCl₆]⁻ tuzu oluşur, (b) basamağında zincir büyümesi gerçekleşir ve (c) basamağında halka kapanması ile 6-üyelü N₃P₃Cl₆ halkası oluşur.

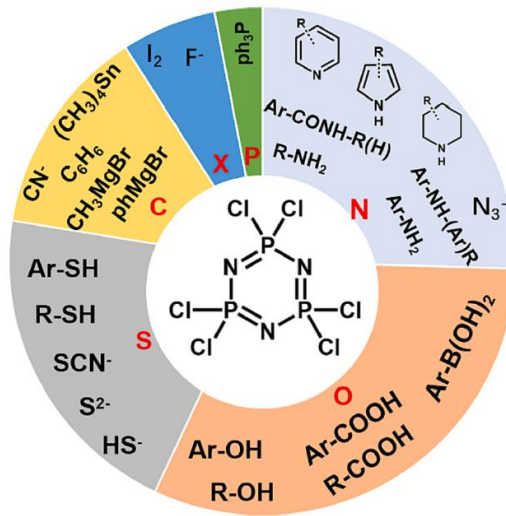


Şekil 2.8 $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 'nın sentezi

2.3.4 $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 'nın nükleofilik sübstitüsyon tepkimeleri

$\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 'nın yapısındaki halka içi (N-P) bağları, nispeten karardır. P-atamları ile P-atamlarına bağlı Cl-atamları arasındaki bağın bağ enerjisi düşüktür. Bu nedenle $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 'nın Cl-atamları nükleofilik sübstitüsyon tepkimelerine yatkındır. Bu nedenle $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 1960'lardan günümüze kadar en çok çalışılan ve sentez kimyasına ışık tutan ve tutmaya da devam eden bileşiklerden biri olmuştur.

$\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ ile nükleofilik sübstitüsyon tepkimeleri veren nükleofiller, P-atamları ile bağ oluşturacak atomlarına göre aminler, alkoller, fenoller, tiyoller, tiyosiyanatlar, trifenilfosfinler olarak gruplandırılmaktadır (Şekil 2.9).

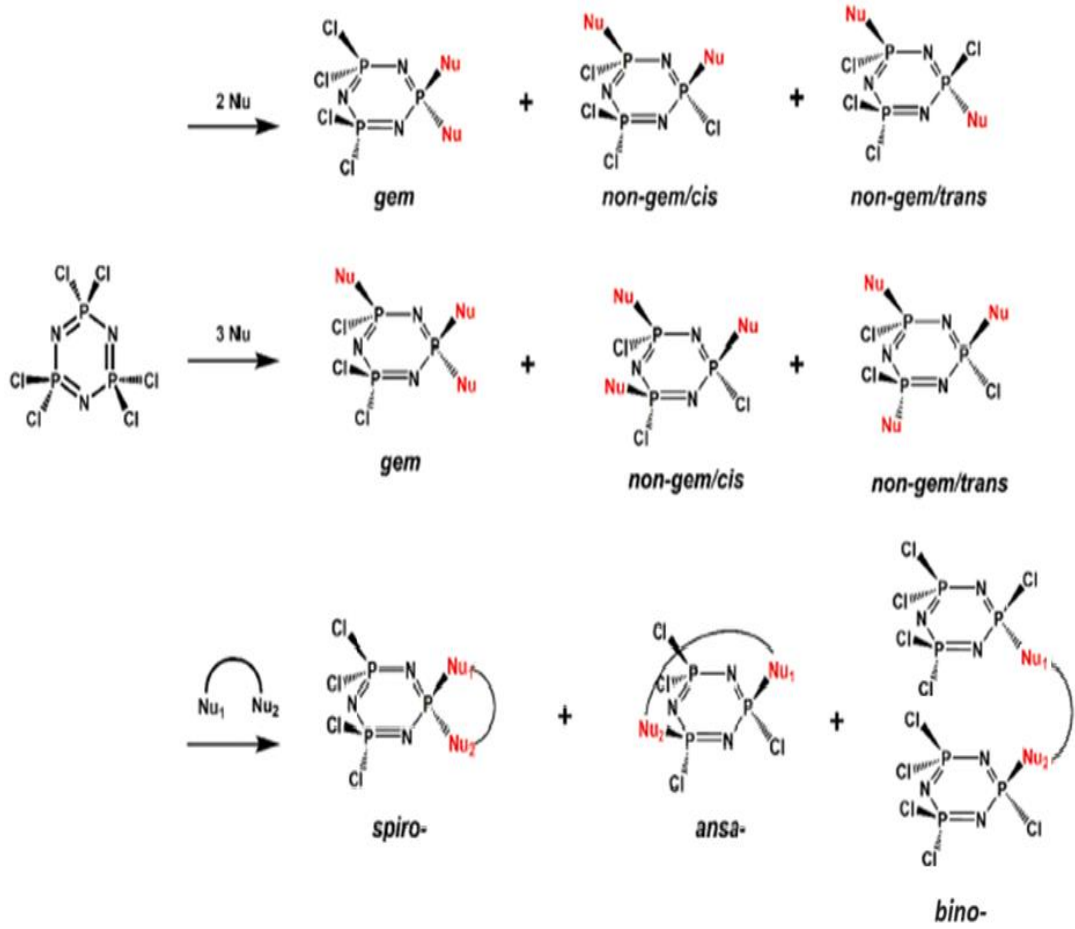


Şekil 2.9 O, N, S, C veya P atomları ile $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ halkasına bağlanabilen sübstitüent türleri

Sonuç olarak, $N_3P_3Cl_6$ yüksek kimyasal reaktivite sergileyerek fosfazen türevlerinin sentezlenmesine ve çapraz bağlı malzemelerin elde edilmesini sağlamaktadır (Allcock vd. 1996, Bilge vd. 2004a, Çil vd. 2006, Liu vd. 2012, Koran vd. 2013). İçerdiği altı P-Cl bağı teker teker süstitüentler ile değiştirilerek çok çeşitli izomerler elde edilebilir (Allcock vd. 2001). Bu açıdan değerlendirildiğinde, bazı durumlarda süstitüentler bile molekül içi (intramoleküler) yeniden düzenlemeye uğradığından, tepkimenin seçiciliğinin zor olduğu söylenebilir (Dal ve Süzen 2007, Hayes ve Allen 2016).

$N_3P_3Cl_6$ halkasına süstitüentlerin bağlanma tipi, sırası ve konumuna bağlı olarak çeşitli geometrik ve optik izomerler oluşmaktadır. Bu izomerler Şekil.2.10'da görülmektedir. $N_3P_3Cl_6$ 'daki altı Cl-atomundan ikisi monofonksiyonel nükleofiller ile değiştirildiğinde *gem-*, *non-gem/trans-* ve *non-gem/cis-* tipi izomerler elde edilmektedir (Ün vd. 2013, Uslu ve Yesilot 2015).

Alternatif olarak, nükleofilik bileşik bifonksiyonel özelliklere sahip olabilir. Böyle durumlarda iki fonksiyonel gruplu nükleofil, aynı halkada bulunan aynı fosfor atomuna bağlanıyorsa *spiro* motifli, aynı halkada bulunan farklı fosfor atomlarına bağlanıyor ise *ansa* motifli ve farklı halkalarda bulunan fosfor atomlarına bağlanıyor ise *bino* motifli fosfazen türevleri elde edilmektedir. Tri-, tetra- ve penta-süstitüe siklofosfazen türevlerinin izomerizasyon süreci benzer bir örüntüyü takip etmektedir (Shaw 1989, Elias ve Shreeve 2001, Chandrasekhar ve Krishnan 2002, Benson vd. 2007, Uslu ve Yesilot 2015).



Şekil 2.10 Süstitüe hezkaklorosiklotrifosfazen'in geometrik ve optik izomerleri

2.3.5 $N_3P_3Cl_6$ 'nın nükleofilik süstitüsyon tepkimelerinde ürün dağılımı

$N_3P_3Cl_6$ 'nın nükleofilik süstitüsyon tepkimelerinden oluşabilecek ürün dağılımı, süstitüsyon tepkimesi veren iki fonksiyonlu ligandın zincir uzunluğu, kullanılan çözücü, baz türü, sıcaklık ve fonksiyonel grubun doğası gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Nükleofilik süstitüsyon tepkimeleri, bu faktörlere bağlı olarak moleküller arası veya molekül içi mekanizmalar üzerinden ilerlemekte ve buna bağlı olarak ürün dağılımı farklılık göstermektedir.

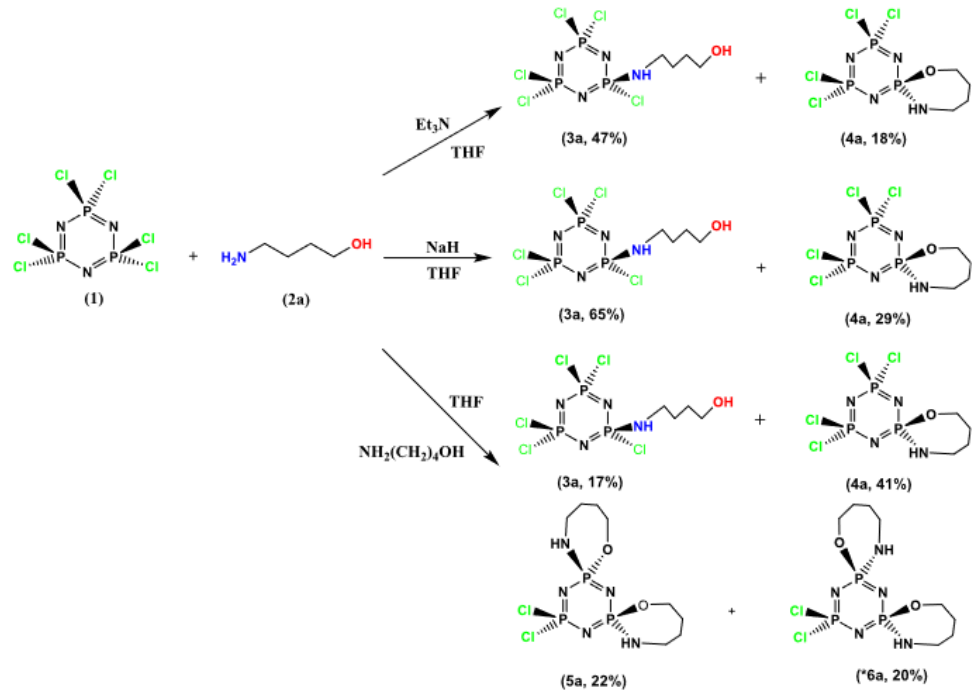
2021 yılında yapılan bir çalışmada, trimerik yapıdaki fosfazen bileşiğinin farklı zincir uzunluğundaki (4-amino-1-bütanol ve 5-amino-1-pentanol) nükleofiller ile ve farklı bazların (NaH, NEt_3 , süstitüentın kendisi) varlığındaki tepkimeleri incelenmiş, nükleofilin zincir uzunluğunun ve baz etkisinin tepkimeler ve ürün dağılımı

üzerindeki etkisi araştırılmıştır. $N_3P_3Cl_6$ 'nın 4-amino-1-bütanol ile farklı bazlar varlığında tepkimesi sonucunda düz zincirli bileşiklerin ve farklı verimlerde monospiro-fosfazen bileşiklerinin oluştuğu belirlenmiştir. Nükleofilin kendisinin baz olarak kullanıldığı tepkimelerde 1:3 (trimer:nükleofil) stokiometrik oranında *cis-/trans-*yapılı dispiro-fosfazen türevlerinin oluştuğu gözlenmiştir (Şekil 2.11).

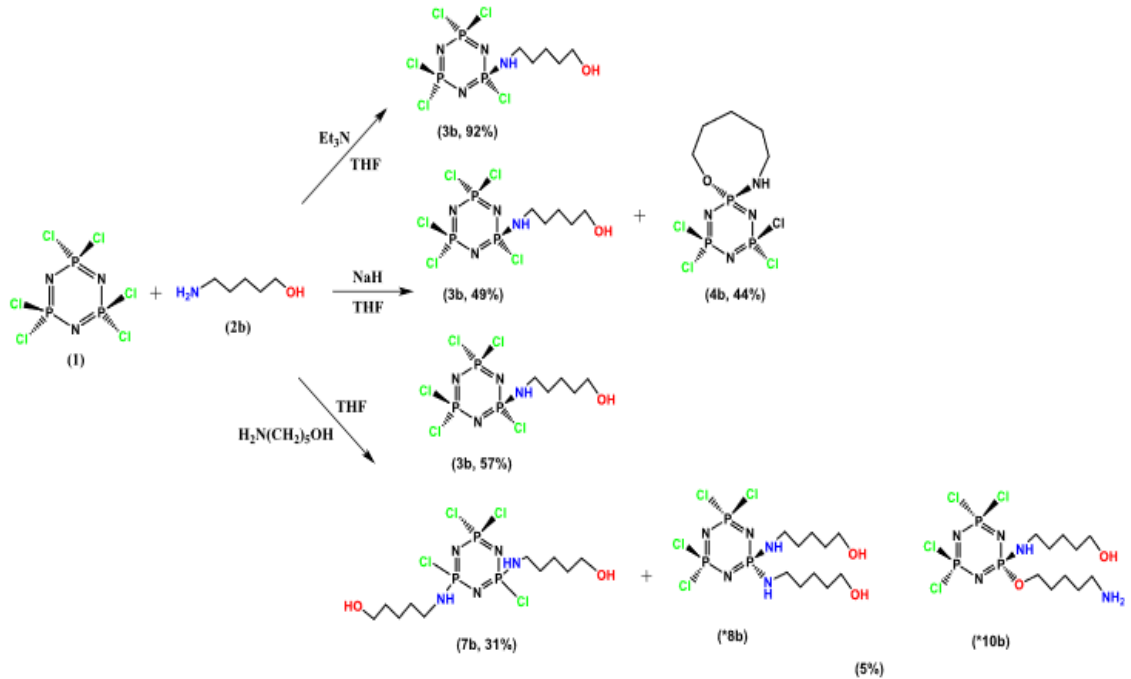
Zincir yapısı daha uzun olan 5-amino-1-pentanol nükleofili kullanıldığında, ana ürün olarak düz zincirli bileşiğin oluştuğu gözlenmiştir. Bu tepkimelerden özellikle NEt_3 varlığında yalnızca düz zincirli yani dangling bileşiğin meydana geldiği belirlenmiştir. Bu durum, zayıf bazların tepkimeyi düz zincirli yapıların oluşumuna doğru yönlendirdiği sonucunu doğurmuştur.

NaH kullanıldığında uzun zincirli nükleofiller ile tepkime gerçekleştirilse de düz zincirli ana ürünün yanında spiro-ürün de oluşmuştur. Nükleofil baz olarak kullanıldığında, disüstitüe ürünlerin oluştuğu gözlenmiş ve zincir uzunluğu arttıkça halka kapanma mekanizmasının zorlaştığı sonucuna varılmıştır (Şekil 2.12).

Ayrıca, tüm tepkimelerde düz zincirli fosfazenlerin oluşumunda nükleofillerin amin uçlarından heksaklorosiklotrifosfazen'e bağlandığı tespit edilmiş ve amin grubunun hidroksil grubuna göre daha aktif olduğu belirlenmiştir (Balcı vd. 2021).



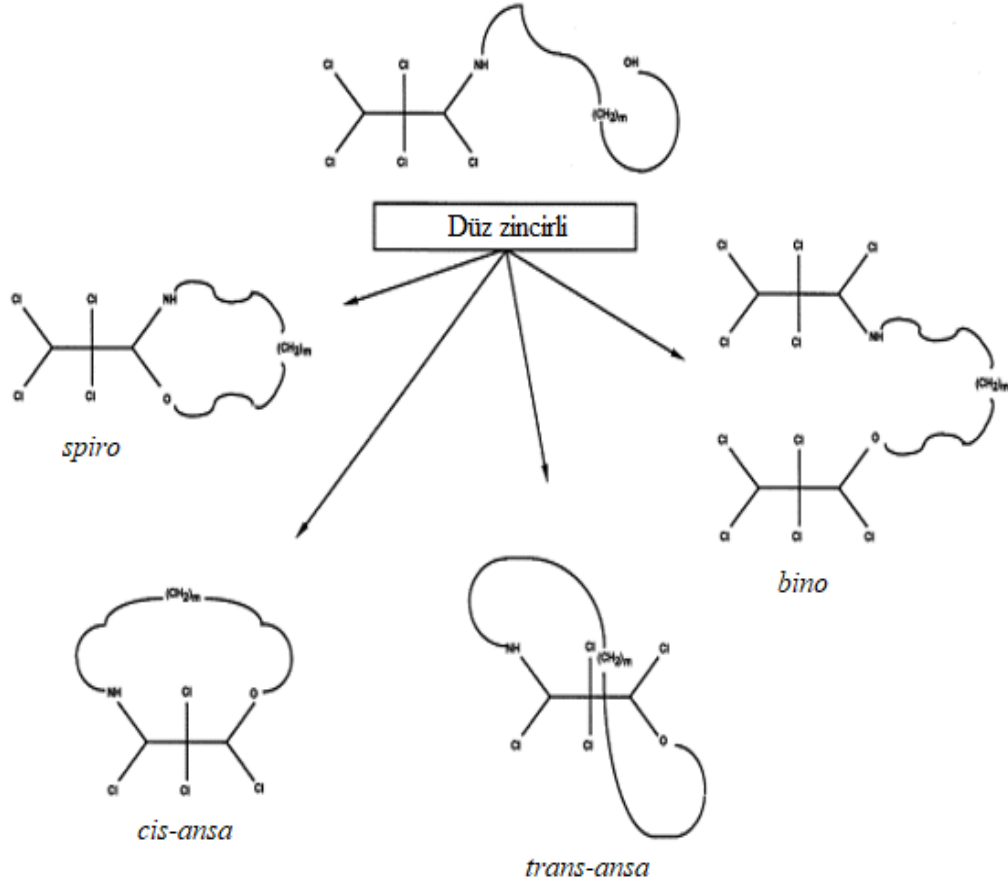
Şekil 2.11 $N_3P_3Cl_6$ 'nın 4-amino-1-bütanol ile tepkimesi sonucu oluşan mono- ve di-sübstitüe bileşikler



Şekil 2.12 $N_3P_3Cl_6$ 'nın 5-amino-1-pentanol ile tepkimesi sonucu oluşan mono ve di-sübstitüe bileşikler

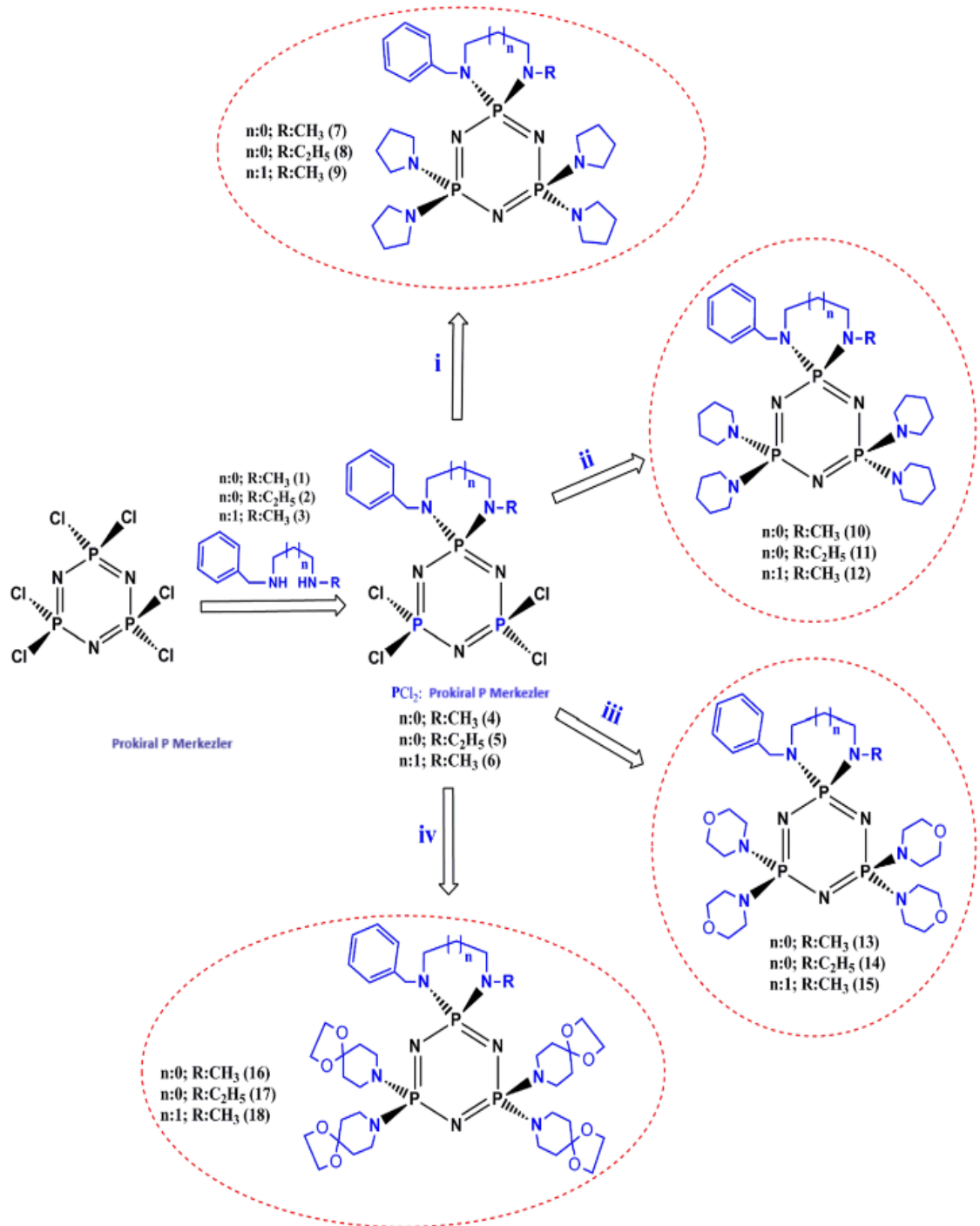
Yapılan başka bir çalışmada, $N_3P_3Cl_6$ 'nın 2-amino-1-etanol ($H_2N-(CH_2)-OH$) gibi kısa zincirli bir amino alkol ve 5-amino-1-pentanol ($H_2N-(CH_2)_5-OH$) gibi uzun zincirli bir

amino alkol ile olan tepkimeleri incelenmiştir (Şekil 2.13). $N_3P_3Cl_6$ 'nın kısa zincirli amino alkoller ile tepkimesinden *spiro-* halkanın oluştuğu, düz zincirli yapıların ise daha uzun zincirli amino alkoller ile tepkimesinden meydana geldiği tespit edilmiştir (Sournies vd. 1997).



Şekil 2.13 $N_3P_3Cl_6$ 'nın amino alkoller ile aminolizinden beklenen konfigürasyonlar

2022 yılında yapılan bir çalışmada, benzildiamin ile $N_3P_3Cl_6$ 'nın tepkimesi sonucunda monospiro-fosfazen türevi sentezlenmiştir (Şekil 2.14). Ardından bu bileşiğin sekonder aminler (Pir, Pip, DASD ve Morf) ile tepkimeleri gerçekleştirilmiş ve tetrsekonder amino-süstitüe monospiro-fosfazen türevleri elde edilmiştir (Berberoğlu vd. 2022).



Şekil 2.14 Hekzaklorosikloterifosfazen'in diaminler ve sekonder aminler [(i) Pir, (ii) Pip, (iii) Morf ve (iv) DASD] ile nükleofilik süstitüsyon tepkimeleri

2.3.6 Fosfazenlerde NMR spektroskopisi

- ³¹P NMR Spektroskopisi:** Fosfazen türevlerinin yapısının aydınlatılmasında ³¹P NMR spektroskopisi, oldukça önemlidir. ³¹P çekirdeğinin spin kuantum sayısı, ½ dir. ¹H NMR ve ¹³C NMR verileri tek başına yapıyı çözmede yeterli olmadığından fosfazen türevlerinin yapısının aydınlatılması için ³¹P NMR spektroskopisine sıklıkla başvurulmaktadır. ³¹P NMR spektroskopisi, elde edilen veriler ile fosfazen halkasındaki elektronik etkileşimin doğası ve halka ile bir süstitüent arasındaki etkileşim hakkında yapısal bilgiler de sağlamaktadır (Wu ve Meng 1998). Yapıdaki optik izomerler ve halkanın yapısı ile ilgili bilgi edinilebilmek için kimyasal kayma değerleri ve spin-spin etkileşimlerinin yanı sıra fosfazen türevlerinin CSA ilaveli ³¹P NMR spektrumları değerlendirilebilir (Davies vd 2000). Siklotrifosfazen bileşiklerinde kimyasal çevre bakımından tek tip fosfor merkezi var ise A₃ spin sistemine, kimyasal çevresi farklı iki fosfor merkezi var ise AX₂, A₂B veya AB₂ spin sistemlerine ve kimyasal çevresi farklı üç fosfor merkezi var ise ABC, ABX veya AMX spin sistemlerine sahip ³¹P NMR spektrumlarına rastlanılmaktadır (Krishnamurthy vd. 1979).
- ¹H-NMR Spektroskopisi:** ¹H NMR spektroskopisi, fosfazen bileşiklerinin yapı aydınlatılmasında oldukça kullanılan karakterizasyon yöntemlerindedir. ¹H NMR spektroskopisi kullanılarak farklı kimyasal çevredeki protonlar, fosfor-proton eşleşme sabitleri ve *geminal-geminal* olmayan, *cis-trans* izomerlerin kimyasal kayma değerleri ve üç bağ öteden atomların etkileri de belirlenebilmektedir.
- ¹³C-NMR Spektroskopisi:** ¹³C NMR spektroskopisi, Fosfazen halkasına bağlanan süstitüetlerin yapısının aydınlatmada önemli bir rol oynar. P-atomuna iki ya da üç bağ öteden bağlı bulunan karbon atomu/atomlarına ait pikler, ikili sinyal şeklinde gözlenir. Ayrıca üç bağ öteden P-C etkileşimleri, iki bağ öteden P-C etkileşimlerinden daha büyüktür (Contractor vd. 1987).

2.3.7 Fosfazen türevlerinin stereojenik özellikleri

Kiralite, bir molekülde merkezi bir atomun etrafında yer alan dört farklı grubun bulunmasıyla ortaya çıkan ve yapının optik olarak aktif olmasını sağlayan bir özelliktir. Halkalı fosfazenler, tetrahedral yapıdaki fosfor atomu/atomları sayesinde optikçe aktiflik gösterebilir. Fosfazen bileşiklerinin optikçe aktiflik sergileyebileceği, ilk olarak 1962 yılında Shaw ve çalışma arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (Shaw vd. 1962).

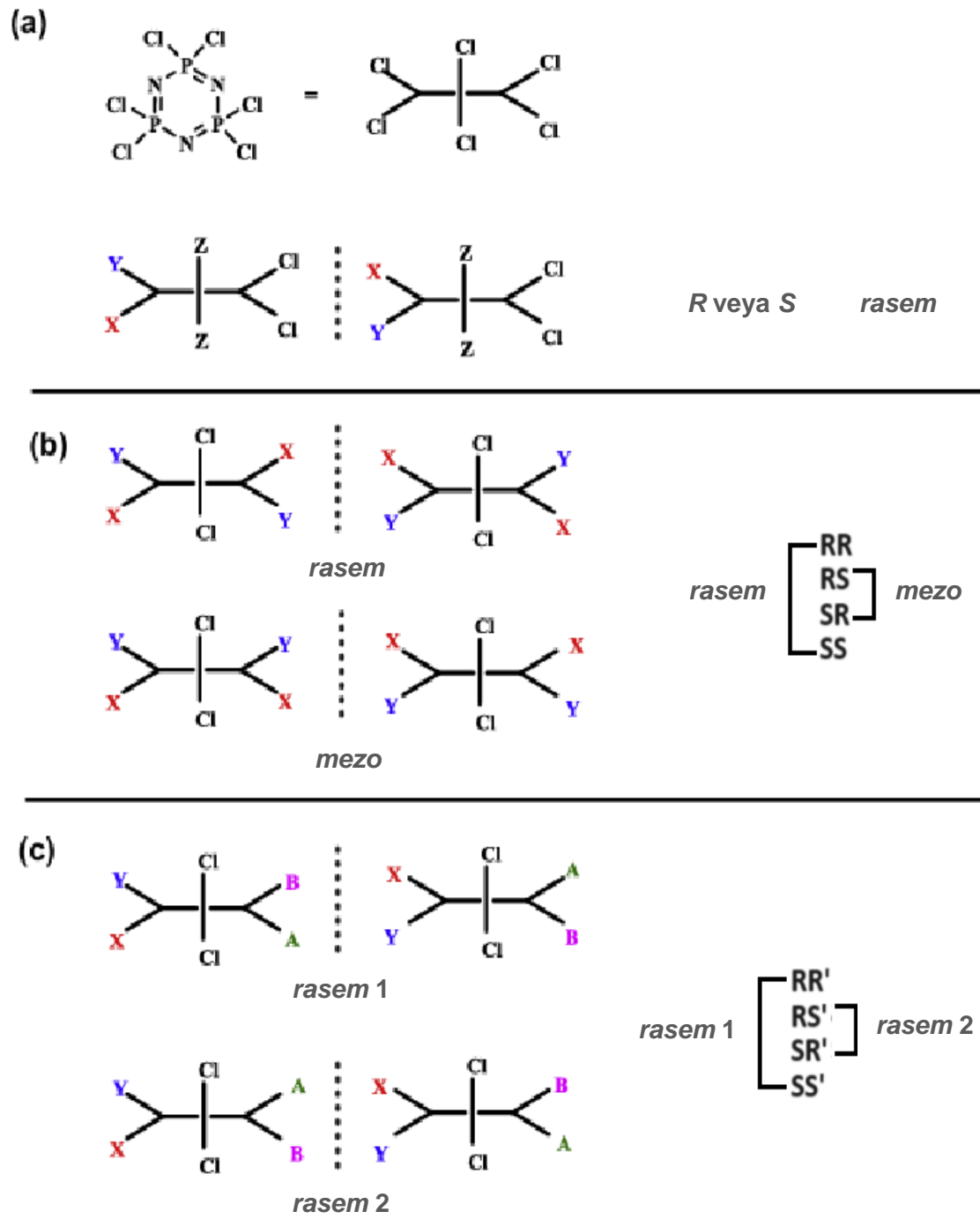
Siklotrifosfazenlerin kiralite açısından incelenmesi, bir eşdeğer, iki eşdeğer ve iki farklı kiral merkeze sahip siklotrifosfazen türevlerinin varlığını ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda, sadece bir kiral merkeze sahip türevlerde *rasem* bir bileşik (*R/S*) gözlenirken, iki eşdeğer kiral merkeze sahip türevlerde *rasem* (*RR/SS*) ve *mezo* (*RS=SR*) izomerler rapor edilmiştir. İki farklı kiral merkeze sahip türevlerde ise iki farklı *rasem* karışımı (*RR'/SS'* ve *RS'/SR'*) belirlenmiştir (Beşli vd. 2004).

En az bir stereojenik P-atumlu *spiro*-siklotrifosfazen türevleri, *R*- ve *S*-enantiyomerlerinin *rasem* karışımlarını vermekte ve stereoizomerizm sergilemektedir (Şekil 2.15a). İki eşdeğer asimetrik fosfor atomlu *spiro*-siklotrifosfazen türevleri, diastereomer karışımına [*mezo* (*RS/SR*) (molekülün bir simetri düzlemi vardır) + *rasem* (*RR/SS*)] sahiptir (Şekil 2.15b). Eşdeğer olmayan yani farklı iki stereojenik P-atumlu *spiro*-siklotrifosfazen türevleri ise iki farklı *rasem* karışımı (*RR'/SS'* ve *RS'/SR'*) halinde var olan bir diastereoizomer karışımına yol açmaktadır (Şekil 2.15c) (Coles vd. 2004).

Tetrahedral C-atomlarına benzer şekilde fosfazen halkasındaki P-atomları da dört koordinasyonludur ve kiral özellik gösterebilmektedir. Kiral merkeze sahip fosfazen bileşiklerinin karakterizasyon çalışmalarında en güvenilir yöntem, X-ışını kırınım metre yöntemidir. Bunun yanı sıra CSA ilaveli ³¹P NMR spektroskopisi (Porwollik-Czomperlik vd. 2002), yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) (Elmas vd. 2014) ve dairesel dikroizm (CD) (Cemaloğlu vd. 2024) de kullanılmaktadır.

Fosfazen halkasındaki N-atomuna bağlı olan süstitüentlerden kaynaklanan optikçe aktifliğin incelenmesine yönelik çalışmalar da yürütölmüştür (Bilge vd. 2004a, 2004b, 2006, Safran vd. 2005, Tercan vd. 2004, Kılıç vd. 2009). Bu tür çalışmalarda, halkadaki N-atomunun stereojenik merkez haline gelebilmesi, etrafına birbirinden farklı kimyasal çevreye sahip dört farklı yan grubun bağlanması ya da bağlanacak yan grupların azot atomu üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftinin hareketini engellemesi veya piramidal yapıda olmasıyla mümkün olmaktadır (Bilge vd. 2004a, 2005, 2006).

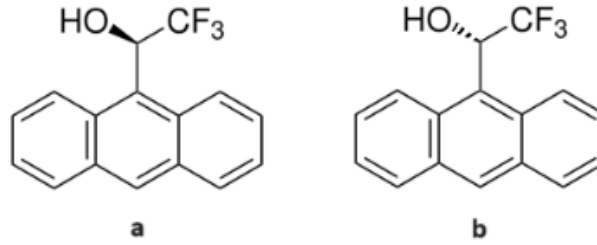
Diğer taraftan, moleküllerin kiral özellikleri kimya alanında ilgi çeken bir konudur ve biyokimya ve farmakoloji alanlarında oldukça önemlidir. Biyolojik sistemlerin işlevselliği fiziksel yapıları ile yakından ilişkili olduğu için supramoleküler kiralite yeni biyomateryallerin tasarımında önemli bir yer tutmaktadır. Supramoleküler kiralite, henüz tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen ilaç tasarımı, farmakoloji, toksikoloji, farmakokinetik uygulamalar gibi birçok alanda oldukça geniş bir kapsamda önem arz etmektedir.



Şekil 2.15 (a) Bir ve (b) İki eşdeğer ve (c) İki farklı kiral merkeze sahip siklofostrifazenlerde stereojenizm

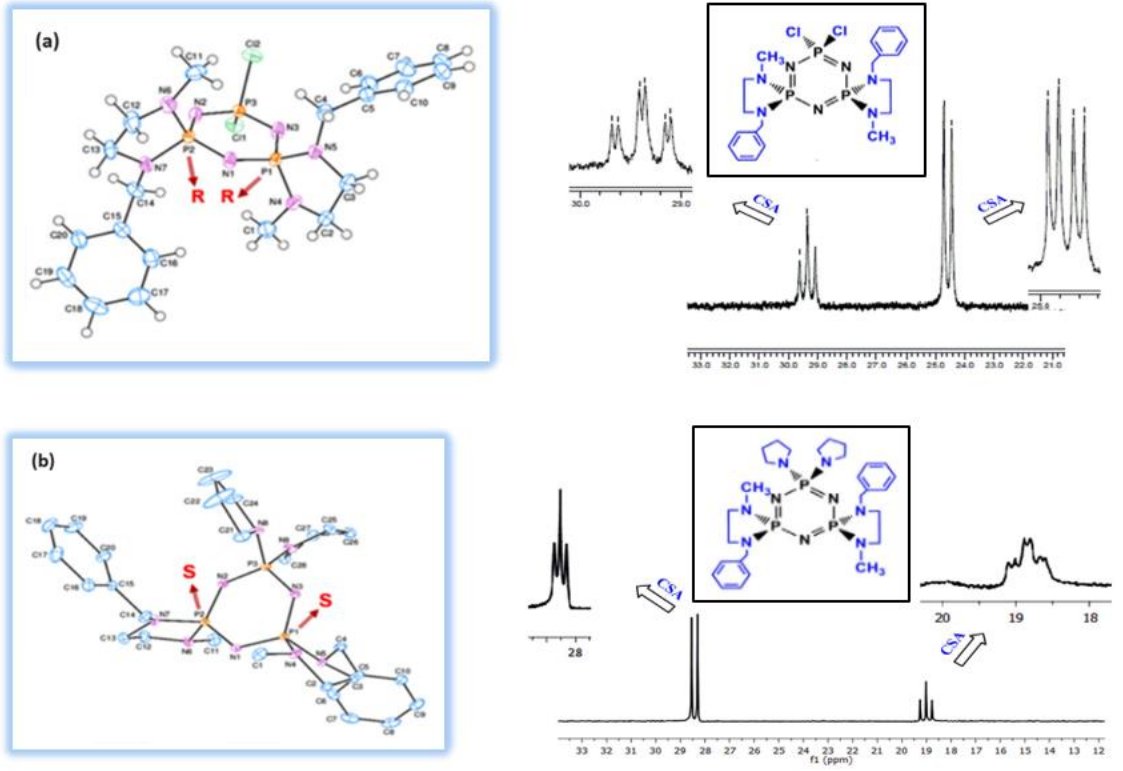
2.3.8 Kiral çözücü ajan (CSA)

Chiral Çözücü Ajan [CSA (Chiral Solvating Agent)], NMR spektroskopisinde optik izomerlerin ayrımını görebilmek için kullanılır. Bir kiral çözücü, molekül ile etkileşime girerek farklı enantiyomerlerin ppm değerlerinde küçük değişiklikler oluşturmaktadır. Bu değişiklikler de kiral bileşiklerin ayırt edilmesini sağlamaktadır. Özellikle ilaç sektöründe, doğru enantiyomerin seçilmesi oldukça kritik bir öneme sahip olduğu için bu tür ajanlara sıklıkla başvurulmaktadır. Kullanılan CSA'lara örnekler, Şekil 2.16'da görülmektedir.



Şekil 2.16 CSA olarak kullanılan bileşikler. (a) (R)-(-)-2,2,2-Trifloro-1-(9-antril)etanol ve (b) (S)-(+)-2,2,2-Trifloro-1-(9-antril)etanol

Cemaloğlu ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada *transdispirofosfazenlerin* kiralitesini belirlemek için sentezlenen türevlerin (Şekil 2.17a ve Şekil 2.17b), CSA ilaveli ^{31}P NMR spektrumları incelendiğinde, her iki bileşiğin de CSA ile kompleksleşmesinden dolayı P-atomlarının kimyasal kayma değerlerindeki ve eşleşme sabitlerindeki değişimler değerlendirilmiştir. Şekil 2.21a'da incelenen türev için P(*spiro*) ve PCl_2 ve Şekil 2.21b'de incelenen türev için P(*spiro*) ve P(pirolidin) $_2$ sinyalerinin iki eşit çizgiye ayrıldığı ve bu nedenle fosfazen bileşiklerinin çözeltilerde *trans-(rasem)* [eşit olarak iki enantiyomer (*RR* ve *SS*)] olarak var olduğunu göstermiştir (Cemaloğlu vd. 2022).

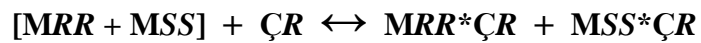


Şekil 2.17 Dispirofosfazen türevlerinin ORTEP diyagramları ve ^{31}P NMR ve 15:1 mol oranında CSA eklenerek alınan ^{31}P NMR spektrumları

2.3.9 Kiral çözücü ajan (CSA)'ların etki mekanizması

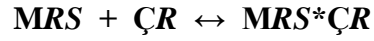
Kiral çözücüler (CSA), kiral moleküller ile kompleksleşme tepkimesine girer ve tepkime sonucunda çözeltide farklı diastereoizomerik özellikte kompleks oluşumu gözlenir. Oluşan enantiyomerler için ^{31}P NMR spektrumunda farklı sinyaller görülür.

CSA kiral çözücü (Ç)'nin, *R*-konfigürasyonunda (Ç*R*) olduğu kabul edildiğinde, kiral karışımın *rasem* [MRR+MSS] formu ile kiral çözücü arasında meydana gelen denge tepkimesi aşağıdaki gibi yürümektedir.

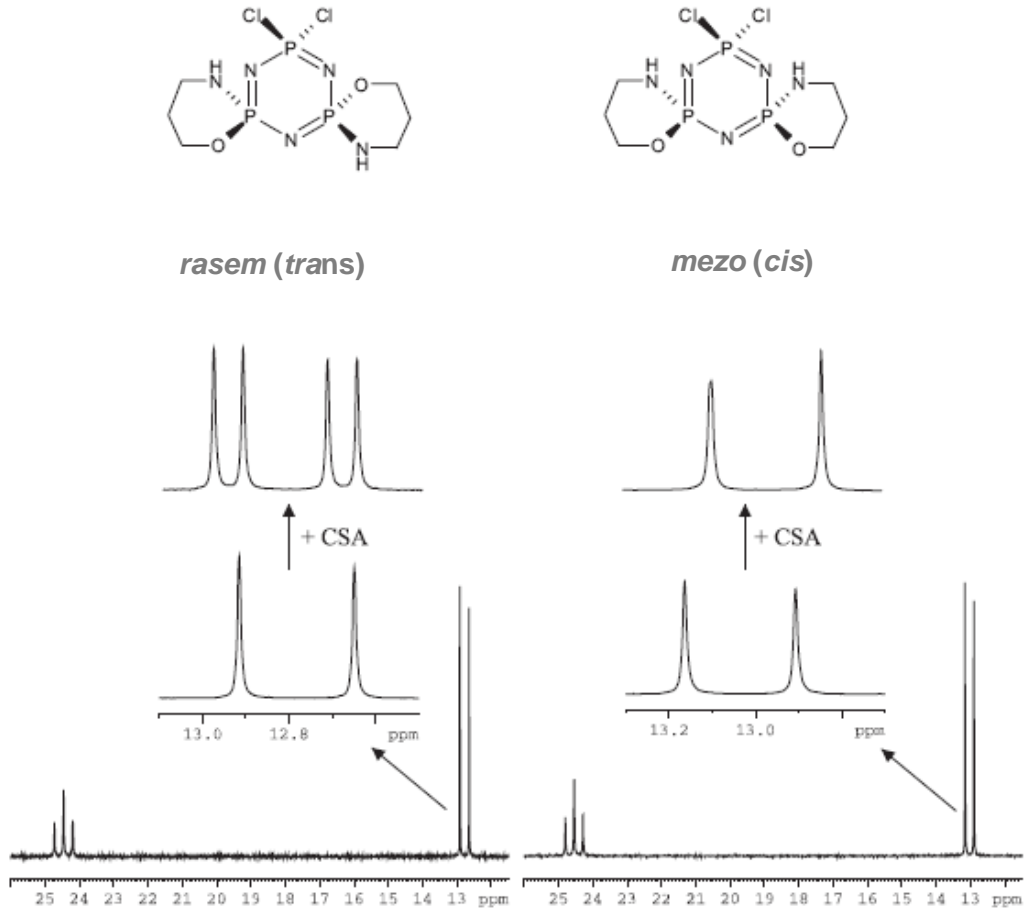


Tepkimede oluşan $MRR^*ÇR$ ve $MSS^*ÇR$ kompleksleri, farklılaşan diastereomerleri ifade etmektedir. Oluşan bu diastereomerler, ^{31}P NMR spektrumlarında farklı kimyasal kayma değerlerinde pik vermektedir.

CSA ilavesinin ^{31}P NMR sinyallerine etkisine bakıldığında (Şekil 2.18), *rasem* karışımına CSA eklendiğinde kiral moleküle ait sinyallerin oluşan iki farklı diastereomere bağlı olarak eşit şiddette ikiye ayrıldığı gözlenmiştir. *mezo* (MRS) formundaki molekülün, CSA ile muamelesinden ise aşağıdaki gibi bir tepkime oluşmaktadır.

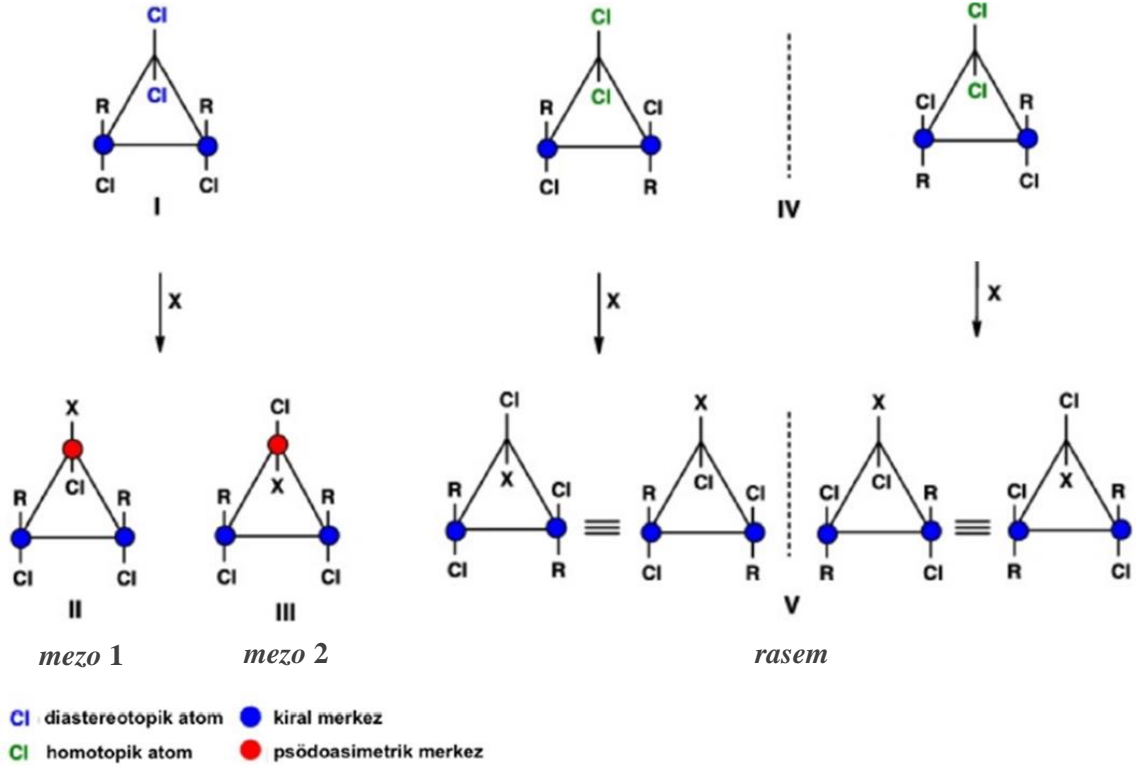


Oluşan tek tür kompleksin, NMR sinyallerinde belirleyici bir değişikliğe sebep olmadığı görülmüştür (Uslu ve Yeşilot 2015).



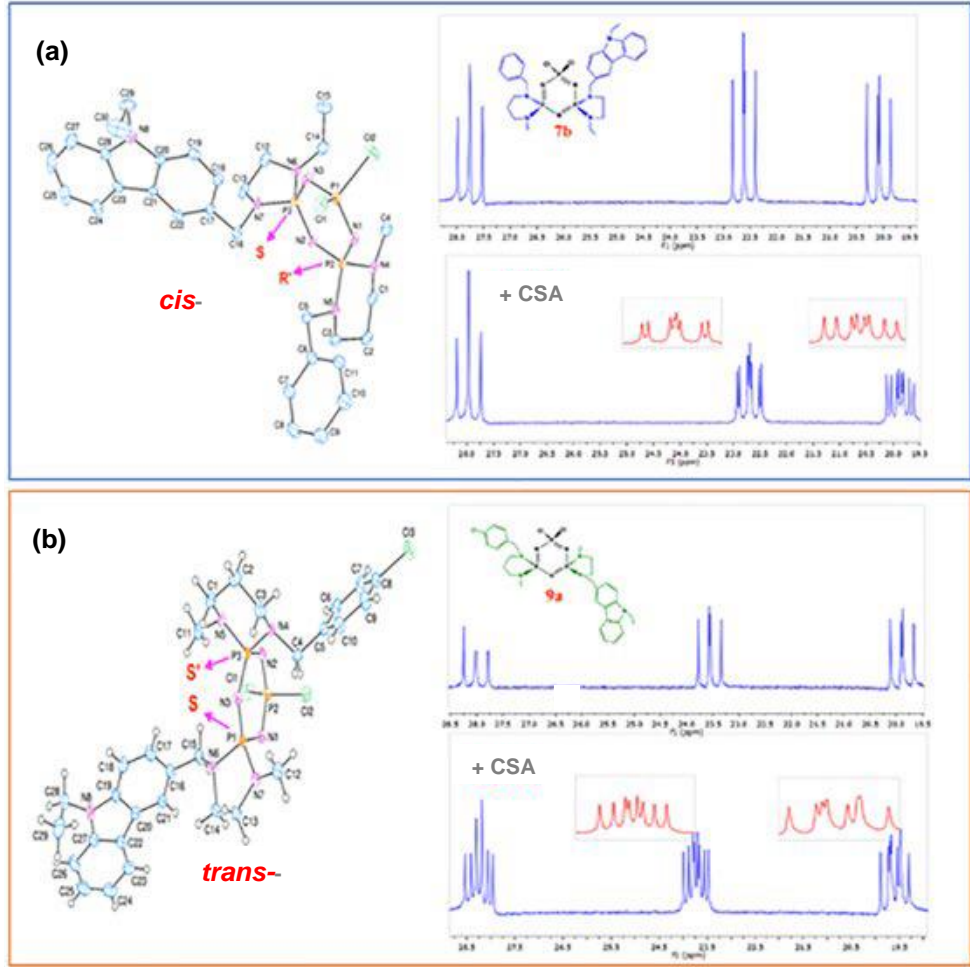
Şekil 2.18 CSA ilavesinin *dispirofosfazen* türevlerinin ^{31}P NMR spektrumlarına olan etkisi

Organik kimya alanında geçen “Psödoasimetri” ifadesinin anorganik yapılar için kullanımına yönelik ilk örnek, Beşli ve çalışma arkadaşları tarafından 2017 yılında yayımlanan bir makalede tartışılmıştır. Psödoasimetrik merkez, iki adet stereojenik P-atomu içeren siklotrifosfazen türevlerinde, üçüncü P-atomuna bağlı Cl-atomlarından birisinin bir süstitüent ile yer değiştirmesiyle oluşmaktadır. Dolayısıyla heksaklorosikloterifosfazen’in üç P-atomundan ikisine aynı grupların bağlı olduğu *cis*-izomerde üçüncü P-atomu, yapının psödoasimetrik merkezidir. Şekil 2.19’da görülen *mezo* yapılarında (*mezo*-1 ve *mezo*-2) psödoasimetrik merkez işaretlenmiştir. Ancak *trans*-izomerlerde bu merkez bulunmamaktadır. Yani, *trans*-konuma süstitüe olmuş türevlerde asimetrik merkezden kaynaklı oluşan *R* ve *S* enantiyomerleri yoktur (Beşli vd. 2017).



Şekil 2.19 İki eşdeğer stereojenik fosfor atomu içeren süstitüe fosfazen türevleri için olası stereoisomerler ve stereokimyasal ifadeler

İki eşdeğer olmayan asimetric P-atomlu karbazolil ve benzil/4-klorobenzil pendant kolları *dispirosiklotrifosfazen* bileşiklerinde psödomezo *rasemat* yapısı ile karşılaşmıştır. X-ışını kırınımından yararlanılarak yapısı aydınlatılan bileşik (a) için *cis* (RS') ve (b) için *trans* (SS') izomeri belirlenmiştir (Şekil 2.20). X-ışını kırınım yönteminden elde edilen veriler bulgular, bileşiklerin CSA ilaveli ^{31}P NMR spektrumlarından elde edilen veriler ile de kanıtlanmıştır. CSA ilavesinden sonra *cis*-izomerinin psödomezo karışımı ve *trans*-izomerin *rasem* karışımı halinde var olduğu belirtilmiş ve CD spektrumlarında gözlenen pozitif ve negatif koton etkileri nedeni ile bileşiklerin çözeltide *rasem* karışımı halinde var olduğu bildirilmiştir (Cemaloğlu vd. 2024).



Şekil 2.20 Karbazolil ve benzil/4-klorobenzil pendant kollu (a) *cis*- ve (b) *trans*-Dispirofosfazen türevlerinin ORTEP diyagramları ve ^{31}P NMR ve 10:1 mol oranında CSA eklenerek alınan ^{31}P NMR spektrumları

2.4 Siklotrifosfazen Türevlerinin Uygulama Alanları ve Güncel Çalışmalar

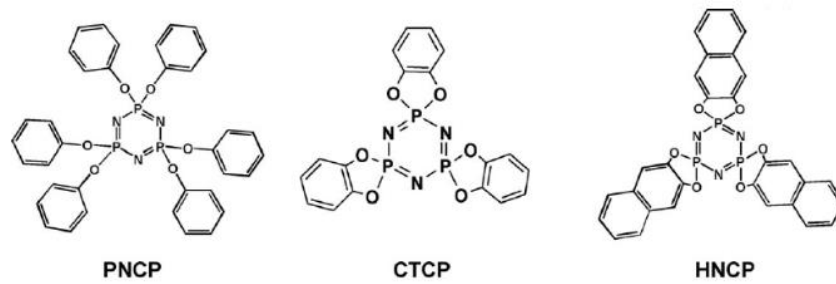
Siklotrifosfazen türevlerinin hem tek tip hem de farklı sübstitüenler ile nükleofilik sübstitüsyon tepkimesi ile oluşan bileşikler farklı biyolojik, fiziksel, kimyasal ve elektronik özellik kazanmaktadır. Bu sebeple fosfazenler, birçok değişik uygulama alanında kendisine yer bulabilmektedir. Fosfazen bileşiklerinin özellikle aminler ile nükleofilik sübstitüsyon tepkimesinden elde edilen bileşiklerin antibakteriyel (Konar vd. 2000), antikarsinojenik (Labarre vd. 1979) ve HIV üzerinde inhibe edici (Brandt vd. 2001) etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, bazı aziridin türevleri ile sübstitüe edilmiş fosfazen bileşiklerinin kanser hücrelerinin DNA'sını oluşturan nükleotit zincirine hasar vererek kanser hücrelerinin gelişimini engellediği görülmüştür. Bu

bulgu, fosfazen bileşiklerine olan ilginin daha da artmasını sağlamıştır. Dolayısı ile sentezlenen yeni fosfazen türevleri, disiplinlerarası çalışmaların da etkisiyle farklı uygulamalarda literatürde artarak yer almaktadır. İşin içerisine farklı yan grup kombinasyonları girdiğinde uygulama alanları daha da çeşitlenmektedir.

2.4.1 Alev geciktiriciler

Siklotrifosfazen içeren alev geciktiriciler, genellikle yanan polimerik malzemenin katı fazında etkili olmaktadır. Böylece polimerin kömürleşmesine sebep olarak alevlenmeyi teşvik edecek piroliz süreci engellenmiş olmaktadır.

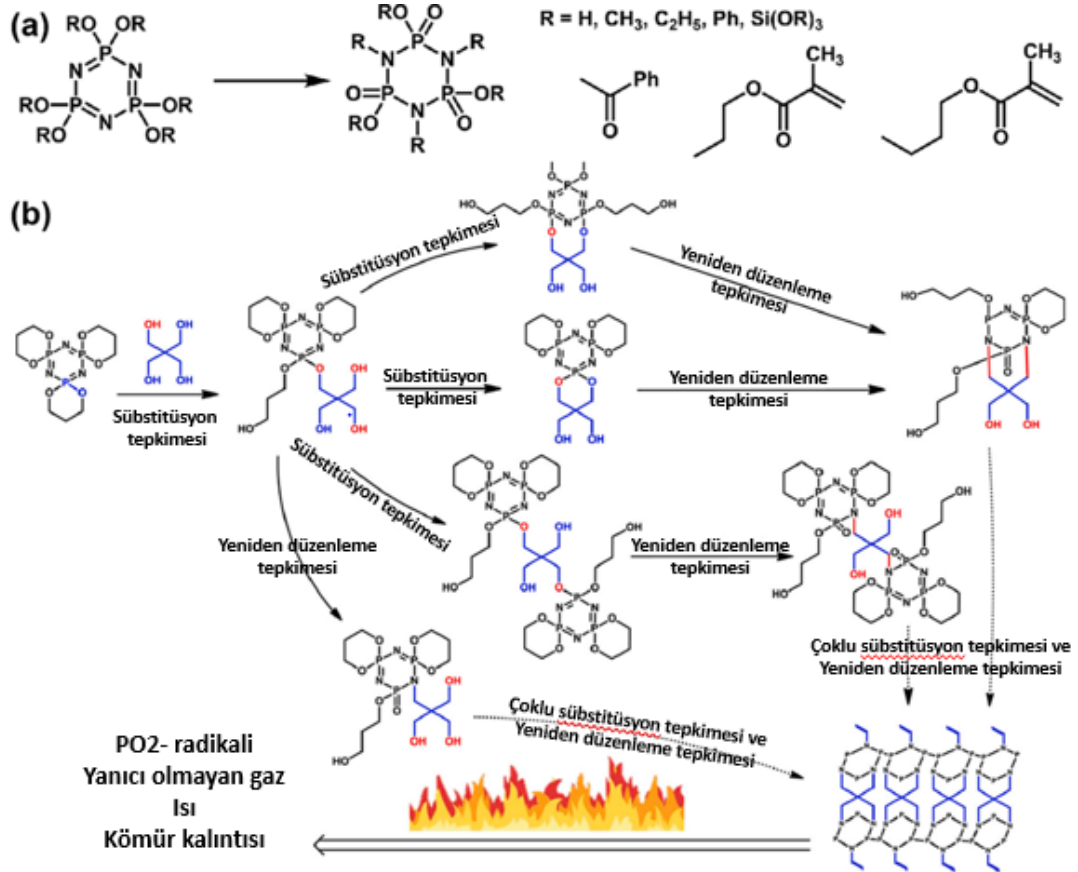
Tamamen süstitüe siklotrifosfazen türevlerinin ABS reçinesi için alev geciktirici olarak kullanımının değerlendirildiği çalışmada fosfazen türevi, $N_3P_3Cl_6$ 'nın fenol, katekol ve 2,3-dihidroksinaftalen ile ayrı ayrı tepkimesinden sentezlenmiş ve ABS için alev geciktirici olarak kullanılmıştır. Bu alev geciktiricilerin yanmazlığı, UL 94 ve LOI testleri ile karakterize edilmiş ve mekanik özellikleri incelenmiştir (Şekil 2.21). Bu bileşikler içerisinde 9,10-dihidroksifenantren türevi olan HNCP, en iyi alev geciktirici özeliği ve mekanik özeliği birarada göstermiştir. PNCP türevi ile novolak arasında sinerjik bir etki görülürken, diğer türevler bu kadar belirgin bir etki göstermemiştir (Shin vd 2018).



Şekil 2.21 Alev geciktirici tamamen süstitüe siklotrifosfazen türevleri

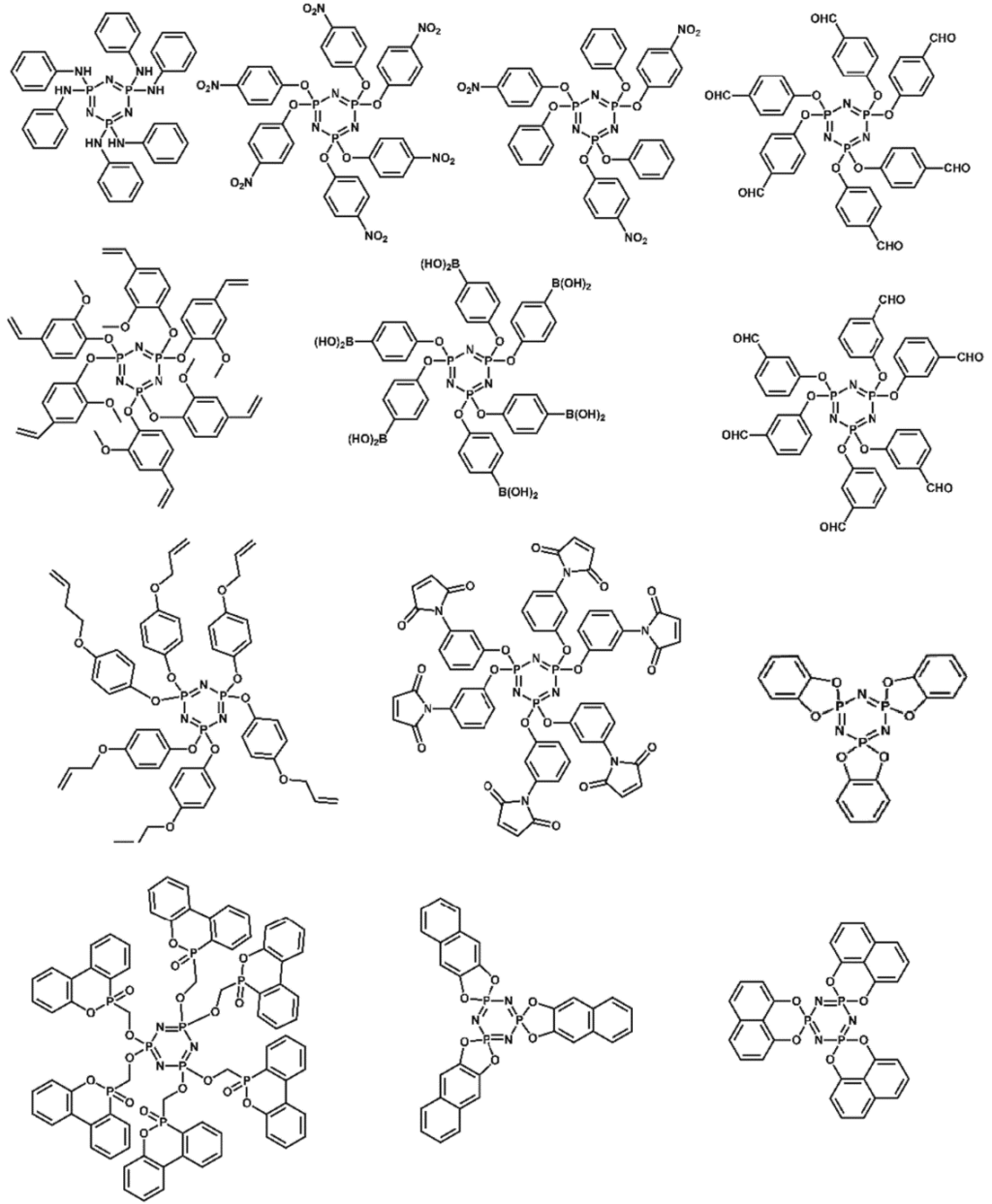
Xue ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı bir çalışmada $N_3P_3Cl_6$ 1,3-propandiol ile tamamen süstitüe edilerek HCOP elde edilmiş (Şekil 2.22) ve bu bileşik polilaktik asit

(PLA) kompozitlerinin alev geciktiriciliğini artırmak için kullanılmıştır. PLA kompozitlerinde HCOP'nin bulunmasının çapraz bağlanmayı desteklediği ve bunun yanında karbon katmanlarının iyileştirilmesiyle birlikte söndürmeyi de hızlandırdığı tespit edilmiştir (Xue vd. 2021).



Şekil 2.22 Siklotrifosfazen türevi HCOP'un PLA'yi modifiye ederek alev geciktirici özellik kazanması

Alev geciktiricilere yönelik gereksinimler, polimer ve kullanım ortamlarındaki çeşitlilik sebebiyle farklı polimerler için farklılık göstermektedir. $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 'nın altı Cl-atomunun anilin, nitrobenzen fenol, katekol, *o*-naftalin difenol, *p*-formilfenol, *p*-hidroksifenilboronik asit, siloksan, fosfat ester gibi süstitüenler ile yer değiştirmesi sonucu elde edilen fosfazen türevlerini kullanarak bu gereksinimleri karşılamak mümkün olabilir. Bu da çeşitli ihtiyaçları karşılamak için farklı işlevlere sahip katkı alev geciktiricilerin oluşumu ile sonuçlanabilir (Şekil 2.23) (Ai vd. 2018).

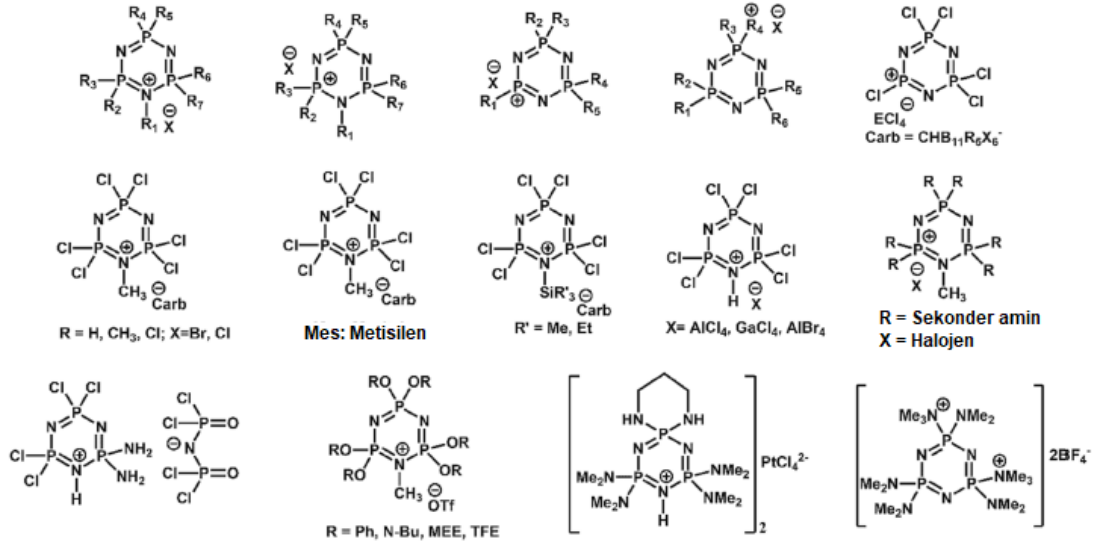


Şekil 2.23 Siklotrifosfazen içeren alev geciktiriciler

2.4.2 İyonik sıvılar

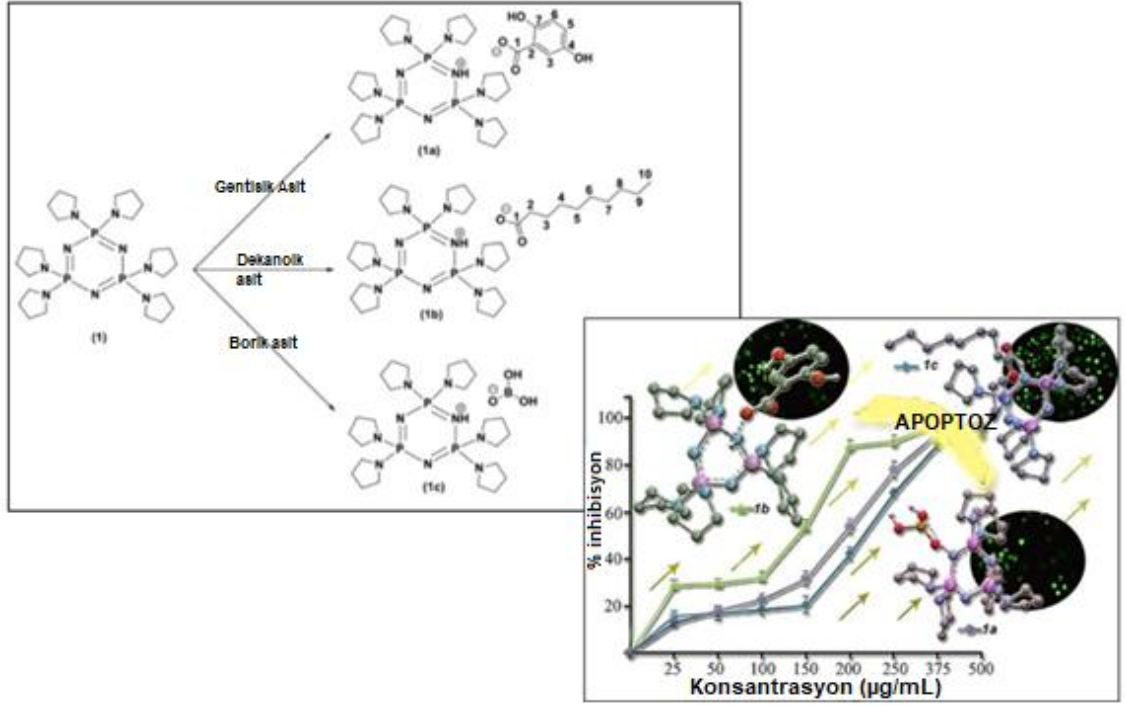
Siklotrifosfazen halkasının yük ayırma özelliklerine dayanarak çeşitli tipte iyonik sıvılarda edilmiştir. Özellikle, siklotrifosfazen halkasındaki N-atamları, elektron bakımından zengin olduğundan bağlantı noktası olarak da görev yapabilir ve $N_3P_3Cl_6$ halkasına altıdan fazla süstitüentün bağlanmasına izin vererek iyonik sıvılar oluşabilir (Şekil 2.24) (Benson vd. 2007).

Pozitif yükün konumu, iyonik sıvıların kararlılığını, viskozitesini ve diğer özelliklerini etkilemektedir. Birkaç ürün, floresan immünolojik deney, yağlama, antibakteriyel ve antitümör uygulamalarında çok iyi sonuçlar vermiştir.



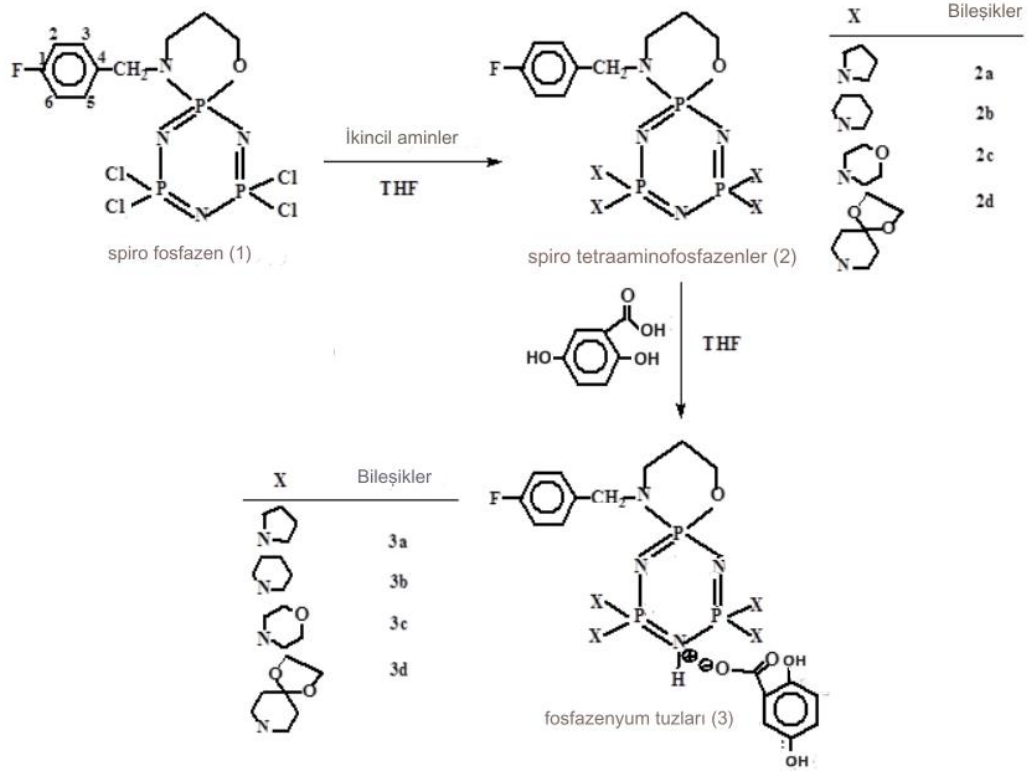
Şekil 2.24 Siklotrifosfazen bazlı bazı temsili iyonik sıvı yapıları

Akbaş ve çalışma arkadaşları heksapirolidinosiklotrifosfazen $[\text{N}_3\text{P}_3(\text{NC}_4\text{H}_8)_6]$ 'nın gentsik asit, dekanolik asit ve borik asit ile tepkimesinden üç yeni protik iyonik sıvı/protik erimiş tuz (PIL) (**1a-1c**) elde etmiştir (Şekil 2.25). Bu tuzların antiproliferatif etkileri de incelenmiştir. Ayrıca bu tuzların düşük sitotoksik, güçlü apoptotik ve etkili DNA topoizomeraz inhibitör özelliklerine sahip güçlü antikanser ilaç adayları olabileceği belirtilmiştir (Akbaş vd. 2017).



Şekil 2.25 Hekzapirolidinosiklotrifosfazen türevilerine dayalı protik iyonik sıvıların sentezi ve antiproliferatif etkileri

Elmas ve çalışma arkadaşları, sentezledikleri tetraamino sübstitüe4-(florobenzil) spiro(N/O)siklotrifosfazenler (**2a-2d**)'yi, kuru THF ortamında gentisik asit ile etkileştirerek protik iyonik sıvılar (PIL'ler) (**3a-3d**) elde etmiştir (Şekil 2.26). PIL'lerin yapısı, NMR spektroskopisi kullanılarak serbest fosfazen bazları (**2a-2d**) ile karşılaştırılarak belirlenmiştir. Tuzların spektroskopik verileri, N/O *spiro* halkasına bitişik olmayan fosfazen halkasının azotunun mono protonlandığını göstermiştir. Bu durum da N-atomunun diğer iki fosfazen halkası azotundan daha bazik olduğunu kanıtlamıştır. Ayrıca tüm PIL'lerin neredeyse aynı termal bozunma desenine sahip olduğu tespit edilmiştir (Elmas vd. 2017).

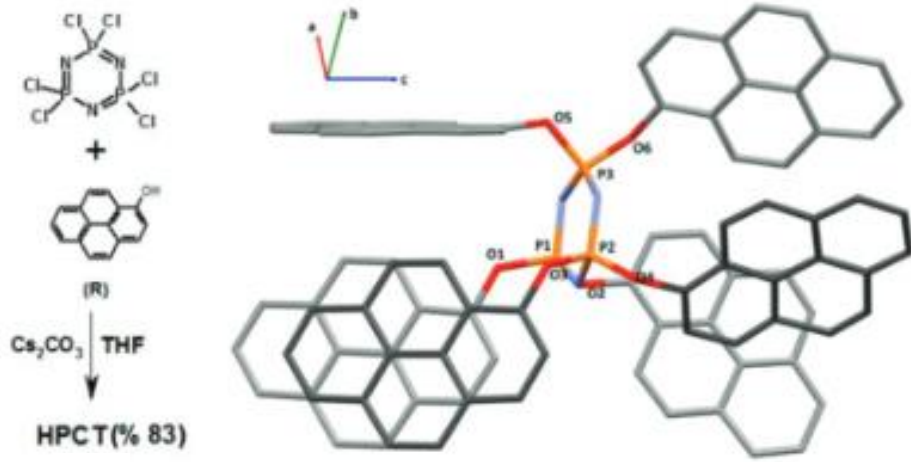


Şekil 2.26 Tetraamino süstitüe 4-(florobenzil)spiro(N/O)siklotrifosfazenerle dayalı protik iyonik sıvıların sentezi

2.4.3 Lüminesans malzemeler

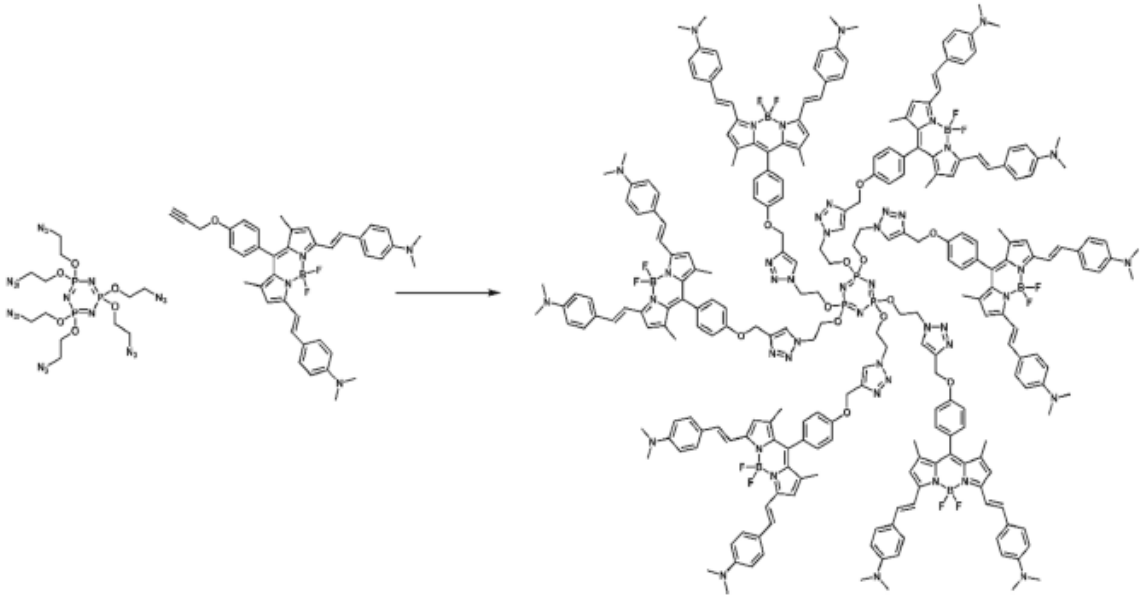
Siklotrifosfazen türevlerinin optik özelliklerini genellikle fosfazen halkasına süstitüe olan fonksiyonel gruplar belirlemektedir. Ayrıca fosfazen halkasındaki her bir P-atomuna bağı olan iki adet nükleofil, sterik engel yaratmaktadır. Böylece yapı, uzaysal bir konfigürasyona ulaştığı fosfazenlerin lüminesans özelliklerini etkileyebilmektedir. Bunlara ek olarak molekül içi veya moleküller arası etkileşimler de farklılığından lüminesans özellikli siklotrifosfazen türevlerine olan ilgi, gün geçtikçe artmaktadır.

2014 yılında yapılan bir çalışmada Yeşilot ve çalışma arkadaşları, $N_3P_3Cl_6$ 'nın 2-hidroksipren ile nükleofilik süstitüsyonu sonrası çeşitli metaller (Fe, Al, Cu) ile verdiği komplekslerin lüminesans özellik sergilediğini belirlemiştir (Şekil 2.27) (Yeşilot vd. 2014).



Şekil 2.27 $N_3P_3Cl_6$ 'nın 2-hidroksipren ile nükleofilik süstitüsyon tepkimesi

Yapılan başka bir çalışmada BODIPY içeren hekza-BODIPY siklotrifosfazen nanopartikül elde edilmiştir (Şekil 2.28). Bu nanopartikülün hacimli yapısı ile yakın kızılötesi (NIR) floresans görüntüleme ve fotoakustik görüntüleme (PAI)'da kullanılabileceği belirlenmiştir (Kwon vd. 2022).



Şekil 2.28 Lüminesans özellikli hekza-BODIPY siklotrifosfazen nanopartikül sentezi

2.4.4 Doku mühendisliği uygulamaları

2.4.4.1 Doku mühendisliği

Doku mühendisliği, işlevini kaybetmiş hastalıklı dokuların veya organların onarımı ve yenilenmesi için yeni biyolojik benzerlerini geliştirmeyi amaçlayan disiplinler arası bir alandır. Bu alan, hastalıklı dokuların tedavisinde temel tıp bilimlerinden yararlanmaktadır (Elçin 2003, Khan ve Tanaka, 2018, Rahmani ve Mooney, 2018). Doku mühendisliğinin temel hedefi, hücre büyümesi ve çoğalması için doğal bir ortam sunan ve hücre dışı (ekstraselüler) matris (ECM) özelliklerini taklit eden yapı iskeleleri üretmektir. Farklı malzeme ve özelliklere sahip birçok biyomateryal formu, kıkırdak doku mühendisliği için özel olarak geliştirilmiştir. Son on yılda, nanolifli doku iskelelerine olan ilgi, bu yapıların fiziksel ve topografik özellikleri nedeniyle artmıştır. Doğal ECM'ye morfolojik olarak benzeyen, biyolojik olarak parçalanabilen ultra ince polimerik liflerden oluşan nano-lif doku iskeleleri, kıkırdak doku mühendisliği için umut verici bir Ar-Ge alanı olarak öne çıkmaktadır (Mahboudi vd. 2017, Indurkar vd. 2020, Akgüner ve Öztürk, 2021).

Üç boyutlu doku malzemeleri, doku mühendisliği alanında önemli bir rol oynamaktadır. Polimerler, bu malzemelerin temel yapı taşı olarak kullanılırken, hücreler veya kök hücreler de bu sistemlerin biyolojik işlevselliğini artırmak için kritik öneme sahiptir.

Hücreler, bu üç boyutlu yapıların içine entegre edilerek doku mühendisliğine katkıda bulunmaktadır. Özellikle kök hücreler, farklı hücre türlerine farklılaşabilme yetenekleri sayesinde, doku onarımında ve yenilenmesinde büyük bir potansiyele sahiptir. Kök hücrelerin polimer iskeleler ile birleştirilmesi, doku mühendisliği uygulamalarında önemli bir stratejidir. Bu kombinasyon, biyolojik olarak işlevsel doku yapılarının geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

2.4.4.2 Kök hücreler

Kök hücreler *in vivo* ve *in vitro* olarak uygun Őartlar altında kendi kendini yenileyebilen, özelliklerini kaybetmeden çoğalabilen ve farklılaşabilen hücrelerdir. Belirli Őartlar altında çeşitli özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilirler (Zuccotti vd. 2009, Kfoury ve Scadden 2015). Kök hücreler farklılaşma özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır:

- 1. Totipotent:** Erkeğin spermi ile kadının yumurtası birleştiğinde oluşan hücre (zigot) tek başına tüm organizmayı meydana getirebilecek genetik bilgiye ve güce sahiptir. İlk 4 gün içerisinde oluşan bu hücreler, totipotent kök hücrelerdir.
- 2. Pluripotent:** Döllenmeden sonraki 5. günden sonra oluşan hücreler vücuttaki tüm hücrelere dönüşebilme potansiyeline sahip olsa da tek başına bir canlıyı meydana getiremez. Bu hücrelere ‘‘pluripotent hücre’’ adı verilir. Pluripotent hücreler, blastosist aşamasındaki embriyoda i hücre kitlesinden elde edilir ve embriyonik kök hücre adını alır. Bvu hücrelerin proliferasyon kapasitesi çok yüksektir. Her 3 germ tabakasına da (mezoderm, endoderm, ektoderm) farklılaşabilirler. BuoOrtalama 200 çeşit hücre tipine farklılaşabildikleri anlamına gelmektedir.
- 3. Multipotent:** Pluripotent hücreye göre daha sınırlı sayıda hücreye dönüşebilme potansiyeli vardır. İçerisinde yer aldıkları germ tabakasına ait hücrelere farklılaşabilirler. Çok sayıda hücre tipine farklılaşabilmektedirler.
- 4. Unipotent hücreler:** Yalnızca tek çeşit hücreye dönüşebilme kapasitesine sahiptir (Alison vd. 2002).

2.4.4.3 İnsan adipoz kaynaklı kök hücreler

Adipoz dokudan (yağ dokusundan) izole edilen multipotent hücreler, adipoz kök hücreler (AKH) olarak adlandırılmaktadır. AKH'ler sağlıklı donörlerden liposakşın adı verilen vakum yardımıyla deri altındaki yağ dokusu hücrelerinin emilerek vücuttan uzaklaştırılmasına dayanan bir yöntem ile elde edilmekte ve fibroblast benzeri morfolojiye sahip olma, kolay yapışabilme ve mezenkimal hücre hatlarına farklılaşabilme gibi spesifik özellikler göstermektedir (Bunnell vd, 2008). Lokal anestezi altında büyük miktarlarda erişkin yağ kök hücreleri otolog olarak yağ dokusundan elde edilmektedir. Bu durum, başta doku mühendisliği olmak üzere birçok alanda yoğun ilgi duyulmasına neden olmaktadır. AKH'lerin karakterizasyonu, yüzey markerları (örneğin, CD73, CD90, CD105) ile yapılmakta ve pluripotent özellikleri doğrulanmaktadır (Choi vd. 2010)

Sonuç olarak, üç boyutlu doku malzemelerinin üretiminde polimerlerin, hücrelerin ve kök hücrelerin entegrasyonu, hem yapısal hem de fonksiyonel olarak etkili doku mühendisliği uygulamaları için temel bir yaklaşımdır. Bu bileşenlerin birlikte çalışması, daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (Zhang vd. 2020).

2.4.5 Doku mühendisliğinde fosfazenlerin kullanımı

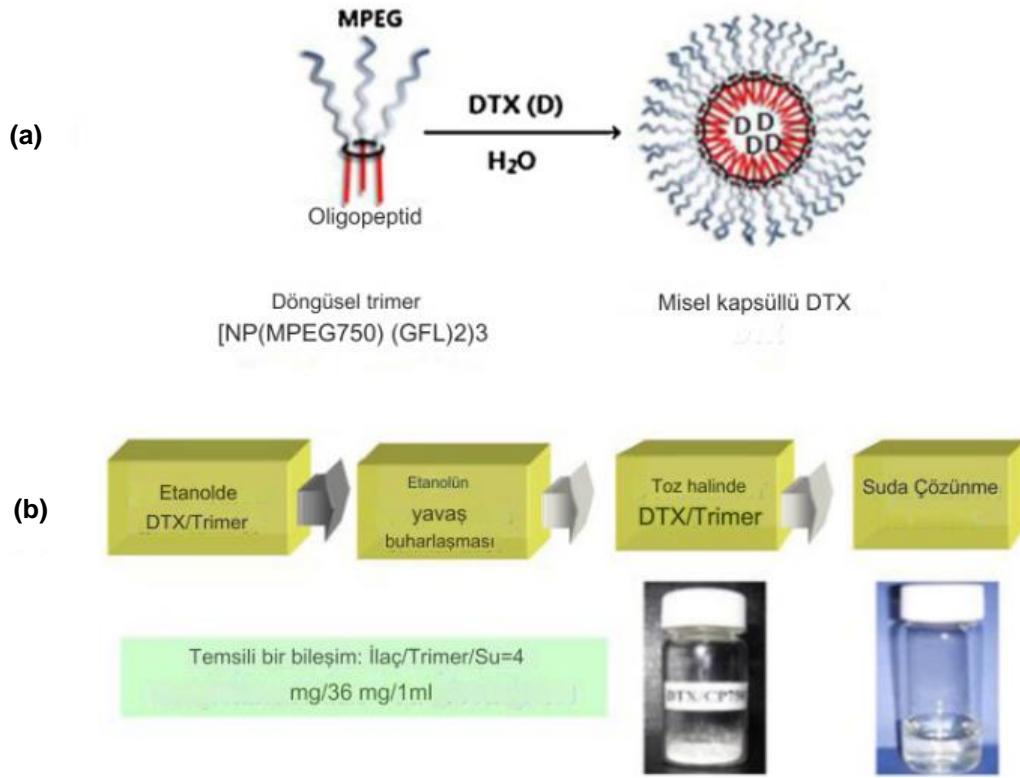
Son 20 yılda, doku mühendisliği uygulamaları için birçok yeni trimerik veya polimerik fosfazen sistemi geliştirilmiştir. Bu malzemelerin ve bozunma ürünlerinin biyouyumlu olması gerekmektedir. Yani hem kendilerinin hem de bozunma ürünlerinin inflamatuvar, kanserojen, pirojenik veya alerjik tepkimelere sebep olmaması gerekmektedir. Fosfazenlerin önemli bir avantajı, çeşitli yan grupların dahil edilmesiyle özel biyomalzemelerin tasarlanabilmesidir. Bu malzemeler, örneğin diş astarı malzemeleri veya ilaç dağıtım sistemleri gibi farklı biyomedikal uygulamalarda kullanılabilir (Haroon vd. 2018, Ogueri vd. 2020, Chen vd. 2022, Gholivand vd. 2022).

Polifosfazenlerin bozunma ürünleri, pH'yı nötral tutan bir tampon sistemi oluşturur. Bozunma hızının modülasyonu, polimer zincirine hidrofobik ve hidrofilik yan gruplar eklenerek sağlanabilir. Küçük amino asitler gibi belirli süstitüentlerin eklenmesi, malzemenin daha hızlı bozunmasına neden olabilir. Bu özellikler, malzemelerin biyolojik olarak kararlı veya biyolojik olarak parçalanabilir olduğu durumlarda kullanılmalarını sağlar (Andrianov 2009).

2.4.5.1 İlaç taşıma

İlaç taşıma alanında küçük molekülü ilaçlar veya tanısal ajanlar ile çalışıldığında vücutta hızlı metabolize olma ve yetersiz hedeflenmiş iletim gibi zorluklarla sık sık karşılaşmaktadır. Bu zorlukları aşmak için yaygın olan bir yaklaşım mevcuttur. Bu yaklaşım, fonksiyonel küçük moleküllerin boyutunu nano ölçeğe indirmektir. Kanser tedavisinde, tümör mikro çevresinin asidik pH seviyesi ve yüksek glutatyon (GSH) düzeyleri, ilaç taşıma sistemlerinin tümör bölgesinde seçici olarak birikmesini sağlayabilir. Bu sistemler, Gelişmiş Geçirgenlik ve Tutunma (EPR) etkisinden yararlanarak kontrollü bir şekilde aktif ilaçları veya tanı probunu serbest bırakabilir.

Jun ve çalışma arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada üçayaklı siklotrifosfazen amfifilil [NP(PEG750)(GlyPheLeu)₂Et]₃ (CP750) ile kapsüllenmiş dosetaksel (DTX) miselleri sentezlenmiştir (Şekil 2.29). Bu misellerin, doğrusal blok kopolimerlerden bir araya getirilen polimerik misellere kıyasla sulu çözeltide olağanüstü ilaç yüklü misel kararlılığı gösterdiği tespit edilmiştir. CP750 ile kapsüllenmiş dosetaksel miselleri, tuzlu su ve PBS dahil olmak üzere herhangi bir sulu ortamda hemen çözünen ve oda sıcaklığında oda ışığında bile foto-bozunmaya karşı çok kararlı olan çözücü içermeyen toz formunda elde edilebilir. CP750 ile kapsüllenmiş dosetaksel miselinin şu anda klinik kullanımda olan Taxotere® ile karşılaştırıldığında çok gelişmiş bir farmakokinetik profili olmamasına rağmen, *in vivo* ksenograft denemeleri, 5 mg/kg'lık daha düşük bir dozda meme kanseri hücrelerine (MDA-MB-231) karşı tam tümör gerilemesi ve gastrik kanser hücrelerine (MKN-28) karşı daha iyi bir antitümör aktivite sergilediği görülmüştür (Jun vd. 2012).

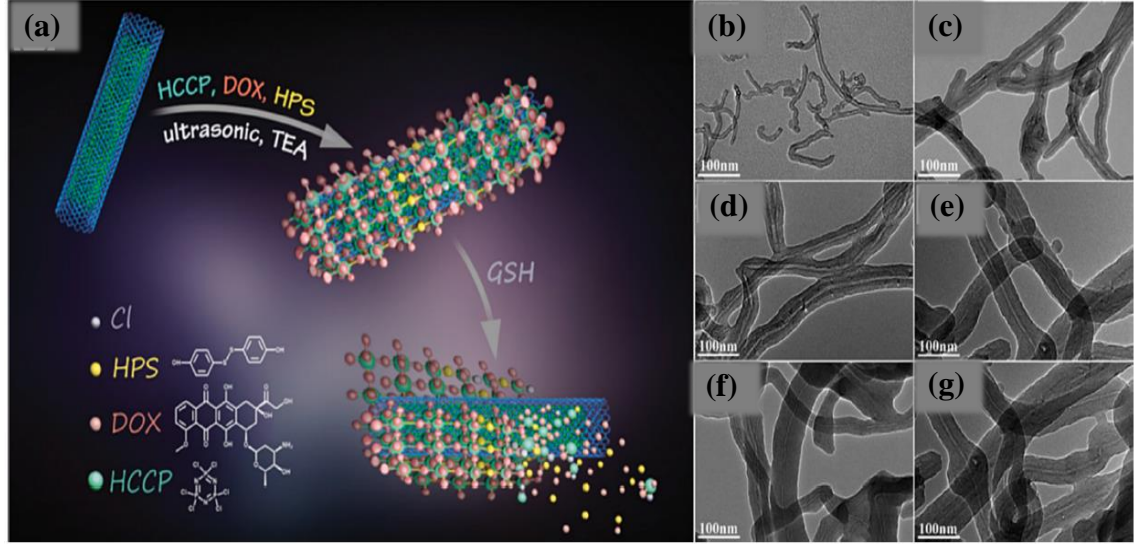


Şekil 2.29 Üç ayaklı siklotrifosfazen amfifil [NP(MPEG750)(GlyPheLeu)₂Et]₃ (CP750) kullanılarak sulu çözeltide dosetaksel'in (DTX) misel kapsüllemesine yönelik (a) Kavramsal diyagram ve (b) Şematik prosedür

Fosfazen polimerlerinin mükemmel biyouyumluluğu ve biyolojik olarak parçalanabilirliğinden faydalanarak, uygun ilaçlar veya tanısal prob seçimi ile etkili nano-ilaçlar geliştirilebilir. Bu ilaçlar, ilaç yükleme verimliliğini artırabilir ve tümör ortamında polifosfazen çapraz bağlı yapısı parçalandıkça, aktif ilaç moleküllerinin kademeli olarak serbest bırakılmasına olanak sağlamaktadır.

Wang ve arkadaşları, doksorubisin (DOX) ve GSH-yanıt veren monomer bis-(4-hidroksifenil)-disülfürün (HPS)'yi fonksiyonel birimler olarak kullanarak, tümör mikroçevresine duyarlı polifosfazen tasarlayıp sentezleyen ilk ekip olmuştur. Gerçekleştirdikleri çalışmada, kemo-fototermal terapötikler için çok işlevli bir ilaç verme sistemi (DDS), DOX ve HPS'nin N₃P₃Cl₆ ile tek kapta yerinde polimerizasyonu yoluyla çok duvarlı karbon nanotüpler (MWNT'ler) üzerine kanser ilacı içeren bir polifosfazen (PPZ) kaplayarak geliştirilmiştir (Şekil 2.30). Bu bileşenler, karbon nanotüplerin bir asetonitril dispersiyonunda N₃P₃Cl₆ ile tepkimeye sokularak, uniform

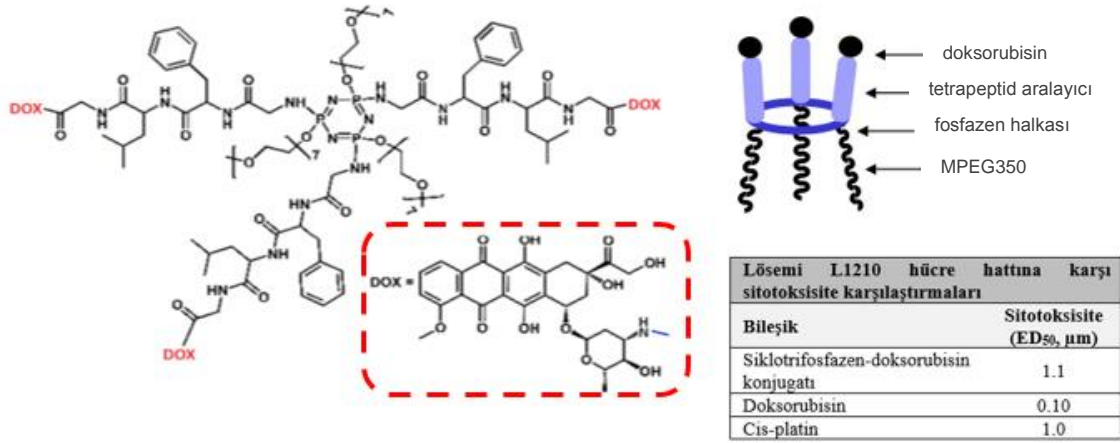
bir polifosfazen ilaç kaplamasına sahip çok duvarlı karbon nanotüp ilaç taşıma sistemi elde edilmiştir (Wang vd. 2017).



Şekil 2.30 (a) MWNT@PPZ-DOX-HPS için sentetik rota ve MPDH malzemelerinin TEM görüntüleri, (b) Kesilmiş MWNT'ler ve (c,d,e,f,g) MPDH1-0, MPDH3-1, MPDH1-1, MPDH1-3 ve MPDH0-1

2.4.5.2 Antitümör özellikli fosfazen türevleri

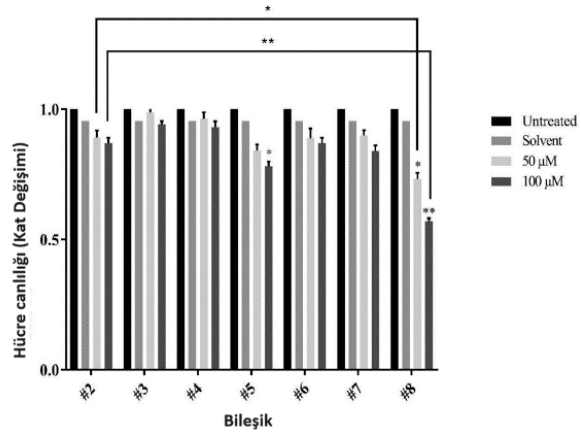
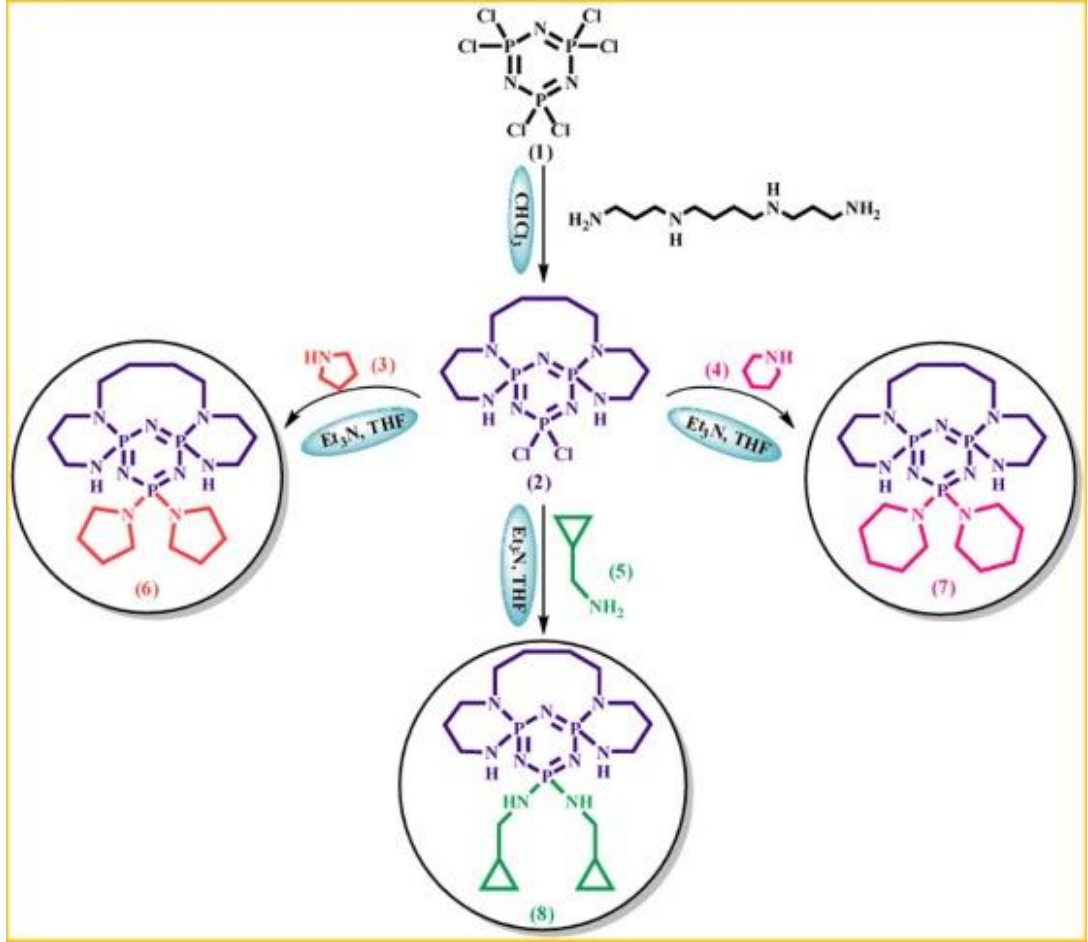
Kim ve arkadaşları, düşük mol kütleli poli(etilen glikol) ve tetrapeptitler süstitüe siklotrifosfazen türevlerini sentezlemiş (Şekil 2.31) ve ardından bu türevleri antikanser ilaç olan doksorubisine bağlayarak suda çözünür siklotrifosfazen bazlı bir doksorubisin ön ilacı elde etmişlerdir. Yan grup olarak MPEG350 ve Gly-Phe-Leu-GlyOEt içeren yeni bir termosensitif biyobozunur siklotrifosfazen bileşiği, doksorubisinin tetrapeptid ara parçası yoluyla konjuge edildiği bir taşıyıcı olarak hazırlanmıştır. Mevcut konjugat, serbest doksorubisinden daha düşük bir sitotoksosite sergilemiş, ancak muhtemelen enzimatik kontrollü salınımı nedeniyle lösemi L1210 hücre hattına karşı oldukça yüksek *in vitro* sitotoksosite (IC₅₀=1.1 µM) göstermiştir. Tetrapeptid-doksorubisin konjugatının plazmin ile inkübasyonu, ilacın kontrollü enzimatik salınımını göstermiştir (Kim vd. 2005).



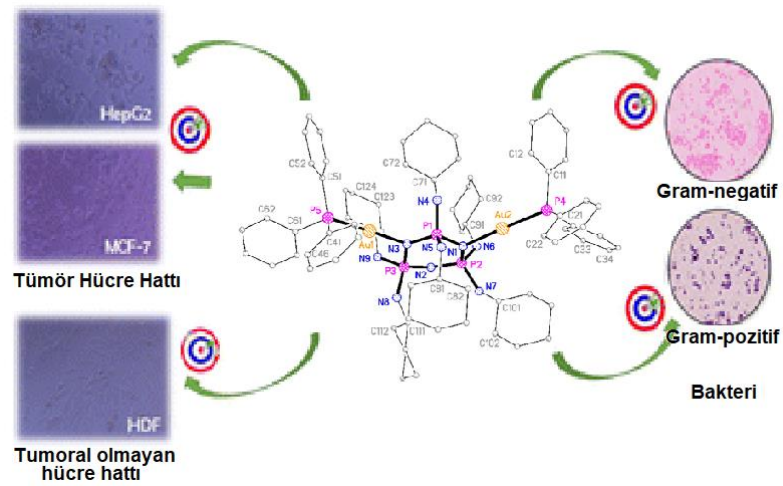
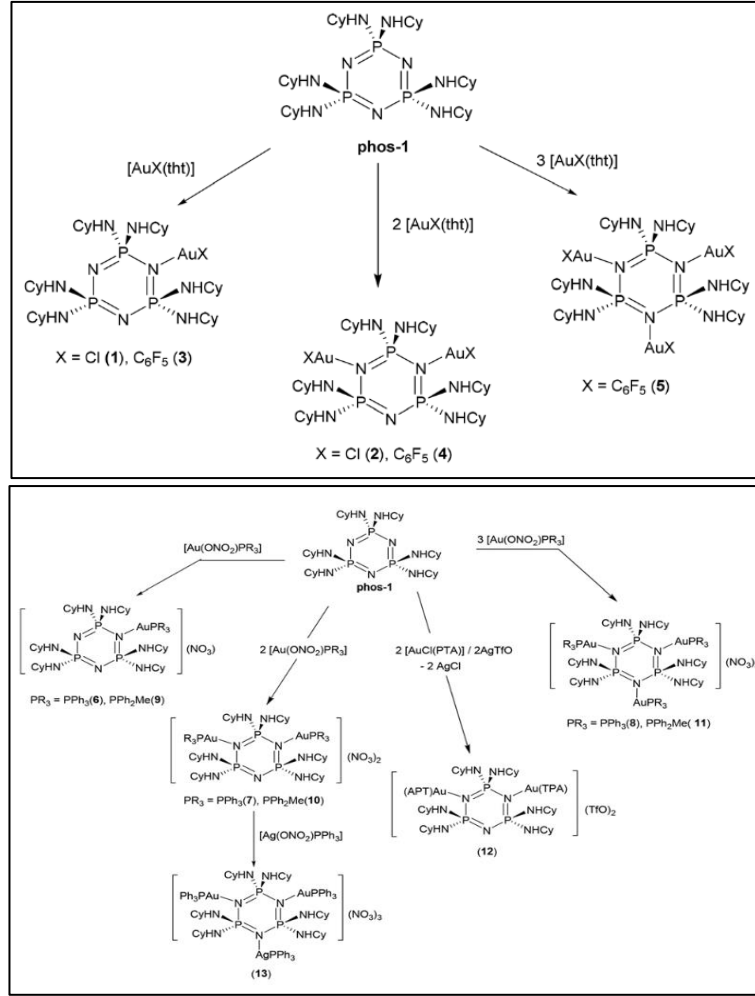
Şekil 2.31 Siklotrifosfazen ile konjuge edilmiş doksorubisin'in bir makromoleküler ön ilacı

Başka bir çalışmada da spermin, Pir, Pip ve siklopropilmetilamin süstitüe çok halkalı siklotrifosfazen türevleri sentezlenmiş (Şekil 2.32) ve bu türevlerin NSCLC hücre hatları ve tümör dışı hücre hatları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bunlar arasında spermin süstitüe bileşik (8), en güçlü antitümör etki göstermiştir. Çalışmanın devamında, cisplatin'in (30 µM) pozitif kontrol olarak kullanıldığı ve bileşik (8)'in farklı konsantrasyonlarının değerlendirildiği çalışmada, konsantrasyona bağlı olarak kanser hücre hatlarının yaşayabilirliğinin azaldığı gösterilmiştir. Bunun yanında bileşik (8)'in, uygulanan konsantrasyonlar için kanserli olmayan hücre hatlarına etkisinin oldukça az olduğu tespit edilmiştir (Çiftçi vd. 2022).

Gascón ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada, çeşitli Au(I) ve Ag kompleksleri ile birlikte tamamen süstitüe siklotrifosfazen türevleri sentezlemişlerdir. Sentezlenen bhem Au hem de Ag içeren komplekslerin *Pseudomonas aeruginosa* bakterisine karşı tek bir metale sahip olanlardan daha yüksek aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Sitotoksosite deney sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde, bu yeni komplekslerin uygun konsantrasyonlarda sitotoksik olmayan etkilere sahip antibakteriyel ajanlar olabileceği ifade edilmiştir. En kararlı metallofosfazenler, özellikle Gram pozitif (G+) *S. aureus* bakterisine ve MTBC suşlarına karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir. Test edilen tüm metallofosfazenlerin, MCF7 ve HepG2 hücre hatlarına karşı iyi bir antitümör aktiviteye sahip olduğu da belirlenmiştir (Şekil 2.33) (Gascón vd. 2022).



Şekil 2.32 Spermin, Pir, Pip ve siklopropilmetilamin süstitüe çok halkalı siklotrifosfazen türevlerinin sentezi ve NSCLC hücre hattına karşı sitotoksik özelliklerinin incelenmesi



Şekil 2.33 Nötral ve katyonik metallofosfazenler ve MCF7 ve HepG2 hücre hatlarına karşı etkileri

2.4.5.3 Tümör teranostikleri

Kanser tedavisi alanında fototermal terapi ve fotodinamik tedavi gibi temassız fototerapiler önem kazanmıştır. Bu tedavilerde organik-anorganik bileşikler birlikte kullanılmaktadır (Wang vd. 2018). Organik kısma ışığa duyarlılaştırıcı özellik kazandırırken, anorganik kısma güçlü yakın kızılötesi (NIR) ışık emiş özelliği kazandırır. Bu kompleks bileşikler, biyo-penetrasyona sahip olan NIR ışığını, tümör hücrelerini öldürmek için oldukça toksik ısıya veya singlet oksijene dönüştürmektedir (Liu vd. 2019).

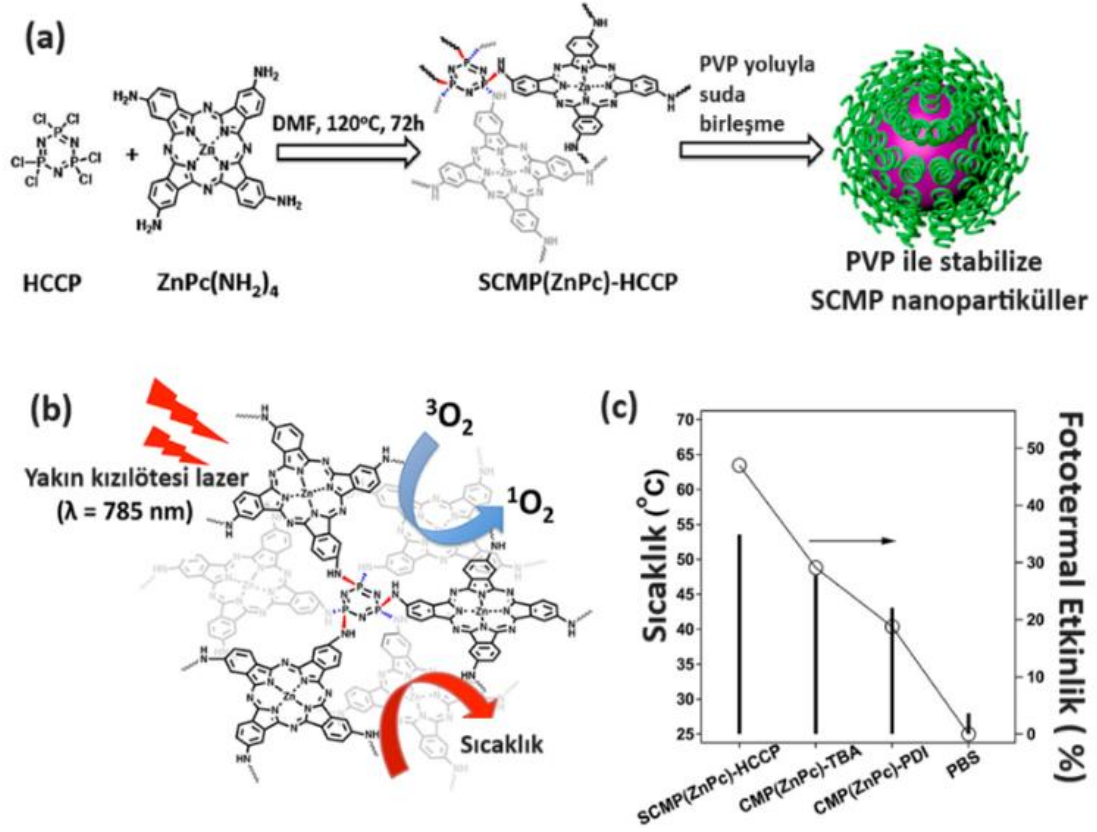
Temassız fototerapi, geleneksel olarak kullanılan kemoterapi, cerrahi ve radyoterapiden farklı olarak, minimal toksik yan etkiler ve düşük direnç riski gibi avantajlar sağlamakta ve bu özellikler bu tedavi yöntemini güncel araştırmaların odak noktası haline getirmektedir. Ek olarak bazı ışığa duyarlılaştırıcılar, tümör floresan görüntülemesini mümkün kılan kayda değer yakın kızılötesi floresan sergilemektedir (Lan vd.2019).

Tan ve arkadaşları tarafından ZnPc moleküllerinin kovalent olarak immobilize edildiği çapraz bağlı polifitalosiyenin nanopartikülleri sentezlenmiş ve karakterize edilmiştir. PVP ile stabilize edilmiş çözünebilir konjuge mikro gözenekli polimerlerin (SCMP) hazırlanması iki basamakta gerçekleştirilmiştir;

- (i) P-Cl bağlarının amin grupları ile nükleofilik süstitüsyon tepkimesi yoluyla SCMP (ZnPc) WQCP sentezlenmiştir.
- (ii) PVP yoluyla SCMP (ZnPc) WQCP'nin nanopartiküller ile suda birleştirilmesi.

Elde edilen nanopartiküllerin yakın kızılötesi bölgede güçlü fototermal dönüşüm ve singlet oksijen üretimi gibi özelliklere sahip olduğu *in vitro* hücre deneyleri ile doğrulanmıştır. Bu bulgular, söz konusu nanopartiküllerin fototermal ve fotodinamik terapötik uygulamalar için potansiyel adaylar olduğunu göstermiştir. 785 nm lazer ışını altında, 0.1 mg/mL konsantrasyonlu bir çözeltinin sıcaklığının 1 W.cm^{-2} 'de 7 dakika içinde $30 \text{ }^\circ\text{C}$ 'nin üzerine çıktığı tespit edilmiştir (Şekil 2.34). Hücre deneyleri ile

nanopartiküllerin mükemmel singlet oksijen üretme yeteneği gösterdiği görülmüştür (Tan vd. 2018).



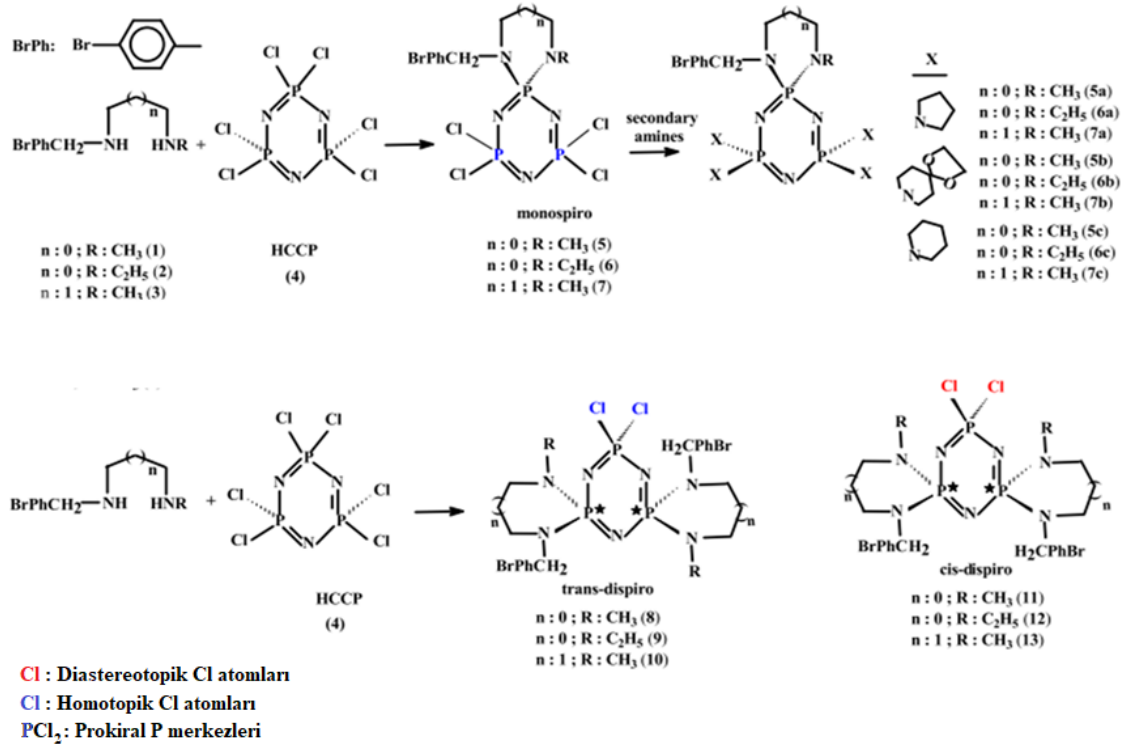
Şekil 2.34 (a) PVP ile stabilize edilmiş çözünebilir konjuge mikro gözenekli polimerlerin (SCMP) hazırlanması ve (b) Üç PVP ile stabilize edilmiş nanopartikülün 785 nm yakın kızılötesi (NIR) lazer ile ışınlanması

Zhu ve arkadaşları polietilenimini N₃P₃Cl₆ ile kopolimerize ederek yeni bir malzeme sentezlemiştir. Daha sonra, yüzeylerinde bol miktarda amin grubu bulunan ¹³¹I etiketli 3-(4'-hidroksifenil)propiyonik asit'e propiyonik asit-OSu (HPAO) moleküllerini aşılamiştir. Partiküllere zehirli boya özelliği kazandırmak için 1,3-propan sülfonat ile bir tepkimegerçekleştirilmiştir. Elde edilen ortalama 184±29.3 nm büyüklüğündeki polifosfazen mikroküreler, canlı farelerde SPECT aracılı tümör radyoterapisi için kullanılmıştır. Bu mikrokürecikler, %76.05±3.75'lik bir ¹³¹I etiketleme verimliliği ile kanıtlanan olağanüstü zehirli boya özelliği, mükemmel radyolojik ve kolloidal kararlılık sergilemiştir. Bu tür mikrokürelerin geliştirilmesi, tümör teşhisi ve tedavisi alanında

önemli bir ilerlemeyi temsil etmekte ve klinik uygulamalarda SPECT görüntülemenin etkinliğini artırmak için umut verici bir yaklaşım sunmaktadır (Zhu vd. 2008).

2020 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada (N/N) monospiro (**5-7**) ve dispirosiklotrifosfazenler sentezlenmiştir (Şekil 2.35). Dört Cl-atomuna sahip monospirofosfazenler, tamamen süstitüe fosfazen türevleri (**5a-7c**)'yi elde etmek ve bu bileşiklerin biyolojik özelliklerini araştırmak için sekonder aminler (Pir, Pip ve DASD) ile tepkimeye sokulmuştur. Bis(4-bromobenzil)dispirosiklotrifosfazenlerin *trans*-(*rasem*) (**8-10**) ve *cis*-(*mezo*) (**11-13**) izomerlerine sahip olduğu belirlenmiştir.

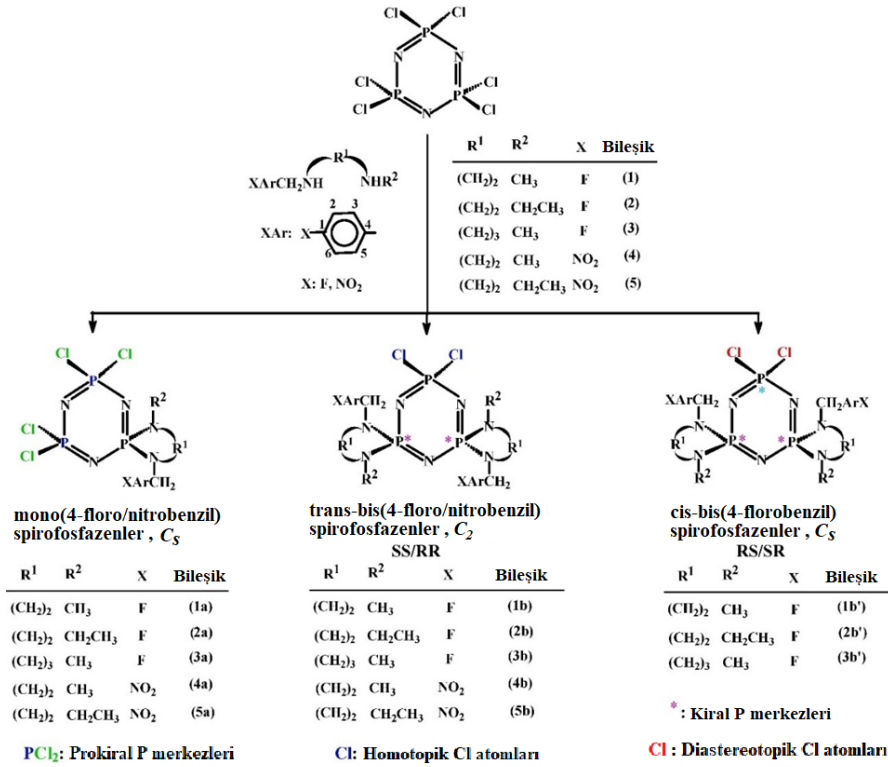
Diğer taraftan monospiro- (**5-7**), *trans*-(*rasem*) (**8-10**) ve *cis*-(*mezo*) (**11-13**) fosfazenler sırasıyla prokiral fosfor merkezlerine, diastereotopik ve homotopik Cl-atomlarına sahiptir. Bu durum, bu bileşiklerin farklı mono ve difonksiyonel süstitüentler ile fosfazen türevlerinin sentezlenebileceği anlamına gelmektedir. Ayrıca, tetrapirolidino fosfazen türevleri (**5a** ve **6a**)'nın *E. hirae*, *E. coli* ATCC 25922, *B. cereus* ve *B. Subtilis* bakterilerini kontrol antibiyotiklerinin etkinliği kadar inhibe ettiği bulunmuştur. MBC ve MFC değerleri, *E. coli* ATCC 35218, *B. cereus*, *P. aeruginosa* ve *P. vulgaris*'e karşı en etkili bileşiklerin **5b**, **6b**, **7b**, **5c**, **6c** ve **7c** olduğunu ortaya konmuştur. MFC değerlerine bakıldığında, bu bileşiklerin *C. albicans* ve *C. Tropicalis*'e karşı *Ketokonazol*'den daha aktif olduğu görülmüştür. Ek olarak, fosfazenlerin pBR322 plazmit DNA ile etkileşimleri agar jel elektroforezi ile incelenmiştir. Sonuçlar, fosfazen türevlerinin GG ve AA'ya bağlanabildiğini ve DNA konformasyonunda değişikliklere neden olduğunu göstermiştir (Kuzey vd. 2020).



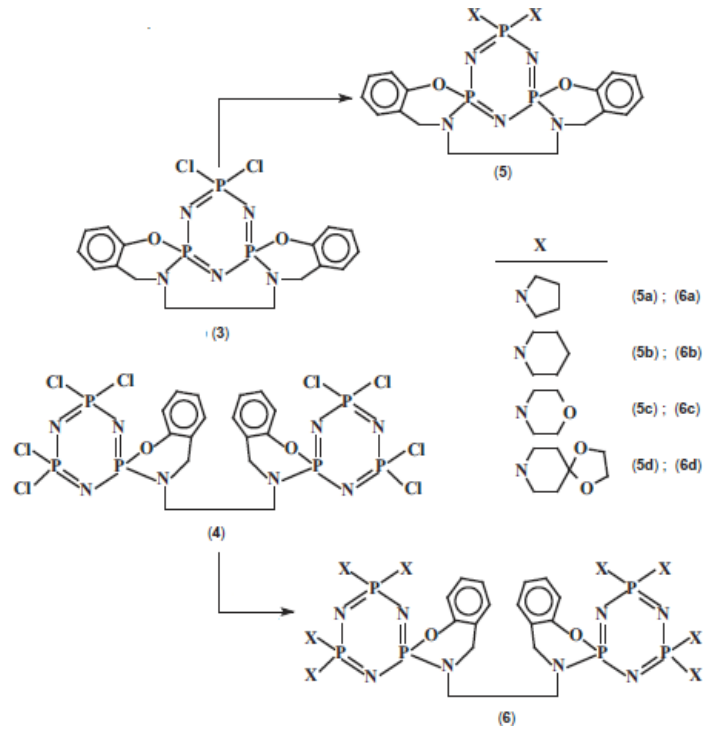
Şekil 2.35 $N_3P_3Cl_6$ 'nın monodentat ve bidentat aminler ile süstitüsyon tepkimeleri

Siklofosfazenlerin DNA ile etkileşiminin, bileşiklerin A/A ve G/G nükleotidlerine bağlanması nedeniyle form I ve form II DNA'nın hareketliliğinde ve yoğunluğunda azalmaya yol açtığı kanıtlanmıştır (Şekil 2.36) (Tanrikulu vd. 2019).

Bilge Koçak ve çalışma arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada kısmen ve tamamen hetero halkalı amin süstitüe *spiro-ansa-spiro-* (*sas*) ve *spiro-bino-spiro-* (*sbs*) fosfazen türevleri sentezlenmiş (Şekil 2.37) ve bu bileşiklerin pBR322 plazmid DNA ile etkileşimi incelenmiştir. Sonuçlar, kısmen süstitüe *sas* **3** ve *sbs* **4**'ün Form II DNA'nın hareketliliğinde azalmaya neden olduğunu gösterilmiştir (Bilge Koçak vd. 2013).

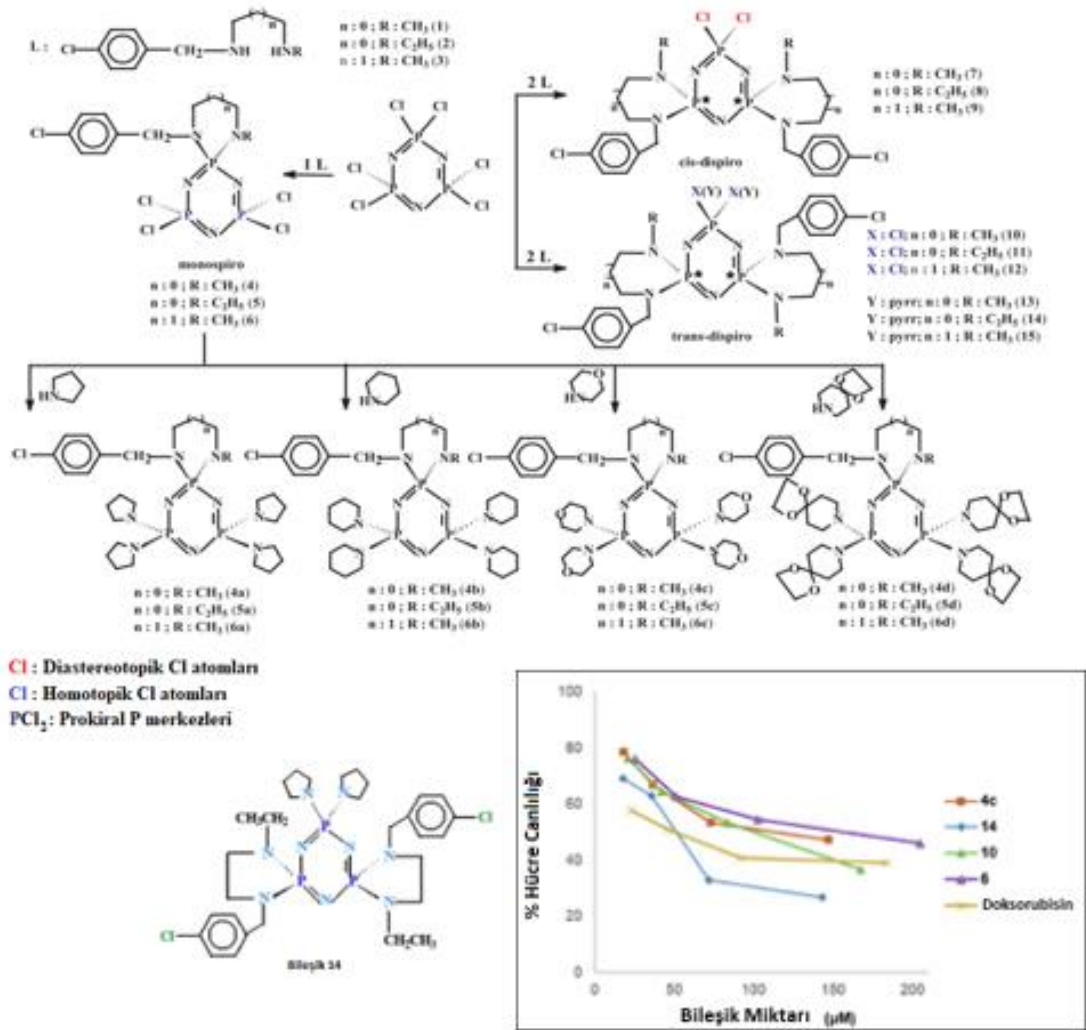


Şekil 2.36 N₃P₃Cl₆'nın ligandlar (1–5) ile tepkimelerinden elde edilen fosfazen türevleri (1a–5a, 1b–5b ve 1b'–3b')



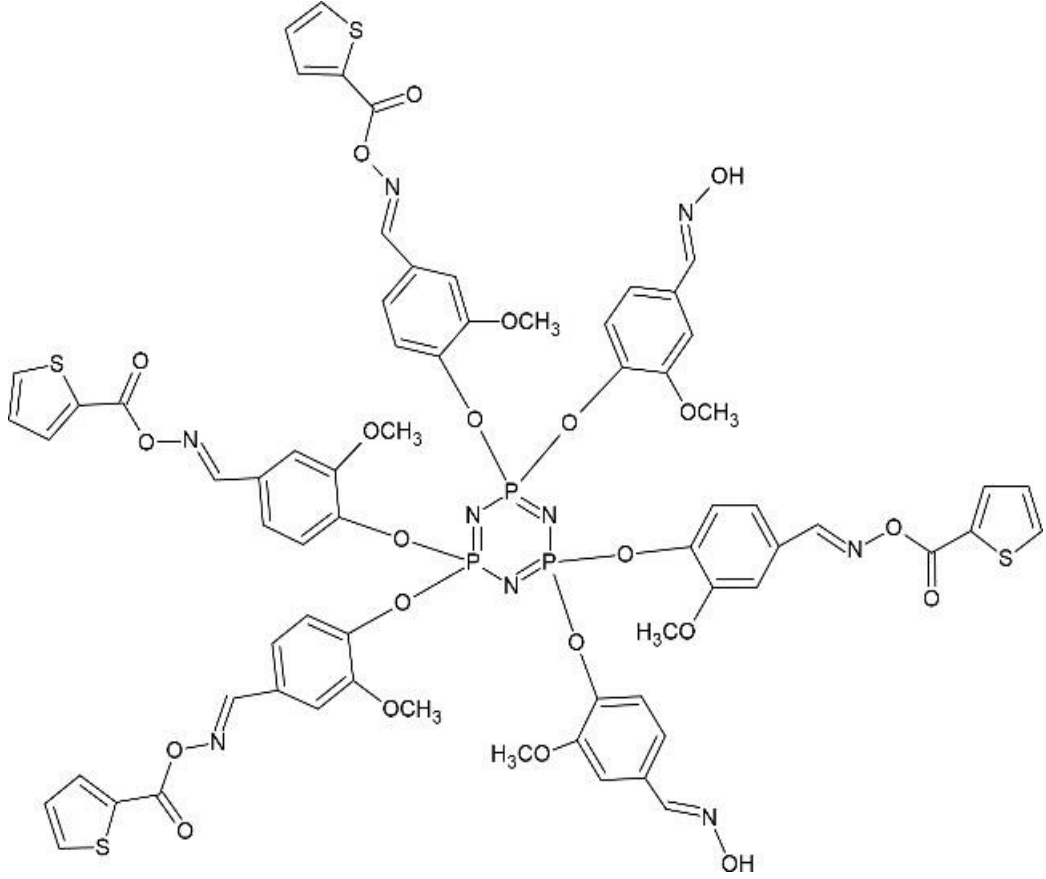
Şekil 2.37 Kısmen ve tamamen hetero halkalı amin süstitüe *sas* ve *sbs* fosfazenler

Asmafiliz ve çalışma arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, $N_3P_3Cl_6$ 'nın 4-klorobenzildiaminler (**1-3**) ile tepkimesi, 4-klorobenzil yan grubu içeren monospiro (**4-6** ve **4a-6d**) ve *cis*-dispiro (**7-9**) ve *trans*-dispiro (**10-15**) siklotrifosfazen türevlerini vermiştir (Şekil 2.38) (Asmafiliz vd. 2019). Fosfazen türevlerinin antibakteriyel ve antifungal aktivitesi, Gram pozitif (G+) ve Gram negatif (G-) bakterilere ve maya suşlarına karşı incelenmiştir. Fosfazen türevi (**14**), özellikle *B. cereus* ve *E. hirae* olmak üzere test edilen organizmaların çoğuna karşı kuvvetli antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Bileşiklerin farklı bakteri ve mantar türlerindeki MBC ve MFC değerleri $9.8 \mu\text{M}$ - $2500 \mu\text{M}$ arasında değişmektedir. Ayrıca, fosfazen türevleri (**6**, **4c**, **10** ve **14**)'ün sitotoksik aktivitesi, L929 fibroblast ve DLD-1 hücrelerine karşı incelenmiştir. İncelenen fosfazen türevleri arasında bileşik (**14**), DLD-1'e karşı sitotoksitesi en yüksek olan bileşiktir.



Şekil 2.38 $N_3P_3Cl_6$ 'nın diaminler ve sekonder monoaminler ile tepkimeleri

Sübstitüent olarak oksim gruplarını içeren siklotrifosfazen türevlerinin Gram pozitif (G+) (*S. aureus* ve *E. faecalis*) ve Gram negatif (G-) (*E. coli* ve *K. pneumoniae*) bakterilerine karşı önemli bir antimikrobiyal aktivite sergilediği gözlenmiştir. Özellikle, Şekil 2.39'da yapısı sunulan siklotrifosfazen türevinin *A. niger* ve *C. albicans*'a karşı *Sipksasin* ve *Flukonazol* ile karşılaştırılabilir bir antifungal aktivite gösterdiği görülmüştür (Koran vd. 2013).



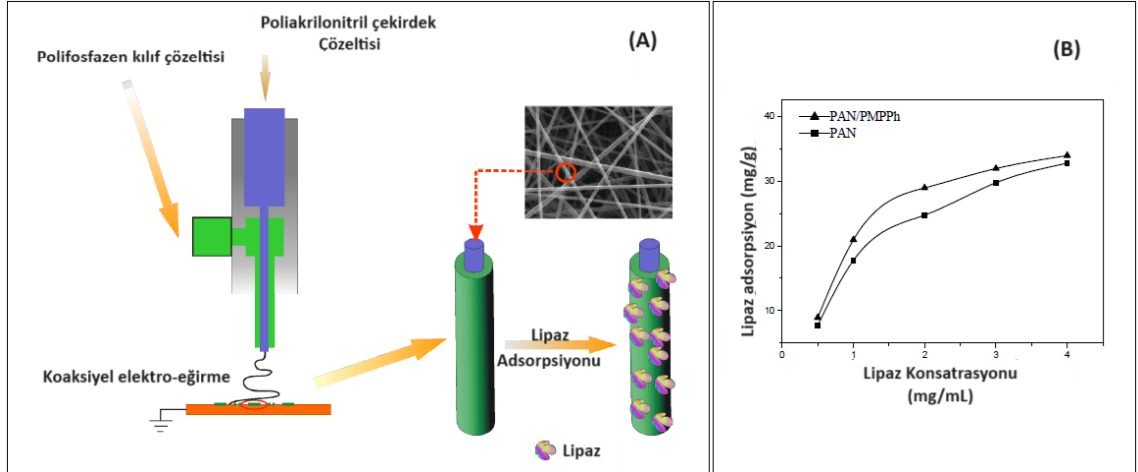
Şekil 2.39 *Sipksasin* ve *Flukonazol* ile karşılaştırılabilir bir antimikrobiyal aktivite sergileyen oksim siklotrifosfazen türevinin yapısı

2.4.5.4 Doku iskeleleri / membranlar

Doku mühendisliği ve rejeneratif tıp uygulamaları için yeni biyomalzemelere yönelik sürdürülen araştırmalar, polifosfazenlerin yeni bir malzeme sınıfı olarak kullanılmasına yol açmıştır. Yapısında tekrarlanan P- ve N-atomlarından oluşan anorganik omurgaya bağlanan alkoksiden amino asitlere kadar çok geniş çeşitlilikteki nükleofilik gruplar sayesinde fosfazen temelli malzemelerin özellikleri de çeşitlilik gösterebilmektedir (Andrianov 2009). Bu nedenle farklı fonksiyonel grup kombinasyonları ve oranları ile biyomalzemenin mekanik özelliklerini ve bozunma oranlarını, kemik dokusu veya kan damarları gibi büyük ölçüde farklı fiziksel özellikler gerektiren istenen doku mühendisliği uygulamasına uyacak malzemeler elde edilebilmektedir (Nerem ve Seliktar 2001, Singh vd. 2006, Chlupáč vd. 2009, Ogueri vd. 2020).

2012 yılında yapılan bir çalışmada kılıf olarak poli[*bis*(*p*-metilfenoksi)]fosfazen (PMPPh) ve çekirdek olarak kolayca eğrilebilen poliakrilonitril (PAN) içeren bir çekirdek/kılıf nano-lif membran, koaksiyel elektro eğirme yöntemi ile hazırlanmıştır. Nano-lif membranın morfolojisini karakterize etmek için alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu ve transmisyon elektron mikroskobu kullanılmıştır (Şekil 2.40A).

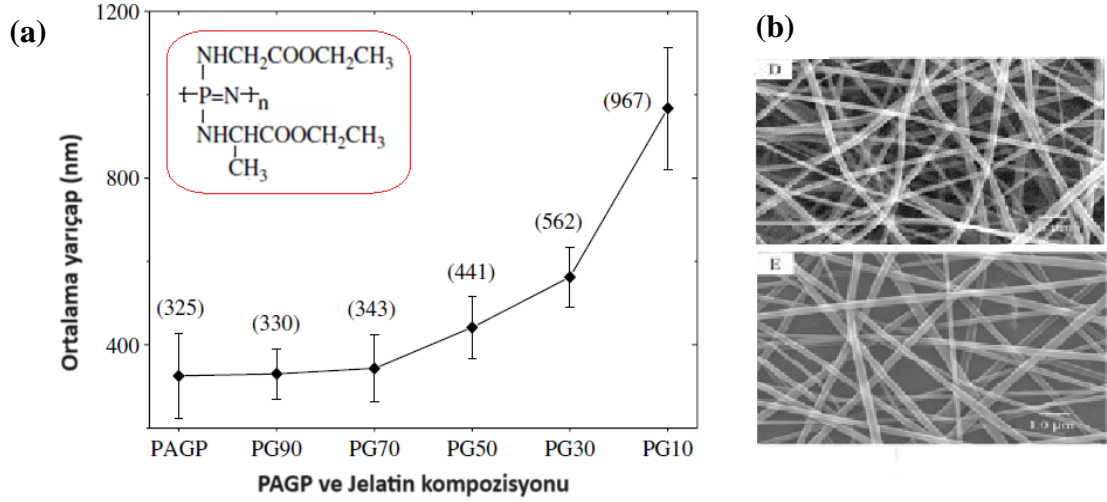
PAN eğirme çözeltisinin konsantrasyonunun ve çekirdek/kılıf çözeltisi akış hızlarının oranının koaksiyel elektro eğirme yönteminde belirleyici bir rol oynadığı bulunmuştur. Ek olarak kararlı hale getirilmiş çekirdek/kılıf PMPPh nano-lif membran, mükemmel biyoyumluluğu, yüksek yüzey/hacim oranı ve büyük gözenekliliği nedeniyle enzim immobilizasyonu için bir destek olarak araştırılmıştır. Lipaz enzimi, adsorpsiyon yoluyla nano-lif membran üzerine immobilize edilmiştir. Polifosfazen nano-lif membran üzerine immobilize edilen lipazın özellikleri incelenmiş ve tek PAN nano-lif membranın immobilizasyon özellikleri ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, immobilize edilmiş lipazın polifosfazen nano-lif membran üzerindeki adsorpsiyon kapasitesinin (20.4 ± 2.7 mg/g) ve aktivite tutulumunun (%63.7) PAN membran üzerindikilerden daha yüksek olduğunu göstermiştir (Şekil 2.40B) (Wang vd. 2012).



Şekil 2.40 PAN/PMPPh nano-lif membranının üretim şeması

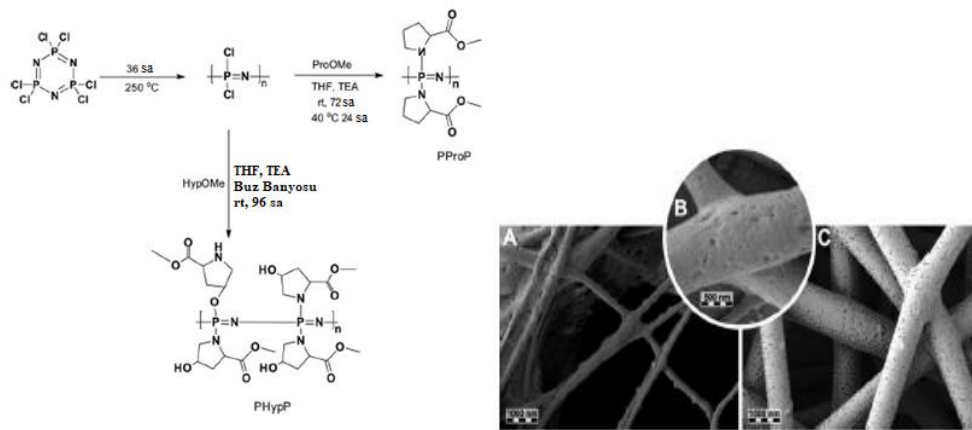
2010 yılında yapılan bir çalışmada kompozit nano-lifler, poli[(alaninoetil ester)_{0.67}(glisinoetil ester)_{0.33}fosfazen] (PAGP) ve jelatin'in trifloroetanolda elektro-eğrilmesi ile hazırlanmıştır (Şekil 2.41). Jelatin'in PAGP'ye farklı karıştırma oranlarından (0, 10, 30, 50, 70 ve 90 ağırlık %'si) elde edilen elektro-eğrilmiş kompozit nano-lifler, yaklaşık 300 nm ile 1 µm arasında değişen ortalama çapa sahip nanoskaladaki liflerden oluşmuştur. Çözeltideki jelatin miktarındaki artış, ortalama lif çapında bir artışla sonuçlanmıştır.

Transmisyon elektron mikroskobu ve enerji dağılımlı X-ışını spektrometrisi ölçümleri, hibritteki jelatin içeriği %50 ağırlık altında olduğunda jelatin çekirdek/PAGP kılıf nano-liflerinin oluştuğunu, ancak jelatin/PAGP karışım oranları %70 ve %90 ağırlıklara kadar artırıldığında homojen PAGP/jelatin kompozit nano-liflerin elde edildiği gösterilmiştir. Çalışma, jelatin ve PAGP arasındaki etkileşimin sulu ortamda PAGP/jelatin kompozit lifli membranları kararlı hale getirdiği ve saf PAGP nano-liflerinin hidrofiliğini iyileştirmeye yardımcı olduğu görülmüştür (Lin vd 2010).



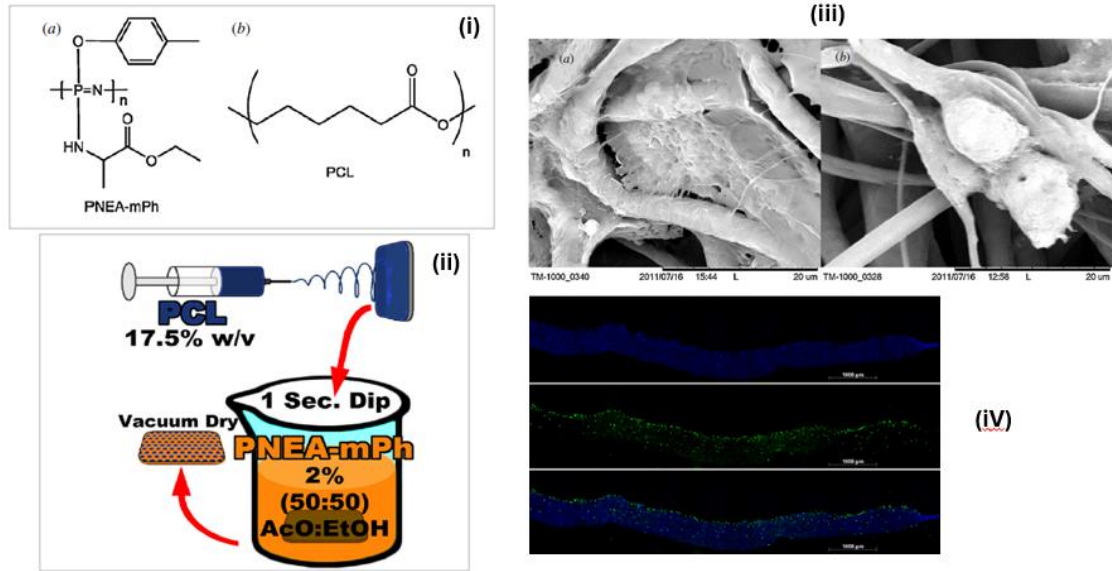
Şekil 2.41 (a) PAGP/jelatin kompozit nano-liflerin çapı ve (b) PAGP/jelatin SEM görüntüleri: (D) PG90; (E) PG70

2013 yılında yapılan bir çalışmada, kemik onarımı için yeni biyoaktif polimerler geliştirmek amacıyla L-prolin metil ester (ProOMe) ve 4-hidroksi-L-prolin metil ester (HypOMe) taşıyan polifosfazenlerin sentezlenmiştir (Şekil 2.42). Elektroğrılmış lifler poli[bis(L-prolin metil ester)fosfazen] (PProP) kullanılarak hazırlanmıştır. Biyomimetik mineralizasyon, lifler ve dökme polimer üzerinde test edilmiş, her iki durumda da 24 saat sonra bol miktarda kalsiyum fosfat tabakasının oluşumu ve kollajen liflerindeki hidroksiapatit büyümesini taklit eden kalsiyum fosfat kristallerinin lif üzerine yapışması gözlenmiştir (Silva Nykänen vd. 2013).



Şekil 2.42 PProP ve PHypP polimerlerinin sentezi. (A) ve (B) 37° C’de inkübasyondan 48 saat sonra ve (C) inkübasyondan önce numuneden alınan PProP elektroğrılmış liflerin SEM mikrografları

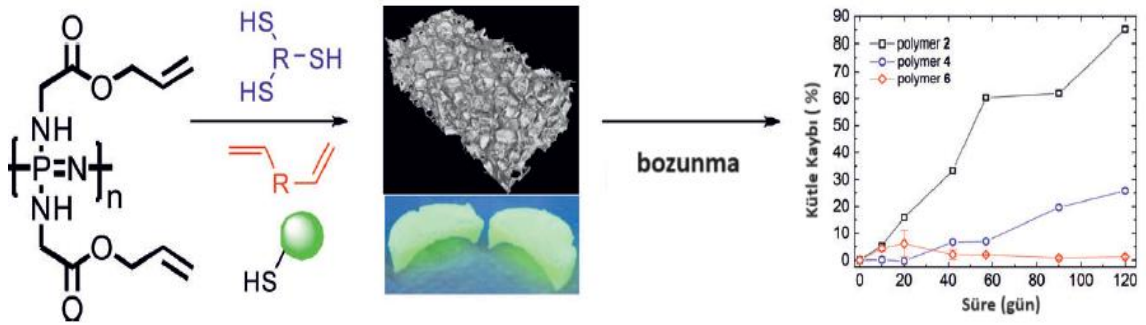
2012 yılında yapılan bir çalışmada, poli[(etil alanato) (*p*-metil-fenoksi) fosfazen] (PNEA-mPh), tendon dokusu mühendisliği için poli(ϵ -kaprolaktom) elektrospun liflerinin yüzeyini değiştirmek, matrisin hidrofobikliğini geliştirmek ve lif üzerine ekimi gerçekleştirilen İnsan Mezenkimal Kök Hücreleri (hMSC'ler) tarafından protein sentezini artırmak için kullanılmıştır. PCL, MeCl:EtOH (85:15) karışımında çözülmüş ve 18 g'luk kör bir iğne ile 4 mL min⁻¹ akış hızında 1 kV cm⁻¹'de elektro eğirme yöntemi ile lif haline getirilmiş, 1 saniye boyunca 50:50 AcO:EtOH'deki %2'lik PNEA-mPh'ye daldırılarak fonksiyonelleştirilmiştir (Şekil 2.43). Çalışma ile hücre yapışması ve fosfazen ile modifiye edilmiş yüzeye sahip matrisler boyunca uzun süreli hücre infiltrasyonunun gözlemlendiği tespit edilmiştir (Peach vd. 2012).



Şekil 2.43 (i) (PNEA-mPh) (a) (PCL) (b)'nin yapısı, (ii) PNEA-mPh ile fonksiyonlandırılmış PCL fibröz matrisleri için sentez şeması, (iii) PNEA-mPh ile fonksiyonlandırılmış ve fonksiyonlandırılmıPCL liflere hücre adhezyonu ve (iv) Liflere hMSC'lerin infiltrasyonu

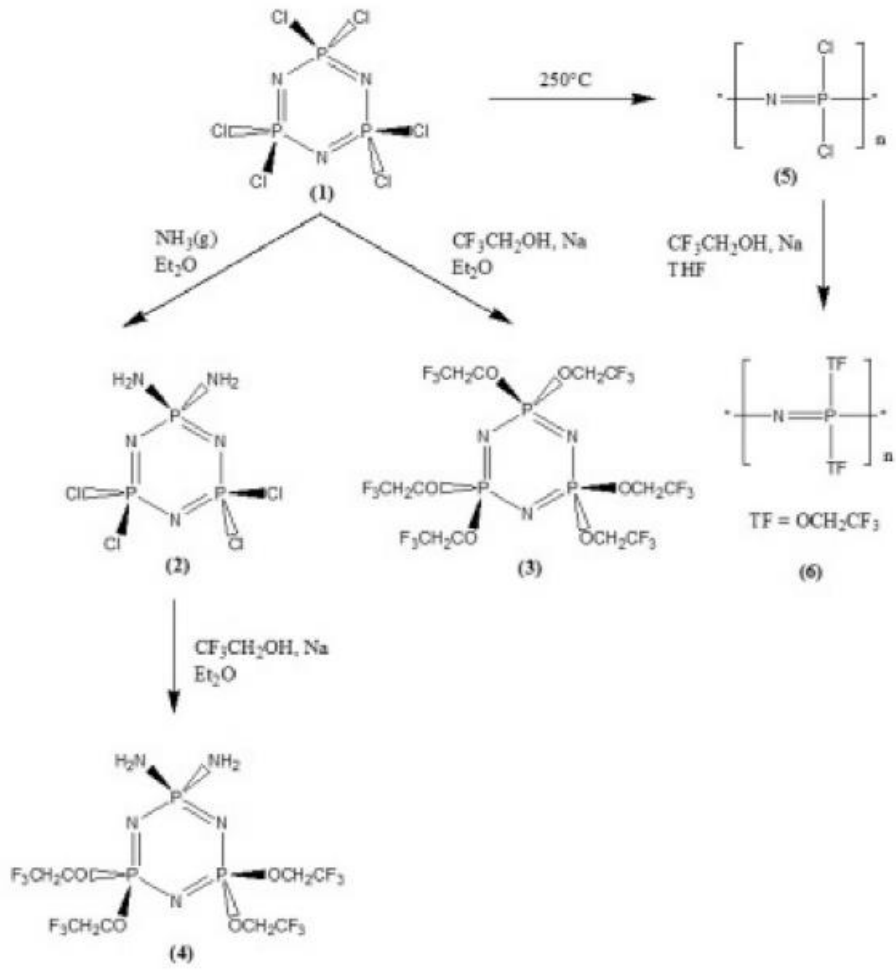
2015 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, biyoaşılabilir bir polimer ile poliorganofosfazen birleştirilerek bir biyomalzeme hazırlanmıştır (Şekil 2.44). Geliştirilen biyomalzemenin gelecekteki potansiyel uygulamalarından birinin osteokondral doku mühendisliği olacağı savunulmuştur. Bu nedenle, Adipoz kaynaklı Kök Hücreler (ASC) üzerinde sitotoksisite çalışmaları yürütülmüştür. Buna ilave olarak ön çalışmalar ile en yüksek oranda polifosfazen içeren polimerin 37°C kültür ortamında

42 güne kadar sitotoksisite göstermediği tespit edilmiştir, Daha önce gerçekleştirilen çalışmalarda, bu zaman noktasında polimerin %35'inin parçalandığı gösterilmiştir. Bu da parçalanma ürünlerinin veya bunların ara maddelerinin toksik olmadığını göstermektedir. Ön hücre çalışmaları, polimerlerin ve bozunma ürünlerinin sitotoksik olmayan doğasını ve yağdan türetilen kök hücrelerin hücre yapışmasını ve çoğalmasını göstermektedir (Rothmund, 2015).



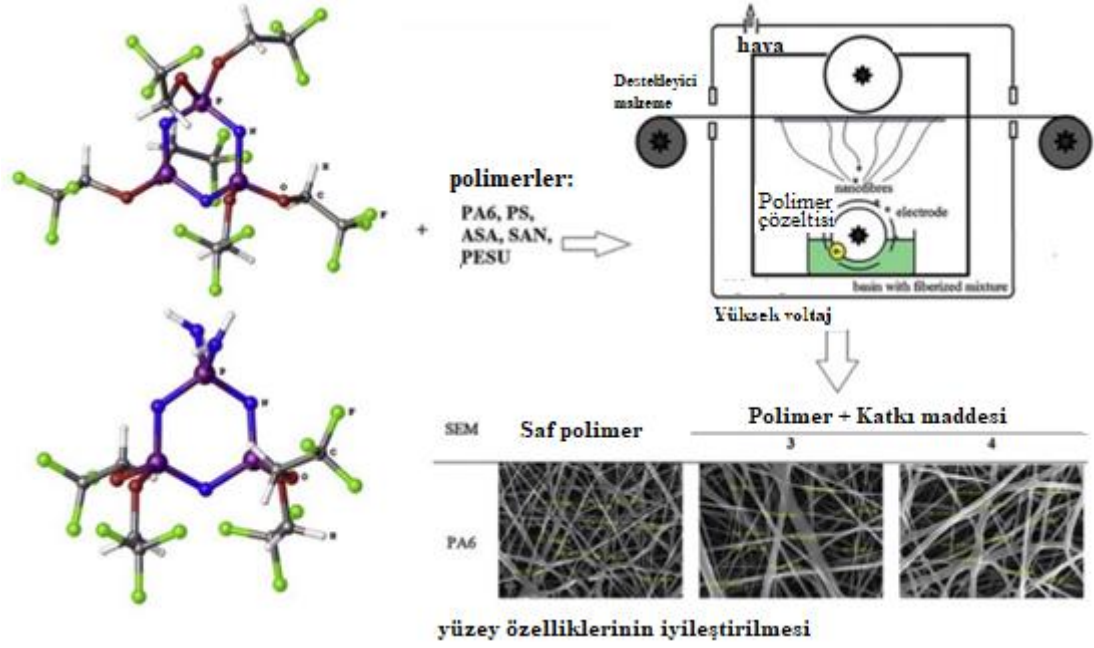
Şekil 2.44 Biyobozunur glisin temelli foto-polimerize edilebilir polifosfazenlerden biyomalzeme hazırlanması

Membran/iskele yapımında genellikle polimerik fosfazenlerin ve bunların başka polimerlerle birlikte kompozit haline getirilerek kullanıldığı görülmüştür. Buna karşılık, siklotrifosfazen türevlerinin membran/iskele yapımında kullanımını gösteren çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. 2020 yılında yapılan bir çalışmada heksakis(2,2,2-trifloroetoksi)siklotrifosfazen ve tetrakis(2,2,2-trifloroetoksi)-diamino-siklotrifosfazen türevleri sentezlenmiştir (Şekil 2.45). Bu bileşikler, filtre sistemlerinde yaygın olarak kullanılan poliamid (PA6), polistiren (PS), akrilonitril stiren akrilat (ASA), stiren akrilonitril (SAN) ve polietersülfon (PESU) polimerlerine katkı maddesi olarak katılmış ve elektro eğirme yöntemi ile membranlar oluşturulmuştur (Şekil 2.44). Fosfazen türevleri hidrofobisite gösterdiğinden, elektro eğirme yöntemi ile bu fosfazen türevlerinden hazırlanan nano-liflerin de hidrofobisite gösterdiği belirlenmiştir. Liflerin hidrofobik özelliklerinin fosfazen döngüsüne bağlı trifloroetoksi gruplarının sayısından etkilendiği bulunmuştur. Bu modifiye edilmiş liflerin özellikle yüzey korumasında kullanılması beklenmektedir (Kopecka, vd. 2020).



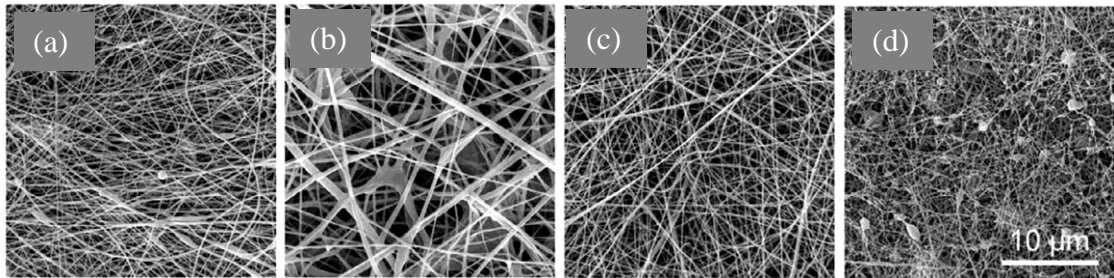
Şekil 2.45 Florofosfazenin türevinin sentez şeması

Genellikle, lifli malzemeler kendileri kompakt bir polimer matrisinin pürüzsüz yüzeyiyle karşılaştırıldığında düşük bir ıslanabilirlik sergilemektedir. Bu polimerlere katılan fosfazene türevleri (3 veya 4)'ün varlığının da organik polimerik liflerin hidrofobitesini olumlu şekilde artırdığı gözlenmiştir (Şekil 2.46) (Kopecka vd. 2020).



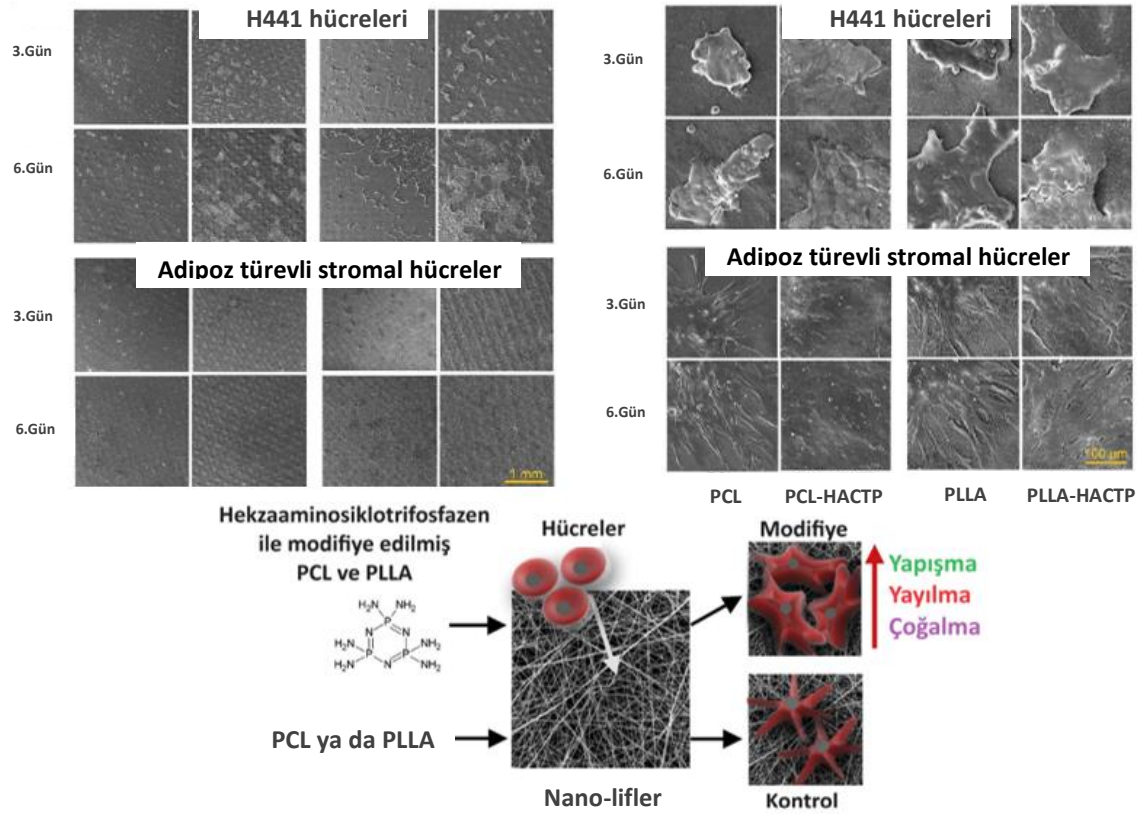
Şekil 2.46 Siklotrifosfazen türevlerinin kristal yapısı ve bu türevlerin PA6, PS, ASA, SAN ve PESU polimerleri ile elde edilen lif membranlarının SEM görüntüleri

2018 yılında yapılan diğer bir çalışmada, hekzaaminosübstütüesiklotrifosfazen bileşiği (HACTP) sentezlenmiştir. HACTP'nin poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) veya poli-L-laktik asit (PLLA) ile harmanlanması ve elektro eğirme yöntemi ile modifiye polimerlerden nano-lifler elde edilmiştir. Polimerlerin HACTP ile modifikasyonu lif çaplarında farklılıklara neden olmuş ve tüm nanolifler *in vitro* deneyler için uygun kabul edilmiştir. Elde edilen liflerin morfolojisi, Şekil 2.47'deki SEM analizi ile görüntülenmiştir.



Şekil 2.47 Liflerin SEM görüntüleri. (a) PCL, (b) PCL-HACTP, (c) PLLA ve (d) PLLA-HACTP

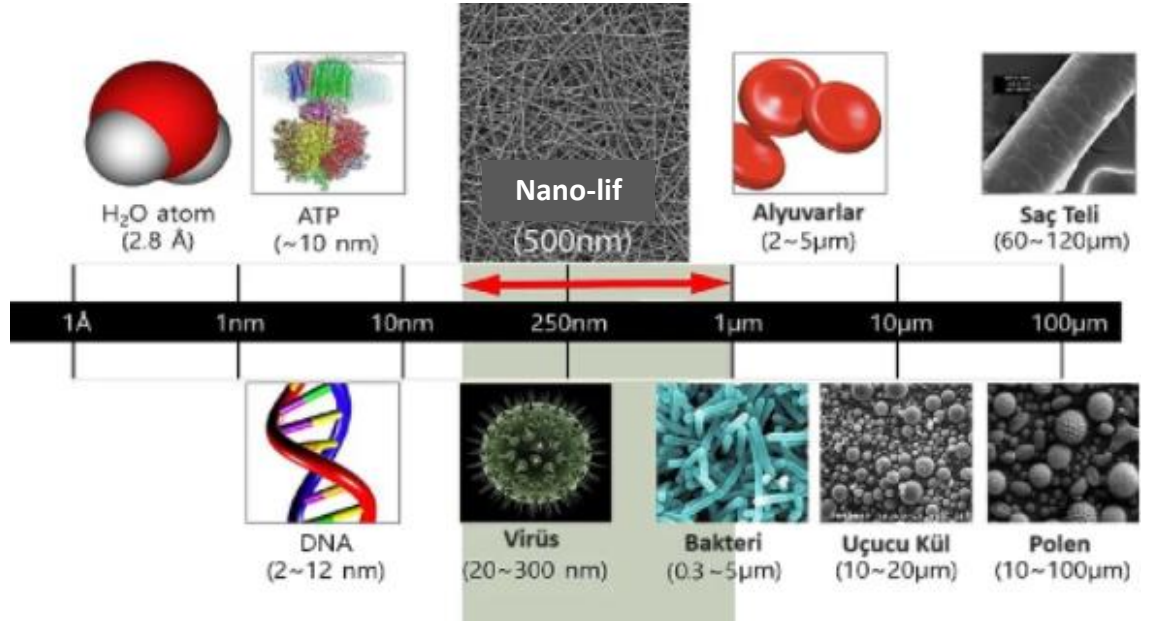
HACTP'nin polimerleri modifiye ettiği, EDX analizi ile doğrulanmış ve homojen bir dağılım gözlenmiştir. Bu araştırma için epitel (insan akciğer papiller adenokarsinom hücreleri, H441 hücreleri) ve bağ dokusu (insan adipoz türevli stromal hücreler, ASC'ler) hücreleri seçilmiştir. Bu bileşik, daha önce bir biyomalzeme olarak araştırılmamıştır. **PCL** ve **PLLA**, özellikle biyolojik özellikleri değiştirildiğinde, doku mühendisliğinde büyük bir potansiyele sahiptir. Biyoaktiviteyi artırmak için yaygın bir yaklaşım, amino grupları ile işlevselleştirmedir. Bu çalışmada, elektro-eğrilmiş iskeleler için amino sübtitüe siklotrifosfazen ile modifiye (blend) edilmiş **PCL** ve **PLLA**'nın biyolojik aktivitesinin iyileşip iyileşmediği araştırılmıştır. Sitotoksitesite çalışmaları için epitel hücreleri [insan akciğer papiller adenokarsinom hücreleri (H441) ve adipoz kaynaklı kök hücreler (AKKH)] kullanılmıştır. Her iki hücre türü de HACTP modifiye membranlarda çoğalmış ve yayılmıştır. HACTP modifiye tabakalarda yayılma ve çoğalma görülmüştür. Modifiye olmayan kontrol membranlar (**PCL** ve **PLLA**)'da kolonilerin daha küçük olduğu görülmüştür. Lifleri kaplayan tabaka, ekstrasellüler matriks (ECM) olarak tanımlanmıştır ve bu durum TEM görüntüleri ile doğrulanmıştır (Şekil 2.48) (Sedláková, vd.2018).



Şekil 2.48 Hekzaaminosiklotrifosfazen ile modifiye edilmiş liflerin hücelere etkisi

2.5 Nano-lifler

Nano-lif, bazı kaynaklara göre 100 nm çapın altındaki boyutlara sahip lifler olarak tanımlanırken, bazı kaynaklara göre de 1 µm çapın altındaki boyutlara sahip lifler olarak tanımlanmaktadır (Huang vd. 2003). Çeşitli yapı, bileşen ve mikrocanlıların boyutlarının karşılaştırılması Şekil 2.49’da görülmektedir.



Şekil 2.49 Çeşitli yapı, bileşen ve mikrocanlıların boyutu

2.5.1 Nano-lif membran üretim yöntemleri

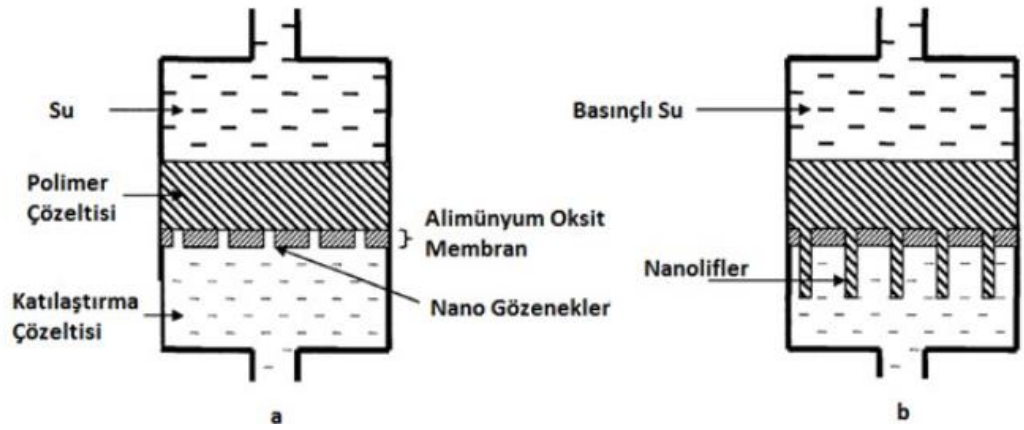
- 1. Çekme:** Bu yöntemde, sadece keskin bir uç veya mikropipet kullanılarak önceden biriktirilmiş polimer çözeltisinin bir damlası sıvı elyaflara çekilir. Bu elyaflar çekilirken çözeltideki çözücü, sıvı elyafların yüksek yüzey alanının da yardımıyla buharlaşır (Şekil 2.50). Çekilen bu lifler, yüzey alanının yüksek olması nedeniyle çözücünün buharlaşması sonucu katılaşır. Keskin uç yerine içi boş cam mikropipetler de kullanılabilir. Bu, polimerin sürekli olarak eklenmesini sağlayarak lif çapında tutarlılığı artırır ve hacim küçülmesi sorununu önler. Mikropipet, bir mikromanipülator ile damlaya batırılır ve sıvıdan yavaşça çekilerek düşük hızda hareket ettirilir. Bu hareket sonucunda nano-lifler oluşur ve yüzeye temas ettirilerek biriktirilir. Bu işlem, her damla için birkaç kez tekrarlanabilir. Yöntem, liflerin

boyutlarının kontrol edilmesini sağlar ve sürekli nano-lif üretimi mümkündür. Ancak bu yöntem, laboratuvar ölçeğinde sınırlıdır. Çünkü nano-lifler tek tek üretilmektedir. Yalnızca viskoelastik malzemeler kullanılabilir ve üretilen liflerin çapı genellikle 100 nm'den daha büyüktür (Beachley ve Wen, 2010).

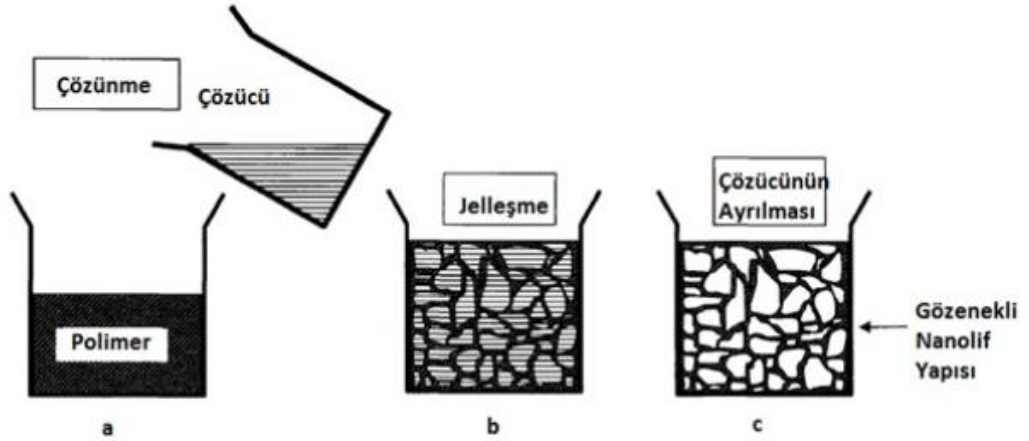


Şekil 2.50 Daha önce biriktirilmiş bir polimer çözeltisi damlasını keskin bir uçla temas ettirerek ve onu sıvı bir elyaf olarak çizerek nano-lifler üreten yöntem

- 2. Şablon sentezi yöntemi:** Bu yöntemde, elektrokimyasal ya da kimyasal oksidatif polimerizasyon kullanılarak, çok sayıda silindirik gözenek (5-50 mm kalınlık) bulunduran membran kullanılarak polimerik, metalik, nano-lifler üretilebilir. Bu, istenilen bir malzemeyi veya yapıyı elde etmek ve nano-lifler üretmek için bir şablon veya kalıp kullanımı anlamına gelir. Şablon, bir metal oksit membranı ifade etmektedir. Su basıncı uygulanarak polimer çözeltisinin nano-skala çapındaki gözeneklerden geçirilmesi ile nano-lifler elde edilir. Bu da polimerin ekstrüzyonuna neden olur ve katılaştırıcı çözelti ile temas ettiğinde lif oluşur (Şekil 2.51). Bu yöntem ile büyük lif uzunluğuna sahip nano-lifler üretilemez, sadece birkaç mikron uzunluğunda nano-lifler elde edilir (Zhang vd. 2005).
- 3. Faz ayırma yöntemi:** Bu yöntem, temel olarak fiziksel uyumsuzluğa bağlı olarak fazların ayrışması prensibine dayanır. Faz ayırma yöntemi sırasıyla, lif oluşturulacak polimerin çözülmesi, jel oluşumu, çözücünün buharlaşması, dondurma ve soğuk kurutma adımlarından oluşur (Şekil 2.52). Bu yöntem uzun zaman almaktadır (Kumar 2012).



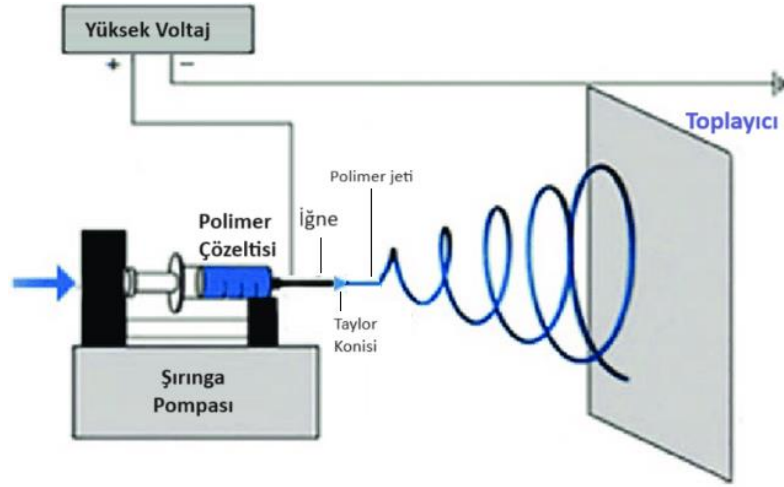
Şekil 2.51 Su basıncı uygulanarak polimer çözeltisinin nano ölçekli çaptaki gözeneklerden geçirilmesiyle nano-lifler üreten şablon sentez yöntemi



Şekil 2.52 Faz ayırma yöntemi ile nano-lif oluşturma

- 4. Elektro eğirme (elektrospinning) yöntemi:** 1934 yılında Formhals, elektrostatik kuvvetlerin kullanımı ile polimerlerden filament lif üretim sürecinin patentini almış ve bu yöntem "elektrospinning" olarak adlandırılmıştır (Formhals 1934). Elektro eğirme yönteminde uygun çözücü/çözücü karışımında bulunan polimer çözeltisinden ya da eriyiğinden lif çekilirken yüksek potansiyelli bir gerilim uygulanarak polimer elektriksel olarak yüklenmektedir. Düzenekten çıkan polimer jeti, karşısında bulunan topraklanmış hedefe doğru akar. Bu süreçte, polimer jeti çok ince lifçiklere ayrılır ve böylece mikro ve nano boyutlarda lifler elde edilir. Şekil 2.53'te elektro eğirme sistemi gösterilmektedir. Elektro eğirme yönteminde enerji kaynağı ve toplayıcı levha (kollektör) toprak bağlantılı olduğu için sistem kapalı

devre şeklinde görülür. Sistemdeki iki elektrottan biri lif çekim çözeltisi ya da eriyiğine daldırılırken, diğeri karşıdaki kollektöre bağlanır. Tüpün arka kısmına yerleştirilen bir pompa, cam/teflon tüp içindeki polimer çözeltisini pipet boyunca uç kısma doğru devamlı bir basınçla iter. Polimer çözeltisine uygulanan elektrik akımı ile bir elektriksel alan oluşturulur. Bu durum, sıvı yüzeyinde bir elektriksel yük birikmesine neden olur ve yüzey gerilimine zıt yönde olan bir kuvvet ortaya çıkar. Sisteme uygulanan gerilim 30 kV'a kadar çıkarılabilir. Elektriksel alanın şiddeti arttığında, iğne ucundaki yarı küresel formdaki sıvı konik bir şekil alacak şekilde uzar. Bu konik şekile literatürde "Taylor Cone" (Taylor Konisi) denir. Elektriksel kuvvet yüzey gerilimini yendiğinde, elektriksel olarak yüklenmiş olan polimer jeti hızla iğne dışına doğru yönelir ve aynı elektriksel yüke sahip parçacıkların birbirini itmesi ilkesi ile polimer jeti çok ince liflere ayrılarak metal bir plakaya düşer (Agarwal vd. 2008, Wang ve Ryan 2011).

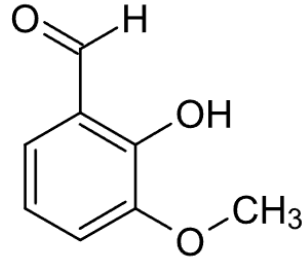


Şekil 2.53 Elektro eğirme sistemi

2.6 Tez Kapsamında Kullanılan Diğer Bileşikler

2.6.1 *o*-Vanilin

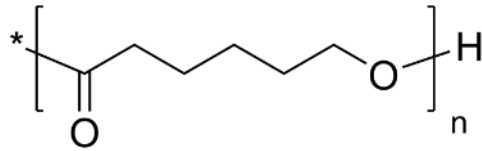
o-Vanilin, aromatik bir aldehit olan vanilin'in izomerlerinden biridir. 2-Hidroksi-3-metoksibenzaldehit olarak da adlandırılan *o*-vanilin, bitki özlerinden ve uçucu yağlardan elde edilen organik bir sarı kristal katıdır. *o*-Vanilin, benzen halkasına bağlı eter, aldehit ve fenol fonksiyonel gruplarını içerir (Şekil 2.54) (Hassan ve Said 2020).



Şekil 2.54 *o*-Vanilin'in açık yapısı

2.6.2 Poli- ϵ -kaprolakton (PCL)

Polikaprolakton (**PCL**), yarı kristal yapıda olan ve biyolojik olarak parçalanabilen sentetik bir poliester türüdür. Benzersiz termal ve mekanik özellikleri nedeniyle çeşitli uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.55) (Kumbar vd. 2014).



Şekil 2.55 **PCL** polimerinin yapısı

PCL, yaklaşık 60°C civarında düşük bir erime noktasına sahiptir. Bu durum enjeksiyon kalıplama ve ekstrüzyon gibi çeşitli üretim yöntemlerinde kolayca işlenebilmesini sağlamaktadır. Ayrıca, yaklaşık -60°C civarında bir cam geçiş sıcaklığına sahiptir. Bu durum da **PCL**'yi çok düşük sıcaklıklarda bile esnek ve sünek tutmaktadır. Bu özellikler, biyolojik olarak parçalanabilirliği de düşünüldüğünde, **PCL**'yi tıbbi cihazlar, ilaç salım sistemleri ve çevre dostu ambalajlar gibi alanlarda popüler bir malzeme haline getirmektedir (Zhang vd. 2005, Udayakumar vd. 2021).

Ester bağlarının hidrolizi yoluyla zamanla parçalanabilme yeteneği, özellikle geçici işlevselliğin gerekli olduğu biyolojik olarak emilebilen implantlar gibi uygulamalarda polimerin çekiciliğini artırmaktadır (Labet ve Thielemans 2009, Tokiwa vd 2009).

PCL, doğal hücre dışı matris üretmek üzere hazırlanan doku iskelelerinde 3B hücre kültürünü desteklemek amacıyla doku mühendisliği uygulamalarında sıklıkla kullanılmaktadır (Zhang vd. 2014, Ogueri vd. 2019). Doku mühendisliği uygulamaları için **PCL**'nin biyobozunurluğu önemlidir. **PCL**, polimer ana zinciri hidrolize olabilen ester gruplarına sahip olduğundan esteraz ve bazı lipaz türü enzimler ile mikroorganizmalar (bakteri ve mantarlar) tarafından parçalanabilir. **PCL**'nin morfolojisine, mol kütlesine ve kristallik derecesine göre bozunma süresi değişkenlik gösterebilir (Tokiwa vd. 2018). **PCL**, ester bağlarının hidrolitik yıkımıyla önce amorf fazlarda sonra kristalin fazlarda bozunmaya uğrar. Bu bozunma işlemi, hidroliz sonucu oluşan karboksilik asit ya da enzimler ile katalizlenir (Uhrich vd. 1999). **PCL**'nin ana zincirinin diğer monomerler kullanılarak kopolimerizasyonu ile modifikasyonu sonucunda bozunma mekanizmasının ve kinetiğinin değiştiği bilinmektedir. Hidrofilik monomerlerin eklenmesi, **PCL** bloklarının kristal yapısını bozmakta böylece daha hızlı su difüzyonu olmakta ve yüksek bozunma oranları elde edilmektedir (Dash, ve Konkimalla, 2012).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Çözücüler ve kimyasal maddeler

Çözücülere ve kimyasallara yönelik üretici firma detayları Çizelge 3.1’de görülmektedir. Gerçekleştirilen deneysel çalışmaların bir bölümü argon ortamında gerçekleştirildi. Bu yolla tepkime verimliliğini artırmak amaçlandı. Tüm tepkimeler belirli zamanlarda ince tabaka kromatografisi ile izlendi. Tamamlandığı tespit edilen tepkimelerden hedeflenen ürünler kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı.

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler ve çözücüler

Adı	Üretici Firma	Adı	Üretici Firma
<i>o</i> -Vanillin	Merck	Diklorometan (CH ₂ Cl ₂)	Merck
1,2-Etandiamin	Merck	Dietil eter	Merck
1,4-Bütandiamin	Merck	Dimetil sülfoksit (DMSO)	Merck
Sodyum asetat (susuz) (CH ₃ COONa)	Merck	Pirolidin	Merck
Metanol (MeOH)	Merck	Piperidin	Merck
Glasiyel asetik asit	Merck	Morfolin	Merck
Kalsiyum sülfat (CaSO ₄)	Merck	1-(2-Aminoetil)pirolidin	Merck
Potasyum karbonat (K ₂ CO ₃)	Merck	1-(2-Aminoetil)piperidin	Merck
Trietilamin (NEt ₃)	Merck	4-(2-Aminoetil)morfolin	Merck
Hekzalklorotrifosfazatrien (N ₃ P ₃ Cl ₆)	Sigma-Aldrich	1,4-dioxa-8-azaspiro [4,5]dekan	Merck
Silikajel 60, 230-400 mesh	Merck	DMEM-F12	Biological Industries
Silikajel 60 P F254	Merck	Poli-ε-kaprolakton	Sigma-Aldrich
Tetrahidrofur (THF)	Merck	[(R)-(-)-2,2,2-Trifloro-1-(9-antril)etanol]	Sigma-Aldrich
Toluen	Merck	Sodyum bor hidrür (NaBH ₄)	Merck
Benzen	Merck	Asetonitril (CH ₃ CN)	Merck
CaO	Merck	Na	Merck

3.1.2 Kullanılan Ekipman ve Cihazlar

Çalışmada elde edilen tüm bileşiklerin yapısı, Çizelge 3.2’de verilen ekipman ve cihazlar yardımı ile incelendi.

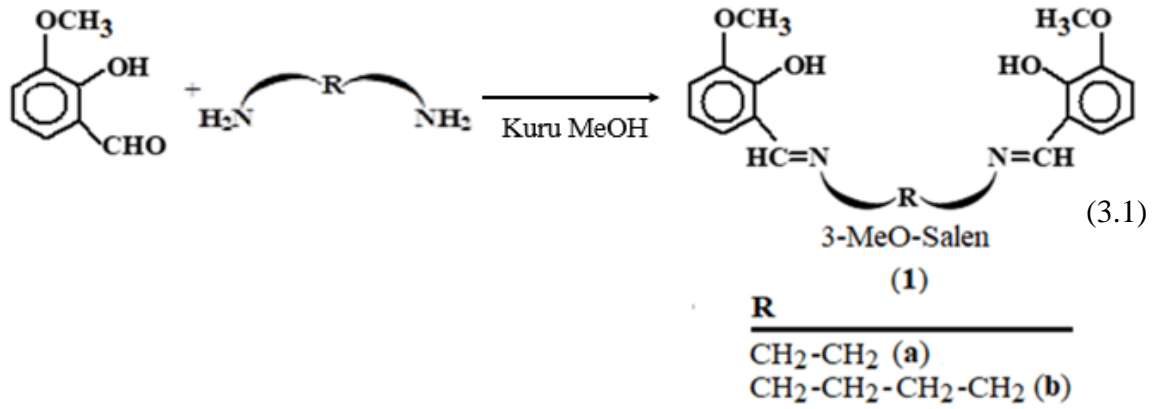
Çizelge 3.2 Kullanılan ekipman ve cihazlar

Adı	Modeli	Bulunduğu Yer
Erim Noktası Tayin Cihazı	Gallenkamp	Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Anorganik Kimya Araştırma Laboratuvarı
IR Spektrumu Kayıt Cihazı	Jasco FT/IR-430	Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü
Element Analizi Tayin Cihazı	LECO CHNS-932	Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Kütle Spektrumu Kayıt Cihazı	Agilent Technologies 6224 time-of-flight (TOF) LC/MS	Bilkent Üniversitesi UNAM Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezi.
¹ H NMR Spektrumu Kayıt Cihazı	Agilent Technologies, Varian Mercury-400BB, 400 MHz, SiMe ₄ , iç standart	Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
¹³ C NMR Spektrumu Kayıt Cihazı	Agilent Technologies, Varian Mercury-400BB, 400 MHz, SiMe ₄ , iç standart	Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
HSQC spektrumu Kayıt Cihazı	Agilent Technologies, Varian Mercury-400BB, 400 MHz, SiMe ₄ , iç standart	Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
³¹ P NMR Spektrumu Kayıt Cihazı	Bruker, 600 MHz	Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
X-ışını Yapı Tayin Cihazı	Enraf-Nonius CAD4 ve Stoe IPDS II Kırınım Cihazı	Gebze Teknik Üniversitesi, Temel Bilimler Fakültesi Kimya Bölümü
Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)	Zeiss EVO 40	Ankara Üniversitesi, Nükleer Bilimler Enstitüsü
Mikroplate Okuyucu	SpectraMax M5, Molecular	Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi
Vakumlu Fırın	Shel Lab Economy 1.7 Cu.Ft.	Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi
Mekanik Test Cihazı	Shimadzu, AGS-X	Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi
Elektro Eğirme Sistemi	New Era	Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Anorganik Kimya Araştırma Laboratuvarı

3.2 Yöntem

3.2.1 3-MeO-Salen bileşikleri (1a ve 1b)'nin sentezi

3-MeO-Salen (**1a** ve **1b**), *o*-vanilin'in 1,2-etandiamin ve 1,4-bütandiamin'in kuru metanol ortamında kondenzasyon tepkimesi sonucunda literatür yönteminden (Dwivedi vd. 2017, Majumdar vd. 2021) yararlanılarak elde edildi (Tepkime 3.1).

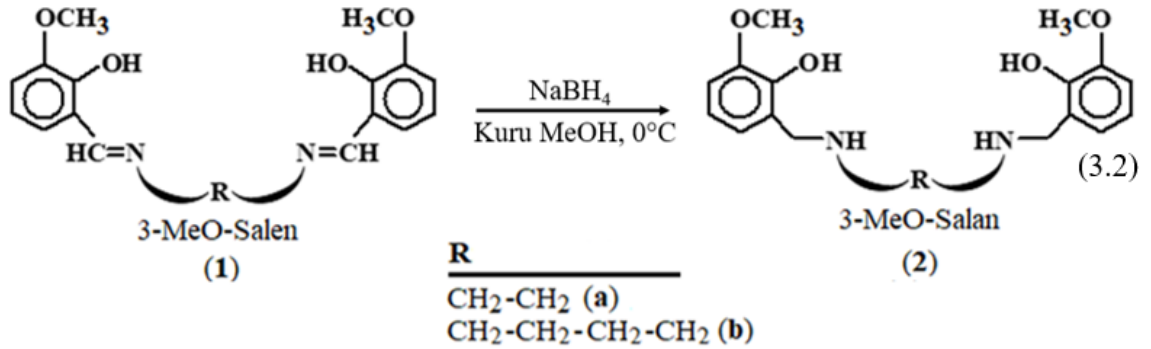


1a: 250 mL hacimli iki ağızlı bir balona 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (*o*-vanilin) (1.83 g, 12.0 mmol)'in 25 mL kuru metanoldeki çözeltisi konuldu. Üzerine 1,2-etandiamin (0.36 g, 6.0 mmol)'in 25 mL kuru metanoldeki çözeltisi damlatma hunisi ile yarım saat içerisinde yavaş yavaş ilave edildi. Oda sıcaklığında 2 saat süre ile karıştırıldı. Sarı renkli katı olarak çöktü. Süzgeç kağıdı ile süzüldü ve soğuk etanol (3 kez) ve dietil eter (1 kez) ile yıkanarak oda koşullarında kurumaya bırakıldı. Verim %90 (1.78 g) e.n: 163.5 °C.

1b: 250 mL hacimli iki ağızlı bir balona 2-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (*o*-vanilin) (2.00 g, 13.1 mmol)'in 25 mL kuru metanoldeki çözeltisi konuldu. Üzerine 1,4-bütandiamin (0.57 g, 6.50 mmol)'in 25 mL kuru metanoldeki çözeltisi damlatma hunisi ile yarım saat içerisinde yavaş yavaş ilave edildi. Oda sıcaklığında 4 saat süre ile karıştırıldı. Sarı renkli katı olarak çöktü. Süzgeç kağıdı ile süzüldü ve soğuk etanol (3 kez) ve dietil eter (1 kez) ile yıkanarak oda koşullarında kurumaya bırakıldı. Verim %97 (2.28 g), e.n: 145 °C.

3.2.2 3-MeO-Salan bileşikleri (2a ve 2b)'nin sentezi

3-MeO-Salan bileşikleri (2a ve 2b), literatür yönteminden (Immel vd. 2012) yararlanılarak sırası ile 3-MeO-Salen bileşikleri (1a ve 1b)'nin 0°C'de kuru metanol ortamında NaBH₄ ile indirgenmesinden elde edildi (Tepkime 3.2).



2a: 250 mL hacimli bir balona 3-MeO-Salen (1a) (2.00 g, 60.0 mmol) ve kuru metanol (150 mL) konuldu. Manyetik karıştırıcıda çözelti sarı renkli bir süspansiyon haline geldi. Ardından buz banyosunda 0 °C'ye soğutuldu. İçerisine NaBH₄ (0.91 g, 240,0 mmol) tek seferde ilave edilerek yavaşça karıştırıldı. Sarı renkli süspansiyon karışımı, indirgenmenin etkisiyle beyaz renkli süspansiyon karışımına dönüştü. 3-Saat karıştırma işleminin ardından ince tabaka ile indirgeme durumu kontrol edildi. Sonrasında 5 mL glasiyel asetik asit ilavesi ile çözelti asidik hale getirildi. Çöken katı ve süzüntü ayrı işlemlere (*Yöntem 1* ve *Yöntem 2*) tabi tutuldu.

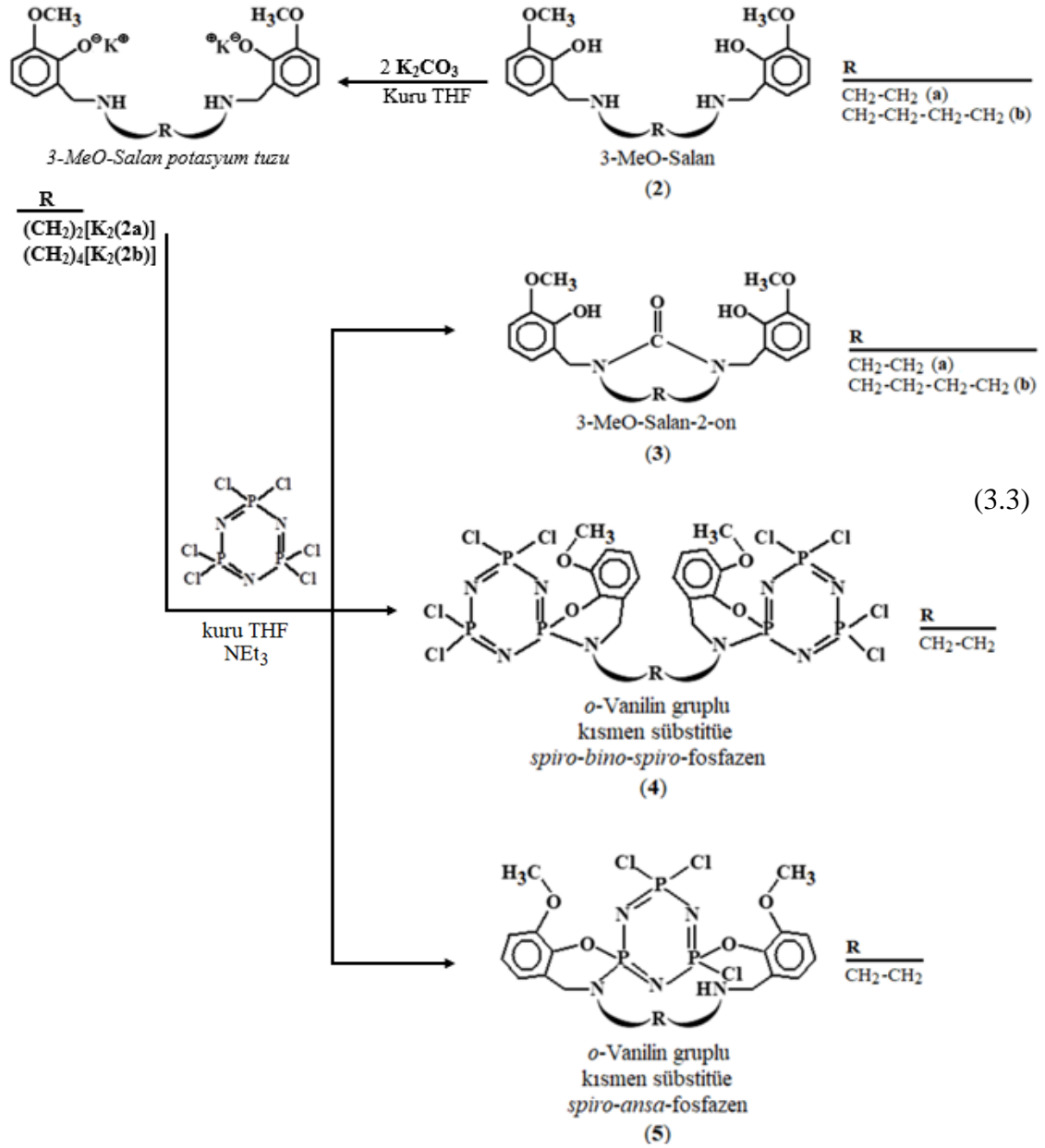
Yöntem 1: Beyaz katı süzgeç kağıdı ile süzülerek soğuk etanol ve dietil eter ile yıkandı ve oda koşullarında kurumaya bırakıldı. Verim: %70 (1.43 g), e.n. 172 °C.

Yöntem 2: Süzüntü alındı ve ardından çözücü kuruluğa kadar vakum altında (maksimum sıcaklık: 50 °C) uzaklaştırıldı. 30 mL saf suyun ilavesi ile oluşan süspansiyona diklorometan (30 mL) ilave edildi. Bu esnada az miktarda sodyum bikarbonat (NaHCO₃) çözeltisi eklenerek ortamda kalabilecek asit nötralleştirildi. Ekstraksiyon işlemi, diklorometan'ın iki kez daha ilavesiyle tekrarlandı. Ekstrakte edilen çözeltiliye sodyum asetat (CH₃COONa) ilave edilerek 1 gece bekletildi. Ardından süzüldü ve süzüntü, evaporatörde kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Ürün diklorometan'dan kristallendirildi. Beyaz katı olarak elde edildi. Verim: %11 (0.23 g), e.n. 176 °C.

2b: 250 mL hacimli bir balona 3-MeO-Salan (**1b**) (2.50 g, 70.0 mmol) ve kuru methanol (120 mL) konuldu. Manyetik karıştırıcıda çözelti sarı renkli bir süspansiyon haline geldi. Ardından buz banyosunda 0 °C'ye soğutuldu. İçerisine NaBH₄ (1.05 g, 280.0 mmol) tek seferde ilave edilerek yavaşça karıştırıldı. Sarı renkli süspansiyon karışımı, indirgenmenin etkisiyle tamamen çözünmüş renksiz bir sıvı haline dönüştü. Yarım saat karıştırma işleminin ardından ince tabaka ile indirgenmenin durumu kontrol edildi. Sonrasında 5 mL glasiyel asetik asit ilavesi ile çözelti asidik hale getirildi. Ardından çözücü kuruluğa kadar vakum altında (maksimum sıcaklık: 50 °C) uzaklaştırıldı. 30 mL saf suyun ilavesi ile oluşan süspansiyona diklorometan (30 mL) ilave edildi. Bu esnada az miktarda sodyum bikarbonat (NaHCO₃) çözeltisi eklenerek ortamda kalabilecek asit nötrleştirildi. Ekstraksiyon işlemi, diklorometan'ın iki kez daha ilavesiyle tekrarlandı. Ekstrakte edilen çözeltiye sodyum asetat (CH₃COONa) ilave edilerek 1 gece bekletildi. Ardından süzüldü ve süzüntü evaporatörde kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Ürün diklorometandan kristallendirildi, beyaz katı olarak elde edildi. Verim: %74 (1.86 g), e.n. 100 °C.

3.2.3 3-MeO-Salan-2-on bileşikleri (**3a** ve **3b**) ve *o*-vanilin gruplu kısmen sübstitüe *spiro-bino-spiro-* (**4**) ve *spiro-ansa-* (**5**) fosfazen türevlerinin sentezi

3-MeO-Salan bileşikleri (**2a** ve **2b**)'nin kuru THF'de ve argon atmosferinde K₂CO₃ ile oluşturulan potasyum tuzları [K₂(**2a**) ve K₂(**2b**)]'nin trietilamin (NEt₃) ortamında N₃P₃Cl₆ ile tepkimesinden 3-MeO-Salan-2-on bileşikleri (**3a** ve **3b**) ve *o*-vanilin gruplu kısmen sübstitüe *spiro-bino-spiro-* (**4**) ve *spiro-ansa-* (**5**) fosfazen türevleri elde edildi (Tepkime 3.3). Bileşikler kolon kromatografisi ile birbirinden ayrıldı. Trietil amin (NEt₃), tepkimelerde oluşan HCl asidini NEt₃.HCl tuzu olarak çöktürerek ortamdan uzaklaştırmak amacıyla kullanıldı.



(**3a**, **4** ve **5**): 250 mL hacimli üç ağızlı bir balona 3-MeO-Salan bileşiği (**2a**) (0.60 g, 1.80 mmol) konuldu. Üzerine 20 mL kuru THF ilave edildi. Tepkime ortamından argon geçirilerek 200 °C’de kızdırılmış K₂CO₃ (0.99 g, 6.66 mmol) ilave edildi ve çözelti manyetik karıştırıcı üzerinde 24 saat boyunca karıştırıldı. Ardından buz banyosu ile 0 °C’ye soğutulan çözeltiye önce trietilamin (NEt₃) (0.73 g, 6.66 mmol) ardından N₃P₃Cl₆’nın (0.63 g, 1.80 mmol) 20 mL kuru THF’deki çözeltisi yaklaşık 30 dakika sürede damlalar halinde eklendi. Nihayi çözelti, oda sıcaklığında 80 saat süreyle karıştırıldı. Tepkime sırasında oluşan tuzlar {NEt₃.HCl, [K₂(**2a**)] ve K₂CO₃’ün aşırısı} süzülerek ayrıldı. Süzüntüye uygulanan ince tabaka kromatografisi sonrasında çözeltide 3 farklı ürünün varlığı belirlendi. Süzüntüdeki THF, döner buharlaştırıcıdan kuruluğa kadar uzaklaştırıldı. THF’nin uzaklaştırılması sonrasında elde edilen katı, 2 mL toluen/THF karışımında (4/1) çözüldü ve aynı çözücü karışımı ile silika dolgulu kolon kromatografisine tabi tutuldu. Bileşikler (**3a**, **4** ve **5**) birbirinden ayrıldı.

(**3a**): Kolon kromatografisinden ilk ayrılan ürün 3-MeO-Salan-2-on (**3a**) bileşiğidir (Rf: 0.8). Çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile beyaz renkli bir katı olarak elde edildi. Katı, toluen’den kristallendirildi. Verim: % 31 (0.20 g), e.n.154 °C.

(**4**): Kolon kromatografisinden ikinci olarak ayrılan ürün, *o*-vanilin gruplu kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevi (**4**)’tür (Rf: 0.6). Çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile beyaz renkli bir katı olarak elde edildi. Katı, toluen’den kristallendirildi. Verim: % 12 (0.18 g), e.n.128 °C.

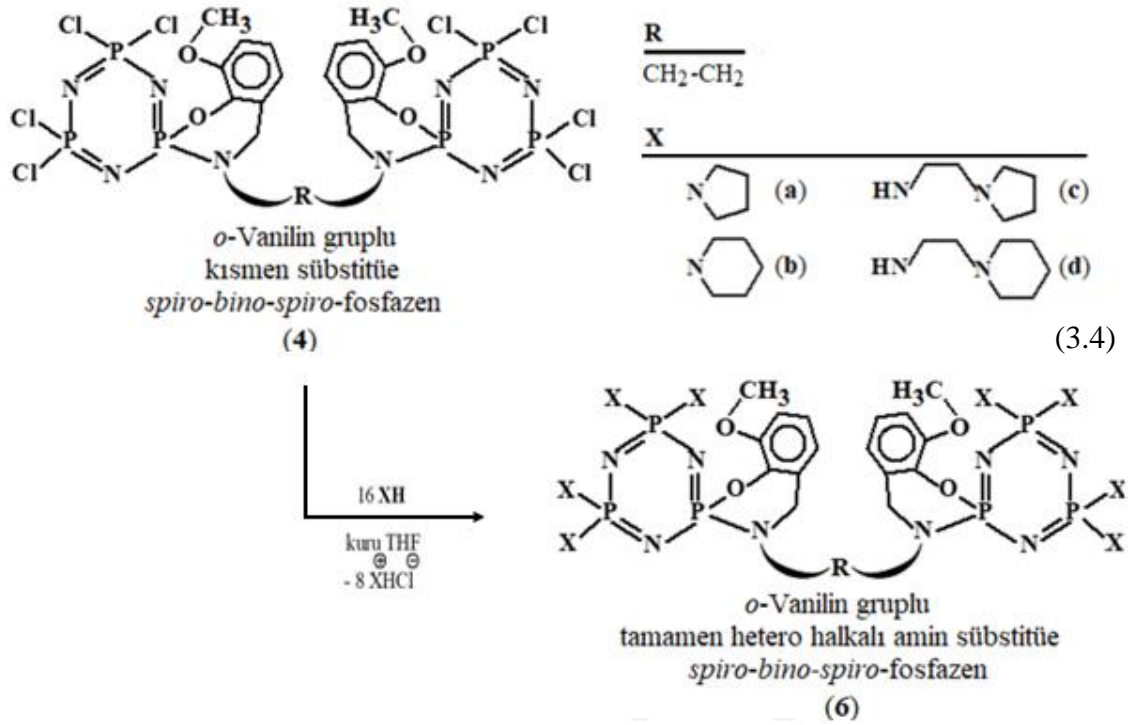
(**5**): Kolon kromatografisinden üçüncü olarak ayrılan ürün, *o*-vanilin gruplu kısmen süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevi (**5**)’tir (Rf: 0.3). Çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile beyaz renkli bir katı olarak elde edildi. Katı, toluen’den kristallendirildi. Verim: %24 (0.25 g), e.n.117 °C.

(**3b**): 250 mL hacimli üç ağızlı bir balona 3-MeO-Salan bileşiği (**2b**) (0.60 g, 1.66 mmol) konuldu. Üzerine 20 mL kuru THF ilave edildi. Tepkime ortamından argon geçirilerek 200 °C’de kızdırılmış K₂CO₃ (0.99 g, 6.66 mmol) ilave edildi ve çözelti

manyetik karıştırıcı üzerinde 24 saat boyunca karıştırıldı. Ardından buz banyosu ile 0 °C'ye soğutulan çözeltiye önce trietilamin (NEt₃) (0.73 g, 6.66 mmol) ardından N₃P₃Cl₆'nın (0.57 g, 1.66 mmol) 20 mL kuru THF'deki çözeltisi yaklaşık 30 dakika sürede damlalar halinde eklendi. Nihayi çözelti, oda sıcaklığında 96 saat süreyle karıştırıldı. Oluşan katı süzülerek ayrıldı. Süzüntüdeki THF, döner buharlaştırıcıdan kuruluğa kadar uzaklaştırıldı. THF'nin uzaklaştırılması sonrasında elde edilen katı, 2 mL toluen/THF karışımında (4/1) çözüldü ve aynı çözücü karışımı ile silika dolgulu kolon kromatografisine tabi tutuldu. Kolon kromatografisinde ayrılan tek ürün, 3-MeO-Salan-2-on (**3b**) bileşiğidir (Rf: 0.3). Çözücü karışımının döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile beyaz renkli bir katı olarak elde edildi. Katı, toluenden kristallendirildi. Verim: %19, (0.12 g), e.n.160 °C.

3.2.4 o-Vanilin gruplu tamamen hetero halkalı amin süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevleri (6)'nın sentezi

o-Vanilin gruplu tamamen hetero halkalı amin [Pir (**6a**), Pip (**6b**), AEPir (**6c**) ve AEPip (**6d**)] süstitüe *spiro-bino-spiro* motifli fosfazenler, kısmen süstitüe fosfazen türevi (**4**)'ün hetero halkalı aminler [sırası ile pirolidin, piperidin, 1-(2-aminoetil)pirolidin ve 1-(2-aminoetil)piperidin]'in aşırısı ile literatür yöntemine (Koçoğlu 2012, Pektaş 2015) göre tepkimeye sokuldu (Tepkime 3.4). Tepkime sırasında açığa çıkan HCl, hetero halkalı aminin'in fazlası ile hetero halkalı amin.HCl tuzu şeklinde çöktürüldü. Tepkime sonunda elde edilen bileşikler, kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve beyaz katılar halinde elde edildi.



(6a): 250 mL hacimli üç ağızlı bir balona *o*-vanilin grublu kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevi (4) (0.50 g, 0,566 mmol)'ün 50 mL THF içerisindeki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon geçirilen çözeltiliye piperidin (0.80 g, 11.3 mmol)'in 15 mL THF'deki çözeltisi 30 dakika sürede damlalar halinde eklendi. 172 saat süreyle oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Oluşan piperidin.HCl ($\text{C}_4\text{H}_9\text{N.HCl}$) tuzu süzüldü ve çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, 2 mL benzen/THF karışımında (8/1) çözülerek silika dolgulu kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözücü karışımının döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, CH_3CN 'den kristallendirildi. Verim: %34 (0.20 g), e.n.264 °C, Rf: 0.21.

(6b): 250 mL hacimli üç ağızlı bir balona *o*-vanilin grublu kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevi (4) (0.50 g, 0,566 mmol)'in 50 mL THF içerisindeki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon geçirilen çözeltiliye piperidin (0.96 g, 11,3 mmol)'in 15 mL THF'deki çözeltisi 30 dakika sürede damlalar halinde eklendi. 40 saat süreyle oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Oluşan piperidin.HCl ($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N.HCl}$) tuzu süzüldü ve çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile

geride kalan katı, 2 mL benzen/THF karışımında (8/1) çözülerek silika dolgulu kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözücü karışımının döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, CH₃CN'den kristallendirildi. Verim: %51 (0.36 g), e.n.124°C, Rf: 0.46.

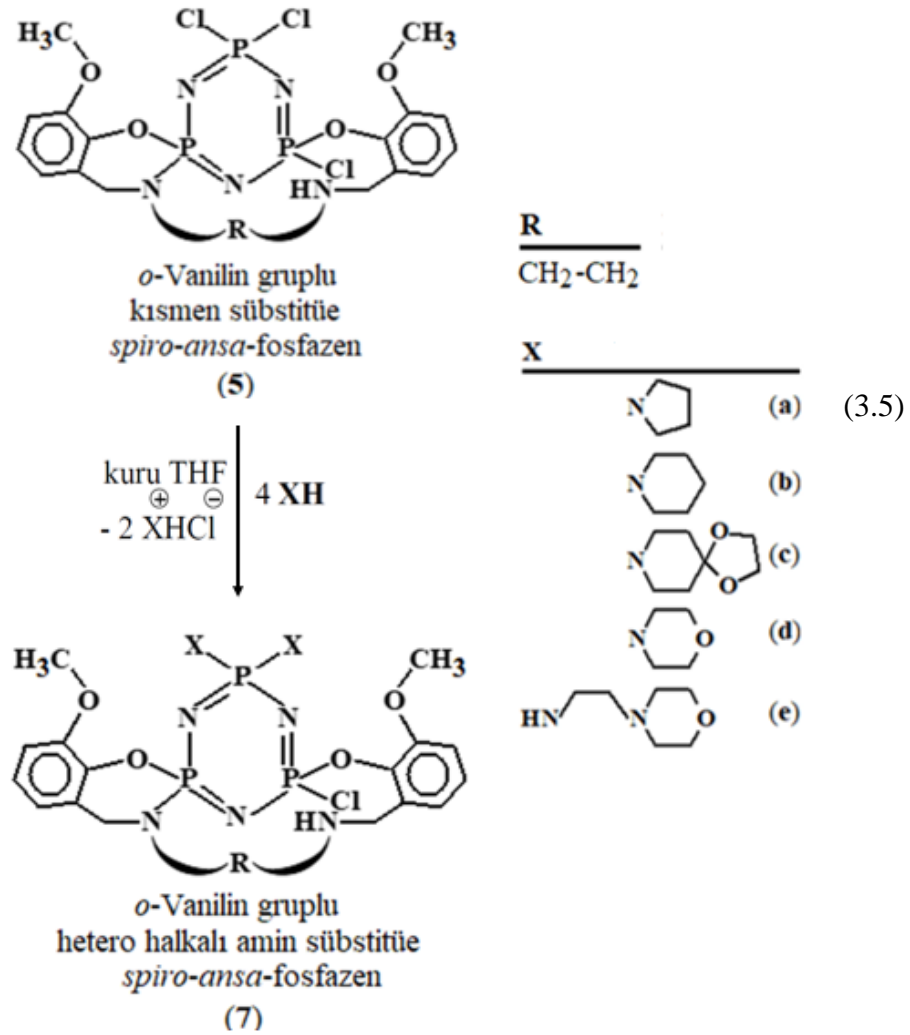
(6c): 250 mL hacimli üç ağızlı bir balona *o*-vanilin gruplu kısmen sübtitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevi (4) (0.50 g, 1.20 mmol)'ün 50 mL THF içerisindeki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon geçirilen çözeltiliye 1-(2-aminoetil)pirolidin (1.29 g, 11,3 mmol)'in 15 mL THF'deki çözeltisi 30 dakika sürede damlalar halinde eklendi. 115 saat süreyle oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Oluşan AEpir.HCl (C₆H₁₄N₂.HCl) tuzu süzüldü ve çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, 2 mL benzen/THF karışımında (3/1) çözülerek silika dolgulu kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözücü karışımının döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile sarı yağimsı bir ürün olarak elde edildi. Verim: %63 (0.53 g), Rf: 0.09.

(6d): 250 mL hacimli üç ağızlı bir balona *o*-vanilin gruplu kısmen sübtitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevi (4) (0.50 g, 1.20 mmol)'ün 50 mL THF içerisindeki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon geçirilen çözeltiliye 1-(2-aminoetil)piperidin (0.53 g, 4.80 mmol)'in 15 mL THF'deki çözeltisi 30 dakika sürede damlalar halinde eklendi. 40 saat süreyle oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Oluşan AEepip.HCl (C₇H₁₆N₂.HCl) tuzu süzüldü ve çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, 2 mL benzen/THF karışımında (3/1) çözülerek silika dolgulu kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözücü karışımının döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile sarı yağimsı bir ürün olarak elde edildi. Verim: %48 (0.43 g), Rf: 0.08.

3.2.5 *o*-Vanilin gruplu kısmen hetero halkalı amin sübtitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevleri (7)'nin sentezi

o-Vanilin gruplu kısmen hetero halkalı amin [Pir (7a), Pip (7b), DSD (7c), Morf (7d) ve AEMorf (7e)] sübtitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevlerinin sentezi için kısmen sübtitüe

spiro-ansa-fosfazen türevi (5) kuru THF’de ve argon atmosferinde hetero halkalı aminler [sırasıyla pirolidin, piperidin, 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD), morfolin ve 4-(2-aminoetil)morfolin]’in aşırısı ile literatür yöntemine (Koçoğlu 2012, Pektaş 2015) göre tepkimeye sokuldu (Tepkime 3.5). Tepkime sırasında açığa çıkan HCl, hetero halkalı aminin fazlası ile hetero halkalı amin.HCl tuzu şeklinde çöktürüldü. Tepkime sonunda elde edilen bileşikler, kolon kromatografisiyle saflaştırıldı.



(7a): 250 mL hacimli üç ağızlı bir balona *o*-vanilin grublu kısmen sübtitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevi (5) (0.50 g, 0.88 mmol)’in 50 mL THF içerisindeki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon geçirilen çözeltiye pirolidin (0.37 g, 4.38 mmol)’in 15 mL THF’deki çözeltisi 30 dakika sürede damlalar halinde eklendi. 172 saat süreyle oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Oluşan pirolidin.HCl ($\text{C}_4\text{H}_9\text{N.HCl}$) tuzu süzüldü ve çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, 2 mL

benzen/THF karışımında (8/1) çözülerek silika dolgulu kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözücü karışımının uzaklaştırılması ile geride kalan katı diklorometan/*n*-hekzan karışımından kristallendirildi. Verim: %27 (0.15 g), e.n.167 °C, Rf: 0.21.

(7b): 250 mL hacimli üç ağızlı bir balona *o*-vanilin gruplu kısmen süstitüe *spiro-ansa* fosfazen türevi (**5**) (0.50 g, 0.88 mmol)'in 50 mL THF içerisindeki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon geçirilen çözeltiliye piperidin (0.53 g, 4.38 mmol)'in 15 mL THF'deki çözeltisi 30 dakika sürede damlalar halinde eklendi. 172 saat süreyle oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Oluşan piperidin.HCl (C₅H₁₁N.HCl) tuzu süzüldü ve çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, 2 mL benzen/THF karışımında (8/1) çözülerek silika dolgulu kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözücü karışımının uzaklaştırılması ile geride kalan katı diklorometan/*n*-hekzan karışımından kristallendirildi. Verim: %33 (0.19 g), e.n.189 °C, Rf: 0.23.

(7c): 250 mL hacimli üç ağızlı bir balona *o*-vanilin gruplu kısmen süstitüe *spiro-ansa* fosfazen türevi (**5**) (0.50 g, 0.88 mmol)'in 50 mL THF içerisindeki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon geçirilen çözeltiliye 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (0.62 g, 4.38 mmol)'in 15 mL THF'deki çözeltisi 30 dakika sürede damlalar halinde eklendi. 112 saat süreyle 180 °C sıcaklıkta manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Oluşan DASD.HCl (C₇H₁₃NO₂.HCl) tuzu süzüldü ve çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, 2 mL benzen/THF karışımında (8/1) çözülerek silika dolgulu kolon kromatografisine tabi tutuldu. Çözücü karışımının uzaklaştırılması ile geride kalan katı diklorometan/*n*-hekzan karışımından kristallendirildi. Verim: %24 (0.16 g), e.n.96 °C, Rf: 0.27.

(7d): 250 mL hacimli üç ağızlı bir balona *o*-vanilin gruplu kısmen süstitüe *spiro-ansa* fosfazen türevi (**5**) (0.50 g, 0.88 mmol)'in 50 mL THF içerisindeki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon geçirilen çözeltiliye morfolin (0.42 g, 4.38 mmol)'in 15 mL THF'deki çözeltisi 30 dakika sürede damlalar halinde eklendi. 112 saat süreyle 180 °C sıcaklıkta manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Oluşan morfolin.HCl (C₄H₉NO.HCl) tuzu süzüldü ve çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, 2 mL benzen/THF karışımında (8/1) çözülerek silika dolgulu kolon kromatografisine tabi

tutuldu. Çözücü karışımının uzaklaştırılması ile geride kalan katı diklorometan/*n*-hekzan karışımından kristallendirildi. Verim: %29 (0.17 g), e.n.96 °C, Rf: 0.48.

(7e): 250 mL hacimli üç ağızlı bir balona *o*-vanilin gruplu kısmen süstitüe *spiro-ansa* fosfazen türevi (5) (0.50 g, 0.88 mmol)'in 50 mL THF içerisindeki çözeltisi konuldu. İçerisinden argon geçirilen çözeltiliye 4-(2-aminoetil)morfolin (0.53 g, 4.80 mmol)'in 15 mL THF'deki çözeltisi 30 dakika sürede damlalar halinde eklendi. 172 saat süreyle oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. Oluşan AEmorf.HCl (C₆H₁₄N₂O.HCl) tuzu süzüldü ve çözücünün döner buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile geride kalan katı, 2 mL benzen/THF karışımında (8/1) çözülerek silika dolgululu kolon kromatografisine tabi tutuldu. Kolondan alınan ürünün, çözücü karışımı uzaklaştırıldı. Sarı yağimsı bir ürün olarak elde edildi. Verim: %49 (0.32 g), e.n.98 °C, Rf: 0.08.

3.3 *In-vitro* Biyolojik Aktivite Çalışmaları

3.3.1 Hücrelerin kültürü ve çoğaltılması

Tez çalışması kapsamında ticari olarak temin edilen ve 2 ila 4. pasajlar arasında -86°C'de stoklanmış olan insan adipoz doku kaynaklı kök hücreler (AKH) (Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells; Normal, Human ATCC® PCS-500-011™) kullanıldı. İnsan AKH'ler laboratuvara transfer edilmesinin ardından 37°C'ye ayarlı su banyosunda çözülerek hacimce %10 fetal sığır serumu, %1 penisilin-streptomisin ve %1 L-glutamin ihtiva eden 5 mL DMEM-F12 besiyeri içerisinde süspanse edildi. Elde edilen hücre süspansiyonu 1100 devir/dakika'da 7 dakika santrifüj edilerek hücre pelleti toplanarak hücre sayımına geçildi. Tripan mavisi temelli hücre sayımını takiben hücreler 6x10³ hücre/cm² olacak şekilde 25 cm²'lik kültür kaplarına tohumlanarak inkübatöre kaldırıldı (%5 CO₂ ve 37°C, Heracell™ 240i, Thermo). İnkübasyon süresince iki günde bir mevcut besiyeri toplanarak atıldı ve taze besiyeri değişimi gerçekleştirildi. Kültür süresince günlük olarak faz-kontrast mikroskopu ile takip edilen hücrelerin kültür kabı zeminini yaklaşık %80 oranında kapladığının gözlenmesinin akabinde standart tripsinleme işlemi yapılarak pasajlandı. Bu aşamada hücreler steril fosfat tamponlu salin (PBS) (pH: 7.4) ile tekrarlı olarak yıkandı ve PBS tamponu içerisinde

hazırlanmış olan %0.05 Tripsin-0.53 mM EDTA çözeltisi ile etkileştirildi. Hücrelerin zeminden kalkması faz-kontrast mikroskobu ile takip edildi. Toplanan hücre süspansiyonu 1100 devir/dakika'da 7 dakika süre ile santrifüjlendi ve toplanan hücre pelleti 1:4 oranında bölünerek kültür sürdürüldü.

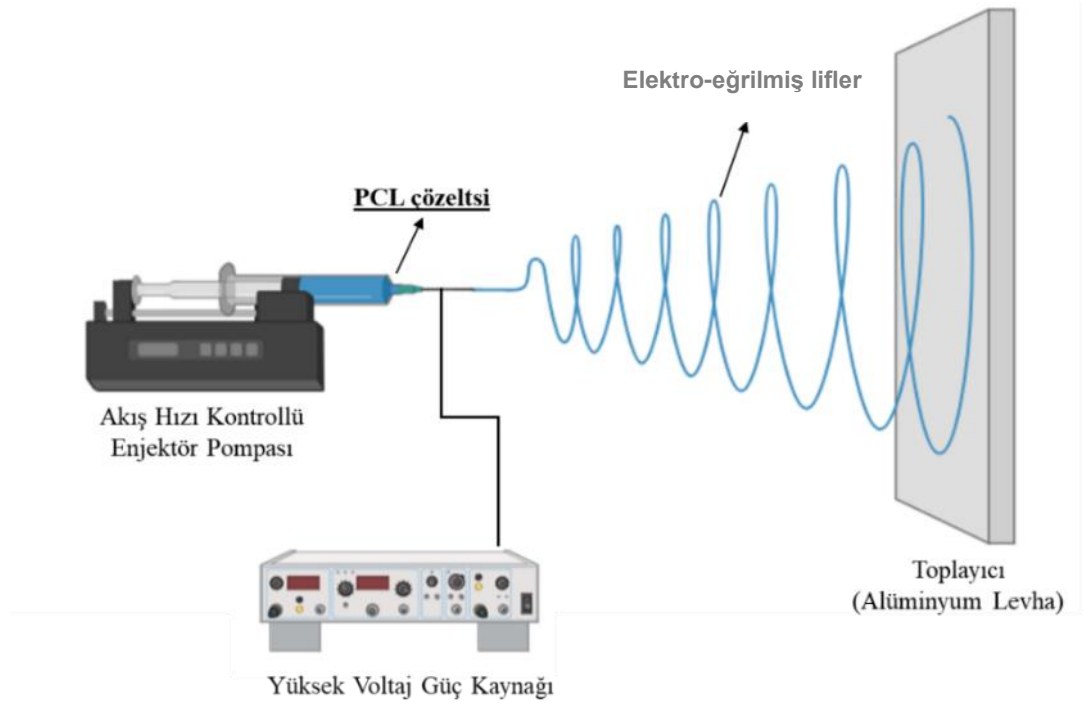
3.3.2 *İn-vitro* sitotoksisite çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin biyoyumluluğunun tespit edilmesi amacıyla insan AKH ile *in-vitro* sitotoksisite çalışmaları TS EN ISO 10993-5:2010 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirilmesi - Bölüm 5: Vücut dışı sitotoksisite deneyleri standardına uygun olarak gerçekleştirildi. Bu kapsamda kültürü sürdürülen insan AKH'leri sitotoksisite çalışmaları amacıyla 5×10^3 hücre/cm² 48 kuyucuklu hücre kültür kaplarına tohumlandı. Kültürde %80 doluluğa ulaştığı gözlenen hücre kültüründen standart büyüme besiyeri ortamdan alındı ve sentezlenen bileşiklerin 4 farklı konsantrasyonda %10'luk dimetil sülfoksit (DMSO) ihtiva eden besiyeri içerisinde hazırlanmış 1 mL hacimdeki çözeltileri ile 48 saat süre ile %5 CO₂ ve 37 °C'ye ayarlı inkübatörde kültüre alındı. Süre sonunda besiyerleri ortamdan uzaklaştırıldı ve hücreler PBS tamponu ile yıkanarak canlılık analizlerine geçildi.

Hücrelerin canlılıkları floresan/absorbans temelli sitotoksisite analiz yöntemi (Thermo Fisher Scientific, alamarBlue[®] Cell Viability Assay, ABD) kullanılarak incelendi. Bu amaçla, ticari kit talimatları doğrultusunda uygun olarak besiyeri ortamdan uzaklaştırıldı ve taze hücre kültür besiyerine %10 oranında alamarBlue[®] reaktifi eklenerek 4 saat süre ile 37 °C sıcaklıkta %5 CO₂-%95 hava şartlarına ayarlı inkübatörde kültüre alındı. Süre sonunda sentezlenen bileşikleri içeren besiyeri ortamdan toplanarak 570 nm dalga boyunda ölçümler alınarak hücrelerin canlılık oranları tayin edildi (SpectraMax M5, Molecular Devices, ABD). Molekülleri ihtiva eden ana besiyeri olan %10 DMSO içeren besiyeri kontrol olarak çalışıldı.

3.4 Doku Mühendisliği İskele Geliştirme Çalışmaları

Tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşiklerin doku mühendisliği uygulamalarına yönelik iskele üretim yöntemlerinde kullanım potansiyelinin değerlendirildiği pilot çalışmalar gerçekleştirildi. Bu kapsamda doku mühendisliği uygulamalarında hücrelerin çoğalmasına, tutunmasına ve göçüne olanak sağlayan yüksek yüzey alanı sunan nano-veya mikro-lif temelli membran üretiminde sıklıkla kullanılan elektro eğirme yönteminden yararlanıldı (Şekil 3.1). Bu amaçla biyouyumluluğu iyi bilinen toz/pellet formundaki poli(ϵ -kaprolakton) (**PCL**) polimeri (Mn: 80.000), son konsantrasyon %10 olacak şekilde diklorometan:metanol (4:1) karşımında çözüldü. Elde edilen polimer çözeltilisine son konsantrasyon 5 mg/mL olacak şekilde sentezlenen bileşikler eklenerek 4-6 saat karıştırıldı. Süre sonunda elde edilen polimer çözeltilisi elektro eğirme sistemine entegre enjektöre yüklendi. Ardından 0.1 mL/dakika akış hızı, 20-25 cm toplayıcı mesafesi ve 16 kV voltaj altında 30 dakika alüminyum toplayıcı yüzeyine membran toplama işlemi sürdürüldü.



Şekil 3.1 Tez çalışması kapsamında kullanılan elektro eğirme cihazının şematik gösterimi

3.5 Elektro-eğrilmiş Membranların Karakterizasyonu

3.5.1 Taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizleri

$N_3P_3Cl_6$ ve sentezlenen bileşikleri ihtiva eden elektro-eğrilmiş membranların morfolojik özelliklerinin incelenmesi amacıyla SEM analizleri geręekleřtirildi. Bu amaçla eş boyutlardaki membranlar karbon bant yardımıyla örnek tutucuya yerleştirildi ve yüzeyleri ince bir tabaka altınla kaplanıp 20 kV altında SEM cihazı yardımıyla analiz edildi (Zeiss, EVO-40).

3.5.2 Lif apı analizleri

Elde edilen elektro-eğrilmiş membranların bileşiklerin katkılanması sonrasında kontrol grubu olarak çalışılan standart **PCL** temelli membranlara göre lif çapı dağılımlarının belirlenmesi amacıyla görüntü analizleri geręekleřtirildi. Bu amaçla farklı magnifikasyonlarda elde edilen SEM mikrograflarında her bir örnek grubu için en az 70 farklı noktadan ImageJ yazılımı yardımıyla lif çapları tayin edilerek lif çapı dağılım diyagramları elde edildi.

3.5.3 Mekanik özelliklerinin incelenmesi

Elde edilen elektro-eğrilmiş membranların bileşiklerin katkılanması ile mekanik davranışlarındaki potansiyel değişimlerin incelenmesi amacıyla çekme testleri geręekleřtirildi. Bu amaçla eş boyutlarda hazırlanan (1 cm x 2 cm) membranlar, Shimadzu AGS-X mekanik test cihazı platformunda çeneler arasına yerleştirildi ve ardından 1 mm/dakika çekme hızı altında membranların maksimum kuvvet ve gerilme dayanımları incelendi.

3.5.4 Kan uyumluluğu

In vitro sitotoksite çalışmalarında, hücre canlılığına katkısı belirleyici oranda fazla olan membranların (**PCL-6b**, **PCL-6d**, **PCL-7c** ve **PCL-7d**) her biri için kan uyumluluk testleri ISO 10993-4:2017 standardına uygun olarak gerçekleştirildi. Bu amaçla her biri eş boyut ve ağırlıkta kesilmiş membranlar 1 saat boyunca 254 nm’de UV ışığı kullanılarak sterilize edildi ve ardından 1 saat boyunca 37 °C’de orbital bir çalkalayıcı üzerinde PBS ile 1:20 oranında seyreltilmiş tam kan ile etkileştirildi. İnkübasyondan sonra örnekler çıkarıldı ve kan 1500 devir/dakikada 10 dakika süre ile santrifüj edildi (Allegra X-15R Beckman Coulter, Brea, CA, ABD). Son aşamada toplanan süpernatandan 545 nm’de absorbans ölçümleri alınarak % hemoliz değeri tayin edildi.

3.5.5 İnsan AKH’lerin 3B biyoiskeleler üzerinde çoğalma kapasitesinin ve canlılığının tayini

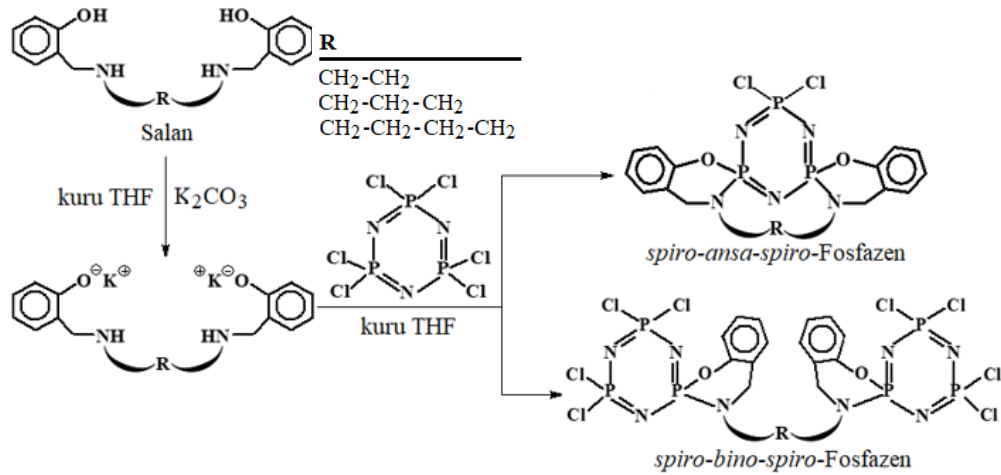
Elektro eğirme işleminin ardından, bileşiklerin katkılarının üç-boyutlu şartlarda değerlendirilmesi amacıyla *in-vitro* hücre kültürü temelli çalışmalar gerçekleştirildi. Bu amaçla eş boyutta hazırlanan sentezlenen molekülleri ihtiva eden membranlar hücre kasnaklarına yerleştirilerek UV altında 2 saat ile sterilizasyon işlemine alındı. Sterilizasyonun ardından kültürü sürdürülen insan AKH’ler 2×10^5 hücre/cm² yoğunlukta büyüme besiyeri içerisinde süspansiyon edilerek tohumlama işlemi gerçekleştirildi ve hücre ihtiva eden biyohibrit doku taslakları %5 CO₂ ve 37 °C’ye ayarlı inkübatörde kültüre alındı. Süre sonunda besiyerleri ortamdaki uzaklaştırıldı ve membranlar PBS tamponu ile yıkanarak canlılık analizlerine geçildi. Hücrelerin canlılıkları floresan/absorbans temelli sitotoksisite analiz yöntemi (Thermo Fisher Scientific, alamarBlue[®] Cell Viability Assay, ABD) kullanılarak incelendi. Bu amaçla, ticari kit talimatları doğrultusunda uygun olarak besiyeri ortamdaki uzaklaştırıldı ve taze hücre kültür besiyerine %10 oranında alamarBlue[®] reaktifi eklenerek 4 saat süre ile 37 °C sıcaklıkta %5 CO₂-%95 hava şartlarına ayarlı inkübatörde kültüre alındı. Süre sonunda reaktifi içeren besiyeri ortamdaki toplanarak 570 nm dalga boyunda ölçümler alınarak hücrelerin canlılık oranları tayin edildi (SpectraMax M5, Molecular Devices, ABD).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1 Bileşiklerin Sentezi

Bu çalışmada, *o*-vanilin'in kuru MeOH'de 1,2-etandiamin ve 1,4-bütandiamin ile etkileştirilmesinden 3-MeO-Salen bileşikleri (**1a** ve **1b**) elde edildi. 3-MeO-Salen bileşikleri (**1a** ve **1b**)'nin kuru MeOH'de NaBH₄ ile indirgenmesinden 3-MeO-Salan bileşikleri (**2a** ve **2b**) hazırlandı. 3-MeO-Salan-2-on bileşiği (**3a**) ve *o*-vanilin gruplu kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro*- (**4**) ve *spiro-ansa*- (**5**) fosfazen türevleri, 3-MeO-Salan bileşiği (**2a**)'nın kuru THF'de K₂CO₃ ile tepkimesinden elde edilen potasyum tuzu [K₂(**2a**)]'nin NEt₃ varlığında kuru THF'de ve argon atmosferinde halkalı trimer N₃P₃Cl₆ ile etkileştirilmesinden sentezlendi. 3-MeO-Salan-2-on bileşiği (**3b**) ise 3-MeO-Salan bileşiği (**2b**)'nin kuru THF'de K₂CO₃ ile tepkimesinden elde edilen potasyum tuzu [K₂(**2b**)]'nin NEt₃ varlığında kuru THF'de ve argon atmosferinde halkalı trimer N₃P₃Cl₆ ile etkileştirilmesi sırasında sentezlendi. NEt₃, tepkimede açığa çıkan HCl asiti, NEt₃.HCl tuzu oluşturarak ortamdan uzaklaştırmak için kullanıldı.

Salan bileşiklerinin N₃P₃Cl₆ ile tepkimelerinde, tepkimede açığa çıkan HCl asiti tutmak için ya Salan bileşiklerinin aşırısı (1 ekivalent N₃P₃Cl₆ ve 2 ekivalent Salan bileşiği) ya da NEt₃'ün aşırısı (1 ekivalent N₃P₃Cl₆ ve 2 ekivalent NEt₃) kullanılmaktadır. Tepkime sonrasında ise iki farklı motife (*spiro-bino-spiro* ve *spiro-ansa-spiro*) sahip fosfazen türevi sentezlenmektedir (Koçoğlu 2012, Başterzi 2013, Koçak vd. 2013, Başterzi vd. 2015) (Şekil 4.1). Ancak NEt₃'ün kullanılmasına bağlı olarak *spiro-bino-spiro* ve *spiro-ansa-spiro* motiflerine sahip bileşiklerin verimi farklı olabilmektedir. NEt₃ yokken yani Salan bileşiklerinin aşırısı kullanıldığında *spiro-bino-spiro* motifli fosfazen türevlerinin veriminin *spiro-ansa-spiro* motifli fosfazen türevlerinin veriminden daha fazla olduğu, NEt₃ varlığında ise tam tersi durumun yani *spiro-ansa-spiro* motifli bileşiklerin veriminin *spiro-bino-spiro* motiflilerinkine göre daha fazla olduğu görülmüştür (Koçoğlu 2012, Başterzi 2013, Koçak vd. 2013, Başterzi vd. 2015).

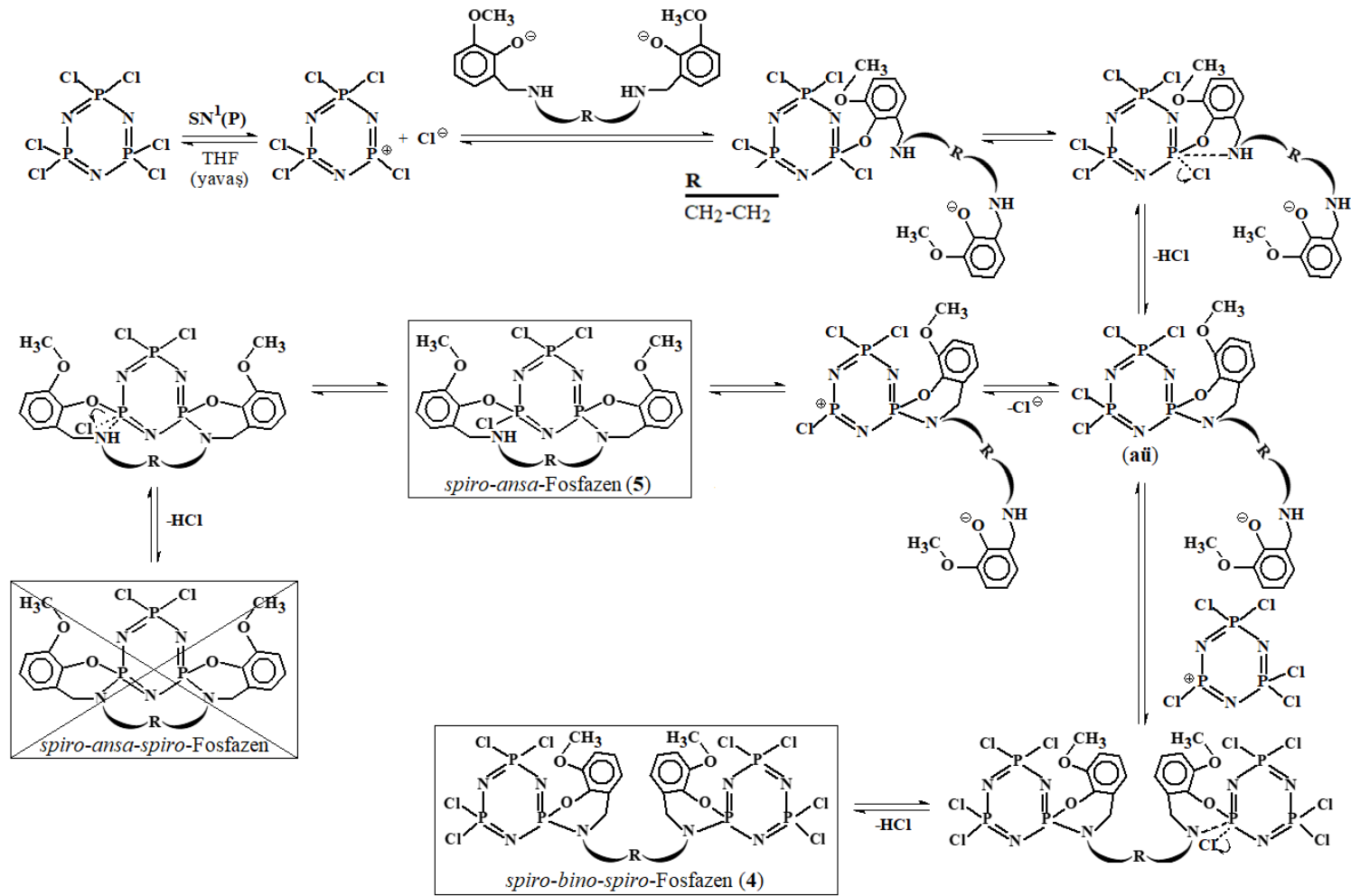


Şekil 4.1 $N_3P_3Cl_6$ 'nın Salan bileşikleriyle tepkimesinden oluşan *sas* ve *sbs* motifli fosfazen türevlerinin sentezi

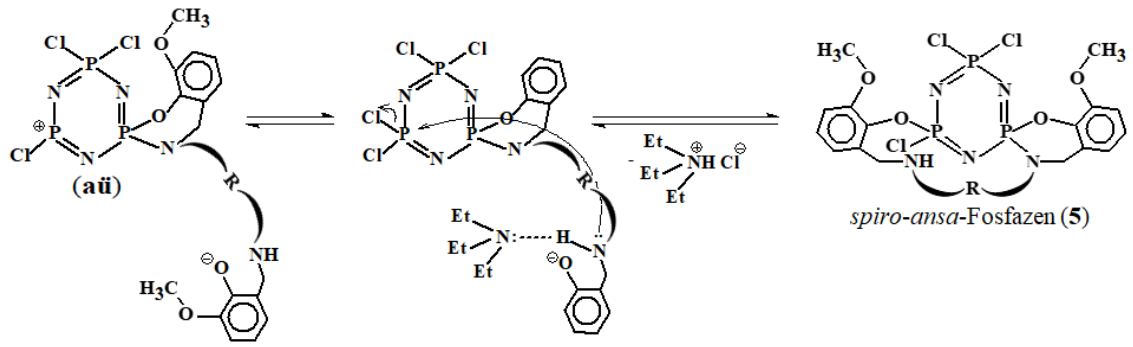
Tez çalışmalarında *o*-vanilin grublu kısmen süstitüe fosfazen türevleri (**4** ve **5**)'in sentezi NEt_3 varlığında gerçekleştirildi. *o*-MeO-Salan bileşiği (**2a**)'nın NEt_3 varlığında $N_3P_3Cl_6$ ile tepkimesinden *spiro-bino-spiro* (**4**) ve *spiro-ansa* (**5**) motifli fosfazen türevleri elde edildi. Bu motiflerin oluşmasını gösteren tepkime mekanizması Şekil 4.2'de görülmektedir. $N_3P_3Cl_6$ 'nın 3-MeO-Salan bileşiği ile tepkimesi, $S_N^1(P)$ mekanizması üzerinden yürümektedir. Bu tepkime, $N_3P_3Cl_6$ halkasından bir klorür anyonunun ayrılması ile fosfazyum katyonunun $[N_3P_3Cl_5]^+$ oluşumu ile başlamaktadır. 3-MeO-Salan bileşiği (**2a**)'nın fenolik oksijeninin pozitif yüklü fosfora bağlanması ile tepkime devam etmektedir. P-atomuna fenolik oksijeni ile bağlanan grubun hacimli olması nedeni ile gruptaki N-atomunun aynı fosfor atomuna atak yapması ve yapıdan HCl asidinin ayrılması ile 6-üyelili *spiro* motifine sahip bir ara ürün (**ai**) oluşmaktadır. Bu nedenle öncelikli olarak *spiro* motifi oluşmakta, *ansa* ve *bino* motifleri ise oluşmamaktadır. *spiro-bino-spiro* ve *spiro-ansa* motiflerinin oluşması, bu ara ürün üzerinden gerçekleşmektedir. Ara ürün (**ai**)'nün fenolik oksijeninin başka bir $N_3P_3Cl_6$ halkasının P-atomuna atak yapması ile *spiro-bino-spiro* motifi, aynı $N_3P_3Cl_6$ halkasının diğer bir fosfor atomuna atak yapması ile *spiro-ansa* motifi oluşmaktadır. Tepkime NEt_3 varlığında gerçekleştirildiğinde NEt_3 ara ürün (**ai**)'nün $ArCH_2NH$ hidrojeni ile hidrojen bağı vererek $ArCH_2NH$ azotunun fosfora atak yapmasını kolaylaştırmaktadır (Şekil 4.3). Bu durum, tepkimenin *spiro-ansa* motifinin oluşumu yönünde ilerlemesine neden olmaktadır. Dolayısıyla *spiro-ansa* motifli fosfazen türevi

(5), *spiro-bino-spiro* motifli fosfazen türevi (4)'ten daha yüksek verimle oluşmaktadır. *spiro-ansa* motifinden sonra tepkime daha ileriye gidememekte ve OMe grubunun yarattığı sterik engel nedeni ile *spiro-ansa-spiro* motifinin oluşumu gerçekleşmemektedir. Tepkime sonrasında bu türevlerin yanında fosfazen halkası içermeyen 3-MeO-Salan-2-on bileşiği (3a) da elde edildi. Bu üç bileşik, kolon kromatografisi ile birbirinden ayrıldı. Diğer taraftan 3-MeO-Salan (2b)'nin NEt_3 varlığında THF'de $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ ile tepkimesinden *spiro-bino-spiro* ve *spiro-ansa* motifli fosfazen türevleri elde edilemedi (Şekil 4.4). Tepkime sonrasında 3-MeO-Salan-2-on bileşiği (3b) elde edildi. Bu durum, 3-MeO-Salan (2b)'nin tamamının 3-MeO-Salan-2-on bileşiği (3b)'ye dönüştüğünü ve $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ ile etkileşebilecek potasyum tuzu $[\text{K}_2(2b)]$ 'nin tepkime ortamında kalmadığını düşündürmektedir (Şekil 4.4). Ayrıca 3-MeO-Salan (2a)'dan 3-MeO-Salan-2-on (3a)'nın elde edilme tepkimesi ile karşılaştırıldığında, tepkime koşulları aynı olduğundan 3-MeO-Salan (2b)'den 3-MeO-Salan-2-on (3b)'nin daha hızlı elde edildiği söylenebilir.

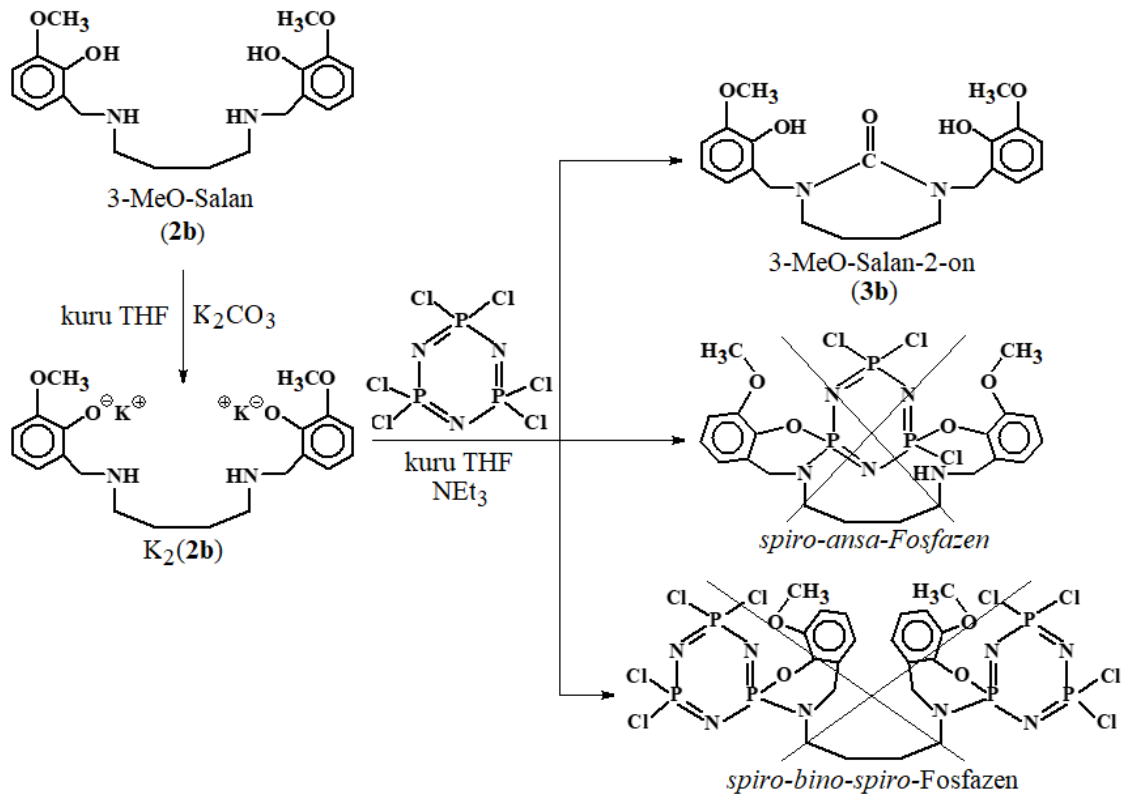
3-MeO-Salan (2a ve 2b)'nin kuru THF ortamında K_2CO_3 ile etkileştirilmesinden de 3-MeO-Salan-2-on (3a ve 3b) bileşiklerinin elde edildiği görüldü (Şekil 4.5). Bu durum, 3-MeO-Salan-2-on bileşikleri (3a ve 3b)'nin oluşumunda NEt_3 'ün ve $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 'nın etkisinin olmadığını gösterdi. Salan-2-on motifi, literatürde bilinen bir motif değildir. Bu nedenle bu motifin Salan motifinden oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak tepkimenin 3-MeO-Salan yapısındaki iki NH grubunun öncelikli olarak K_2CO_3 'ten gelen CO_3^{2-} iyonuna H-bağı ile bağlanması ile H_2CO_3 oluşumu ve sonrasında yapıdan H_2O 'nun ayrılması şeklinde ilerlediği düşünülmektedir. Ayrıca Salan bileşiklerinin K_2CO_3 ile tepkimelerinden bu motifin gözlenmemesi (Şekil 4.1), Salan-2-on motifinin oluşumunda *o*-konumundaki metoksi (OCH_3) grubunun varlığının etkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca Salan bileşiklerinin $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ ile tepkimelerinden nihayi üründe *spiro-ansa-spiro* motifinin gözlenmesi ya da *spiro-ansa* motifinin hızlı bir şekilde *spiro-ansa-spiro* motifine dönüşmesi (Şekil 4.1), *o*-MeO-Salan bileşiği (2a)'nın $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ ile verdiği tepkimede, tepkimenin *spiro-ansa-spiro* motifi basamağına gidemeyip *spiro-ansa* motifi basamağında sonlanması, yine *o*-konumundaki metoksi (OCH_3) grubunun varlığının önemli olduğunu vurgulamaktadır (Şekil 4.3).



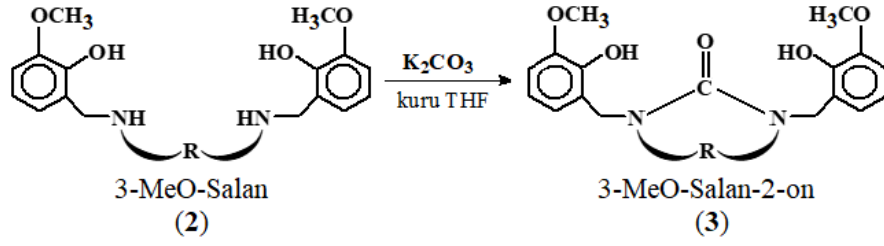
Şekil 4.2 *spiro-ansa-*, *spiro-ansa-spiro-* ve *spiro-bino-spiro-*Fosfazen motiflerinin oluşum mekanizması



Şekil 4.3 Ara ürün (aü)'den *spiro-ansa* motifinin oluşmasında NEt_3 'ün rolü



Şekil 4.4 $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ 'nın 3-MeO-Salan bileşiği (2b) ile tepkimesi



Şekil 4.5 3-MeO-Salan (**2a** ve **2b**)’den 3-MeO-Salan-2-on (**3a** ve **3b**)’nin sentezi

o-Vanilin gruplu tamamen hetero halkalı amin [Pir (**6a**), Pip (**6b**), AEPir (**6c**) ve AEPip (**6d**)] süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazenler, kısmen süstitüe fosfazen türevi (**4**)’ün hetero halkalı aminler [sırası ile pirolidin, piperidin, 1-(2-aminoetil)pirolidin ve 1-(2-aminoetil)piperidin]’in aşırısı ile tepkimesinden sentezlendi.

o-Vanilin gruplu kısmen hetero halkalı amin [Pir (**7a**), Pip (**7b**), DASD (**7c**), Morf (**7d**) ve AEMorf (**7e**)] süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevleri, kısmen süstitüe fosfazen türevi (**5**)’in hetero halkalı aminler [sırası ile pirolidin, piperidin, 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan, morfolin ve 4-(2-aminoetil)morfolin]’in aşırısı ile tepkimesinden elde edildi.

Hetero halkalı aminlerin aşırısı, tepkimelerde açığa çıkan HCl asidi hetero halkalı amin.HCl tuzu oluşturarak tutmak amacı ile kullanıldı. *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevleri stereojenik fosfor merkezi içermezken, *spiro-ansa*-fosfazen türevlerinde birbirine eşdeğer olmayan iki stereojenik fosfor merkezi bulunmaktadır.

4.2 Sentezlenen Bileşiklerin Element Analizi Sonuçları

Sentezlenen bileşikler vakum etüvünde iyice kurutulduktan sonra element analizleri yaptırıldı. 3-MeO-Salen (**1a** ve **1b**), 3-MeO-Salan (**2a** ve **2b**), 3-MeO-Salan-2-on (**3a** ve **3b**) ve *o*-vanilin gruplu kısmen (**4** ve **5**) ve hetero halkalı amin süstitüe *spiro-bino-spiro*- [Pir (**6a**), Pip (**6b**), AEPir (**6c**), AEPip (**6d**)] ve *spiro-ansa*- [Pir (**7a**), Pip (**7b**), DASD (**7c**)] fosfazen türevlerinin element analizi sonuçlarının hesaplanan değerler ile uyumlu olduğu gözlemlendi (Çizelge 4.1). Bu nedenle elde edilen sonuçlar, sentezlenen bileşikler için düşünülen yapıları doğrulamaktadır. Ancak Morf (**7d**) ve AEMorf (**7e**) süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevleri için element analizi sonuçları, hesaplanan değerler ile uyumlu görülmedi.

Çizelge 4.1 Element analizi sonuçları [Analiz (hesaplanan)]

Bileşik No	Kapalı Formülü	Mol Kütlesi	%C	%H	%N
(1a)	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₄	328.36	65.70 (65.84)	6.08 (6.14)	8.34 (8.53)
(1b)	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄	356.42	67.03 (67.40)	6.34 (6.79)	7.56 (7.86)
(2a)	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄	332.42	64.95 (65.04)	7.46 (7.28)	8.23 (8.43)
(2b)	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₄	360.45	66.32 (66.64)	7.54 (7.83)	7.43 (7.77)
(3a)	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₅	358.39	63.37 (63.37)	5.89 (6.19)	7.82 (12.71)
(3b)	C ₂₁ H ₂₆ N ₃ O ₅	386.45	62.98 (62.98)	6.54 (6.54)	10.49 (10.72)
(4)	C ₁₈ H ₂₀ Cl ₈ N ₈ O ₄ P ₆	881.85	24.52 (24.52)	2.29 (2.29)	11.91 (12.71)
(5)	C ₁₈ H ₂₁ Cl ₃ N ₅ O ₄ P ₃	570.66	37.45 (37.88)	3.56 (3.71)	12.35 (12.27)
(6a)	C ₅₀ H ₈₄ N ₁₆ O ₄ P ₆	1159.17	51.37 (51.81)	7.11 (7.30)	19.53 (19.33)
(6b)	C ₅₈ H ₁₀₀ N ₁₆ O ₄ P ₆	1271.28	54.23 (54.79)	7.67 (7.93)	17.44 (17.63)
(6c)	C ₆₆ H ₁₂₄ N ₂₄ O ₄ P ₆	1503.72	52.11 (52.72)	8.11 (8.31)	22.55 (22.36)
(6d)	C ₇₄ H ₁₄₀ N ₂₄ O ₄ P ₆	1615.94	56.18 (55.00)	8.27 (8.73)	20.05 (20.80)
(7a)	C ₂₆ H ₃₇ ClN ₇ O ₄ P ₃	639.99	48.33 (48.79)	8.27 (5.83)	15.04 (15.32)
(7b)	C ₂₈ H ₄₁ ClN ₇ O ₄ P ₃	668.05	49.98 (50.34)	6.22 (6.19)	14.78 (14.68)
(7c)	C ₃₂ H ₄₅ ClN ₇ O ₈ P ₃	784.12	48.87 (49.01)	5.15 (5.78)	12.18 (12.50)
(7d)	C ₂₆ H ₃₇ ClN ₇ O ₆ P ₃	671.99	49.31 (46.47)	6.37 (5.55)	15.23 (14.59)
(7e)	C ₃₀ H ₄₇ ClN ₉ O ₆ P ₃	758.13	49.43 (47.53)	7.31 (6.25)	15.76 (16.63)

4.3 Sentezlenen Bileşiklerin Kütle Spektrumu İle İlgili Yorumlar

Sentezlenen bileşiklerin elektrospray iyonization yöntemine (ESI-MS) göre kaydedilen kütle spektrumu EK 1’de ve kütle spektrumu verileri Çizelge 4.2’de verildi. Fosfazen türevlerinin kütle, ³⁵Cl izotopu esas alınarak hesaplandı.

Çizelge 4.2 Sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumu verileri

Bileşik No	İyon	Kütlesi (m/z)	Bileşik Ma
(1a)	[MH] ⁺	329.123	328.36
(1b)	[M] ⁺	356.159	356.42
(2a)	[MH] ⁺	333.149	332.42
(2b)	[MH] ⁺	361.182	360.45
(3a)	[M-H] ⁻	357.135	358.39
(3b)	[M-H] ⁻	385.162	386.448
(4)	[M] ⁺	881.911	881.85
(5)	[MH] ⁺	571.938	570.66
(6a)	[MH-2Pyr] ⁺ [M+6H-8Pyr] ⁺	1019.210 604.159	1159.17
(6b)	[M+4H] ⁺	1275.379	1271.288
(6c)	[4AEPir +H]	457.291	1503.72
(6d)	[8AEPip +H] [M-8AEPip]	1025.263 589.148	1615.94
(7a)	[MH] ⁺	640.136	639,99
(7b)	[M] ⁺	668.162	668.05
(7c)	[2DASD-2H] ⁺	281.092	784.12
(7d)	[M+K+7H] ⁺	718.261	671.99
(7e)	[M-AEM] ⁺ [M-Cl] ⁺	628.096 722.225	758.13

4.4 IR Spektrumu İle İlgili Yorumlar

4.4.1 Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumu

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumu EK 2’de ve IR spektrumu verileri Çizelge 4.3’te sunuldu.

Çizelge 4.3 Sentezlenen bileşiklerin karakteristik IR spektrumu verileri ($\nu \text{ cm}^{-1}$)

Bileşik No	$\nu_{\text{C-H (arom.)}}$	$\nu_{\text{C-H (alif.)}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	$\nu_{\text{P=N}}$	$\nu_{\text{P-Cl}}$	$\nu_{\text{C-N}}$	$\nu_{\text{N-H}}$	$\nu_{\text{C-O}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N}}$
(1a)	3046	2848 2931	1537	–	–	1244	–	–	–	1631
(1b)	3057	2929 2850	1539	–	–	1269	–	–	–	1534
(2a)	3015	2859 2838	1590	–	–	1276	3307	–	–	–
(2b)	–	2935 2826	1588	–	–	1276	3279	1160	–	–
(3a)	3065	2938 2838	1592	–	–	1252	–	–	1661	–
(3b)	3077	2946	1581	–	–	1269	–	1157	1534	–
(4)	–	2938 2890	1594	1178 1230	593	1273	–	1154	–	–
(5)	–	2944 2837	1581	1173 1228	588	1273	3397	1136	–	–
(6a)	–	2849 2938	1582	1177 1215	–	1267	–	1124	–	–
(6b)	–	2851 2920	1581	1179 1244	–	1280	–	1139	–	–
(6c)	–	2851 2932	1584	1176	–	1270	3279	–	–	–
(6d)	–	2850 2938	1582	1178	–	1270	3299	1134	–	–
(7a)	–	2875 2931	1576	1176 1244	597	1271	–	1141	–	–
(7b)	3095	2851 2920	1581	1179 1244	597	1280	–	1139	–	–
(7c)	–	2869	1584	1180	596	1272	–	1140	–	–
(7d)	–	2920	1583	1194	591	1272	–	1144	–	–
(7e)	3063	2850 2937	1582	1178	539	1270	3288	1134	–	–

Tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşiklerin tamamı benzen halkası içermektedir. Buna bağlı olarak bileşiklerin bir kısmının IR spektrumunda 3077-3015 cm^{-1} arasında tipik aromatik C-H bağlarına ait gerilme titreşimleri gözlenirken, bileşiklerin tamamında 1594-1537 cm^{-1} arasında C=C bağlarına ait gerilme titreşimleri görülmektedir.

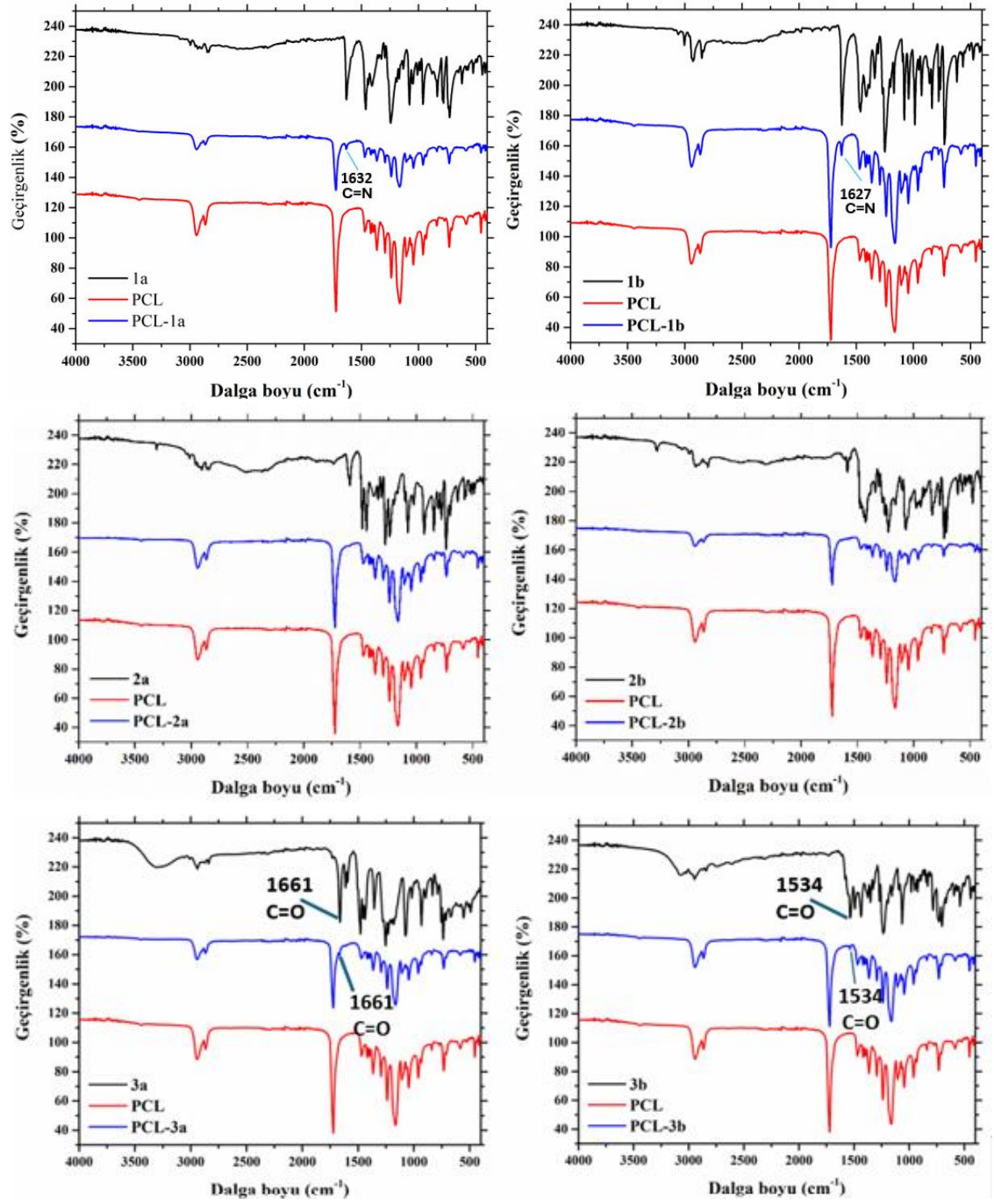
3-MeO-Salen bileşikleri (**1a** ve **1b**) için karakteristik olan C=N bandı sırası ile 1631 ve 1625 cm^{-1} 'de gözlenirken, bu bileşiğin indirgenmesiyle elde edilen 3-MeO-Salan bileşikleri (**2a** ve **2b**)'nin IR spektrumunda bu gerilme titreşimleri kaybolmakta ve sırası ile 3307 ve 3279 cm^{-1} 'de N-H gerilme titreşimleri ortaya çıkmaktadır. 3-MeO-Salan-2-on bileşikleri (**3a** ve **3b**)'nin IR spektrumunda 1661-1531 cm^{-1} arasında bu bileşikler için çok karakteristik olan C=O gerilme titreşimleri görülmektedir.

Sentezlenen tüm fosfazen türevleri (**4**, **5**, **6a-6d**, **7a-7e**) için karakteristik olan P=N bağlarına ait gerilme titreşimleri, 1225-1194 cm^{-1} arasında gözlenmektedir. Kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro-* (**4**) ve *spiro-ansa-* (**5**, **7a-7e**) fosfazen türevleri için 597-539 cm^{-1} 'de P-Cl bağlarına ait gerilme titreşimleri gözlenmekte, tamamen hetero halkalı amin süstitüe *spiro-bino-spiro-*fosfazen türevleri (**6a-6d**)'nin IR spektrumunda P-Cl bağlarına ait gerilme titreşimleri kaybolmaktadır. Bu durum, kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro-*fosfazen türevi (**4**)'ün hetero halkalı aminler (Pir, Pip, AEpir ve AEPip) ile tamamen süstitüe olduğunu, dolayısı ile fosfazen türevleri (**6a-6d**)'nin sentezlendiğini göstermektedir. P-atomlarına bağlı süstitüentlerde N-H grubu bulunduran hetero halkalı amin süstitüe fosfazen türevleri [**6c** (AEPir), **6d** (AEPip) ve **7e** (AEMorf)]'nin IR spektrumunda sırası ile 3279, 3299 ve 3288 cm^{-1} 'de N-H gerilme titreşimleri görülmektedir.

4.4.2 Sentezlenen bileşik katkılı PCL membranların IR spektrumu

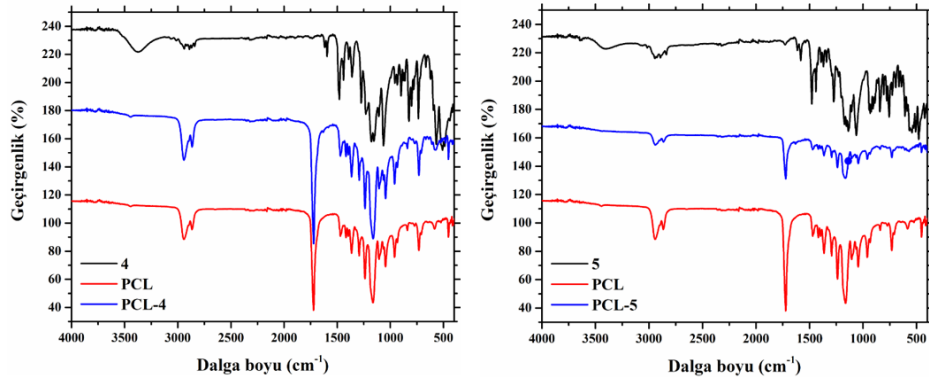
PCL polimerinin ve sentezlenen bileşikler ile katkılanmış membranların IR spektrumu, EK 2’de verildi. Sentezlenen bileşikleri içeren PCL membranların IR spektrumu, katkısız PCL membran spektrumuna benzemektedir (Şekil 4.6-Şekil 4.9). Bileşiklerin IR spektrumunda gözlenen titreşim bantları, PCL membran titreşimleriyle örtüşmüş olarak bulunmaktadır. Bunun sebebi, katkılanan bileşiklerin PCL polimerine göre oldukça düşük konsantrasyonda katkılanmasıdır. Bundan dolayı, bileşiklere ait spesifik titreşim bantlarının görülmesi zorlaşmaktadır. Ancak genel olarak PCL polimerinin ve sentezlenen bileşiklerin IR spektrumu ile karşılaştırıldığında bileşikler ile katkılanmış membranların IR spektrumunda gerilme titreşimlerinde kaymaların olduğu söylenebilir. Ayrıca Bölüm 4.10.1’de tartışıldığı üzere katkısız PCL polimeri ile karşılaştırıldığında modifiye polimerlerin SEM görüntülerinde gözlenen morfolojik farklılıklar ve lif çaplarındaki değişiklikler, bileşiklerin PCL’ye katkılı olduğunu göstermektedir.

3-MeO-Salen (**1a** ve **1b**), 3-MeO-Salan (**2a** ve **2b**) ve 3-MeO-Salan-2-on (**3a** ve **3b**) bileşiklerinin ve PCL polimerinin modifiye halleriyle karşılaştırmalı IR spektrumları (Şekil 4.6) incelendiğinde, 3-MeO-Salen bileşikleri (**1a** ve **1b**)’nin IR spektrumunda sırası ile 1632 ve 1627 cm^{-1} ’de gözlenen C=N bağlarına ait gerilme titreşimleri, bileşikler (**1a** ve **1b**) ile katkılanmış membranlar (PCL-**1a** ve PCL-**1b**)’nin IR spektrumunda da görülmektedir. Beklenildiği gibi 3-MeO-Salen bileşikleri (**1a** ve **1b**)’nin indirgenmesi ile C=N bağlarına ait gerilme titreşimlerinin kaybolmasından dolayı bileşikler (**2a** ve **2b**) ile katkılanmış membranlar (PCL-**2a** ve PCL-**2b**)’nin IR spektrumunda da bu titreşim frekansları görülmemektedir. 3-MeO-Salan-2-on bileşikleri (**3a** ve **3b**) için karakteristik olan ve sırası ile 1661 ve 1534 cm^{-1} ’de gözlenen C=O bağına ait gerilme titreşiminin şiddeti, bileşikler (**3a** ve **3b**) ile katkılanmış membranlar (PCL-**3a** ve PCL-**3b**)’nin IR spektrumunda azalmaktadır.



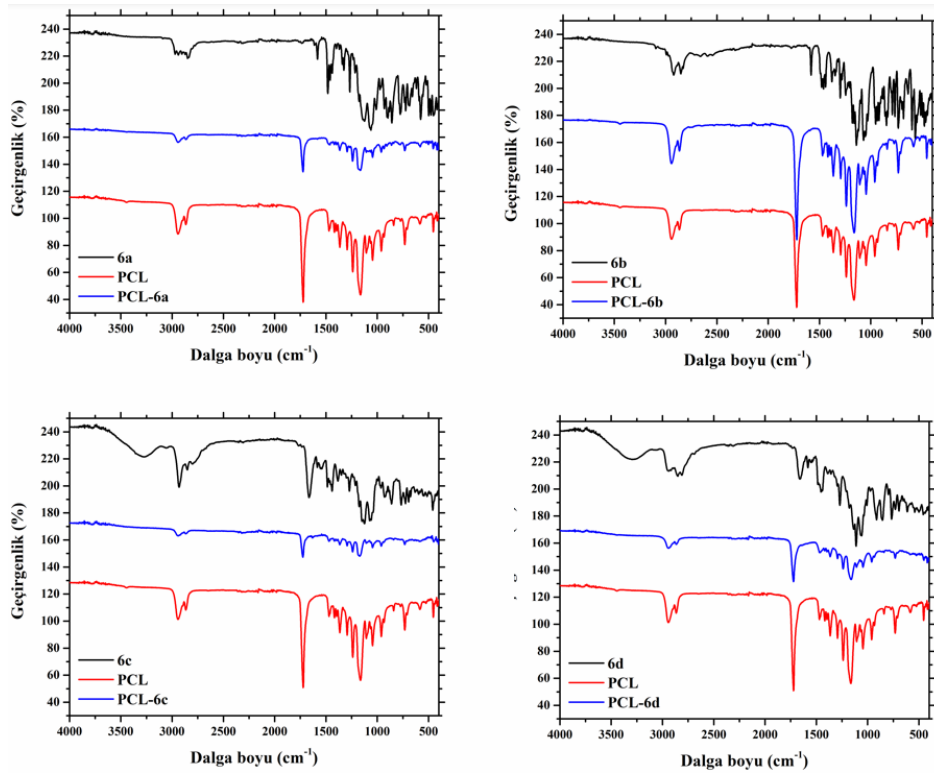
Şekil 4.6 PCL polimerinin, 3-MeO-Salen (**1a** ve **1b**), 3-MeO-Salen (**2a** ve **2b**) ve 3-MeO-Salen-2-on (**3a** ve **3b**) bileşiklerinin ve bu bileşikler ile katkılanmış membranların karşılaştırmalı IR spektrumu

PCL polimerinin, *o*-vanilin gruplu kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro-* (**4**) ve *spiro-ansa-* (**5**) fosfazen türevleri ile katkılanmış membranlar (PCL-**4** ve PCL-**5**)'in karşılaştırmalı IR spektrumlarında (Şekil 4.7) da titreşim frekansları örtüşmektedir.

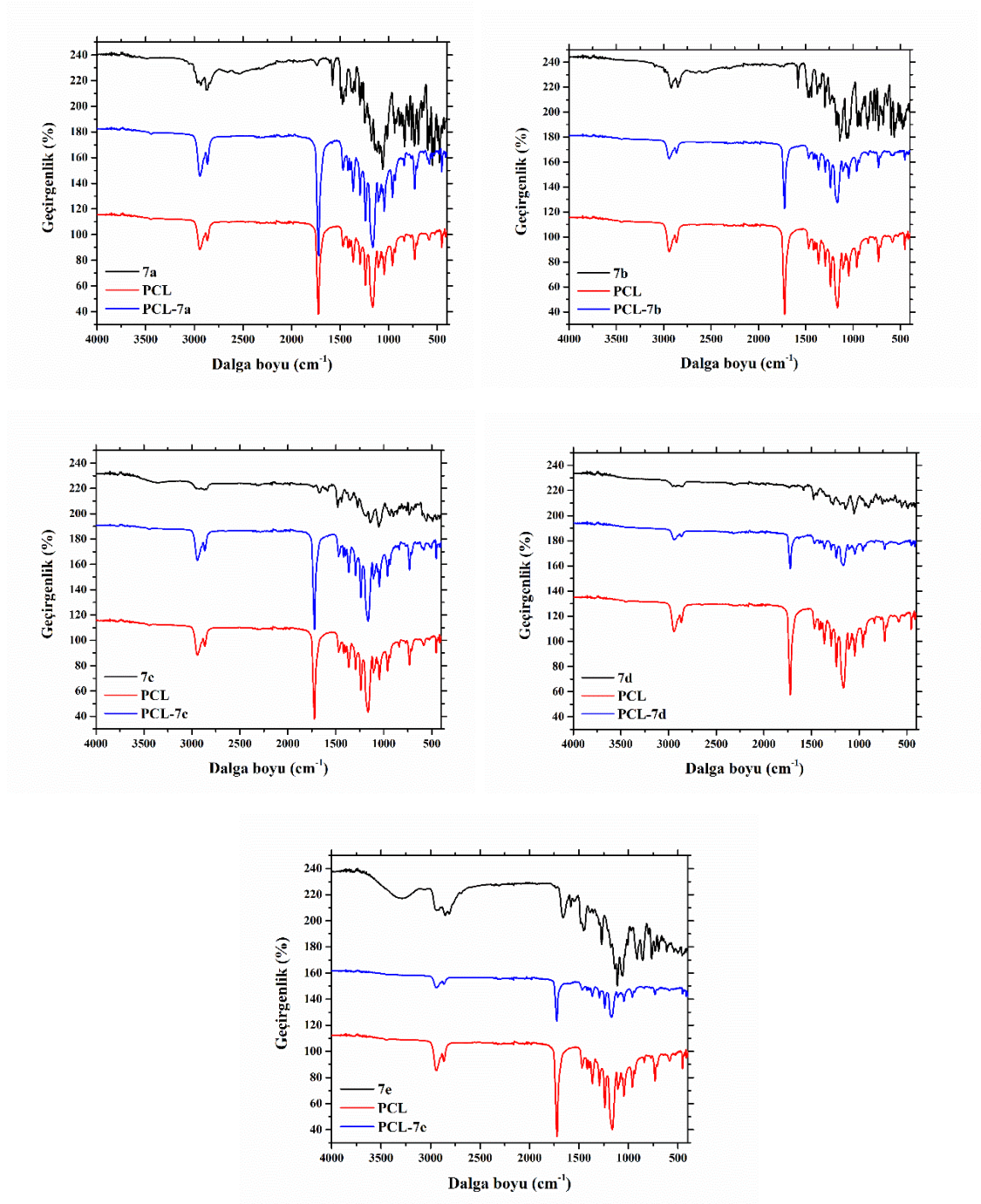


Şekil 4.7 **PCL** polimerinin, *o*-vanilin gruplu kısmen sübtitüe *spiro-bino-spiro-* (**4**) ve *spiro-ansa-* (**5**) fosfazen türevlerinin ve bu türevler ile katkılanmış membranların karşılaştırmalı IR spektrumu

PCL polimerinin, *o*-Vanilin gruplu tamamen hetero halkalı amin sübtitüe *spiro-bino-spiro-* (**6a-6d**) ve kısmen hetero halkalı amin sübtitüe *spiro-ansa-* (**7a-7e**) fosfazen türevleri ile katkılanmış membranlar (**PCL-6a-PCL-6d**)'nin karşılaştırmalı IR spektrumlarında (sırası ile Şekil 4.8 ve Şekil 4.9) da gerilme titreşimlerinin üst üste geldiği görülmektedir.



Şekil 4.8 **PCL** polimerinin, *o*-vanilin gruplu tamamen hetero halkalı amin sübtitüe *spiro-bino-spiro-*fosfazen türevleri (**6a-6d**)'nin ve bu türevler ile katkılanmış membranların karşılaştırmalı IR spektrumu



Şekil 4.9 PCL polimerinin, *o*-vanilin gruplu kısmen amin sübtitüe *spiro-ansa*-fosfazene türevleri (7a-7e)'nin ve bu türevler ile katkılanmış membranların karşılaştırmalı IR spektrumu

4.5 *o*-Vanilin Gruplu Kısım (4 ve 5) ve Hetero Halkalı Amin (6a-6d ve 7a-7e) Sübstitüe Fosfazen Türevlerinin ³¹P NMR Spektrumu İle İlgili Yorumlar

o-Vanilin gruplu kısım (4 ve 5) ve hetero halkalı amin (6a-6d ve 7a-7e) sübstitüe fosfazen türevlerine ait ³¹P NMR spektrumları EK 3'te ve ³¹P NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 4.4'te verildi.

³¹P NMR spektrumlarındaki desene bakılarak 3-MeO-Salan bileşikleri (2a ve 2b) ile N₃P₃Cl₆'nın tepkimesinden elde edilen bileşiğin *spiro-bino-spiro* (4) ya da *spiro-ansa* (5) motifine sahip olduğu kolaylıkla anlaşılabilir.

Kısım (4) ve tamamen Pip (6a), AEPip (6c) ve AEPip (6d) sübstitüe *spiro-bino-spiro* motifli fosfazen türevleri, AX₂ spin sistemine sahip (ikili ve üçlü pik deseni sergileyen) bir ³¹P NMR spektrumu vermektedir. Üçlü pik OPN fosforunu ve ikili pik bileşik (4) ve türevler (6a-6d) için sırası ile ClPCl ve XPX (X=hetero halkalı amin) fosforlarını göstermektedir. *spiro-bino-spiro*-Fosfazen (4)'ün OPN fosforu için gözlenen kimyasal kayma değeri beklenenden daha büyüktür. Bu durum, yapıda bulunan metoksi (OCH₃) grubunun elektron çekici bir grup olması nedeni ile OPN fosforunun elektron yoğunluğunun azalmasına atfedilebilir. *spiro-bino-spiro*-Fosfazen (4)'ün sübstitüsü ile daha elektronegatif olan Cl-atomlarının hetero halkalı amin grupları ile yer değiştirmesi sonucu *geminal* sübstitüsyonun olduğu fosforların (NPN) kimyasal kayma değerinde $\delta=0.04-0.54$ ppm'lik bir azalma, OPN fosforlarının kimyasal kayma değerinde ise $\delta=1.77-2.19$ ppm'lik bir artış söz konusudur. Bu durum, hetero halkalı amin gruplarının bağlı olduğu fosfor atomuna az da olsa elektron verdiğine işaret etmektedir. Tamamen Pip sübstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevi (6b) ³¹P NMR spektrumunda tek bir pik vermiştir ki fosfor sinyallerinin $\delta=23.79$ ppm'de üst üste çakışmasından dolayı ikili ve üçlü piklerin yeri belirlenememektedir.

Diğer taraftan tamamen hetero halkalı amin sübstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevleri (6a-6d) için iki bağ öteden P-P eşleşme sabiti, (²J_{PP}), kısım sübstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevi (4)'ün eşleşme sabitine göre daha küçüktür.

Çizelge 4.4 *o*-Vanilin grublu kısmen (**4** ve **5**) ve hetero halkalı amin (**6a-6d** ve **7a-7e**) süstitüe fosfazen türevlerinin ^{31}P NMR spektrumu verileri (CDCl_3 , δ ppm, J Hz)

Bileşik no	Spin sistemi	δClPCl	δClPO	δOPN	δNPN	$^2J_{\text{PP}}/\text{Hz}$
(4)	AX_2	$\text{P}_X:24.22$	–	$\text{P}_A:18.07$	–	$^2J_{\text{AX}}:42.2$
(6a)	AX_2	–	–	$\text{P}_A:19.84$	$\text{P}_X:24.18$	$^2J_{\text{AX}}:54.7$
(6b)	AB_2	–	–	23.79		$^2J_{\text{AB}}:*$
(6c)	AX_2	–	–	$\text{P}_A:20.16$	$\text{P}_X:23.76$	$^2J_{\text{AX}}:58.3$
(6d)	AX_2	–	–	$\text{P}_A:20.26$	$\text{P}_X:23.68$	$^2J_{\text{AX}}:58.2$
Bileşik no	Spin sistemi	δClPCl	δClPO	δOPN	δNPN	$^2J_{\text{PP}}/\text{Hz}$
(5)	ABX	$\text{P}_X:29.33$	$\text{P}_B:25.08$	$\text{P}_A:22.33$	–	$^2J_{\text{AB}}:*$ $^2J_{\text{BX}}:73.9$ $^2J_{\text{AX}}:45.0$
(7a)	AMX	–	$\text{P}_X:28.22$	$\text{P}_M:26.40$	$\text{P}_A:20.15$	$^2J_{\text{AM}}:54.3$ $^2J_{\text{AX}}:43.3$ $^2J_{\text{MX}}:46.6$
(7b)	AMX	–	$\text{P}_X:27.81$	$\text{P}_M:26.23$	$\text{P}_A:23.74$	$^2J_{\text{AM}}:47.6$ $^2J_{\text{AX}}:47.7$ $^2J_{\text{MX}}:47.7$
(7c)	AMX	–	$\text{P}_X:33.19$	$\text{P}_M:27.63$	$\text{P}_A:24.13$	$^2J_{\text{AM}}:*$ $^2J_{\text{AX}}:*$ $^2J_{\text{MX}}:*$
(7d)	AMX	–	$\text{P}_X:33.34$	$\text{P}_M:27.68$	$\text{P}_A:24.35$	$^2J_{\text{AM}}:*$ $^2J_{\text{AX}}:*$ $^2J_{\text{MX}}:*$
(7e)	ABX	–	$\text{P}_X:23.72$	$\text{P}_B:20.91$	$\text{P}_A:20.25$	$^2J_{\text{AB}}:55.2$ $^2J_{\text{BX}}:60.8$ $^2J_{\text{AX}}:40.1$

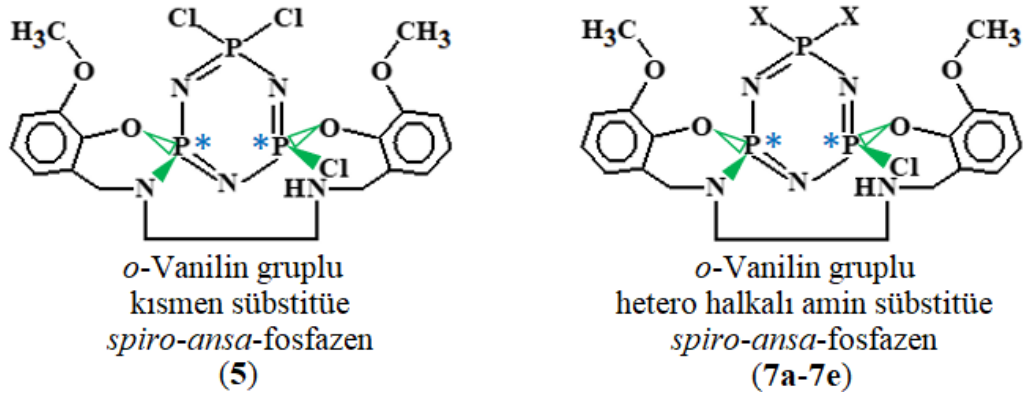
*Hesaplanamadı.

spiro-ansa Motifli kısmen (**5**) ve hetero halkalı amin (**7a-7d**) süstitüe fosfazen türevleri sırası ile ABX ve AMX spin sistemine sahip ^{31}P NMR spektrumu vermektedir. *spiro-ansa*-Fosfazenler (**5** ve **7a-7d**)'nin ^{31}P NMR spektrumunda üç farklı yayvan pik görülmektedir. Düşük kimyasal kayma değerinden yüksek kimyasal kayma değerine doğru fosfor sinyalleri, kısmen süstitüe türev (**5**) için *OPN* (P_A), *ClPO* (P_B) ve *ClPCI* (P_X) ve hetero halkalı amin süstitüe türevler (**7a-7d**) için *NPN* (P_A), *OPN* (P_M) ve *ClPO* (P_X) şeklinde sıralanmaktadır. Süstitüsyon ile daha elektronegatif olan Cl atomları yerine hetero halkalı amin gruplarının geçmesi ile beklenildiği gibi P atomlarının kimyasal kayma değerinde 4.98-9.28 ppm'lik bir azalma, *OPN* fosforlarının kimyasal kayma değerinde ise 3.90-5.33 ppm'lik bir artma olmaktadır. Bu durum, kısmen süstitüe türev (**5**)'te hetero halkalardan fosfazen halkasına doğru bir elektron akışının, hetero halkalı amin süstitüe türevlerde ise fosfazen halkasından hetero halkalara doğru bir elektron akışının olduğunu göstermektedir. AEMorf süstitüe *spiro-ansa*-Fosfazen (**7e**) ise ^{31}P NMR spektrumunda *NPN* (P_A) ve *OPN* (P_B) fosforlarının her birine ait ikilinin ikilisi ve *ClPO* (P_X) fosforuna ait ikili pik ile ABX tipi bir spektrum vermektedir. İkili pik açıldığında ise her bir pikin birer omuz verdiği görülmekte ve dolayısı ile bu ikili pikin de ikilinin ikilisi olduğu anlaşılmaktadır.

Dört farklı kimyasal çevreye sahip fosfor atomu/atomları içeren fosfazen türevlerindeki stereojeniklik, X-ışını kırınımı yöntemi ile incelenebilmektedir. Bu türevlere kiral çözücüler (CSA) eklenerek kaydedilen ^{31}P NMR spektrumlarında meydana gelen değişikliklerden yararlanılarak da stereojenik özellikler araştırılabilmektedir (Porwolik-Czomperlik vd. 2002). İki stereojenik fosfor merkezi içeren fosfazen türevlerinin ^{31}P NMR spektrumu kiral çözücüler eklenerek kaydedildiğinde *rasem* formunun NMR sinyallerinde eşit şiddette ikiye ayrılma, *mezo* formunun NMR sinyallerinde ise ayrılmanın olmadığı veya kimyasal kayma değerlerinde küçük değişikliklerin olduğu gözlenmektedir. Her kiral çözücü ise bu amaç için kullanılamamaktadır. Fosfazen kimyasında CSA olarak en çok tercih edilen bileşik, (S)-(+)-2,2,2-triflor-1-(9-antril)-etanol) (Şekil 2.16b) olup bu kiral çözücünün N- ve P-atomlarını içeren bileşiklerde etkili olduğu bilinmektedir. Stereoizomerlerden *rasem* karışımını (*RR* ve *SS*) içeren fosfazen türevlerinde bu çözücü sadece *SS* konfigürasyonlu enantiyomer ile H-bağı

yaparak kompleks oluşturmaktadır. Bu nedenle *SS* enantiyomerine ait piklerde kayma görülürken *RR* konfigürasyonuna sahip enantiyomere ait pikler yerinde kalmaktadır.

Sentezlenen *o*-vanilin gruplu kısmen (**5**) ve hetero halkalı amin (**7a-7e**) sübstitüe fosfazen türevlerinde üç farklı fosfor atomu bulunmaktadır. Bu fosfor atomlarından iki tanesi (*OPN* ve *OPCl*) dört farklı kimyasal çevreye sahip olduğundan stereojeniktir (Şekil 4.10) ve diastereomerlerin oluşumuna neden olmaktadır. Bu nedenle 3-MeO-Salan bileşiği (**2a**)'nın THF'de NEt₃ varlığında N₃P₃Cl₆ ile sübstitüsyon tepkimesi, dört farklı gruba bağlı olduğu için stereojenik merkez olan iki fosfor atomuna sahip *spiro-ansa* motifli türev (**5**)'i verdiği için önemlidir. Yeni *spiro-ansa* motifli kısmen sübstitüe fosfazen (**5**)'in hetero halkalı aminler ile nükleofilik sübstitüsyon tepkimelerinden elde edilen fosfazen türevleri (**7a-7e**) de iki eşdeğer olmayan stereojenik fosfor atomu içermektedir. Dolayısıyla tez çalışmaları kapsamında sentezlenen *spiro-ansa* motifli fosfazen türevlerinin stereojenik özelliklerinin CSA [(R)-(-)-2,2,2-Trifloro-1-(9-antril)etanol] ilaveli ³¹P NMR spektroskopisi ile incelenmesi hedeflendi. Bunun için örnek olması bakımından kısmen sübstitüe (**5**) ve bu bileşiğin Pip sübstitüe türevi (**7a**) seçilerek bu bileşiklerin CSA ilaveli ³¹P NMR spektrumu alındı.



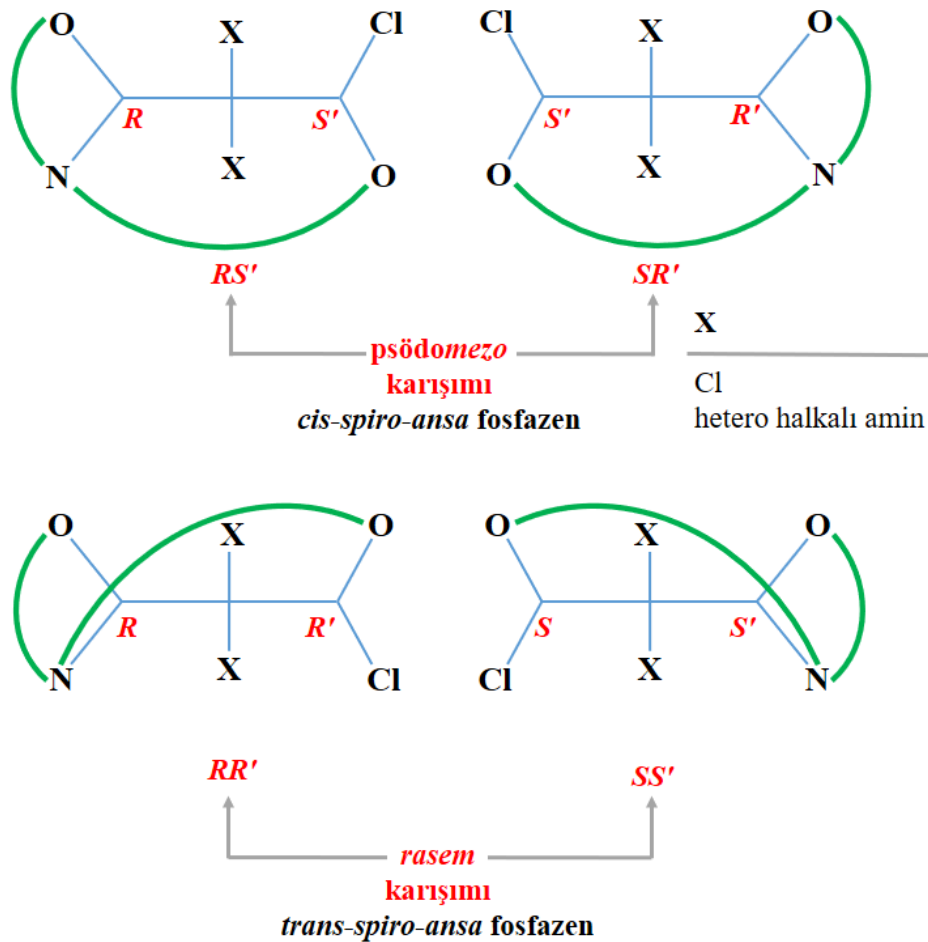
Şekil 4.10 *o*-Vanilin gruplu kısmen (**5**) ve hetero halkalı amin (**7a-7e**) sübstitüe *spiro-ansa* motifli fosfazen türevlerinin iki stereojenik fosfor atomu

Şekil 4.11'e göre kısmen (**5**) ve hetero halkalı amin (**7a-7e**) sübstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevleri, (i) psödomezo karışımına (ii) *rasem* karışımına ve (iii) psödomezo + *rasem* karışımına (psödomezo *rasemat*) sahip olabilir. Enantiyomerlerin bir karışımı

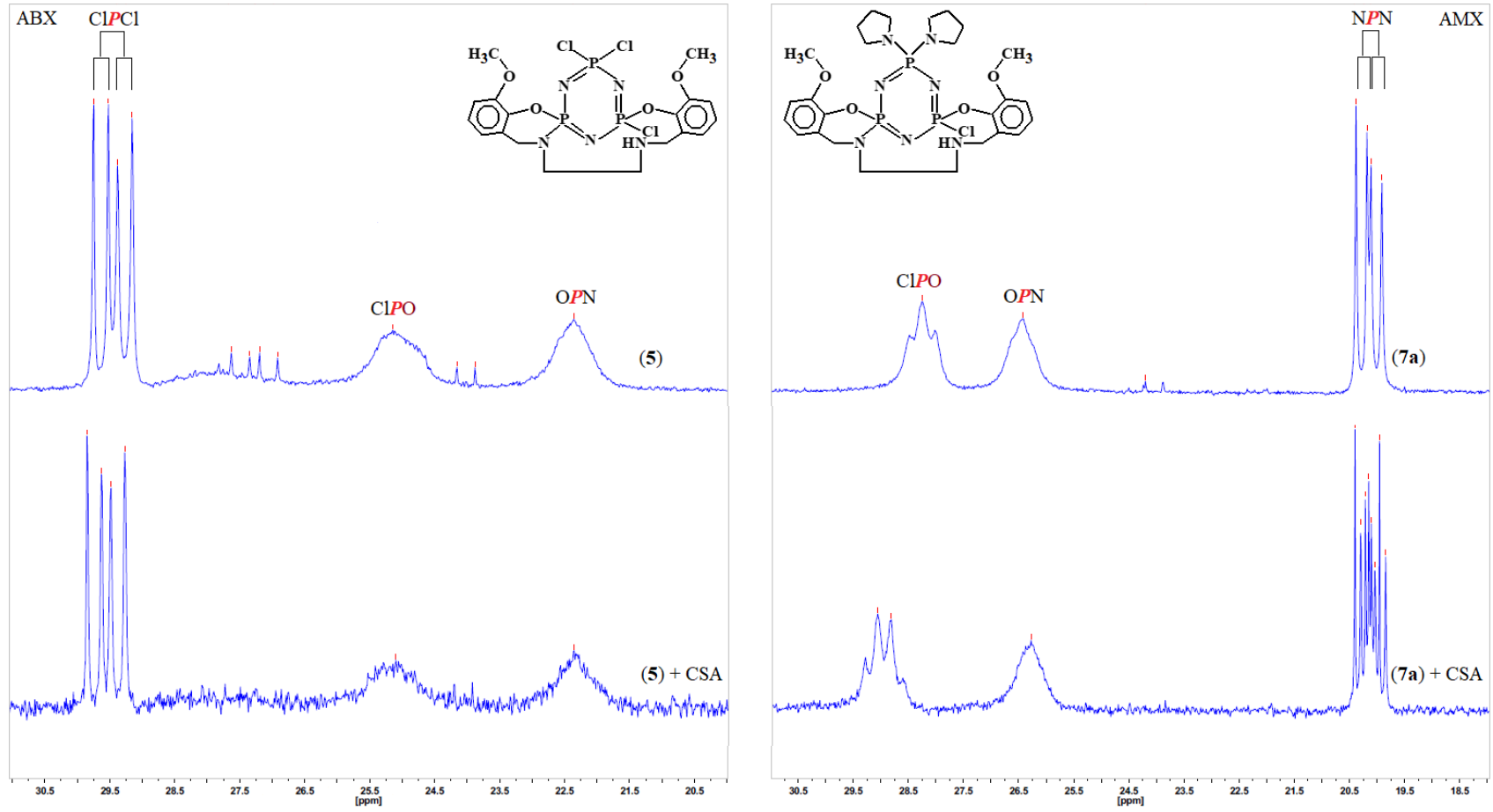
olarak *RS'* ve *SR'*, simetri düzleminin olmaması nedeniyle klasik bir *mezo* sistemi değildir. Ancak, *RS'* ve *SR'* enantiyomerlerinin varlığı dikkate alındığında böyle bir karışım, "psödomezo" sistemi olarak tanımlanabilir [Trost 1996, Trost ve Sorum 2003]. *spiro-ansa*-Fosfazen türevleri (**5** ve **7a-7e**)'nin *OPN* ve *ClPO* fosforları farklı olmasına rağmen bu fosforlarının optikçe aktifliklerinin birbirine çok yakın olduğu düşünülmektedir. Stereojenik fosfor atomlarına bağlı olan grupların farklı olmasından yani iki eşdeğer olmayan stereojenik fosfor atomunun varlığından dolayı *o*-vanilin gruplu kısmen (**5**) ve hetero halkalı amin (**7a-7e**) süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevlerinden *cis* yapıda olanların "psödomezo karışımı" (*RR'/SS'*) ve *trans* yapıda olanların *rasem* karışımı (*RR'/SS'*) olarak var olması beklenmektedir (Şekil 4.10) (Ault 2008). *spiro-ansa*-Fosfazen:CSA mol oranı 1:10 olacak şekilde kaydedilen CSA ilaveli ³¹P NMR spektrumlarında CSA'nın *spiro-ansa*-fosfazen türevleri (**5** ve **7a**)'nın ³¹P NMR spektrumu üzerine etkisi Şekil 4.12'de gösterildi. ³¹P NMR kimyasal kaymaları üzerine CSA'nın etkisini gösteren veriler ise Çizelge 4.5'te sunuldu. Kiral *spiro-ansa*-fosfazen türevi (**5** ve **7a**) ve kiral çözücü (CSA) arasındaki solvasyon tepkimesinin bir sonucu olarak çözüldü enantiyomerler için farklı ³¹P NMR sinyalleri gözlemlendi. CSA ilavesinden sonra fosfazen türevi (**7a**)'nın *NPN* fosforuna ait pikin (ikilinin ikilisi) iki farklı enantiyomere ait iki çizgiye ayrıldığı görüldü. Bu durum bileşik (**7a**)'nın *rasem* karışımı olarak var olduğunu gösteren en kesin delildir. Diğer taraftan kiral bir fosfazen bileşiğinin *rasem* karışımı halinde var olabilmesi için fosfor atomlarına ait NMR sinyallerinden birinin ayrılmaya uğradığını görmek de bir delil olarak yeterlidir. Dolayısı ile her ne kadar *spiro-ansa*-fosfazen (**7a**)'nın yayvan pikler veren *ClPO* ve *NPN* fosforları, CSA ilavesi ile yine yayvan olarak görülse de *NPN* fosforuna ait pikin ayrılmaya uğraması, bu bileşiğin *rasem* karışımı olduğuna işaret etmektedir. Fosfazen (**7a**) için Çizelge 4.5'te görülen çok yüksek değerlerden CSA'nın bileşik (**7a**)'nın spektrumunu oldukça etkilediği anlaşılmaktadır.

Diğer taraftan CSA ilavesinden sonra fosfazen türevi (**5**)'in fosforlarına ait piklerde küçük kimyasal kaymaların dışında herhangi bir ayrılma gözlenmedi. Bu durum ikilinin ikilisi olarak görülen *ClPCI* fosforunun pikinde çok belirgindir. Bu nedenle bileşik (**5**)'in büyük olasılıkla psödomezo yapısına sahip olduğu söylenebilir. Ancak *OPN* ve *ClPO* fosforları için gözlenen yayvan pikler, CSA ilavesi ile yine yayvan pikler olarak

görülmektedir. Dolayısı ile bu piklerin içerisinde belirlenemeyen ayrılmalar da olabilir. Bu nedenle *spiro-ansa-fosfazen* (5), *rasem* formuna sahip olabilir. Bunun dışında *spiro-ansa-fosfazen* (5), *psödomezo* formunun yanında *rasem* formunu da içerebilir. Bu durumda da *psödomezo rasemat* yapısından bahsetmek gerekecektir. Fosfazen (5)'in *psödomezo rasemat* olarak var olup olmadığı ise bileşiğin CD spektrumundan anlaşılabilir. CD spektrumunda gözlenebilecek pozitif ve negatif koton etkisi, bileşik (5)'in *rasemat* olarak var olabileceğini gösterecektir. Dolayısı ile CSA ilavesi ile bileşiklerin ^{31}P NMR spektrumunda meydana gelen değişiklikler ve CD spektrumlarından elde edilen sonuçların birlikte değerlendirilmesi ile tez kapsamında sentezlenen diğer *spiro-ansa* motifli fosfazen türevleri (7b-7e) ve nicelerinin *psödomezo, rasemat* veya *psödomezo rasemat* olarak var olup olmayacağı belirlenebilir. Bileşiklerin uygun kristalleri elde edildiğinde kristal yapılarının çözülerek stereojenik fosfor atomlarının mutlak konfigürasyonu konusunda kesin kanıya varılacaktır.



Şekil 4.11 *cis-* ve *trans-spiro-ansa*-Fosfazen türevleri (5 ve 7a-7e) için kiral izomerler



Şekil 4.12 CSA ilavesinin *o*-vanilin grublu kısmen (5) ve Pip (7a) sübtitüe *spiro-ansa* motifli fosfazen türevlerinin ^{31}P NMR spektrumlarına etkisi

Çizelge 4.5 *spiro-ansa*-Fosfazen türevleri (**5** ve **7a**)'nın ^{31}P NMR spektrumu verileri ve ^{31}P NMR kimyasal kaymaları üzerine CSA'nın etkisi

(i) ^{31}P NMR spektral verisi (ppm, 293K'de CDCl_3 çözeltilisinde 202.46 MHz)					
Bileşik no	δClPCl	δClPO	δOPN	δNPN	$^2\text{J}_{\text{PP}}/\text{Hz}$
(5)	P_X :29.33	P_B :25.08	P_A :22.33	–	$^2\text{J}_{\text{AB}}^*$ $^2\text{J}_{\text{BX}}$:73.9 $^2\text{J}_{\text{AX}}$:45.0
(7a)	–	P_X :28.22	P_M :26.40	P_A :20.15	$^2\text{J}_{\text{AM}}$:54.3 $^2\text{J}_{\text{AX}}$:43.3 $^2\text{J}_{\text{MX}}$:46.6
(ii) 10:1 CSA:molekül mol oranında CSA ilaveli ^{31}P NMR spektral verisi (ppm)					
Bileşik no	δClPCl	δClPO	δOPN	δNPN	
(5)	P_X :29.55	P_B :25.09	P_A :22.35	–	
(7a)	–	P_X :28.95	P_M :26.29	P_A :20.12	
(iii) 10:1 CSA:molekül mol oranında ^{31}P NMR kimyasal kaymaları üzerine CSA'nın etkisi (ppb)					
Bileşik no	δClPCl	δClPO	δOPN	δNPN	
(5)	+220	+12.4	-30.2	–	
(7a)	–	+730	-110	-30	
(iv) 10:1 CSA:molekül mol oranında enantiyomerik sinyallerdeki ayrılma (ppb)					
Bileşik no	δClPCl	δClPO	δOPN	δNPN	
(5)	–	**	**		
(7a)		460	**	280	

* hesaplanamadı, ** belirlenemedi.

4.6 Sentezlenen Bileşiklerin ¹³C NMR Spektrumu İle İlgili Yorumlar

4.6.1 3-MeO-Salen (**1a** ve **1b**), 3-MeO-Salan (**2a** ve **2b**) ve 3-MeO-Salan-2-on (**3a** ve **3b**) bileşiklerinin ¹³C NMR spektrumu

3-MeO-Salen (**1a** ve **1b**), 3-MeO-Salan (**2a** ve **2b**) ve 3-MeO-Salan-2-on (**3a** ve **3b**) bileşiklerine ait ¹³C NMR spektrumları EK 4'te ve ¹³C NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 4.6'da verildi. Bu bileşiklerin ¹³C NMR spektrumundan elde edilen pikler, moleküllerin yarı parçasındaki karbon sayısına eşittir. Bu durum, bileşiklerin çözültide simetrik olduğunu göstermektedir.

3-MeO-Salen bileşikleri (**1a** ve **1b**)'nin ¹³C NMR spektrumunda sırası ile 165.7 ve 165.0 ppm'de azometin karbonuna (HC=N) ait sinyal görülmektedir. 3-MeO-Salen bileşikleri (**1a** ve **1b**)'nin indirgenerek 3-MeO-Salan bileşikleri (**2a** ve **2b**)'yi verdiği, imin (HC=N) karbonlarına ait pikin yok olup sırası ile 57.1 ve 52.3 ppm'de benzilik karbonlarına (ArCH₂N) ait sinyalin ortaya çıkması ile anlaşılabilir. 3-MeO-Salan-2-on bileşikleri (**3a** ve **3b**)'nin 3-MeO-Salan bileşiklerinden (**2a** ve **2b**)'den elde edildiği ise 3-MeO-Salan bileşikleri (**2a** ve **2b**)'nin ¹³C NMR spektrumu ile karşılaştırıldığında 3-MeO-Salan-2-on bileşikleri (**3a** ve **3b**)'nin ¹³C NMR spektrumunda aromatik bölgedeki karbonların kimyasal kayma değerini aşan bir ppm değerinde [162.2 ppm (**3a**) ve 162.4 ppm (**3b**)] NC(O)N karbonuna ait yeni pikin ortaya çıkması ile anlaşılmaktadır.

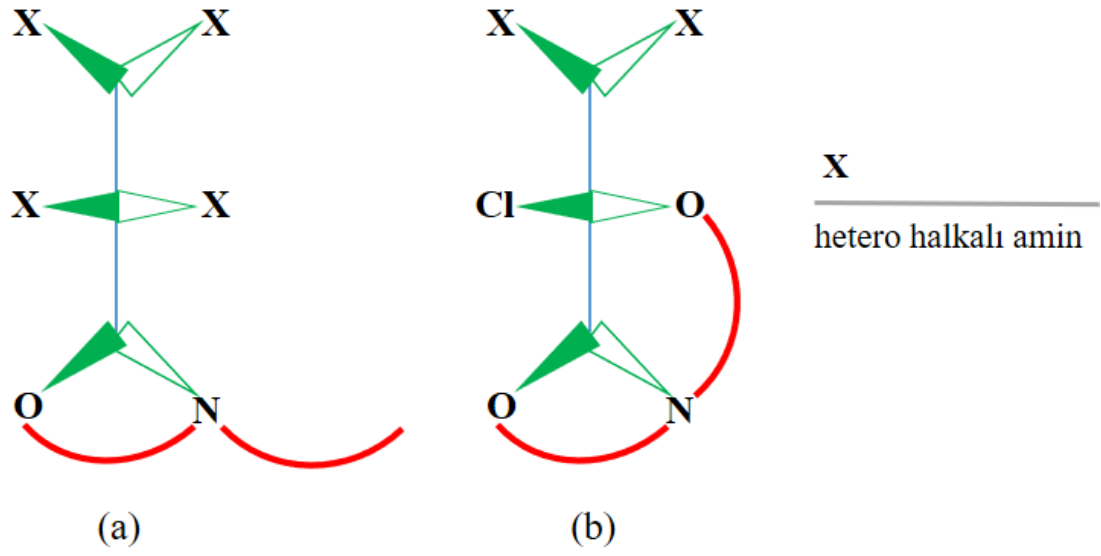
Çizelge 4.6 3-MeO-Salen (**1a** ve **1b**), 3-MeO-Salan (**2a** ve **2b**) ve 3-MeO-Salan-2-on (**3a** ve **3b**) bileşiklerinin ^{13}C NMR spektrumu verileri (CDCl_3 , δ ppm, J Hz)

C	(1a)	(1b)	(2a)	(2b)	(3a)	(3b)	
NCH_2CH_2	–	28.4	–	27.1	–	23.9	
NCH_2	59.5	58.5	47.6	48.3	42.6	45.7	
ArCH_2N	–	–	57.1	52.3	43.3	49.4	
ArCH=N	166.7	165.0	–	–	–	–	
OCH_3	56.1	56.1	55.9	55.9	55.0	56.0	
NC(O)N	–	–	–	–	162.2	164.2	
ArC	C_1	148.3	148.6	146.8	147.4	144.8	146.2
	C_2	118.4	118.4	122.7	122.7	122.9	122.1
	C_3	114.1	113.9	110.9	110.9	111.0	111.9
	C_4	118.1	117.7	118.9	118.6	119.4	118.5
	C_5	123.2	122.9	120.8	120.5	122.5	123.9
	C_6	151.4	152.3	147.9	148.1	147.9	148.8

4.6.2 *o*-Vanilin gruplu kısmen (**4**) ve tamamen hetero halkalı amin (**6a-6d**) süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevlerinin ^{13}C NMR spektrumu

o-Vanilin gruplu kısmen (**4**) ve tamamen hetero halkalı amin (**6a-6d**) süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevlerine ait ^{13}C NMR spektrumları EK 4'te ve ^{13}C NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 4.7'de verildi. Sentezlenen bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumundan elde edilen pikler, *spiro-bino-spiro*-fosfazenlerin yarı parçasındaki karbon sayısına eşittir. Bu durum, bileşiklerin çözültide simetrik olduğunu göstermektedir. Kısmen (**4**) ve tamamen hetero halkalı amin (**6a** ve **6c**) süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazenlerin türevlerinin HSQC spektrumu (EK 6), bileşiklerdeki karbon ve proton sinyallerinin yerlerinin belirlenmesinde oldukça yararlı oldu. Sentezlenen

tamamen hetero halkalı amin süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazenler (**6a-6d**)'nin *bino*-köprüsündeki NCH₂ karbonlarının kimyasal kayma değeri, hetero halkalı amin süstitüentlerindeki NCH₂ karbon sinyallerinden kolaylıkla ayırt edilebilmektedir. Kısmen süstitüe türev (**4**)'teki Cl-atomlarının hetero halkalı aminler ile tamamen süstitüe olduğunu gösteren en önemli deliller, tamamen süstitüe fosfazenler (**6a-6d**)'nin ¹³C NMR spektrumunda hetero halkalı amin süstitüentlerine ait karbon sinyallerinin (**6b** ve **6d** için NCH₂CH₂CH₂; **6a-6d** için NCH₂CH₂ ve NCH₂; **6c** ve **6d** için NHCH₂CH₂ ve NHCH₂CH₂) gözlenmesidir. Gerek ¹³C NMR spektrumlarında gerekse ¹H NMR spektrumlarında tamamen süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazenler (**6a-6d**)'nin *geminal* hetero halkalı amin süstitüentlerindeki karbon ve protonlar, küçük kimyasal kayma değeri farklılıkları ile iki sinyal vermektedir. Bileşikler için çizilen şematik yapıdan da görüleceği üzere (Şekil 4.13a), hetero halkalı amin gruplarından birisi 1,2-etandiamin parçasındaki N-atomunu görürken diğeri *spiro*-halkasındaki ArOCH₂ oksijenini yine eşit mesafeden görmekte ve bu nedenle eşdeğer olmamaktadır. Hetero halkalı amin süstitüentlerindeki karbon atomları için eşdeğer olmama durumu, NCH₂CH₂CH₂ [Pip], NCH₂CH₂ [Pir ve Pip (**6c** hariç)] karbon sinyalleri için çok net bir şekilde görülmektedir. Üç bağ öteden karbon-fosfor eşleşmeleri (³J_{PC}); Pir (**6a**) ve Pip (**6b**) süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazenlerin hetero halkalı amin süstitüentlerinin NCH₂CH₂ karbonları için gözlenmektedir. Diğeri taraftan iki bağ (²J_{PC}) öteden karbon-fosfor eşleşmeleri, kısmen süstitüe türev (**4**)'ün NCH₂ ve ArCH₂N karbonları ve tamamen Pir süstitüe türev (**6a**)'nın NCH₂ karbonları için görülmektedir. Tüm *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevlerinin OCH₃ karbonlarına ait sinyaller 55.8-57.4 ppm aralığında görülmektedir. Bileşiklerdeki aromatik karbon atomları ile fosfor atomları arasındaki eşleşmeler, C₁ (²J_{PC1}), C₂ (³J_{PC2}) ve C₆ (³J_{PC6}) karbonları için beklense de bu eşleşmeler C₂ (³J_{PC2}) (**4** ve **6a**) ve C₁ (²J_{PC1}) (**6a**) karbon atomları için görülmektedir. Fosfazen türevi (**6a**)'nın C₁ ve C₂ karbonları için gözlenen eşleşmeler, ikincil etkiden (second order effect) (Shaw 1989) kaynaklandığı düşünülen üçlü (triplet) pik olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu üçlü piklere ait eşleşme sabitleri, uç sinyaller dikkate alınarak hesaplandı. Ayrıca *spiro-bino-spiro*-fosfazenler (**4** ve **6a-6d**)'nin kimyasal kayma değeri birbirine çok yakın olan C₁ ve C₆ *ipso* karbonlarından hangisinin daha yüksek kimyasal kayma değerine sahip olacağına karar vermede bileşik (**6a**) için gözlenen ikincil etkileşim faydalı oldu.



Şekil 4.13 *o*-Vanilin gruplu hetero halkalı amin süstitüe (a) *spiro-bino-spiro-* (**6a-6d**) ve (b) *spiro-ansa-* (**7a-7e**) fosfazen türevlerinde hetero halkalı amin süstitüentlerine ait karbonların ve protonların kimyasal çevresindeki farklılık

Çizelge 4.7 *o*-Vanilin gruplu kısmen (**4**) ve tamamen hetero halkalı amin (**6a-6d**) süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevlerinin ^{13}C NMR spektrumu verileri (CDCl_3 , δ ppm, J Hz)

C		(4)	(6a)	(6b)	(6c)	(6d)	
$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$		–	–	24.99 (A) 25.04 (B)	–	24.3 (A) 24.4 (B)	
NCH_2CH_2		–	26.3 (A) $^3J_{\text{PC}}=7.6$ 26.4 (B) $^3J_{\text{PC}}=7.0$	26.1 (A) $^3J_{\text{PC}}=6.9$ 26.4 (B) $^3J_{\text{PC}}=5.5$	23.4 (A) 23.5 (A)	25.4 (A) 25.6 (B)	
NCH_2		44.7 $^2J_{\text{PC}}=15.1$	<i>pirolidin</i> 46.1 (A) $^2J_{\text{PC}}=3.8$ 46.3 (B) $^2J_{\text{PC}}=3.9$ <i>bino</i> 53.6	<i>piperidin</i> 45.2 (A) 45.3 (B) <i>bino</i> 53.4	<i>pirolidin</i> 54.2 <i>bino</i> 53.4	<i>piperidin</i> 54.2 (A) 54.3 (B) <i>bino</i> 53.3	
$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$		–	–	–	54.0	56.2	
$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$		–	–	–	54.8	57.1	
ArCH_2N		43.0 $^2J_{\text{PC}}=6.3$	51.7	51.7	51.6	51.6	
OCH_3		56.1	56.4	56.5	55.8	57.4	
ArC	C₁	146.8	149.5 $^2J_{\text{PC}}=7.1$	149.5	151.5	151.5	
	C₂	122.7 $^3J_{\text{PC}}=7.1$	126.1 $^3J_{\text{PC}}=8.3$	126.1	128.3	128.2	
	C₃	122.2	122.9	123.0	118.2	118.2	
	C₄	119.7	118.2	118.2	123.2	123.1	
	C₅	110.3	112.1	112.2	111.8	111.9	
	C₆	144.2	140.8	140.8	135.8	135.5	

A ve B hetero halkalı aminlerin kimyasal çevresi farklı karbonları.

4.6.3 *o*-Vanilin gruplu kısmen (**5**) ve hetero halkalı amin (**7a-7e**) süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevlerinin ¹³C NMR spektrumu

o-Vanilin gruplu kısmen (**5**) ve hetero halkalı amin (**7a-7e**) süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevlerine ait ¹³C NMR spektrumları EK 4'te ve ¹³C NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 4.8'de verildi. Sentezlenen *spiro-ansa*-fosfazenler simetrik bir yapıya sahip değildir. Bu nedenle bu türevlere ait karbonlar *C* ve *C'* olarak ifade edildi. Fosfazen türevleri (**5** ve **7a-7e**) için hetero halkalar dışında *spiro-ansa* motifinden kaynaklanan iki NCH₂, iki ArCH₂N ve iki OCH₃ karbonu bulunmaktadır ve bu bileşiklerin iki tarafındaki aromatik karbonlar için de kimyasal kayma değerlerinin doğal olarak farklı olduğu görülmektedir. Bu farklılıklar bileşiklerin ¹³C NMR spektrumunu oldukça zor hale getirmektedir. Ancak kısmen (**5**) ve tamamen hetero halkalı amin (**7b**, **7c** ve **7e**) süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevlerinin HSQC spektrumu (EK 6), bileşiklerdeki tüm karbon ve proton sinyallerinin yerlerinin belirlenmesinde oldukça yararlı oldu. Kısmen süstitüe türev (**5**)'teki Cl-atomlarının hetero halkalı aminler ile tamamen süstitüe olduğunu gösteren en önemli deliller, tamamen süstitüe fosfazenler (**7a-7e**)'nin ¹³C NMR spektrumunda hetero halkalı amin süstitüentlerine ait karbon sinyallerinin (**7b** ve **7c** için NCH₂CH₂CH₂; **7a-7e** için NCH₂CH₂ ve NCH₂; **7c** ve **7d** için NHCH₂CH₂ ve NHCH₂CH₂ ve **7c** için OCH₂CH₂ ve OCO) gözlenmesidir. Gerek ¹³C NMR spektrumlarında gerekse ¹H NMR spektrumlarında kısmen hetero halkalı amin süstitüe *spiro-ansa*-fosfazenler (**7a-7e**)'nin *geminal* heterohalkalı amin süstitüentlerindeki karbon ve protonlar, küçük kimyasal kayma değeri farklılıkları ile iki sinyal vermektedir. Bileşikler için çizilen şematik yapıdan da görüleceği üzere (Şekil 4.13b), hetero halkalı amin gruplarından birisi 1,2-etandiamin parçasındaki N-atomunu görürken diğeri *spiro*-halkasındaki ArOCH₂ oksijenini yine eşit mesafeden görmekte ya da hetero halkalı amin gruplarından birisi Cl-atomunu görürken diğeri ArOCH₂ oksijenini görmekte ve bu nedenle eşdeğer olamamaktadır. Hetero halkalı amin süstitüentlerindeki karbon atomları için eşdeğer olamama durumu, NCH₂CH₂CH₂ (**7b**), NCH₂CH₂ (**7a-7c**), NCH₂ (**7a** ve **7b**) ve OCH₂ (**7e**) karbon sinyalleri için çok net bir şekilde görülmektedir. Üç bağ öteden karbon-fosfor eşleşmeleri (³J_{PC}); Pip (**7a**) ve Pip (**7b**) süstitüe *spiro-ansa*-fosfazenlerin hetero halkalı amin süstitüentlerinin NCH₂CH₂ karbonları ve Morf (**7d**) süstitüe fosfazen türevinin OCH₂ karbonları için gözlenmektedir. Diğer taraftan iki bağ (²J_{PC}) öteden karbon-fosfor eşleşmeleri, kısmen

(**5**) ve tamamen Pir (**7a**) ve Pip (**7b**) süstitüe *spiro-ansa*-fosfazenlerin NCH₂ ve ArCH₂N karbonları için görölmektedir. Bileşiklerdeki aromatik karbon atomları ile fosfor atomları arasındaki eşleşmeler, C₁ (²J_{PC1}), C₁' (²J_{PC1'}), C₂ (³J_{PC2}), C₂' (³J_{PC2'}), C₆ (³J_{PC6}) ve C₆' (³J_{PC6'}) karbonları için beklense de bu eşleşmeler C₂ (³J_{PC2}) (**5** ve **7d**) ve C₂' (**5**) karbon atomları için görölmektedir.

Çizelge 4.8 *o*-Vanilin grublu kısmen (5) ve hetero halkalı amin (7a-7e) süstitüe *spiro*-ansa-fosfazen türevlerinin ¹³C NMR spektrumu verileri (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz)

<i>C</i>	(5)	(7a)	(7b)	(7c)	(7d)	(7e)	
NCH ₂ CH ₂ CH ₂	–	–	24.8 (A) 24.9 (B)	–	–	–	
NCH ₂ CH ₂	–	26.1 (A) ³ <i>J</i> _{PC} =9.1 26.5 (B) ³ <i>J</i> _{PC} =9.2	26.1 (A) ³ <i>J</i> _{PC} =6.0 26.2 (B) ³ <i>J</i> _{PC} =3.8	34.5 (A) 34.6 (B)	–	–	
NCH ₂	44.6 ² <i>J</i> _{PC} =14.0	42.5 ² <i>J</i> _{PC} =14.1	42.7 ² <i>J</i> _{PC} =14.2	43.2-43.7	43.4-43.6	53.2	
NCH ₂ '	44.6	42.5	42.7	43.2-43.7	43.4-43.6	53.2	
NCH ₂ (<i>ha</i>)	–	<i>pirolidin</i> 44.9 (A) 46.1 (B)	<i>piperidin</i> 45.0 (A) 45.4 (B)	<i>DASD</i> 42.0	<i>morfolin</i> 43.4-43.6	<i>morfolin</i> 53.7	
NCH ₂ CH ₂ NH	–	–	–	–	–	56.4 56.6	
NCH ₂ CH ₂ NH	–	–	–	–	–	56.9 57.1	
ArCH ₂ N	42.9 ² <i>J</i> _{PC} =4.2	46.5 ² <i>J</i> _{PC} =3.8	42.9 ² <i>J</i> _{PC} =4.8	43.2-43.7	43.4-43.6	51.6	
ArCH ₂ N'	42.9	46.5	42.9	43.2-43.7	43.4-43.6	51.6	
OCH ₃	56.1	56.0	56.01	56.0	56.0	56.2	
OCH ₃ '	56.1	56.1	56.03	55.9	56.0	56.2	
OCH ₂	–	–	–	64.4	66.4 ³ <i>J</i> _{PC} =11.4	66.8 (A) 66.9 (B)	
OCO	–	–	–	106.8	–	–	
ArC	<i>C</i> ₁	147.1	148.8	148.6	147.2	147.7	148.7
	<i>C</i> ₂	122.0 ³ <i>J</i> _{PC} =5.2	122.0	122.2	122.2	122.0 ³ <i>J</i> _{PC} =4.6	118.9
	<i>C</i> ₃	122.6	123.4	123.3	123.0	123.0	118.1
	<i>C</i> ₄	119.6	118.9	118.8	119.3	119.4	123.2
	<i>C</i> ₅	110.5	111.6	111.6	111.0	111.0	112.2
	<i>C</i> ₆	144.4	145.8	145.7	144.9	144.8	145.2
	<i>C</i> ₁ '	152.5	152.5	152.4	151.5	152.4	152.7
	<i>C</i> ₂ '	128.3 ³ <i>J</i> _{PC} =3.2	128.4	128.4	128.6	121.2	128.2
	<i>C</i> ₃ '	124.2	124.3	124.3	124.2	124.3	125.0
	<i>C</i> ₄ '	126.0	124.9	124.8	125.5	125.5	126.3
<i>C</i> ₅ '	113.3	112.9	112.9	112.9	112.9	112.6	
<i>C</i> ₆ '	135.8	140.9	141.0	135.8	138.9	140.3	

A ve B hetero halkalı aminlerin kimyasal çevresi farklımiş karbonları, *ha* hetero halkalı amin.

4.7 Sentezlenen Bileşiklerin ¹H NMR Spektrumu İle İlgili Yorumlar

4.7.1 3-MeO-Salen (1a ve 1b), 3-MeO-Salan (2a ve 2b) ve 3-MeO-Salan-2-on (3a ve 3b) bileşiklerinin ¹H NMR spektrumu

3-MeO-Salen (1a ve 1b), 3-MeO-Salan (2a ve 2b) ve 3-MeO-Salan-2-on (3a ve 3b) bileşiklerine ait ¹H NMR spektrumları EK 5'te ve ¹H NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 4.9'da verildi. Bu bileşiklerin ¹H NMR spektrumundan elde edilen pikler, moleküllerin yarı parçasındaki proton sayısına eşittir. Bu durum, bileşiklerin çözeltilerde simetrik olduğunu göstermektedir.

3-MeO-Salen bileşikleri (1a ve 1b) için karakteristik olan azometin protonlarına (ArCH=N) ait sinyaller $\delta=8.34$ ppm'de ve fenolik protonlara (ArOH) ait sinyaller sırası ile $\delta=13.61$ ve 14.06 ppm'de gözlemlendi. 3-MeO-Salen bileşikleri (1a ve 1b)'nin indirgenerek 3-MeO-Salan bileşikleri (2a ve 2b)'yi verdiği, 3-MeO-Salen bileşikleri (1a ve 1b)'nin ¹H NMR spektrumunda görülen azometin protonuna ait pikin 3-MeO-Salan bileşikleri (2a ve 2b)'nin ¹H NMR spektrumunda yok olup sırası ile $\delta=4.01$ ve 3.99 ppm'de benzilik protonlara (ArCH₂N) ait tekli pikin ortaya çıkması ile anlaşılmaktadır.

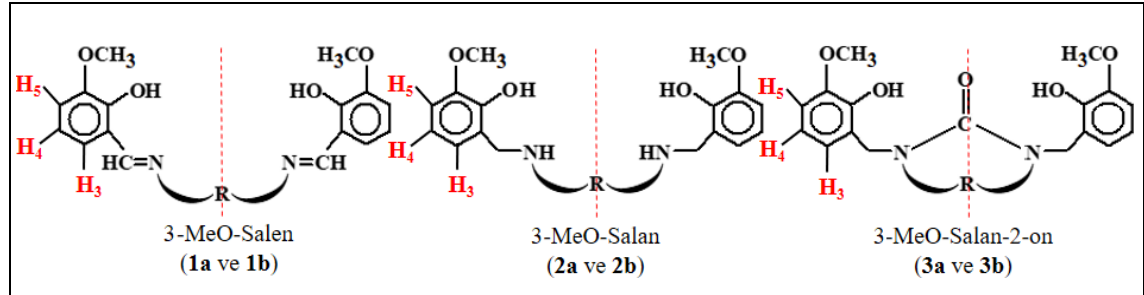
4.7.2 o-Vanilin gruplu kısmen (4) ve tamamen hetero halkalı amin (6a-6d) sübstitüe spiro-bino-spiro-fosfazen türevlerinin ¹H NMR spektrumu

o-Vanilin gruplu kısmen (4) ve tamamen hetero halkalı amin (6a-6d) sübstitüe spiro-bino-spiro (6a-6d) fosfazen türevlerine ait ¹H NMR spektrumları EK 5'te ve ¹H NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 4.10'da verildi. Bu bileşiklerin ¹H NMR spektrumundan elde edilen pikler, moleküllerin yarı parçasındaki proton sayısına eşittir. Bu durum, bileşiklerin çözeltilerde simetrik olduğunu göstermektedir.

Sentezlenen kısmen sübstitüe spiro-bino-spiro-fosfazen türevi (4)'ün spiro-halkasındaki ArCH₂N ve bino-köprüsündeki NCH₂ protonları sırası ile $\delta=4.13$ ve 3.18 ppm'de görülmektedir. Bu protonlar, fosfor atomu tarafından üç bağ öteden sırası ile $^3J_{PH}=9.2$

ve 10.6 Hz'lik bir eşleşme sabiti ile yarılarak ikili pik vermektedir. Bu protonlar hetero halkalı amin süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevleri (**6a-6d**)'nin ^1H NMR spektrumunda diastereotopik protonlar olarak karşımıza çıkmakta ve üç bağ öteden fosfor-proton eşleşmeleri görülmemektedir. Kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen (**4**)'teki Cl-atomlarının tamamının hetero halkalı aminler [pirolidin (Pir), piperidin (Pip), 1-(2-aminoetil)pirolidin (AEPir) ve 1-(2-aminoetil)piperidin (AEPip)] ile yer değiştirdiğini ve dolayısı ile tamamen Pir (**6a**), Pip (**6b**), AEPir (**6c**) ve AEPip (**6d**) süstitüe fosfazen türevlerinin sentezlendiğini gösteren en iyi deliller, süstitüe olmuş heterohalkalı amin grubu protonlarına ait piklerin (**6a-6d** için NCH_2CH_2 ve NCH_2 , **6b** ve **6d** için $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ve **6c** ve **6d** için NHCH_2CH_2 ve NHCH_2CH_2) gözlenmesidir. Kısmen (**4**) ve tamamen Pir (**6a**) ve AEPir (**6c**) süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevleri için kaydedilen HSQC spektrumu (EK 6), bileşiklerdeki alifatik ve aromatik hidrojen ve karbonların kimyasal kayma değerlerinin belirlenmesinde oldukça yararlı oldu. Tamamen Pir (**6a**) ve Pip (**6b**) süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevlerinin ^1H NMR spektrumunda aynı fosfor atomuna bağlı olan *geminal* heterohalkalı amin süstitüentlerinin NCH_2 (**6a** için 3.27 ve 3.28 ppm ve **6b** için 3.15 ve 3.21 ppm) proton sinyalleri, küçük farklılıklar ile iki farklı kimyasal kayma değerinde görüldü. Bu durum, süstitüentlerdeki proton çevrelerinin birbirine eşdeğer olmadığını ifade etmektedir. ^{13}C NMR spektrumu ile ilgili yorumlar bölümünde de ifade edildiği gibi, süstitüentlerinden birisinin *spiro*-halkasındaki ArOCH_2 O-atomunu diğerinin yine *spiro*-halkasındaki veya *bino*-köprüsündeki 1,2-etandiamin parçasının N-atomunu görmesi, bu protonların kimyasal çevresini farklılandırmaktadır (Şekil 4.13a). Ayrıca beklenildiği gibi tüm *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevleri için *spiro*-halkasındaki farklı çevreye sahip üç aromatik halka protonu (H_3 , H_4 ve H_5), ikili (veya ikilinin ikilisi) ve üçlü sinyaller vermekte, aromatik halkaya bağlı olan OCH_3 protonları ise tekli pik olarak görülmektedir.

Çizelge 4.9 3-MeO-Salen (**1a** ve **1b**), 3-MeO-Salan (**2a** ve **2b**) ve 3-MeO-Salan-2-on (**3a** ve **3b**) bileşiklerinin ¹H NMR spektrumu verileri (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, t:tekli, i:ikili, ii: ikilinin ikilisi, ü:üçlü pik)



<i>H</i>	(1a)	(1b)	(2a)	(2b)	(3a)	(3b)	
NCH ₂ CH ₂	–	1.83 (ü,4H) ³ <i>J</i> _{HH} =6.2	–	1.59 (ü,4H) ³ <i>J</i> _{HH} =6.5	–	1.73 (ü,4H) ³ <i>J</i> _{HH} =5.4	
NCH ₂	3.07 (t,4H)	3.66 (ü,4H) ³ <i>J</i> _{HH} =6.2	2.84 (t,2H)	2.67 (ü,4H) ³ <i>J</i> _{HH} =6.5	3.33 (t,2H)	3.22 (ü,4H) ³ <i>J</i> _{HH} =5.4	
ArCH ₂ N	–	–	4.01 (t,4H)	3.99 (t,4H)	4.38 (t,4H)	4.37 (t,4H)	
ArCH=N	8.34 (t,2H)	8.34 (t,2H)			–	–	
OCH ₃	3.90 (t,6H)	3.92 (t,6H)	3.89 (t,6H)	3.87 (t,6H)	3.90 (t,6H)	3.90 (t,6H)	
ArOH	13.61 (t,2H)	14.06 (t,2H)	**	**	–	–	
Ar <i>H</i>	<i>H</i> ₃	6.91 (ii,2H)	6.93 (ii,2H)	6.83 (ii,2H)	6.81 (ii,2H)	6.84 (i,2H)	6.88 (ii,2H)
	<i>H</i> ₄	6.79 (ü,2H)	6.81 (ü,2H)	6.76 (ü,2H)	6.73 (ü,2H)	6.81 (ü,2H)	6.77 (ü,2H)
	<i>H</i> ₅	6.86 (ii,2H)	6.88 (ii,2H)	6.65 (ii,2H)	6.62 (ii,2H)	6.80 (i,2H)	6.72 (ii,2H)
	³ <i>J</i> ₃₋₄	7.9	7.9	8.0	8.1	7.2	8.0
	³ <i>J</i> ₃₋₅	1.5	1.5	1.2	1.4	*	1.6
	³ <i>J</i> ₄₋₅	7.9	7.9	8.1	7.8	7.5	7.6

* hesaplanamadı, ** gözlenmedi.

Çizelge 4.10 *o*-Vanilin grublu kısmen (**4**) ve tamamen hetero halkalı amin (**6a-6d**) süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevlerinin ^1H NMR spektrumu verileri (CDCl_3 , δ ppm, J Hz, t:tekli, i:ikili, ii: ikilinin ikilisi, ü:üçlü, ç:çoklu, y:yayvan pik)

<i>H</i>	(4)	(6a)	(6b)	(6c)	(6d)
$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	–	–	1.51-1.62 (ç,16H)	–	1.40 (ç,16H)
NCH_2CH_2	–	1.84 (ç,32H)	1.51-1.62 (ç,16H)	1.79 (ç,32H)	1.55 (ç,32H)
NCH_2	3.18 (i,4H) $^3J_{\text{PH}}=10.6$	<i>pirolidin</i> 3.27 (ç,16H) (A) 3.28 (ç,16H) (B) <i>bino</i> 3.13 (ç,2H) (a) 3.42 (ç,2H) (b)	<i>piperidin</i> 3.15 (y,16H) (A) 3.21 (y,16H) (B) <i>bino</i> 3.43 (ç,2H) (a) 3.84 (ç,2H) (b)	<i>pirolidin</i> 2.57 (ç,32H) <i>bino</i> 3.17 (ç,2H) (a) 3.38 (ç,2H) (b)	<i>piperidin</i> 2.39 (ç,32H) <i>bino</i> 3.08 (ç,2H) (a) 3.35 (ç,2H) (b)
NHCH_2CH_2	–	–	–	2.59 (ü,16H) $^3J_{\text{HH}}=6.4$	2.43 (ü,16H) $^3J_{\text{HH}}=6.2$
NHCH_2CH_2	–	–	–	2.86 (ü,16H) $^3J_{\text{HH}}=6.4$	2.46 (ü,16H) $^3J_{\text{HH}}=6.2$
ArCH_2N	4.13 (i,4H) $^3J_{\text{PH}}=9.2$	3.78 (i,2H) (a) 4.45 (i,2H) (b) $^2J_{\text{HH}}=15.0$	3.99 (i,2H) (a) 4.48 (i,2H) (b) $^2J_{\text{HH}}=14.8$	3.83 (i,2H) (a) 4.44 (i,2H) (b) $^2J_{\text{HH}}=15.2$	3.96 (ç,2H) (a) 4.41 (i,2H) (b) $^2J_{\text{HH}}=15.0$
OCH_3	3.90 (t,6H)	3.82 (t,6H)	3.84 (t,6H)	3.83 (t,6H)	3.83 (t,6H)
<i>ArH</i>	H_3	6.97 (ii,2H)	6.63 (i,2H)	6.64 (i,2H)	6.60 (i,2H)
	H_4	6.85 (ü,2H)	6.91 (ü,2H)	6.93 (ü,2H)	6.89 (ü,2H)
	H_5	6.83 (ii,2H)	6.79 (i,2H)	6.81 (i,2H)	6.77 (i,2H)
	$^3J_{3-4}$	7.1	7.6	7.5	7.7
	$^3J_{3-5}$	2.1	*	*	*
$^3J_{4-5}$	7.4	8.0	8.0	8.1	8.1

A ve B hetero halkalı aminlerin kimyasal çevresi farklı olmuş protonları, a ve b diastereotopik protonlar, *hesaplanmadı.

4.7.3 *o*-Vanilin gruplu kısmen (**5**) ve hetero halkalı amin (**7a-7e**) süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevlerinin ¹H NMR spektrumu

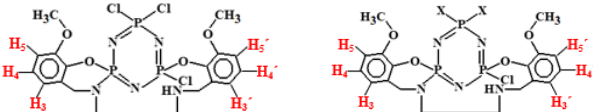
o-Vanilin gruplu kısmen (**5**) ve hetero halkalı amin (**7a-7e**) süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevlerine ait ¹H NMR spektrumları EK 5'te ve ¹H NMR kimyasal kayma değerleri Çizelge 4.11'de verildi. Bu bileşikler, sahip oldukları *spiro-ansa* motifi gereği simetrik değildir. Her ne kadar bileşiklerin simetrik olmadığı yapılarından anlaşılrsa da bileşiklerin yarı parçalarındaki protonların birbirinden farklı olduğunu ifade etmek için proton işaretlemeleri **H** ve **H'** şeklinde yapıldı.

Diğer taraftan, *spiro-ansa*-fosfazenler (**5** ve **7a-7e**)'deki ArCH₂N ve ArCH₂N' protonları, diastereotopik protonlar olarak birbirinden farklı iki kimyasal kayma değerinde ikilinin ikilisi (**5**) ve ikili (**7a-7e**) pikler olarak görülmektedir. Bu piklerden hangisinin ArCH₂N hangisinin ArCH₂N' protonlarına ait olduğu iki bağ öteden geminal hidrojen-hidrojen eşleşmeleri (²J_{HH}) ve üç bağ öteden fosfor-hidrojen eşleşmeleri (³J_{PH}) ile belirlendi. Fosfazen türevlerinin Çizelge 4.11'de verilen yapısına bakıldığında ArCH₂N grubundaki N-atomu fosfazen halkasının P-atomuna bağlıyken ArCH₂N' grubundaki N-atomu P-atomuna bağlı değildir. Dolayısı ile ArCH₂N protonları ve ArCH₂N' protonları diastereotopik olduğundan öncelikle geminal eşleşme ile birbirini yaracak sonrasında da ArCH₂N protonları üç bağ öteden P-atomları tarafından ve ArCH₂N' protonları üç bağ öteden NCH₂' protonları tarafından ikiye ayrılacaktır. ³J_{PH} eşleşme sabitinin değeri, ³J_{HH} eşleşme sabitinin değerinden büyük olduğundan ArCH₂N ve ArCH₂N' protonlarının kimyasal kayma değerleri belirlenebilmektedir. Dolayısı ile ArCH₂N protonlarının ¹H NMR'deki sinyal desenlerinden yararlanılarak bileşiğin daha esnek *spiro-bino-spiro* ya da daha rijit *spiro-ansa* motiflerinden hangisine sahip olduğuna da karar verilebilir. Kısmen (**5**) ve Pip (**7b**), DASD (**7c**) ve AEMorf (**7e**) süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevleri için kaydedilen ve Ek 6'da yer alan HSQC spektrumları, bileşiklerdeki alifatik ve aromatik hidrojen ve karbonların kimyasal kayma değerlerinin belirlenmesinde oldukça yararlı oldu.

Kısmen süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen (**5**)'teki Cl-atomlarının hetero halkalı aminler [pirolidin (Pir), piperidin (Pip), 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD), morfolin

(Morf) ve 4-(2-aminoetil)morfolin (AEMorf)] ile yer değiştirdiğini ve dolayısı ile Pir (**7a**), Pip (**7b**), DASD (**7c**), Morf (**7d**) ve AEMorf (**7e**) sübstitüe fosfazen türevlerinin sentezlendiğini gösteren en iyi deliller, sübstitüe olmuş heterohalkalı amin grubu protonlarına ait piklerin (**7a-7c** için NCH_2CH_2 , **7b** için $NCH_2CH_2CH_2$, **7a-7e** için NCH_2 , **7e** için $NHCH_2CH_2$ ve $NHCH_2CH_2$ ve **7c-7e** için OCH_2) gözlenmesidir. Kısmen Pir (**7a**), Pip (**7b**) ve DASD (**7c**) sübstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevlerinin 1H NMR spektrumunda aynı fosfor atomuna bağlı olan *geminal* heterohalkalı amin sübstitüentlerinin NCH_2CH_2 (**7c** için 1.65 ve 1.78 ppm) ve NCH_2 (**7a** için 3.15 ve 3.27 ppm ve **7b** için 3.15 ve 3.20 ppm) proton sinyalleri küçük farklılıklar ile iki farklı kimyasal kayma değerinde görüldü. Bu durum, sübstitüentlerdeki proton çevrelerinin birbirine eşdeğer olmadığını ifade etmektedir. ^{13}C NMR spektrumu ile ilgili yorumlar bölümünde de ifade edildiği gibi, bileşikler için çizilen şematik yapıdan da görüleceği üzere (Şekil 4.13b), hetero halkalı amin gruplarından birisi 1,2-etandiamin parçasındaki N-atomunu veya Cl-atomunu görürken diğer *spiro*-halkasındaki $ArOCH_2$ oksijenini yine eşit mesafeden görmekte ve bu nedenle eşdeğer olamamaktadır. *spiro-ansa* Motifli fosfazen türevlerinin yarı parçasında NCH_2CH_2N zincirindeki N-atomlarından birisinin P-atomuna bağlanmayarak N-H şeklinde kaldığını dolayısı ile bileşiklerin simetrik olmadığını gösteren delillerden birisi de bileşik (**7e**) dışındaki tüm türevlerde N-*H* protonuna ait pikin gözlenmesidir. Bu pikin NCH_2' protonları tarafından üç bağ öteden yarılması (ya da NCH_2' protonlarının N-*H* potonu tarafından yarılmaya uğraması) beklense de N-*H* protonunun yanında NCH_2 protonları tarafından da yarılması nedeni ile NCH_2' protonlarının çoklu ya da yayvan pikler olarak görülmesi nedeni ile bu eşleşmeler belirlenememekte ve dolayısı ile eşleşme sabitleri hesaplanamamaktadır. Ayrıca beklenildiği gibi tüm *spiro-ansa*-fosfazen türevleri için ikili (veya ikilinin ikilisi) ve üçlü sinyaller halinde gözlenen aromatik halka protonları (H_3 , H_4 , H_5 , H_3' , H_4' ve H_5') bileşiklerin her iki parçası için ayırt edilebilmektedir. Aromatik halkaya bağlı olan OCH_3 ve OCH_3' protonları tekli pik olarak görülmekte ve birbirinden ayırt edilebilmektedir.

Çizelge 4.11 *o*-Vanilin gruplu kısmen (5) ve hetero halkalı amin (7a-7e) süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevlerinin ¹H NMR spektrumu verileri (CDCl₃, δ ppm, *J* Hz, t:tekli, i:ikili, ii: ikilinin ikilisi, ü:üçlü, ç:çoklu, y:yayvan pik)



<i>H</i>	(5)	(7a)	(7b)	(7c)	(7d)	(7e)	
NCH ₂ CH ₂ CH ₂	–	–	1.57 (ç,4H)	–	–	–	
NCH ₂ CH ₂	–	1.82 (y,8H)	1.55 (ç,8H)	1.65 (y,4H) (A) 1.78 (y,4H) (B)	–	–	
NCH ₂	3.07 (i,2H) ³ <i>J</i> _{PH} =15.5	2.96 (y,2H)	3.02 (i,2H) ³ <i>J</i> _{PH} =8.0	3.12 (y,2H)	3.09 (y,2H)	3.33 (ç,2H)	
NCH ₂ '	3.23 (y,2H)	2.83 (y,2H)	3.83 (ç,2H)	2.97 (y,2H)	2.96 (y,2H)	3.08 (ç,2H)	
NCH ₂ (<i>ha</i>)		<i>pirolidin</i> 3.15 (ç,4H) (A) 3.27 (ç,4H) (B)	<i>piperidin</i> 3.15 (ç,4H) (A) 3.20 (ç,4H) (B)	<i>DASD</i> 3.40 (y,8H)	<i>morfolin</i> 3.21-3.29 (y,8H)	<i>morfolin</i> 2.35-2.52 (ç,8H)	
NHCH ₂ CH ₂	–	–	–	–	–	2.35-2.52 (ç,4H)	
NHCH ₂ CH ₂ '	–	–	–	–	–	2.35-2.52 (ç,4H)	
ArCH ₂ N	4.23 (ii,1H) (a) ³ <i>J</i> _{PH} =11.2 4.26 (ii,1H) (b) ³ <i>J</i> _{PH} =11.3 ² <i>J</i> _{HH} =15.0	4.39 (i,1H) (a) ³ <i>J</i> _{PH} =9.5 4.42 (i,1H) (b) ³ <i>J</i> _{PH} =9.5 ² <i>J</i> _{HH} =15.0	4.33 (i,1H) (a) ³ <i>J</i> _{PH} =9.1 4.36 (i,1H) (b) ³ <i>J</i> _{PH} =9.1 ² <i>J</i> _{HH} =15.0	4.24 (i,1H) (a) ³ <i>J</i> _{PH} =8.8 4.27 (i,1H) (b) ³ <i>J</i> _{PH} =8.9 ² <i>J</i> _{HH} =15.0	4.16 (i,1H) (a) ³ <i>J</i> _{PH} =10.2 4.47 (i,1H) (b) ³ <i>J</i> _{PH} =10.2 ² <i>J</i> _{HH} =15.0	4.30 (i,1H) (a) ³ <i>J</i> _{PH} =9.6 4.33 (i,1H) (b) ³ <i>J</i> _{PH} =9.7 ² <i>J</i> _{HH} =14.8	
ArCH ₂ N'	4.08 (ii,1H) (a) ³ <i>J</i> _{HH} =8.1 4.26 (ii,1H) (b) ³ <i>J</i> _{HH} =8.0 ² <i>J</i> _{HH} =14.9	3.91 (i,1H) (a) ³ <i>J</i> _{HH} =10.1 3.94 (i,1H) (b) ³ <i>J</i> _{HH} =10.0 ² <i>J</i> _{HH} =15.0	4.00 (i,1H) (a) ³ <i>J</i> _{HH} =9.8 4.03 (i,1H) (b) ³ <i>J</i> _{HH} =9.7 ² <i>J</i> _{HH} =15.0	4.15 (i,1H) (a) ³ <i>J</i> _{HH} =5.1 4.18 (i,1H) (b) ³ <i>J</i> _{HH} =4.8 ² <i>J</i> _{HH} =15.0	4.24 (i,1H) (a) ³ <i>J</i> _{HH} =8.9 4.28 (i,1H) (b) ³ <i>J</i> _{HH} =8.9 ² <i>J</i> _{HH} =15.0	3.88-3.91 (ç,2H)	
OCH ₃	3.88 (t,3H)	3.87 (t,3H)	3.87 (t,3H)	3.8754 (t,3H)	3.86 (t,3H)	3.82 (t,3H)	
OCH ₃ '	3.88 (t,3H)	3.84 (t,3H)	3.86 (t,3H)	3.8782 (t,3H)	3.85 (t,3H)	3.84 (t,3H)	
OCH ₂	–	–	–	3.99 (t,8H)	3.66-3.80 (y,8H)	3.67 (ç,8H)	
NH	5.31 (t,1H)	5.31 (t,1H)	5.31 (t,1H)	5.32 (t,1H)	5.32 (t,1H)	**	
ArH	H ₃	6.93 (ii,1H)	6.75 (i,1H)	6.76 (ii,1H)	6.87 (i,1H)	6.86 (i,1H)	6.59 (i,1H)
	H ₄	6.8145 (ü,1H)	6.76 (ü,1H)	6.77 (ü,1H)	6.79 (ü,1H)	6.79 (ü,1H)	6.91 (ü,1H)
	H ₅	6.8201 (i,1H)	6.85 (i,1H)	6.85 (ii,1H)	6.82 (i,1H)	6.82 (i,1H)	6.77 (i,1H)
	³ <i>J</i> ₃₋₄	5.6	7.8	7.7	7.5	7.9	7.7
	³ <i>J</i> ₃₋₅	3.6	*	1.8	*	*	*
	³ <i>J</i> ₄₋₅	5.6	7.7	7.8	7.6	7.8	8.1
	H ₃ '	6.83 (i,1H)	6.75 (i,1H)	6.83 (i,1H)	6.83 (i,1H)	6.83 (i,1H)	6.93 (i,1H)
	H ₄ '	7.12 (ü,1H)	7.08 (ü,1H)	7.12 (ü,1H)	7.14 (ü,1H)	7.15 (ü,1H)	7.10 (ü,1H)
	H ₅ '	6.97 (i,2H)	6.92 (i,1H)	6.97 (i,2H)	6.96 (i,1H)	6.96 (i,1H)	6.90 (i,1H)
	³ <i>J</i> _{3'-4'}	8.1	7.8	8.1	8.0	8.0	6.7
	³ <i>J</i> _{3'-5'}	*	*	*	*	*	*
³ <i>J</i> _{4'-5'}	7.6	8.1	7.6	8.1	8.0	6.9	

A ve B hetero halkalı aminlerin kimyasal çevresi farklılaşmış protonları, a ve b diastereotopik protonlar, * hesaplanamadı, ** gözlenmedi, *ha* hetero halkalı amin.

4.8 X-Işını Kırınımı Yöntemi İle İlgili Yorumlar

3-MeO-Salan-on bileşiği (**3b**)'nin katı-hal yapısı, X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatıldı. Bileşiğe ait deneysel veriler Çizelge 4.12'de, atomik koordinatlar ve termal parametreler Çizelge 4.13'te, bağ uzunlukları Çizelge 4.14'te ve bağ açıları Çizelge 4.15'te verildi. 3-MeO-Salan-on bileşiği (**3b**)'nin ORTEP diyagramı Şekil 4.14'te ve paketlenme diyagramı Şekil 4.15'te görülmektedir.

Çizelge 4.12 3-OMe-Salan-2-on bileşiği (**3b**)'ye ait deneysel veriler

Ampirik formülü	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₅
Mol kütlesi	386.44
Sıcaklık (K)	172
Radyasyon Türü	MoK _α
Kristal sistemi	Monoklinik
Uzay grubu	P2 ₁ /c
a, b, c (Å)	9.1333 (3), 15.2885 (5), 14.0186 (5)
β, (°)	102.043 (6)
V (Å ³)	1914.40 (11)
Z	4
μ (mm ⁻¹)	0.10
D _{calc} (Mg m ⁻³)	1.452
Kristal boyutu (mm)	0.41 × 0.19 × 0.16
(sin θ/λ) _{max} (Å ⁻¹)	0.597
Ölçülen yansımalar	4770
Data Toplama Difraktometre	Bruker APEX II QUAZAR three-circle diffractometer
Yansıma sayısı	3379
Bilgisayar programları	Bruker Instrument Service v2013.12.0.0 (Bruker AXS), SAINT V8.34A (Bruker AXS), SHELXS97 (Sheldrick, 1997), SHELXL97
Atomik saçılma faktörlerinin kaynağı	Int. Table for X-ray Cryst. Vol. IV, 1974
H-atom işleme	Bağımsız ve kısıtlı rafine etme karışımıyla işlenen H-atomları
Parametre sayısı	335
R _{int}	0.1297
(sin θ/λ) _{max} (Å ⁻¹)	0.597
(Δ/ρ) _{max} (eÅ ⁻³)	0.15
(Δ/ρ) _{min} (eÅ ⁻³)	-0.20

Çizelge 4.13 3-OMe-Salan-2-on bileşiği (**3b**) için atomik koordinatlar ve termal parametreler

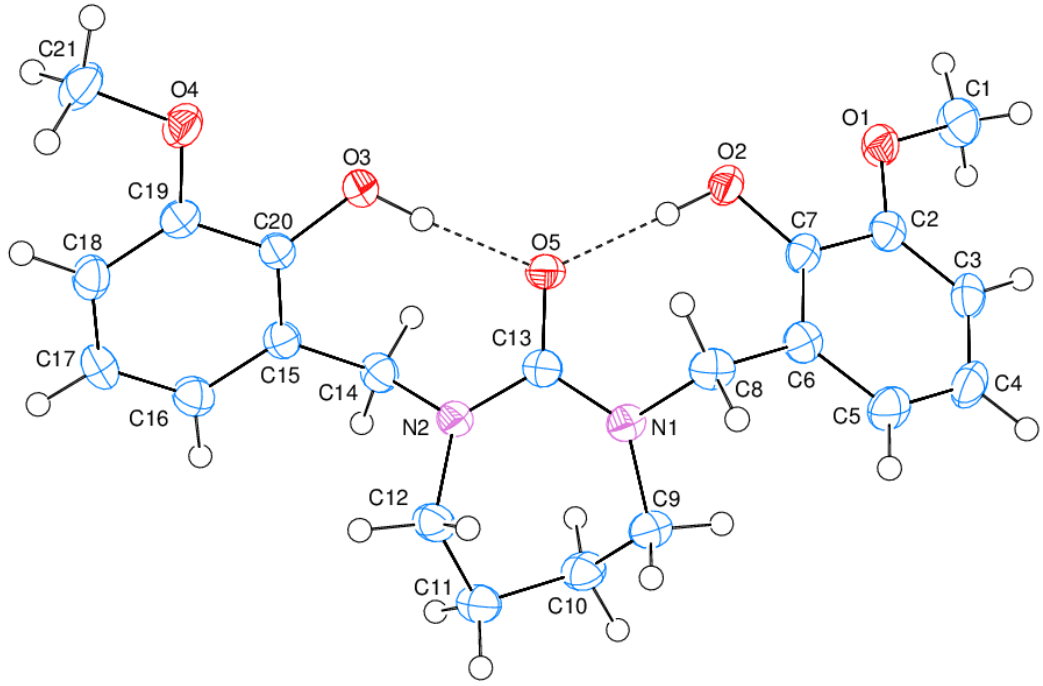
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> _{iso} [*] / <i>U</i> _{eq}
H3A	0.305(3)	0.2211(14)	0.6244(16)	0.065(7)
H2A	0.082(2)	0.1103(13)	0.7356(16)	0.051(6)
H8B	-0.0765(18)	0.2188(10)	0.6762(12)	0.024(4)
H14B	0.2917(18)	0.1025(11)	0.5223(13)	0.030(5)
H8A	-0.2446(19)	0.2194(11)	0.6103(12)	0.031(4)
H3	-0.3203(19)	-0.0730(11)	0.8391(13)	0.031(5)
H18	0.6331(19)	0.3907(11)	0.4296(12)	0.030(5)
H11B	-0.169(2)	0.1604(11)	0.2751(13)	0.036(5)
H10A	-0.241(2)	0.0384(11)	0.3511(13)	0.035(5)
H5	-0.418(2)	0.1121(12)	0.6302(14)	0.042(5)
H16	0.361(2)	0.1864(12)	0.3111(14)	0.039(5)
H12A	0.072(2)	0.2276(12)	0.3410(14)	0.039(5)
H14A	0.2482(19)	0.0978(11)	0.4053(13)	0.033(5)
H9A	-0.273(2)	0.0825(12)	0.5004(14)	0.041(5)
H12B	-0.060(2)	0.2477(13)	0.4003(13)	0.040(5)
H11A	-0.031(2)	0.0953(13)	0.2831(14)	0.046(6)
H9B	-0.279(2)	0.1693(13)	0.4356(14)	0.044(5)
H17	0.535(2)	0.3001(12)	0.2961(15)	0.046(5)
H10B	-0.074(2)	0.0301(12)	0.4229(13)	0.040(5)
H4	-0.497(2)	-0.0021(12)	0.7173(14)	0.048(6)
O1	-0.03164(12)	-0.03935(7)	0.88903(8)	0.0322(3)
O2	0.05404(12)	0.08427(8)	0.78551(9)	0.0305(3)
O3	0.38561(13)	0.25641(8)	0.62440(8)	0.0276(3)
O4	0.56841(13)	0.38229(7)	0.60605(8)	0.0321(3)
O5	0.14376(12)	0.15797(7)	0.63333(8)	0.0279(3)
N1	-0.09738(15)	0.15793(8)	0.54757(9)	0.0258(3)
N2	0.10192(15)	0.16607(9)	0.46831(9)	0.0268(3)
C1	-0.0730(2)	-0.10871(12)	0.94620(14)	0.0415(5)
H1A	0.0161	-0.1300	0.9919	0.062
H1B	-0.1173	-0.1566	0.9032	0.062
H1C	-0.1462	-0.0872	0.9828	0.062
C2	-0.14237(18)	-0.00279(10)	0.81922(12)	0.0266(4)
C3	-0.29103(19)	-0.02827(12)	0.80093(13)	0.0301(4)
C4	-0.3942(2)	0.01384(13)	0.72865(14)	0.0358(5)
C5	-0.3495(2)	0.08072(12)	0.67593(14)	0.0335(4)
C6	-0.19906(18)	0.10722(10)	0.69226(12)	0.0268(4)
C7	-0.09468(17)	0.06421(10)	0.76361(12)	0.0243(4)
C8	-0.1544(2)	0.18264(11)	0.63493(13)	0.0290(4)
C9	-0.2130(2)	0.12216(13)	0.46670(14)	0.0340(4)

Çizelge 4.14 3-OMe-Salan-2-on bileşiği (3b)'nin bağ uzunlukları (Å)

O1-C2	1.3712(19)	C8-H8B	0.988(17)
O1-C1	1.427(2)	C8-H8A	0.998(17)
O2-C7	1.3636(19)	C9-C10	1.501(3)
O2-H2A	0.89(2)	C9-H9A	0.998(19)
O3-C20	1.3657(19)	C9-H9B	0.981(19)
O3-H3A	0.91(2)	C10-C11	1.528(3)
O4-C19	1.3756(19)	C10-H10A	0.998(18)
O4-C21	1.431(2)	C10-H10B	1.022(19)
O5-C13	1.2657(18)	C11-C12	1.522(2)
N1-C13	1.351(2)	C11-H11B	0.959(19)
N1-C8	1.476(2)	C11-H11A	1.00(2)
N1-C9	1.483(2)	C12-H12A	0.965(19)
N2-C13	1.351(2)	C12-H12B	1.022(19)
N2-C12	1.470(2)	C14-C15	1.509(2)
N2-C14	1.474(2)	C14-H14B	0.974(18)
C1-H1A	0.9800	C14-H14A	1.017(18)
C1-H1B	0.9800	C15-C20	1.396(2)
C1-H1C	0.9800	C15-C16	1.400(2)
C2-C3	1.384(2)	C16-C17	1.376(3)
C2-C7	1.410(2)	C16-H16	0.991(19)
C3-C4	1.389(3)	C17-C18	1.393(3)
C3-H3	0.941(18)	C17-H17	0.96(2)
C4-C5	1.372(3)	C18-C19	1.381(2)
C4-H4	0.95(2)	C18-H18	0.973(18)
C5-C6	1.405(2)	C19-C20	1.408(2)
C5-H5	0.93(2)	C21-H21A	0.9800
C6-C7	1.394(2)	C21-H21B	0.9800
C6-C8	1.510(2)	C21-H21C	0.9800
O1...O2	2.6008(16)	C7...H11A ⁱⁱ	2.83(2)
O2...O5	2.6873(16)	C8...H2A	2.57(2)
O3...O4	2.5955(17)	C9...H12B	2.654(18)
O3...O5	2.6973(16)	C13...H3A	2.51(3)
H21C...O1 ⁱ	2.46	C13...H10B	2.766(18)
H11A...O1 ⁱⁱ	2.731(19)	C13...H2A	2.64(2)
O2...H8B	2.690(16)	C14...H3A	2.54(2)
H17...O3 ⁱⁱⁱ	2.65(2)	C15...H12A	2.795(19)
H3...O4 ^{iv}	2.631(18)	C17...H9B ^v	2.795(19)
O5...H2A	1.80(2)	C18...H21B	2.71
O5...H3A	1.79(3)	C18...H21C	2.78
O5...H8B	2.404(17)	C19...H8A ^v	2.833(17)
O5...H14B	2.418(17)	C21...H18	2.506(17)
N1...H12B	2.561(18)	H1A...H12B ^{iv}	2.38
N2...H3A	2.69(2)	H1B...H3	2.28
N2...H10B	2.623(18)	H1C...H3	2.3013
C1...H3	2.498(18)	H2A...H8B	2.24(3)
C2...H11A ⁱⁱ	2.741(19)	H3A...H14B	2.30(3)
C3...H1C	2.77	H5...H8A	2.34(3)
C3...H1B	2.73	H14A...H16	2.28(3)
C3...H16 ⁱⁱ	2.881(19)	H18...H21B	2.26
C5...H9A	2.695(19)	H18...H21C	2.32
C6...H9A	2.660(19)	H21B...H21B ^{vi}	2.39

Çizelge 4.15 3-OMe-Salan-2-on bileşiği (**3b**)'nin bağ açıları ve torsiyon açıları (°)

C2-O1-C1	117.50(13)	C9-C10-H10B	108.9(10)
C7-O2-H2A	110.9(13)	C11-C10-H10B	108.8(10)
C20-O3-H3A	113.1(14)	H10A-C10-H10B	109.0(14)
C19-O4-C21	116.98(13)	C12-C11-C10	109.48(15)
C13-N1-C8	118.85(13)	C12-C11-H11B	107.5(11)
C13-N1-C9	126.39(14)	C10-C11-H11B	111.3(11)
C8-N1-C9	114.24(14)	C12-C11-H11A	110.2(11)
C13-N2-C12	121.47(15)	C10-C11-H11A	109.6(11)
C13-N2-C14	120.46(13)	H11B-C11-H11A	108.7(16)
C12-N2-C14	118.07(14)	N2-C12-C11	112.12(14)
O1-C1-H1A	109.5	N2-C12-H12A	107.5(11)
O1-C1-H1B	109.5	C11-C12-H12A	111.0(11)
H1A-C1-H1B	109.5	N2-C12-H12B	106.7(10)
O1-C1-H1C	109.5	C11-C12-H12B	108.9(10)
H1A-C1-H1C	109.5	H12A-C12-H12B	110.6(15)
H1B-C1-H1C	109.5	O5-C13-N1	121.06(15)
O1-C2-C3	124.50(15)	O5-C13-N2	120.13(15)
O1-C2-C7	115.08(14)	N1-C13-N2	118.77(14)
C3-C2-C7	120.41(15)	N2-C14-C15	114.30(14)
C2-C3-C4	119.62(17)	N2-C14-H14B	107.2(10)
C2-C3-H3	118.9(11)	C15-C14-H14B	111.4(10)
C4-C3-H3	121.4(11)	N2-C14-H14A	108.2(10)
C5-C4-C3	120.38(17)	C15-C14-H14A	107.9(10)
C5-C4-H4	119.7(12)	H14B-C14-H14A	107.5(14)
C3-C4-H4	119.9(12)	C20-C15-C16	119.06(15)
C4-C5-C6	121.15(17)	C20-C15-C14	121.12(15)
C4-C5-H5	121.6(12)	C16-C15-C14	119.82(15)
C6-C5-H5	117.1(12)	C17-C16-C15	120.76(16)
C7-C6-C5	118.70(16)	C17-C16-H16	121.9(10)
C7-C6-C8	121.46(15)	C15-C16-H16	117.3(10)
C5-C6-C8	119.82(16)	C16-C17-C18	120.40(17)
O2-C7-C6	123.74(15)	C16-C17-H17	120.8(12)
O2-C7-C2	116.55(14)	C18-C17-H17	118.8(12)
C6-C7-C2	119.70(15)	C19-C18-C17	119.75(17)
N1-C8-C6	115.31(13)	C19-C18-H18	119.8(10)
C1-O1-C2-C3	0.3(2)	C9-N1-C13-O5	-151.70(16)
C1-O1-C2-C7	-178.77(14)	C8-N1-C13-N2	-158.16(14)
O1-C2-C3-C4	179.57(16)	C9-N1-C13-N2	30.7(2)
C7-C2-C3-C4	-1.4(2)	C12-N2-C13-O5	-156.08(14)
C2-C3-C4-C5	-0.4(3)	C14-N2-C13-O5	24.0(2)
C3-C4-C5-C6	1.1(3)	C12-N2-C13-N1	21.6(2)
C4-C5-C6-C7	-0.1(3)	C14-N2-C13-N1	-158.32(14)
C4-C5-C6-C8	-178.33(16)	C13-N2-C14-C15	-109.38(17)
C5-C6-C7-O2	179.88(15)	C12-N2-C14-C15	70.71(19)
C8-C6-C7-O2	-1.9(2)	N2-C14-C15-C20	74.1(2)
C5-C6-C7-C2	-1.7(2)	N2-C14-C15-C16	-106.60(18)
C8-C6-C7-C2	176.55(14)	C20-C15-C16-C17	0.3(3)
O1-C2-C7-O2	0.1(2)	C14-C15-C16-C17	-178.98(16)
C3-C2-C7-O2	-179.04(14)	C15-C16-C17-C18	0.0(3)
O1-C2-C7-C6	-178.43(14)	C16-C17-C18-C19	-0.2(3)
C3-C2-C7-C6	2.4(2)	C21-O4-C19-C18	-0.5(2)
C13-N1-C8-C6	-101.98(17)	C21-O4-C19-C20	-179.90(13)
C9-N1-C8-C6	70.25(19)	C17-C18-C19-O4	-179.12(15)
C7-C6-C8-N1	85.9(2)	C17-C18-C19-C20	0.2(2)
C5-C6-C8-N1	-95.90(18)	C16-C15-C20-O3	-179.32(14)
C13-N1-C9-C10	8.8(3)	C14-C15-C20-O3	0.0(2)
C8-N1-C9-C10	-162.72(15)	C16-C15-C20-C19	-0.3(2)
N1-C9-C10-C11	-75.1(2)	C14-C15-C20-C19	178.98(14)
C9-C10-C11-C12	44.0(2)	O4-C19-C20-O3	-1.5(2)
C13-N2-C12-C11	-86.5(2)	C18-C19-C20-O3	179.12(14)
C14-N2-C12-C11	93.41(19)	O4-C19-C20-C15	179.45(14)
C10-C11-C12-N2	42.3(2)	C18-C19-C20-C15	0.0(2)
C8-N1-C13-O5	19.5(2)		



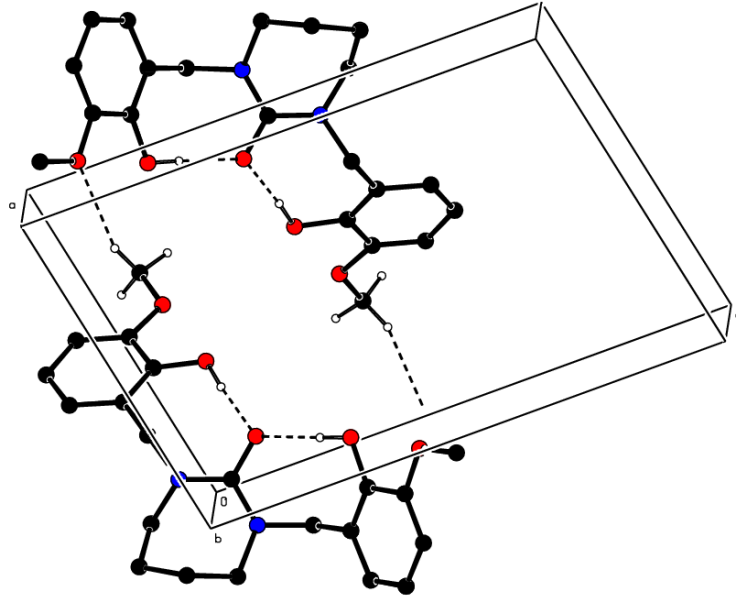
Şekil 4.14 3-OMe-Salan-2-on bileşiği (**3b**)'nin ORTEP diyagramı

O5-atomuna hidroksi hidrojenlerinin bağlanması ile oluşan iki kuvvetli molekül içi O–H···O hidrojen bağı vardır ve bunlar merkezi halkanın konformasyonunda etkili görünmektedir. Kristal yapıda, moleküller arası C–H···O hidrojen bağları, molekülleri zikzak bir şekilde b eksenini yönünde sonsuz zincirler halinde bağlamaktadır (Çizelge 4.16). Burada zincirler a eksenini yönünde istiflenmektedir.

Çizelge 4.16 3-OMe-Salan-2-on bileşiği (**3b**) için hidrojen bağı geometrisi (Å,°)

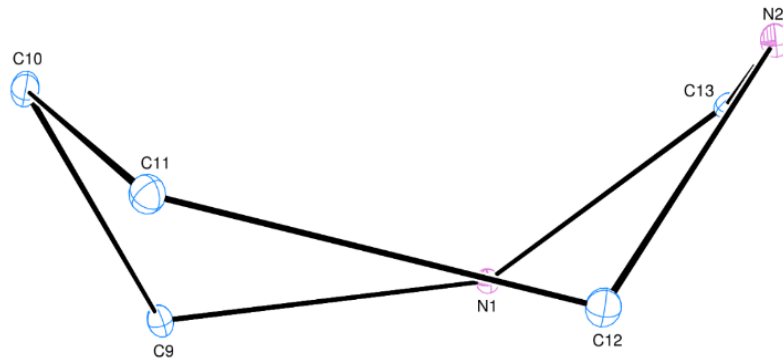
<i>D</i> –H··· <i>A</i>	<i>D</i> –H	H··· <i>A</i>	<i>D</i> ··· <i>A</i>	<i>D</i> –H··· <i>A</i>
O2–H2A···O5	0.89(2)	1.80(2)	2.6873(16)	177.0(18)
O3–H3A···O5	0.91(3)	1.79(3)	2.6973(16)	175(2)
C21–H21C···O1ⁱ	0.98	2.46	3.268(2)	140
C9–H9B···Cg2^{vii}	0.981(19)	2.932(19)	3.784(2)	145.8(14)
C14–H14A···Cg1^{viii}	1.017(18)	2.984(17)	3.993(2)	171.7(13)
^{vii} – ^{viii} Cg1 ve Cg2 sırasıyla C2 ... C7 ve C15 ... C20 halkalarının merkezleridir.				

Düzlemsel A (C2-C7) ve C (C15-C20) halkaları, $A/B = 62.33(5)^\circ$ ’lik bir dihedral açıyla yönelmektedir. [O1, O2, C1 ve C8] ve [O3, O4, C14 ve C21] atomları sırasıyla A ve C halkalarının en iyi en küçük kareler düzlemlerinden $[-0,0262(11) \text{ \AA}, 0,0174(12) \text{ \AA}, -0,0217(19) \text{ \AA}]$ ve $[-0,0152(12) \text{ \AA}, 0,0157(11) \text{ \AA}, -0,0245(18) \text{ \AA}]$ ve $[0,0181(18) \text{ \AA}]$ uzaklıktadır. Bu nedenle, karşılık gelen halka düzlemleriyle neredeyse eşdüzlemseldir.



Şekil 4.15 3-OMe-Salan-2-on bileşiği (**3b**)’nin paketlenme diyagramı

Halka B (N1/N2/C9-C13), $QT=1.0007(18) \text{ \AA}$, $\varphi_2 = 143.50(11)^\circ$ ve $\varphi_3 = 346.2(5)^\circ$ değerleri ile burkulmuş tekne konformasyonundadır (Şekil 4.16).

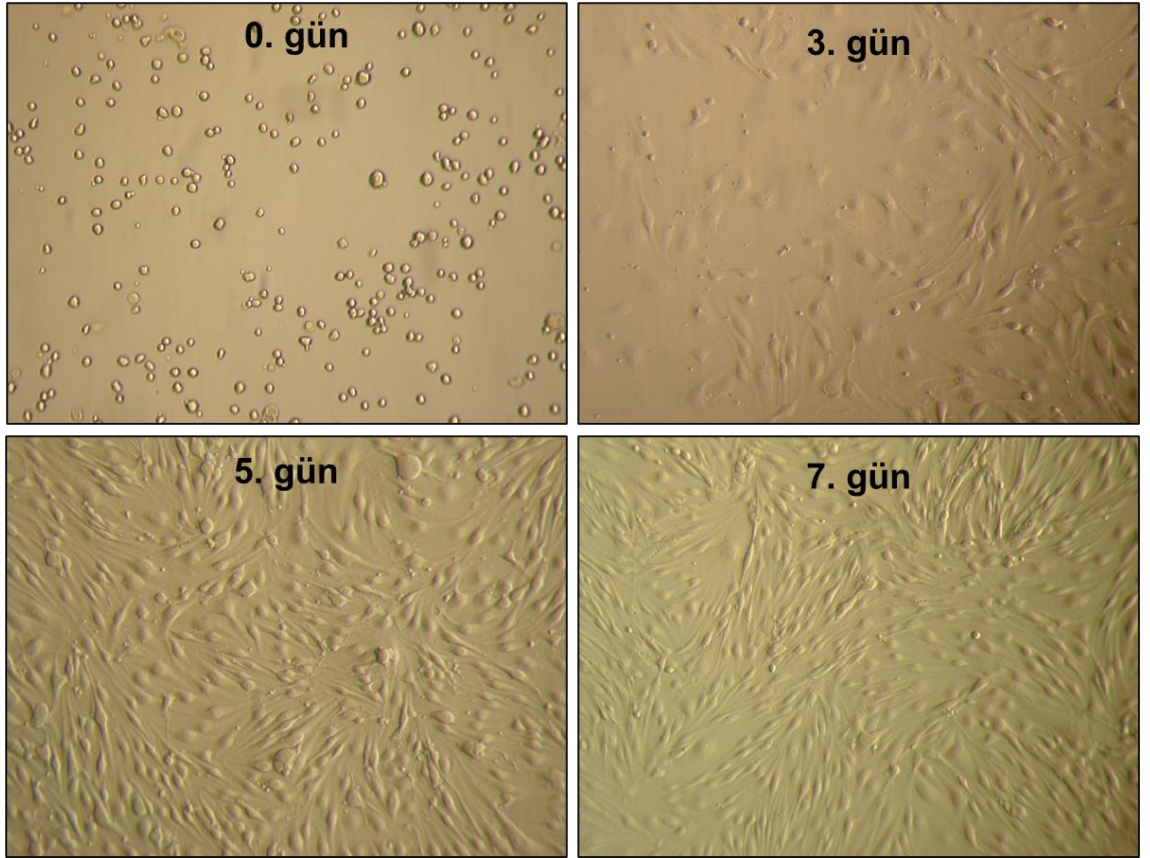


Şekil 4.16 C9-C13-N1-N2 halkasının burkulmuş tekne konformasyonu

4.9 *İn-vitro* Biyolojik Aktivite Çalışmalarına Ait Bulgular

4.9.1 Hücre kültürü bulguları

Çalışma kapsamında büyüme besiyeri içerisinde süspansiyon edilerek kültüre alınan insan AKH'lerin 0. günde yüzey küresel formda bulunduğu buna karşın kültürün ilerleyen zaman noktalarında kültür yüzeyine yapıştığı faz-kontrast mikroskobu altında takip edildi. Hücrelerin kültürde 3. günden itibaren çoğalma hızlarının arttığı ve ilerleyen günlerde tipik/karakteristik fibroblast benzeri morfolojilerini kazanarak 7. günde kültür kabının %80'lik oranda kaplandı gözlemlendi (Şekil 4.17).

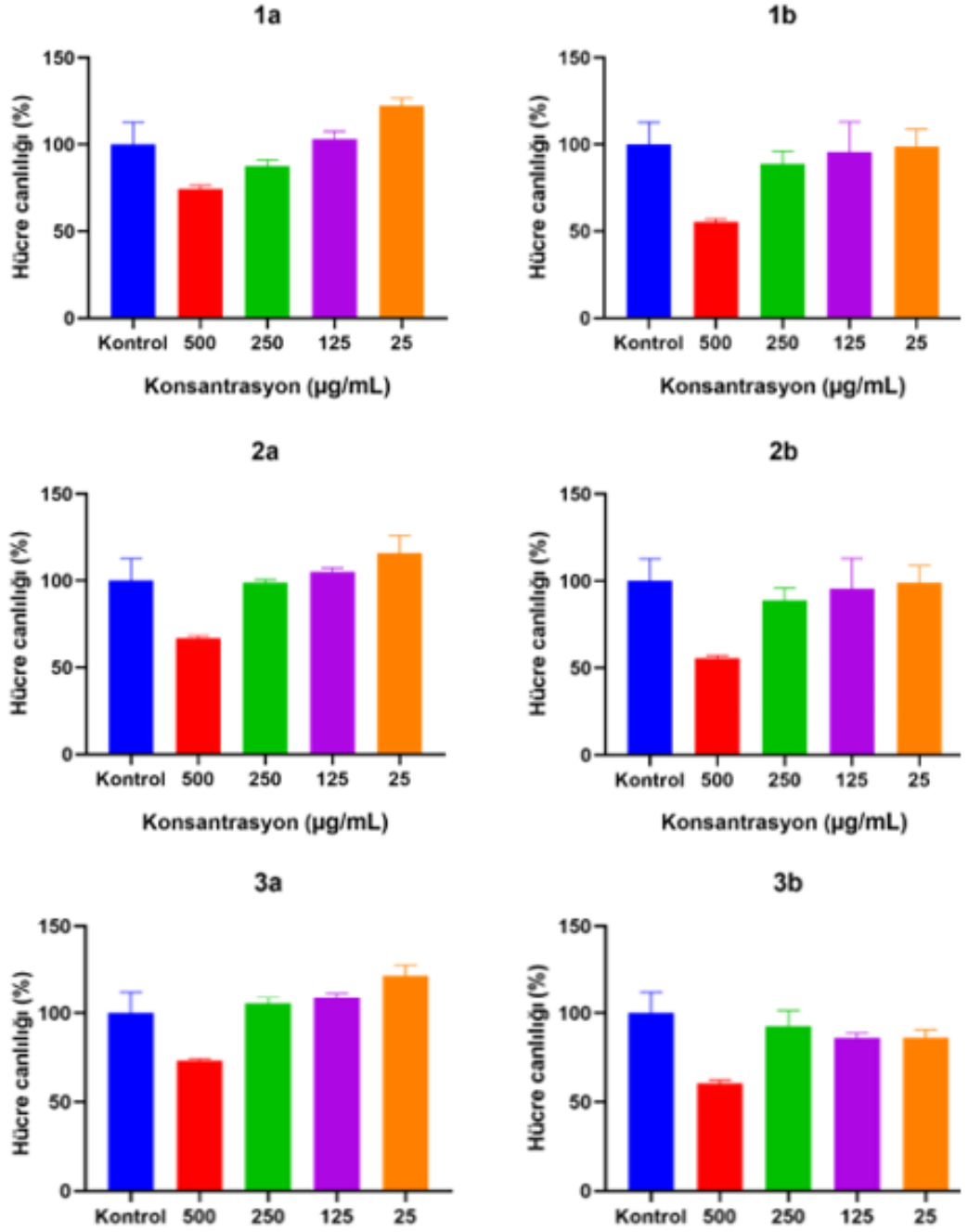


Şekil 4.17 İnsan AKH'lerin kültüre adaptasyonunu takip eden farklı zaman noktalarına ait faz-kontrast mikroskobu görüntüleri

4.9.2 *İn-vitro* sitotoksisite bulguları

Çalışma kapsamında çıkış bileşiği $N_3P_3Cl_6$ (**T**)'nin ve sentezlenen bileşiklerinin *in-vitro* insan AKH'ler üzerine etkilerinin değerlendirildiği kapsamlı sitotoksisite çalışmaları gerçekleştirildi. Bu amaçla kültüre %80 bolluğa ulaştığı gözlenen hücreler 25 µg/mL, 125 µg/mL, 250 µg/mL ve 500 µg/mL konsantrasyonlarda hazırlanan bileşikler ile 48 saat süre ile etkileştirilerek hücre canlılığı analizleri gerçekleştirildi. Bulgular Şekil 4.18, Şekil 4.19 ve Şekil 4.20'de grafik olarak paylaşıldı. Ayrıca ölçüm sonuçları, Çizelge 4.17'de verildi. Elde edilen bulgularda bileşiklerin önemli bir kısmının çalışılan konsantrasyonlarda toksik etkiye sahip olmadığı belirlendi. 3-MeO-Salen (**1a** ve **1b**), 3-MeO-Salan (**2a** ve **2b**) ve 3-MeO-Salan-2-on (**3a** ve **3b**) bileşiklerinin yüksek konsantrasyonlarda (500 µg/mL) kontrole kıyasla hücre canlılığını %25 ile %50 arasında azalttığı gözlemlendi. Bununla birlikte daha düşük konsantrasyonlarda bu toksik etkinin ortadan kaldırılabilirdiği belirlendi (Şekil 4.18).

3-MeO-Salen (**1a** ve **1b**), 3-MeO-Salan (**2a** ve **2b**) ve 3-MeO-Salan-2-on (**3a** ve **3b**) bileşiklerinin 500 µg/mL konsantrasyonda hücre canlılık oranları sırasıyla %74.30±2.24, %55.58±1.54, %66.80±1.35, %65.62±0.87 ve %73.28±0.87 olarak tayin edildi. Öte yandan gruplar arasında belirgin fark, çalışılan en düşük konsantrasyon olan 25 µg/mL ile etkileştirilen insan AKH'lerin canlılık oranlarında tespit edildi. Bu çerçevede 3-MeO-Salen (**1a** ve **1b**), 3-MeO-Salan (**2a** ve **2b**) ve 3-MeO-Salan-2-on (**3a** ve **3b**) bileşiklerinin 25 µg/mL konsantrasyonda hücre canlılık oranları sırasıyla %122.28±4.46, %98.97±9.77, %115.90±9.99, %100.61±5.44, %122.21±5.82 ve %86.46±4.26 olarak tayin edildi (Çizelge 4.17). Bu bileşikler arasında 1,2-etandiamin köprülü 3-MeO-Salen (**1a**), 3-MeO-Salan (**2a**) ve 3-MeO-Salan-2-on (**3a**) bileşiklerinin çalışılan minimum konsantrasyon oranında hücre canlılığını göreceli olarak %10-15 oranında artırdığı belirlendi.

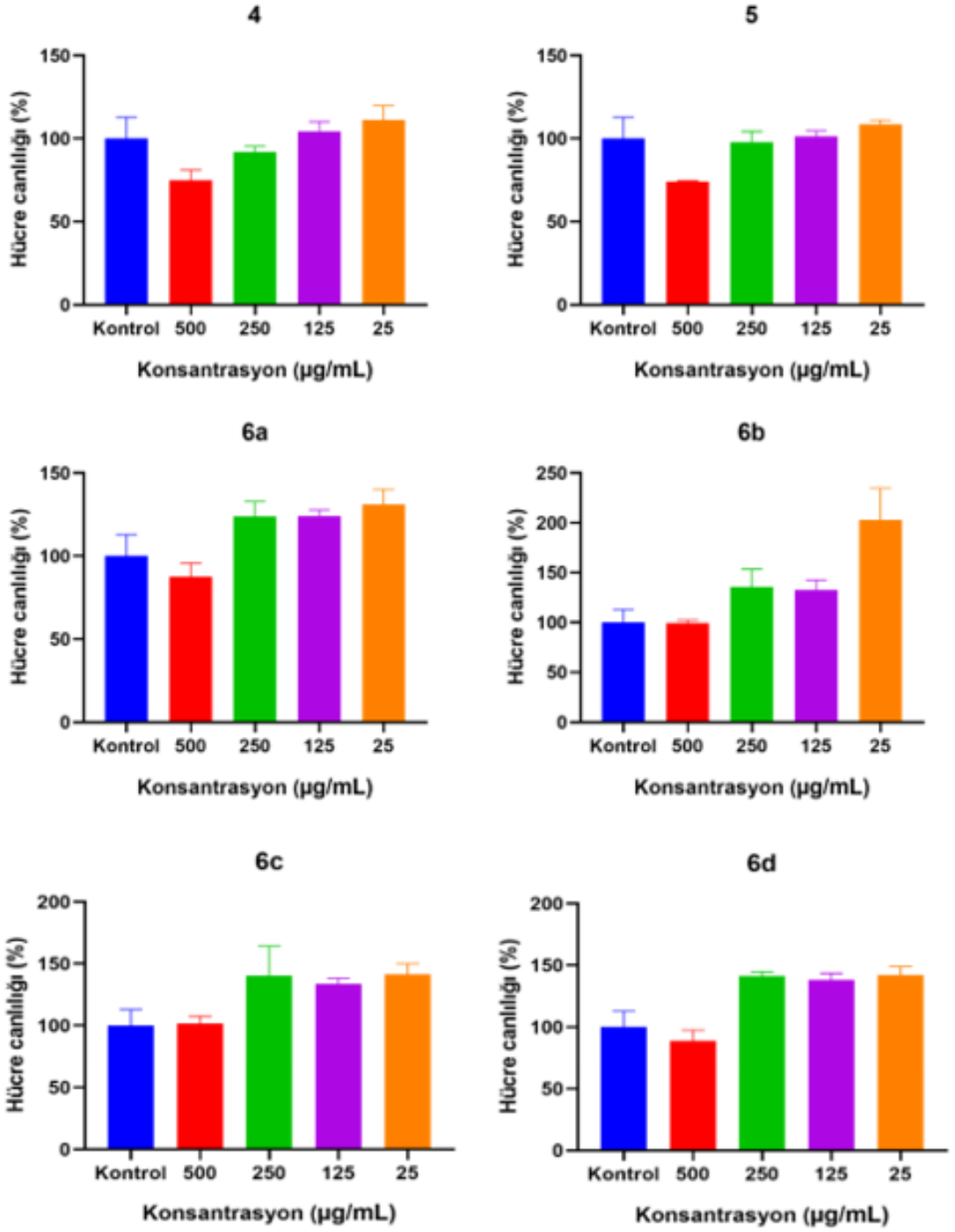


Şekil 4.18 3-MeO-Salen (**1a** ve **1b**), 3-MeO-Salan (**2a** ve **2b**) ve 3-MeO-Salan-2-on (**3a** ve **3b**) bileşiklerinin farklı konsantrasyonlarda insan AKH'ler üzerine sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesine yönelik AlamerBlue® analiz bulguları

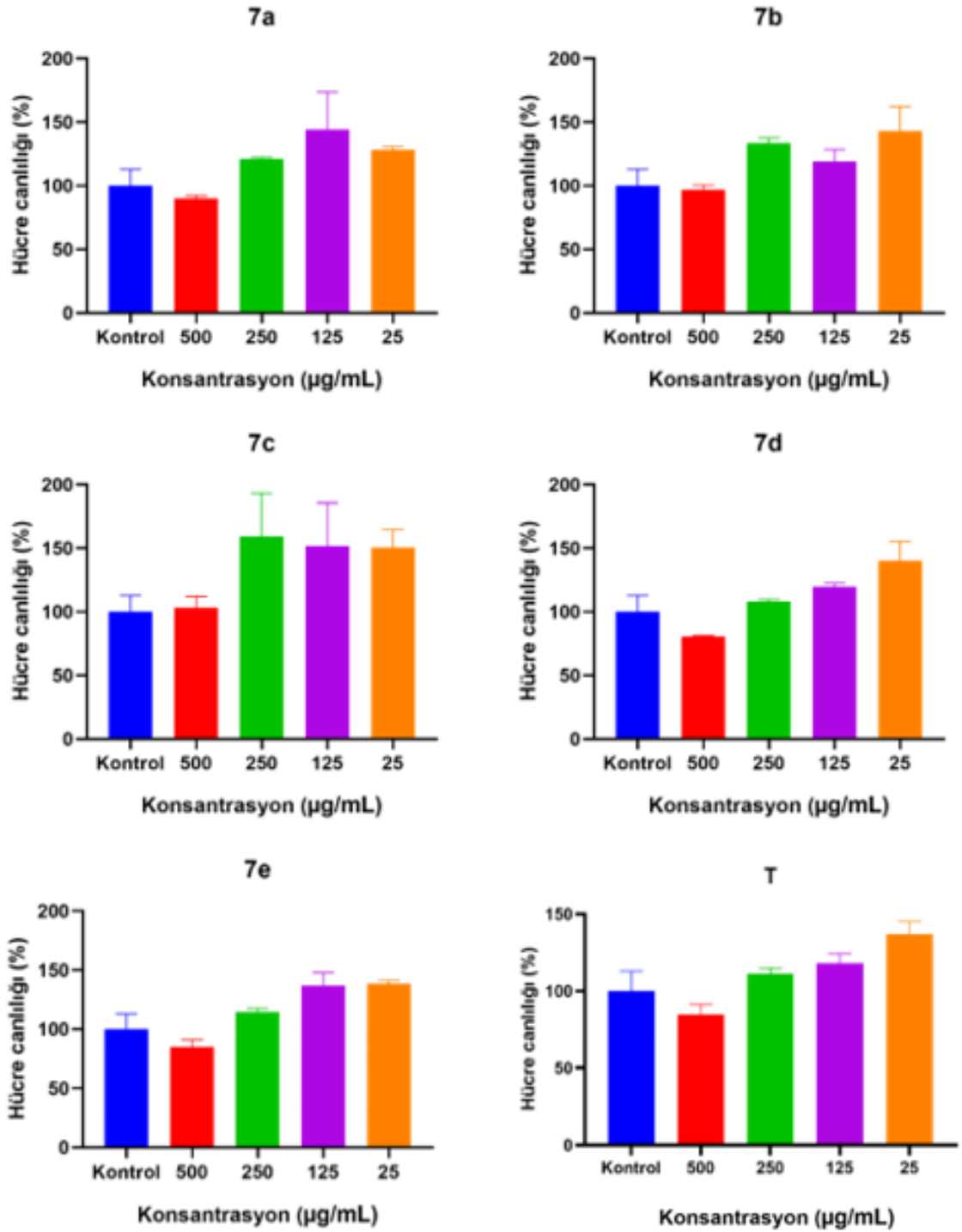
Benzer şekilde kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro-* (**4**) ve *spiro-ansa-* (**5**) ve tamamen hetero halkalı amin süstitüe (**6a-6d**) fosfazen türevlerinin dört farklı konsantrasyonda gerçekleştirilen sitotoksikite bulgularından kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro-* (**4**) ve

spiro-ansa- (**5**) fosfazen türevlerinin yüksek konsantrasyonda (500 µg/mL) %20-25 oranında kontrol insan AKH kültürüne kıyasla canlılığı azalması dikkat çekmektedir. Kısmen süstitüe türevler (**4** ve **5**) için tayin edilen canlılık oranları sırasıyla %74.82±6.32 ve %73.96±0.46 ve tamamen hetero halkalı amin süstitüe türevler (**6a-6d**) için sırasıyla %87.51±8.19, %99.14±3.29, 101.89±5.72 ve 88.62±8.68 olarak hesaplandı. Buna karşılık tamamen süstitüe türevler (**6a-6d**)'nin çalışılan konsantrasyonlarda toksik etkisi gözlenmedi (Şekil 4.19, Çizelge 4.17). Hetero halkalı gruplar kendi arasında kıyaslandığında en önemli farkın Pip (**6b**) ve AEPip (**6d**) süstitüe fosfazen türevleri ile etkileştirilen insan AKH kültüründe tespit edilen canlılık oranlarında olduğu belirlendi. Elde edilen bulgularda konsantrasyon azalışına bağlı olarak düşük konsantrasyonlarda Pip (**6b**) ve AEPip (**6d**) süstitüe fosfazen türevlerinin toksik etki göstermemesinin yanı sıra hücre canlılığında önemli bir artışa sebep olduğu görüldü (Şekil 4.19). Özellikle 25 µg/mL konsantrasyonda hazırlanan Pip (**6b**) ve AEPip (**6d**) süstitüe fosfazen türevlerinde kontrole kıyasla hücre canlılığında %40 ile %100 oranında belirgin bir artış gözlemlendi. Hesaplanan canlılık oranları Pip süstitüe türev (**6b**) için %202.72±31.99 ve AEPip süstitüe türev (**6d**) için %142.04±6.88'dir (Çizelge 4.17).

$N_3P_3Cl_6$ (**T**) ve kısmen hetero halkalı amin süstitüe fosfazen türevleri (**7a-7e**)'nin insan AKH'leri üzerine etkisi incelendiğinde 500 µg/mL konsantrasyonda hücre canlılığında kısmen azalmalar olsa da genel olarak bileşikler (**T** ve **7a-7e**)'nin toksik etki göstermediği belirlendi. Hetero halkalı gruplar detaylı incelendiğinde 500 µg/mL konsantrasyonda **T** ve Morf (**7d**) ve AEMorf süstitüe fosfazen türevlerinin canlılığı yaklaşık %10 ile %20 aralığında azalttığı gözlemlendi. Bununla birlikte daha düşük konsantrasyonlarda söz konusu toksik etkinin ortadan kalktığı görüldü (Şekil 4.20, Çizelge 4.17). Buna karşılık elde edilen bulgulara göre konsantrasyon azalışına bağlı olarak düşük konsantrasyonlarda Pip (**7b**), DASD (**7c**) ve Morf (**7d**) süstitüe fosfazen türevlerinin kontrol grubuna kıyasla 25 µg/mL konsantrasyonda hücre canlılığını yaklaşık %50 oranında anlamlı olarak artırdığı dikkat çekti. Pip (**7b**), DASD (**7c**) ve Morf (**7d**) süstitüe fosfazen türevleri ile etkileştirilen insan AKH'lerin canlılık oranları sırasıyla %143.19±19.09, %150.49±14.15 ve %140.20±15.10 olarak hesaplandı.



Şekil 4.19 Kısmen sübtitüe *spiro-bino-spiro-* (4) ve *spiro-ansa-* (5) fosfazen türevleri ve tamamen hetero halkalı amin sübtitüe *spiro-bino-spiro* türevleri (6a-6d)'nin farklı konsantrasyonlarda insan AKH'ler üzerine sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesine yönelik AlamerBlue® analiz bulguları



Şekil 4.20 Hetero halkalı amin sübstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevleri (**7a-7e**) ve $N_3P_3Cl_6$ (**T**)'nin farklı konsantrasyonlarda insan AKH'ler üzerine sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesine yönelik AlamerBlue® analiz bulguları

Çizelge 4.17 Hekzaklorosiklotrifosfazen (T) ve sentezlenen tüm bileşiklerin farklı konsantrasyonlarda insan AKH'ler üzerine sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesine yönelik AlamerBlue® analiz ölçüm sonuçları

	500 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	25 µg/mL	0 µg/mL
(1a)	74.30±2.24	87.53±3.50	103.18±4.46	122.28±4.46	100.00±12.85
(1b)	55.58±1.54	88.89±7.23	95.62±17.34	98.97±9.77	100.00±12.85
(2a)	66.80±1.35	98.80±1.92	105.24±2.04	115.90±9.99	100.00±12.85
(2b)	65.62±0.87	88.08±3.47	90.84±11.36	100.61±5.44	100.00±12.85
(3a)	73.28±0.87	105.37±4.25	109.35±2.58	122.21±5.82	100.00±12.85
(3b)	60.27±1.88	92.64±8.74	86.10±2.69	86.46±4.26	100.00±12.85
(4)	74.82±6.32	91.90±3.45	104.41±5.76	111.21±8.7	100.00±12.85
(5)	73.96±0.46	97.90±6.43	101.42±3.19	108.72±2.29	100.00±12.85
(6a)	87.51±8.19	123.82±8.76	124.16±3.49	131.23±8.99	100.00±12.85
(6b)	99.14±3.29	135.73±17.69	132.88±9.64	202.72±31.99	100.00±12.85
(6c)	101.89±5.72	140.28±24.05	133.89±4.34	141.52±8.35	100.00±12.85
(6d)	88.62±8.68	141.43±3.22	138.46±5.14	142.04±6.88	100.00±12.85
(7a)	90.12±261	121.19±1.11	144.013±29.41	128.20±2.53	100.00±12.85
(7b)	96.57±3.74	133.33±4.23	119.16±9.15	143.19±19.09	100.00±12.85
(7c)	103.06±9.04	159.00±34.41	151.77±34.05	150.49±14.15	100.00±12.85
(7d)	80.43±0.75	108.11±1.59	120.00±2.39	140.20±15.10	100.00±12.85
(7e)	84.93±6.12	114.51±2.96	137.04±10.67	138.44±2.60	100.00±12.85
(T)	84.61±6.57	111.07±3.70	118.11±6.13	136.95±8.33	100.00±12.85

4.10 Elektro-eğrilmiş Membranların Karakterizasyonu

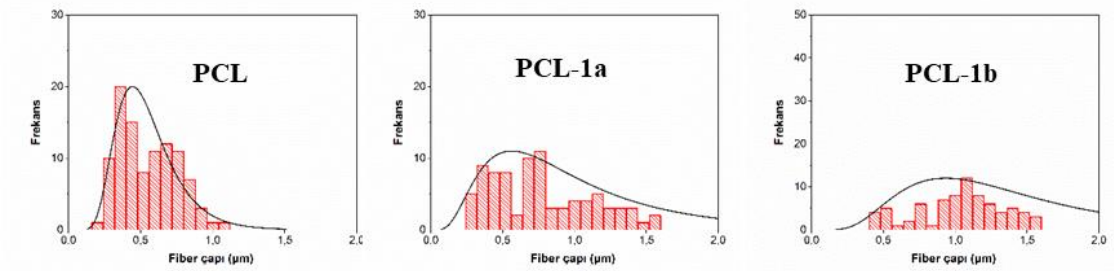
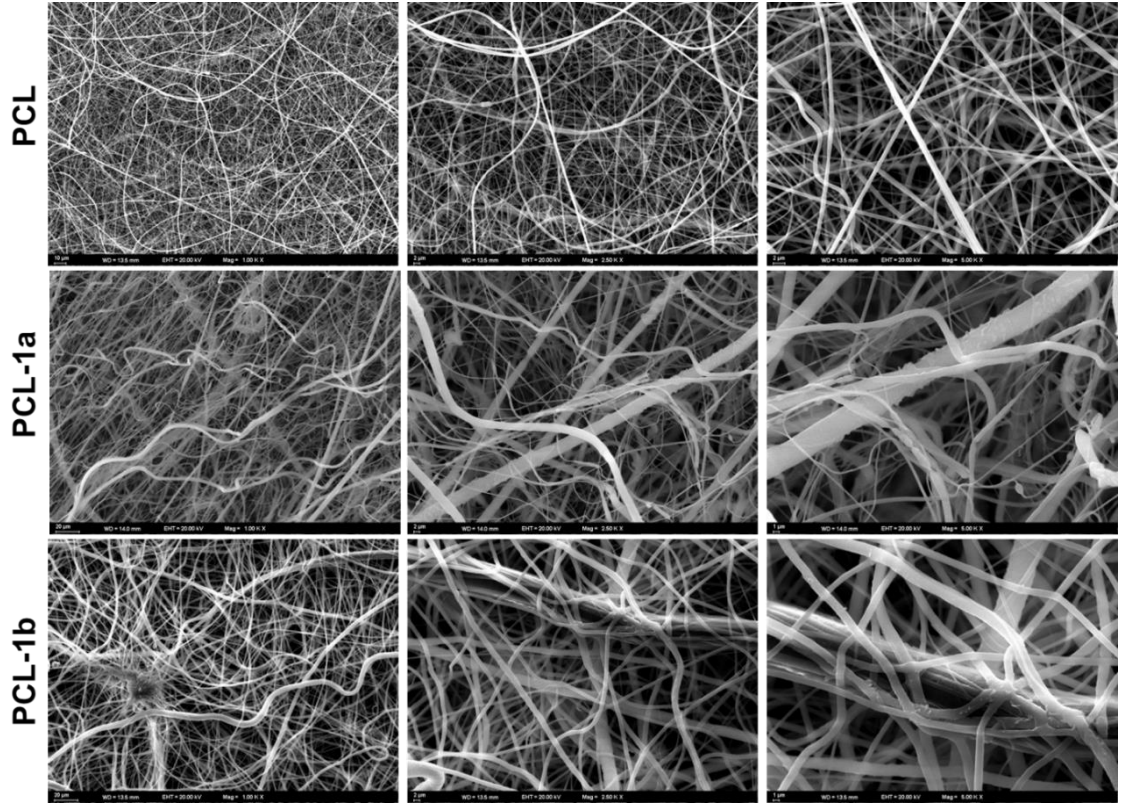
4.10.1 Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve lif çapı analiz bulguları

Sentezlenen bileşiklerin ileri doku mühendisliği uygulamalarında aktif bileşikler olarak kullanım potansiyelinin değerlendirildiği pilot çalışmalar gerçekleştirildi. Bu kapsamda $N_3P_3Cl_6$ (**T**) ve sentezlenen bileşikler elektro eğirme temelli biyomalzeme üretim yönteminde aktif bileşikler olarak kullanılarak 3B nano-/mikro-lif membranlar elde edildi. Geliştirilen kompozit membranların morfolojik ve lif çapı incelemelerine yönelik gerçekleştirilen SEM bulguları ve hesaplamalar Şekil 4.21, Şekil 4.22, Şekil 4.23, Şekil 4.24, Şekil 4.25 ve Şekil 4.26'da verildi.

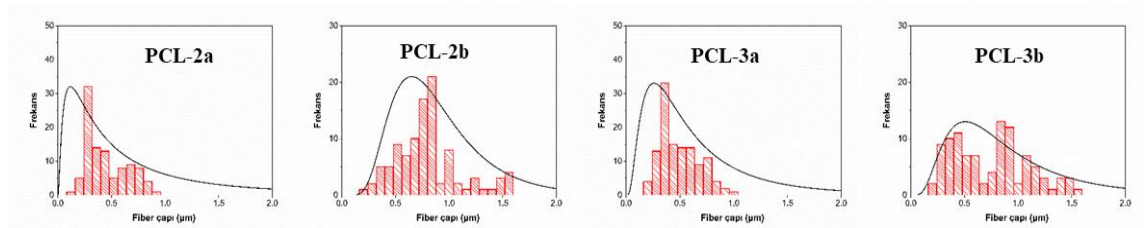
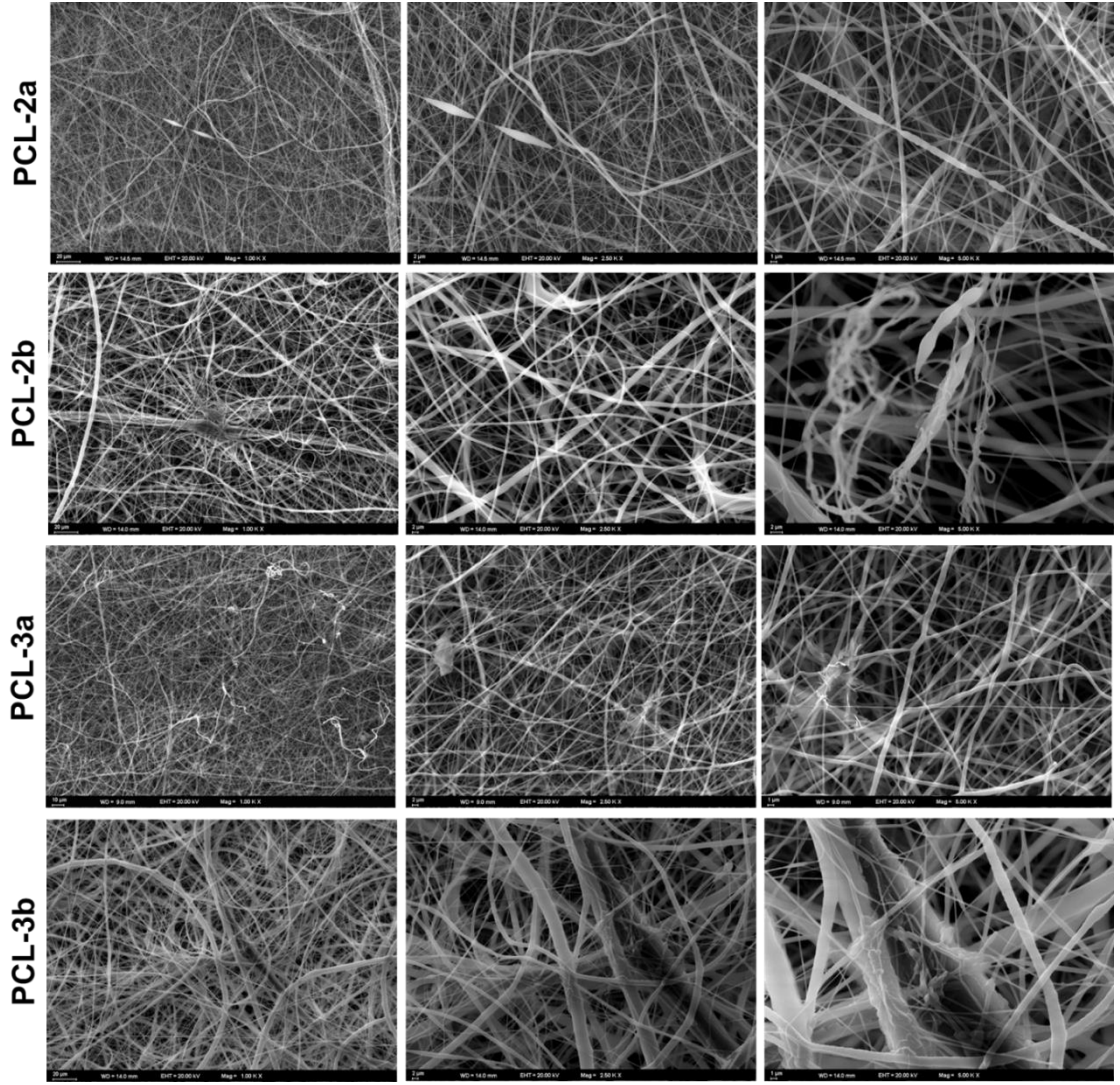
Elde edilen bulgular çerçevesinde **PCL** membranların çapı 100-700 nm arasında homojen lif dağılımına sahiptir. 3-MeO-Salen bileşikleri (**1a** ve **1b**) ile katkılanmış membranlar (**PCL-1a** ve **PCL-1b**) için homojen lif dağılımının ortadan kalktığı ve lif çaplarının ağırlıklı olarak 500 nm ile 1.5 μ m boyutlarına ulaştığı belirlendi (Şekil 4.21).

3-MeO-Salan (**2a** ve **2b**) ve 3-MeO-Salan-2-on (**3a** ve **3b**) bileşikleriyle katkılanmış membranlar (**PCL-2a**, **PCL-2b**, **PCL-3a** ve **PCL-3b**)'ye ait SEM bulgularından elektro-eğrilmiş liflerin homojen dağılımını kısmen koruduğu, buna karşılık katkılanan bileşiklerin de etkisiyle lif çaplarının özellikle 3-MeO-Salan-2-on (**3b**) katkılı membran için önemli ölçüde arttığı gözlemlendi (Şekil 4.22).

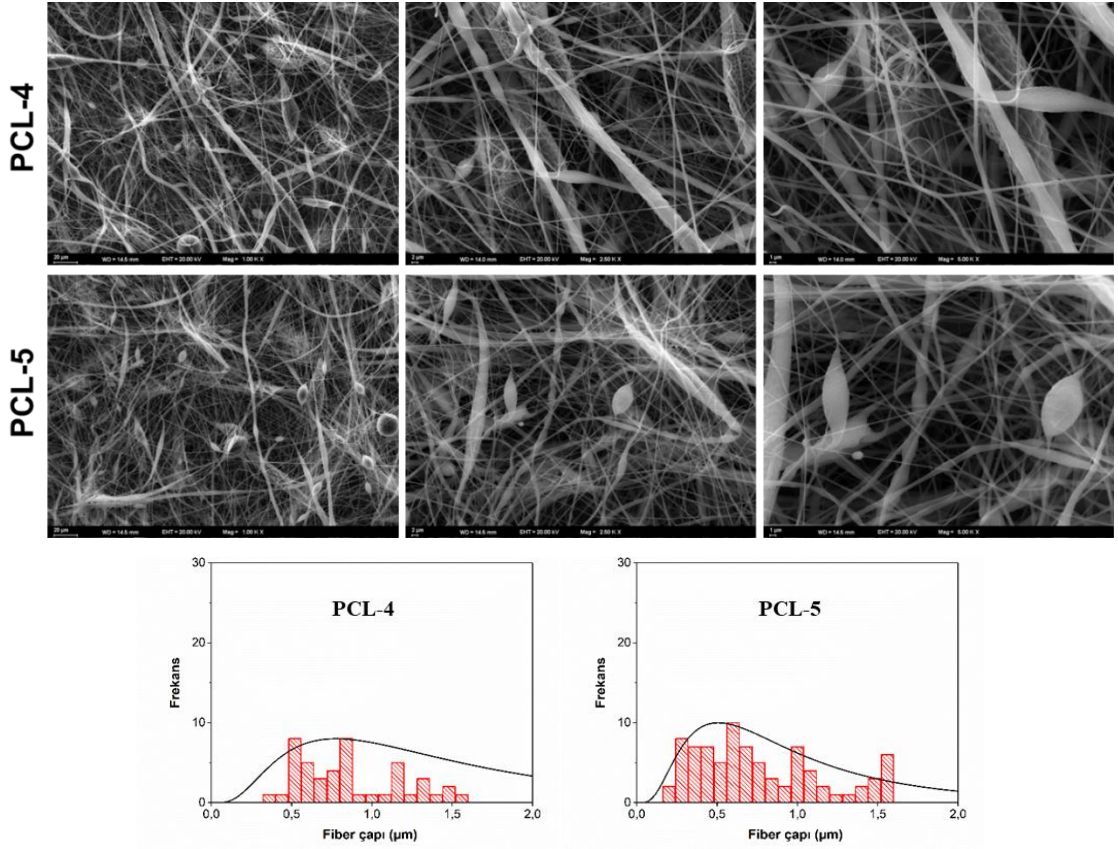
o-Vanilin gruplu kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro-* (**4**) ve *spiro-ansa-* (**5**) fosfazen türevi ile katkılanmış elektro-eğrilmiş membranlar için katkılanmış türevlerin liflerde aglomerasyonu/birikmesi, lif çap ve yönlendirmelerinde değişimlere neden olmaktadır. Her iki membran (**PCL-4** ve **PCL-5**) için lif çaplarının 0.5-1.5 μ m aralığında heterojen olarak yayıldığı belirlendi (Şekil 4.25).



Şekil 4.21 **PCL** polimerine ve 3-MeO-Salen bileşikleri (**1a** ve **1b**) ile katkılanmış elektro-ēgrilmiş membranlara (**PCL-1a** ve **PCL-1b**) ait farklı bütümlerdeki SEM mikrografları ve lif çapı bulguları



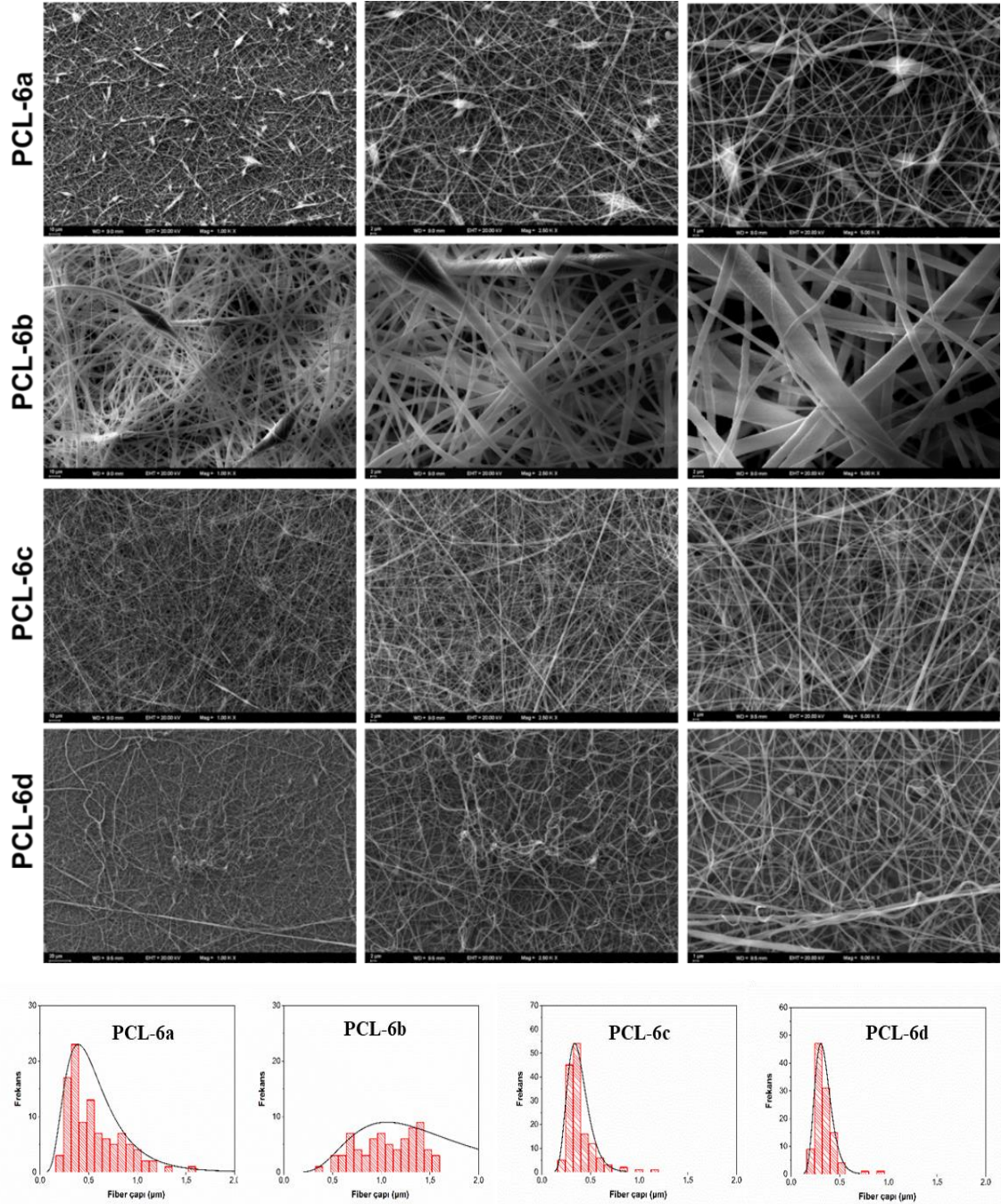
Şekil 4.22 3-MeO-Salan (**2a** ve **2b**) ve 3-MeO-Salan-2-on (**3a** ve **3b**) bileşikleriyle katkılanmış elektro-eğrilmiş membranlara (**PCL-2a** ve **PCL-2b**) ve (**PCL-3a** ve **PCL-3b**) ait farklı büyütme ölçeklerindeki SEM mikrografları ve lif çapı bulguları



Şekil 4.23 Kısmen sübtitüe *spiro-bino-spiro-* (4) ve *spiro-ansa-* (5) motifli fosfazen türevleri le katkılanmış elektro-eğrilmış membranlara (PCL-4 ve PCL-5) ait farklı büyütmelerdeki SEM mikrografları ve lif çapı bulguları

Buna karşılık *o*-vanilin gruplu tamamen Pir sübtitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevi (6a) ile katkılanmış elektro-eğrilmış membran (PCL-6a) için benzer biçimde belirli lif bölgelerinde birikme ile karşılaşılrsa da lif çaplarının önemli oranda korunduğu belirlendi (Şekil 4.24). PCL-6a membranlarında lif çaplarının ağırlıklı olarak 300-500 nm boyutlarında olduğu gözlemlendi. Tamamen Pip sübtitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevi (6b) ile katkılanmış membran (PCL-6b)'de ise lif çaplarının önemli oranda arttığı ve lif çaplarının değişen oranlarda dağılım gösterdiği görüldü. Yüksek magnifikasyon incelemelerinde elde edilen liflerin yüzey topografyasında belirgin değişimlerin gözlenmesi ile fosfazen türevi (6b)'nin önemli oranda dağıtılabildiği dikkat çekti (Şekil 4.24). Tamamen AEpir (6c) ve AEPip (6d) sübtitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevleri ile katkılanmış membranlar (PCL-6c ve PCL-6d)'de lif çaplarının kontrol grubu olan standart PCL temelli membranlara kıyasla belirgin değişim göstermediği ve 300-500 nm aralığında korundukları gözlemlendi. Diğer taraftan

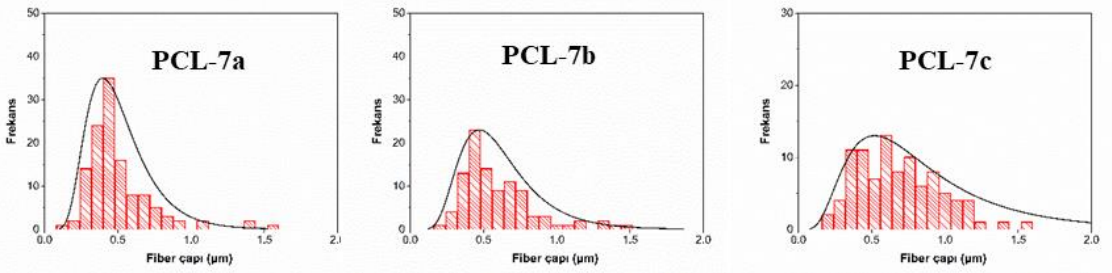
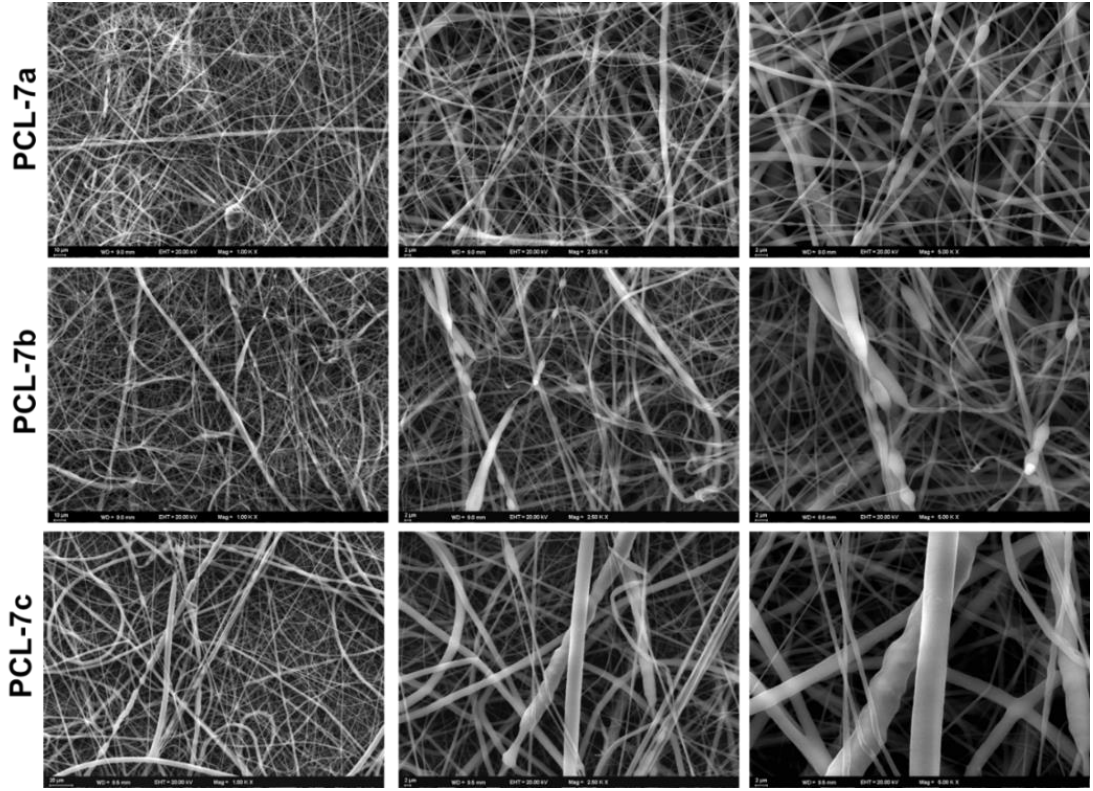
homojen yapının korunduğu **PCL-6d** membranında, fosfazen türevi (**6d**)'nin katkılanmasına bağlı olarak lif yönlenmesinde değişiklikler ve belirli bölgelerde bileşik kalıntıları tespit edildi (Şekil 4.24).



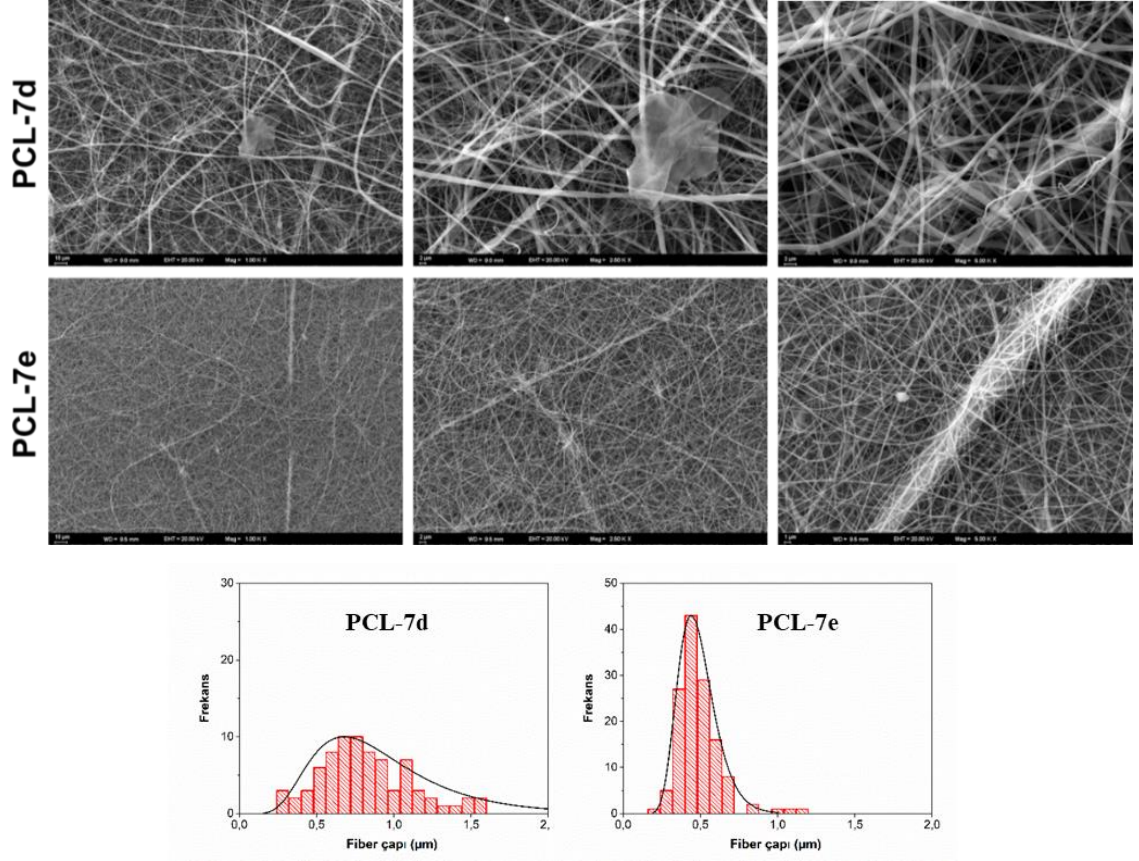
Şekil 4.24 Tamamen hetero halkalı amin sübtitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevleri (**6a-6d**) ile katkılanmış elektro-eğrilmüş membranlara (**PCL-6a**, **PCL-6b**, **PCL-6c** ve **PCL-6d**) ait farklı büyütmelerdeki SEM mikrografları ve lif çapı bulguları

o-Vanilin gruplu kısmen Pir (**7a**), Pip (**7b**) ve DASD (**7c**) süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevleri ile katkılanmış elektro-eğrilmiş membranlar (**PCL-7a**, **PCL-7b** ve **PCL-7c**)’da katkılanmış fosfazen türevlerinin lifler boyunca homojen dağıldığını işaret eden yüzey morfoloji değişimleri gözlemlendi. Özellikle Pir süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen (**7a**) ile katkılanmış **PCL-7a** membranında, yüksek homojenlikte çapları 500 nm boyutlarında lif yoğunlukları belirlendi (Şekil 4.25). Pip süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen (**7b**) ile katkılanmış **PCL-7b** membranlarında da Pir süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen (**7a**) ile katkılanmış **PCL-7a** membranlarına paralel özellikler gözlemlendi. DASD süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen (**7c**) ile katkılanmış **PCL-7c** membranında fosfazen türevi (**7c**)’nin katkılanması sonrasında lif çaplarındaki artış, SEM mikrograflarında ve lif çapı analizlerinde açıkça görüldü (Şekil 4.25). Bu membranda 100-500 nm aralığında çaplara sahip lifler gözlemlense de yaygın olarak eşit oranlarda 600 nm ile 1.5 µm çaplarına sahip homojen liflerin varlığı dikkat çekti.

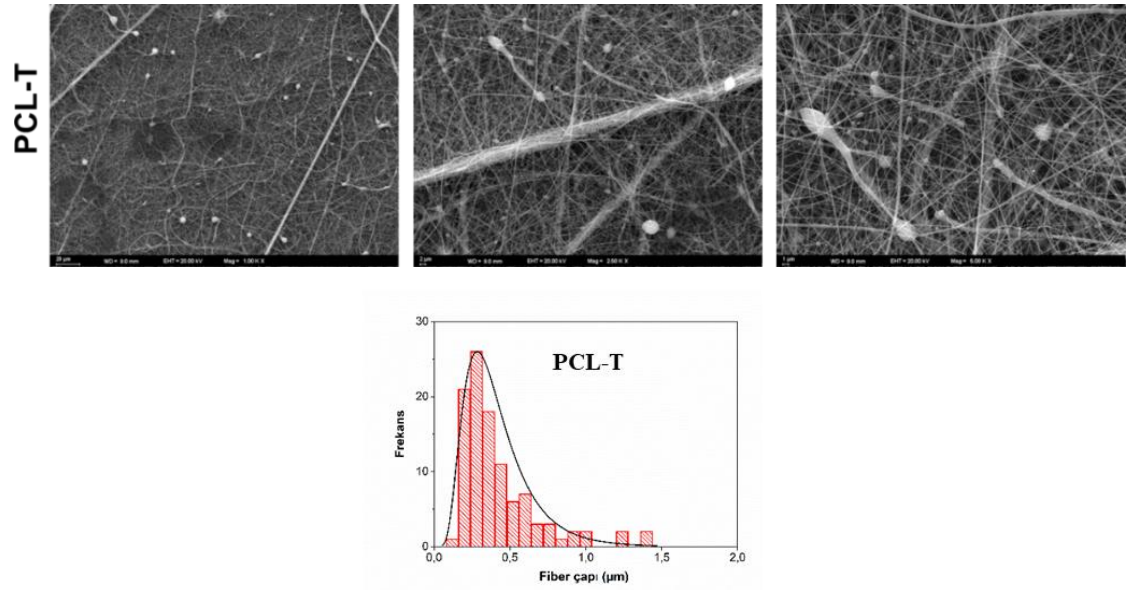
o-Vanilin gruplu kısmen Morf (**7d**) ve AEMorf (**7e**) süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevlerinin katkılandığı **PCL-7d** ve **PCL-7e** elektro-eğrilmiş membranların SEM bulguları ve lif çapı analizlerinden elde edilen bulgulara göre **PCL-7d** membranlarda lif çaplarının 500 nm ile 900 nm arasında homojen dağılım gösterdiği ve belirli bölgelerde lif formasyonu bozulmaksızın potansiyel bileşik kalıntılarının varlığı belirlendi. Buna karşılık **PCL-7e** membranında üretim sürecine bağlı zor işlenebilen ince membranlar elde edildi ve bu ince yapılanmaya bağlı olarak nano-lif yapılanmaları gözlemlendi (Şekil 4.26).



Şekil 4.25 Hetero halkalı amin sübtitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevleri (**7a-7c**) ile katkılanmış elektro-ēgrilmiş membranlara (**PCL-7a**, **PCL-7b** ve **PCL-7c**) ait farklı büyütmelerdeki SEM mikrografları ve lif çapı bulguları



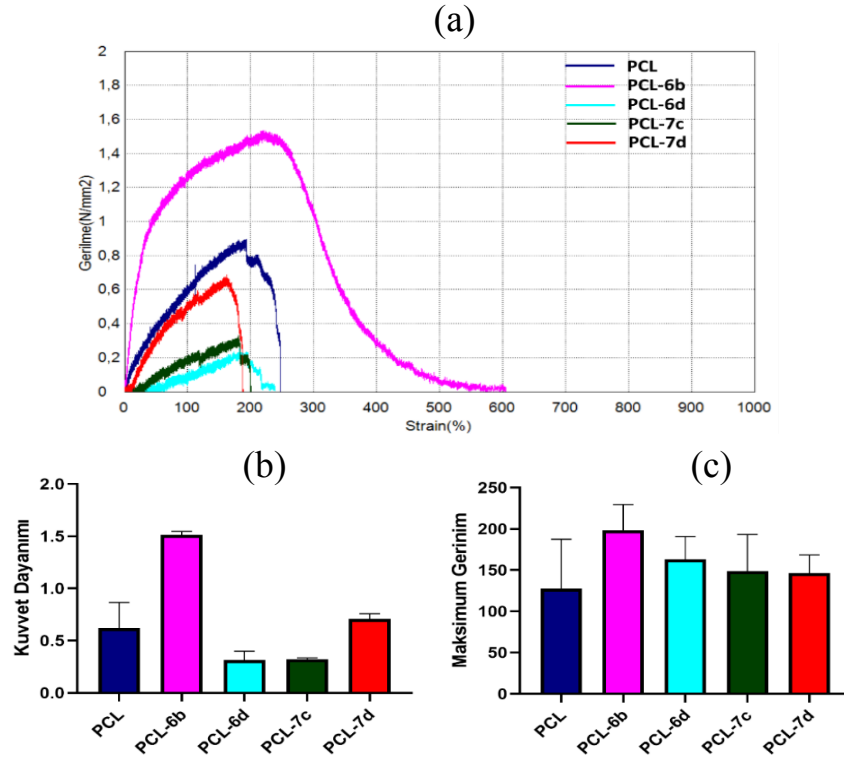
Şekil 4.26 Hetero halkalı amin sübtitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevleri (**7d** ve **7e**) ile katkılanmış elektro-eğrilmüş membranlara (**PCL-7d** ve **PCL-7e** ait farklı büyütmelerdeki SEM mikrografları ve lif çapı bulguları



Şekil 4.27 Hekzaklorosiklotrifosfazen (**T**) ile katkılanmış elektro-eğrilmüş membrana (**PCL-T**) ait farklı büyütmelerdeki SEM mikrografları ve lif çapı bulguları

4.10.2 Mekanik test bulguları

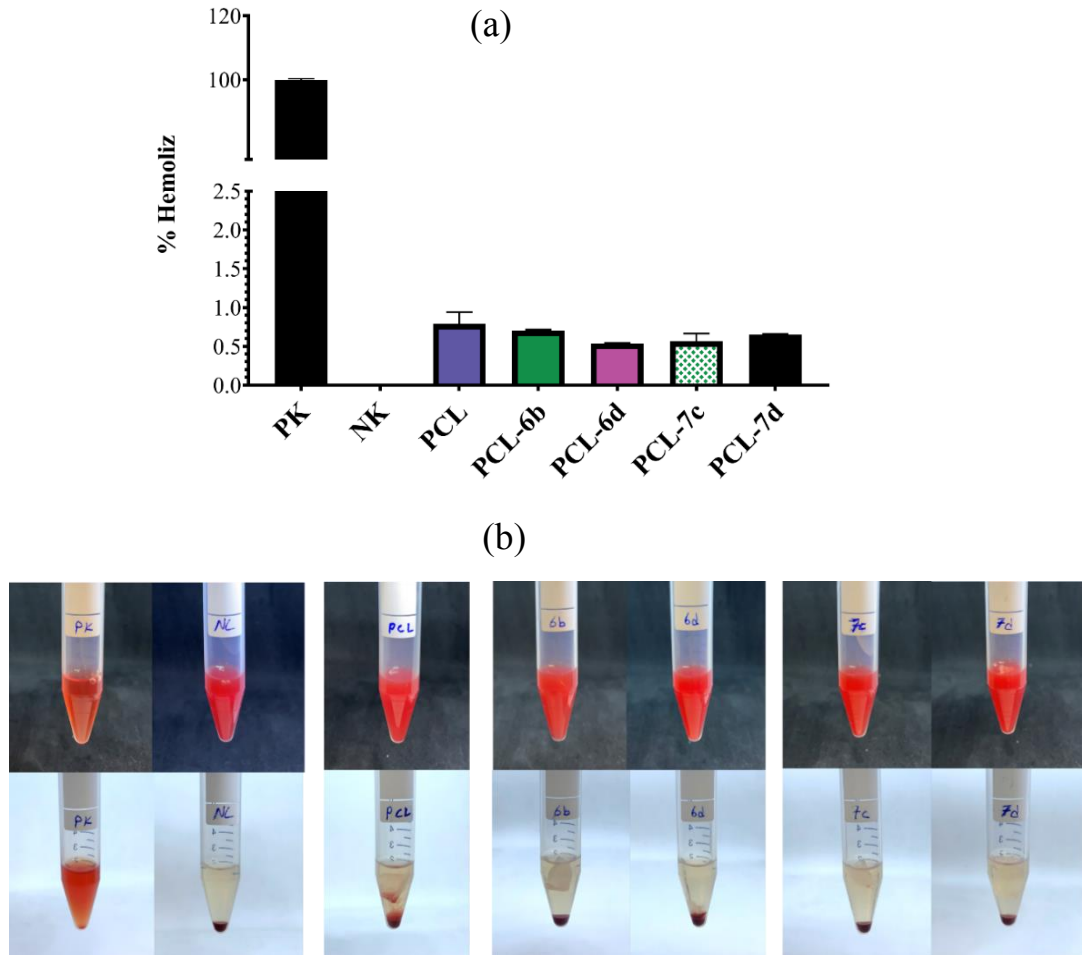
Çalışmada sentezlenen ve *in-vitro* biyoyumluluk çalışmaları bulgularında etkin sonuç gösteren ve SEM bulgularında homojen lif dağılımına sahip olduğu tespit edilen tamamen Pip (**6b**) ve AEPip (**6d**) süstitüe *spiro-bino-spiro*- ve kısmen DASD (**7c**) ve Morf (**7d**) süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevlerinin elektro-eğrilmiş membranları (**PCL-6b**, **PCL-6d**, **PCL-7c** ve **PCL-7d**)'nin ileri biyomalzeme uygulamalarında önem teşkil eden mekanik davranışları karşılaştırmalı olarak analiz edildi (Şekil 4.28a). Elde edilen bulgularda **PCL-6b** membranlarının 1.51 ± 0.03 N ile en yüksek kuvvet dayanımına sahip olduğu belirlendi. **PCL**, **PCL-6c**, **PCL-7c** ve **PCL-7d** membranlarının kuvvet dayanımları ise sırasıyla 0.62 ± 0.24 N, 0.31 ± 0.086 N, 0.32 ± 0.01 N ve 0.71 ± 0.05 N olarak belirlendi (Şekil 4.28b). Maksimum kuvvet altındaki gerinim değerleri **PCL**, **PCL-6b**, **PCL-6c**, **PCL-7c** ve **PCL-7d** membranları için sırasıyla 127.79 ± 59.67 , 198.41 ± 31.14 , 163.16 ± 27.47 , 148.67 ± 44.65 ve 146.58 ± 21.82 olarak belirlendi. En yüksek gerinim değeri **PCL-6b** membranlarında dikkat çekti (Şekil 4.28c).



Şekil 4.28 **PCL** polimeri ve elektro-eğrilmiş membranlar (**PCL-6b**, **PCL-6d**, **PCL-7c** ve **PCL-7d**)'ye ait mekanik test bulguları. (a) Gerilme-gerinim eğrisi, (b) Kuvvet dayanımı ve (c) Maksimum gerinim

4.10.3 Kan uyumluluğu

Sentezlenen bileşikleri ihtiva eden ve kontrol olarak çalışılan **PCL** membranların biyomalzemeler için mutlak önem teşkil eden kan uyumlulukları hemoliz deneyleri ile değerlendirildi. Çalışılan membranlar için yüzde hemoliz değerleri 0.79 ± 0.15 (**PCL**), 0.71 ± 0.01 (**PCL-6b**), 0.54 ± 0.01 (**PCL-6d**), 0.54 ± 0.01 (**PCL-7c**) ve 0.65 ± 0.01 (**PCL-7d**) olarak belirlendi (Şekil.4.29). Bir biyomateryalin hemouyumlu olarak kabul edilebilmesi için hemoliz değerinin 2.5 'ten az olması gerekir. Sonuçlar, sentezlenen tamamen Pip (**6b**) ve AEPip (**6d**) süstitüe *spiro-bino-spiro-* ve kısmen DASD (**7c**) ve Morf (**7d**) süstitüe *spiro-ansa-*fosfazen türevlerinin biyomalzeme uygulamalarında yüksek kan uyumluluğu sergilediğini gösterdi.

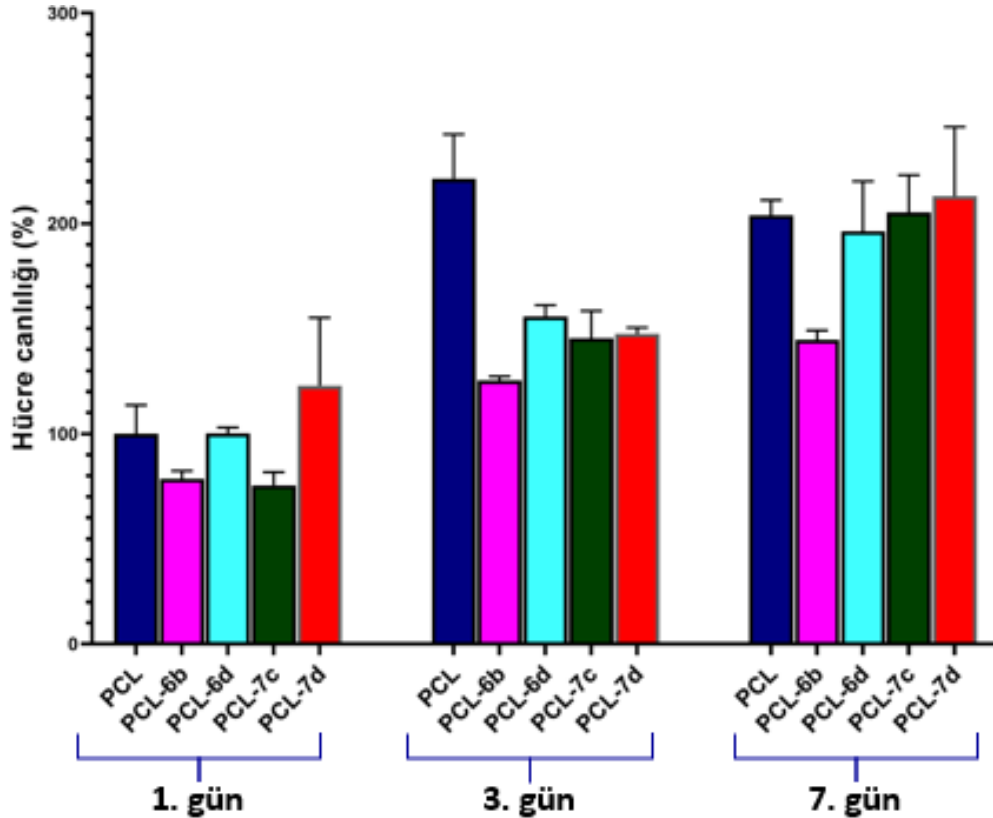


Şekil 4.29 **PCL** polimeri ve elektro-eğrilmiş membranlar (**PCL-6b**, **PCL-6d**, **PCL-7c** ve **PCL-7d**)'ye ait kan uyumluluğu analiz bulguları. (a) Spektrofotometrik ölçüm bulguları ve (b) Hemoliz deneyine ait makroskobik fotoğraflar

4.10.4 İnsan AKH'lerin 3B Biyoiskeleler üzerinde çoğalma kapasitesinin ve canlılığının tayini

İnsan AKH'lerin çalışmada sentezlenen ve *in-vitro* biyoyumluluk çalışmaları bulgularında etkin sonuç gösteren ve SEM bulgularında homojen lif dağılımına sahip olduğu tespit edilen tamamen Pip (6b) ve AEPip (6d) süstitüe *spiro-bino-spiro-* ve kısmen DASD (7c) ve Morf (7d) süstitüe *spiro-ansa-fosfazen* türevleri ile katkılanmış elektro-eğrilmış membranlar (PCL-6b, PCL-6d, PCL-7c ve PCL-7d) üzerinde canlılıklarının ve çoğalma kapasitelerinin 1., 3.ve 7. gün olacak şekilde 3 farklı zaman noktasında ölçüm sonuçları değerlendirildi. Kontrol olarak çalışılan standart PCL doku iskelesine kıyasla insan AKH'lerin 7 günlük doku kültürü süresince canlılıklarını koruyarak çoğaldıkları görüldü (Şekil 4.30). Biyoiskeleler üzerindeki hücre canlılıklarının sıralaması aşağıdaki gibidir;

$$\text{PCL-7d} \geq \text{PCL-7c} \geq \text{PCL-6d} > \text{PCL-6b}$$



Şekil 4.30 İnsan AKH'lerin 3B biyoiskeleler (PCL, PCL-6b, PCL-6d, PCL-7c ve PCL-7d) üzerinde çoğalma kapasitesinin ve canlılıklarının tayini

5. SONUÇLAR

Doktora tez çalışmaları kapsamında elde edilen sonuçlar maddeler halinde belirtildi. Ayrıca sonuçların detaylı bir şekilde değerlendirilmesiyle birlikte öneriler sunuldu.

1. Tez çalışmaları kapsamında 14 tanesi orjinal (**2b**, **3a**, **3b**, **4**, **5**, **6a-6d** ve **7a-7e**) olmak üzere toplam 17 bileşik (**1a-3a**, **1b-3b**, **4**, **5**, **6a-6d** ve **7a-7d**) sentezlendi. Bu bakımdan çalışmanın anorganik kimyaya ve özellikle fosfor-azot kimyasına katkılarının olacağı açıktır.
2. Sentez çalışmaları için ilk olarak *o*-vanilin'in sırasıyla 1,2-etandiamin ve 1,4-bütandiamin ile etil alkol ortamındaki kondenzasyon tepkimeleri sonucunda 3-MeO-Salen bileşikleri (**1a** ve **1b**) sentezlendi. 3-MeO-Salen bileşiklerinin alkol ortamında buz banyosunda NaBH₄ ile indirgenmesi ile N₃P₃Cl₆ ile nükleofilik süstitüsyona sokulacak çıkış bileşikleri olarak kullanılmak üzere 3-MeO-Salan (**2a** ve **2b**) elde edildi.
3. 3-MeO-Salan bileşiği (**2a**)'nın NEt₃ varlığında trimerik fosfazen N₃P₃Cl₆ ile tepkimesi sonucunda 3-MeO-Salan-2-on (**3a**) ile kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro* (**4**) ve *spiro-ansa* (**5**) motifli fosfazen türevleri elde edildi. Salan bileşiklerinin N₃P₃Cl₆ ile tepkimelerinden beklenen *spiro-ansa-spiro* motifi yerine *spiro-ansa* motifinin oluşması oldukça ilginçtir. Bu motifin oluşmasında Salan yapısındaki metoksi (MeO) grubunun varlığının önemli bir rol oynadığı söylenebilir. Bununla birlikte tepkime sonrasında oluşan 3-MeO-Salan-2-on (**3a**) bileşiğinin oluşumunda da metoksi grubunun etkili olduğu görüldü. Literatürde mevcut olmayan bir motife sahip olan bu bileşiğin elde edilmesinde N₃P₃Cl₆'nın ve NEt₃'ün etkisinin olmadığı anlaşıldı. Çünkü N₃P₃Cl₆ ve NEt₃ olmaksızın sadece 3-MeO-Salan bileşiği (**2a**) ve K₂CO₃ kullanılarak gerçekleştirilen tepkime sonucunda 3-MeO-Salan-2-on bileşiği (**3a**) sentezlendi. Bununla birlikte 3-MeO-Salan bileşiği (**2b**)'nin NEt₃ varlığında N₃P₃Cl₆ ile tepkimesinden kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro* ve *spiro-ansa* motifli fosfazen türevleri elde edilemedi. Bu tepkime sonrasında yine literatürde mevcut

olmayan 3-MeO-Salan-2-on motifli (**3b**) bileşiği elde edildi. Bir Salan bileşiğinin $N_3P_3Cl_6$ ile tepkimesinden fosfazen türevlerinin elde edilememesi oldukça ilginçtir. Bu tepkimelerde $N_3P_3Cl_6$ ile etkileştirilmeden önce Salan bileşiğinin K_2CO_3 ile potasyum tuzunun elde edilmesi gerekmektedir. Tez kapsamı dışında metoksi grubu içermeyen çok sayıda Salan bileşiğinin K_2CO_3 ile tepkimelerinden her defasında Salan bileşiklerinin potasyum tuzu elde edildi ve dolayısı ile Salan-2-on motifine sahip bir bileşiğe rastlanmadı. Bu tez çalışmaları kapsamında $N_3P_3Cl_6$ ile nükleofilik süstitüsyon tepkimeleri için metoksi grubuna sahip Salan bileşikleri (**2a** ve **2b**) kullanıldığından, metoksi grubunun alışılmışın dışında bir yapının oluşumunu sağladığı düşünülmektedir. 3-MeO-Salan-2-on motifli bileşik (**3b**)'nin kristalleri elde edildiğinden X-ışını kırınımı yöntemi ile bu motifin varlığı şüpheye yer bırakılmayacak şekilde doğrulandı. 3-MeO-Salan-2-on bileşikleri (**3a** ve **3b**)'nin surfaktan (yüzey aktif madde) olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

4. *o*-Vanilin gruplu kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevi (**4**)'ün hetero halkalı aminler [pirolidin (Pir), piperidin (Pip), 4-(2-aminoetil)pirolidin (AEPir) ve 4-(2-aminoetil)piperidin (AEPip)]'in aşırısı ile tepkimesinden *o*-vanilin gruplu tamamen hetero halkalı amin [Pir (**6a**), Pip (**6b**), AEPir (**6c**) ve AEPip (**6d**)] süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevleri sentezlendi. Tamamen hetero halkalı amin süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevleri, geçiş metali iyonları için güçlü fosfazen bazları veya ligandlar olarak değerlendirilebilir.
5. *o*-Vanilin gruplu kısmen süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevi (**5**)'in hetero halkalı aminler [pirolidin (Pir), piperidin (Pip), 1,4-dioksa-8-azaspiro[4,5]dekan (DASD), morfolin (Morf) ve 4-(2-aminoetil)morfolin (AEMorf)]'un aşırısı ile tepkimesinden *o*-vanilin gruplu kısmen hetero halkalı amin [Pir (**7a**), Pip (**7b**), DASD (**6c**), Morf (**6d**) ve AEMorf (**6e**)] süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevleri sentezlendi.
6. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapısı element analizi, MS, FT IR, 1D 1H , ^{13}C ve ^{31}P NMR yöntemlerinden ve bu yöntemlere ilave olarak bileşikler (**2a**, **4**, **5**, **6a**, **6c**, **7b**, **7c** ve **7e**)'nin yapısı 2D HSQC yönteminden yararlanılarak şüpheye yer

bırakılmayacak şekilde aydınlatıldı. Spektroskopik yöntemler kullanılarak elde edilen sonuçların, spektroskopi bilimine önemli katkılarının olacağı düşünülmektedir.

7. ^{31}P NMR spektrumundaki sinyal desenlerinden yararlanılarak 3-MeO-Salan bileşikleri (**2a** ve **2b**)'nin $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ ile verdiği tepkime sonucunda oluşan fosfazen türevlerinin *spiro-bino-spiro* ya da *spiro-ansa* motiflerinden hangisine sahip olduğu kolaylıkla belirlenebilmektedir.
8. Sentezlenen *o*-vanilin gruplu kısmen süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevi (**5**) ve bu türevden elde edilen tamamen hetero halkalı amin süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevleri (**7a-7e**), iki eşdeğer olmayan stereojenik P-atomuna sahiptir. Bu nedenle *spiro-ansa* motifli fosfazen türevleri (**5** ve **7a**)'nın stereojenik özellikleri CSA ilaveli (*spiro-ansa*-fosfazen:CSA mol oranı 1:10) ^{31}P NMR spektroskopisi ile incelendi. CSA ilavesinden sonra fosfazen türevi (**7a**)'nın *NPN* fosforuna ait ikilinin ikilisi şeklindeki pikin iki farklı enantiyomere ait iki çizgiye ayrılması, bu bileşiğin *rasem* karışımı olarak var olduğunu gösterdi. CSA ilavesinden sonra fosfazen türevi (**5**)'in fosforlarına ait piklerde küçük kimyasal kaymaların dışında herhangi bir ayrılma gözlenmedi. Bu nedenle bileşik (**5**)'in *psödomezo* yapısına sahip olduğu söylenebilir. *spiro-ansa*-Fosfazen türevlerinin uygun kristalleri elde edilebilirse ve CD spektrumları kaydedilebilirse stereojenik P-atomlarının mutlak konfigürasyonu kesin olarak belirlenebilir.
9. Sentezlenen bileşiklerin insan AKH'leri üzerindeki etkilerini inceleyen sitotoksisite analizinde 25, 125, 250 ve 500 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarında yapılan deneylerde 3-MeO-Salan (**1a** ve **1b**), 3-MeO-Salan (**2a** ve **2b**) ve 3-MeO-Salan-2-on (**3a** ve **3b**) bileşikleri 500 $\mu\text{g/mL}$ 'de hücre canlılığını %25-50 azalttığı, ancak daha düşük konsantrasyonlarda toksik etki göstermediği bulundu. Özellikle 25 $\mu\text{g/mL}$ 'de hücre canlılığını %10-15 artırdı. Kısmen süstitüe *spiro-bino-spiro*- (**4**) ve *spiro-ansa*- (**5**) fosfazen türevleri yüksek konsantrasyonda canlılığı %20-25 azaltırken, düşük konsantrasyonlarda artırıcı etki gösterdi. Tamamen hetero halkalı amin süstitüe

spiro-bino-spiro-fosfazen türevleri (**6a-6d**)'nin toksik etki göstermediği ve 25 µg/mL'de Pip (**6b**) ve AEPip (**6d**) süstitüe fosfazen türevlerinin sırası ile %100 ve %75 hücre canlılığı artışı sağladığı görüldü. Kısmen hetero halkalı amin süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevleri (**7a-7e**), 500 µg/mL'de azalma göstermesine rağmen toksik etki sergilemediği belirlendi. Düşük konsantrasyonlarda DASD (**7c**) ve Morf (**7d**) süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevlerinin hücre canlılığını %50 artırdığı gözlemlendi. Genel olarak bileşiklerin 500 µg/mL'de düşük toksik etki gösterirken, hetero halkalı amin süstitüe fosfazen türevlerinden Pip (**6d**) ve AEPip (**6d**) süstitüe *spiro-bino-spiro*- ve Morf (**7c**) ve AEMorf (**7d**) süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevlerinin düşük konsantrasyonlarının hücre canlılığını artırıcı etkiye sahip olduğu gözlemlendi. Bu çalışmalar, literatürde genellikle sentezlenen bileşiklerin kanserli hücreler üzerindeki toksik etki araştırmalarının yanında, sağlıklı hücreler ve farklılaşma potansiyeline sahip kök hücrelerin kullanımıyla sentez kimyası ve biyomalzeme alanını bir araya getiren yenilikçi bir yaklaşım sergilemektedir.

10. Doku mühendisliği için iskele üretim yöntemleri üzerinde değerlendirmeler yapıldı. Yüksek yüzey alanı sağlayan nano- ve mikro-lif membranlar elde etmek amacıyla elektro eğirme yöntemi kullanıldı. Biyoyumluluğu bilinen poli(ε-kaprolakton) (**PCL**) polimerine sentezlenen tüm bileşikler eklenerek elde edilen polimer çözeltisi, elektro eğirme sistemine yüklendi ve 0.1 mL/dakika akış hızıyla, 20-25 cm mesafeden 16 kV voltaj altında membranlar toplandı. **PCL**'nin sentezlenen bileşikler ile katkılanması, yapısal ve biyolojik özelliklerdeki değişikliklerin belirlenmesi açısından önem taşımakta ve bu değişikliklerin avantajları ile dezavantajlarını değerlendirmek için yapılacak çalışmalara ışık tutmaktadır.
11. Elde edilen membranların SEM ve lif çap analizlerine bakıldığında **PCL** membranları 100-700 nm arasında homojen lif dağılımına sahiptir. **PCL-1a** ve **PCL-1b** membranlarında bu dağılım bozulmakta ve lif çapları 500 nm ile 1.5 µm arasında değişmektedir. **PCL-2a**, **PCL-2b**, **PCL-3a** ve **PCL-3b**'nin SEM görüntüleri, liflerin homojen dağılımının kısmen koruduğunu gösterdi. **PCL-4** ve **PCL-5** membranlarında katkı bileşiklerinin birikmesi nedeniyle lif çapı ve yönelmelerinde değişiklikler gözlemlendi. **PCL-6a** membranında bazı bölgelerde

birikmelere rağmen lif çaplarının genellikle korunduğu görüldü. **PCL-6b** membranında lif çaplarının arttığı ve yüzey değişikliklerinin tespit edildiği belirlendi. **PCL-6c** ve **PCL-6d** membranları, kontrol grubuyla benzer şekilde 300-500 nm aralığında kaldı. **PCL-7a**, **PCL-7b** ve **PCL-7c** membranlarında katkı bileşiklerinin homojen dağıldığı belirlendi. **PCL-7c** membranında lifler 100-500 nm ile 600 nm-1.5 µm arasında homojen bir dağılım gösterdi. **PCL-7d** membranlarında lif çapları 500 nm ile 900 nm arasında homojen bir dağılım gösterirken, belirli bölgelerde bileşik kalıntıları tespit edildi. **PCL-7e** membranında ise ince yapı nedeniyle nano-lif oluşumları gözlemlendi.

12. Tamamen Pip (**6b**) ve AEPip (**6d**) süstitüe *spiro-bino-spiro*-fosfazen türevleri ile DASD (**7c**) ve Morf (**7d**) süstitüe *spiro-ansa*-fosfazen türevlerini içeren **PCL** elektro-eğrilmiş membranların mekanik davranışları analiz edildi. Elde edilen bulgulara göre, **PCL-6b** membranı en yüksek kuvvet dayanımına (1.51 ± 0.03 N) sahipken diğer membranların kuvvet dayanımı sırasıyla **PCL-6c** (0.62 ± 0.24 N), **PCL-7c** (0.32 ± 0.01 N) ve **PCL-7d** (0.71 ± 0.05 N) olarak belirlendi. En yüksek gerinim değeri ise yine **PCL-6b** membranlarında (198.41 ± 31.14 N) gözlemlendi.

13. Doku mühendisliğinde biyomalzeme olarak kullanım potansiyeli değerlendirilirken, kan uyumluluğu oldukça önemli bir parametredir. Sentezlenen bileşikler ile modifiye edilmiş **PCL** membranların kan uyumlulukları hemoliz deneyleriyle değerlendirildi. Elde edilen hemoliz değerleri. **PCL** için 0.79 ± 0.15 , **PCL-6b** için 0.71 ± 0.01 , **PCL-6d** için 0.54 ± 0.01 , **PCL-7c** için 0.54 ± 0.01 ve **PCL-7d** için 0.65 ± 0.01 olarak belirlenmiştir. ISO 10933-4 standardına göre %2.5'in altındaki hemoliz değerleri, malzemenin hemouyumlu olduğunu göstermekte. %2.5 ile %5 arasındaki değerler düşük hemolitik aktiviteyi ve %5'in üzerindeki değerler hemouyumlu olmadığını belirtmektedir. Sonuçlar **PCL-6b**, **PCL-6d**, **PCL-7c** ve **PCL-7d** bileşiklerinin biyomalzeme uygulamalarında yüksek kan uyumluluğu sergilediğini gösterdi.

14. PCL membranlarının sentezlenen bileşikler ile modifiye edilmiş membranlara göre daha yüksek hücre canlılığı ve çoğalma kapasitesi göstermesinin nedeni, **PCL**'nin daha küçük lif çaplarına sahip olmasıdır. Bu durum, hücre adhezyonu ve çoğalması için kritik olan gözeneklilikle ilişkilidir. Çalışmada, *in-vitro* biyouyumluluk gösteren elektro-eğrilmiş membranlar (**PCL-6b**, **PCL-6d**, **PCL-7c** ve **PCL-7d**) üzerinde insan AKH'lerin canlılık ve çoğalma kapasiteleri 1., 3. ve 7. günlerde ölçüldü. 7-Günlük kültür süresince insan AKH'lerin canlılıklarını koruyarak çoğaldığını göstermektedir. Hücre canlılıkları sıralaması ise **PCL-7d** \geq **PCL-7c** \geq **PCL-6d** $>$ **PCL-6b** şeklindedir. Şekil 4.30, 3B biyoiskeleler üzerindeki çoğalma kapasitesini ve canlılıkları göstermektedir.

15. Multidisipliner çalışmaların ürünü olarak ortaya çıkan bu tez çalışmasının özellikle anorganik kimya, spektroskopi, biyokimya ve doku mühendisliği alanlarındaki çalışmalara önemli katkılarının olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak bir bütün olarak değerlendirildiğinde bu tez çalışmasının, Ar-Ge projelerinin ve sentez kimyası ve doku mühendisliğinde farklı çalışmaların oluşturulmasında indükleyici etki yapabileceği düşünülmektedir. Tez çalışmasından elde edilen sonuçların değerlendirilmesi ile spektral ve sentezlenen bileşiklere uygulama alanı yaratma hususunda biyomalzeme geliştirme çalışmaları konularında bilgi düzeyinin artacağı öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

- Agarwal, S., Wendorff, J. H., Greiner, A. 2008. Use of electrospinning technique for biomedical applications. *Polymer*, 49(26), 5603-5621.
- Ai, L., Chen, S., Zeng, J., Liu, P., Liu, W., Pan, Y., Liu, D. 2018. Synthesis and flame retardant properties of cyclophosphazene derivatives containing boron. *Polymer Degradation and Stability*, 155, 250-261.
- Akbaş, H., Karadağ, A., Aydın, A., Destegül, A., Kılıç, Z. 2017. Synthesis, structural and thermal properties of the hexapyrrolidinocyclotriphosphazenes-based protic molten salts: Antiproliferative effects against HT29, HeLa, and C6 cancer cell lines. *Journal of Molecular Liquids*, 230, 482-495.
- Alison, M. R., Poulsom, R., Forbes, S., Wright, N. A. 2002. An introduction to stem cells. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 197(4), 419-423.
- Allcock, H.R. 1972. Recent advances in phosphazene (phosphonitrilic) chemistry. *Chem. Rev.*, 315-356
- Allcock, H.R. 1985. Developments at the interface of inorganic, organic, and polymer chemistry. *Chem. Rev.*, 72(4), 315-356.
- Allcock, H.R. 2003. Chemistry and applications of polyphosphazenes. Wiley-Interscience.
- Allcock, H.R., Brennan, D.J., Whittle, R.R., 1996. The synthesis and structure of triphenylsiloxycyclotriphosphazenes. *Heteroat. Chem.*, 7, 67-95.
- Allcock, H.R., Crane, A.C., Morissey, T.C. and Olshavsky, A. 1999. A new route to the phosphazene polymerization precursors, $\text{Cl}_3\text{P}:\text{NSiMe}_3$ and $(\text{NPCl}_2)_3$. *Inorg. Chem.*, Vol. 38(2), 280-283.
- Allcock, H.R., Hofmann, M.A., Wood, R.M. 2001. Phosphonation of aryloxyphosphazenes. *Macromolecules*, 34, 6915-6921.
- Allen, C. W. 1991. Regio- and stereochemical control in substitution reactions of cyclophosphazenes. *Chemical Reviews*, 91(2), 119-135.
- Andrianov, K. A. 2009. Polyphosphazenes for biomedical applications. John Wiley & Sons.
- Asmafiliz, N., Berberoğlu, İ., Özgür, M., Kılıç, Z., Kayalak, H., Açık, L., Hökelek, T. (2019). Phosphorus-nitrogen compounds: Part 46. The reactions of $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ with bidentate and monodentate ligands: The syntheses, structural characterizations, antimicrobial and cytotoxic activities, and DNA interactions of (N/N) spirocyclotriphosphazenes with 4-chlorobenzyl pendant arm. *Inorganica Chimica Acta*, 495, 118949.

- Ault, A. 2008. The meaning of meso. *Journal of chemical education*, 85(3), 441.
- Baceiredo, A., Bertrand, G., Majoral, J.P., Sicard, G., Jaud, J. and Galy, J. 1984. Synthesis and structure of the cyclodiphosphazene. Dimerization of a phosphonitrile $>P=N$. *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 106, 6088-6099.
- Balcı, C. M., Palabıyık, D., Beşli, S. 2021. Amino alcohol based cyclotriphosphazenes: Effects of chain length and base factor on product diversity. *Inorganica Chimica Acta*, 527, 120577.
- Bartlett, S. W., Coles, S. J., Davies, D. B., Hursthouse, M. B., İbişoğlu, H., Kılıç, A., Ün, İ. 2006. Structural investigations of phosphorus–nitrogen compounds. 7. Relationships between physical properties, electron densities, reaction mechanisms and hydrogen-bonding motifs of $N_3P_3Cl_{(6-n)}(NHBut)_n$ derivatives. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*, 62(2), 321-329.
- Başterzi, N.S. 2013. Heterohalkalı amin süstitüe *spiro-ansa-spiro*-fosfazenerin sentezi, spektroskopik ve kristallografik özellikleri, biyolojik aktiflikleri ve dna'ya etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Anorganik Kimya Anabilim Dalı, 190 sayfa, Ankara.
- Başterzi, N. S., Koçak, S. B., Okumuş, A., Kılıç, Z., Hökelek, T., Çelik, Ö., Aydın, B. 2015. Syntheses, structural characterization and biological activities of spiro-ansa-spiro-cyclotriphosphazenes. *New Journal of Chemistry*, 39(11), 8825-8839.
- Beachley, V., Wen, X. 2010. Polymer nanofibrous structures: fabrication, biofunctionalization and cell interactions. *Prog. Polym. Sci. J.*, 35(7), 868-892.
- Benson, M. A., Zacchini, S., Boomishankar, R., Chan, Y., Steiner, A. 2007. Alkylation and acylation of cyclotriphosphazenes. *Inorganic chemistry*, 46(17), 7097-7108.
- Berberoğlu, İ., Cemaloğlu, R., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Zeyrek, C. T., Açık, L., Koyunoğlu, D., Türk, M., Hökelek, T. 2022. Phosphorus-nitrogen compounds: part 57-Syntheses of tetrachloro- and tetraaminobenzylspiro(N/N) cyclotriphosphazenes: chemical, structural characterizations, bioactivity and molecular docking studies. *Res. Chem. Intermed.*, 48, 3189-3219.
- Beşli, S., Allen, C. W., Balcı, C. M., Kara, G., Yeşilot, S., Uslu, A. 2017. Stereochemical aspects of cyclotriphosphazenes: Prochiral and pseudo-asymmetric phosphorus atoms. *Polyhedron*, 135, 49-59.
- Beşli, S., Coles, S. J., Davies, D. B., Eaton, R. J., Hursthouse, M. B., Kılıç, A., Yeşilot, S. 2004. Chirality in cyclotriphosphazenes with one stereogenic centre. *Inorganic Chemistry Communications*, 7(7), 842-846.

- Bilge, S., Demiriz, Ş., Okumuş, A., Kılıç, Z., Tercan, B., Hökelek, T. Büyükgüngör, O. 2006. Phosphorus-Nitrogen Compounds. Part 13. Syntheses, crystal structures, spectroscopic, stereogenic, and anisochronic properties of novel spiro-ansa-spiro-, spiro-bino-spiro-, and spiro-crypta phosphazene derivatives. *Inorg. Chem.*, 45, 875-876.
- Bilge, S., Kılıç, Z., Çaylak, N. and Hökelek, T. 2004a. Phosphorus-Nitrogen Compounds: Novel *spiro*-Crypta-phosphazenes. Structure of {Pentane-3-oxa-N,N'-bis(1,5-oxybenzyl)-*spiro*(propane-1',3'-diamino)-4,4,6,6-tetrachlorocyclo-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-triphosphazatriene. Part IX. *J. Molecular Structure*, 707, 139-146.
- Bilge, S., Natsagdorj, A., Demiriz, Ş., Çaylak, N., Kılıç, Z., Hökelek, T. 2004b. Phosphorus-Nitrogen Compounds: Novel *spiro*-Cyclic Phosphazene Derivatives. Structure of N,N'Propane-bis *spiro*-2-(2-oxybenzylamino)-4,4,6,6-tetrachlorocyclo-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-triphosphazatriene. Part VIII. *Helv. Chim. Acta.*, 87, 2088-2099.
- Bilge, S., Özgüç, B., Safran, S., Demiriz, Ş., İşler, H., Hayvalı, M., Kılıç, Z., Hökelek, T. 2005. Phosphorus-Nitrogen Compounds: Novel Fully Substituted spiro-Cyclophosphazenic Lariat (PNP-pivot) Ether Derivatives. Structures of 4,4,6,6-tetrapyrrolidino-2,2-[3-oxa-1,5-pentane dioxy bis(2-phenylamino)cyclo-2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-triphosphazene and 4,4,6,6-tetrapyrrolidino-2,2-[1,2-xylylene dioxy bis(2-phenylamino)cyclo[2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵] triphosphazene. Part XI. *J. Mol. Struct.*, 748(1-3), 101-109.
- Bobrov, M. F., Popova, G. V., Tsirelson, V. G. 2006. A topological analysis of electron density and chemical bonding in cyclophosphazenes P_nN_nX_{2n} (X=H,F,Cl; n=2,3,4). *Russian journal of physical chemistry*, 80, 584-590.
- Brandt, K., Kruszynski, R., Bartzak, T.J. and Czomperlik, I.P. 2001. AIDS-related lymphoma screen results and molecular structure determination of a new crown ether bearing aziridinylcyclophosphazene, potentially capable of ion-regulated DNA cleavage action. *Inorg. Chim. Acta.* 322, 138-144.
- Breza M., 2000. The electronic structure of planar phosphazene rings. *Polyhedron*, 19 (4), 389-397.
- Bullen, G.J. 1971. An improved determination of the crystal structure of hexachlorocyclotriphosphazene (phosphonitrilic chloride). *J. Chem. Soc. A*, 1450-1453.
- Bunnell, B. A., Flaatt, M., Gagliardi, C., Patel, B., Ripoll, C. 2008. Adipose-derived stem cells: isolation, expansion and differentiation. *Methods*, 45(2), 115-120.
- Casella, G., Carlotto, S., Lanero, F., Mozzon, M., Sgarbossa, P., Bertani, R. 2022. Cyclo- and polyphosphazenes for biomedical applications. *Molecules*, 27(23), 8117.

- Cemaloğlu, R., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Topaloğlu Aksoy, B., Sabah, B.N., Açık, L. and Hökelek, T. 2024. Phosphorus–nitrogen compounds: part 75—design, synthesis, stereogenic and conformational properties of chiral dispiro(N/N)cyclotriphosphazenes: structural analysis and photophysical and bioactivity studies. *Res. Chem. Intermediat.*, 50: 2603-2628.
- Cemaloğlu, R., Berberoğlu, İ., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Hökelek, T. 2022. Phosphorus–nitrogen compounds: Part 66. Syntheses, structural and chiral properties of 131 multiheterocyclic cis and trans bis (benzylspiro-N/N) cyclotriphosphazenes. *J. Mol. Struct.*, 1269, 133866
- Chandrasekhar, V., Krishnan, V. 2002. Advances in the chemistry of chlorocyclophosphazenes. 159-211.
- Chaplin, A. B., Harrison, J. A., Dyson, P. J. 2005. Revisiting the electronic structure of phosphazenes. *Inorganic chemistry*, 44(23), 8407-8417.
- Chen, F., Teniola, O. R., Laurencin, C. T. 2022. Biodegradable polyphosphazenes for regenerative engineering. *Journal of materials research*, 37(8), 1417-1428.
- Chlupáč, J., Filova, E., Bačáková, L. 2009. Blood vessel replacement: 50 years of development and tissue engineering paradigms in vascular surgery. *Physiological research*, 58 (2), 119-139.
- Choi, Y. S., Dusting, G. J., Stubbs, S., Arunothayaraj, S., Han, X. L., Collas, P., Dilley, R. J. 2010. Differentiation of human adipose- derived stem cells into beating cardiomyocytes. *Journal of cellular and molecular medicine*, 14(4), 878-889.
- Coles, S. J., Davies, D. B., Eaton, R. J., Hursthouse, M. B., Kılıç, A., Shaw, R. A., Yeşilot, S. 2004. Stereogenic properties of 1, 3-disubstituted derivatives of cyclotriphosphazene: cis (meso) and trans (racemic) isomers. *Inorganic Chemistry Communications*, 7(5), 657-661.
- Contractor, S. R., Kılıç, Z., Shaw, R. A. 1987. Phosphorus–nitrogen compounds. Part 50. Further studies on the formation of bicyclic cyclotetraphosphazetene derivatives. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (8), 2023-2029.
- Çalışkan, E., Çapan, İ., Tekin, S., Qaoud, M. T., Biryani, F., Koran, K., Görgülü, A. O. 2024. Tripeptide linked dispiro cyclotriphosphazene conjugates: Synthesis, molecular docking analysis of compounds binding within cancer cell line receptors and in vitro cytotoxic and genotoxic activities. *Bioorganic Chemistry*, 150, 107621.
- Çiftçi, G. Y., Kılıç, S. Y., Yuksel, F., Turhal, G., Demiroglu-Zergeroglu, A. 2022. Novel tetracyclic spermine derivatives of cyclotriphosphazene: Design, synthesis and biological activity. *Journal of Molecular Structure*, 1254, 132371.

- Çil, E., Arslan M. and Görgülü, A.O., 2006. Synthesis and characterization of benzyl and benzoyl substituted oxime–phosphazenes, *Polyhedron*, 25, 3526-3532.
- Çoşut, B., Yeşilot, S. 2012. Synthesis, thermal and photophysical properties of naphthoxycyclotriphosphazanyl-substituted dendrimeric cyclic phosphazenes. *Polyhedron*, 35(1), 101-107.
- Dal, H. Süzen, Y. 2007. Phosphorus–nitrogen compounds: Synthesis and spectral investigations on new spiro–cyclic phosphazene derivatives, *Spectrochim. Acta*, A67, 1392-1397.
- Dash, T. K., & Konkimalla, V. B. 2012. Polymeric modification and its implication in drug delivery: poly- ϵ -caprolactone (PCL) as a model polymer. *Molecular pharmaceutics*, 9(9), 2365-2379.
- Davies, D. B., Clayton, T. A., Eaton, R. E., Shaw, R. A., Egan, A., Hursthouse, M. B., Brandt, K. 2000. Chiral configurations of cyclophosphazenes. *Journal of The American Chemical Society*, 122(50), 12447-12457.
- De Jaeger, R., & Gleria, M. (1998). Poly(organophosphazene)s and related compounds: synthesis, properties and applications. *Prog. Polym. Sci.*, Vol. 23; pp. 179-276.
- DeCollibus, D. P., Marin, A., Andrianov, A. K. 2010. Effect of environmental factors on hydrolytic degradation of water-soluble polyphosphazene polyelectrolyte in aqueous solutions. *Biomacromolecules*, 11(8), 2033-2038.
- Dwivedi, N., Panja, S. K., Verma, A., Takaya, T., Iwata, K., Sunkari, S. S., Saha, S. 2017. NIR luminescent heterodinuclear [ZnII LnIII] complexes: Synthesis, crystal structures and photophysical properties. *Journal of Luminescence*, 192, 156-165.
- Elcin, Y.M. 2003. Tissue engineering, stem cells and gene therapies. AEMB Series:534, Kluwer-Plenum Publisher, 350, ISBN 0-306-47788-2, NY & London
- Elias, A. J., Shreeve, J.M. 2001. Perfluorinated cyclic phosphazenes. *Adv. Inorg. Chem.*, 52, 335-358.
- Elmas, G., Okumuş, A., Kılıç, Z., Çelik, S.P., Açıık, L. 2017. The spectroscopic and thermal properties, antimicrobial activities and DNA interactions of 4-(Fluorobenzyl)Spiro(N/O) cyclotriphosphazanium salts. *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*. 4(3), 993-1016.
- Elmas, G., Okumuş, A., Koç, Y.L., Soltanzade, H., Kılıç, Z., Hökelek, T., Dal, H., Açıık, L., Üstündağ, Z., Dündar, D., Yavuz, M. 2014. Phosphorus-nitrogen compounds. Part 29. Syntheses, crystal structures, spectroscopic and stereogenic properties, electrochemical investigations, antituberculosis, antimicrobial and cytotoxic activities and DNA interactions of ansa-spiro-ansa cyclotetraphosphazenes. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 87, 662-676.

- Emsley, J., Udy, P. B. 1970. Elucidation of the reaction of phosphorus pentachloride and ammonium chloride by phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical*, 3025-3029.
- Emsley, J., Moore, J. and Udy, P.B. 1971. A new and simple method of preparing dichlorophosphinylphosphorimidic trichloride. *J. Chem. Soc. (A)*. 2863-2864.
- Formhals, A. 1934. Process and apparatus for preparing artificial threads. US Patent No. 1975504.
- Gascón, E., Otal, I., Maisanaba, S., Llana-Ruiz-Cabello, M., Valero, E., Repetto, G., J. 2022. Gold (I) metallocyclophosphazenes with antibacterial potency and antitumor efficacy. Synergistic antibacterial action of a heterometallic gold and silver-cyclophosphazene. *Dalton Transactions*, 51(36), 13657-13674.
- Gascón, E., Otal, I., Maisanaba, S., Llana-Ruiz-Cabello, M., Valero, E., Repetto, G., Jiménez, J. 2022. Gold (I) metallocyclophosphazenes with antibacterial potency and antitumor efficacy. Synergistic antibacterial action of a heterometallic gold and silver-cyclophosphazene. *Dalton Transactions*, 51(36), 13657-13674.
- Gholivand, K., Alavinasab Ardebili, S. A., Mohammadpour, M., Eshaghi Malekshah, R., Hasannia, S., & Onagh, B. 2022. Preparation and examination of a scaffold based on hydroxylated polyphosphazene for tissue engineering: In vitro and in vivo studies. *Journal of Applied Polymer Science*, 139(20), 52179.
- Haroon, M., Ullah, R. S., Deng, Z., Xia, X. 2018. Recent progress in the synthesis of poly (organo) phosphazenes and their applications in tissue engineering and drug delivery. *Russ. Chem. Rev.*, 87(2), 109-150.
- Hassan, A., Said, A. 2020. Importance of the applicability of *o*-vanillin schiff base complexes. *Adv. J. Chem., Sect. A*, 4, 87-103.
- Hayes RF, Allen CW. 2016. The mechanism of a phosphazene–phosphazene rearrangement. *Dalton Trans.* 45(5), 2060.
- Huang, Z. M., Zhang, Y. Z., Kotaki, M., Ramakrishna, S. 2003. A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Composites science and technology*, 63(15), 2223-2253.
- Immel, T. A., Grütze, M., Batroff, E., Groth, U., Huhn, T. 2012. Cytotoxic dinuclear titanium-salan complexes: Structural and biological characterization. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 106(1), 68-75.
- Indurkar, A., Bangde, P., Gore, M., Agrawal, A. K., Jain, R., Dandekar, P. 2020. Fabrication of guar gum-gelatin scaffold for soft tissue engineering. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*, 1, 100006

- Jancik V, Cortes-Guzman F, Herbst-Irmer R, Matinez-Otero D. 2017. Is hexachloro-cyclo-triphosphazene aromatic? Evidence from experimental charge density analysis. *Chemistry-A European Journal*, 23(29), 6964-6968.
- Jun, Y. J., Jadhav, V. B., Min, J. H., Cui, J. X., Chae, S. W., Choi, J. M., Sohn, Y. S. 2012. Stable and efficient delivery of docetaxel by micelle-encapsulation using a tripodal cyclotriphosphazene amphiphile. *International journal of pharmaceutics*, 422(1-2), 374-380.
- Kfoury, Y., Scadden, D.T. 2015. Mesenchymal cell contributions to the stem cell niche. *Cell stem cell*, 16(3), 239-253.
- Khan, F., Tanaka, M. 2018. Designing smart biomaterials for tissue engineering, *International Journal of Molecular Sciences*, 19 (1), 1–14.
- Kılıç, Z., Okumuş, A., Demiriz, Ş., Bilge, S., Öztürk, A and Hökelek, T. 2009. Phosphorus–nitrogen compounds: part 16. Synthesis, stereogenism, anisochronism and the relationship between ^{31}P NMR spectral and crystallographic data of monotopic *spiro*-crypta phosphazene derivatives. *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.*, 65, 269-286.
- Kim, J. K., Toti, U. S., Song, R., Sohn, Y. S. 2005. A macromolecular prodrug of doxorubicin conjugated to a biodegradable cyclotriphosphazene bearing a tetrapeptide. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 15(15), 3576-3579.
- Koçak, S. B., Koçoğlu, S., Okumuş, A., Kılıç, Z., Öztürk, A., Hökelek, T., Öner, Y., Açıık, L. 2013. Syntheses, spectroscopic properties, crystal structures, biological activities, and DNA interactions of heterocyclic amine substituted spiro-ansa-spiro-and spiro-bino-spiro-phosphazenes. *Inorganica Chimica Acta*, 406, 160-170.
- Koçoğlu, S. 2012. Süstitüe spiro-ansa-spiro- ve spiro- bino-spiro-fosfazen türevlerinin sentezi, kristal yapılarının, spektroskopik özelliklerinin, biyolojik aktifliklerinin ce dna'ya etkilerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Anorganik Kimya Anabilim Dalı, 192 sayfa, Ankara.
- Konar, V., Yılmaz, Ö., Öztürk, A.İ., Kirbağ, S. and Arslan, M. 2000. Antimicrobial effects and biological effects of BOMPHOS and PHOMPHOS on bacterial and yeast cells. *Bioorg. Chem.*, 28(4), 214-225.
- Kopecka, R., Alberti, M., Prihoda, J., Vorac, Z., & Zarybnicka, L. 2020. Synthesis and application of additives based on trifluoroethoxy-cyclo-phosphazene into polymer nanofibers. *Tetrahedron*, 76(13), 130999.
- Koran, K., Ozkaya, A., Ozen, F., Cil, E. and Arslan, M. 2013. Synthesis, characterization and biological evaluation of new oxime phosphazenes, *Res. Chem. Intermed.*, 39, 1109-1124.

- Krishnamurthy, S. S., Ramachandran, K., Sau, A. C., Shaw, R. A., Murthy, A. V., Woods, M. 1979. Studies of phosphazenes. 9. Reactions of (primary amino) chlorocyclotetraphosphazenes with dimethylamine: formation of "bicyclic" phosphazenes. *Inorganic Chemistry*, 18(7), 2010-2014.
- Kumar P. 2012. Effect of collector on electrospinning to fabricate aligned nanofiber. Department of Biotechnology & Medical Engineering National Institute of Technology, Rourkela
- Kumbar, SG. Laurencin, C., & Deng, M. (Eds.). 2014. Natural and synthetic biomedical polymers. Newnes.
- Kuzey, N. G., Özgür, M., Cemaloğlu, R., Asmafiliz, N., Kılıç, Z., Açık, L, Hökelek, T. 2020. Mono-and dispirocyclotriphosphazenes containing 4-bromobenzyl pendant arm (s): Synthesis, spectroscopy, crystallography and biological activity studies. *Journal of Molecular Structure*, 1220, 128658.
- Kwon, N., Kim, K. H., Park, S., Cho, Y., Park, E. Y., Lim, J., Yoon, J. 2022. Hexa-BODIPY-cyclotriphosphazene based nanoparticle for NIR fluorescence/photoacoustic dual-modal imaging and photothermal cancer therapy. *Biosensors and Bioelectronics*, 216, 114612.
- Labarre, J.F., Bovin, O.J. and Galy, J. 1979. The crystal structure of a new antitumor agent: 2, 2, 4, 4, 6, 6, 8, 8-octapyrrolidinylcyclotetra(phosphazene), $N_4P_4(NC_4H_8)_8$. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*, 35(5), 1182-1186
- Labet, M., Thielemans, W. 2009. Synthesis of polycaprolactone: a review. *Chemical society reviews*, 38(12), 3484-3504.
- Lan, M., Zhao, S., Liu, W., Lee, C. S., Zhang, W., Wang, P. 2019. Photosensitizers for photodynamic therapy. *Advanced healthcare materials*, 8(13), 1900132.
- Liebig, J. V. Wohler, J. 1834. Über Phosphorstickstoff. *Ann. Chem.*, 11, 139.
- Lin, Y. J., Cai, Q., Li, L., Li, Q. F., Yang, X. P., & Jin, R. G. 2010. Co- electrospun composite nanofibers of blends of poly [(amino acid ester) phosphazene] and gelatin. *Polymer international*, 59(5), 610-616.
- Linares- Flores, C., Ramirez- Tagle, R., Rojas- Poblete, M., Arratia- Perez, R., Muñoz- Castro, A., & Guajardo- Maturana, R. 2020. Role of donor- acceptor functional groups in N3P3 cyclic- triphosphazene backbone. Unraveling bonding characteristics from natural orbitals within an extended transition state- natural orbital for the chemical valence scheme. *International Journal of Quantum Chemistry*, 120(1), e26057.
- Liu, X., Breon, J., Chen. C. and Allcock, H.R. 2012. Substituent exchange reactions of linear oligomeric aryloxy phosphazenes with 2,2,2-Tp trifluoroethoxide, *Inorg. Chem.*, 51(21), 11910-11916.

- Liu, Y., Bhattarai, P., Dai, Z., Chen, X. 2019. Photothermal therapy and photoacoustic imaging via nanotheranostics in fighting cancer. *Chemical Society Reviews*, 48(7), 2053-2108.
- Luaña, V., Pendas, A. M., Costales, A., Carriedo, G. A., García-Alonso, F. J. 2001. Topological analysis of chemical bonding in cyclophosphazenes. *The Journal of Physical Chemistry A*, 105(21), 5280-5291.
- Majumdar, D., Philip, J. E., Das, S., Kundu, B. K., Saini, R. V., Chandan, G., Mishra, D. 2021. Experimental and theoretical corroboration of antimicrobial and anticancer activities of two pseudohalides induced structurally diverse Cd (II)-Salen complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1225, 129189.
- Nerem, R. M., Seliktar, D. 2001. Vascular tissue engineering. *Annual review of biomedical engineering*, 3(1), 225-243.
- Oakley, R.T., Rettig, S.J., Paddock, N.L. and Trotter, J. 1985. Preparation and conformations of the medium-ring dimethylphosphazenes (NPMe₂)₉₋₁₂: Crystal and molecular structures of octadecamethylcyclononaphosphazene, eicosamethylcyclodecaphosphazene, docosamethylcycloundecaphosphazene, and tetracosamethylcyclododecaphosphazene. *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 107, 6923-6936.
- Ogueri, K. 2020. Design and development of novel biocompatible and mechanically competent polyphosphazene-based blends for bone tissue regeneration. University of Connecticut.
- Ogueri, K. S., Allcock, H. R., Laurencin, C. T. 2020. Polyphosphazene polymers: The next generation of biomaterials for regenerative engineering and therapeutic drug delivery. *Journal of Vacuum Science & Technology B*, 38(3).
- Ogueri, K. S., Jafari, T., Escobar Ivirico, J. L., Laurencin, C. T. 2019. Polymeric biomaterials for scaffold-based bone regenerative engineering. *Regenerative engineering and translational medicine*, 5, 128-154.
- Peach, M. S., James, R., Toti, U. S., Deng, M., Morozowich, N. L., Allcock, H. R., Kumbar, S. G. 2012. Polyphosphazene functionalized polyester fiber matrices for tendon tissue engineering: in vitro evaluation with human mesenchymal stem cells. *Biomedical materials*, 7(4), 045016.
- Pektaş S. 2015. Tiramın fonksiyonlu tamamen heterohalkalı amin süstitüe spiro-fosfazen türevlerinin sentezi, kristal yapılarının, spektroskopik özelliklerinin, antimikrobiyal aktivitelerinin ve DNA'ya etkilerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Anorganik Kimya Anabilim Dalı, 221 sayfa, Ankara.
- Pektaş, S., Koçak, S. B., Başterzi, N. S., Kılıç, Z., Zeyrek, C. T., Coban, B., Çelik, Ö. 2018. spiro-Cyclotriphosphazenes containing 4-hydroxyphenylethyl pendant

- arm: Syntheses, structural characterization and DNA interaction study. *Inorganica Chimica Acta*, 474, 51-65.
- Porwolik-Czomperlik, I., Brandt, K., Clayton, A.T., Davies, D.B., Eaton, R.J. and Shaw, R.A. 2002. Diastereoisomeric singly cyclophosphazene-macrocyclic compounds. *Inorg.Chem.*, 41(19), 4944-4951.
- Rahmani, S., Mooney, D.J. 2018. Tissue-engineered wound dressings for diabetic foot ulcers BT, *The Diabetic Foot: Medical and Surgical Management*, 247–256.
- Rothmund, S., Aigner, T. B., Iturmendi, A., Rigau, M., Husár, B., Hildner, F., Teasdale, I. 2015. Degradable glycine- based photo- polymerizable polyphosphazenes for use as scaffolds for tissue regeneration. *Macromolecular bioscience*, 15(3), 351-363.
- Safran, S., Hökelek, T., Bilge, S., Demiriz, ğ., Natsagdorj, A., Kılıç, Z. 2005. Crystal structure of 8,8-dichloro-1,2,10,11,13,14-hexahydro-6 λ^5 ,8 λ^5 ,10 λ^5 -6,10-nitrilo [1,3,5,7,2,4,6]tetrazatriphosphoninobis[1,3,2]Oxazaphosphorine. *Anal. Sci.*, 21, 77-78.
- Schenk, R. and Römer, G. 1924. Über die Phosphornitrilchloride und ihre umsetzungen (I.). *Chem. Ber.* 57 B; 1343-1355.
- Sedláková, V., Voráč, Z., Jaroš, J., Bačovská, R., Kloučková, M., Svoboda, M., Hampl, A. (2018). Enhanced bioactivity of electrospun PCL and PLLA scaffolds blended with amino-phosphazene. *Materials Letters*, 228, 339-343.
- Shaw, R. A. 1989. The reactions of phosphazenes with difunctional and polyfunctional nucleophilic reagents. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 45(1-2), 103-136.
- Shaw, R.A., Fitzsimmon, B.W. and Smith, B.C. 1962. *The Phosphazenes (Phosphonitrilic Compounds)*. Chem. Rew Kopecka s., 62, 242-281.
- Shin, Y. J., Shin, M. J., & Shin, J. S. 2018. Flame retardant properties of cyclotriphosphazene derivatives for ABS. *Polymers and Polymer Composites*. 26(4), 309-314.
- Silva Nykänen, V. P., Puska, M. A., Nykänen, A., Ruokolainen, J. 2013. Synthesis and biomimetic mineralization of l- proline substituted polyphosphazenes as bulk and nanofiber. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 51(17), 1318-1327.
- Singh, R., Pantarotto, D., Lacerda, L., Pastorin, G., Klumpp, C., Prato, M., Kostarelos, K. 2006. Tissue biodistribution and blood clearance rates of intravenously administered carbon nanotube radiotracers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(9), 3357-3362.
- Sournies, F., Zai, K., Vercruyse, K., Labarre, M. C., Labarre, J. F. 1997. On the scent of asymmetrical dandelion dendrimers: Part I. Starting materials from the

- regiospecific aminolysis of $N_3P_3Cl_6$ by amino-alcohols. *J. Mol. Struct.*, 412(1-2), 19-26.
- Sun, H. 1997. Molecular structures and conformations of polyphosphazenes A study based on density functional calculations of oligomers. *Journal of the American Chemical Society*, 119(15), 3611-3618.
- Tan, J., Meeprasert, J., Ding, Y., Namuangruk, S., Ding, X., Wang, C., Guo, J. 2018. Cyclomatrix polyphosphazene porous networks with j-aggregated multiphthalocyanine arrays for dual-modality near-infrared photosensitizers. *ACS applied materials & interfaces*, 10(46), 40132-40140.
- Tanrikulu, G. İ., Özgür, M. Y., Okumuş, A., Kılıç, Z., Hökelek, T., Aydın, B., Açıık, L. 2019. Phosphorus-Nitrogen compounds part 47: The conventional and microwave-assisted syntheses of dispirocyclotriphosphazene derivatives with (4-fluoro/4-nitrobenzyl) pendant arms: Structural and stereogenic properties and DNA interactions. *Inorganica Chimica Acta*, 490, 179-189.
- Tercan, B., Hökelek, T., Bilge, S., Natsagdorj, A., Demiriz, Ş., & Kılıç, Z. 2004. 6',6'-Dichloro-3,3''-etheno-3,4,3'',4''-tetrahydro-2H-1,3-benzoxazine-2-spiro-2'-(2λ⁵, 4λ⁵,6λ⁵-cyclotriphosphazene)-4'-spiro-2''-2H-1,3-benzoxazine. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 60(5), 795-797.
- Tokiwa, T., Ando, T., Suzuki, T., Takeda, K. 2018. Design of Polyester-Based Biodegradable Materials. In *Degradable Materials*. 545-558. CRC Press.
- Tokiwa, Y., Calabia, B. P., Ugwu, C. U., Aiba, S. 2009. Biodegradability of plastics. *International journal of molecular sciences*, 10(9), 3722-3742.
- Trost, B. M. 1996. Designing a receptor for molecular recognition in a catalytic synthetic reaction: allylic alkylation. *Accounts of chemical research*, 29(8), 355-364.
- Trost, B. M. 1996. Designing a receptor for molecular recognition in a catalytic synthetic reaction: allylic alkylation. *Accounts of chemical research*, 29(8), 355-364.
- Trost, B. M., Sorum, M. T. 2003. The asymmetric Synthesis of (3 S, 4 R, 5 S)-3-Amino-4, 5-O-Isopropylidenedioxycyclopentene. *Organic process research & development*, 7(3), 432-435.
- Udayakumar, G. P., Muthusamy, S., Selvaganesh, B., Sivarajasekar, N., Rambabu, K., Banat, F., Show, P. L. 2021. Biopolymers and composites: Properties, characterization and their applications in food, medical and pharmaceutical industries. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9(4), 105322.
- Uhrich, K. E., Cannizzaro, S. M., Langer, R. S., & Shakesheff, K. M. 1999. Polymeric systems for controlled drug release. *Chemical reviews*, 99(11), 3181-3198.

- Uslu A, Yesilot S. 2015. Chiral configurations in cyclophosphazene chemistry. *Coord Chem Rev.* 291,28.
- Ün, Ş. Ş., Özcan, E., Uslu, A., Yuksel, F., Kılıç, A. 2013. Cyclotriphosphazene derivatives with three different chiral centres: Synthesis, characterization and investigation of their stereogenic properties. *Polyhedron*, 62, 250-259.
- Wang D., Meng, L., Fei, Z., Hou, C., Long, J., Zeng, L., Huang, P. 2018. Multi-layered tumor-targeting photothermal-doxorubicin releasing nanotubes eradicate tumors in vivo with negligible systemic toxicity. *Nanoscale*, 10(18), 8536-8546.
- Wang, D., Ren, Y., Shao, Y., Meng, L. 2017. Multifunctional polyphosphazene-coated multi-walled carbon nanotubes for the synergistic treatment of redox-responsive chemotherapy and effective photothermal therapy. *Polymer Chemistry*, 8(45), 6938-6942.
- Wang, D., Xu, X., Qiu, Y., Wang, J., Meng, L. 2024. Cyclotriphosphazene based materials: Structure, functionalization and applications. *Progress in Materials Science*, 101232.
- Wang, L., Ryan, A. J. 2011. Introduction to electrospinning. In *Electrospinning for tissue regeneration* pp. 3-33. Woodhead Publishing.
- Wang, R., Liu, Y., Li, B., Hsiao, B. S., Chu, B. 2012. Electrospun nanofibrous membranes for high flux microfiltration. *Journal of Membrane Science*, 392, 167-174.
- Wang, S. G., Jiang, X., Chen, P. C., Yu, A. G., & Huang, X. J. 2012. Preparation of coaxial-electrospun poly [bis (p-methylphenoxy)] phosphazene nanofiber membrane for enzyme immobilization. *International journal of molecular sciences*, 13(11), 14136-14148.
- Wu, H. S., Meng, S. S. 1998. ³¹P NMR analysis of cyclotriphosphazenes. *Industrial & engineering chemistry research*, 37(2), 675-683.
- Xue, Q., Wu, Q., Yao, Y., Li, X., Sun, J., Gu, X., Song, W., Yan, F., Zhang, S. 2021. A bio- safe cyclophosphazene derivative flame retardant for polylactic acid composites: Flammability and cytotoxicity. *Polymers for Advanced Technologies*, 32(1), 368-378.
- Yeşilot, S., Çoşut, B., Alıdağı, H. A., Hacivelioglu, F., Özpınar, G. A., Kılıç, A. 2014. Intramolecular excimer formation in hexakis (pyrenyloxy) cyclotriphosphazene: photophysical properties, crystal structure, and theoretical investigation. *Dalton Transactions*, 43(9), 3428-3433.
- Zhang, X., Lua, Y. 2014. Centrifugal spinning: an alternative approach to fabricate nanofibers at high speed and low cost. *Polym. Rev.*, 54(4), 677-701

- Zhang, J., Liu, Y., Chen, Y., Yuan, L., Liu, H., Wang, J., Liu, Q., Zhang, Y. 2020. Adipose- Derived stem cells: current applications and future directions in the regeneration of multiple tissues. *Stem Cells International*, 2020(1), 8810813.
- Zhang, M., Biesold, G. M., Choi, W., Yu, J., Deng, Y., Silvestre, C., & Lin, Z. 2022. Recent advances in polymers and polymer composites for food packaging. *Materials Today*, 53, 134-161.
- Zhang, Y., Lim, C.T., Ramakrishna, S. and Huang, Z.-M. 2005. Recent development of polymer nanofibers for biomedical and biotechnological applications. *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 16(10), 933-946.
- Zhang, Y., Ouyang, H., Lim, C. T., Ramakrishna, S., & Huang, Z. M. 2005. Electrospinning of gelatin fibers and gelatin/PCL composite fibrous scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 72(1), 156-165.
- Zhang, Z., Ortiz, O., Goyal, R., & Kohn, J. 2014. Biodegradable polymers. *Handbook of polymer applications in medicine and medical devices*, 303-335.
- Zhu, Y., Fu, J., Zhu, L., Tang, X., & Huang, X. 2008. Preparation of novel hybrid inorganic–organic hollow microspheres via a self- template approach. *Polymer international*, 57(3), 449-453.
- Zhu, Y., Huang, X., Li, W., Fu, J., & Tang, X. 2008. Preparation of novel hybrid inorganic–organic microspheres with active hydroxyl groups using ultrasonic irradiation via one-step precipitation polymerization. *Materials Letters*, 62(8-9), 1389-1392.

EKLER

EK 1 Kütle Spektrumları

EK 2 IR Spektrumları

EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları

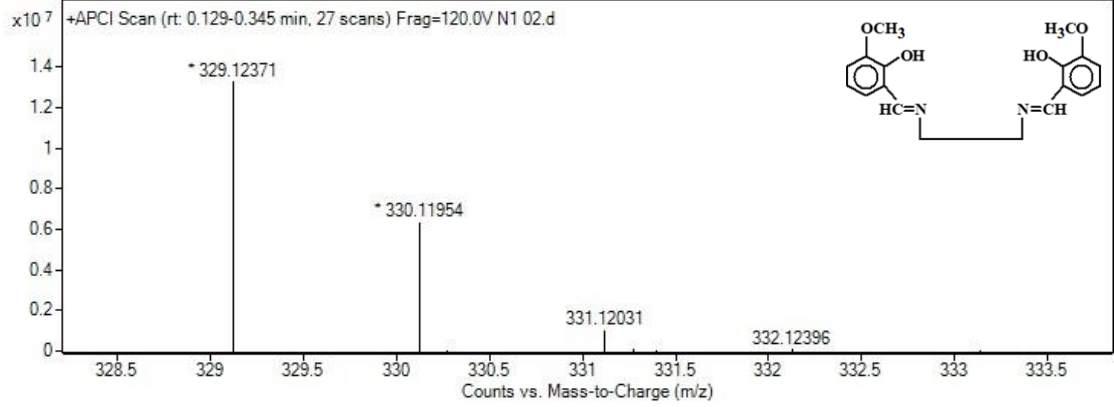
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları

EK 5 ^1H NMR Spektrumları

EK 6 HSQC Spektrumları

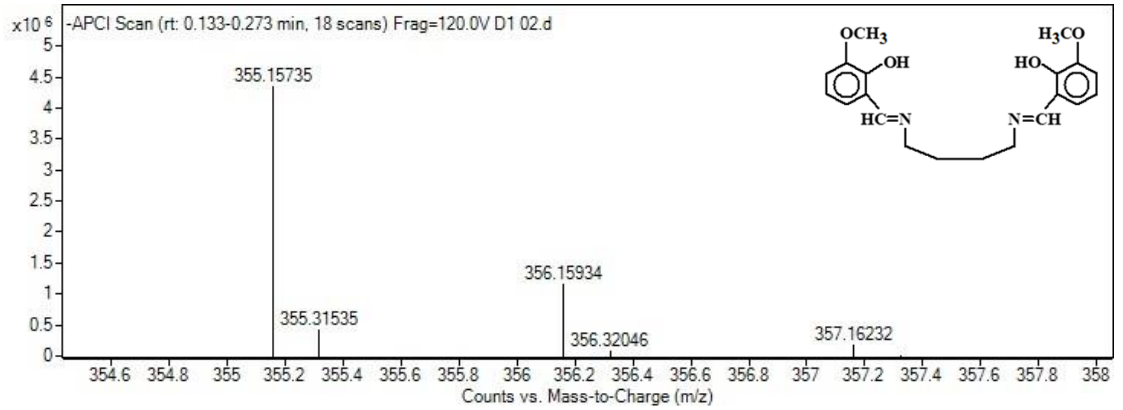
EK 1 Kütle Spektrumları

Bileşik (1a)'nın Kütle spektrumu



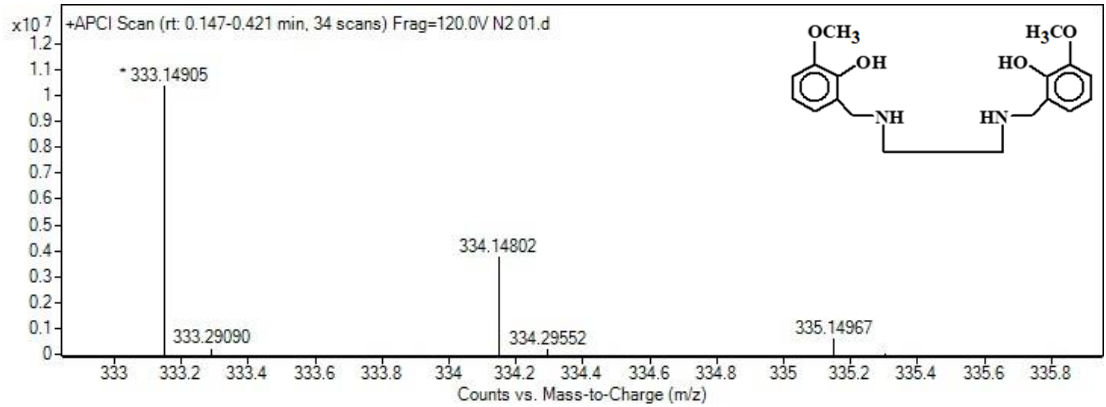
EK 1 Kütle Spektrumları

Bileşik (1b)'nin Kütle spektrumu

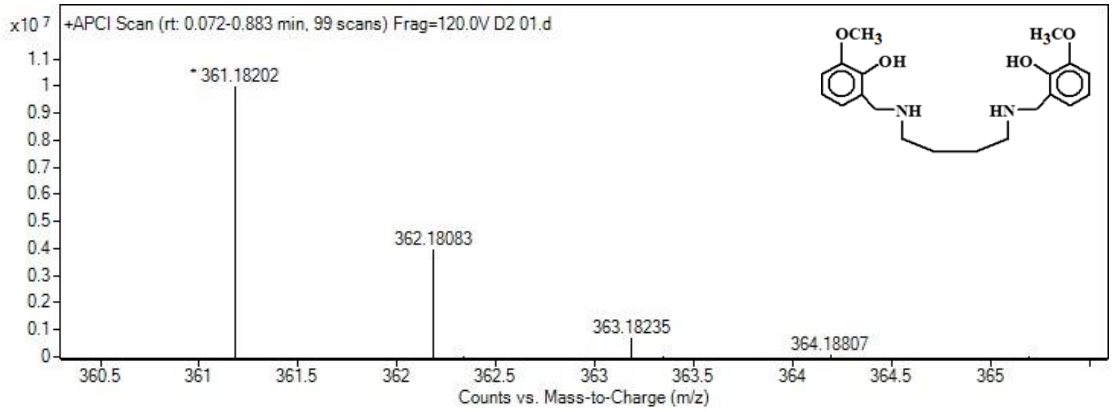


EK 1 Kütle Spektrumları

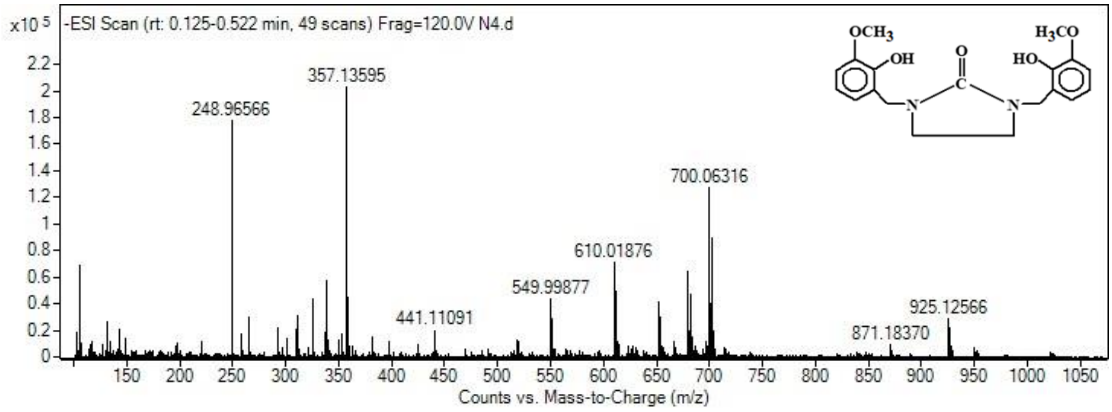
Bileşik (2a)'nın Kütle spektrumu



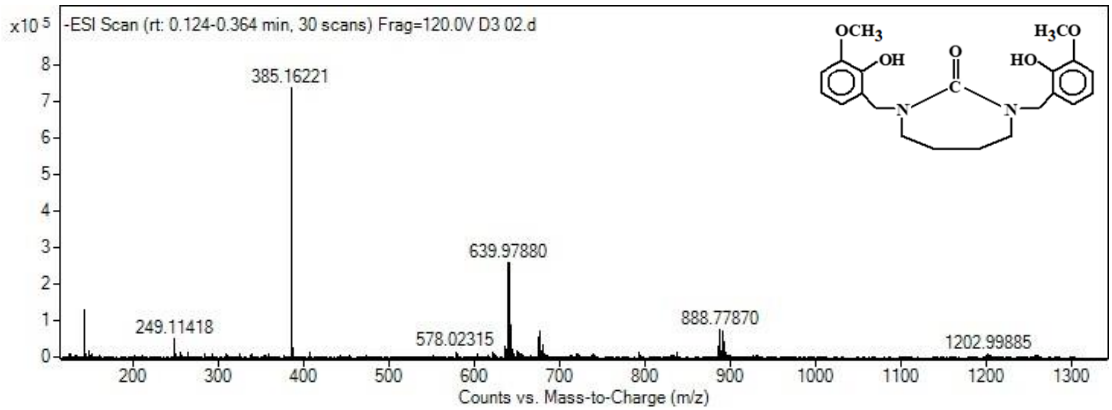
EK 1 Kütle Spektrumları (devam)
Bileşik (**2b**)'nin Kütle spektrumu



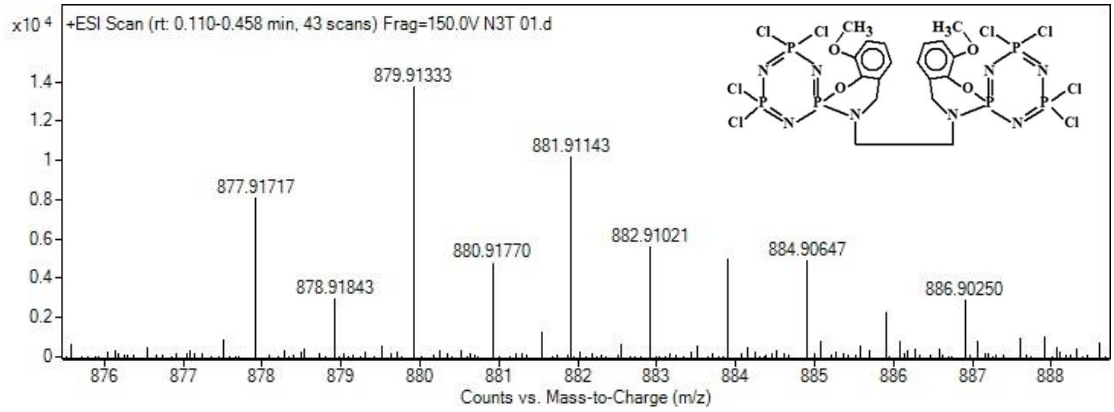
EK 1 Kütle Spektrumları
Bileşik (**3a**)'nın Kütle spektrumu



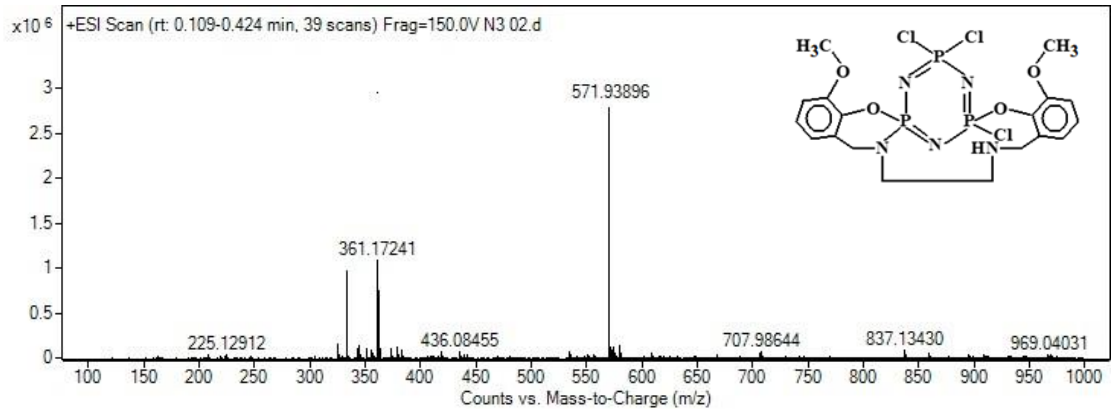
EK 1 Kütle Spektrumları
Bileşik (**3b**)'nin Kütle spektrumu



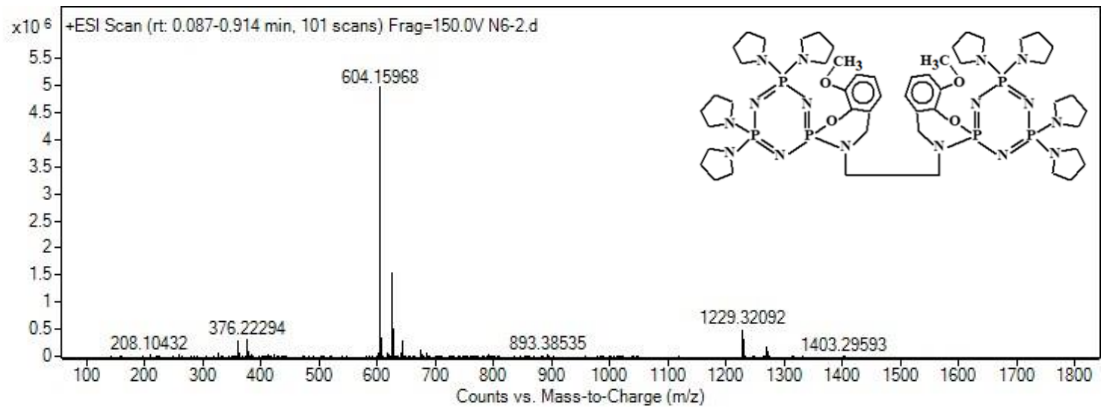
EK 1 Kütle Spektrumları (devam)
Bileşik (4)'ün Kütle spektrumu



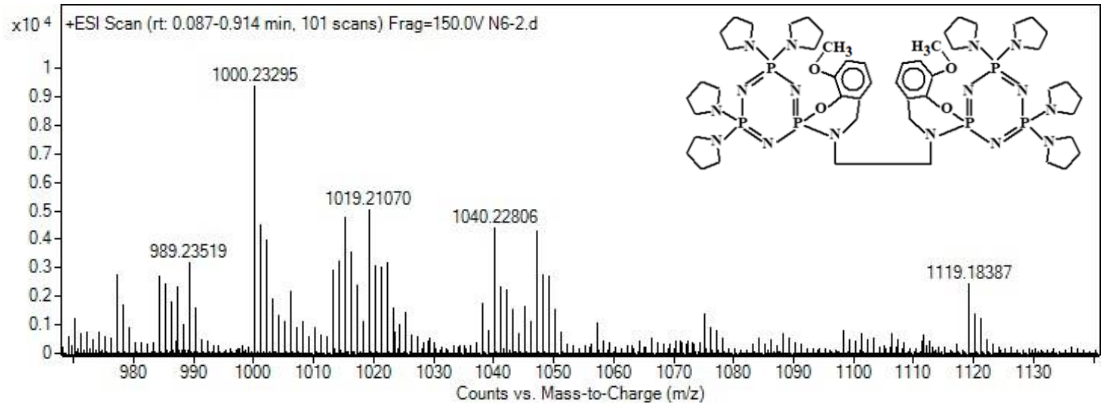
EK 1 Kütle Spektrumları
Bileşik (5)'in Kütle spektrumu



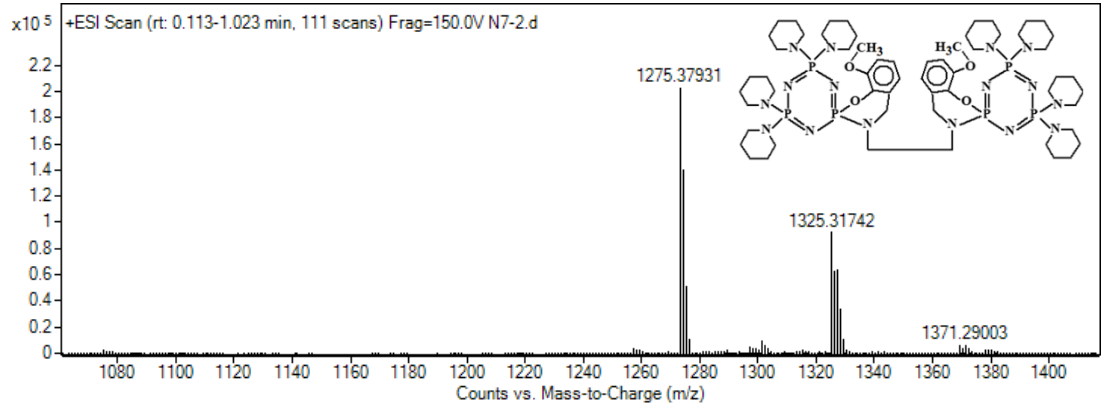
EK 1 Kütle Spektrumları
Bileşik (6a)'nın Kütle spektrumları



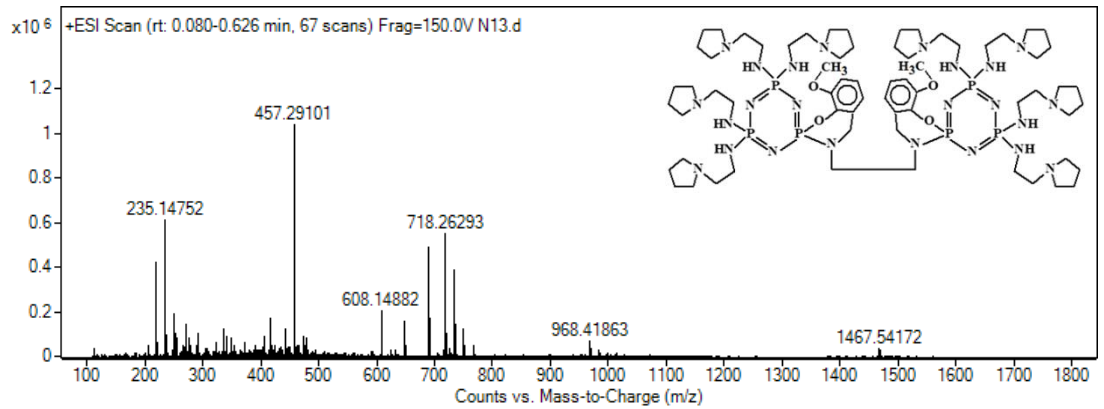
EK 1 Kütle Spektrumları
Bileşik (**6a**)'nın Kütle spektrumları(devam)



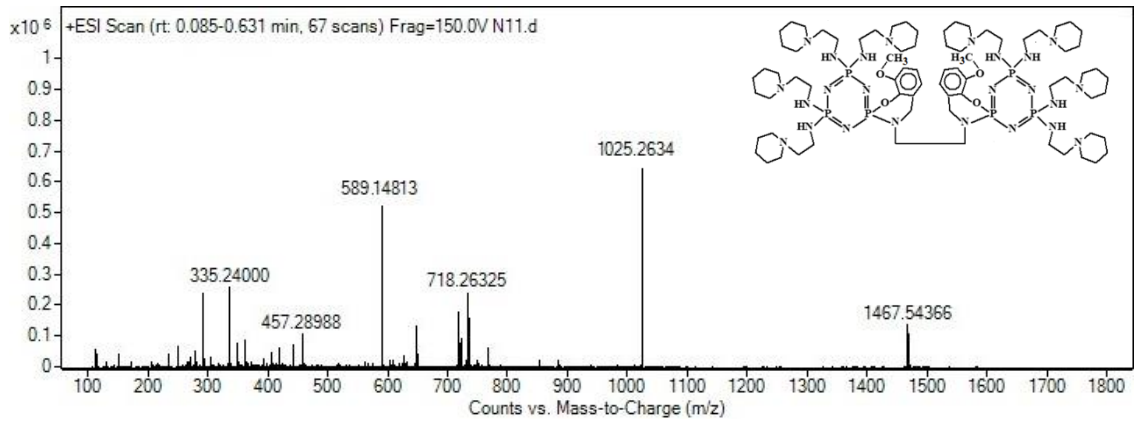
EK 1 Kütle Spektrumları
Bileşik (**6b**)'nin Kütle spektrumu



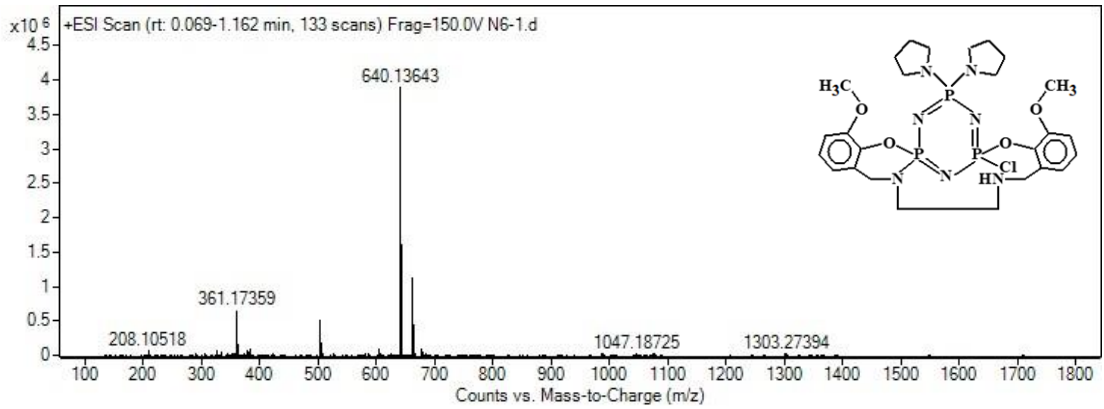
EK 1 Kütle Spektrumları
Bileşik (**6c**)'nin Kütle spektrumu



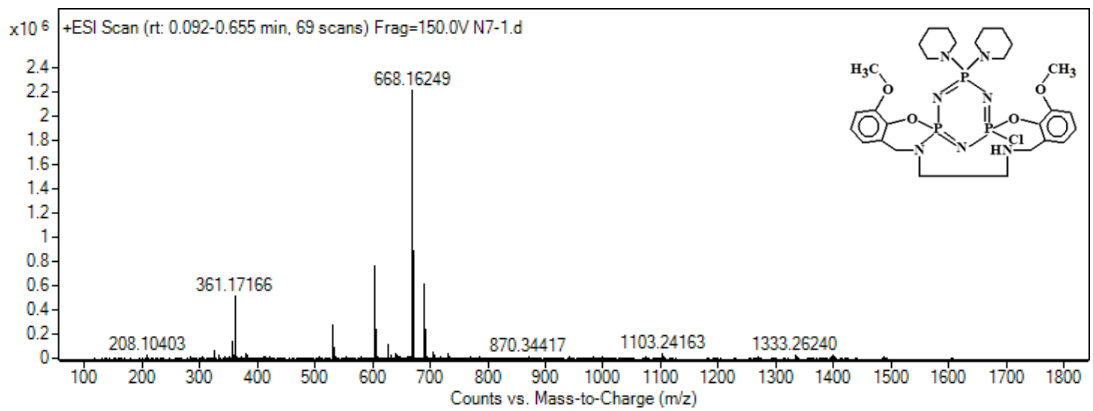
EK 1 Kütle Spektrumları (devam)
Bileşik (**6d**)'nin Kütle spektrumu



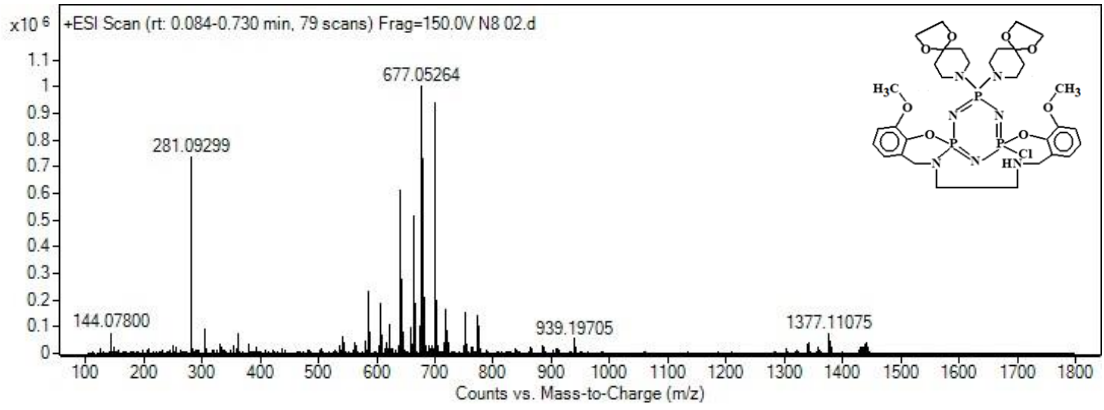
EK 1 Kütle Spektrumları
Bileşik (**7a**)'nin Kütle spektrumu



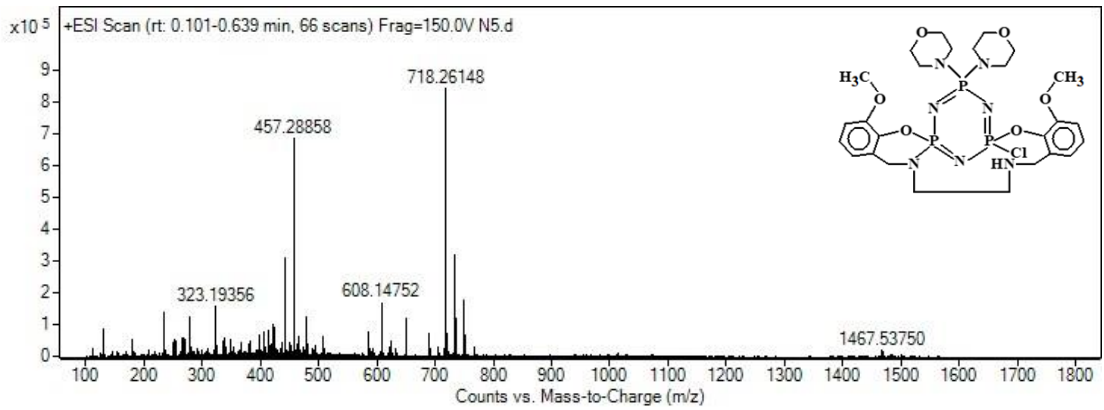
EK 1 Kütle Spektrumları
Bileşik (**7b**)'nin Kütle spektrumu



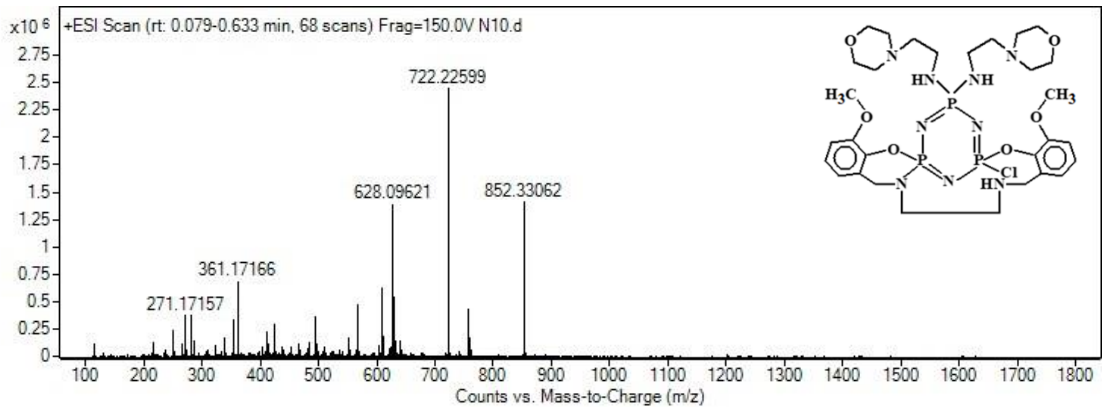
EK 1 Kütle Spektrumları (devam)
Bileşik (7c)'nin Kütle spektrumu



EK 1 Kütle Spektrumları
Bileşik (7d)'nin Kütle spektrumu

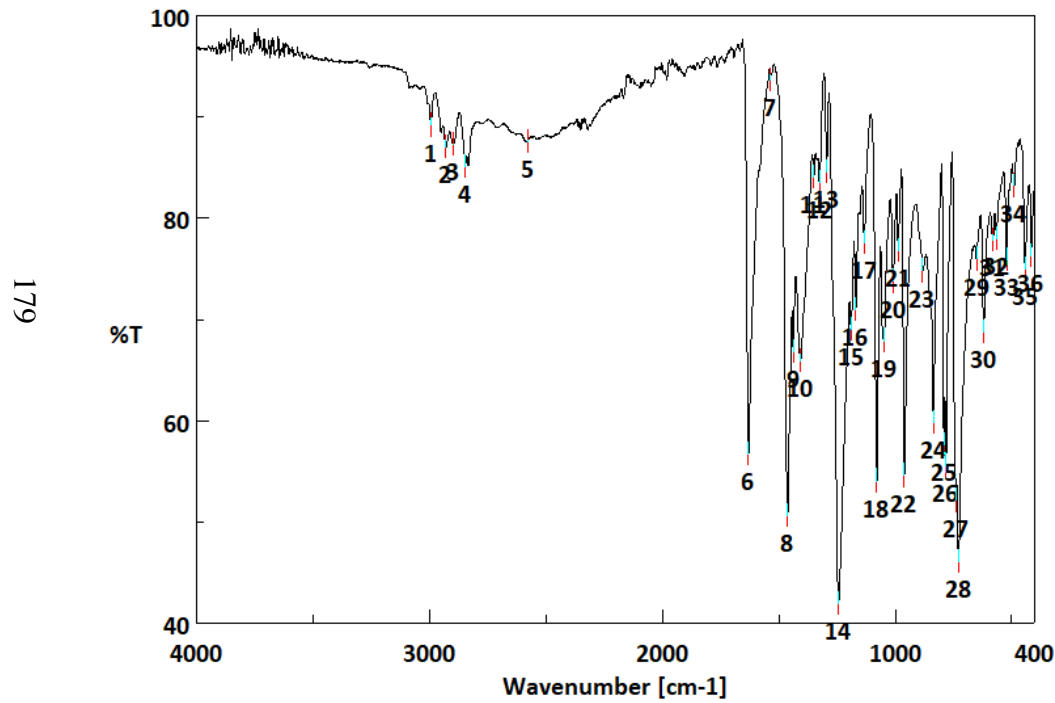


EK 1 Kütle Spektrumları
Bileşik (7e)'nin Kütle spektrumu



EK 2 IR Spektrumları

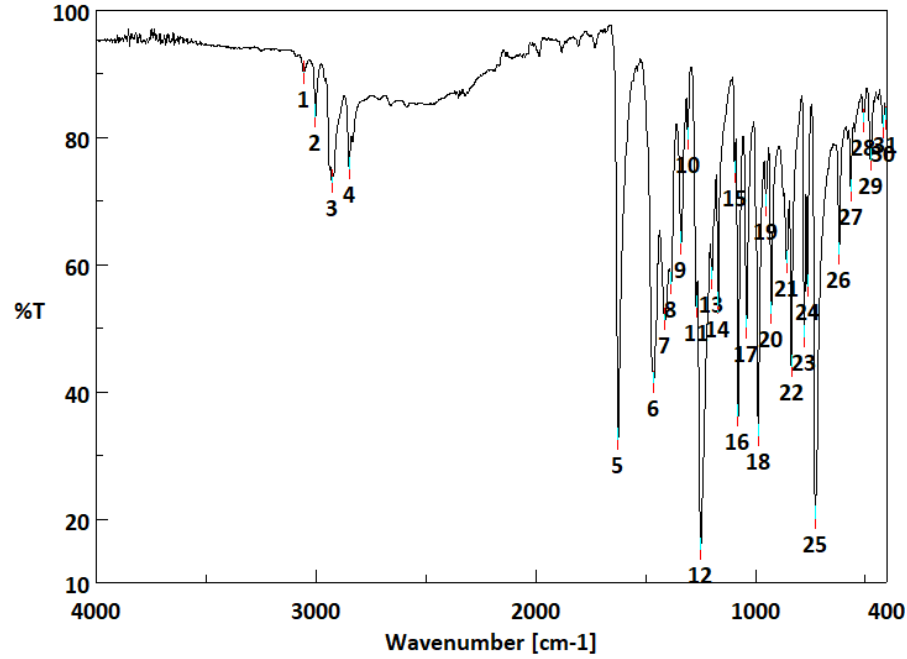
Bileşik (1a)'ün IR Spektrumları



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2995.87	89.1822	2	2931.27	87.0443
3	2899.45	87.252	4	2848.35	85.0863
5	2581.25	87.5566	6	1631.48	56.707
7	1537.95	93.6523	8	1462.74	50.6582
9	1437.67	66.8307	10	1407.78	65.9249
11	1349.93	84.0715	12	1324.86	83.5603
13	1294.97	84.531	14	1244.83	41.9106
15	1189.86	68.9782	16	1169.62	70.981
17	1132.97	77.5456	18	1079.94	54.0529
19	1049.09	67.899	20	1009.55	73.7493
21	986.411	76.7776	22	961.341	54.587
23	882.274	74.7803	24	835.99	59.8414
25	790.671	57.6246	26	781.993	55.5846
27	739.567	52.1332	28	727.996	46.0857
29	650.858	75.9474	30	620.002	68.7568
31	580.469	77.8042	32	565.041	77.988
33	521.65	75.9048	34	488.866	83.2029
35	441.619	74.9632	36	416.549	76.2419

EK 2 IR Spektrumları (devam)
Bileşik (1b)'ün IR Spektrumları

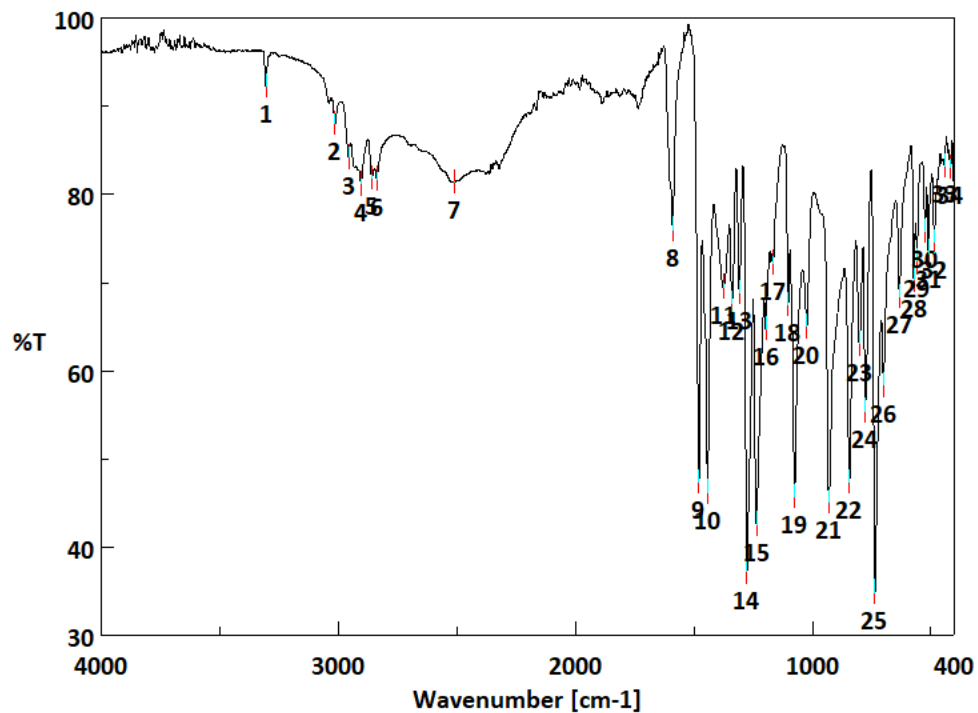


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3057.58	90.1559	2	3003.59	83.3305
3	2929.34	73.0118	4	2850.27	75.1135
5	1625.7	32.5888	6	1463.71	41.4965
7	1411.64	51.3859	8	1384.64	57.0577
9	1338.36	63.3369	10	1307.5	79.7256
11	1269.9	53.2916	12	1249.65	15.2684
13	1199.51	57.7645	14	1170.58	53.8612
15	1094.4	74.4712	16	1079.94	36.2144
17	1041.37	50.1466	18	987.375	33.1536
19	952.663	69.3114	20	928.557	52.3989
21	857.204	60.3349	22	836.955	44.0535
23	778.136	48.7161	24	763.673	56.589
25	728.961	20.1804	26	619.038	61.685
27	566.005	71.644	28	507.187	82.5462
29	476.331	76.4778	30	418.477	81.6054
31	404.014	82.9556			

EK 2 IR Spektrumları (devam)
Bileşik (2a)'nın IR Spektrumları

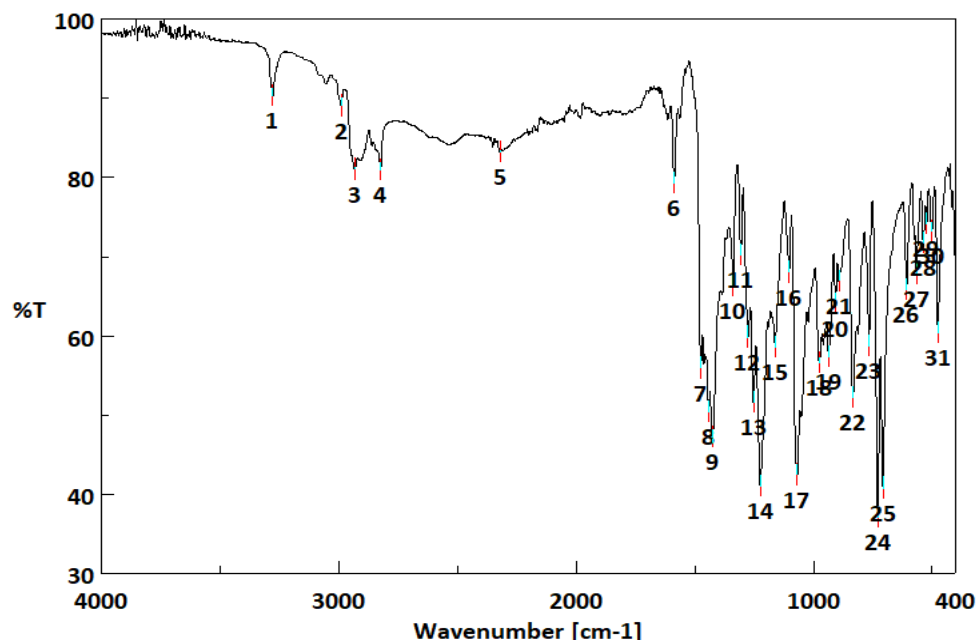
181



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3307.32	92.2574	2	3015.16	88.0612
3	2958.27	84.1995	4	2905.24	81.16
5	2859.92	81.8261	6	2838.7	81.7559
7	2512.79	81.3551	8	1590.02	75.9898
9	1479.13	47.4126	10	1442.49	46.2451
11	1376.93	69.4956	12	1340.28	67.5964
13	1308.46	68.8734	14	1276.65	37.1826
15	1236.15	42.5916	16	1196.61	64.7474
17	1165.76	72.2106	18	1102.12	67.4971
19	1076.08	45.6741	20	1023.05	65.0006
21	930.485	45.0742	22	843.704	47.42
23	802.242	63.0396	24	777.172	55.4496
25	736.674	34.899	26	700.034	58.3403
27	632.537	68.3603	28	571.79	70.2924
29	558.291	72.4723	30	524.543	75.7615
31	510.08	73.5082	32	485.974	74.6194
33	442.583	83.1807	34	416.549	83.0733

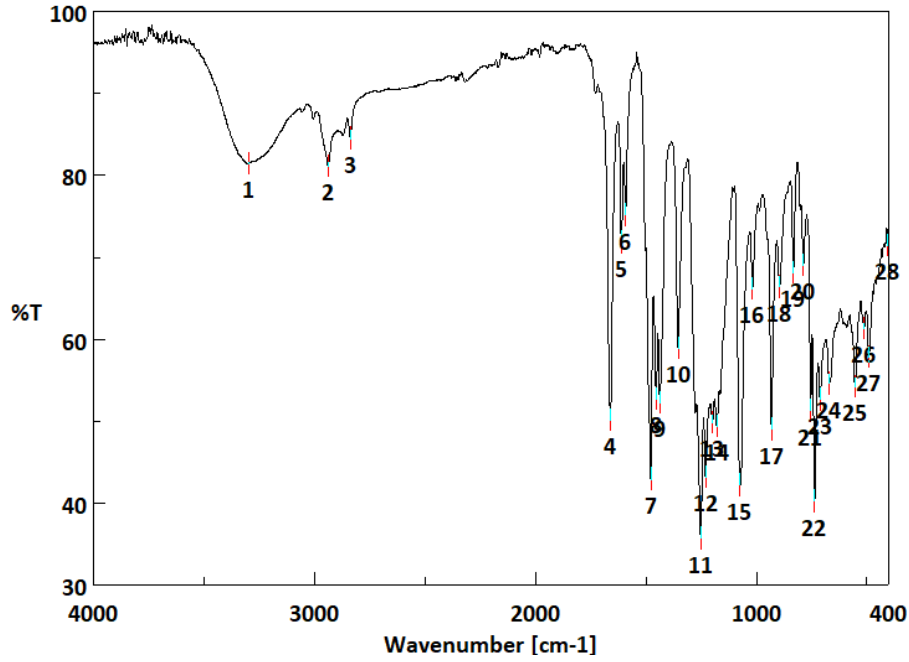
EK 2 IR Spektrumları (devam)
Bileşik (**2b**)'nin IR Spektrumları



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3279.36	90.2756	2	2992.02	89.0151
3	2935.13	81.0336	4	2826.17	80.9017
5	2320.91	83.1523	6	1588.09	79.2495
7	1475.28	55.9226	8	1442.49	50.3792
9	1426.1	47.2671	10	1339.32	66.3079
11	1306.54	70.2395	12	1276.65	59.8361
13	1253.5	51.5897	14	1224.58	41.017
15	1160.94	58.585	16	1103.08	68.0292
17	1068.37	42.4793	18	975.804	56.5974
19	936.271	57.3469	20	907.344	64.021
21	892.88	66.8656	22	834.062	52.1947
23	766.566	58.7188	24	728.961	37.0687
25	707.747	40.7866	26	607.467	65.8542
27	566.005	67.7859	28	537.078	71.674
29	523.579	74.105	30	501.401	73.2254
31	474.403	60.3509			

EK 2 IR Spektrumları (devam)
Bileşik (3a)'nın IR Spektrumları

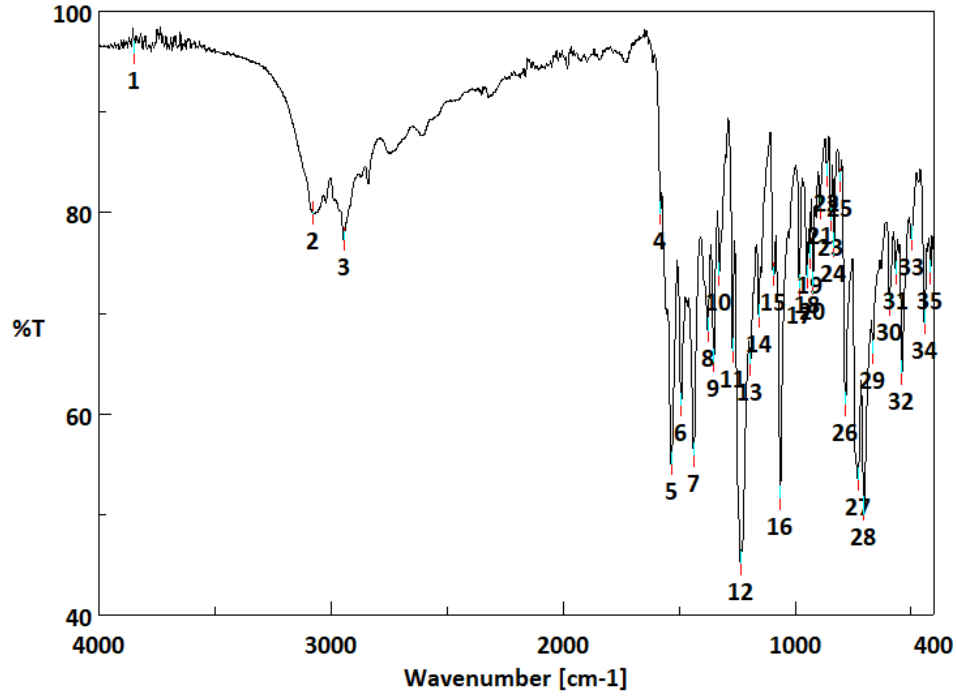


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3300.57	81.3869	2	2938.98	81.0991
3	2838.7	84.4796	4	1661.37	50.0895
5	1611.23	71.7682	6	1592.91	75.1344
7	1478.17	42.913	8	1455.03	52.6887
9	1436.71	52.2482	10	1354.75	58.8866
11	1252.54	35.6824	12	1230.36	43.1723
13	1199.51	49.8236	14	1179.26	49.3196
15	1074.16	42.1937	16	1018.23	66.1471
17	931.45	48.9703	18	893.844	66.3586
19	833.098	68.0872	20	786.815	68.9794
21	754.995	51.2361	22	736.674	40.2149
23	711.604	52.6216	24	671.106	54.5775
25	553.47	54.1872	26	512.008	61.2463
27	490.795	57.8062	28	404.014	71.3816

EK 2 IR Spektrumları (devam)
Bileşik (3b)'nin IR Spektrumları

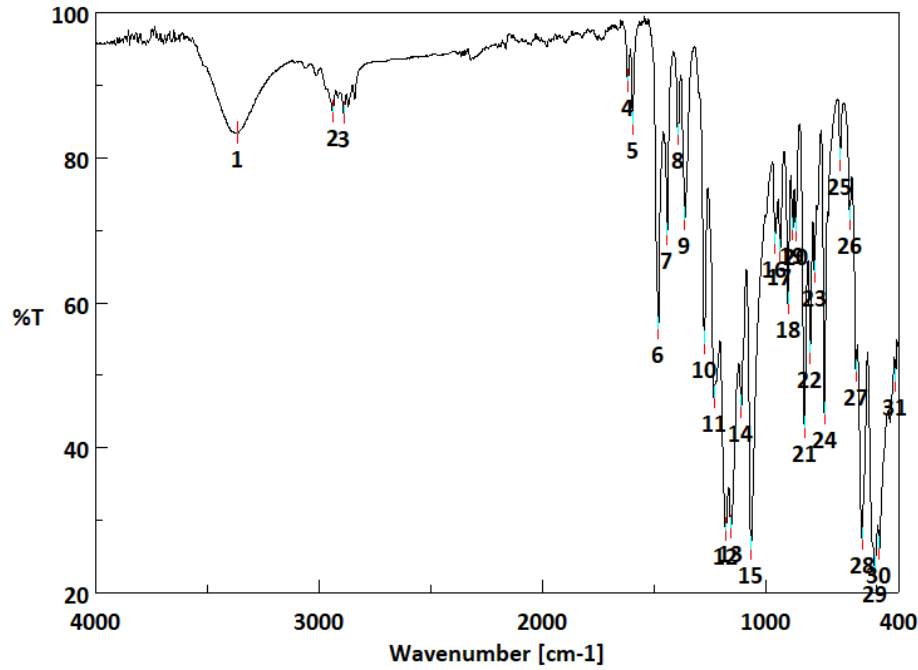
184



[Result of Peak Picking]					
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3851.15	95.8655	2	3077.83	79.9217
3	2946.7	77.2868	4	1581.34	79.9055
5	1534.1	54.9987	6	1492.63	60.8343
7	1436.71	55.88	8	1376.93	68.2804
9	1350.89	65.2544	10	1327.75	73.8273
11	1269.9	66.245	12	1236.15	45.126
13	1192.76	64.9434	14	1157.08	69.693
15	1090.55	73.8028	16	1064.51	51.609
17	981.59	72.5648	18	948.806	73.5595
19	937.235	75.5398	20	922.771	72.8688
21	892.88	80.4357	22	862.989	83.6721
23	846.597	79.285	24	832.133	76.7245
25	807.063	83.1333	26	781.993	60.921
27	729.925	53.4729	28	702.926	50.5355
29	666.285	66.0037	30	593.004	70.8177
31	566.005	73.9533	32	539.007	64.0346
33	499.473	77.3558	34	442.583	69.0553
35	416.549	74.0267			

EK 2 IR Spektrumları (devam)
Bileşik (4)'ün IR Spektrumları

185

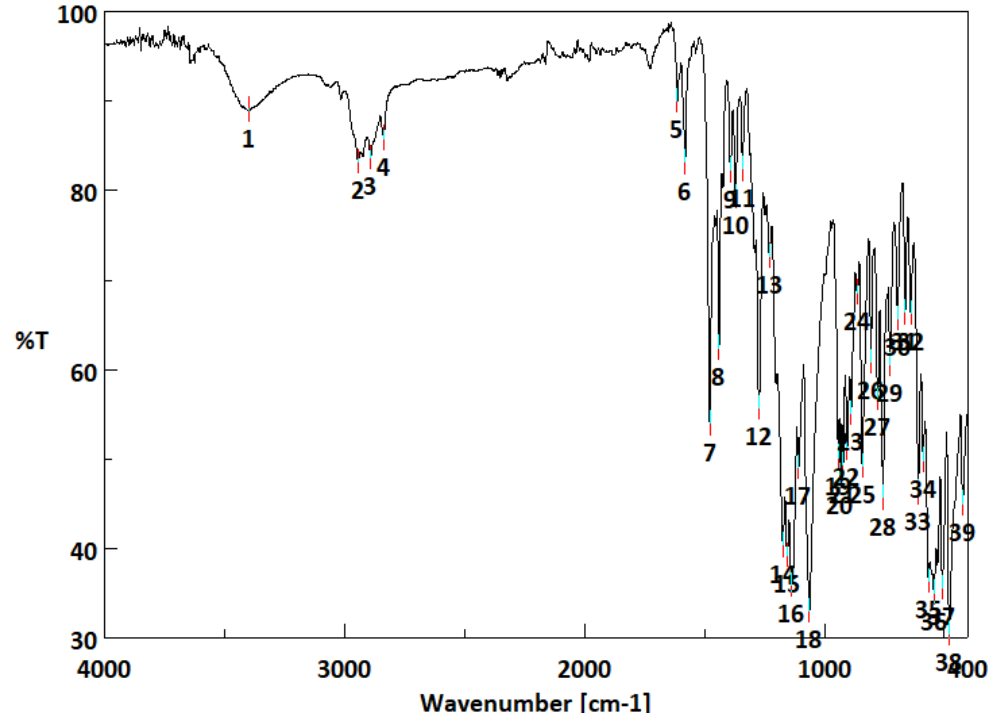


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3368.07	83.347	2	2938.98	86.2729
3	2890.77	86.1315	4	1616.06	90.5549
5	1594.84	84.658	6	1480.1	56.481
7	1440.56	69.3472	8	1391.39	83.2093
9	1360.53	71.5317	10	1273.75	54.4237
11	1230.36	46.9383	12	1178.29	28.7045
13	1154.19	29.0438	14	1107.9	45.6755
15	1064.51	26.0994	16	957.484	68.1993
17	934.342	67.1368	18	898.666	59.8549
19	877.452	70.0743	20	863.953	69.9929
21	824.42	42.7474	22	799.35	53.0938
23	780.065	64.2626	24	735.71	44.6719
25	666.285	79.6734	26	620.966	71.5501
27	593.968	50.558	28	566.969	27.4713
29	509.115	23.4774	30	488.866	26.1425
31	417.513	49.2635			

EK 2 IR Spektrumları (devam)
Bileşik (5)'in IR Spektrumları

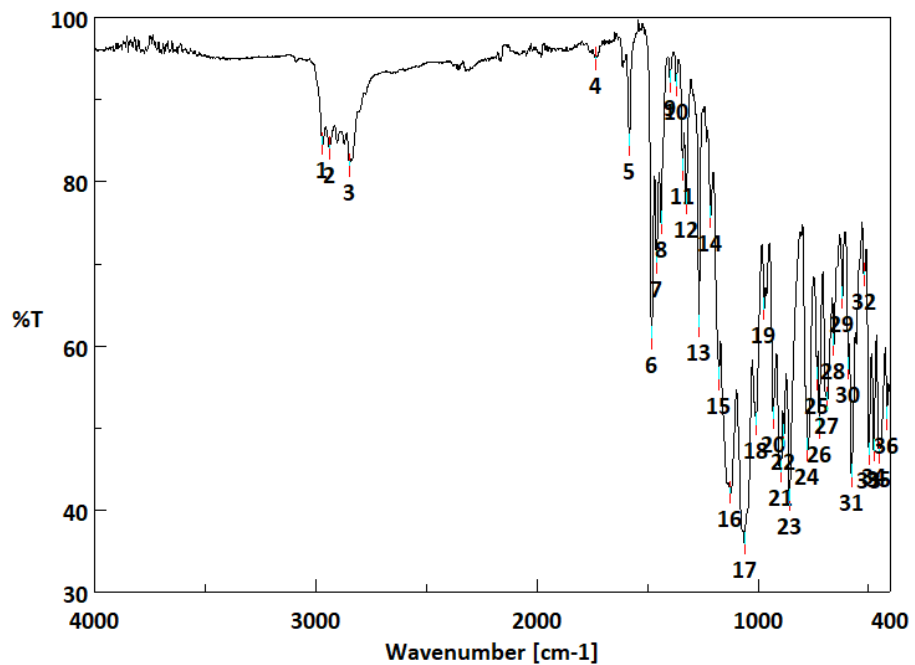
186



[Result of Peak Picking]

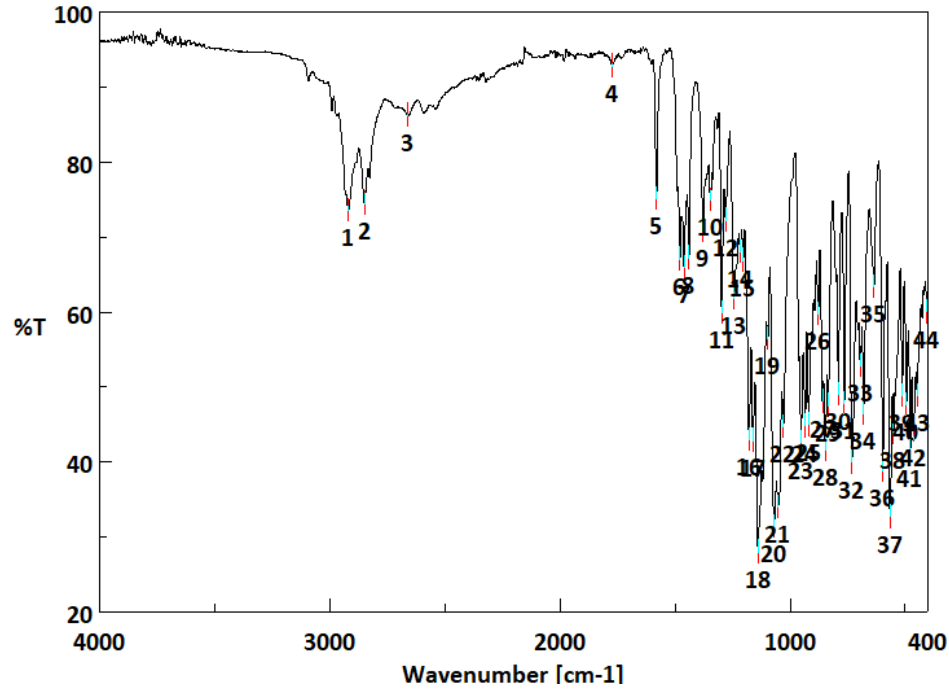
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3397.96	88.9978	2	2944.77	83.1638
3	2892.7	83.6728	4	2837.74	85.8392
5	1614.13	89.9654	6	1581.34	83.1338
7	1478.17	53.9722	8	1439.6	62.3955
9	1391.39	82.2408	10	1370.18	79.2553
11	1341.25	82.3864	12	1273.75	55.7025
13	1228.43	72.6788	14	1173.47	40.3704
15	1155.15	39.2093	16	1136.83	35.8498
17	1107.9	49.0605	18	1062.59	33.0631
19	943.02	50.1741	20	933.378	48.0593
21	921.807	49.2784	22	905.415	51.1677
23	889.023	55.0645	24	862.989	68.6054
25	842.74	49.1894	26	806.099	60.7857
27	778.136	56.7083	28	754.995	45.6595
29	727.032	60.5684	30	694.248	65.7072
31	664.357	66.3717	32	640.251	66.2355
33	608.431	46.2742	34	588.182	49.8564
35	566.005	36.3438	36	542.863	35.04
37	508.151	35.6114	38	479.224	30.4398
39	424.263	45.0205			

EK 2 IR Spektrumları (devam)
Bileşik (6a)'in IR Spektrumları



[Result of Peak Picking]					
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2969.84	84.5342	2	2938.98	84.0497
3	2849.31	81.9164	4	1734.66	94.9304
5	1582.31	84.4004	6	1482.03	60.9128
7	1458.89	70.1444	8	1438.64	74.9575
9	1397.17	92.0679	10	1370.18	91.7015
11	1341.25	81.3784	12	1325.82	77.3019
13	1267	62.3198	14	1215.9	75.6262
15	1177.33	55.9293	16	1124.3	42.1114
17	1061.62	35.8915	18	1009.55	50.4083
19	972.912	64.4966	20	930.485	51.1708
21	895.773	44.6549	22	883.238	49.0178
23	857.204	41.2101	24	776.208	47.331
25	733.782	55.9356	26	722.211	49.9541
27	685.57	53.4877	28	657.607	60.0604
29	618.074	65.8394	30	592.039	57.2468
31	576.612	44.1204	32	520.686	68.6248
33	498.509	46.7512	34	476.331	47.2174
35	452.225	46.903	36	417.513	51.1053

EK 2 IR Spektrumları (devam)
Bileşik (6b)'in IR Spektrumları

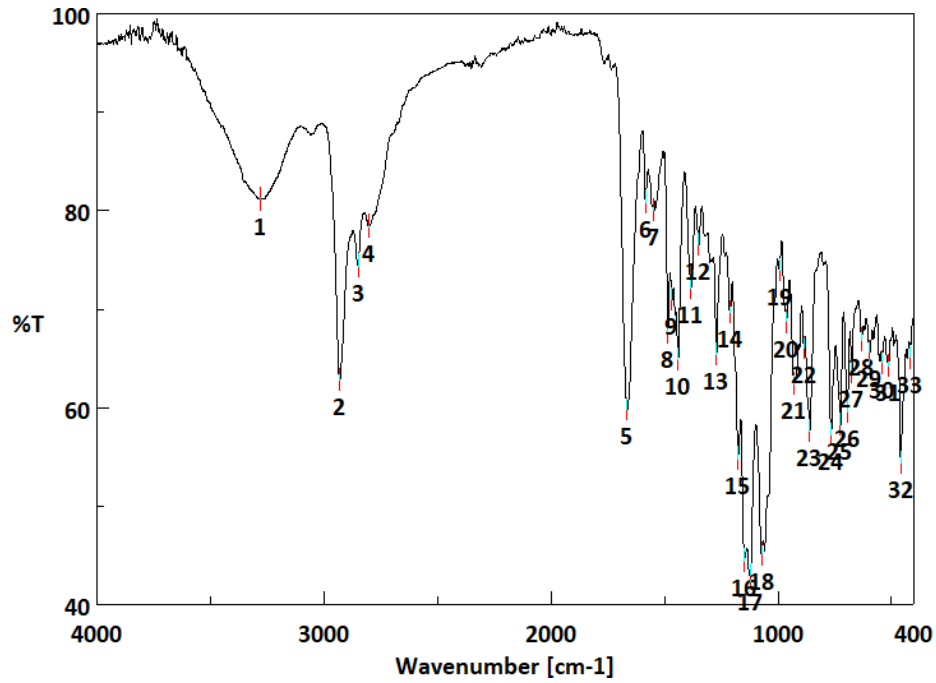


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2920.66	73.5286	2	2851.24	74.4808
3	2661.28	86.2081	4	1774.19	92.7883
5	1581.34	75.132	6	1479.13	67.0318
7	1460.81	65.9464	8	1439.6	67.2111
9	1377.89	70.8289	10	1347.03	74.9373
11	1296.89	59.892	12	1280.5	72.2137
13	1244.83	61.8741	14	1217.83	68.0439
15	1204.33	66.8681	16	1179.26	42.9939
17	1160.94	42.8625	18	1139.72	28.0103
19	1097.3	56.4498	20	1070.3	31.4128
21	1052.94	34.0055	22	1029.8	44.7024
23	951.698	42.5452	24	935.306	44.7973
25	918.914	44.966	26	878.417	59.7406
27	859.132	48.0725	28	846.597	41.6529
29	835.026	47.5236	30	789.707	49.0521
31	764.637	47.7759	32	731.853	39.9485
33	694.248	52.8313	34	680.749	46.4109
35	635.43	63.3905	36	597.825	38.8492
37	566.005	32.7237	38	550.577	43.8703
39	512.972	48.8384	40	494.652	47.6209
41	477.296	41.434	42	463.796	44.1386
43	447.404	48.8583	44	405.942	59.9856

EK 2 IR Spektrumları (devam)
Bileşik (6c)'in IR Spektrumları

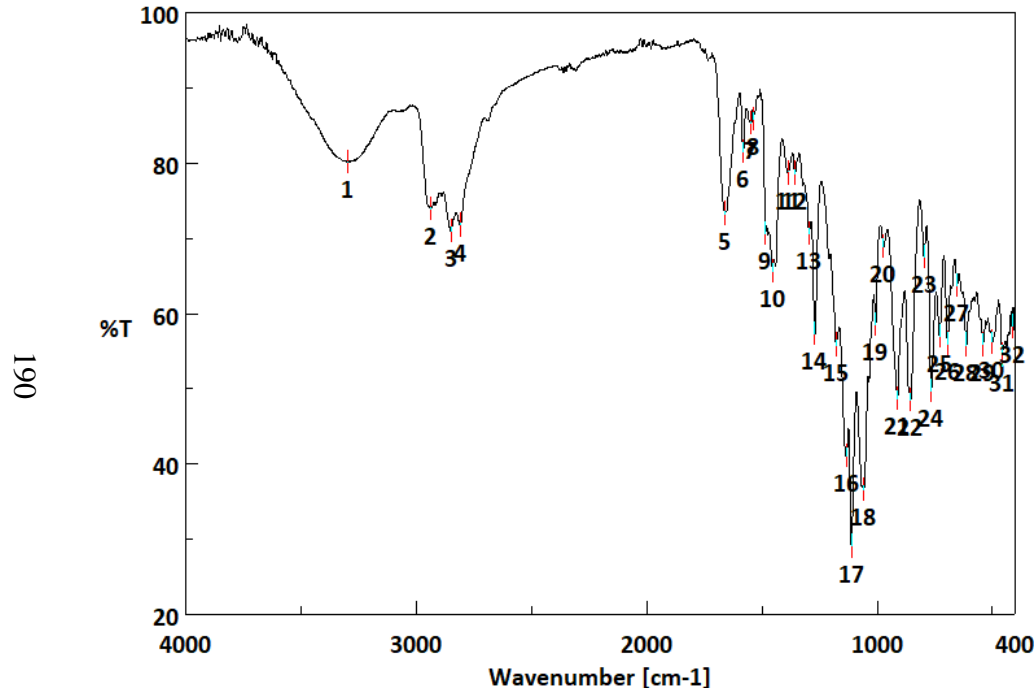
189



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3279.36	81.1392	2	2932.23	62.7923
3	2851.24	74.3894	4	2803.03	78.383
5	1666.2	59.8033	6	1584.24	80.8491
7	1547.59	80.0066	8	1485.88	67.6024
9	1467.56	70.9426	10	1440.56	64.8931
11	1383.68	72.16	12	1349.93	76.5112
13	1270.86	65.4022	14	1212.04	69.6984
15	1176.36	54.8173	16	1149.37	44.4495
17	1123.33	42.9426	18	1073.19	45.1203
19	993.16	73.9006	20	962.305	68.6949
21	929.521	62.405	22	886.131	66.0712
23	860.096	57.6314	24	765.601	57.2668
25	725.104	58.2764	26	694.248	59.6066
27	674.963	63.5536	28	631.573	66.8585
29	595.896	65.61	30	542.863	64.5715
31	513.936	64.2588	32	458.975	54.3561
33	417.513	65.0759			

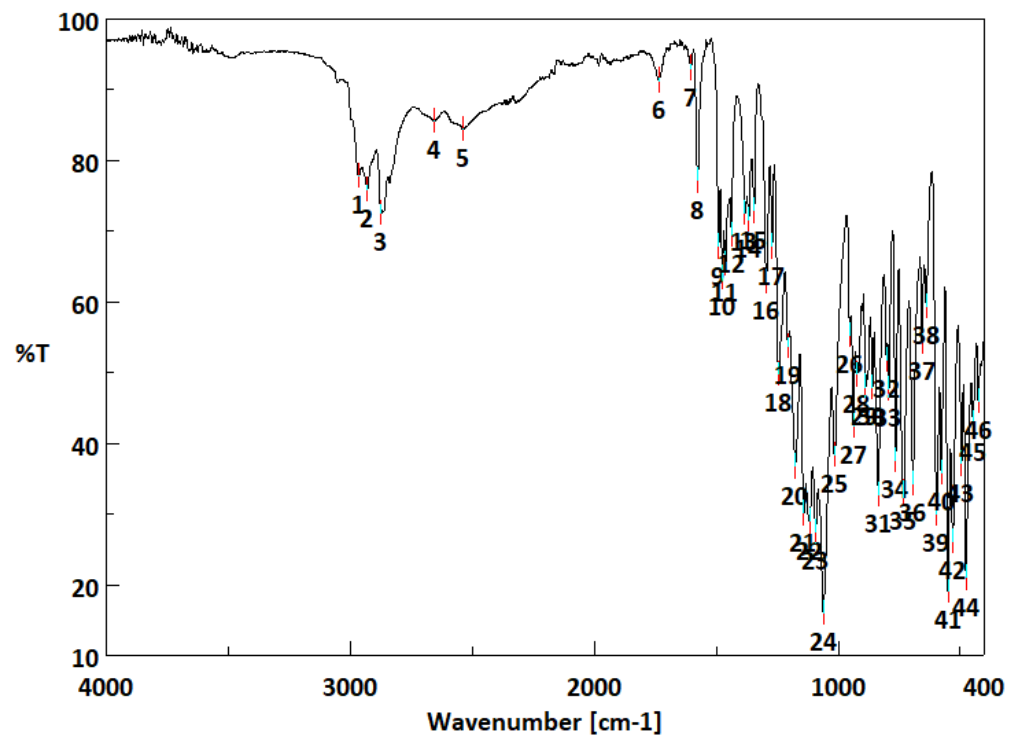
EK 2 IR Spektrumları (devam)
Bileşik (6d)'nin IR Spektrumları



[Result of Peak Picking]					
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3299.61	80.1096	2	2938.98	73.9255
3	2850.27	70.9365	4	2810.74	71.756
5	1660.41	73.2588	6	1582.31	81.4492
7	1548.56	85.2572	8	1537.95	85.7764
9	1485.88	70.6135	10	1455.03	65.6394
11	1387.53	78.6607	12	1356.68	78.6122
13	1295.93	70.6544	14	1270.86	57.29
15	1178.29	55.823	16	1134.9	41.0268
17	1111.76	29.0966	18	1057.76	36.594
19	1007.62	58.5544	20	972.912	68.8978
21	912.165	48.6498	22	854.311	48.5162
23	796.457	67.4641	24	765.601	49.7026
25	729.925	57	26	694.248	55.994
27	652.786	63.7327	28	613.252	55.8265
29	539.971	55.8671	30	500.437	56.1864
31	457.047	54.4683	32	414.62	58.2613

EK 2 IR Spektrumları (devam)
Bileşik (7a)'nın IR Spektrumları

161

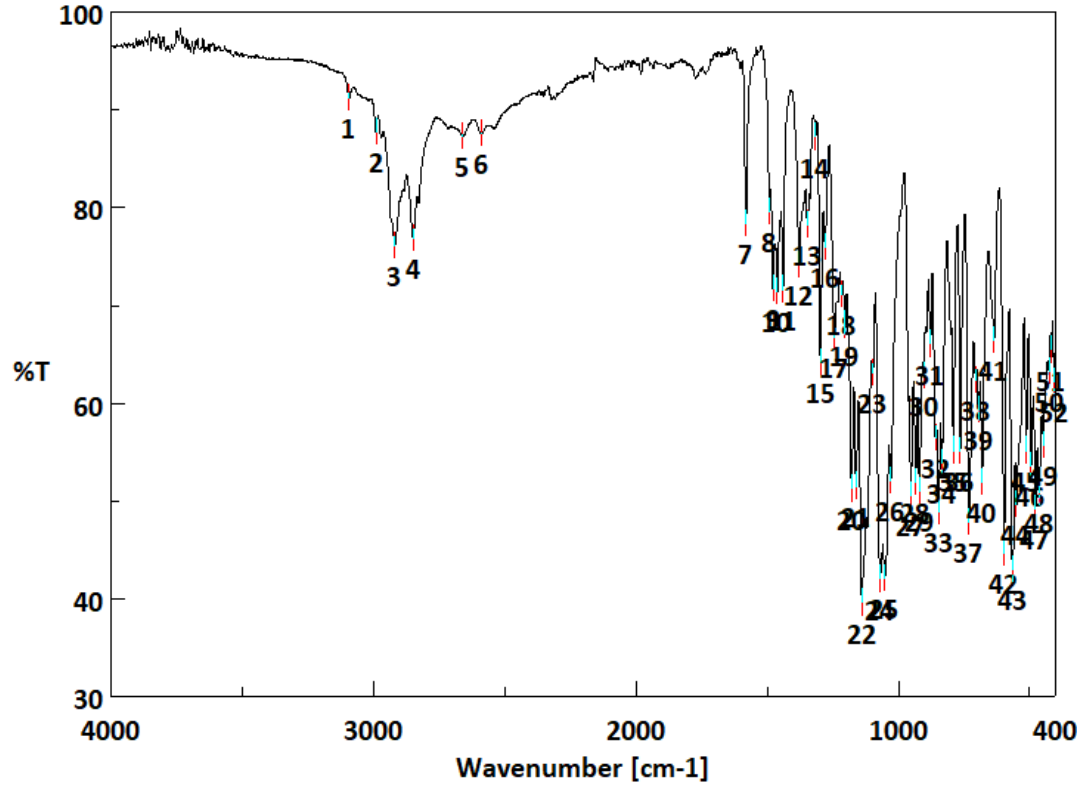


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2966.95	77.7619	2	2931.27	75.9216
3	2875.34	72.5359	4	2659.36	85.548
5	2539.79	84.4015	6	1735.62	91.285
7	1604.48	93.0332	8	1576.52	77.1537
9	1490.7	67.837	10	1475.28	63.4083
11	1462.74	65.3801	12	1437.67	69.4852
13	1383.68	72.5463	14	1367.28	71.5618
15	1345.11	72.8644	16	1294.97	62.8751
17	1271.82	67.8115	18	1244.83	49.7928
19	1206.26	53.6856	20	1176.36	36.7372
21	1141.65	30.1104	22	1117.55	28.9709
23	1092.48	27.5255	24	1060.66	16.0517
25	1015.34	38.366	26	952.663	55.2919
27	938.199	42.4302	28	922.771	49.7487
29	888.059	47.9612	30	860.096	47.8866
31	835.99	32.7723	32	802.242	51.7946
33	792.6	47.7002	34	765.601	37.6395
35	733.782	33.1517	36	693.284	34.335
37	656.643	54.328	38	639.287	59.3198
39	597.825	30.0493	40	577.576	35.7879
41	549.613	19.1427	42	531.293	26.1307
43	494.652	37.123	44	475.367	21.0166
45	446.44	42.8919	46	426.191	45.93

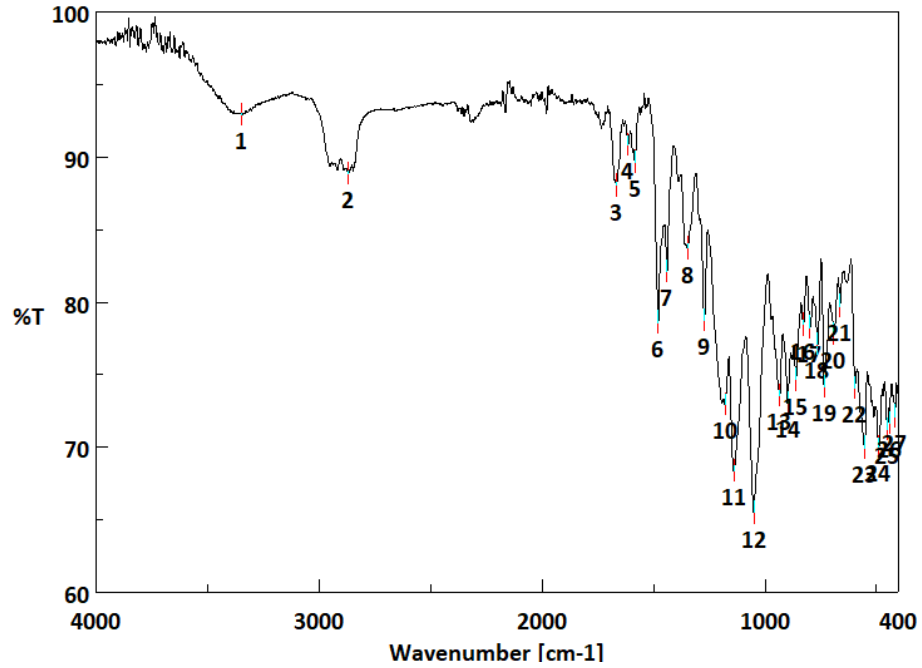
EK 2 IR Spektrumları (devam)
Bileşik (7b)'nin IR Spektrumları

192



[Result of Peak Picking]					
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3095.19	91.1797	2	2992.02	87.7057
3	2920.66	76.0867	4	2851.24	76.8691
5	2660.32	87.3027	6	2588	87.574
7	1581.34	78.384	8	1491.67	79.5903
9	1478.17	71.6771	10	1461.78	71.3928
11	1439.6	71.6325	12	1377.89	74.1605
13	1347.03	78.2733	14	1316.18	87.2094
15	1296.89	64.1113	16	1280.5	75.9337
17	1244.83	66.7844	18	1216.86	71.1067
19	1203.36	67.9895	20	1179.26	51.2628
21	1160.94	51.5133	22	1139.72	39.6124
23	1097.3	63.0957	24	1070.3	42.0315
25	1052.94	42.1242	26	1029.8	52.0225
27	951.698	50.5467	28	934.342	51.9572
29	918.914	50.9708	30	904.451	62.8198
31	878.417	66.0575	32	859.132	56.4627
33	846.597	48.928	34	834.062	53.8584
35	790.671	55.1612	36	764.637	55.045
37	731.853	47.7875	38	706.783	62.3705
39	695.212	59.3118	40	680.749	51.9533
41	636.394	66.4326	42	597.825	44.6183
43	566.005	42.9852	44	550.577	49.6633
45	512.972	55.1534	46	494.652	53.5358
47	477.296	49.1567	48	463.796	50.8236
49	446.44	55.7035	50	426.191	63.2859
51	416.549	65.4636	52	406.907	62.2062

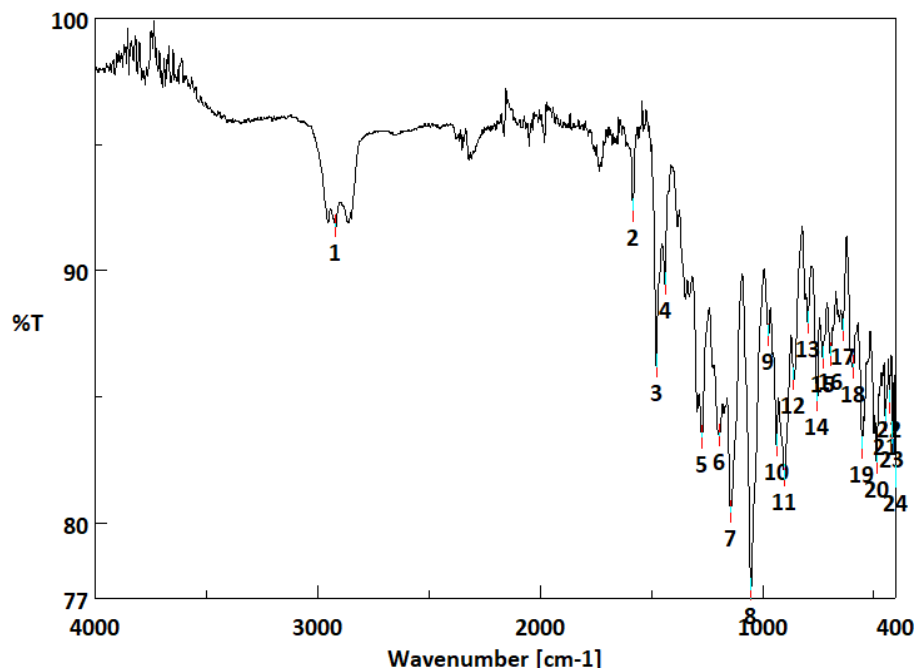
EK 2 IR Spektrumları (devam)
Bileşik (7c)'nin IR Spektrumları



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3346.85	92.9136	2	2869.56	88.8433
3	1667.16	88.0375	4	1615.09	90.8056
5	1584.24	89.6471	6	1479.13	78.6093
7	1439.6	82.1138	8	1348	83.7166
9	1272.79	78.7413	10	1180.22	72.9518
11	1140.69	68.3599	12	1051.01	65.4878
13	934.342	73.5346	14	898.666	73.0227
15	861.06	74.6502	16	827.312	78.4412
17	799.35	78.2516	18	764.637	77.0769
19	734.746	74.1448	20	691.355	77.7678
21	665.321	79.7321	22	596.861	74.0894
23	554.434	69.9738	24	488.866	70.0397
25	451.261	71.2169	26	442.583	71.6433
27	417.513	72.1269			

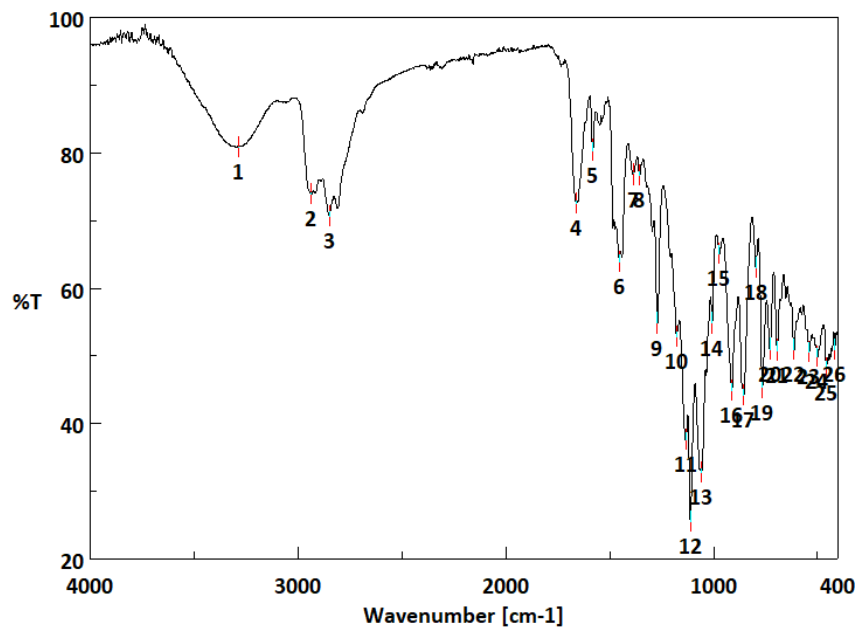
EK 2 IR Spektrumları (devam)
Bileşik (7d)'nin IR Spektrumları



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2920.66	91.7354	2	1583.27	92.3779
3	1478.17	86.2028	4	1438.64	89.4566
5	1272.79	83.3849	6	1194.69	83.4431
7	1144.55	80.4149	8	1052.94	77.3595
9	973.876	87.423	10	938.199	83.0597
11	901.558	81.8633	12	860.096	85.6971
13	796.457	87.9114	14	754.031	84.8612
15	728.961	86.5347	16	695.212	86.6574
17	639.287	87.6183	18	591.075	86.1634
19	553.47	82.9689	20	487.902	82.3963
21	447.404	84.0596	22	430.048	84.7806
23	415.585	83.5478	24	402.085	81.821

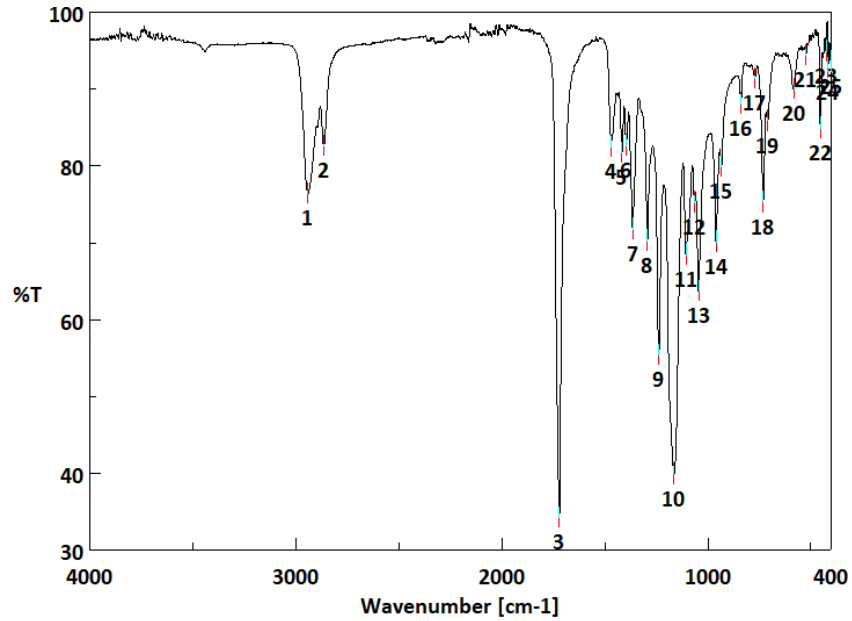
EK 2 IR Spektrumları (devam)
Bileşik (7e)'nin IR Spektrumları



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	3288.04	80.8195	2	2937.06	73.8354
3	2850.27	70.6077	4	1660.41	72.4768
5	1582.31	80.3289	6	1455.03	63.9106
7	1387.53	76.7582	8	1356.68	76.6238
9	1270.86	54.815	10	1178.29	52.8249
11	1134.9	37.6152	12	1111.76	25.5711
13	1057.76	32.7535	14	1006.66	54.8074
15	972.912	65.1026	16	912.165	44.8529
17	854.311	44.1366	18	796.457	63.0007
19	765.601	45.3202	20	729.925	50.9734
21	694.248	50.799	22	612.288	50.8664
23	539.971	50.5784	24	500.437	49.9179
25	457.047	48.1087	26	416.549	50.8852

EK 2 IR Spektrumları (devam)
 Polimer Membran (**PCL**)'nin IR Spektrumları

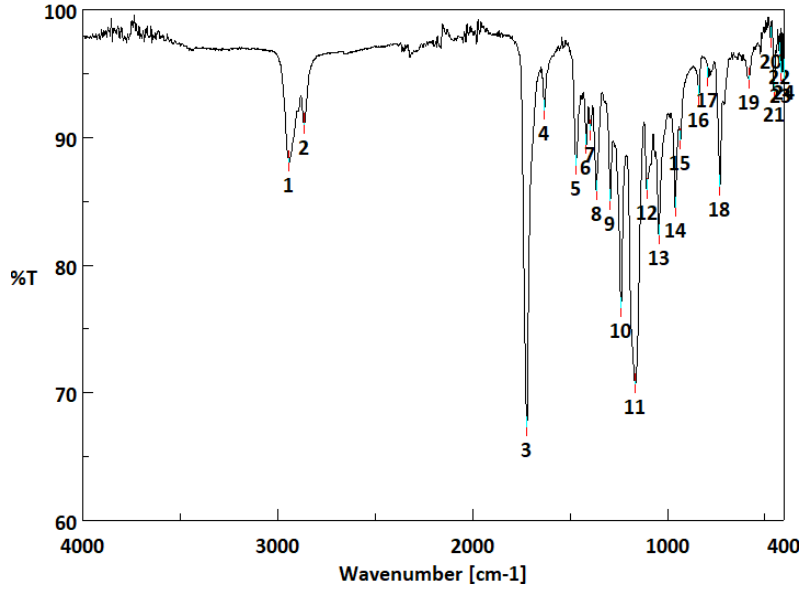


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2942.84	76.396	2	2865.7	82.5633
3	1722.12	34.2403	4	1470.46	82.4493
5	1417.42	81.6861	6	1396.21	82.6484
7	1364.39	71.7573	8	1293.04	70.2473
9	1238.08	55.3525	10	1163.83	39.906
11	1106.94	68.4383	12	1064.51	75.2372
13	1045.23	63.7431	14	960.377	70.0972
15	934.342	79.8873	16	839.847	88.1046
17	772.351	91.3118	18	730.889	75.2691
19	709.676	85.8692	20	582.397	90.0094
21	523.579	94.38	22	453.19	84.9232
23	426.191	94.8853	24	416.549	92.7583
25	403.05	93.5212			

EK 2 IR Spektrumları (devam)

Modifiye Polimer Membran (PCL-1a)'nın IR Spektrumları

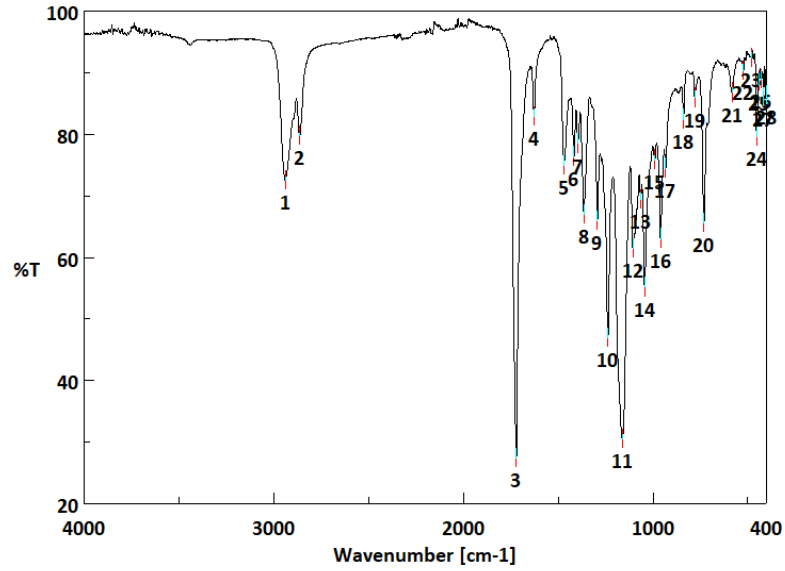


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2941.88	88.0927	2	2865.7	91.0297
3	1722.12	67.3416	4	1632.45	92.1221
5	1470.46	87.785	6	1417.42	89.434
7	1396.21	90.5421	8	1365.35	85.7978
9	1293.04	85.0772	10	1239.04	76.6769
11	1165.76	70.6939	12	1106.94	85.9407
13	1045.23	82.3472	14	960.377	84.5337
15	933.378	89.8298	16	838.883	93.2079
17	792.6	94.7039	18	730.889	86.1995
19	581.433	94.5837	20	470.546	97.7807
21	453.19	93.6107	22	424.263	96.5608
23	415.585	95.1196	24	403.05	95.3283

EK 2 IR Spektrumları (devam)

Modifiye Polimer Membran (PCL-1b)'nin IR Spektrumları

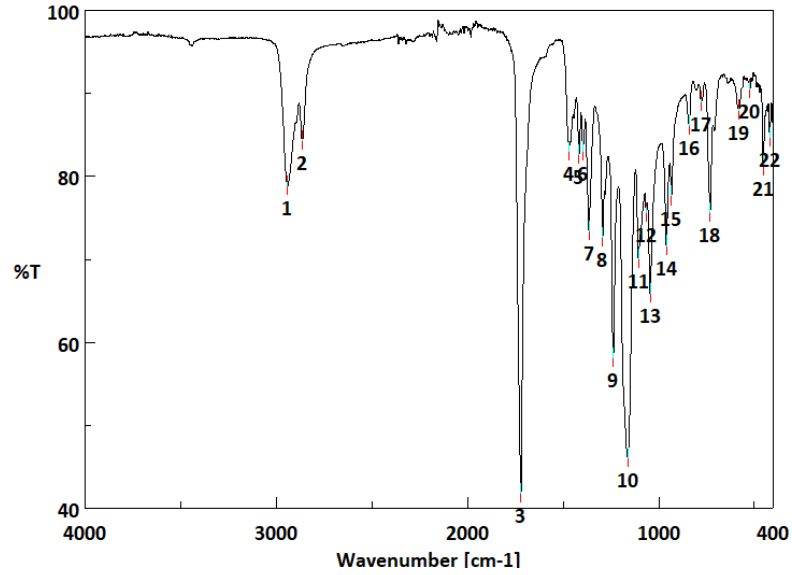


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2940.91	72.5417	2	2864.74	79.7421
3	1721.16	27.3966	4	1627.63	82.9024
5	1470.46	74.9289	6	1417.42	76.3731
7	1396.21	78.4814	8	1364.39	66.9457
9	1293.04	65.9678	10	1238.08	46.9851
11	1160.94	30.5041	12	1105.98	61.4086
13	1064.51	69.4349	14	1044.26	55.1608
15	990.268	75.8532	16	960.377	63.0751
17	933.378	74.4862	18	839.847	82.4298
19	779.101	85.9058	20	730.889	65.6245
21	582.397	86.7802	22	523.579	90.2924
23	481.153	92.3385	24	453.19	79.6549
25	438.726	88.6385	26	428.12	88.9634
27	417.513	85.9496	28	403.05	86.3193

EK 2 IR Spektrumları (devam)

Modifiye Polimer Membran (PCL-2a)'nın IR Spektrumları

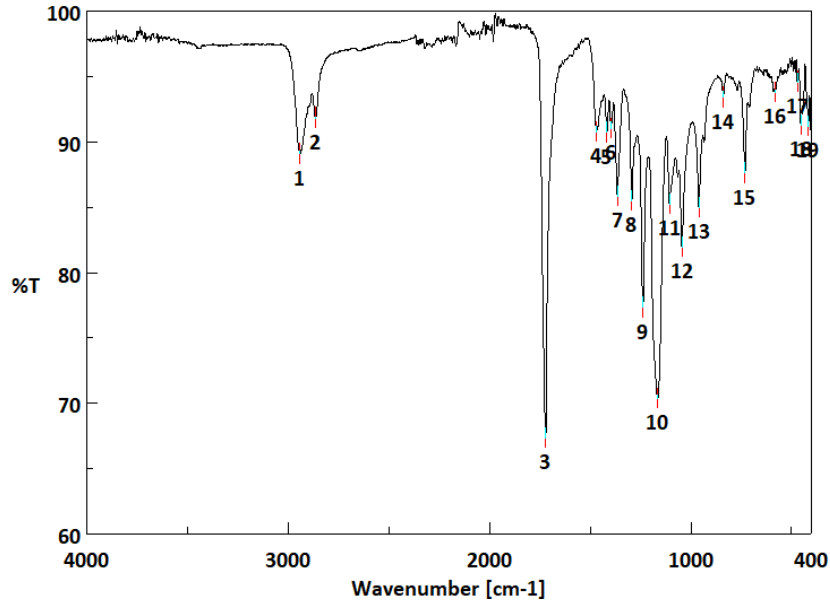


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2941.88	78.8929	2	2865.7	84.2843
3	1721.16	41.7911	4	1470.46	83.041
5	1417.42	82.6458	6	1396.21	83.0155
7	1365.35	73.4254	8	1293.04	72.6404
9	1238.08	58.1323	10	1162.87	46.114
11	1106.94	70.0755	12	1065.48	75.6143
13	1045.23	65.8804	14	960.377	71.6534
15	933.378	77.6531	16	840.812	86.0765
17	777.172	89.0173	18	731.853	75.6441
19	581.433	87.9696	20	522.615	90.5494
21	453.19	81.2815	22	419.442	84.6639

EK 2 IR Spektrumları (devam)

Modifiye Polimer Membran (PCL-2b)'nin IR Spektrumları

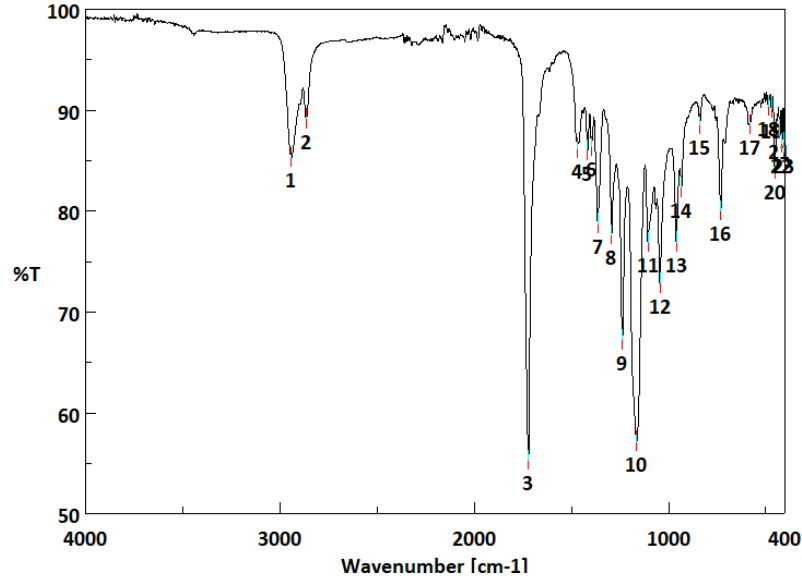


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2942.84	89.0747	2	2865.7	91.8083
3	1722.12	67.3637	4	1469.49	90.7313
5	1417.42	90.7132	6	1396.21	90.9863
7	1364.39	85.8435	8	1293.04	85.4876
9	1238.08	77.3247	10	1164.79	70.3699
11	1106.94	85.2144	12	1045.23	81.9244
13	960.377	84.9481	14	839.847	93.3912
15	731.853	87.6039	16	580.469	93.7615
17	470.546	94.5781	18	453.19	91.2585
19	416.549	91.1612			

EK 2 IR Spektrumları (devam)

Modifiye Polimer Membran (PCL-3a'nın IR Spektrumları)

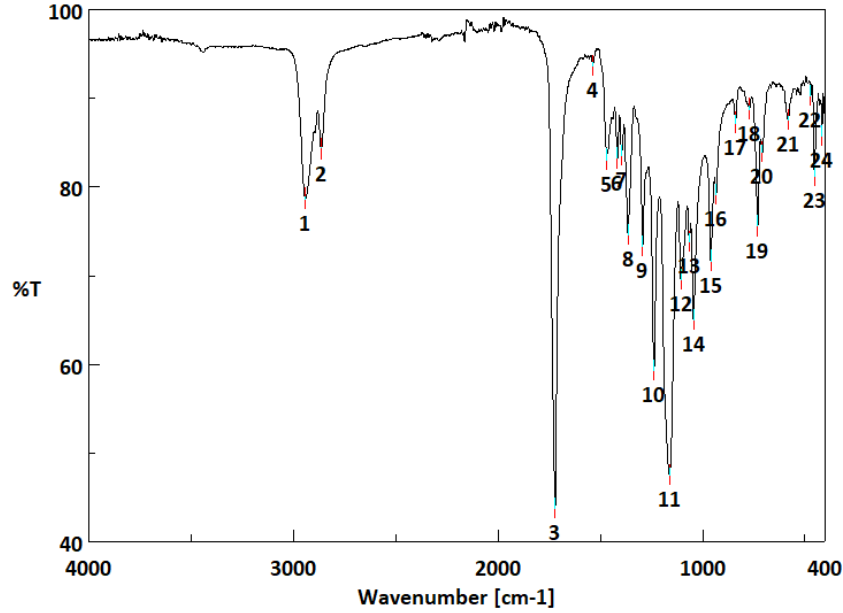


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2942.84	85.3107	2	2865.7	89.1411
3	1722.12	55.3042	4	1470.46	86.2082
5	1417.42	86.011	6	1396.21	86.391
7	1364.39	78.7618	8	1293.04	77.6437
9	1238.08	67.2291	10	1163.83	57.1641
11	1106.94	76.9032	12	1045.23	72.8351
13	960.377	76.9294	14	934.342	82.3364
15	839.847	88.5856	16	731.853	79.9896
17	583.361	88.5204	18	486.938	90.418
19	470.546	90.2006	20	453.19	84.1648
21	428.12	88.0882	22	416.549	86.686
23	404.014	86.7762			

EK 2 IR Spektrumları (devam)

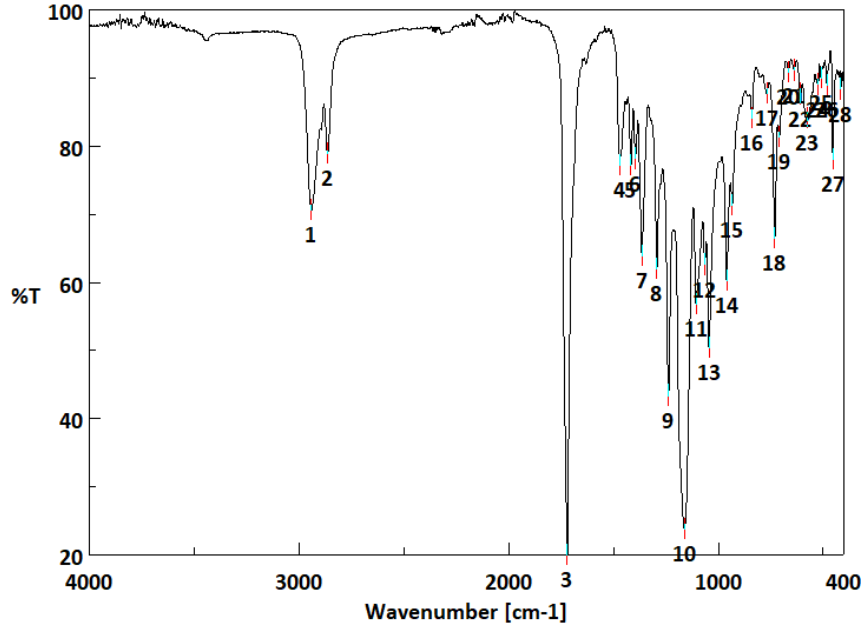
Modifiye Polimer Membran (PCL-3b)'nin IR Spektrumları



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2942.84	78.6611	2	2865.7	84.2485
3	1722.12	43.7764	4	1536.99	93.6611
5	1470.46	83.0447	6	1417.42	83.2228
7	1396.21	83.5281	8	1364.39	74.6163
9	1293.04	73.2863	10	1238.08	59.2682
11	1161.9	47.4875	12	1106.94	69.5568
13	1065.48	73.843	14	1045.23	65.0338
15	960.377	71.6676	16	934.342	79.1494
17	839.847	87.1952	18	771.387	88.75
19	730.889	75.5691	20	708.712	83.9307
21	581.433	87.526	22	471.51	90.2393
23	453.19	81.2379	24	417.513	85.7154

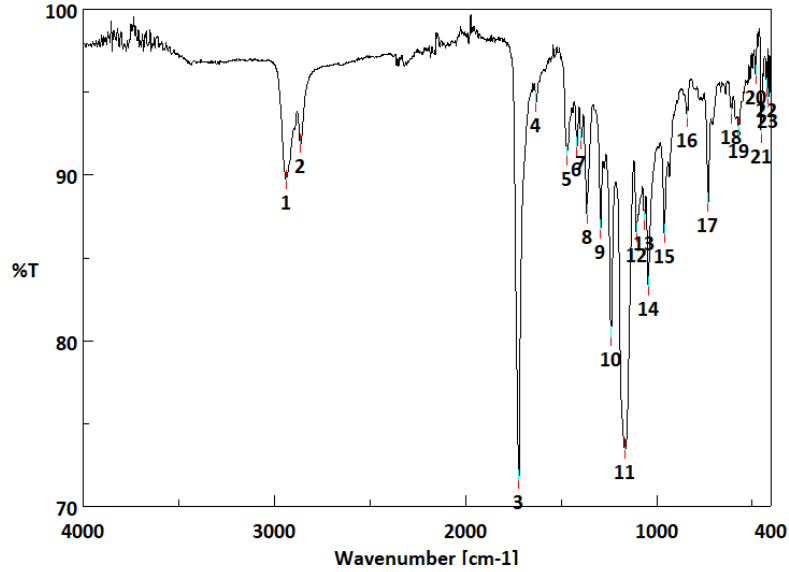
EK 2 IR Spektrumları (devam)
 Modifiye Polimer Membran (**PCL-4**)'ün IR Spektrumları



[Result of Peak Picking]					
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2941.88	70.6109	2	2865.7	78.8573
3	1721.16	20.0267	4	1470.46	77.2097
5	1417.42	77.1189	6	1396.21	78.1486
7	1364.39	63.8497	8	1293.04	61.9252
9	1238.08	43.3815	10	1161.9	23.7718
11	1106.94	56.8061	12	1064.51	62.5772
13	1045.23	50.38	14	960.377	60.1996
15	934.342	71.2814	16	839.847	84.0861
17	769.458	87.663	18	730.889	66.4924
19	709.676	81.3612	20	666.285	90.7851
21	639.287	91.0727	22	608.431	87.5915
23	573.719	84.0352	24	523.579	89.0079
25	510.08	89.9402	26	481.153	88.9475
27	453.19	78.0545	28	416.549	88.3132

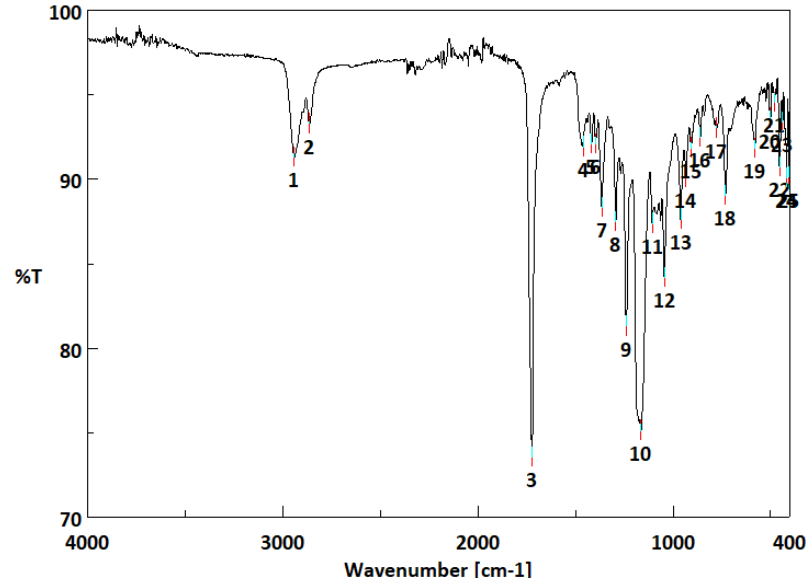
EK 2 IR Spektrumları (devam)

Modifiye Polimer Membran (PCL-5)'in IR Spektrumları



[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2940.91	89.7021	2	2864.74	91.8904
3	1722.12	71.6318	4	1632.45	94.3821
5	1470.46	91.1518	6	1417.42	91.7129
7	1396.21	92.109	8	1365.35	87.6148
9	1293.04	86.7245	10	1239.04	80.2596
11	1163.83	73.4606	12	1106.94	86.5126
13	1064.51	87.2627	14	1045.23	83.2671
15	960.377	86.4627	16	840.812	93.4735
17	730.889	88.3194	18	608.431	93.6739
19	569.862	92.8175	20	482.117	96.0447
21	453.19	92.5002	22	424.263	95.2535
23	415.585	94.6133			

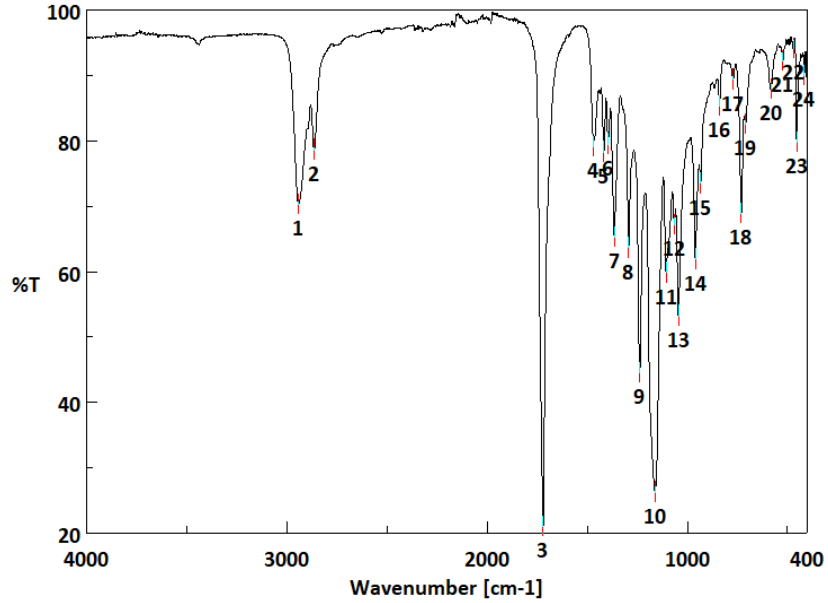
EK 2 IR Spektrumları (devam)Modifiye Polimer Membran (**PCL-6a**)'nın IR Spektrumları

[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2941.88	91.3254	2	2864.74	93.296
3	1724.05	73.5798	4	1460.81	91.9132
5	1418.39	92.0669	6	1397.17	92.0827
7	1365.35	88.325	8	1294	87.469
9	1240	81.3082	10	1163.83	75.1438
11	1106.94	87.3872	12	1045.23	84.1795
13	960.377	87.6402	14	933.378	90.067
15	907.344	91.8544	16	861.06	92.4653
17	778.136	93.0365	18	731.853	89.035
19	580.469	91.825	20	500.437	93.5975
21	479.224	94.5412	22	454.154	90.7422
23	437.762	93.3785	24	417.513	90.0768
25	404.014	90.1189			

EK 2 IR Spektrumları (devam)

Modifiye Polimer Membran (PCL-6b)'nin IR Spektrumları

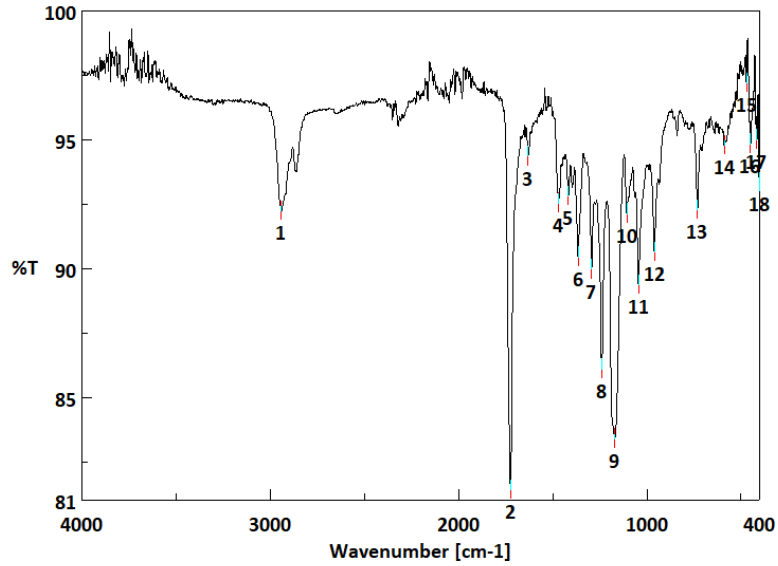


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2942.84	70.2736	2	2865.7	78.627
3	1721.16	21.0648	4	1470.46	79.042
5	1417.42	78.2764	6	1396.21	79.4676
7	1364.39	65.2333	8	1293.04	63.6269
9	1238.08	44.5544	10	1160.94	26.2789
11	1106.94	59.8411	12	1065.48	67.1325
13	1045.23	53.2203	14	960.377	61.8958
15	934.342	73.4722	16	839.847	85.2935
17	771.387	89.3553	18	730.889	68.8432
19	709.676	82.5115	20	582.397	87.8295
21	523.579	92.2434	22	470.546	94.067
23	453.19	79.7872	24	416.549	89.9824

EK 2 IR Spektrumları (devam)

Modifiye Polimer Membran (PCL-6c)'nin IR Spektrumları

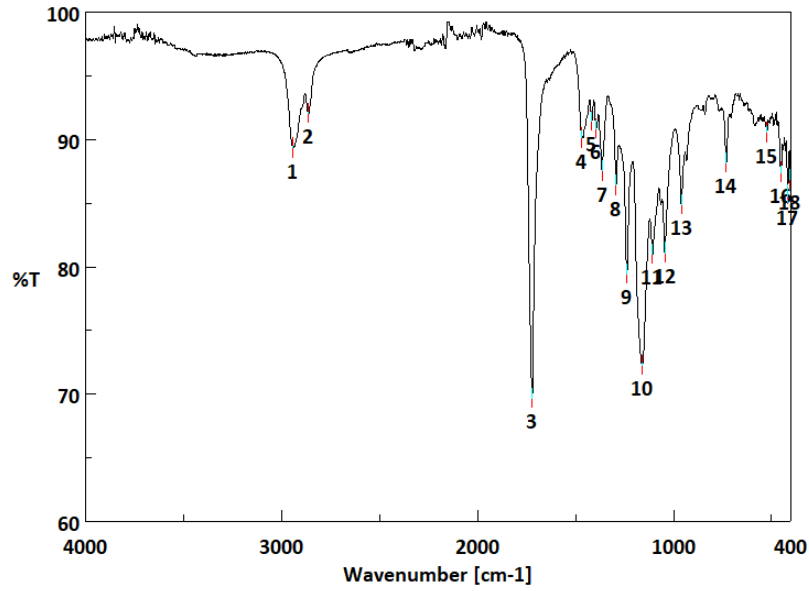


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2941.88	92.2318	2	1725.01	81.4075
3	1632.45	94.3569	4	1470.46	92.54
5	1417.42	92.8232	6	1365.35	90.4539
7	1293.04	89.9638	8	1240	86.099
9	1170.58	83.3957	10	1106.94	92.136
11	1045.23	89.3689	12	960.377	90.647
13	730.889	92.2874	14	589.147	94.7806
15	470.546	97.2119	16	449.333	94.8374
17	415.585	95.0019	18	403.05	93.3489

EK 2 IR Spektrumları (devam)

Modifiye Polimer Membran (PCL-6d)'nin IR Spektrumları

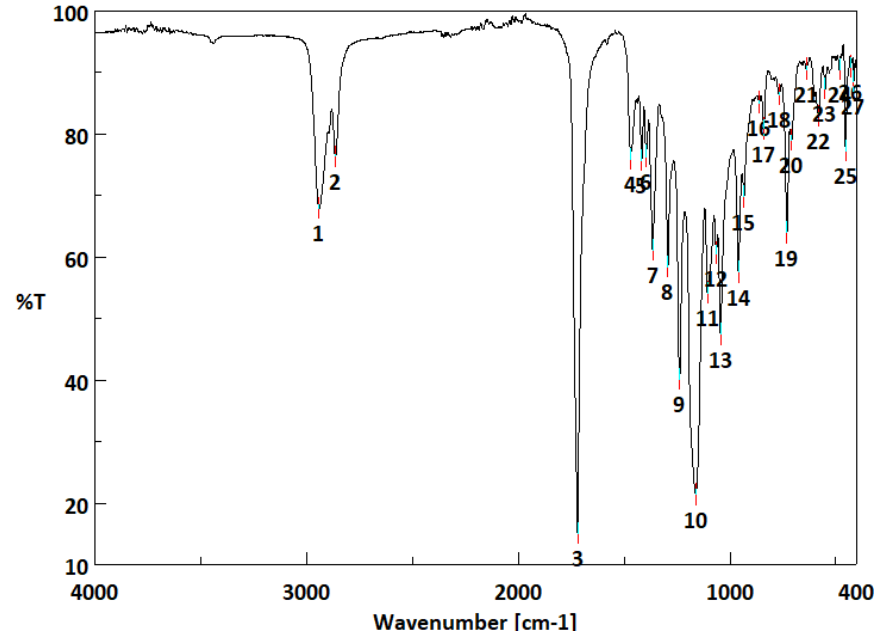


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2941.88	89.323	2	2864.74	92.0268
3	1722.12	69.6841	4	1469.49	90.107
5	1418.39	91.4454	6	1396.21	90.8201
7	1365.35	87.518	8	1293.04	86.3855
9	1238.08	79.4489	10	1159.97	72.284
11	1107.9	80.9756	12	1045.23	81.1107
13	960.377	84.883	14	730.889	88.1612
15	523.579	90.5327	16	451.261	87.413
17	417.513	85.6628	18	404.014	86.8784

EK 2 IR Spektrumları (devam)

Modifiye Polimer Membran (PCL-7a)'nın IR Spektrumları

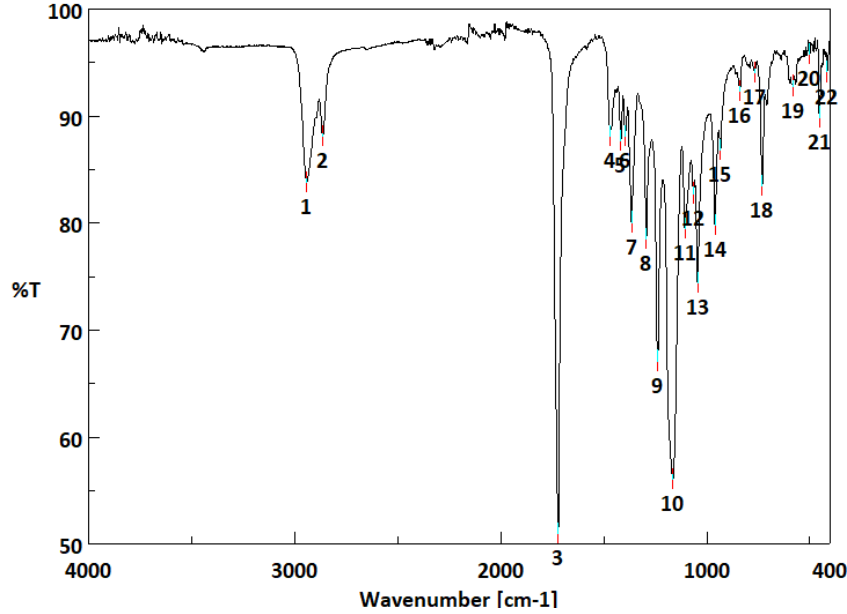


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2941.88	67.9531	2	2864.74	76.2327
3	1720.19	15.1082	4	1470.46	75.9092
5	1417.42	75.7297	6	1396.21	76.3283
7	1365.35	61.064	8	1293.04	58.3659
9	1238.08	40.0753	10	1161.9	21.4054
11	1106.94	54.1725	12	1064.51	60.6095
13	1045.23	47.4288	14	960.377	57.5286
15	934.342	69.7507	16	862.025	85.0802
17	839.847	80.8365	18	767.53	86.3065
19	730.889	63.9239	20	709.676	78.9649
21	639.287	90.5358	22	580.469	82.8385
23	550.577	87.3012	24	482.117	90.3974
25	453.19	77.2779	26	429.084	90.8969
27	415.585	88.4807			

EK 2 IR Spektrumları (devam)

Modifiye Polimer Membran (PCL-7b)'nin IR Spektrumları

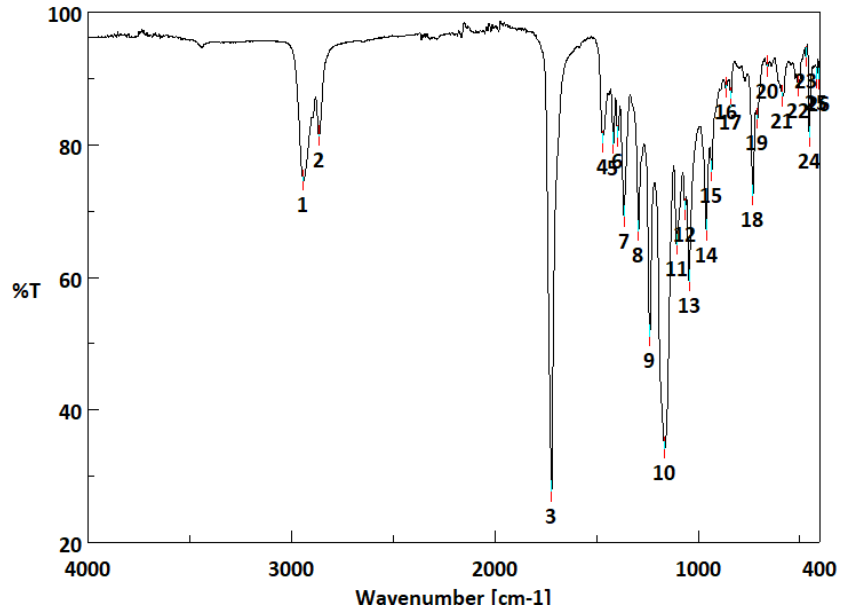


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2942.84	83.8119	2	2865.7	88.1177
3	1722.12	50.944	4	1470.46	88.0764
5	1418.39	87.6836	6	1396.21	88.111
7	1365.35	80.0434	8	1294	78.4988
9	1239.04	67.1026	10	1164.79	56.0434
11	1106.94	79.4822	12	1064.51	82.7507
13	1045.23	74.3781	14	960.377	79.8036
15	934.342	86.7793	16	839.847	92.3173
17	767.53	94.0586	18	731.853	83.4344
19	581.433	92.7971	20	500.437	95.7913
21	453.19	89.8854	22	416.549	94.0992

EK 2 IR Spektrumları (devam)

Modifiye Polimer Membran (PCL-7c)'nin IR Spektrumları

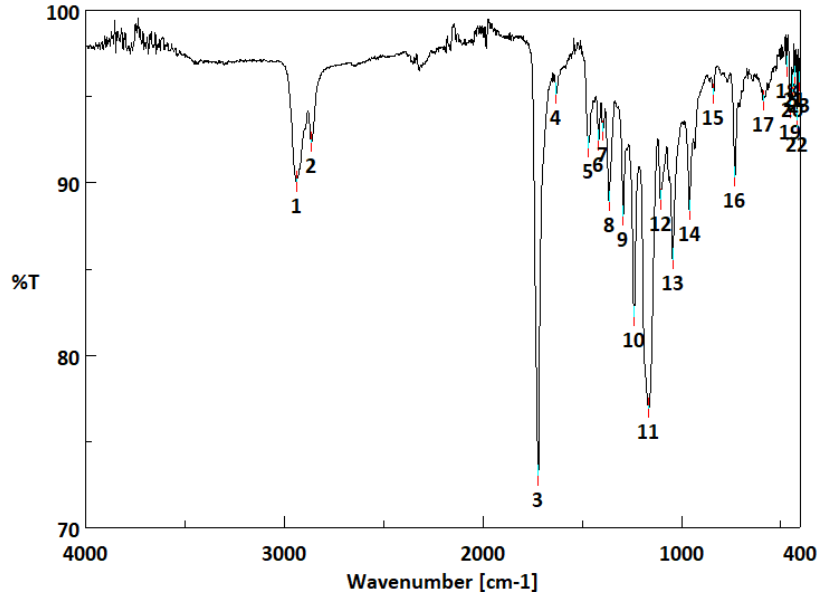


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2941.88	74.5787	2	2865.7	81.3142
3	1721.16	27.7191	4	1470.46	80.362
5	1417.42	80.1654	6	1396.21	81.1936
7	1364.39	69.1682	8	1293.04	66.9711
9	1238.08	51.1488	10	1163.83	34.2263
11	1106.94	64.9405	12	1064.51	70.1938
13	1045.23	59.4424	14	960.377	67.0962
15	934.342	75.9403	16	864.917	88.5744
17	839.847	86.9883	18	730.889	72.3566
19	709.676	83.9454	20	658.571	91.7617
21	585.29	87.2831	22	506.223	88.8184
23	470.546	93.271	24	453.19	81.1837
25	416.549	89.9987	26	404.014	89.8683

EK 2 IR Spektrumları (devam)

Modifiye Polimer Membran (PCL-7d)'nin IR Spektrumları

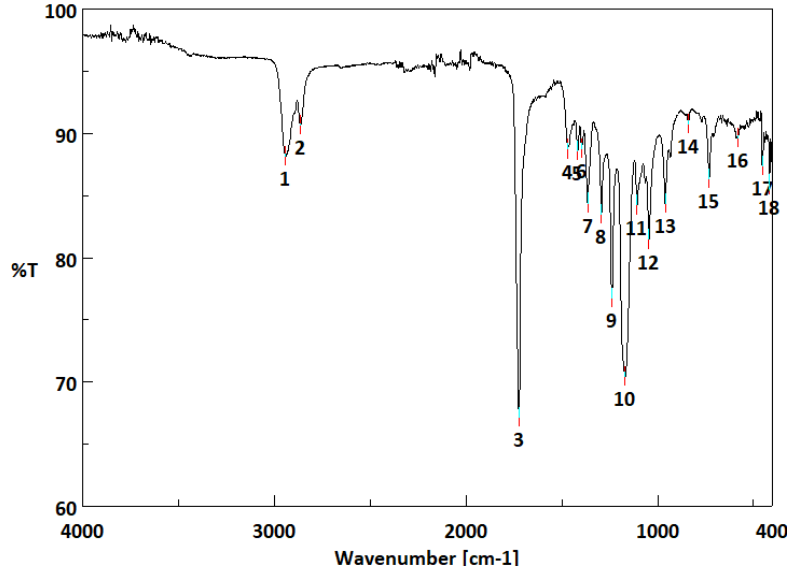


[Result of Peak Picking]

No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2939.95	90.0455	2	2864.74	92.3396
3	1722.12	73.0202	4	1632.45	95.1542
5	1470.46	92.0422	6	1418.39	92.4438
7	1396.21	92.9948	8	1365.35	88.8929
9	1294	88.0591	10	1239.04	82.2505
11	1164.79	76.9206	12	1106.94	89.0125
13	1045.23	85.5721	14	960.377	88.3966
15	839.847	95.1184	16	730.889	90.3384
17	588.182	94.7403	18	470.546	96.7174
19	451.261	94.2935	20	439.69	95.6086
21	428.12	96.1705	22	416.549	93.6118
23	405.942	95.8272			

EK 2 IR Spektrumları (devam)

Modifiye Polimer Membran (PCL-7e)'nin IR Spektrumları

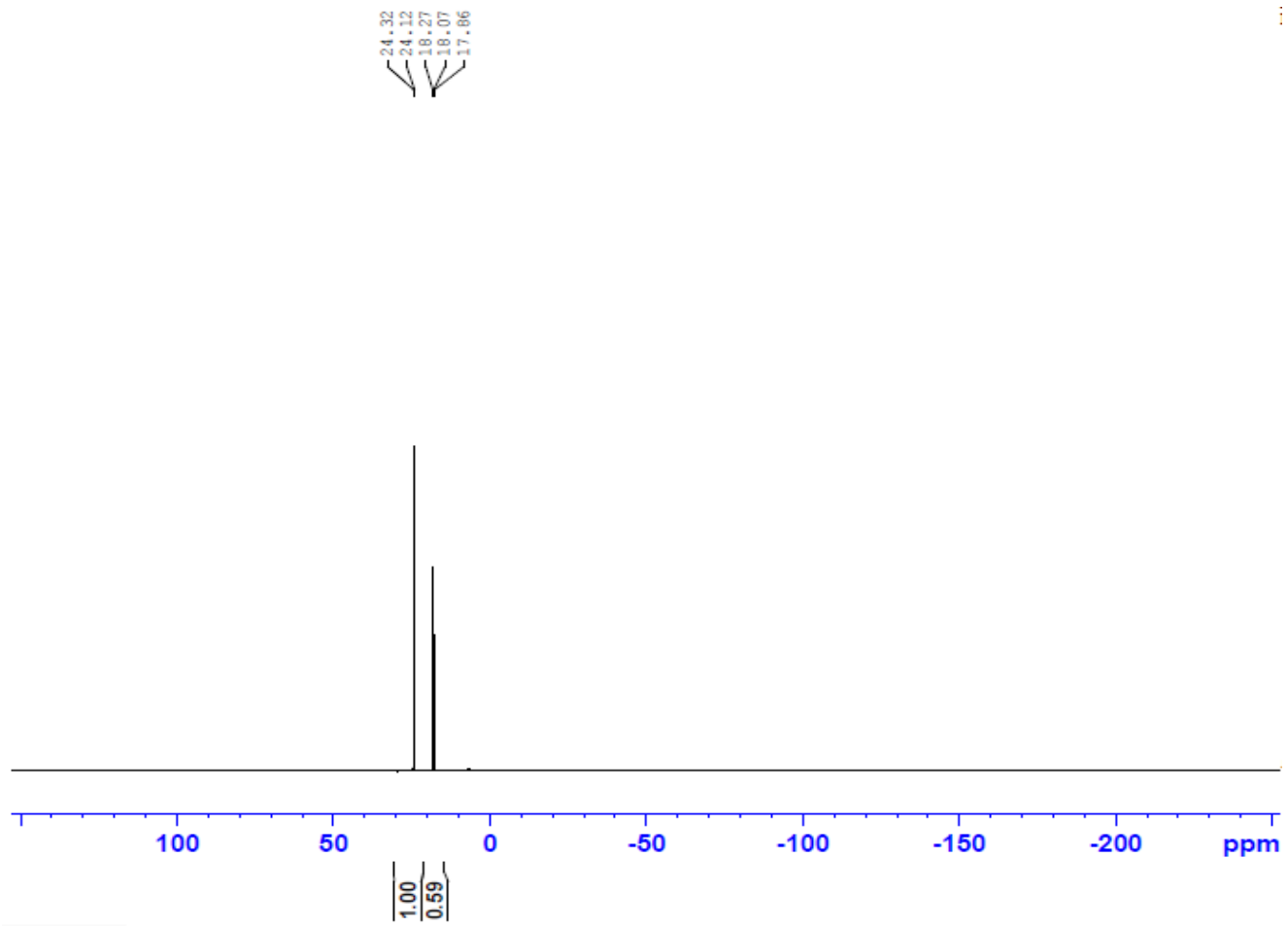


[Result of Peak Picking]

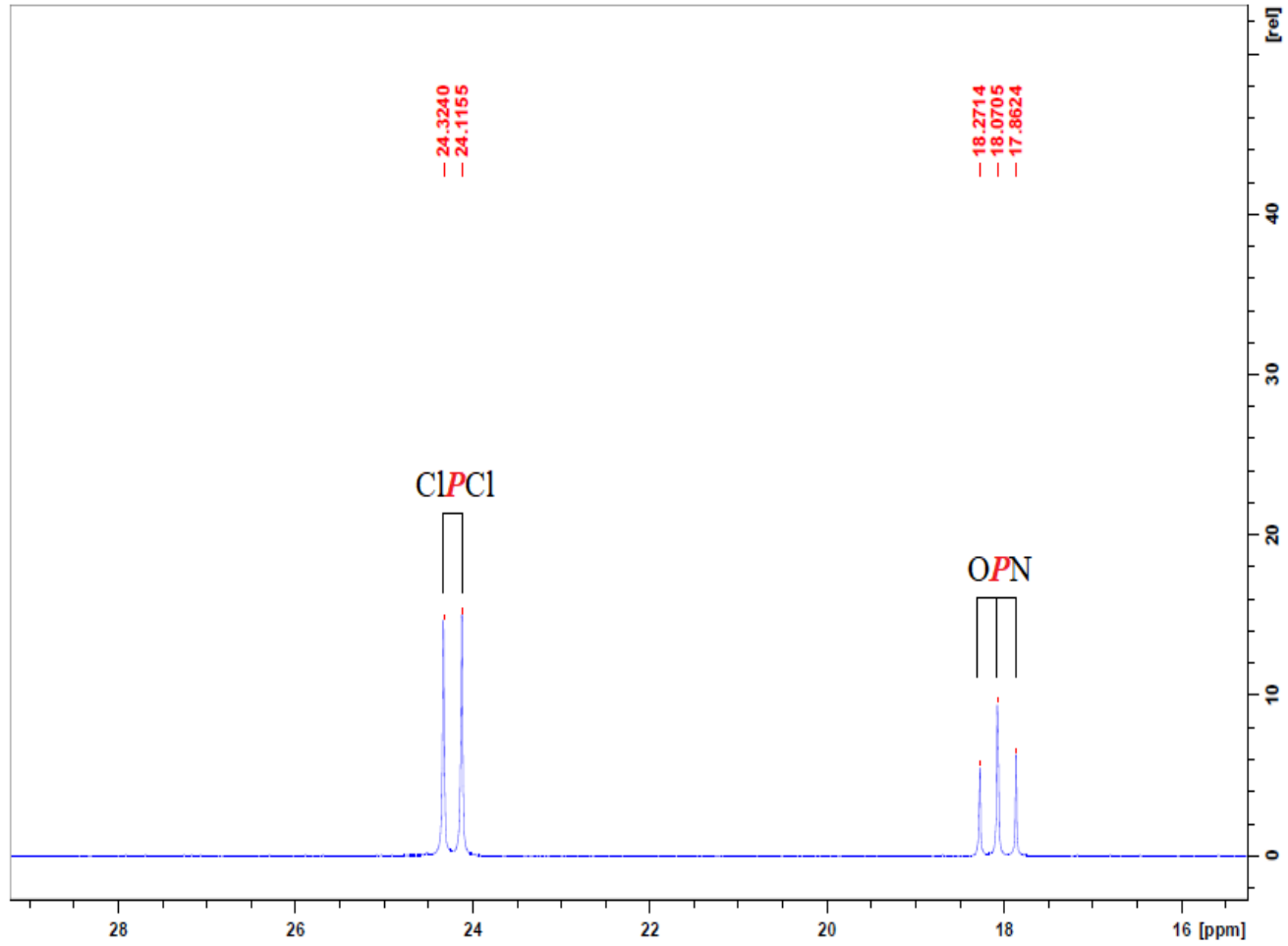
No.	Position	Intensity	No.	Position	Intensity
1	2941.88	88.1399	2	2864.74	90.6373
3	1724.05	67.1632	4	1470.46	88.7201
5	1418.39	88.5893	6	1396.21	88.7372
7	1365.35	84.3868	8	1293.04	83.494
9	1239.04	76.7511	10	1169.62	70.4491
11	1107.9	84.2345	12	1046.19	81.4689
13	960.377	84.3284	14	839.847	90.7563
15	731.853	86.3465	16	580.469	89.6145
17	454.154	87.3904	18	416.549	85.8639

EK 3 ³¹P NMR Spektrumları

Bileşik (4)'ün ³¹P NMR spektrumu

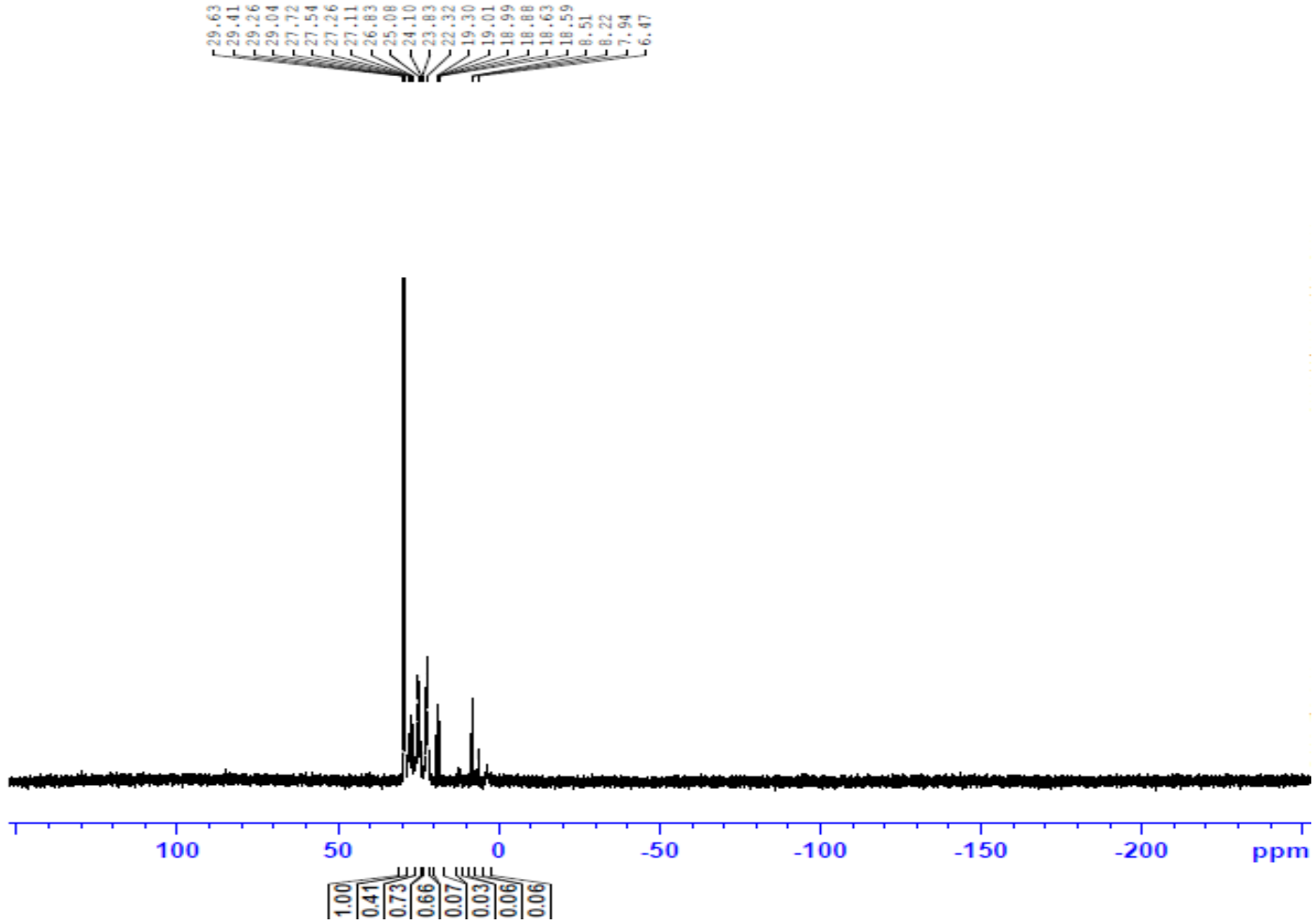


EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (4)'ün açılmış ^{31}P NMR spektrumu

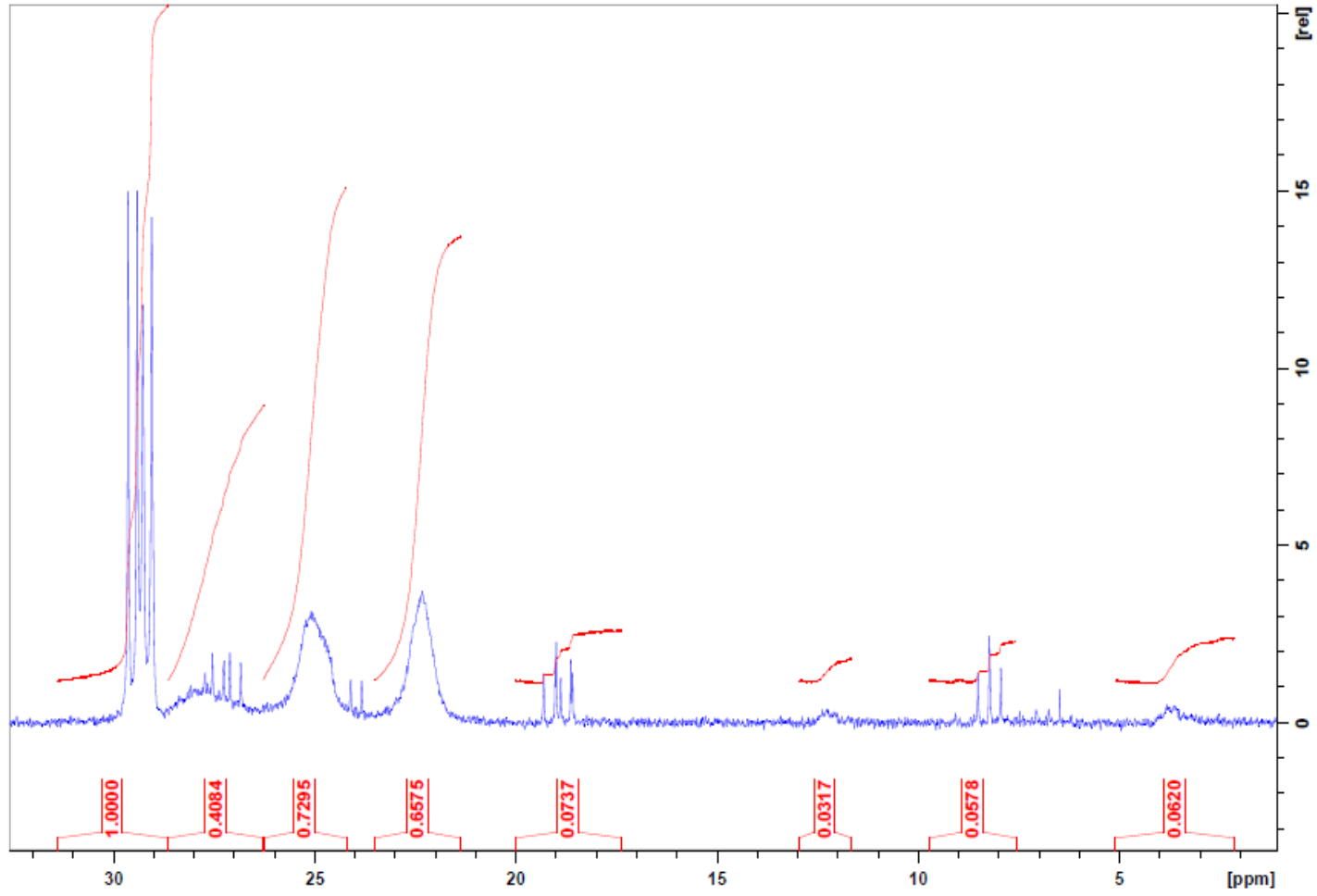


EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (5)'in ^{31}P NMR spektrumu

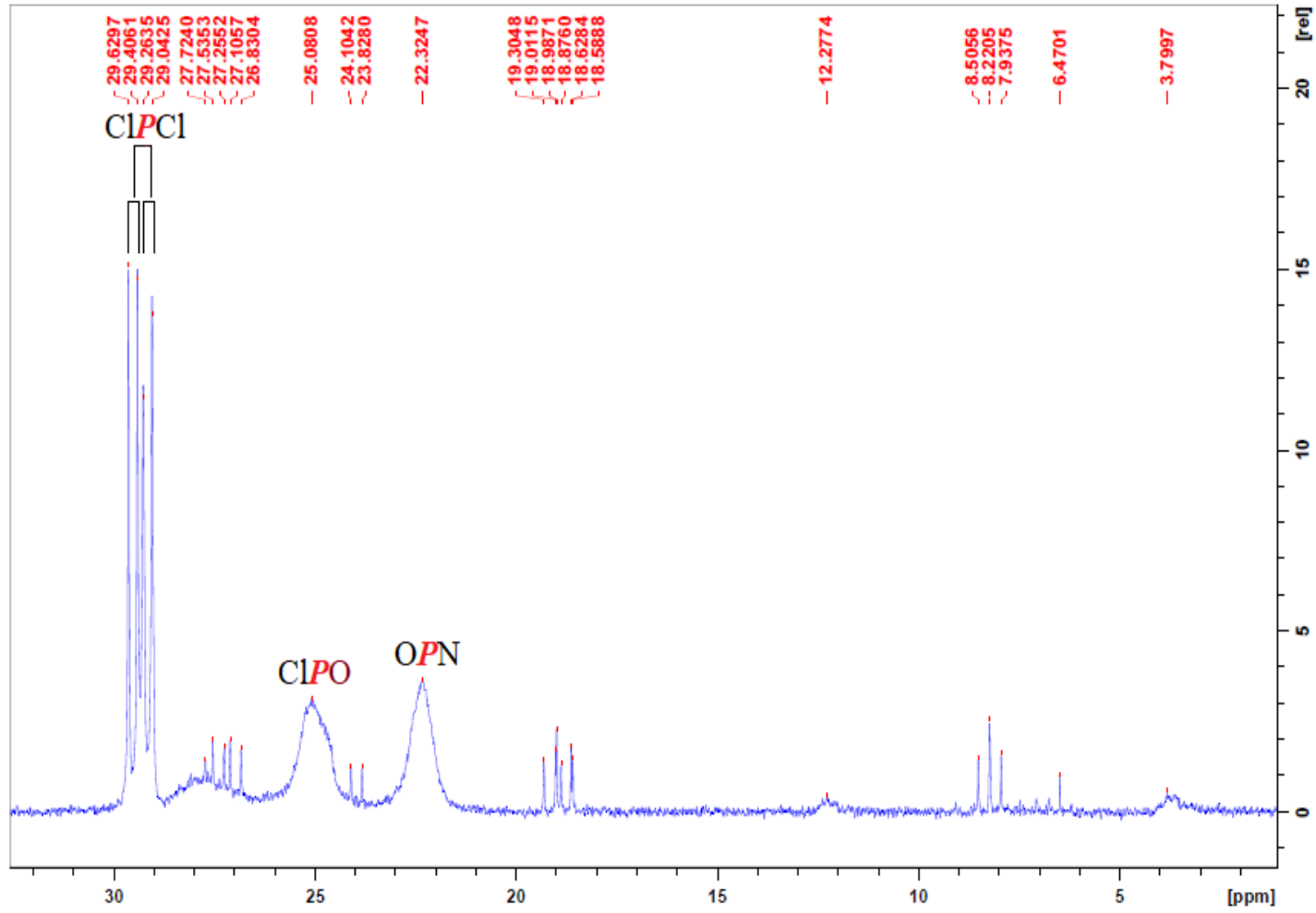
216



EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (5)'in açılmış ^{31}P NMR spektrumu

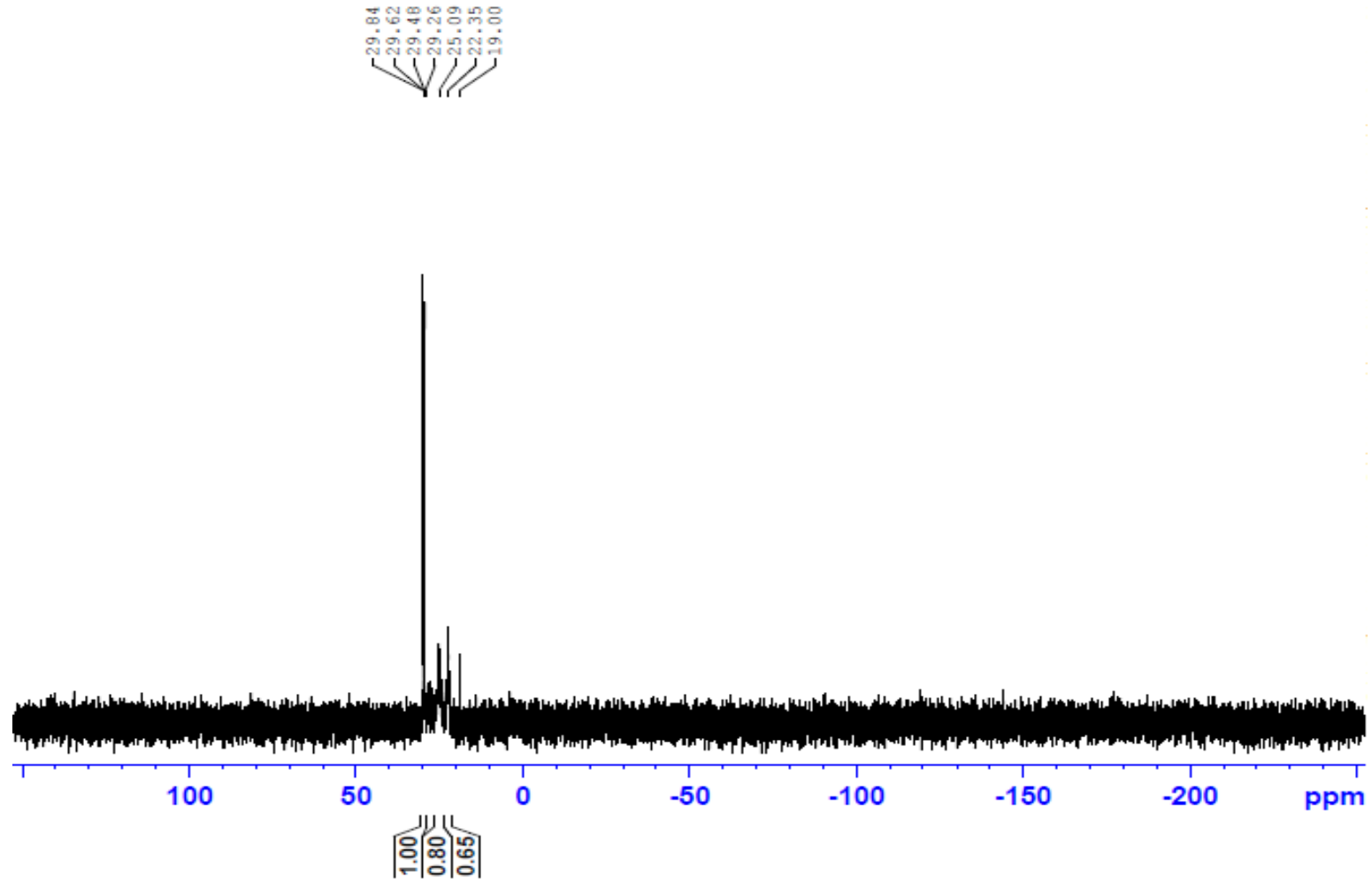


EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (5)'in açılmış ^{31}P NMR spektrumu



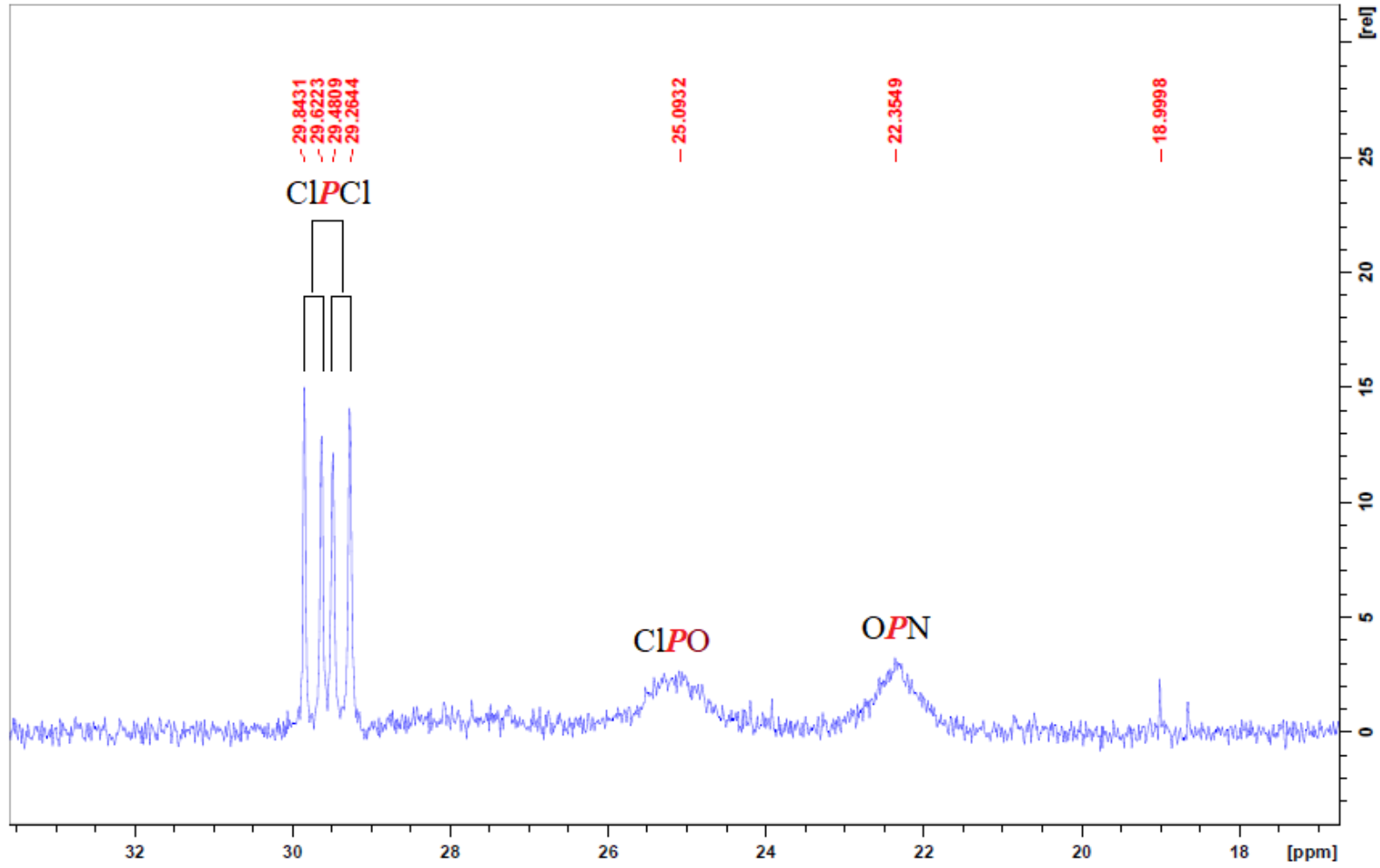
EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (5)'in CSA ilaveli ^{31}P NMR spektrumu

219



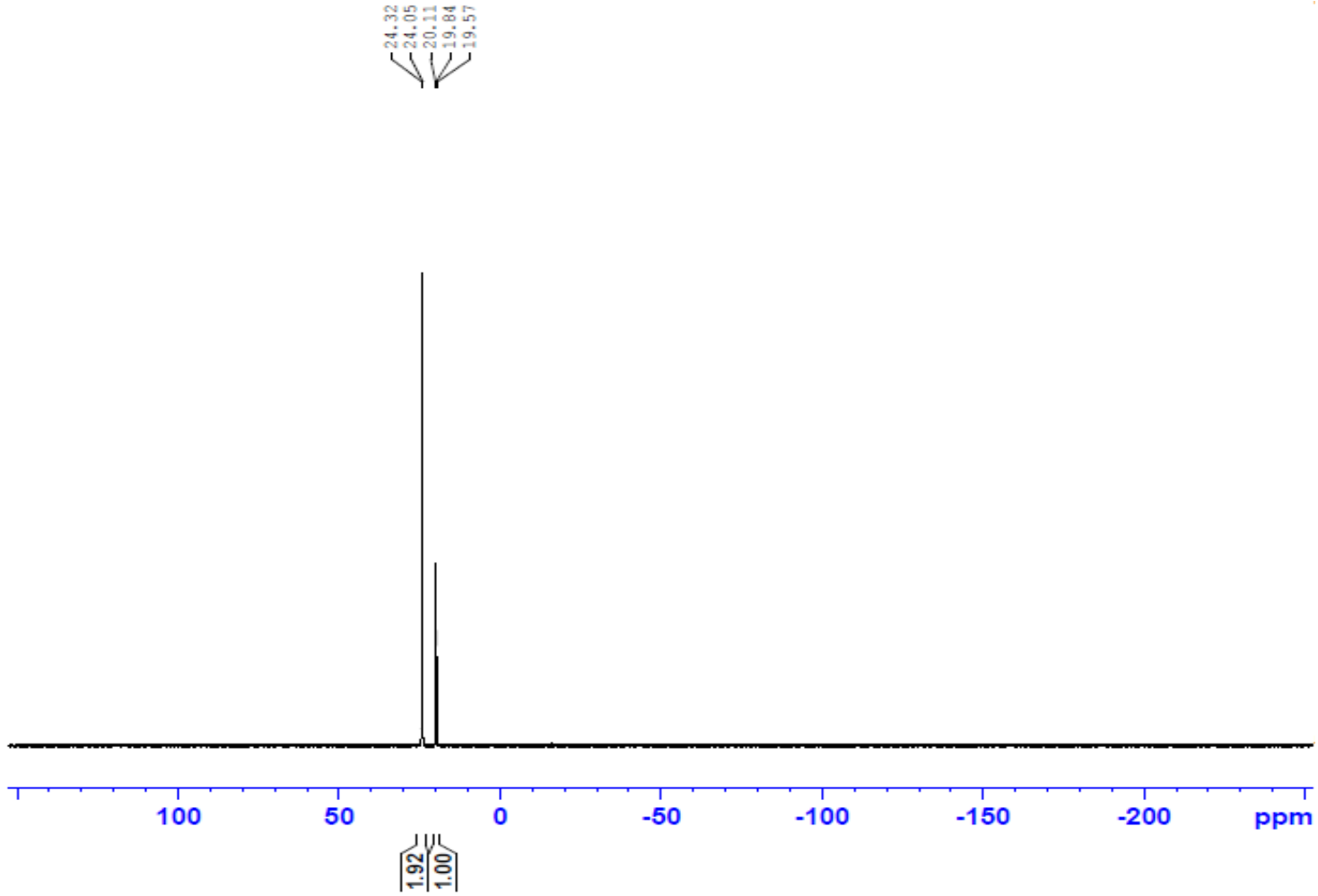
EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (5)'in CSA ilaveli açılmış ^{31}P NMR spektrumu

220



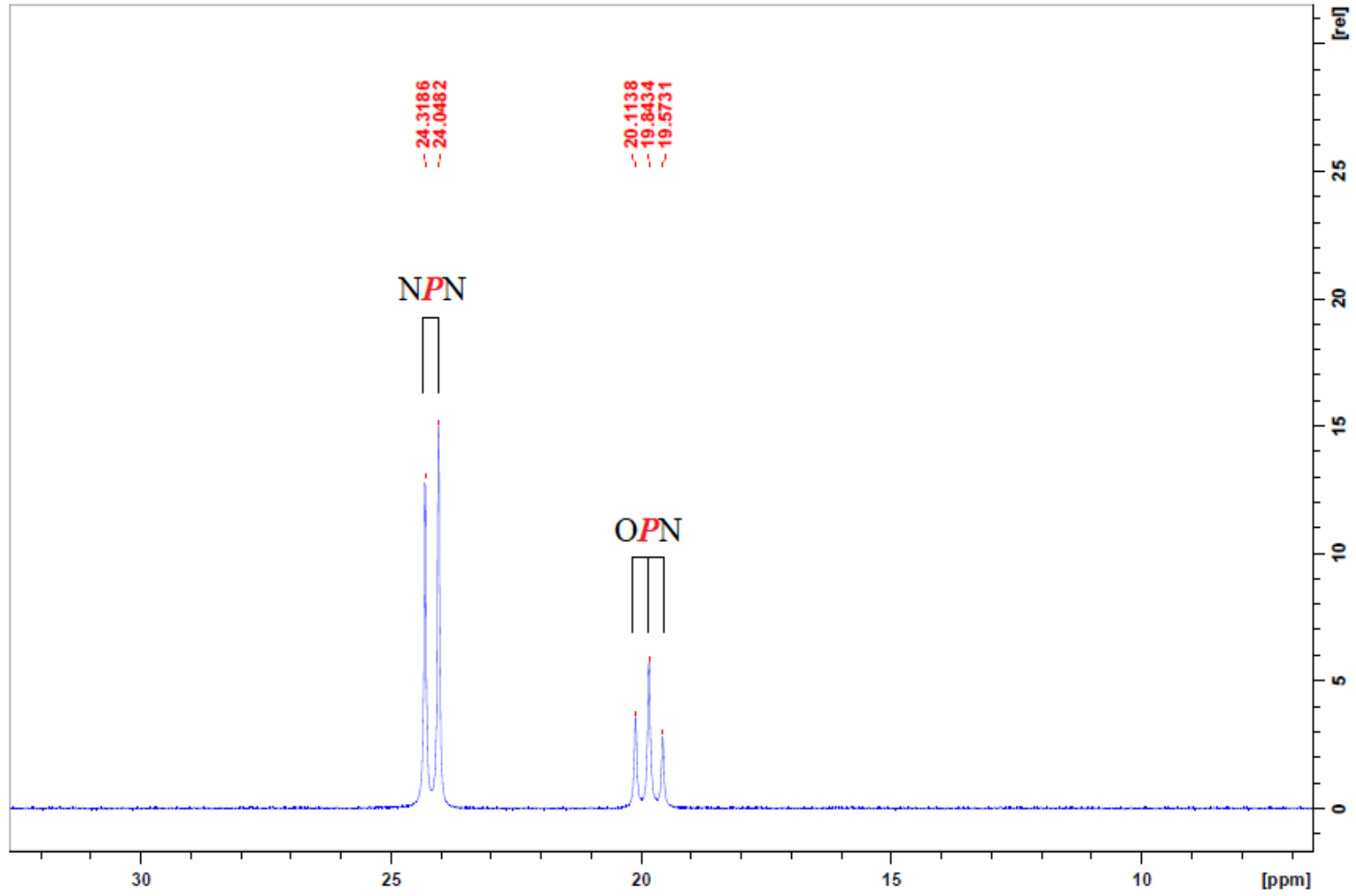
EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6a**)'nın ^{31}P NMR spektrumu

221

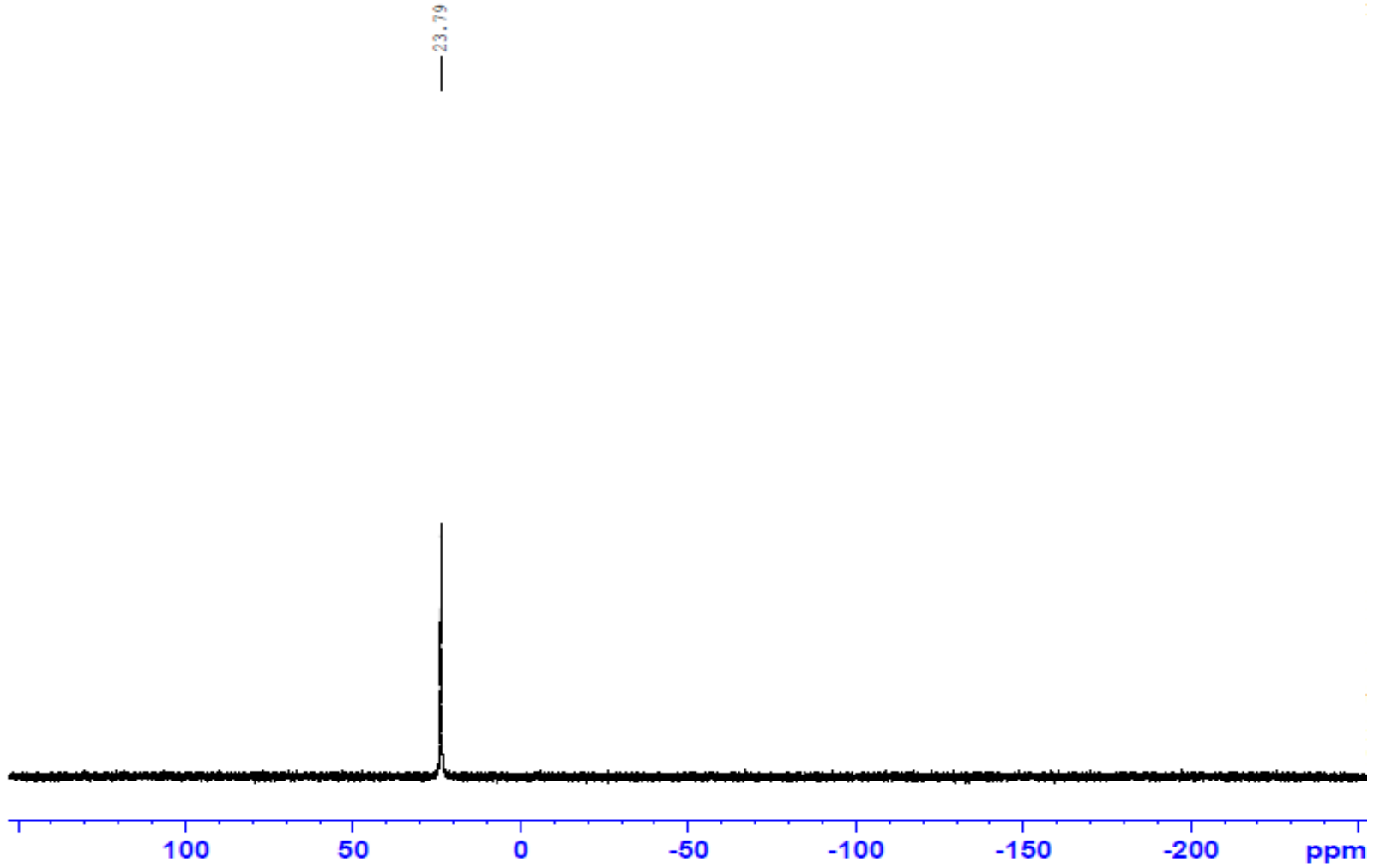


EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6a**)'nın açılmış ^{31}P NMR spektrumu

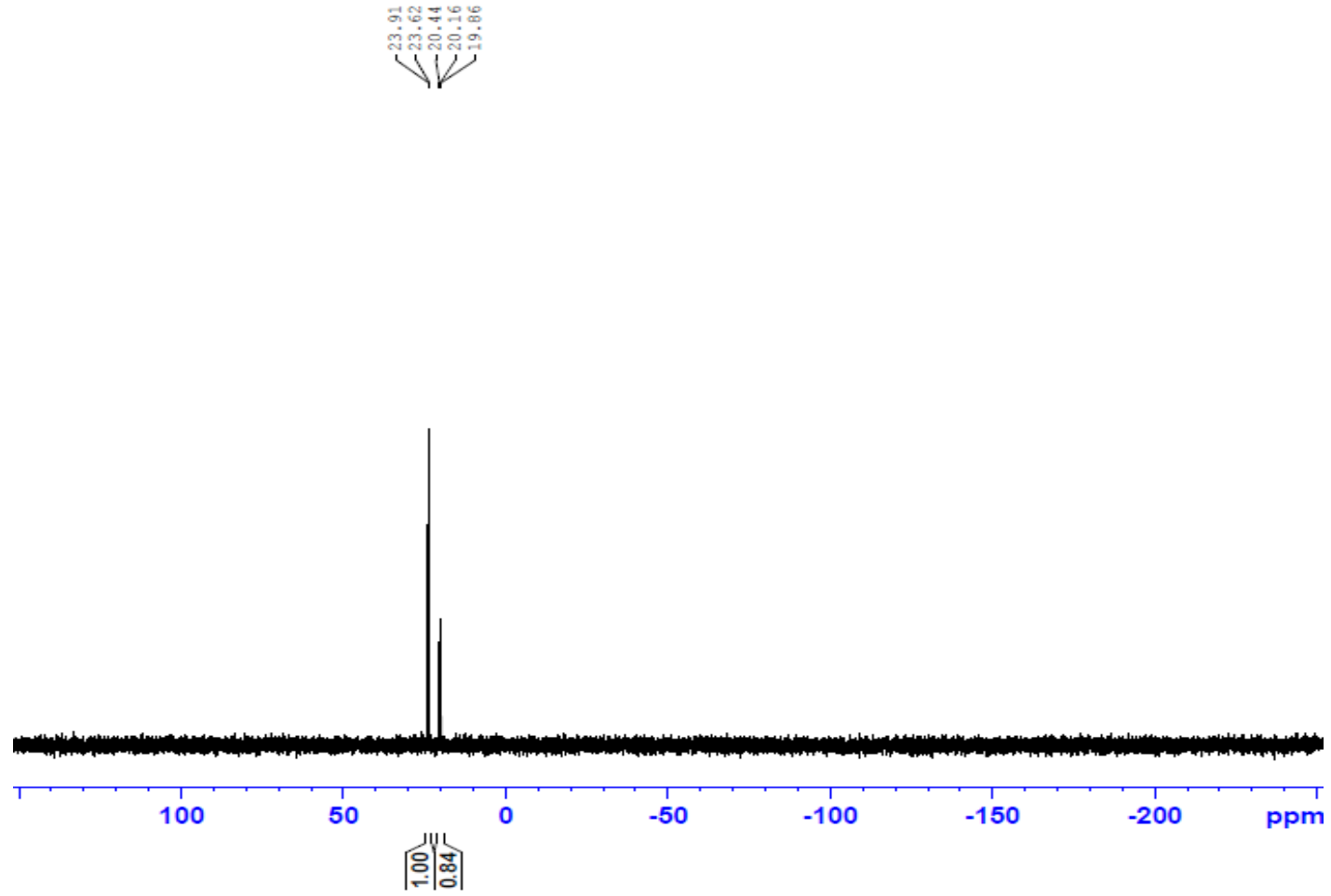
222



EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları
Bileşik (**6b**)'nin ^{31}P NMR spektrumu

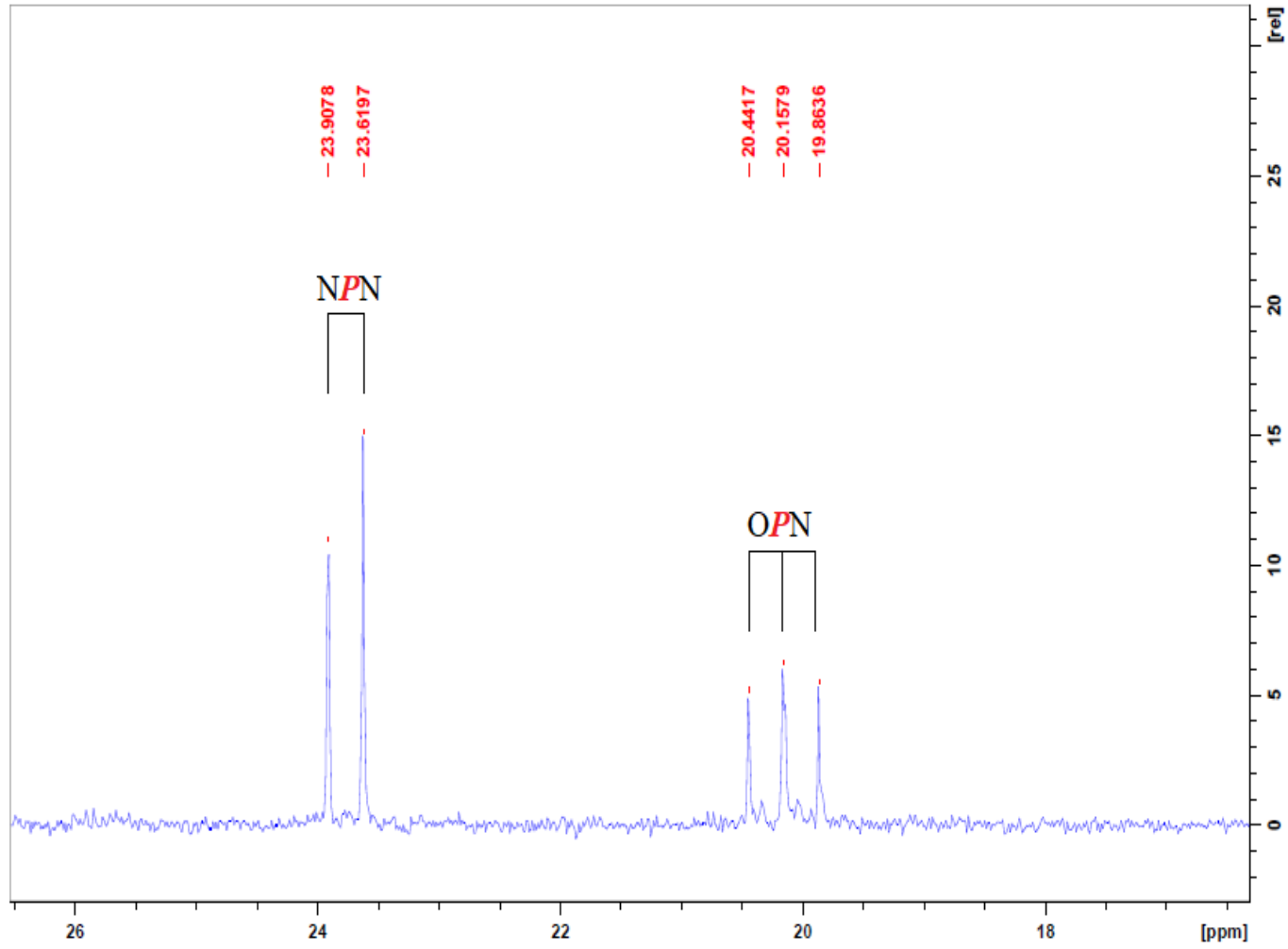


EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları
Bileşik (6c)'nin ^{31}P NMR spektrumu

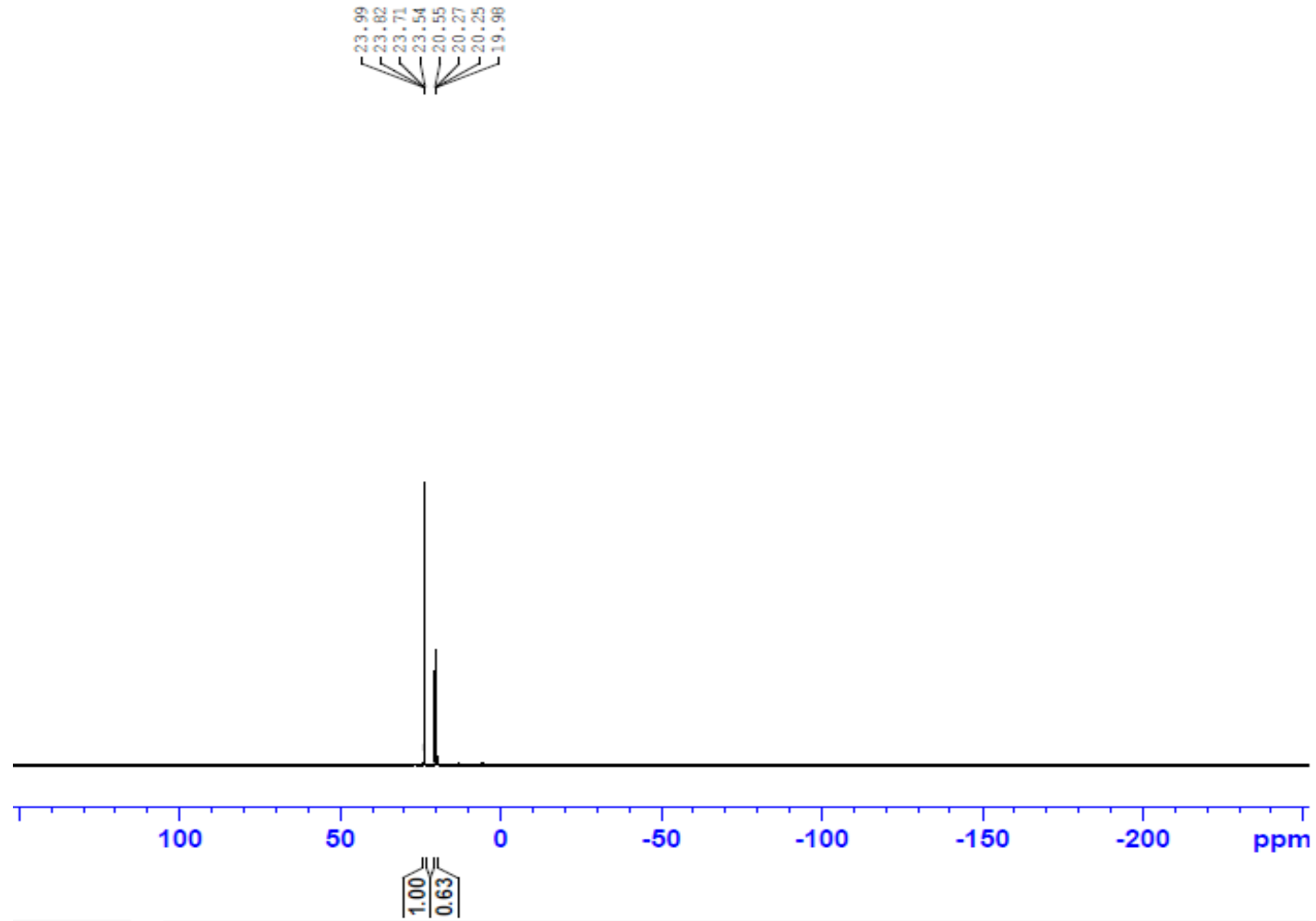


EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (6c)'nin açılmış ^{31}P NMR spektrumu

225

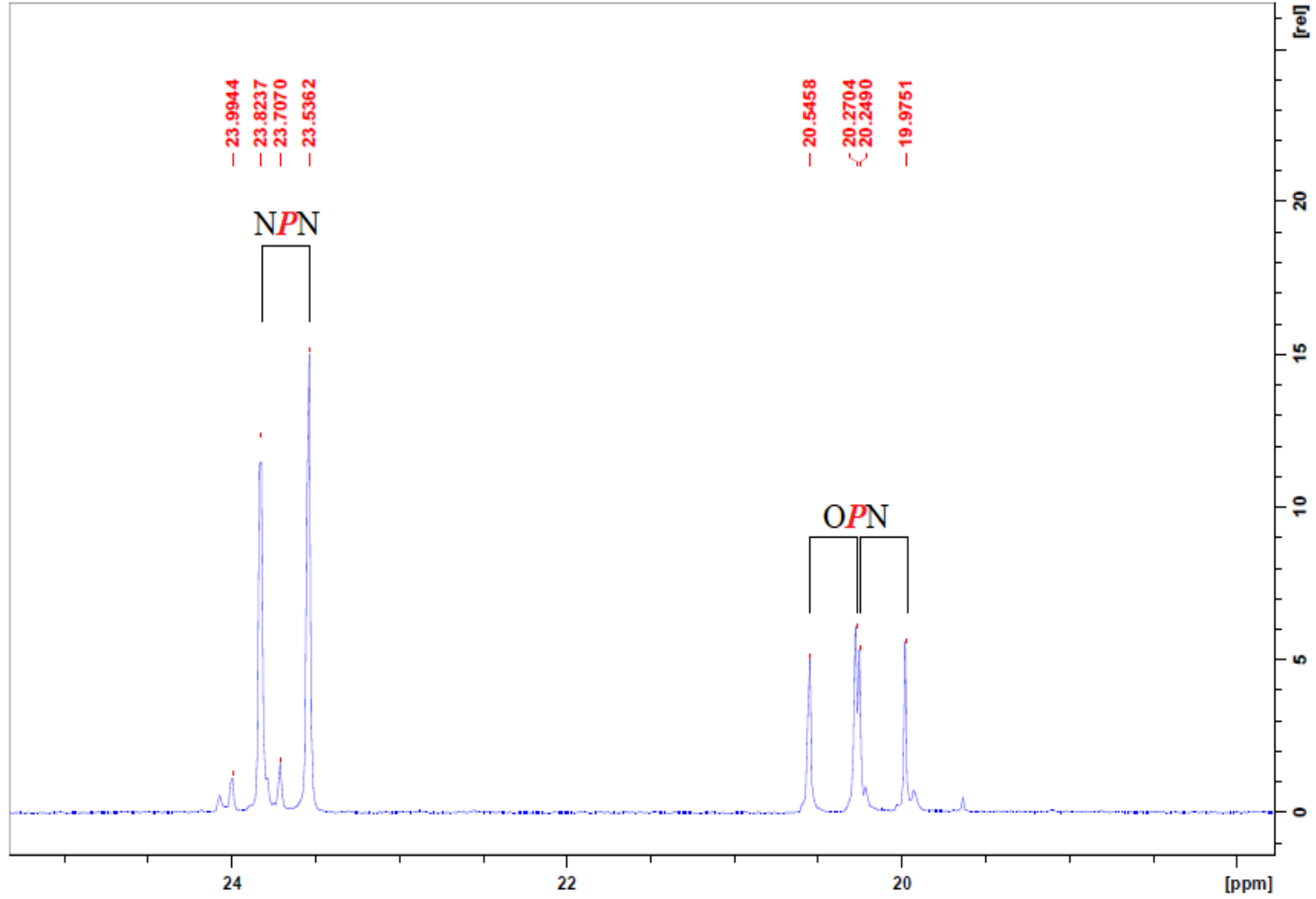


EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları
Bileşik (6d)'nin ^{31}P NMR spektrumu

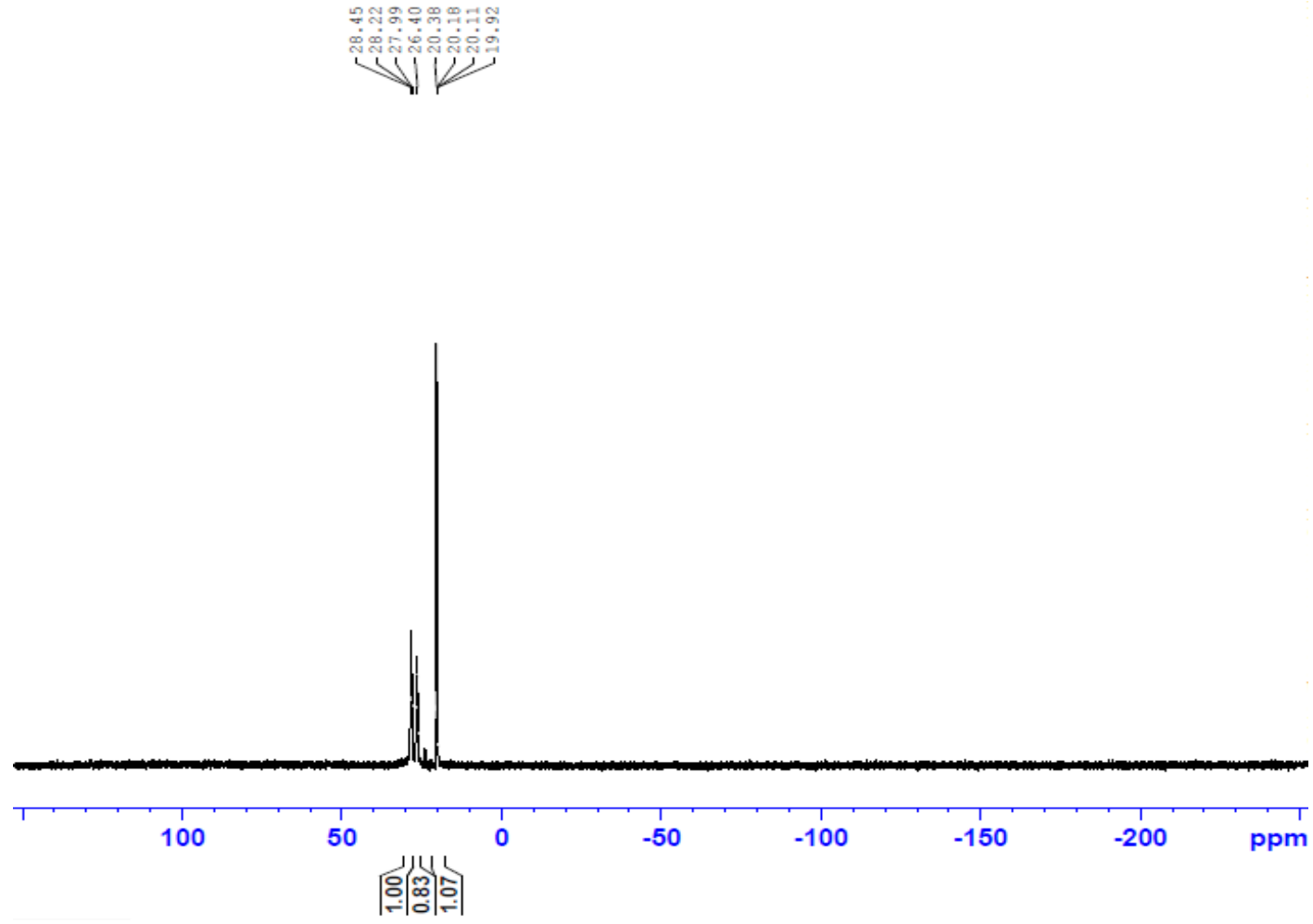


EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (6c)'nin açılmış ^{31}P NMR spektrumu

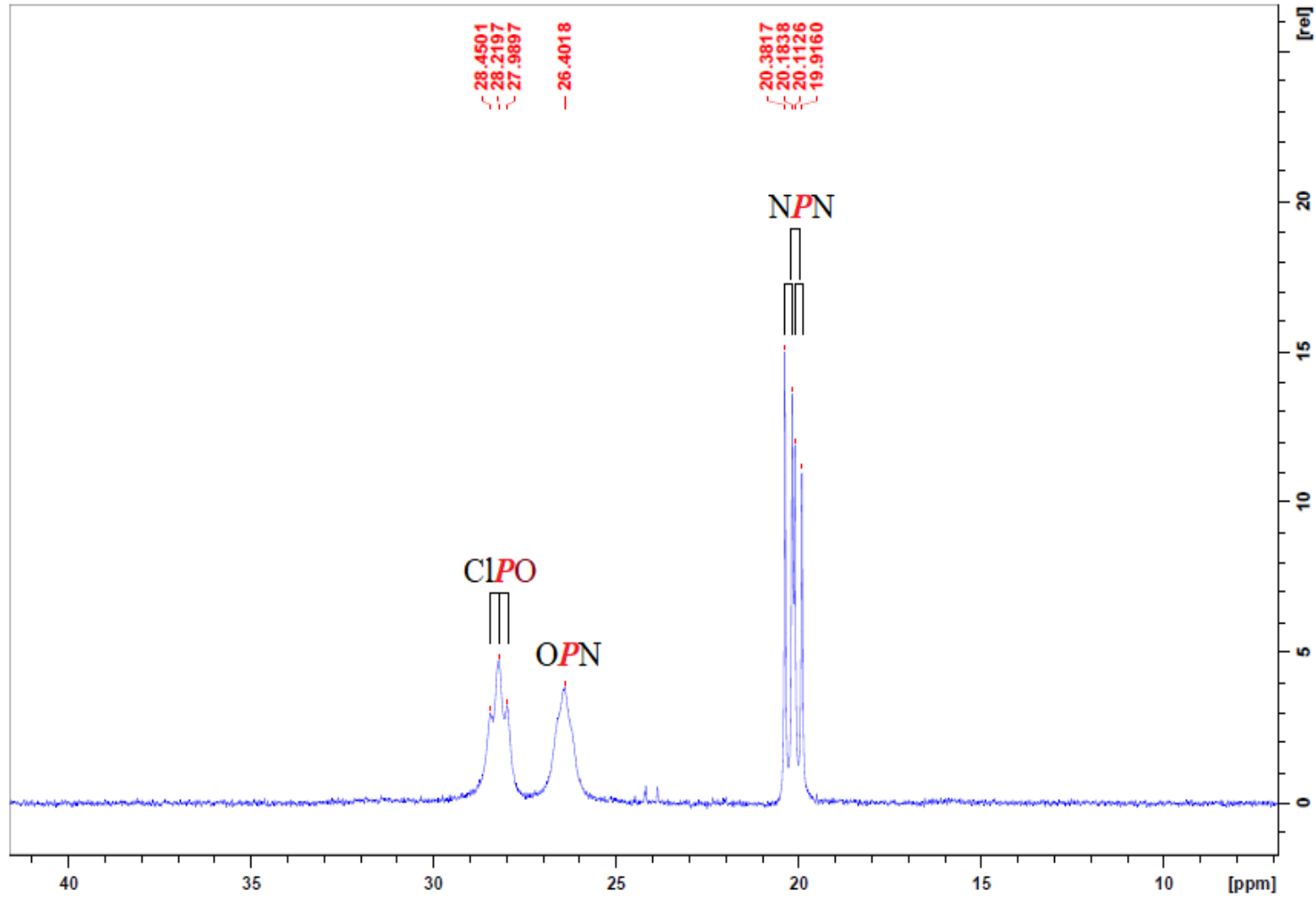
227



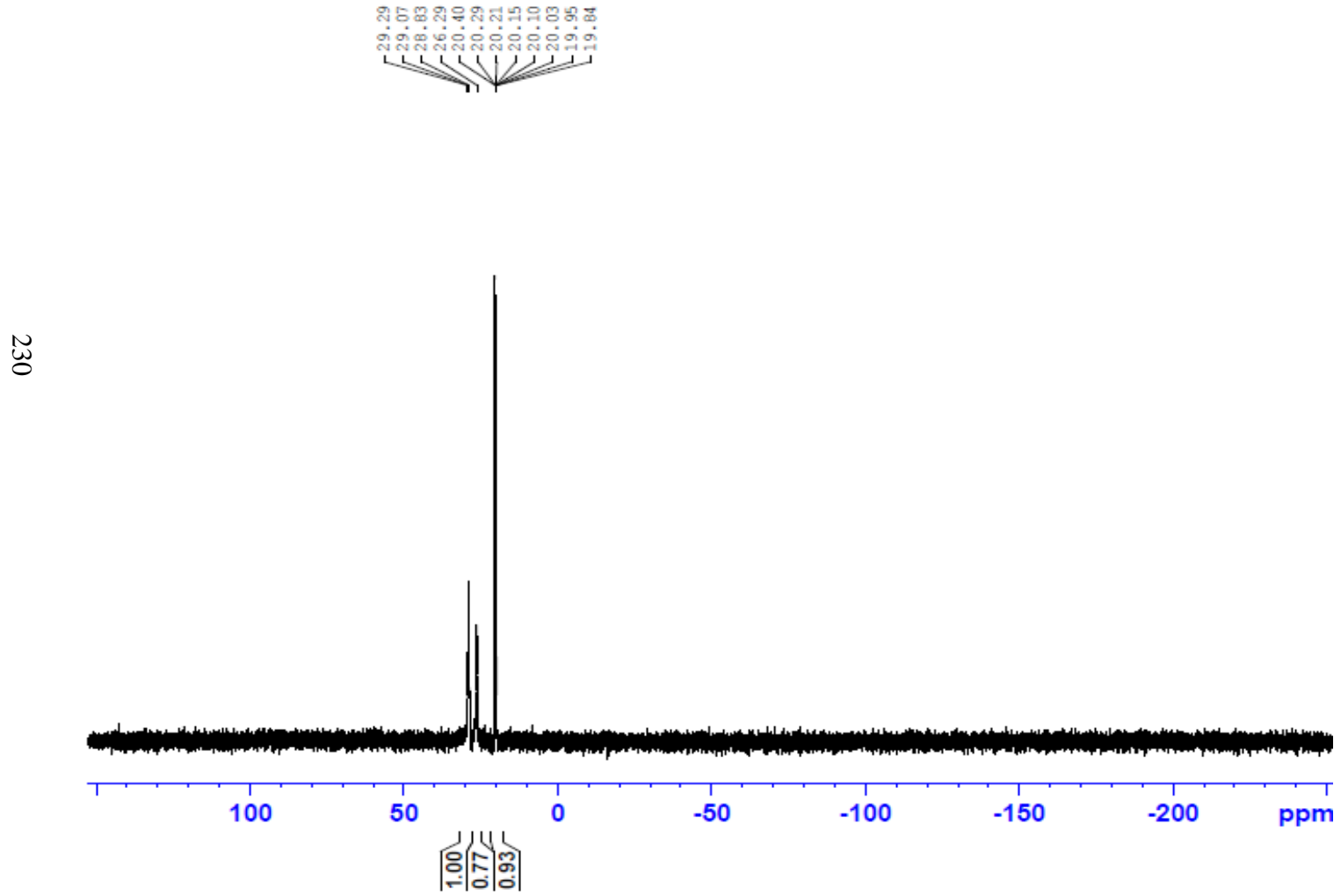
EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları
Bileşik (7a)'nın ^{31}P NMR spektrumu



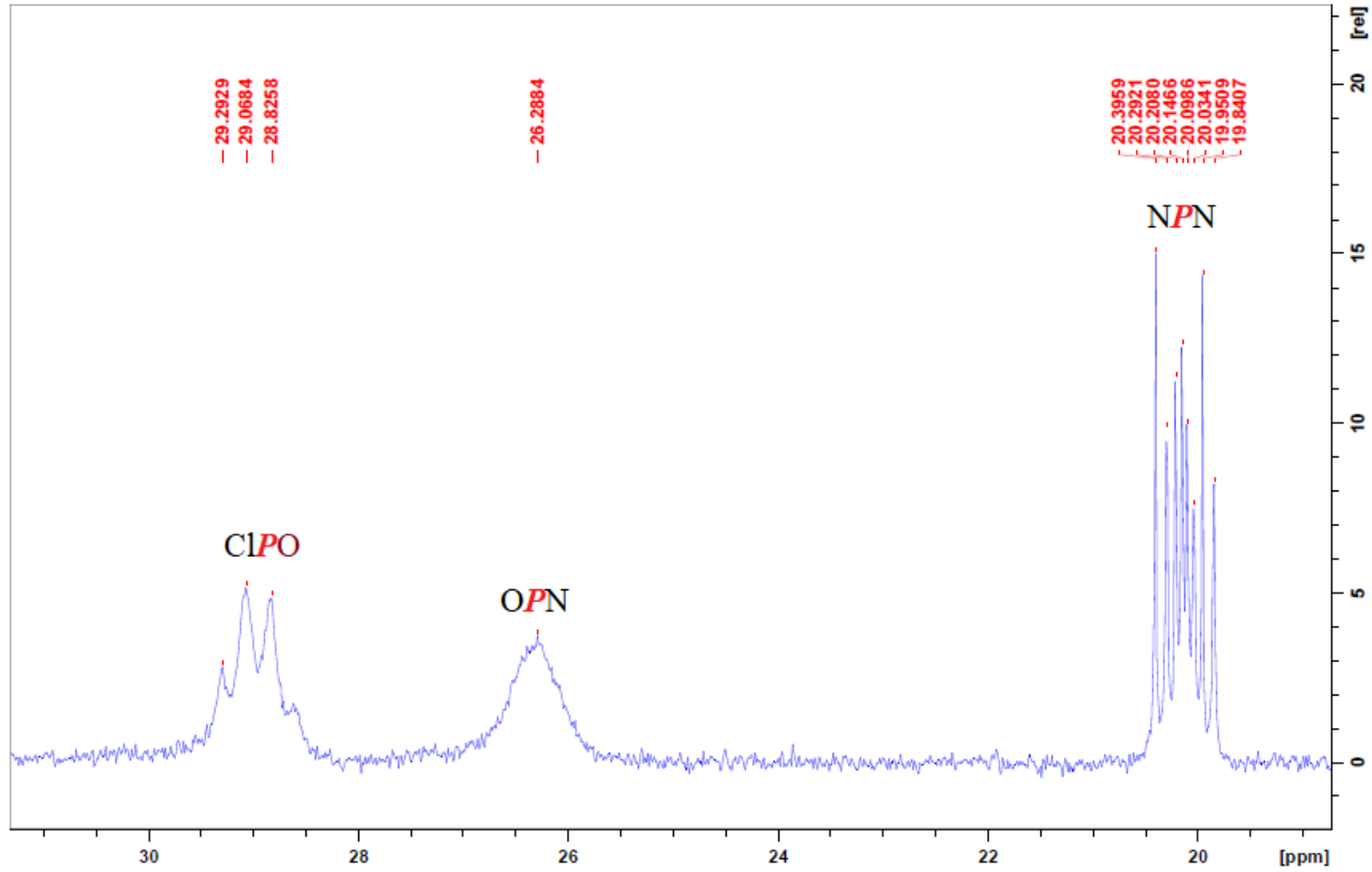
EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7a)'nın açılmış ^{31}P NMR spektrumu



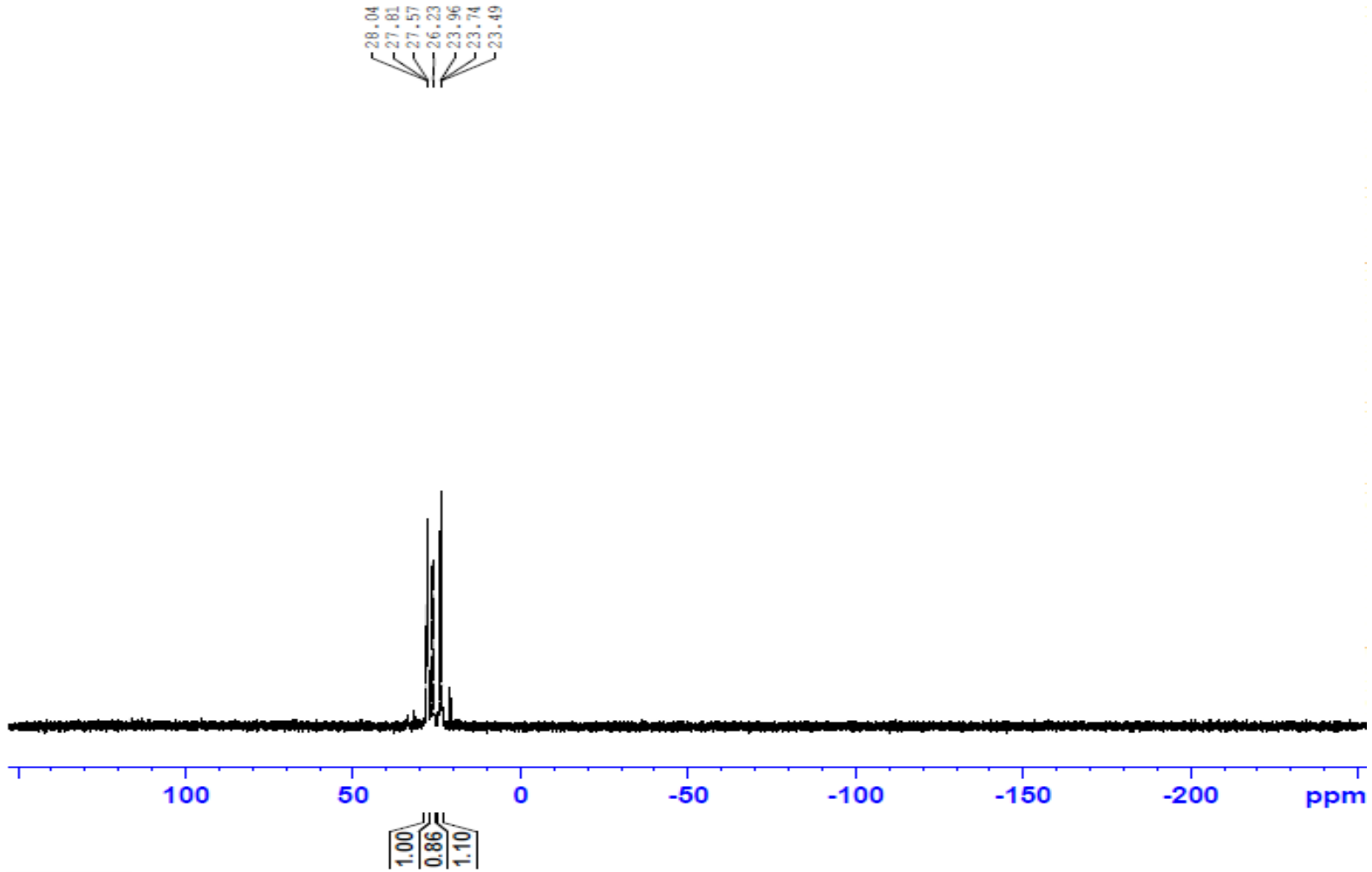
EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları
Bileşik (7a)'nın CSA ilaveli ^{31}P NMR spektrumu



EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7a)'nın CSA ilaveli açılmış ^{31}P NMR spektrumu

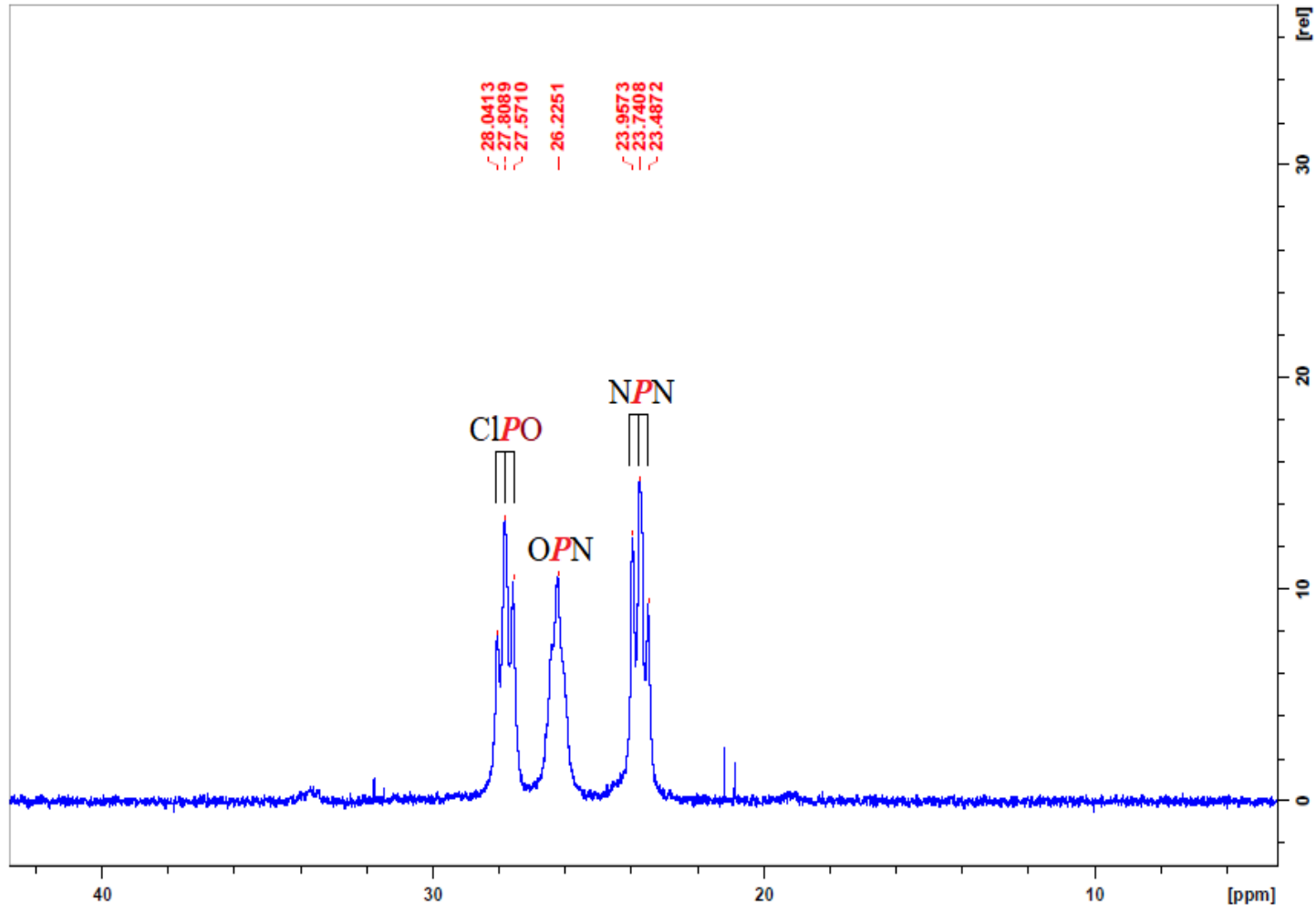


EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7b)'nin ^{31}P NMR spektrumu

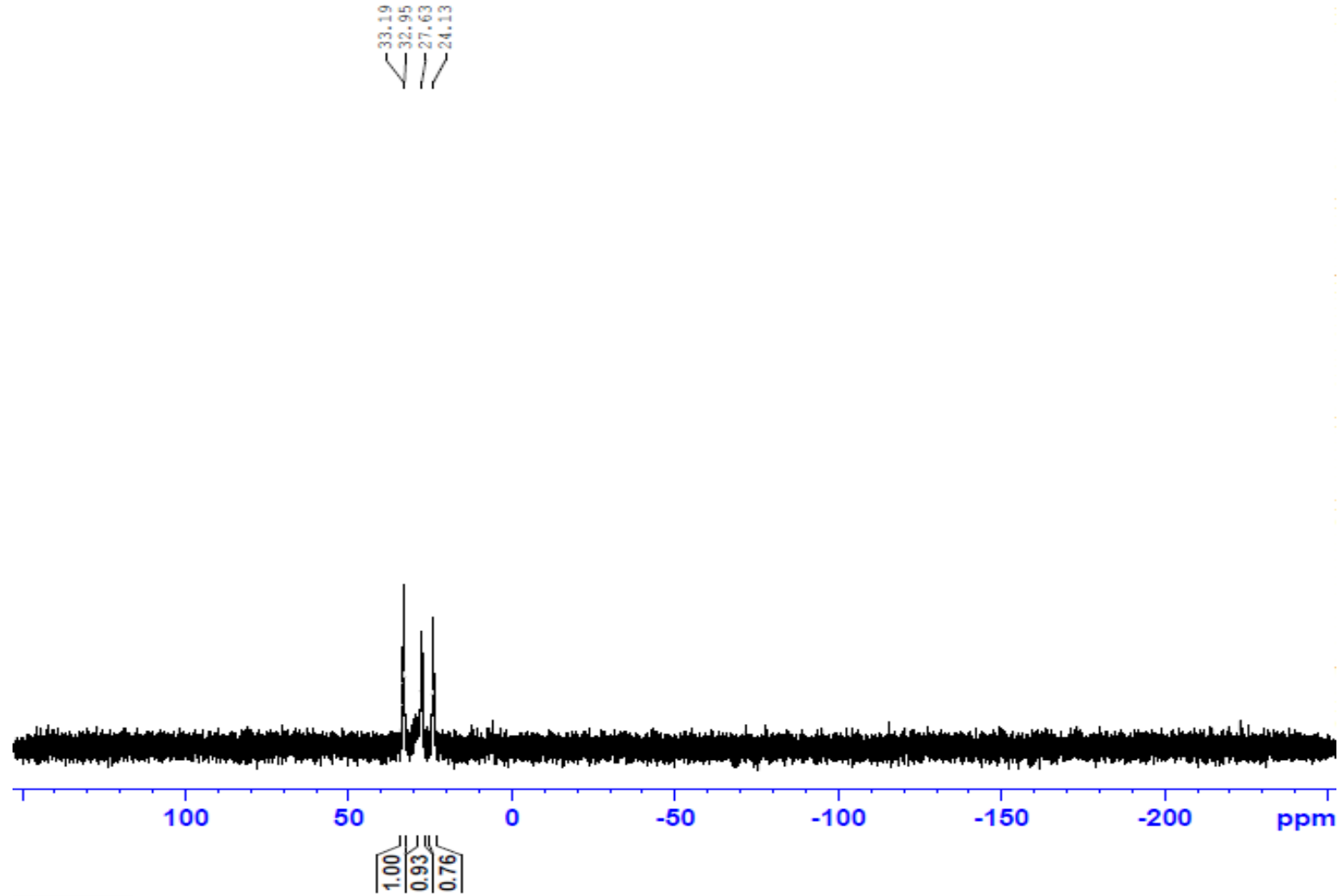


EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7b)'nin açılmış ^{31}P NMR spektrumu

233

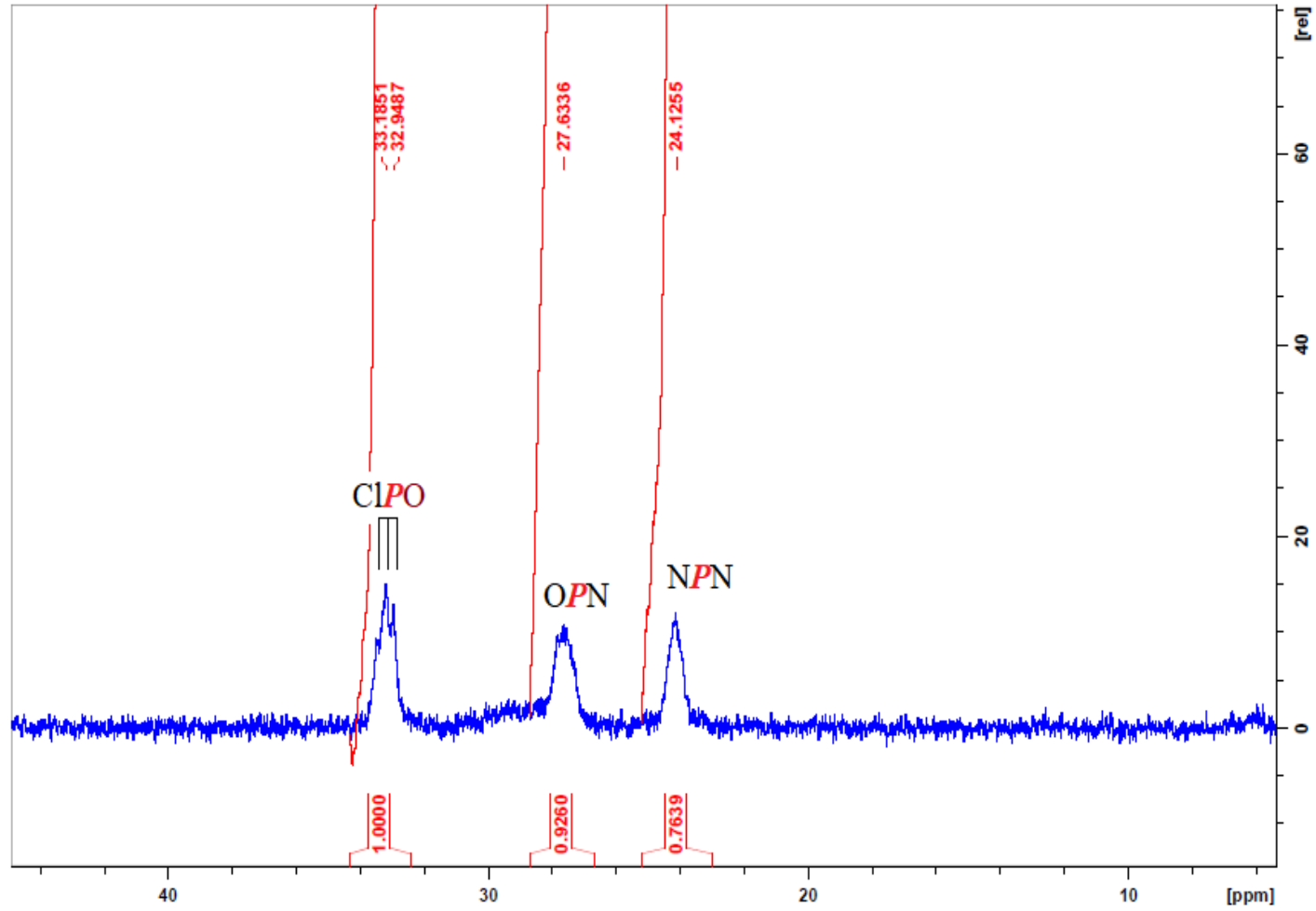


EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7c)'nin ^{31}P NMR spektrumu

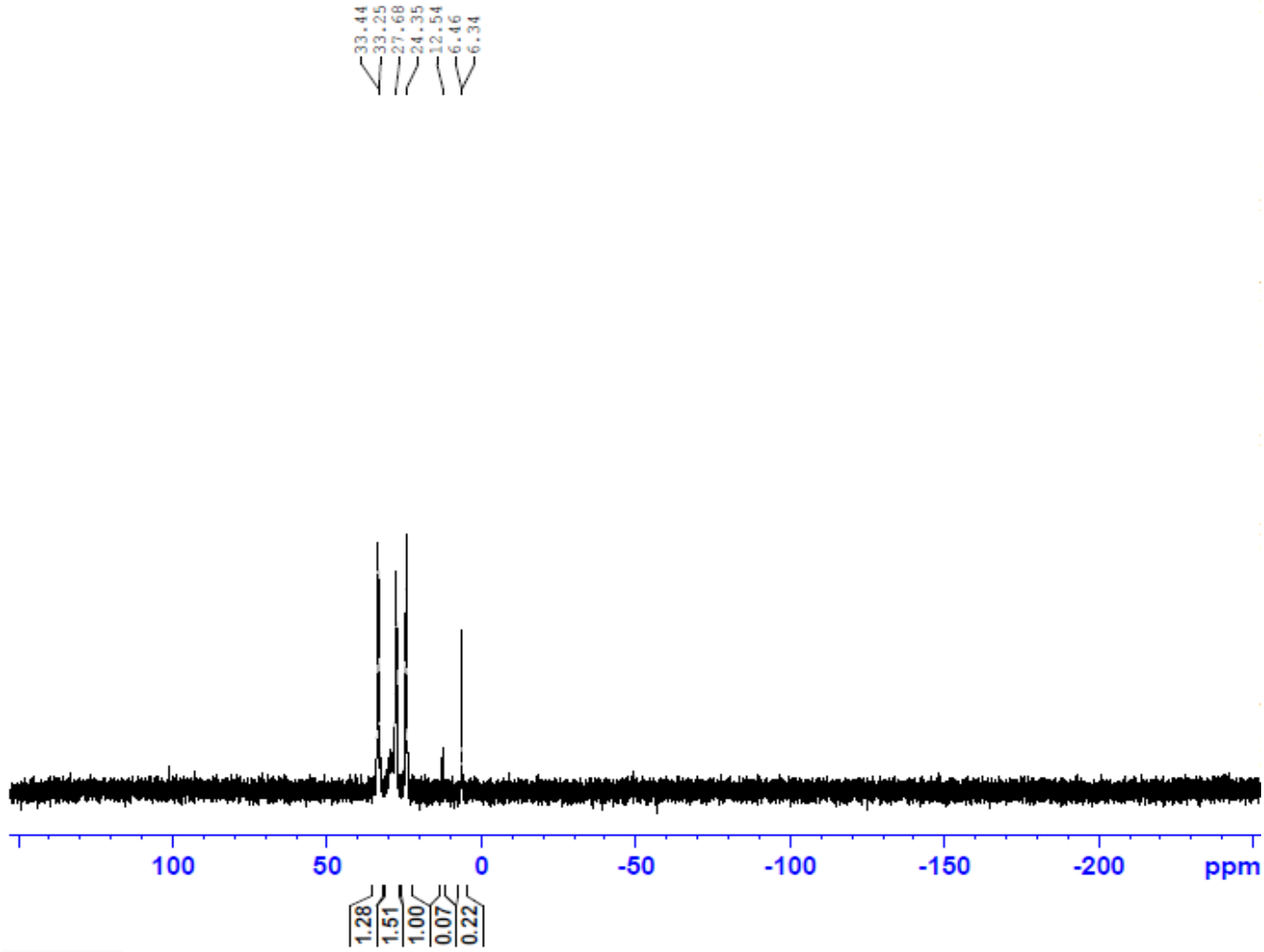


EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7c)'nin açılmış ^{31}P NMR spektrumu

235

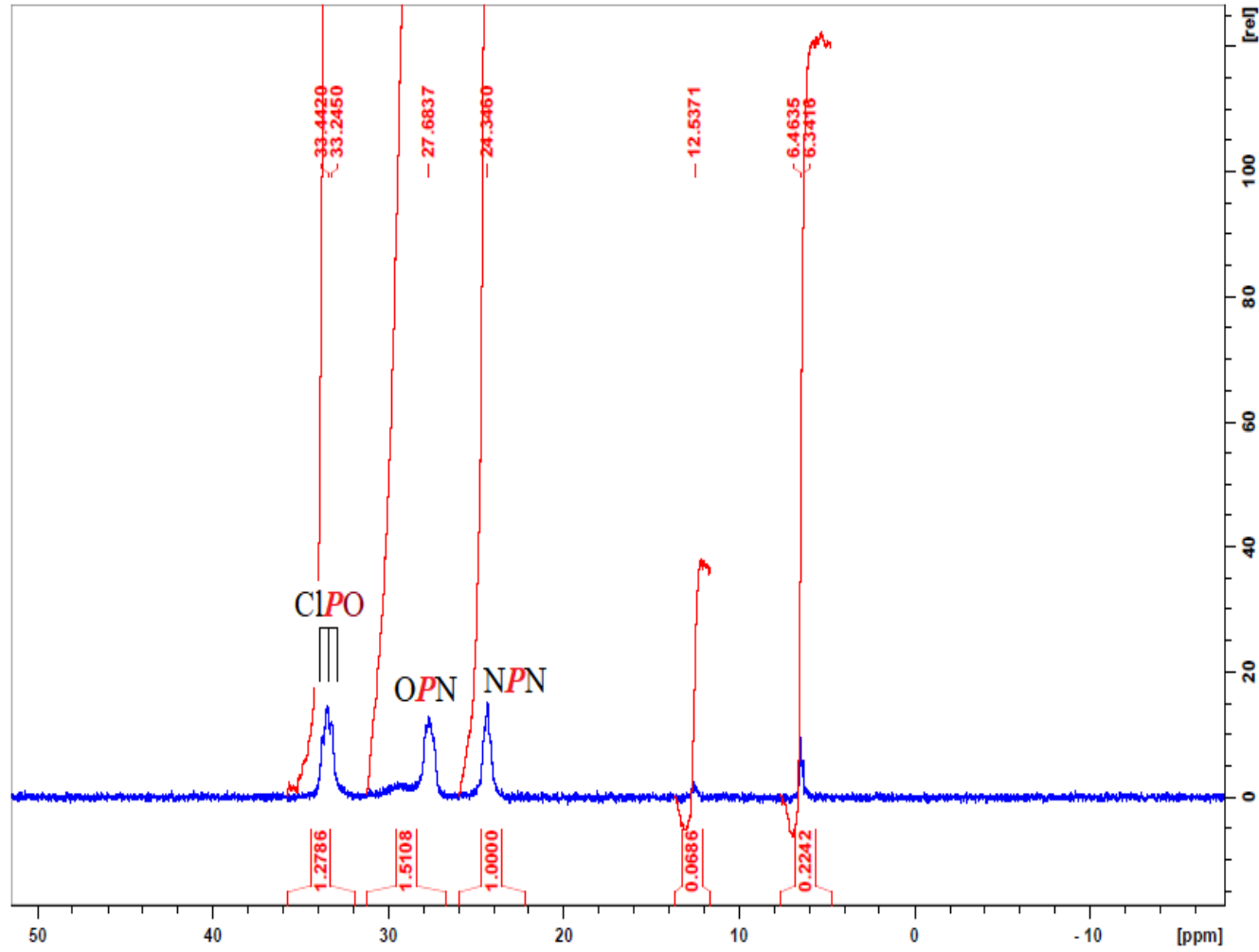


EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7d)'nin ^{31}P NMR spektrumu



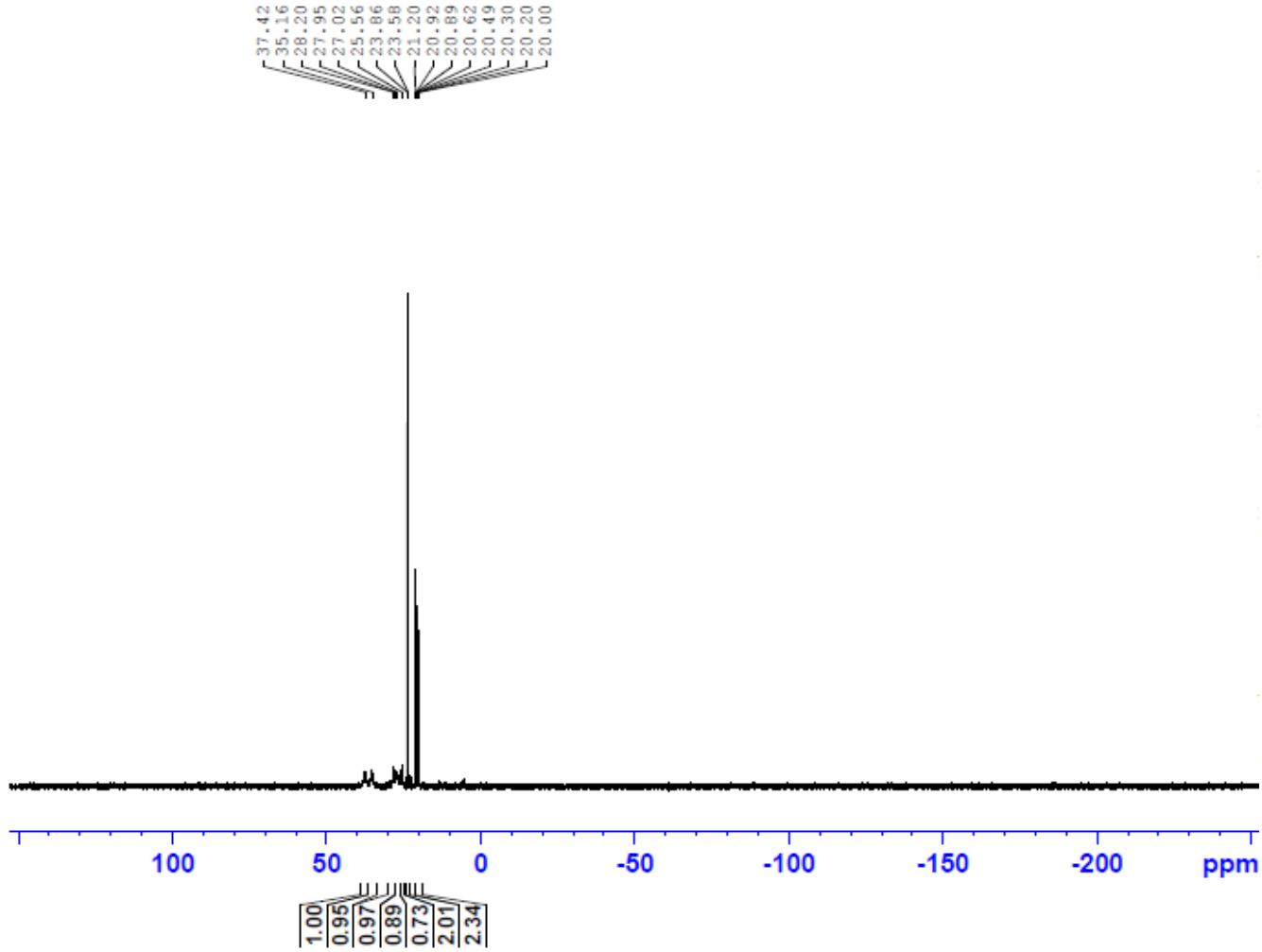
EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7d)'nin açılmış ^{31}P NMR spektrumu

237



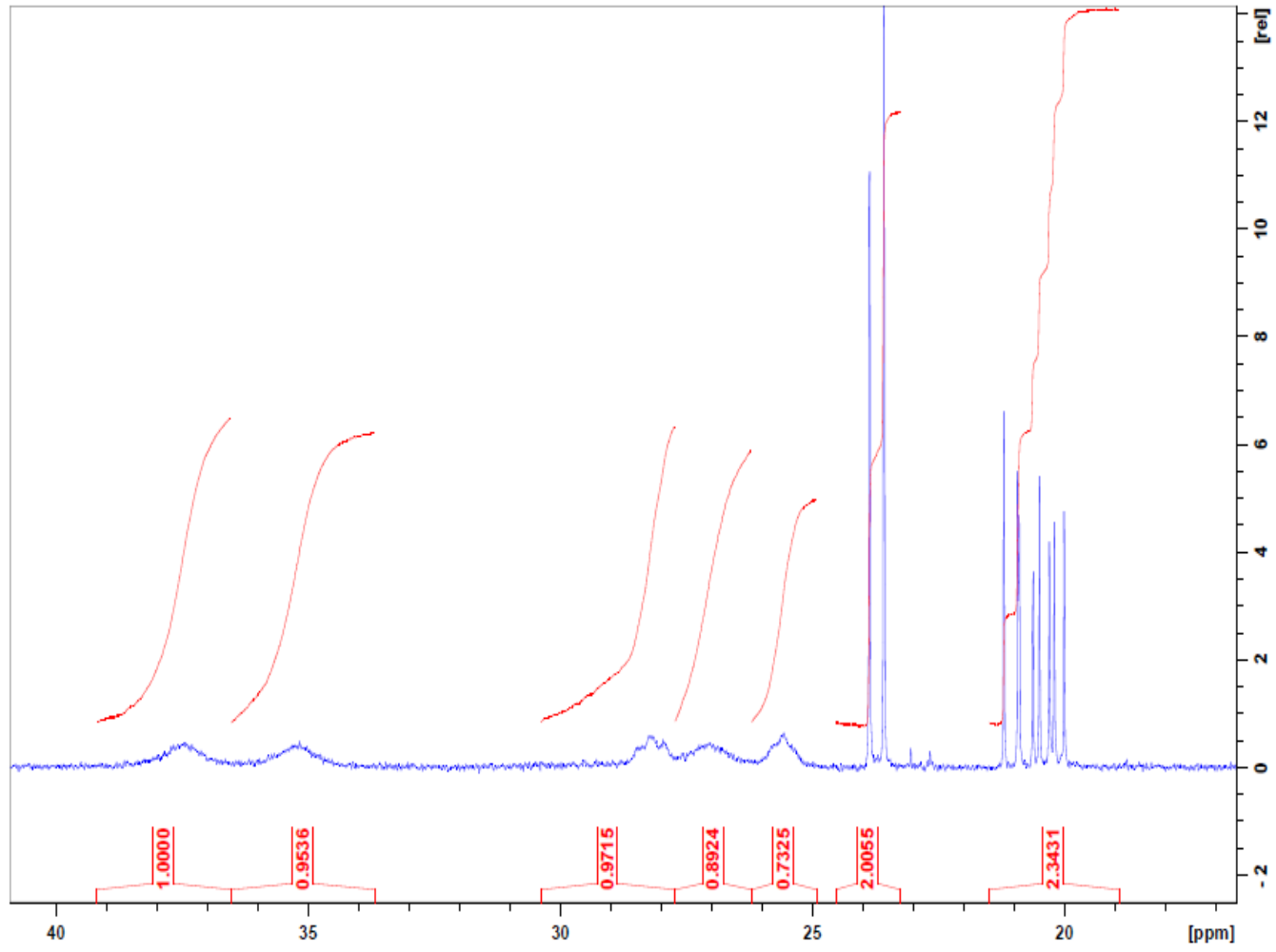
EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7e)'nin ^{31}P NMR spektrumu

238



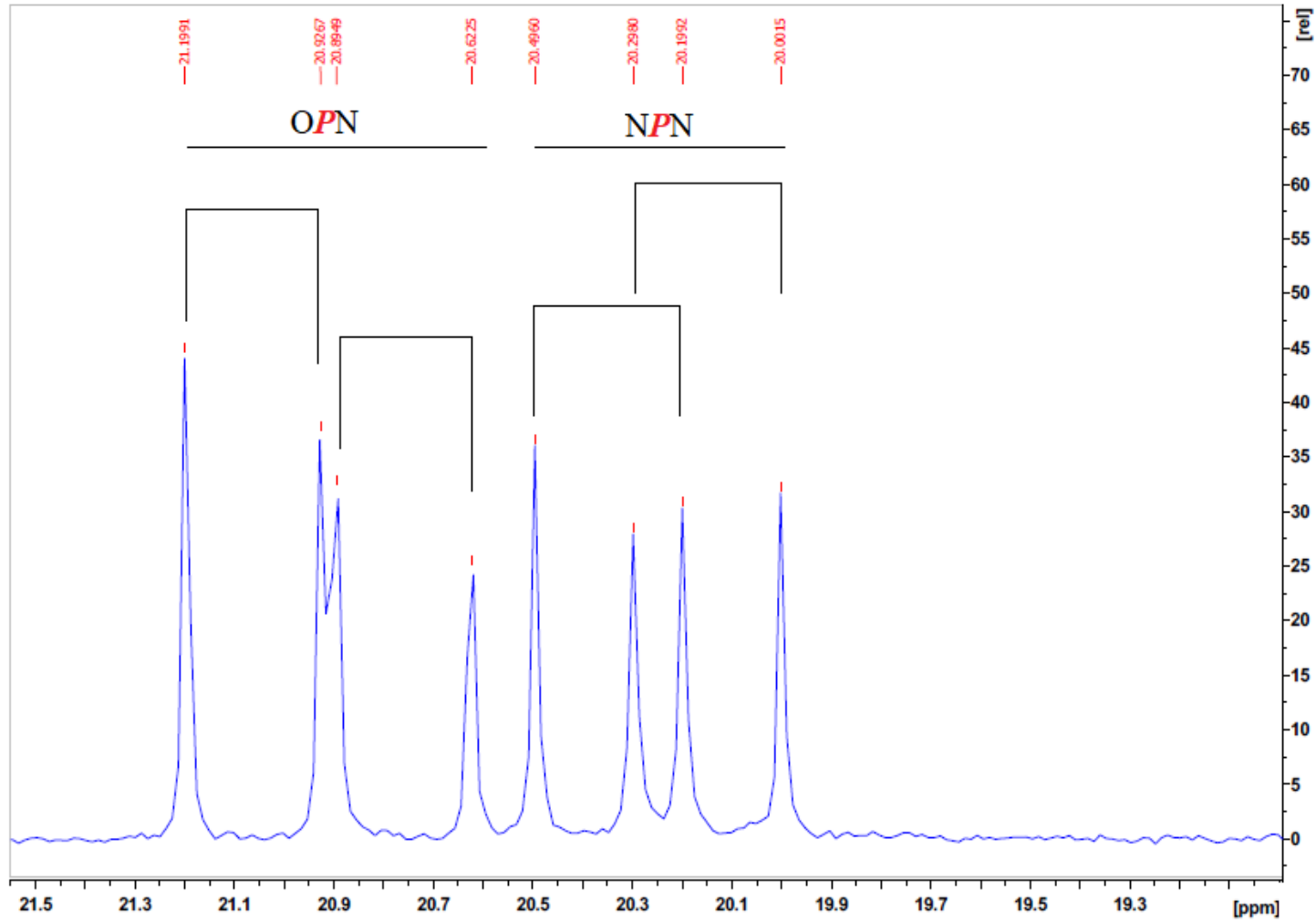
EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7e)'nin açılmış ^{31}P NMR spektrumu

239



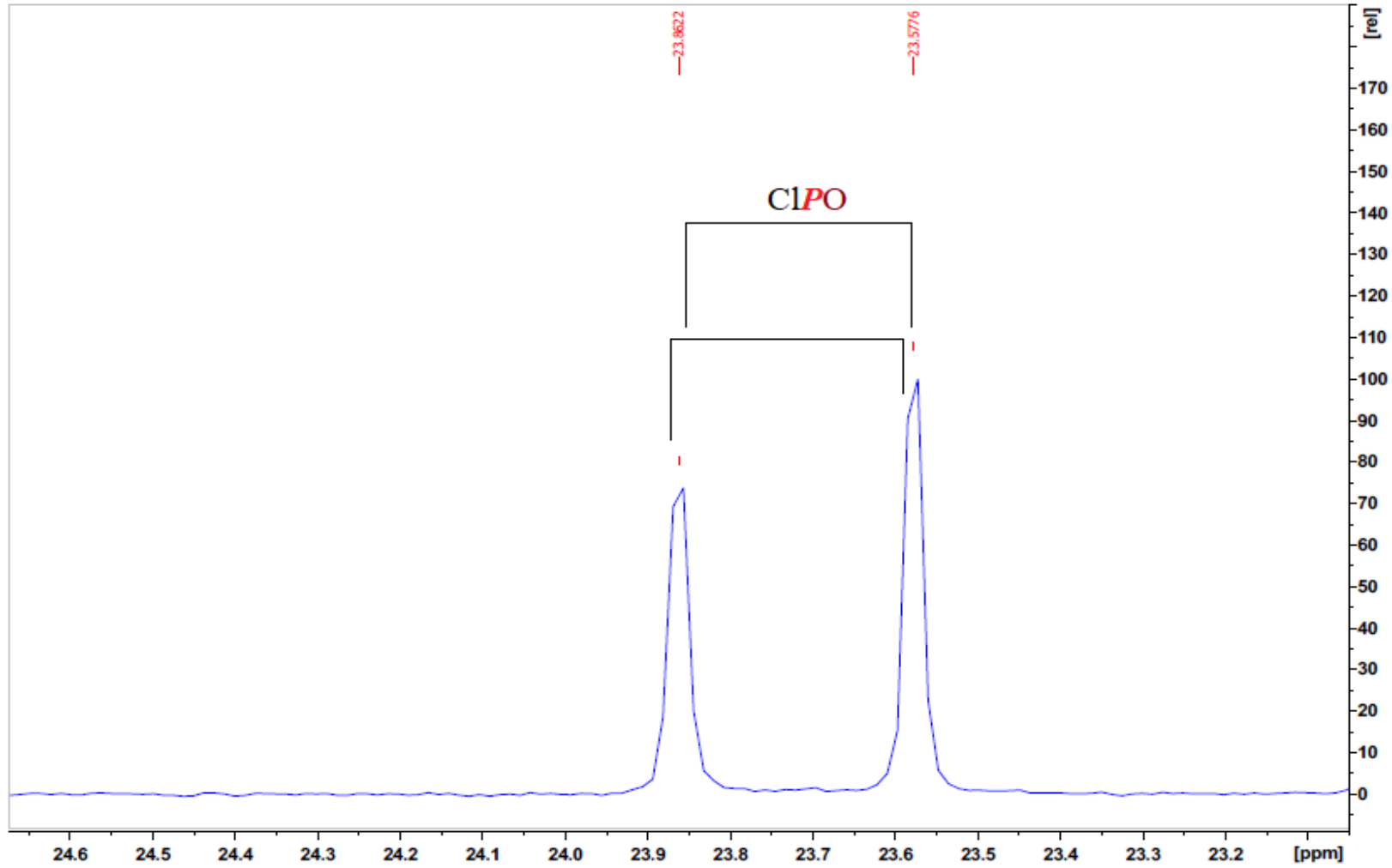
EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7e)'nin açılmış ^{31}P NMR spektrumu

240



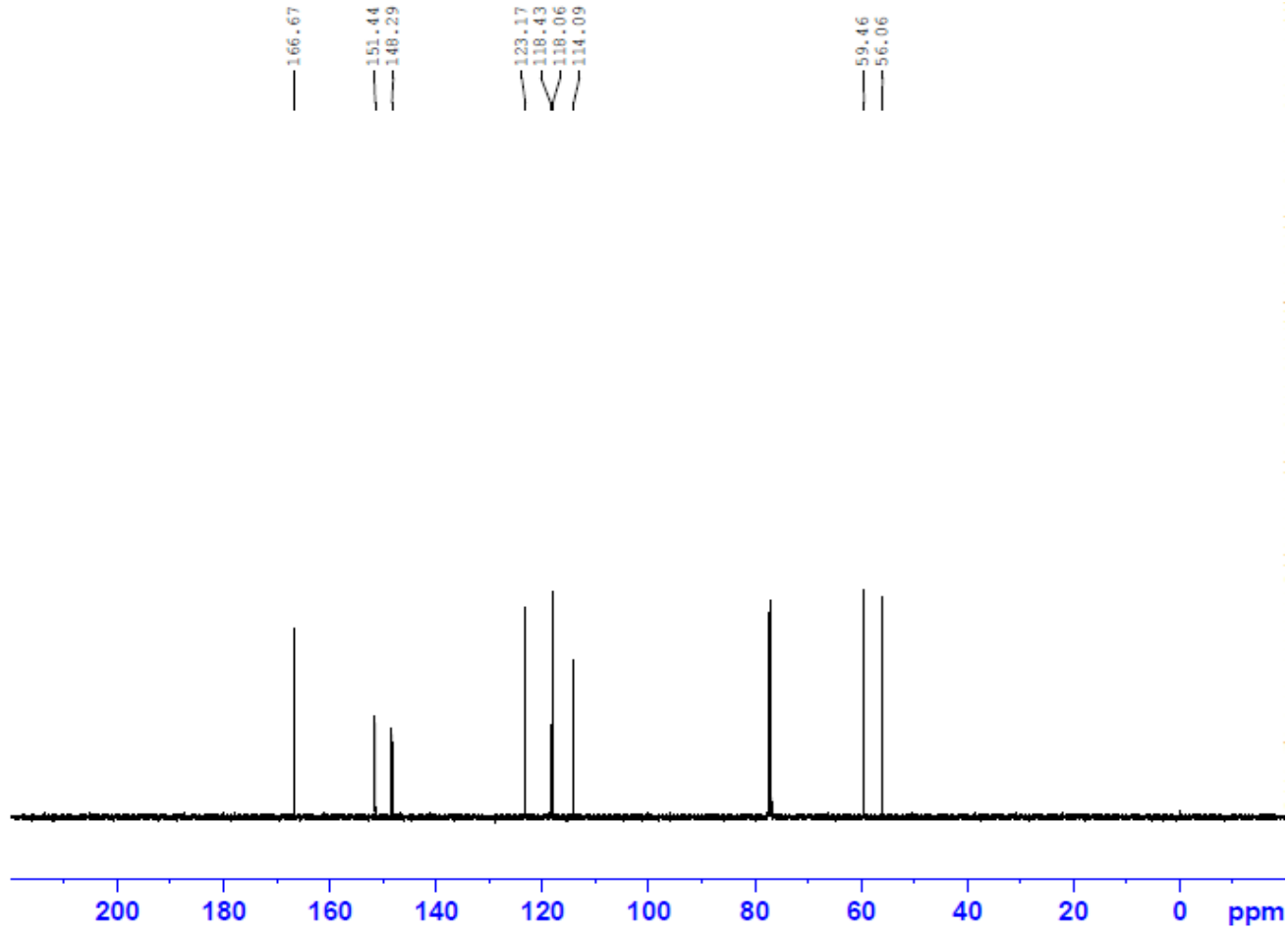
EK 3 ^{31}P NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7e)'nin açılmış ^{31}P NMR spektrumu

241

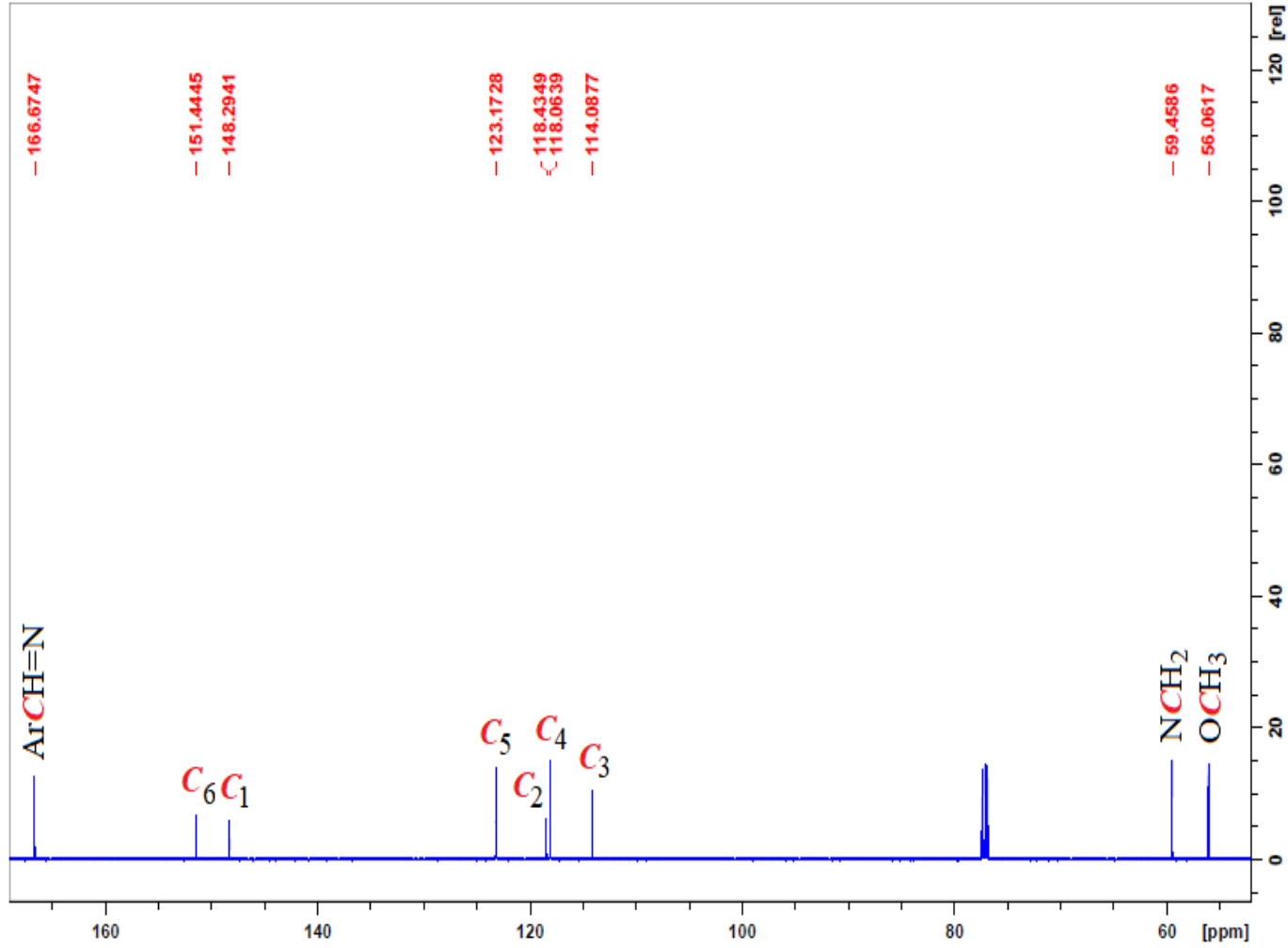


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları

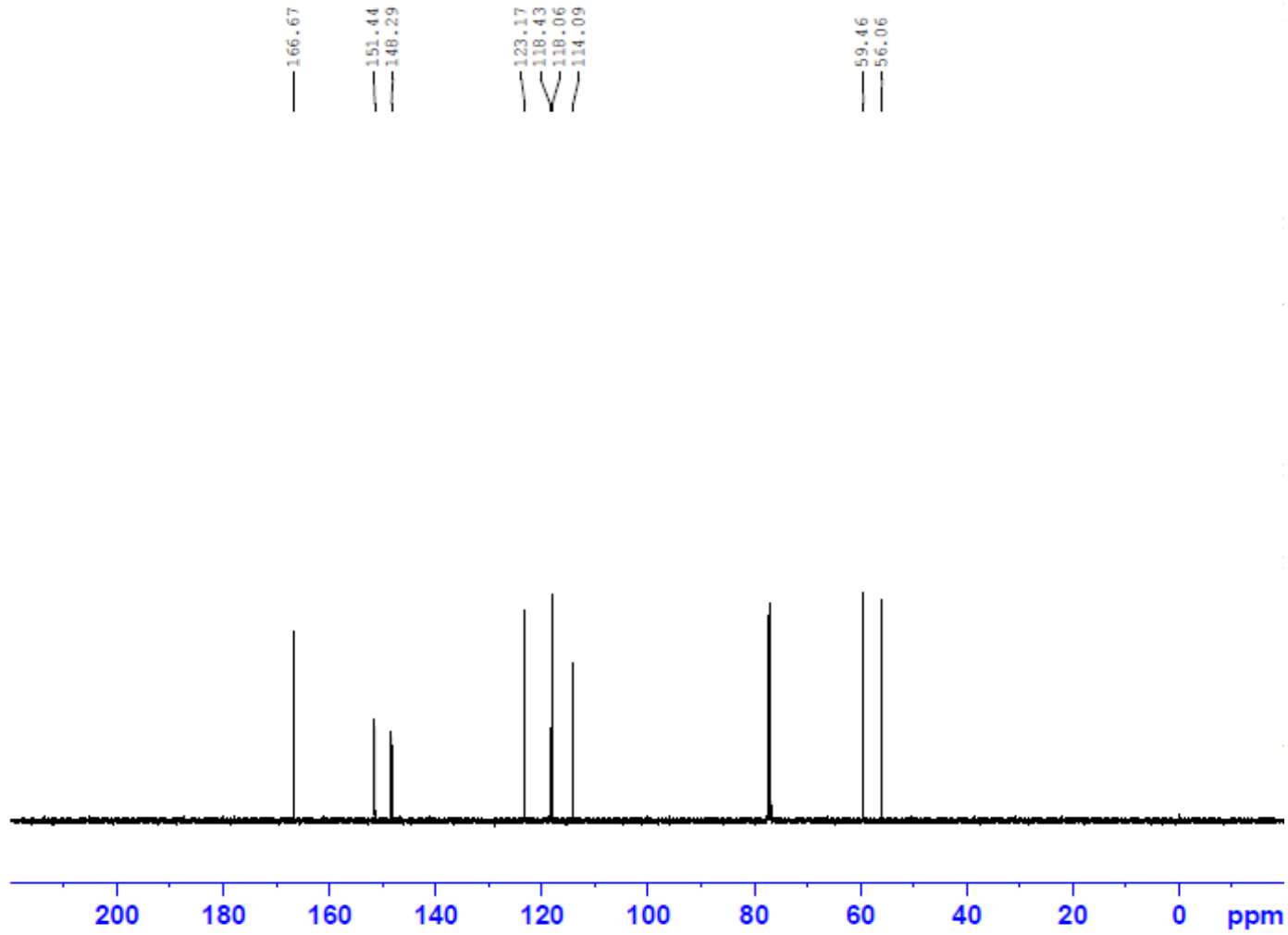
Bileşik (1a)'nın ^{13}C NMR spektrumu



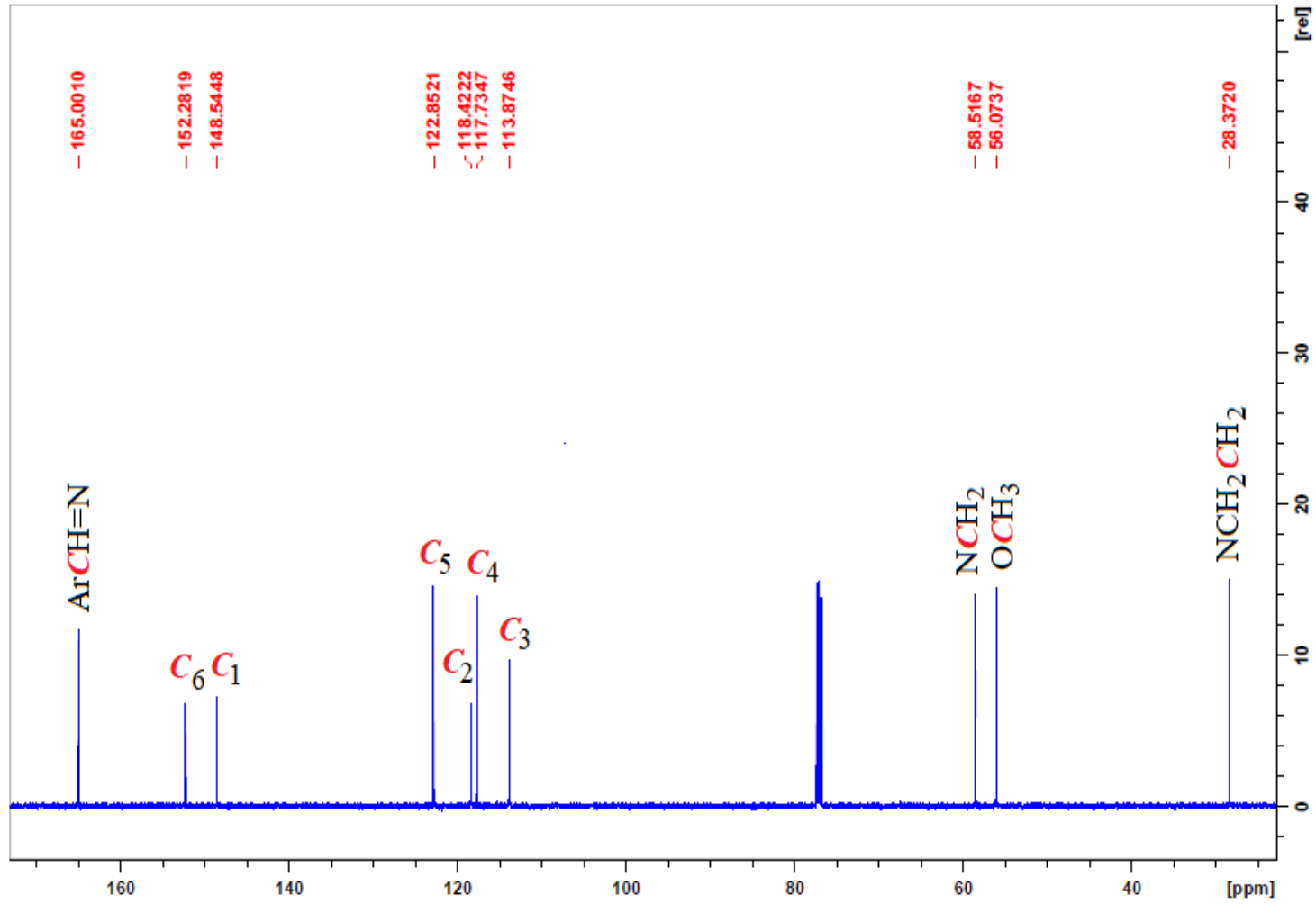
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**1a**)'nın açılmış ^{13}C NMR spektrumu



EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**1b**)'nin ^{13}C NMR spektrumu

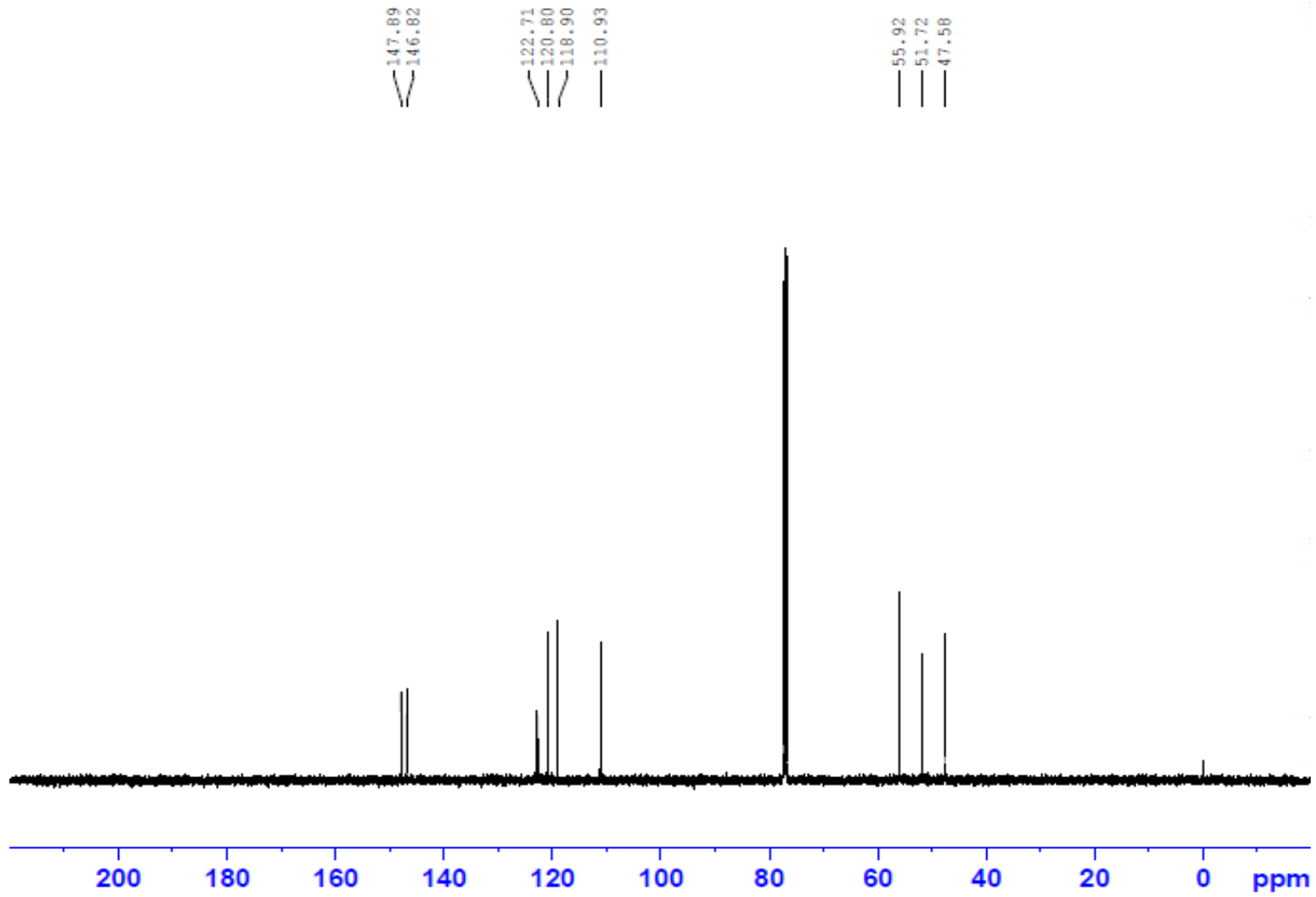


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**1b**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu



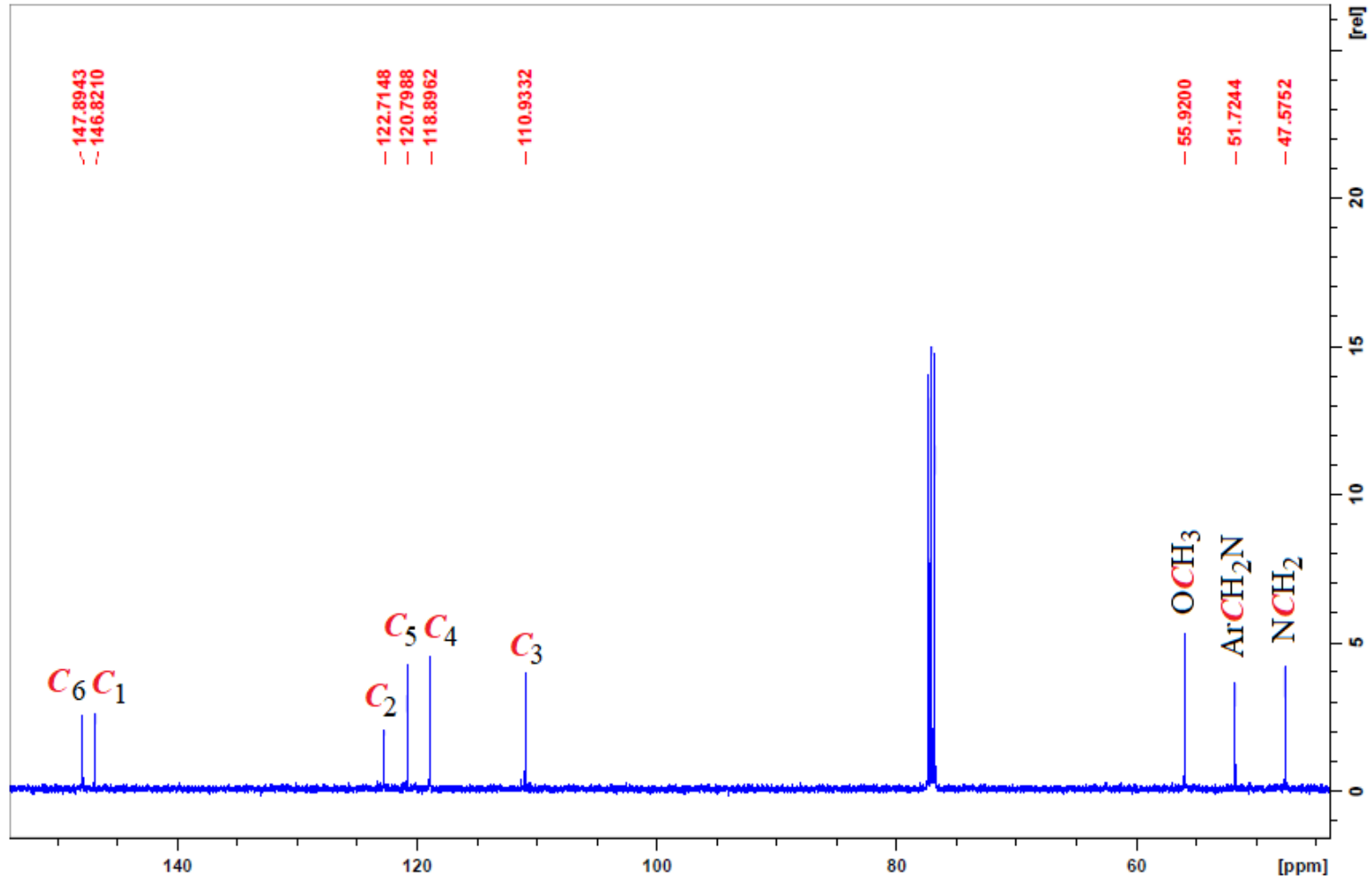
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**2a**)'nın ^{13}C NMR spektrumu

246

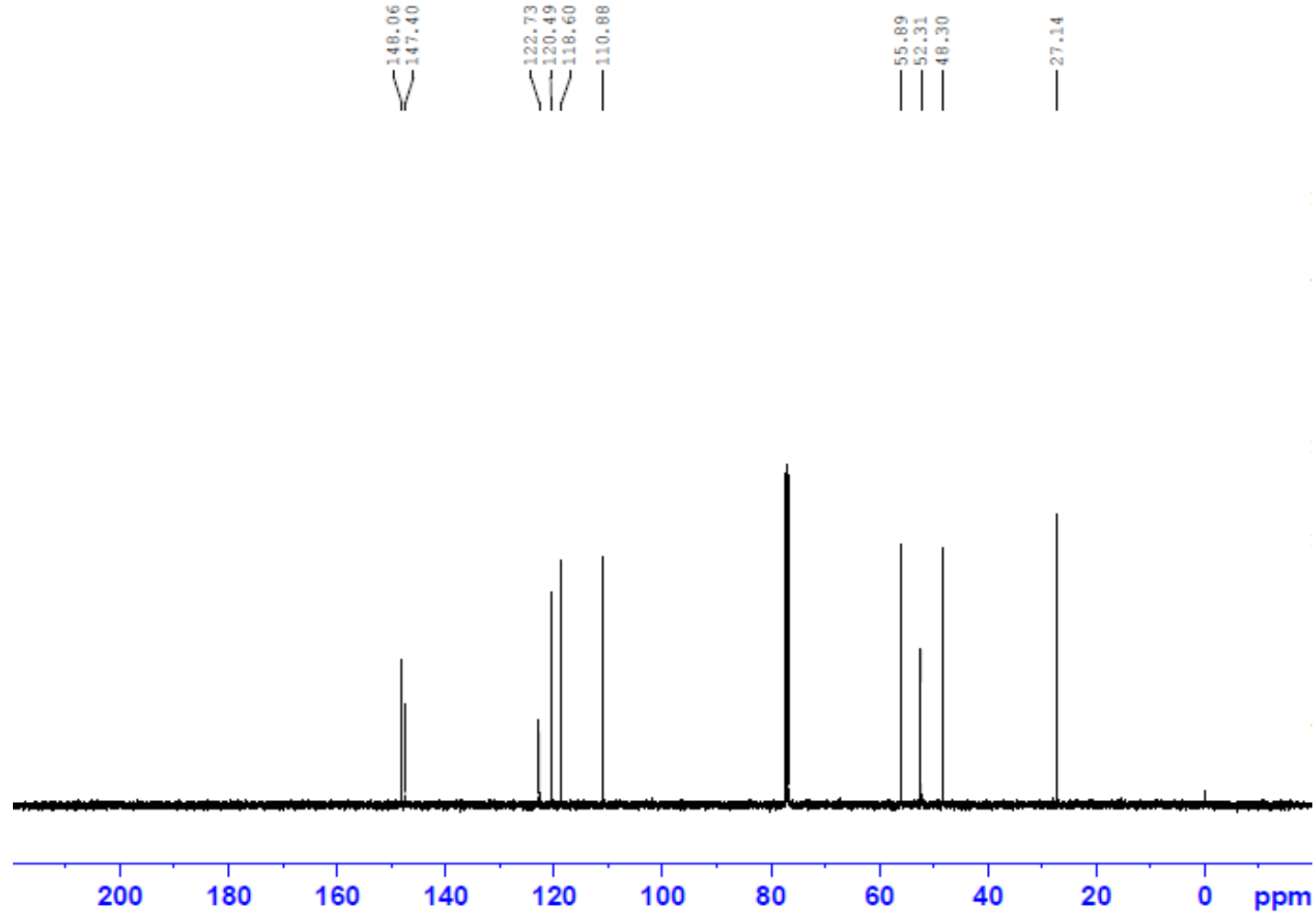


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**2a**)'nın açılmış ^{13}C NMR spektrumu

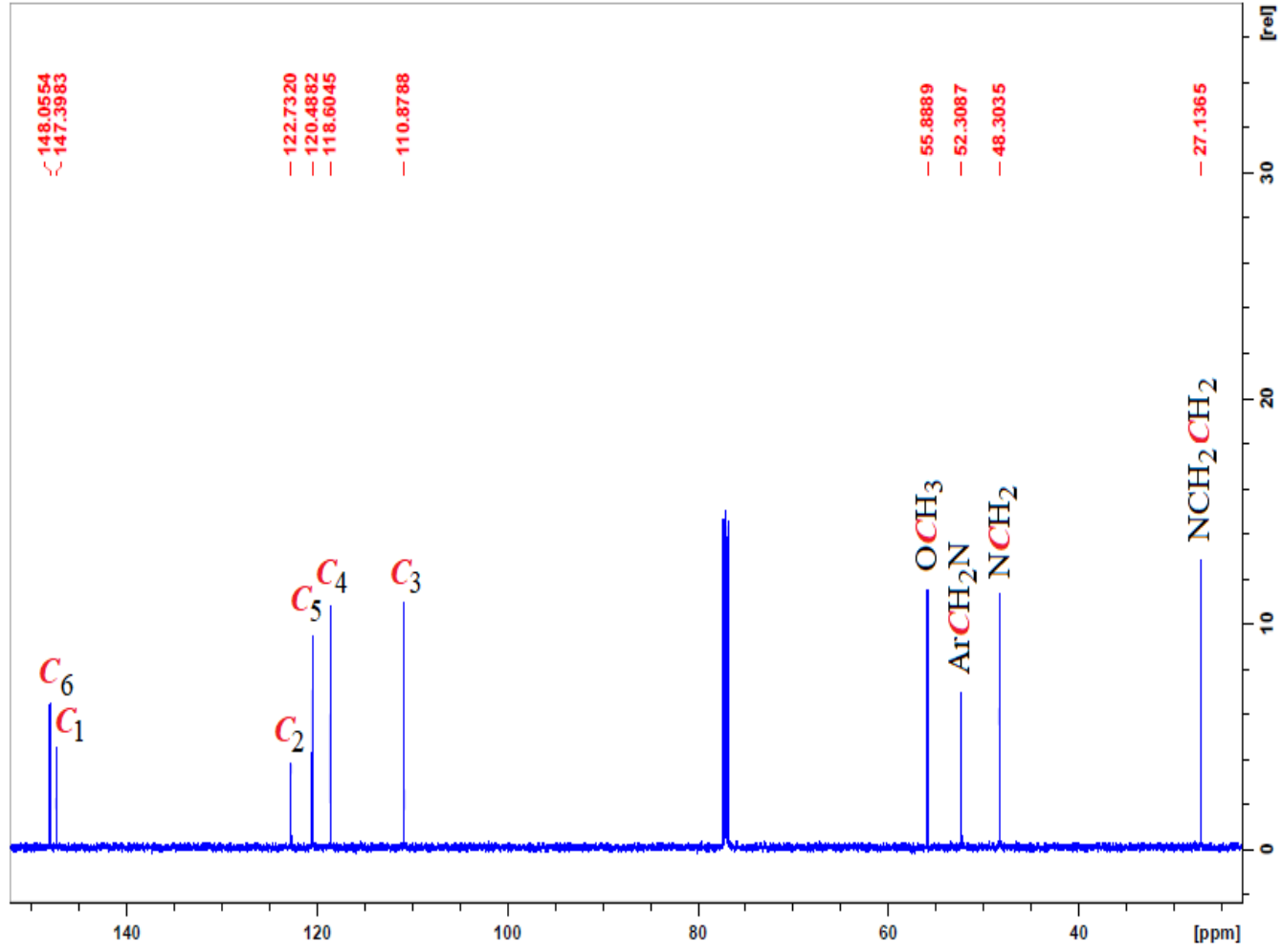
247



EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**2b**)'nin ^{13}C NMR spektrumu

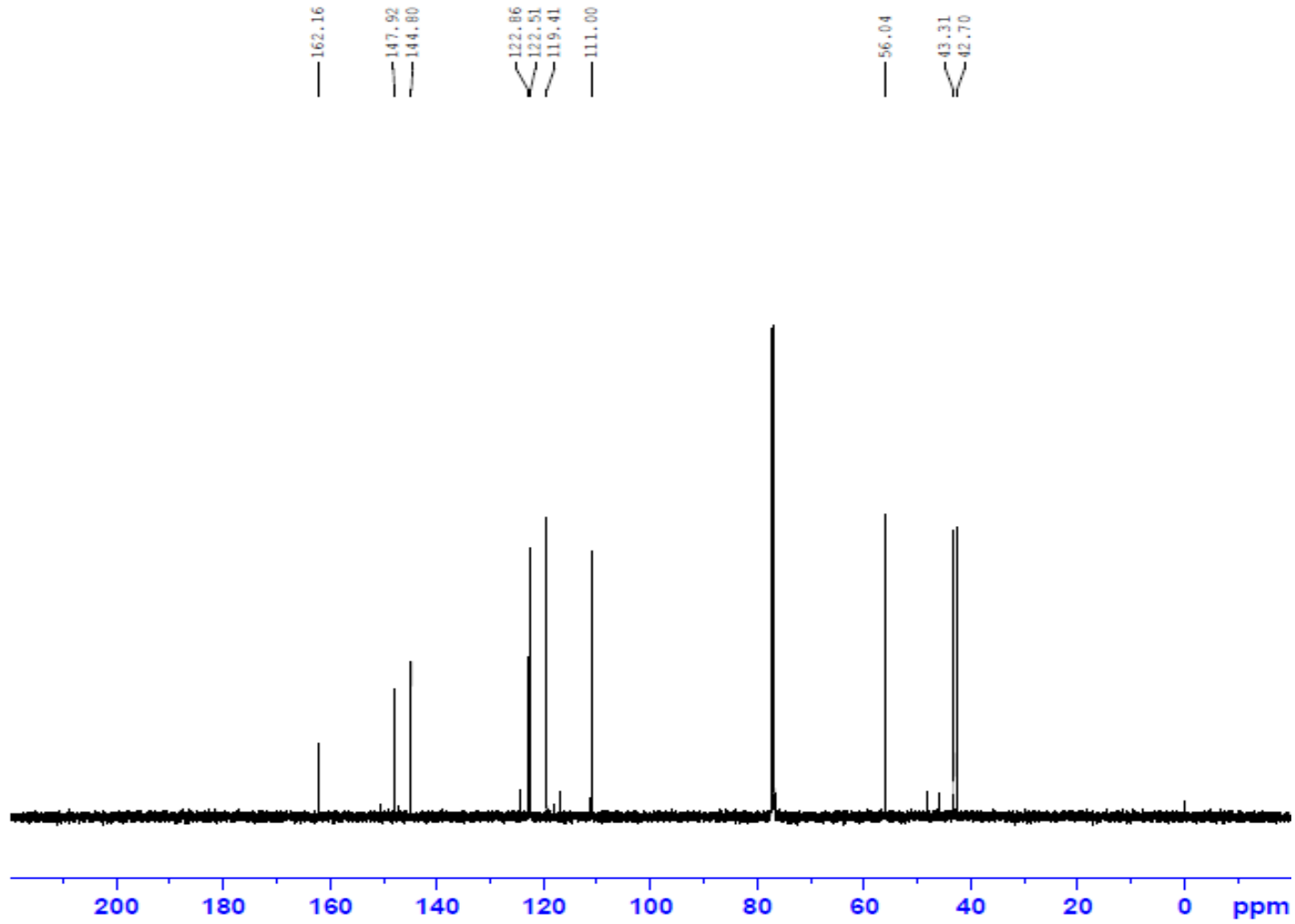


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**2b**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

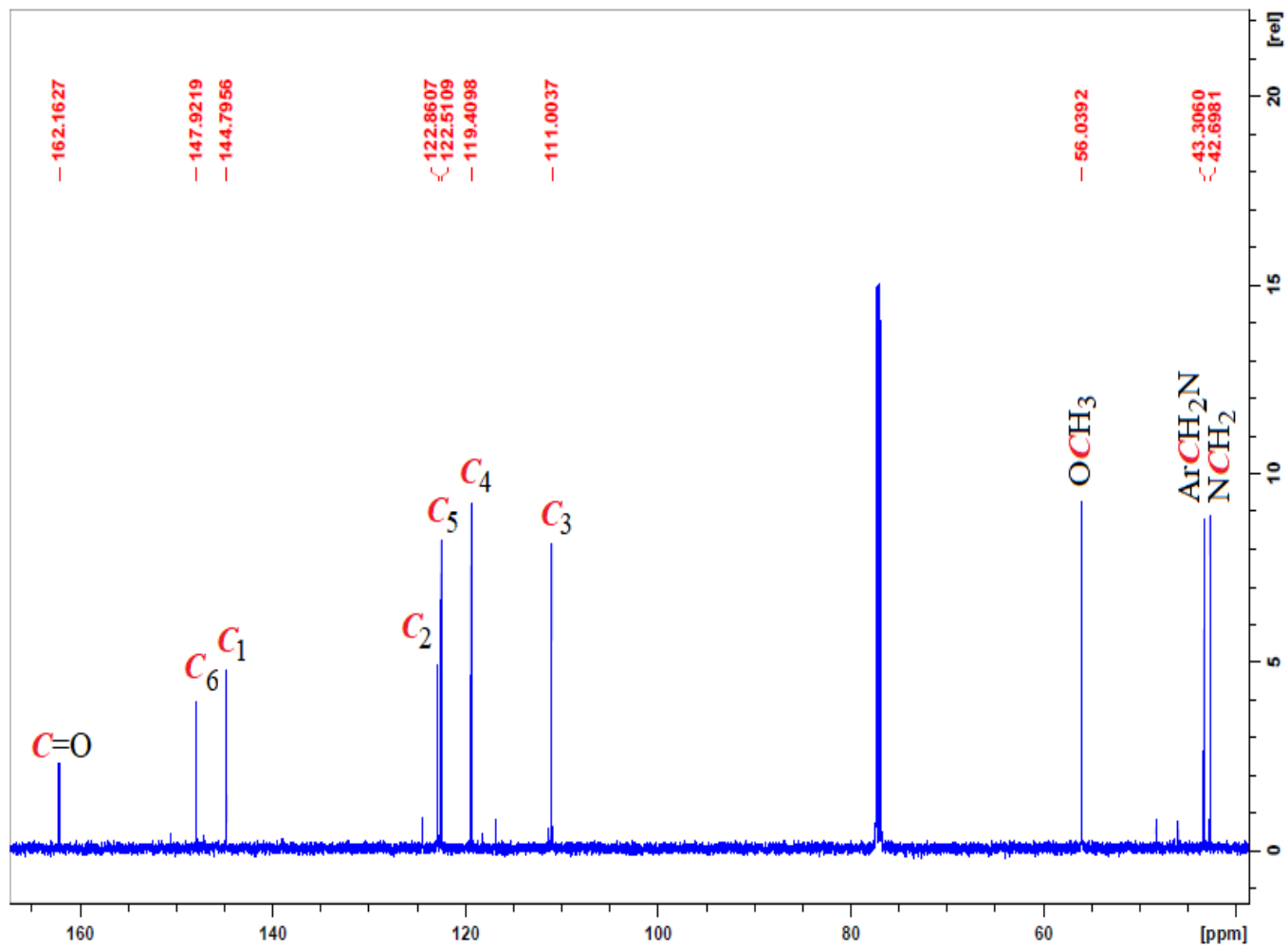


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**3a**)'nın ^{13}C NMR spektrumu

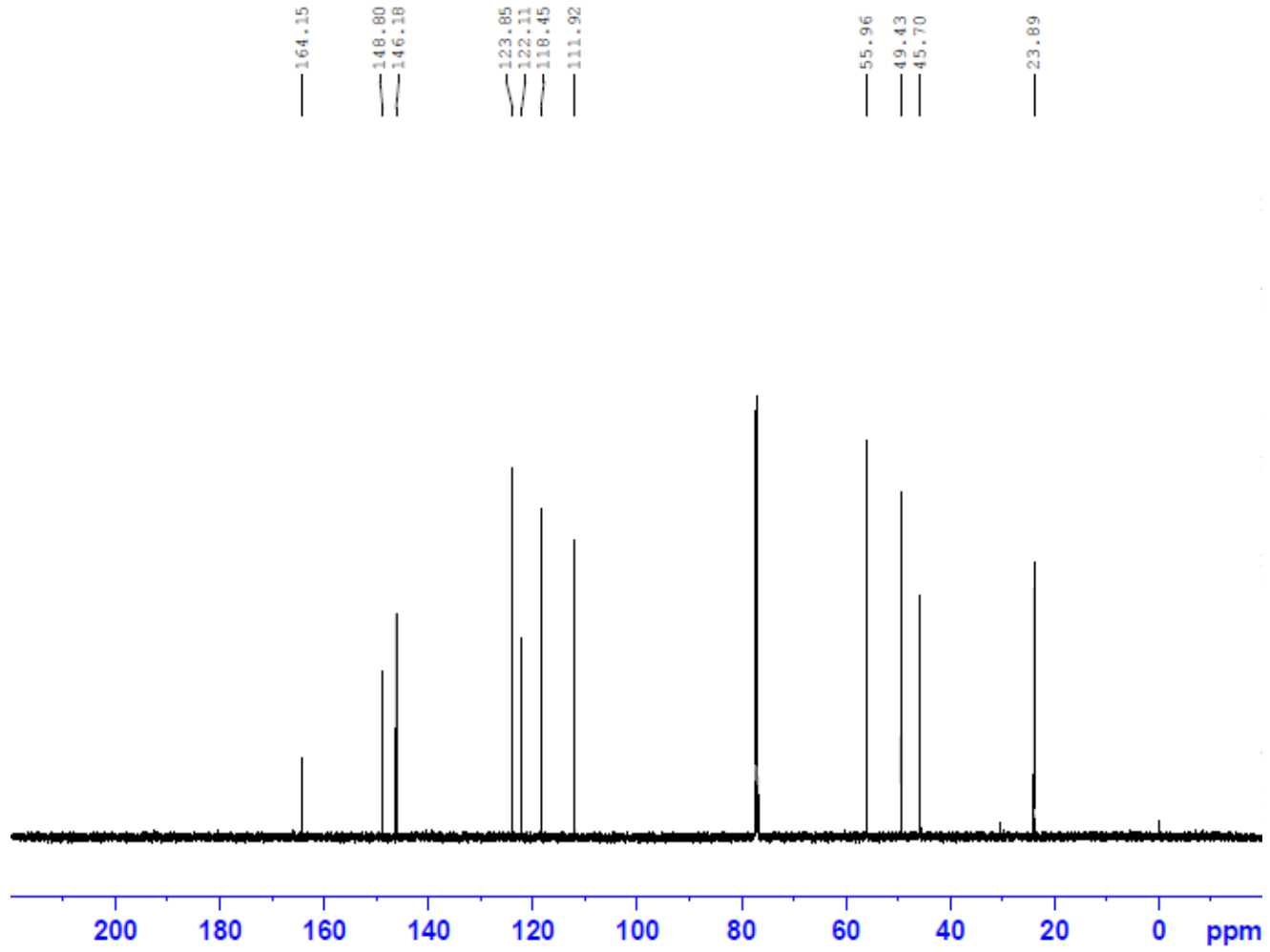
250



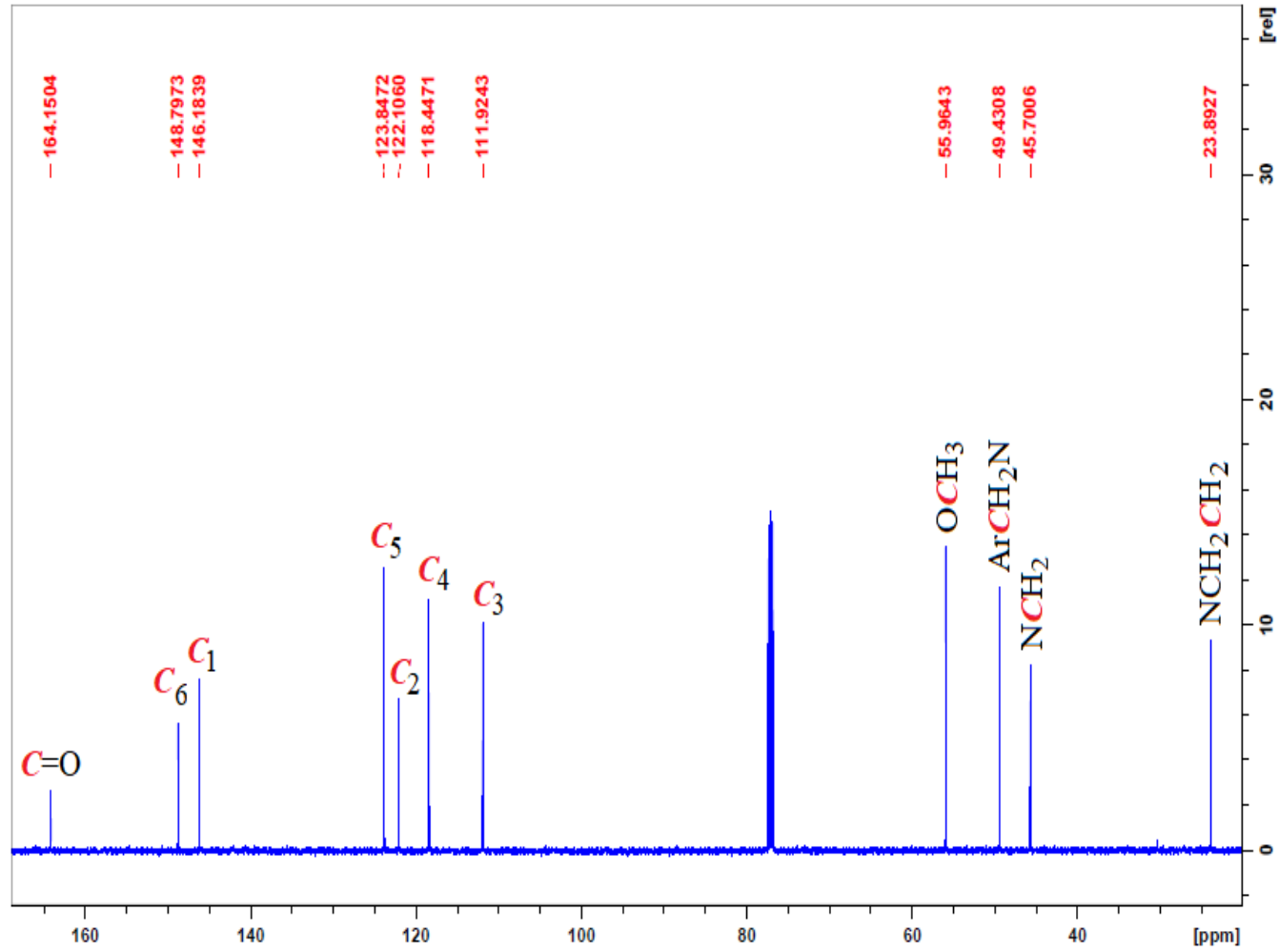
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**3a**)'nın açılmış ^{13}C NMR spektrumu



EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**3b**)'nin ^{13}C NMR spektrumu

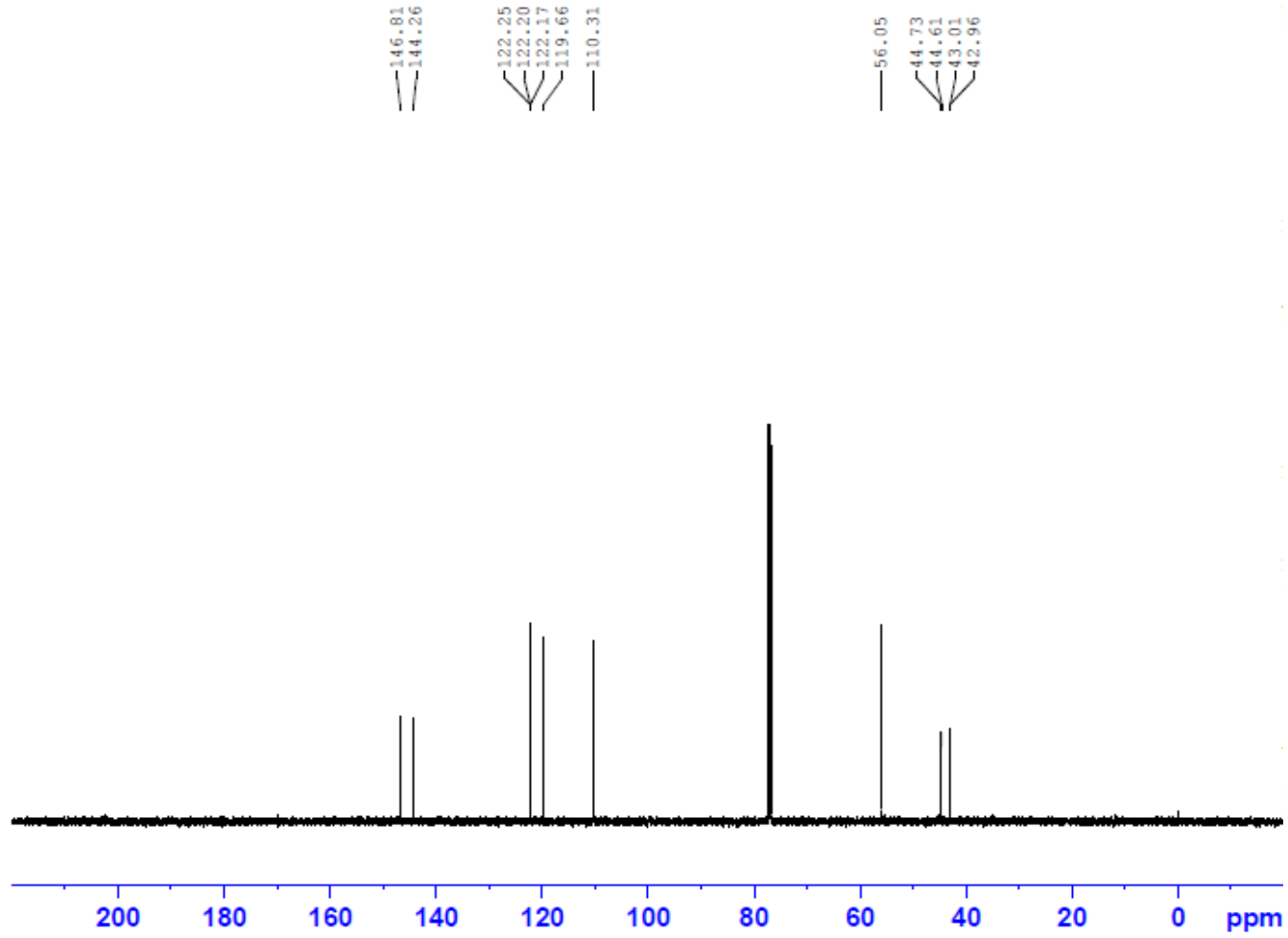


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**3b**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu



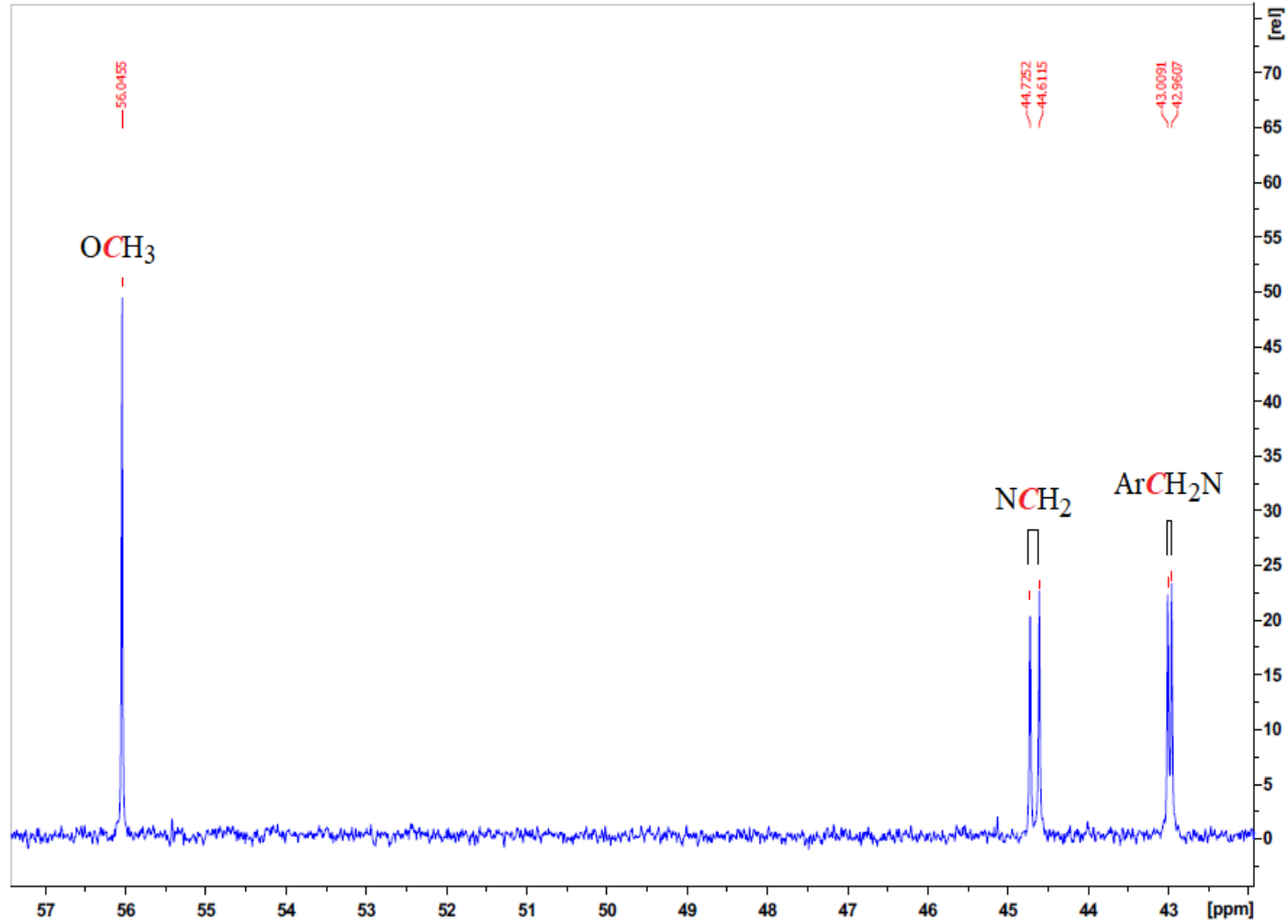
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (4)'ün ^{13}C NMR spektrumu

254



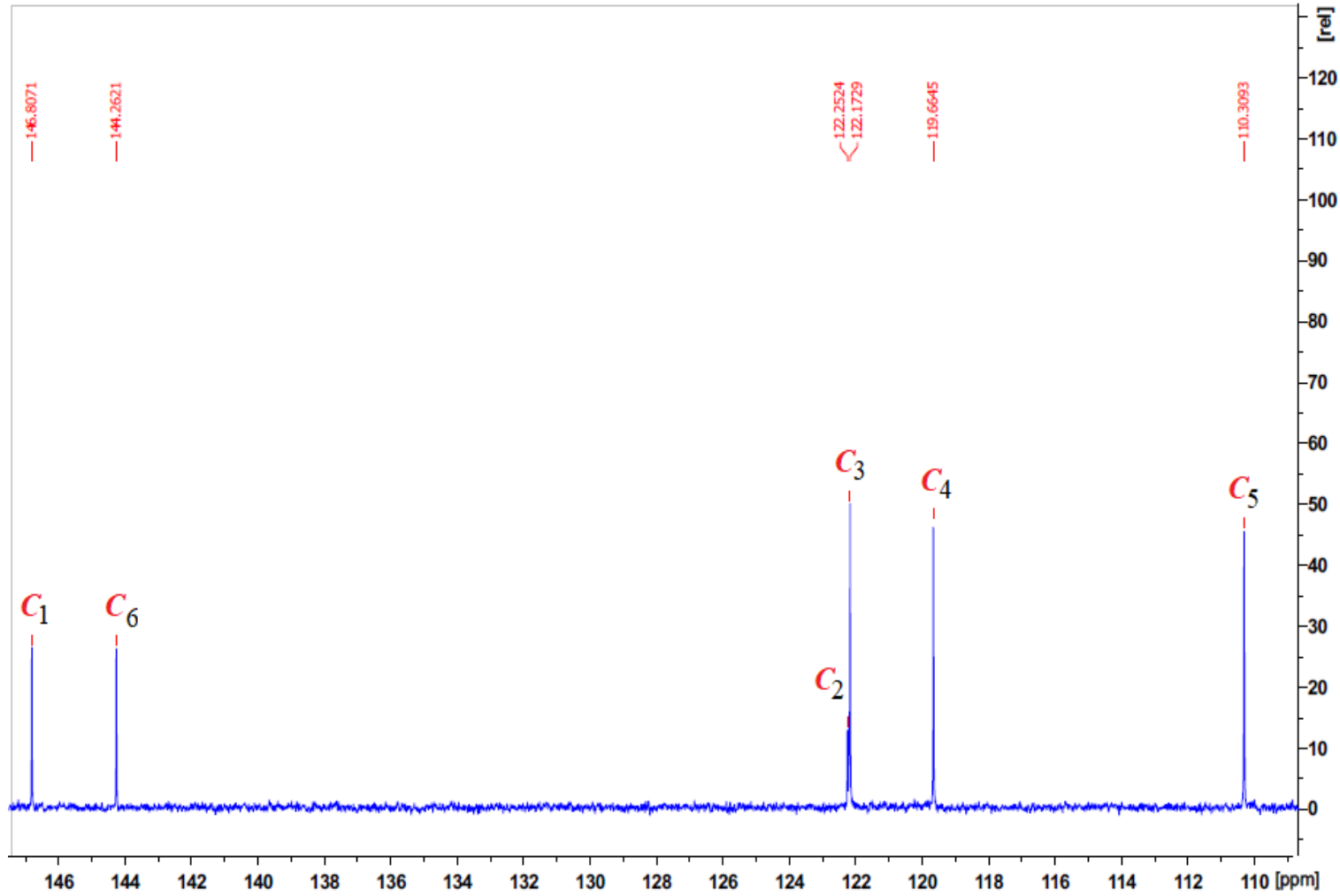
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (4)'ün açılmış ^{13}C NMR spektrumu

255



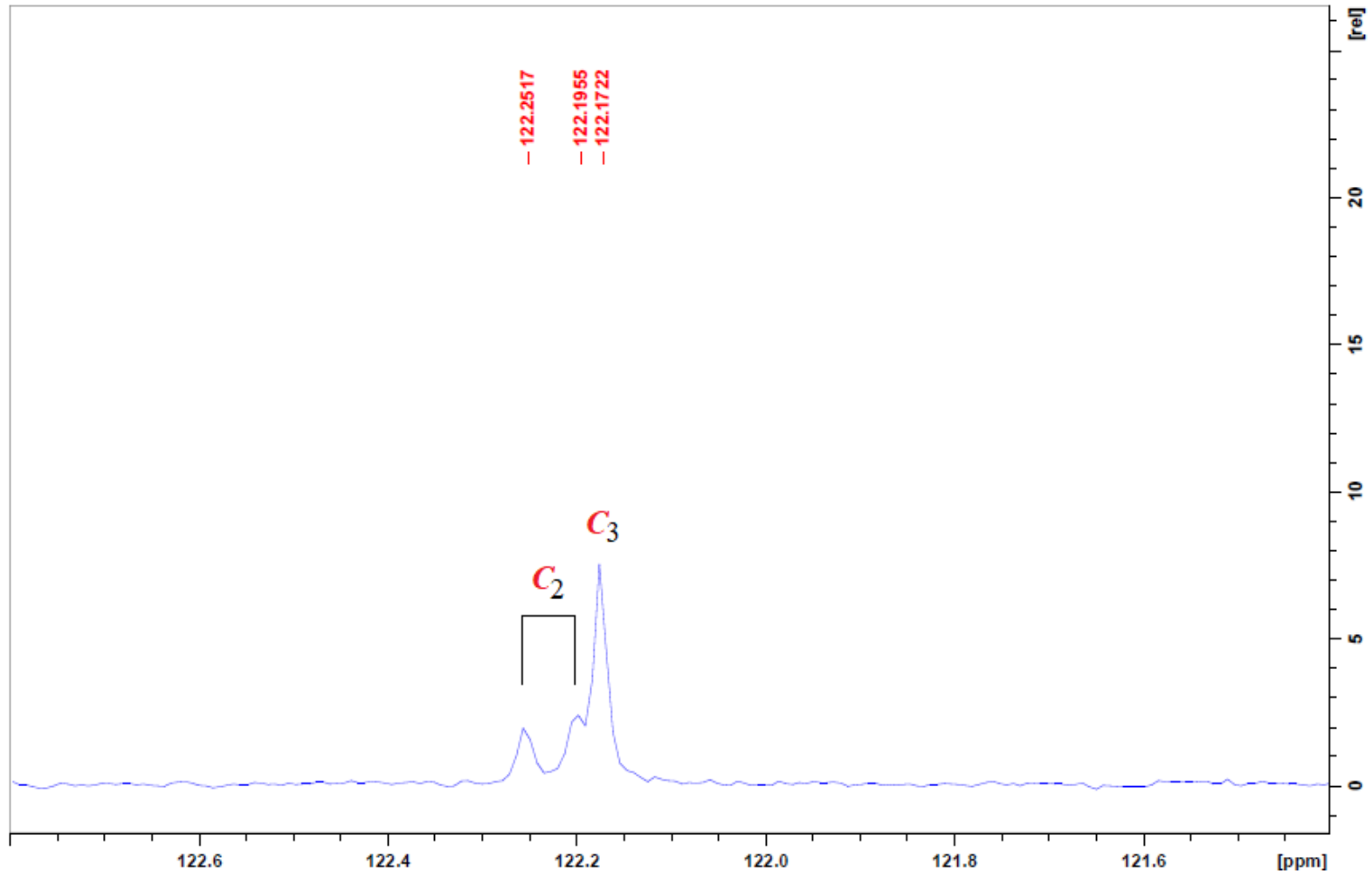
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (4)'ün açılmış ^{13}C NMR spektrumu

256



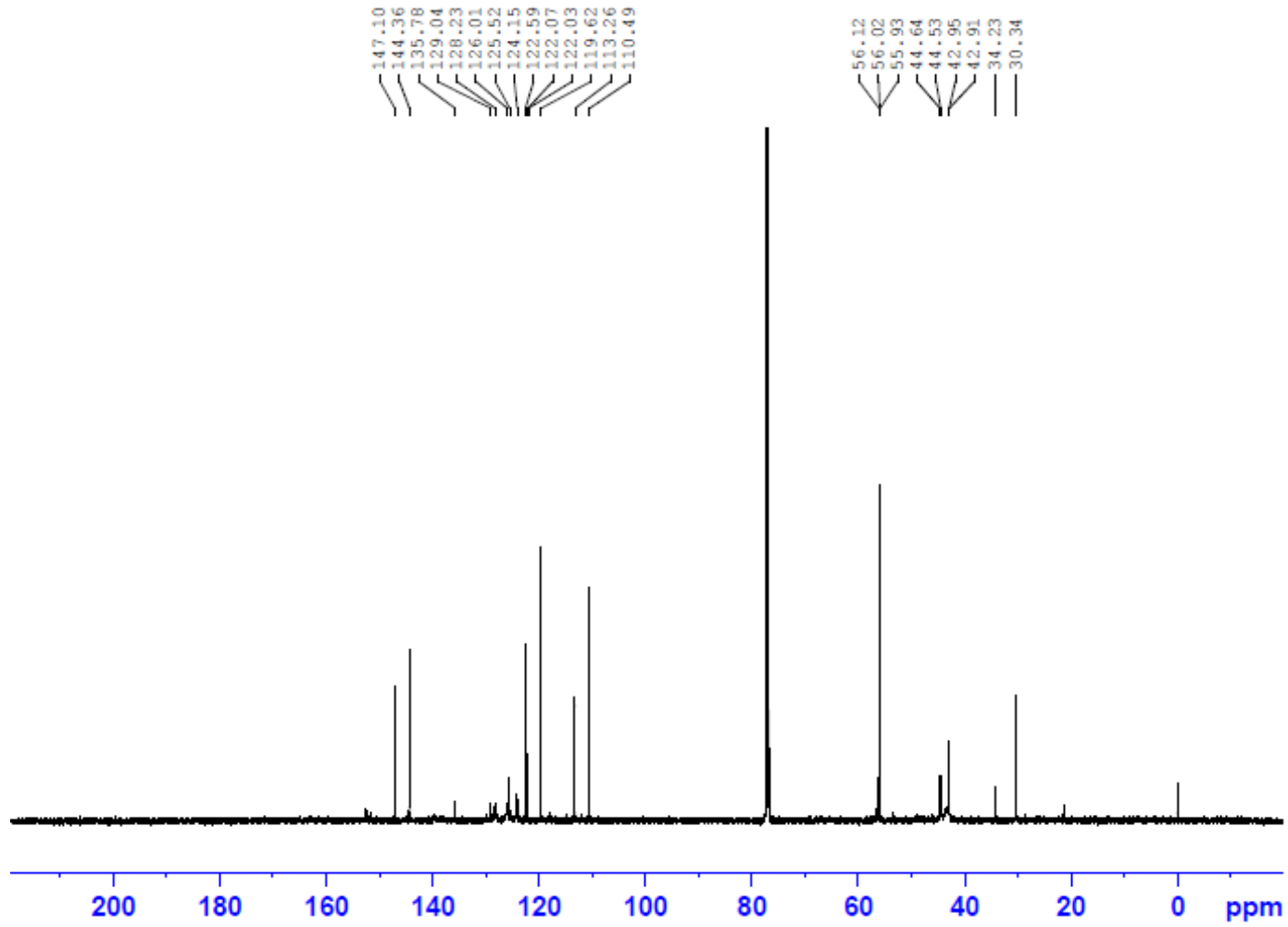
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (4)'ün açılmış ^{13}C NMR spektrumu

257



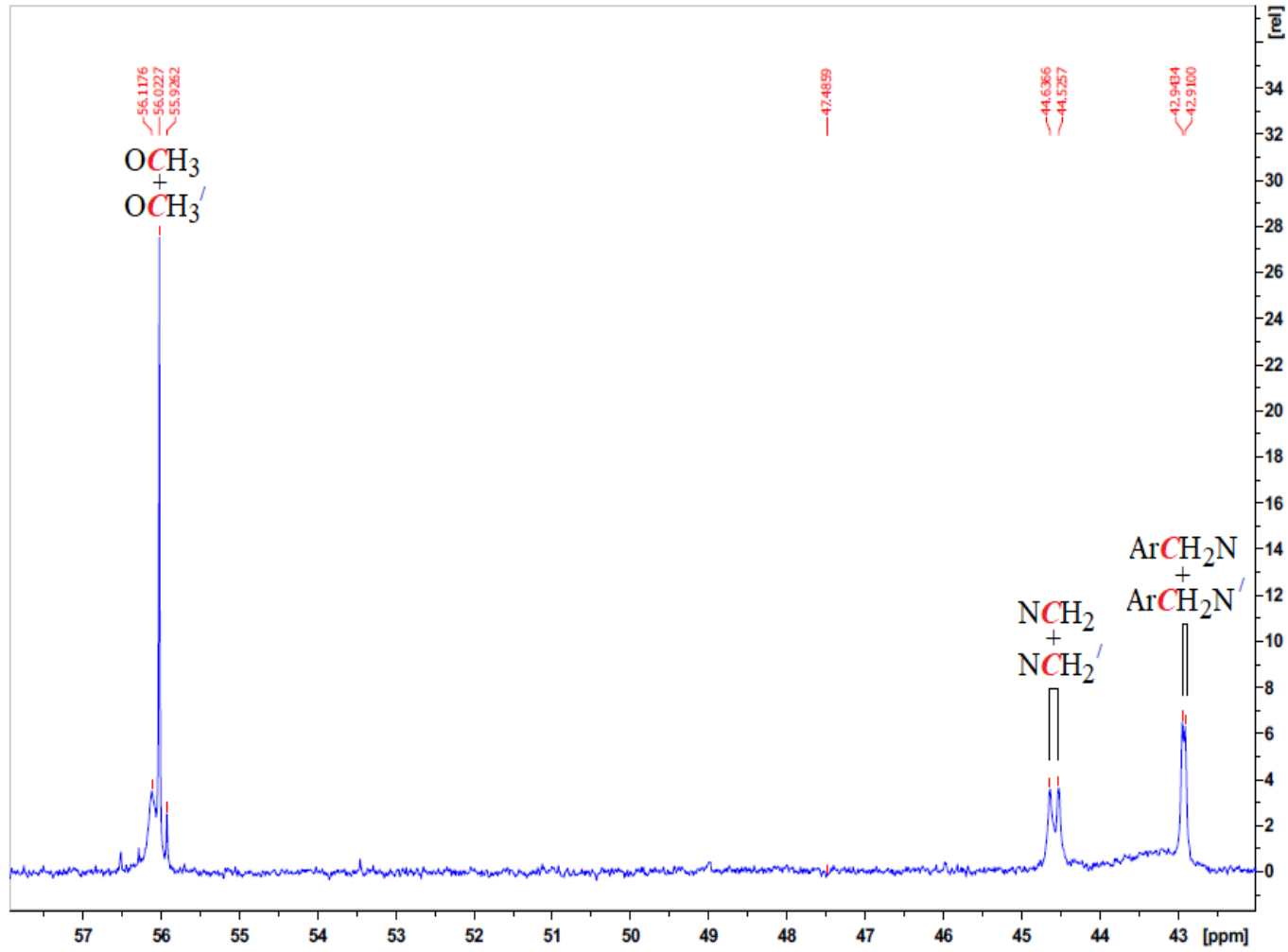
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (5)'in ^{13}C NMR spektrumu

258

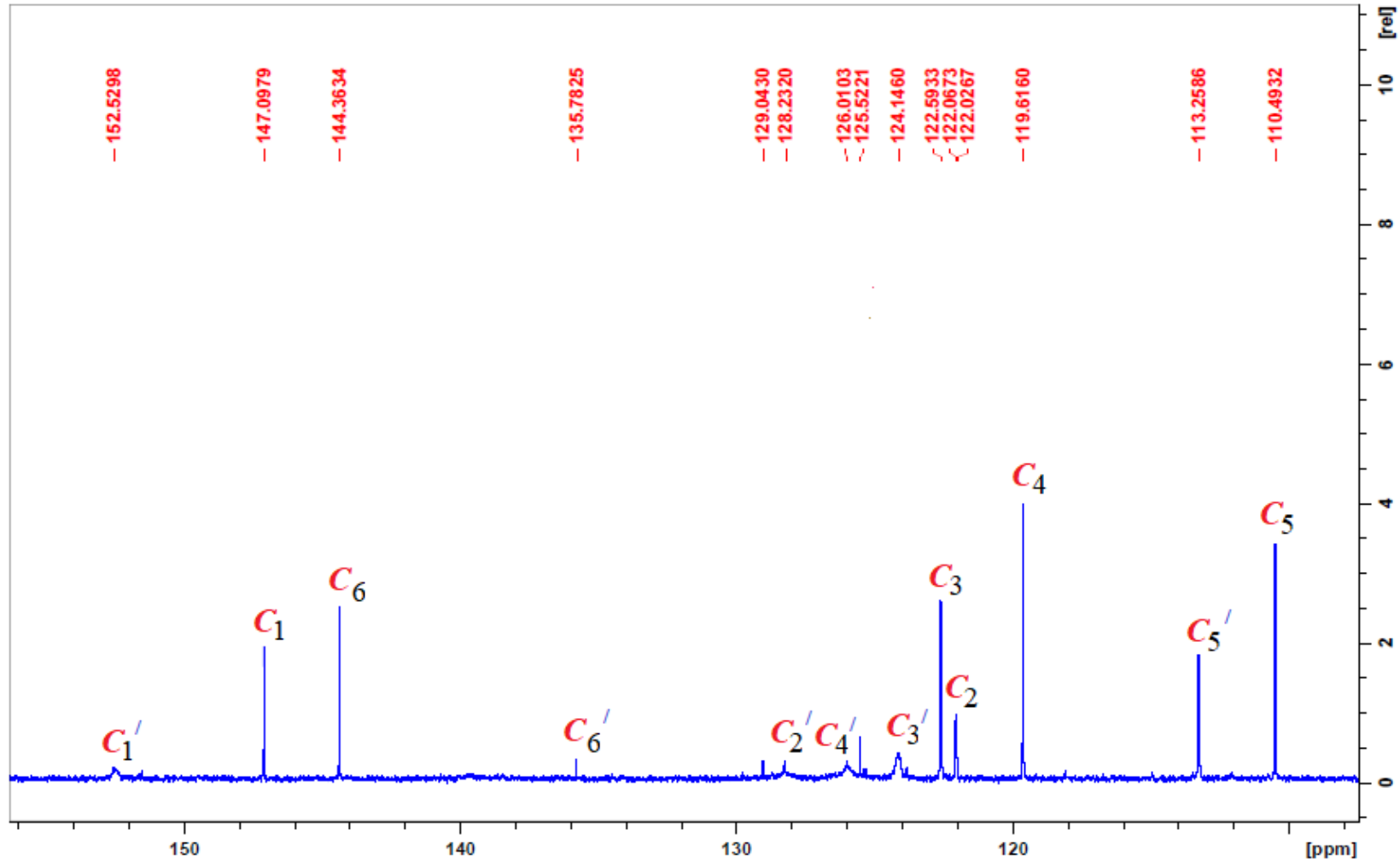


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (5)'in açılmış ^{13}C NMR spektrumu

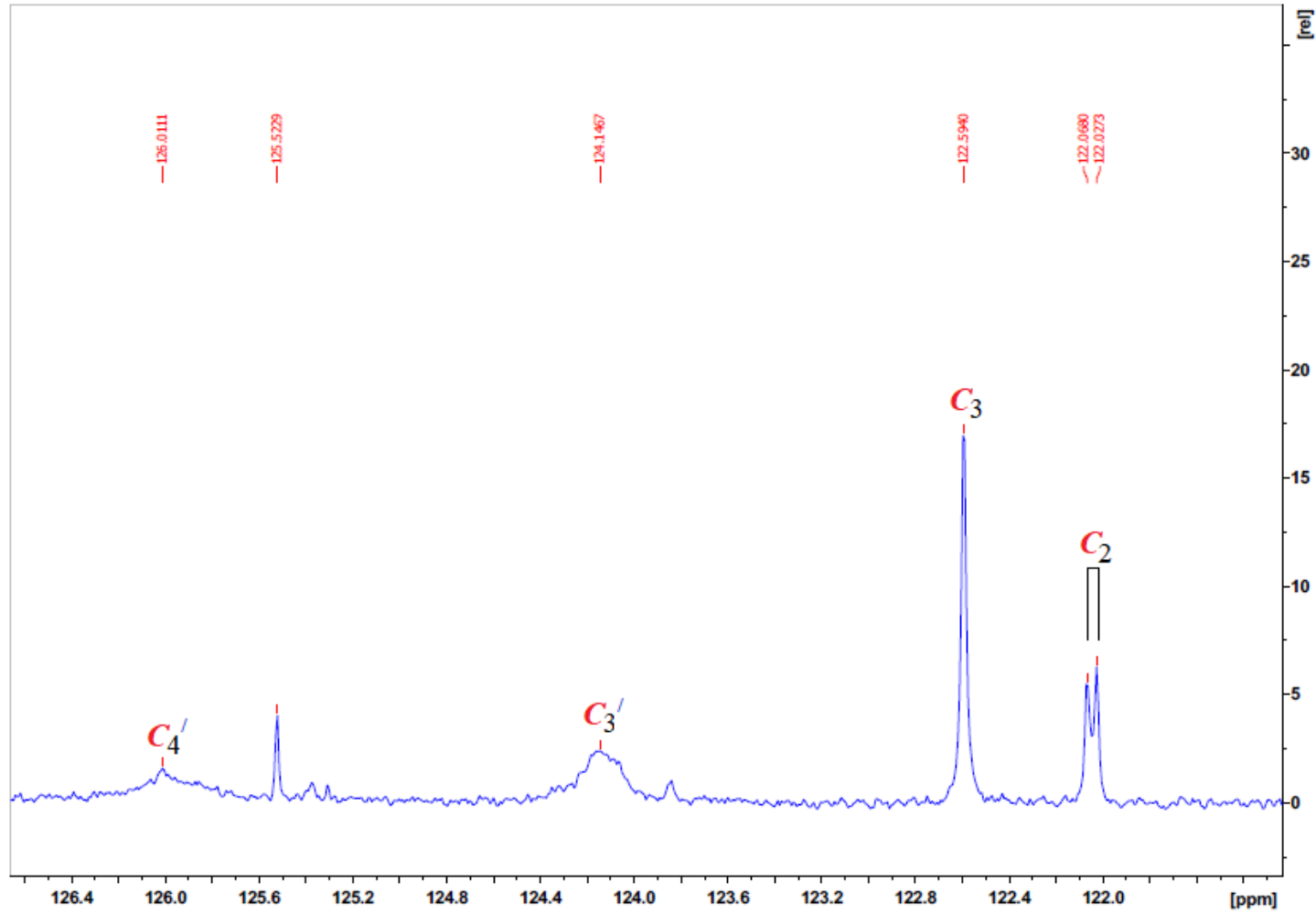
259



EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (5)'in açılmış ^{13}C NMR spektrumu

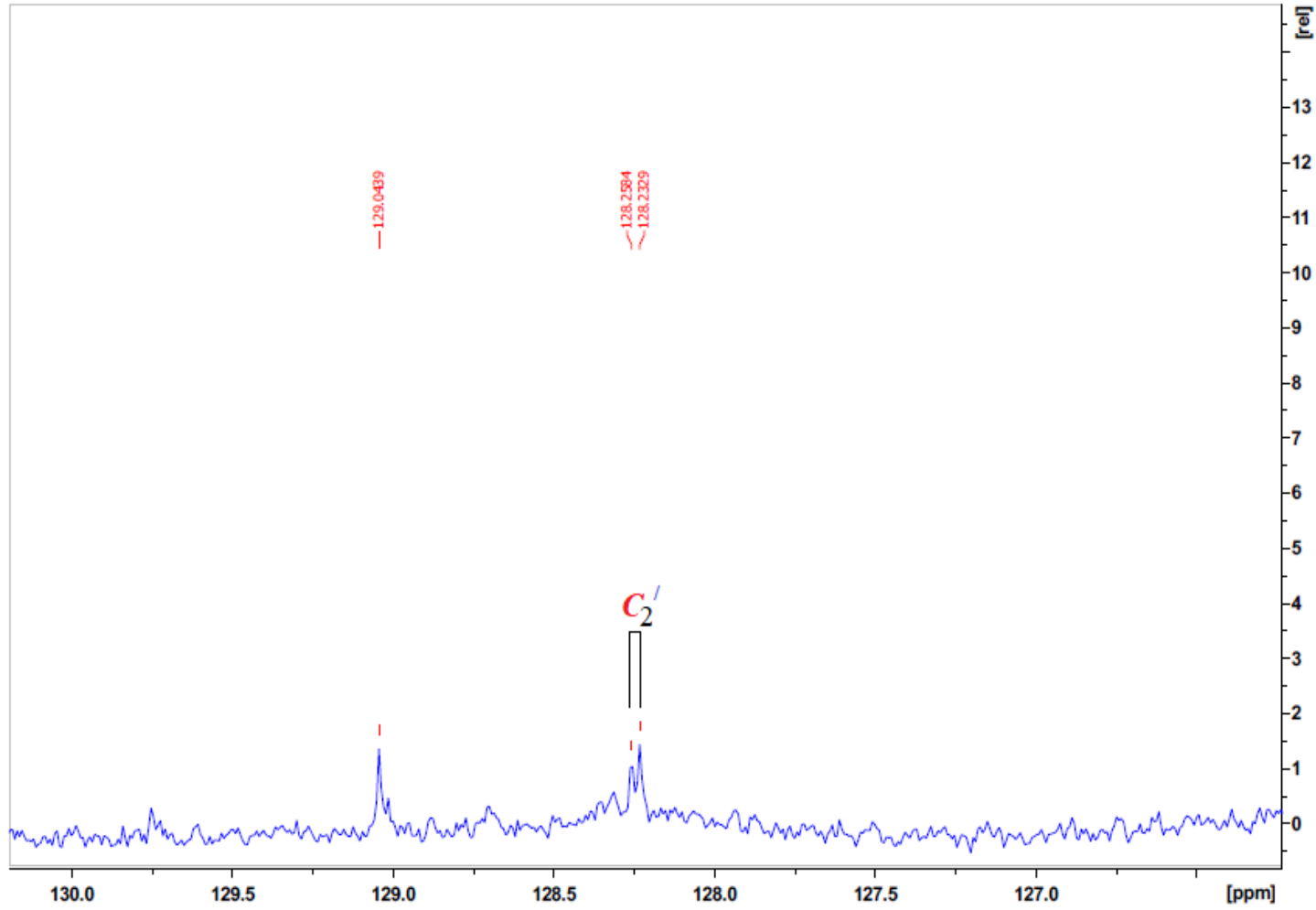


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (5)'in açılmış ^{13}C NMR spektrumu

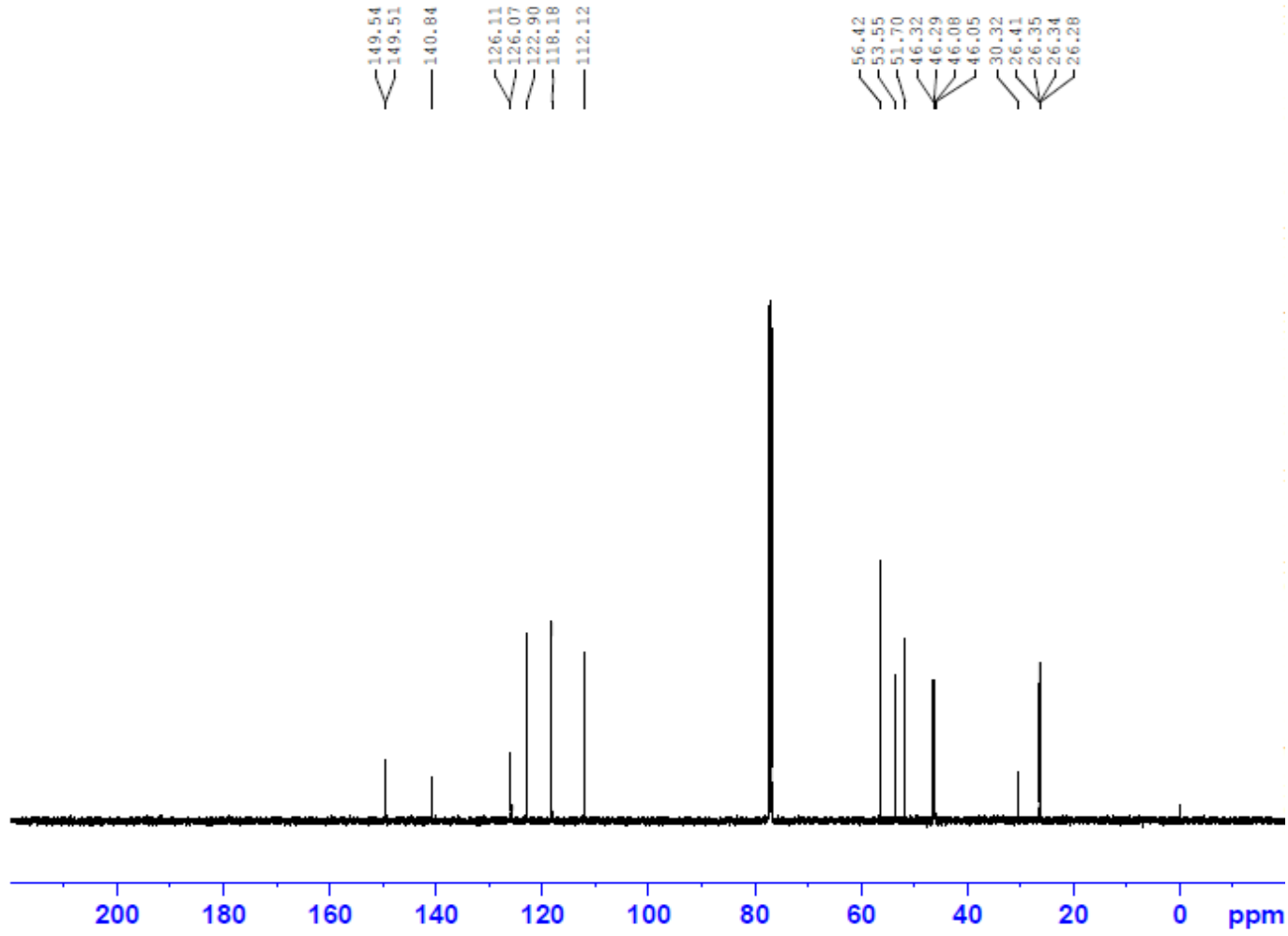


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (5)'in açılmış ^{13}C NMR spektrumu

262

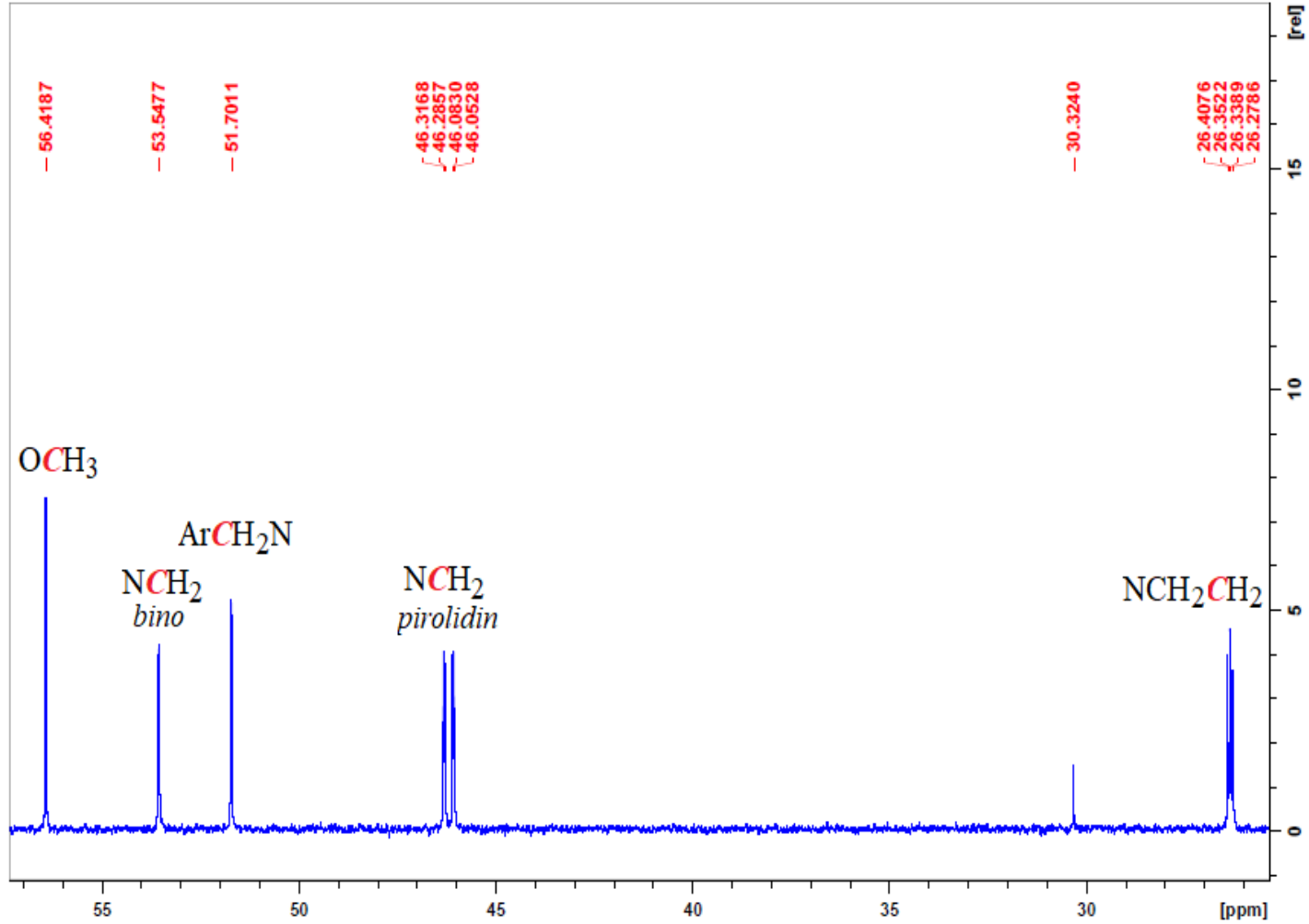


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6a**)'nın ^{13}C NMR spektrumu

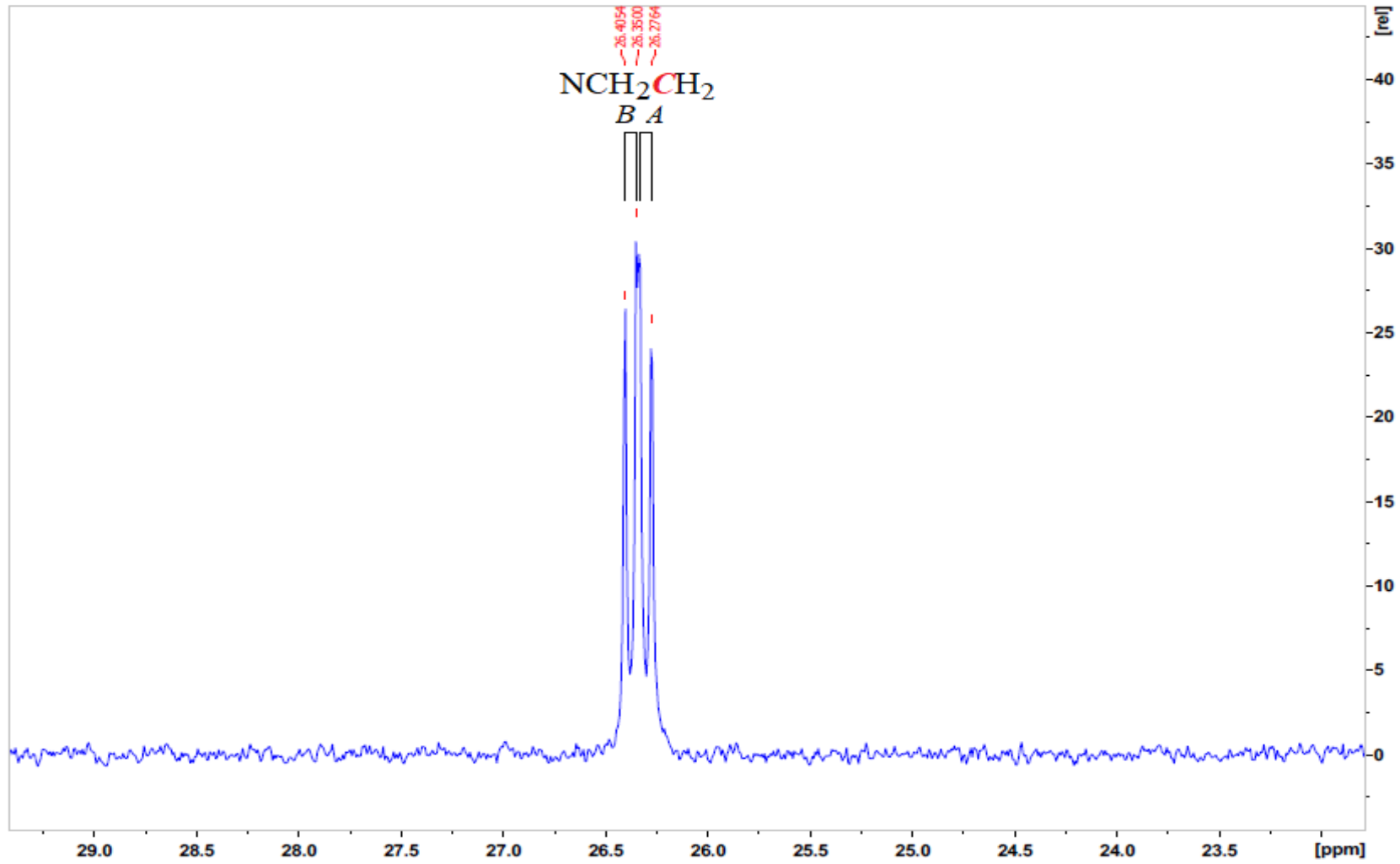


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6a**)'nın açılmış ^{13}C NMR spektrumu

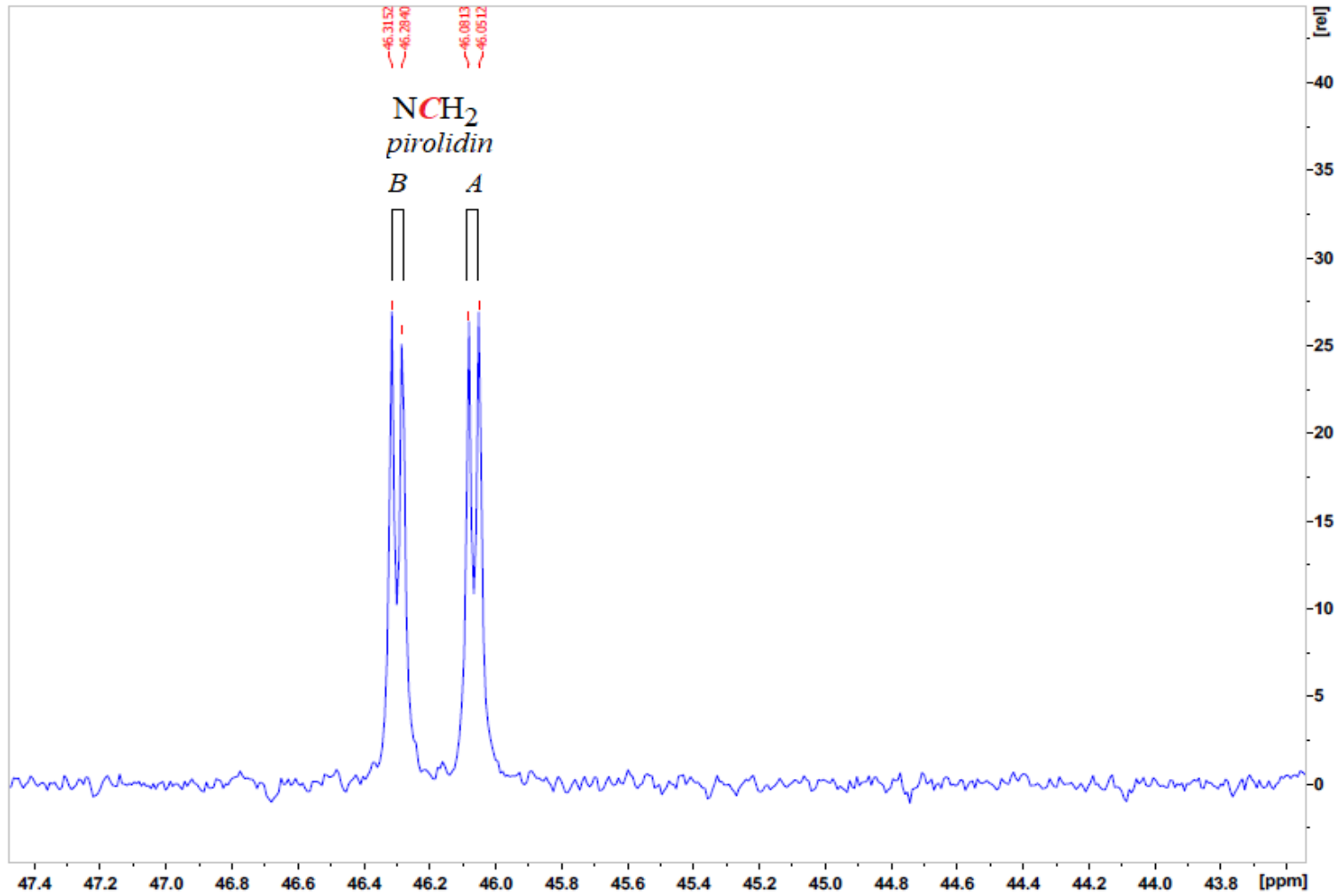
264



EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (6a)'nın açılmış ^{13}C NMR spektrumu

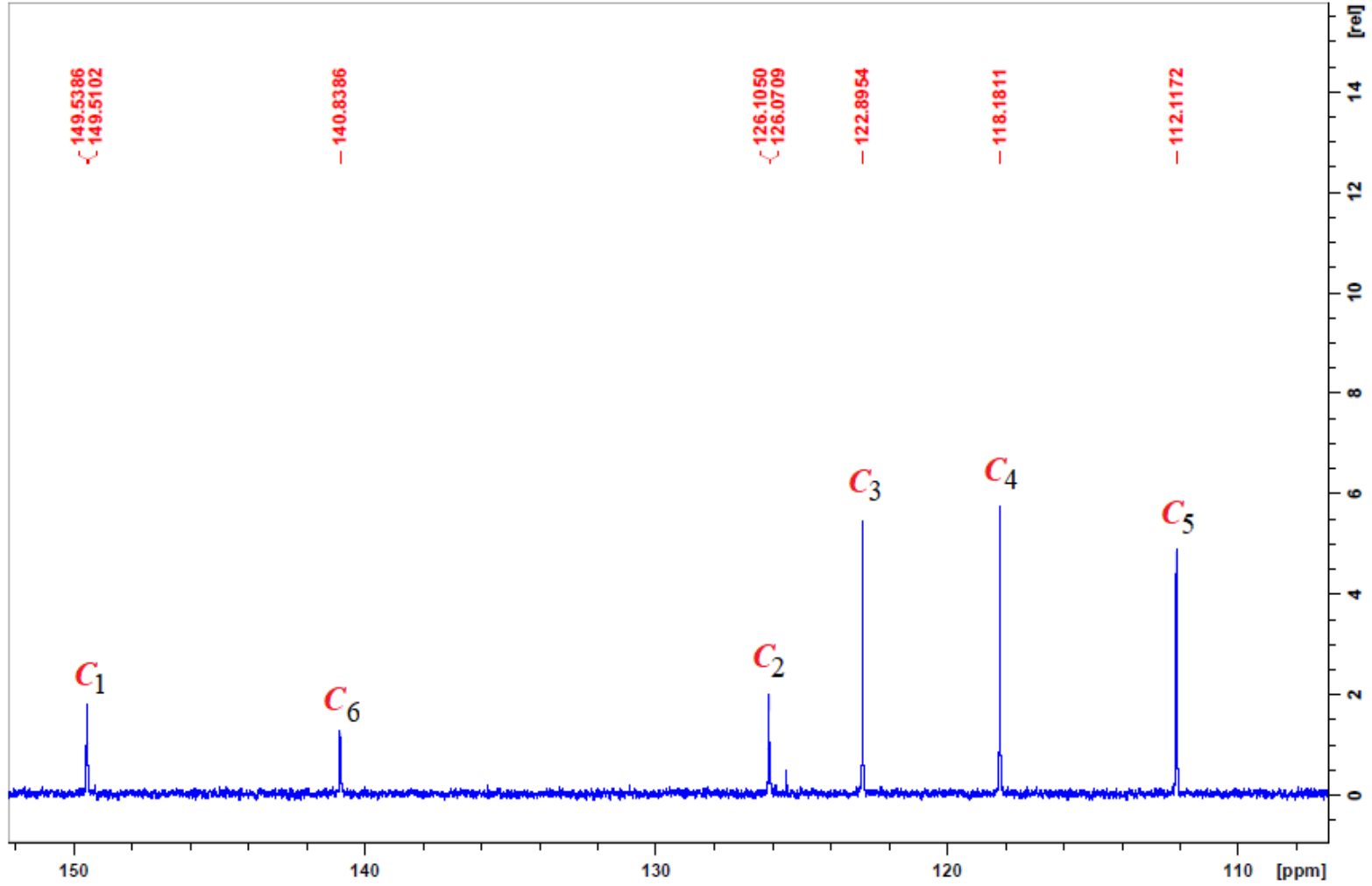


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6a**)'nın açılmış ^{13}C NMR spektrumu



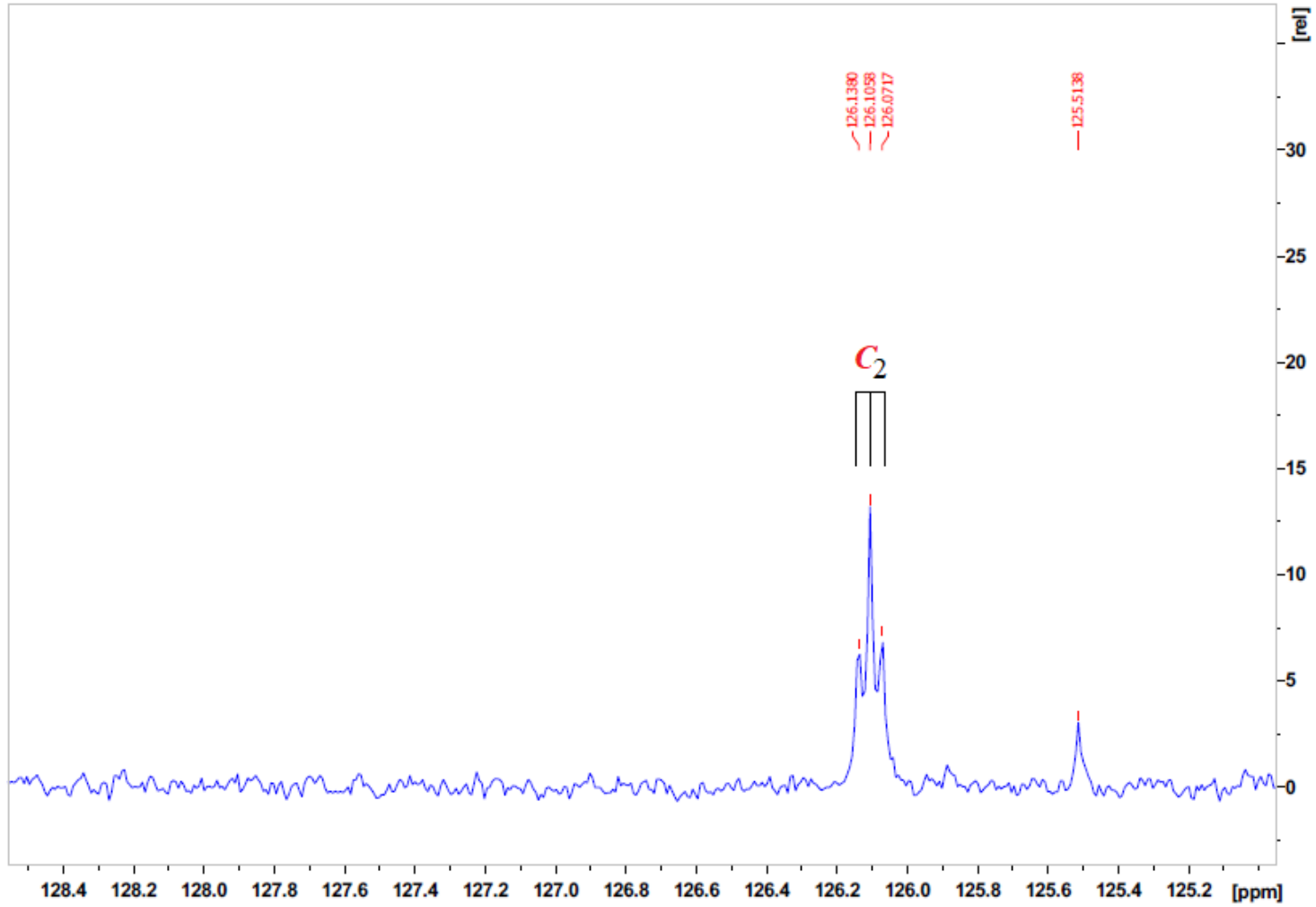
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6a**)'nın açılmış ^{13}C NMR spektrumu

267



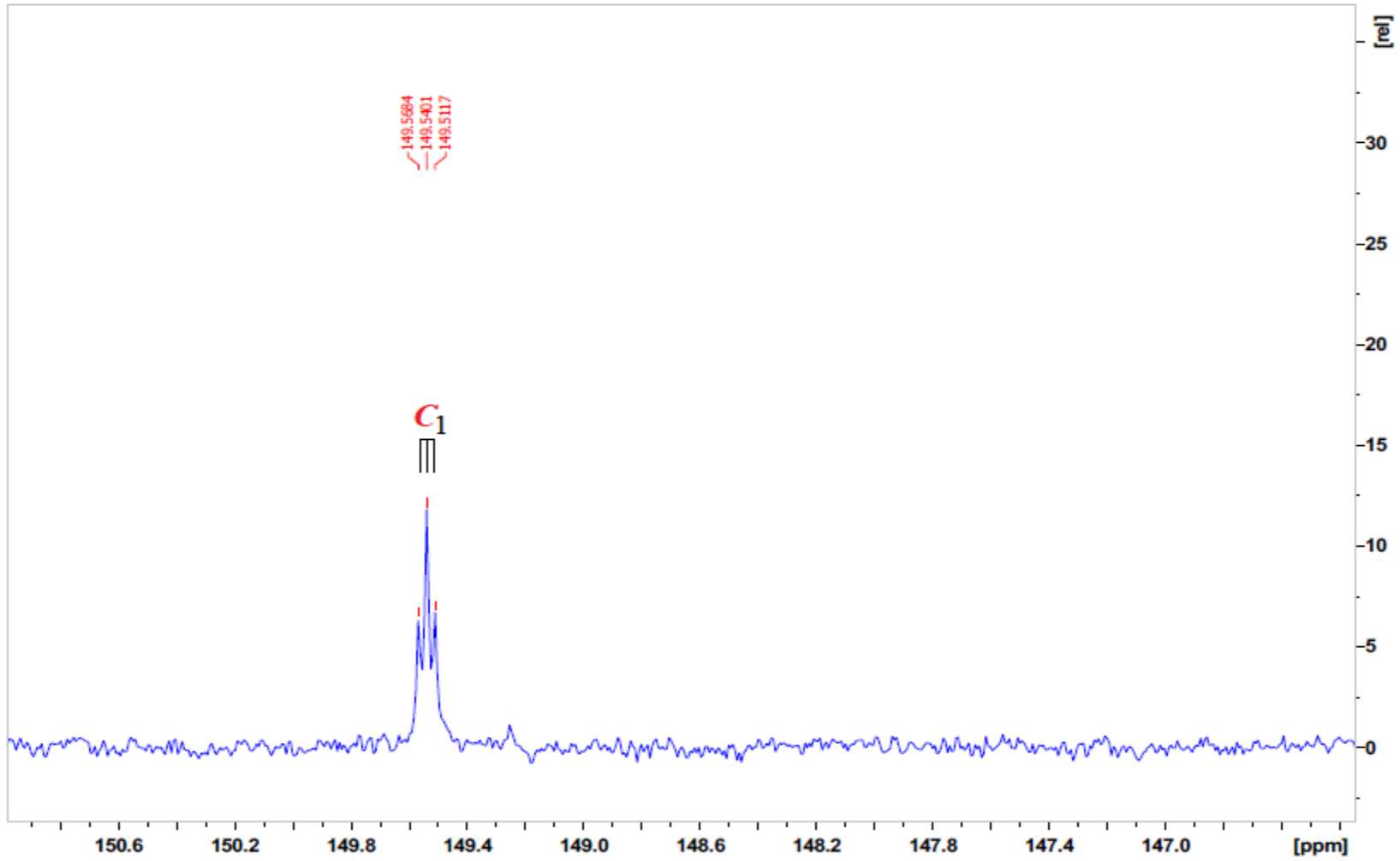
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (6a)'nın açılmış ^{13}C NMR spektrumu

268



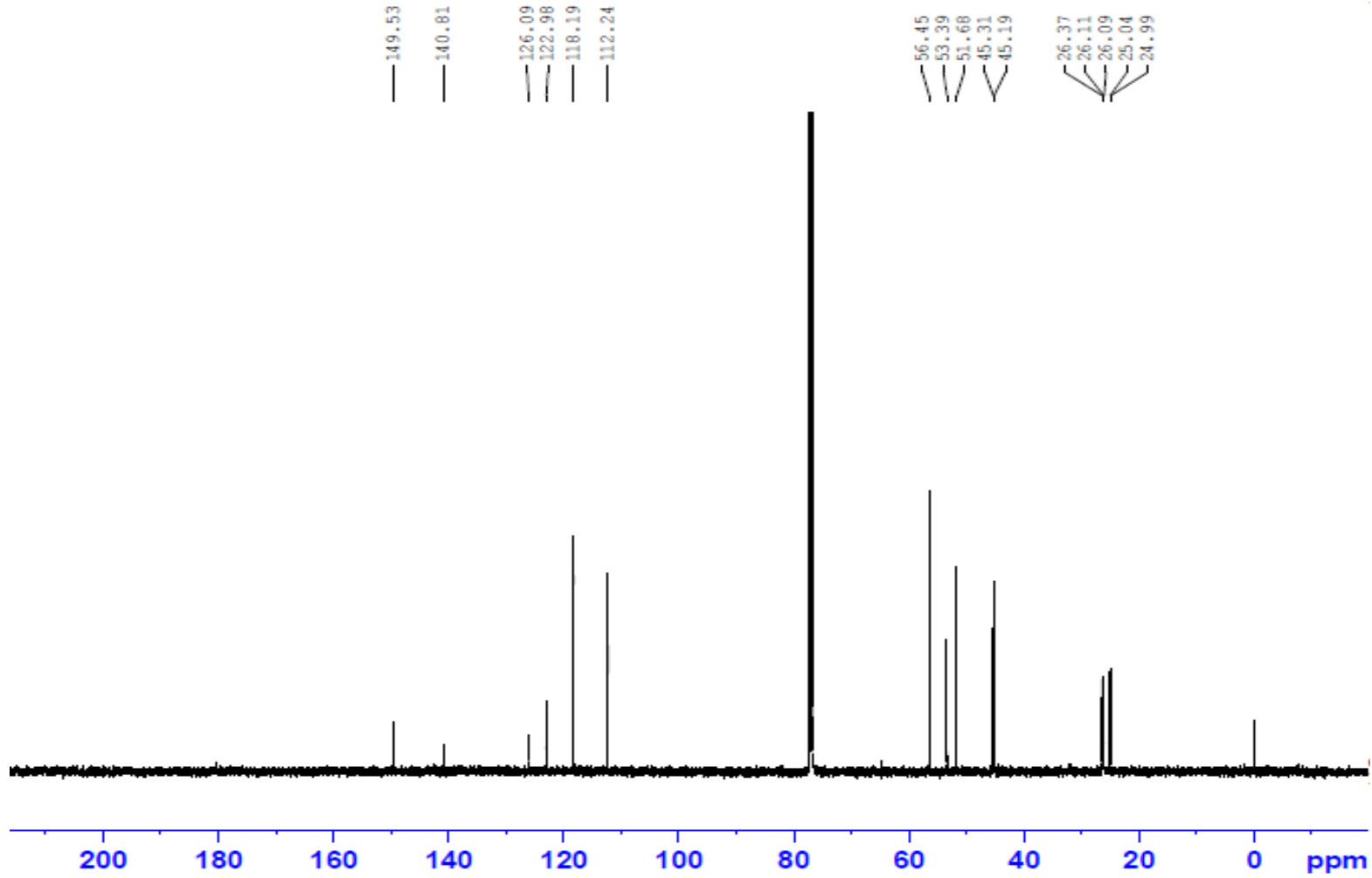
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6a**)'nın açılmış ^{13}C NMR spektrumu

269

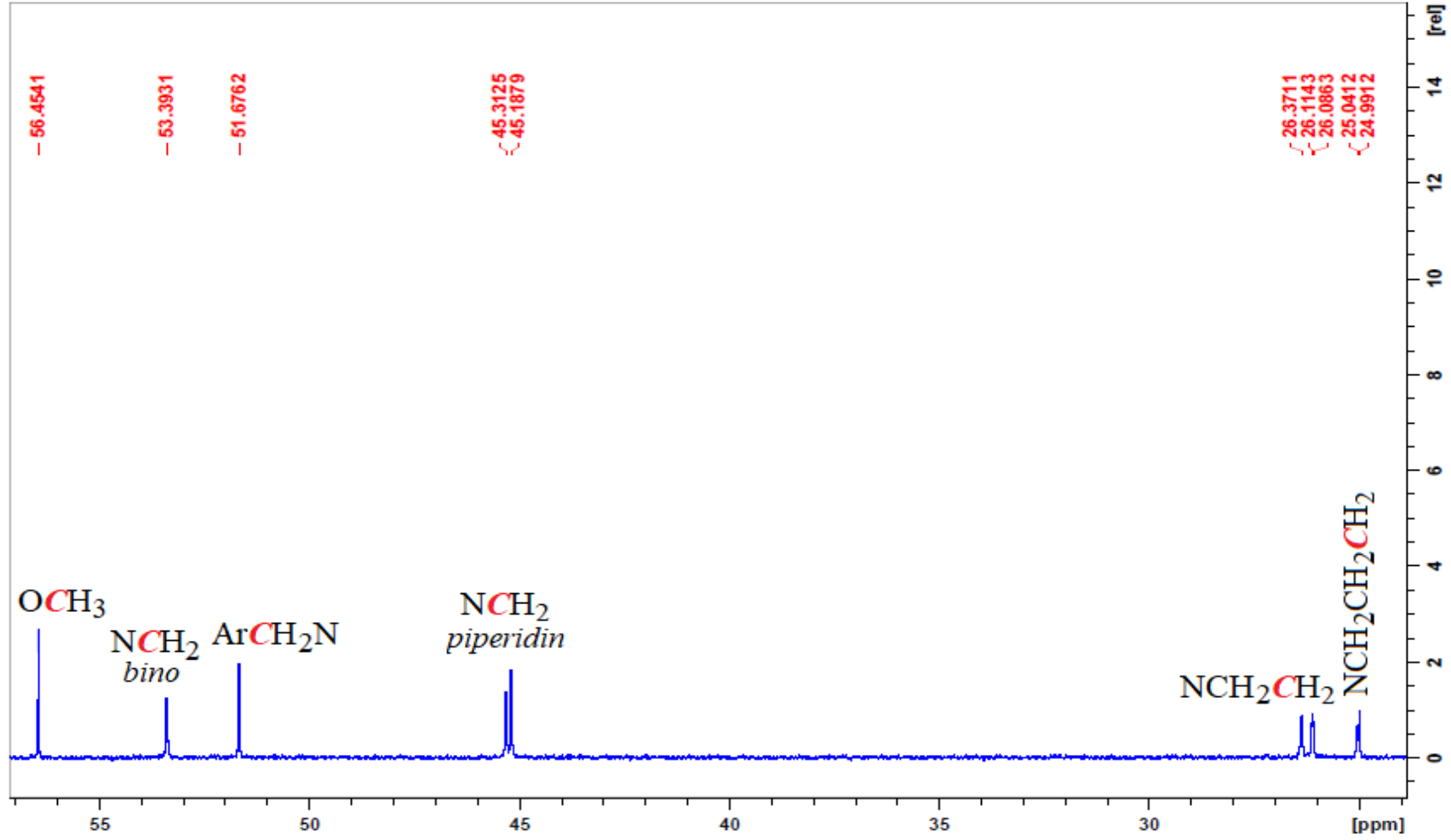


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6b**)'nin ^{13}C NMR spektrumu

270

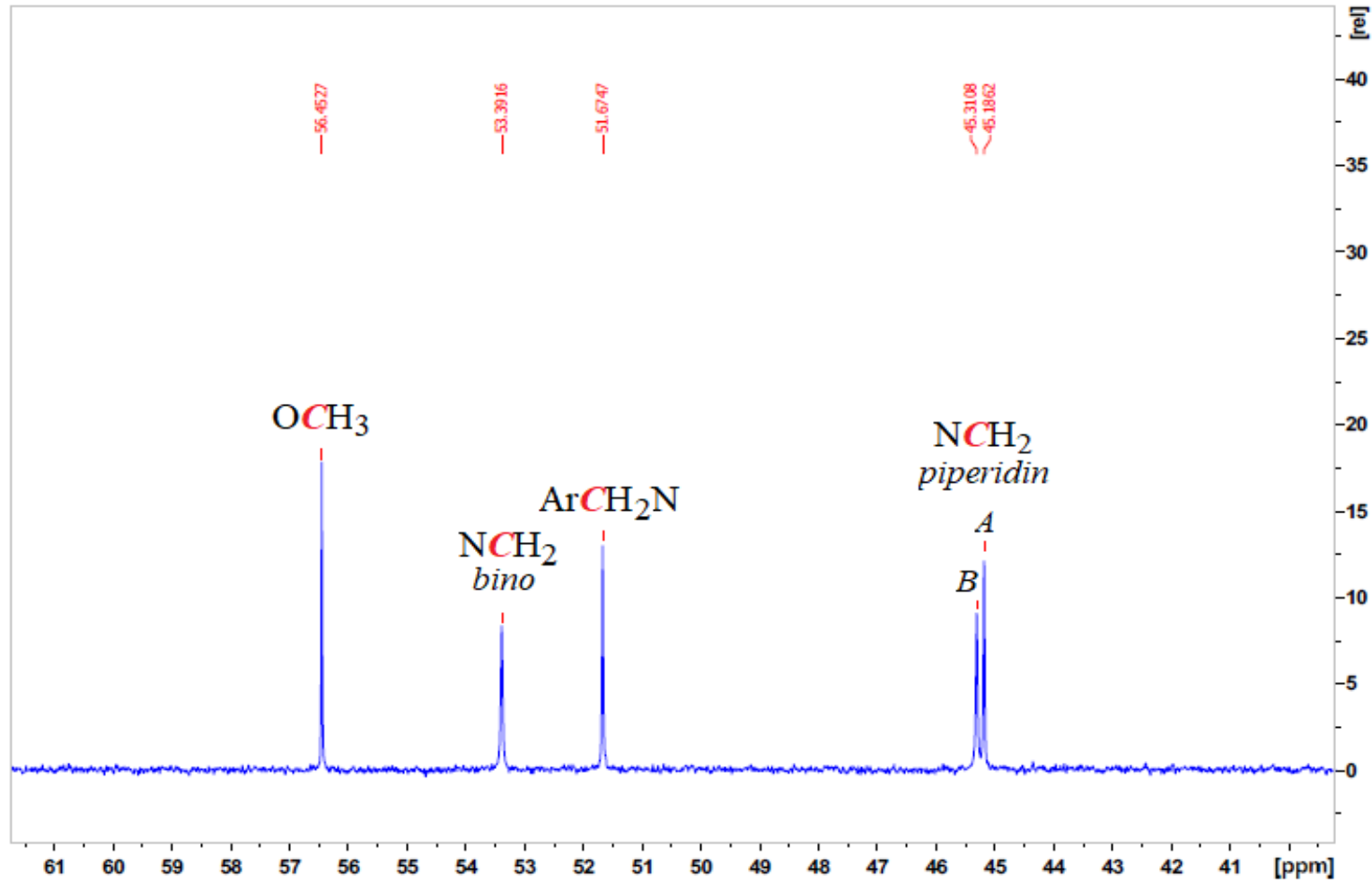


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6b**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu



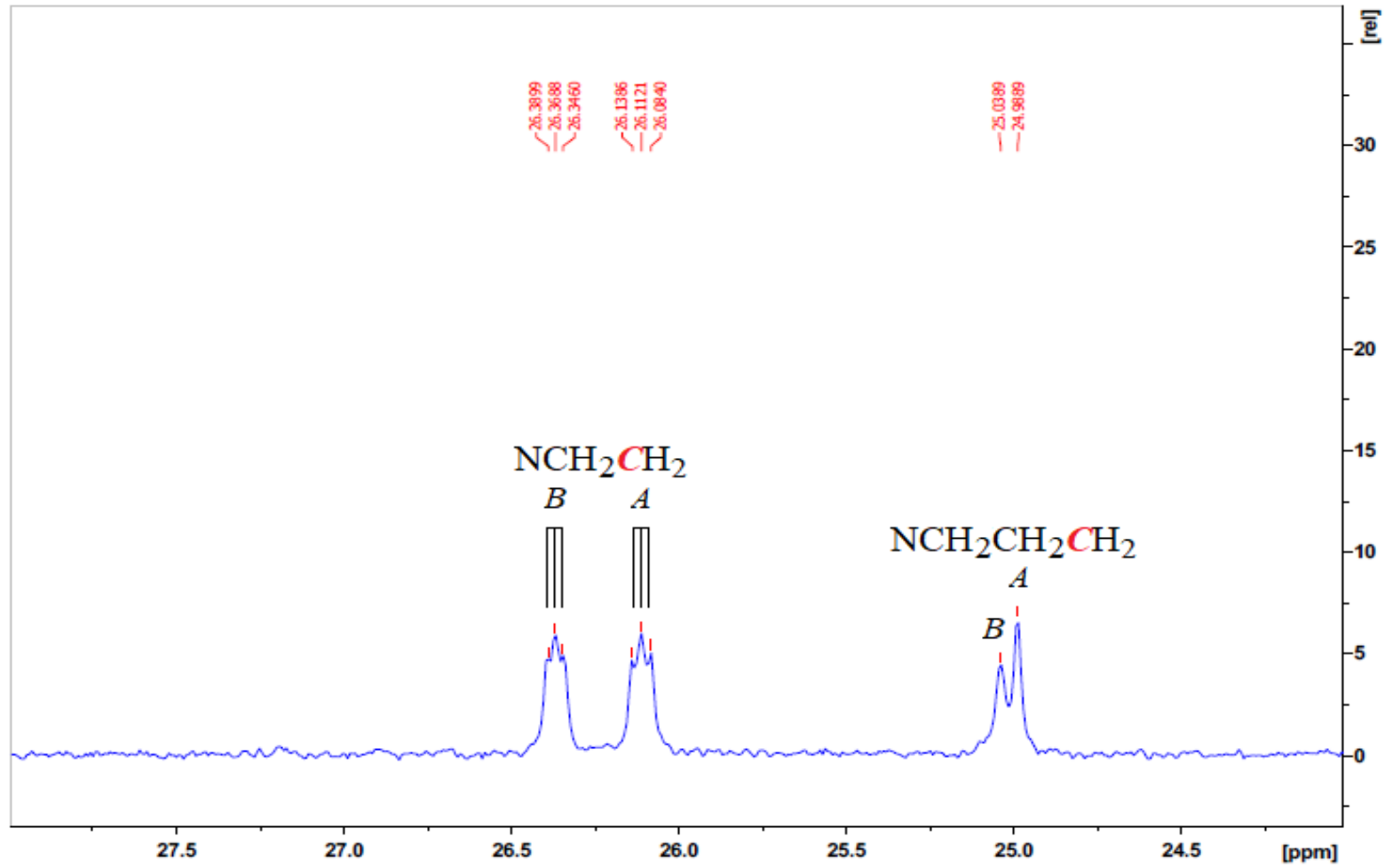
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6b**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

272



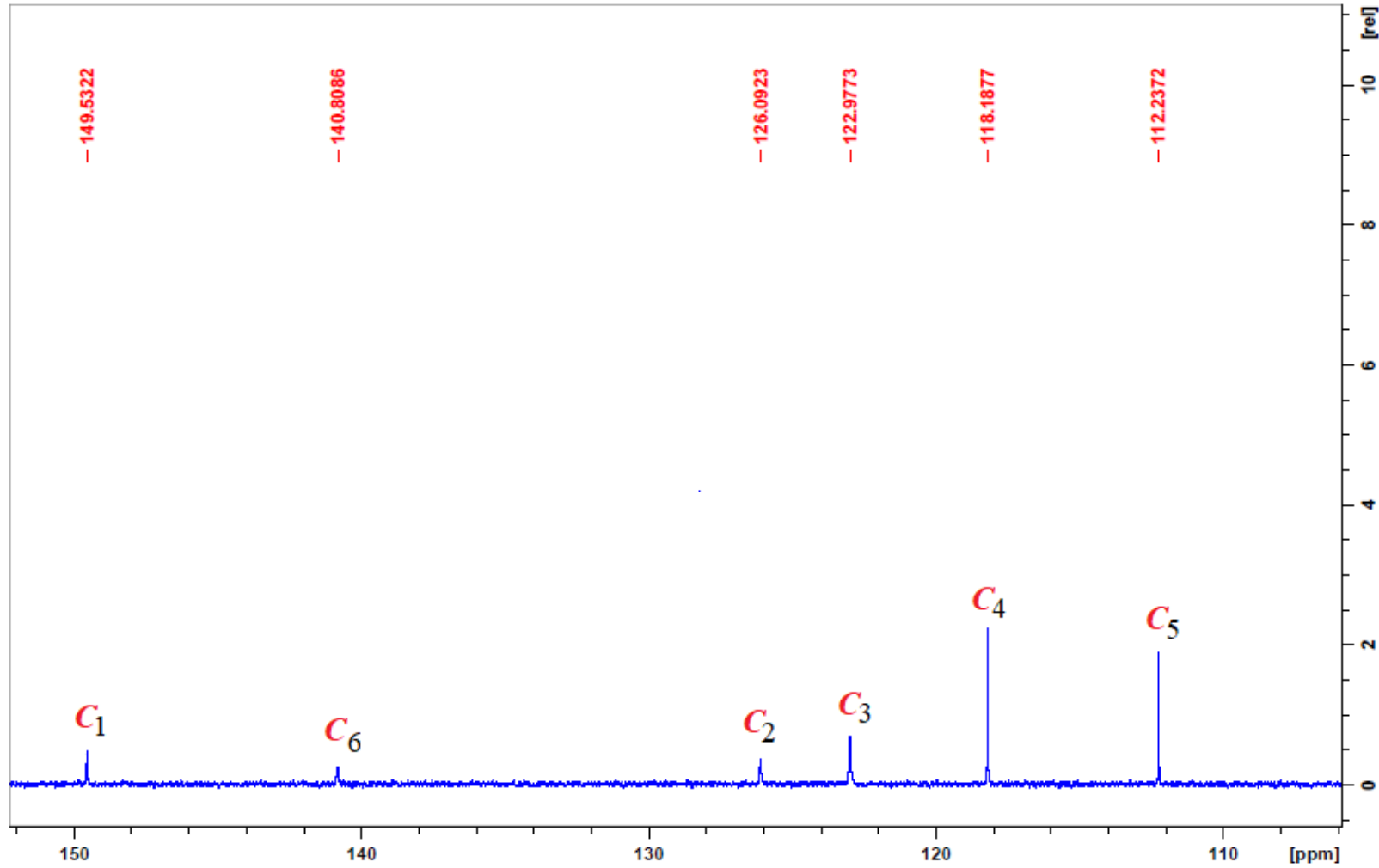
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6b**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

273



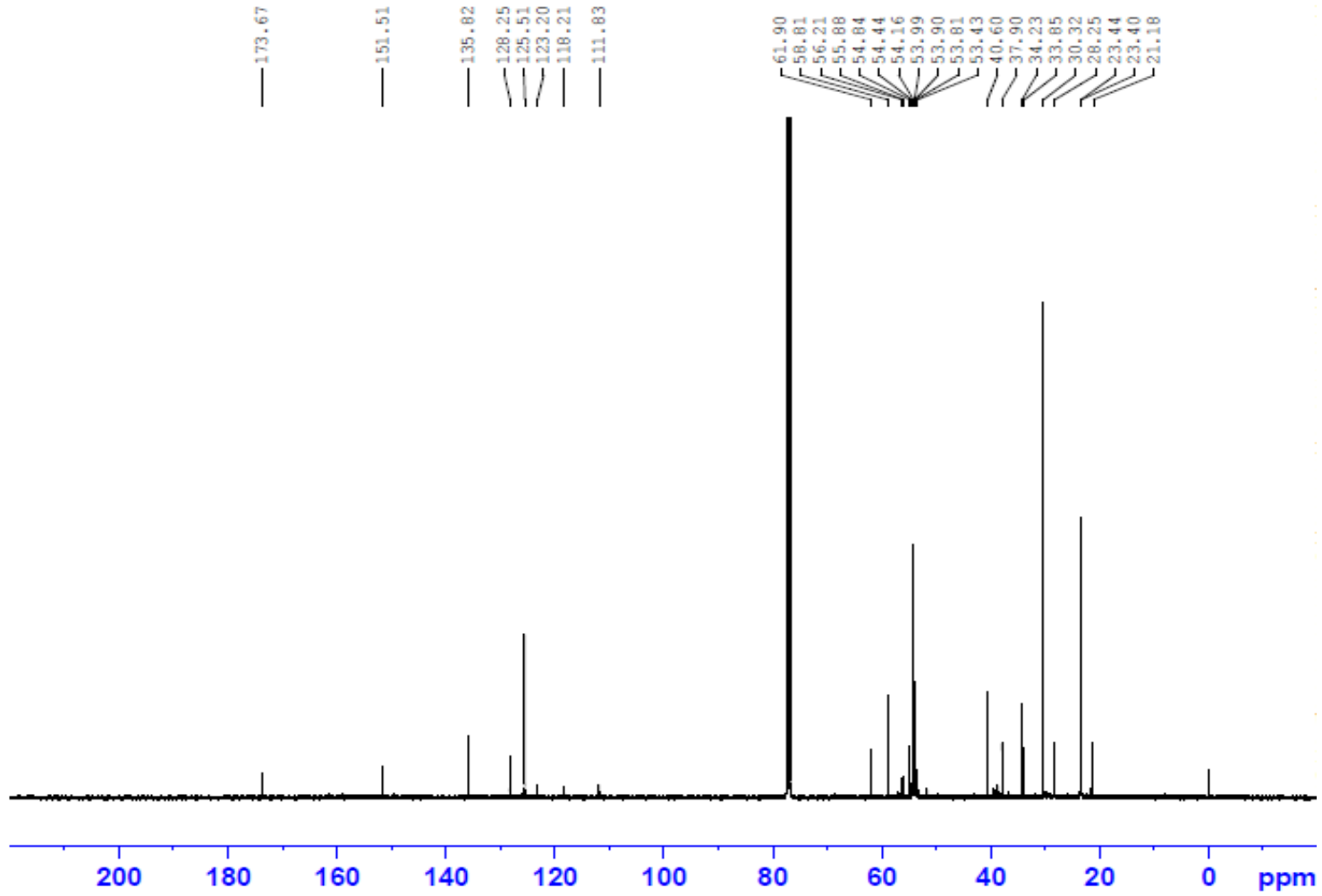
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6b**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

274



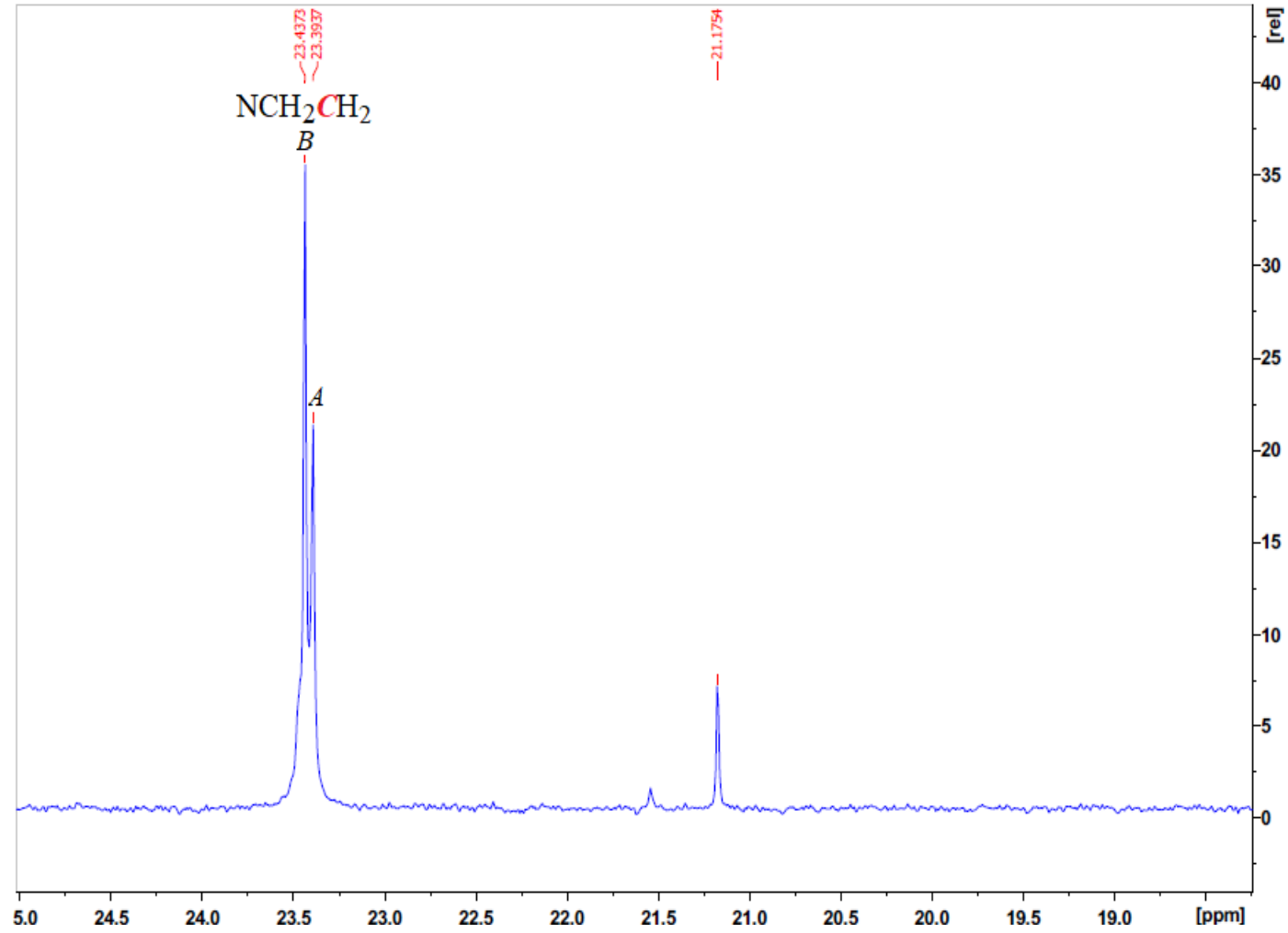
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (6c)'nin ^{13}C NMR spektrumu

275



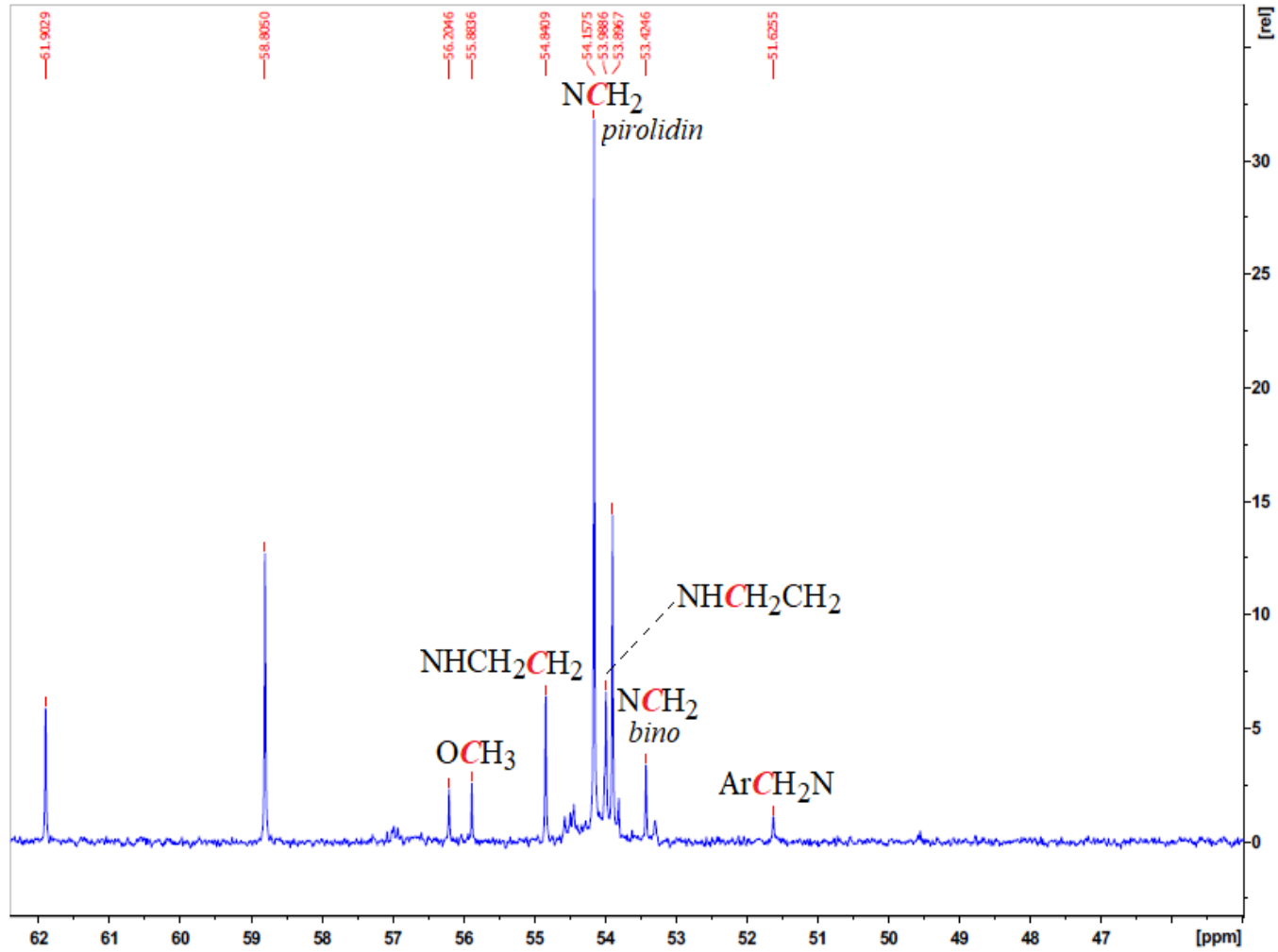
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (6c)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

276

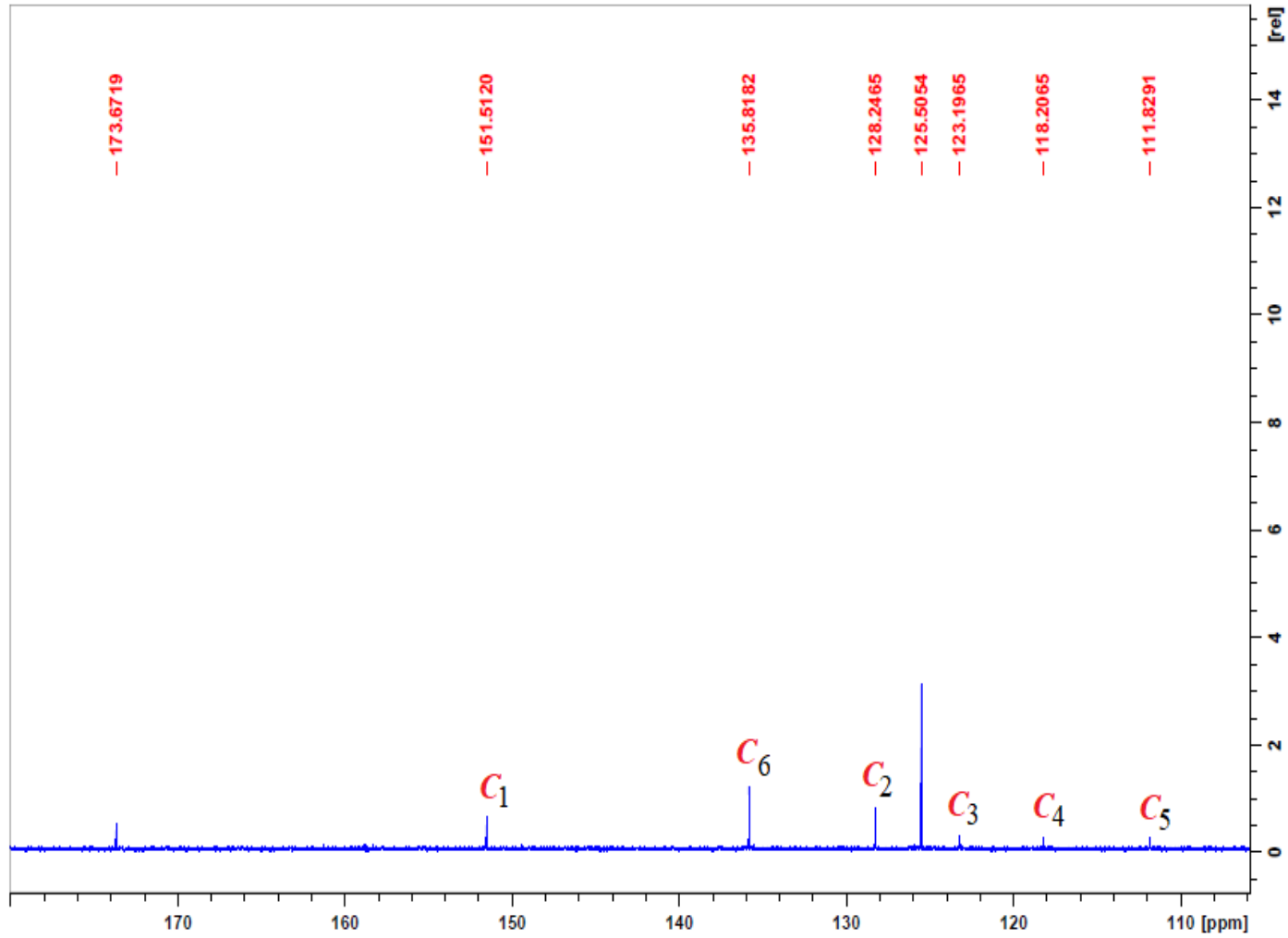


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (6c)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

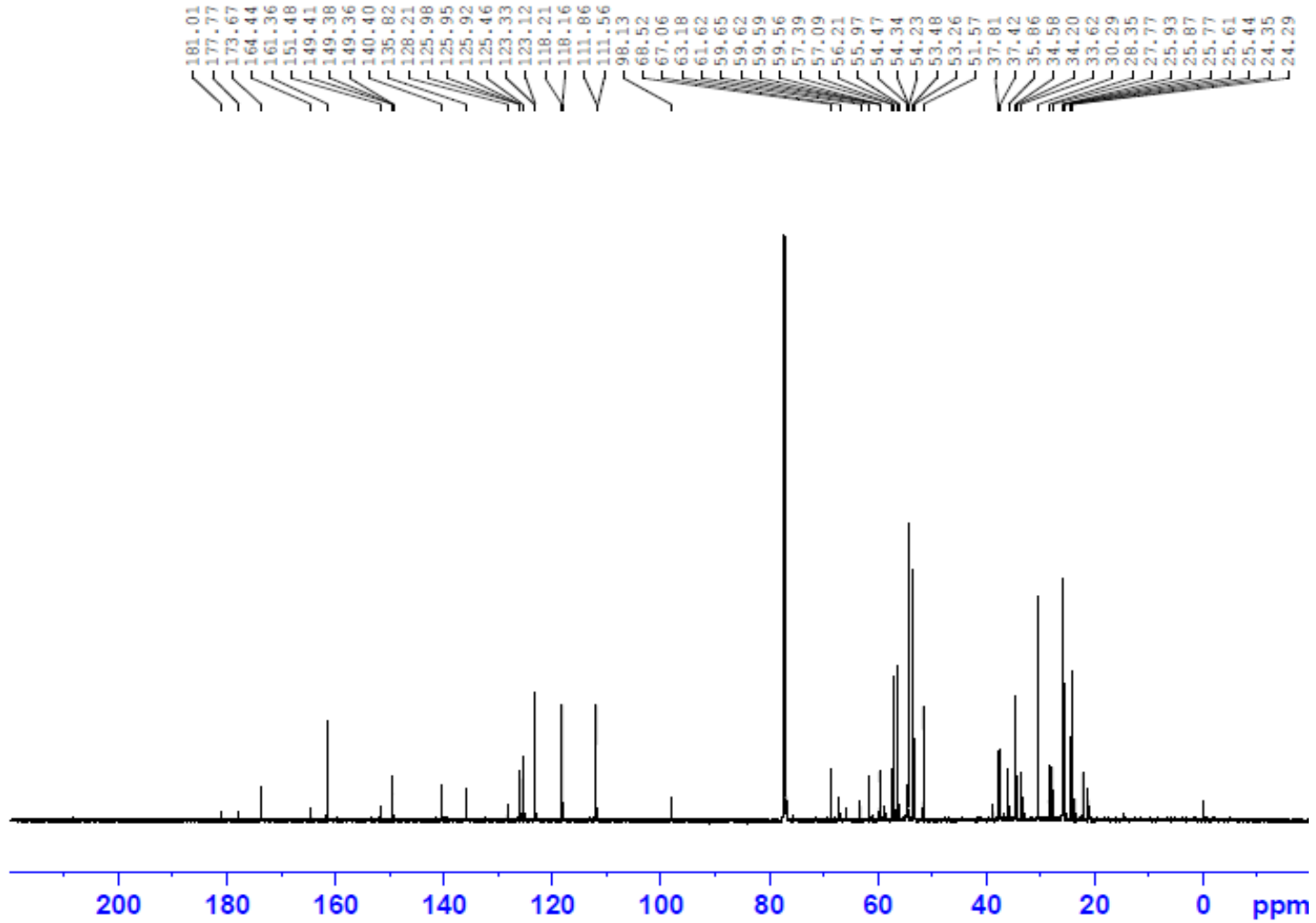
277



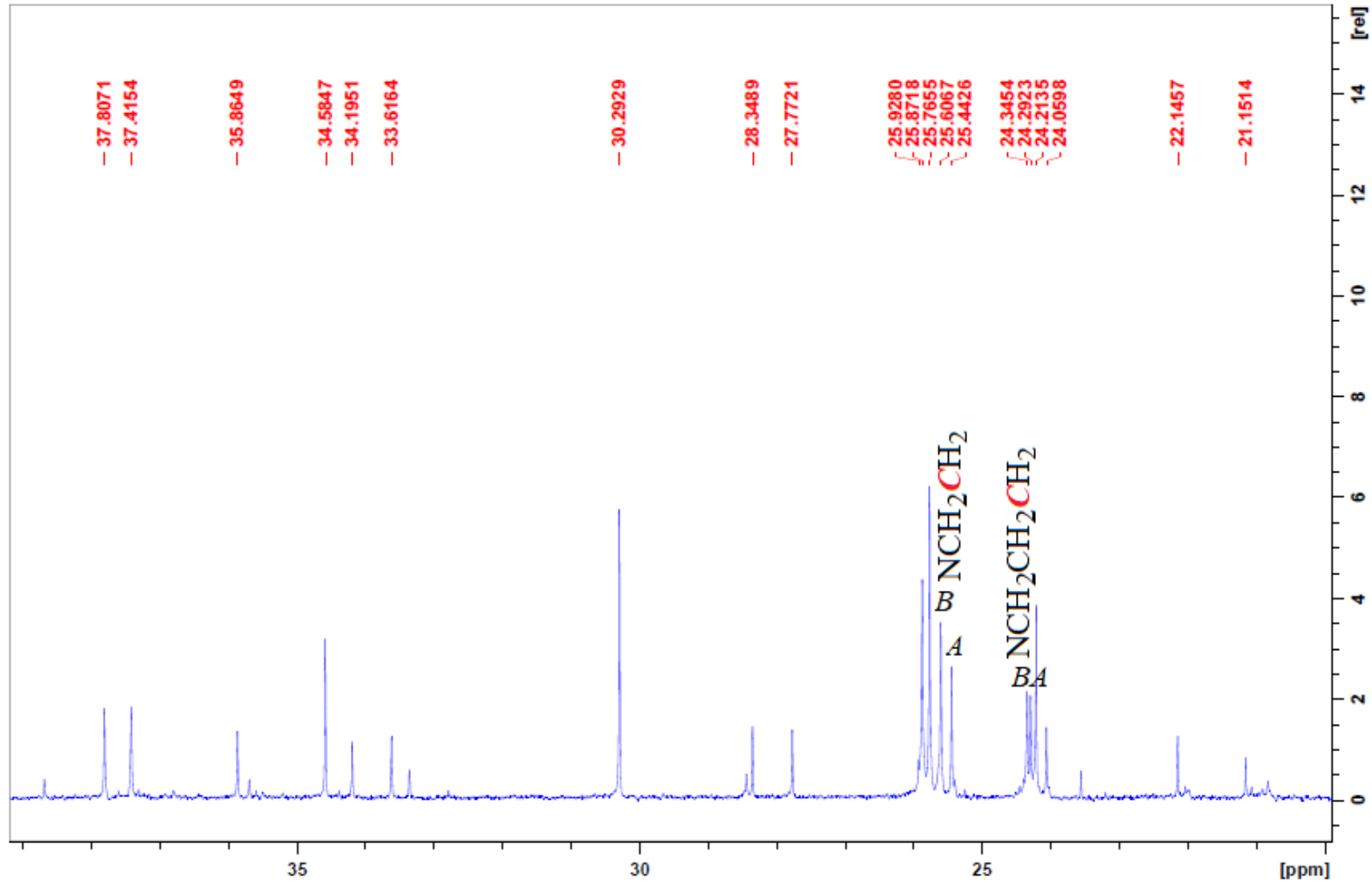
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (6c)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu



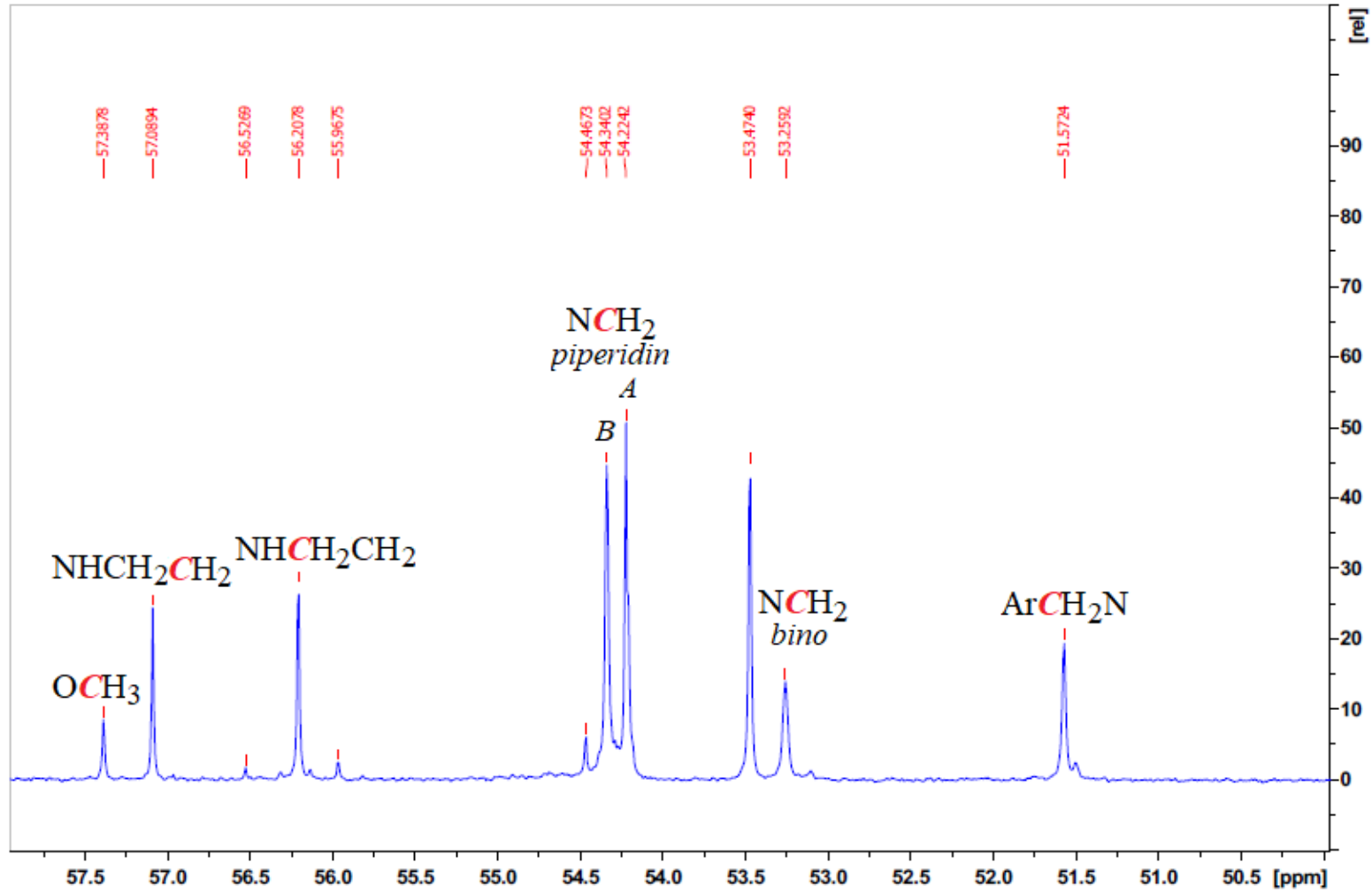
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6d**)'nin ^{13}C NMR spektrumu



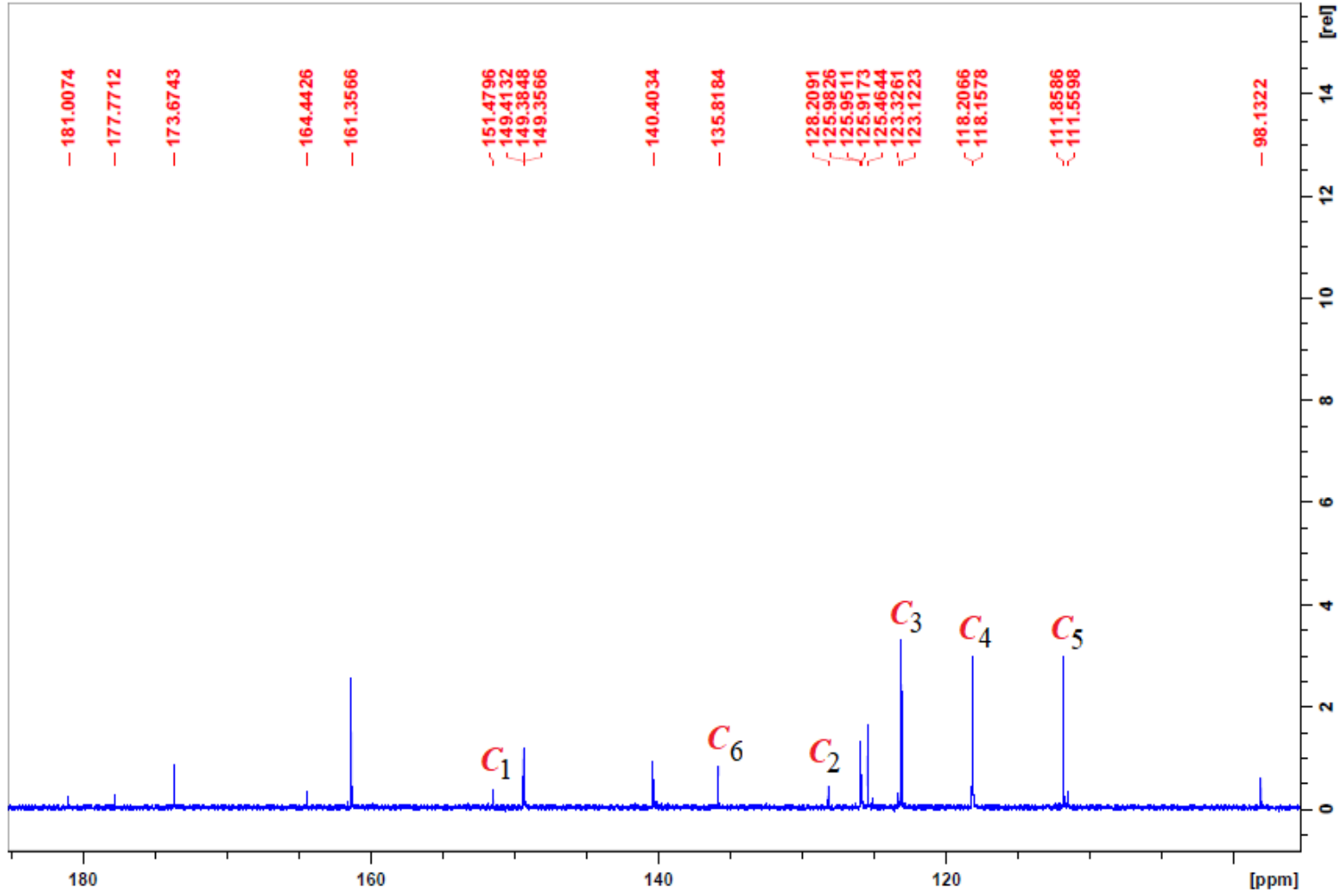
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6d**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu



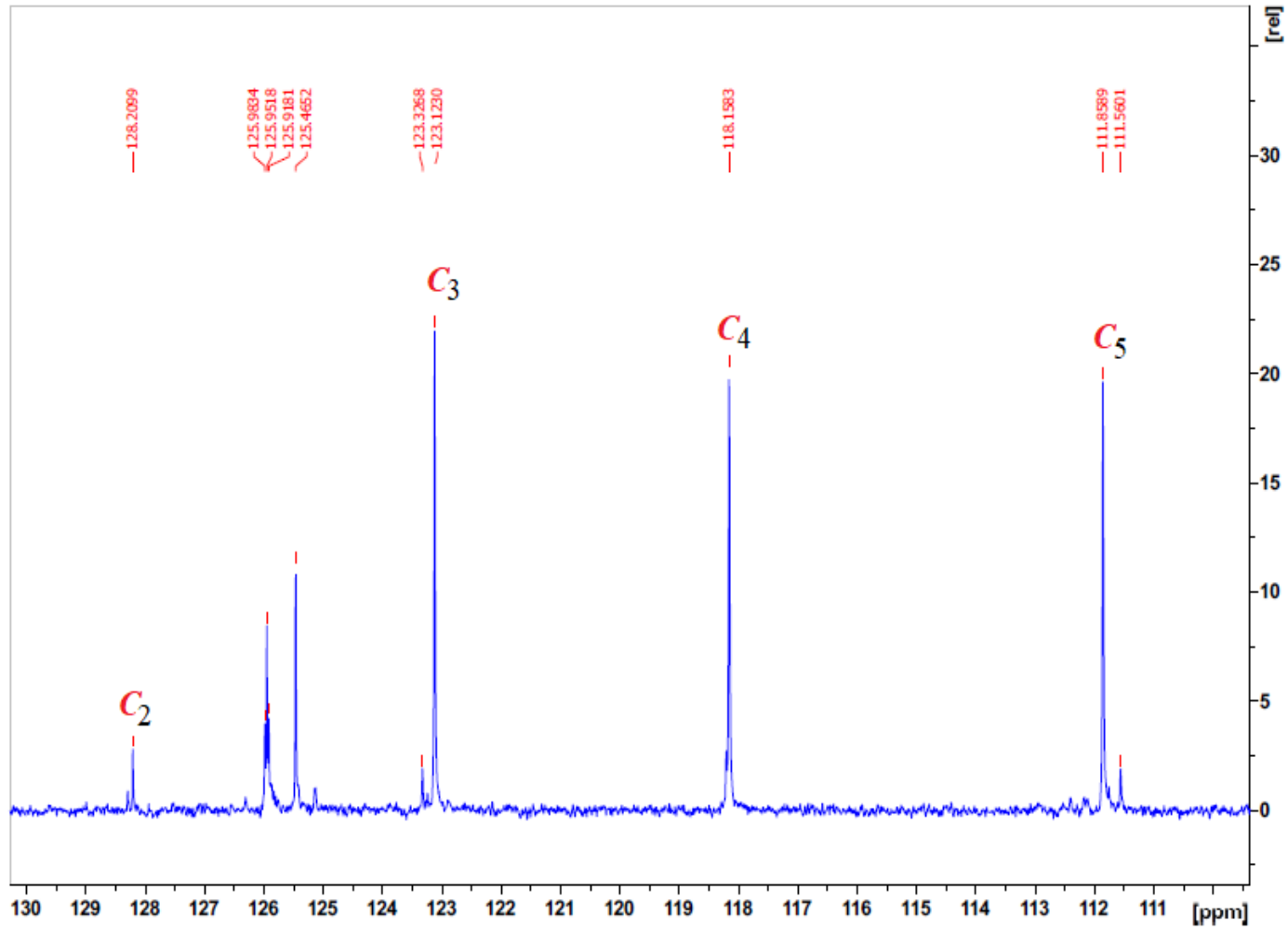
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
 Bileşik (**6d**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu



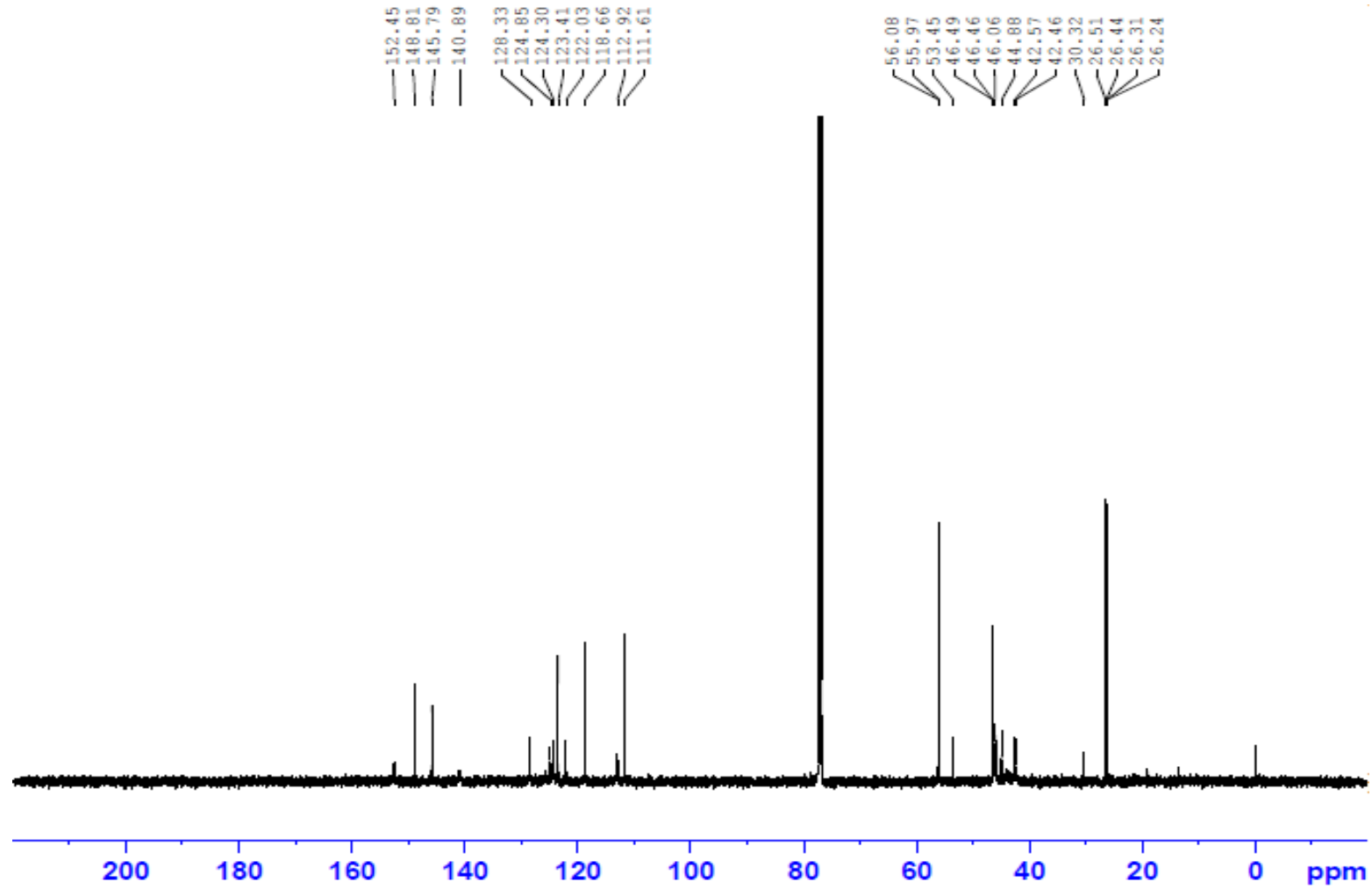
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6d**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu



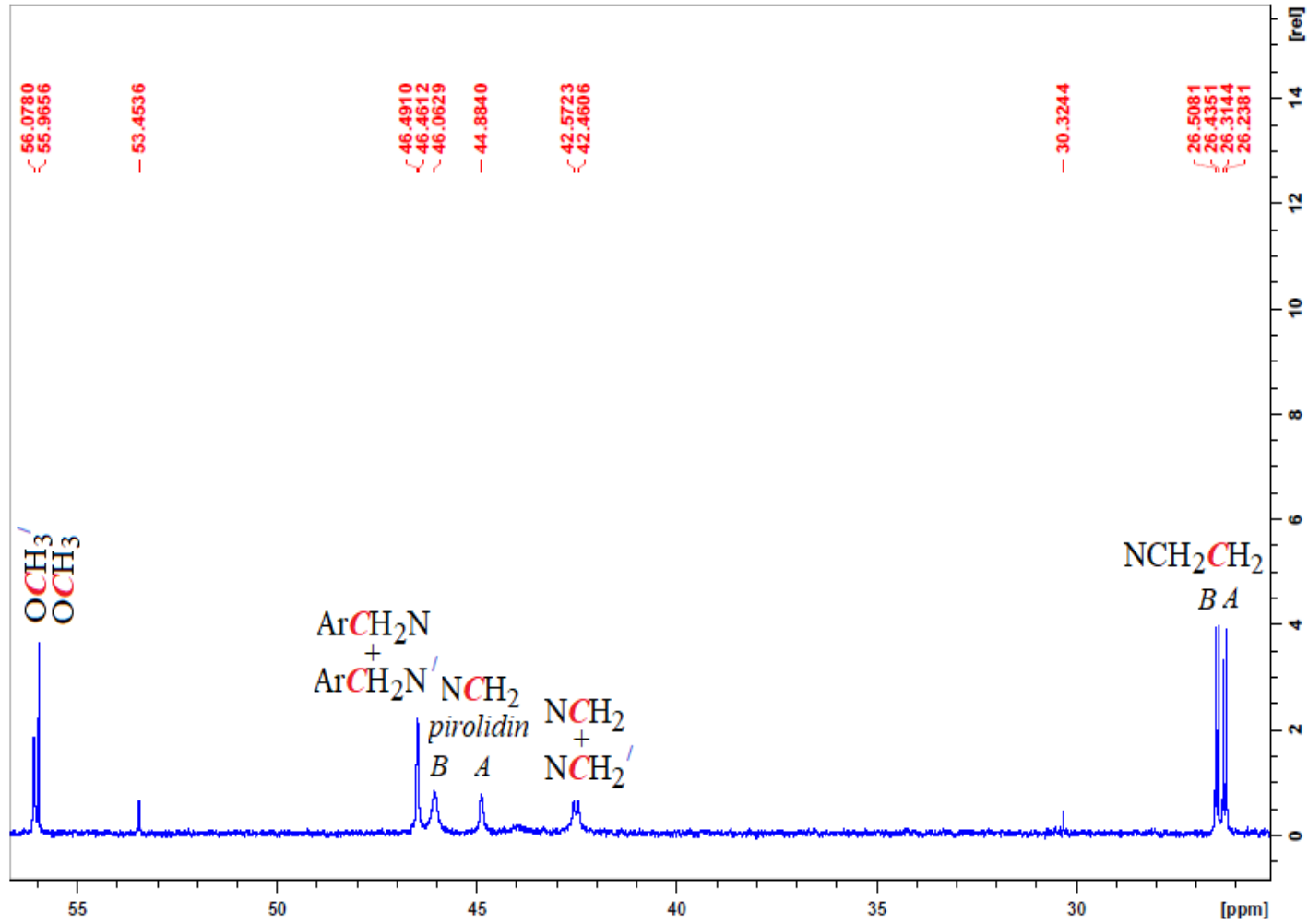
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6d**)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu



EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7a)'nın ^{13}C NMR spektrumu

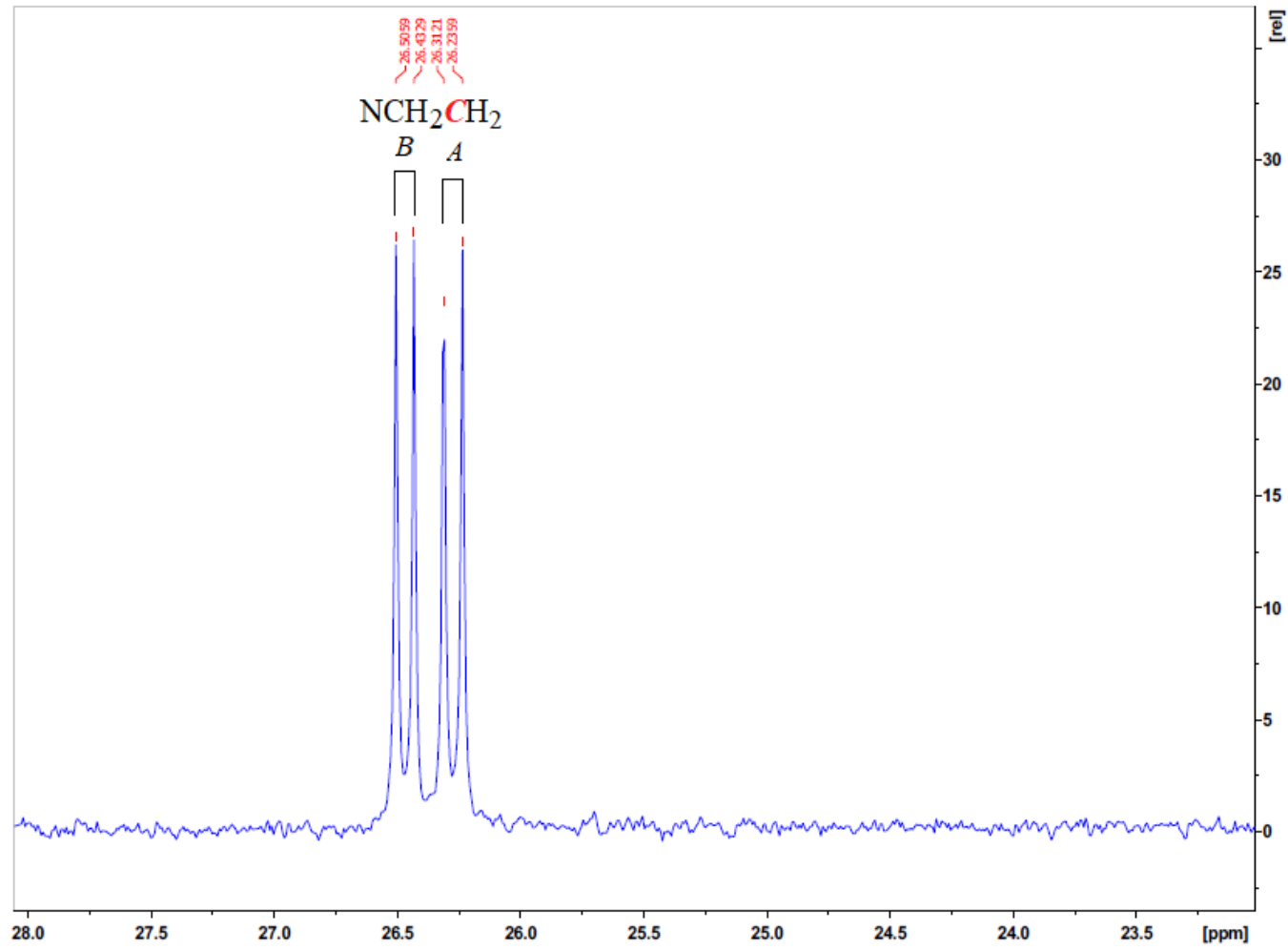


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7a)'nın açılmış ^{13}C NMR spektrumu

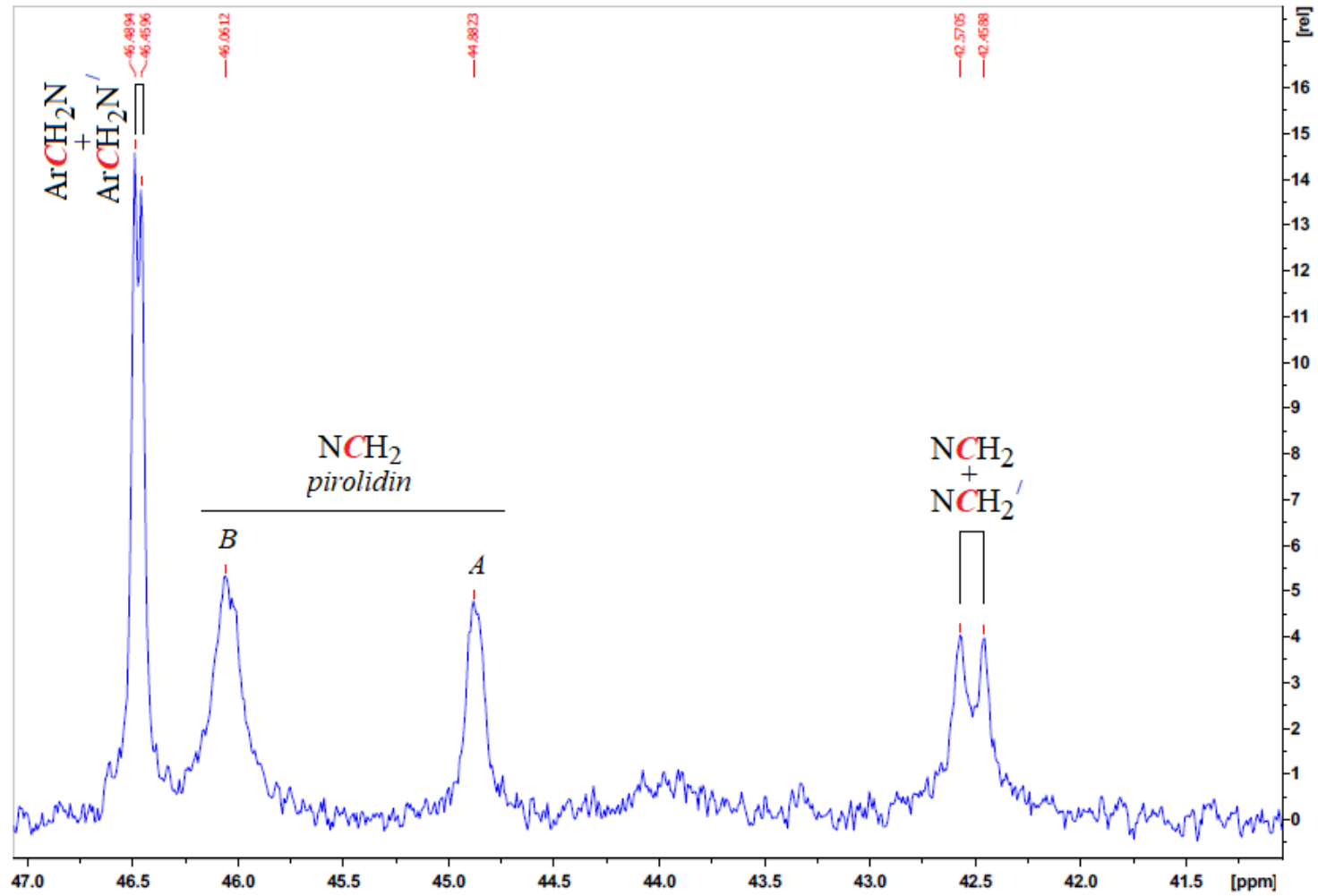


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7a)'nın açılmış ^{13}C NMR spektrumu

286

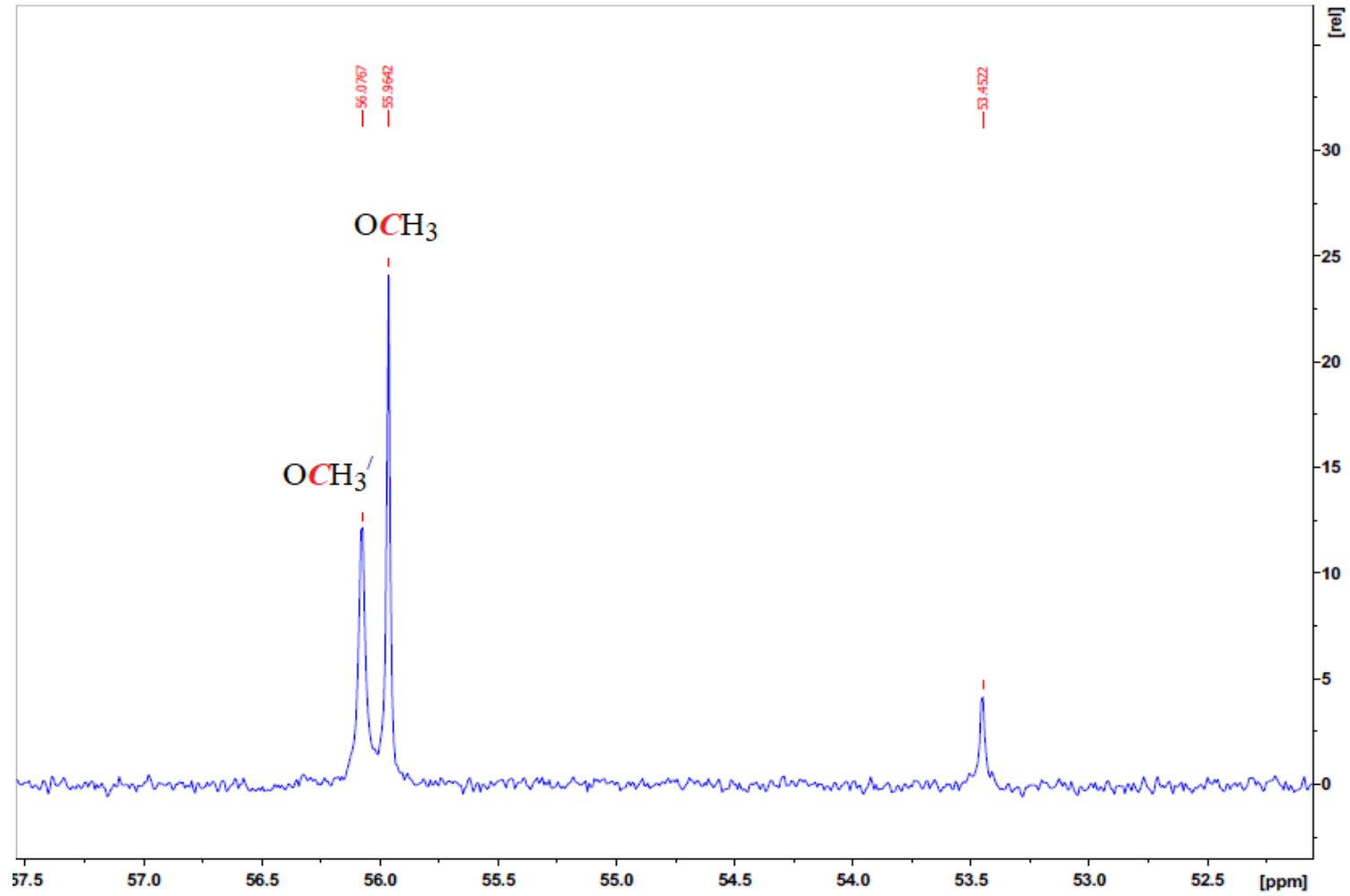


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7a)'nın açılmış ^{13}C NMR spektrumu

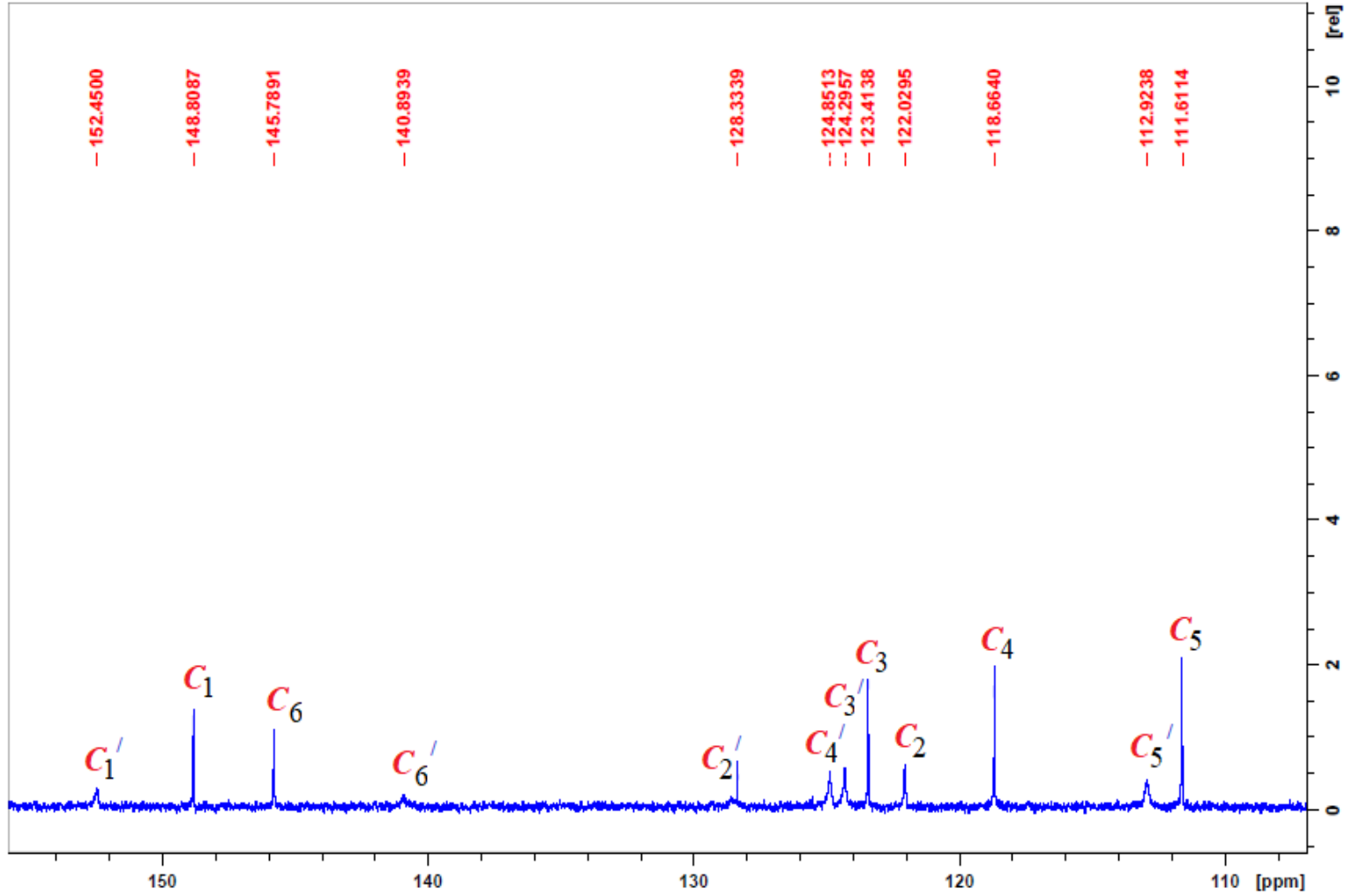


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7a)'nın açılmış ^{13}C NMR spektrumu

288

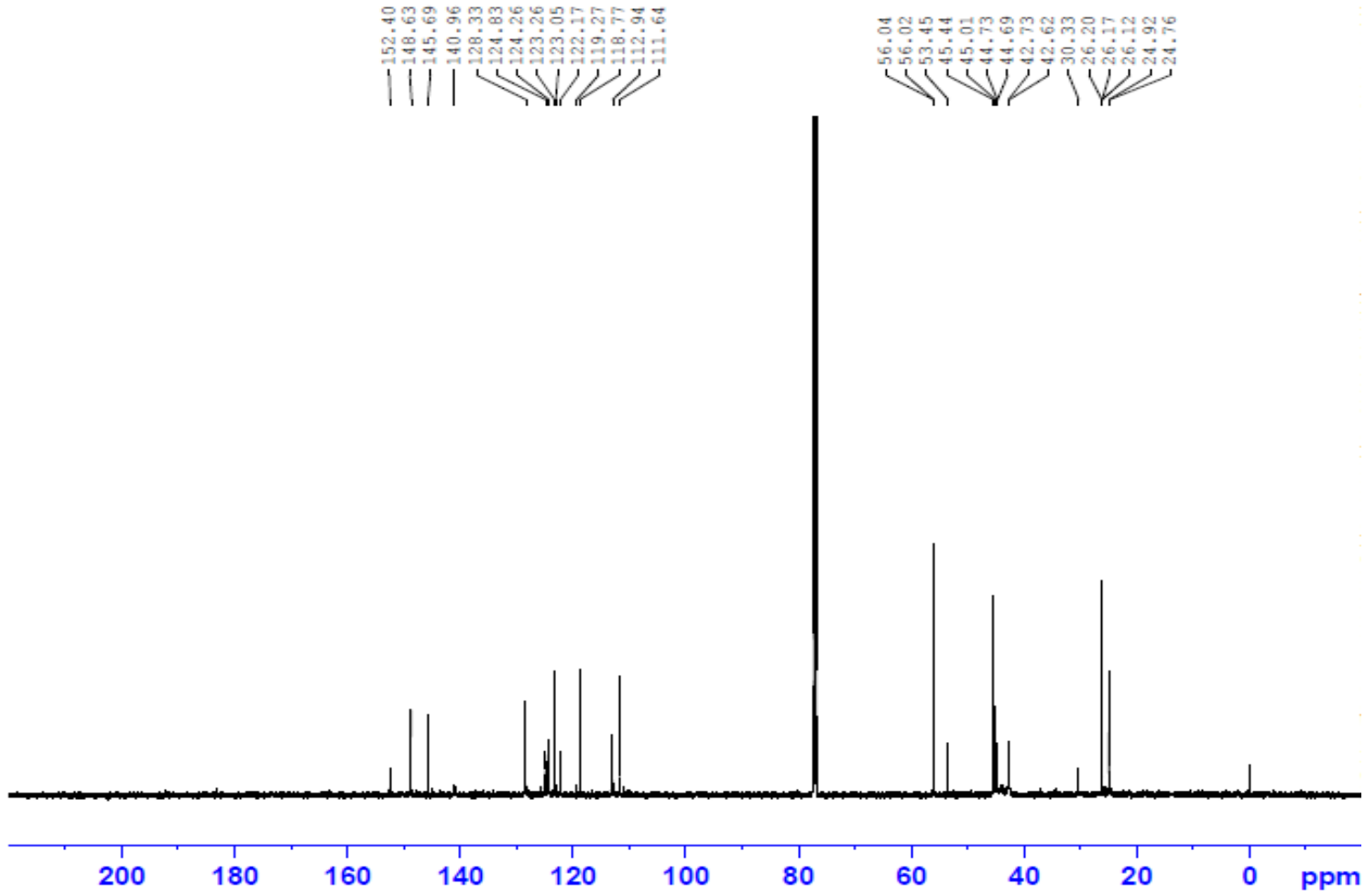


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7a)'nın açılmış ^{13}C NMR spektrumu

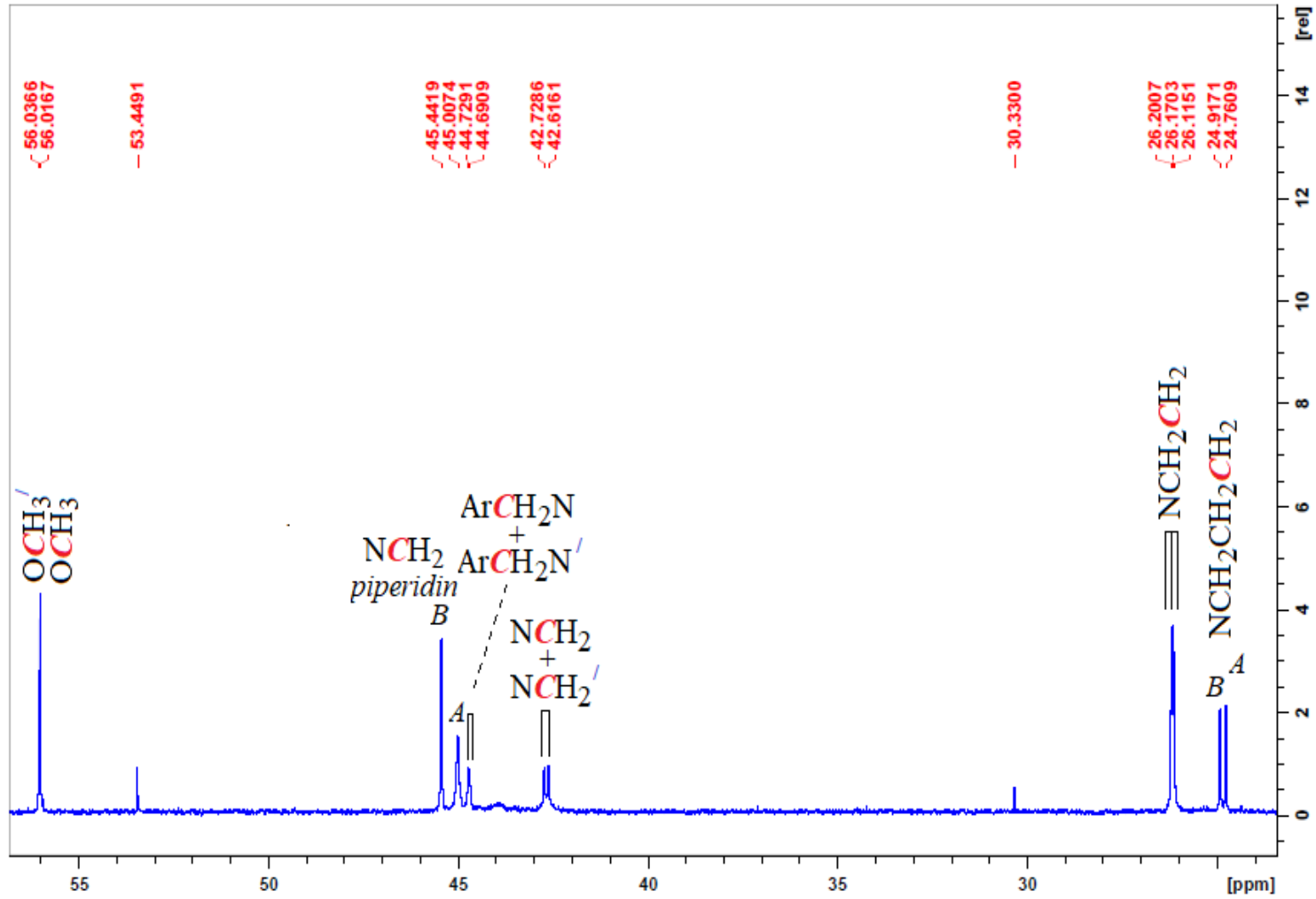


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7b)'nin ^{13}C NMR spektrumu

290

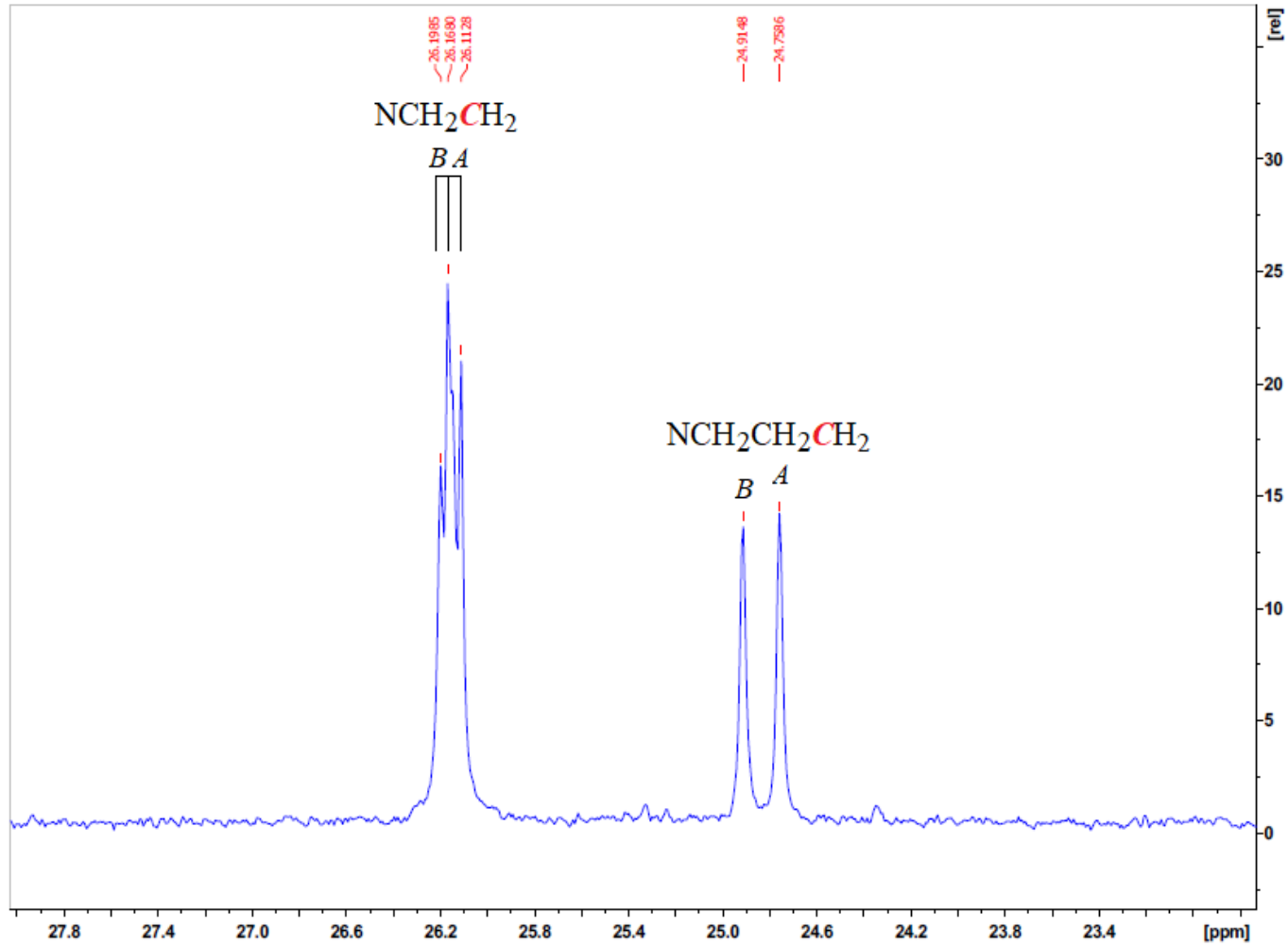


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7b)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

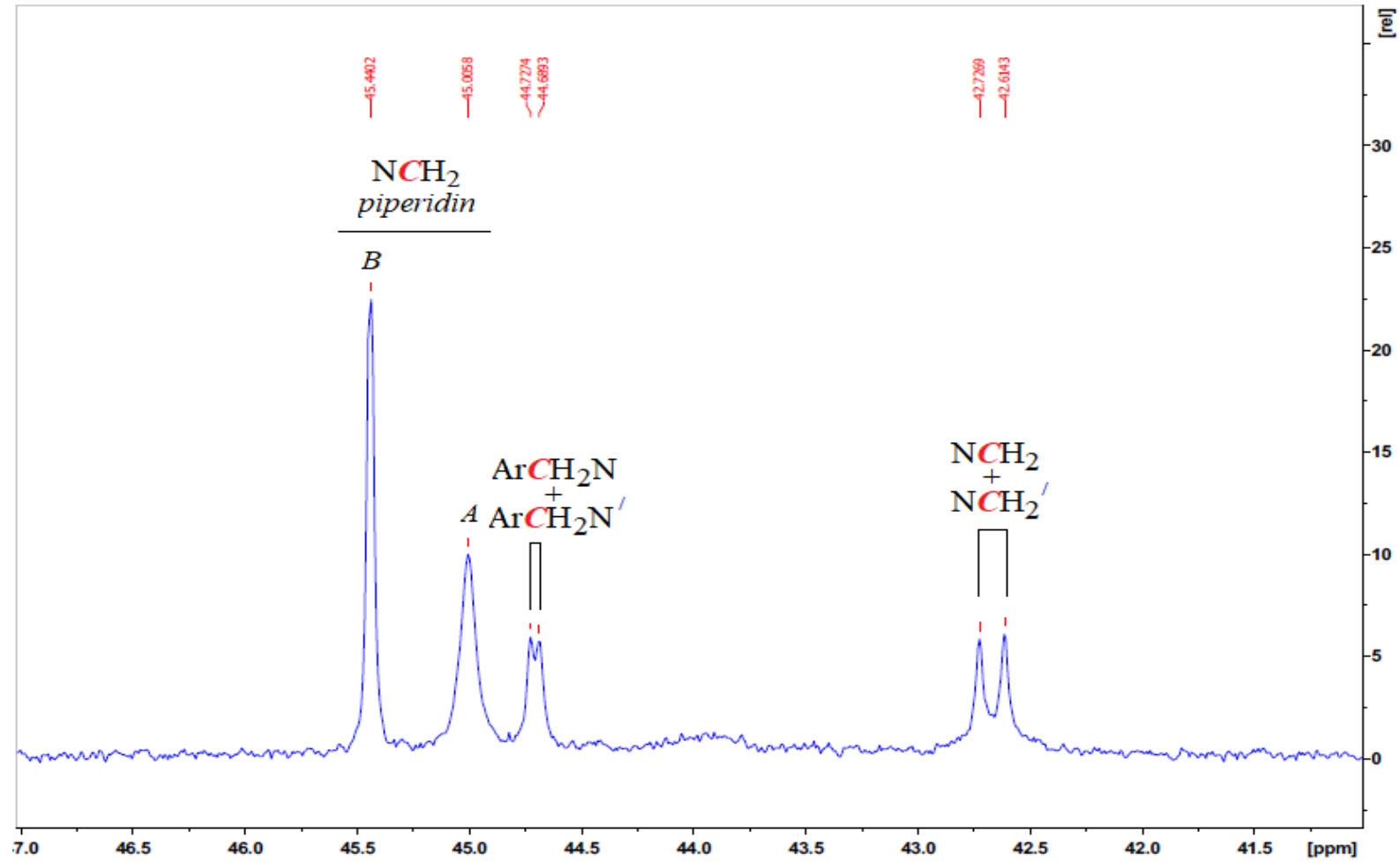


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7b)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

292

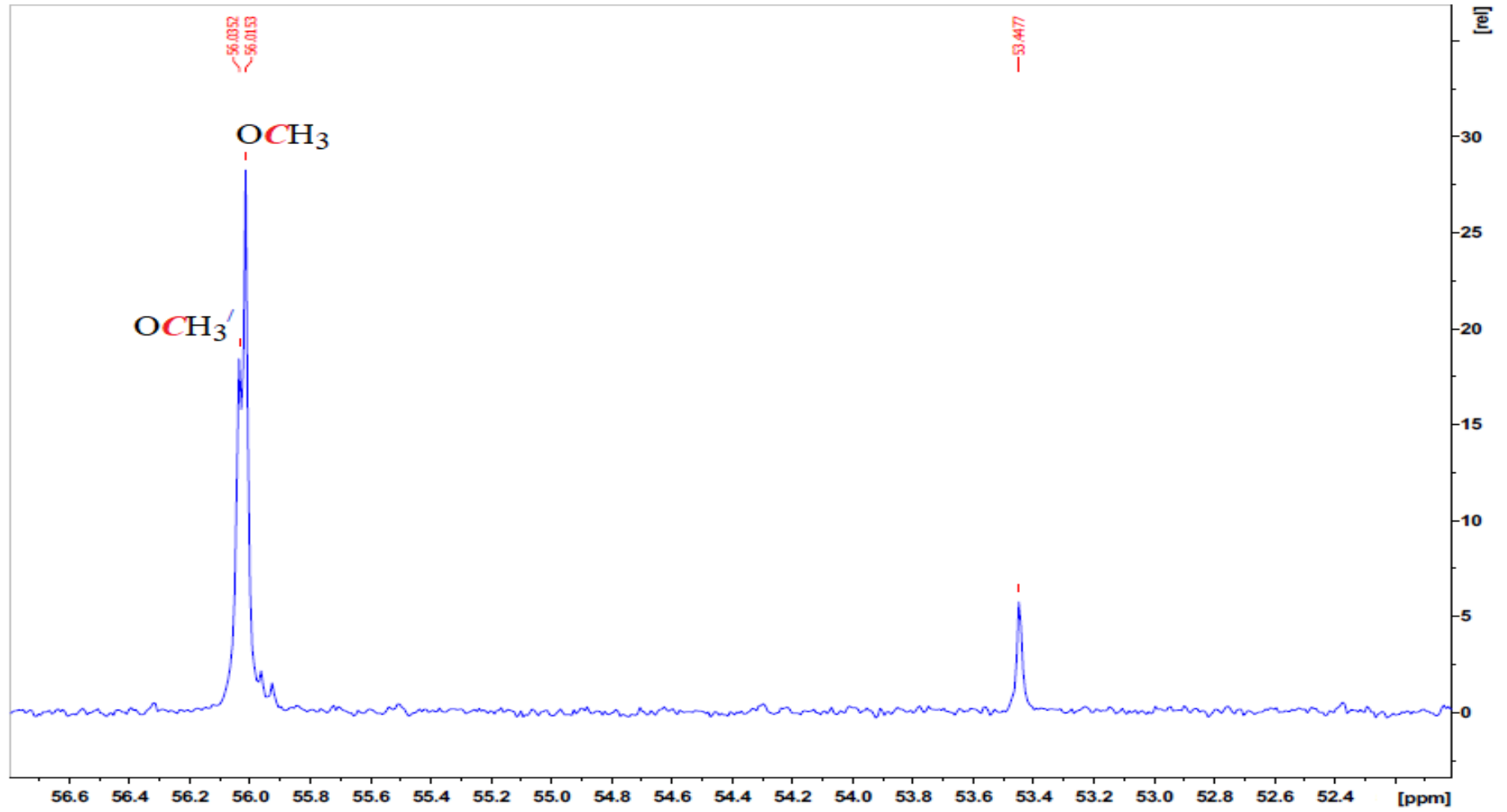


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7b)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

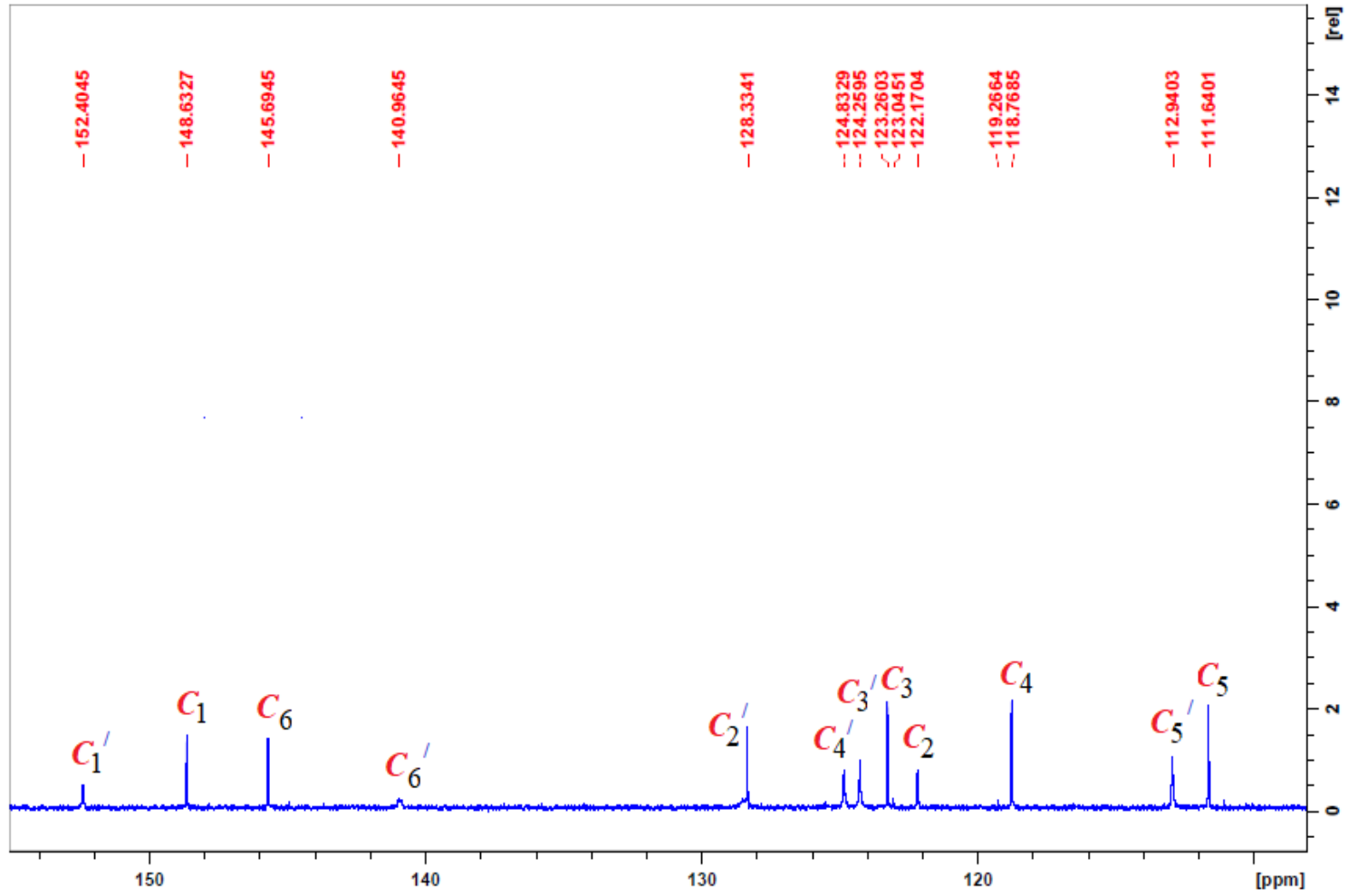


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7b)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

294

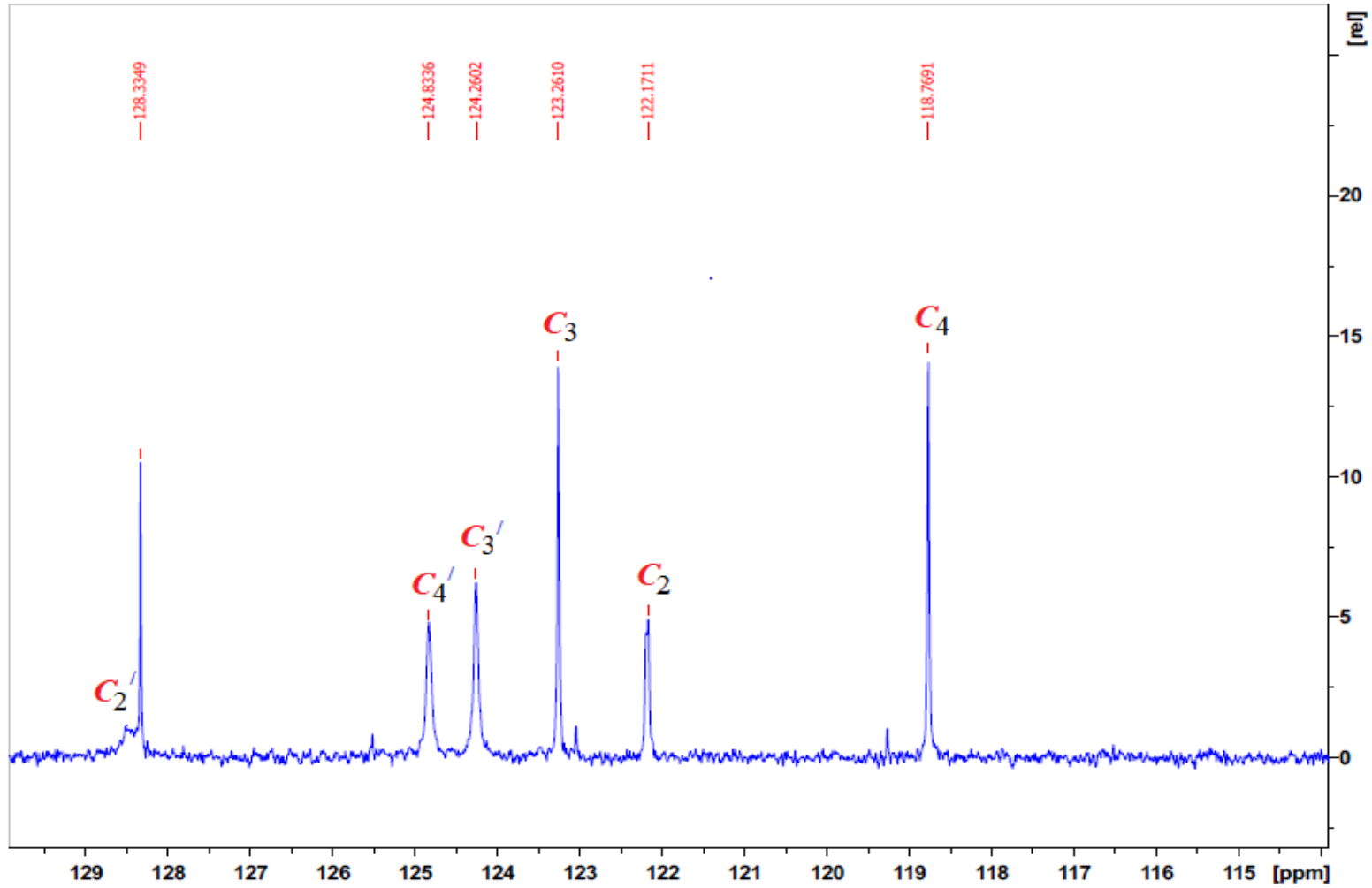


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7b)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

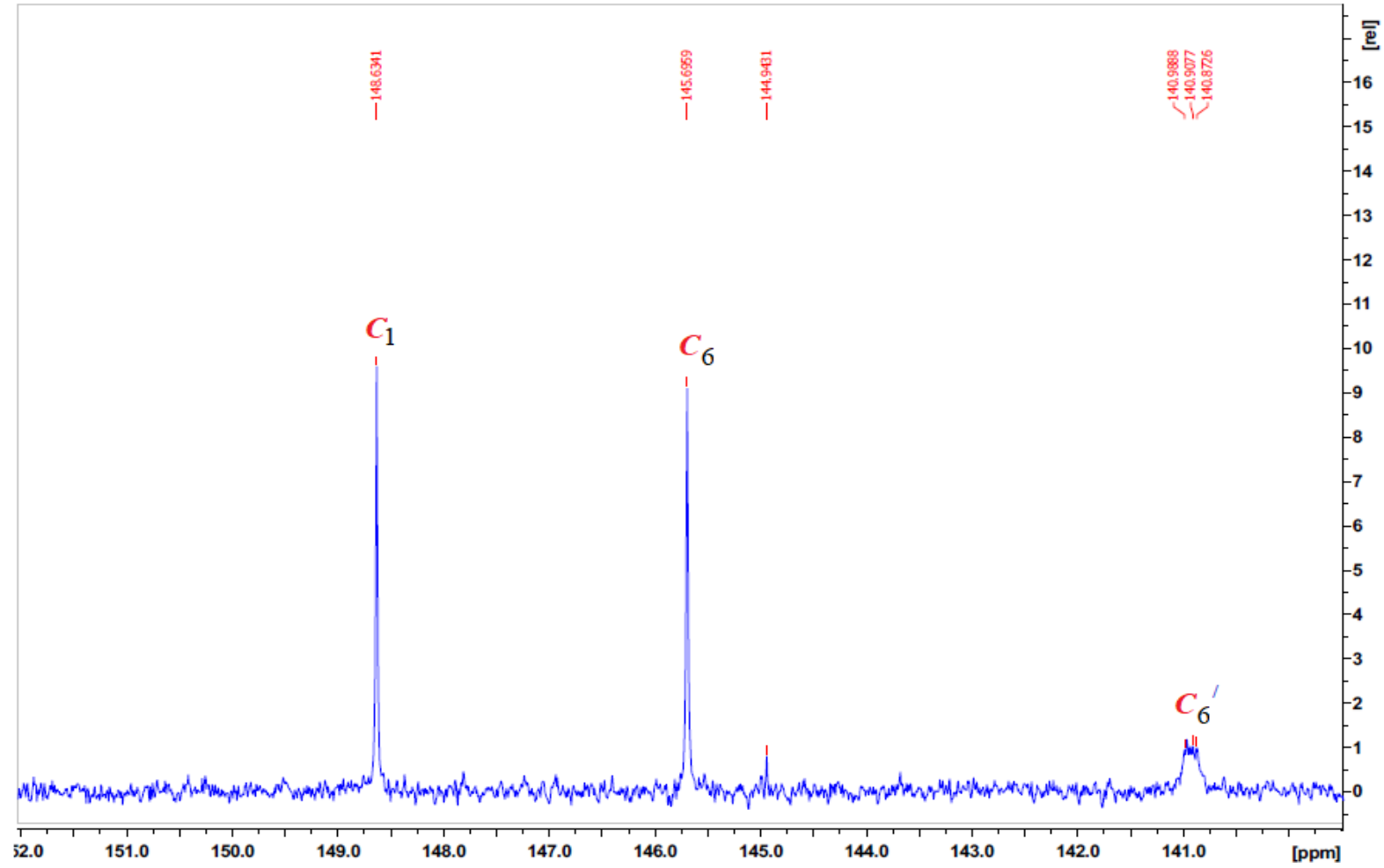


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7b)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

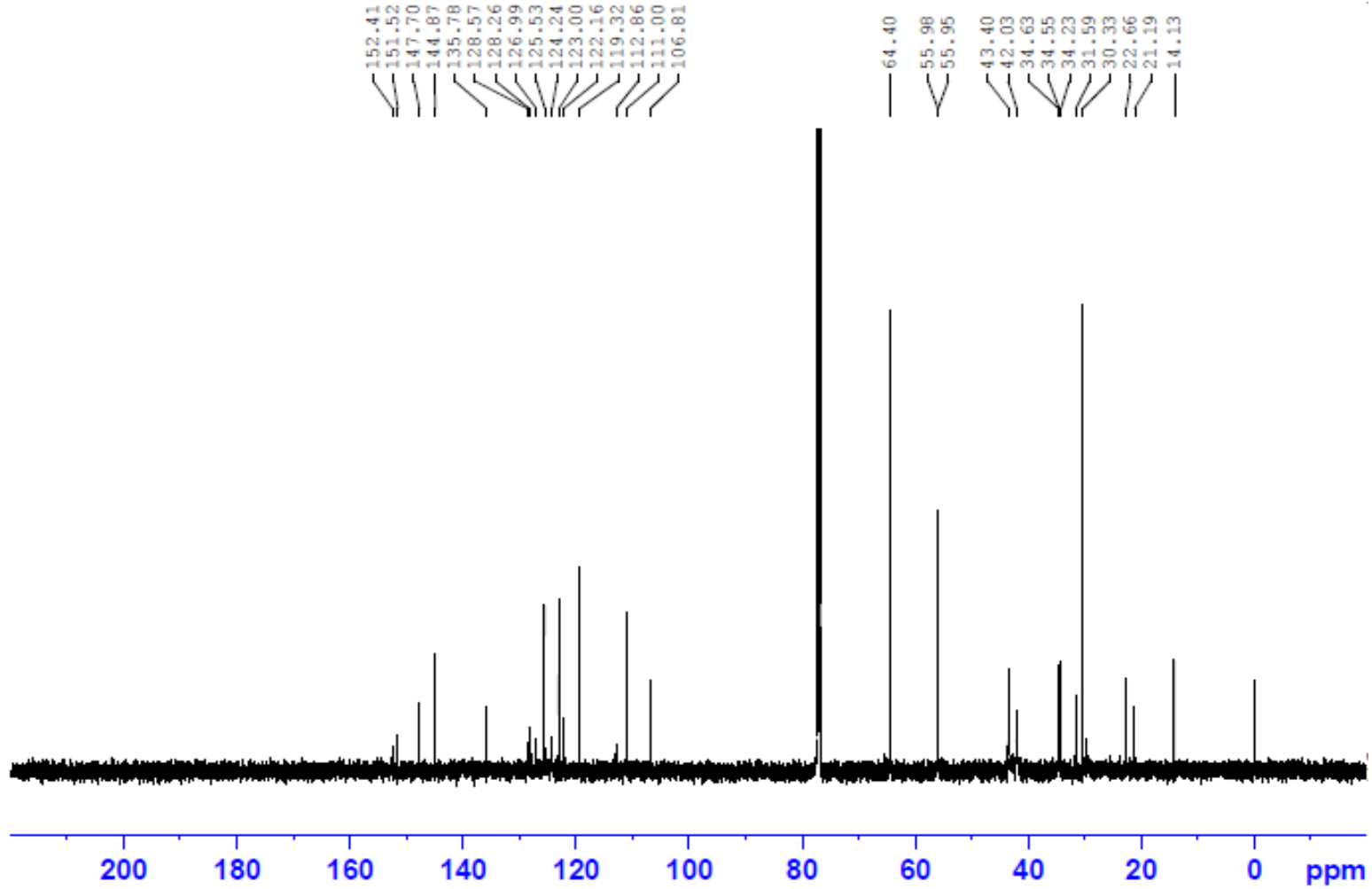
296



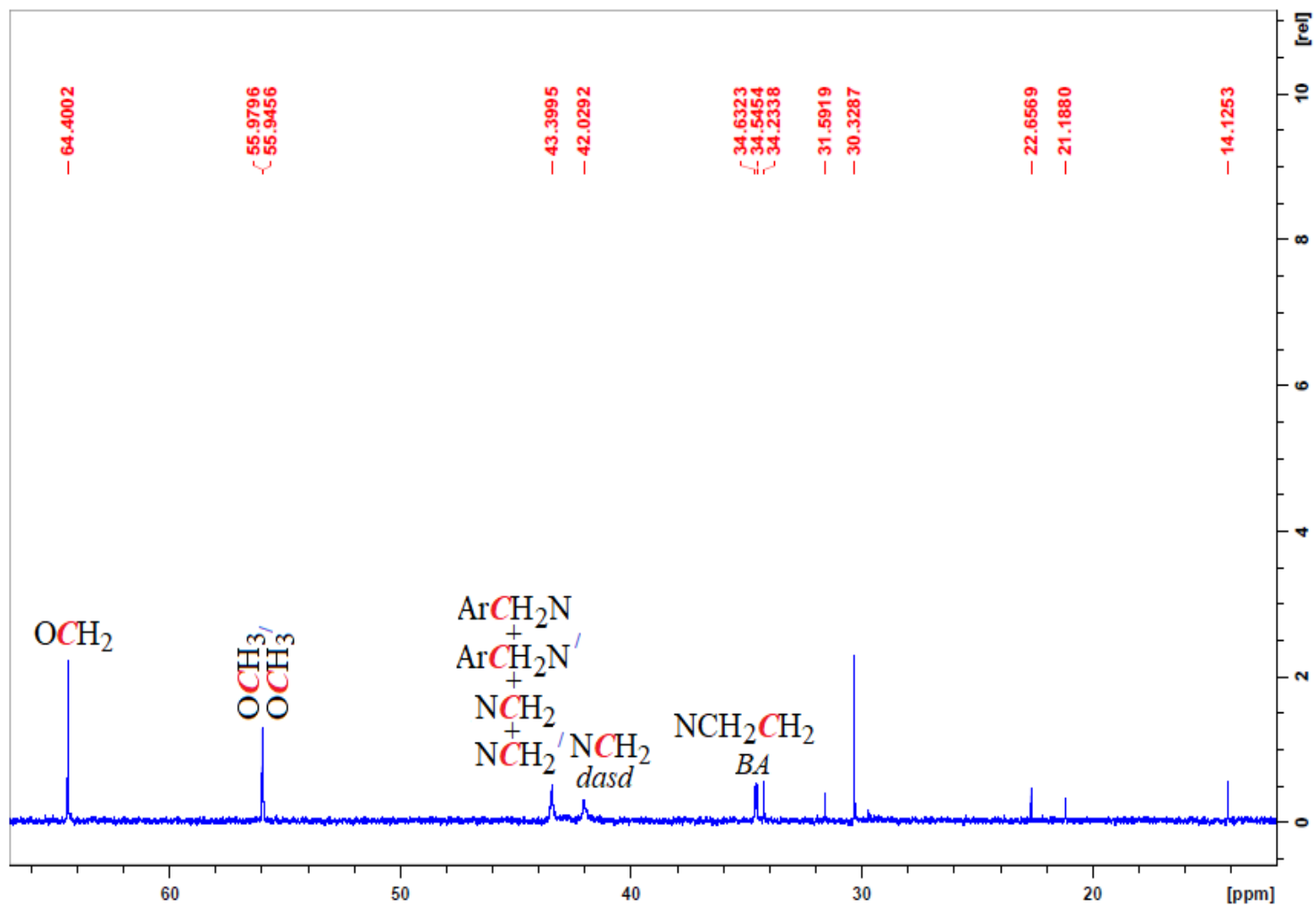
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7b)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu



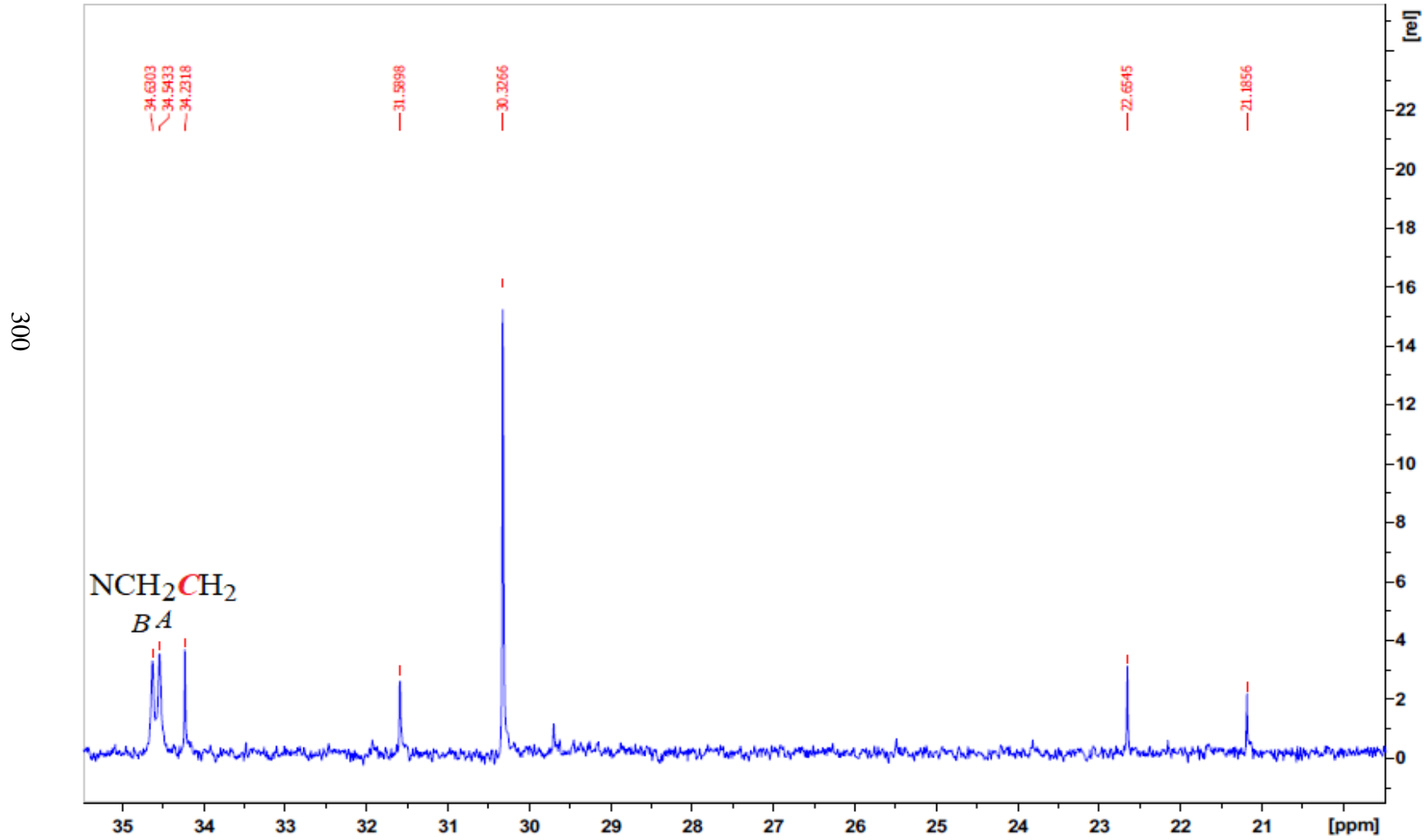
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7c)'nin ^{13}C NMR spektrumu



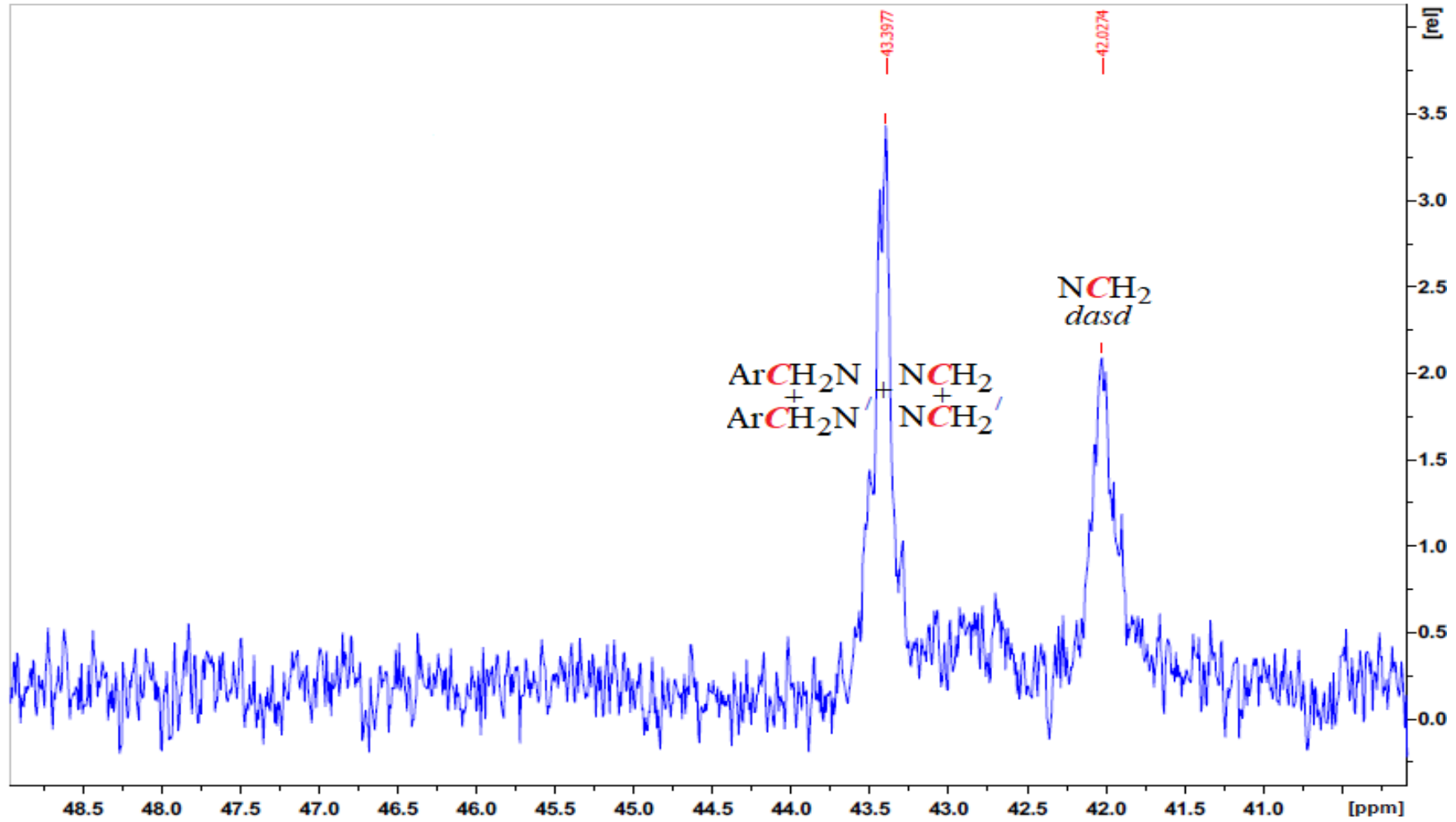
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7c)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu



EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7c)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

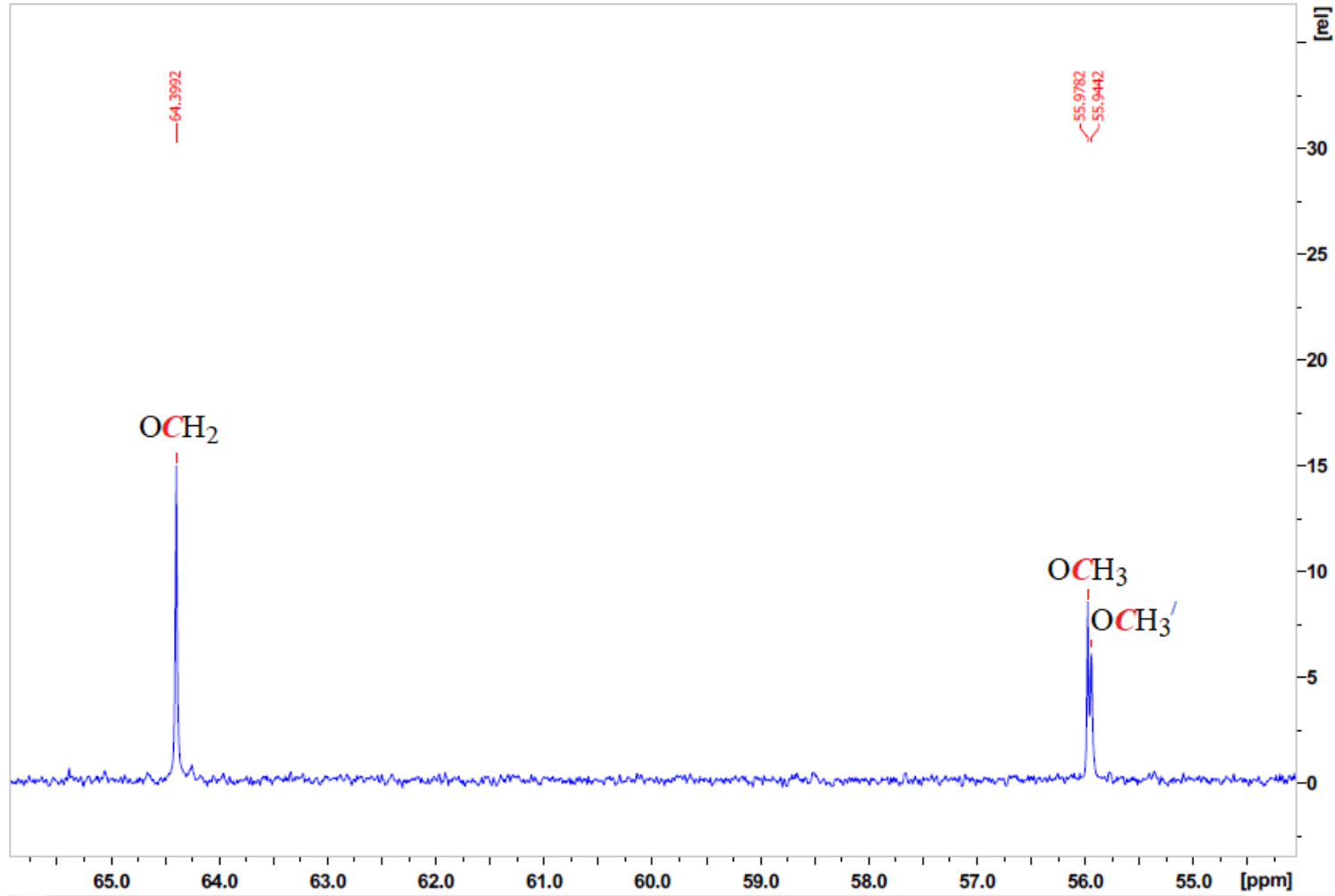


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7c)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

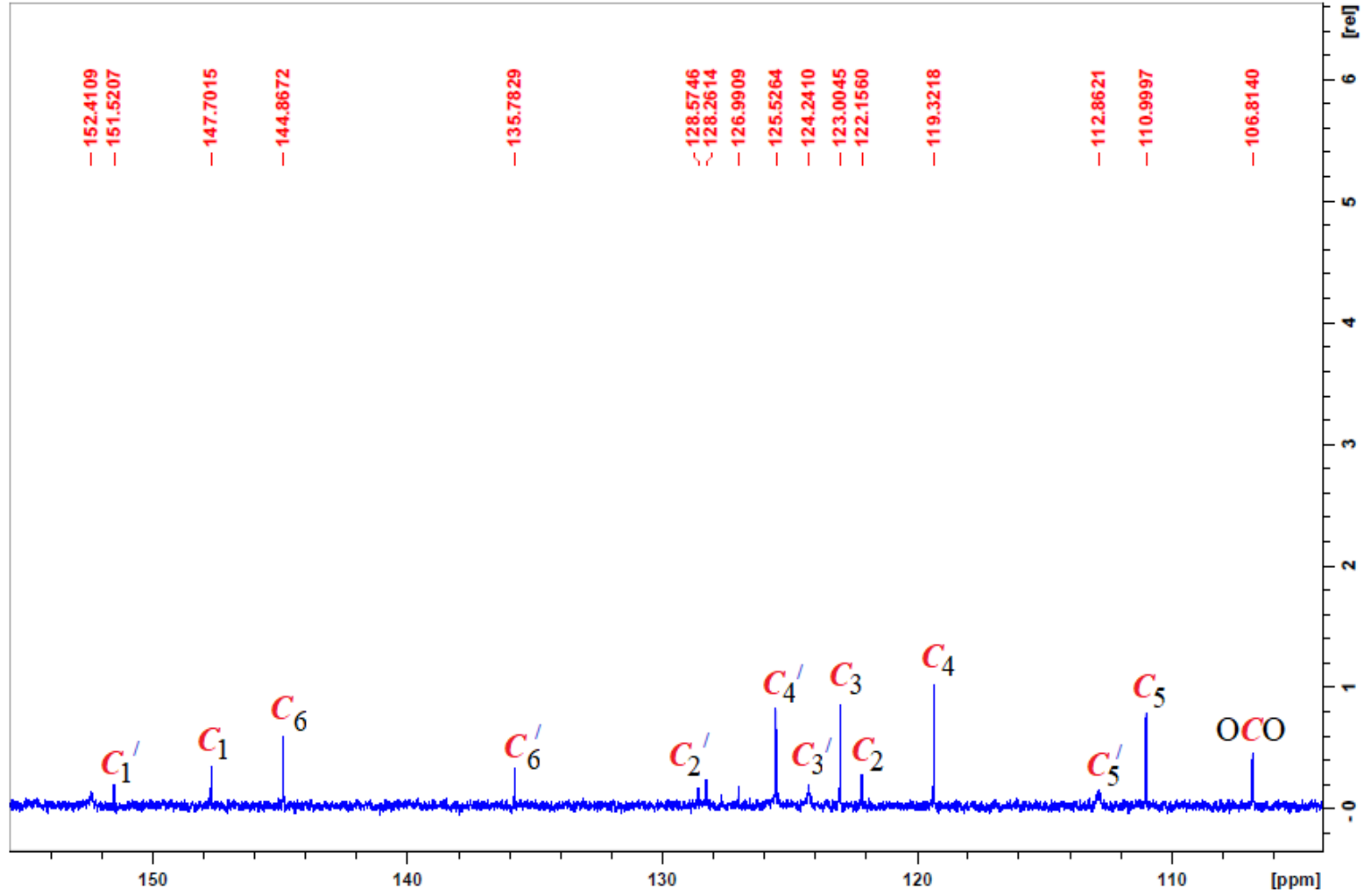


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7c)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

302

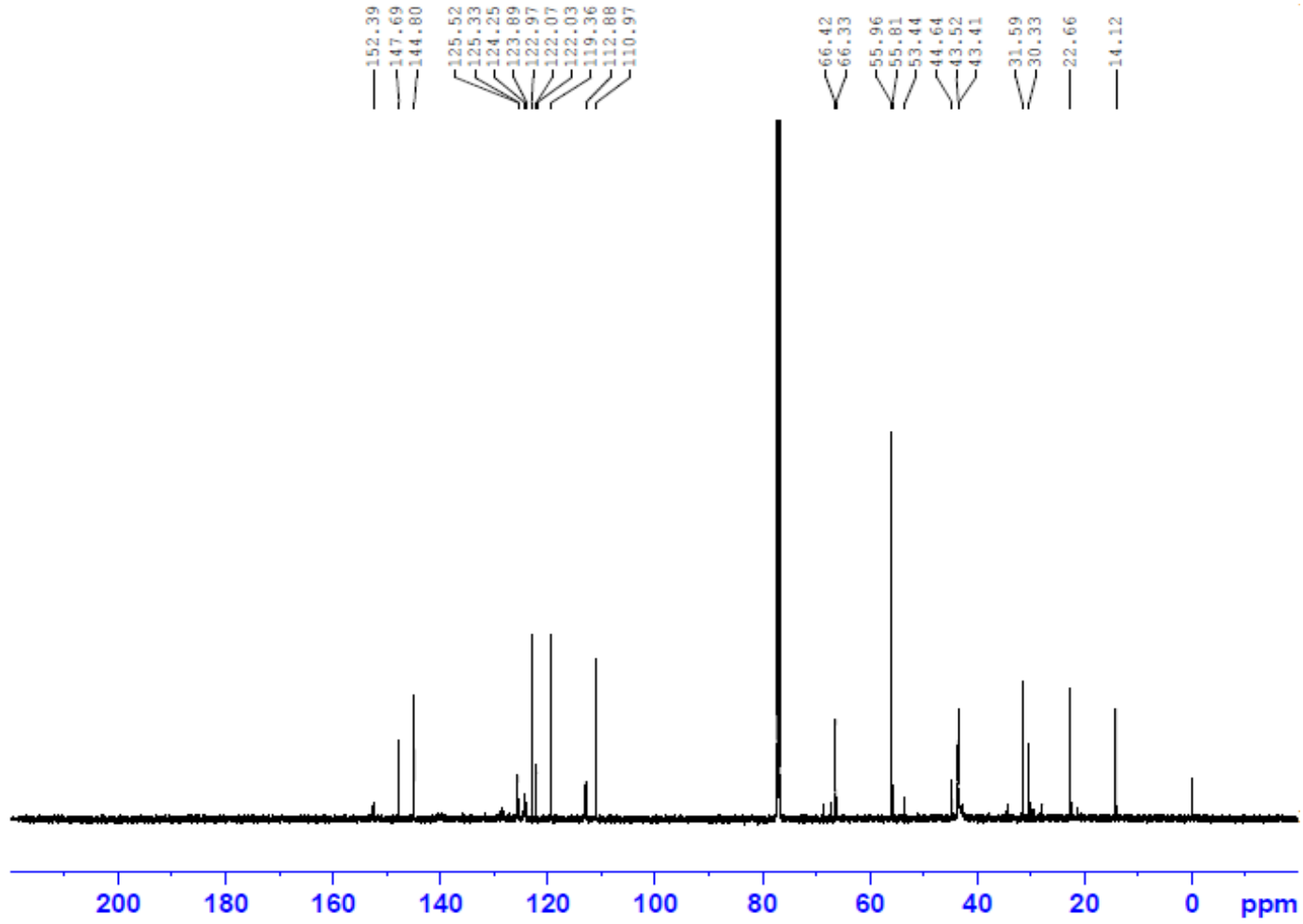


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7c)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

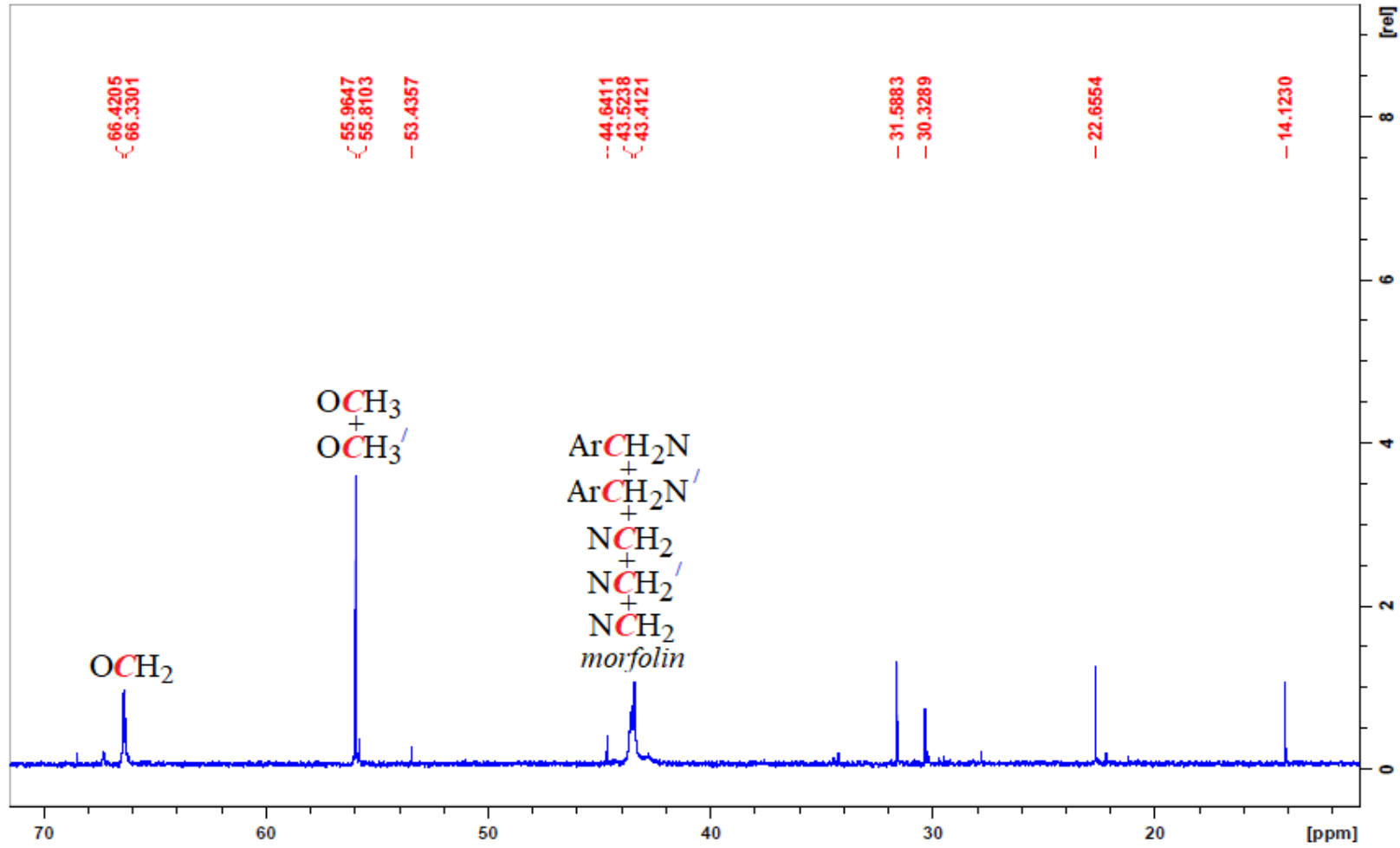


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7d)'nin ^{13}C NMR spektrumu

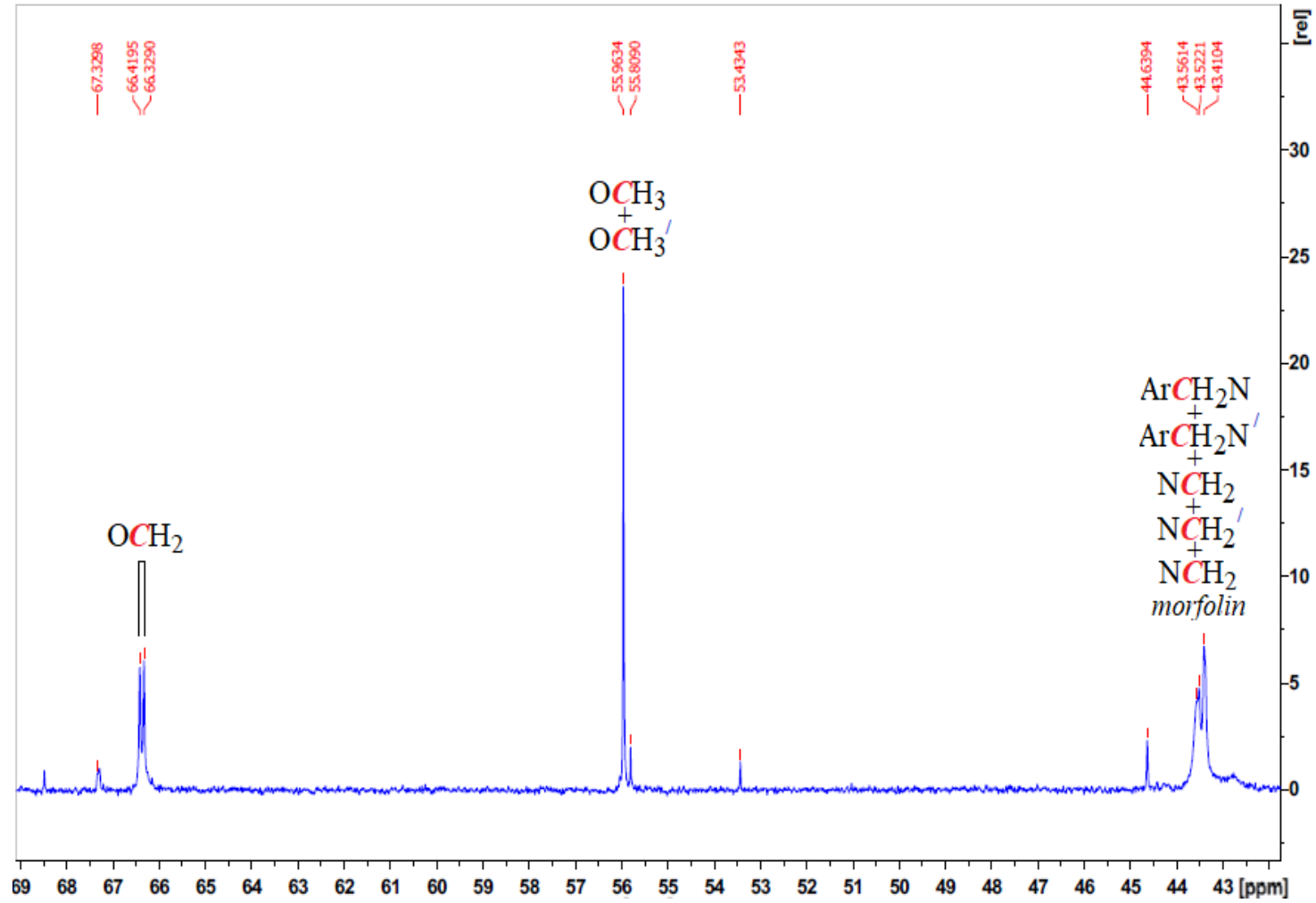
304



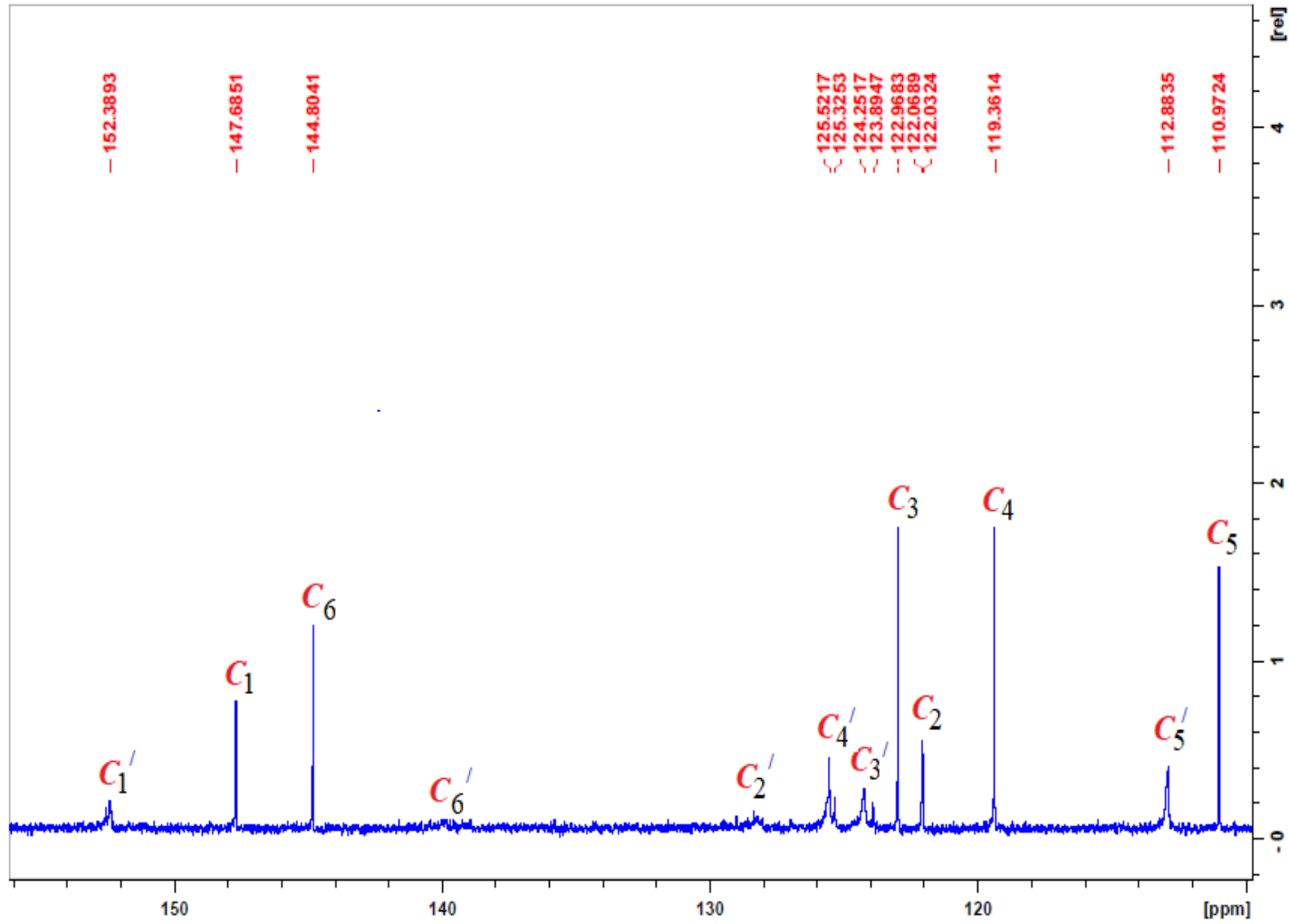
EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7d)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu



EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
 Bileşik (7d)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

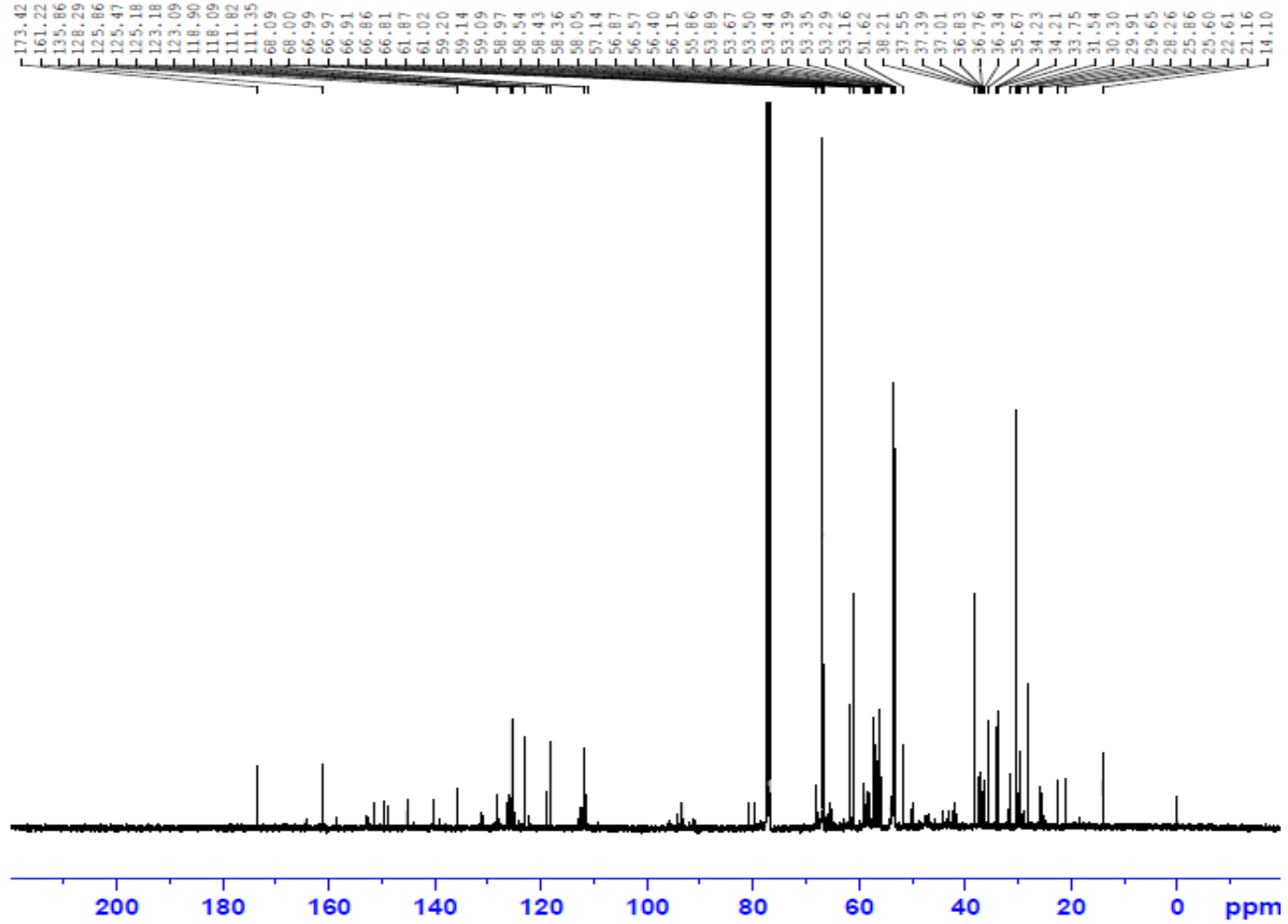


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7d)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

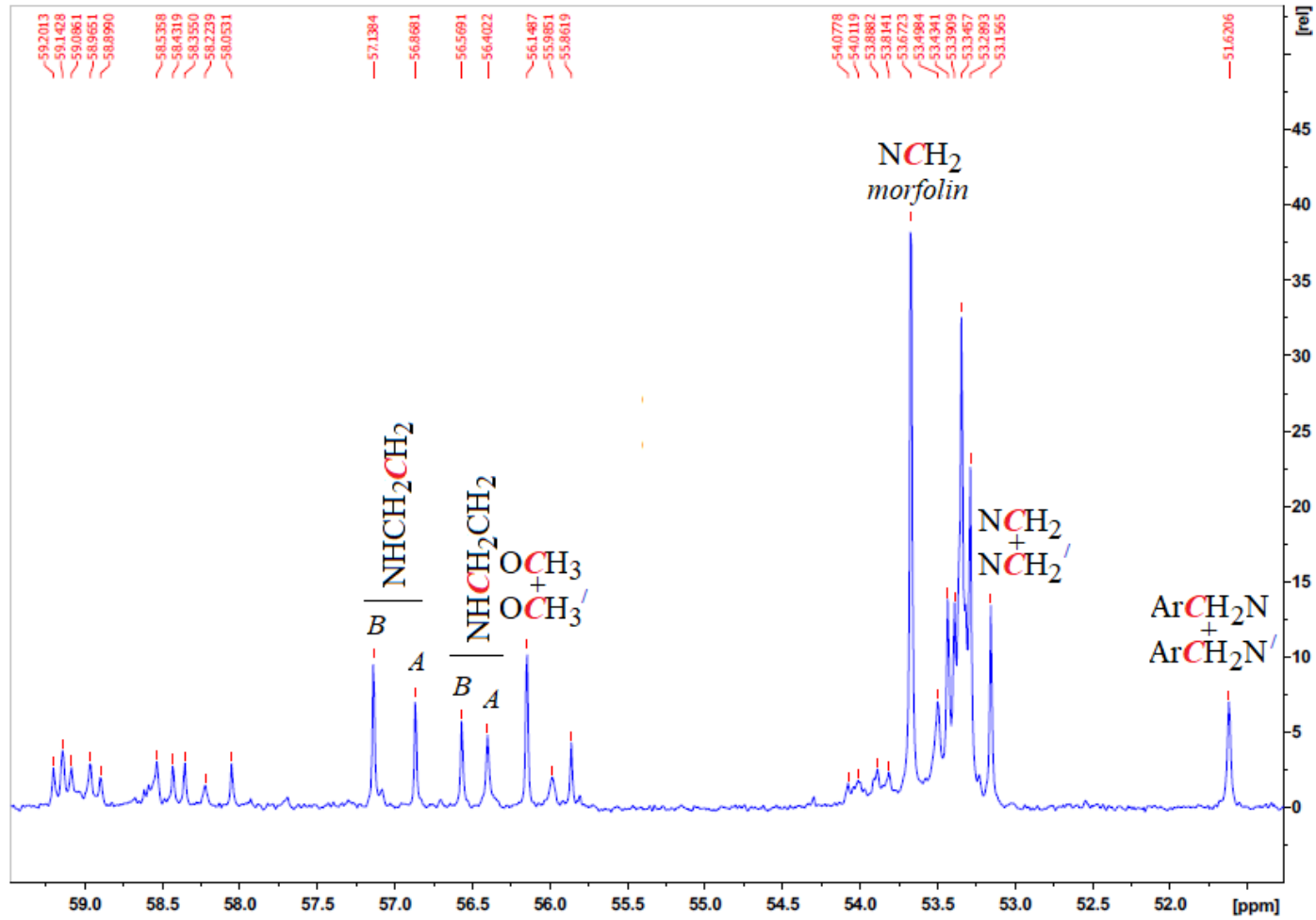


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7e)'nin ^{13}C NMR spektrumu

308

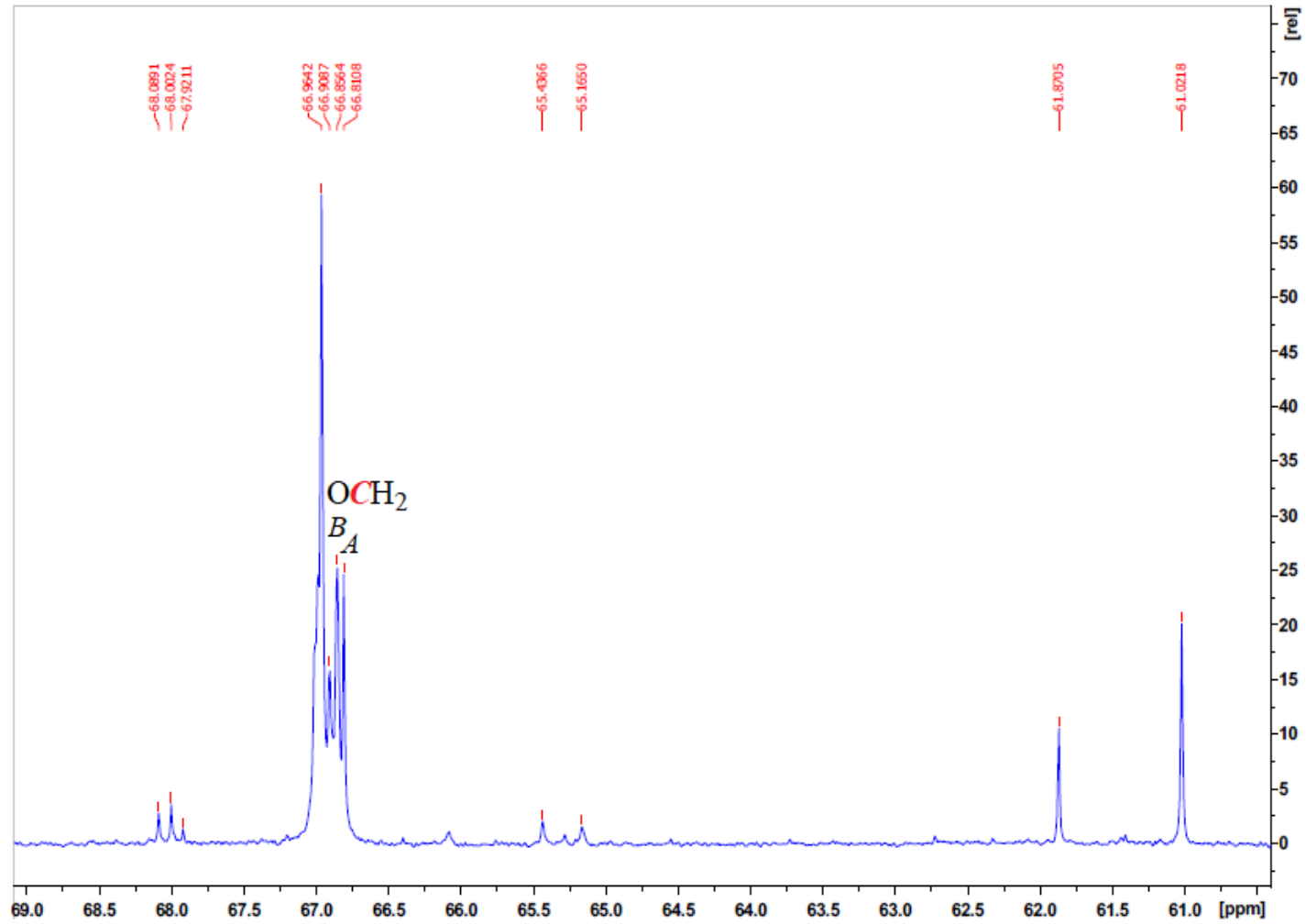


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7e)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

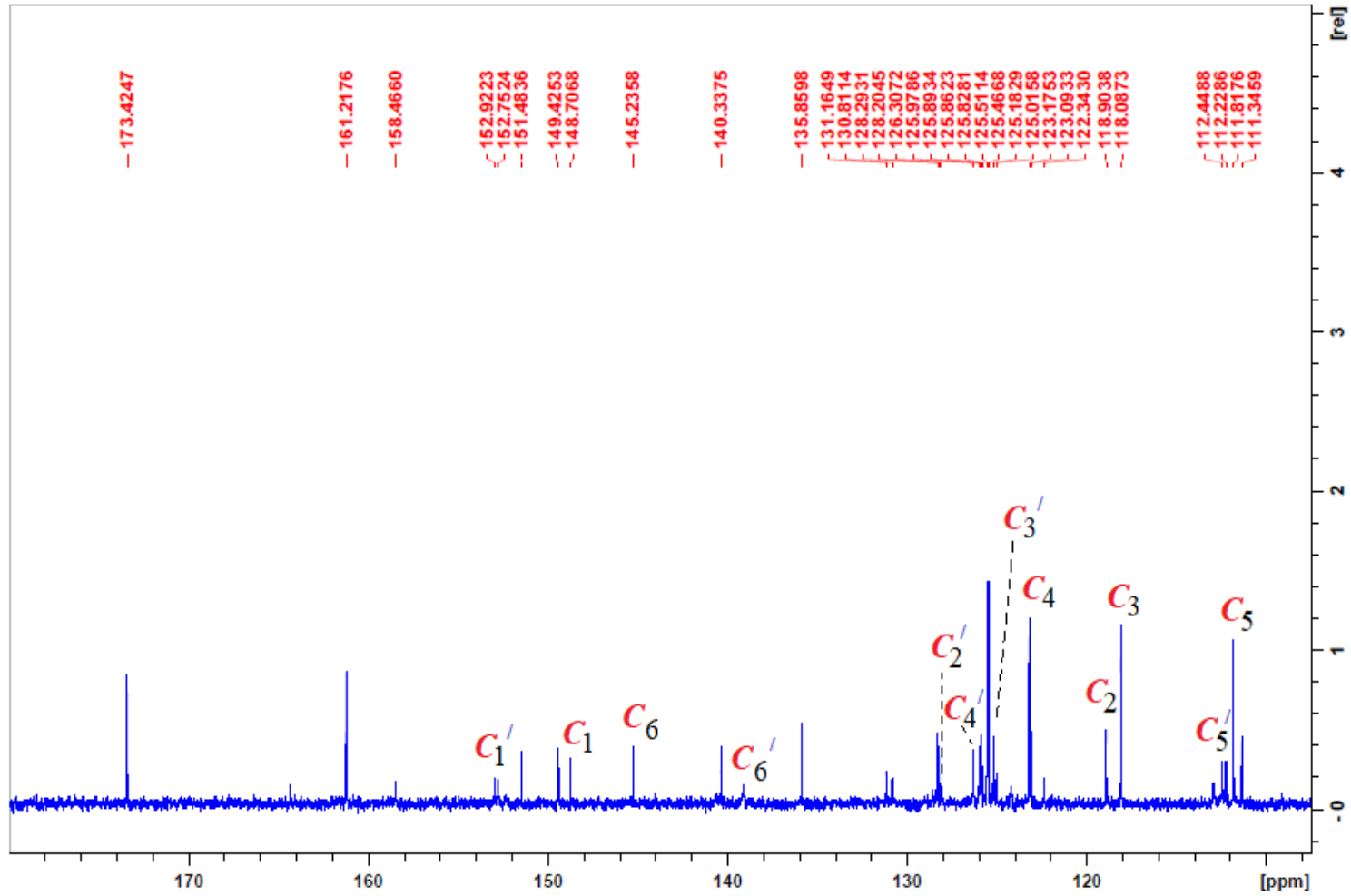


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7e)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu

310

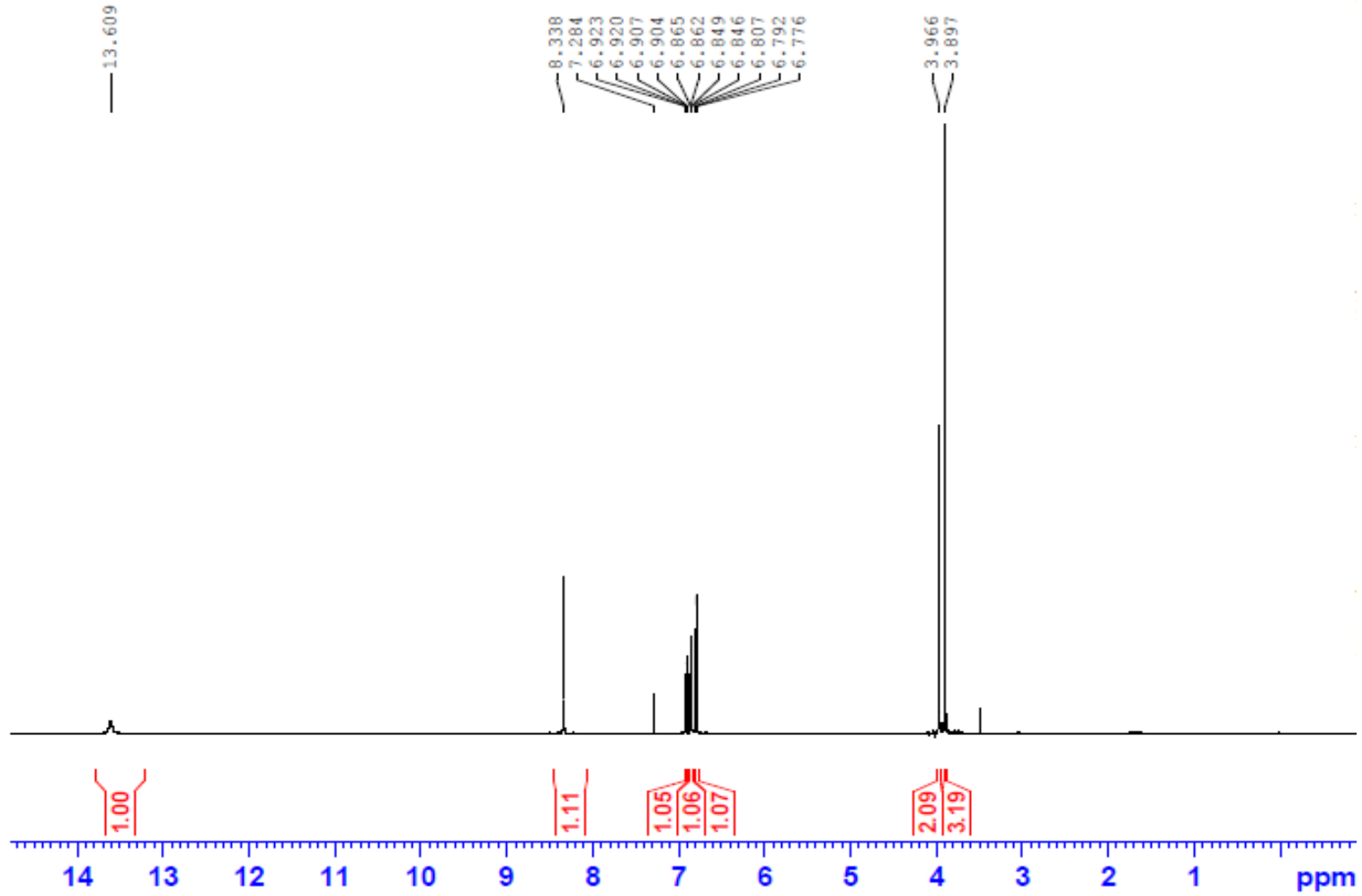


EK 4 ^{13}C NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7e)'nin açılmış ^{13}C NMR spektrumu



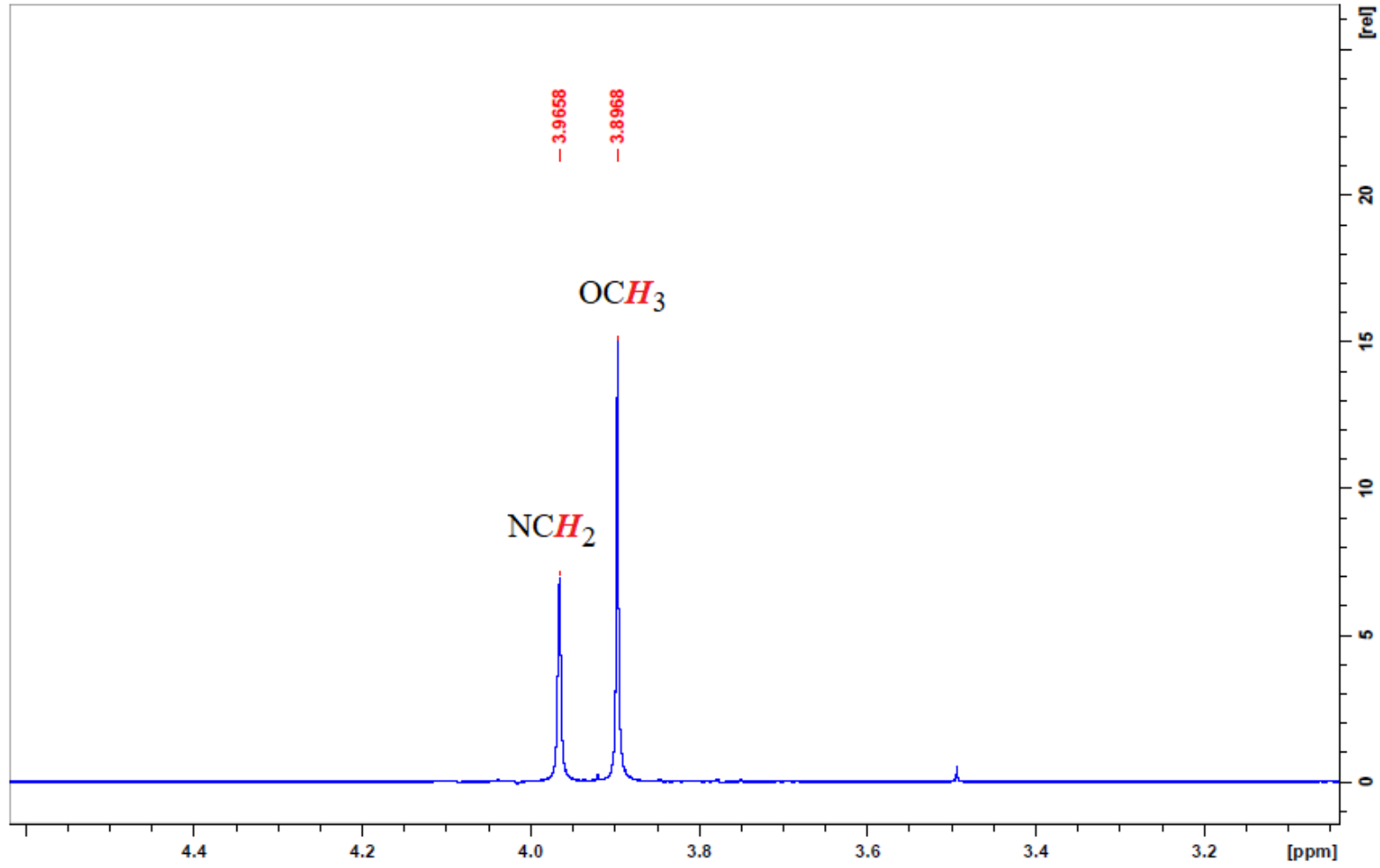
EK 5 ^1H NMR Spektrumları

Bileşik (1a)'nın ^1H NMR spektrumu

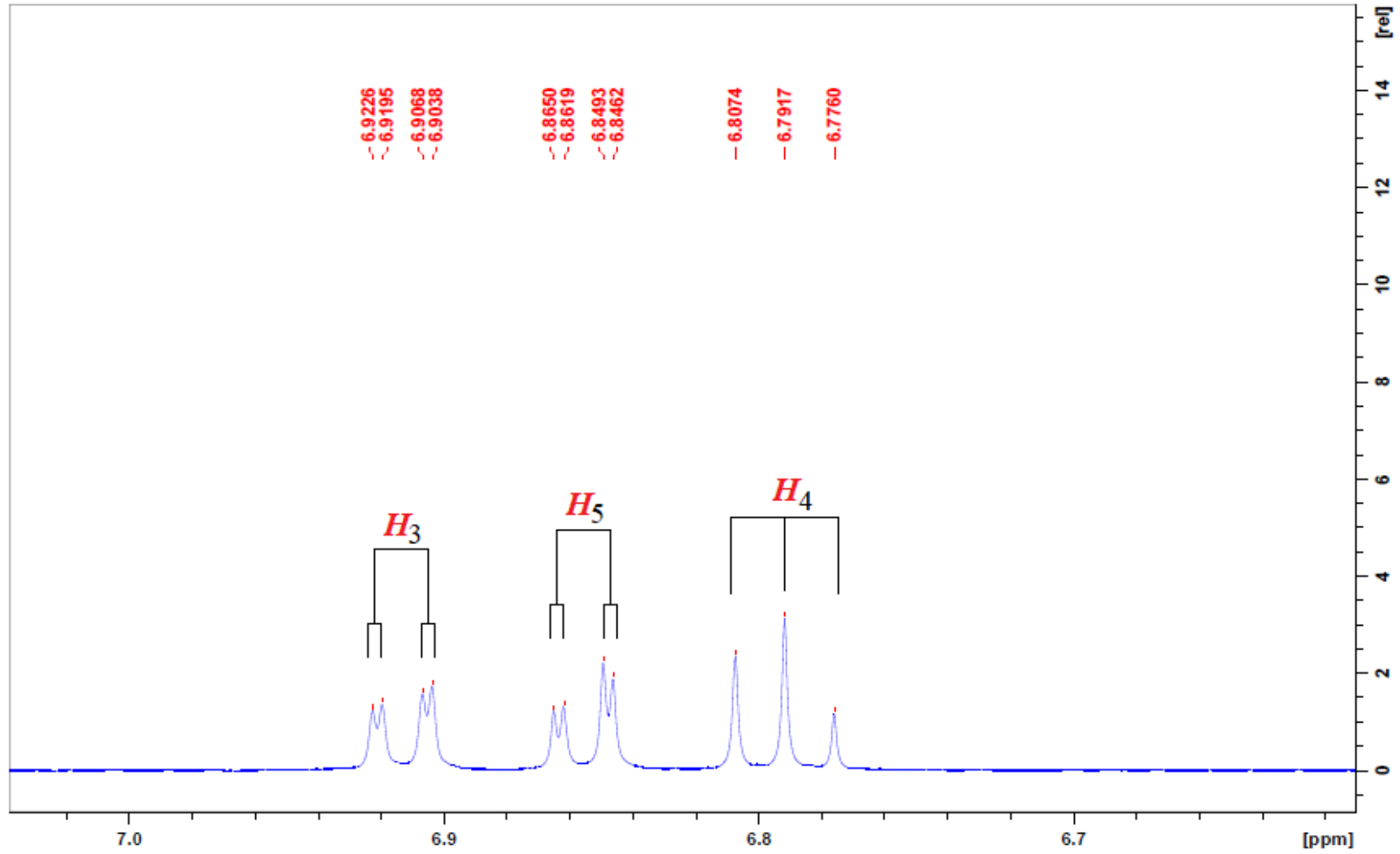


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**1a**)'nın açılmış ^1H NMR spektrumu (alifatik bölge)

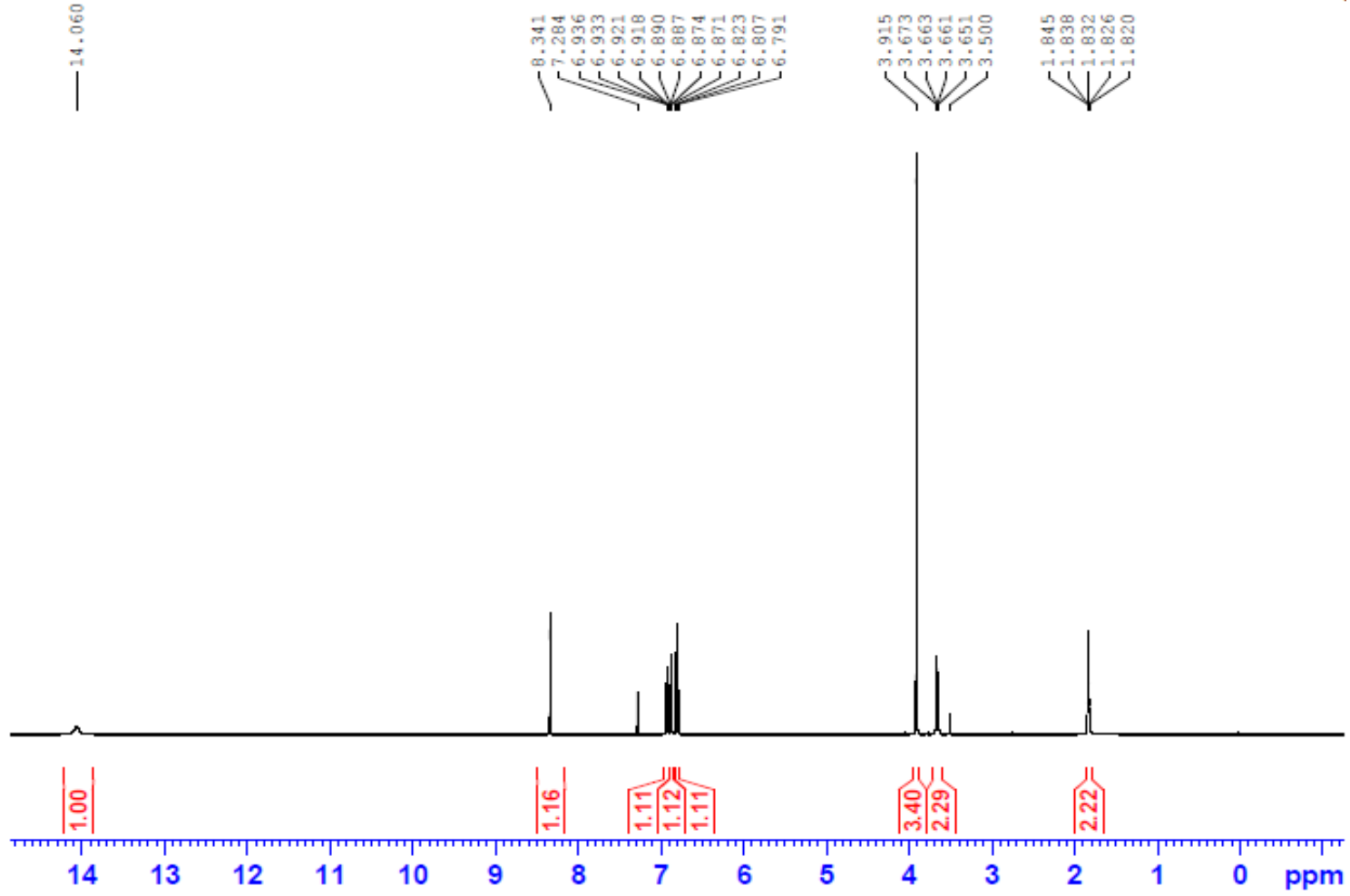
313



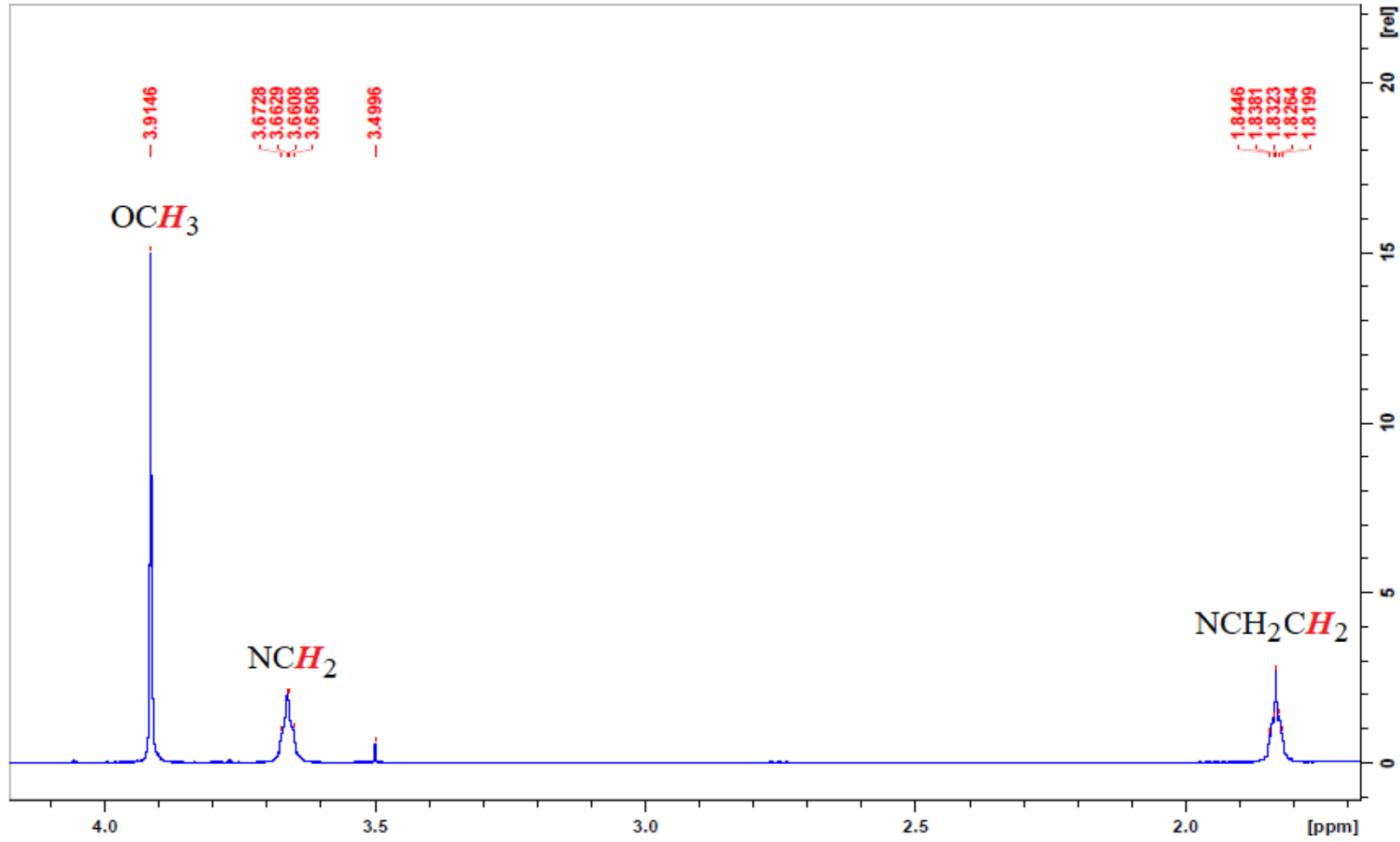
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**1a**)'nın açılmış ^1H NMR spektrumu



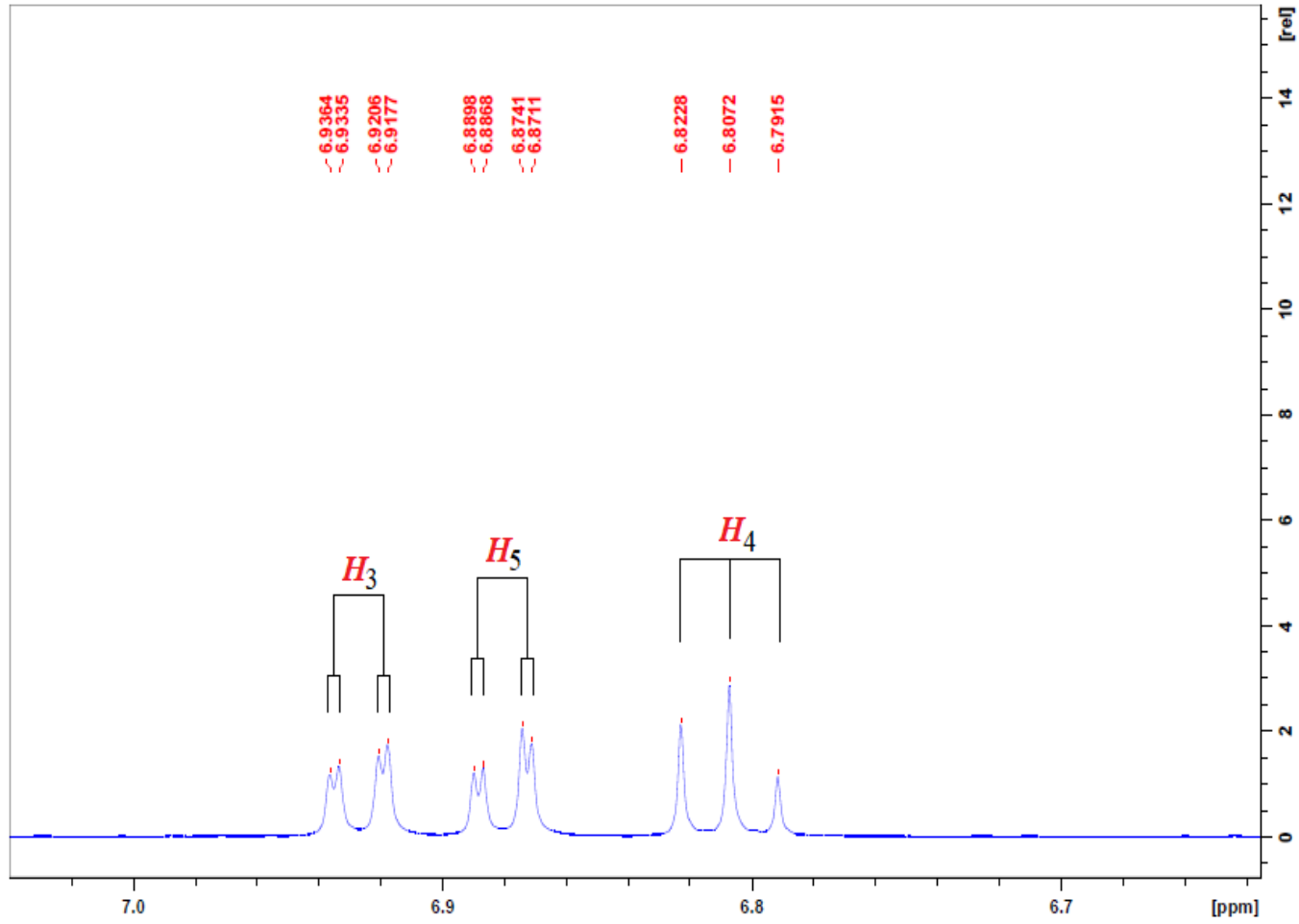
EK 5 ^1H NMR Spektrumları
Bileşik (**1b**)'nin ^1H NMR spektrumu



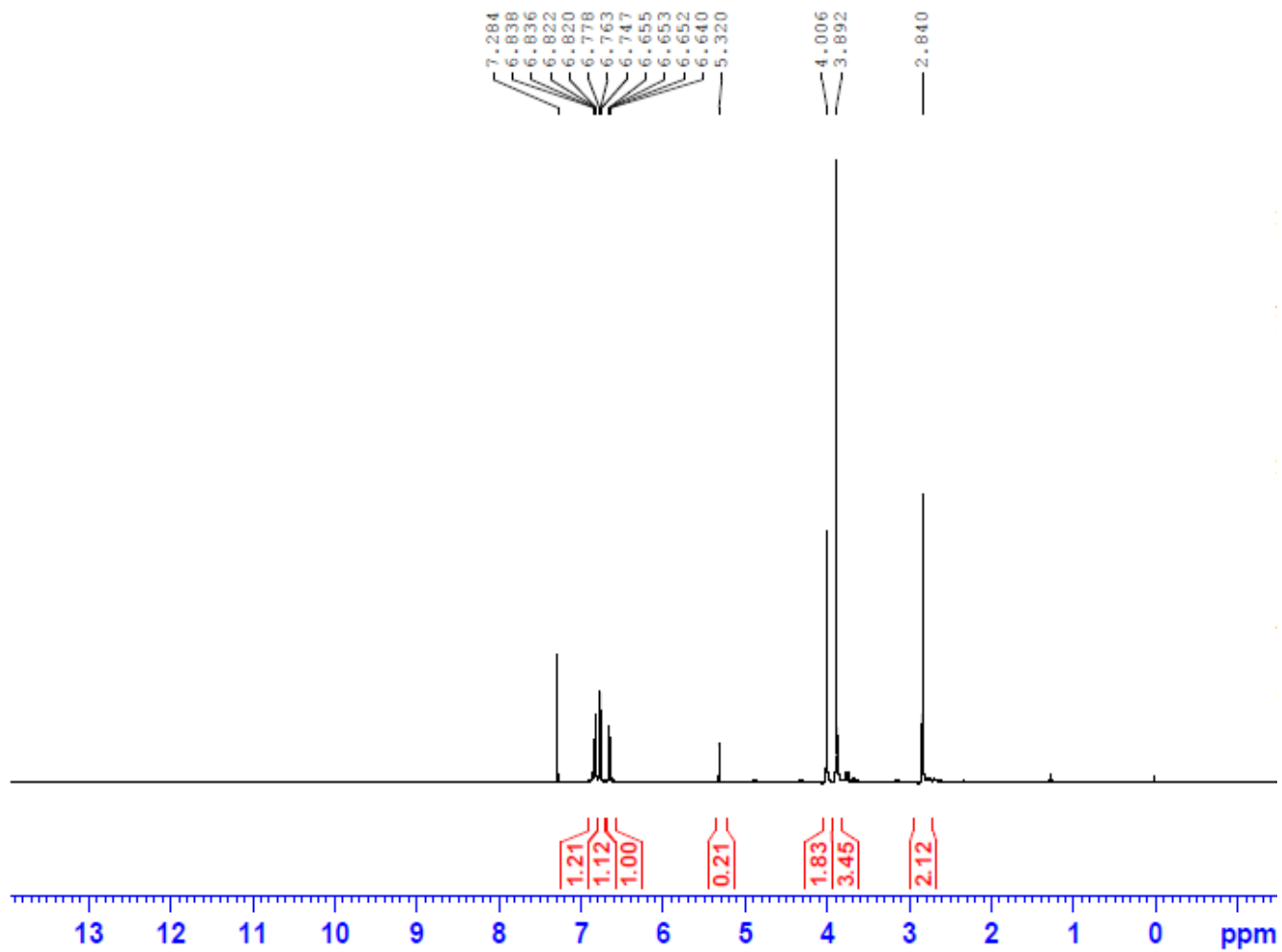
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**1b**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**1b**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu

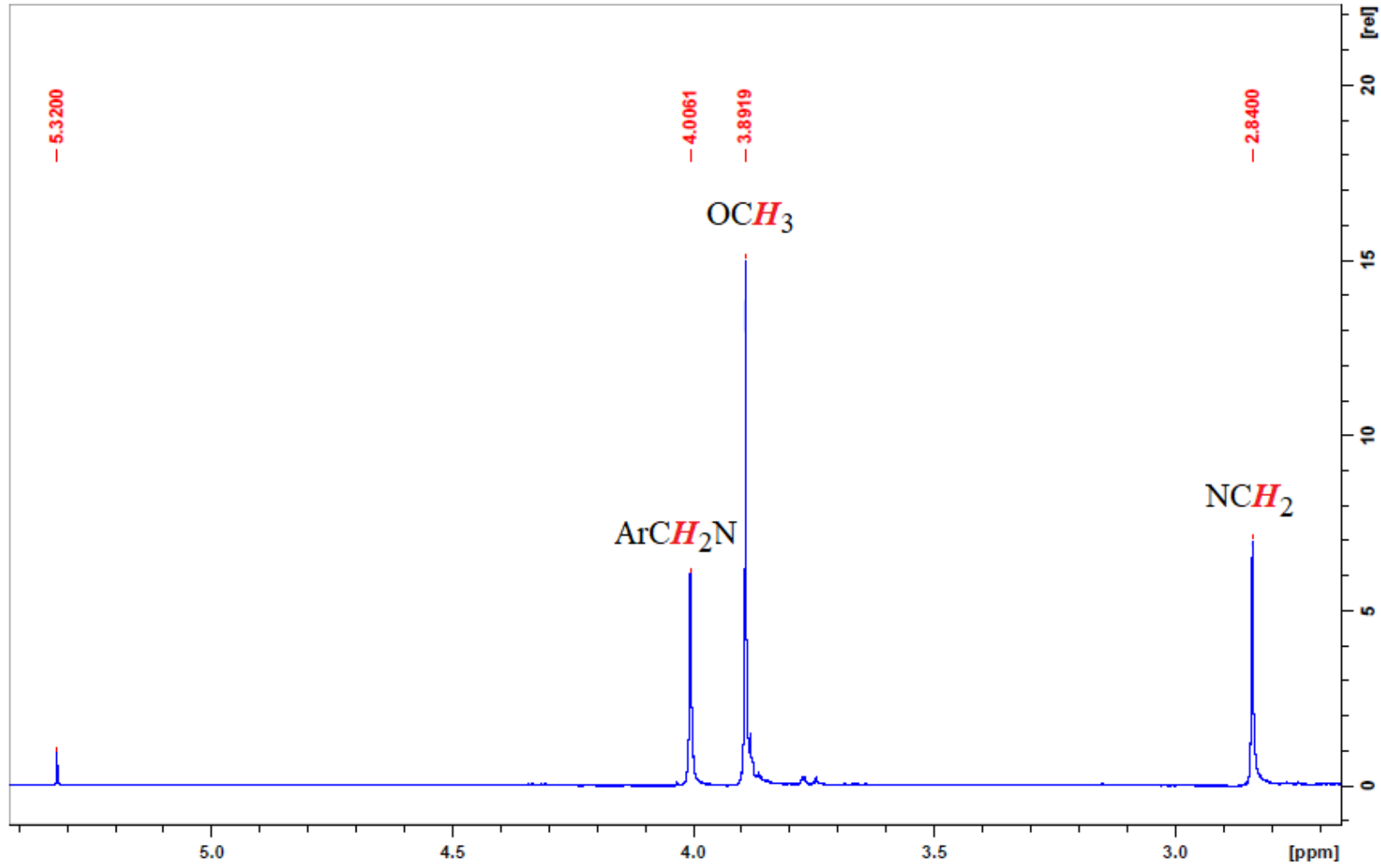


EK 5 ^1H NMR Spektrumları
Bileşik (**2a**)'nın ^1H NMR spektrumu



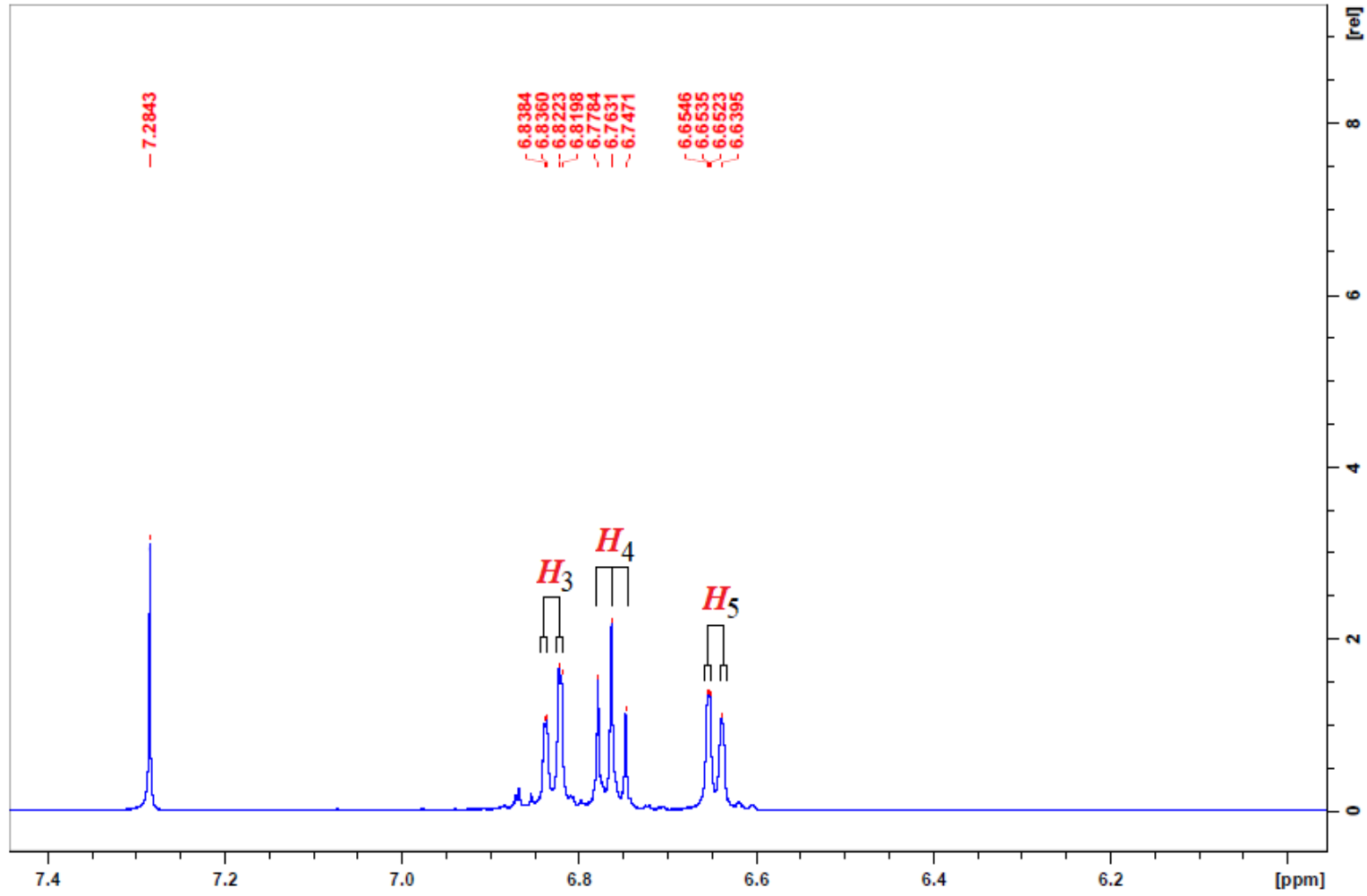
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**2a**)'nın açılmış ^1H NMR spektrumu (alifik bölge)

319

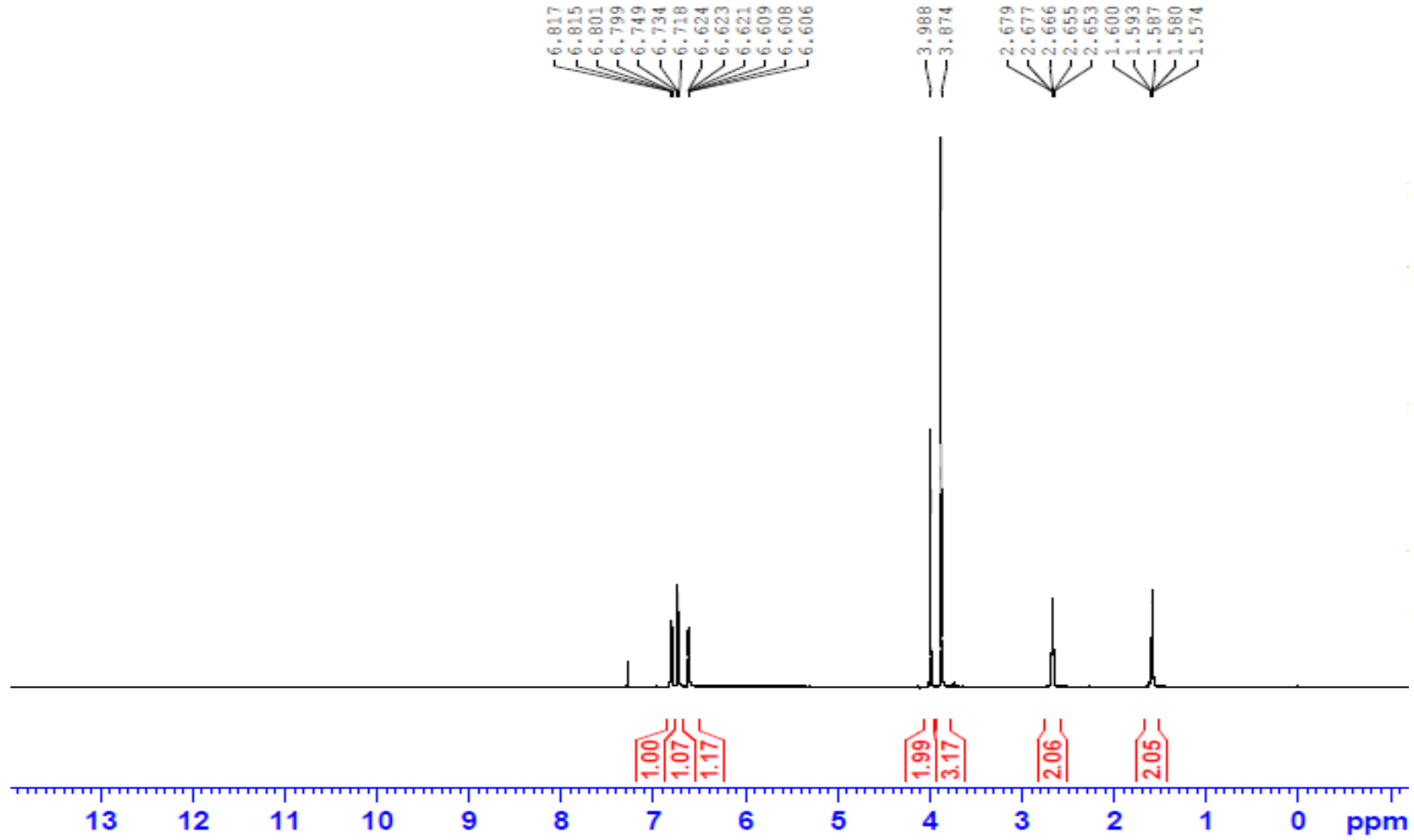


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**2a**)'nın açılmış ^1H NMR spektrumu

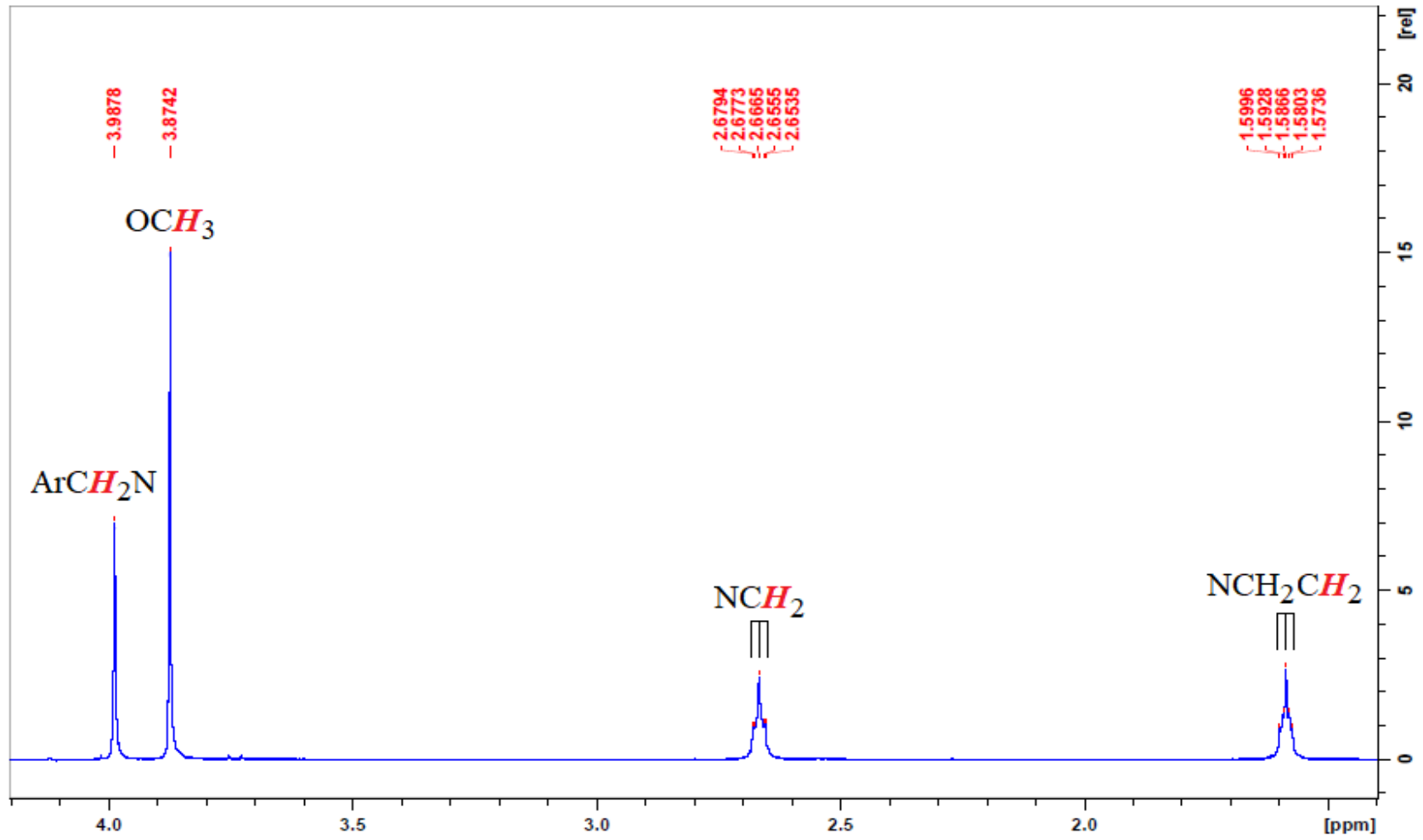
320



EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**2b**)'nin ^1H NMR spektrumu

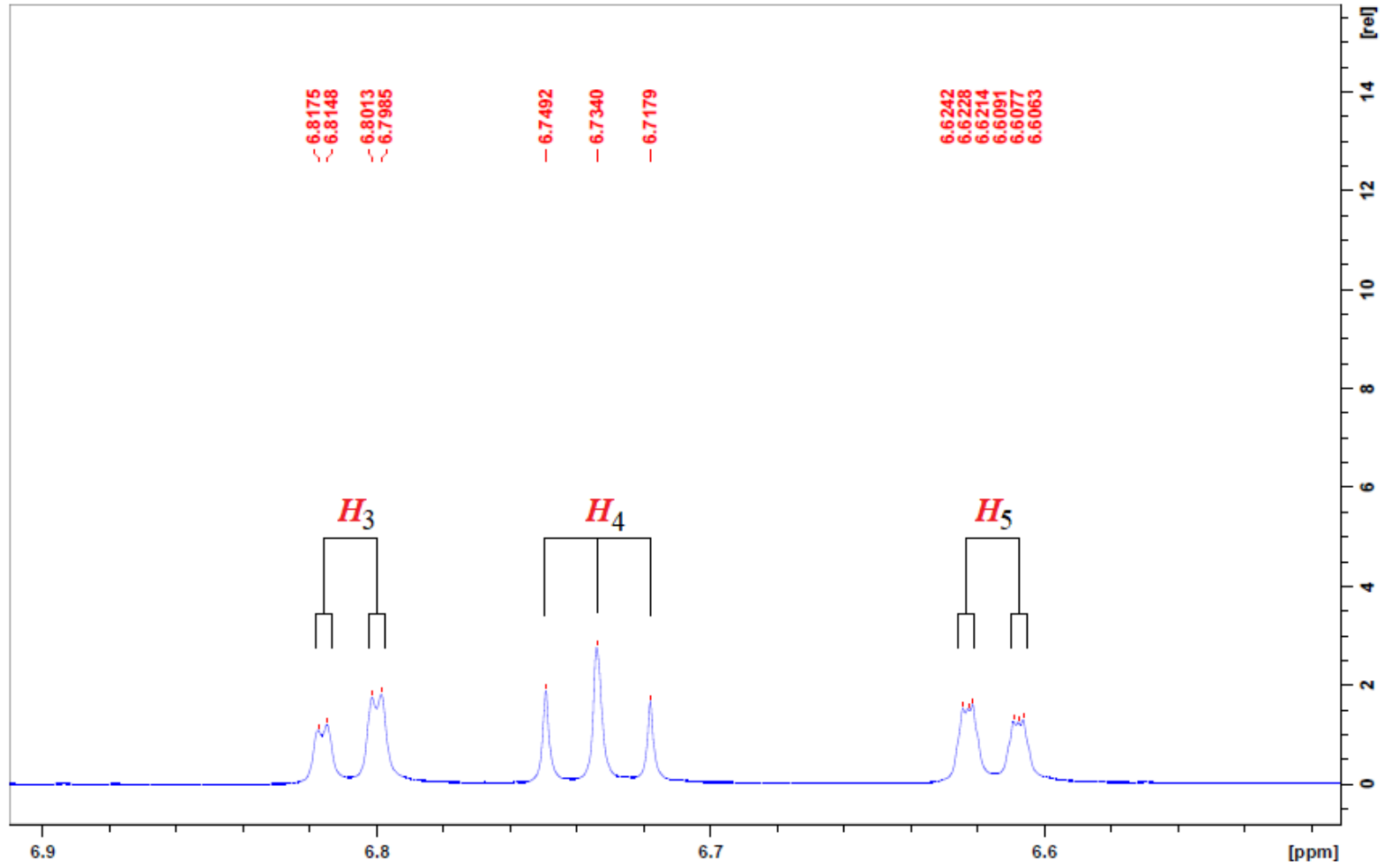


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**2b**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu (alifatik bölge)

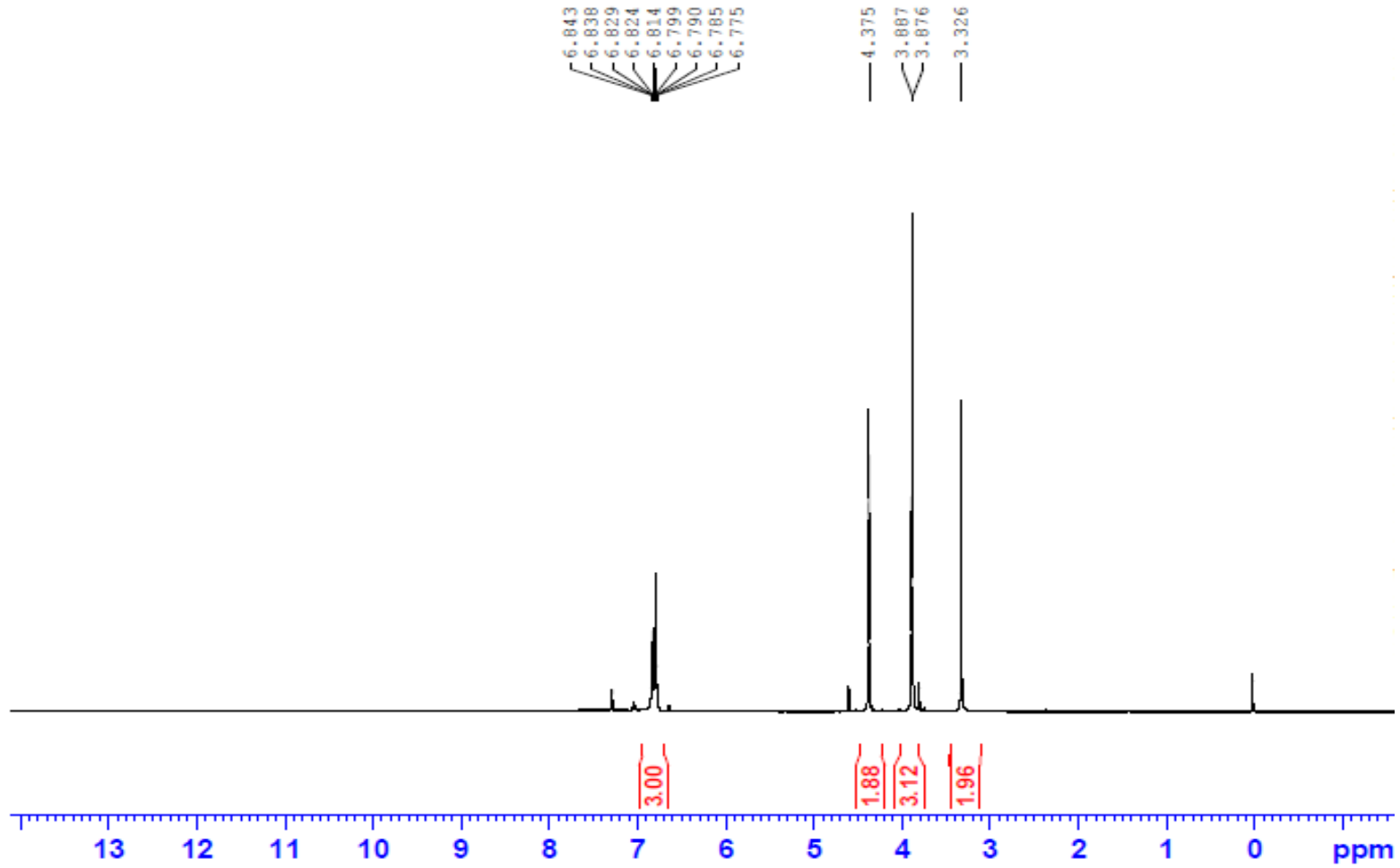


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**2b**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu

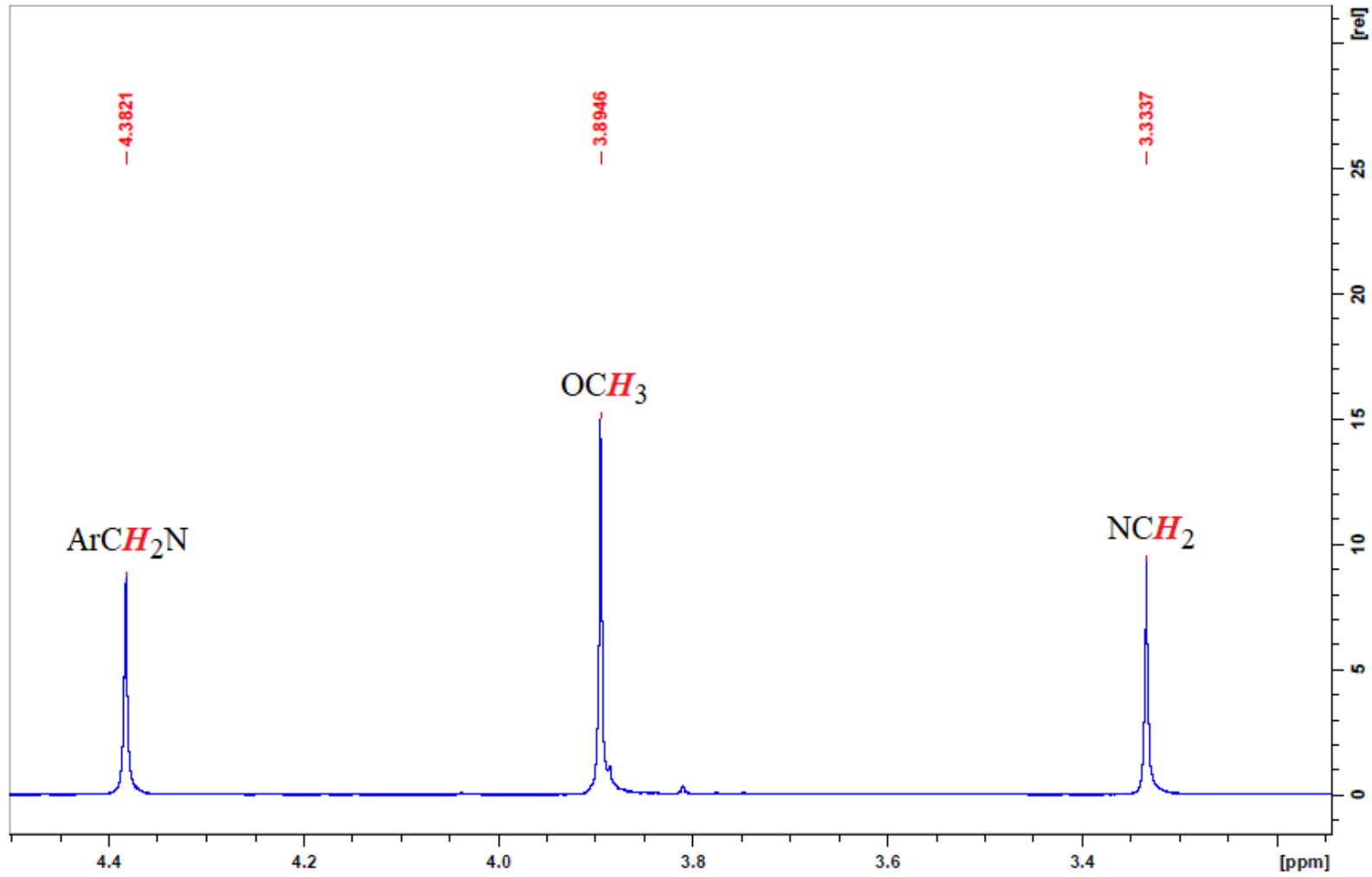
323



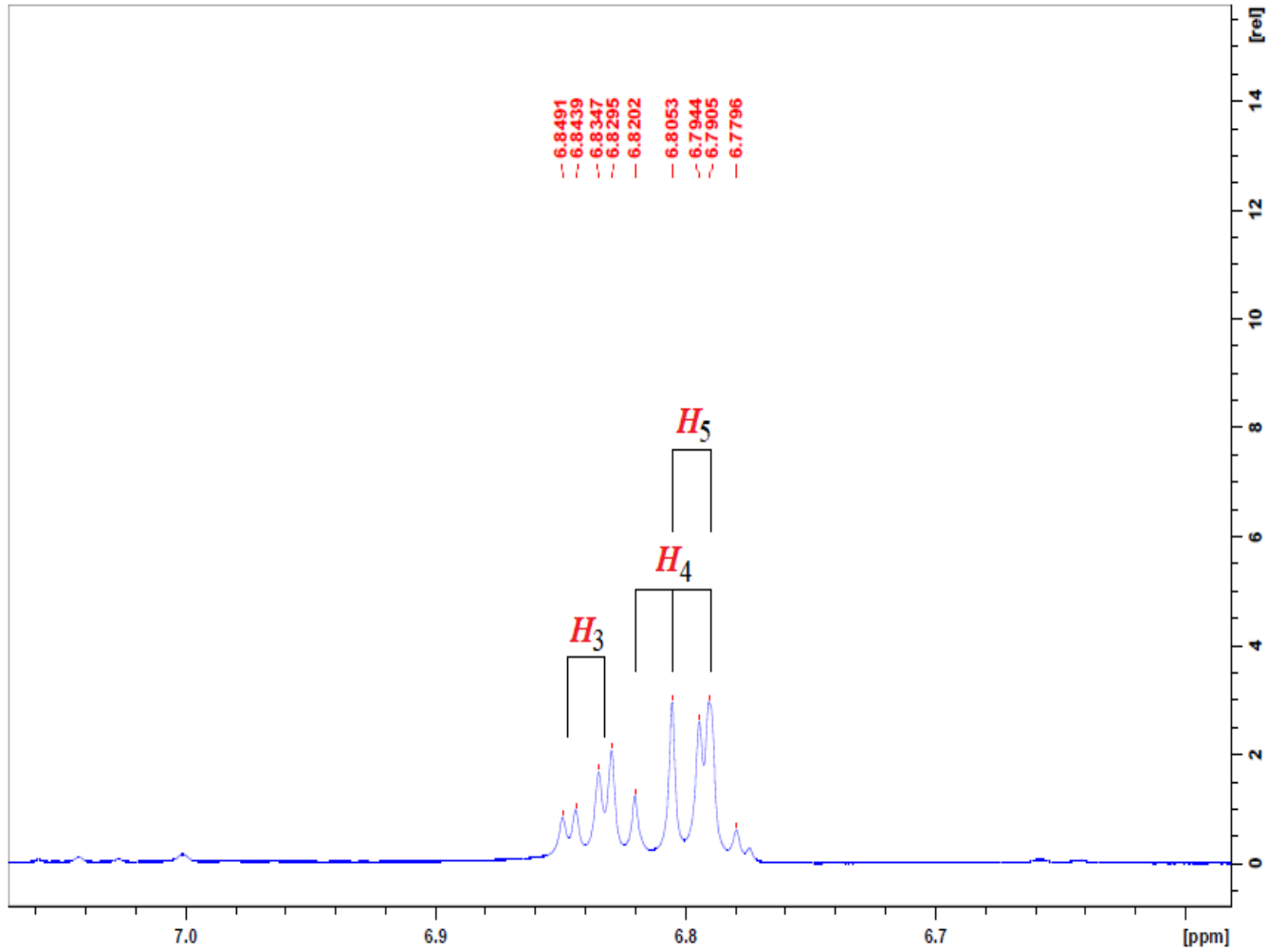
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**3a**)'nın ^1H NMR spektrumu



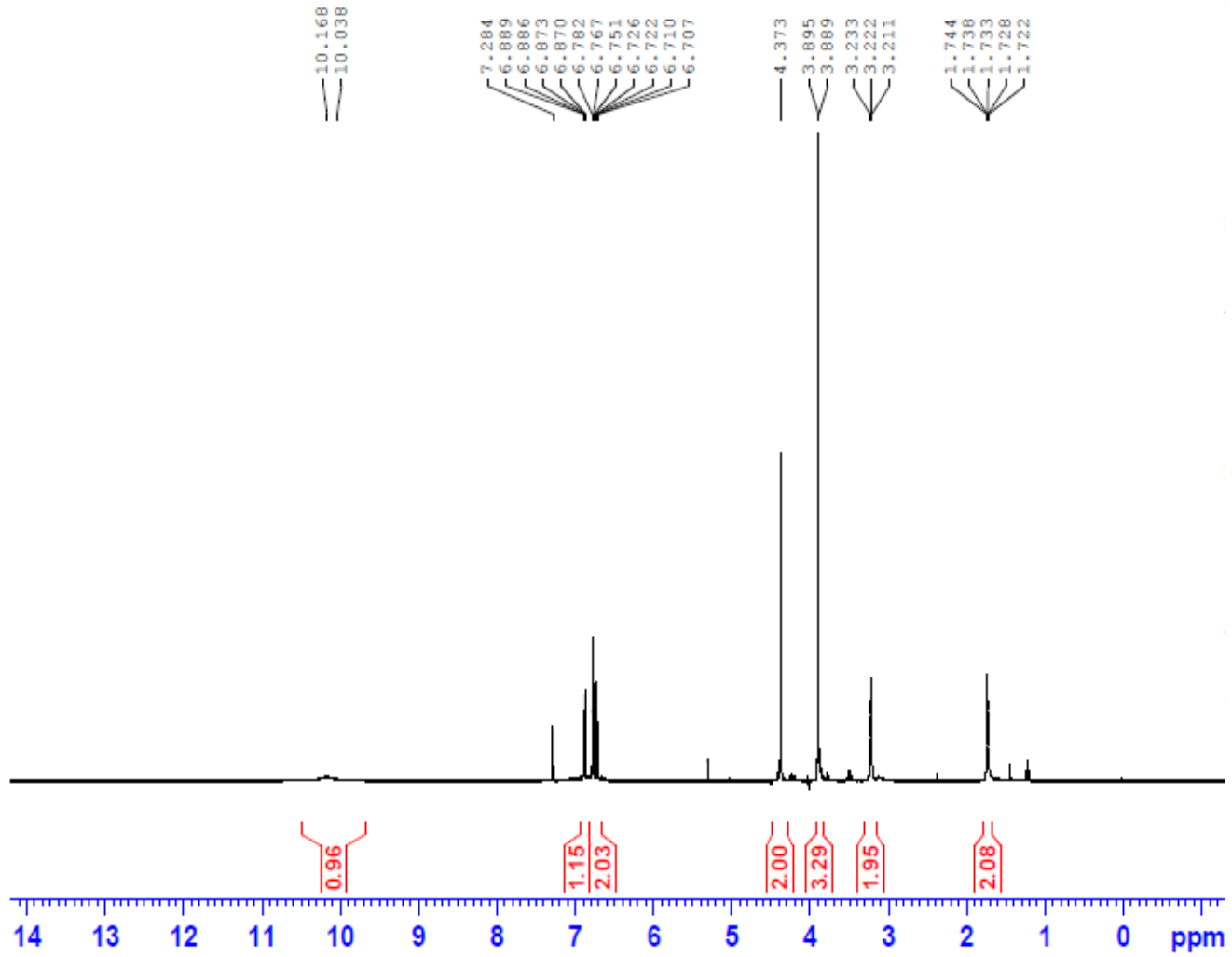
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**3a**)'nın açılmış ^1H NMR spektrumu



EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**3a**)'nın açılmış ^1H NMR spektrumu

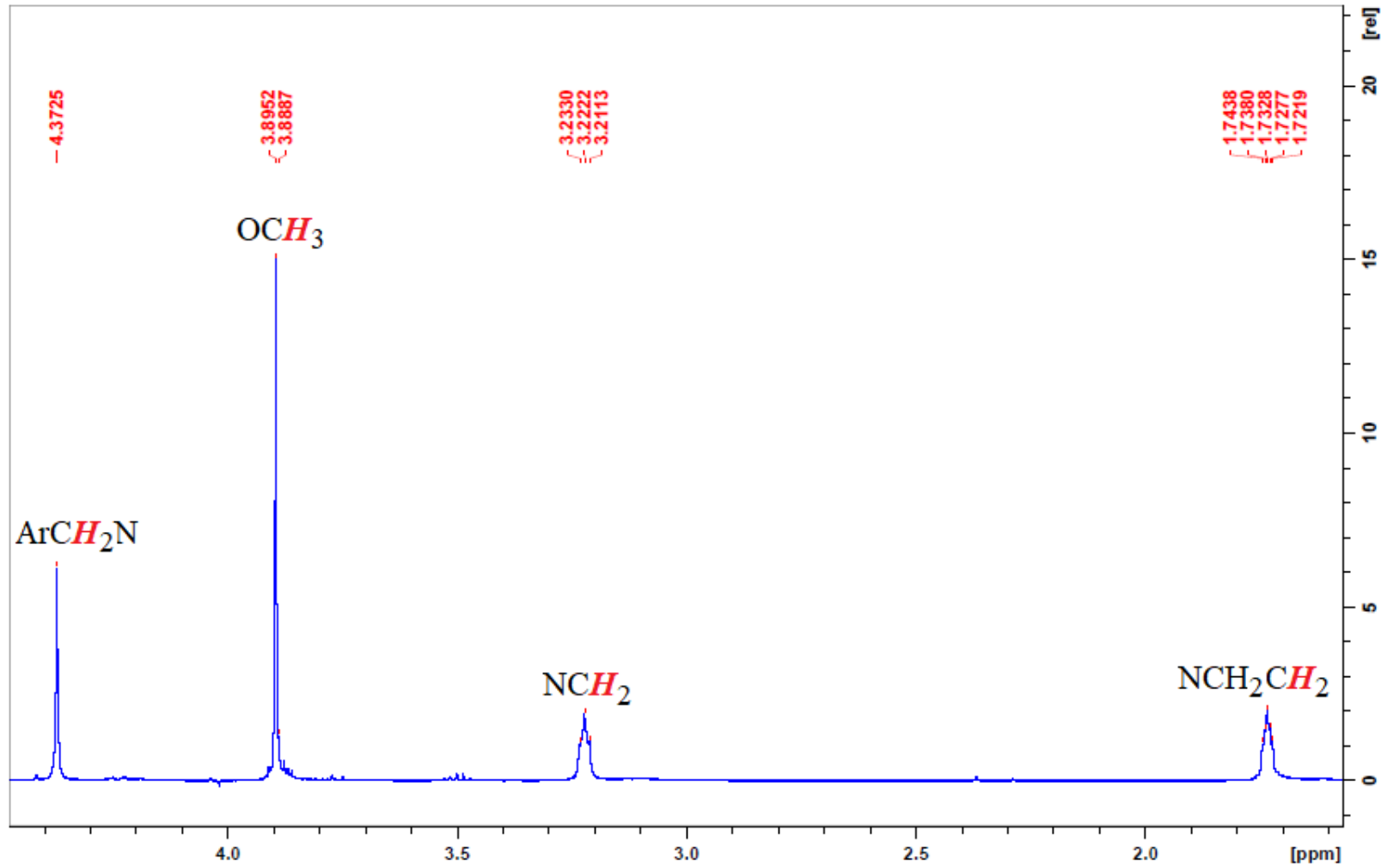


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**3b**)'nin ^1H NMR spektrumu

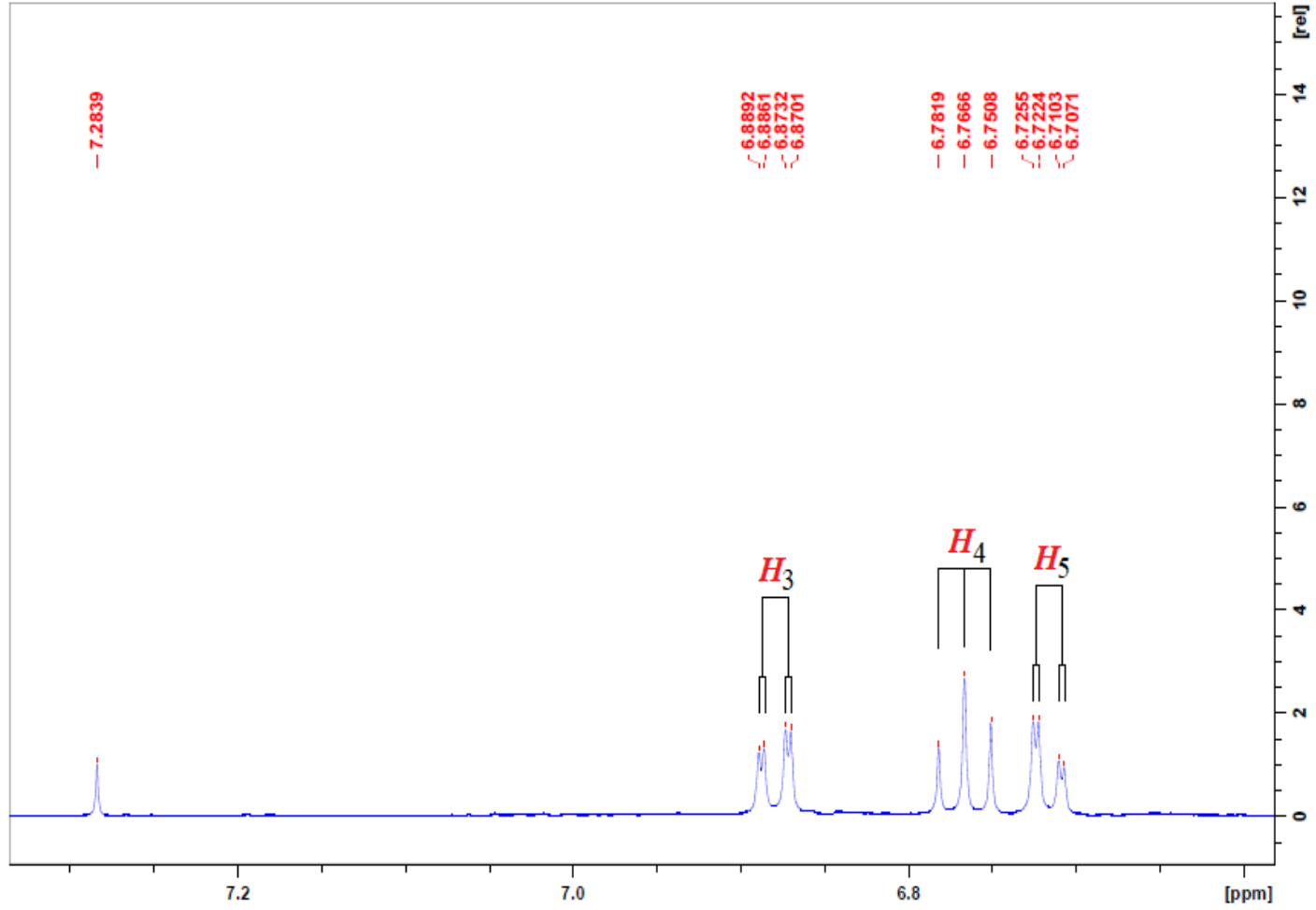


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**3b**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu

328

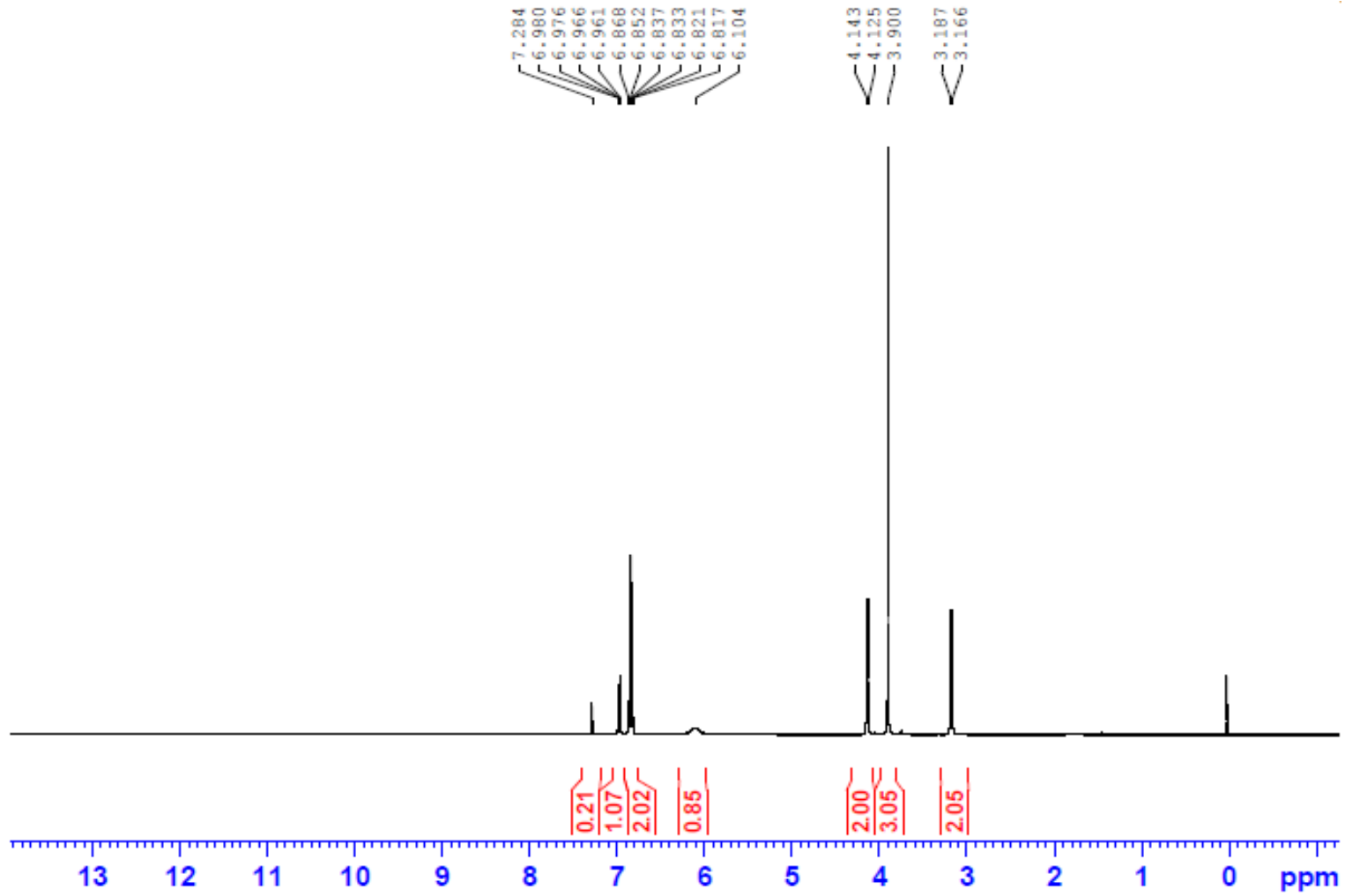


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**3b**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



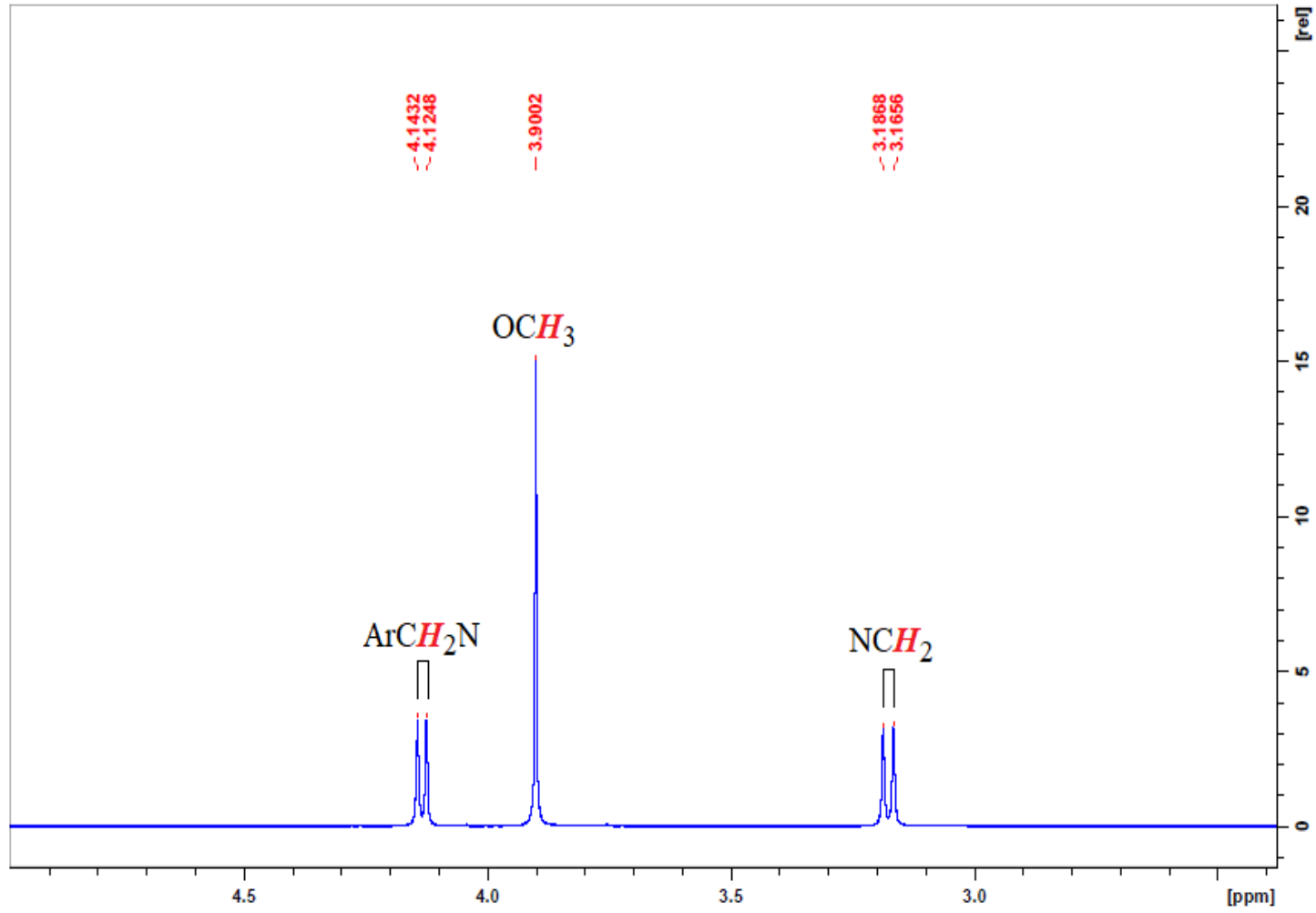
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (4)'ün ^1H NMR spektrumu

330



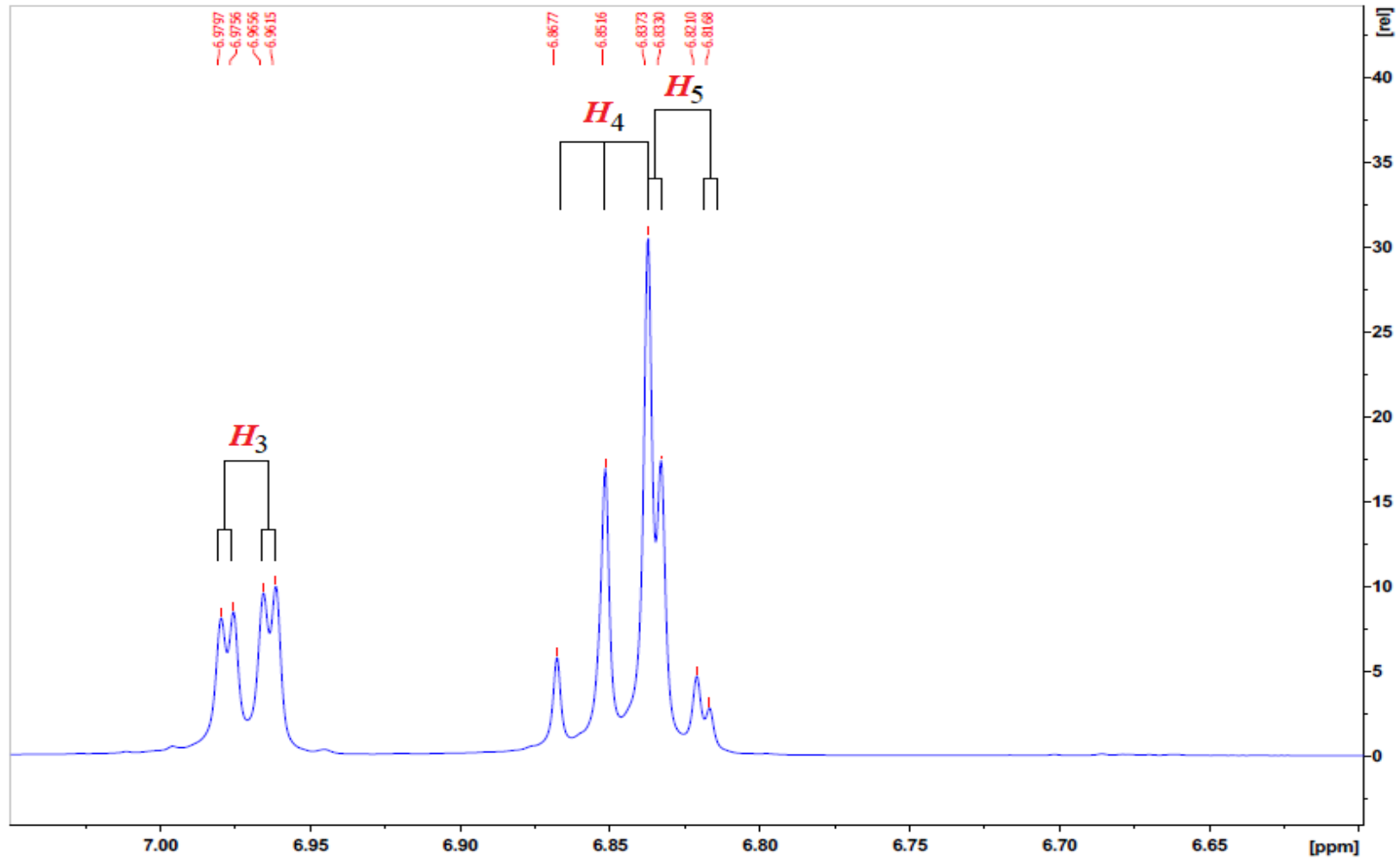
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (4)'ün açılmış ^1H NMR spektrumu

331

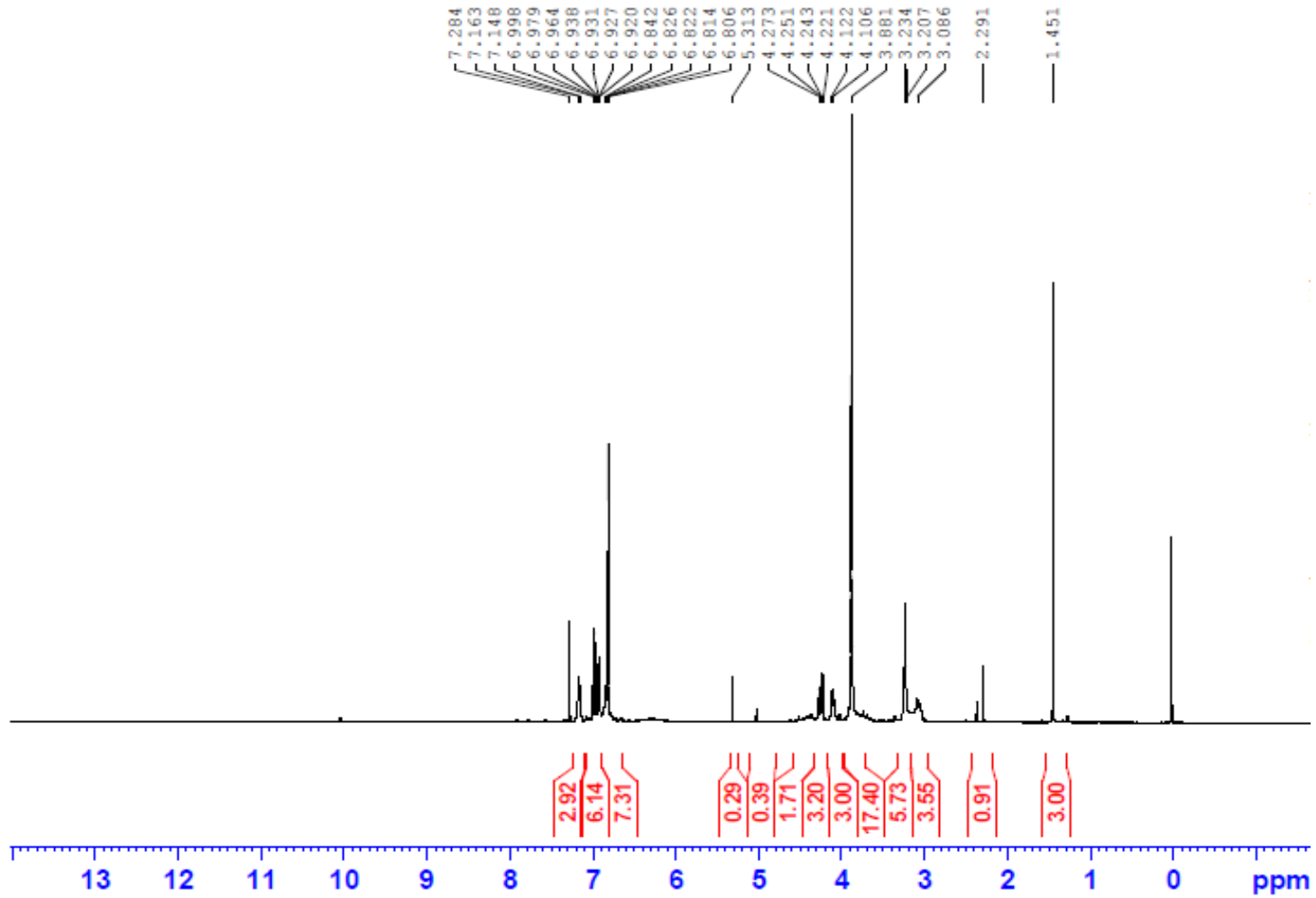


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (4)'ün açılmış ^1H NMR spektrumu

332

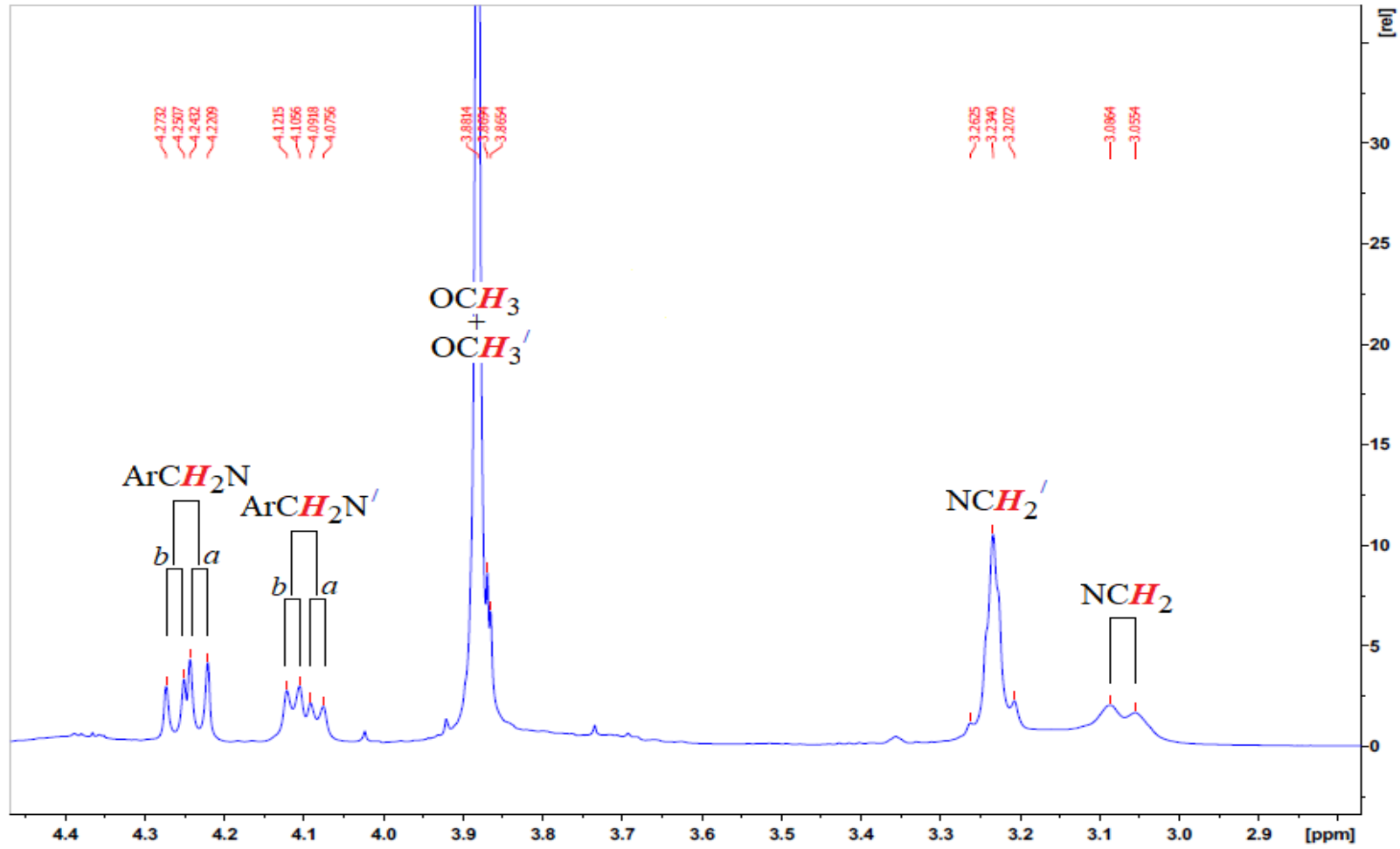


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (5)'in ^1H NMR spektrumu



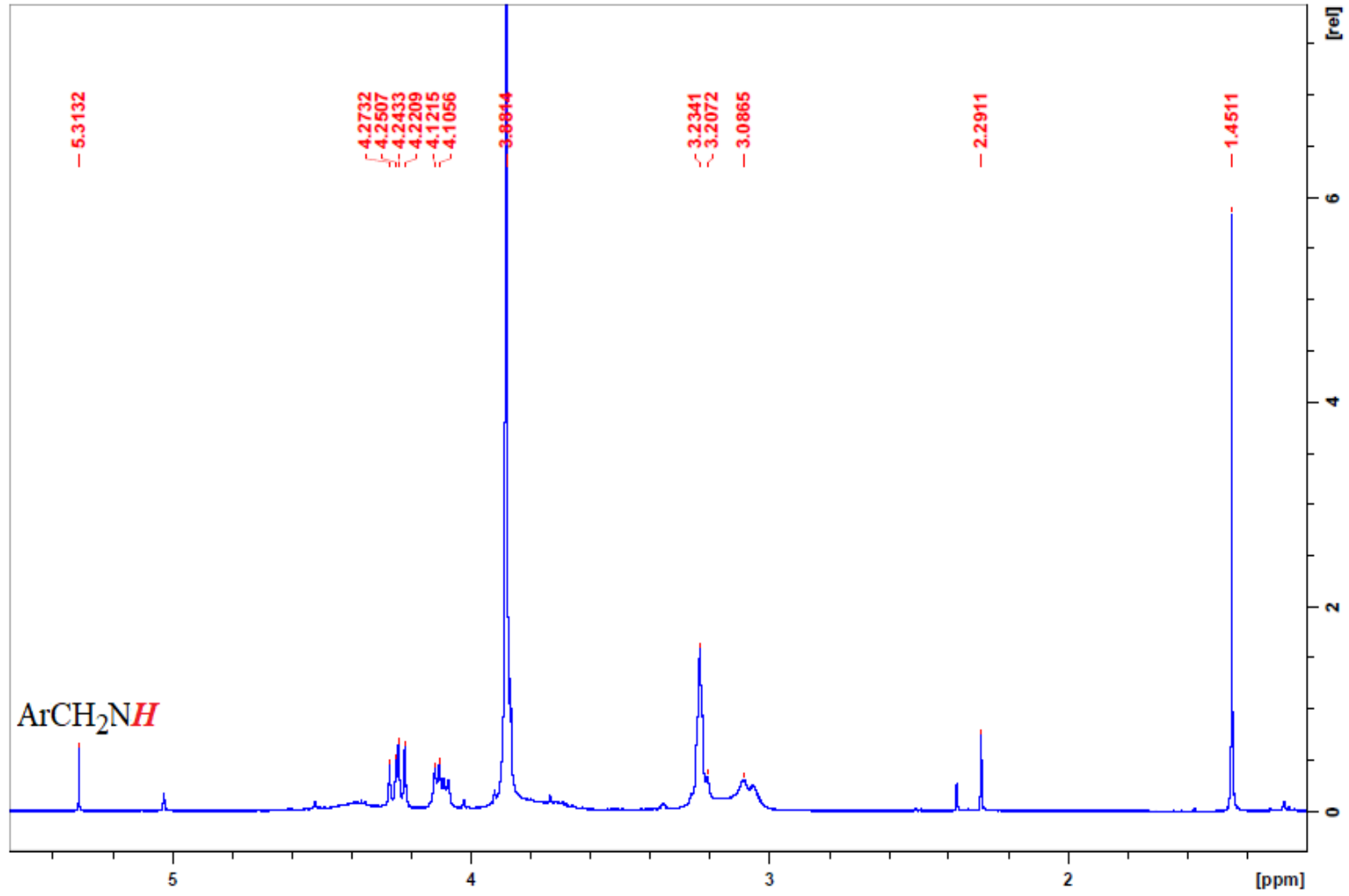
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (5)'in açılmış ^1H NMR spektrumu

334

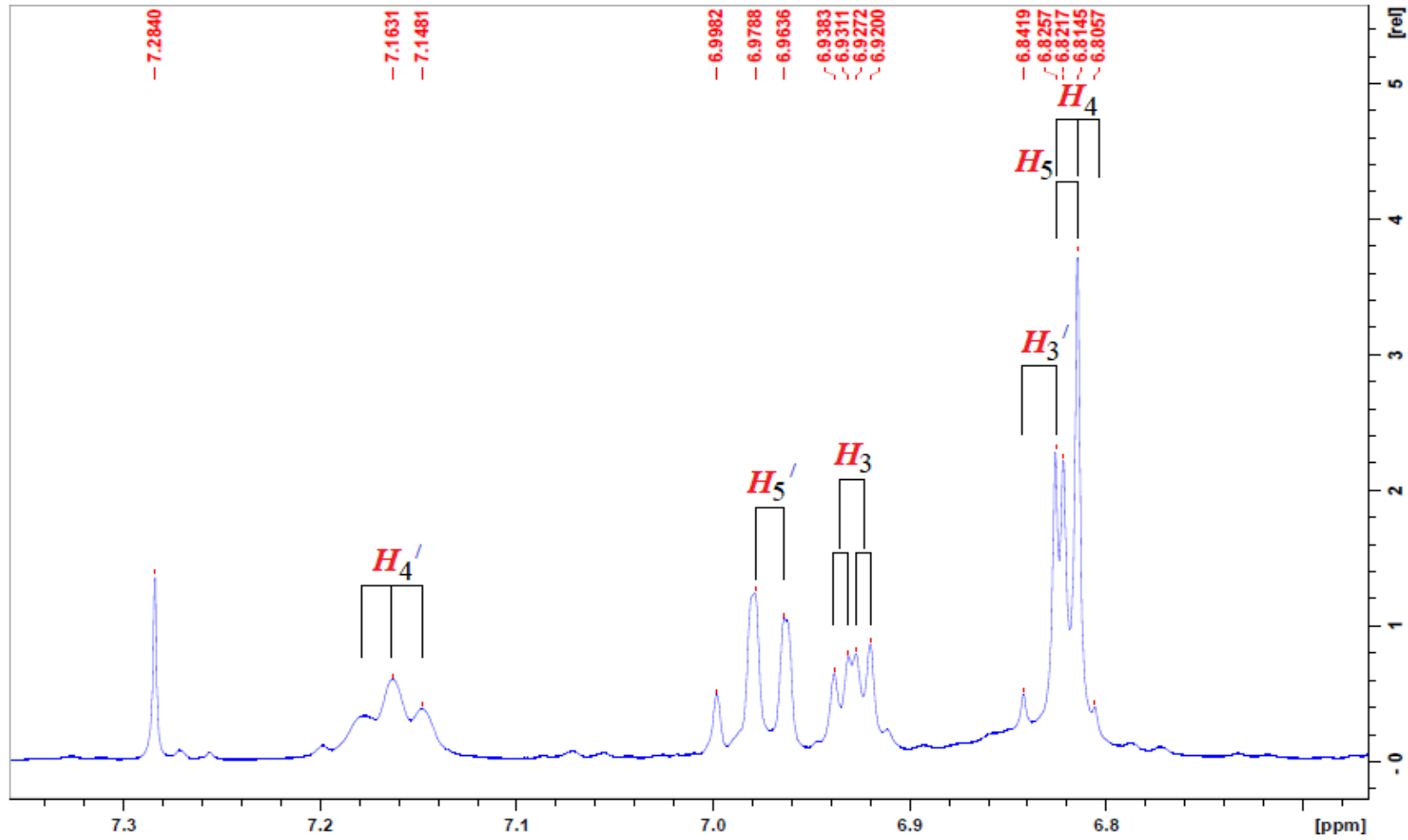


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**5**)'in açılmış ^1H NMR spektrumu

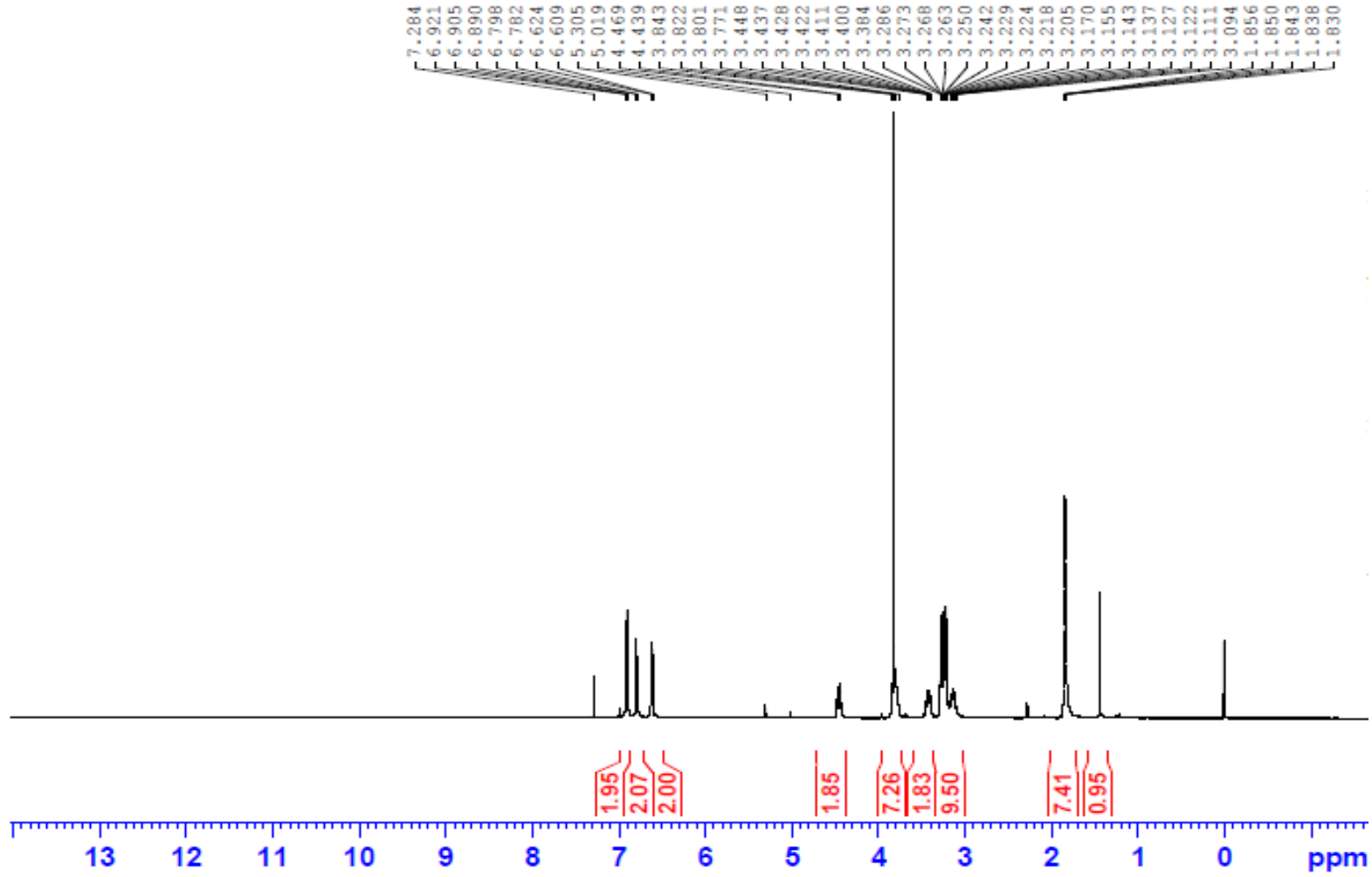
335



EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**5**)'in açılmış ^1H NMR spektrumu

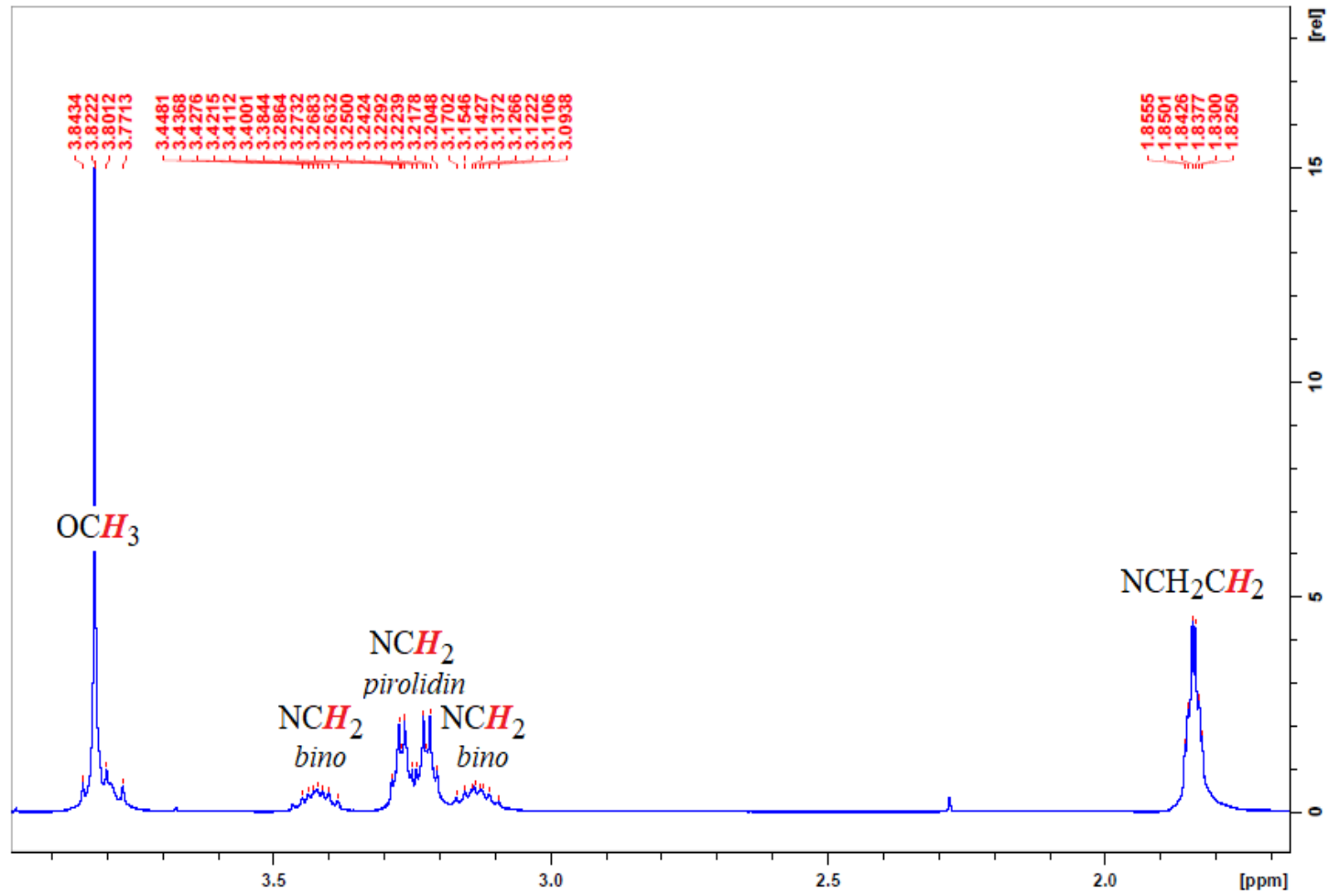


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6a**)'nın ^1H NMR spektrumu



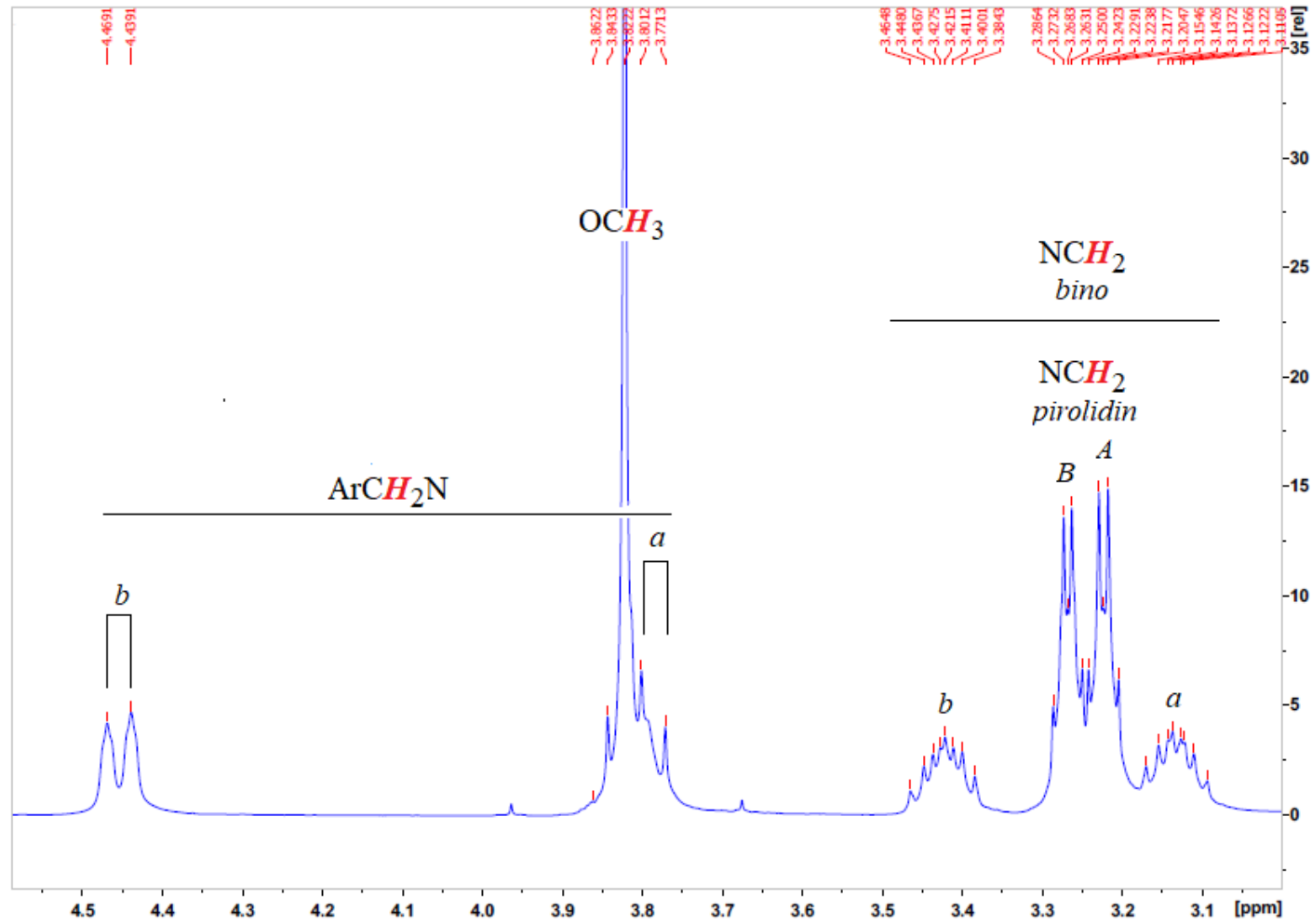
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6a**)'nın açılmış ^1H NMR spektrumu

338



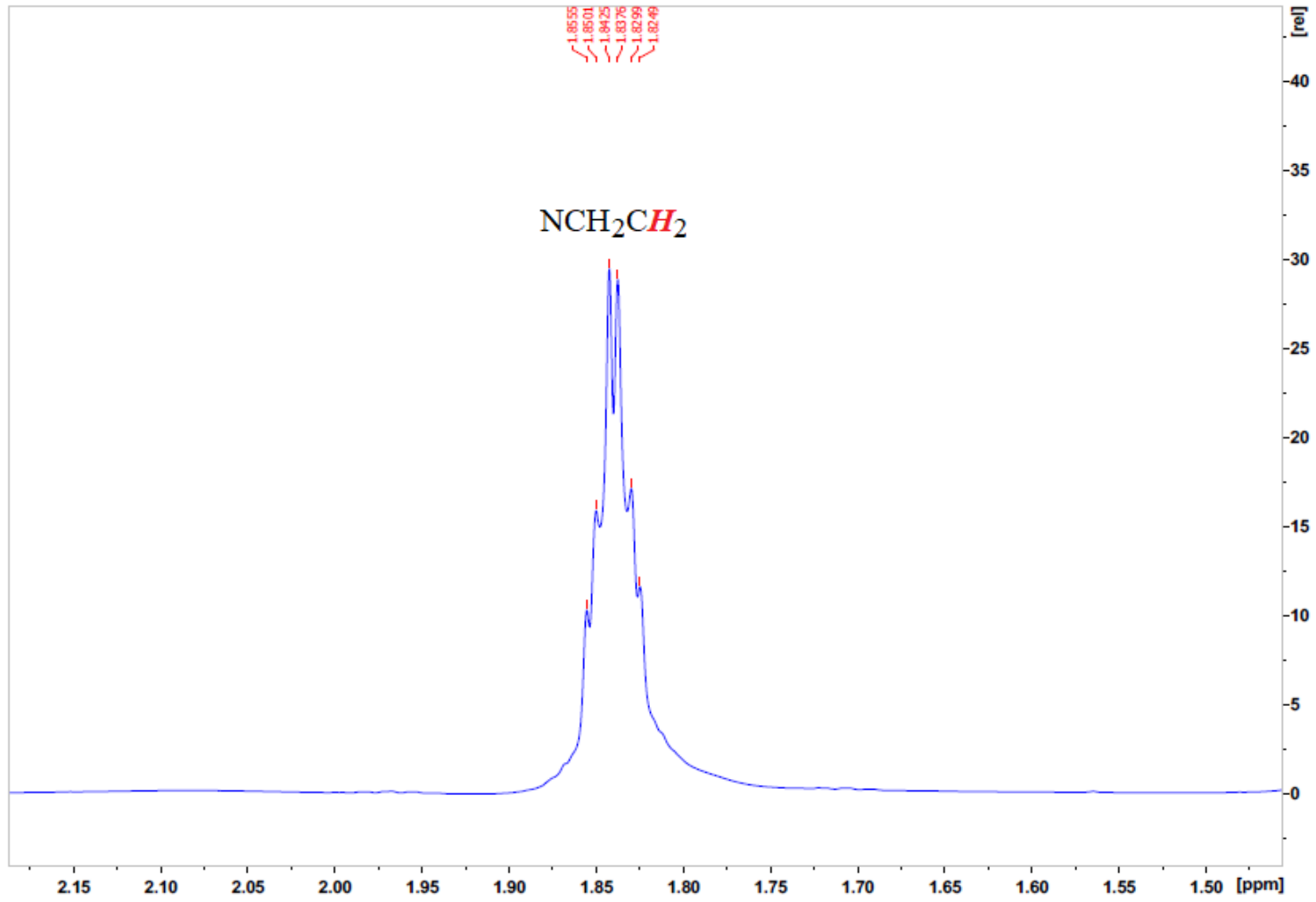
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
 Bileşik (**6a**)'nın açılmış ^1H NMR spektrumu

339

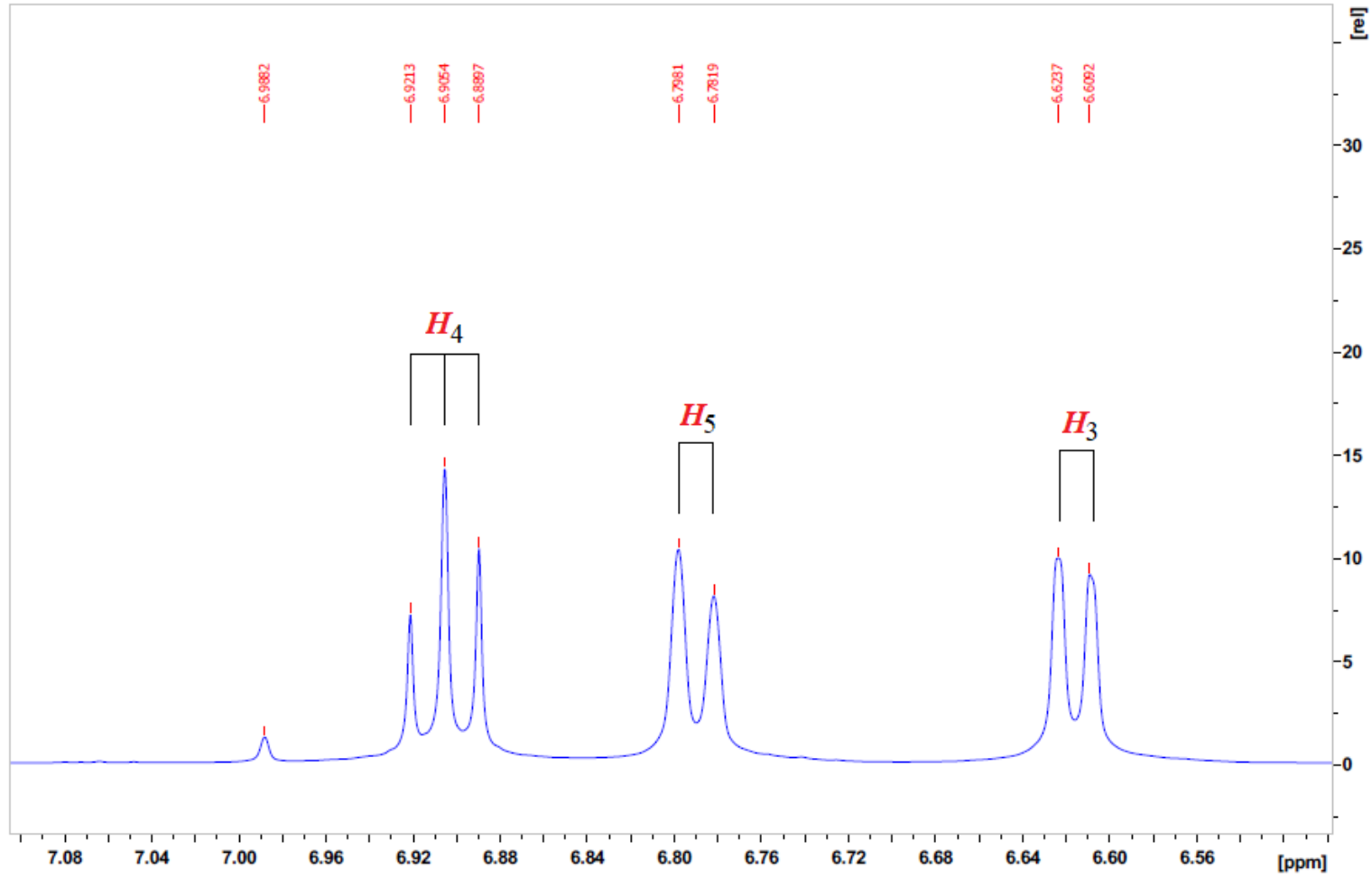


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6a**)'nın açılmış ^1H NMR spektrumu

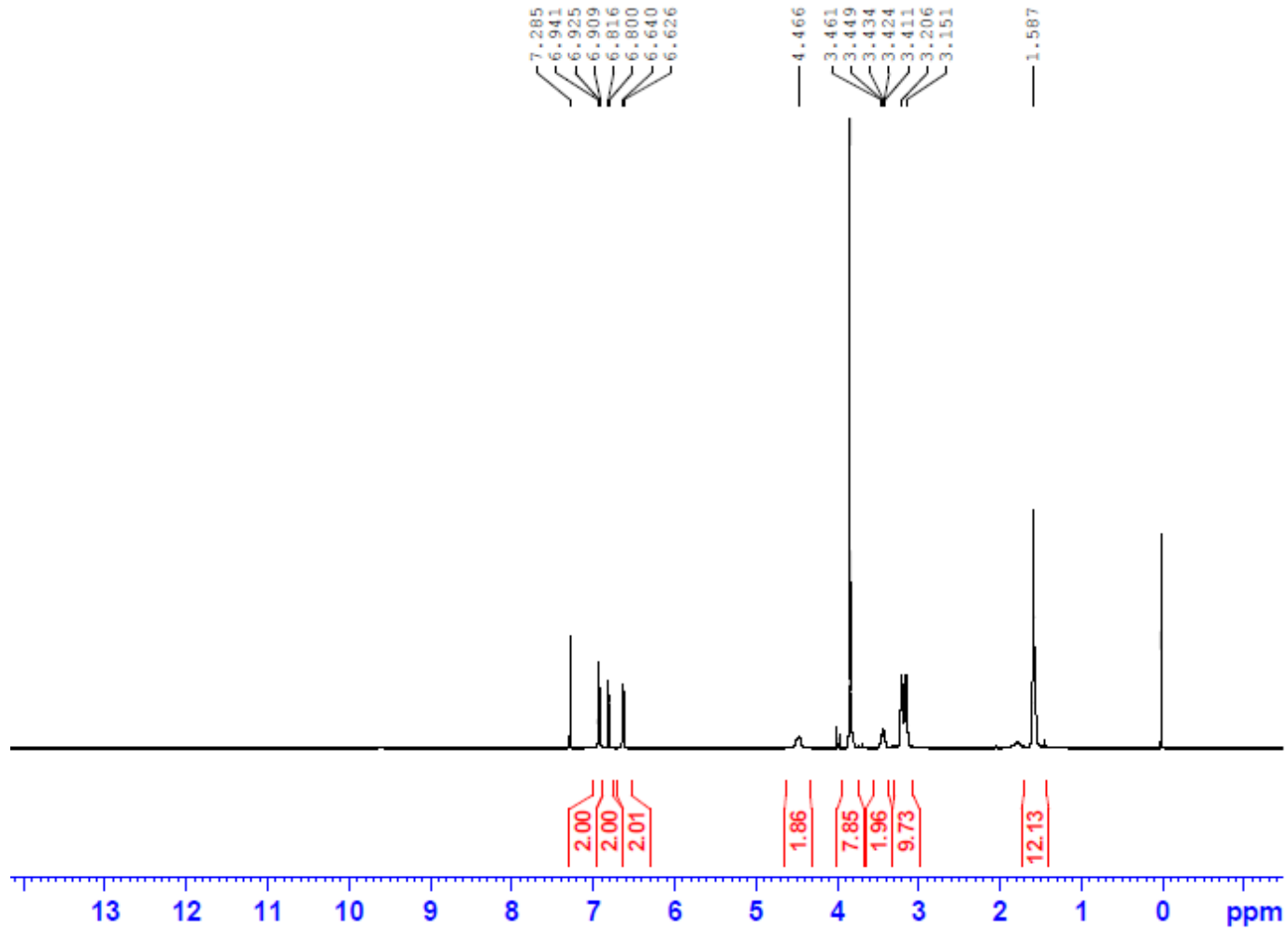
340



EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6a**)'nın açılmış ^1H NMR spektrumu

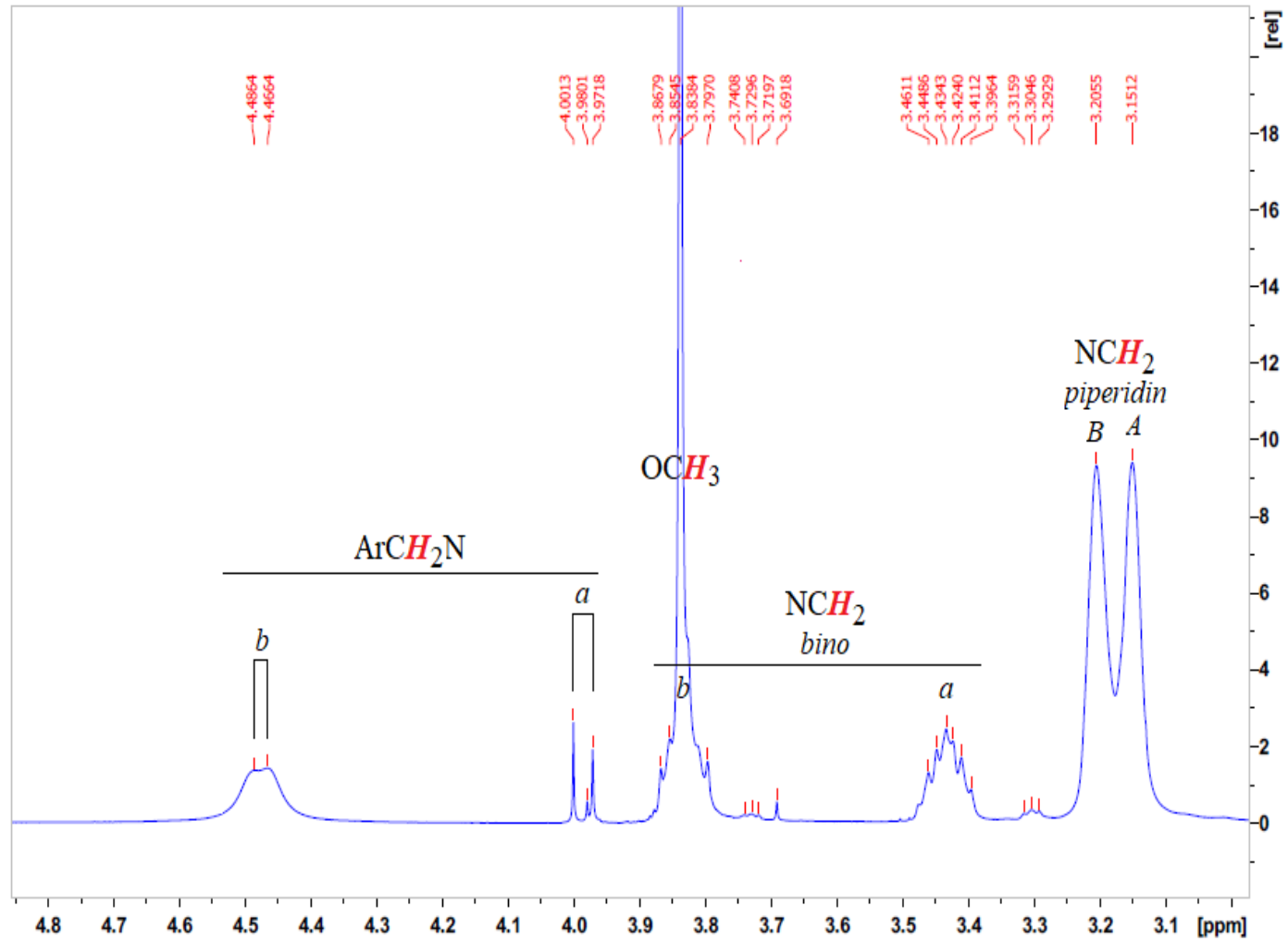


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6b**)'nin ^1H NMR spektrumu



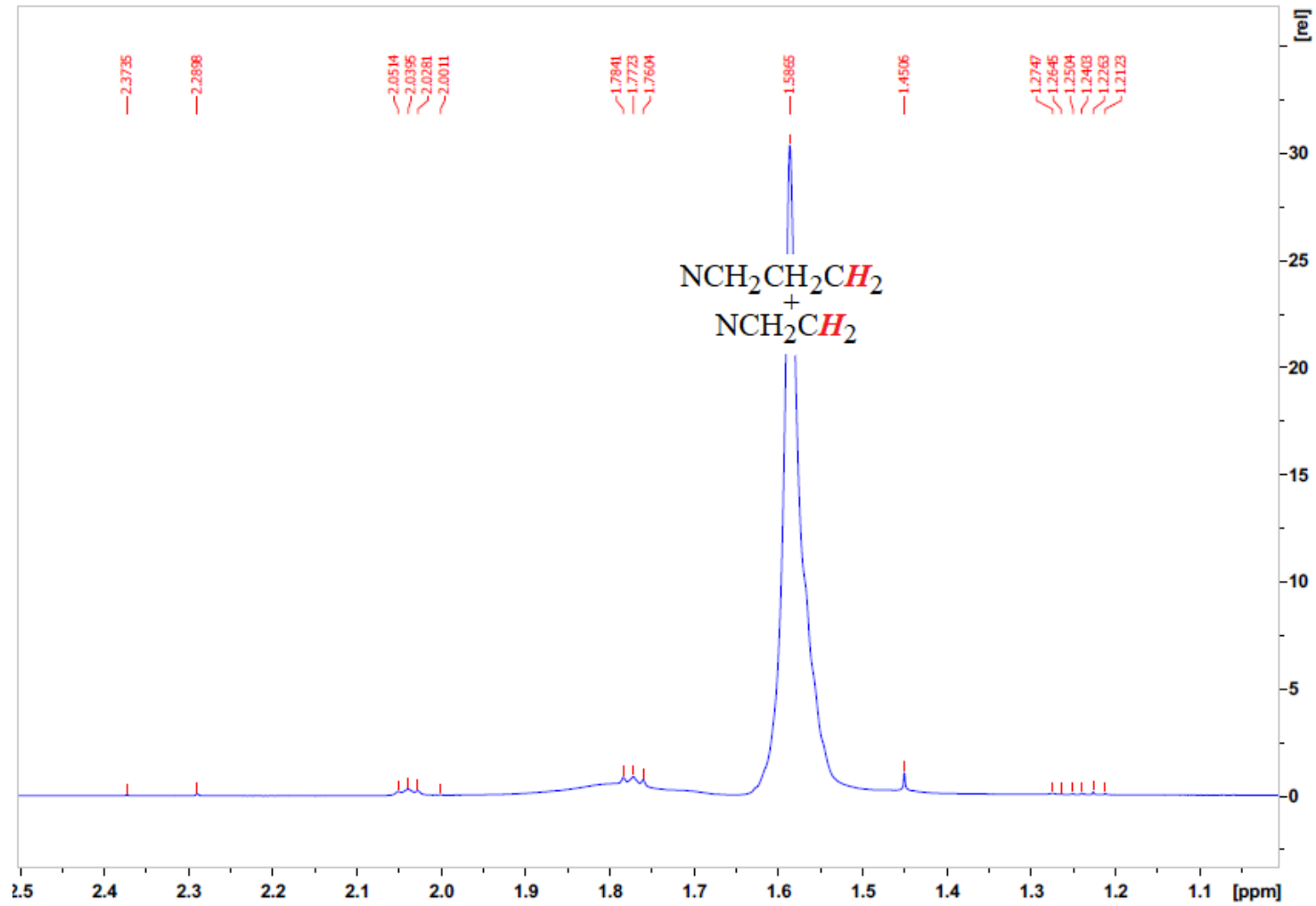
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
 Bileşik (**6b**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu

343



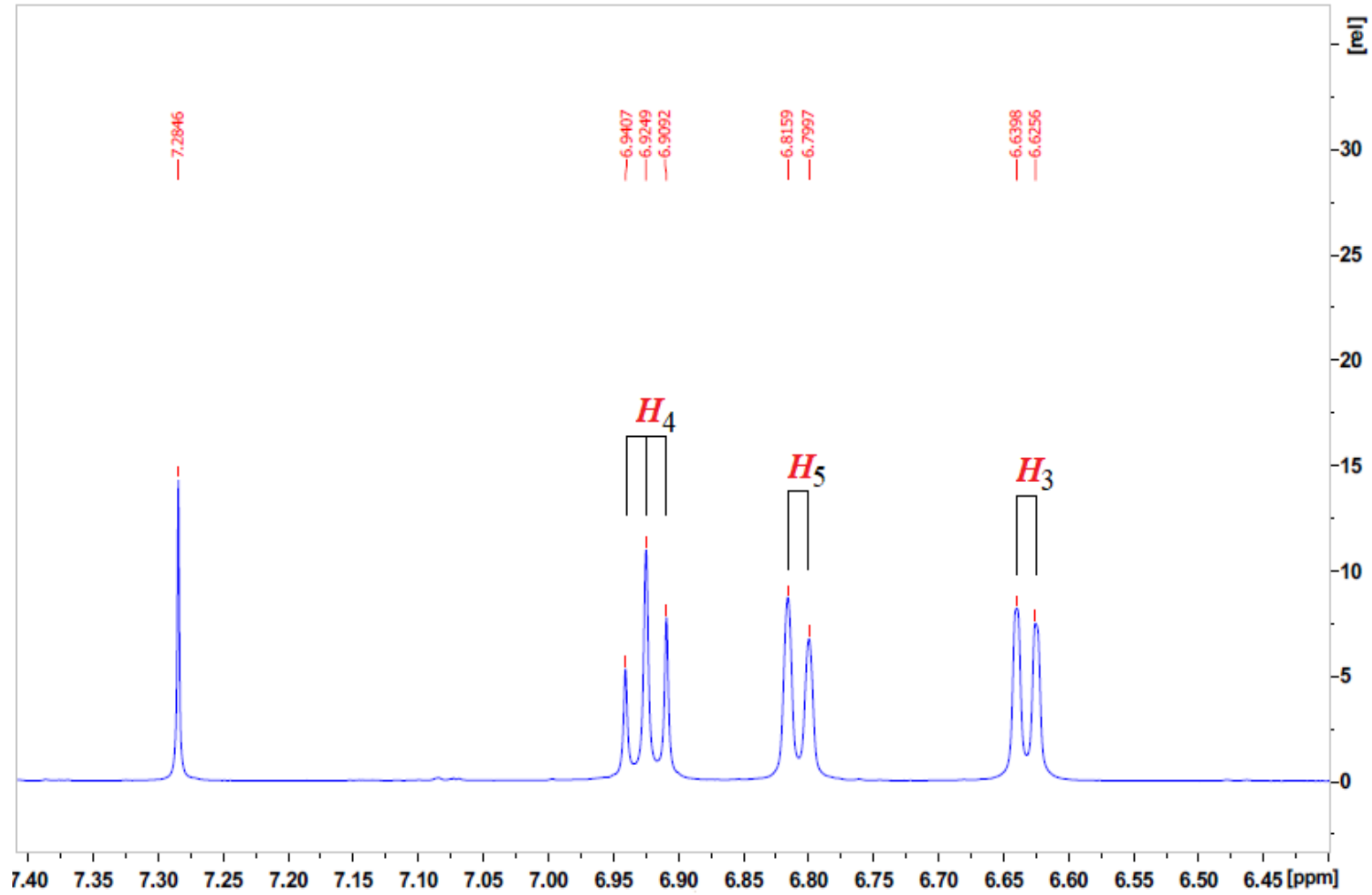
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6b**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu

344



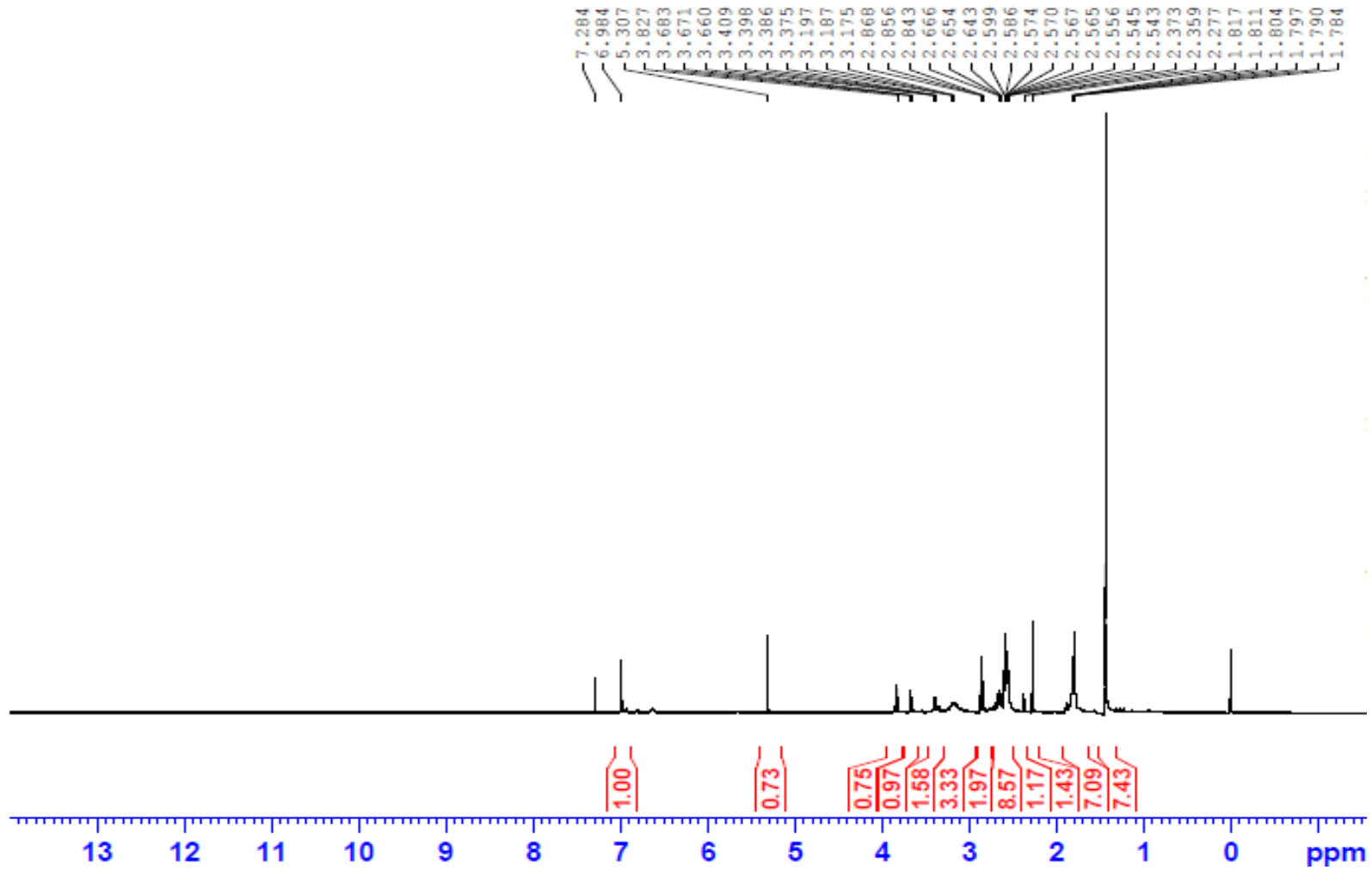
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6b**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu

345

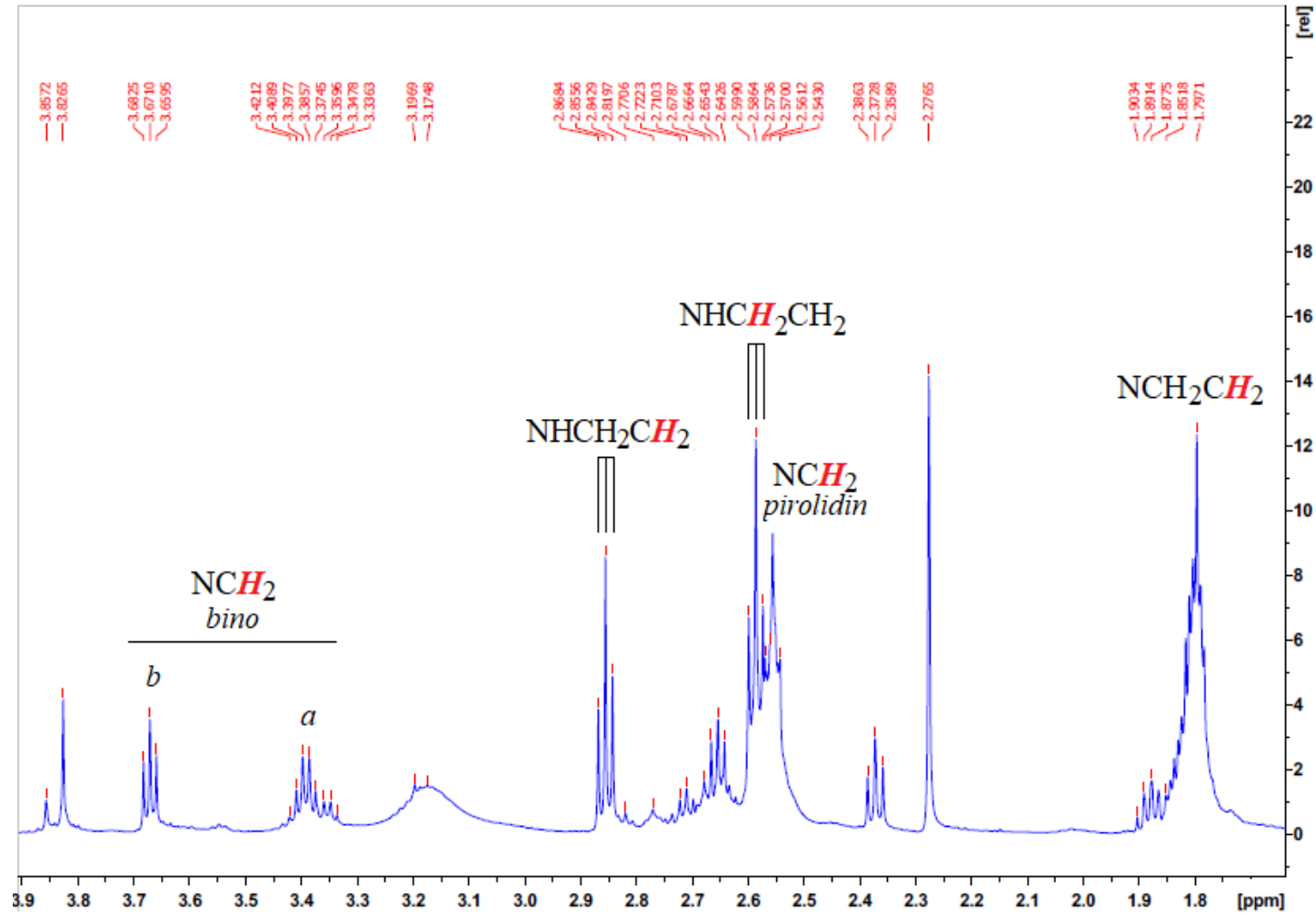


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (6c)'nin ^1H NMR spektrumu

346

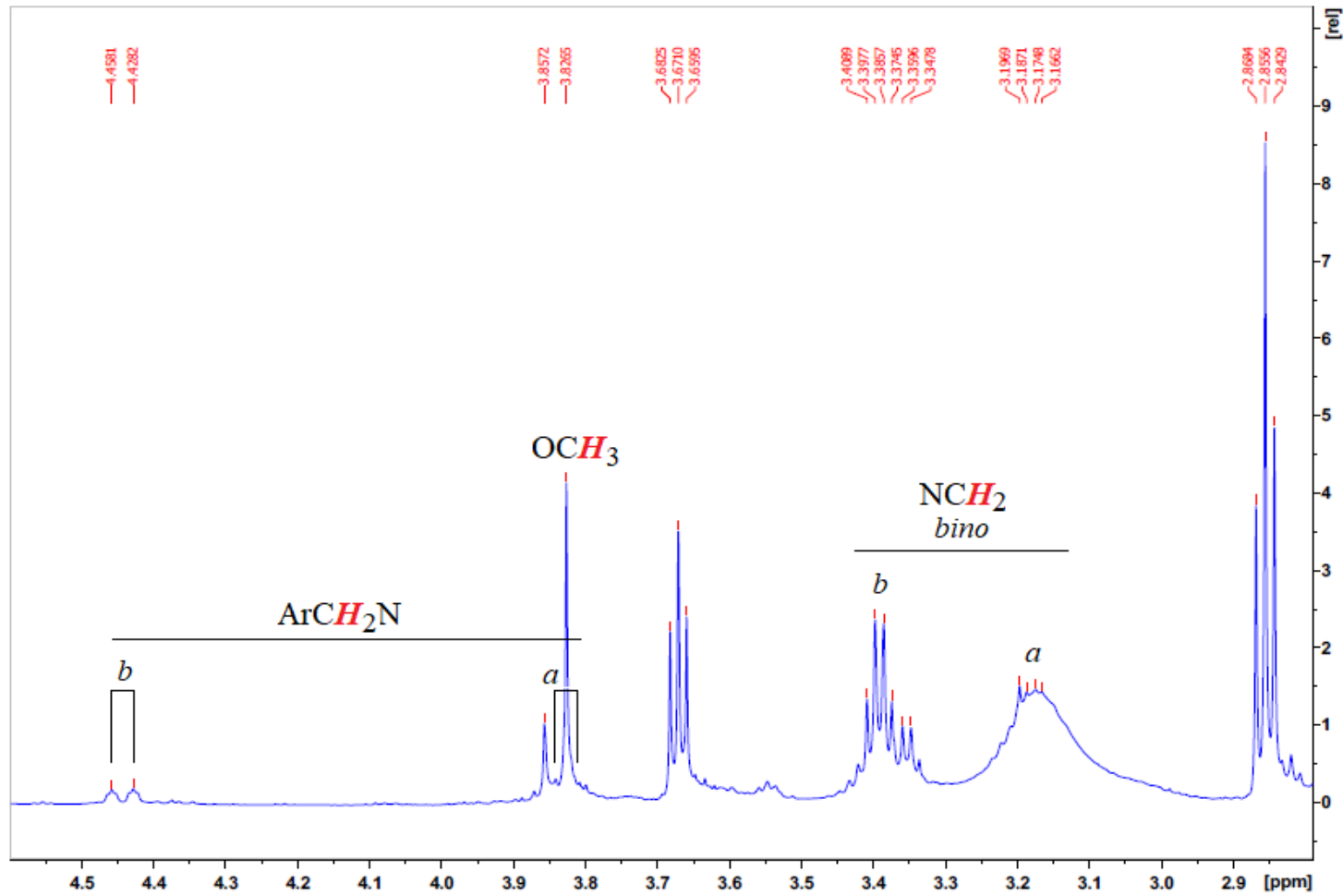


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
 Bileşik (6c)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



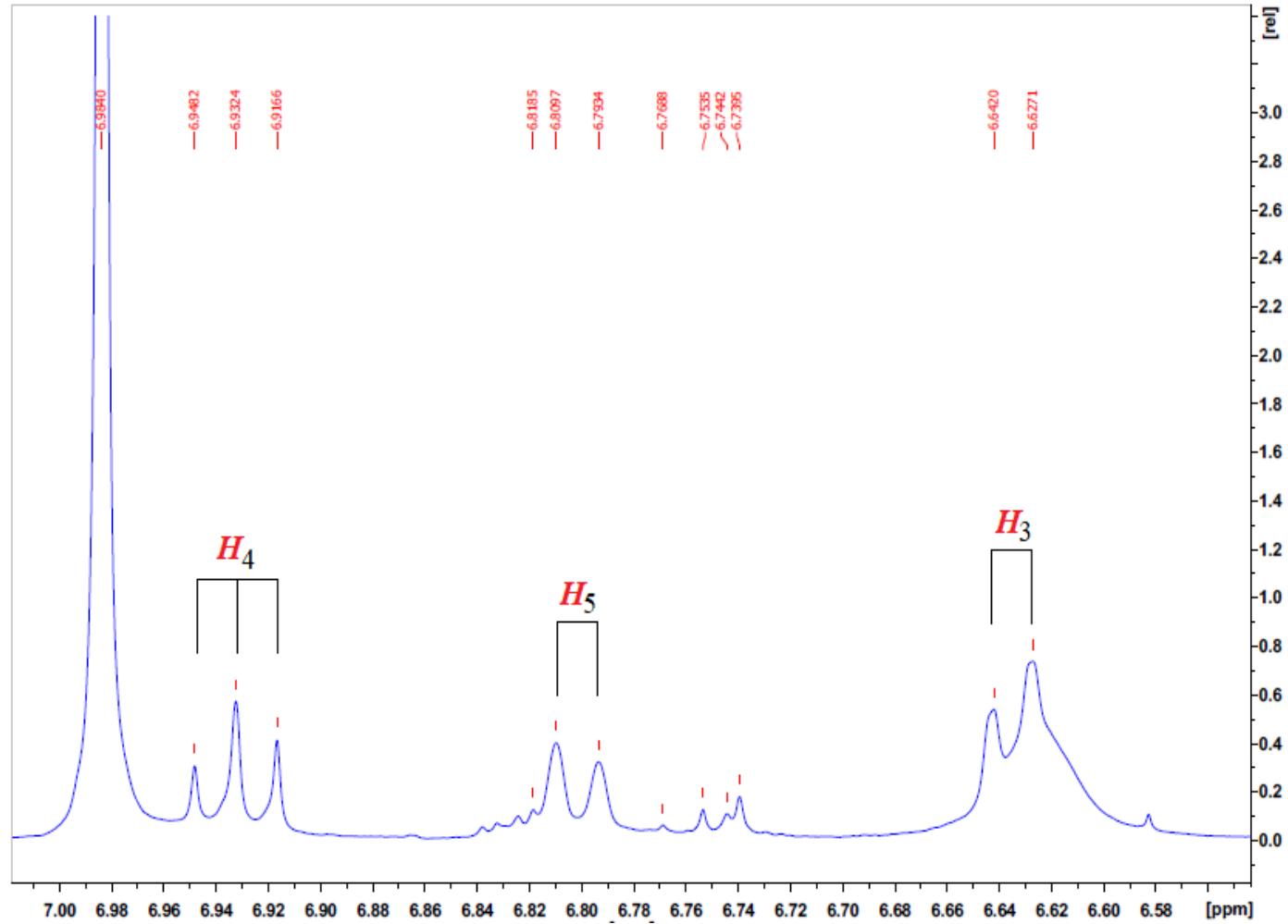
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6c**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu

348



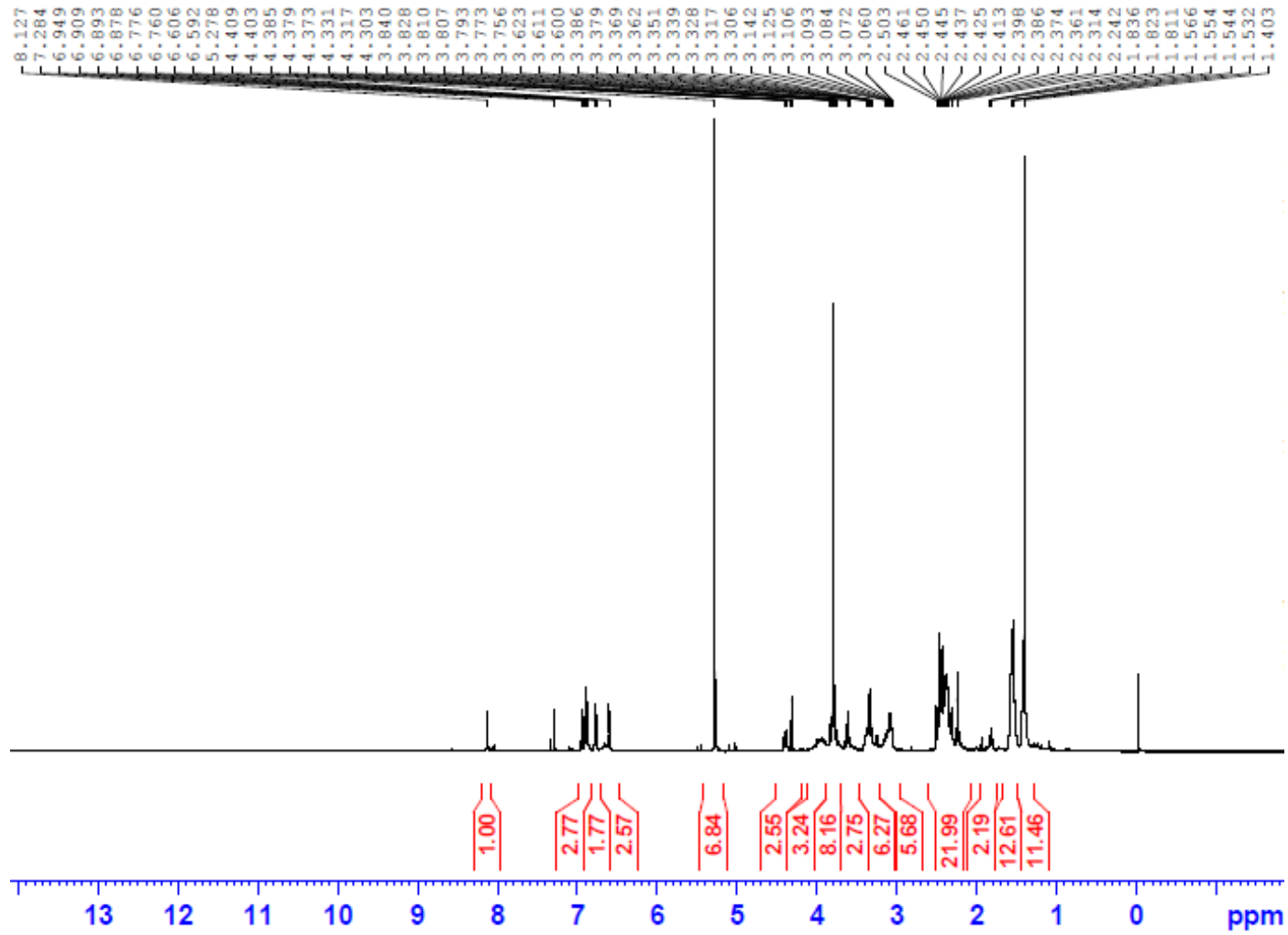
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6c**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu

349



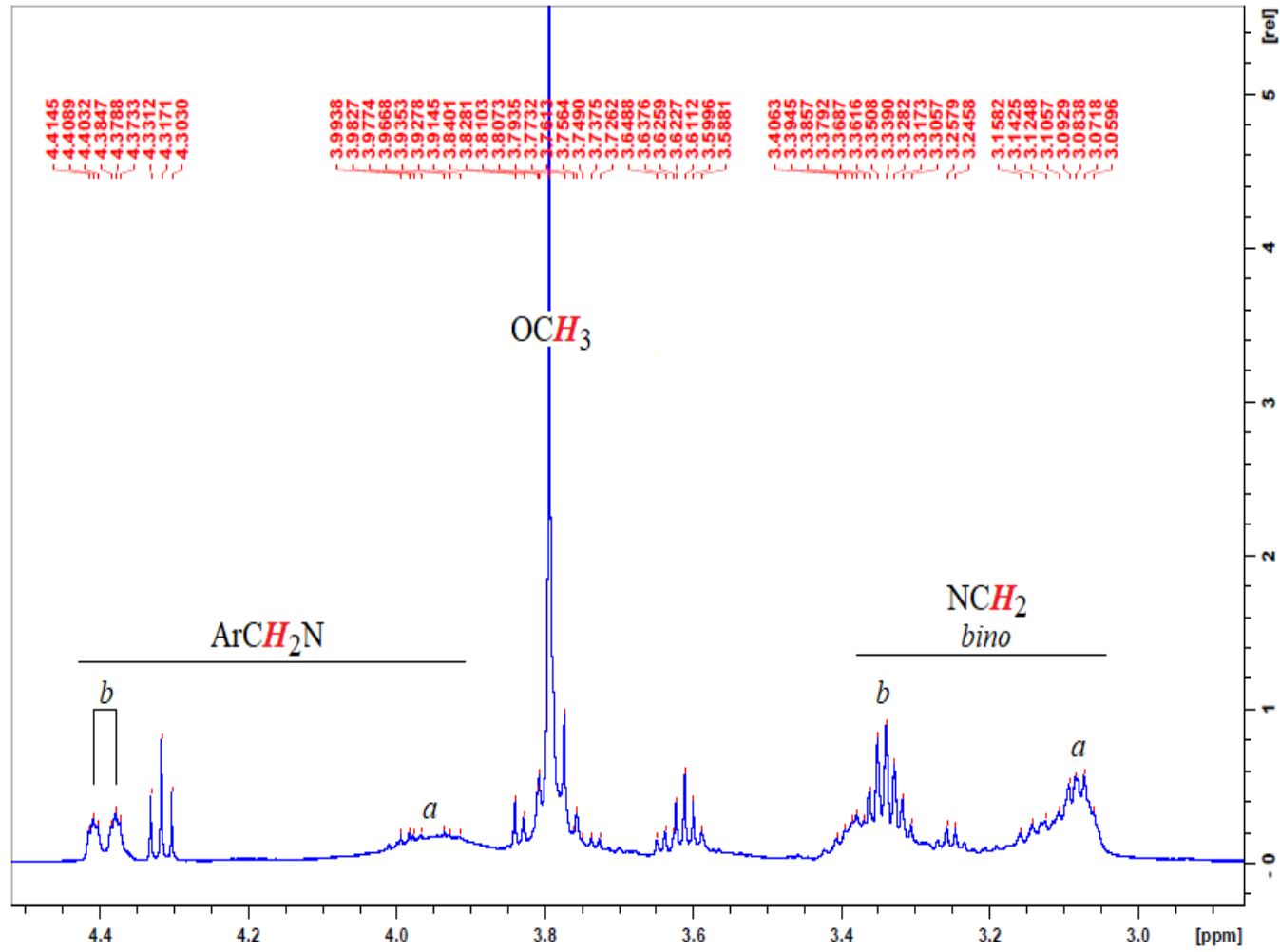
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6d**)'nin ^1H NMR spektrumu

350



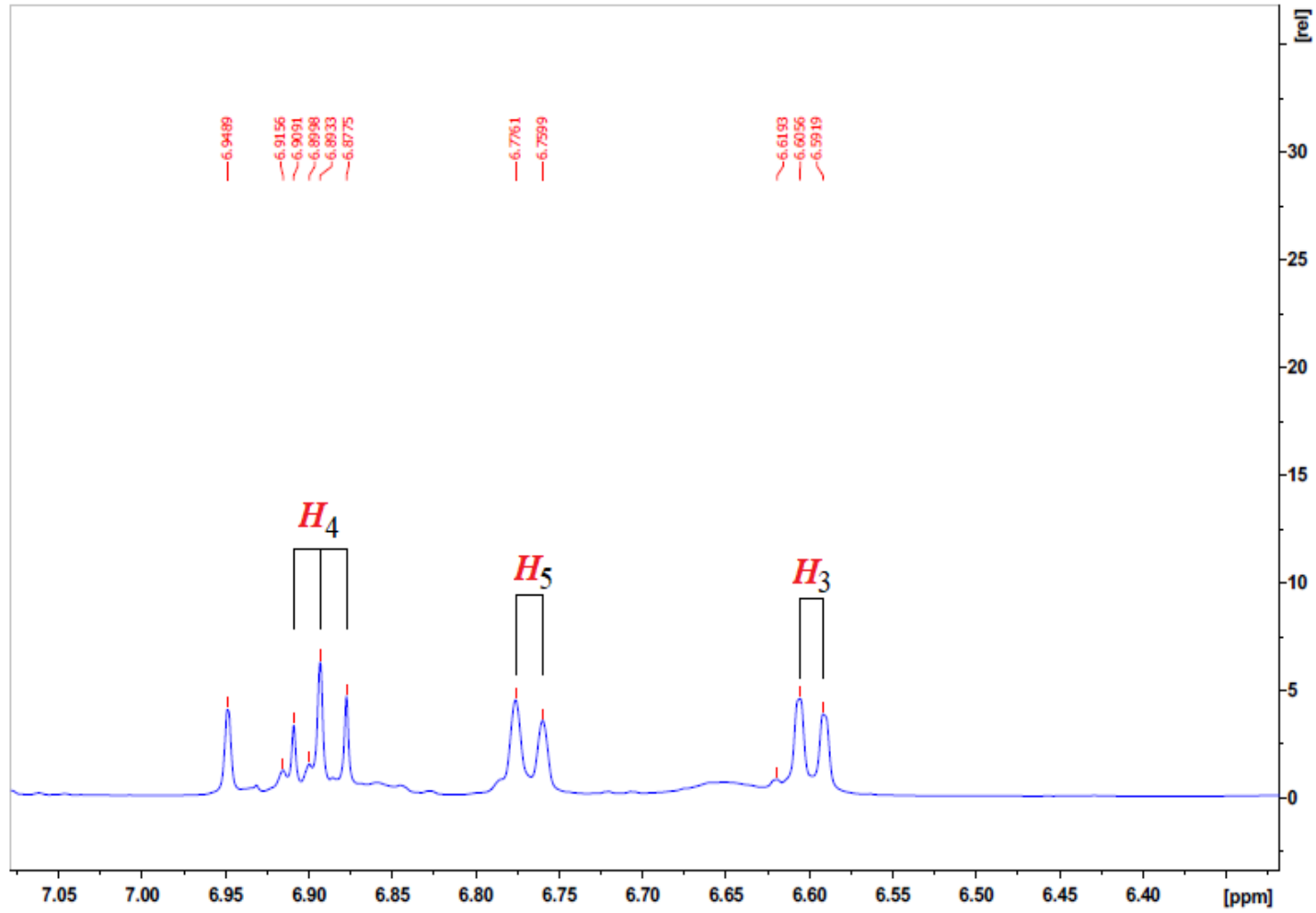
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
 Bileşik (**6d**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu

351

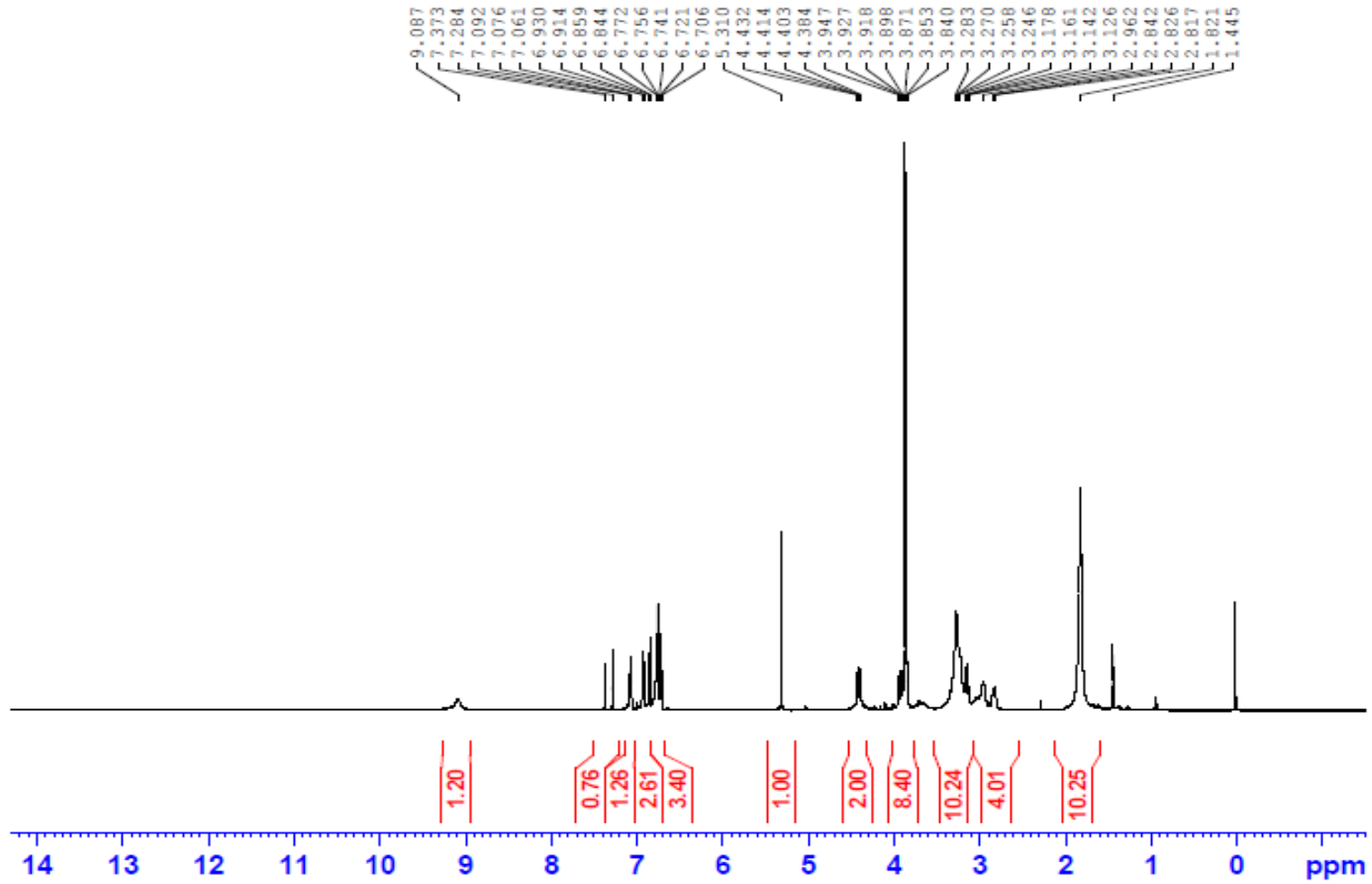


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**6d**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu

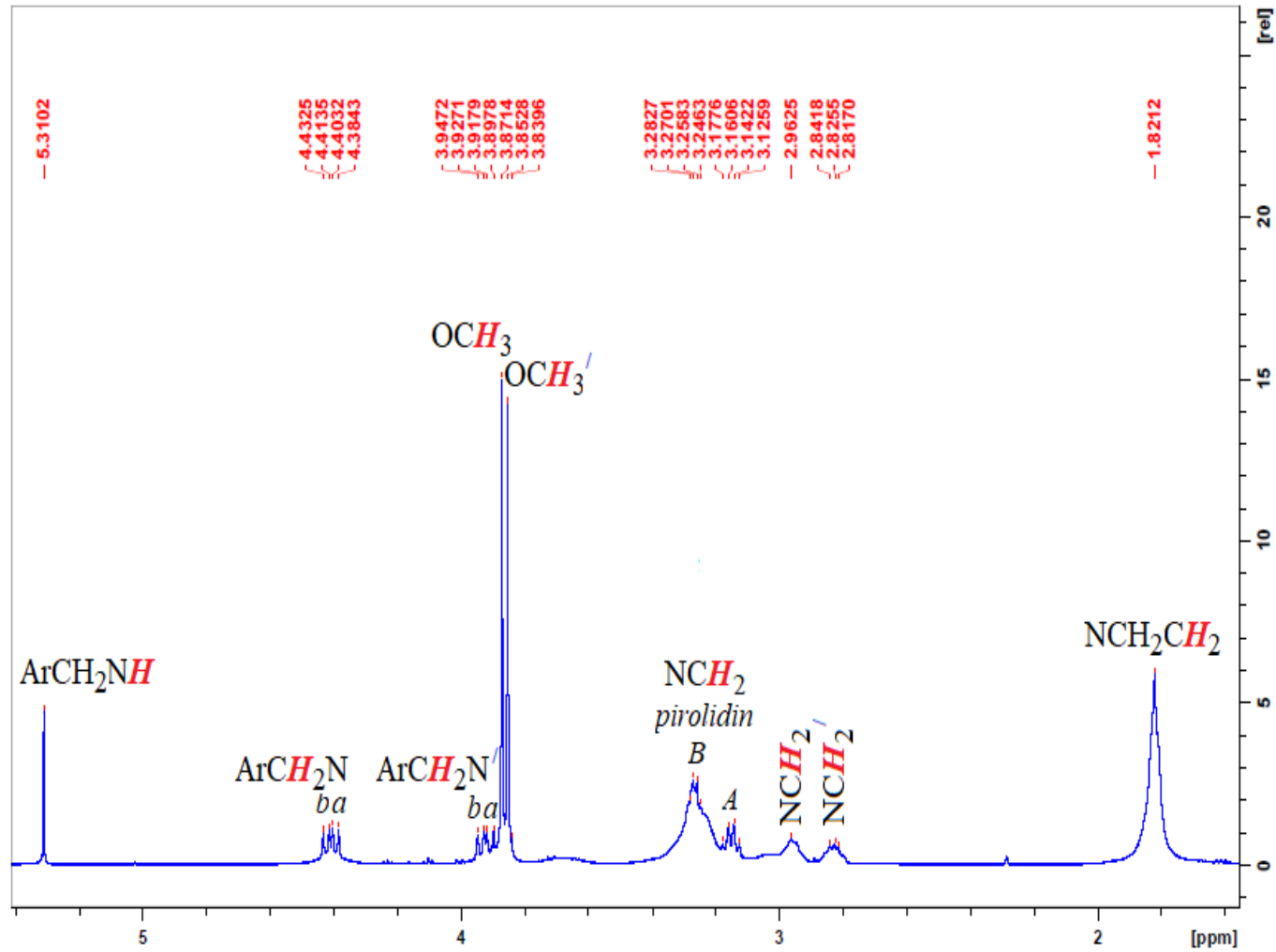
352



EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7a)'nın ^1H NMR spektrumu

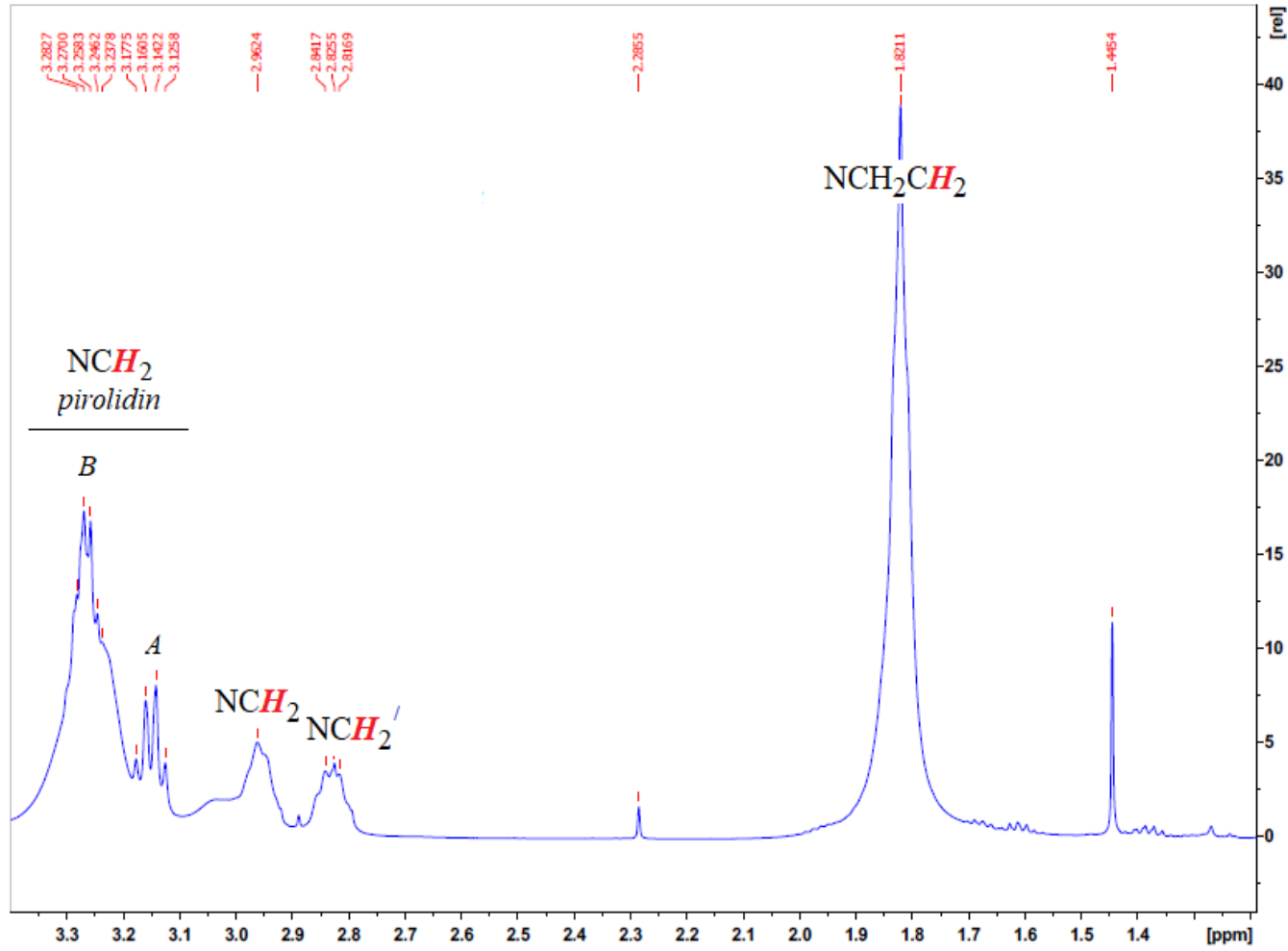


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7a)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



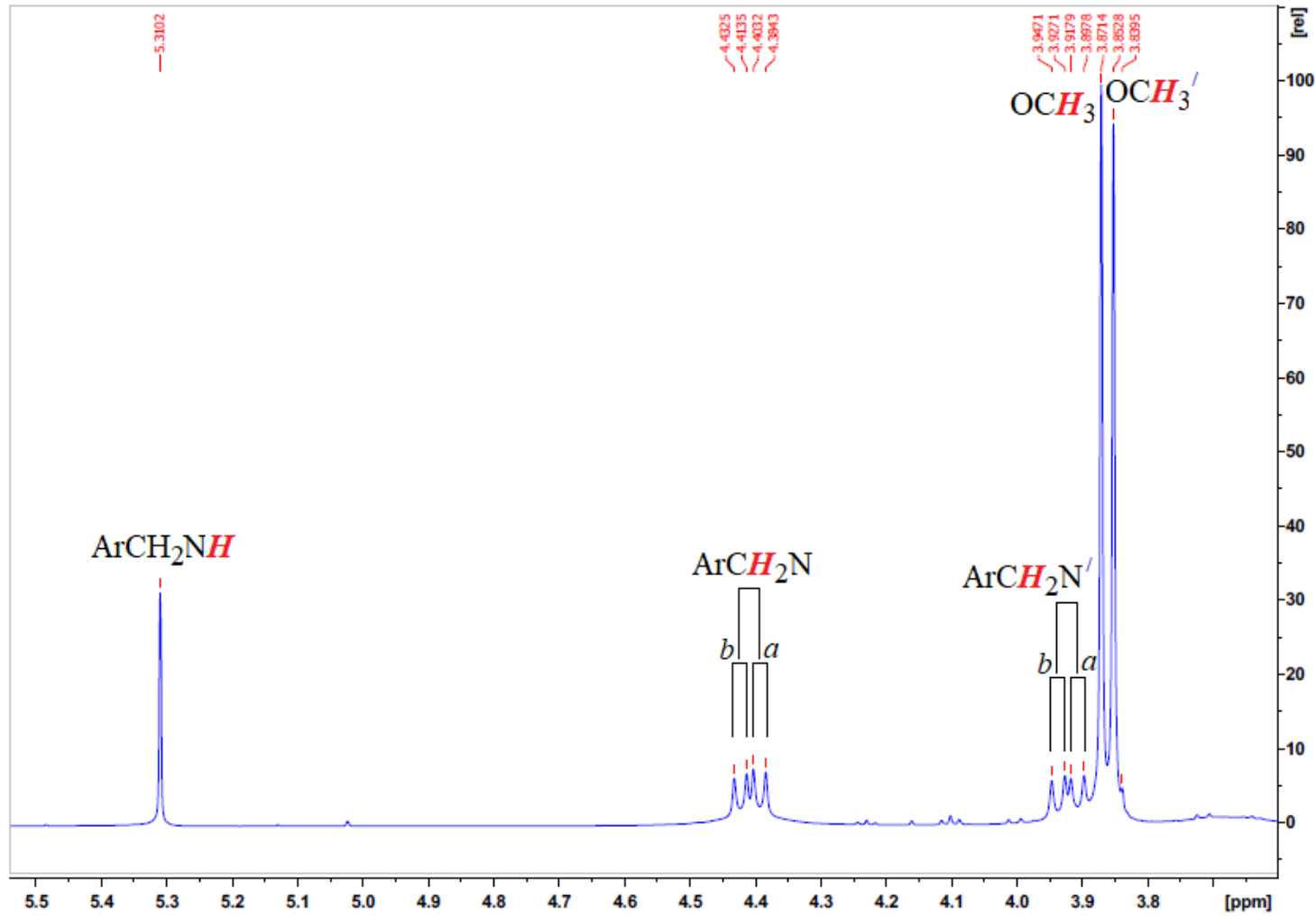
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7a)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu

355

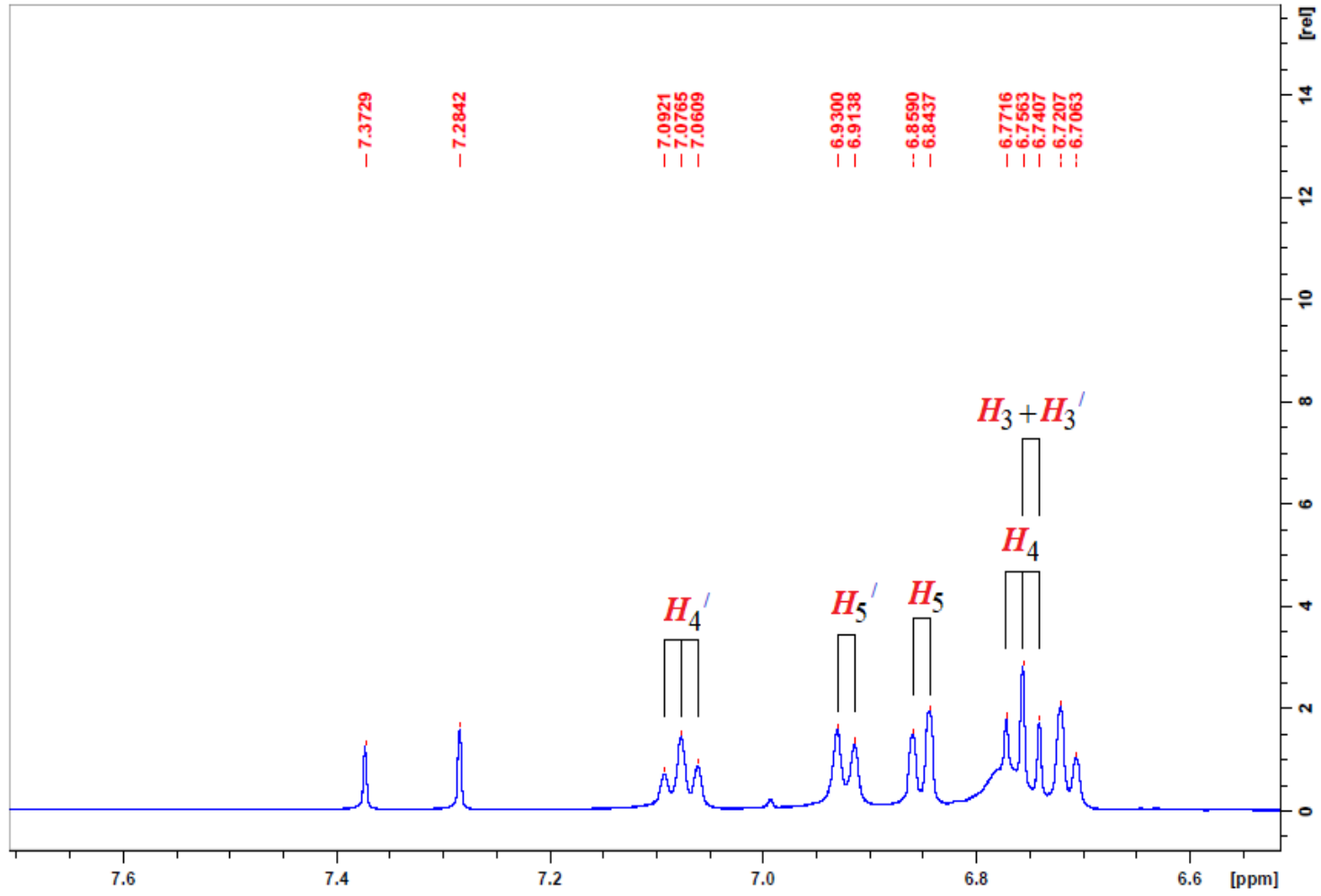


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7a)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu

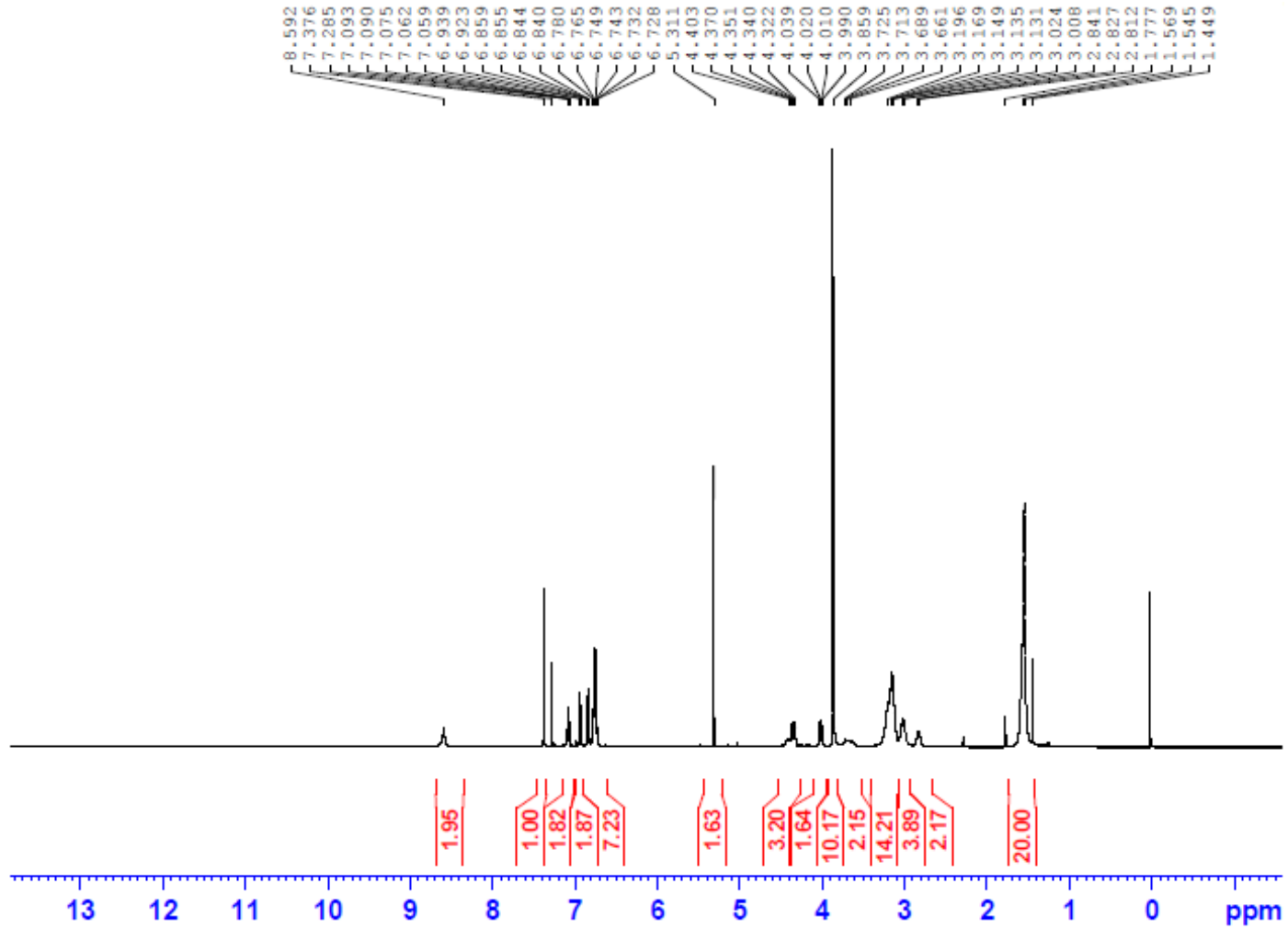
356



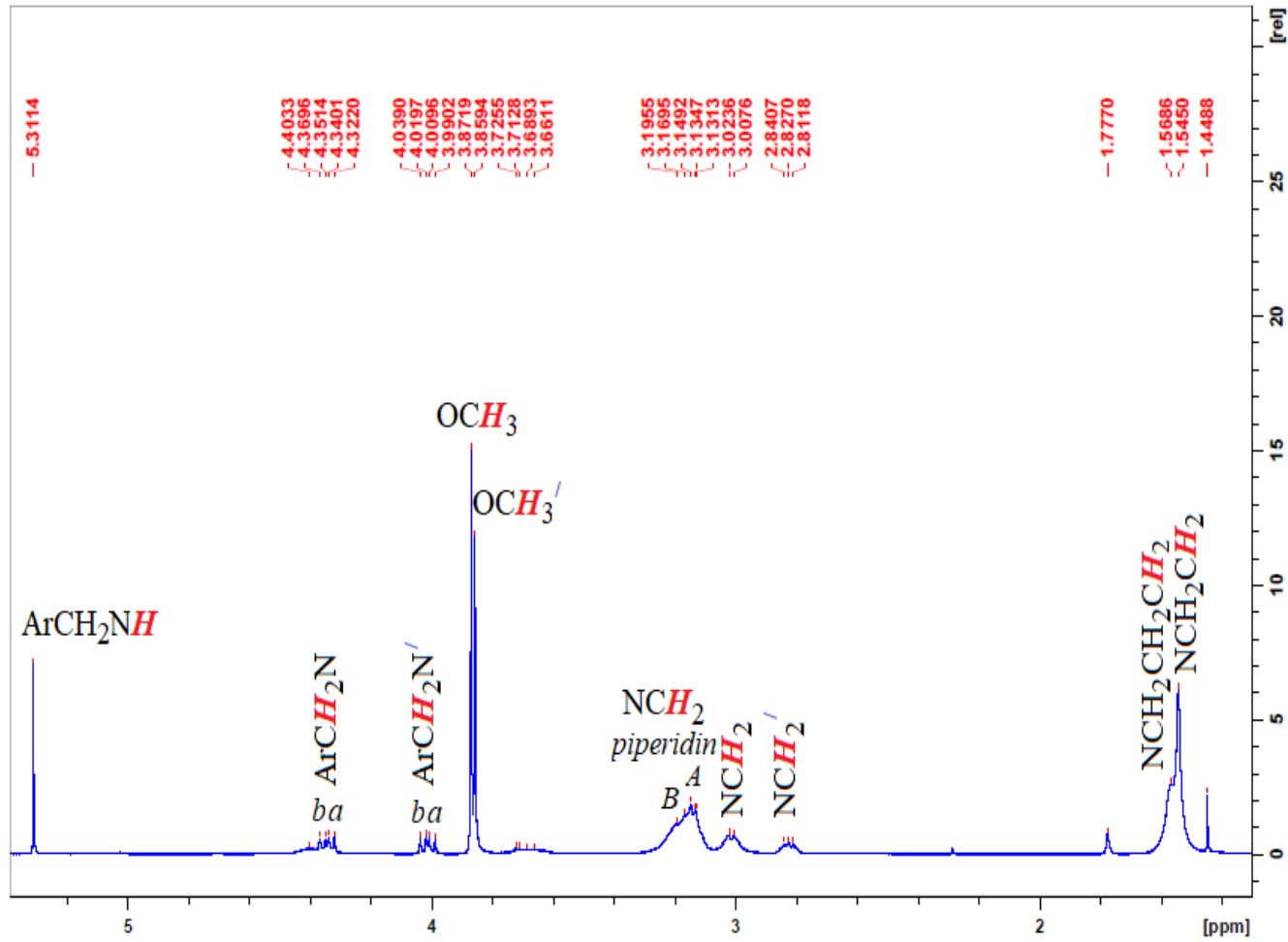
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7a)'nın açılmış ^1H NMR spektrumu



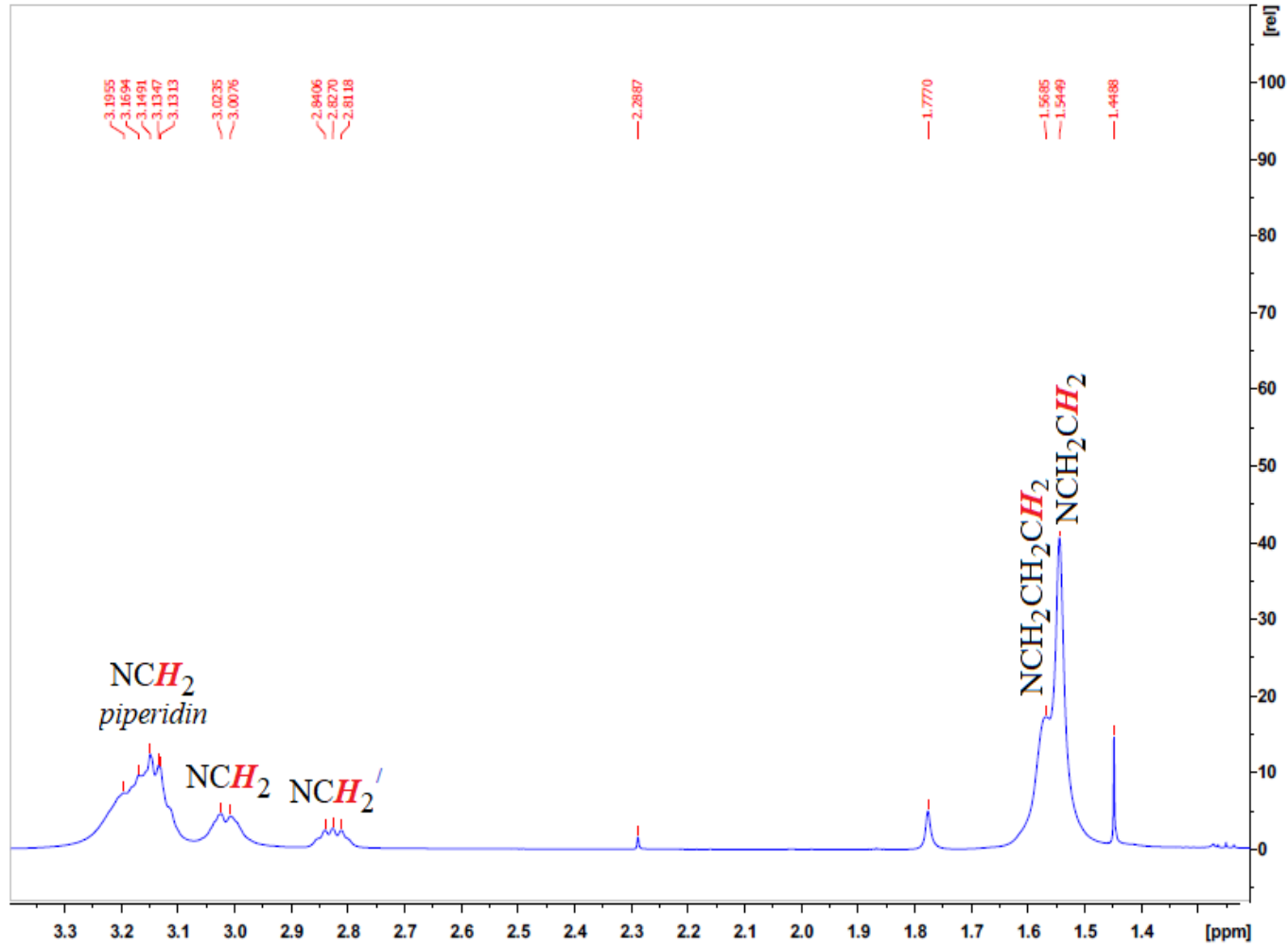
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7b)'nin ^1H NMR spektrumu



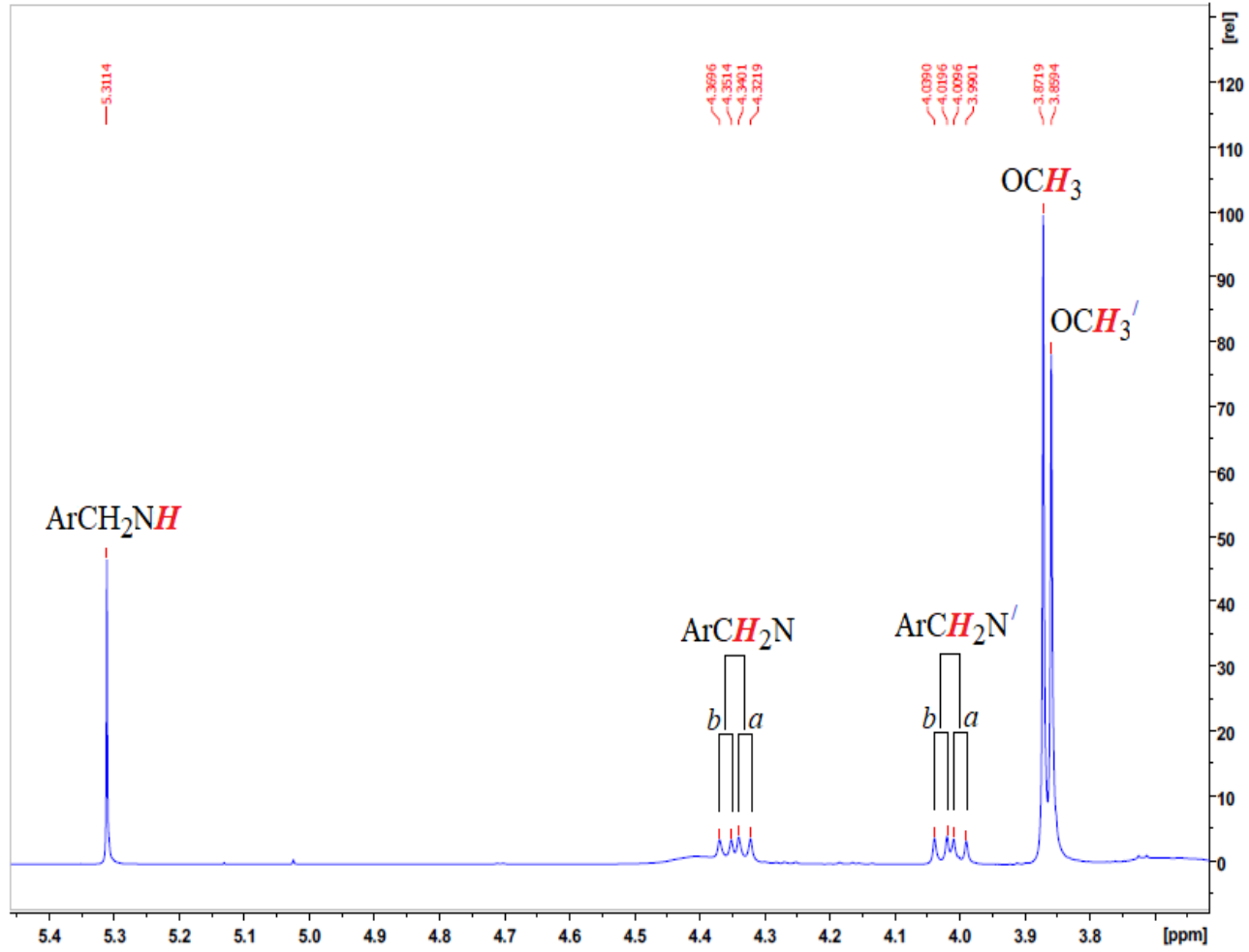
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7b)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



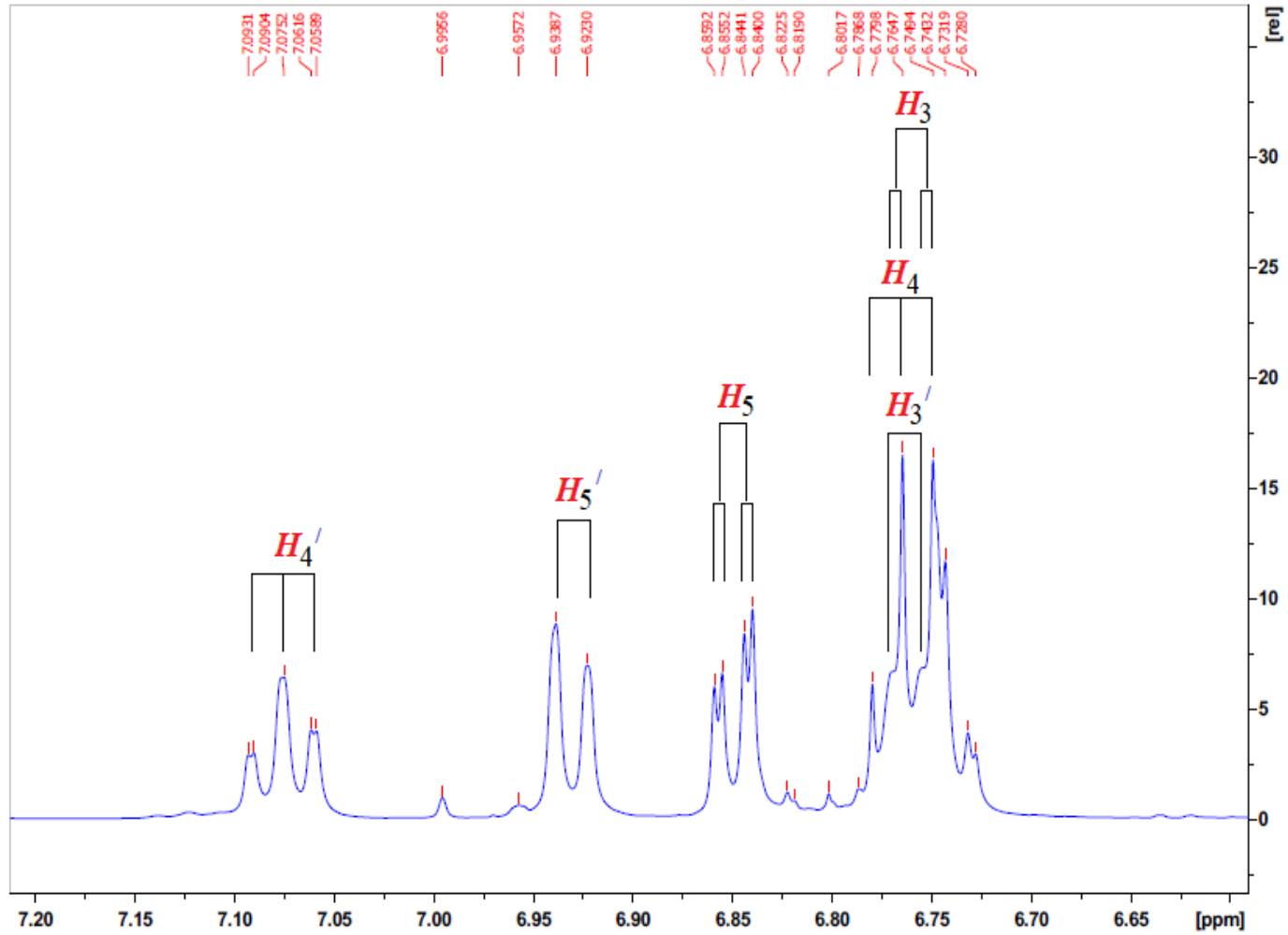
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7b)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



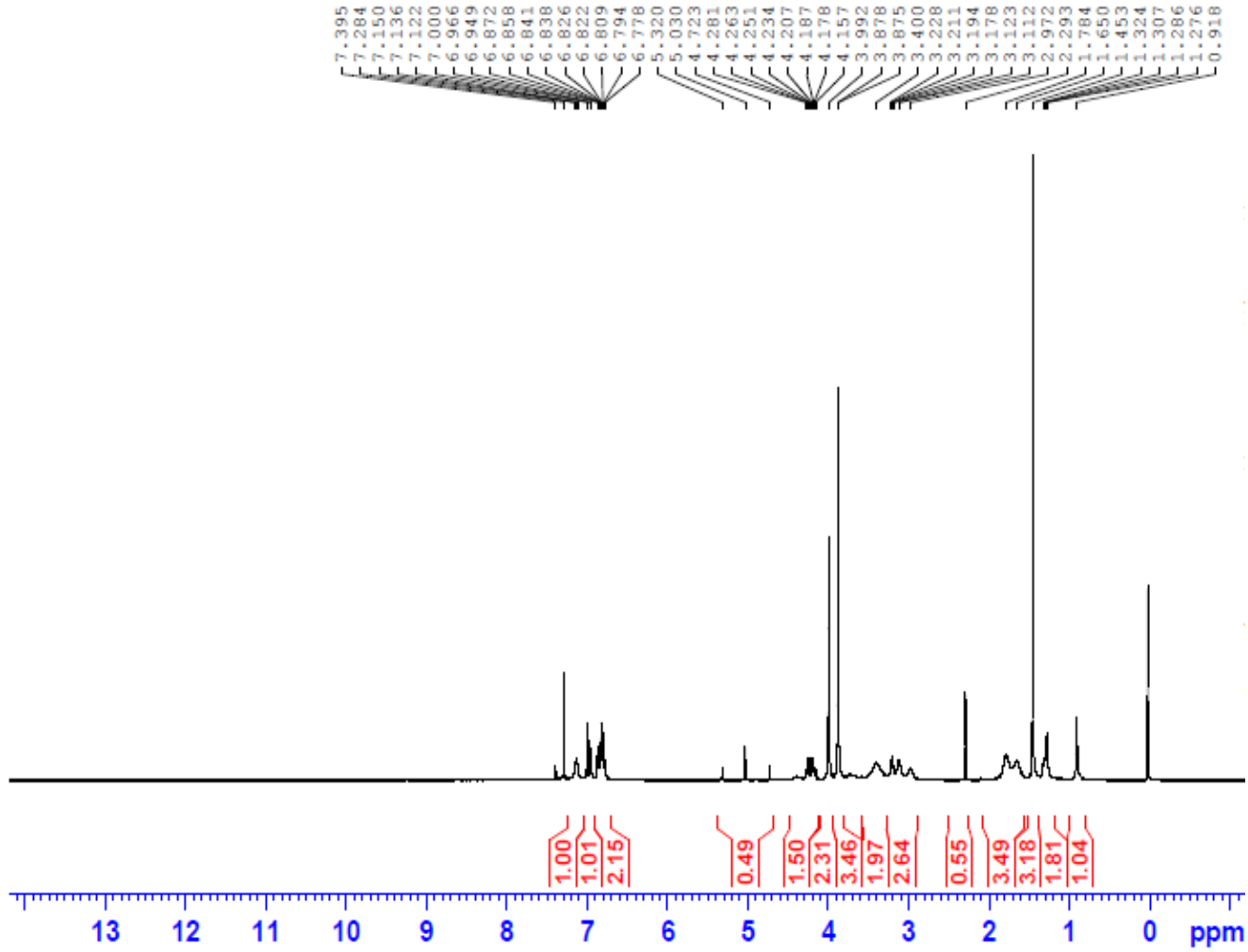
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**7b**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



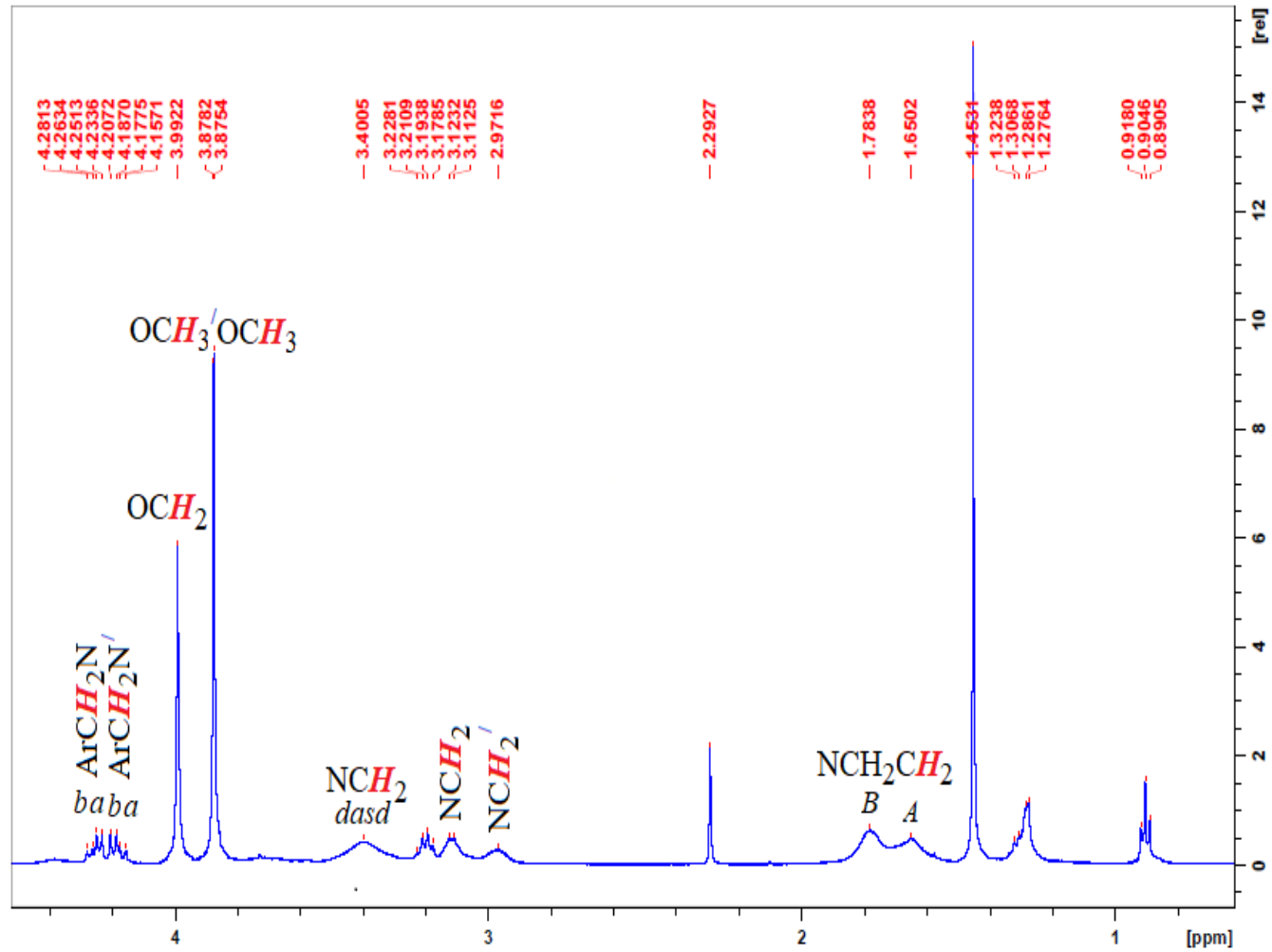
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7b)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



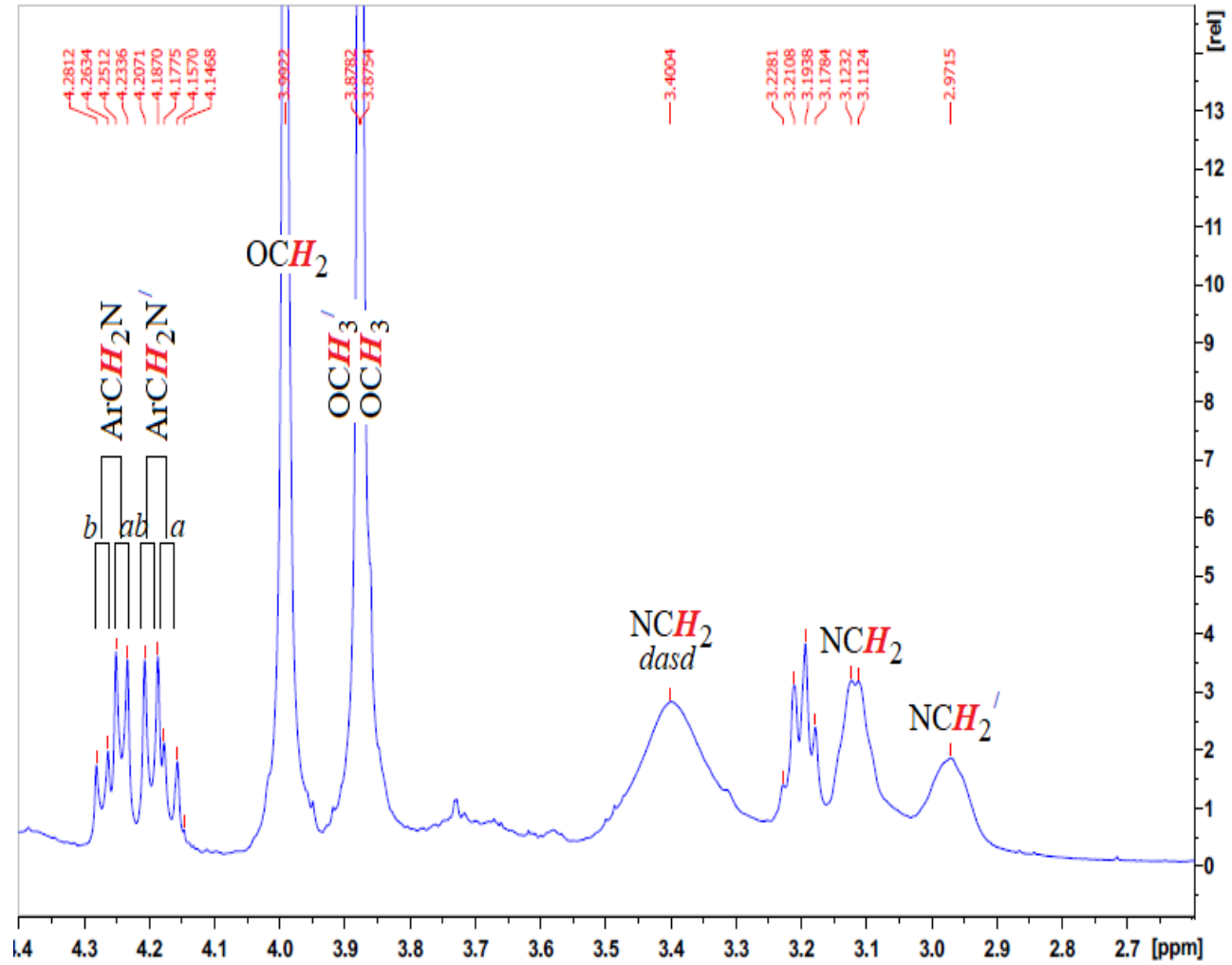
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7c)'nin ^1H NMR spektrumu



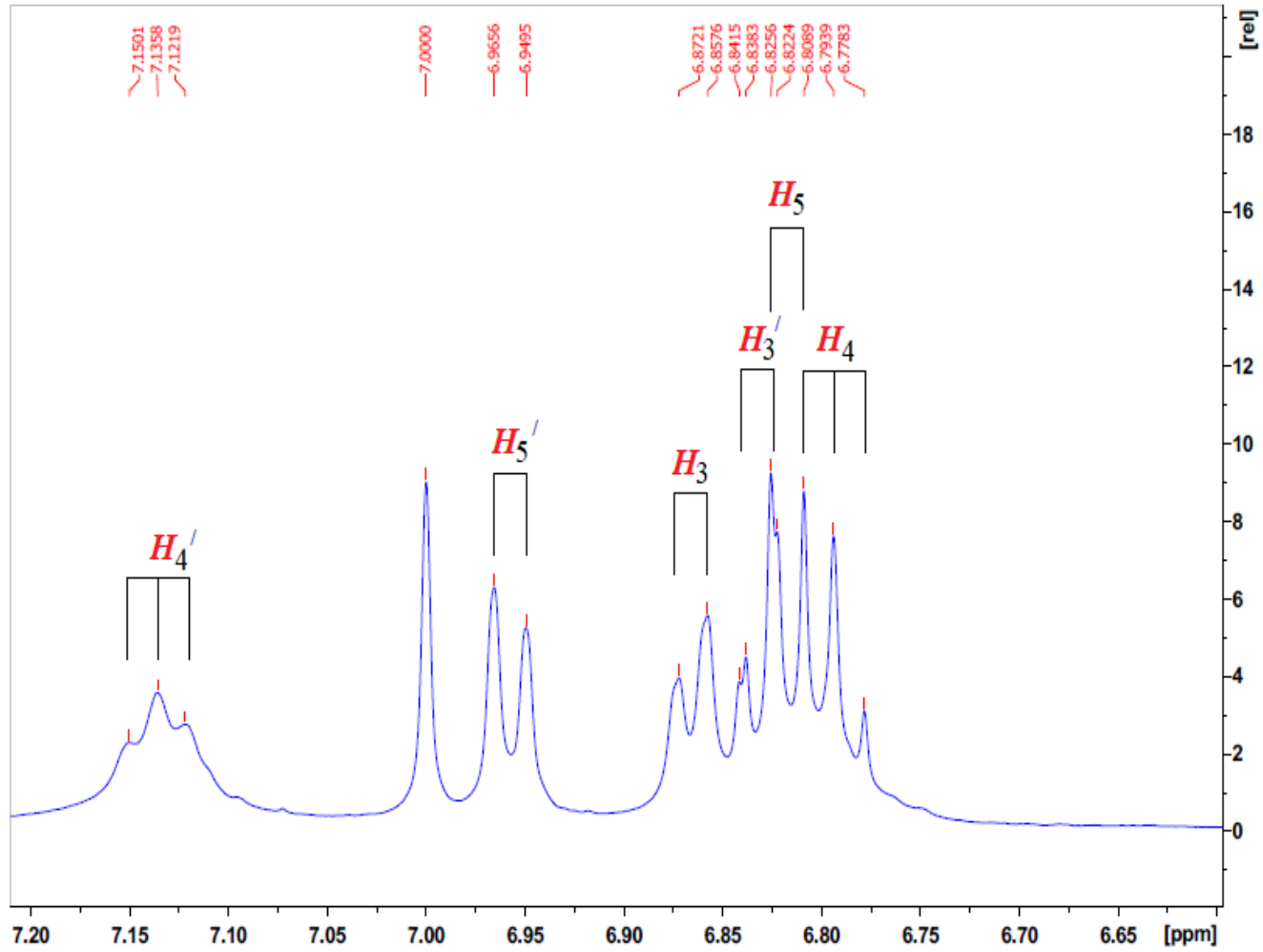
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7c)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



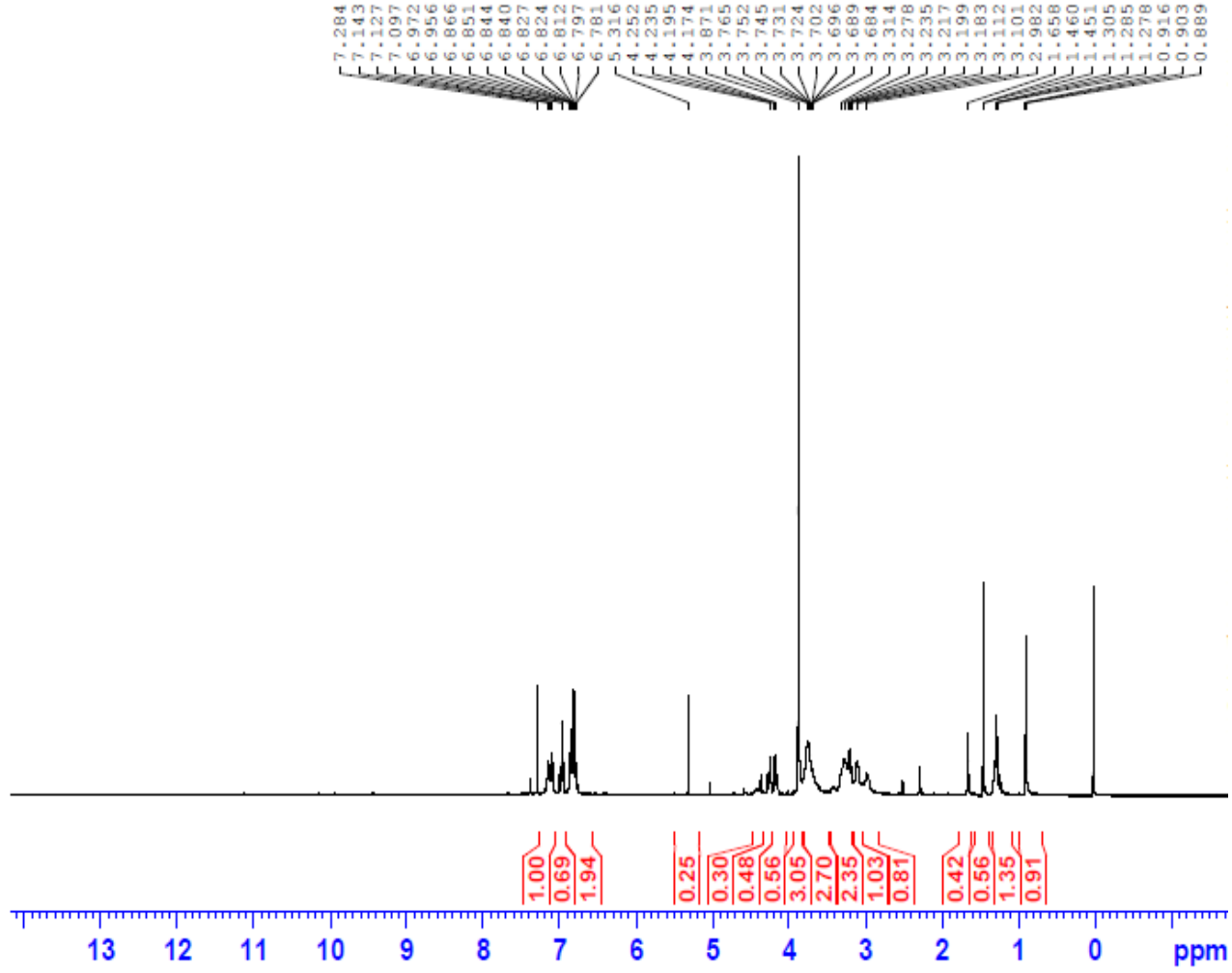
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7c)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



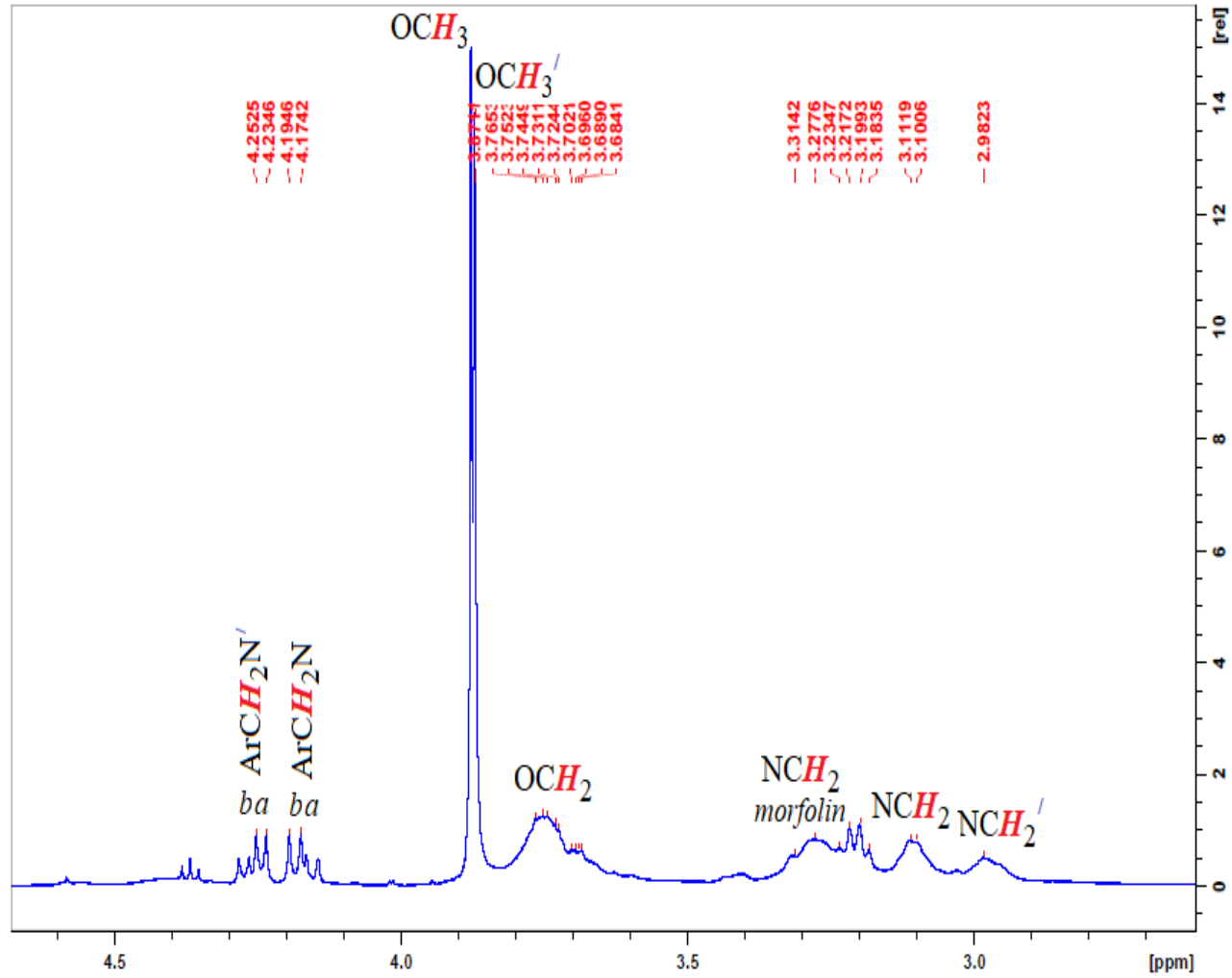
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7c)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7d)'nin ^1H NMR spektrumu

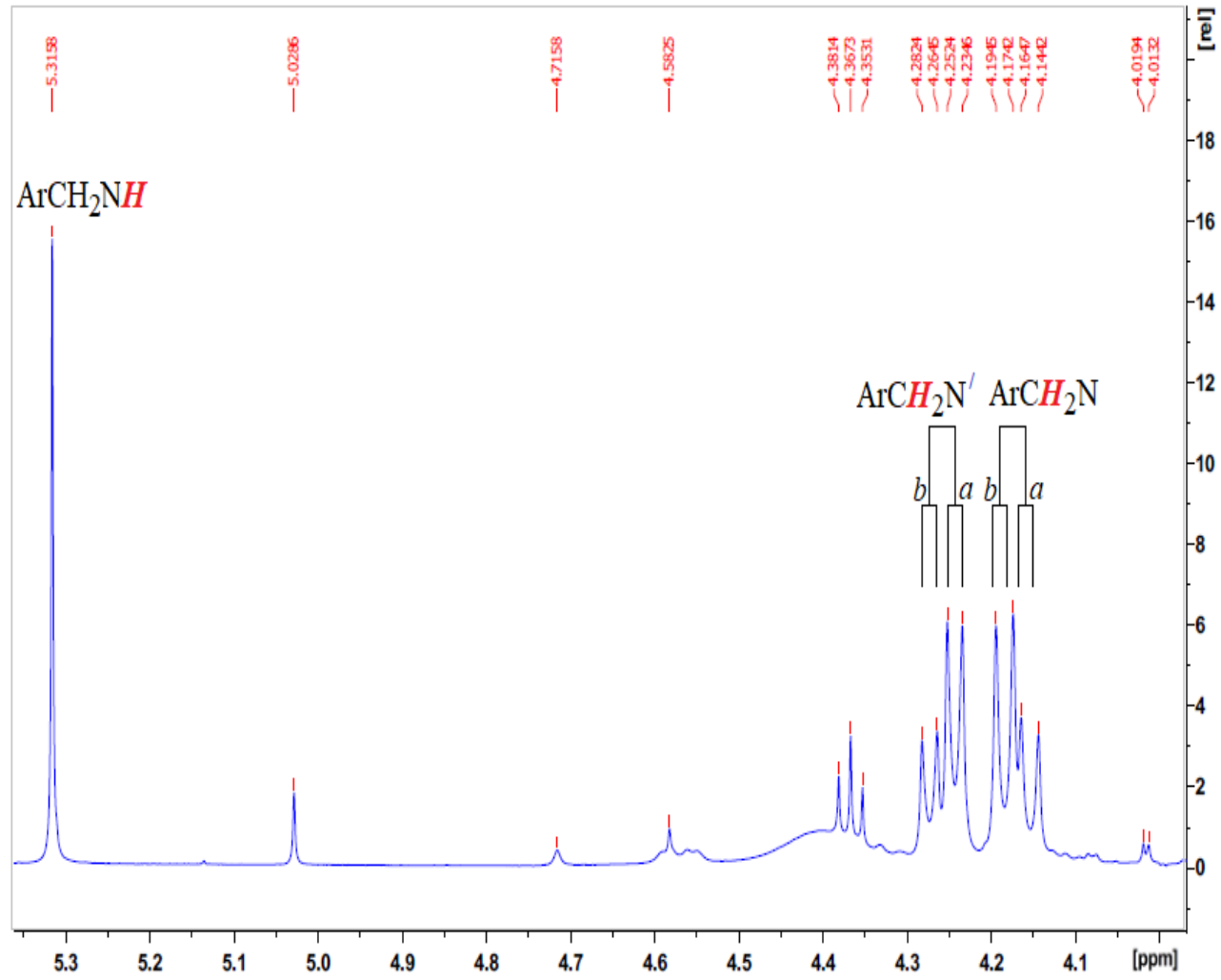


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7d)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



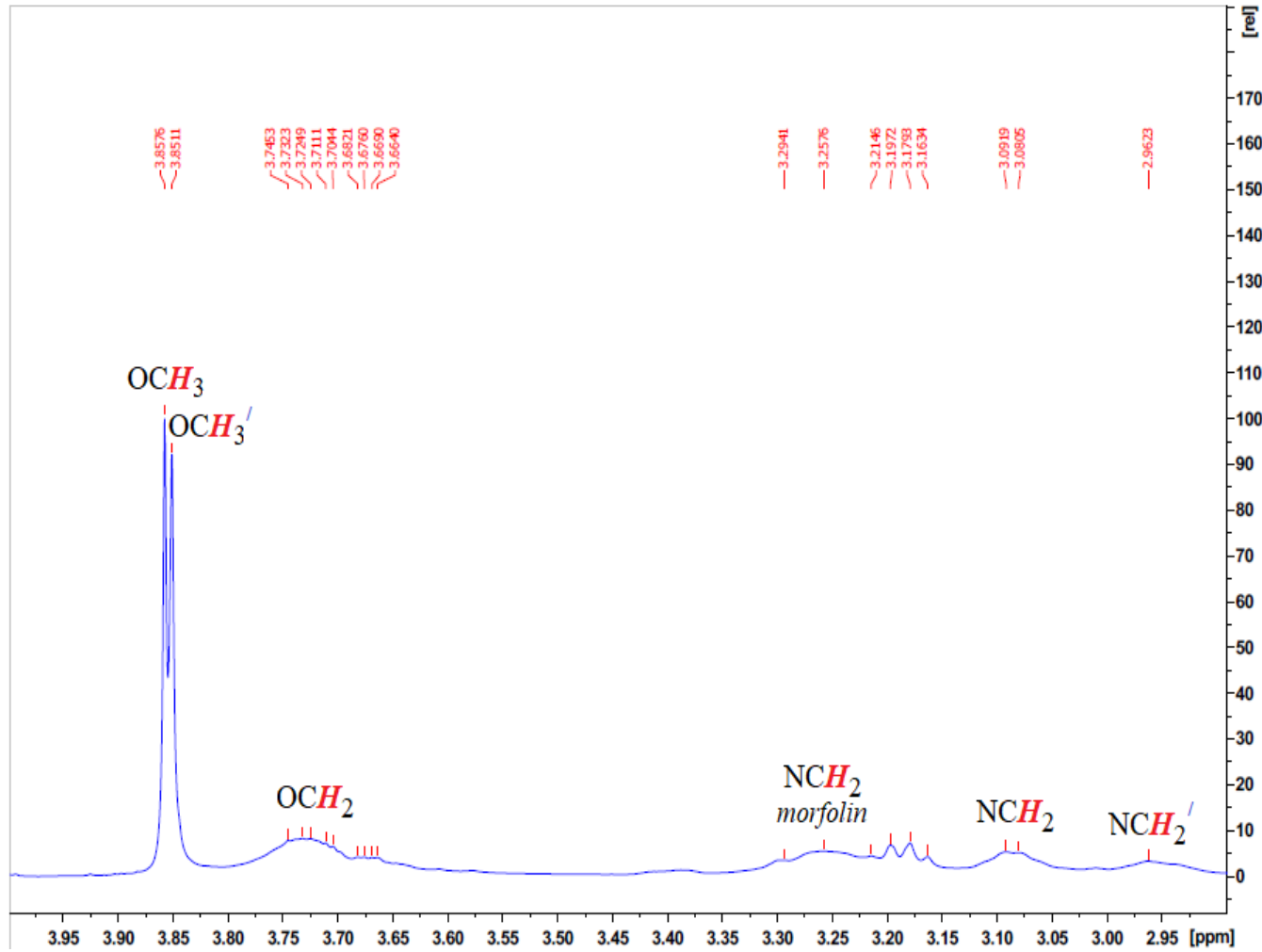
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7d)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu

369

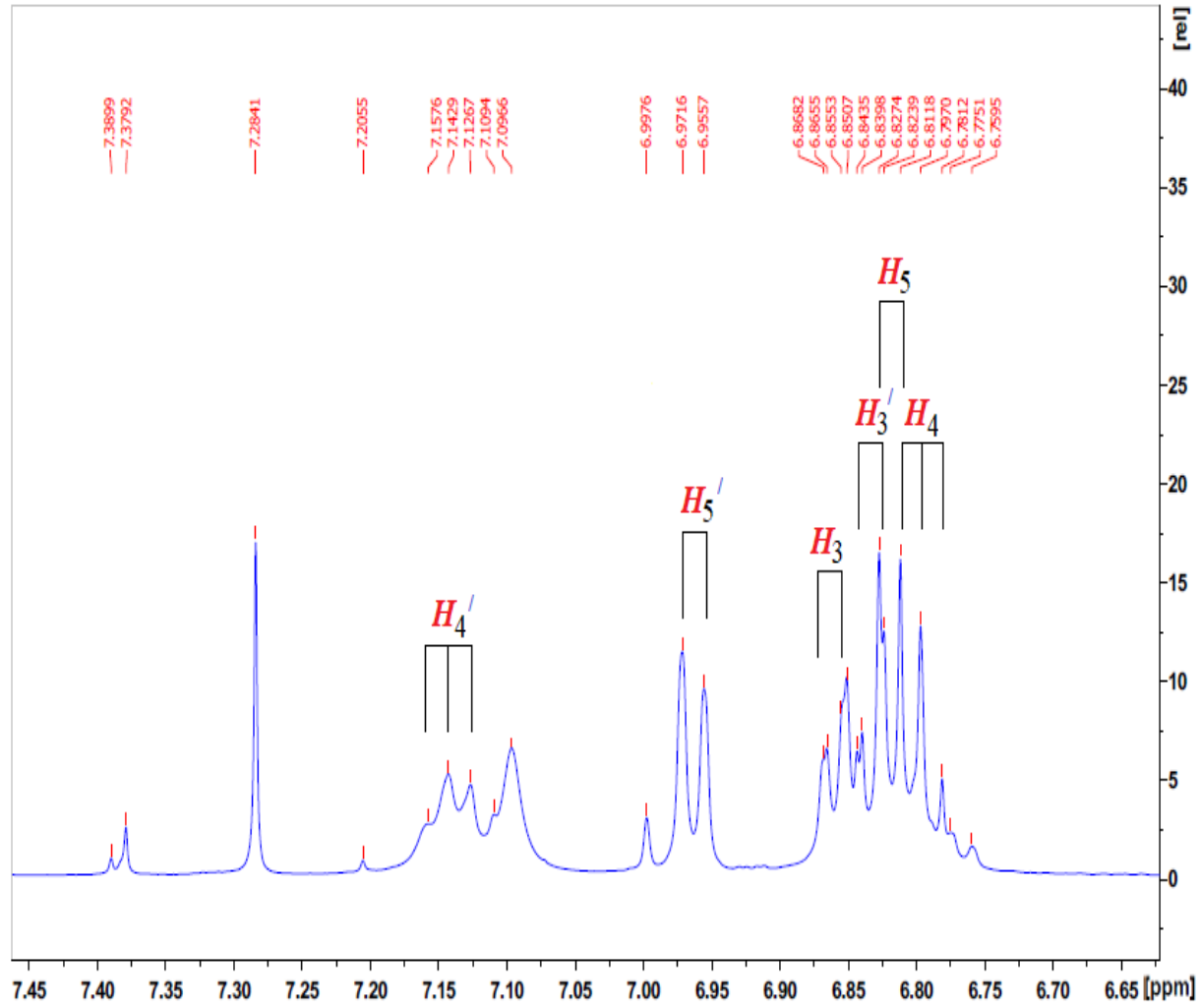


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7d)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu

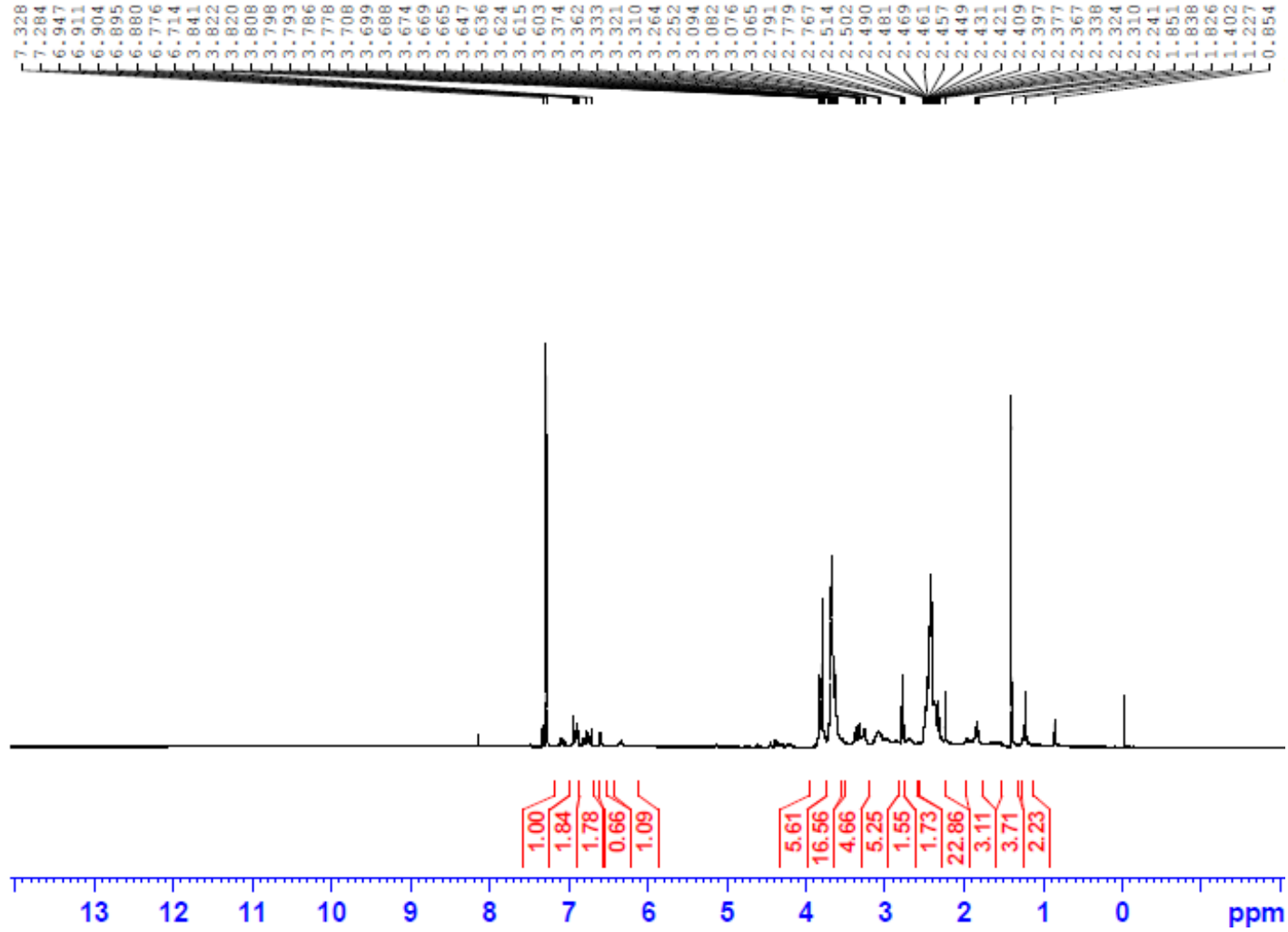
370



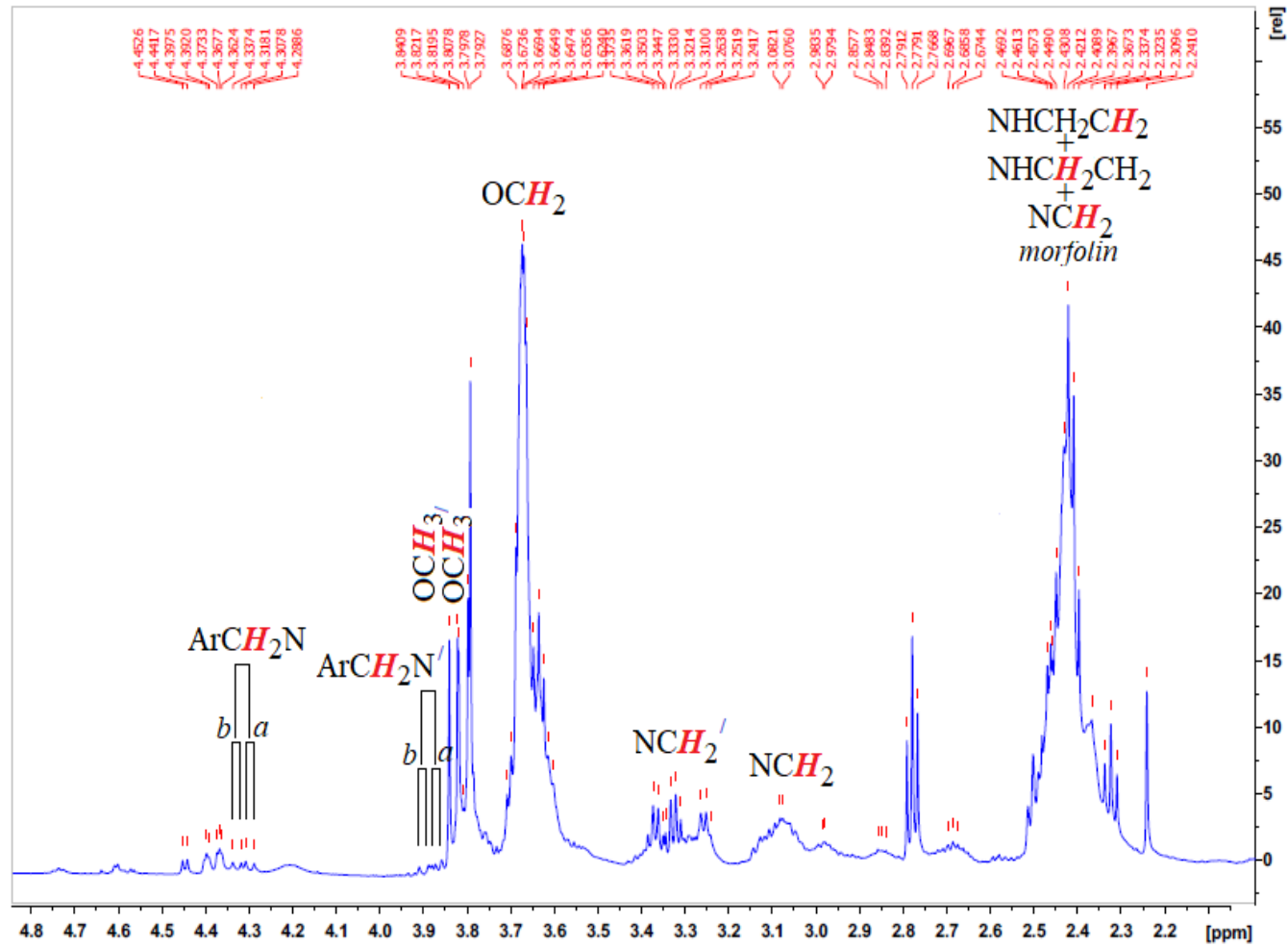
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (**7d**)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7e)'nin ^1H NMR spektrumu

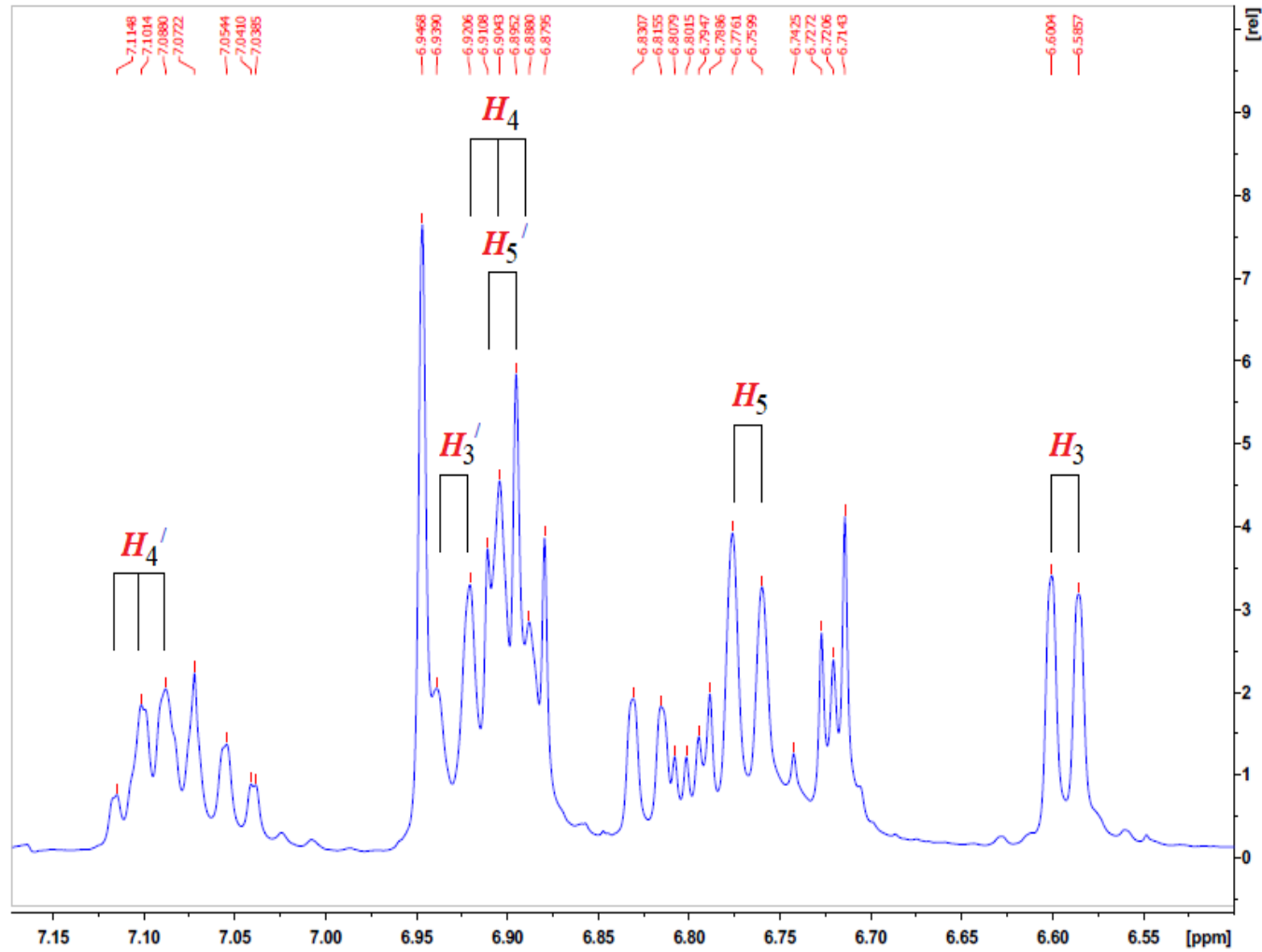


EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
 Bileşik (7e)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu



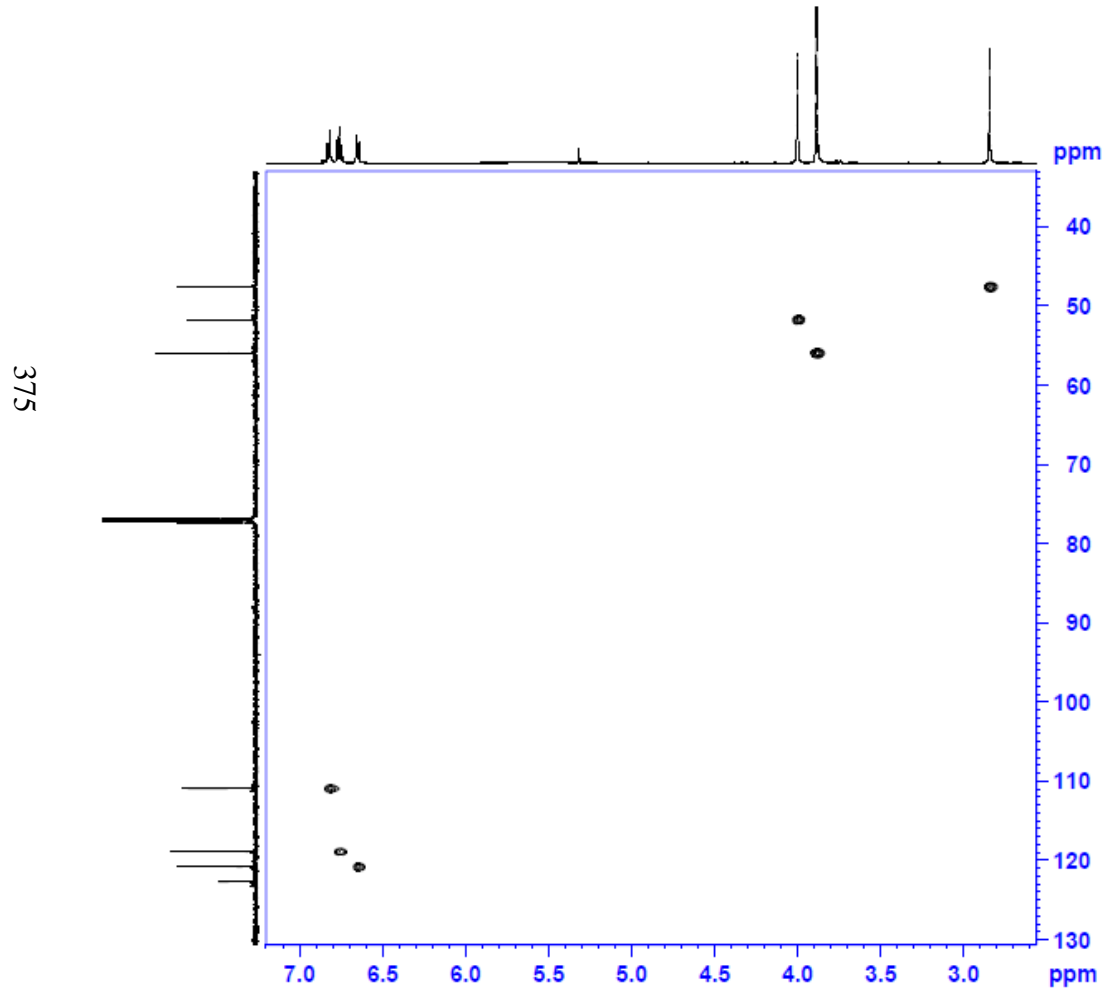
EK 5 ^1H NMR Spektrumları (devam)
Bileşik (7e)'nin açılmış ^1H NMR spektrumu

374

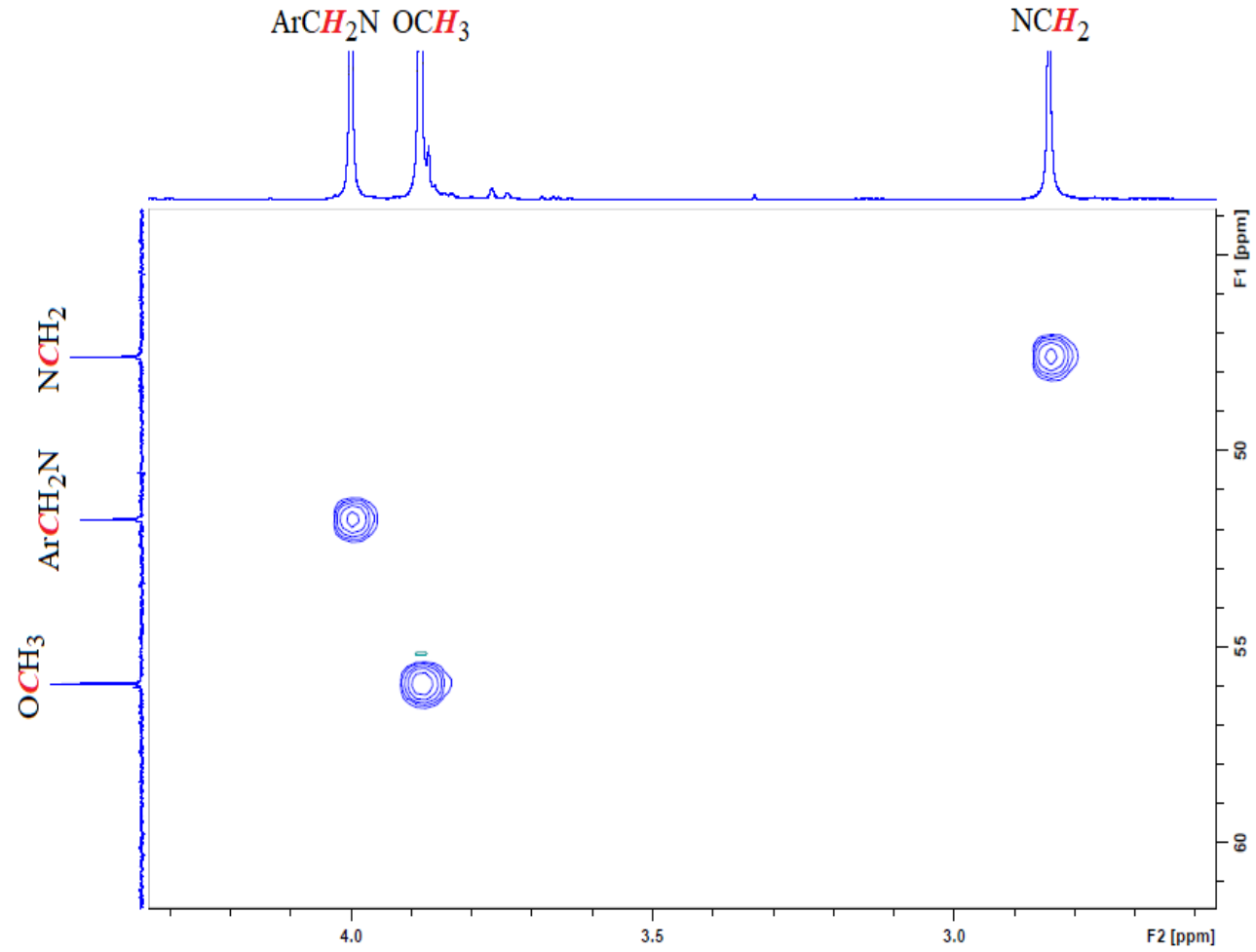


EK 6 HSQC Spektrumları

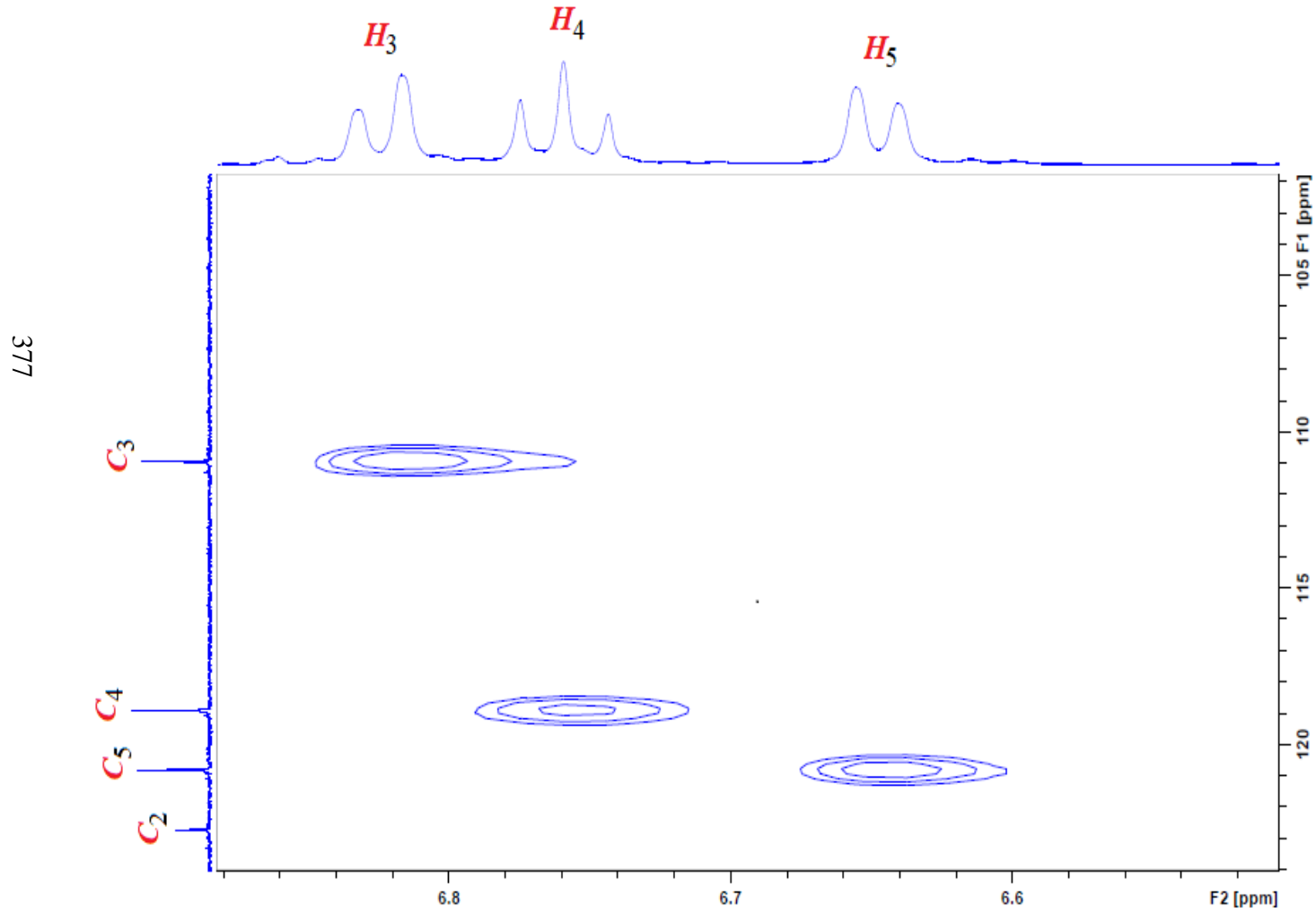
Bileşik (2a)'nın HSQC spektrumu



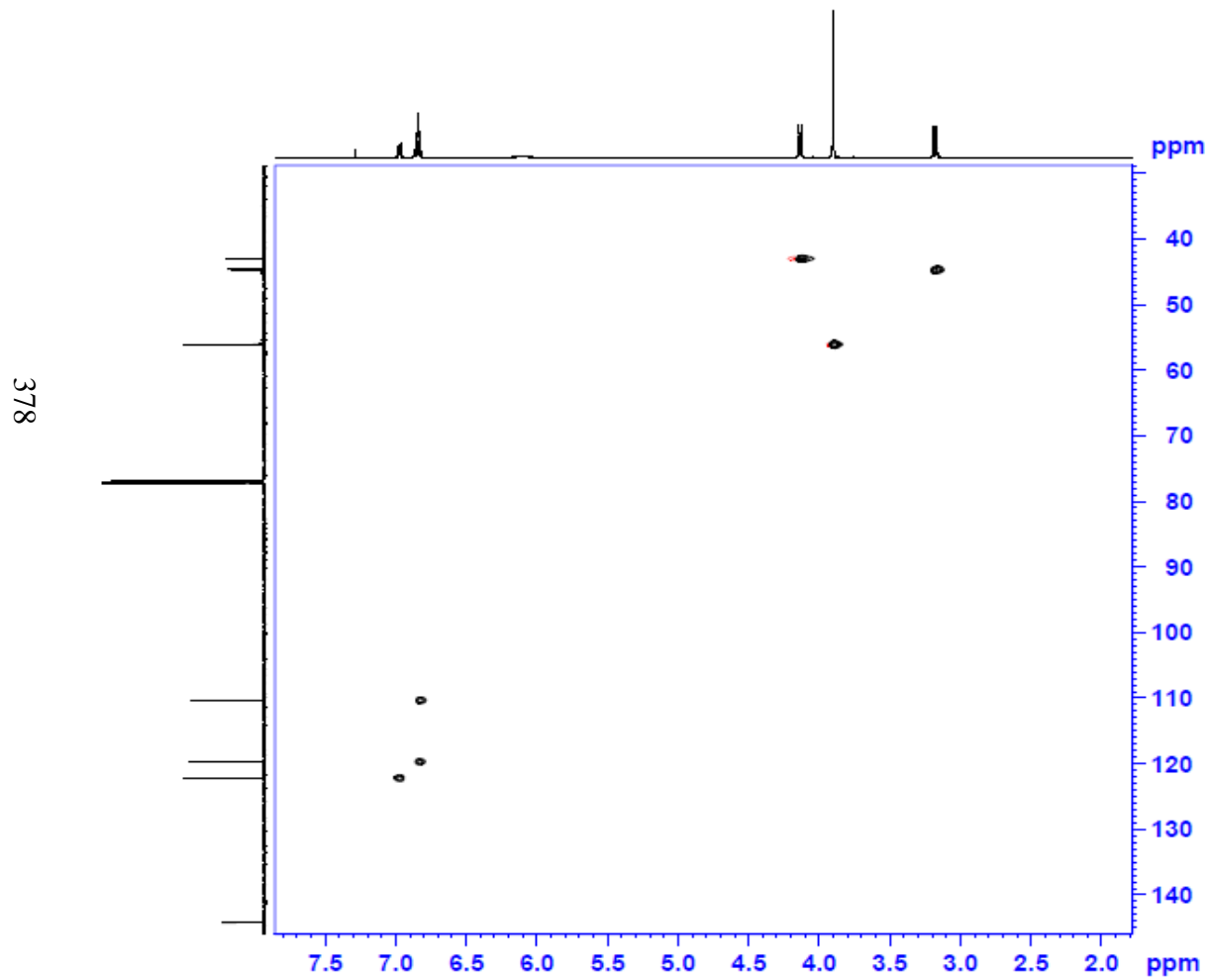
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)
Bileşik (**2a**)'nın açılmış HSQC spektrumu



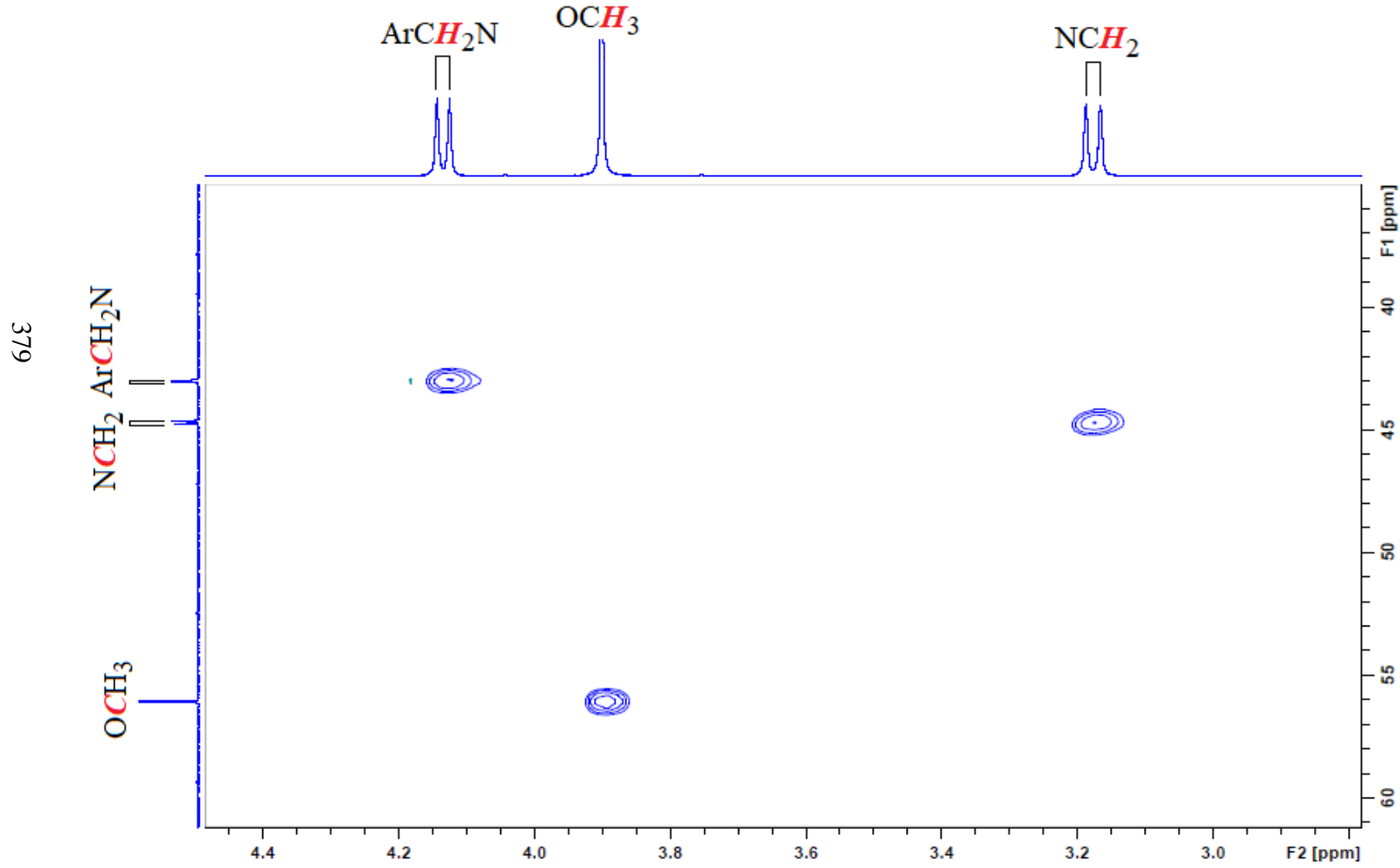
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)
Bileşik (2a)'nın açılmış HSQC spektrumu



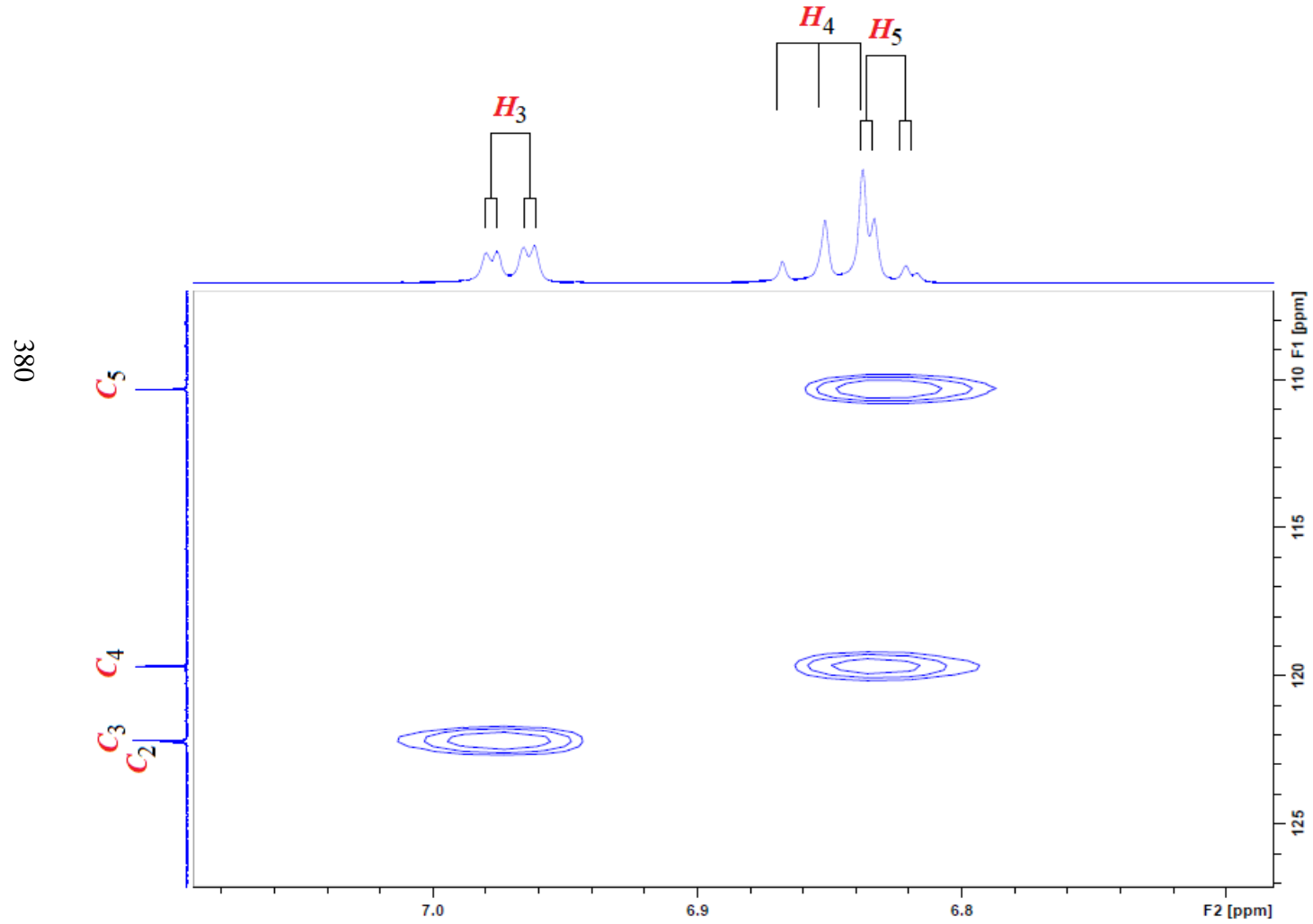
EK 6 HSQC Spektrumları
Bileşik (4)'ün HSQC spektrumu



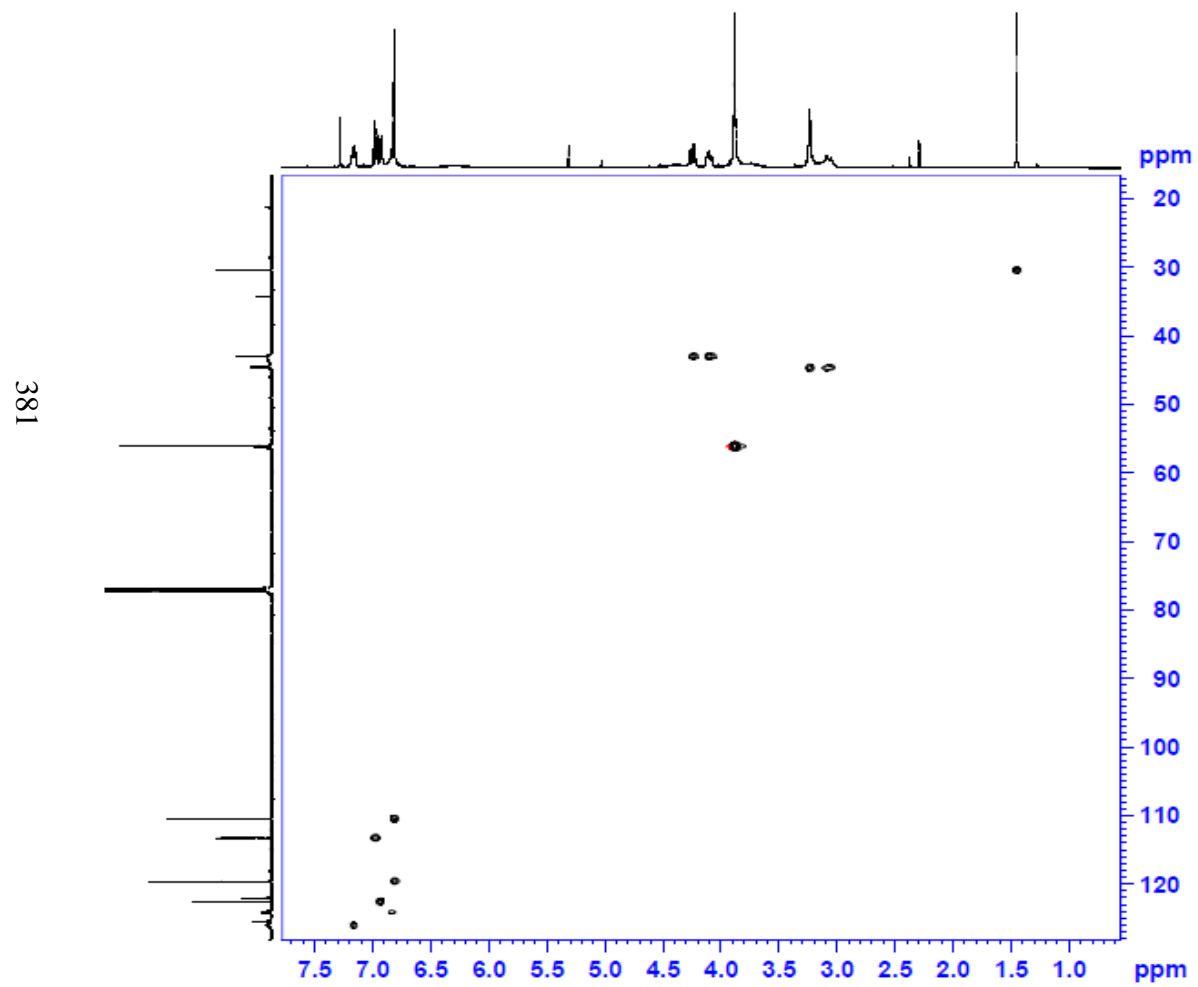
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)
Bileşik (4)'ün açılmış HSQC spektrumu



EK 6 HSQC Spektrumları (devam)
Bileşik (4)'ün açılmış HSQC spektrumu

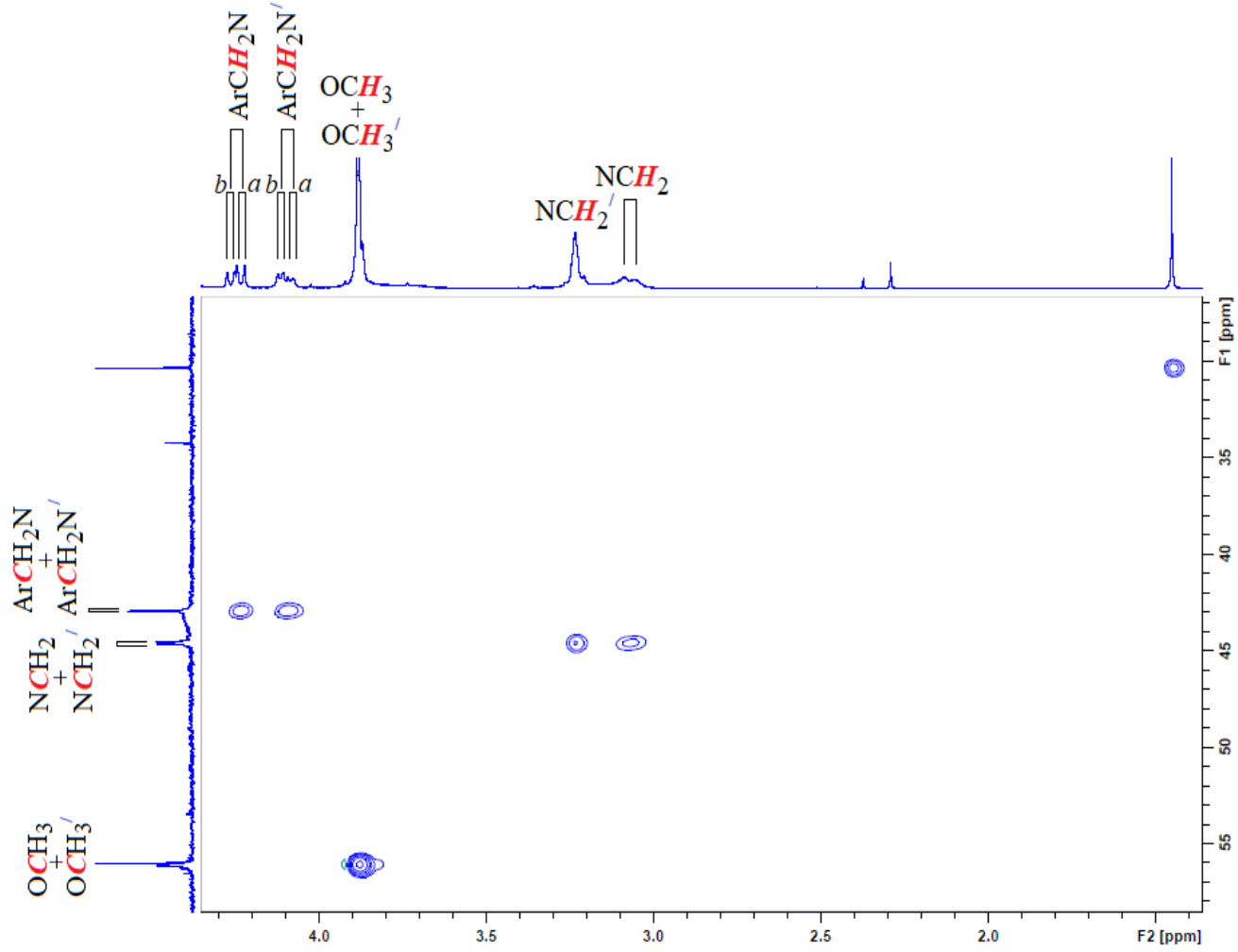


EK 6 HSQC Spektrumları
Bileşik (5)'in HSQC spektrumu



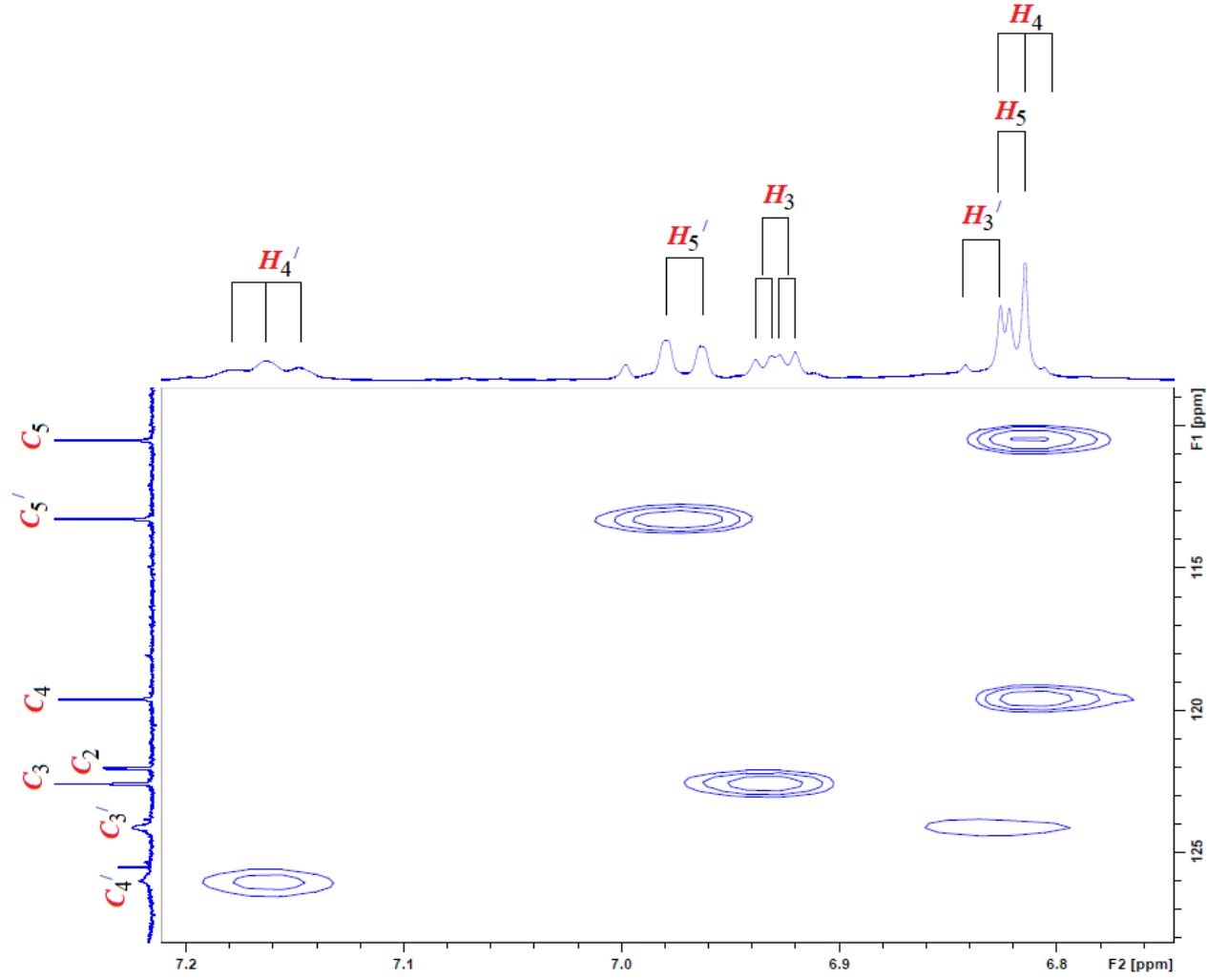
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)
 Bileşik (5)'in açılmış HSQC spektrumu

382

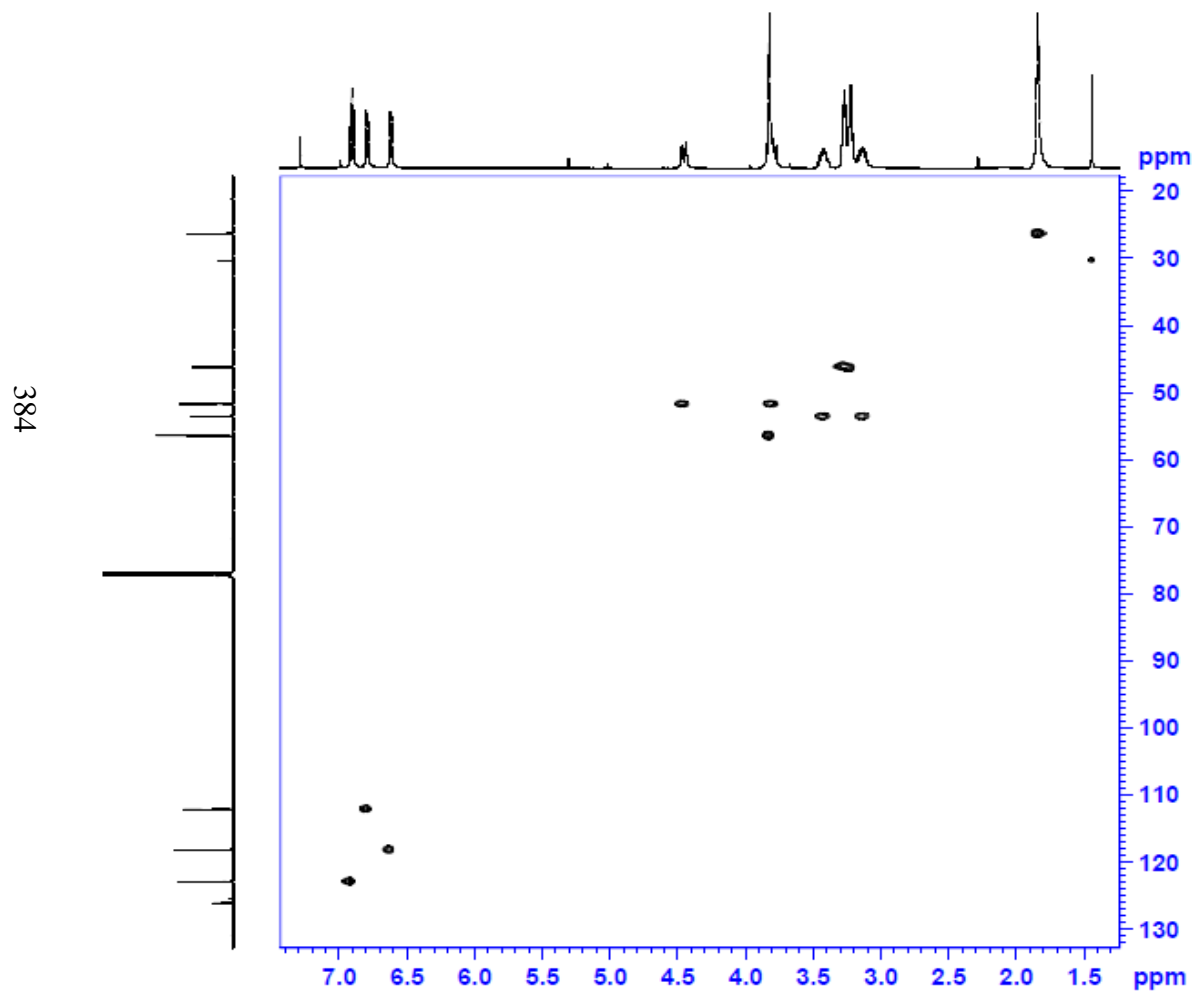


EK 6 HSQC Spektrumları (devam)
Bileşik (5)'in açılmış HSQC spektrumu

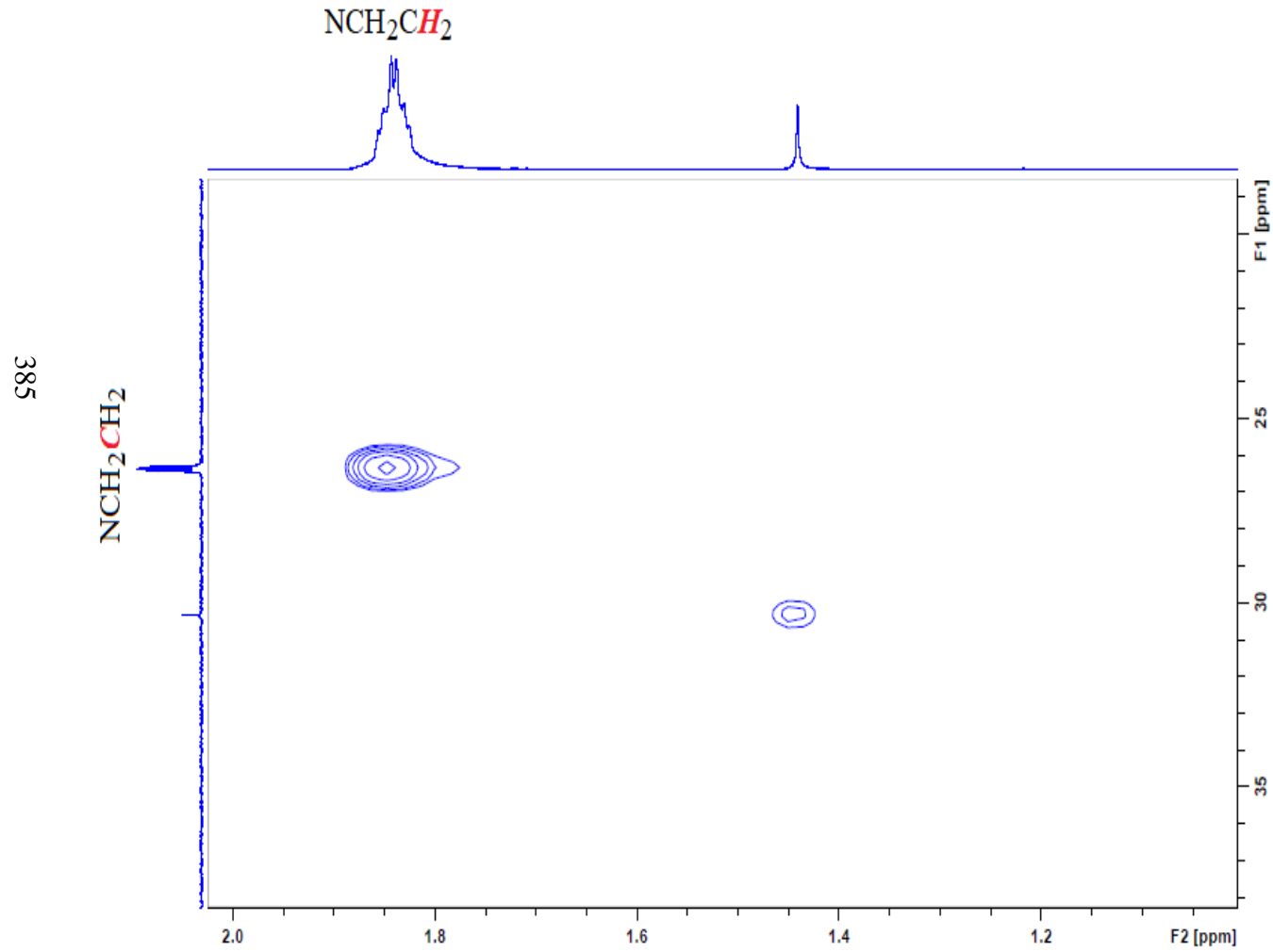
383



EK 6 HSQC Spektrumları
Bileşik (6a)'nın HSQC spektrumu

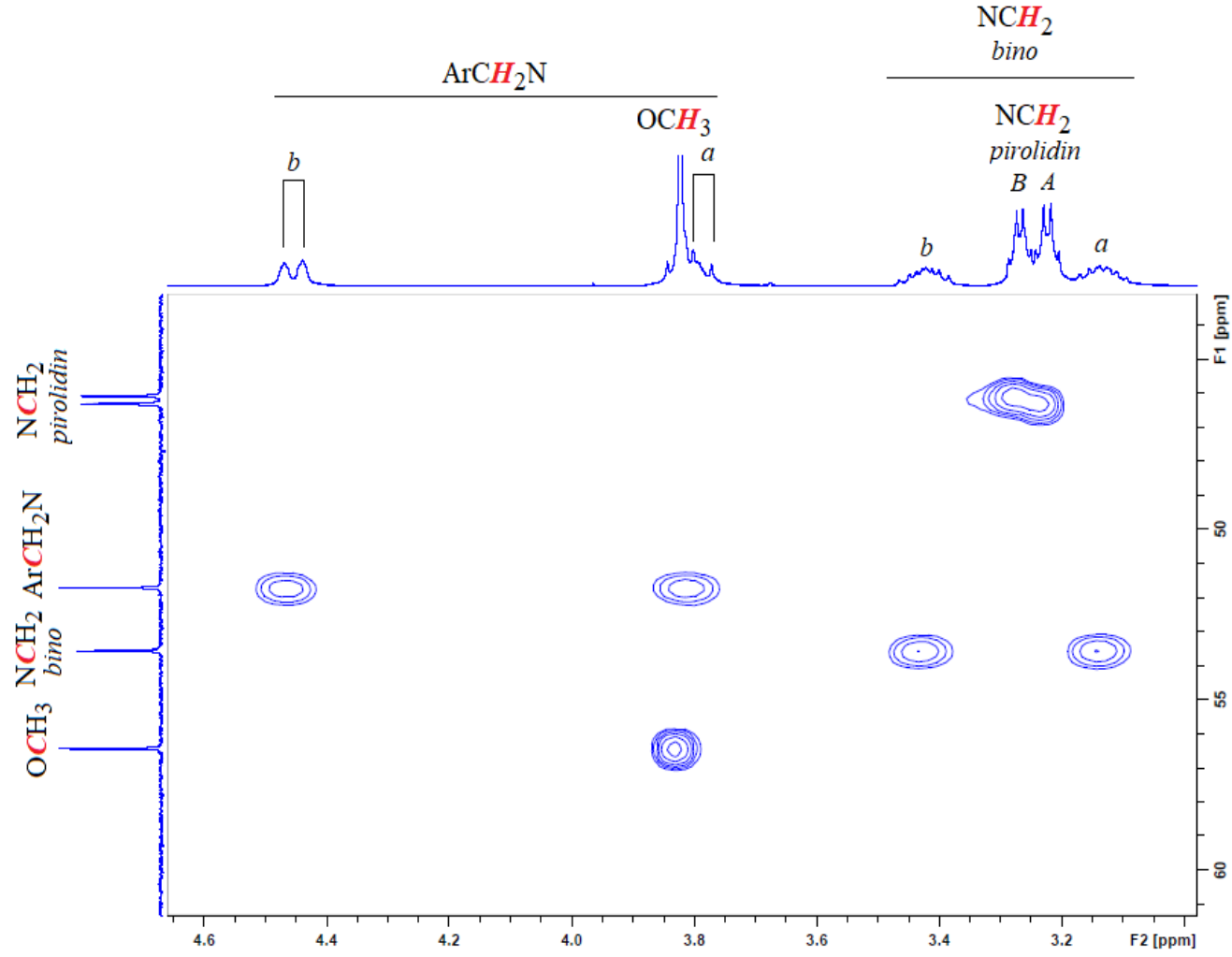


EK 6 HSQC Spektrumları (devam)
Bileşik (6a)'nın açılmış HSQC spektrumu

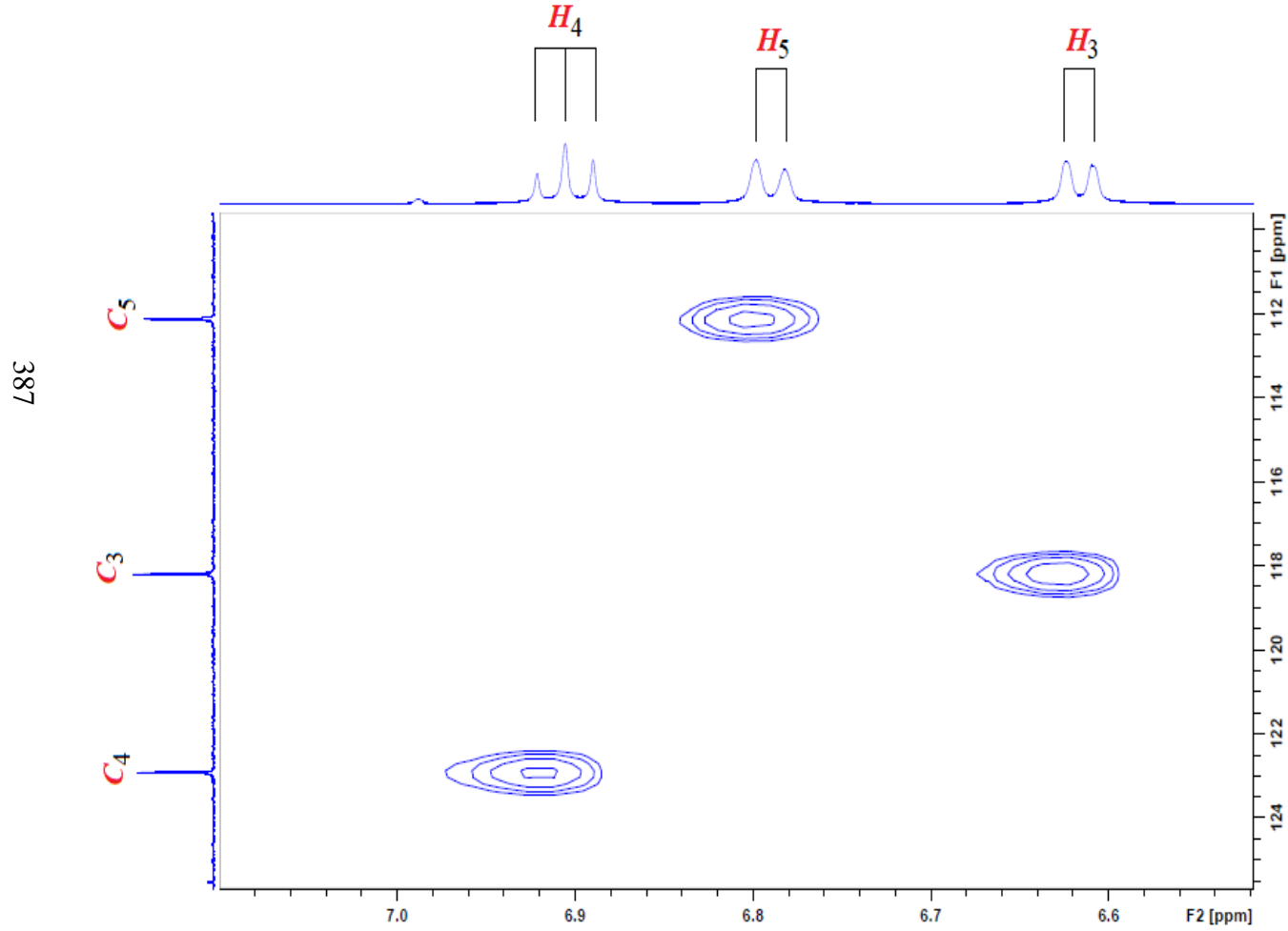


EK 6 HSQC Spektrumları (devam)
Bileşik (6a)'nın açılmış HSQC spektrumu

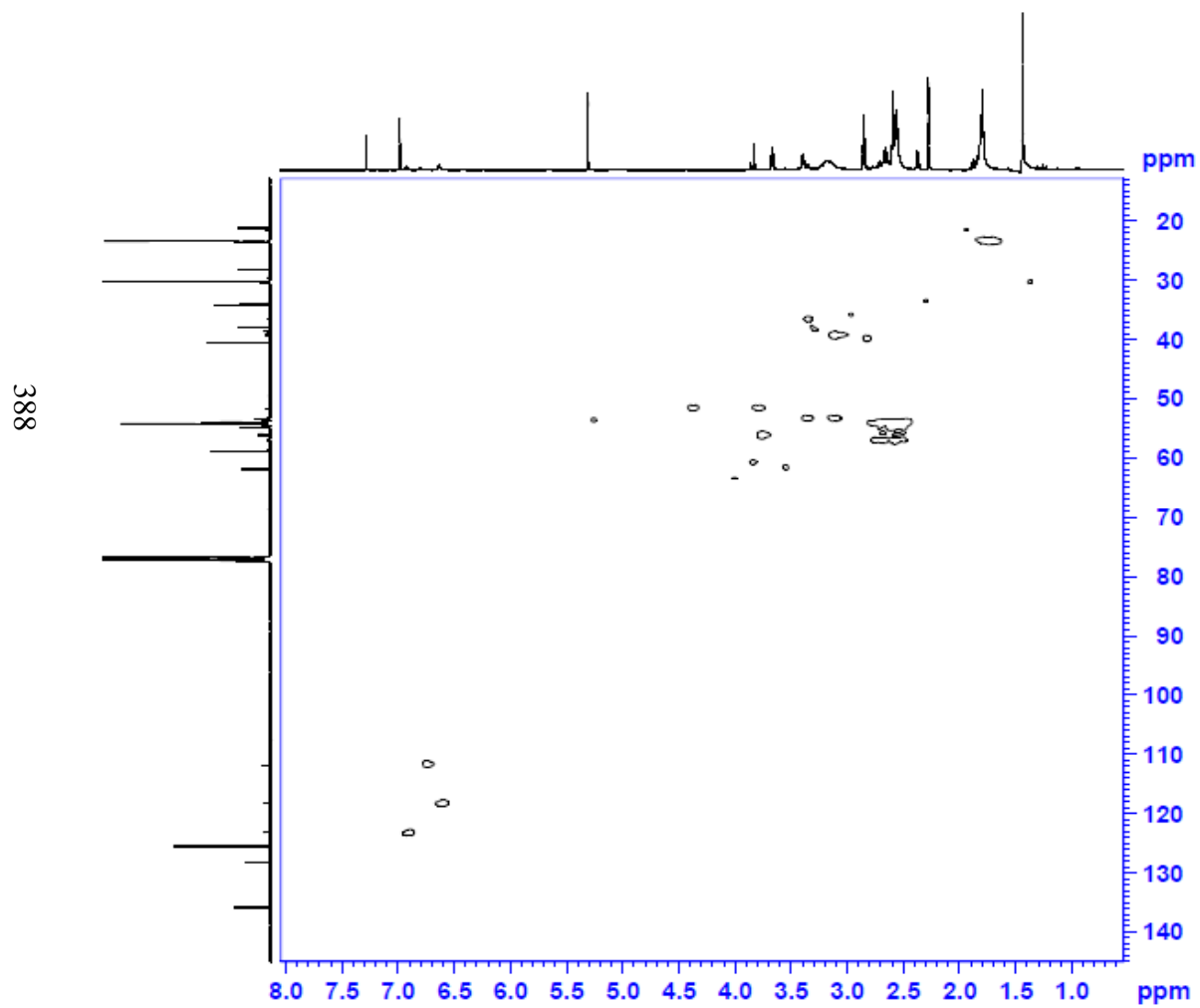
386



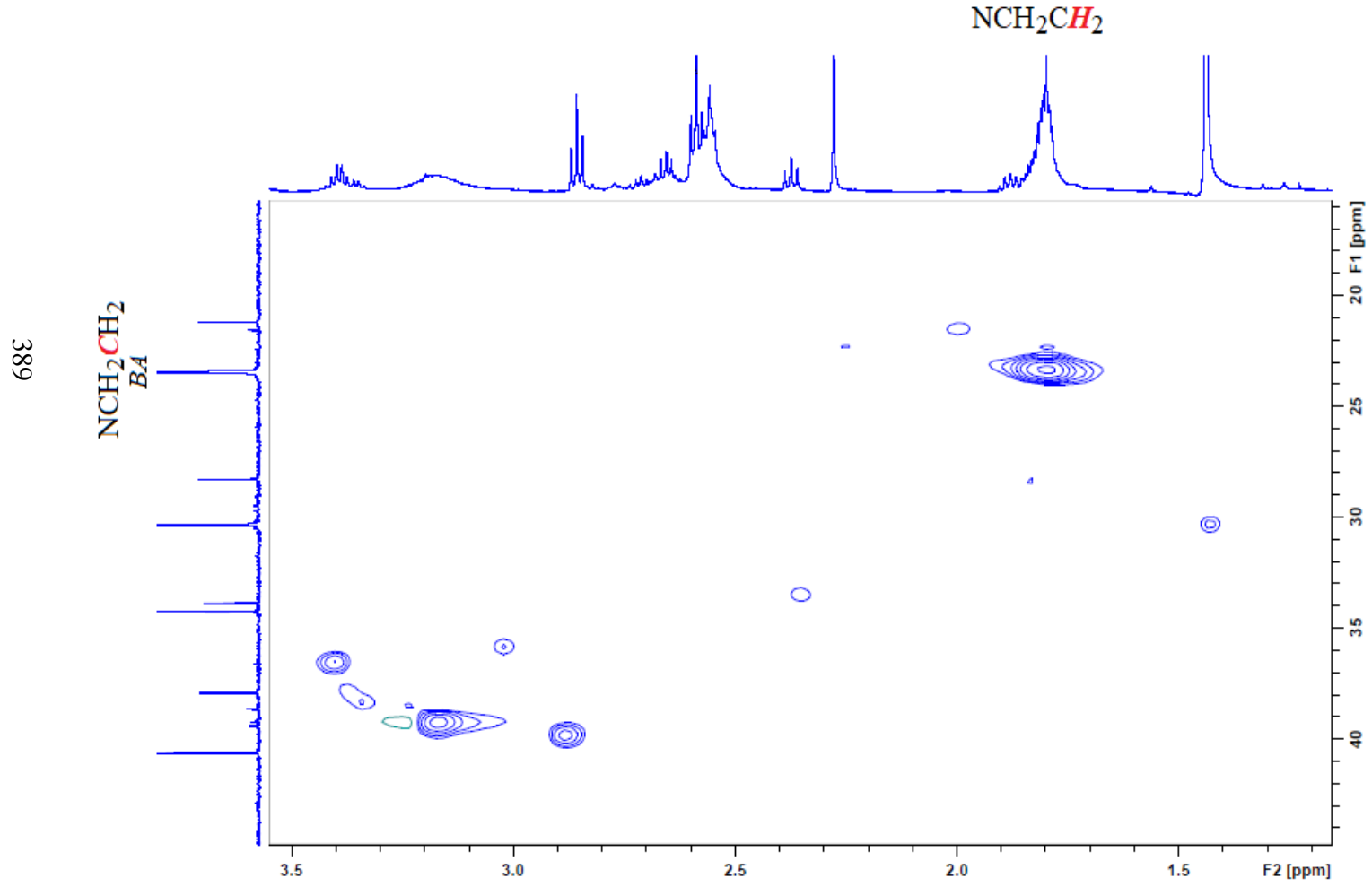
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)
Bileşik (6a)'nın açılmış HSQC spektrumu



EK 6 HSQC Spektrumları
Bileşik (6c)'nin HSQC spektrumu

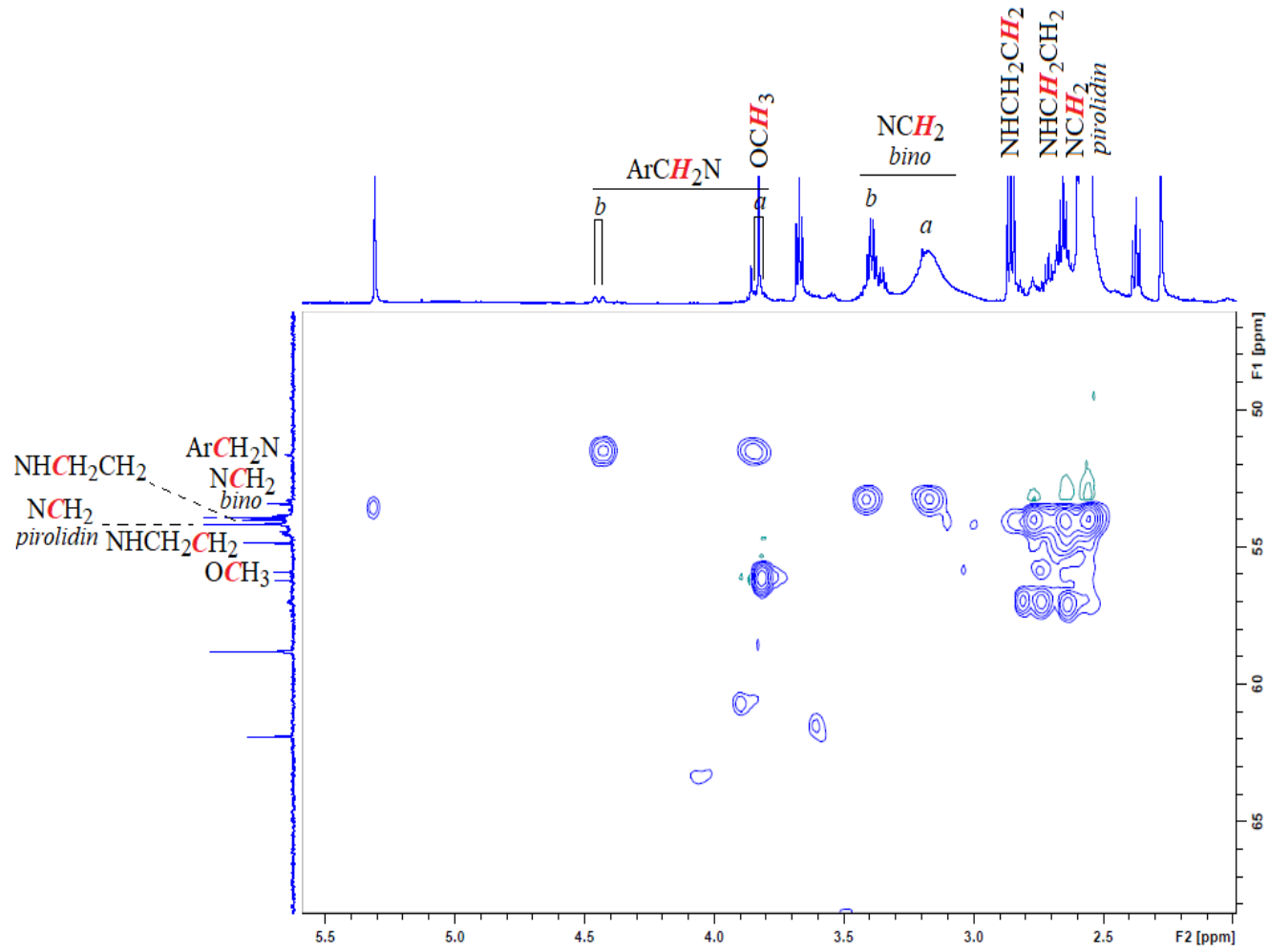


EK 6 HSQC Spektrumları (devam)
Bileşik (6c)'nin açılmış HSQC spektrumu

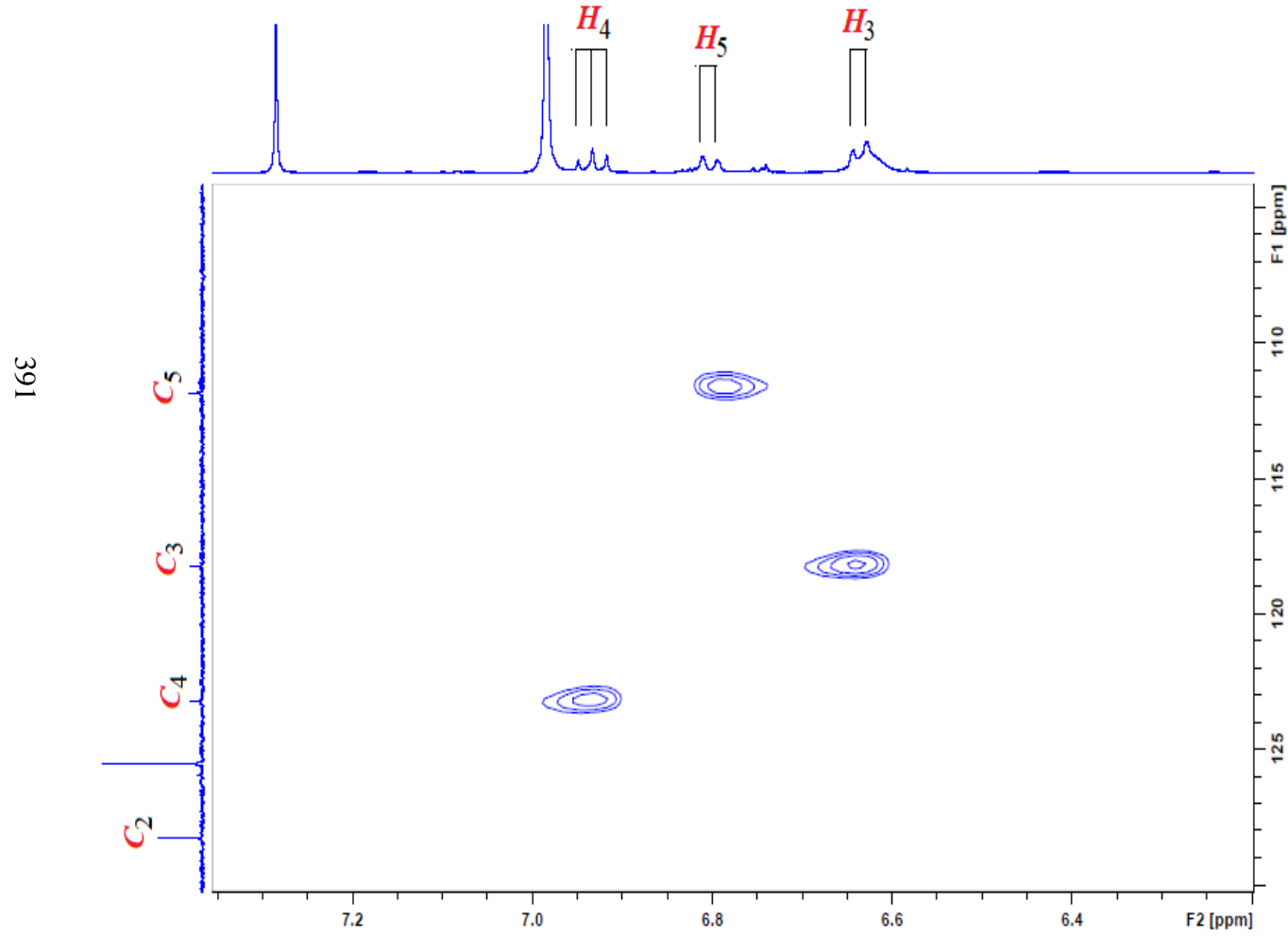


EK 6 HSQC Spektrumları (devam)
Bileşik (6c)'nin açılmış HSQC spektrumu

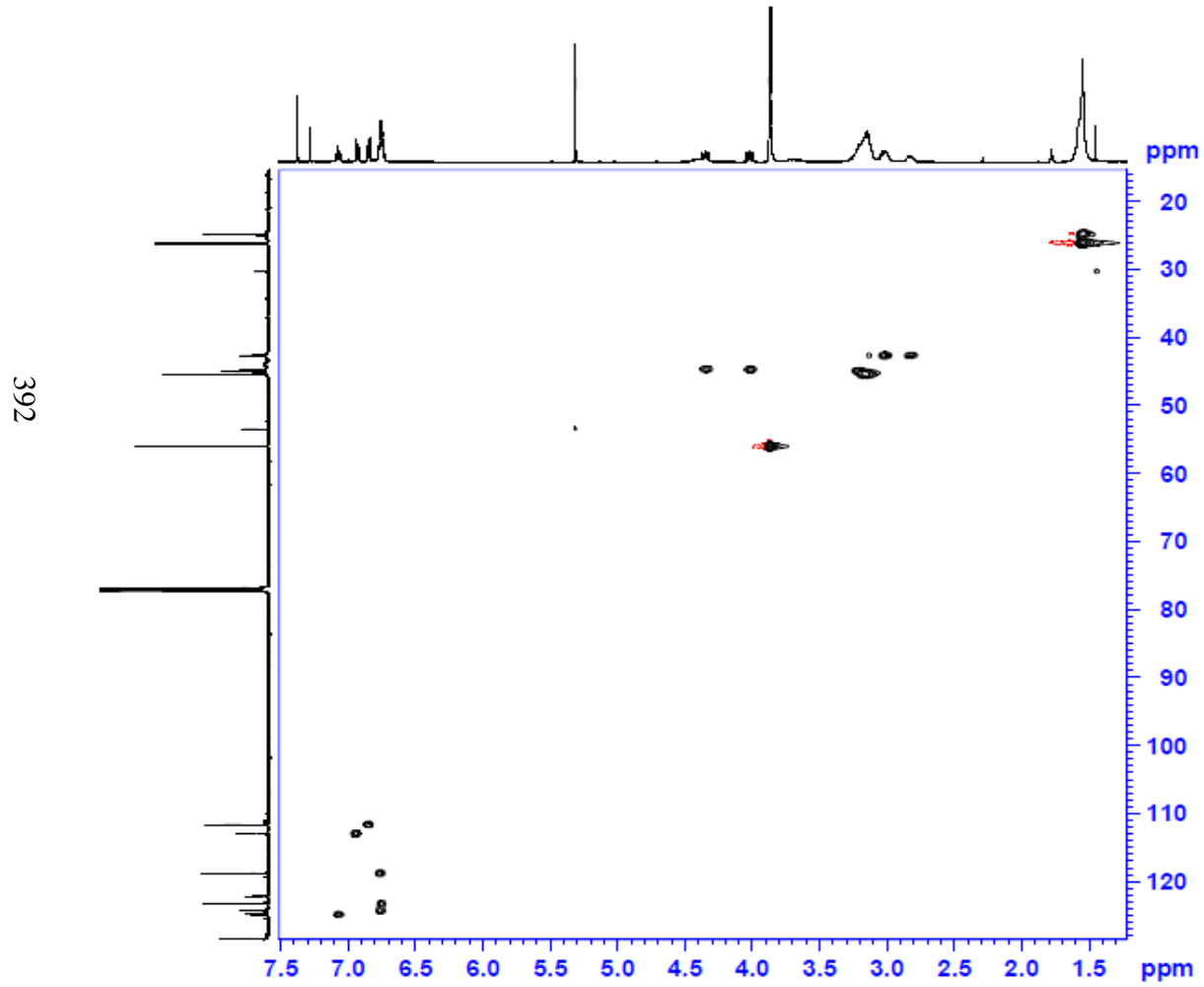
390



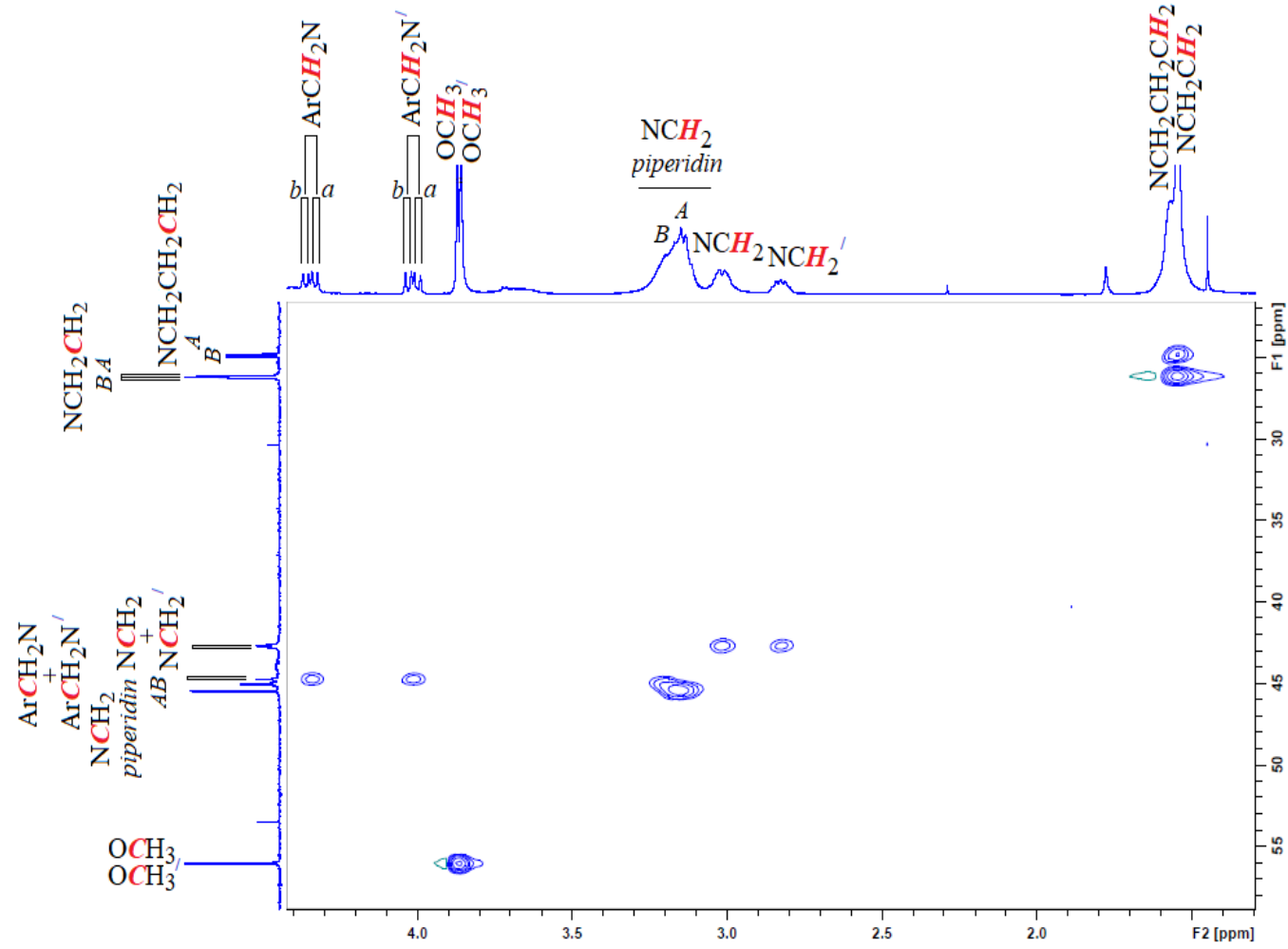
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)
Bileşik (6c)'nin açılmış HSQC spektrumu



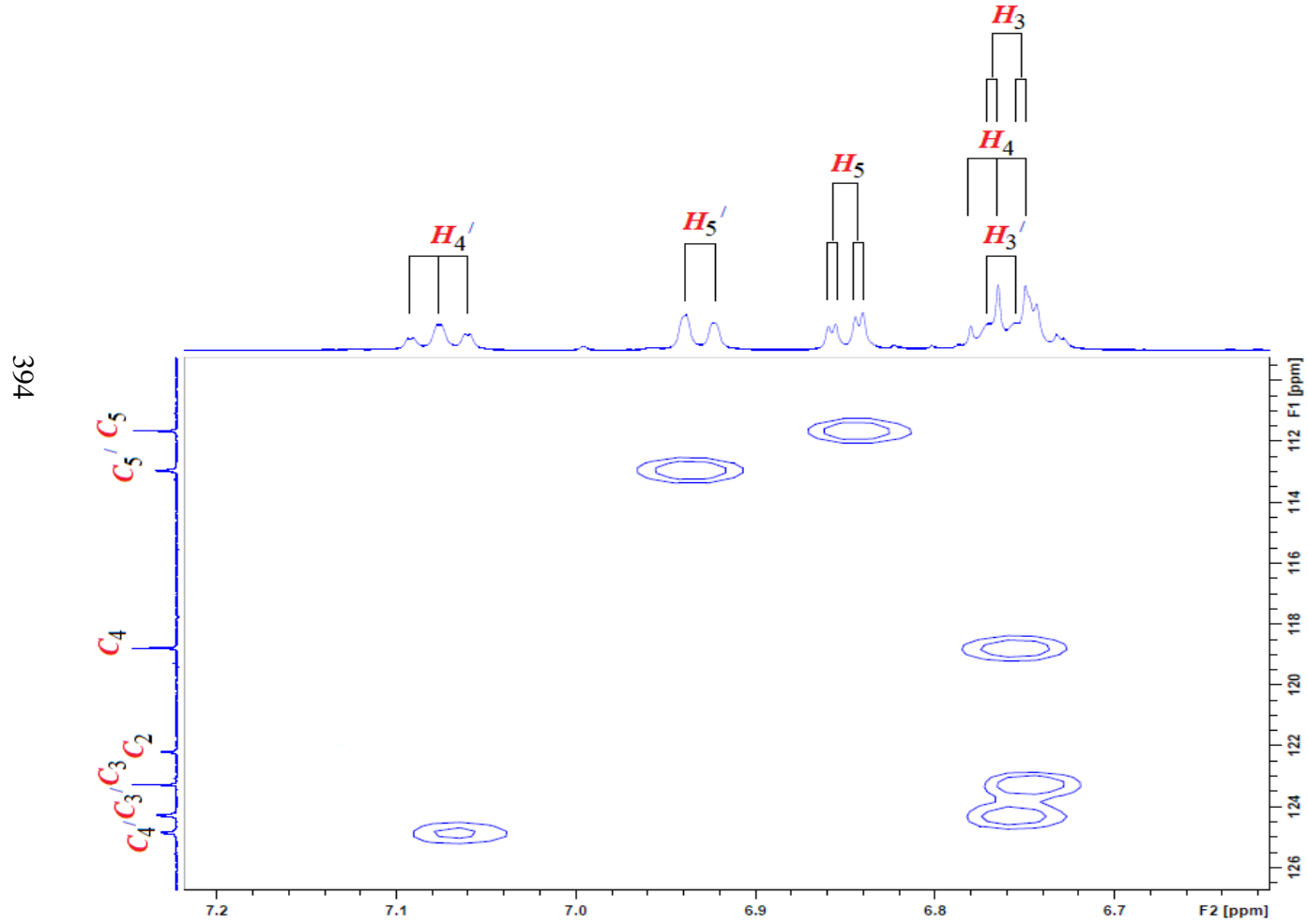
EK 6 HSQC Spektrumları
Bileşik (7b)'nin HSQC spektrumu



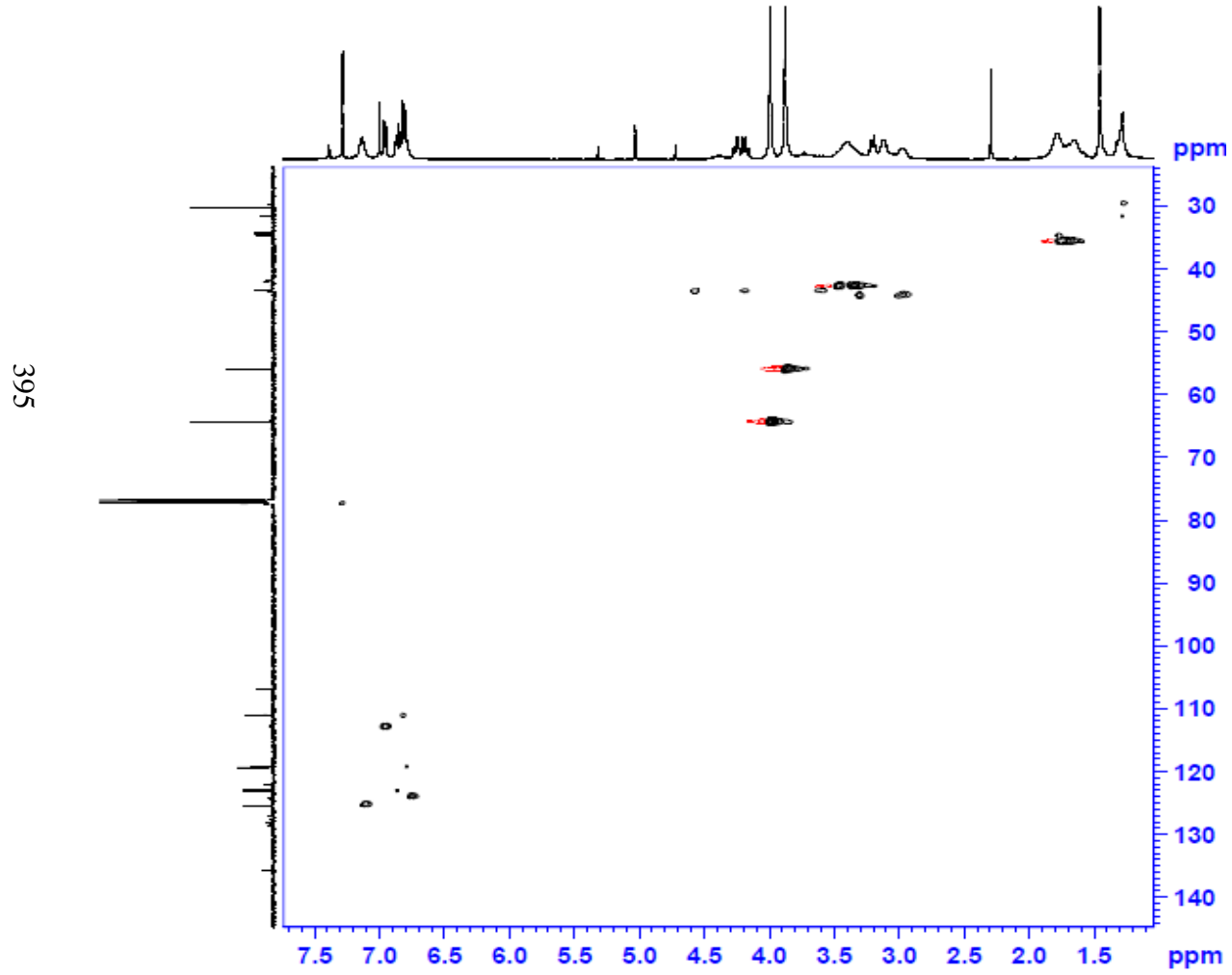
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)
Bileşik (7b)'nin açılmış HSQC spektrumu



EK 6 HSQC Spektrumları (devam)
Bileşik (7b)'nin açılmış HSQC spektrumu

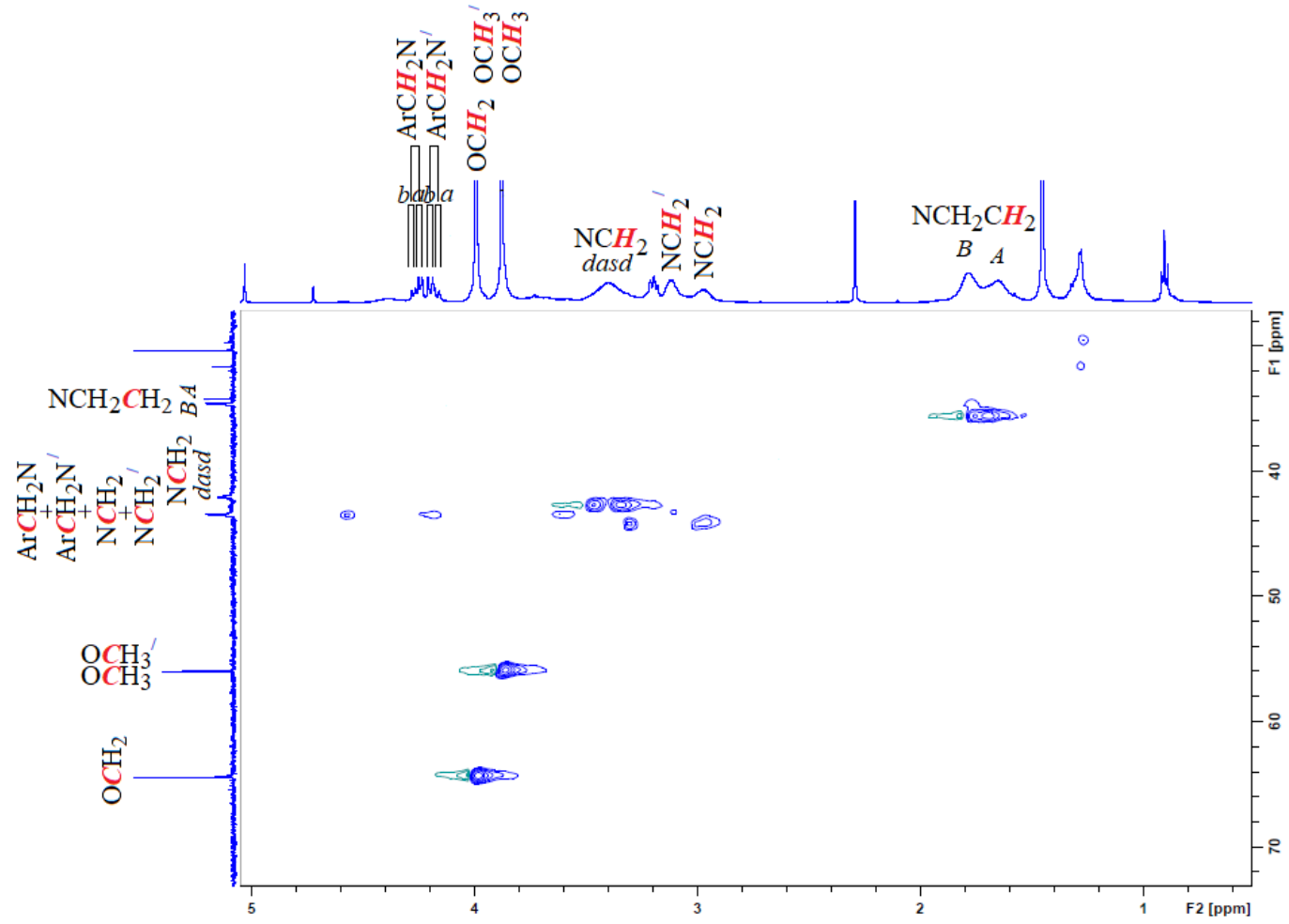


EK 6 HSQC Spektrumları
Bileşik (7c)'nin HSQC spektrumu

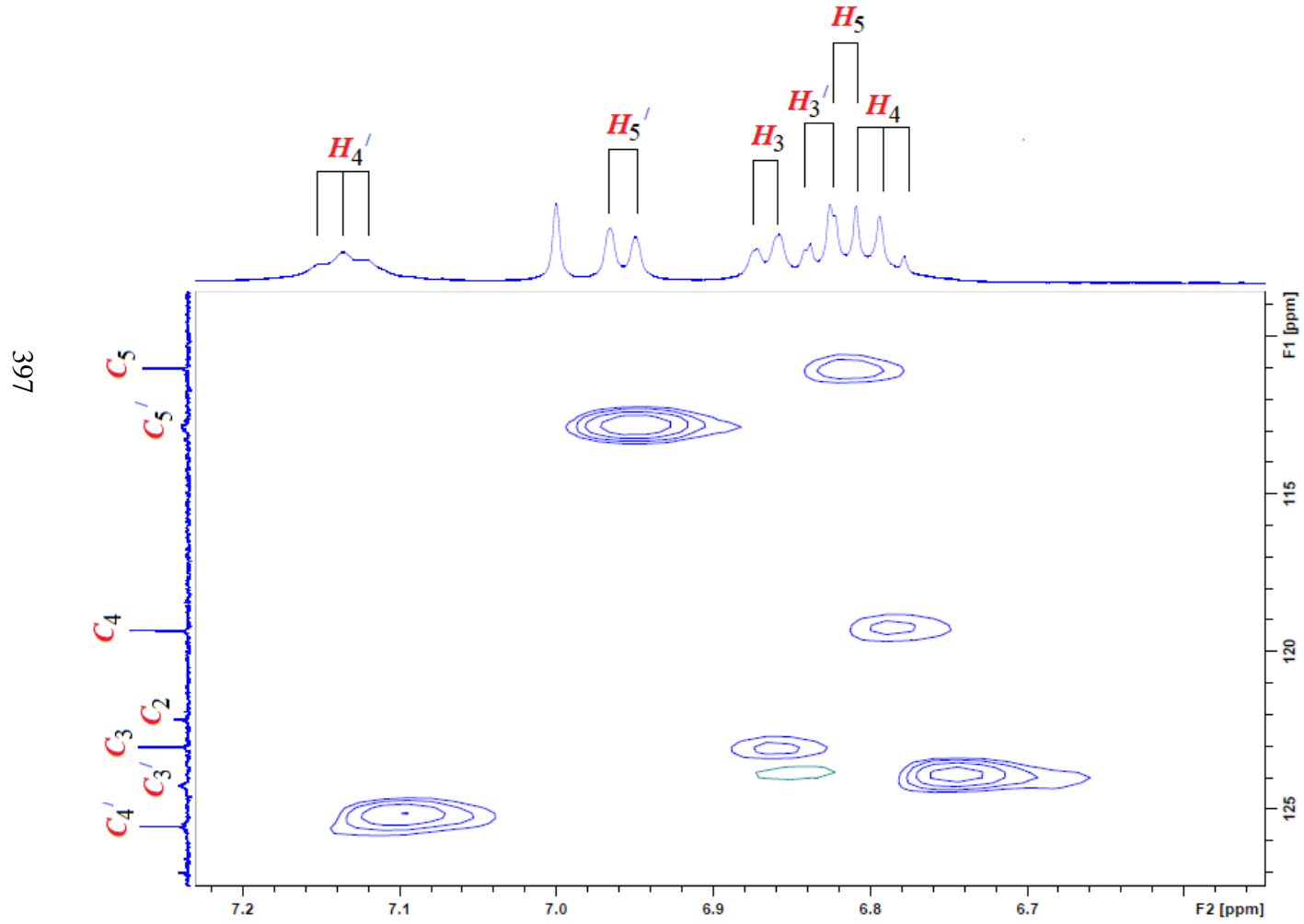


EK 6 HSQC Spektrumları (devam)
 Bileşik (7c)'nin açılmış HSQC spektrumu

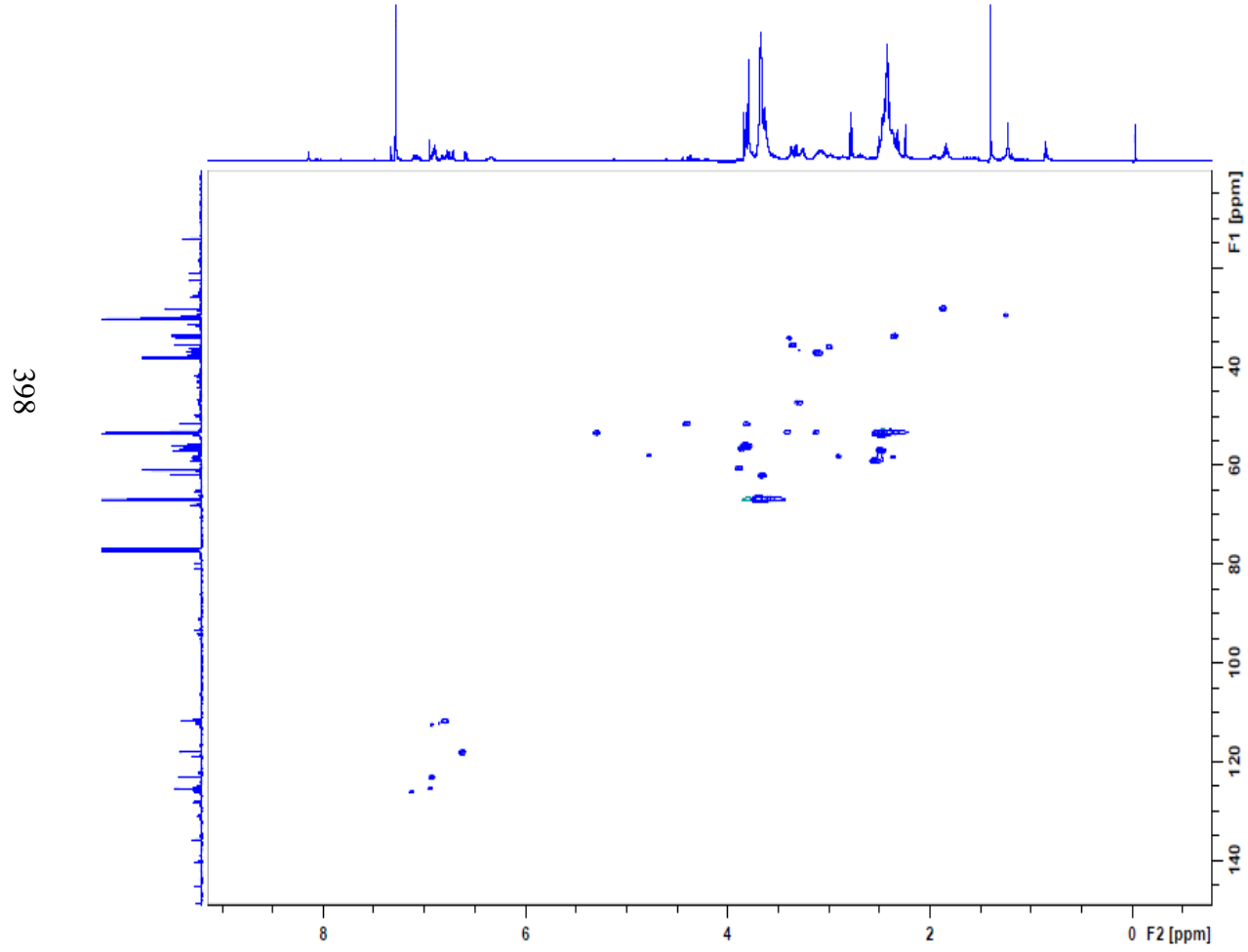
396



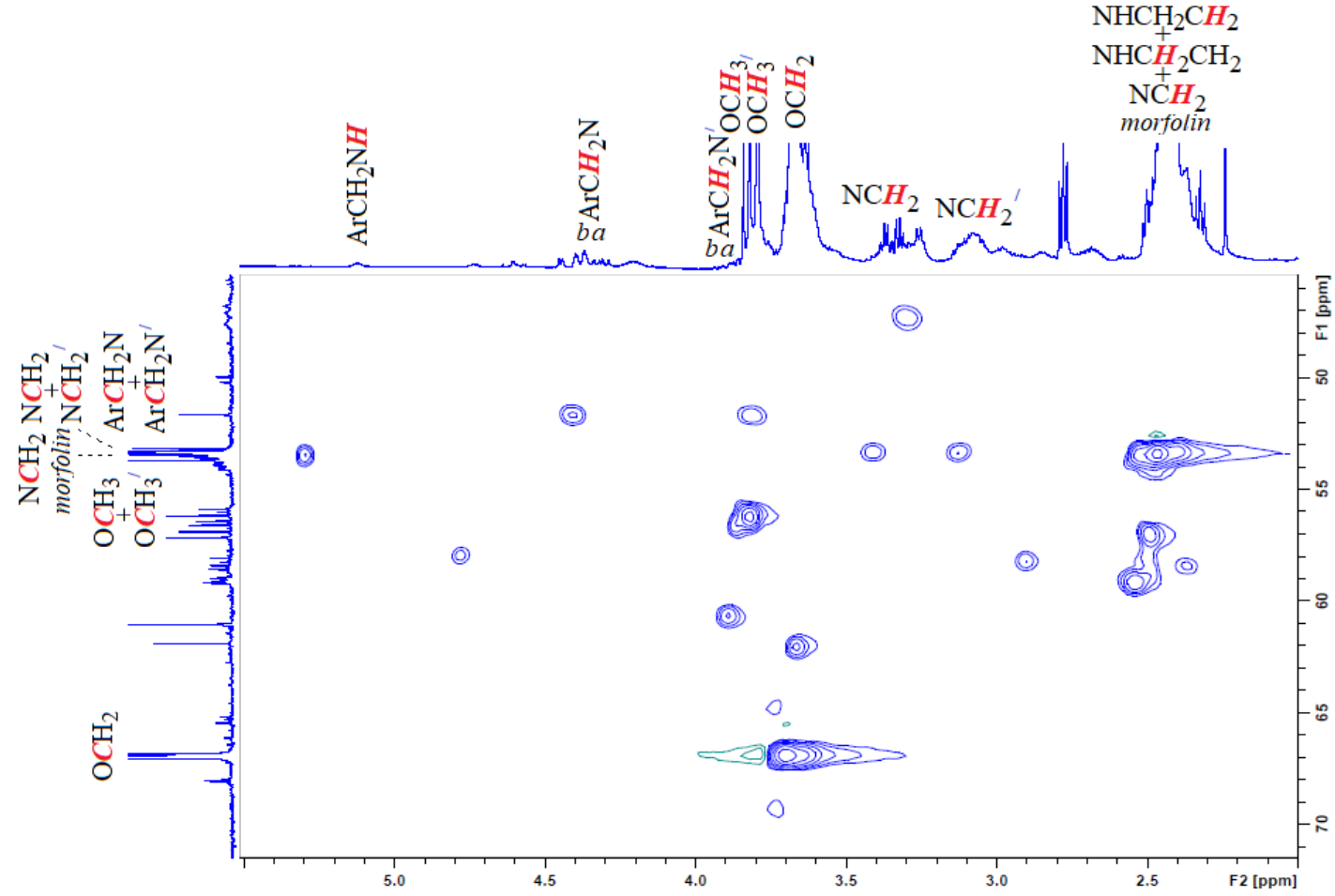
EK 6 HSQC Spektrumları (devam)
Bileşik (7c)'nin açılmış HSQC spektrumu



EK 6 HSQC Spektrumları (devam)
Bileşik (7e)'nin HSQC spektrumu



EK 6 HSQC Spektrumları (devam)
Bileşik (7e)'nin açılmış HSQC spektrumu



EK 6 HSQC Spektrumları (devam)
Bileşik (7e)'nin açılmış HSQC spektrumu

